

令和元年5月31日現在

機関番号：32601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26400211

研究課題名(和文) 免疫数理モデルの安定性と不安定現象の解明

研究課題名(英文) Mathematical Analysis on Stability and Unstable Phenomena of Immune Models

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はHIV感染に代表されるウイルス感染と人間の免疫防御の構造と機能を、特にダイナミクスの不安定現象に着目して研究することを目的としている。そのためにウイルスの感染プロセスと免疫機構の活性化プロセスを一般化した免疫数理モデルを構築する。さらに一般化された数理モデルに感染細胞がウイルス粒子を再生産するまでの時間遅れと免疫細胞が活性化されるまでの時間遅れを導入し、これらの時間遅れが数理モデルのダイナミクスに与える影響を考察する。特に数理モデルの大域的安定性に対する時間遅れの影響を考察し、時間遅れがもたらすモデルの不安定ダイナミクスの構造と機能を解明する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

デング熱感染におけるT細胞の適応免疫細胞としての役割を考慮した数理モデルを構築し、デング熱ウイルスとの闘いにおけるT細胞の役割を解析した。またT細胞を活性化させる免疫療法の効果を議論した。また富栄養化のパラドクスとして知られている有名な個体群生態学における数理モデルに対して、捕食者の成長段階を考慮(捕食者の成長に対する時間遅れ)した数理モデルに拡張し、ダイナミクスを考察した。この時間遅れによって、富栄養化のパラドクスが消滅することを証明した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the research is to make clear the relationship between the structure and function of virus infection versus immune response of human. Particular we focus on the unstable phenomena of the immune dynamics. First, we construct a general mathematical models of immune systems describing virus infection process and activating process of our immune systems. Further, we introduce the time delays into the model to express the time duration for the infected cell to produce the virus particles and for the immune systems to be activated. We consider the effects of the these time delays on the dynamics of the mathematical models. Especially we investigate the effect of the time delays on the global stability of the model and unstable dynamics.

研究分野：数理生物学

キーワード：数理モデル ウィルス免疫系 数理生物学 時間遅れ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生物(人間を含む)の免疫機構とウイルスとの関いを適切な数理モデルを構築・数理解析することによって、医学的実験の困難な複雑な免疫機構の解明を目指した。数理モデルの解析により、免疫反応の非線形構造を明らかにすることが本研究の主な目的である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、HIV感染に代表されるウイルス感染と人間の免疫防御の構造と機能を解明することである。特にHIV感染に関しては人を用いて実験することが許されず、またHIVに対する免疫防御の構造も複雑であるので数理科学が力を発揮することが期待される。数理モデルを医学研究者と共同で構築し、数理科学で解析することにより感染・防御プロセスの定性的な性質を解明し、必要な医学上の実験に対する指針を医学研究者に与えることができる。このような数理科学者と医学研究者の協同研究により、複雑な非線形現象を解明するための数学的手法や概念を確立すること、HIV感染からAIDS発症に至る期間を決定している免疫作用の構造を解明するために必要な実験を提案できる。

### 3. 研究の方法

本研究は、HIV感染に代表されるウイルス感染と人間の免疫防御の構造と機能を解明することを目的とする。ウイルスの感染プロセスと免疫作用の活性化プロセスを一般化した数理免疫モデルを構築する。その際、一般化が医学的に妥当なものであることを確認する。モデルの大域的安定性をリアプノフ関数を構築しラサールの不変原理を用いて解明する。得られた条件を免疫学的に評価し、不自然なものであった場合には再度モデルの構築に戻る。さらに一般化された数理免疫モデルに関して、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と免疫細胞が活性化されるまでの時間遅れを導入して、モデルの大域的安定性に対する時間遅れの影響を評価する。不安定現象が発生する構造を明らかにする。本研究は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

1. 免疫システムと癌成長との関連を考察するために、ヘルパーT細胞を導入して、数理モデルを構築して、定性的解析と数値計算を行った。このモデルでは、養子免疫療法を表す関数を導入した。この療法の下では、癌細胞がその最大値で生き残ることが不可能であり、癌が抑えられることを解析的に示した。またヘルパーT細胞のエフェクター細胞活性化率を大きくすると、安定であった平衡点が不安定化し、周期解を生じることが示された。さらに癌細胞がヘルパーT細胞を活性化させるためには一定の時間遅れがあり、また癌細胞がエフェクター細胞を活性化するためにも時間遅れが存在するという仮定をモデルに導入した。後者の時間遅れは平衡点を常に不安定化するが、前者の時間遅れは平衡点を安定化する場合があることを示した。また、2つの時間遅れが同時に存在する場合には、ヘテロクリニックサイクルが生じ、カオス解が出現することを数値計算で示した。

2. 免疫システムと発癌との関連を調べるために、特にヘルパーT細胞の免疫システムにおける役割を明らかにする研究を行った。そのためヘルパーT細胞を含む数理モデルを構築し、定性的解析と数値計算を行った。またモデルでは養子免疫療法を表現する関数を導入し、養子免疫療法の発癌に対する影響を考察した。免疫療法実施下ではがん細胞を抑えることが可能であることが解析的に示され、ヘルパーT細胞のエフェクター細胞活性化率を大きくすると、安定平衡点が不安定化し周期解が発生することが示された。この数理構造を明らかにするため、時間遅れをガンマ分布関数で記述し、離散的な時間遅れを含む数理モデルを線形連鎖技法で、次

元の大きな常微分方程式系に展開し、不安定構造の仕組みを解明した。

3. 時間遅れを指数分布からガンマ分布関数に一般化し、2の成果を一般化した。

4. デング熱感染におけるT細胞の適応免疫細胞としての役割を考慮した数理モデルを構築し、デング熱ウイルスとの闘いにおけるT細胞の役割を解析した。またT細胞を活性化させる免疫療法の効果を議論した。また富栄養化のパラドクスとして知られている有名な個体群生態学における数理モデルに対して、捕食者の成長段階を考慮（捕食者の成長に対する時間遅れ）した数理モデルに拡張し、ダイナミクスを考察した。この時間遅れによって、富栄養化のパラドクスが消滅することを証明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 28 件)

1. Calculation of final size for vector-transmitted epidemic model, *Mathematical Biosciences and Engineering*, (Y. Tsubouchi, Y. Takeuchi and S. Nakaoka) , *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2019, 16(4): 2219-2232.
2. A mathematical model for pest management in *Jatropha curcas* with integrated pesticides - An optimal control approach, (J. Chowdhury, F. A. Basir, Y. Takeuchi, M. Ghosh, P. K. Roy) , *Ecological Complexity*, Volume 37, January 2019, Pages 24-31
3. Emergence of spatial patterns in a damaged difusive eco-epidemiological system, (R. Kumar U. J. Datta, D. Dhanbad, Y. Dong, Y. Takeuchi), *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 28, No. 9 (2018) 1830028 (24 pages) DOI: 10.1142/S0218127418300288
4. Modeling the impact of sanitation and awareness on the spread of infectious diseases, (R. K. Rai, A. K. Misra, Y. Takeuchi) , *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2019, 16 (2): 667-700.
5. T-cell mediated adaptive immunity and antibody-dependent enhancement in secondary dengue infection, (S. K. Sasmal, Y. Takeuchi, S. Nakaoka) , *Journal of Theoretical Biology*, 470,7, June 2019, 50-63.
6. Exploring the dynamics of a tritrophic food chain model with multiple gestation periods, (R. K. Upadhyay, S. Mishra, Y. Dong, Y. Takeuchi) , *Mathematical Biosciences and Engineering*, accepted 2019-04-29
7. Dynamics and spatio-temporal patterns in a prey-predator system with aposematic prey, (S. K. Sasmal, J. Banerjee and Y. Takeuchi) , *Mathematical Biosciences and Engineering*, accepted Apr 26, 2019
8. Global dynamics of a latent HIV infection model with general incidence function and multiple delays, (Y. Yang, Y. Dong and Y. Takeuchi) , *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, Volume 24, Number 2, February 2019, pp. 783-800. doi:10.3934/dcdsb.2018207
9. Modeling the control of infectious diseases: Effects of TV and Social Media Advertisements, (A.K. Misra, R. K. Rai, Y. Takeuchi) , *Mathematical Biosciences and Engineering*, Volume 15, Number 6, December 2018 pp. 1315-1343
10. Stabilizing effect of intra-specific competition on prey-predator dynamics with intraguild predation, (T. Namba, Y. Takeuchi, M. Banerjee), *Mathematical*

- 1 1 . A mathematical model of multiple delayed feedback control system of the gut microbiota-Antibiotics injection controlled by measured metagenomic data, (Y. Dong, Y. Takeuchi, and S. Nakaoka) , *Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications*, Volume 43, October 2018, Pages 1-17.
- 1 2 . Influence of Allee effect in prey populations on the dynamics of two-prey-one-predator model, (M. Sen, M. Banerjee and Y. Takeuchi) , *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2018, 15(4): 883-904
- 1 3 . Mathematical modeling and analysis of T and NK cell mediated tumor immune-therapy, (N. Nakada, M. Nagata, Y. Dong, Y. Takeuchi, S. Nakaoka,) , *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE*, vol.9, no.2, pp.295-304, 2018.
- 1 4 . Delayed feedback induced complex dynamics in an Escherichia coli and Tetrahymena system, (Y. Dong, M. Sen, M. Banerjee, Y. Takeuchi, S. Nakaoka) , *Nonlinear Dynamics*, October 2018, Volume 94, Issue 2, pp 1447-1466
- 1 5 . An Age-Structured Virus Model with Two Routes of Infection in Heterogenous Environments, (C-Y. Cheng, Y. Dong and Y. Takeuchi) , *Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications*, Vol. 39, Feb. 2018, 464-491.
- 1 6 . Modeling the effect of time delay in budget allocation to control an epidemic through awareness, (A. K. Misra, R. K. Rai, Y. Takeuchi) , *International Journal of Biomathematics* Vol. 11, No. 02, 1850027 (2018),
- 1 7 . Mathematical modeling on T-cell mediated adaptive immunity in primary dengue infections, (S. K. Sasmal, Y. Dong and Y. Takeuchi) , *Journal of Theoretical Biology*, 429, 2017 Sept.21, 229-240.
- 1 8 . Dynamics for Phytoplankton-Zooplankton System with Time Delays, (Z. Jiang, W. Ma and Y. Takeuchi) , *Funkcialaj Ekvacioj*, 60 (2017) 279-304.
- 1 9 . Maturation delay for the predators can enhance stable coexistence for a class of prey-predator models, (M. Banerjee, Y. Takeuchi) , *Journal of Theoretical Biology*, 412, 2017, 154-171.
- 2 0 . Modeling the Role of Information and Limited Optimal Treatment on Disease Prevalence, (A. Kumar, P. K Srivastava and Y. Takeuchi) , *Journal of Theoretical Biology*, 414, 2017, 103-119.
- 2 1 . Dual role of delay effects in a tumor immune system, (M. Yu, Y. Dong and Y. Takeuchi) , *Journal of Biological Dynamics*, 2017 VOL.11,NO.52, 334-347
- 2 2 . Stability analysis in delayed within-host viral dynamics with both viral and cellular infections, (S-S. Chen, C-Y. Cheng, Y. Takeuchi) , *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, Vol. 422, No.2, 15 Oct., 2016, 642-672.
- 2 3 . Chronic Inflammation in the Epidermis: A Mathematical Model, (S. Nakaoka, S. Kuwahara, C. Lee, H. Jeon, J. Lee, Y. Takeuchi, Y. Kim) , *Applied Sciences* 6(9):252 · September 2016, doi:10.3390/app6090252
- 2 4 . Construction of Lyapunov functions for some models of infectious diseases in vivo: from simple models to complex models, (T. Kajiwara, T. Sasaki and Y. Takeuchi) , *Mathematical Biosciences and Engineering* , Vol.12, No.1, February

2015 pp.117-133,

- 2 5 . A conservation law for virus infection kinetics in vitro, (Y. Kakizoe, S.Morita, S Nakaoka, Y. Takeuchi, K Sato, Ti Miura, Catherine A Beauchemin and S Iwami) , *Journal of Theoretical Biology*, 376 (2015) 39-47.
- 2 6 . Dynamics in a tumor immune system with time delays, (Y. Dong, G. Huang, R. Miyazaki, Y. Takeuchi) , *Applied Mathematics and Computation*, 252, 2015, 99-113.
- 2 7 . Stability of epidemic models with waning immunity, (Y. Nakata, Y. Enatsu, H. Inaba, T. Kuniya, Y. Muroya and Y. Takeuchi) , *SUT Journal of Mathematics*, Vol.50, No.2 (2014), 204-245.
- 2 8 . Apoptosis in Virus Infection Dynamics Models, (R. Fan, Y. Dong, G.Huang and Y. Takeuchi) , *Journal of Biological Dynamics*, 2014, Vol. 8, No. 1, 20-41,

[学会発表] (計 31 件)

- 1 . Yasuhiro Takeuchi, Revisited: Rosenzweig-MacArthur model and Lotka-Volterra prey-predator model, 6th China India Japan Korea Mathematical Biology Colloquium (CIJKMB), August 23 - 26, 2017, IIT Kanpur
- 2 . Yasuhiro Takeuchi, Stability of Viral Dynamics Model with Intracellular Delay and Immune Activation Delay, The International Symposium on BioMathematics (Symomath) 2015, November 4 - 6, 2015, Institut Teknologi Bandung, Bandung, West Java, Indonesia.
- 3 . Yasuhiro Takeuchi, Mathematical modelling of Tumor/Immune System Interaction, International Conference on Mathematical and Computational Biology, Feb 28 - Mar 3, 2015, Indian Institute of Technology, Kanpur

[図書] (計 2 件)

- 1 . 岩見真吾、佐藤佳、竹内康博, 共立出版, ウイルス感染と常微分方程式, 201 年 172
- 2 . 今隆助,竹内康博, 共立出版, 常微分方程式とロトカ・ヴォルテラ方程式, 2018 年 289

※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。