

平成 22 年 4 月 16 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007～2009
課題番号：19540116
研究課題名 (和文) 構造化個体群動態学の数学的理論とその感染症数理モデルへの応用に関する研究
研究課題名 (英文) Mathematical theory of structured population dynamics and its applications to mathematical models for infectious diseases
研究代表者
稲葉 寿 (INABA HISASHI)
東京大学・大学院数理科学研究科・准教授
研究者番号：80282531

研究成果の概要 (和文)：ヒト個体群における感染症流行現象を構造化個体群モデルによって定式化したうえで、その数理解析をおこなうとともに、感染症理論においてキーとなる基本概念である基本再生産数とその派生指標の数学的理論を発展させた。特に、ホスト人口の動態を考慮に入れたモデルによって人口成長下における感染症流行の基本再生産数の推定手法や成長率との関係を明らかにした。また状態別再生産数の概念を定式化して、発症者隔離による感染症根絶の条件を明らかにした。さらに変動環境下における年齢構造化人口の基本再生産数と感染人口のや内的成長率を決定する方法を示した。

研究成果の概要 (英文)：We formulated structured population dynamics models for infectious diseases to analyse their mathematical structures, and developed key ideas in mathematical epidemiology as the basic reproduction number and its derivatives. In particular, we have shown the estimation methods of the basic reproduction number and relations between the basic reproduction number and the host population growth based on an age-structured infectious disease dynamics model in a stable population. Moreover, we developed the state-reproduction number theory, by which we cleared the eradication condition by case isolation of symptomatic infecteds. Subsequently, we have shown a new approach to formulate the basic reproduction number and the intrinsic growth rate of infecteds in a heterogeneous environment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：数理人口学・数理生物学

科研費の分科・細目：数学・数学一般

キーワード：感染症、人口、数理モデル、基本再生産数、微分方程式

1. 研究開始当初の背景
集団生物学、遺伝学、生態学、人口学、疫学等の生物集団のダイナミクスを考察する学問領域においては、1980年代頃から単に集団レベルでの相互作用や個体群密度依存性などを超えて、性、年齢、サイズ、遺伝特性、空間配置や様々な生理学的な個体の異質性とその変動を考慮したより精密な個体群数理モデルの研究の必要性が認識されるようになった。構造化個体群ダイナミクス (structured population dynamics) の数学的理論は、こうした需要に応ずるために主に欧米の数学者、数理生物学者によって発展させられ、今日では生命系の数学的理論の基本的なツールとして確立されてきている。しかしながら内的構造をもつ個体群数理モデルの数学的に厳密な研究は我が国では非常に未発達であり、我が国からの貢献はまだ非常に少ない。構造化個体群ダイナミクスの基本方程式は一般に、個体の状態方程式および個体群レベルの相互作用と環境変数からのフィードバックを含む非線形発展方程式系として定式化される。このような方程式を扱うためには既存の数学的理論では十分ではない。そのため本研究課題においては、理論的な面においては構造化個体群モデルの数学的基礎およびモデリングの方法論を進展させるとともに、応用面では感染症流行モデルに焦点をあてて、人口学的モデルとの統合によってより現実性のあるモデルの構築と解析を進めることを意図した。応用の対象とした感染症数理モデルは数理生物学において長い研究の伝統があり、欧米諸国では感染症流行予防政策の理論的基礎として重視されている。しかしながらこの方面でも我が国からの貢献は極めて少ないのが現状であるが、過去 20 年間にエイズ、SARS、西ナイル熱等の新興感染症、結核や性病などの再

興感染症、および新型インフルエンザやマラリアなど世界的流行が強く懸念されているところであり、我が国においてもワクチン製造などの直接的医学的対策とともに、数理モデルによる流行抑止戦略策定への理論的貢献に対する期待はかつてないほど大きいものがある。内的構造を考慮した構造化個体群モデルの理論、その応用としての感染症数理モデルは、数学的理論の内発的発展の側面および数学の社会的貢献という側面の両面から今後発展がもっとも期待される重要な研究課題であろうと考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では人口や生物個体群のダイナミクスを微分方程式によりモデル化したうえで、関数解析的、力学系的手法を用いてその性質を調べる手法によって、個体レベルの異質性を反映した内的構造をもつ個体群の動的モデルを解析する数学的方法を進展させることを理論的目的とする。応用的観点からは、ヒト集団の人口レベルにおける感染症流行のダイナミクスをホスト人口の動態との関連のもとでモデル化して理論的解析をおこない、流行抑止と予測の観点から有用な知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

人口学的な年齢構造や感染年齢、滞在時間などのローカルタイムを考慮した個体群動態の偏微分方程式モデルによって、それぞれの感染症の特性を反映した流行モデルを定式化したうえで、数学的解析を行うとともに、あらたな疫学的概念を進展させる。

4. 研究成果

①年齢構造をもつホスト人口における SIR 型の感染症の流行モデルを、一次同次の無限次元力学系として定式化したうえでその数学的構造を解析した。特にホスト人口は安定人口モデルによって記述される場合をとりあげ、漸近挙動を考える限り、すでにホスト人口が安定年齢分布を到達していると仮定して導かれる正規化システムを考察すれば充分であるという線形安定性原理を示した。この原理にもとづいて、ホスト人口が母親由来の受動免疫をもつシステムへ具体的に適用して、基本再生産数がある正值積分作用素の正固有値で与えられることを示した。劣臨界

条件のもとでは、感染のない定常状態が大域的に安定となり、過臨界であれば自明な定常解は不安定化してエンデミックな定常解が前進分岐によって現れるが、感染力が十分に小さい範囲では、エンデミックな定常解は局所漸近安定であることが示された。このような理論フレームによって、ホストの年齢構造が感染症流行に及ぼす影響を考察することができるようになった。

②タイプ別再生産数概念の動学的定式化とその未発症感染モデルへの応用をおこなった。タイプ別再生産数は感染症のホスト集団が異質の人口（個体群）からなる場合に、特定種類の感染人口において1次感染者が再生産する2次感染者の平均数であるが、これは特定集団へのワクチン接種や隔離によって感染症が征圧できるかどうかの閾値条件を計算するために不可欠の概念である。本研究では、タイプ別再生産数を導く動学モデルを定式化して、初期成長率や世代時間との関係やそれらの計算方法を明らかにした。またこの基本モデルの応用として、未発症感染モデルによって発症感染者隔離政策の有効性を検討した。インフルエンザや天然痘などのように、発症段階以前に感染性を獲得している感染症は多い。そこで、感染者を発症と未発症にわけて、発症者のタイプ別再生産数や世代時間を計算する公式を導き、発症者隔離による流行根絶の閾値条件を導いた。従来の感染モデルは必ずしも観測にかからない感染者のカテゴリに依存していることが、実用的利用を妨げてきていたが、本研究のモデルでは、観測データから基本的な疫学パラメータが得られることが重要である。

②安定人口成長下におけるエンデミックな感染症における基本再生産数の推定のための理論的なフレームを構築して、単純な生残率の仮定のもとでの基本再生産数の推定をおこなった。これは従来に定常状態下における推定手法を改良して数学的に厳密に展開したものであり、人口成長と感染症流行の関係を明らかにするための重要なステップである。

③人口学、疫学における基本再生産数の概念は、ホスト個体群の動態率や感染率が時間に依存しない自律系の方程式にもとづいて定式化されてきた。一方、感染症の伝達率や媒介生物の個体群動態などには明確な季節性、周期性が存在する場合が少なくない。そうした変動環境における感染症流行ないし個体群成長の閾値条件を与えるような、基本再生産数概念の拡張が、これまで Heesterbeek and Roberts, Bacaer, Thieme, Wang and Zhao 等の著者によって提案されてきた。本研究では、指数関数解と正システムの発展作用素の弱

エルゴード性の概念に基づいて、周期系における解の漸近挙動が決定される条件を検討し、線形常微分方程式ないしは McKendrick 型の偏微分方程式で表される周期的パラメータをもつ個体群（感染症）モデルに関して、Bacaer, Thieme, Wang and Zhao による基本再生産数および次世代作用素の定義が汎流行侵入条件を定義するのに適切であり、自律系の基本再生産数概念の拡張とみなされることを示した。また Bacaer が示唆したように、共役システムを考察することで、Fisher の繁殖価概念が周期系に関する定義され、Ediev の人口ポテンシャル概念が共役系の解に他ならないことを示した。また、特定の状態（種類）のホストによる二次感染者再生産に着目した場合の再生産数であるタイプ別再生産数の概念を、感染ホストの状態変数が連続的である場合に拡張して、非ターゲット感染個体群の再生産条件が劣臨界的である場合に、全ホスト個体群の閾値条件を定式化できることを示した。このような連続状態モデルは、年齢構造をもつ個体群におけるワクチン接種や隔離による根絶条件を導くために応用できることを明らかにした。

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 11 件）

- ① H. Inaba, Age-structured homogeneous epidemic systems with application to the MSEIR epidemic model, J. Math. Biol. 査読有 54, 2007, pp. 101-146.
- ② H. Inaba, Homogeneous epidemic systems in the stable population, 「経済の数理解析」数理解析研究所講義録 1557, 京都大学数理解析研究所, 2007, pp. 28-44.
- ③ H. Nishiura and H. Inaba, Discussion: Emergence of the concept of the basic reproduction number from mathematical demography, J. Theor. Biol. 査読有 2007, 244, pp. 357-364.
- ④ H. Inaba, Effects of age shift on the tempo and quantum of non-repeatable events, Math. Popul. Studies, 査読有 14(3), 2007, 131-168.
- ⑤ 稲葉 寿, 数理生物学とは何か, 文部科学省科学技術政策研究所編著「数学イノベーション」, 工業調査会, 2007, pp. 131-148.
- ⑥ 稲葉 寿, 人口問題, 東島清・大貫惇睦編「現代社会と科学技術」, 大阪大学出版会, 2008, pp. 1-36.
- ⑦ 稲葉 寿, 微分方程式と感染症数理疫学, 数理科学, 2008, No. 538, pp. 19-25.

- ⑧ H. Inaba and H. Nishiura, The basic reproduction number of an infectious disease in a stable population: The impact of population growth rate on the eradication threshold, *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 査読有, 2008, Vol. 3, No. 7, pp.194-228.
- ⑨ H. Inaba and H. Nishiura, The state-reproduction number for a multistate class age structured epidemic system and its application to the asymptomatic transmission model, *Math. Biosci.* 査読有, 2008, 216, pp. 77-89.
- ⑩ H. Nishiura, M. Kakehashi and H. Inaba, Two critical issues in quantitative modeling of communicable diseases: Inference of unobservables and dependent happening, G. Chowell, J. M. Hyman, L. M. A. Bettencourt and C. Castillo-Chavez (eds.) *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology*, Springer, 2009, pp. 53-87.
- ⑪ H. Inaba (2010), The net reproduction rate and the type-reproduction number in multiregional demography, *Vienna Yearbook of Population Research* 2009, 査読有, 2010, pp. 197-215.

[学会発表] (計 15 件)

- ① 稲葉 寿: 感染症におけるタイプ別再生産数とその未発症感染モデルへの応用, 京都大学数理解析研究所共同研究集会「生物数学の理論とその応用」, 京都大学数理解析研究所, 2007年10月29日-11月2日.
- ② 稲葉 寿: 数理人口学の過去・現在・未来, 2007年度第2回東日本地域部会「人口学の現在と未来」, 東京大学医学系研究科教育研究棟, 2007年12月22日.
- ③ 稲葉 寿: 感染症数理モデルにおける基本再生産数と閾値原理, ワークショップ「生命現象における先端数理」特別講演, 岡山大学総合研究棟, 2008年1月15日.
- ④ H. Inaba and H. Nishiura: The basic reproduction number of an infectious disease in a stable population: The impact of population growth rate on the eradication threshold, *The Second Cina-Japan Colloquium of Mathematical Biology*, Okayama University, Okayama, August 4-7, 2008.
- ⑤ 稲葉 寿: 感染症の数理モデル, 食の安全研究センター主催セミナー「感染症と数理科学」, 東京大学農学部 7 号館 A 棟, 2008年9月30日.
- ⑥ H. Inaba: Population dynamics of infectious diseases: Threshold principle and prevention policy, *Japan-Slovenia Symposium on Nonlinear Science*, Graduate School of Mathematical Sciences, The University of Tokyo, November 12-14, 2008.
- ⑦ 稲葉 寿: 現代人口学の射程--少子高齢化からエイズまで--, 平成 20 年度日本アクチュアリー会年次大会特別講演, 経団連会館, 2008年11月10日.
- ⑧ 稲葉 寿: 安定人口における感染症流行: 基本再生産数の推定と人口成長率の影響, 第 8 回盛岡応用数学小研究会, 岩手大学人文社会科学部 1 号館, 2008年12月13-14日.
- ⑨ 稲葉 寿・西浦 博: 感染症の状態別再生産数とその応用, 「鳥インフルエンザを中心とする感染症の数理--モデリングと解析--」, 京都産業大学工学部 9 号館, 2009年2月21-22日.
- ⑩ 稲葉 寿・西浦 博: 感染症の状態別再生産数とその応用, 「鳥インフルエンザを中心とする感染症の数理--モデリングと解析--」, 京都産業大学工学部 9 号館, 2009年2月21~22日.
- ⑪ 稲葉 寿: 感染症の数理, 日本アクチュアリー会 平成20年度第7回例会 研究集会「医療とアクチュアリー」, こまばエミナース, 2009年3月18日.
- ⑫ 稲葉 寿: 多状態人口学における純再生産率と状態別再生産数, 日本人口学会第61回大会, 関西大学千里山キャンパス, 2009年6月12~14日.
- ⑬ 稲葉 寿: 連続状態変数に基づく感染症のタイプ別再生産数, RIMS 研究集会「第6回生物数学の理論とその応用」, 龍谷大学セミナーハウス「ともいき荘」, 2009年11月10日~13日.
- ⑭ 稲葉 寿: 基本再生産数と閾値原理-感染症数理モデルの基礎-, 「感染症~実像とモデリング~一分野の垣根を越えて-」, 明治大学生田校舎第二校舎 A 館 207 教室, 2010年2月18日.
- ⑮ 稲葉 寿: 変動環境下における感染症の基本再生産数について, 「数理と生物・生命科学との融合に向けて--MathESD の実践--」, 岡山大学環境理

工学部棟 105 教室, 2011 年 2 月 20 日.

〔図書〕(計 2 件)

- ① 稲葉 寿(編著), 「現代人口学の射程」,
ミネルヴァ書房, 2007.
- ② 稲葉 寿(編著), 「感染症の数理モデル」,
培風館, 2007.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ms.u-tokyo.ac.jp/~inaba/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲葉 寿 (INABA HISASHI)

東京大学大学院数理科学研究科・准教授

研究者番号: 80282531

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし