

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25887011

研究課題名(和文) 生物集団の年齢構造と空間伝播に着目した非線形反応拡散方程式の解析

研究課題名(英文) Analysis of nonlinear reaction-diffusion systems for spatial spread of age-structured biological populations

研究代表者

國谷 紀良 (Kuniya, Toshikazu)

神戸大学・システム情報学研究科・講師

研究者番号：60713013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：社会における感染症の流行ダイナミクスをはじめとする様々な生物現象に対する数理モデルとして、各種非線形微分方程式システムを構築し、その定性的解析を行った。特に、集団の年齢構造や空間伝播の影響を考慮できる非線形反応拡散方程式システムをはじめとした多くの構造化人口モデルに対して、基本再生産数  $R_0$  やそれに相当する閾値を導出し、その大小と各平衡解の存在や漸近安定性などの各種数学的性質との関係を明らかにした。その解析を通じて、関連するリアプノフ関数の理論の様々なモデルへの適用および拡張を行った。

研究成果の概要(英文)：We constructed various nonlinear systems of differential equations as mathematical models for various biological phenomena including the spread of epidemics in society and performed their qualitative analysis. In particular, we focused on the structured population models including the nonlinear systems of reaction-diffusion equations which can take into account both effects of the age-structure and spatial spread of populations. For these models, we derived the basic reproduction number  $R_0$  and the corresponding threshold conditions and clarified the relation between them and the mathematical properties such as the existence and stability of each equilibrium. Through these analysis, we applied and extended the theory of related Lyapunov functions to various models.

研究分野：応用数学・数理疫学・数理生物学

キーワード：感染症 モデル化 関数方程式論 解析・評価 基本再生産数 リャプノフ関数 年齢構造 拡散

## 1. 研究開始当初の背景

社会における感染症の流行ダイナミクスを表現する数理モデルの研究は **Kermack and McKendrick (1927)** に端を発するものであるが、2010年代初頭であった研究開始当初においても、感染症の数理モデルとして様々な非線形微分方程式システムが構築され、その定性的解析はさかんに行われていた。特に、**Diekmann et al. (1990)** によって「感染症流行の無い地域に一感染個体が侵入した際に、その個体の将来に与える影響によって生産される新規感染個体数の期待値」として定義された、疫学的指標である基本再生産数  $R_0$  の理論は、自律系のみならず周期系やより一般の非自律系に属する様々な構造化感染症モデルに対して拡張されていた (例えば **Inaba 2012** を参照)。そのような  $R_0$  の閾値的性質、すなわち  $R_0 < 1$  であれば感染症の流行規模は縮小し、 $R_0 > 1$  であれば拡大するという性質が、実際に様々な非線形微分方程式システムに対しても数学的な意味で保証されるか、という点は一般に明らかではない。特に、時間周期系や反応拡散系などの多様な構造を備える微分方程式システムは、感染症の季節性や地理的流行を考慮する上で現実的となる一方で、その形状の複雑さに起因して十分な定性的解析が行われていなかった。一方で、モデルの年齢依存性を考慮できる年齢構造化モデルや、媒介生物の存在の影響を考慮できる遅延系のモデルに対しては、ヴォルテラ型の関数を利用したリアプノフ関数の構築手法がそれぞれ **Magal et al. (2010)** および **McCluskey (2010)** によって考案されていた。また性別などの各個体の異質性を考慮できる多集団モデルに対しては、グラフ理論に基づくリアプノフ関数の構築手法が **Guo et al. (2006)** によって考案されていた。それらの研究は、対応する様々なモデルに対して適用される解析手法を提供するエポックメイキングなものであり、時間周期系や反応拡散系のモデルに対しても同様の解析手法の考案が待たれる状況であった。

## 2. 研究の目的

感染症の流行ダイナミクスをはじめとする様々な生物現象の数理モデルとして、各種非線形微分方程式システムを構築し、その数学的性質の解析を行うことで、諸現象の予測を可能とする明示的な指標を導出し、その有効性を数学的な立場から検証すること。特に感染症の数理モデルに対しては、基本再生産数  $R_0$  やそれに相当する閾値を導出し、その値とモデルの数学的性質 (各解の漸近挙動や各平衡解の存在、一意性、安定性など) との関係性を明らかにすることを目標とする。対象とするモデルとしては、特に個体の地理的な拡散の影響を考慮できるシステムを想定し、集団の年齢構造と空間異質性を同時に考慮できる非線形反応拡散方程式システムに対して広く適用可能となる解析手法の開発を

一つの目標とした。

## 3. 研究の方法

本研究は、研究計画調書の内容に基づき、次の手順に沿って行うように努めた。

- (1) 感染症の流行を初めとする各種生物現象を表現する上で適切となる数理モデルとして、具体的な非線形微分方程式システムの定式化を行う；
- (2) (1)で構築したモデルの定性的解析を行う。その際、力学系理論、関数解析の理論などを主に利用して、モデルの数学的性質を左右する閾値条件、特に基本再生産数  $R_0$  に着目した解析を行う；
- (3) 手順(2)までで得られた具体的なモデルに対する解析結果を、より俯瞰的に捉えることで、それらを特殊例として含む一般的な抽象論の構築を行う；
- (4) (3)で構築した理論から、各現象のパターン予測に有効な指標値を得、その結果を数学に限定されない応用研究の場に提供する。

## 4. 研究成果

平成 25 年度は、前述の研究の方法の(1)、(2)に該当する、具体的なモデルの構築とその定性的解析を行った。早稲田大学の室谷義昭名誉教授とは、個体ごとの異質性を考慮できる従来の多集団 SIS 感染症モデルに対し、各個体の地理的な拡散の影響を加味した新たなモデルの研究を行った (雑誌論文: ⑪)。結果として、次世代行列のスペクトル半径としての従来の定義に沿う形で導出される基本再生産数  $R_0$  が、各平衡解の大域的な漸近安定性を左右する意味で完全な閾値となること、すなわち  $R_0 < 1$  であれば感染症の存在しない状況に対応する自明平衡解が大域的に漸近安定となる一方で、 $R_0 > 1$  であれば感染症が風土病として定着する状況 (エンデミック) に対応する非自明平衡解が大域的に漸近安定となることが示された。その証明に際しては、**Guo et al. (2006)** によって考案された、従来の多集団感染症モデルに対するリアプノフ関数の計算上でのグラフ理論的な解釈が必ずしも要求されないことが示された。室谷名誉教授とはその他、コンピュータウイルスの伝播を表す数理モデルの研究も行った (雑誌論文: ⑤、⑩)。その研究においては、通常感染症の数理モデルと同様に、基本再生産数  $R_0$  の導出が可能であり、 $R_0 < 1$  であれば感染症の存在しない状況に対応する自明平衡解が大域的に漸近安定で、 $R_0 > 1$  かつ幾つかの追加条件が成立するならばエンデミックな非自明平衡解が大域的に漸近安定となることが示された。

また平成 25 年度は国際共同研究として、黒竜江大学 (ハルビン) の **J. Wang** 講師および **J. Pang** 博士とともにマラリア感染症の数理モデル (雑誌論文: ⑫) および体内に

おける HIV ウイルスの数理モデル（雑誌論文：⑨）の研究を行った。マラリア感染症の数理モデルに対しては、適切なリャプノフ関数が構築されることで、従来未解決であった基本再生産数  $R_0$  が 1 より大きい場合のエンデミックな非自明平衡解の大域的な漸近安定性が証明された。また HIV ウイルスの数理モデルの研究は、東京大学の江夏洋一博士とともに、一般的な非線形関数としての感染の接触項と時間遅れの効果を考慮に入れた微分方程式システムに対して、複数の再生産数の大小と境界平衡点および内部平衡点の大域的な漸近安定性との関係が明らかにされた。

平成 26 年度は、より一般的な形状の非線形反応拡散方程式システムとして、人口の年齢構造と空間伝播を考慮した SIS 感染症モデルの研究を、東京大学の大泉嶺博士とともに行った（雑誌論文：④）。その際、確率論に現れるファインマン・カッツの公式に基づく基本再生産数  $R_0$  の定式化を行い、積分作用素に対する不動点定理を利用することで  $R_0$  が 1 より大きい場合のエンデミックな非自明平衡解の存在を明らかにした。

また平成 26 年度は、トレント大学（イタリア）のミンモ・イアネリ教授と東京大学の稲葉寿教授とともに、イアネリ教授の著書“Mathematical Theory of Age-Structured Population Dynamics”の全訳をベースに加筆修正した図書の出版を行った（図書：①）。本研究代表者は、感染症流行の数理モデルに関する節を担当し、年齢構造を備える感染症の数理モデルに対する一般的な解析手法の紹介を、原著の訳に沿う形で行った。

また平成 26 年度は、前年度に引き続き、各個体の地理的な拡散を考慮できる多集団感染症モデルの研究を、早稲田大学の室谷義昭名誉教授、東京大学の江夏洋一博士、黒竜江大学の J. Wang 准教授とともに行った（雑誌論文：③、⑧）。雑誌論文：③では、時間遅れの効果を考慮できる SIS 感染症モデルを、⑧では SIR 感染症モデルを研究対象とし、基本再生産数  $R_0$ （あるいはそれに相当する閾値）と各平衡解の大域的な漸近安定性との関係を明らかにした。また室谷名誉教授とは、多集団 SIRS 感染症モデルの研究も行った（雑誌論文：⑦）。また SIRS 感染症モデルを含む免疫の失効を考慮した感染症モデルの詳細な安定性解析は、東京大学の中田行彦博士を筆頭とする雑誌論文：⑥において行われた。

また平成 26 年度は、年齢構造化モデルとして、HIV ウイルスの数理モデル（雑誌論文：①）と、ワクチン接種および感染の潜伏期の影響を考慮できる SVEIR 感染症モデル（雑誌論文：②）の研究を、J. Wang 准教授および R. Zhang 博士（黒竜江大学）とともに行った。本研究代表者は特に、適切なリャプノフ関数を構築する上で必要となる、微分

方程式システムの一様持続性（パーシステンス）の証明と、解軌道の相対コンパクト性の証明を担当した。結果として、多様な構造を備える年齢構造化感染症モデルであっても、その各平衡解の大域的な漸近安定性を証明する上で従来のリャプノフ関数の手法が利用可能となることが示された。

以上の研究成果は、多様な構造を備えるより現実に即した形状の感染症の数理モデルに対しても、従来のリャプノフ関数の構築手法の適用が可能であり、基本再生産数  $R_0$  が各平衡解の大域的な漸近安定性を左右する意味で有用な閾値であることを改めて保証するものである。本研究期間を通して、これらの成果は、数学に関する学会（学会発表：①、②、④、⑦、⑩）のみならず、医学（学会発表：③、⑭）や生物学（学会発表：⑤、⑧、⑨、⑬）など幅広い分野の学会において発表された。

## 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 14 件）

- ① J. Wang, R. Zhang, T. Kuniya, Mathematical analysis for an age-structured HIV infection model with saturation infection rate, *Electron. J. Diff. Equ.*, 査読有, 33, 2015, 1-19.
- ② J. Wang, R. Zhang, T. Kuniya, The stability analysis of an SVEIR model with continuous age-structure in the exposed and infectious classes, *J. Biol. Dyn.*, 査読有, 9, 2015, 73-101.
- ③ Y. Muroya, T. Kuniya, J. Wang, Stability analysis of a delayed multi-group SIS epidemic model with nonlinear incidence rates and patch structure, *J. Math. Anal. Appl.*, 査読有, 425, 2015, 415-439.
- ④ T. Kuniya, R. Oizumi, Existence result for an age-structured SIS epidemic model with spatial diffusion, *Nonlinear Anal. RWA*, 査読有, 23, 2015, 196-208.
- ⑤ Y. Muroya, T. Kuniya, Global stability of nonresident computer virus models, *Math. Meth. Appl. Sci.*, 査読有, 38, 2015, 281-295.
- ⑥ Y. Nakata, Y. Enatsu, H. Inaba, T. Kuniya, Y. Muroya, Y. Takeuchi, Stability of epidemic models with waning immunity, *SUT J. Math.*, 査読有, 50, 2014, 205-246.
- ⑦ Y. Muroya, T. Kuniya, Further stability analysis for a multi-group SIRS epidemic model with varying total population size, *Appl. Math. Lett.*, 査読有, 38, 2014, 73-78.
- ⑧ T. Kuniya, Y. Muroya, Y. Enatsu,

Threshold dynamics of an SIR epidemic model with hybrid of multigroup and patch structures, Math. Biosci. Eng., 査読有, 11, 2014, 1375-1393.

⑨ J. Wang, J. Pang, T. Kuniya, Y. Enatsu, Global threshold dynamics in a five-dimensional virus model with cell-mediated, humoral immune responses and distributed delays, Appl. Math. Comput., 査読有, 241, 2014, 298-316.

⑩ Y. Muroya, H. Li, T. Kuniya, On global stability of a nonresident computer virus model, Acta Mathematica Scientia, 査読有, 34, 2014, 1427-1455.

⑪ T. Kuniya, Y. Muroya, Global stability of a multi-group SIS epidemic model for population migration, Disc. Cont. Dyn. Syst. Series B, 査読有, 19, 2014, 1105-1118.

⑫ J. Wang, J. Pang, T. Kuniya, A note on global stability for malaria infections model with latencies, Math. Biosci. Eng., 査読有, 11, 2014, 995-1001.

⑬ 國谷 紀良, 拡散項を含む年齢構造化 SIS 感染症モデルの解析, 第36回発展方程式若手セミナー報告集, 査読無, 2014, 147-152.

⑭ 國谷 紀良, 多状態年齢構造化 SIR 感染症モデルの大域的安定性, 数理解析研究所講究録, 査読無, 1917 (2014) 122-128.

[学会発表] (計14件)

① 國谷 紀良, 空間異質性を持つ年齢構造化 SIS 感染症モデルの漸近挙動, 日本数学会 2015 年度年会, 2015. 3. 22, 明治大学 (東京都)

② 國谷 紀良, 多次元 ODE としての感染症の数理解析モデルに対する漸近安定性解析, 実領域における常微分方程式の定性的理論とその応用, 2014. 11. 5, 京都大学 (京都府)

③ 國谷 紀良, 空間構造を含む年齢構造化感染症モデルにおけるエンデミックな平衡解の存在について, 感染症数理解析モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開, 2014. 10. 2, JR 博多シティ会議場 (福岡県)

④ 國谷 紀良, 空間拡散を考慮に入れた年齢構造化 SIS 感染症モデルの解析, 日本数学会 2014 年度秋季総合分科会, 2014. 9. 27, 広島大学 (広島県)

⑤ 國谷 紀良, 空間構造と年齢構造を含む感染症モデルにおける非自明平衡解の存在, 第 11 回生物数学の理論とその応用, 2014. 9. 16, 京都大学 (京都府)

⑥ 國谷 紀良, 空間拡散を含む年齢構造化 SIS 感染症モデルにおける平衡解の存在, 日本応用数学会 2014 年度年会, 2014. 9. 5, 政策研究大学院大学 (東京都)

⑦ 國谷 紀良, 拡散項を含む年齢構造化 SIS 感染症モデルの解析, 第 36 回発展方程式若

手セミナー, 2014. 8. 29, 休暇村南阿蘇 (熊本県)

⑧ T. Kuniya, On the invariance principle appearing in Lyapunov functional techniques for structured population models, JSMB/SMB 2014 Osaka, 2014. 7. 30, Osaka International Convention Center (Osaka prefecture)

⑨ T. Kuniya, Existence of endemic periodic solutions in age-structured epidemic models, JSMB/SMB 2014 Osaka, 2014. 7. 29, Osaka International Convention Center (Osaka prefecture)

⑩ 國谷 紀良, 年齢変数を含む非線形偏微分方程式の漸近解析における不変性原理とリャプノフ汎函数の手法について, 日本数学会 2014 年度年会, 2014. 3. 17, 学習院大学 (東京都)

⑪ 國谷 紀良, 年齢構造化多状態 SIR 感染症モデルに対する不変性原理とリャプノフ汎函数について, 構造化感染症モデルの動態, 2014. 2. 8, 岡山大学 (岡山県)

⑫ T. Kuniya, Invariance principle and Lyapunov functionals for age-structured population models, International Workshop on Biomathematics Modelling and Its Dynamical Analysis, 2014. 1. 12, Harbin (China)

⑬ 國谷 紀良, 多状態年齢構造化 SIR 感染症モデルの大域的安定性, 第 10 回生物数学の理論とその応用, 2013. 11. 20, 京都大学 (京都府)

⑭ 國谷 紀良, 年齢構造を含む多状態 SIR 感染症モデルの安定性解析, 感染症流行モデリング: 理論、実践とシミュレーションのギャップを埋める, 2013. 10. 23, 東京大学 (東京都)

[図書] (計1件)

① ミンモ イアネリ, 稲葉 寿, 國谷 紀良, 人口と感染症の数理解析: 年齢構造ダイナミクス入門, 2014, 206 (122-170)

[その他]

ホームページ等

<https://sites.google.com/site/toshikazu-kuniya/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

國谷 紀良 (KUNIYA, Toshikazu)  
神戸大学・大学院システム情報学研究所・講師  
研究者番号: 60713013

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし