

令和 3 年 6 月 12 日現在

機関番号：32601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K20976

研究課題名(和文) 遅延方程式により定式化される感染症モデルの数理解析：免疫減衰と不安定性

研究課題名(英文) Mathematical analysis of epidemic models formulated by delay equations: loss of immunity and instability

研究代表者

中田 行彦 (Nakata, Yukihiko)

青山学院大学・理工学部・准教授

研究者番号：30741061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：時間遅れをもつ感染症の数理解析によって、個体の免疫低下や増強が引き起こす感染症の流行動態について知見を得た。簡素な数理解析モデルを用いて、個体の感受性変化や異質性が、時間遅れの流行現象を引き起こすことを示した。また免疫の低下と増強を取り入れた感染症数理解析モデルを積分方程式によって定式化し、平衡点の唯一性に対する十分条件を得た。さらに、小児感染症の周期性を説明した時間遅れをもつ微分方程式から得られた時間遅れをもつロジスティック方程式に対して、初めて楕円関数を用いて表される周期2の解の存在を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染症問題への取り組みは現代社会における喫緊の課題である。感染症の流行現象は、多くの要素の相互作用による、マルチスケールで非線形な現象であり、その理解や制御において、数理解析モデルが果たす役割は大きい。感染症流行のメカニズムの説明においては、現象をミクロな個体レベルから構造的に人口動態を記述した構造化個体群モデルの活用が重要であり、このようなモデルの定式化から、時間遅れをもつ微分方程式など、現代においても解析が困難な方程式が現れる。これらの方程式に対する数学的な問題は、現象理解における課題でもあり、数理解析モデルの性質を明らかにすることは、現象理解に大きな役割を果たすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Analyzing delay models of epidemic models, we have obtained insight into disease transmission dynamics caused by loss of immunity and boosting of immunity of individuals. Using a simple mathematical model, we show that heterogeneity of susceptible individuals can cause an epidemic outbreak with time delays (delayed outbreak). We also formulate a mathematical model that incorporates decline and boosting of immunity using a Volterra type integral equation, and obtain a sufficient condition for the uniqueness of the equilibrium. Furthermore, for a logistic equation with time delay, which is derived from an epidemic model that explain periodicity of a childhood infectious disease, we show the existence of a period-2 solution expressed by Jacobi elliptic functions.

研究分野：応用数学

キーワード：時間遅れをもつ微分方程式 感染症の数理解析モデル 周期解 構造化個体群モデル 特性方程式 安定性 免疫

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

従来の数理生物学や理論生物学においては、少数のパラメータを持つ常微分方程式や差分方程式によって定式化される数理モデルの定性的性質を調べ、対象とする現象の本質的・原理的側面を理解する試みが行われてきた。感染症流行のメカニズムの説明や公衆衛生政策における課題への応用においては、個体レベルから構成的に人口集団における現象を記述したモデリングやその解析が重要である。

多くの感染症において、感染によって獲得された免疫が、時間とともに減衰・消失することが近年報告されている。人口集団における感染流行のダイナミクスは複雑な非線形現象であり、その理解には、数理モデルおよびコンピューターシミュレーションの活用は不可欠である。個体の免疫減衰を組み込んだ感染症モデルは、免疫減衰を考慮しないモデルと比べ、モデルの理解はいまでも不十分であると考えられる。

報告者は、これまでの研究結果から、個体の感染性変化や待機時間(感染期間や免疫保持期間)の分布関数が特徴づけるフィードバックとダイナミクスの関係を明らかにすることが、感染症ダイナミクスの理解において重要であると考えている。常微分方程式でモデル化される現象はしばしば、限定的な状況を仮定していることが多く、実際に観察される現象を十分に記述できていないことも考えられる。このような課題に対して、構造化個体群モデルや時間遅れをもつ微分方程式によって、感染期間や免疫保持期間の指数分布を仮定しないような一般的なモデリングが容易となっている。

個体の免疫の低下を考慮した感染症数理モデルは、その解挙動の定性的理解が限定的で、数理解析の難しさから研究結果も少ない。本研究によって、免疫減衰を考慮した感染症数理モデルの性質を明らかにする。

2. 研究の目的

報告者は個体の免疫減衰と再感染を考慮した感染症数理モデルの定式化、解の漸近挙動と安定性の解析を行う。本研究の過程において、感染症の数理モデルの解析で不足している数学的手法を整備・開発することも大きな目的である。報告者は、特性方程式の解析により、正の定常解に関する詳細な(不)安定性解析を行い、安定性に関する方程式クラスの特徴づけを行う。数理モデルの固有値解析にとどまらず、これまでに報告者が得てきた大域安定性結果の改善や、周期解の存在性について構成的な証明を与えることで、免疫減衰を考慮した数理モデルの挙動について細やかな理解を目指す。

数理モデルは時間遅れをもつ非線形な微分方程式と積分方程式の系を用いて記述され、現実的な生物学的仮定のもとで、個体群動態を統一的に記述し、従来の数理モデルを特別な場合として含む。報告者は、無限次元力学系理論や関数微分方程式論を用いて、線形化方程式の固有値解析や非線形方程式の漸近挙動(定常解・周期解の安定性や吸引性など)を解析する。感染症の流行動態において、個体の免疫低下や増強が引き起こす感染症の流行動態を明らかにすることで、数理解析結果を理論疫学における知見に応用する。特に、個体の免疫低下が引き起こす平衡点の不安定化と周期解の出現を理解することは本研究の目的である。

3. 研究の方法

免疫の低下を考慮する感染症の数理モデルでは、感染者や免疫保持者が時間の経過とともに、感受性保持者のコンパートメントへと戻ることによって、時間遅れを伴うフィードバックが形成される。個体間の異質性を考慮した数理モデルは偏微分方程式や時間遅れをもつ微分方程式によって定式化されるが、現在でもその数学解析は困難であり、このような時間遅れをもつ方程式は本研究で考察する数理モデルの特徴である。

報告者はモデル方程式の線形化から、(感染症が蔓延している状態を示す)内部定常解の安定性を特徴づける特性方程式を導出した。特性方程式は、複数の積分項を含む非線形な超越方程式であり、直接的な解法が存在せず、その解析が非常に困難である。報告者は、特別な場合において、平衡点の安定性を特徴づける特性方程式について解析を行い、平衡点の不安定化が起こるパラメータの条件や平衡点の不安定化によって出現する周期解の周期について詳しく理解する。特に平衡点の不安定化条件を、感染史のパラメータによって解釈する。

また報告者は、(Aron 1988, Inaba 2012)で考察された、免疫減衰と増強(ブースティング)を取り入れたマラリア感染症モデルに対して、積分方程式を用いた定式化を行っている。積分方程式による定式化によって、個体間の免疫保持期間の分布などの異質性をモデルの構成材料として取り扱うことが可能である。この数理モデルの定常解の存在性は、ある超越方程式の正の実根を探索する問題へと帰着される。このような方程式の正の実根の存在性を考察することによ

て、申請者は、定常解の唯一性を保証する十分条件や後退分岐が起きる条件の定式化を行う。また免疫の低下や増強が引き起こす感染症の流行動態の理解のために、(Katriel 2010)で考察された大変簡素な数理モデルについて研究を行う。

4. 研究成果

本研究で、報告者は、感染個体の免疫の低下や増強を考慮した感染症数理モデルの数理解析、並びに関連する時間遅れをもつ微分方程式の解析を行った。適当な人口集団で感染症の流行が起こると、個体レベルでは疾患状態や抗体レベルが変化する。人口集団における感染症流行のダイナミクスはマルチスケールで複雑な非線形現象であり、その理解には、数理モデルおよびコンピュータシミュレーションの活用は不可欠である。

(1) 申請者は、共同研究者の大森亮介氏(北海道大学)と(Katriel 2010)の論文で考えられた再感染モデルを元にしたモデルから、個体の感受性の変化や異質性が、これまで知られていなかった感染症の流行ダイナミクスを引き起こすことを発見している。感染から回復した個体が、感染者と接触した場合に、再感染または免疫増強が起こるという数理モデルでは、基本再生産数が1を下回っている場合でも、個体の再感染によって、感染症の流行が起こり得る(図1)。また、感受性が異なる2種の感受性個体群をもつ数理モデルにおいて同様の流行現象が見られることを確認し、感染症が流行するための条件の定式化を行った。

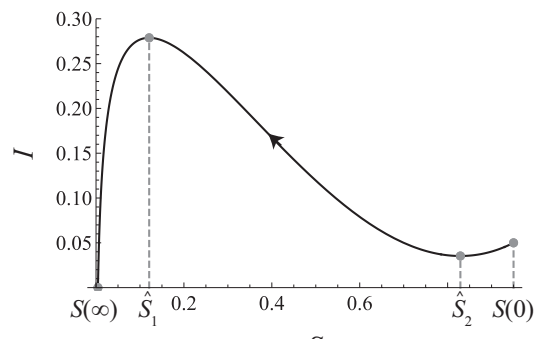


図1 時間遅れの流行現象

(2) 申請者は、共同研究者のYang Liu氏(東北師範大学)と(Aron 1988, Inaba 2012)で提案された、免疫の低下と増強を取り入れた感染症数理モデルを積分方程式によって定式化を行った。このモデルがもつ平衡点の数はこれまで明らかでなかったが、本研究によって、平衡点の唯一性に対する十分条件を得た。

(3) 申請者は、小児感染症の周期性を説明した時間遅れをもつ微分方程式の周期解についても研究を行った。ここでは、感染症の数理モデルから、ある種のパラメータ極限を考えることによって、得られたロジスティック形の非線形性をもつ分布型遅延微分方程式について考えた。報告者は、この方程式に対して、楕円関数を用いて表される周期2の解の存在を明らかにした(図2)。証明のアイデアは、(Kaplan and Yorke 1974)の手法を、分布型の遅延微分方程式に一般化することである。申請者は、分布型遅延微分方程式の周期解をもつ常微分方程式が構成できることに着目し、このような周期解の存在を調べた手法は、他の非線形性をもつ時間遅れをもつ微分方程式に対しても適用できることを明らかにしている。特に、三角関数の非線形性をもつ分布型の遅延微分方程式は、非線形の振り子の運動方程式を用いて周期解を見つけることが可能であることがわかり、論文にまとめた。本研究から得られた結果は現在も発展中である。

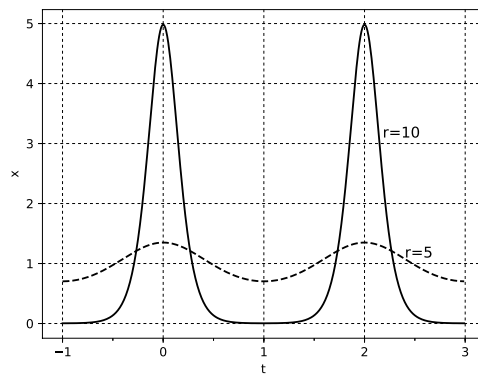


図2 遅延微分方程式の周期2の解

参考文献

(Aron 1988) J.L. Aron, Dynamics of acquired immunity boosted by exposure to infection. *Math. Biosci.*, 64(2) (1983) pp. 249–259
(Inaba 2017) H. Inaba, *Age-Structured Population Dynamics in Demography and Epidemiology*. Springer (2017)
(Kaplan and Yorke 1974) J.L. Kaplan, J.A. Yorke, Ordinary differential equations which yield periodic solutions of differential delay equations. *J. Math. Anal. Appl.*, 48, (1974) pp. 317–324
(Katriel 2010) G. Katriel, Epidemics with partial immunity to reinfection. *Math. Biosci.*, 228(2) (2010) pp. 153–159

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 L. Yang, Y. Nakata	4. 巻 Special issue
2. 論文標題 Note on the uniqueness of an endemic equilibrium of an epidemic model with boosting of immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Systems	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/S0218339021400076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Y. Nakata, R. Omori	4. 巻 13
2. 論文標題 Epidemic dynamics with a time-varying susceptibility due to repeated infections	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Dynamics	6. 最初と最後の頁 567~585
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/17513758.2019.1643043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Y. Nakata	4. 巻 14
2. 論文標題 Existence of a period two solution of a delay differential equation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Discrete & Continuous Dynamical Systems - S	6. 最初と最後の頁 1103~1110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3934/dcdss.2020392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 I. Gyori, Y. Nakata, G. Rost	4. 巻 17
2. 論文標題 Unbounded and blow-up solutions for a delay logistic equation with positive feedback	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Communications on Pure & Applied Analysis	6. 最初と最後の頁 2845~2854
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3934/cpaa.2018134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Nakata	4. 巻 32
2. 論文標題 An explicit periodic solution of a delay differential equation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dynamics and Differential Equations	6. 最初と最後の頁 163 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10884-018-9681-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Nakata, R. Omori	4. 巻 16
2. 論文標題 The change of susceptibility following infection can induce failure to predict outbreak potential by R_0	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mathematical Biosciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 813 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/mbe.2019038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ph. Getto, M. Gyllenberg, Y. Nakata, F. Scarabel	4. 巻 79
2. 論文標題 Stability analysis of a state-dependent delay differential equation for cell maturation: analytical and numerical methods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 281 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-019-01357-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Nakata, G. Rost	4. 巻 31
2. 論文標題 Global stability of an SIS epidemic model with a finite infectious period	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Differential Integral Equations	6. 最初と最後の頁 161-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 M. Sekiguchi, E. Ishiwata, Y. Nakata	4. 巻 15
2. 論文標題 Dynamics of an ultra-discrete SIR epidemic model with time delay	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mathematical Biosciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 653 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/mbe.2018029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Sekiguchi, E. Ishiwata, Y. Nakata	4. 巻 2017
2. 論文標題 Convergence of a logistic type ultradiscrete model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Discrete Dynamics in Nature and Society	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/7893049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Nakata	4. 巻 78
2. 論文標題 Note on stability conditions for structured population dynamics models	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14232/ejqtde.2016.1.78	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Period two solutions of distributed delay differential equations
3. 学会等名 11th Colloquium on the Qualitative Theory of Differential Equations (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Nakata, R. Omori, L. Yang
2. 発表標題 Stability analysis of an epidemic model with boosting of immunity
3. 学会等名 The fifth conference on computational and mathematical population dynamics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田行彦
2. 発表標題 分布型の時間遅れをもつ微分方程式の周期解について
3. 学会等名 日本数学会 2019年度秋季総合分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Period two solutions of distributed delay differential equations
3. 学会等名 Equadiff 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田行彦, 大森亮介, L. Yang
2. 発表標題 免疫減衰をもつ感染症数理モデルにおける周期流行
3. 学会等名 日本応用数理学会2019年度年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田行彦
2. 発表標題 分布型の時間遅れをもつ微分方程式の対称的な周期解について
3. 学会等名 北陸応用数理研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Periodic solutions of a delay differential equation.
3. 学会等名 The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, Taipei (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中田行彦
2. 発表標題 ある遅延微分方程式の陽的な周期解について
3. 学会等名 日本応用数理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中田行彦
2. 発表標題 ある遅延微分方程式の陽的な周期解について
3. 学会等名 日本数学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Period two solutions of a class of delay differential equations.
3. 学会等名 常微分方程式の定性的理論および数理モデル研究への応用, 京都大学数理解析研究所 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukihiko Nakata
2. 発表標題 Delay Equations for Epidemic Models with Waning Immunity
3. 学会等名 SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中田行彦
2. 発表標題 Delay Equations for Reinfection Dynamic
3. 学会等名 日本数学会2017年度秋季総合分科会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中田行彦
2. 発表標題 Infection and reinfection dynamics in a heterogeneous susceptible population
3. 学会等名 第14回「生物数学の理論とその応用」- 構造化個体群モデルとその応用-
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Stability of a logistic equation with multiple delays
3. 学会等名 The 22nd International Conference on Difference Equations and Applications (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Epidemic models for delay equations
3. 学会等名 JSMB2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Epidemic models for delay equations
3. 学会等名 RIMS研究集会 常微分方程式の定性的理論とその周辺 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Epidemic Models with Waning Immunity
3. 学会等名 China-Japan Joint Workshop on Mathematics & Statistics (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Y. Nakata
2. 発表標題 Epidemic models with waning immunity
3. 学会等名 International Conference for the 70th Anniversary of Korean Mathematical Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://www.math.aoyama.ac.jp/~ynakata>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ハンガリー	University of Szeged	University of Pannonia		
ドイツ	TU Dresden			
フィンランド	University of Helsinki			
カナダ	York University			
イタリア	University of Udine			