

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22540114

研究課題名（和文）数学的構造化個体群動態学とその感染症数理モデルへの応用に関する研究

研究課題名（英文）Researches on mathematical structured population dynamics and its applications to mathematical models for infectious diseases

研究代表者

稲葉 寿 (INABA HISASHI)

東京大学大学院数理科学研究科・准教授

研究者番号：80282531

研究成果の概要（和文）：各個体の個性を考慮した上で生物個体群のダイナミクスを微分方程式または積分方程式による構造化個体群モデルによって定式化したうえで、その数理解析をおこなうとともに、感染症数理モデルへの応用を進展させた。とくに個体群ダイナミクスにおいてキーとなる基本概念である基本再生産数とタイプ別再生産数を時間変動のある環境下において定義する新しい方法を示し、それによって既存の基本再生産数理論に統一的な視点を与えた。

研究成果の概要（英文）：

We formulate structured population models of biological populations by taking into account individual traits and using differential and integral equations, then we mathematically analyzed qualitative behavior and developed applications to mathematical epidemiology. In particular, we have shown a new definition for the basic reproduction number and the type-reproduction number in time-heterogeneous environments, by which we have given a unified perspective in the theory of basic reproduction number.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：数理人口学・数理疫学・数理生物学

科研費の分科・細目：数学・数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：構造化個体群ダイナミクス，感染症数理モデル，基本再生産数，タイプ別再生産数

## 1. 研究開始当初の背景

集団生物学、生態学、人口学、疫学等の生物集団のダイナミクスを考察する学問領域においては、過去 30 年の間に、集団レベルでの相互作用や個体群密度依存性などを超えて、性、年齢、サイズ、遺伝特性、空間配置や様々な生理学的な個体の異質性とその変動を考慮したより精密な個体群数理モデ

ルの研究の必要性が認識されるようになった。構造化個体群ダイナミクス(structured population dynamics)の数学的理論は、こうした需要に応ずるために主に欧米の数学者、数理生物学者によって発展させられ、今日では生命系の数学的理論の基本的なツールとして確立されてきている(Metz and Diekmann 1986)。構造化個体群ダイナミク

スの基本方程式は一般に、個体の状態方程式および個体群レベルの相互作用と環境変数からのフィードバックを含む非線形発展方程式系として定式化される。今回の研究課題においては、構造化個体群モデルの数学的理論およびモデリングの方法論の基礎的発展を図るとともに、感染症流行の数理モデルに焦点をあてて、様々な個体の異質性を考慮したより現実性のあるモデルの構築と解析を進めることを意図した。感染症数理モデルは欧米諸国では感染症流行予防政策の理論的基礎として重視されている(Anderson and May 1991, Diekmann and Heesterbeek 2000)が、日本の研究水準はきわめて立ち後れているのが現状である。近年におけるパンデミックインフルエンザを典型として、エイズ、SARS、西ナイル熱、BSE等の新興感染症、結核や性病などの再興感染症、およびマラリア、シャガス病など制圧の困難な既存の感染症の世界的流行が強く懸念されているところであり、我が国においてもワクチン製造などの直接的医学的対策とともに、数理モデルによる流行抑止戦略策定への理論的貢献に対する期待はかつてないほど大きいものがある。内的構造を考慮した構造化個体群モデルの理論、その応用としての感染症数理モデルは、数学的理論の内発的発展の側面および数学の社会的貢献という側面の両面から今後発展がもっとも期待される重要な研究課題であろうと考え、本研究課題の着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究では生物個体群のダイナミクスを微分方程式によりモデル化したうえで、関数解析的、力学系的手法を用いてその性質を調べる手法によって、個体レベルの異質性を反映した内的構造をもつ個体群の動的モデルを解析する数学的方法を発展させること、とくにダイナミクスの特性を表現する基本再生産数などの指標の開発を理論的目的とする。応用的観点からは、個体群における感染症流行、あるいは細胞レベルにおけるウイルスダイナミクスを宿主個体群動態との相互作用のもとでモデル化して理論的解析をおこない、流行抑止と予測の観点から有用な知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

人口学的年齢構造や感染齢、滞在時間などのローカルタイムを考慮した個体群動態の偏微分方程式ないしは積分方程式モデルによって個体群ダイナミクスを表現した上で、数学的解析を行うとともに、基本概念の普遍的な定式化を発展させる。

## 4. 研究成果

[1] 人口学、疫学における基本再生産数の概念は、宿主個体群の動態率や感染率が時間に依存しない自律系の方程式にもとづいて定式化されてきた。一方、感染症の伝達率や媒介生物の個体群動態などには明確な季節性、周期性が存在する場合が少なくない。そうした変動環境における感染症流行ないし個体群成長の閾値条件を与えるような、基本再生産数概念の拡張が、これまで Heesterbeek and Roberts, Bacaer, Thieme, Wang and Zhao 等の著者によって提案されてきた。本研究では、弱エルゴード的な正の周期的発展システムが一様に原始的(uniformly primitive)であれば、フロケタイプ指数関数解をもつことを示し、それにもとづいて、線形常微分方程式ないしは McKendrick 型の偏微分方程式で表される周期的パラメータをもつ個体群(感染症)モデルに関して、Bacaer, Thieme, Wang and Zhao による基本再生産数および次世代作用素の定義を再構成して閾値原理を示した。

[2] 周期系を超えてより一般の変動環境において人口成長の閾値を与える基本再生産数の新たな定義を提案した。この新たな基本再生産数は、時間パラメータに依存する世代分布を次世代の分布に変換するある種の正積分作用素(世代推進作用素: generation evolution operator: GEO)によって生成される世代分布のノルムのべき根の上極限として定義される。この作用素 GEO は、時間も状態変数とみなした拡張された状態空間における人口の世代分布に作用するために、生物学的意味が明快であり、かつ定常環境ないし周期的環境における次世代作用素は時間に関して集計された世代分布に作用する作用素として、この世代推進作用素から自然に導かれる。さらに、時間をも状態変数に取り入れた拡張された状態空間上で作用する世代推進作用素による世代の生成過程が、集計作用素によって次世代作用素の反復過程に還元されるという事実によって、定常環境と周期環境における次世代作用素による  $R_0$  の世代解釈が成り立つことが明らかとなる。さらに定常環境と周期的環境においては、新定義による  $R_0$  は GEO のスペクトル半径に一致し、かつそれは従来の定義における次世代作用素のスペクトル半径に一致することが示される。したがって、GEO による  $R_0$  の定義は Diekmann-Heesterbeek-Metz による定常環境系における  $R_0$ , Bacaer-Guernaoui による周期環境系における  $R_0$  の拡張と見なせる。

[3] タイプ別再生産数に対する一般的な変動環境下での定義を提起して、具体的なモデルに対して計算をおこなった。タイプ別再生

産数は、多状態の個体群再生産システムにおいて、特定のタイプ（ターゲット）の個体はその再生産期間のうちに生産する同種の個体数の平均数として定義され、ターゲット個体群のコントロールによって全体の個体群成長を制御する場合の測度になる。特に、垂直感染と水平感染の二つのルートをもつ感染症に関して、年齢構造化個体群モデルにおける感染症の基本再生産数と水平感染のタイプ別再生産数の計算法、任意の年齢階級における臨界ワクチン接種割合の算出、パラメータの季節変動がある場合に、流行シーズンのタイプ別再生産数の計算法、またパルスワクチン政策における異本再生産数の計算法等を示した。

[4] 個体の異質性や空間分布を考慮して Kermack-McKendrick の感染年齢依存モデルを拡張した上で、その基本再生産数によって、必ずしもコンパクトではない状態空間におけるパンデミックが起きる条件が定式化されることを示した。パンデミック流行定理は、基本再生産数の現代的な定義より以前に提唱され、両者の関係はこれまで明らかにされてこなかった。本研究によって、基本再生産数によって汎流行閾値定理が完全に特徴付けられることが示された。

[5] 國谷紀良氏との共同研究によって、年齢構造を持つ宿主個体群に対する S I S 型感染症流行モデルにおいて、パラメータが時間周期的である場合に、周期的なエンデミック解が存在する閾値条件を示した。特に宿主個体群が人口学的に定常状態にあるなら、基本再生産数が 1 より大きいという侵入条件が、同時にエンデミック周期解の一意的存在条件になるという一般の原理を、周期系構造化個体群モデルで初めて確認することができた。これは一般の原理としてより普遍的な非自律的構造化個体群における感染症流行モデルへと拡張されると考えられる。

## 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 9 件)

- ① H. Inaba (2010), The net reproduction rate and the type-reproduction number in multiregional demography, In Vienna Yearbook of Population Research 2009, pp. 197-215.
- ② 稲葉 寿 (2010), 連続的状態変数に基づく感染症のタイプ別再生産数とその応用, 数理解析研究所講究録 1704「第 6 回生物数学の理論とその応用」, pp. 22-30.
- ③ 稲葉 寿 (2010), ケルマック・マッケン

ドリック方程式—感染症流行のダイナミクス, 数理学 No. 564, pp. 65-70.

- ④ H. Nishiura and H. Inaba (2011), Estimation of the incubation period of influenza A (H1N1-2009) among imported cases: Addressing censoring using outbreak data at the origin of importation, J. Theor. Biol. 272: 123-130.
- ⑤ 西浦 博・稲葉 寿 (2011), 感染症の制御による癌リスク減少の評価手法, 「統計数理」第 59 巻第 2 号, 267-286.
- ⑥ H. Inaba, (2012), The Malthusian parameter and  $R_0$  for heterogeneous populations in periodic environments, Math. Biosci. Eng. 9(2): 313-346.
- ⑦ H. Inaba (2012), On a new perspective of the basic reproduction number in heterogeneous environments, J. Math. Biol. 65(2): 309-348.
- ⑧ H. Inaba (2013), On the definition and the computation of the type-reproduction number  $T$  for structured populations in heterogeneous environments, J. Math. Biol. 66: 1065-1097.
- ⑨ T. Kuniya and H. Inaba (2013), Endemic threshold results for an age-structured SIS epidemic model with periodic parameters, to appear in J. Math. Anal. Appl.

[学会発表] (計 15 件)

- ① 稲葉 寿: 基本再生産数と閾値原理-感染症数理モデルの基礎-, 「感染症～実像とモデリング～一分野の垣根を越えて」, 明治大学生田校舎第二校舎 A 館 207 教室, 2010 年 2 月 18 日.
- ② 稲葉 寿: 変動環境下における感染症の基本再生産数について, 「数理と生物・生命科学との融合に向けて—MathESD の実践—」, 岡山大学環境理工学部棟 105 教室, 2010 年 2 月 20 日.
- ③ H. Inaba, The basic reproduction number for infectious diseases in heterogeneous environments, The 3rd Conference of Computational and Mathematical Population Dynamics, Bordeaux, France, From May 31 to June 4, 2010.
- ④ H. Inaba, On the definition of the basic reproduction number for infectious diseases in heterogeneous environments, The 3rd China-Japan Colloquium of Mathematical Biology, October 18-21, 2010, Beijing, China.
- ⑤ 稲葉 寿: 変動環境下における感染症の

基本再生産数の定義について, RIMS 研究集会「第7回生物数学の理論とその応用」, 京都大学数理解析研究所, 2010年11月16~19日.

- ⑥ 稲葉 寿: 変動環境下における基本再生産数 $R_0$ の数学と人口学・感染症疫学への応用--, 合原最先端数理モデルプロジェクト G3 サブグループ会議, 東京大学生産技術研究所, 2011年5月18日.
- ⑦ 稲葉 寿: 感染症数理モデルの基礎, 合原最先端数理モデルプロジェクト G3 研究会, 2011年10月18日.
- ⑧ 稲葉 寿: 変動環境における構造化個体群の基本再生産数, 第21回日本数理生物学会大会, 明治大学リバティータワー, 2011年9月13~15日.
- ⑨ Hisashi Inaba, A new perspective of the basic reproduction number for structured populations in heterogeneous environments, Bordeaux 2 University, 22 March 2012.
- ⑩ Hisashi Inaba, A new perspective of the basic reproduction number for structured populations in heterogeneous environments, Basque Center for Applied Mathematics, 12 April 2012.
- ⑪ Hisashi Inaba, On the definition and the computation of the type-reproduction number for structured populations in heterogeneous environments, ReaDiLab workshop, Orsay University, 4 April 2012.
- ⑫ 稲葉寿, ウィルス感染動態の年齢構造化個体群モデルについて--細胞の HIV 感染モデルから--, 第22回日本数理生物学会企画シンポジウム「計算ウイルス学の展開」, 岡山大学自然科学研究棟 2012年9月10日.
- ⑬ 稲葉寿, 基本再生産数  $R_0$  の数学--個体群ダイナミクスのキーパラメータを追って--, 日本数学会秋期総合分科会企画特別講演, 2012年9月20日
- ⑭ 稲葉寿, 前期ケルマック・マッケンドリックモデルにおける汎流行閾値定理について, RIMS 研究集会「第9回生物数学の理論とその応用」 京都大学数理解析研究所, 2012年11月13日
- ⑮ 稲葉寿, 基本再生産数理論の最近の発展について, FIRST 合原最先端数理モデルプロジェクト TWS16: 感染症の動態理解と対策に向けた数理的アプローチ, 東京大学生産技術研究所, 2013年1月30日.

[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:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.ms.u-tokyo.ac.jp/~inaba/index.html>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
稲葉 寿 (INABA HISASHI)

研究者番号: 80282531

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし