

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22540135

研究課題名(和文)感染症ダイナミクスに関する数理モデルの解析

研究課題名(英文)The analysis of mathematical models describing dynamics of infection

研究代表者

佐々木 徹 (Sasaki, Toru)

岡山大学・環境生命科学研究科・准教授

研究者番号：20260664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：体内で病原体が増殖する様子や、社会において感染症が広がっていく様子を記述する数理モデルの解の性質を調べる研究を行なった。主な成果はリアプノフ関数と呼ばれる関数を系統的に構成する方法を考察し、それを幾つかのモデルに適用したものである。リアプノフ関数が分かれば、解はその値を減らす方向に動いていく事から、解の挙動が分かる。しかし、リアプノフ関数を構成する一般的な方法は無く、この方法は適用範囲が限られている。本研究では、既に知られているリアプノフ関数を用いて新しいリアプノフ関数を構成するという方法を用いた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the behaviour of solutions of mathematical models describing the reproduction of pathogen in vivo and describing the spread of infectious disease. Our main results concern construction of Lyapunov functions. Once a Lyapunov function is obtained, we can know the behaviour of the solution since the solution moves to the direction in which the value of the function decreases. Unfortunately, general methods of constructing a Lyapunov function are unknown, and applications of Lyapunov functions are restricted to some models. In our studies, we used a method to construct a Lyapunov function by using a known Lyapunov function for another model.

研究分野：応用解析学，生物数学

キーワード：応用数学 関数方程式 感染症 疫学

1. 研究開始当初の背景

(1) 宿主内での病原体のダイナミクス (体内で病原体がどのように増減するのか) に関する研究は、数理生物学において主要な研究テーマのひとつとなっていた。現在この分野でよく利用されるのは、R. Anderson, R. May, and S. Gupta (1989) の常微分方程式系モデルを基礎としたものである。M. Nowak and C. Bangham (1996) はこのモデルの幾つかのパラメーションを用いて HIV の体内におけるダイナミクスの解析を行った。これらの研究は数値計算を主としていて、数学的な議論はほとんどなかった。その後 Liu (1997) が Nowak らのモデルの定性解析を行なったのを機に、病原体ダイナミクスの数理的研究がされるようになった。当初は、平衡点の局所漸近安定性が主な対象だったが、Korobeinikov (2004) による結果がブレイクスルーとなり、平衡点の大域安定性の研究も行なわれるようになった。

(2) 社会レベルでの感染症ダイナミクスの研究は古くから行われているが、近年は新興感染症への注目も高く、AIDS, SARS, 鳥インフルエンザ等様々な感染症に対して、その特色を取り込んだ数理モデルの構築、解析が行われている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、感染症ダイナミクスを記述する幾つかの数理モデルの性質を明らかにすることである。ここで考える感染症ダイナミクスは、体内における病原体の動態を考える宿主レベルのものと、集団内で感染症が伝播する動態を考える社会レベルのもの両方を対象とする。宿主レベルのモデルは主に常微分方程式系で記述されるものを扱い、社会レベルのモデルでは、常微分方程式系あるいは偏微分方程式系で記述されるものを扱う。また、社会レベルの感染症ダイナミクスに関しては、個体ベースモデルによるシミュレーションも行い、微分方程式系によるモデルとの比較も行う。

3. 研究の方法

(1) 宿主レベルのダイナミクスの研究は、Anderson 達のモデルの派生モデルから始め、より複雑なモデルの解析へと進める。方法は、固有値の解析、Lyapunov 関数や Lyapunov 汎関数の構築、位相的アプローチによるパーシステンス解析が主であり、必要に応じて数値解析や数式処理の結果も参考にする。なお、Lyapunov 関数や Lyapunov 汎関数の構成に関しては、系統的にこれらを構成していく方法を研究する。

(2) 社会レベルのダイナミクス研究は、SEIR 感染症伝播モデルなど基本的なものから始め、

より複雑なモデル (例えばグループ構造を持つモデル) へと進める。ここでも固有値解析、Lyapunov 関数や Lyapunov 汎関数の構成などが主な方法であるが、シミュレーションなどコンピュータも利用する。なお、Lyapunov 関数や Lyapunov 汎関数の構成に関しては、(1) の研究との関係を考慮し、体系的に議論を進める。

4. 研究成果

(1) 未感染細胞、感染細胞、ウイルス、細胞性免疫の4者の相互作用において、感染項が飽和型になっているモデルに対して、共同研究を行った。時間遅れに関しては、感染細胞が感染力を持つようになるのに必要な時間と、免疫が働くようになるまでに必要な時間の両者を対象にした。取り入れる時間遅れに対していくつかのパターンを設定し、それらの方程式に対して平衡点の安定性に関する結果を得た。これは、現在盛んに行われている、ウイルスダイナミクスの大域挙動の研究のひとつとして意義ある結果であると思われる。

(2) リアプノフ関数を利用した関数方程式系の定性理論において、研究を進めることができた。ここでは、時間遅れのある微分方程式に対するリアプノフ関数の構成法に関して、ある程度整理された方法を得る事ができた。それは、時間遅れのある微分方程式に対するリアプノフ関数を、対応する常微分方程式に対するリアプノフ関数を利用して構成するというもので、この方法がうまく機能する場合には、複雑な計算は常微分方程式に対するリアプノフ関数に関する計算部分に集約され、遅れに関係する部分の計算は比較的簡単になる。本研究では、感染症ダイナミクスを記述するいくつかの具体的な数理モデルに対して、この方法が適用出来る事を確認し、その方法といくつかの例 (体内レベルの感染症ダイナミクスモデルの例および集団レベルの感染症ダイナミクスモデルの例) をまとめた。この研究結果は、今後現われるであろう様々な数理モデルに対しても適用出来る可能性が高いと期待している。また、時間遅れによって平衡点が不安定化する場合には、必然的にこの方法は適用できないわけであるが、その場合においても本方法が適用できないからくりを考察することにより、平衡点の不安定化に関する何らかの新しい視点が得られるかもしれない。以上に述べたように、様々な数理モデルに対して適用できる可能性を持つ事、そして今後の研究の発展の足がかりになる可能性を秘めている事などに意義を持っていると考える。

(3) (2) で述べた、遅れのない方程式系のリアプノフ関数を用いて、遅れのある方程式系

のリアプノフ汎関数を構成する方法の応用として以下の結果を得た．ここでは，感染可能者，潜伏期にある者，感染者，除外者を変数とする SEIR モデルにおいて，それぞれを n 個のグループに分けるモデルを考えている．また，インシデンス関数は（増大度などに条件を付けた）一般的な関数に拡張したものを扱っている．このモデルに時間遅れを入れたモデルに対して，リアプノフ汎関数を構成することに成功した．これは，Guo et.al. (2006) や Li and Shuai (2010) が遅れのない方程式系に対して得た結果に，上述の我々の結果の方法を適用し，更に Huang and Takeuchi (2011) で述べられている手法を用いる事によって得られたものである．これは，上記(2)で述べた方法の応用可能性を示すものとして，意義のある結果と考える．

(4) ある常微分方程式系の平衡点に対するリアプノフ関数を利用し，その微分方程式系に新たな未知変数を加える事により得られる常微分方程式系に対するリアプノフ関数を構成する方法に関する研究を進めた．具体例を挙げると，3つの未知変数（病原体，未感染細胞，感染細胞）を持つ常微分方程式系と，それに新たな変数（免疫）を加えた常微分方程式系が挙げられる．この方程式系をひとつのプロトタイプとし，より一般的なフレームワークにおいて考察を行なった．これを応用し，より複雑なモデル（感染後に病原体が細胞内に吸収される効果を取り入れたモデル等）に対するリアプノフ関数を構成した．この結果は，様々なモデルに対して Lyapunov 関数を構成する際に指標となりうる点で意義がある．

(5) 無限遅れのあるウイルスダイナミクスモデルに対する Lyapunov 汎関数の構成法に関する研究を進めた．ここで扱うモデルは，2つの未知変数（未感染細胞，ウイルス）のモデルと3つの未知変数（未感染細胞，ウイルス，免疫）のモデルで，いずれも病原体が吸収される効果を取り入れたものである．また，複数株のウイルスを扱うモデルも考察した．無限遅れを持つモデルでは，モデルが意味を持つように相空間を構成しなくてはならず，数学的な扱いが難しい．また，Lyapunov 汎関数が対数関数を含み，その広義積分を考えるので，解の非負性のみでは具合が悪く，解のパーシステンスも必要となってくる．これらの点に関して厳密な議論を進めた点に意義があると思われる．

(6) ウイルスダイナミクスの基本モデル (Nowak and Bangham モデル) に拡散効果を加えた偏微分方程式系（ノイマン境界条件を課す）に対し，Lyapunov 関数を利用して解の漸近挙動を決定する研究を進めた．これは論文の作成に着手できる段階まで来ている。ま

た，拡散効果をとりいれたモデルの計算機シミュレーションはプログラムの基本部分が出来ていて，今後の発展が期待できる．

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4件)

1 Guang Huang, Hiroki Yokoi, et al.(5名5番目). Impact of intracellular delay, immune activation delay, and nonlinear incidence on viral dynamics, Japan J. Indust. Appl. Math., 査読有り, 28 (2011), 383-411,

DOI 10.1007/s13160-011-0045-x

2 Tsuyoshi Kajiwara, Toru Sasaki, and Yasuhiro Takeuchi, Construction of Lyapunov functions for delay differential equations in virology and epidemiology, Nonlinear Analysis: Real World Application, 査読有り, 13 (2012), 1802-2826,

doi:10.1016/j.nonrwa.2011.12.011

3 佐々木徹, 梶原毅, 遅れのあるマルチグループ SEIR モデルの大域安定性, 数理解析研究所講義録「第10回生物数学の理論とその応用」, 査読無し, (2014), 188-194, <http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~kyodo/kokyuroku/contents/pdf/1917-24.pdf>

4 Tsuyoshi Kajiwara, Toru Sasaki, and Yasuhiro Takeuchi, Construction of Lyapunov functions for some models of infectious disease in vivo: from simple models to complex models, Mathematical Biosciences and Engineering, 査読有り, 12 (2015), 117-133,

doi:10.3934/mbe.2015.12.117

〔学会発表〕(計12件)

1 佐々木徹, 梶原毅, 複数株感染モデルの数理解析, 日本数理生物学会年会, 2010年9月14日, 北海道大学(北海道・札幌市)

2 Toru Sasaki, Tsuyoshi Kajiwara, Mathematical analysis of models describing multi-strain infection, 3rd China-Japan Colloquium of Mathematical Biology, 2010年10月18日, 北京(中国)

3 佐々木徹, 梶原毅, 複数株感染と重複感染の数理解析, 第7回生物数学の理論とその応用, 2010年11月16日, 京都大学数理解析研究所(京都府・京都市)

4 佐々木徹, 梶原毅, Liapunov 関数に関する考察, 研究会「生態系モデルと数学的手法」,

2012年2月28日,岡山大学(岡山県・岡山市)
5 佐々木徹, 梶原毅, Liapunov 関数の構成法について, 研究会「非線形現象の数値シミュレーションと解析 2010」, 2012年3月9日, 北海道大学(北海道・札幌市)

6 Toru Sasaki, Tsuyoshi Kajiwara, Construction of a Lyapunov function for predator-prey systems, China-Japan-Korea Colloquium of Mathematical Biology, 2012年5月24日, 釜山(韓国)

7 佐々木徹, 梶原毅, 遅れのあるグループ構造SEIR感染症モデルのLyapunov関数, 数理医学セミナー, 2013年5月1日, 大阪大学(大阪府・豊中市)

8 佐々木徹, 梶原毅, 遅れのある複数グループ感染症モデルの大域安定性, 日本数理生物学会年会, 2013年9月13日, 静岡大学(静岡県・浜松市)

9 佐々木徹, 梶原毅, 遅れのあるマルチグループSEIRモデルの大域安定性, 研究集会「第10回生物数学の理論とその応用」, 2013年11月22日, 京都大学数理解析研究所(京都府・京都市)

10 Toru Sasaki and Tsuyoshi Kajiwara, Construction of Lyapunov functions and functionals for models in ecology, 日米数理生物学会合同大会, 2014年7月30日, 大阪国際会議場(大阪府点大阪市)

11 佐々木徹, 梶原毅, 免疫変数を含む病原体ダイナミクスモデルのリアプノフ関数の構成, 理論生物学に現れる多成分系数理モデルの熱力学と数理解析, 2014年8月4日, 大阪大学(大阪府・豊中市)

12 佐々木 徹, 梶原毅, 生態モデルのリアプノフ関数/汎関数について, 研究集会「第11回生物数学の理論とその応用」, 2014年9月16日, 京大数理解析研究所(京都府・京都市)

〔図書〕(計 0 件)

〔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:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.ems.okayama-u.ac.jp/app1/sasaki>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
佐々木徹 (SASAKI, Toru)
岡山大学・大学院環境生命科学研究科
研究者番号: 20260664

(2) 研究分担者
()

研究者番号:

(3) 連携研究者
梶原毅 (KAJIWARA, Tsuyoshi)
岡山大学・大学院環境生命科学研究科
研究者番号: 50169447