

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25400194

研究課題名(和文) 構造化個体群ダイナミクスの数学的理論と感染症数理モデルへの応用

研究課題名(英文) Mathematical theory of structured population dynamics and its applications to epidemic models

研究代表者

稲葉 寿 (INABA, Hisashi)

東京大学・数理(科)学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80282531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：感染症流行の基本再生産数とその派生指標を時間変動環境で計算する方法を発展させるとともに、周期的環境におけるエンデミック閾値現象を解明した。またケルマック・マッケンドリック再感染モデルを構造化個体群モデルとして再定式化して、その数学的構造を明らかにするとともに、劣臨界分岐の存在条件を示し、無症候性感染や非臨床的感染の存在が劣臨界における流行を維持する可能性を明らかにした。体内におけるウイルス感染モデルによって、細胞間直接感染が体内のウイルス増殖に大きく寄与していることや、特定のHIVウイルスがパンデミックとなった要因としてある種のウイルスタンパク(HIV-1Vpu)の役割を定量的に明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We developed methods to calculate the basic reproduction number and the type-reproduction number in time-heterogeneous environments, and examined the endemic threshold phenomena in the age-structured SIS epidemic model. The early Kermack-McKendrick model was extended to take into account individual heterogeneity and its pandemic threshold theorem was proved. Next we formulated the Kermack-McKendrick reinfection model as a structured population model, and examined its mathematical nature and showed conditions under which subcritical endemic steady states exist. By extending the basic model, we have suggested possibilities that asymptomatic infection and subclinical infection would lead subcritical endemic states. In collaboration with experimental biologists, we developed in vivo virus dynamics models to show quantitatively that cell-to-cell infection has a large impact to the basic reproduction number, and that some virus protein (HIV-1Vpu) had an important role in the HIV-1 pandemic.

研究分野：数理人口学・数理生物学

キーワード：感染症数理モデル 基本再生産数 構造化個体群モデル 閾値現象 ウイルスダイナミクス

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越えて、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が、構造化個体群ダイナミクスとして確立されてきた。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。総括研究者はこれまで、感染症疫学における構造化個体群数理モデルの研究において、年齢構造化 SIR 型感染症モデル、HIV/AIDS 流行モデル、インフルエンザモデル、シャガス病モデル等の開発などで成果を上げてきた。感染症数理モデルは、体内の細胞とウイルス、免疫系の相互作用の解析にも非常に有効なツールであり、特に最近では実験技術の発展により、これまで得られなかったウイルスダイナミクスのパラメータが測定可能になってきたため、実験系研究者との共同によって実証的なウイルスダイナミクスの理解が急速にすすんでいる。これは疾病過程の動的理解にとって本質的な革新である。一方、これまでの多くの研究は定常的な環境における感染症流行や個体群ダイナミクスを取り扱ってきたが、研究総括は個体群ダイナミクス解析のキー概念である基本再生産数に関して、一般の時間的に変動する環境におけるその新たな定義を提案した。理論疫学においては、基本再生産数が 1 を超えることが新規感染拡大の条件であるため、感染症流行の抑止を考える場合、なによりもその厳密な数学的定式化と推定、それによる介入行為の正確な評価が本質的に重要となる。この新たな定義においては、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)によって定義される世代分布の漸近的成長率である。この作用素は、時間・状態変数空間における個体群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。実際、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基本再生産数の世代解釈が成り立つことが明らかとなった。さらに定常環境と周期的環境においては、新定義による基本再生産数は世代推進作用素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、世代推進作用素に

よる基本再生産数の定義はこれまでの定常環境系、周期的環境系における定義を完全に含んだ一般的な定義とみなせる。

2. 研究の目的

上記のように、研究総括は変動環境における感染症流行、あるいは構造化個体群の成長閾値として普遍的な基本再生産数の定義を与えた。高々周期的な環境においては、出生児数あるいは新規感染者サイズの漸近的指数関数的成長率としてのマルサスパラメータが存在して、基本再生産数との間に符号関係が成り立つ。ここで重要なことは、基本再生産数によって感染者や突然変異体の侵入条件が、そのライフサイクル変数から定式化できて、世代間の漸近的なサイズ比という生物学的意義が明確なために、介入行為の具体的な意味も明らかにできることである。前記のように、近年ではウィルスレベルにおいても個体のライフサイクルパラメータの測定が可能になってきており、基本再生産数による閾値条件の定式化は、ますます応用上も重要なツールになってきている。本研究では、これまでの研究成果を踏まえて、以下の諸点につき基本再生産数をキー概念とした変動環境における構造化個体群ダイナミクスの数学的理論とその感染症数理モデルへの応用を発展させることを目的とした：

[1] 可能な限り普遍的なモデル方程式において、周期的な環境では感染症侵入の閾値条件が同時にエンデミック(感染症が常在する)周期解の存在条件になることを示す。これは定常環境においてと同様に、基本再生産数が常在性閾値としても有効であることを示すことに他ならない。さらに一般の変動環境においては力学系のパーシステンス概念と基本再生産数の関係を検討する。

[2] 各状態ないしターゲットホストのタイプ別再生産数を定式化することによって、特定のホストや状態にのみ介入が可能である場合に根絶の実践的条件を定式化することができる。そこで、上記の一般変動環境における SR_{0S} の定義に基づいてタイプ別再生産数の一般理論を構成する。

[3] まったく一般の環境変動においては、マルサスパラメータの存在は不明であり、基本再生産数の世代解釈は必ずしも正確に成り立っていない。そこで、周期環境を超えて、どのような時間的に変動する環境において符号条件をみたすマルサスパラメータが存在するか、また基本再生産数の世代解釈が成り立つかを確率論的モデルとの対応に留意して考察する。

[4] 実験系研究者との協力の下に、感染症数理モデルの体内におけるウイルスダイナミクスへの応用をはかる。とくに HIV の再生産過程は複雑であり、多剤併用療法による制御をより有効とするためには、細胞内のウイルス再生産過程を記述する構造化モデルによってより精細な描像を再現する必要があ

る。

3. 研究の方法

構造化個体群モデルにおける感染症の侵入や変異体の侵入に関する基本再生産数は、感受性個体群や野生型のみからなる定常状態における線形化方程式の漸近挙動を決定する指標と見ることができる。変動環境下における侵入条件閾値としての基本再生産数の理論およびタイプ別再生産数理論を、非自律的な発展方程式の漸近挙動の理論、レゾルベント正值作用素の摂動理論、バナッハ束における非負線型作用素等の関数解析的理論を利用して発展させる。さらに変動環境における非線形モデルの周期解分岐や正值解のパーシステンスに関して基本再生産数の果たす役割を検討する。また細胞の内的構造を考慮した感染モデルとしてHIVの細胞内における逆転写による再生産過程のモデルを開発して、実験系研究者との協同によりパラメータの測定を可能とすることで、有効な感染制御への知見を得る。

4. 研究成果

変動環境下における侵入条件閾値としての基本再生産数の一般理論を利用して変動環境におけるタイプ別再生産数理論を構成して、ワクチン政策や隔離政策の理論的基礎を与えた。

前期ケルマック・マッケンドリックを個体の異質性を考慮に入れられるように拡張した上で、その閾値現象を解明した。とくに基本再生産数による汎流行閾値定理の新しい定式化を与えた。

年齢構造を持つ宿主個体群に対するSIS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、構造化個体群モデルで初めて確認することができた。宿主人口が多種からなるSIRモデルにおいて、エンデミックな定常状態における安定性問題を考えるために、最近非常に発達してきた年齢構造化モデルにおけるリアプノフ関数の方法を用いて、エンデミック定常解の大域安定性の条件を得た。

人口学で利用されてきたパリティ拡大モデルを細胞増殖のモデルへ利用することで、様々な待機時間分布を利用している従来の各種のモデルが、統一的に扱えることを示した。また有限ステップでおわる過渡状態では基本再生産数はゼロになってしまう利用できない。そこで過渡状態における再生産率を捉える指標として世代拡大率(GPR)を定義した。

具体的な感染症流行抑止の方法として、学級閉鎖をとりあげ、年齢階級を考慮した流行モデルによって、学級閉鎖の効果とコストの関係を検討した。その結果、流行のピークにおける閉鎖施策は有効だが、ピークは感染率に強く依存しているため、普遍的なガイドラインを提起することは難しいことがわかった。また長期的な閉鎖は有効でも、致命率が高くないのであればコスト的に引き合わないことが示された。

ケルマック・マッケンドリックによる再感染モデルを構造化個体群モデルとして再定式化して、その数学的構造を明らかにするとともに、劣臨界分岐の存在条件を示した。さらにモデルを拡張することで、無症候性感染や非臨床的感染の存在が劣臨界における流行を維持する可能性を明らかにした。

実験系生命科学者との共同研究において、感染症流行モデルを体内におけるウィルスダイナミクスに応用して、そのパラメータを実験的に測定することで、細胞間直接感染が体内のウィルス増殖に大きく寄与していることを定量的に明らかにした。また個体の異質性を考慮した感染症流行モデルを構築して、特定のHIVウィルスがパンデミックとなった要因としてある種のウィルスタンパク(HIV-1Vpu)の役割が大きかったことを定量的に明らかにした。

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14件)

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.

H. Inaba (2013), On a pandemic threshold theorem of the early Kermack-McKendrick model with individual heterogeneity, 数理解析研究所講究録 1853, 「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, pp. 1-10.

T. Kuniya and H. Inaba (2014), Endemic threshold results for an age-structured SIS epidemic model with periodic parameters, *J. Math. Anal. Appl.* 402(2): 477-492.

S. Nakaoka and H. Inaba (2014), Demographic modeling of transient amplifying cell population growth, *Math. Biosci. Eng.* 11(2): 363-384.

H. Nishiura, K. Ejima, K. Mizumoto, S.

Nakaoka, H. Inaba, S. Imoto, R. Yamaguchi and M. Saito (2014), Cost-effective length and timing of school closure during an influenza pandemic depend on the severity. *Theor. Biol. Med. Modelling* 11:5, <http://www.tbiomed.com/content/11/1/5>.

H. Inaba (2014), On a pandemic threshold theorem of the early Kermack-McKendrick model with individual heterogeneity, *Math. Popul. Studies* 21(2): 95-111.

稲葉 寿 (2014), 基本再生産数理論の最近の進歩, 数理解析研究所講究録 1917, 「第 10 回生物数学の理論とその応用」, 京都大学数理解析研究所, pp. 143-152.

H. Inaba (2014), Revisiting the late Kermack-McKendrick epidemic model, 感染症数理モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開, 西浦博 (編), *MI Lecture Note Vol. 60*, 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所, pp. 50-58.

稲葉 寿 (2015), 人口と感染症の数理 --90 年代の経験から--, 昭和学生会誌第 74 巻第 5 号.

Y. Nakata, Y. Enatsu, H. Inaba, T. Kuniya, Y. Muroya and Y. Takeuchi (2015), Stability of epidemic models with waning immunity, to appear in *SUT Journal of Mathematics*.

S. Iwami, J. S. Takeuchi, S. Nakaoka, F. Mammano, F. Clavel, H. Inaba, T. Kobayashi, N. Misawa, K. Aihara, Y. Koyanagi and K. Sato, Cell-to-cell infection by HIV contributes over half of virus infection, *eLIFE*, 2015;4:e0850. DOI: 10.7554/eLife.08150 (2015), pp.16.

S. Iwami, K. Sato, S. Morita, H. Inaba, T. Kobayashi, J. S. Takeuchi, Y. Kimura, N. Misawa, F. Ren, Y. Iwasa, K. Aihara and Y. Koyanagi, Pandemic HIV-1 Vpu overcomes intrinsic herd immunity mediated by tetherin, *Scientific Reports* 5:12256, DOI: 10.1038/srep12256 (2015), pp.8

稲葉 寿, 基本再生産数 R_0 の数理, システム/制御/情報, Vol. 59, No. 12, pp. 1-6, 2015.

H. Inaba, Endemic threshold analysis for the Kermack-McKendrick reinfection model, *Josai Mathematical Monographs vol. 9*, (2016) 105-133.

[学会発表] (計 17 件)

H. Inaba, On recent developments in the theory of basic reproduction number, The Fourth Conference on Computational

and Mathematical Population Dynamics, May 29-June 2, 2013, Taiyuan, P.R.China.

國谷紀良・稲葉寿, 季節依存性を持つ感染症の流行動態モデルにおける基本再生産数 R_0 の閾値的性質の解析, 第 23 回日本数理生物学会大会, 2013 年 9 月 11 日 ~13 日, 静岡大学浜松キャンパス.

稲葉 寿, 基本再生産数理論の最近の進歩について, RIMS 研究集会第 10 回生物数学の理論とその応用, 2013 年 11 月 19 日 ~22 日, 京都大学数理解析研究所.

稲葉 寿, 基本再生産数理論の最近の進歩, 博多駅前セミナー「生命科学に現れる新しい数理モデルの数学的基盤の構築に向けて」, 2014 年 2 月 18 日, リファレンス駅東ビル.

稲葉 寿, 基本再生産数理論の最近の進歩, 博多駅前セミナー「生命科学に現れる新しい数理モデルの数学的基盤の構築に向けて」, 2014 年 2 月 18 日, リファレンス駅東ビル.

稲葉 寿, 人口と感染症の数理, 第 317 回昭和大学学士会例会, 2014 年 6 月 28 日, 昭和大学歯科病院第 2 臨床講堂.

稲葉 寿, 基本再生産数と閾値現象:原則と逸脱, 感染症流行の数理モデル 夏期短期(入門)コース, 2014 年 8 月 7 日, 統計数理研究所.

H. Inaba, Revisiting the late Kermack-McKendrick model, 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所平成 26 年度研究集会 (I)「感染症数理モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開」October 1-3, 2014, JR 博多シティ会議場.

H. Inaba, Recent developments of the basic reproduction number theory, The 6th Conference on Mathematical Analysis in Economic Theory, January 26 - 29, 2015, Keio University, Tokyo. On recent developments of the basic reproduction number theory in population dynamics, The 6th Conference on Mathematical Analysis in Economic Theory, Keio University, Mita, Tokyo, 26 January, 2015

Revisiting the Kermack-McKendrick endemic model, Theme on Structured Delay Systems, The Fields Institute, May 19-22, 2015

Revisiting the Kermack-McKendrick endemic model, 10th Colloquium on the Qualitative Theory of Differential Equations, July 1-4, 2015, Bolyai Institute, University of Szeged, Hungary

基本再生産数と閾値現象:原則と逸脱, 感染症流行の数理モデル 夏期短期(入門)コース, 2015 年 8 月 5 日, 統計数理

研究所

感染症モデルの考え方, COCN「安心・安全・快適の実現に向けた空間ソリューション」プロジェクト, 2015年10月7日, パナソニック東京汐留ビル

Endemic Threshold Analysis for the Kermack-McKendrick Reinfection Model, RIMS 研究集会 第12回生物数学の理論とその応用 - 遷移過程に現れるパターンの解明に向けて -, 2014年11月24日, 京都大学数理解析研究所 420号室

Mathematical epidemiology in Japan - from personal experiences -, International Workshop on Policy-relevant Applications of Infectious Disease Models in Asia, 15 December 2015, Ito International Research Center, The university of Tokyo

Endemic Threshold Analysis for the Kermack-McKendrick Reinfection Model, Annual Workshop on Modeling and Simulation in Applied Mathematics, 20 December, 2015, Tokyo Kioi-cho Campus, Josai University

東京大学大学院数理科学研究科・教授
研究者番号: 80282531

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号:

〔図書〕(計1件)

ミンモ・イアネリ, 稲葉寿, 國谷紀良,
「人口と感染症の数理: 年齢構造ダイナミクス入門」, 東京大学出版会 2014

〔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)