

令和元年6月7日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13774

研究課題名（和文）逆問題解析による分数階微分方程式を用いた血糖値変化の数理モデル

研究課題名（英文）Mathematical modeling for glucose concentration in blood based on inverse problem analysis of fractional differential equations

研究代表者

磯 祐介（ISO, Yuusuke）

京都大学・情報学研究科・教授

研究者番号：70203065

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）：分数階（非整数階）常微分方程式の初期値問題について、数学解析と数値解析の両面で新たな知見を得た。他の先行研究では関数の正則性条件に仮定が課されていることが多いが、本課題研究では必要十分条件に近い正則性条件下で論じることにより、従来の理論を整備し、Capto型微分方程式の初期値問題の解の存在と一意性について見通しの良い理論を整備した。また従来の数値計算法の収束証明を改良するとともに、従来アルゴリズムの数値的不安定性を指摘し、さらに信頼性の高い計算スキームの提案を行った。数理モデル論の視点では、血糖値変化の記述も含めて、現象の数理モデル化に分数階方程式を用いることの困難さを指摘した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分数階方程式を利用した現象の数理モデル化とその解析は、この近年人口に膾炙される傾向にあるが、本課題研究はこれらの研究を支える基盤の一つを構築した。同時に、従来の議論と同様に構成的考察により現象の数理モデル化を論じることには制約があることを示し、data drivenを基本とするdata science的な考え方に基づく数理モデル化での分数階方程式の活用の有効性を示唆した。この成果は先端的な数理科学の基礎研究と応用研究の両面に寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：We have shown some new results both in mathematical and numerical analysis for fractional order ordinary differential equations (F-ODE), which are equivalent to weakly singular integral equation of the Volterra type. We focus on regularity of unknown functions up to the initial points, and we have clarified assumptions in the fundamental theorem for existence and uniqueness of solutions. We showed new results on numerical instability for a well-known scheme and give a new reliable numerical one. We also focus on limitation of F-ODE as mathematical models for phenomena including glucose concentration.

研究分野：数物系科学 / 数学（数学基礎・応用数学）

キーワード：数値解析 分数階微分方程式 関数方程式 数理モデル 逆問題解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インスリン濃度とグルコース濃度の関係を記述する数理モデルは 1960 年代から研究され、1980 年代には G. Toffolo や R. N. Bergman 等が幾つかの数理モデルを提唱しており、特に minimal model と呼ばれる単純化した数理モデルがこの分野では標準的な考え方とされている。このモデルに基づく数値計算ソフトウェア MINMOD は糖尿病の研究や創薬に広く利用されていたが、Caetano と Arino によってこのソフトウェアの問点が指摘され、近年は Boston は Bergman らとの共同研究によって insulin sensitivity と glucose effectiveness という二つの指標による数理モデルを提案して新たに MINMOD Millennium というプログラムを提案されている。これらの先行研究を踏まえて、大韓民国・ソウル大学の趙容振博士と申東雨教授らの研究グループは MINMOD Millennium の基盤となる数理モデルの精度を上げるという観点から研究を開始し、1 階の常微分方程式系で記述される数理モデルを fractional order (分数階) の微分方程式で置き換えるという極めて斬新なアイデアで臨んでいる。これは、線型化方程式である 1 階常微分方程式系の基本解系は指数関数となるが、数理モデルで記述される生体内の生理システムの挙動は比較的穏やかであり、また既存の数理モデルではグルコース濃度の変化を正確に記述できていないのではないかという問題意識によるものである。その上で趙と申たちは方程式の階数も未知係数とする発想の転換によって逆問題解析を行い、数値例としては興味深い成果を挙げた。この研究は臨床データも利用した実証的研究で極めて興味深いものであるが、数理解析の観点からは十分な議論しか行われておらず、分数階微分方程式の逆問題解析としては多くの未解決問題が手付かずであった。

申請者および分担者の今井、藤原は申東雨教授とはこれまでも数値解析の研究で日常的な研究交流を行っており、その研究交流の中で上記の趙と申たちの成果に接し、問題の重要性と斬新さを認識して本課題研究を申請して研究を行った。

2. 研究の目的

最終的な研究目的は大韓民国・ソウル大学の趙博士と申教授たちの提唱する fractional MINMOD Millennium モデルの解析の正当性を数理解析の立場から示し、信頼できる「血糖値変化の数理モデル」を確立することにある。一方で、申請調書にも記載の通り、課題研究期間の具体的な研究目的は、趙と申たちの行った逆問題解析について数学解析と数値解析の視点から研究を行い、趙と申たちの先行研究を評価することである。

分数階微分方程式による現象の数理モデル化とその解析の研究は世界的には人口に膾炙されつつあるようにも見受けられるが、応用指向の研究成果の中には数学解析の視点からは問題のあるものも散見される。また初期値問題の数値解析についても、平行する常微分方程式の数値解析理論展開の精緻さとは比較にならない低い水準に留まっており、特に現実の数値計算を視野に入れた数値解析理論の確立が望まれる。このような事情から、血糖値変化の数理モデルの確立に関する議論に先立ち、実際の数値計算を視野に入れた数値解析理論の確立が喫緊の研究目的と位置づけるべきであり、この観点から本課題研究を開始して遂行した。

3. 研究の方法

課題研究開始の時点では、(a)分数階方程式の数値計算法(含、分数階方程式の初期値問題に対する数学解析)、(b)最適化問題の数値計算の効率化、(c)逆問題の解と現象との比較研究等を具体的な解決テーマと位置づけ、数学解析と数値計算の両方を基盤とする理論研究と位置づけ、本課題研究を開始した。また研究推進の上で、申東雨教授(ソウル大学)、東森信就講師(当時、京都大学)を研究協力者と位置づけて協力を得ることが必要と考え、さらに具体的な問題解決においては代表者の研究室の大学院生の研究補助を受けながら研究を進めることとした。

分数階微分方程式による現象の数理モデル化とその数学解析・数値解析の潮流は近年グローバルな傾向にあり、分数階方程式の解析に関しては未解決問題も多いことから、当面はこの流れが続くことが想像される。一方で、我が国においては分数階方程式に関する研究者は、偏微分方程式の初期値問題の数学解析においては些かの研究グループがみられるものの、数値解析の研究では研究者が居らず手付かずであった。このため、本課題研究では分数階常微分方程式の初期値問題の数学解析と数値解析の世界的な研究動向を調査し、それらの成果の精査から研究を開始した。その上で、先行研究で提案されている数値計算スキームの収束性等の議論を検証し、また数値計算例を蓄積して議論を補強し、制度の良い数値計算法の確立などを試みた。研究の深化に従い、課題研究の最終目的と関連する分数階方程式を利用した現象の数理モデル化の可能性や是非に関する検討を行った。

4. 研究成果

本課題研究の成果は肯定的な成果と否定的な成果の二点に分けられる。肯定的な成果としては分数階(非整数階)常微分方程式の数値解法として信頼性の高いスキームの提案を行ったことであり、否定的な成果としては分数階方程式を利用した現象の数理モデル化の問題点を明確にしたことである。前者は本課題研究申請時の計画調書に記載した「最低限の成果」を越えるものであり、このことから課題研究の推進は概ね順調であったと判断できる。

分数階(非整数階)微積分の歴史は古く、1695 年の Leibniz の手紙に遡ることができるが、近年の分数階微分方程式研究の端緒は J. Liouville の 1832 年の論文と判断される。いわゆる

Riemann-Liouville 型分数(非整数)階微分の理論は(正の)整数階の微分も包括した理論であり、分数階微分は一般には弱特異性を持つ積分核で記述される。このため Riemann-Liouville 非整数階導関数は定義区間の左端で特異性を持ち、このままでは初期値や境界値を設定する微分方程式に利用することは困難となる。これに対して、地球物理学者の M. Caputo は特異項を予め除去する着想により 1966 年に Caputo 型分数階微分概念を提唱し、現象の記述に分数階微分を利用できる途を拓いた。本課題研究を推進するにあたって Riemann-Liouville ならびに Caputo 型微分方程式の数学解析と数値解析の先行研究や研究動向を精査したが、これらの分数階微分が整数階では古典的な微分(いわゆる導関数)と一致していることを考慮したとき、端点での正則性に関して本質的な誤りとも思える記述が散見されることが判明した。特に、物理学や制御等の応用分野の論文で言及される Riemann-Liouville ならびに Caputo 型微分方程式の数学的な基礎理論では、対象とする函数に課されるべき正則性についての仮定に誤りが散見されることは、今後のこの方面での研究のために注意喚起しておくべきと考えられる。Riemann-Liouville ならびに Caputo 型微分方程式の数学的な基礎事項に関して(概ね)信頼に足る記述は、例えば、Rudolf Gorenflo, Francesco Mainardi による "Fractional Calculus: Integral and Differential Equations of Fractional Order" (Cornell Univ. arXiv:0805.3823) 等が挙げられることを注意しておく。このような先行研究の事情のため、Caputo 型分数階微分方程式の数値解析の先行研究にも、そのままでは正当化が困難な細部の誤りが散見されることも、今後の研究展開では注意を要する点である。

本課題研究では、対象とする函数の区間の(左)端点まで含めた正則性に注意を払い、整数階では既存の常微分方程式の理論との整合性を図る形で初期値問題の解の存在と一意性定理を整備したことが最初の成果である。議論の性質上、あくまで十分条件の評価に留まるが、解の存在範囲について多くの先行研究で見られる評価よりも見通しの良い評価(解の存在域評価)が与えられた。また解の一意性については弱特異核の第一種 Volterra 型積分作用素に対する Gronwall 評価を改善し、既存の常微分方程式の基本定理に近い形で一意性が述べられることを示した。次に新たな数値計算法の提案を行ったことも本課題研究の成果である。Caputo 型の分数階常微分方程式の初期値問題は本質的には弱特異を持つ第 2 種非線型 Volterra 型積分方程式であることから、この非線型函数方程式を精度良くスキームを提唱し、K. Diethelm らによって研究が進められてきた予測子修正子型数値計算法との比較を論じた。本課題研究により、先行研究では殆んど指摘がないが、Diethelm のアルゴリズムは常微分方程式の初期値問題の数値計算における A-安定(絶対安定)理論と関わる数値的不安定が生じることを突き止めた。ただし本課題研究としてはこの数値的不安定性の解析は事例研究としての位置づけに留まり、数値的不安定性の構造と安定化基準の解析は現時点では未解決である。

上述の通り、Caputo 型微分方程式の初期値問題は弱特異核の第 2 種 Volterra 型積分方程式であるため、一般に解は半群構造を持たない。本課題研究の動機となった趙博士と申教授の研究は data science の考え方を土台とした data driven の数理モデル化を採用しており、血中糖に関する既存の実験データの整理として時間変化の数理モデル化を位置づけた場合は精度の良い成果を得ることができたといえる。しかしその「結果」は初期値にも依存するものであり、得られた数理モデルを他の初期値の場合に転用することが殆んど不可能である。従って、創薬や糖尿病治療のシミュレーションへの応用を視野においた場合、血中糖の時間変化の記述に分数階微分方程式を利用する利点は少ないと考えられる。これは、血中糖の時間変化に限らず、時間変化の現象を分数階方程式の初期値問題として捕らえようとしたとき一般に当てはまる課題と考えられる。すなわち時間依存現象の数理モデル化に分数階方程式を利用するメリットは限定的と考えるべきであり、この否定的な知見が本課題研究の第二の成果である。本課題研究は「挑戦的萌芽」研究であり、今後の基盤的な研究展開の可能性を評価することは重大な責務である。その意味ではこの第二の否定的な成果は、第一の肯定的な成果とともに、今後の分数階方程式による数理モデル化の研究に寄与する一つの成果と判断している。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

H. Fujiwara, N. Higashimori, and H. Imai, Numerical experiments on analyticity of solutions to fractional differential equations, *Advances in Mathematical Sciences and Applications*, 査読有, Vol. 27, 2018, 169-180

Hiroshi Fujiwara, Multiple-Precision Arithmetic Environment in MATLAB and Its Application to Reliable Computation of Fractional Order Derivatives, *マス・フォア・インダストリ研究*, 8 巻, 2018, 83-120

Higashimori Nobuyuki, Fujiwara Hiroshi, Iso Yuusuke, Convergence of Finite Difference Schemes Applied to the Cauchy Problems of Quasi-linear Partial Differential Equations of the Normal Form, *Advances in Difference Equations and Discrete Dynamical Systems*, 査読有, 2018, 113-124

Higashimori Nobuyuki, Fujiwara Hiroshi, Semi-discrete finite difference schemes for the nonlinear Cauchy problems of the normal form, *Proceedings of the Japan Academy, Series A, Mathematical Sciences* 99, 査読有, Vol. 93, 2017, 99-104

藤原 宏志, 定常輻射輸送方程式の速度方向区分定数近似の数値解析, *計算数理工学論文集*,

[学会発表](計 14 件)

磯 祐介、A proposal of a new numerical algorithm to solve fractional differential equations、Japan-Taiwan Joint Workshop on Scientific Computing and Related Topics (国際学会)、2018

今井 仁司、Accurate numerical computation for one-dimensional fractional differential equations by using spectral collocation methods、Japan-Taiwan Joint Workshop on Scientific Computing and Related Topics (招待講演)(国際学会)、2018

藤原 宏志、多倍長計算環境 exlib の最新計算環境への対応と普及、日本応用数学会年会 2018 年度年会 (招待講演)、2018

H. Fujiwara、Numerical challenges to the radiative transport equation for near-infrared light propagation in tissue、Numerical Analysis: Applications to Biomedical Problems and Foundations (国際学会)、2018

藤原宏志、生体内の光伝播の数値計算のための定常輻射輸送方程式の上流差分スキームの数値計算、日本計算数理工学会 (第 33 回 計算数理工学フォーラム)(招待講演) 2017

H. Fujiwara、Quantitative simulation of light emitting by optical fibers in the radiative transport equation、A3 Workshop on Applied Inverse Problems and Related Topics (国際学会) 2017

H. Fujiwara, N. Oishi、Direct Numerical Computation of the Stationary Radiative Transport Equation on Modern Parallel Architectures、The 16th International Symposium on Distributed Computing and Applications to Business, Engineering and Science (国際学会) 2017

今井 仁司、Numerical limit and its application to a blow-up problem governed by an ODE System、Korea-Japan Joint Workshop on Numerical Analysis and Scientific Computation (国際学会)、2017

藤原 宏志、Semi-discrete numerical scheme of the 2D stationary radiative transport equation on highly-parallel architectures、Korea-Japan Joint Workshop on Numerical Analysis and Scientific Computation (国際学会) 2017

藤原 宏志、Direct computation of the radiative transport equation for near-infrared light propagation in biological tissue、The 11th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications (国際学会)、2016

藤原 宏志、Numerical Computation of the 2D Radiative Transport Equation by Upwind Finite Volume Method、SIAM: East Asian Section Conference 2016 (国際学会)、2016

磯 祐介、Diffused Optical Tomography as an Inverse Problem for the Transport Equation、Korea-Japan Joint Workshop on Numerical Analysis and Scientific Computation (国際学会)、2017

今井 仁司、Numerical limit and its application to a blow-up problem、2016 Japan-Taiwan Joint Workshop on Numerical Analysis and Scientific Computation (国際学会)、2016

藤原 宏志、Semi-discrete upwind finite volume methods for the 2D stationary radiative transport equation by GPGPU、2016 Japan-Taiwan Joint Workshop on Numerical Analysis and Scientific Computation (国際学会)、2016

[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：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：藤原 宏志
ローマ字氏名：(FUJIWARA, Hiroshi)
所属研究機関名：京都大学
部局名：情報学研究科
職名：准教授
研究者番号(8桁)：00362583

(2)研究分担者

研究分担者氏名：今井 仁司
ローマ字氏名：(IMAI, Hitoshi)
所属研究機関名：同志社大学
部局名：理工学部
職名：教授
研究者番号(8桁)：80203298

(3)研究協力者

研究協力者氏名：申 東雨
ローマ字氏名：(SHEEN, Dongwoo)

(4)研究協力者

研究協力者氏名：東森 信就
ローマ字氏名：(HIGASHIMORI, Nobuyuki)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。