

## TABLE OF CONTENTS

Newsletter of the Japanese Society for Mathematical Biology No. 74 Supplement Sept 2014

### 【平成24年度 卒業論文・修士論文・博士論文要旨集】

卒業論文	-----	1
里居伸祐 柿添友輔 市村拓充 岩田賢人・尾上直秀 善積優 寺尾希銑・若泰涼太 西弘太・西浦悠起		
修士論文	-----	8
曾弘博 内田さちえ 鈴木彩香 濱田実樹 山口諒 尾藤友里		
博士論文	-----	17
水本憲治 江島啓介 翁武林 大泉嶺		

# 日本数理生物学会 ニュースレター

卒業論文・修士論文・博士論文要旨集

Sept 2014 Supplement **74**



(卒業論文)

## 計算機シミュレーションによる Leuckart's Law の研究

九州大学理学部生物学科 数理生物学研究室 里居伸祐

脊椎動物における眼のサイズを決める要因は様々あるが、その中の1つに生物の移動速度がある。一般に、移動速度の速い生物は大きな眼を持っていると考えられており、この法則は Leuckart's Law と呼ばれている。しかしながらこの法則は、もともとは直感的に述べられた法則であり、眼のサイズと移動速度の関係を実際に確かめた調査は大変少ない。さらにその中でも、Hall and Heesy(2011)は鳥類において Leuckart's Law は成立しないと結論し、Heard-Booth and Kirk(2012)は、哺乳類で成立すると結論しており、状況によって異なる結果となっている。

本研究では、上記の実験結果は障害物量や餌の量から説明できると考え、計算機シミュレーションを行った。移動速度、見える距離、見える範囲、旋回能力の4つのパラメータを持った仮想的な生物を考え、障害物量と餌の量を様々に変えたフィールドの中を決まった時間動かし、障害物に衝突した数や獲得した餌の数を出力する。動き方は基本的には、とることのできる餌に近づくこと、障害物を避けること、障害物と餌を同時に認識した場合は障害物回避を優先すること、の3つの規則に従う。

上記のようなシミュレーションを行った結果、採餌に関しても障害物回避に関しても、移動速度が速ければ高い視覚能力をもつだろうという傾向が見られた。これらのことから、障害物回避も採餌も、Leuckart's Law を成立させる要因の1つであると考えられる。さらに餌や障害物が多ければ多いほど、移動速度と視覚能力の相関が強くなることがわかった。このことから、餌の多い環境、あるいは障害物量の多い環境に生息する生物から得られたデータは、餌や障害物の少ない環境に生息する生物から得られたデータよりも、移動速度と目の大きさの相関がより強いだろうということが予測される。

上記のような関係があることから、障害物や餌の状況が同一な生物であれば Leuckart's Law は障害物回避や採餌についてよく成立するが、障害物や餌の状況が異なる生物から取られたデータを用いると、Leuckart's Law は成立しないことがあるだろうといえる。様々な生物間で Leuckart's Law を適用する際は、それぞれの生物の生息している環境の障害物や餌の量を考慮する必要があり、実際の鳥類と哺乳類における食い違いも、障害物量の差が大きく関わっているだろうと結論する。

## 卒業論文要旨

### 「ウイルスタンパク質産生時間を考慮した数理モデルの構築」

九州大学数理生物学研究室 柿添 友輔

#### 1. はじめに

サルヒト免疫不全ウイルス(SHIV)が標的細胞に侵入して、脱殻後子孫ウイルスを複製するまでの間はウイルスを観測することができない。この期間を暗黒期と呼ぶ。本研究では、SHIV 侵入細胞がウイルスタンパク質を産生するまでの時間（すなわち、暗黒期）がどのように分布しているかを感染実験により調べた。推定の結果、暗黒期の分布はガンマ分布に従うことが分かった。さらに、時間遅れを持つ微分方程式を用いてこれらの暗黒期を詳細に記述する数理モデルを構築し、SHIV 感染実験データを解析した。

#### 2. 暗黒期を考慮した数理モデルの構築

これまで、ウイルス感染動態の多くの解析では以下に示す数理モデル（以後、基本モデルと記す）が用いられてきた。

$$T'(t) = -\beta T(t)V(t),$$

$$I'(t) = \beta T(t)V(t) - \delta I(t), \quad (1)$$

$$V'(t) = pI(t) - cV(t).$$

ここで変数 $T(t), I(t), V(t)$ はそれぞれ非感染細胞数、ウイルス産生細胞数、ウイルス RNA 量を示している。また定数 $\beta, \delta, p, c$ はそれぞれウイルス感染率、ウイルス産生細胞死亡率、ウイルス産生率、ウイルス除去率を表している。式(1)は暗黒期を考慮しておらず、非感染細胞がウイルスに感染後すぐウイルスを産生すると仮定している。暗黒期を考慮した数理モデルは式(1)を改良し、時間遅れを持った微分方程式で記述できる。

$$T'(t) = -\beta T(t)V(t),$$

$$I'(t) = \beta \int_0^\infty f(s)T(t-s)V(t-s) ds - \delta I(t), \quad (2)$$

$$V'(t) = pI(t) - cV(t).$$

$s$ は暗黒期であり、 $f(s)$ は暗黒期の確率密度関数を表している。また、暗黒期はガンマ分布していることより、 $f(s)$ は式(2)のように記述される。

$$f(s) = \frac{s^{n-1}}{\Gamma(n) \left(\frac{\tau}{n}\right)^n} e^{-\frac{n}{\tau}s}. \quad (3)$$

さらに、 $n$ が整数の時は Linear-chain-trick という技法が適用でき、 $n = 3$ とすると式(2)は以下のように変形できる。

$$T'(t) = -\beta T(t)V(t),$$

$$E_1'(t) = \beta T(t)V(t) - \frac{n}{\tau} E_1(t),$$

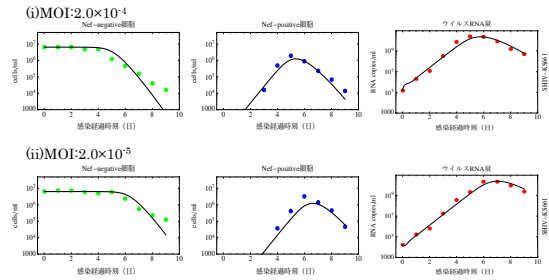
$$E_2'(t) = \frac{n}{\tau} E_1(t) - \frac{n}{\tau} E_2(t),$$

$$E_3'(t) = \frac{n}{\tau} E_2(t) - \frac{n}{\tau} E_3(t), \quad (4)$$

$$I'(t) = \frac{n}{\tau} E_3(t) - \delta I(t),$$

$$V'(t) = pI(t) - cV(t).$$

$E_i(t) (i = 1 \sim 3)$ は感染性ウイルス非産生細胞である。式(4)を用いて、SHIV-KS661 感染実験データを解析した。また、フィッティングした結果を図に示した。



#### 3. 先行研究との比較

式(4)を用いて推定したパラメータと、岩見らの基本モデルを用いて推定したパラメータを比較した。その結果、ウイルス産生細胞死亡率( $\delta$ )、ウイルス産生率( $p$ )には有意な差は見られなかったが、ウイルス感染率( $\beta$ )には有意な差が見られた。従って、暗黒期を考慮した数理モデルは基本再生産数の推定に大きく影響を及ぼすことが明らかとなった。

# [卒業論文]：都市火災シミュレーションにおける パーコレーション理論解析 -危険因子導入効果-

大阪電気通信大学 工学部 応用化学科 市村 拓充

大阪電気通信大学寝屋川キャンパス周辺地図(図 1)を用いて都市火災シミュレーションを行い、都市大規模火災の危険因子となり得るガソリンスタンドの効果について考察した。また、パーコレーション理論を参考に、危険因子の持つ効果の抑制について考察した。

まず、セルオートマトン法に基づき、分割したセルに状態量[1]を与え、続いてセルの状態変化規則を決めた。次に、引火・延焼の規則を導入した。次式より与えられる確率  $p$  に従って引火・延焼の規則を決定した。

$$P = C_b \cdot C_f / C_d$$

$C_b$ は可燃セルの燃え易さを表し、木造セルを  $C_b=0.11$ 、防火セルを  $C_b=0.055$  と定義している。また、 $C_f$ は燃焼時間(火の勢力)を表し、木造セルは防火セルに比べて良く燃えて尚且つ早く燃えつきる。 $C_d$ は距離  $r$  に伴い変化するパラメーターを表し、経験式として  $C_d=5r^1$  が与えられている。今回の研究で危険因子として扱うガソリンスタンドにも爆発・引火の規則として、ガソリンスタンドへの着火・爆発時にその周辺軸(x,y)4セル分を着火セルへと変化させるものと定義した。

シミュレーションの測定条件として、各シミュレーションとも 500step の測定時間とし、また出火点および空地化されるセルは各測定毎に不規則に決定されるものとした。シミュレーションとして、都市型のセル配置でガソリンスタンドが有るものと無いものを用意し、更にセル配置の効果を調べるために、都市型では無くセルの配置を不規則にしたもの(図 2)の計 3 種類を用意した。

シミュレーション結果(図 3)として、木造セル比率が大きい時には、都市型のセル配置に対して不規則なセル配置にしたもの(図 3：長破線部)の焼失率が非常に大きく、木造セル比率の減少に伴って焼失率の差は小さくなった。このことから、都市型の特徴である大通りや河川による延焼抑制能力が見て取れた。一方で、同じ都市型であってもガソリンスタンドの有無(図 3：実線部・ガソリンスタンド有り/点線部・ガソリンスタンド無し)で木造セル比率 0.7 付近での焼失率に差(閾値のシフト幅の差)が見て取れたが、その影響力は木造セル比率の減少に伴って同じく減少している。このことからガソリンスタンドが存在している場合でも、建造物や大通りに十分な間隔を設ければ、その脅威は抑制されることが判った。

[1]：山田篤、瀧澤重志、河村廣、谷明勲 「セルオートマトンを用いた都市火災のシミュレーション」  
日本建築学会近畿支部研究報告集 タイトル No.7048 平成 11 年 6 月 神戸大学、pp.657-660

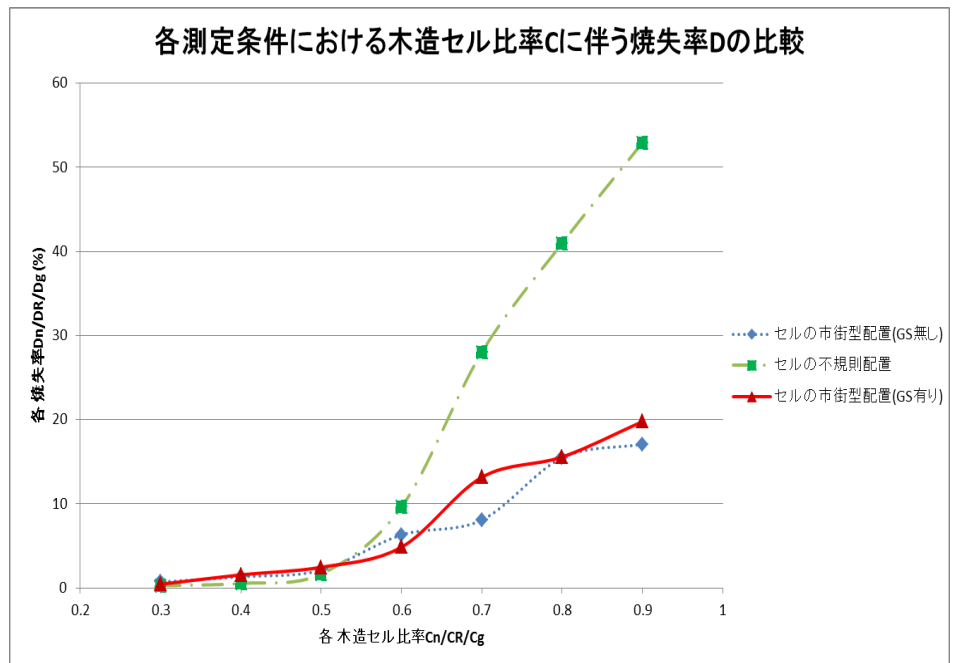
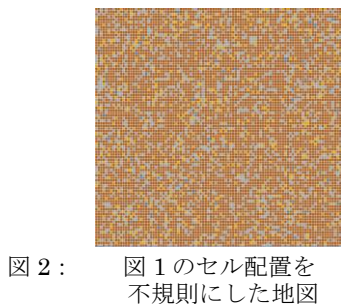


図 3：シミュレーション結果

# [卒業論文]: 地震動の違いによる津波の波形変化

## — セルオートマトン法による津波シミュレーション —

大阪電気通信大学 工学部 応用化学科 岩田 賢人  
尾上 直秀

地震によって発生する津波をセルオートマトン法により再現した。

まずセル数は  $140 \times 140$  とし、水深によって色分けをした。津波の高さは水深の平方根に比例するようにした。青色を押し波、水色を引き波とし、6段階調（1000m毎）による明るさで表した。次に、状態遷移則は波動方程式を差分化した式を用いて定めた。式中のパラメータは東北地方太平洋沖地震における津波を、近似的に再現するように定めた。

図1は東北地方太平洋沖地震発生後180分時とし津波の到着時刻は宮城県（宮古）では15分に到達していたためシミュレーションでも15分で到達するようにした。その結果シミュレーションでは青森（八戸）は37.5分となった。実測値では35分で到達だったため、誤差10%程度で再現されたことがわかる。また宮古と八戸では引き波から始まることも再現した（図1）。

南海沖地震については、東北地方太平洋地震で設定したパラメータを用いてシミュレーションをした。図2では南海沖地震での地震発生後180分時の津波の様子を示している。シミュレーションでは南海沖地震が起きた場合、和歌山県（紀伊大島）では9分、大阪府（大阪市）では78分、高知県（高知市）では24分、高知県（土佐清水）では12分、広島県（広島市）168分に津波が到達することを得られた。また地図を精密化した結果、瀬戸内海では津波が入り難い事が得られた。

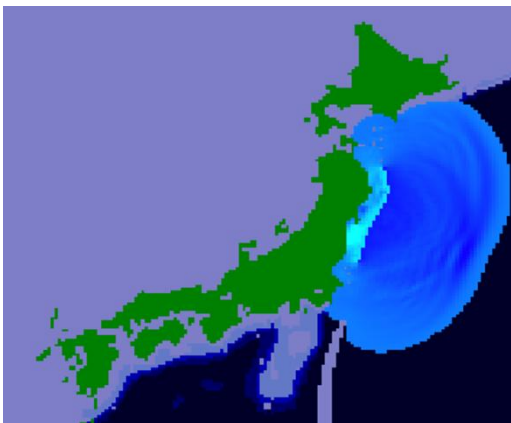


図1. 東北地方太平洋沖地震

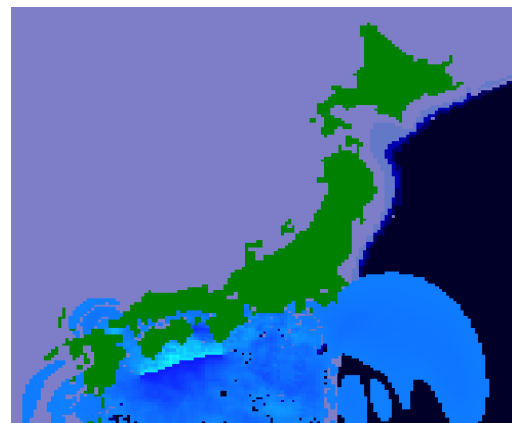


図2. 実行結果:南海沖地震

どのような建物の構造が避難しやすい構造なのかをセルオートマトン法を使ったシミュレーションを行い調べた。セルオートマトン法とは空間をセルという区分領域に分割、状態量を各セルに定義し状態遷移則に従い全体としての現象を表現するという方法である。

建物の構造は横60×縦30の二次元セルを使用し、全12パターンの構造を想定した。状態量0は白で移動可能な場所、状態量1は青丸で人の存在を表す。状態量2は黒いセルで壁を表し移動不可な場所、状態量3の赤いセルはゴールを表している。状態遷移則は以下の通りである。人は8方向を向き、次に移動する場所がゴールの場合や直進進行可能な場合は優先的に移動する(図1ピンクのマス)。また、ゴールもなく壁などにより進めない場合は黄色のマスを調べ移動可能ならば優先順位をつけずに乱数を与えて不規則に移動する(図2)。この時黄色のマスを調べて壁などが存在し移動不可であった場合は向きを反転し緑のマスを移動する(図3)。以上のような規則により以下12種類の構造において1000回ずつ計測を行い、その平均と分散そして標準偏差を計算した。

縦と横に壁を作った構造の場合の比較では(図4. 構造a, bを比較)横の壁を持つ構造(図4. 構造a)の方が平均、分散、標準偏差すべて大きくなった。また、壁の量を変化しても平均には大きな違いはなかった(図4. 構造a, cを比較し構造b, dを比較)。壁の量を減らし対称、非対称での計測を行った場合、非対称な場合の方が平均が大きくなった(図4. 構造c, eを比較し構造d, fを比較)。斜めに壁を作った構造の場合では右上がりの構造が平均が小さくなった(図4. 構造h, iより)。以上より構造的に最も避難が行いやすいものは構造hとiのように右上がりの構造だった。また、最も避難が行いにくい構造は構造1だった。

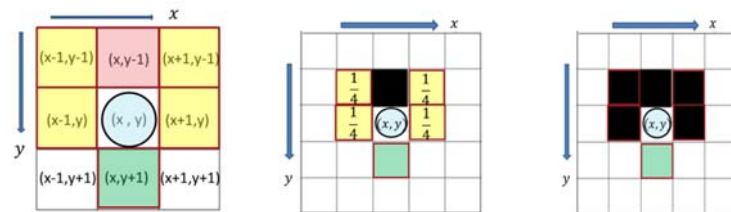


図1. 北向きの場合 図2.北向きの場合 図3.北向きの場合

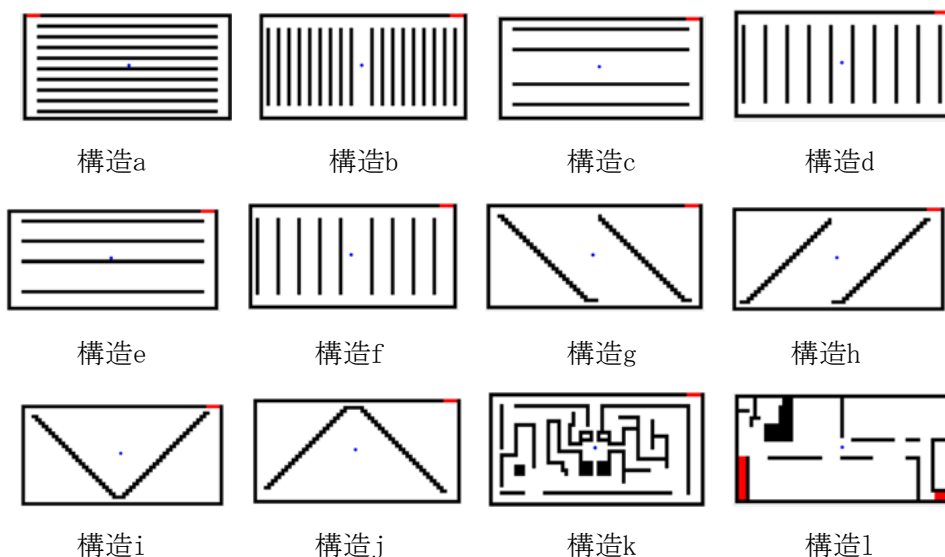


図4. 構造図

[卒業論文]: プレート型地震における地震発生パターンにたいするアスペリティ効果

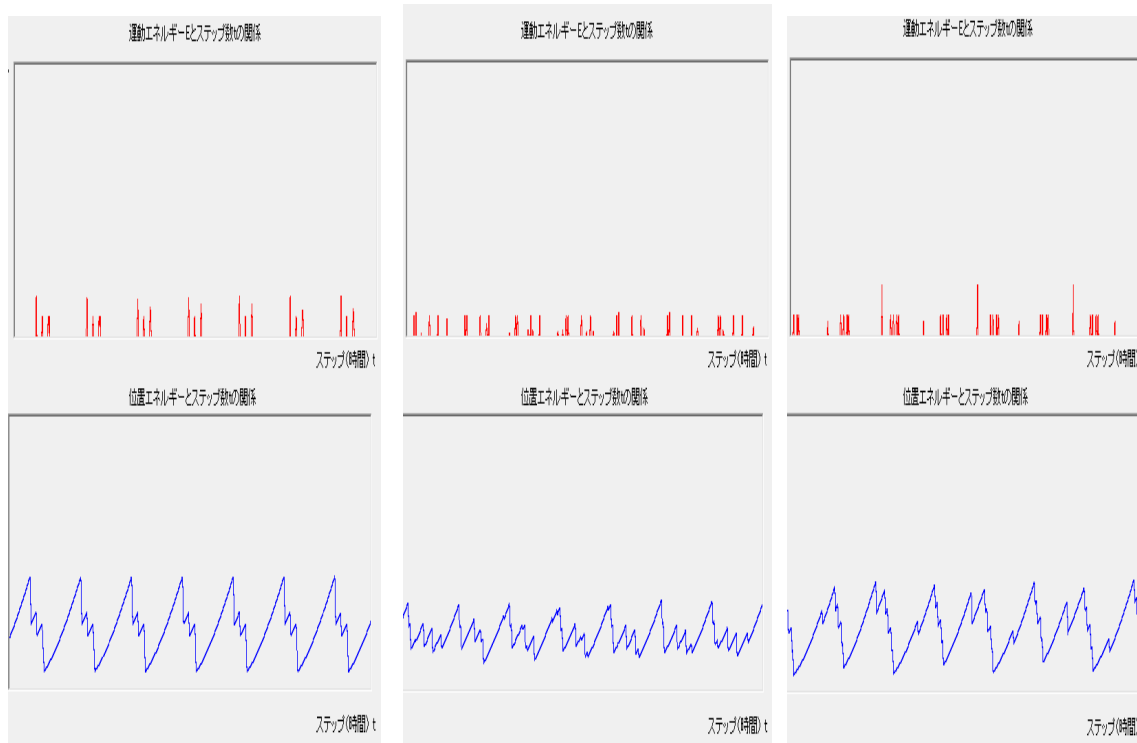
—Spring-block 模型によるシミュレーション解析—

大阪電気通信大学 工学部 応用化学科 寺尾 希銑

若泰 涼太

Spring-block模型を用いたプレート境界型地震の発生パターンを、シミュレーションによって調べた[1]。地震におけるアスペリティの効果調べるために、バネによる固着を導入した模型と、摩擦による固着を導入した模型を考え、どちらの模型も1つのディスクだけを固着した。

下に結果の図を示す。上図の縦軸は全運動エネルギーであり、下図の縦軸は全位置エネルギーである。横軸はどちらもステップ数である。また左から、アスペリティがない場合、バネ定数を大きくした場合、摩擦係数を大きくした場合の図である。バネ定数を大きくした場合は、小さい地震が何度も起き、摩擦係数が大きい場合は、大きな地震が少ない頻度が起きることがわかった。また、摩擦係数を大きくした場合に起きた大きな地震が、アスペリティと周辺を巻き込んで動いていることがわかった。このことから、地震におけるアスペリティはバネによるものではなく、摩擦によるものだとわかった。



アスペリティがない場合

バネ定数を大きくした場合

摩擦係数が大きい場合

参考文献

[1]大野 克彦, 大阪電気通信大学工学部電子材料工学科, 卒業論文 (2004年)

# [卒業論文]: VB2012 による 2 次元ビットイメージの フーリエ変換プログラム開発

大阪電気通信大学 工学部 応用化学科 西浦 悠起  
西 弘太

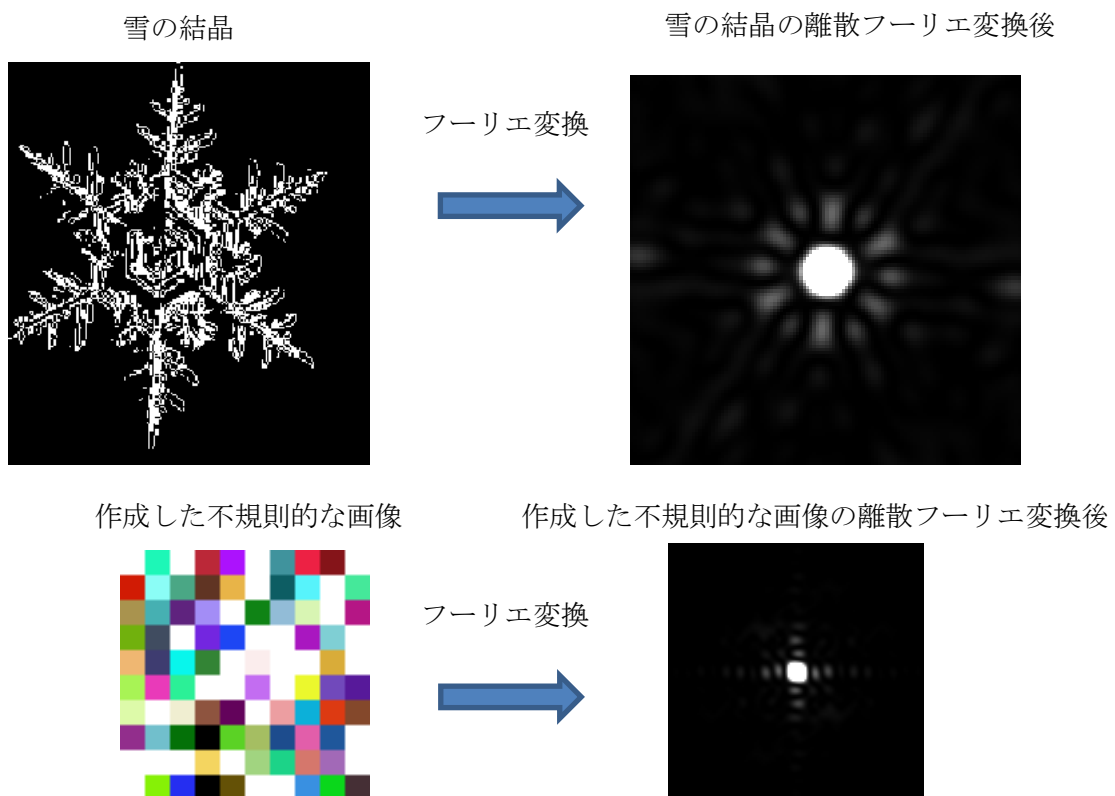
Visual Basic 2012 を用いて二次元ビットイメージを離散フーリエ変換するプログラムを作成した。プログラム中の式は以下のようにになっている。

$$G_k(k_x, k_y) = \sum_{x=0}^{imagew} \sum_{y=0}^{imageh} e^{i[(\frac{k_x}{n_x} \cdot \frac{x}{imagew} + \frac{k_y}{n_y} \cdot \frac{y}{imageh})\pi]} \times G(x, y)$$

ここで  $G(x, y)$  は実空間のビットイメージデータ、 $G_k(k_x, k_y)$  実空間のビットイメージの画像データ、 $imagew$  が実空間の画像の幅、 $imageh$  実空間の画像の高さ、 $ng(1\sim 3)$  が解像度を変えるパラメタである。

離散フーリエ変換後のデータは絶対値の二乗をとりパワースペクトルとして表示した。

離散フーリエ変換した画像が下図になる。



なお雪の結晶の画像は下記 url の画像を利用させていただきました。

[http://www.athome-academy.jp/archive/mathematics\\_physics/0000000233\\_all.html](http://www.athome-academy.jp/archive/mathematics_physics/0000000233_all.html)

# 双安定進化ゲームの確率的ダイナミクスに対する 空間自由度の影響

曾弘博

東京大学大学院 理学系研究科 物理学専攻

## 1 背景

進化ゲーム理論は、生物や文化などの「自己複製し、進化するもの」を記述する理論である [1, 2]。元来提唱された分野である生物科学はもちろんのこと、経済学をはじめとした社会科学の研究にも広く用いられている。

進化ゲーム理論は当初 well-mixed な集団を考察の対象としていたが、近年多くの研究から、空間自由度などの集団の構造が進化ゲームに大きな影響を及ぼすことが示された。たとえば、空間自由度が戦略の共存を促進する例がいくつか知られている [3, 4]。しかしこれらの研究の多くは系の静的な性質に着目したものであり、動的な性質に集団の構造がどのような影響を及ぼすかについては、まだ多くは知られていない。

本研究ではこのような背景を踏まえ、進化ゲームの確率的な dynamics に空間自由度が及ぼす影響を探った。具体的には、2つの準安定状態を持つ進化ゲームを考え、これらの準安定状態間の遷移という動的な現象に空間自由度の有無がどのような影響を与えるかを調べた。「準安定状態」とは、系が極めて長い時間留まるような状態のことである。複数の準安定状態があるとき、系は1つの準安定状態の周りに非常に長い時間留まるが、極めて低い確率ながら異なる準安定状態へと遷移することが可能である。準安定状態間の遷移は非常に稀な現象ではあるが系の状態が大きく変化することに対応するため、この遷移を考えることは応用上の観点からも重要である。

## 2 モデルと解析

A, B の2種の生物がなす系を考える。これらの生物は進化ゲームのルールに従って増殖するとし、ゲームの利得行列

$$\begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \quad (1)$$

は  $a > c$ ,  $b < d$  を満たすとする (双安定な coordination game)。繁殖は pairwise comparison process と呼ばれるルールに従い、また突然変異があるとす。

空間自由度が系の dynamics に与える影響を探るために、全ての個体が他の全ての個体と等しく相互作用するモデル (well-mixed モデル, 図1左) と、近くの個体としか相互作用できないモデル (spatial モデル, 図1右) の2種類のモデルを考える。well-mixed モデルにおける総個体数を  $N$ 、

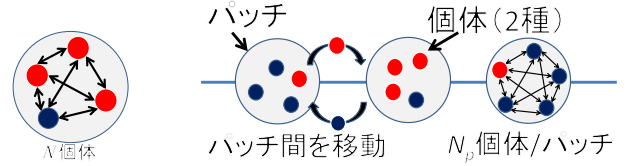


図1: 左: well-mixed モデル、右: spatial モデル

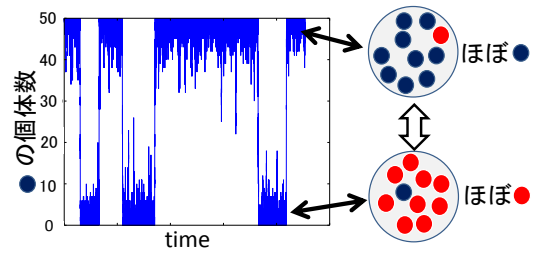


図2: well-mixed モデルにおける準安定状態間の遷移

spatial モデルでの1パッチあたりの個体数を  $N_p$ 、系の長さ ( $\propto$  パッチ数) を  $L$  とする。個体間のゲームと繁殖はパッチ内で起こり、spatial モデルではパッチ間で個体の交換が起きるとする。A の個体数  $n$  の振る舞いを見る。

$n$  の期待値の従う微分方程式を考えることにより、well-mixed モデル、spatial モデルともに、それぞれ2つの準安定状態を持つこと示せる (これらをそれぞれ準安定状態1, 2と呼ぶ)。系はこれらの準安定状態間を確率的に遷移する (図2)。また、well-mixed モデルでは不安定解が1つ存在し、spatial モデルではこれに加えて、 $L$  がある値  $L_c$  より大きいとき、非一様な不安定解 (臨界核と呼ぶ) が存在する。 $L_c$  は臨界核の特徴的なスケールでもある。

本論文では、準安定状態間の遷移確率を経路積分によって記述した [5]。ここに半古典近似と呼ばれる近似手法を適用することにより、各準安定状態の寿命を空間自由度がない場合とある場合とでそれぞれ評価した。

## 3 結果

well-mixed モデルの場合、準安定状態1, 2の寿命  $\tau_{i,wm}$  ( $i \in \{1, 2\}$ ) は、

$$\tau_{i,wm} \sim \exp(NS_{i,wm}) \quad (S_{i,wm} > 0) \quad (2)$$

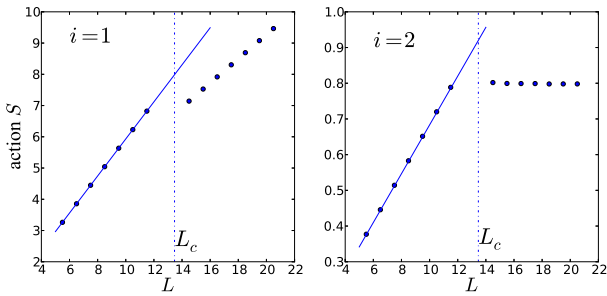


図 3: 作用  $S_{i,\text{sp}}$  の  $L$  依存性。  $i = 2$  では  $L > L_c$  で一定値となる。

と書け、  $N$  に対して指数関数的に増加することが分かった。 対して spatial モデルでは寿命  $\tau_{i,\text{sp}}$  ( $i \in \{1, 2\}$ ) は

$$\tau_{i,\text{sp}} \sim \exp[CS_{i,\text{sp}}(L)] \quad (3)$$

と書けることが分かった。ここで、  $C$  は  $L$  に依存しない定数で、  $S_{i,\text{sp}}(L)$  の  $L$  依存性は図 3 に示されたようになる。 spatial モデルには特徴的なスケール  $L_c$  が存在し、  $L < L_c$  では寿命は  $L$  について指数的に増加するが、  $L > L_c$  では片方の準安定状態の寿命は  $L$  に依らず一定値を取ることが分かる。つまり、空間自由度は準安定状態の寿命の集団サイズ依存性を質的に変えることが分かった。同様の現象は、生態系モデルにおける絶滅までの待ち時間を考察した [6] でも見られている。

このような振る舞いの起源は、「異なる準安定状態の間には『障壁』があり、準安定状態間の遷移は障壁を超えることによって起きる」と捉えることにより理解することができる。障壁を超えれば後は決定論的に（つまり非常に高い確率で）もう一方の準安定状態に遷移するので、準安定状態から障壁を超えるのがどれほど困難かが準安定状態の寿命を決める。確率過程においては、準安定状態は期待値の方程式の不安定解に対応する。well-mixed モデル、または spatial モデルで  $L < L_c$  のときは、障壁は全系が一様な値をとる状態であったため、障壁を超えるためには系全体が変化する必要があった。従って、  $L$  が大きくなるほど遷移が困難になって寿命も長くなる。対して、 spatial モデルで  $L > L_c$  のときには、臨界核も障壁の役割を果たす（図 4）。一方の準安定状態から臨界核を超えるには系のうち長さ  $L_c$  の部分だけが変化すればよく、従って遷移は  $L$  が大きくなっても困難にはならないので寿命も伸びない（図 4(a)）。他方、もう一方の準安定状態から臨界核を超えるためには系全体が変化する必要があり、  $L$  が増すほど遷移が困難になり、寿命も伸びる（図 4(b)）。実際、準安定状態間の遷移の様子を Monte Carlo simulation を行なって観察したところ、この描像を支持する結果が得られた（図 5）。

## 4 まとめと展望

本論文では、双安定な進化ゲームにおける準安定状態間の遷移を考察し、準安定状態の寿命に空間自由度の有無が

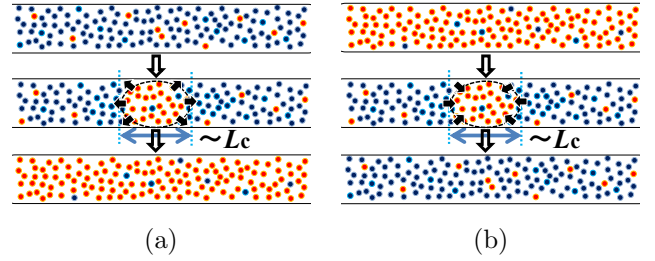


図 4: spatial モデル ( $L > L_c$ ) での準安定状態間の遷移。(a)  $i = 2$  から  $i = 1$  への遷移、(b)  $i = 1$  から  $i = 2$  への遷移。

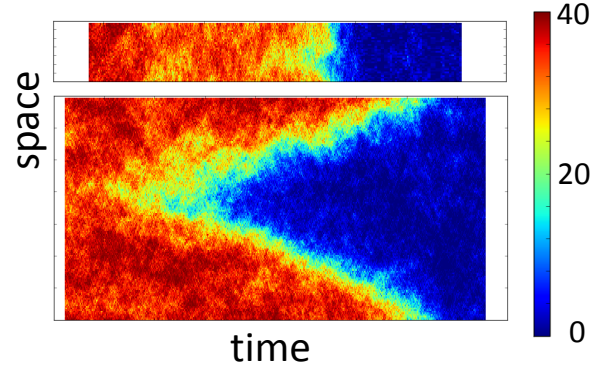


図 5: Monte Carlo simulation の結果。  $N_p = 40$ 。上:  $L < L_c$ 、下:  $L > L_c$ 。カラーバーは  $n$  の値を表す。

及ぼす影響を調べた。結果として、空間自由度が寿命の集団サイズ依存性を質的に変え、集団サイズへの指数的依存性を抑制することが分かった。

今後の課題としては、2次元以上の格子やより一般的なネットワークへの拡張や、物理学で知られている様々な近似手法を応用したより精緻な解析が考えられる。

## 参考文献

- [1] M A. Nowak. *Evolutionary Dynamics: Exploring the Equations of Life*. Belknap Press (2006).
- [2] G Szabo, G Fath. Evolutionary games on graphs. *Physics Reports*, **446**, 97-216 (2007).
- [3] G Szabo, C Toke. Evolutionary prisoner's dilemma game on a square lattice. *Physical Review E* **58**, 69-73 (1998).
- [4] B Kerr et al. Local dispersal promotes biodiversity in a real-life game of rock-paper-scissors. *Nature* **418**, 171-174 (2002).
- [5] A Lefevre, G Biroli. Dynamics of interacting particle systems: stochastic process and field theory. *J. Stat. Mech.* P07024 (2007).
- [6] B Meerson, P V Sasorov. Extinction rates of established spatial populations. *Phys. Rev. E* **83** 011129 (2011).

(修士論文)

## 個体ベースモデルを用いた 感染症の空間的拡大と進化動態の研究

奈良女子大学大学院 人間文化研究科 情報科学専攻 内田さちえ

未知の感染症拡大の予測をする重要な手段として数理モデルが注目されている。古典的なモデルである SIR モデルをはじめとして、数理モデルを用いた従来の感染症の研究はコンパートメントモデルを用いて公式化された力学系モデルに基づくものが多い。本論文では、個体の感染・免疫獲得をアルゴリズム的に記述する個体ベースのアプローチから従来の解析的モデルに理論的根拠を与えることが必要であると考え、個体ベースの観点から従来の力学系モデルに基づく研究を再検討することを試みる。

感染症の場合、病原体の世代時間が短く、病原体の個体数が多く、宿主の免疫から逃避するような突然変異体が出現しやすいことなどから、病原体の感染率や毒性が急速に進化する場合が多いことが特徴である。そのような進化動態が感染症の動態に対して大きな影響を及ぼす可能性があることが、理論的・実証的に確認されている。ここでの毒性とは病原体が持つ感染個体の感染による死亡率のことである。そこで、本論文では、個体ベースのアプローチから感染率・病毒性の進化動態に注目した研究を行う。特に、空間個体群動態が感染症の拡大に及ぼす効果に注目した解析を行う。

先行研究としては、個体ベースアプローチによる格子モデルを利用した病原体毒性の進化動態について研究した佐々木 (2004) がある。しかし、格子モデルでは個体の位置が格子状に制約されるといった生物学的に不自然な簡略化がなされる。そこで、本研究では構造体を用いて「個体」の属性を定義し、個体数の動的変動を可能にするリスト構造を用いることにより、連続空間上に個体の出生・死亡といった過程を考慮した感染症の個体ベースモデルを構築する。また、出生・死亡に密度効果を導入することで、より現実に近い仮定に基づくシミュレーションを行う。

本研究の個体ベース SIR モデルのアルゴリズムは以下の通りである。個体は連続空間上の点として表され、各個体は S (未感染)・I (感染)・R (回復) いずれかの状態をとる。I 個体は個体ごとに感染率、免疫獲得率、病毒性を持ち、S から I への遷移は、S 個体の近傍の I 個体が持つ感染率と S 個体への距離に比例して起こり、I から R への遷移は、各 I 個体が持つ免疫獲得率によって起こる。S 個体は各状態の個体が局所密度に依存した出生を行うことで補充され、S 個体と R 個体は局所密度に依存した死亡率で、I 個体は局所密度依存死亡率+病毒性で消滅する。このような他個体との相互作用から出生・死亡を繰り返すアルゴリズムを個体ベースで記述する。

個体の空間分布は感染症拡大に大きな影響を及ぼすと考えられることから、本研究では、各状態の個体数とペア密度に注目した数理的解析を試みる。個体ベース SIR モデルの空間個体群動態の振る舞いを点過程と見なし、点の数と 2 個体間距離の関数であるペア相関関数を用いて点パターンの定量化を行う。出生死亡を含む個体ベース SIS モデルに対応する、S と I の点密度と SS, SI, II のペア密度のモーメントダイナミクスに現れるトリプレット密度をどう取り扱うかの問題は残るものの、導出したモーメントダイナミクスはシミュレーション結果を概ね定性的に再現することを明らかにした。

# 修士論文

## ライチョウの個体群存続可能性分析

人間文化研究科 情報科学専攻 高須研究室 鈴木彩香

ライチョウ *Lagopus muta* は、キジ目 GALLIFORMES ライチョウ科 TETRAONIDAE、ライチョウ属 *Lagopus* に属し、北半球を中心に温帯から寒帯にかけて広く分布する鳥である。日本に生息するニホンライチョウ *Lagopus muta japonica* は、本州中部の高山帯にのみ生息し、他の地域のライチョウとは完全に隔離された、世界最南端に分布する亜種である。1955年に国の特別天然記念物に指定され、1980年代の調査では3000羽ほどと推定されており、環境省の絶滅危惧IB類(EN)に指定されている(中村2007)。

本研究では、ニホンライチョウの絶滅リスクを評価することを目的に個体群存続可能性分析を行う。信州大学教育学部生態学研究室では、本州中部山岳地帯の飛騨山脈南端に位置する乗鞍岳で個体群データの調査を行っている。個体標識に基づく調査により年齢別のクラッチサイズや生存率などが明らかにされている。解析にはこの個体群データを用いて、決定論的モデルと確率論的モデルの2通りのアプローチで絶滅リスクの評価を行った。

決定論的モデルではレスリー行列により個体群の最終的な増加率 $\lambda$ を求め、その結果 $\lambda$ は $\sim 1.1$ という結果を得た。また個体群データの誤差を考慮して算出した絶滅確率は2.8~4.2%であった。さらに、生存率や繁殖価といった各要素が増加率 $\lambda$ に対してそれぞれどれだけ寄与するかを調べるために感度分析と弾力性分析を行った。結果、若齢個体の生存率や繁殖価が増加率に大きな影響を与えることが明らかになった。

決定論的モデルでは各パラメータは一定であり個体群動態は決定論的に時間変化すると仮定されているが、現実には環境が変動することにより生存率や繁殖価は年々変化する。そこで、各パラメータが確率論的に変化する場合の行列モデルを構築した。結果増加率は決定論的モデルと同様 $\sim 1.1$ であり、絶滅確率は0%であった。

また行列モデルでは、雌個体のみを仮定して、つがいの形成やなわばりの上限が考慮されていない。これらを具体的に記述するために個体ベースの確率論的個体群動態モデルを構築し、モデルA)雌のみを仮定×なわばり上限なし、モデルB)雌雄がつがいを形成×なわばり上限なし、モデルC)雌のみを仮定×なわばり上限あり、モデルD)雌雄がつがいを形成×なわばりの上限あり、の4通りのモデルでシミュレーションを行った。その結果、全てのシナリオで増加率 $\lambda$ は1を上回ったことから、乗鞍岳の個体群の絶滅リスクは現状の生存率や繁殖価が維持される限り低いといえる。本研究は乗鞍個体群の個体群パラメータを用いたが、今後は他の個体群のパラメータ推定を行い、メタ集団的な解析を行うなど、より精度の高い存続可能性分析を行う必要がある。

## 時間遅れを伴う造血幹細胞の動態モデル

奈良女子大学 人間文化研究科 高須研究室 濱田 実樹

造血幹細胞は、血液の主要な細胞成分である赤血球や白血球の起源となる幹細胞であり、主に骨髄に存在している。造血幹細胞は多分化能と自己複製能をもちあわせていて、これらの能力を以て生涯にわたり自身の恒常性を保つことで、全身の血液成分や免疫系の構成を支えるという重要な役割を担っている。造血幹細胞一つから血液を構成する細胞成分を生み出すことができる能力をもつため、異常な造血幹細胞を除いた骨髄に正常な造血幹細胞を移植し骨髄の造血を正常化させる造血幹細胞移植は血液性の重篤な疾患に対して有効な治療法であるとされている。造血幹細胞数の動態は生体现象そのものに対して大きな影響を与えているといえる。一方で造血幹細胞の動態にはさまざまな因子が関係していて具体的にどのような仕組みで恒常性が維持されているのか、分化先が決定されているのかなどは未解明である。

本研究では、自己複製期間による時間遅れが造血幹細胞の動態にどのような影響を与えているかについての解明を試みる。

造血幹細胞の動態については、以下のことが仮定されている。造血幹細胞は自己複製期と休止期 ( $G_0$  期) と呼ばれる2つの状態を行き来することにより存在している。全体のうち多くが  $G_0$  期にありごく一部のものが自己複製期に移行する。移行率は休止期における造血幹細胞密度数に依存する単調減少関数で表される。複製期に移った造血幹細胞は分裂過程を経てその間に生き残った1つの幹細胞が2つの娘細胞に分裂し、再び休止期に戻ってくる。これらの仮定に基づき、 $G_0$  期における造血幹細胞の動態について記述した時間遅れを伴う微分方程式である  $G_0$  モデルが1978年、Mackeyらにより考案されている。

$$\frac{d}{dt}x(t) = 2e^{-\gamma_x \tau_x} \beta(x(t - \tau_x))x(t - \tau_x) - (\alpha + \beta(x(t)))x(t)$$

ここで  $x(t)$  は  $G_0$  期における造血幹細胞密度、 $\alpha$  は細胞の移出などによる造血幹細胞密度の減少率を表す。 $\beta(x(t))$  は自己複製能へ移行する率を表し、造血幹細胞密度に依存する Hill 関数  $\beta(x(t)) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + x^n(t)}$  で与える。 $\beta_0$  は再生率の最大値で  $\theta$  は  $G_0$  期における初期細胞密度 (cells/kg) を表す。 $n$  は  $\beta(x)$  が細胞密度  $x$  に対して示す感度の度合いを表している。 $\tau_x$  は自己複製の期間としての時間遅れである。 $\gamma_x$  は自己複製期間中における死亡率を表している。この系はある時間遅れのときにホップ分岐を起こし平衡解が不安定化して振動解をもつようになることが明らかにされている。

最近の研究において、造血幹細胞のみが持つと考えられていた自己複製能がその分化先である前駆細胞においても確認されることが明らかになっている。本研究ではこれらをふまえ造血幹細胞と前駆細胞の2種系モデルを構築しその振る舞いを解析する。

解析により、造血幹細胞から前駆細胞への分化が起こらない場合には両者の平衡解が局所安定である時間遅れのときも、移入率をある値以上としたときに造血幹細胞、前駆細胞ともに不安定化して振動解をもつことが明らかになった。このことから造血幹細胞から自己複製能をもつ前駆細胞への分化が原因となって振動が起こる可能性が示唆される。解析結果をふまえ、振動が引き起こされる具体的な要因について考察をする。

# 修士論文要旨

## 異所的種分化と種形成速度

Waiting time to allopatric speciation and species creation rate, estimated from the stochastic dynamics of geographic configurations

山口 諒

九州大学大学院 システム生命科学府 生命理学専攻 数理生物学研究室

### 1. 背景

現在地球上に存在する生物種は進化プロセスである”種分化”を繰り返すことによって多様化してきた。近年の種分化研究は同所的種分化のメカニズムなどに焦点が当てられ、遺伝子流動下で如何に種に分岐が起こりうるかが中心的話題である。一方、種分化のパターンとして最も一般的だと多くの研究者に認識されているものは”異所的種分化”であり、地理的な分断化による種形成である。分断化された集団は独自の変異を蓄積することで、集団間の生殖隔離が成立する。異所的種分化のメカニズムは一見当然であり理論的な研究の必要性は少ないが、本稿では種分化のスピードに着目して、集団の地理的配置による種形成速度の違いを明らかにする。

### 2. 2 集団モデル

分断化直後の同種 2 集団を考え、集団間の遺伝的差異の程度として遺伝的距離  $z$  を考える。生殖隔離をコントロールする遺伝子座の数を  $l$  としたとき、2 集団間で異なる遺伝子座の割合が  $z$  ( $0 \leq z \leq 1$ ) に相当する。この  $z$  がある閾値  $z_c$  に到達した時に種分化が起こるとし、閾値以下である場合には集団間で問題なく交配が成立すると仮定する。時間経過に伴う集団間で異なる突然変異の蓄積は、突然変異率  $u$  を用いて

$$\Delta z = \begin{cases} \frac{1}{l}, & \text{with probability } 2ul(1-z)\Delta t, \\ 0, & \text{with probability } 1 - 2ul(1-z)\Delta t, \end{cases}$$

のように表せる。続いて集団間に低頻度で移入が起こった場合の遺伝的距離の変化を考える。一方の集団から他方へ移入が起こり、なおかつ移入個体が交配に成功したとすると遺伝的距離は減少する。移入率を  $m$ 、移入個体の繁殖成功率を” $\varepsilon$ ”とおくと、移入

イベントによる遺伝的距離の減少は

$$\Delta z = \begin{cases} -\frac{z}{l}, & \text{with probability } 2m \binom{lz}{i} \varepsilon^i (1-\varepsilon)^{lz-i} \Delta t, \\ 0, & \text{with probability } 1 - \sum_i 2m \binom{lz}{i} \varepsilon^i (1-\varepsilon)^{lz-i} \Delta t, \end{cases}$$

である。但しある遺伝子座に着目した時に集団が常に単型 ( $Nu \ll 1$ ) であると仮定している。これらの確率過程は以下の 3 つの確率性

1. 突然変異が起こるタイミング
2. 移入が起こるタイミング
3. 移入個体の遺伝子が相手集団に広まるか

を含んでおり、これらを確率微分方程式にまとめると遺伝的距離のダイナミクスは式のようになる。

$$\begin{aligned} \Delta z = & 2u(1-z)\Delta t + \sqrt{\frac{u(1-z)}{l}} \Delta W_A + \sqrt{\frac{u(1-z)}{l}} \Delta W_B \\ & - 2m\varepsilon\Delta t + \sqrt{m\varepsilon z} \Delta W_1^{AB} + \sqrt{m\varepsilon z} \Delta W_1^{BA} \\ & + \sqrt{\frac{mz\varepsilon(1-\varepsilon)}{l}} \Delta W_0^{AB} + \sqrt{\frac{mz\varepsilon(1-\varepsilon)}{l}} \Delta W_0^{BA} \end{aligned}$$

### 3. 結果

上記の確率過程より、種分化までの平均待ち時間  $T$  を拡散近似により定式化することが可能である。1 次および 2 次モーメントの生成速度  $M(z)$ 、 $V(z)$  を用いて、

$$T = \int_{z_0}^{z_c} \int_0^z \frac{2}{V(y)} e^{2 \int_y^z \frac{M(w)}{V(w)} dw} dy dz$$

となる。またこの定式化は individual-based model から推定される種分化までの平均待ち時間とも一致する。

これまでは 2 集団が初めて別種になるまでの時間であるが、以下では繰り返し起こる異所的種分化を考える。シナリオの例としては、2 つの島に分断された 2 集団が存在し異所的種分化によって 2 種に

なる。その後これらの種の性質によりさらなる移入が起こると、島では異なる2種が会うこととなるが、形質置換や棲み分けなどにより共存すると仮定する。するとその結果として新たな異所集団が形成され、次の異所的種分化の機会を生み出す。図1が示すように、移入頻度は繰り返し起こる異所的種分化において拮抗する2つの効果をもたらす。1つは移入頻度の増加による遺伝的距離の減少であり、これは種分化までの待ち時間を増加させる。2つ目は移入頻度の増加による異所集団創出機会の増加である。つまり、移入が全く起きなければ2種になるまでの時間は早いですがそれ以上の種形成は続かず、移入頻度が高ければ種分化自体が起こりにくくなり、結果として中間の移入率において種形成率が最大化される。

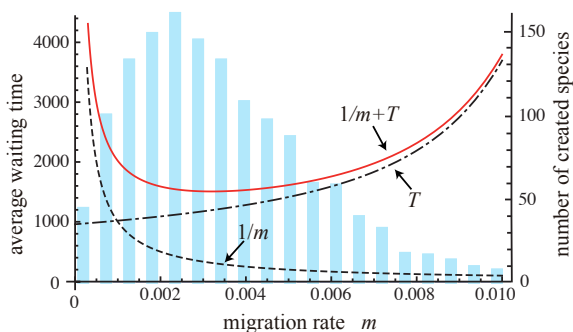


図1 種分化までの待ち時間  $T$ 、新たな異所集団を作るための移入イベントのインターバル  $1/m$  と種形成率。青で示された棒グラフは一定時間後に2つの島上で形成された種の合計数であり、 $T$  と  $1/m$  の和である赤実線が最も小さいところで効率よく種が形成されていると考えられる。

#### 4. 3 集団への拡張

2 集団での定式化について 3 集団以上への拡張を試みる。拡張に関しては以下のような問題点が挙げられる。例として 3 集団 A、B、C を定義し、A から B へ移入が成功した場合を考える。この場合遺伝的距離  $z_{AB}$  は単純に減少すると考えられるが、集団 B の遺伝的構成が変化することで間接的に  $z_{BC}$  も変化すると考えられる。この間接的な効果を記述するため考案したのが計算コンセプト”Geographic configuration”である。

図2に示すように、locus ごとに着目したとき、集団間で占められている allele が違うかどうかについてパターン分けを行う。3 集団の場合は 5 パターンであり、それぞれの状態にある locus の割合を  $z_1$  から  $z_5$  で定義する。例えば、 $z_1$  は全集団で同じ allele が占めている locus の割合、 $z_2$  は A の集団のみで

他集団とは異なる allele が占有している locus の割合である。これらのダイナミクスを記述し、その後遺伝的距離を再構成することが可能である (例えば  $z_{AB} = z_2 + z_3 + z_5$ )。

Configuration of loci	A	B	C	The frequency of loci
(ABC)	●	●	●	$z_1$
(A)(BC)	△	▲	▲	$z_2$
(AC)(B)	◆	◇	◆	$z_3$
(AB)(C)	◆	◆	◇	$z_4$
(A)(B)(C)	★	★	★	$z_5$

図2 3 集団での Geographic configuration の定義と概念図。

なぜこのようなコンセプトを用いる必要があるかは 2 集団の場合と比較すると直感的である。2 集団はある locus について 2 集団間で同じ allele を持っているかないかの 2 状態であり、異なった allele を持っている locus の割合を  $z$  とおいた場合に対応する。間接効果を考慮した 3 集団では、移入が集団  $\alpha$  から  $\beta$  に生じた時の configuration  $i$  から  $j$  の変化量を

$$f(\alpha\beta, i \rightarrow j) = m_{\alpha\beta} z_i \varepsilon \Delta t + \sqrt{\frac{m_{\alpha\beta} z_i \varepsilon (1 - \varepsilon)}{l}} \Delta W_i^{\alpha\beta} + \sqrt{m_{\alpha\beta} z_i \varepsilon} \Delta W_0^{\alpha\beta}$$

と書ける。3 集団では 1 回の 1 方向の移入により configuration は 3 つ同時に変化し、上記と同様の変化をする configuration が 2 つ存在する。これは各集団で独立に起こる突然変異が引き起こす configuration 1 つの変化とは対照的に複雑なプロセスであるが、多変量でなおかつ相関のある確率微分方程式を用いることで記述が可能である。

#### 4. 考察と課題

本稿では 2 集団における種分化までの平均待ち時間の定式化と、3 集団に関する遺伝的距離のダイナミクスの記述を行った。今後は 2 種から 3 種以上への種分化を地理的構造によって特徴付けていく。その際の課題としては 4 集団以上への拡張時に増えてしまう計算量への対応が必要である。

また”Geographic configuration”のコンセプトは、ある集団に固有の対立遺伝子のダイナミクスを記述している。その集団特異的な対立遺伝子は private allele と呼ばれ 1970 年代に Slatkin らを中心に研究が行われた。一方その内容は平衡状態に限ったものが多く、本手法によって全時系列での private allele の動態を追跡することが可能である。

## 修士論文

# 質量保存を伴う反応拡散系におけるパルス状局在解の挙動について

九州大学大学院数理学府数理学専攻 尾藤友里

細胞性粘菌の細胞や、白血球の一種である好中球などの真核細胞は、細胞外の物質の空間的な勾配に反応し、方向性のある動きをする。この性質を走化性といい、細胞が自力で動くことを細胞遊走という。細胞遊走において、特定の分子が細胞の前端と後端に蓄積し濃度分布が局在化する。このような、細胞において特定の分子が空間的に局在した状態を細胞極性という。哺乳類の細胞において、細胞極性の中心的な役割を担う物質は低分子量 GTP アーゼ Rho ファミリーであることが知られているが、空間的に局在するメカニズムは明らかになっていない。

細胞極性の数学的モデルは数多く提案されてきた。その中で、質量保存を伴う反応拡散系が細胞極性の本質的な挙動を表すことが過去の研究により示されている。

本研究では、エサや光源等の外部刺激が与えられ極性が現れている細胞において、その外部刺激の位置を動かすと、それに追従して極性がどのようにその位置を変化させるのかを理論的に考察することを目標とした。特に、極性の位置の変化を方程式系から理論的に導出することを目指した。

細胞膜を  $S^1$ (円周) と見なし、方程式を区間  $I := (-\frac{K}{2}, \frac{K}{2})$  上周期境界条件の下で考える。また、エサや光源等の外部刺激の強さを表す、位置依存の項  $E(x)$  を導入する。 $E(x)$  の最大点が外部刺激の位置に対応する。

以上のような設定の下で、方程式系

$$\begin{cases} u_t = d_1 u_{xx} + \gamma_1 \{f(u, v) + \varepsilon g(x, u, v)\}, \\ v_t = d_2 v_{xx} - \gamma_2 \{f(u, v) + \varepsilon g(x, u, v)\} \end{cases} \quad (0.1)$$

を考える。但し、

$$\begin{aligned} f(u, v) &:= a_1 (\gamma_2 u + \gamma_1 v) \{(d_1 \gamma_2 u + d_2 \gamma_1 v) (\gamma_2 u + \gamma_1 v) - a_2\}, \\ g(x, u, v) &:= a_1 a_2 (\gamma_2 u + \gamma_1 v) E(x) \end{aligned}$$

である。また、 $d_1 < d_2$  とし、 $E(x)$  は周期  $K$  の周期関数とする。 $\varepsilon$  は刺激の強さに対応しており、 $0 < \varepsilon \ll 1$  とする。

(0.1) の方程式系は、保存量  $\xi := \int_I (\gamma_2 u(t, x) + \gamma_1 v(t, x)) dx = \int_I (\gamma_2 u(0, x) + \gamma_1 v(0, x)) dx$  を持っている。

- 非摂動方程式の性質 ( $\varepsilon = 0$  のとき)

(0.1) の定常解は、

$$S(x; \xi) := \begin{pmatrix} \bar{u}(x; \xi) \\ \bar{v}(x; \xi) \end{pmatrix} = \frac{1}{(d_2 - d_1) \gamma_1 \gamma_2} \begin{pmatrix} \frac{d_2 \gamma_1 \xi \operatorname{sech}^2(bx) - \frac{3c_0 a_2 \gamma_1}{2\xi}}{c_0} \\ -\frac{d_1 \gamma_2 \xi \operatorname{sech}^2(bx) + \frac{3c_0 a_2 \gamma_2}{2\xi}}{c_0} \end{pmatrix}$$

である。但し、 $b := \frac{1}{2} \sqrt{\frac{d_2 - d_1}{d_1 d_2} a_1 a_2 \gamma_1 \gamma_2}$ 、 $\xi := \int_I (\gamma_2 u + \gamma_1 v) dx$ 、 $c_0 := \int_I \operatorname{sech}^2(bx) dx$  とする。 $D :=$

$\begin{pmatrix} d_1 & 0 \\ 0 & d_2 \end{pmatrix}$ ,  $\mathbf{b} := \begin{pmatrix} \gamma_1 \\ -\gamma_2 \end{pmatrix}$ ,  $\mathcal{L}(\mathbf{u}) := D\mathbf{u}_{xx} + f(\mathbf{u})\mathbf{b}$ ,  $F(\mathbf{u}) := f(\mathbf{u})\mathbf{b}$ ,  $\overline{f_u} := f_u(\overline{u}, \overline{v})$ ,  $\overline{f_v} := f_v(\overline{u}, \overline{v})$  とすると, 線形化作用素  $L$  とその共役作用素  $L^*$  はそれぞれ,

$$L(\xi) := \mathcal{L}'(S(x; \xi)) = D\partial_x^2 + F'(S(x; \xi)) = \begin{pmatrix} d_1 & 0 \\ 0 & d_2 \end{pmatrix} \partial_x^2 + \begin{pmatrix} \gamma_1 \overline{f_u} & \gamma_1 \overline{f_v} \\ -\gamma_2 \overline{f_u} & -\gamma_2 \overline{f_v} \end{pmatrix}$$

$$L^*(\xi) := D\partial_x^2 + {}^tF'(S(x; \xi)) = \begin{pmatrix} d_1 & 0 \\ 0 & d_2 \end{pmatrix} \partial_x^2 + \begin{pmatrix} \gamma_1 \overline{f_u} & -\gamma_2 \overline{f_u} \\ \gamma_1 \overline{f_v} & -\gamma_2 \overline{f_v} \end{pmatrix}$$

と表せる.  $L^*$  の零固有値に対する固有関数を  $\Phi^*$ ,  $\Psi^*$  とおく.  $w(x) := -\frac{2b\xi}{(d_2-d_1)\gamma_1\gamma_2c_0} \operatorname{sech}^2(bx) \tanh(bx)$  とすると,

$$\Phi^*(x) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\gamma_1} \{w(x) + \gamma_2(h_1(x) + C_0x)\} \\ h_1(x) + C_0x \end{pmatrix}, \Psi^* = \frac{1}{\sqrt{K(\gamma_1^2 + \gamma_2^2)}} \begin{pmatrix} \gamma_2 \\ \gamma_1 \end{pmatrix}$$

と求められる. 但し,  $h_1(x) = -\frac{1}{d_2} \int_0^x \int_0^y \overline{f_v} w(s) ds dy$ ,  $C_0 = \int_0^{\frac{K}{2}} (\frac{2}{K}y - 1) \overline{f_v} w(y) dy$  である.

- パルス解の挙動 ( $\varepsilon > 0$  のとき)

$\ell(t)$  を,  $u(t, x) + v(t, x)$  が最大となる点の  $x$  座標であるとする (図 1).

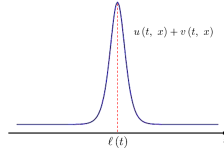


図 1  $\ell(t)$  のグラフ.

(0.1) の解  $(u(t, x), v(t, x))$  が  $S(x - \ell(t))$  に十分近いと仮定して,  $\ell(t)$  の運動を導出した.

$G(x, \mathbf{u}) = \begin{pmatrix} \gamma_1 g(x, u, v) \\ -\gamma_2 g(x, u, v) \end{pmatrix}$  とすると,

$$\frac{d\ell}{dt} = -\varepsilon \frac{\langle G(z + \ell, S), \Phi^* \rangle_{L^2}}{\langle S_z, \Phi^* \rangle_{L^2}} \quad (0.2)$$

を得る.  $\langle S_z(z), \Phi^*(z) \rangle_{L^2} = 2d_2 \int_0^{\frac{K}{2}} w^2(z) dz + 2(d_2 - d_1)\gamma_2 \int_0^{\frac{K}{2}} w(z)(h_1(z) + C_0z) dz > 0$  が成立する. また,  $-\langle G(z + \ell, S), \Phi^*(z) \rangle_{L^2} = \frac{2a_1a_2b\xi^2}{(d_2-d_1)\gamma_1\gamma_2c_0^2} \int_I \operatorname{sech}^4(bz) \tanh(bz) E(z + \ell) dz$  が成立する.

**系 0.1.**  $E(z)$  が偶関数であれば,  $\ell_0 := 0$ ,  $\ell_1 := \frac{K}{2}$  は (0.2) の平衡点である. すなわち,  $H(\ell_0) = H(\ell_1) = 0$  が成り立つ. さらに,  $E(z)$  が  $z > 0$  において単調減少であるとする,  $\ell_0$  は安定平衡点,  $\ell_1$  は不安定平衡点である. すなわち,  $\frac{dH}{d\ell}(\ell_0) < 0$ ,  $\frac{dH}{d\ell}(\ell_1) > 0$  が成立する.

この系から,  $E(x)$  が  $x > 0$  で単調減少な偶関数であるときの原点の安定性を示すことができた. これは, 極性のピークが原点の方へ移動することを示唆している. 今, 方程式系を円周上で考えているので,  $E(x)$  の最大値を取る点が原点でなくても, 極性のピークが  $E(x)$  の最大値を取る点の方へ移動することが理論的に示せたことになる. このように,  $E(x)$  が最大値を 1 つ持ち, 最大値を取る点で左右対称な関数であるとき, 定常解のピークは  $E(x)$  が最大となる点に近づくことが理論的に説明できた.

走化性と細胞極性との関係を考えて, 細胞が極性のピークの方へ移動すると考えられるので, 上記の結果は, 細胞極性が外部刺激のある方へ近づくことを強く示唆している.

# Abstract

Doctoral thesis

Title:

Effectiveness of antiviral prophylaxis coupled with contact tracing in reducing the transmission of the influenza A (H1N1-2009): A systematic review

Author: Kenji Mizumoto, Hiroshi Nishiura, Taro Yamamoto

Department of International Health, Nagasaki University Institute of Tropical Medicine and GCOE, Sakamoto, Nagasaki, Japan

## Background

During the very early stage of the 2009 pandemic, mass chemoprophylaxis was implemented as part of containment measure. The purposes of the present study were to systematically review the retrospective studies that investigated the effectiveness of antiviral prophylaxis during the 2009 pandemic, and to explicitly estimate the effectiveness by employing a mathematical model.

## Methods

A systematic review identified 17 articles that clearly defined the cases and identified exposed individuals based on contact tracing. Analyzing a specific school-driven outbreak, we estimated the effectiveness of antiviral prophylaxis using a renewal equation model. Other parameters, including the reproduction number and the effectiveness of antiviral treatment and school closure, were jointly estimated.

$$c_t = \sum_{s=1}^{\infty} A_s c_{t-s} \quad (1) \quad c_t = R \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{t-s}, \quad (2)$$

$$c_{1t} + c_{0t} = (1 - \varepsilon_T) R \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{1t-s} + R \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{0t-s}, \quad (3)$$

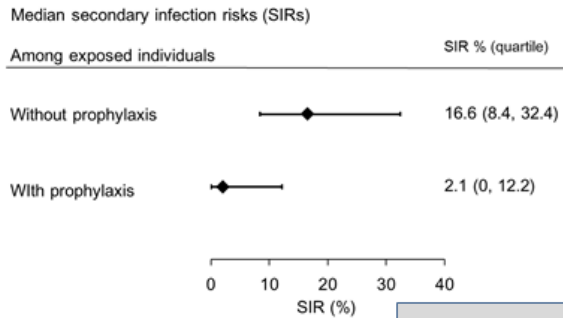
$$E(c_{1t} + c_{0t}; H_{t-1}) = \delta_p \delta_s R s_t \left[ (1 - \varepsilon_T) \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{1t-s} + \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{0t-s} \right], \quad (4)$$

$$\delta_p = \begin{cases} 1, & \text{for } t < \tau_0 \text{ and } t > \tau_1 \\ 1 - \varepsilon_p, & \text{for } \tau_0 \leq t \leq \tau_1 \end{cases} \quad (5), \quad \delta_s = \begin{cases} 1, & \text{for } t < \nu_0 \text{ and } t > \nu_1 \\ 1 - \varepsilon_s, & \text{for } \nu_0 \leq t \leq \nu_1 \end{cases} \quad (6)$$

## Results

Based on the systematic review, median secondary infection risks (SIRs) among exposed individuals with and without prophylaxis were estimated at 2.1% (quartile: 0, 12.2) and 16.6% (quartile: 8.4, 32.4), respectively. A very high heterogeneity in the SIR was identified with an estimated I<sup>2</sup> statistic at 71.8%. From the outbreak data in Madagascar, the effectiveness of mass chemoprophylaxis in reducing secondary transmissions was estimated to range from 92.8% to 95.4% according to different model assumptions and likelihood functions, not varying substantially as compared to other parameters.

## Result (1) -Systematic review- (cont)



- A very **high heterogeneity** in the SIR was identified with an estimated  $I^2$  statistic at 71.8%.

$$RR = \frac{16.6 - 2.1}{16.6} * 100 = 87.3$$

## Result (2) -Mathematical modeling- (cont)

$$E(c_{1t} + c_{0t}; H_{t-1}) = \delta_p \delta_s R S_t \left[ (1 - \epsilon_T) \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{1t-s} + \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{0t-s} \right]$$

Offspring distribution	Depletion of susceptibles (95% CI)	Reproduction number ( $R$ )	% Reduction in transmissibility by treatment (95% CI) ( $\epsilon_T$ )	% Reduction in transmissibility by contact tracing and chemoprophylaxis (95% CI) ( $\delta_p$ )	% Reduction in transmissibility by school closure (95% CI) ( $\delta_s$ )	AIC <sub>c</sub>
Poisson	Yes	4.3 (1.8, 9.6)	14.1 (0, 72.1)	94.3 (87.6, 97.7)	31.6 (0, 76.8)	37.9
Poisson	No	6.0 (2.1, 12.2)	4.4 (0, 68.2)	93.3 (85.6, 97.3)	10.0 (0, 69.5)	35.0
Geometric	Yes	6.6 (1.5, NC)	26.1 (0, NC)	94.1 (71.8, 98.7)	40.6 (0, NC)	39.7
Geometric	No	7.4 (1.6, NC)	12.8 (NC, NC)	92.8 (66.7, 98.4)	15.1 (0, NC)	39.1
Negative binomial	Yes	6.6 (2.2, 16.4)	27.7 (0, 85.5)	93.4 (87.7, 98.4)	48.0 (0, 84.8)	37.6
Negative binomial	No	7.2 (2.5, 17.0)	13.1 (0, 78.4)	94.0 (82.6, 97.8)	22.6 (0, 76.2)	36.1

Table 4 Transmission dynamics of influenza A (H1N1-2009) in a primary school in Madagascar, 2009

## Result (2) -Mathematical modeling- (cont)

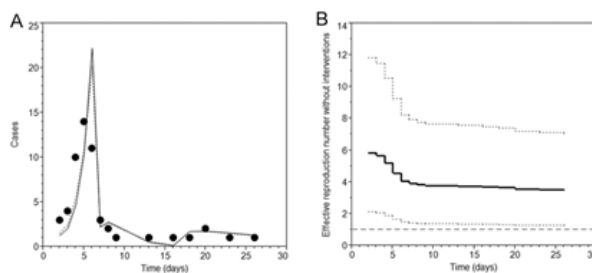


Figure 3 - Epidemic dynamics of influenza A (H1N1-2009) in a primary school, Madagascar

## Conclusions

Only based on the meta-analysis of retrospective studies with different study designs and exposure settings, it was not feasible to estimate the effectiveness of antiviral prophylaxis in reducing transmission. However, modelling analysis of a single outbreak successfully yielded an estimate of the effectiveness that appeared to be robust to model assumptions. Future studies should fill the data gap that has existed in observational studies and allow mathematical models to be used for the analysis of meta-data.

# Mathematical Modeling of Disease Transmission

## Dynamics with Data Generating Processes

(データ生成過程を伴う疾病伝播ダイナミクスの数理  
モデリング)

東京大学大学院情報理工学系研究科数理情報学専攻

江島啓介

In history, fight against infectious diseases has never ended since the dawn of human being, and infectious diseases acted as the leading cause of death. To overcome the diseases, pharmaceutical approaches have been invented. However, even at the present moment emerging infectious diseases such as HIV/AIDS, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), influenza continuously cause epidemics across the world. Accordingly, we confront with the needs to evaluate the efficacy and effectiveness of pharmaceutical or non-pharmaceutical interventions (e.g. school closure during influenza epidemic) in quantitative and qualitative manners. Despite the importance of modeling approaches to infectious disease control, the methodology has not been straightforward. The most popular and classical model that describes an infectious disease epidemic was developed by Kermac and McKendrick (hereafter I call the model as SIR (Susceptible-Infectious-Recovered) model), and the SIR model has been extended to practical problems in many ways. Apart from these progresses, a lot of quantitative questions have remained in public health. To answer the questions, this thesis has focused on the data generating process of epidemics in order to fit models to limited data that is empirically observed. Moreover, the infectious disease modelling framework has been further

extended to other health related problems that are known to be contagious.

The main contributions of this thesis are summarized as follows; (1) I constructed a transmission model of influenza during the early phase of an epidemic, investigating the required length of time to reliably estimate case fatality ratio (CFR) of influenza. The study suggested that 2-3 month would be required to reliably compare the estimated CFR with the pre-specified CFR value such as those defined by US Pandemic Severity Index. (2) I proposed a modeling method to estimate the vaccine efficacy against measles, jointly quantifying parameters governing the temporal dynamics of measles (e.g.  $R_0$ ). The study suggested that population aged from 5-19 year should be (re-) vaccinated to prevent further epidemic in Japan. (3) I discussed the use of chance-adjusted agreement coefficients to measure the assortativity of both contact and transmission of an infectious disease. I have demonstrated that the proportion of contacts that are reserved for within group mixing,  $p$  in the preferential mixing assumption has excellently corresponded to the Newman's assortativity coefficient (or the so-called Cohen's kappa). Subsequently, I have explicitly distinguished the transmission assortativity from contact assortativity, because the former captures not only the contact heterogeneity but also many other intrinsic and extrinsic factors characterizing the frequency of within- and between- group transmission. (4) I have emphasized that an appropriate model would be essential to answer public health question including vaccination problems. Examining the validity of incorporation of vaccine effect against clinical disease in epidemic models, I have shown that an explicit formulation would also help to clarify underlying assumptions that tend to be hidden in common model structures. (5) I investigated epidemiological model that describes an obesity epidemic which is known to spread via social contact and can also be acquired in a non-contagious manner. I compared the effectiveness of different types of intervention programs against obesity, identifying associated data gaps in empirical observation.

Through these five original studies, I have shown that appropriate model building approaches that explicitly account for data generating process would be essential not only for modeling researchers but also for public health practitioners. The needs for sound model building approaches have been emphasized.

# 博士論文

Understanding for mechanisms of flexible-phase locking in bipedal locomotion  
(二足歩行における柔軟な位相ロックのメカニズム解明に関する研究)

九州大学大学院数理学府数理学専攻 翁 武淋

## 1 Introduction

Based on neurophysiological evidences, studies for models of human locomotion system have demonstrated that a bipedal walking is generated by a mutual entrainment of oscillatory activities of a central pattern generator (CPG) and a musculoskeletal system (Body) [1]. The model has well reproduced human walking. However, the model has also shown that even a short time delay (70ms) in a sensorimotor loop between the CPG and Body causes the failure to walk [2].

Recently, Ohgane et al. [3] have discovered that a system structure, i.e., the mutual entrainment between the CPG and Body [1] can overcome loop time delays by an emergent adaptive phenomenon. It was called “*flexible-phase locking*” in [3], in which the phase of CPG activities shifts forward according to the magnitude of loop time delay. Then, Ohgane et al. have hypothesized that one of the essential mechanisms to yield of *flexible-phase locking* is a stable limit cycle of CPG activity. This study demonstrates the hypothesis in walking models through computer simulation by replacing the oscillator of CPG model with different oscillation properties.

On the other hand, because the walking model is too complex to theoretically analyze, in this paper, I introduce two simplified models that can structurally correspond with the walking model in terms of oscillation properties. By analyzing the simplified models, I give a theoretically understanding of the mechanisms for causing *flexible-phase locking*.

## 2 flexible-phase locking

In this Chapter, I introduce a walking model [3] in which *flexible-phase locking* can occur. In the walking model, the CPG composed of 12 neurons is represented by the following coupled BVP (Bonhöffer van del Pol) differential equations. The motion of Body is represented by using the Newton-Euler method [1].

The simulation results of the walking model [3] show that the phase of CPG activity could shift forward on that of the Body motion according to the loop time delay. The phase of the CPG shifts quarter period ahead of the Body motion; besides, this phase shift increases monotonically with respect to the increase of the loop time delay.

## 3 The walking systems with other CPG models

The purpose of this Chapter is to demonstrate that the existence of stable limit cycle in the CPG activity is an essential mechanism for causing *flexible-phase locking* in walking systems.

In order to confirm the mechanism, by replacing the neuron model for constructing the CPG with the other oscillators, I observe phase behaviors of the CPGs in the revised walking models. As other oscillators, a  $\lambda - \mu$  system [4] and a Van der Pol oscillator [5] are employed.

As a result, in both cases, the revised models can overcome the loop time delay and cause *flexible-phase locking*.

## 4 simplified models

In Chapter 2, I showed a proper phase relationship between the CPG activity and the Body motion. In this Chapter, I give a theoretical understanding of the phase behaviors according to time delays by introducing the  $\lambda - \mu$  system [4] as simplified models and analyzing them to confirm another essential mechanism for causing *flexible-phase locking*.

As a result, I confirmed that another essential mechanism for causing *flexible-phase locking* is a sign differs between coupling coefficients of the connection from Body to CPG and from CPG to Body, i.e., the afferent and efferent connection.

## 5 conclusions

A close look at the essential mechanisms for causing *flexible-phase locking* in walking model will reveal the following conditions: 1). a stable limit cycle of CPG activity; 2). a sign differs between coupling coefficients of the connection from Body to CPG and from CPG to Body, i.e., the afferent and efferent connection.

In this paper, I confirmed the validity of the conjecture that one of the essential mechanism for the yield of *flexible-phase locking* is a stable limit cycle of CPG activity. This mechanism is suggested to have an universality in bipedal walking models.

This work also reads to physical understanding of the condition 2), a sign differs between coupling coefficients of the connection from Body to CPG and from CPG to Body, i.e., the afferent and efferent connection. Our analysis simply assumed the excitation and inhibition at connections to be a force of the forward and backward phase shift, respectively. Further investigations on the mechanisms causing *flexible-phase locking* are in progress.

## References

- [1] G. Taga, Y. Yamaguchi, H. Shimizu (1991). Self-organized control of bipedal locomotion by neural oscillators in unpredictable environment. *Biol. Cybern.*, **65**, 147-159.
- [2] G. Taga (1994). Emergence of bipedal locomotion through entrainment among the neuro-musculo-skeletal system and environment. *Physica D*, **75**, 190-208.
- [3] K. Ohgane, S.-I. Ei, H. Mahara (2009). Neuron Phase shift adaptive to time delay in locomotor control. *Applied Mathematical Modelling*, **33**, 797-811.
- [4] S.-I. Ei, K. Ohgane (2011). A new treatment for periodic solutions and coupled oscillators. *Kyushu J. Math.*, **65**, 197-217.
- [5] B. van der Pol (1920). A theory of the amplitude of free and forced triode vibrations. *Radio Review*, **1**, 701-710, 754-762.

生物の生活史は、気温、天候、採餌、遺伝的な個体差などの様々な不確実性に影響されている。気温、天候など集団レベルに働く不確実性を外的不確実性、採餌、遺伝的な個体差のように個体レベルに働くものを内的不確実性とする。これまで、多くの生態学者は外的不確実性の生物集団への影響に目を向けてきたが、内的不確実性の集団への影響は体系的に研究されていない。

そこで本研究では、内的不確実性（拡散項）の影響を受ける個体群を仮定し、その個体群動態と生活史進化の理論的な研究を行った。サイズ成長に内的不確実性を持つ年齢・サイズ構造モデル：

$$\begin{cases} \left[ \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right] P_t(a, y) = -H_y P_t(a, y) \\ H_y := \frac{\partial}{\partial y} g(y) - \frac{\partial^2}{\partial y^2} \sigma(y)^2 + \mu(y) \\ \underbrace{P_t(0, y) = n_t(x) \delta(x - y)}_{\text{Hamiltonian}} \\ \underbrace{n_t(x) = G_t(x) + \int_0^t \int_A dady F(y) P_t(a, y)}_{\text{個体群の年齢・サイズ構造の推移}} \end{cases}$$

子孫の時刻tにおける総数

に経路積分法を導入し、上記の方程式の解を形式的に

$$P_t(a, y) = \underbrace{K_a(x \rightarrow y)}_{\text{生き残って成長する確率}} \times \underbrace{n_{t-a}(x)}_{\text{生まれた時の人口}}$$

$$\underbrace{K_a(x \rightarrow y)}_{\text{生き残って成長する確率}} = \int_{X_0=x}^{X_a=y} D(x) \exp \left\{ \int_0^a d\tau L(\dot{X}_\tau, X_\tau) \right\}$$

$$\int_{X_0=x}^{X_a=y} D(x) := \int \cdots \int \prod_{\tau \in (0, a)} \frac{dX_\tau}{Z_\tau}$$

$Z_\tau$  : 規格化定数.

$$\underbrace{L(\dot{X}_\tau, X_\tau)}_{\text{Lagrangian}} := -\frac{(\dot{X}_\tau - g(X_\tau))^2}{2\sigma(X_\tau)^2} - \mu(X_\tau)$$

と表現できる事を示した。

また、この表現により個体群動態の漸近挙動は新たなEuler-Lotka方程式：

$$\underbrace{\psi_\lambda(x)}_{\text{目的関数}} := \int_0^\infty da \exp \{-\lambda a\} \mathbf{E}_x [F(X_a) S(a)]$$

$$1 = \psi_\lambda(x)$$

の特性根を内的増加率に持つ事を示した。この特性方程式を与える目的関数は、対象生物種の繁殖齢のcumulant母関数、繁殖齢分布、基本再生産数などの統計量を与えることができる。さらに、内的不確実性の下で種の最適生活史進化とその個体群動態を同時に解析するための基礎方程式：

$$\tilde{\psi}_\lambda(x) = \sup \int_0^\alpha da \exp \{-\lambda a\} \underbrace{\mathbf{E}_x^v [F(X_{\alpha-a}) S(\alpha-a)]}_{\text{期待繁殖成功度}}$$

$$\tilde{\psi}_\lambda(x) = \int_0^v da \tilde{w}_{\lambda, a}(x)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial a} \tilde{w}_{\lambda, a}(x) - \inf_v \{ \bar{H}_x^v + \lambda \} \tilde{w}_{\lambda, a}(x) = 0 \\ \tilde{w}_{\lambda, \alpha}(x) = F(x) \end{cases}$$

$$\bar{H}_x^v := -\underbrace{g(x, v)}_{\text{drift}} \frac{d}{dx} - \underbrace{\frac{\sigma^2(x, v)}{2}}_{\text{diffusion}} \frac{d^2}{dx^2} + \underbrace{\mu(x, v)}_{\text{mortality}}$$

を導出し、これらを用いて、最適スケジュール問題を解析した。その結果、一回繁殖型生物の最適繁殖スケジュールが求められ、内的不確実性は、外的不確実性とは異なり、自然増加率に対して正に働く場合があることが示された。加えて、最適資源利用問題への応用も行った。その結果内的不確実性の存在下では餌資源の多様性が個体群の存続に重要な役割を果たす場合があることも示せた。この研究における理論モデルはより一般的な生活史に応用可能であるので、今後より複雑な生命現象に対し応用、発展が期待できる。