

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22540122

研究課題名(和文) 時間遅れを含む微分方程式系の大域的安定性とその医学への応用

研究課題名(英文) Global stability for the system of ordinary differential equations with time delays and its applications to medicine

研究代表者

竹内 康博 (Yasuhiro, Takeuchi)

青山学院大学・理工学部・教授

研究者番号：20126783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：感染症の伝播やAIDS発症、自己免疫疾患を含む様々な医学現象を記述する一般的な基本数理モデルを構築した。さらに時間遅れ(感染症では潜伏期、SIDA発症や自己免疫疾患では免疫が誘導されるまでに必要な時間)を導入し、時間遅れが数理モデルの大域的挙動に与える影響を考察した。特に時間遅れの導入によって平衡点の大域的漸近安定条件が変化しないことが保障される数理モデルの構造を明らかにした。

4年間の研究によって、基本数理モデルに対する大域的安定性を判別するためのリアプノフ関数・汎関数の構成法を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：It has been constructed a general basic mathematical model for the propagation of epidemics. Further time delay (describing incubation period, time for immune system to be activated) is introduced into the basic model and considered its effect on the global dynamics of the model. Especially, the mathematical structure of the model ensuring the global asymptotic stability under the effect of time delay is obtained.

The research for four years shows how to construct Lyapunov function (functional) to ensure the global stability of the basic mathematical model.

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学一般(含確率論・統計数学)

キーワード：数理医学モデル 時間遅れ 大域的安定性

## 1. 研究開始当初の背景

3 変数  $x, y, z$  に対して次の基本常微分方程式系を考える.

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t)) - g(x(t), z(t))$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x(t), z(t)) - \alpha y(t)$$

$$\frac{dz}{dt} = h(y(t)) - \beta z(t)$$

この方程式系は  $x, y, z$  を未感染人口, 潜伏期人口, 感染者人口とすれば, 感染症の伝播モデルを記述している. また  $x, y, z$  を個体内における感受性免疫細胞 (標的細胞), 感染免疫細胞 (損傷を受けた細胞 (自己抗原)), 血液中の HIV 粒子 (免疫細胞) とすれば AIDS 発症モデル (自己免疫疾患モデル) を記述する. 1927 年の Kermack-McKendrick の研究が感染症の数理モデル研究の始まりであり, AIDS 発症における数理モデル研究は 1990 年代の Nowak らが最初である. 自己免疫疾患モデル研究は申請者らの研究がはじめてであり, 右辺の非線形関数の取り方によってはモデルが周期解を有することが知られている.

感染症の伝播モデルでは潜伏時間, AIDS 発症や自己免疫疾患モデルでは免疫誘導時間を表す時間遅れを上記モデルの右辺に導入することが自然である. たとえば正の定数  $\tau$  に対して, 前者では第 2 式右辺の  $g(x(t), z(t))$  を  $g(x(t-\tau), z(t-\tau))$ , 後者では  $h(y(t))$  を  $h(y(t-\tau))$  とする. 一般に時間遅れを持つ関数微分方程式系の安定性問題は常微分方程式系と比較して困難となる.  $g$  に特殊な関数形を仮定した時間遅れを持つ感染症伝播モデルについて, 申請者は次を証明した. 3 変数が全て正である平衡点が存在しないときには  $x$  だけが残った平衡点が大域的漸近安定であること; 正の平衡点が存在する場合は  $x$  だけが残った平衡点是不安定となるが正の平衡点の大域的安定性は一般的には不明であり, 数学的には解がパーマネンス (任意の解が有界であり, 下極限が正) である. 最近このモデルについて, 正の平衡点は存在すれば大域的に安定であることが証明された.

本研究では, 一般的な非線形関数を有する上記数理モデルに時間遅れを導入した関数微分方程式系について, その大域的安定条件を求める. また非線形関数によっては周期解が存在することが分かっているため, 周期解の存在と安定条件を調べる.

## 2. 研究の目的

本研究では, 感染症の伝播や AIDS 発症, 自己免疫疾患を含む様々な医学現象を記述する一般的な基本数理モデルを構築する. さらに時間遅れ (感染症では潜伏期間,

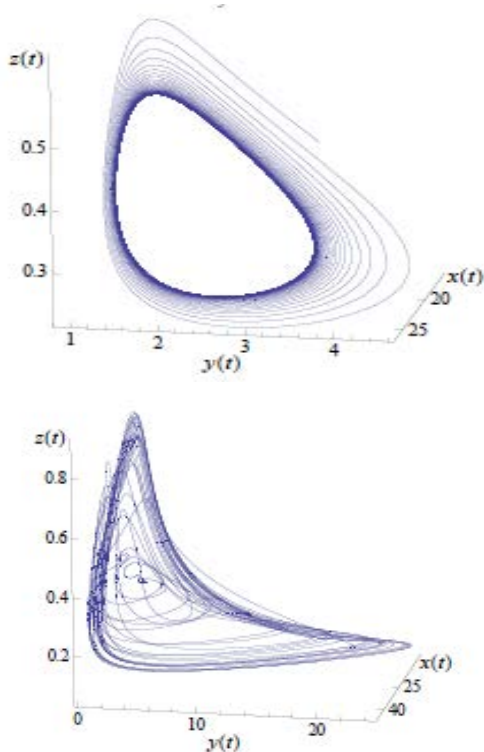
AIDS 発症や自己免疫疾患では免疫が誘導されるまでに必要な時間) を導入し, 時間遅れがモデルの大域的挙動に与える影響を考察する. 特に時間遅れの導入によって平衡点の大域的漸近安定条件が変化しないモデルの非線形構造を明らかにする. 基本モデルの解析に必要な数学的手法を確立するとともに, 医学における時間遅れを有する様々な非線形現象の理解を深める.

## 3. 研究の方法

本研究は研究目的を達成するためにできるだけシンプルな数理モデルを構築し, 理論解析 (Lyapunov-LaSalle の方法など)・数値計算を行う. 平衡点の大域的安定性を保障する数理モデルの構造と時間遅れの関係を明らかにする. 医学的に妥当な数理モデルを構築・評価するために数理科学研究者・医学研究者が共同する.

## 4. 研究成果

基本微分方程式に新たな変数  $w$  を追加した拡張モデルを考察した. ここで AIDS 発症モデルに関しては,  $w$  は免疫細胞に対応する. 関数  $g(x, z)$  を  $x$  に関し飽和関数,  $z$  に関して線形である ( $g(x, z) = xz / (1 + \alpha x)$ ) とし, また免疫活性化関数  $f(y, w)$  を積  $yw$  で与えられる場合が論文[1]で考察された. 2 つの関数で時間遅れを考慮しない場合, 免疫モデルの平衡点の大域的安定性が完全に決定された. すなわちウイルスの基本再生産数  $R_0$  が 1 より小さければ, ウイルスは侵入できず未感染細胞だけが生き残る平衡点  $E_0$  が大域的に安定である.  $R_0$  が 1 より大きい免疫細胞の基本再生産数  $R_1$  が 1 より小さければ, ウイルスは侵入するが免疫細胞が活性化されない平衡点  $E_1$  が大域的に安定である.  $R_1 > 1$  となると免疫細胞が活性化され全ての変数が正となる平衡点  $E^*$  が大域的に安定となる. 論文[1]では感染細胞がウイルスを生産するようになるまでの時間遅れ  $\omega$  と免疫細胞が感染細胞を認識してから活性化されるまでに時間遅れ  $\tau$  が存在するとして, 上述の平衡点の大域的安定性に対する時間遅れの影響を考察した. 免疫プロセスが複雑であるので, 免疫活性化関数  $f(y, w)$  で 2 変数ともに時間遅れを考慮した  $f(y(t-\tau), w(t-\tau))$  (ケース 1) と感染細胞の時間遅れだけを考慮した  $f(y(t-\tau), w(t))$  (ケース 2) が解析され, 以下のような結果が得られた.  $R_0 < 1$  であれば平衡点  $E_0$  は不安定化しない (局所的に安定).  $R_1 < 1 < R_0$  であれば平衡点  $E_1$  が局所的に安定である. いずれの場合もケース 1 ではそれぞれ平衡点の大域的安定性が証明されたが, ケース 2 では大域的安定性は未解決である.  $R_1 > 1$  の場合は複雑である. 免疫活性化に関する時間遅れを無視して時間遅れ  $\omega$  だけを考慮したモデルでは  $E^*$  は大域的に安定となる. し



かし時間遅れ  $\tau$  が存在すると 2 つのケースでも  $E^*$  が不安定化し, 周期解やカオス的な解軌道が得られる. このように免疫モデルに時間遅れを導入するとモデルの安定性に影響を与える場合 ( $\tau$ ) と影響しない場合 ( $\omega$ ) があることが分かった.

[1] Impact of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics, G. Huang, H. Yokoi, Y. Takeuchi, T. Kajiwara, T. Sasaki, *Japan J. of Industrial and Applied Math.*, 28, 3, 2011, 383-411.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 22 件)

(すべて査読あり)

1. Adaptive evolution of anti-predator effort promotes the diversity of prey species, J. Zu and Y. Takeuchi, *BioSystems*, in press
2. Global asymptotic stability for HIV-1 dynamics with two distributed delays, J. Wang, G. Huang, Y. Takeuchi, *Mathematical Medicine and Biology-A JOURNAL OF THE IMA*, in press
3. Permanence and Stability of the Model for Slave-Maker Ants, Kyouti Sugiura, Yasuhiro Takeuchi, *Far East Journal of Applied Mathematics*, accepted, 2014.
4. Apoptosis in Virus Infection Dynamics Models, Ruili Fan, Yueping Dong, Gang Huang and Yasuhiro Takeuchi, *Journal of Biological Dynamics*, 2014 Vol. 8, No. 1, 20-41.
5. A mathematical model helper T cells in

a tumor immune system, Yueping Dong, Rinko Miyazaki and Yasuhiro Takeuchi, *DISCRETE AND CONTINUOUS DYNAMICAL SYSTEMS SERIES B*, Volume 19, Number 1, January 2014 pp. 55-72.

6. Impulsive Control of Multiple Lotka-Volterra Systems, Lingzhen Dong and Y. Takeuchi, *Nonlinear Analysis, RWA*, 14 (2013) 1144-1154.
7. Qualitative and Bifurcation analysis on an SIR model with a saturated treatment function, J. Wang, S. Liu, B. Zheng, Y. Takeuchi, *Mathematical and Computer Modelling*, 55 (2012), 710-722.
8. Global Stability for Epidemic Model With Constant Latency and Infectious Periods, G. Huang, E. Beretta and Y. Takeuchi, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 9, 2, 2012 pp. 297-312.
9. Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology, T. Kajiwara, T. Sasaki and Y. Takeuchi, *Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications*, 13, 2012, 1802-1826.
10. Lyapunov Functions and Global Stability for Age-Structured HIV Infection Model, G. Huang, X. Liu, Y. Takeuchi, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 72, 1, 25-38, 2012.
11. A multi-group SVEIR epidemic models with distributed delays and vaccination, J. Wang, Y. Takeuchi and S. Liu, *International Journal of Biomathematics*, Vol. 5, No. 3 DOI: 10.1142/S1793524512600017.
12. HIV evolution and progression of the infection to AIDS, G. Huang, Y. Takeuchi, Andrei Korobeinikov, *Journal of Theoretical Biology*, 307, 2012, 149-159.
13. Stability Conditions for a Class of Delay Differential Equations in Single Species Dynamics, G. Huang, Y. Takeuchi, R. Miyazaki, *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, 17, 7, 2012, 2451-2464.
14. Threshold Dynamics in a Periodic SVEIR Epidemic Model, J. Wang, S. Liu and Y. Takeuchi, *Int. J. of Biomathematics*, 4, 4, 2011, 493-509.
15. Dynamics of an SIQS epidemic model with transport-related infection and exit-entry screenings, X. Liu, X. Chen, Y. Takeuchi, *Journal of Theoretical Biology*, 285, 1, 2011, 25-35.
16. Impact of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics, G. Huang, H. Yokoi, Y. Takeuchi, T. Kajiwara, T.

- Sasaki, *Japan J. of Industrial and Applied Math.*, 28, 3, 2011, 383-411.
17. SVEIR epidemiological model with varying infectivity and distributed delays, J. Wang, G. Huang, Y. Takeuchi and S. Liu, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8, 3, 2011, 875-888.
  18. Global Analysis on Delay Epidemiological Dynamic Models with Nonlinear Incidence, G. Huang, Y. Takeuchi, *J. Math. Biol.*, 63, 1, 2011, 125-139.
  19. Global Analysis for Delay Virus Dynamics Model with Beddington-DeAngelis Functional Response, G. Huang, W. Ma, Y. Takeuchi, *Applied Mathematics Letters* 24/7, 2011, 1199-1203.
  20. Global Stability for Delay SIR and SEIR Epidemic Models with Nonlinear Incidence Rate, G. Huang, Y. Takeuchi, W. Ma and D. Wei, *Bulletin of Mathematical Biology*, July, 2010, 72, 5: 1192-1207.
  21. Lyapunov Functionals for Delay Differential Equations Model of Viral Infections, G. Huang, Y. Takeuchi, W. Ma, *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 70, 7, 2693-2708, 2010.
  22. Infection Threshold for an Epidemic Model in Site and Bond Percolation Worlds, Y. Sakisaka, J. Yoshimura, Y. Takeuchi, K. Sugiura and K. Tainaka, *J. Phys. Soc. Jpn*, 79 (2)023002-1-023002-4. 2010.
- [学会発表] (計 72 件)
1. Yasuhiro Takeuchi, Construction of Lyapunov functions of models for infectious diseases in vivo: from simple models to complex models, International workshop on biomathematical modelling and its dynamical analysis, Heilongjiang University, Harbin, Jan.11-13, 2014.
  2. Yasuhiro Takeuchi, Impact of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics, 2013 年 5 月 27 日～平成 25 年 5 月 31 日: 第 19 回差分方程式と応用に関する国際会議オマーン、マスカット
  3. Yasuhiro Takeuchi, Impact of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics, 2013 年 6 月 2 日～平成 25 年 6 月 5 日: 数理生物学におけるホットトピックに関する 2013 年国立数理科学研究所ワークショップ、韓国、大田 3. 2013 年韓国数理生物学会, (21<sup>st</sup>-23<sup>rd</sup>, Aug., 2013)
  4. Yasuhiro Takeuchi, The effect of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics. WORKSHOP ON DYNAMIC MODELS IN MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES, USTB(10th-11th January, 2012).
  5. Yasuhiro Takeuchi, The effect of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics. Modeling and Analysis in the Life Sciences :A ReadDiLab Conference in Tokyo (28th-30th November, 2011).
  6. Yasuhiro Takeuchi, The effect of intracellular delay, immune activation delay and nonlinear incidence on viral dynamics, "Mathematical Ecology Workshop": A satellite symposium for the Symposium of Asian Biodiversity Symposium for the 100 years anniversary of Kyushu University. November 20, 2011, Large meeting room, Faculty of Sciences, Kyushu University (Hakozaki campus)
  7. Yasuhiro Takeuchi, The effect of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics, International Conference on Analytic Mathematics and its Applications, Xinyang Normal University, Xinyang, Henan, China, August 08-12, 2011.
  8. Yasuhiro Takeuchi, Impact of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics, The 5th Geoffrey J. Butler Memorial Conference on Differential Equations and Population Biology, University of Alberta, Edmonton, July 25-30, 2011.
  9. Yasuhiro Takeuchi, Paradox of vaccination, 気候変動と感染症ダイナミクスに関するカナダ-中国国際会議, Dec. 15-18, 2010, Nanjing Normal University, Nanjing, China. 29. 平成 22 年全国大学保健管理協会東海北陸地方部会研究集会 (静岡), 2010. 7. 22.
  10. Yasuhiro Takeuchi, Paradox of vaccination, Beijing Normal University, 22 October, 2010, Beijing.
  11. Yasuhiro Takeuchi, Paradox of vaccination, The Third China-Japan Colloquium of Mathematical Biology (CJCMB3), 18 to 21 October, 2010, Beijing.
  12. Yasuhiro Takeuchi, Paradox of vaccination, International Workshop on Mathematics for Biology, July 12-13, 2010, Posco International Center,

POSTECH, Korea

〔図書〕(計 1 件)

関村利朗, 山村則男 編:「理論生物学の基礎」,  
第 1 章 生物の個体数変動論 (竹内担当),  
p. 1-43, 海游舎、2012 年.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

竹内 康博 (TAKEUCHI, Yasuhiro )  
青山学院大学・理工学部・教授  
研究者番号: 20126783

### (3) 連携研究者

大槻 公一 (OHTSUKI, Kohichi)

京都産業大学・先端科学技術研究所・教授  
研究者番号: 00032293

梶原毅 (KAJIWARA, Tsuyoshi)

岡山大学・環境科学研究科・教授  
研究者番号: 50169447

小柳 義夫 (KOYANAGI, Yoshio)

京都大学・ウイルス研究所・准教授  
研究者番号: 40202337

佐々木 徹 (SASAKI, Tohru)

岡山大学・環境科学研究科・准教授  
研究者番号: 20260664