

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2009

課題番号：18540122

研究課題名（和文） 感染症の動態を記述する微分方程式系の定性理論

研究課題名（英文） Qualitative theory of differential equations describing dynamics of infectious disease

研究代表者

佐々木 徹 (SASAKI TORU)

岡山大学・大学院環境学研究科・准教授

研究者番号：20260664

研究成果の概要（和文）：体内における感染症動態を記述する微分方程式モデルのいくつかについて、その定性的な性質を明らかにした。ここではウイルスとそのターゲットとなる細胞、感染細胞、免疫の相互作用を記述するいくつかのモデルに対して、内部平衡点（感染が成立している定常状態）の、ある条件下での大域安定性を証明した。また、関連する研究として体内の免疫機能の数理モデルの研究を行い、自己免疫疾患を記述する微分方程式系の定性的な性質を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We obtained some results on qualitative properties of differential equation models describing the dynamics of infectious agents in a host. Here we dealt with the interaction among viruses, target cells, infected cells, and immunity. We showed for some models that the interior equilibrium, which corresponds to the infected state, is, under some conditions, globally asymptotically stable. In this connection, we considered some mathematical models of immunity, and established some properties of systems of differential equations describing autoimmunity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	800,000	0	800,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	2,300,000	450,000	2,750,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：応用数学、微分方程式、関数方程式、感染症

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 体内レベルの感染症モデルは、HIV のモデルを中心に、特に海外において、盛んに研究されている。特に影響力がある研究として、

M. A. Nowak and C. R. M. Bangham (1996) が挙げられる。Liu (1997) は、数式処理ソフトウェアを利用し、Nowak 等のモデルの内

部平衡点の安定性を証明した。我々は、Akiko Murase, Toru Sasaki, and Tsuyoshi Kajiwara (2005) で、マラリアのモデルのひとつに対して、Liu の方法を適用して、内部平衡点の安定性を示した。また、この結果をさら Tsuyoshi Kajiwara and Toru Sasaki (2004) において、コンピュータを利用しない証明を与えた。

(2) 社会レベルの感染症モデルでは、局地的な感染防御の効果を考える。これは、Toru Sasaki (2004) が、おそらく最初の研究と思われる。まだ、一番解析しやすい SIS モデルに対する結果しか得られていないが、ベクターが介在する感染症の防除に関して有用な応用が期待される。なお、生態学においては、関係する問題として、空間構造の生態系ダイナミクスへの影響の研究が多数なされている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、感染症の動態を記述する微分方程式系の定性的性質を調べることである。ここで扱う感染症に関する問題には、ふたつのレベルのものがある。ひとつは、体内レベルとも言うべきもので、体内において病原体やそれに対抗する免疫細胞の数がどのように推移していくのかという問題である。もうひとつは社会レベルのもので、ある集団内の感染者数が時間経過によってどのように変化していくのか、あるいは、ある地域における感染者の分布がどのように推移していくのかといった問題である。これらふたつのモデルは、式の形には似ている部分があるが、相互の作用の仕方に違いがあり、その違いのゆえに統一的に扱うのは難しい。しかし、一方の解析手法が他方の解析の参考になる。また、相互作用の違いにより、解のダイナミクスに

どのような違いが現れるかは、体系的に整理できるのではないかと考える。以上の観点から、本研究計画ではこれらのふたつのレベルの両方を研究対象とする。

## 3. 研究の方法

(1) 感染症の動態を記述する微分方程式系の定性解析において、基本となるのは、平衡点の安定性解析である。

① 局所漸近安定性解析の基本は、

Routh-Hurwitz の判定法によるものである。Liu (1997) は、Routh-Hurwitz の判定法に独自のテクニックを加えて、Nowak-Bangham の HIV モデルに対する解析に応用した。この Liu の方法では、数式処理ソフトウェアが有効に活用されており、数学の証明に数式処理ソフトウェアを有効に利用した実例の一つとなっている。この Liu の方法が、他のモデルにおける平衡点の局所漸近安定性の証明に適用出来る事が期待できる。また、この方法により、数式処理ソフトウェアを利用した証明が得られた場合に、その証明を詳細に検討することにより、計算機を使わない証明を得る可能性がある。

② 大域漸近安定性の証明の基本は、

Liapunov 関数を構成し、LaSalle の不変原理を用いるというものである。この方法は、古くから知られるものであるが、それぞれの場合において Liapunov 関数の候補を具体的に構成し、実際に Liapunov 関数となるかを検証する必要がある、少し前までは体内の感染症動態の解析への適用は難しいと見られていた。しかし、

A. Korobeinikov (2004) が、ウイルス動態の 3 変数基本モデルに対して Liapunov の構成に成功した。この Korobeinikov の方法は、他の多くのウイルス動態モデルへも適用できるものと期待されている。

- ③ Hopf 分岐が起こる条件に関しては、Liu (1994) の結果の適用が有効である。これは、Routh-Hurwitz 条件を利用するものであり、数式処理ソフトウェアの応用も考えられる。

(2) 社会レベルの感染症動態を記述するモデルでは偏微分方程式も扱う。ここでは、数値解析も有力な手段である。

#### 4. 研究成果

(1) 体内の感染症動態を記述する微分方程式について。

- ① ウイルス、ターゲット細胞、感染細胞、液性免疫の相互作用を記述する微分方程式に対して、その内部平衡点が常に大域漸近安定であることを証明した。なお、ここでは感染によりウイルスが細胞に吸収される効果は無視している。この結果は、ウイルス株が  $n$  種類ある場合に拡張が可能である。このことは、突然変異による感染力や毒性の変化を数理モデルで考察する際の数学的な基礎となる。
- ② 感染によるウイルスの細胞への吸収を考慮した場合において、ウイルス、ターゲット細胞、感染細胞、免疫の相互作用を記述する微分方程式に対して、ある条件の下でその内部平衡点が大域漸近安定であることを証明した。ここで仮定した条件は強いものであり、この条件がどの位弱められるかは、今後

研究する必要がある。なお、この結果は、液性免疫と細胞性免疫の両方のモデルに対して得られている。吸収の効果を検討したモデルの解析は難しく、特に細胞性免疫モデルでは内部平衡点の存在さえ明らかではない。したがって、この種のモデルを数理的に解析している研究者に対するインパクトはある程度あると考えられる。

- ③ 体内の感染症動態の基礎として、免疫作用を記述するふたつの数理モデルの解析を行った。それらのモデルの解析結果を用いて、自己免疫疾患に関する考察を行った。自己免疫疾患を数理モデルで考察する研究は国内、国外いずれにおいても少なく、特色ある研究であると考えられる。

(2) 社会レベルの感染症動態を記述する微分方程式について。

- ① 局所的な感染防除の効果を検討する研究では、残念ながら新しい結果を得ることが出来なかった。これに関しては今後も、常微分方程式系モデル、偏微分方程式系モデルに関する研究に加え、個体ベースモデルのシミュレーションを用いた研究も進める予定であり、ある程度の系統的な結果を得ることを目標としている。
- ② 社会レベルの感染症動態を考察することにより、病原体の毒性の進化を考察する研究においては、基本的な微分方程式系について解析を行った。ホスト集団のうち未感染者のみがロジスティック的に増加するようなモデルに関して、内部平衡点の大域安定性に対する結果を得ている。これに関しても、今後引き続き研究を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Toru Inoue, Tsuyoshi Kajiwara, and Toru Sasaki, Global stability of models of humoral immunity against multiple viral strains, Journal of Biological Dynamics, DOI: 10.1080/17513750903180275, 査読有
- ② Tsuyoshi Kajiwara and Toru Sasaki, Global stability of pathogen-immune dynamics with absorption, Journal of Biological Dynamics, DOI: 10.1080/17513750903051989, 査読有
- ③ Shingo Iwami, Yasuhiro Takeuchi, Yoshiharu Miura, Toru Sasaki and Tsuyoshi Kajiwara, Dynamical properties of autoimmune disease models: Tolerance, flare-up, dormancy, J. theor. Biol. 246 (2007) 646-659, 査読有
- ④ Toru Sasaki and Tsuyoshi Kajiwara, Global dynamics of B cells and anti-idiotypic B cells and its application to autoimmunity, Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics 24 No. 1 (2007) 105-118, 査読有

[学会発表] (計 17 件)

- ① 梶原毅、免疫数理モデルの安定性、日本数理生物学会年会、2009 年 9 月 9 日、東京
- ② 佐々木徹、感染症ダイナミクスの安定性解析、日本応用数理学会オーガナイズドセッション、2008 年 9 月 19 日、柏
- ③ Toru Sasaki, Mathematical models describing autoimmunity, International Symposium on Dynamical Systems Theory and Its Applications,

2007 年 3 月 14 日、浜松

- ④ Toru Sasaki, Global behavior of a B model incorporating autoimmunity, Japanese-Korean Joint Meeting for Mathematical Biology (第 16 回 日本数理生物学会大会)、2006 年 9 月 16 日、福岡

[図書] (計 2 件)

- ① 稲葉寿編著、培風館、感染症の数理モデル、2008 年、pp. 125-138
- ② 日本数理生物学会編集、共立出版、「数」の数理生物学、2008 年、pp. 92-100

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 徹 (SASAKI TORU)

岡山大学・大学院環境学研究科・准教授  
研究者番号：20260664

(2) 研究分担者

梶原 毅 (KAJIWARA TSUYOSHI)

岡山大学・大学院環境学研究科・教授  
研究者番号：50169447

(H20~H21: 連携研究者)

(3) 連携研究者