

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26800066

研究課題名(和文) 数理生物学に現れる非線形微分方程式や差分方程式の解の漸近安定性

研究課題名(英文) Asymptotic behavior of nonlinear equations in mathematical biology

研究代表者

江夏 洋一(Enatsu, Yoichi)

東京理科大学・理学部第一部応用数学科・助教

研究者番号：90726910

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：感受性個体、感染個体、回復個体など、感染症流行を特徴付ける個体を未知関数とする時間遅れをもつ感染症モデルの解の漸近挙動に関する成果を得た。特に、回復個体の免疫損失、感染齢や地理的環境を考慮したパッチ構造など、現実の感染症流行を調べるために一般化されたモデルを構築し、非感染平衡点や感染平衡点の大域安定性を分類できた。本理論は、細胞傷害性 T 細胞の体液性応答や細胞性免疫応答を考慮したウイルスモデルの安定性解析にも応用された。また、個体群動態および個体差がもたらす個体の成長速度を含む内的不確実性を考慮したモデルを提案し、個体の最適生活史スケジュール問題と群動態理論を統合した。

研究成果の概要(英文)：We obtained a several results for the asymptotic behavior of epidemiological models with delays characterizing disease transmission by infected individuals. We did not only construct a generalized model incorporating immunity loss of recovered individuals, infection age and geographical spread of infectious diseases, but also established conditions under which each of a disease-free equilibrium and an endemic equilibrium is globally asymptotically stable. Our methods are also applied to analyze the dynamical behavior of a virus model with cell-mediated, humoral immune responses. In addition, in order to investigate the relationship between the life schedules of individuals and population size, we proposed equations on adaptive life strategies in r/K selection where density effects are absent or present. Our theoretical results indicate that the diversity of life strategies arises due to the effects of density and internal stochasticity.

研究分野：力学系の安定性

キーワード：微分方程式 安定性 感染症モデル

1. 研究開始当初の背景

生命現象を特徴づける要素の長期的な挙動を調べるためには数理モデリングを用いた定性的な理論構築は必要不可欠であり、遅延微分方程式や偏微分方程式を含む非線形微分方程式系に加え、関連する差分方程式によって記述される数理モデルの解のダイナミクスの研究が広く行われてきた。特に、Kermack, McKendrick (1932) のコンパートメントモデルの研究に端を発する人口集団における感受性個体、感染個体、回復個体等の個体数により特徴付けられる感染症モデルの中でも、感染潜伏期間を考慮した時間遅れをもつ研究を主たる課題の一つとする。基本再生産数と呼ばれる閾値と 1 との大小によって、モデルの解が初期条件によらずに非感染平衡点あるいは感染平衡点へ収束するための条件を調べることは、時間遅れが無い場合に用いられた Lyapunov の直接法や Dulac の判定法などの議論の応用を踏まえたとしても難しい課題とされてきた。その後、Takeuchi, Ma, Beretta (2000) をはじめとする多くの論文によって Lyapunov 汎関数を独自に構成することで、各平衡点が大域漸近安定であるための条件が導出されるようになった。しかし、感染症モデルの基本形となる SIR モデルでさえ、時間遅れをもつ場合の平衡点の安定性解析については 2010 年になって McCluskey (2010) によってようやく完全に解決されたことから、回復個体の免疫損失、感染流行の地理的拡大や感染してから経過時間などを含めたより現実的なモデルへの応用可能性が、多くの研究者からの注目を集めつつ近年まで期待されてきた背景がある。

2. 研究の目的

本研究は、自然界に見られる個体数の増減をはじめとする時間発展に伴って変化する現象の数理的な理解にとどまらず、感染症の流行抑止や種の保存などの様々に設定された生物学的な課題に取り組み、数学と生物学の両方向にまたがる議論や問題を提起することを目的とする。特に、1 で議論したような人口集団を感受性個体、感染個体、回復個体等などのいくつかのコンパートメントに分類して得られる感染症モデルのもつ定常解の安定性に着目しながら、時間経過に伴う疾病の流行予測および流行根絶課題の解決に上記の定性理論を応用することも見据えて、解の漸近挙動に関する研究を進める。

3. 研究の方法

< 1 > 回復個体の免疫損失を考慮した SIRS モデルなどの感染症モデル

各変数の上極限と下極限の不等式評価値を用いて構成された反復列が感染平衡点に収束するための係数条件を得る単調反復法や Lyapunov 汎関数の構成法の組み合わせ

などの方法により、基本再生産数が 1 より大きいときに感染平衡点が大域漸近安定であるための条件を明らかにする。さらには、感受性個体と感受性個体の新規感染の過程を記述する接触項が非分離型である場合にも、平衡点の周りでの線形化方程式系の固有値解析を行うことで、感染平衡点の安定性が切り替わり解の分岐が引き起こされるための閾値条件も明らかにする。

< 2 > 体液性・細胞性の免疫応答を考慮したウイルスモデルへの応用

このテーマにおける時間遅れをもつモデルの解の漸近挙動に関する定性理論は、Yan, Wang (2012) や Yuan, Zhou (2013) を土台として、多くの論文によって提案されている。一方、体液性や細胞性の免疫応答を考慮したモデルについては、基本再生産数が 1 より大きい場合には複数の感染平衡点が存在するために、解の挙動が明らかにされず、非感染細胞の HIV 感染に伴う感染細胞数の動態に関する終局的な解の振る舞いについて未解決とされる問題が多かった。特に、双線形感染項、Beddington-DeAngelis 反応項を含むような感染細胞の新規生成量を表した「非分離型の」接触項に関しては、感染平衡点の大域安定性条件について知られている結果がきわめて限定的であった。このような問題に対しても、各平衡点に対する安定性条件の導出を目標として、< 1 > で議論した Lyapunov 汎関数の構成法などの手法を応用する。

4. 研究成果

(1) 感染症モデルの漸近挙動 [1,2,3,4,7]

感受性個体の新規感染を規定する感染接触項に関する再生方程式や、対応する偏微分方程式系の解の漸近挙動に関する近年の結果を述べながら、SIRS モデル等に見られる cyclic な個体の性質変化が与える感染平衡点の安定性に関する未解決課題の解決に取り組んだ。特に、感染伝達係数が有界変動である仮定の下で、感染齢（感染からの経過時間）に関する重積分の順序交換を行うことで、上で述べた再生方程式が連続型あるいは離散型の遅延方程式に書き直されることも明らかにした。さらには、感染致死を考慮した再生方程式においても、Chen et al. (2014) が得た感染平衡解が安定であるための十分条件を改善した [1]。また、グラフ理論のアイデアと Lyapunov 関数の構成法を組み合わせることによって、感染流行の地理的拡大を考慮したパッチ構造をもつ多状態 SIR 感染モデルの解の安定性に関する新たな結果を得た。具体的には、感染接触項に現れる感染伝達係数が大きいならば、感染平衡点が大域的に漸近安定であることを示した [2]。これらの研究手法を、relapse of infection (感染から回復した直後の再感

染)あるいはコンパートメント間の移動にかかる時間を考慮したモデルの解の安定性解析にも応用した [3,4].さらには,感染者が免疫を持たない形で感受性個体に戻り,再感染のリスクを持ち続けるような仮定を考慮した SIS 感染症モデルにおいて,非感染平衡点が大域漸近安定であるための新たな十分条件も得た.この結果に加えて,Paulhus, Wang (2015)における安定性条件を組み合わせることで,非感染平衡点と感染平衡点の大域漸近安定性が基本再生産数と1との大小によってのみ決まることが明らかにし,SISモデルにおける解の安定性に関する完全解決を行った [7].

(2)体液性および細胞性免疫応答を考慮したウイルスモデルの漸近挙動 [6]

非感染細胞がウイルスに感染して新たな感染細胞が現れるまでの過程を一般の非線形関数で表したモデルにおいて,解の漸近挙動に関する結果を得た.具体的には,非感染細胞数,感染細胞数,自由ウイルス粒子を含む未知関数から成る遅れをもつ微分方程式系によるシステムにおいて,1つの非感染平衡点および4つの感染平衡点のそれぞれが大域漸近安定であるための条件を得た.その条件の特徴として,細胞内にウイルスが侵入してからウイルス粒子を新規生産するまでの時間に対応する遅れの長さには依存しないことが挙げられる.また,感染細胞の新規生成量を表す非線形関数に関して,本結果は,双線形感染項,Beddington-DeAngelis 反応項を含む飽和型感染項および標準型感染項などの非感染・感染細胞数について単調増加であるような具体的な関数形における先行研究を含める結果となった.

(3)確率制御および非線形構造型人口モデルによる r/K 選択説の再考察 [5]

個体群動態および個体差がもたらす生活史における個体の成長速度をはじめとする内的不確実性を考慮したモデルを提案し,個体の最適生活史スケジュール問題と群動態の理論を統合した.特に,先行研究となる R. Oizumi, Unification Theory of Optimal Life Histories and Linear Demographic Models in Internal Stochasticity, PLoS ONE, 2014;9(6):e98746 においては考察されていなかった個体の密度効果および内的不確実性の双方のはたらきによって,生物集団の増加率などの生活史の最適戦略にもたらされる変化について確率制御理論により考察した.

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7件)

[1] Y. Nakata, Y. Enatsu, H. Inaba, T. Kuniya, Y. Muroya, Y. Takeuchi, Stability of epidemic models with waning immunity, SUT Journal of Mathematics **50** (2014), no. 2, 205-245, http://www.rs.tus.ac.jp/sutjmath/_userdata/50-2/05-SUTJM14-31-nakata.pdf, 査読有り.

[2] T. Kuniya, Y. Muroya, Y. Enatsu, Threshold dynamics of an SIR epidemic model with hybrid of multigroup and patch structures, Math. Biosci. Engi. **11** (2014) 1375-1393, doi:10.3934/mbe.2014.11.1375, 査読有り.

[3] Y. Muroya, T. Kuniya, Y. Enatsu Global stability of a delayed multi-group SIRS epidemic model with nonlinear incidence rates and relapse of infection, Discrete and Continuous Dynamical Systems B **20** (2015) 3057-3091, 10.3934/dcdsb.2015.20.3057, 査読有り.

[4] Y. Muroya, T. Kuniya, Y. Enatsu, Global analysis of a multi-group SIR epidemic model with nonlinear incidence rates and distributed moving delays between patches, Electron. J. Qual. Theory Differ. Equ., Proc. 10'th Coll. Qualitative Theory of Diff. Equ. (2016) No. 16, 1-36, doi:10.14232/ejqtde.2016.8.16, 査読有り.

[5] R. Oizumi, T. Kuniya, Y. Enatsu, Reconsideration of r/K selection theory using stochastic control theory and nonlinear structured population models, PLoS ONE **11** (2016) No. 6, doi:10.1371/journal.pone.0157715, 査読有り.

[6] Y. Enatsu, J. Wang, T. Kuniya, Impact of non-separable incidence rates on global dynamics of virus model with cell-mediated, humoral immune responses, Journal of Nonlinear Sciences and Applications **10** (2017) 5201-5218, doi:10.22436/jnsa.010.10.07, 査読有り.

[7] K. Fushimi, Y. Enatsu, E. Ishiwata, Global stability of an SIS epidemic model with delays, Mathematical Methods in the Applied Sciences, in press, doi:10.1002/mma.5084, 査読有り.

[学会発表](計13件)

<口頭>

1. 江夏洋一, Asymptotic behavior of solutions of renewal equations in epidemiology, 第11回数学総合若手研究会, 2015年3月, 北海道大学.

2. Y. Enatsu, Loss of immunity on epidemiological models with infection age, 10th Colloquium on the Qualitative Theory

of Differential Equations, 2015 年 8 月, China National Convention Center ,Beijing, China.

3. 江夏洋一, 再生方程式を用いた感染症モデルの解の漸近挙動とその応用, 日本応用数学会 2015 年度年会, 2015 年 9 月, 金沢大学.

4. Y. Enatsu, Dynamics of disease transmission models with latent period, Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data, 2015 年 10 月, Research Center for Zoonosis Control, Hokkaido University, Hokkaido, Japan.

5. Y. Enatsu, Effect of waning immunity on asymptotic behavior of epidemic models, 2016 CMS Summer Meeting, 2016 年 6 月, University of Alberta, Edmonton, Canada.

6. Y. Enatsu, Stability of equilibria for epidemiological models with temporary acquired immunity, The 11th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Application, 2016 年 7 月, Hyatt Regency Grand Cypress, Orlando, Florida, United States of America.

7. Y. Enatsu, Dynamics of epidemic models with a latent period, China-India-Japan-Korea Mathematical Biology Colloquium, 2017 年 8 月, Indian Institute of Technology, Kanpur, India.

8. Y. Enatsu, Dynamics of a prey-predator model with delays for consumption of predators, The 4th International Workshop on Biomathematics Modelling and Its Dynamical Analysis, 2017 年 10 月, Kobe University, Kobe, Japan.

9. Y. Enatsu, A prey-predator model with delays for consumption of predators, International Conference on Mathematical Modeling for Computational Biosystems, 2018 年 3 月, Indian Institute of Technology, Roorkee, India.

10. 江夏洋一, Transmission dynamics of mathematical models for vector-borne diseases, 第 14 回生物数学の理論とその応用 (RIMS 研究集会), 2017 年 11 月, 京都大学.

11. 江夏洋一, 石渡恵美子, 牛島健夫, 自由境界をもつある感染症モデルについて, 日本数学会年会(応用数学分科会), 2018 年 3 月, 北海道大学.

<ポスター>

12. 江夏洋一, 金森匡俊, 石渡恵美子, Mosquito model for Wolbachia infection with hatching delays, 第 27 回日本数理生物学会年会, 2017 年 10 月, 北海道大学.

13. 江夏洋一, 石渡恵美子, 牛島健夫, On the front motion of a diffusive epidemic model

with free boundary, 第 27 回日本数理生物学会年会, 2017 年 10 月, 北海道大学.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

江夏洋一のホームページ

<http://www.rs.tus.ac.jp/yenatsu/index.html>

東京理科大学, 教員プロフィール

http://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/index.php?68f5

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江夏 洋一 (ENATSU, Yoichi)

東京理科大学・理学部第一部応用数学科・助教

研究者番号 : 90726910

(2) 研究分担者

無し ()

(3) 連携研究者

無し ()

(4) 研究協力者

無し ()