

令和 5 年 5 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03614

研究課題名（和文）構造化個体群ダイナミクスにおける基本再生産数理論の研究

研究課題名（英文）Studies on the basic reproduction number in structured population dynamics

研究代表者

稲葉 寿 (Inaba, Hisashi)

東京大学・大学院数理科学研究科・教授

研究者番号：80282531

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、感染症数理モデルにおけるキー概念である基本再生産数の理論を、一般的な時間変動環境に適用できるように拡張して、得られた一般化された基本再生産数が、非自律的な力学系によって表される個体群ダイナミクスにおける閾値現象の定式化に有効であることを示した。さらに免疫の減衰とブーストを考慮に入れたアロンの感染症数理モデルを発展させて、その解の存在と一意性、定常解分岐の安定性等の基本的性質を明らかにし、特に劣臨界流行の可能性を示した。また感染者の隔離を考慮した新型コロナ流行モデルを開発して、流行を抑制するための方法として、社会的距離拡大、大量検査と隔離が有効であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染症数理モデルは感染症の流行動態を理解し、流行抑止の方法を考えていくための科学的基礎である。感染症数理モデルを利用することによって、新型コロナ流行においてみられたように、ワクチンや治療薬が未整備の段階で社会的介入によって流行を制御するための有効な手段を検討したり、流行の動向を見通すことが可能になる。本研究では、基礎理論の開発とともに、大量検査と隔離によって新型コロナの流行を抑制する可能性を検討した。社会的距離政策のもとで、実効再生産数を計算することによって、検査率が上昇するとともに急速に実効再生産数が低下することが示され、現実的に実行可能性のある検査頻度で流行が抑制されることが示された。

研究成果の概要（英文）：In this study, we extended the theory of basic reproduction number, a key concept in the mathematical modeling of infectious diseases, to general time-varying environments. We proved that the R_0 plays a role as a threshold value for disease invasion and extinction in time-heterogeneous environments. For time-periodic systems, it can be shown that the supercritical condition $R_0 > 1$ implies the existence of a positive periodic solution. Second, we extended the Aron model to include the effects of decaying and boosting host immunity, and showed its basic properties and the possibility of subcritical endemic steady state. Third, we developed an epidemic model to consider the effects of massive testing and quarantine, and proved that social distance, massive testing, and quarantine are effective methods for controlling the epidemic of COVID-19.

研究分野：数理人口学、感染症数理モデル

キーワード：感染症数理モデル 基本再生産数 閾値現象 世代推進作用素 後退分岐 免疫ブースト 検査と隔離
COVID-19

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

集団生物学,人口学,疫学等における生物個体群ダイナミクスの数理モデルにおいては,1980年代から,個体の特性(性,年齢,サイズ,遺伝特性,空間配置,個体の履歴等)の動的变化や環境との相互作用を考慮した精密な個体群数理モデルの研究が,構造化個体群ダイナミクスとして確立されてきた.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.報告者はこれまで,人口学および感染症疫学における構造化個体群数理モデルの研究を専門として,多状態人口モデル,ペア形成モデル,年齢構造化SIR感染症モデル,HIV/AIDS流行モデル,インフルエンザモデル,シャガス病モデル等の開発などで成果を上げてきており,それらの成果をもとに我が国で初の数理人口学および感染症数理モデルのテキストを出版してきた.その後さらに過去10数年の成果を取り入れた英文著作''Age-Structured Population Dynamics in Demography and Epidemiology''を2017年にシュプリンガーより出版して成果の普及に努めてきている.

構造化個体群モデルは,近年では体内の細胞やとウィルスダイナミクスへも適用されて大きな成果を挙げてきているが,特に実験技術の発展により,これまで得られなかったミクロのパラメータが測定可能になってきており,実験系研究者との共同によって実証的なウィルスダイナミクスの理解が急速にすすんでいる.この点においても報告者は実験系研究者との共同によって,HIVの世界的流行に寄与したタンパク質の特定化や,細胞間の直接接触によるウィルス感染の寄与の定量化等において成果を上げてきている.

一方,これまでの多くの研究は定常的な環境における個体群ダイナミクスを取り扱ってきたが,報告者は,個体群ダイナミクス解析のキーである基本再生産数 R_0 に関して,一般の時間変動する環境におけるその新たな定義を提案した(J. Math. Biol. 65, 309-348, 2012).この定義は,生物学的に自然であり,従来の定常環境および周期的環境における定義はこの一般的な定義の特殊なケースとして自然に導かれる.さらに, R_0 概念は近年,一次同次非線形系に拡張されてきているが,そこで用いられる錐スペクトル半径の理論によって再検討することで,既に報告者が与えた定義をより数学的に厳密に表現することができることがわかってきた.

2. 研究の目的

一般の時間変動環境で与えた基本再生産数の定義は,線形系においてはその意義は明確ではあるが,自律系における基本再生産数のように,本来の個体群の非線形力学系における閾値現象のキーパラメータになるかどうかは明らかではない.本研究の目的は,構造化個体群ダイナミクスを記述する非自律的な発展方程式における R_0 の閾値としての役割を明らかにすることである.また様々な具体的状況に対応した感染症数理モデルの解析を通じて,基本再生産数とその発展形態の意義を明らかにする.

3. 研究の方法

時間変動環境における構造化個体群ダイナミクスは状態空間上の非自律的発展方程式として一般に定式化されるが、時間をも状態変数としてとりこんだ一般化された状態分布のなす空間(時・状態空間)における自律的な発展問題として扱うことができる。それによって新たに定義された基本再生産数の閾値性を変動環境において確立することができる。それによって期待される。すなわち、時間変動環境における線形の個体群力学系に関しては存続と絶滅の閾値が基本再生産数によって与えられるが、さらに時・状態空間を適切に選ぶことによって、非線形非自律系のゼロ解の安定性条件が R_0 によって与えられることを、発展半群の理論に基づいて示す。ついで、周期系に対しては、やはり適切な時・状態空間を選ぶことで、 $R_0 > 1$ のもとで非自明な周期解が存在することを示す。その際の手がかりは、定常解の存在問題を不動点問題に変換する伝統的な手法であるが、まったく一般の半線形問題においては厳密な結論を得るのは難しいから、典型的な年齢構造化感染症数理モデルを取り上げて、解析を進める。特に、これまで未解決である周期解の安定性問題に一定の解答を与えられると期待される。

4. 研究成果

上記の基本方針のもとで得られた主要な結果を挙げる：

(1) 一般的な時間的変動環境における個体群増殖の閾値条件を与える基本再生産数理論は、感染症疫学や人口学における最も基本的な重要性を持つ理論である。近年、これまでは扱うことのできなかつた同次非線形モデルのゼロ解の安定性に関する基本再生産数が Thieme 等によって提起されたが、そこでは錐スペクトル半径の概念がキーとなる。この点から従来の線形理論をふりかえてみると、報告者が提起した世代発展作用素のスペクトル半径が、一般変動環境における基本再生産数を与えることがわかる。一方、このような基本再生産数が、時間依存非線形系の解の安定性の指標になっているかどうかは、線形化安定性原理がないために明確ではない。そこで、時間依存システムの解発展作用素に対応する発展半群を考えれば、もとのシステムのゼロ解や周期解は、時間変数を含む拡張された状態空間における自律系の定常解としてとらえられる。そこで、発展半群を解作用素とする自律系に対する線形化安定性原理によって、変動環境における非線形系に対して、個体群の絶滅と存続に関する基本再生産数の閾値性を明らかにした[2]。

(2) 感染症において、一度回復した個体が、その免疫性を時間とともに減衰させて感受性集団に再帰する場合は SIRS モデルとして定式化されるが、これまで年齢構造を考慮した SIRS モデルの定性解析は、SIR 型モデルに比較して困難であり、不十分であった。SIRS 型感染症は、力学系としては定性的に SIR 型感染症と似ているが、ワクチンによる制御はずっと困難

であり、可制御性の閾値（再感染閾値）が存在することが実践的には大きな違いである。本研究では、大桑健人（東大数理）、國谷紀良（神戸大学）との共同研究により、エンデミック定常解が、 $R_0 > 1$ においてのみ現れ、分離混合の仮定の下で $|R_0 - 1|$ が十分に小であれば、前方分岐したエンデミック定常解は局所安定であることを示した。また、 $R_0 > 1$ の場合は、基礎的な力学系が定める半流が一様に強パーシステントであることを示した。また数値計算によって、再感染閾値の出現を示した[5]。

(3) ホスト個体群における免疫状態のダイナミクスは感染症の流行に重要な役割を演じている。感染から回復した個体は何らかの免疫性をも有しているが、その有効性のレベルは時間的に不変ではなく、変化する。個体の免疫性は時間とともに減衰するであろうが、一方感染因子との接触によって、強化される(boosting)こともありうる。1980年代に現れたアロンのマリアモデルにおいては、ホスト個体群は3つの状態（感受性、症候性感染、無症候性感染）にわけられ、症候性感染から回復した個体は、部分的に感受性、感染性を維持する仮定され、その免疫状態は再感染により強化される。アロンモデルにおける免疫ブースト効果は、再感染によって免疫時計（回復からの経過時間）が零にリセットされるという境界条件によって表現されている。免疫時計のリセットは症候再感染からの回復によって得られる免疫水準への免疫ブーストを意味する。このアロンモデルにおける基本的仮定は、ブーストされた個体は、症候性感染から回復したばかりの個体と同じ水準の免疫性を得ると言うことである。大桑、國谷両氏との共同研究においては、この仮定を緩め、免疫ブーストによって免疫時計は再感染発生時点におけるよりも前の任意の時間にリセットされると仮定された。免疫レベルが回復年齢とともに単調減少しているのであれば、再感染によって、症候再感染からの回復から得られる最大の免疫レベルから再感染時点のレベルまでの任意のレベルの免疫性がある確率で得られることをこの仮定は意味している。我々は、このモデルの数学的適切性を示し、初期侵入条件、エンデミック定常解の存在条件を検討した。リアプノフ-シュミットタイプの議論によって、基本再生産数が1を超えときのエンデミック定常解の分岐の方向を考え、後退分岐が出る必要十分条件を与えた([1], [3])。

(4) 2019年に始まった新型コロナウイルス感染症のパンデミックは、世界各国に深刻なダメージを与えている。典型的な流行抑制のための介入は、個体間の接触を制限するロックダウンのような社会的距離拡大政策である。しかしながら、介入期間の長期化は社会経済システムに大きな影響を及ぼすから、経済的ダメージのゆえに、強い距離拡大政策は長く続けることが出来ない。それゆえ、感染制御のためには、社会的距離拡大政策は大量テストと、それにとまなう隔離によって補われなければならない。國谷氏との共同研究において、我々は大量テストと隔離の効果を検討するためのモデルを構成した。大量テストと隔離政策は、社会経済システムへの影響が少なく、その有効性はすでに韓国、台湾、ベトナム、香港などにおいて証明されている。数値計算によって、実効再生産数が検査率の下に凸な減少関数であることが

示されるが、これは検査率が小さい段階では、検査率上昇が実効再生産数の低下に対して非常に有効であることを意味している。さらに、もしも大量テストと検査隔離がなければ、緊急事態宣言の解除とともに、再流行が起きるであろうことを示した[4]。

<引用文献>

- [1] K. Okuwa, H. Inaba and T. Kuniya. Mathematical analysis for an age-structured SIRS epidemic model, *Math. Biosci. Eng.* 16(5), (2019), 6071-6102.
- [2] H. Inaba, The basic reproduction number R_0 in time-heterogeneous environments, *J. Math. Biol.* 79, (2019), 731-764.
- [3] M. Martcheva and H. Inaba, A Lyapunov-Schmidt method for detecting backward bifurcation in age-structured population models, *J. Biol. Dyn.* 14(1), (2020), 543-565.
- [4] T. Kuniya and H. Inaba, Possible effects of mixed prevention strategy for COVID-19 epidemic: massive testing, quarantine and social distancing, *AIMS Public Health* 7(3), (2020), 490-503.
- [5] K. Okuwa, H. Inaba and T. Kuniya, An age-structured epidemic model with boosting and waning of immune status, *Math. Biosci. Eng.* 18(5), (2021), 5707-5736.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 K. Okuwa, H. Inaba and T. Kuniya	4. 巻 18(5)
2. 論文標題 An age-structured epidemic model with boosting and waning of immune status	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mathematical Biosciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 5707-5736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/mbe.2021289	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 R. Oizumi and H. Inaba	4. 巻 16(9)
2. 論文標題 Evolution of heterogeneity under constant and variable environments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0257377	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 Nicolas Bacaer, Hisashi Inaba and Ali Moussaoui	4. 巻 -
2. 論文標題 Un modele mathematique pour une transition demographique partielle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Revue Africaine de la Recherche en Informatique et Mathematiques Appliquees	6. 最初と最後の頁 -
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 稲葉 寿	4. 巻 30(1)
2. 論文標題 基本再生産数理論の発展	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 応用数理	6. 最初と最後の頁 14-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11540/bjsiam.30.1_14	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 稲葉寿・高田壯則	4. 巻 56
2. 論文標題 数理人口学の最近の発展について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 人口学研究	6. 最初と最後の頁 51-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24454/jps.2003004	査読の有無 無
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. Martcheva and H. Inaba	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 A Lyapunov-Schmidt method for detecting backward bifurcation in age-structured population models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Dynamics	6. 最初と最後の頁 543-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17513758.2020.1785024	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 T. Kuniya and H. Inaba	4. 巻 7(3)
2. 論文標題 Possible effects of mixed prevention strategy for COVID-19 epidemic: massive testing, quarantine and social distancing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIMS Public Health	6. 最初と最後の頁 490-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/publichealth.2020040	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 S. Iwanami, K. Kitagawa, H. Ohashi, Y. Asai, K. Shionoya, W. Saso, K. Nishioka, H. Inaba, S. Nakaoka, T. Wakita, O. Diekmann, S. Iwami and K. Watashi	4. 巻 18(7)
2. 論文標題 Should a viral genome stay in the host cell or leave? A quantitative dynamics study of how hepatitis C virus deals with this dilemma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000562	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 Nicolas Bacaer, Fredric Hamelin and Hisashi Inaba	4. 巻 119
2. 論文標題 De nouvelles proprietes du pic epidemique	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Quadra-ture, EDP Sciences	6. 最初と最後の頁 -
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 Nicolas Bacaer, Hisashi Inaba and Ali Moussaoui	4. 巻 32
2. 論文標題 Un modele mathematique pour une transition demographique partielle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ARIMA	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.46298/arima.6713	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 K. Okuwa, H. Inaba and T. Kuniya.	4. 巻 16(5)
2. 論文標題 Mathematical analysis for an age-structured SIRS epidemic model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mathematical Bisciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 6071-6102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/mbe.2019304	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 H. Inaba	4. 巻 79
2. 論文標題 The basic reproduction number R_0 in time-heterogeneous environments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 731-764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-019-01375-y	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Hisashi Inaba
2. 発表標題 Age-structured epidemic models with boosting and waning of immune status
3. 学会等名 Online International Symposium on Recent Trends in Differential Equations: Theory, Computation and Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉寿
2. 発表標題 感染症数理モデルとCOVID-19,
3. 学会等名 応用数理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲葉寿
2. 発表標題 感染症の数理モデルとCOVID-19
3. 学会等名 2020年度アクチュアリー会年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大泉嶺・稲葉寿・高田壮則
2. 発表標題 日本の人口減少の数学的構造～地域間移動と出生力差が示す人口動態への定量的影響～
3. 学会等名 日本人口学第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲葉寿
2. 発表標題 COVID-19と数理モデル解析
3. 学会等名 交通流数理研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hisashi Inaba
2. 発表標題 Age-structured epidemic models with boosting and waning of immune status
3. 学会等名 Modeling infectious disease: COVID-19 and beyond (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Inaba
2. 発表標題 Age-structured SIS epidemic model in a periodic environment
3. 学会等名 Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Inaba
2. 発表標題 An age-structured epidemic model for the demographic transition
3. 学会等名 Computational and Mathematical Population Dynamics 5 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲葉 寿
2. 発表標題 人口転換の数理モデル
3. 学会等名 日本人口学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲葉 寿
2. 発表標題 The basic reproduction number R_0 in time-heterogeneous environments
3. 学会等名 神楽坂「感染症にまつわる数理」勉強会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Inaba
2. 発表標題 The basic reproduction number R_0 in time-heterogeneous environments
3. 学会等名 The 7th China-India-Japan-Korea International Conference on Mathematical Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 稲葉寿 (編著)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 培風館	5. 総ページ数 342
3. 書名 感染症の数理モデル 増補版	

1. 著者名 赤江 雄一（編） / 高橋 宣也（編）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 慶應義塾大学出版会	5. 総ページ数 292
3. 書名 「感染る」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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			
米国	University of Florida			
フランス	IRD			
オランダ	Utrecht University			