

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K05365

研究課題名（和文）感染症ダイナミクスを記述する関数方程式の解析

研究課題名（英文）Analysis of functional equations describing dynamics of infectious disease

研究代表者

佐々木 徹（Sasaki, Toru）

岡山大学・環境生命科学学域・教授

研究者番号：20260664

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：ウイルスダイナミクスを記述する数理モデルで、(1) 空間拡散を取り入れたもの、(2) 年齢構造を考慮したもの、(3) 年齢構造を考慮し、かつ複数のウイルス株を考慮したもの、(4) 年齢構造、2つの感染経路、2つのコンパートメントを考慮したもの、のそれぞれに対して、解の定性的性質を解析した。(1) に関しては、解の漸近挙動を明らかにし、(2) から (4) に対しては、平衡点の大域安定性を証明した。これらの結果は、リアプノフ関数・汎関数を利用して証明したが、リアプノフ関数がきちんと定義される事などの精密な議論は、モデルによって大きく異なっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

空間拡散を考慮したモデルにおける、解の漸近挙動に対する結果は、空間拡散を考慮しないモデルに対する結果に準じたものになっていて、この結果は空間拡散を考慮しないモデルを用いた応用研究の信頼性を裏づけるものとなっている。また、年齢構造を取り入れたモデルにおける、平衡点の大域安定性の関する結果は、議論される事が少なく、しかし数学的には欠かせない点を丁寧に議論した点に学術的意義がある。また、2つの感染経路と2つのコンパートメントを考慮したモデルは、近年生物学的に注目されている点を踏まえたもので、その応用研究の基礎となりうるものである。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated the stability results for the models that consider the following properties: (1) spatial diffusion, (2) age structure, (3) age structure and multi-strain of virus, (4) age structure, two routes, and two compartments. We obtained results on the asymptotic behavior of the solution for (1). We proved the global asymptotical stability of the equilibria for (2), (3) and (4). We use Lyapunov functions/functionals for the proofs. Detailed discussions on well-definedness of the Lyapunov functions/functionals are different among the models.

研究分野：応用解析学，関数方程式論，

キーワード：関数方程式 数理モデル 疫学 感染症 ウイルスダイナミクス

1. 研究開始当初の背景

(1) 宿主レベルでの感染症ダイナミクス (病原体ダイナミクス)

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、AIDS に関する D. Ho et al. (Nature, 1995) の研究をきっかけに理論生物学において主要な研究テーマのひとつとなった。平衡点の安定性などの定性的性質は、モデルを用いて現象を解析する際の基本的な性質である。平衡点の局所安定性については、W. Liu (Theor. Popul. Biol., 1997) や A. Murase, T. Sasaki and T. Kajiwara (J. Math. Biol., 2005) などの結果があるが、平衡点の大域安定性に関しては、これらのモデルは非常に扱いが難しいと考えられていた。ところが、A. Korobeinikov (Bull. Math. Biol., 2004) がリヤプノフ関数を用いて大域安定性を示した論文がブレイクスルーとなり、常微分方程式系に関して、多くの結果が発表されている。

(2) 社会レベルでの感染症ダイナミクス (感染症伝播)

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解析が行われている。それらの中でも遅れのある微分方程式系に関して、ここで着目すべきなのは、C. C. McCluskey (Nonlinear Anal. Real World Appl., 2011) が基本的な感染伝播モデル (SIR モデル) に対して、リヤプノフ汎関数を構成する際に用いた方法である。この McCluskey の方法は適用範囲が広く、Korobeinikov のリヤプノフ関数の研究に続く、画期的な結果であると注目を集めていた。

(3) リヤプノフ関数の構成について

上記 (2) の McCluskey の方法は、(1) の宿主レベルの感染症ダイナミクスにも応用できる。申請者らはこの方法を精査し、リヤプノフ汎関数を構成する方法を整理し、いくつかの遅れのある感染症ダイナミクスモデルに応用した (T. Kajiwara, T. Sasaki, and Y. Takeuchi, Nonlinear Anal. Real World Appl., 2012)。また、この研究に関連して、常微分方程式系で記述されるウイルスダイナミクスモデルに対して、免疫変数を含まないモデルのリヤプノフ関数を用いて、免疫変数を付加したモデルに対するリヤプノフ関数をステップ・バイ・ステップに構成する方法もある程度整理できた (T. Kajiwara, T. Sasaki, and Y. Takeuchi, Math. Biosci. Eng., 2015)。

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数理解析の立場で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。なお、扱う数理モデルは、通常の場合の常微分方程式系、遅れのある微分方程式系、年齢構造を考慮した偏微分方程式系、空間拡散を考慮した偏微分方程式系である。

本研究は、解の定性的性質、平衡点の安定性に重点をおき、数理モデルの解析手法を発展させる事も目的とする。特にリヤプノフ関数・汎関数の構成法に関しては、Kajiwara, T. Sasaki, and Y. Takeuchi, Nonlinear Anal. Real World Appl. (2012) や T. Kajiwara, T. Sasaki, and Y. Takeuchi, Math. Biosci. Eng. (2015) において、ある程度の成果が得られているが、まだまだ適用範囲は限られているし、手法を見直すなどして、改良する余地は大いにあると考える。また、リヤプノフ関数・汎関数を利用する際に、数学的に厳密な扱いをするのに苦勞をする事がある。例えば基本的な所では、常微分方程式系のリヤプノフ関数が対数関数を含む場合に、これを元に偏微分方程式系のリヤプノフ汎関数を構成した場合、リヤプノフ汎関数を構成する積分が積分可能である事を示す必要があるし、さらに積分の微分の順序交換が可能なる事を確かめる必要がある。応用の論文を見ると、これらの事が書かれていない場合が多く、しかも実際に証明しようとするとは結構大変な事も多い。このような基本的な事を含め、リヤプノフ関数・汎関数を利用する際に数学的に厳密な議論を行なうための諸理論を整理、発展させる事も必要となる。

3. 研究の方法

(a) 宿主レベルでの感染症ダイナミクス、(b) 社会レベルでの感染症ダイナミクス、のいずれにおいても、定性的解析の基礎は、平衡点の安定性であり、線形化方程式の固有値解析とリヤプノフ関数・汎関数の利用が基本的な方針である。対象とする数理モデルは、年齢構造を持つモデル、時間遅れを含むモデル、反応拡散方程式系などであるが、これらの基本となるのは常微分方程式系に対するリヤプノフ関数である。これを時間遅れのあるモデル、年齢構造を持つモデル、拡散を考慮するモデルなどに適用する。その適用方法は、モデルのタイプ (有限時間遅れ、無限時間遅れ、年齢構造、反応拡散方程式) により異なる。例えば、反応拡散方程式系においては、強最大値原理、関数空間の理論、位相的な方法を用いて解析を行なうし、年齢構造を持つモデルでは、パーシステンスの理論やコンパクトアトラクタの理論を用いて解析を行なう。しかしながら、それぞれの方法は十分に整理されているとは言えない。これらの方法を整理しつつ、より一般的な枠組みでの解析を行なう。遅れのある数理モデルのリヤプノフ汎関数の構成については、Kajiwara, T. Sasaki, and Y. Takeuchi, Nonlinear Anal. Real World Appl. (2012) で得た結果を

元に、常微分方程式系に対するリアプノフ関数の構成については、T. Kajiwara, T. Sasaki, and Y. Takeuchi, *Math. Biosci. Eng.* (2015) で得た結果を元に研究を進める、これらの手法を応用するとともに、種々の数理モデルに適用できるように、方法の改良を試みる。

4. 研究成果

(1)空間拡散を考慮したウイルスダイナミクスモデルに対して、解の漸近的挙動を解析した。このモデルは、未感染細胞、感染細胞、ウイルスの相互作用を記述したもので、基礎再生産数 R_0 が 1 以下の時は、平衡解は感染がない状態に対応する空間一様な解のみであり、すべての解軌道が $t \rightarrow \infty$ のときこの平衡解に収束し、 R_0 が 1 より大きいときには、ウイルスが常在する状態に対応する空間一様な平衡解が存在し、すべての解軌道が $t \rightarrow \infty$ のときこの平衡解に収束する事を証明した。証明は、常微分方程式系に対するリアプノフ関数を利用してリアプノフ関数を構成し、これを元に解軌道のコンパクト性を証明し、再びリアプノフ関数を利用してオメガ極限集合に着目して行なった。また、数値計算により、解が空間一様な平衡解に収束する様子確かめた。この結果は *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B* (2018) に掲載された。ウイルスダイナミクスモデルは、空間構造を考慮していないものが多いが、我々の結果はそのようなモデルの利用を正当化するという意義を持つものである。

(2)年齢構造を持つウイルスダイナミクスモデルに対して、平衡点の安定性に関する結果を得た。このモデルは、ウイルスが感染する際に細胞内に吸収される効果を取り入れたもので、この効果を取り入れたモデルを解析する研究は国内、国外を問わず多くはない。この研究はリアプノフ汎関数を用いたものであるが、数学的に厳密な議論をするために、解の正値性、有界性を示し、軌道のコンパクトアトラクタについて議論を行なった。ここまで厳密な議論を行なっている研究はそれ程多くはないと考える。なお、ウイルスが感染する際に細胞内に吸収される効果を取り入れた関係で、正の平衡点が常に安定である保証はなく、この研究では正の平衡点が全域漸近安定となる十分条件を与えて、その条件下での全域安定性を論じた。この結果は *Journal of Applied Mathematics and Computing* (2019) に掲載された。

(3) (2) の研究の応用として、年齢構造を持つウイルスダイナミクスモデルで、複数のウイルス株を考慮したモデルの解析を行なった。このモデルも (2) と同様に、ウイルスが感染する際に細胞内に吸収される効果を取り入れた関係で、正の平衡点が常に安定である保証はなく、正の平衡点が全域漸近安定となる十分条件を与えて、その条件下での全域安定性を論じた。また、ウイルス株が複数存在するため、どの株が生き残るかを決定するのにもかなり複雑な議論が必要となり、かつこのモデルには平衡点がたくさん存在するために安定性に関する議論も非常に複雑になる。これらの点を克服し、株の基本再生産数に対応する量が大きい株が幾つか存在する状態に対応する平衡点が全域漸近安定になる事を証明した。この結果は *Journal of Applied Mathematics and Computing* (2020) に掲載された。

(4) ウイルスダイナミクスにおいて、2 つの感染経路と 2 つのコンパートメント、年齢構造を考慮した微分方程式系の解析を行なった。時間大域解の存在と一意性、解の正値性、パーシステンスなどについて、厳密に議論を行ない、平衡点の大域漸近安定性を証明した。ここでもリアプノフ汎関数を用いて議論するのであるが、リアプノフ汎関数の解に沿った導関数を計算するにあたり、微分と積分の順序交換に相当する議論が必要となる。ここでは、パーシステンスアトラクタに含まれる解を考えるという点に着目して、その点をクリアした。こののこを含め、細部に渡り徹底的に厳密な議論を行なった点が特色でもある。また、タイプ別再生産数の概念を利用して、平衡点の安定性の条件を論じた点はインパクトがあると思われる。この結果は *Mathematical Biosciences and Engineering* (2022) に掲載された。

(5) ウイルスダイナミクス数理モデルにおいて、安定な正平衡点を不安定化させる要素として、(i) 時間遅れ (感染からウイルス放出までのタイムラグ)、(ii) 吸収効果 (感染時にウイルスが細胞内に吸収され、その後新しい細胞に感染しなくなる効果)、(iii) 免疫変数の採用 (免疫の強さを未知変数として取り入れる) の三つに着目し、この三つの効果がすべて合わさって初めて正平衡点が不安定化する事を示した。この結果は論文投稿準備中である。これらの三つの効果を対等に扱うという考え方はインパクトがあると思われる。

(6) ターゲット細胞、ウイルス、免疫の三者が相互作用する数理モデルを、一般的な関数形を用いて記述して、その平衡点の局所漸近安定性を調べた。一般的な関数系を利用する事により、正の平衡点の存在、基礎再生産数、平衡点の局所安定性の関係がある程度明らかになった。この結果は、論文投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kajiwara Tsuyoshi, Sasaki Toru, Otani Yoji	4. 巻 19
2. 論文標題 Global stability of an age-structured infection model in vivo with two compartments and two routes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mathematical Biosciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 11047 ~ 11070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/mbe.2022515	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 Kajiwara Tsuyoshi, Sasaki Toru, Otani Yoji	4. 巻 62
2. 論文標題 Global stability for an age-structured multistrain virus dynamics model with humoral immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Mathematics and Computing	6. 最初と最後の頁 239 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12190-019-01283-w	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 Kajiwara Tsuyoshi, Toru Sasaki, Yoji Otani	4. 巻 59(1-2)
2. 論文標題 Global stability of an age-structured model for pathogen-immune interaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Appl. Math. Comput.	6. 最初と最後の頁 631-660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s1219	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 Toru Sasaki and Takashi Suzuki	4. 巻 23-2
2. 論文標題 Asymptotic behaviour of the solutions to a virus dynamics model with diffusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Discrete and Continuous Dynamical Systems, Series B	6. 最初と最後の頁 525-541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/dcdsb.2017206	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐々木 徹, 梶原 毅, 應谷洋二, 石丸優希
2. 発表標題 ウイルスダイナミクス基本モデルの安定性解析
3. 学会等名 第 16 回生物数学の理論とその応用
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Sasaki, Tsuyoshi Kajiwara, Yoji Otani, and Yuki Ishimaru
2. 発表標題 Stability of equilibria of pathogen-immune models
3. 学会等名 The 7th China-India-Japan-Korea International Conference on Mathematical Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 徹, 梶原 毅, 應谷洋二, 石丸優希
2. 発表標題 ウイルスダイナミクス基本モデルの安定性に関する考察
3. 学会等名 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木徹, 鈴木貴
2. 発表標題 拡散効果を取り入れた病原体・免疫モデルの漸近挙動
3. 学会等名 応用数学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	梶原 毅 (Kajiwara Tsuyoshi)		

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
---------	---------