

2016年度 京都大学数理解析研究所研究集会

第13回 「生物数学の理論とその応用」

Theory of Biomathematics and Its Applications XIII(13th)

予稿集

Abstracts

日時 / Date

2016年11月14日(月)～11月17日(木)

November 14 - 17, 2016

場所 / Place

京都大学数理解析研究所420号室

Room 420, Research Institute for Mathematical Sciences, Kyoto University

連絡先 / Contact

大崎 浩一 (関西学院大学理工学部)

e-mail:osaki@kwansei.ac.jp



繁殖行動の同調モデルとパラメータの AKB 推定

Synchronized modeling for reproductive movements and parameter estimation by
AKB algorithm

島谷健一郎

統計数理研究所

Ichiro K. Shimatani

The Institute of Statistical Mathematics

AKB アルゴリズムとは、approximate kernel Bayesian algorism の略で、approximate Bayesian computation(ABC 法)と呼ばれる統計手法のひとつである。Fukumizu et al. (2013) で定式化されたカーネル法のベイズ版の応用で、Nakagome et al. (2013) で公表された。

近年の数理モデルには、確率論的不確実性をシミュレーションでなら容易に入れられるが、その収束性や平衡解について解析的に解くことが難しいモデルは少なくない。そんなモデルでは、実データと照合し、パラメータの最適化を統計的に行うために便利な尤度式も導けない。個体が同調して行動するモデルはその典型である。そんなとき、データを summary statistics で代用し、summary statistics の近い人工データを生成したパラメータを選ぶことで、パラメータの事後分布を近似するのが approximate Bayesian computation で、集団遺伝学から始まり、他の分野に広がっている。AKB 法は、従来の ABC 法と比べはるかに少ないシミュレーション回数で済む上、理論的背景も数学的に整っており、今後の普及が見込まれる。

Koizumi and Shimatani (2016) では、渓流魚オショロコマのメスの繁殖行動がメス個体間の同調にあると考え、非常に単純な個体ベースモデルを作り、実データからパラメータの事後分布を AKB 法で求め、同調を用いないモデルと比較検証した。ここではその結果を中心に報告し、合わせて数理モデルの統計的推論について論ずる。

References

- Koizumi, I. and I. K. Shimatani. 2016. Socially induced reproductive synchrony in a salmonid: an approximate Bayesian computation approach. *Behavioral Ecology* (in press)
- Fukumizu K, Song L, Gretton A. 2013. Kernel Bayes' rule: Bayesian inference with positive definite kernels. *J Mach Learn Res.* 14:3753-3783.
- Nakagome S, Fukumizu K, Mano S. 2013. Kernel approximate Bayesian computation in population genetic inferences. *Stat Appl Genet Mol Biol.* 12:667-678.

セル内セル間相互作用を考慮した協力の進化ゲーム evolutionary game considering intra-cell and inter-cell interactions

*加藤将、*守田智

*静岡大学大学院 総合科学技術研究科 工学専攻 数理システムコース

* Sho Kato, * Satoru Morita

**Department of Mathematical and Systems Engineering, Graduate School of Engineering, Shizuoka University, Hamamatsu, 432-8561, JAPAN*

社会集団における協力の進化は、囚人のジレンマゲームを用いて議論されることが多い。囚人のジレンマ・ゲームでは、2人のプレイヤーが「協力」あるいは「裏切り」という行動をそれぞれ選択する。各人は、相手の選択にかかわらず、非協力を選択することで自分の利得を高くすることが出来る。しかし、両者とも非協力を選択すると、相互協力の場合に比べて両者とも損をしてしまうことになる。つまり、個人利益の最大化が、社会的利益の減少を招き、結局、全員が損失を被ることになる。そこである人数の集団で囚人のジレンマゲームを行った時にどのような変化をもたらし、進化の過程においてその規模は規模の選択圧によってどのような影響をもたらすのか、近年とても注目を集めている。そこで本研究では格子上でセル内とセル間でそれぞれ囚人のジレンマゲームを行い、その違いが協力の進化にどのように影響を及ぼすのかセル内の個体数と獲得利得の値の変化をさせ、それぞれシミュレーションを行った。

超過程の生存性とモデルへの応用

Survival Property for Superprocess and its Application to Models

道工 勇^{1*}

埼玉大学教育学部数学教室¹

Isamu DOKU¹

Department of Mathematics, Saitama University¹

本研究では、ガン細胞に対する免疫応答を記述する環境依存型の確率モデルを扱う。[1]では腫瘍免疫応答を免疫細胞のエフェクター群の視点からではなく、ガン細胞数の増減を直接記述する確率モデルを構築することにより、免疫細胞の生体防御の働きを標的（ガン）細胞数減少勾配への作用として導入した。[2]では免疫応答の数理化部分を改良して場所ごとの免疫作用の変動を考慮したり、環境因子の変動により局所的な応答場全体が一変してしまう様子を記述できるように拡張を行った[3]。さらに[4]で確率方程式を用いたモデル化による数理医学的アプローチにより、ガンの血管新生を数理細胞学的に論じた経験を踏まえて、今回提案する新しい環境依存型モデルに行き着いた。ここでは細胞周辺環境に依存して免疫応答反応が変わる仕組みをモデル化して、腫瘍免疫作用を論じる。粒子が空間配位を占めるか否かを記述する単純モデルを導入し、周辺環境情報に応じて変化する2種間の競合作用を確率的な変動として捉える。ここで競合をガン細胞と免疫細胞からなるエフェクター群との競合と解釈する。数理的にはプリミティブな離散モデルから出発して、適当なスケール変換則の下での極限操作により連続型モデルに移行し、出現する確率過程の性質を論じる。特に、「生存性」に関して、モデル過程の生存確率の近似評価式とそれに基づくことにより、初期値依存で結果が異なる状況が出現する、いわゆる創始者支配となる様相を呈する状況について論じる[5]。

[1]道工勇、免疫作用に関連する数理モデルについて、日本応用数理学会 2010 年度年会講演予稿集, OS 数理医学研究部会, C7-3 (2010), 227--228. [2]道工勇、免疫応答に関する確率モデルについて、第 7 回生物数学の理論とその応用、京都大学・数理解究録 1751 (2011), 18--24. [3]道工勇、がん免疫応答の確率モデルと消滅性、第 21 回日本数理生物学会大会要旨集, 病気 I, 0-23 (2011), p. 89. [4]Doku, I., Vessel mathematical model for tumour angiogenesis and its fluctuation characterization equation, RIMS Kokyuroku, vol. 1917 (2014), 29--36. [5]道工勇、ガン免疫と環境依存型モデル、日本応用数理学会論文集 26-2 (2016), 213-252.

* idoku@mail.saitama-u.ac.jp

細胞極性と細胞移動の数理モデル

A mathematical model of cell polarity and cell migration

秋山 正和^{1*}, 須志田 隆道^{1**}

北海道大学 電子科学研究所¹

Masakazu Akiyama¹ and Takamichi Sushida¹

Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University¹

細胞性粘菌を平面上で育てて観察すると、その栄養状態により様々な集団運動が生じることが報告されている[1]。特に飢餓状態では、cyclic AMP よって集団を形成することが知られているが、この時同時に回転運動も観察される。細胞性粘菌は子実体を構築する際、組織伸長を三次元的に行うが、この時も細胞群の回転の様子を確認できる。他にも、ショウジョウバエの腸管の捻轉[2] やゼブラフィッシュの体節伸長[3]などの形態形成のプロセスにおいても、細胞・細胞群の回転運動が確認されている。このことからわかるように、細胞群の集団運動と形態形成過程の間には、生物種や組織を超えた何らかの普遍性があるのではないかと推察できる。我々の最終的なゴールは、細胞群の集団運動がどのように三次元および二次元の形態形成のプロセスに効いているかを見出すことである。この目的のために、本報告ではまず、細胞の集団運動を記述する数理モデルを紹介する。次にその数理モデルにおいて観察される直進・回転などの様々な運動モードがロバストに起こるメカニズムを探求し、実際の現象に迫る。

そこで本報告では、集団運動を引き起こす可能性のある構成要素を最初から全て盛り込むのではなく、要素を吟味しながら付け足す方式で数理モデルを構築する。具体的には、細胞を粒子と見做し、「細胞極性(細胞内分子の偏りから生じる方向性)」および「細胞接着」の効果のみを導入したモデルを叩き上げのモデルとして提案する。そして、このモデルにおいてターゲットである回転運動、もしくは並進運動が起こることをシミュレーションによって示す。次に、このような運動モードに対して、更に堅牢性を高くするためにはどのような方策があるかに関して詳細に報告を行う。

参考文献

- [1] Akihiko NAKAJIMA, et al., *Rectified directional sensing in long-range cell migration*, nature communications (2014) **6**:367, pp. 1–14.
- [2] Rei MAEDA, et al., *Roles of single-minded in the left-right asymmetric development of the Drosophila embryonic gut*, Mechanics and Development (2007) **124**, pp. 204–217.
- [3] Atsushi SAWADA, et al., *Fgf /MARK signaling is a crucial positional cue in somite boundary formation*, Development (2001) **128**, pp. 4873–4880.

* masakazu.akiyam@gmail.com, ** takamichi.sushida@es.hokudai.ac.jp

英語表記 : In cut tail reproduction model, its reformation according to Homeotic genes, tumor production and its detection by immune system

講演題目 : 切れた尻尾の再生モデルにおける、ホメオチック遺伝子整合性からの改良、癌の発生および免疫システムによる検知について

Mitsuo Takase

高瀬 光雄

LINFOPS Inc.

LINFOPS有限会社

I already made a cut tail reproduction model where the tail cut can be not only reproduced, but also each cell in the tail has its own positional value. It is known that the distribution order of Homeotic genes is the same with that of the parts of the organ like the tail here each of which is expressed by some of the genes. So the model is reformed to be able to meet this condition. Then through this modification, the model seems to approach to a more realistic situation.

When a solid tumor begins to form in the model, their tumor cells are thought to proliferate losing their stability beyond a few conditions which make the stability for healthy cells. In this case, it is seen more clearly that the tumor cells will be inhibited by the shape violation in the model.

Moreover, the separation of the information in the tail formation into the shape and the scale can be seen.

A computer simulation of tumor-immune system is also discussed to analyze the attack to the tumor.

血流モデルの構築に向けた粒子法シミュレーション

Particle method simulation for the construction of the blood flow model

橋本貴法^{1*}, 岡本尚大^{2*}, 松島正知^{3*}

同志社大学生命医科学部（卒業）¹

同志社大学生命医科学研究科²

同志社大学生命医科学部³

HASHIMOTO Takanori¹, OKAMOTO Naohiro² and MATSUSHIMA Masatomo³

Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University¹

Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University²

Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University³

現在、我が国において心疾患、脳血管疾患は悪性新生物に次いで多い死因であり、それらの疾患は動脈瘤の破裂や動脈硬化といった血管病変が主な原因となっている。そのため、血管病変の発生や進展の機序を知ることが重要である。これらの血管病変には血行動態と血管壁の関係が大きく影響を及ぼす。そのため、血行力学的観点から病変の要因解明へのアプローチは多く試みられている。しかし、血液は体積の約半分が細胞成分によって占められるため、流動特性は非ニュートン性を示し、再現は困難である。細胞成分を考慮したシミュレーションによって血行動態を再現する場合、大型計算機を用いた大規模なシミュレーションになる。本研究では簡易に細胞成分を考慮した血流シミュレーションを可能にすることで、血流の大まかな流動特性を捉えることを目的とし、既存のシミュレーションへ端緒的な役割を果たすシミュレーションを目指す。計算手法は MPS 法を基礎とし、それを簡略化した手法を用いることで、簡易に多数の細胞成分を考慮した血流シミュレーションを可能とした。血流モデルは液体成分として血漿、細胞成分として赤血球、血小板、また流路を形成する血管から構成した。細胞成分としての赤血球、血小板のモデル化については特に血流动態に対して大きく影響を及ぼす特性や機能を再現することに重点を置いた。開発ソフトは Flash Develop を用いた。Flash Develop は Action Script 開発ソフトであり、比較的容易にプログラムを組むことができる。また、モデル化した血流シミュレーションの対象として脳動脈瘤内の血流シミュレーションを行った。我が国では脳動脈瘤の破裂を主原因とするくも膜下出血により年間約 1 万 2 千人が亡くなっている。動脈瘤内の血行動態解析はさまざまな手法で盛んに行われている。それらの研究では血液を単層流として扱っているため、細胞成分を考慮した脳動脈内の血流シミュレーションを行い、脳動脈瘤内の血流を再現した。

³mamatsus@mail.doshisha.ac.jp

光ネットワーク回路で起こる同期現象の解析

Analysis of the synchronization phenomena to be caused by the network circuits
with optical signals

河野良介^{1*}, 松島正知^{2*}

同志社大学大学院生命医科学研究科¹

同志社大学生命医科学部²

Ryosuke KONO¹ and Masatomo MATSUSHIMA²

Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University¹

Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University²

演算増幅器を用いた方形波発振器に、受光素子であるフォトランジスタと発光素子である LED を付加させた電気回路（電子ホタル）がある。この電気回路は、フォトランジスタの挿入方法により 2 種類の電子ホタルを作成することが出来る。この 2 つの電子ホタルを光信号によって結合させることで、2 つの LED 発光が同相同期や、逆相同期する現象がみられる（ここでは、LED における点滅が同じタイミングで点滅することを同相同期、交互に点滅することを逆相同期という）。さらに、3 つの電子ホタルを光によって結合させることで様々な複雑な同期現象が起こることが報告されている。^[1]しかし、これらの解析は進んでいないのが現状である。今回、本研究における新たな発見として、3 つの電子ホタルを結合した場合において、LED が 1 つ点灯し、残りの 2 つが消灯し、またその状態を交互に繰り返す（1:2 同期）の状態から LED が時計回り、反時計回りと点滅していく三相同期へ移り変わる現象を発見した。このように同期の状態は継続されるのではなく、同期の状態が移り変わっていくことから、この現象には多重安定性があると考えた。私たちは、この現象を人の脳における情報伝達回路に類似していると考えている。そこで、これらの回路を私たちは電子ホタルを改め「光ネットワーク回路」と呼んでいる。光ネットワーク回路を制御していくにあたり、多重安定性を解析することが重要となるが、実際の回路実験では、多重安定性を解析していくのは困難である。そこで、モデリング・シミュレーションソフトである MapleSim を用いることで現象のシミュレーションを行い、解析を進めている。本研究会では、MapleSim を用いた光ネットワークで起こる同期現象の解析を報告する。

参考文献

- [1] Munehisa SEKIKAWA, Keiko KIMOTO, Takashi KOHNO, Hiroshi KAWAKAMI, and Kazuyuki AIHARA, Synchronization of phenomena in square-wave oscillators with optical coupling, The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers(2011)
- [2] Takuji KOUSAKA, Student Member, Hiroshi KAWAKAMI, and Tetsushi UETA, Members, Synchronization of Electric Fireflies by Using Square Wave Generators, The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers(1998)

^{1*} dmq1022@mail4.doshisha.ac.jp, ^{2*} mamatsus@mail.doshisha.ac.jp

高い出生率をもつ集団における侵入速度の過大評価の改善

Improvement of the overestimation for invasion speed in
higher birth-rate population

鹿山大輔¹, 佐藤一憲^{2*}

静岡大学総合科学技術研究科工学専攻数理システム工学コース¹

静岡大学総合科学技術研究科工学専攻数理システム工学コース²

Daisuke Shikayama¹ and Kazunori Sato²

Graduate School of Integrated Science and Technology Department of Engineering
Mathematical and System Engineering course, Shizuoka University¹

Graduate School of Integrated Science and Technology Department of Engineering
Mathematical and System Engineering course, Shizuoka University²

集団が、出生や移動によってその生息地を広げるとき、十分に時間が経過すれば侵入速度が一定になることが知られており、侵入速度が正となる臨界のパラメータを求めることで、集団の存続可能性の評価が可能になる。Ellner et al. (1998)^[1]は、1次元及び空間サイズに制限のある2次元の格子空間上での侵入速度を、集団の先頭にいる個体の密度が集団内部の個体密度より少ないという仮定の下で計算した。これにより、1次元の無限格子空及び、集団の進行方向に無限に広がり、進行方向に対して垂直方向の格子サイズが3である2次元格子空間上で、比較的良い精度の侵入速度及び集団が存続可能な臨界の出生率の計算が可能であることが示された。我々はこの計算方法を基に、垂直方向の格子サイズを拡張した場合の侵入速度の計算を行い、先端の形状の仮定の方法によっては、格子サイズが大きくなると、高い出生率を持つ集団における侵入速度の計算の精度が悪くなることを確認した。そこで、この侵入速度の計算の過大評価の改善を目的として、新たに集団の先端列がとり得るパターンを分類し、それぞれのパターンの定常状態における発生確率を用いて侵入速度の計算を行う方法を考案した。この計算によって、Ellner et al. (1998)^[1]の計算と比べ、臨界の出生率の近似が悪くなるが、集団の先端の状態に人為的な近似を与えることなく、高い出生率を持つ集団における侵入速度の精度の改善を行うことが出来た。本論では、Ellner et al. (1998)^[1]の計算方法と我々が用いた計算方法を比較し、精度の良い侵入速度の計算を行うために最も注目すべき要素は何であるかについて述べる。

[1] Ellner, S.P., Sasaki, A., Haraguchi, Y. and Matsuda, H., 1998. Speed of invasion in lattice population models: pair-edge approximation. *J. Math. Biol.*, **36**: 469-484.

湖沼生態系のパッチモデル

Patch models of lake ecosystems

佐藤一憲*

静岡大学工学部数理システム工学科¹

Kazunori Sato

Department of Mathematical and Systems Engineering,
Faculty of Engineering, Shizuoka University¹

藻類が大量に発生することによって水面が変色する現象は藻類ブルームと呼ばれる。この藻類ブルームの複雑な時空間パターン生成のモデルの一つとして、動物プランクトンの捕食圧によって生じる藻類の単体と群体の間の形態変化に基づくものが知られている(Serizawa et al. 2008, 2009)。ここでは、対応するパッチモデルについて、どのような時空間パターンがどのような条件のもとで生じるのかを調べる。また、これらの元となったモデルや様々な改変モデルについて、対応するパッチモデルではどのような時空間ダイナミクスが現れるのかを整理する。

* sato@sys.eng.shizuoka.ac.jp

1回繁殖型 Leslie 行列モデルにおける2分律

A dynamic dichotomy for semelparous Leslie matrix models

今 隆助¹

宮崎大学工学教育研究部¹

Ryusuke Kon¹

Faculty of Engineering, University of Miyazaki¹

Leslie行列モデルは離散的な年齢構造をもつ單一種の個体群モデルであり, n 次元の差分方程式で記述される。Bulmer [1] は, 1回繁殖型のLeslie行列モデルを用いて, 周期昆虫が周期的に大発生するメカニズムを明らかにした。モデルの正平衡点は振動しない状態に対応し, 非負錐の境界は周期的に大発生する状態に対応する。Cushing [2,3] は, $n=2$ または 3 のとき, 「正平衡点が安定なら境界がリペラーになり, 正平衡点が不安定なら境界がアトラクティブになる」という2分律が成り立つことを明らかにした。また, Cushing [4] は, ある特殊な密度効果を仮定すると, $n=4$ のときでも, この2分律が成り立つことを示している。もしこの2分律が一般に正しければ, 高次元の場合にも, 周期的な大発生の条件が容易に求まる。しかしながら, Diekmann and van Gils [5] は1回繁殖型Leslie行列モデルを形式的に近似しているLotka-Volterra方程式では, $n=4$ のとき, この2分律が一般には成り立たないことを明らかにした。本研究では, 1回繁殖型Leslie行列モデルは, 正平衡点が不安定であってもパーマネンスになることを示し, $n=4$ のときには2分律が成り立たないことを示す。

- [1] Bulmer, M. G.: Periodical insects, American Naturalist 111, pp. 1099–1117, 1977.
- [2] Cushing, J.M.: Nonlinear semelparous Leslie models, Mathematical Biosciences and Engineering 3 (1), pp. 17–36, 2006.
- [3] Cushing, J.M.: Three stage semelparous Leslie models, Journal of Mathematical Biology 59, pp. 75–104, 2009.
- [4] Cushing, J.M.: A dynamic dichotomy for a system of hierarchical difference equations, Journal of Difference Equations and Applications 18 (1), pp. 1–26, 2012.
- [5] Diekmann, O. and van Gils, S.A.: On the Cyclic Replicator Equation and the Dynamics of Semelparous Populations, SIAM Journal on Applied Dynamical Systems 8 (3), pp. 1160–1189, 2009.

侵入者は乗っ取りに成功する？

When does invasion implies substitution?

大場拓慈^{1*}, 木上淳²

京都大学情報学研究科¹

京都大学情報学研究科²

Takuji Oba¹ and Jun Kigami²

Graduate School of Informatics, Kyoto University¹

Graduate School of Informatics, Kyoto University²

形質 A を持つ monomorphic population (resident と呼ばれる) が定常的な環境の下で安定した個体数密度を維持している状態を考える。新たな形質 B を持つ mutant が微小量だけ発生するとき、resident と mutant の競争の結果として、典型的には次の 3 つ(a),(b),(c)が考えられる：

- (a) resident が競争に勝ち、集団は再び形質 A を持つ monomorphic population となる、
- (b) mutant が競争に勝ち、集団は再び形質 B を持つ monomorphic population となる、
- (c) resident と mutant が共存して、集団は形質 A と B を持つ dimorphic population となる。

我々は Adaptive Dynamics([1],[2]) に関する適切な数理モデルにおいて、上記の(a)や(b)が起こるための一般的な十分条件を考察した。より詳しく言えば、我々は 2 つの形質の間の競争方程式について考察し、(a)や(b)が発生するための幾つかの十分条件を得た。2 形質競争方程式がなんらかの 3 形質競争方程式の特別な場合として従うとき、我々の結果は Dercole & Rinaldi[3] により証明された invasion implies substitution theorem に対応する。一方、2 形質競争方程式がいかなる 3 形質競争方程式の特別な場合にもなっていない場合には “invasion implies substitution” の条件を満たしているが上記の(c)が起こるような簡単な例を構成した。

参考文献

- [1] Metz, J.A.J., Geritz, S.A.H., Meszéna, G., Jacobs, F.J.A. and van Heerwaarden, J.S., 1996. Adaptive dynamics, a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction. *IIASA Working Paper WP-95-099*, **1**: 183– 231.
- [2] Geritz, S.A.H., Kisdi, E., Meszéna, G. and Metz, J.A.J., 1998. Evolutionarily singular strategies and the adaptive growth and branching of the evolutionary tree. *Evolutionary Ecology*, **12**: 35–57.
- [3] Dercole, F. and Rinaldi, S., 2008. Analysis of evolutionary processes. *Princeton Series in Theoretical and Computational Biology*.

* takuji_oba@acs.i.kyoto-u.ac.jp

感染症齢構造モデルの大域安定性
Global stability of an age-structured model for epidemics

岡本 篤、梶原 毅

岡山大学環境生命科学研究科

Atsushi Okamoto and Tsuyoshi Kajiwara

Graduate School of Environmental and Life Science

Okayama University

今回の研究発表のテーマは、感染症流行への対抗策を単純化された数理モデルを用いて解析することである。数理モデルを利用することは感染症流行の様子を俯瞰することを可能とさせ、全体像を把握しやすくさせる。また実際の人口や感染率などのデータを用いることにより実情に則した結論を得ることができる。

感染症の流行を解析する上で、感染してからの経過時間、すなわち感染齢を考慮することは非常に重要である。感染齢を考えたモデルは、1階の偏微分方程式で表され、常微分方程式の場合よりも解析は困難になる。感染者が感染させる能力すなわち感染性は感染齢について一様ではなく、このことが病気のダイナミクスに大きな影響を与えることが、文献[1]で示されている。一方、病気の発生関数が双一次などの特別な状況では、Lyapunov汎関数を構成でき平衡点が大域安定になることが、文献[2]において述べられている。本発表では、潜伏期間を取り込んだ文献[3]のモデルを変形させ、Lyapunov汎関数を構成した。これを元にした大域安定性についての理論と結果を報告する。

参考文献

- [1] Thieme H.R. and Castillo-Chavez C., How may infection-age-dependent infectivity affect the dynamics of HIV/AIDS, SIAM J. Appl. Math., 53(1993), 1447-1479.
- [2] Smith H.L. and Thieme H.R., Dynamical systems and population persistence, Graduate Studies in Mathematics Vol. 118, Amer. Math. Soc.
- [3] C. Connell McClusky, Global stability for an SEI epidemiological model with continuous age-structure in the exposed and infectious classes, Mathematical Biosciences And Engineering vol.9

対称でないレプリケーター方程式の解析

Analysis of non-symmetric replicator equations

武村 峻平、梶原 豪

岡山大学環境生命科学研究科

Syunpei Takemura and Tsuyoshi Kajiwara

Graduate School of Environmental and Life Science

Okayama University

ゲーム理論について研究しており、身近な状況における最適行動を数値的に導出することを目標としてきた。主な手法としてレプリケーター方程式を用いた。レプリケーター方程式は時間変化に伴うそれぞれの個体群の頻度変化を表すものであり、全ての個体群の頻度の和が 1 になる空間の中で考えられる。この空間のことを単体と呼ぶ。Diekmann らによって巡回対称性を持つ相互作用行列に対する 4 次元までのレプリケーター方程式の解析が行われた。だが相互作用行列が巡回対称となるケースは現実の状況においては少ない。より一般的な場合にも用いることが出来る解析方法を発見するため、今回は巡回対称性を崩したレプリケーター方程式の解析を行った。

Runge-Kutta 法を用いて数値解析を行った結果、僅かなずれであれば対称性を持つ場合と結果は変化しないことが確かめられた。2 次元の場合、頻度の和が 1 である性質からレプリケーター方程式は実質 1 次元になるため解析は困難ではない。3 次元の場合、レプリケーター方程式とロトカヴォルテラ方程式の対応関係を用いて次元を 1 つ小さくすることで解析を容易にし、ヌルクライン等を用いて解の挙動を調べた。4 次元の場合、頻度の和が 1 であるという性質を用いて次元を 1 つ小さくした。ただこの場合、周期解やヘテロクリニックサイクルの存在の有無が単体内部での解析を複雑にしてしまう。そこでまずは内部平衡点と単体の境界上での安定性を調べることにした。内部平衡点と境界上の平衡点の値は相互作用の値が文字のままでは計算が困難であったため、具体的な数値を代入し計算ソフトで導出した。ルース・ハーヴィッジの判定基準を用いて内部平衡点の安定性について調べた。

参考文献

- [1] Diekmann O. and van Gils S.A., On the cyclic replicator equation and the dynamics of semelparaous populations, SIAM J. Appl. Dyn. Sys., 8(2009), 1160-1189
- [2] Wang Y., Wu H. and Ruan S., Global dynamics and bifurcations in a four-dimensional replicator system, Disc. Cont. Dyn. Ser. B 18(2013), 259-271

2栄養のケモスタットモデルにおける競争

Competition in chemostat with two resources

熊谷優佑、梶原毅

岡山大学環境生命科学研究科

Yusuke Kumagai and Tsuyoshi Kajiwara

Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University

ケモスタットとは、自然界などの連続した時間の中で、様々な物質や個体群の変化を調べることを目的として完成されたシステムであり、連続培養器とも呼ばれる。生物学においてケモスタット理論は、非線形型モデルとして認められた数少ない方程式系として知られており、単純化した湖のモデルを含め、汚水処理プラントの処理や発酵プロセス、遺伝的に変異させた生物の生産のモデルなど、現在までに幅広い分野で研究してきた。

今回は、代替可能な2つの栄養物質を巡る n 種の微生物の競争について、栄養摂取の機能的反応を線形として考慮したケモスタットモデルを作り、数学的に解析する。一般的に、ケモスタットにおける競争を考える場合、競争排除の原理により、1栄養に対し1種の微生物しか生き残れないことが知られている。これに対し、栄養を1つ追加した場合に、どのような種が生き残れるのかということを本研究で考察する。競争の生存結果は内部平衡点の存在及び安定性の条件と言い換えることができるため、リアプノフ関数を使った大域安定性の理論と他の様々な理論を用いることでそれぞれの条件を導出し、考察していく。さらに、栄養摂取の機能的反応を、より現実的である Holling 2型にしたケモスタットモデルについても考察を行う予定である。

参考文献

- [1] Ballyk M.M. and Wolkowicz G.S.K., Exploitative competition in the chemostat on two perfectly substitutable resources, *Math. Biosc.*, 118, 127-180 (1993)
- [2] Ballyk M.M., McCluskey C.C. and Wolkowicz, Global analysis of competition for perfectly substitutable resources with linear response, *J. Math. Biol.*, 51(2005)

複数株免疫齢構造モデルの大域安定性

Global stability of age-structured model of multi-strain
pathogen-immune interaction

梶原 肇, 應谷 洋二, 佐々木徹

岡山大学環境生命科学研究所

Tsuyoshi Kajiwara, Yoji Otani, Toru Sasaki

Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University

体内の感染症数理モデルは常微分方程式、遅れのある常微分方程式、さらには齢構造を持つ微分方程式によって盛んに研究されてきた。病気の存続、病態の変動などの観点から、平衡点の安定性が重要な問題であり、近年、Korobeinikov, McCluskey らにより、Lyapunov 関数、汎関数による平衡点の大域安定性の研究が飛躍的に発展した。

齢構造モデルにおいては、無限遅れを持つモデルの場合と同様に、Lyapunov 汎関数の構成と時間微分の非正性だけでは不十分であり、パーシステンスを始めとする数学的議論が必要である。昨年度の発表では、体液性免疫変数を明示的に取り込んだ体内の感染症数理モデルに対して、リアブノフ汎関数を用いて平衡点の安定性の議論を行った。

感染症の病原体においては、同一種の中で遺伝情報の異なるものの存在が知られているものが多く、「株(strain)」と呼ばれる。今回の発表においては、多数株が同時に存在する状況で、それぞれの株特異的な免疫が存在する状況のモデルを考え、平衡点の大域安定性を調べる。免疫変数が存在しない場合の多数株モデル [1]においては、最強のただ一つの株が生き残ることが示されている。一方、株特異的な免疫が存在する状況では、複数種が共存する平衡点が大域安定になることができる。常微分方程式モデルでは、[3], [2]において知られていた。無限遅れモデルの状況では、[4]で示されている。今回は1株モデルの Lyapunov 汎関数を用いて多数株齢構造モデルの Lyapunov 汎関数を構成し、さらに数学的帰納法を用いて平衡点の大域安定性を示す。

参考文献

- [1] R.D.Demasse and A.Ducrot, *An age-structured within-host model for multistrain malaria infection*, SIAM J. Appl. Math., 73(2013), 572-593
- [2] T.Inoue, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Global stability of models of humoral immunity against multiple viral strains*, J. Biological Dynamics, 4(2010), 282–295.
- [3] Y.Iwasa, F.Michor, and M.A.Nowak, *Some basic properties of immune selection*, J. Theor. Biol., 229 (2004) 179–188
- [4] Y. Otani, T. Kajiwara and T. Sasaki, *Lyapunov functionals for multistrain virus-immune models with infinite delay*, Discrete and Continuous Dynamical Systems Ser B. to appear

人口学的転換の数理モデルについて
On a Mathematical Model for Demographic Transition

齋藤 凉平・稻葉 寿*

東京大学大学院数理科学研究科

Ryohei Saito and Hisashi Inaba

Graduate School of Mathematical Sciences

University of Tokyo

先進諸国の歴史的な人口動態は、高出生率高死亡率の前近代的な再生産様式から、低出生率低死亡率という現代的な再生産様式へ歴史的に推移してきたが、これを人口学では人口転換(demographic transition)と呼んでいる。さらに1970年代以降は、自然成長率がマイナスになる低出生力状態へ変化しているが、これを第二の人口転換とよぶ。このような変化がなぜ起きたかは、長く問題とされてきたが、社会経済的変化への適応であるという説と同時に、低出生力という文化的規範が、模倣・拡散することによって起きたとする拡散説が唱えられてきた。本報告では、この拡散説にもとづいて、低出生力という規範が「感染」すると考えて感染症数理モデルを定式化して、前近代的なマルサス的成长がどのように変化するかを考察した。

参考文献

- [1] P. Manfredi and L. Fanti (2003), The demographic transition and neo-classical models of balanced growth. In: Salvadori, N. (ed.) *The Theory of Economic Growth*, Edward Elgar, Cheltenham.
- [2] L. Rosero-Bixby and J. B. Casterline (1993), Modelling diffusion effects in fertility transition, *Population Studies* 47, 147–167.

* saitory@gmail.com, inaba@ms.u-tokyo.ac.jp

無限遅れを持つ SEIR 複数グループモデルの大域安定性

Global stability for an SEIR multigroup model with infinite delay

應谷 洋二¹, 梶原 穀¹, 佐々木 徹¹

岡山大学環境生命科学研究科¹

Yoji Otani¹, Tsuyoshi Kajiwara¹ and Toru Sasaki¹

Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University¹

Li and Shuai [3] は、グループ構造を持つ SEIR モデルにおいて、齢構造モデルを経由して分配的な無限遅れを持つモデルを構成した。グループ間の感染力に関わる係数からなる行列が既約であることを仮定して、このモデルにおける平衡点の安定性を考える。

基礎再生産数が1より大きい時において、初期に感染がある状態からは感染の無い平衡点に収束しないことをラプラス変換を用いて示した。また、リアプロフ汎関数を構成する際に現れる積分が well-defined であることを保証するために必要な一連のパーシステンスに関わる証明は簡単に済ませている場合もあるが、そのことを丁寧に確認した。これらを含めて、平衡点の大域安定性を示すのに必要なリアプロフ汎関数を適切に構成することが出来た。

[1] Browne C.J. and Pilyugin S.S., *Global analysis of age-structured within-host model*, Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B, **8**(2013), 1999–2017

[2] J.K. Hale and P. Waltman, *Persistence in infinite-dimensional systems*, SIAM J. Math. Anal., **20**(1989), 388–395.

[3] M. Y. Li, Z. Shuai and C. Wang, *Global stability of multi-group epidemic models with distributed delays*, J. Math. Anal. Appl., **361**(2010), 38–47.

[4] H.R. Thieme, *Uniform weak implies uniform strong persistence for non-autonomous semiflows*, Proceedings of the American Mathematical Society, **127.8** (1999) 2395–2403.

拡散項と空間依存係数を持つ感染症モデルの大域的漸近安定性
Global asymptotic stability of epidemic models with diffusion terms and
space-dependent coefficients

國谷紀良^{1*}, 王金良²

神戸大学大学院システム情報学研究科¹

黒竜江大学数学科学学院²

Toshikazu Kuniya¹ and Jinliang Wang²

Graduate School of System Informatics, Kobe University¹

School of Mathematical Science, Heilongjiang University²

本研究では、拡散項と空間依存係数を持つ感染症モデルとして、SIR 感染症モデル([1]) および細胞間感染を含む HIV ウィルスモデル([2])に焦点を当てる。偏微分方程式系として記述されるそれらのモデルに対する Lyapunov 関数は、従来知られておらず、各平衡解の大域的漸近安定性についても未解明であった。本研究では、モデルの内一つの方程式のみが拡散項を持つ場合において、Green の第一恒等式により導関数が非正となる Lyapunov 関数を構築することに成功した。その構築においては、離散化による対応する常微分方程式系の Lyapunov 関数を構築し、形状の示唆を得るという方法を採用した。結果として、変分法的に定義される基本再生産数 R_0 が 1 より小さければ disease-free な平衡解が大域的に漸近安定となり、1 より大きければ endemic な平衡解が大域的に漸近安定となることが証明された。

参考文献

- [1] T. Kuniya, J. Wang, Lyapunov functions and global stability for a spatially diffusive SIR epidemic model, *Appl. Anal.* **13** (2016) DOI: 10.1080/00036811.2016.1199796.
- [2] J. Wang, J. Yang, T. Kuniya, Dynamics of a PDE viral infection model incorporating cell-to-cell transmission, *J. Math. Anal. Appl.* **444** (2016) 1542–1564.

* tkuniya@port.kobe-u.ac.jp

cell-free-HIV-1 感染における重感染の定量的解析

The number of infection events per cell during cell-free HIV-1 infection
obeys negative-binomial distribution

伊藤悠介^{1*}, 岩佐庸², Fabrizio Mammano³, 岩見真吾^{2,4}

九州大学システム生命科学府¹

九州大学理学研究院生物科学部門²

INSERM, U941, Paris, France³

科学技術振興機構さきがけ⁴

Yusuke Ito¹ Yoh Iwasa², Fabrizio Mammano³, and Shingo Iwami^{2,4}

Systems Life Sciences, Kyushu University¹

Department of Biology, Kyushu University²

INSERM, U941, Paris, France³

Japan Science and Technology Agency⁴

HIV の cell-free 感染と cell-to-cell 感染において、「重感染」現象が実験的に報告されている。「重感染」とは 1 細胞に複数のウイルスが同時に感染する現象であり、遺伝的組替えの効率を高める事で HIV-1 の多様性に寄与している。近年特に、HIV-1 の重感染が無作為よりは多く生じるという「HIV-1 重感染の偏向性」が着目されている。

本研究では、HIV-1 重感染の偏向性を記述する統計モデルの構築と定量的解析について報告する。まず、重要な要因である「細胞の感受性の不均一性」を考慮した確率モデルを構築した。先行研究と比較し、重感染現象での 1 細胞に感染するウイルス数が、負の二項分布に従うことを明らかにした。これは、理論的に HIV-1 の重感染の偏向性を示唆した上で、より詳細に HIV-1 の重感染現象を記述できると期待できる。さらに HIV-1 感染実験を解析した結果、重感染現象での 1 細胞に感染するウイルス数の推定も行った。これにより、HIV-1 重感染の多様性への影響を議論する。

REFERENCES

- [1] Dang Q, Chen J, Unutmaz D, Coffin JM, Pathak VK, Powell D, KewalRamani VN, Maldarelli F, Hu WS. 2004. Nonrandom HIV-1 infection and double infection via direct and cell-mediated pathways. Proc Natl Acad Sci U S A 101:632-637.
- [2] Chen P, Hubner W, Spinelli MA, Chen BK. 2007. Predominant mode of human immunodeficiency virus transfer between T cells is mediated by sustained Env-dependent neutralization-resistant virological synapses. J Virol 81:12582-12595.
- [3] Remion A, Delord M, Hance AJ, Saragosti S, Mammano F. 2016. Kinetics of the establishment of HIV-1 viral interference and comprehensive analysis of the contribution of viral genes. Virology 487:59-67.

* uks3tkwbft@gmail.com

HIV-1 侵入機構の定量化

Quantification of HIV-1 entry process

柿添友輔^{1*}, 岩見真吾²

九州大学大学院システム生命科学府システム生命科学科¹

九州大学大学院理学研究院²

Yusuke Kakizoe¹ and Shingo Iwami²

Systems Life Sciences, Graduate school of Kyushu University, Fukuoka, Japan¹

Faculty of Science, Graduate school of Kyushu University, Fukuoka, Japan²

現在日本でウイルス侵入阻害薬として承認されている薬は“maraviroc”ただ 1 つであり、新規のウイルス侵入阻害薬の開発が強く希求されている。これまで行われた数多くの研究で、HIV-1 粒子の標的細胞への侵入は以下の分子機構で行われる事が分かっている。はじめに、標的細胞表面上の CD4 受容体が、ウイルス粒子表面上の糖タンパク Env と相互作用する。Env は gp120 及び gp41 で構成される三量体で、CD4 と結合することにより侵入を促進している。この結合により、Env に形態学的な変異を引き起こし、gp120 と補助受容体(CCR5/CXCR4)との相互作用が促進される。そして、gp41 が細胞膜とウイルスの融合を促進し、最終的にウイルスコアが細胞内に侵入するという過程を経る。新規ウイルス侵入阻害薬の開発のためには、この様な侵入プロセスの解明に加えて、各々の侵入プロセスを定量的に明らかにする必要がある。今まで、ウイルス侵入プロセスを定量的に解析した研究は、十分ではないものの複数報告されている[1,2]。しかしながら、これらの研究はウイルス粒子のみに着目した研究であり、標的細胞に着目した研究は行われていない。ウイルス侵入阻害薬の開発のためには、ウイルス粒子と標的細胞の相互作用を考慮した研究が必要不可欠である。そこで本研究では、HIV-1 粒子の標的細胞への侵入プロセスをウイルス粒子及び標的細胞の相互作用を考慮した数理モデルを構築し、ウイルス侵入プロセスの定量化を行った。

参考文献

- [1] Carsten Magnus, Roland R. Rogoes: Estimating the Stoichiometry of HIV neutralization.
PLoS Comput Biol 2010, 6(3): e1000713.
- [2] Carsten Magnus, Roland R. Rogoes: Analysis of the Subunit Stoichiometry in Viral Entry.
PLoS ONE 2012, 7(3):e33441.

インフルエンザウイルスの感染時致命確率の推定

Estimating the infection fatality risk associated with influenza in Japan

水本憲治^{1*}, 西浦博¹

北海道大学大学院医学研究科¹

Kenji Mizumoto¹ and Hiroshi Nishiura¹

Graduate School of Medicine, Hokkaido University¹

感染症対策では、社会全体へのインパクトの的確な推定が必須であり、その指標として、感染力・致命確率が活用されてきている。致命確率としては、サーベイランス情報等から得られた確定診断報告数・死亡者数から推計される致命割合(Case Fatality Risk)が利用されるが、この指標には未発症者に加えて、発症者のなかで病院を受診しない感染者が含まれていない。そのため、本研究では、過去に流行したインフルエンザウイルスの感染時致命確率(IFR: Infection Fatality Risk)を推計すること目的とする。

時系列分析から得られたインフルエンザの超過死亡数・インフルエンザ抗体価に関するデータ等を利用し、過去に流行したインフルエンザウイルスの感染時致命確率(IFR: Infection Fatality Risk)を数理モデル/統計モデルを用いて推定できたのでこれを報告する。

* mizumotokenji@med.hokudai.ac.jp

2つの方法を利用した風疹ワクチン接種の優先的接種のモデル化

Prioritizing rubella vaccination program by age using two modeling strategies

西浦博¹

北海道大学大学院医学研究科¹

Hiroshi Nishiura¹

Graduate School of Medicine, Hokkaido University¹

An epidemic of rubella was seen from 2013-15 mostly among adults, involving substantial number of males. The epidemic was considered to have been caused by a policy failure of previous vaccination program that has led the present day 30s-50s male susceptible to rubella. Now an effective supplementary vaccination program has to be considered, and such program has to be supported by objective scientific evidence as assisted by mathematical models.

Nevertheless, the way to identify susceptible individuals by age and gender has posed a problem in defining the baseline, because susceptibles can be manually identified in two different ways. One is to trust seroprevalence data, as indicating the fraction protected. The other is to explicitly quantify the next generation matrix using the age and gender stratified data. Analyzing both cases, we show that vaccinating 30s-40s male is optimal.

えこえびモデルの展開：はじめに Introduction of Ecological Epidemiology

岩見真吾^{1, 2*}

九州大学大学院理学研究院¹

JST さきがけ²

Shingo Iwami^{1, 2}

Department of Biology, Kyushu University¹

JST PRESTO²

今まで“理論疫学”という分野は活発に研究され、国の疫病対策に多大な貢献をしてきた。しかし、近年流行している感染症の多くは、昆虫媒介性であったり、人獣共通であったりという側面を持っている。高度に発展した人の文明は気候を変動させ、人口爆発に伴う都市化は一昔前では考えられなかつた動植物や昆虫とヒトとの接触をもたらし、予想しなかつた感染症の流行を助長させている。この様な感染症の流行メカニズムを理解するためには、昆虫や動物の生態を理解し、その知見を疫学分野にフィードバックする必要がある。私達は、この様な研究領域を”Ecological Epidemiology”、略して「えこえび」と名付け、日本でも積極的にこの新しい境界領域分野を展開していくと考えている。本ミニシンポジウムでは、特に、昆虫・動物と人のインターフェイスにある感染症を数理モデルおよびコンピュータシミュレーションを駆使して研究している方をお招きし、講演を依頼した。

* siwami@kyushu-u.org

マラリア流行と降雨

Correlation between Malaria cases and rain fall

布野 孝明^{1*}, 岩見真吾^{2,3}

九州大学システム生命科学科¹

九州大学理学研究院生物科学科部門²

科学技術振興機構さきがけ³

Takaaki Funo¹ and Shingo Iwami^{1,2}

Department of Biology, Faculty of sciences, Kyushu University¹

PRESTO, Japan Science and Technology Agency²

マラリアは主に熱帯地域で流行している蚊によって媒介される感染症で、その原因となるマラリア原虫は脊椎動物の体内で無性生殖を、蚊の体内で有性生殖を行う。また、季節を持ち蚊の増殖が周期的に変化するような地域においては、マラリアの報告件数もまた季節的な周期性をもち、気候のもたらすマラリア報告件数への影響は先行研究によって広く知られている。

本研究では、雨季と乾季がはつきりとわかっている南アフリカのリンポポにおける1998年から2016年にかけてのマラリア報告件数から、各年度のマルサス係数 I を算出し、その値と気候データの関係性を解析した。特に降雨量における異常値のデータにおいては、雨季の始まる8月にマルサス係数と正の相関を持つことが観察できた。

* funoseisu@gmail.com

空間疫学におけるパターン形成及びパターン遷移

Pattern formation and pattern transitions in spatial epidemiology

ユスップ マルコ

北海道大学 電子科学研究所

JUSUP, Marko

Hokkaido University, Research Institute for Electronic Science

Epidemiology has been relying on mathematical models for over a hundred years to systematically reveal the transmission dynamics of infectious diseases. If only temporal (as opposed to spatial) dimension is considered, the basic reproduction number—i.e., “the average number of secondary cases caused by an infectious individual in a completely susceptible population”—is the quantity that determines the fate of epidemics. When this number is less than unity, a pathogen goes extinct for any initial conditions. Alternatively, the pathogen persists and the infection spreads. Despite the unquestionable usefulness of the studies on the temporal dynamics of diseases, observations that pathogens (much like substances) diffuse from high to low density regions sparked the development of spatially explicit models. Such models are, for instance, capable of discerning disease transmission hotspots. Incorporating space explicitly into epidemiological models revealed that a pathogen sometimes goes extinct even when the basic reproduction number is above unity.

The spread of diseases in both time and space has been widely studied and revealed many different types of spatial patterns. Transitions between these patterns are an emergent property in spatial epidemics with the potential to serve as a trend indicator for the disease spread. Although such indicators would prove invaluable for public health initiatives, attempts to systematize the topic of pattern transitions have been few and far between. Here, we focus on pattern transitions in spatial epidemiology, describing the types of transitions and their underlying mechanisms. We show that pattern transitions relate to the complexity by, for example, being accompanied with phenomena such as coherence resonance and cyclic evolution. The presented results provide insights into disease prevention and control, and may even be applicable outside epidemiology, including other branches of medical science, ecology, quantitative finance, and elsewhere.

免疫記憶が駆動するインフルエンザ進化モデル

The Evolution of influenza virus driven by immunological memory

立木佑弥^{1,2*}

京都大学ウイルス研究所¹

九州大学大学院理学研究院²

Yuuya Tachiki^{1,2*}

Institute for Virus Research, Kyoto University¹

Department of Biology, Kyushu University²

季節性インフルエンザは冬季に短期間で蔓延し、毎年多くの感染者を出す。感染が起ると体内では免疫応答により抗体が生産されウイルスの増殖を抑制する。インフルエンザウイルスでは、ほとんどの場合 HA(ヘマグルチニン)タンパクの領域が抗原として認識されるため、HA 遺伝子は年々進化している。新規の変異株が出現した際に過去に流行したウイルスと HA の抗原領域が似通っている場合には、過去に生産された抗体による交叉免疫が作用するために、免疫応答によってウイルスの増殖がすみやかに抑制されてしまう。よって HA 遺伝子がすばやく別の型に進化することでウイルスの適応度上昇が期待される。しかし一方で、HA 遺伝子は標的細胞膜状のシアル酸の認識と細胞への吸着を担う膜タンパクであるため、この機能を担保することはウイルスにとって致命的に重要である。よって機能保全と免疫回避を両立する変異株が将来の流行株になると考えられる。本研究では、A香港型インフルエンザウイルスにおいて、HA 遺伝子の分子進化を配列空間におけるランダムウォークとみなして解析し、配列空間における進化速度を定量化する。その上で、ヒト集団に蓄積される免疫記憶をウイルスにとっての環境とみなして、免疫回避と機能保全の観点から HA 遺伝子にかかる自然淘汰を数理モデル化し、コンピュータシミュレーションによって塩基配列進化をテストした。その結果、ヒト集団に蓄積される免疫記憶と誘導される抗体の交叉免疫の範囲によって HA 遺伝子の分子進化速度が強く規定されることを示す。

* tachiki@bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp

生態系のゲームによるシミュレーションとその応用可能性

Potential of ecological simulation game

宮崎悠矢^{1*}, 岩見真吾², 立木佑弥³

株式会社クラスティウム¹

九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門 / JST さきがけ²

京都大学 ウィルス研究所 / 九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門³

Yuya Miyazaki¹, Shingo Iwami² and Yuuya Tachiki³

clustium Inc.¹

Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University²

Institute for Virus Research, Kyoto University. / Department of Biology, Kyushu
University³

近年、人工知能(AI)を活用したシミュレーションが多種多様な問題解決のために活用されるようになってきている。たとえば群知能や進化的アルゴリズムといった技法はメタヒューリстиクスな問題解決手法として研究が進められてきた。今回、我々は個々の生物の繁殖や捕食等の行動を関数として定義し、モデル化することで生態系のシミュレートを試みた。

またこのシミュレーションにおいて、自然界での摂動に近いものとしてゲーム形式で複数人の人間の一定の操作を許容する仕組みを取り入れた。このシミュレーションによって発生する事象を長期的に集計し、さらなるアルゴリズムの精度向上を目指しつつ、その結果から得られるデータを研究に役立てる計画である。

本講演では、我々が実装したアルゴリズムの詳細と人工知能を使ったシミュレーションによって得られると考える今後の展望について解説する。

* ymiyazaki@clustium.com

B型肝炎ウイルスの細胞内侵入に関する数理モデリング

Modeling Hepatitis B Virus entry

久留主 達也¹, 渡士 幸一², 岩見 真吾³

九州大学理学部生物学科¹

国立感染症研究所ウイルス第二部²

九州大学理学研究院生物科学部門, 科学技術振興機構さきがけ³

Tatsuya Kurusu¹, Koichi Watashi², Shingo Iwami³

Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University

e-mail: b.c.kurupon11rm16@gmail.com¹

Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases²

Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University, and PRESTO, JST³

B型肝炎ウイルス(HBV)の感染は肝硬変、肝がんなど様々な病気を引き起こす。このHBVの新規感染はワクチンによってほとんど防ぐことができるが、感染後に細胞内のウイルスを排除するための有効な薬剤は少ない。したがって治療薬を作るうえではいかにウイルスの細胞内へのエントリーを抑えるかが重要であるが、エントリーに着目した定量的なモデルは確立されていない。そこで本研究ではHBVのエントリーに関する新しい数理モデルを構築し、エントリー阻害をしたときの感染阻止確率の推定を目的としている。まずは実験データを解析し、標的細胞表面へのウイルスの付着と解離、細胞内への侵入、ウイルスDNAの核内への侵入それぞれのパラメーター推定を行い、そのパラメーターを用いてモデルのシミュレーションを行った。また、このモデルにエントリー阻害剤の効果を加えたときに、ウイルス複製の起点となるcccDNAの量にどのような変化が現れるかについても考察する。

骨髓球バイパスを含む造血システムの数理モデル

Mathematical model of hematopoietic system with myeloid bypass

岩波翔也^{1*}, 山本玲², 岩見真吾¹, 波江野洋¹

九州大学¹

スタンフォード大学²

Shoya Iwanami¹, Ryo Yamamoto², Shingo Iwami¹, Hiroshi Haeno¹

Kyushu University¹

Stanford School of Medicine²

すべての血球系細胞の数は、自己複製能力と分化全能性を持つ造血幹細胞(HSC)により維持されると考えられている。近年、HSC の再生産能力を測るためのマウスによる1細胞移植実験によって、HSC だと考えられていた細胞区画から、自己複製能力を有しながら分化能力が限定された骨髓球系前駆細胞(MyRP)が発見された。また、分裂した2つの娘細胞の系譜を調べることが出来る Paired daughter cell assay と1細胞移植実験を組み合わせることよって、MyRP は HSC から直接分化する可能性が示唆されている。本研究では、実験によって提唱された MyRP を考慮した新しい造血システムを数理生物学的手法によって解析した。MyRP を含む造血システムの数理モデリングは初の研究である。造血組織を単純化し、自己複製能力を持つ LT-HSC (long-term HSC)、ST-HSC (short-term HSC)、MyRP と成熟した細胞である骨髓球系細胞、リンパ球系細胞の5つの集団を考え、それぞれの集団における増殖率と分化率をパラメータとして与え、造血幹細胞移植後の造血組織の再構築の動態を調べた。モデルでは、LT-HSC は ST-HSC と MyRP に分化し、ST-HSC は骨髓球系細胞とリンパ球系細胞に分化し、MyRP は骨髓球系細胞にだけ分化するとした。骨髓球とリンパ球として1細胞移植実験の血小板と B 細胞のデータを用い、モデルのパラメータを推定した。この推定では、細胞増殖、分化、死亡のパラメータは各実験(各マウス)で共通であるとして、個体差はシングルセルと同時に移植したコンペティーセルに含まれる幹細胞系細胞の数によると仮定した。推定されたパラメータを比較すると、LT-HSC は MyRP に多く分化する傾向にあり、MyRP は ST-HSC より高い増殖率を持ち、血小板は B 細胞よりも死亡率が高いことが分かった。また、推定されたコンペティーセルに含まれる MyRP の数は ST-HSC の数より少なく、定常状態の骨髓中では MyRP あまり存在していないことを示唆した。これらの結果から、骨髓球バイパスは、移植時のような緊急時に置ける造血システムの再生産に必要な経路であると結論した。

* iwanamishoya@gmail.com

HCV 感染のマルチスケールモデルの ODE 化

Multiscale model of HCV infection and its reduction to ODE

北川耕咲¹, 中岡慎治², 岩見真吾¹

九州大学¹

東京大学²

Kousaku Kitagawa¹, Shinji Nakaoka², and Shingo Iwami¹

Kyushu University¹

University of Tokyo²

Hepatitis C Virus (HCV) infection is a world-wide health problem and the antiviral therapy is improving day by day. Mathematical model is used to analyze the effectiveness of antiviral therapy by describing virus infection dynamics. In the basic model, the virus infection dynamics can be described as simultaneous differential equations, and the effectiveness of antiviral therapy is considered by introducing the term of antiviral effectiveness into the dynamics. And more, multiscale model is improved from the basic model by introducing the age of infected cells into basic HCV infection dynamics and considering HCV RNA dynamics in infected cells. Thus we can consider the therapy using some different kinds of antiviral drugs. But this model is difficult to analyze because it involves PDE. So we should transform the PDE to easier form. Then we considered to transform the PDE to ODE. In this talk, I would like to show how we derive the ODE and to discuss an advantage of the ODE.

頑固さの進化

Evolution of stubbornness

黒川瞬^{1, 2*}

京都大学¹

中国科学院動物研究所²

Shun Kurokawa^{1, 2}

Kyoto University¹

Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences²

協力行動の存在は説明を要する。繰り返し相互作用において、「相手が協力すれば協力する。相手が協力しなければ協力しない。」という行動をとった場合、協力行動は進化しえ、これは直接互恵性と呼ばれる主要なメカニズムである。直接互恵性は、相手の(過去の)行動に関する情報が使えることを前提としているが、相手の行動に関する情報はしばしば不完全である。そして、相手の行動に関する情報がない場合の選択肢として、種々考えられるが、ここでは、(i)相手の行動に関する情報がない場合は、ある決まった確率で協力をする。(ii)相手の行動に関する情報がない場合は、自分の過去の行動を参照する。という2つの選択肢を考える。(ii)の選択肢は、(i)の選択肢よりも、有利になりえるのだろうか? すなわち、自分の過去の行動は、進化する上で有益な情報なのだろうか? 今回、私は、繰り返し囚人のジレンマにおける、条件付協力者と無条件非協力者のゲームを考える。そして、ALLDの侵入に対する安定性を調べたESS解析の結果、(ii)の選択肢の中でも、とりわけ、相手の行動に関する情報がない場合は、自分の過去の行動を踏まえて、「自分が前回の相互作用において協力していれば協力する、非協力していれば非協力する」という頑固な行動をとった場合、(i)の選択肢よりも、ESSになるための条件は緩い、すなわち、進化しやすいことを発見する。この結果は、自分の過去の行動は、進化する上で有益な情報であることを意味するが、報復的な行動を個体がとる場合、頑固な行動は一種の報復的な行動である、とみなせることから解釈できる。

* s52617@hotmail.co.jp

Global existence and asymptotic stability in a two-species chemotaxis-competition system

水上 雅昭¹

東京理科大学大学院 理学研究科 修士課程 2 年

MASAAKI MIZUKAMI

Department of Mathematics M2, Tokyo University of Science

本講演では、走化性をもつ 2 種類の生物の競合運動を記述する次の問題について考える：

$$(1) \quad \begin{cases} u_t = d_1 \Delta u - \nabla \cdot (u \chi_1(w) \nabla w) + \mu_1 u (1 - u - a_1 v) & \text{in } \Omega \times (0, \infty), \\ v_t = d_2 \Delta v - \nabla \cdot (v \chi_2(w) \nabla w) + \mu_2 v (1 - a_2 u - v) & \text{in } \Omega \times (0, \infty), \\ w_t = d_3 \Delta w + h(u, v, w) & \text{in } \Omega \times (0, \infty). \end{cases}$$

ここで、 u, v は生物の密度、 w は化学物質の濃度を表している。問題 (1) において $\mu_i = 0$, $d_j = 1$, $h(u, v, w) = u + v - w$ とし、 $v = 0$ とすると走化性方程式

$$u_t = \Delta u - \nabla \cdot (u \chi_1(w) \nabla w), \quad w_t = \Delta w + u - w$$

が得られ、これに対してある条件下での爆発解の存在が知られている ([1])。一方、第三方程式をなくし $d_j = 0$, $\chi_i \equiv 0$ とすると、拡散項と走化性項がなくなり Lotka–Volterra 競合モデル

$$(2) \quad u_t = \mu_1 u (1 - u - a_1 v), \quad v_t = \mu_2 v (1 - a_2 u - v)$$

が得られ、これに対して解の有界性と漸近挙動が知られている ([3])。このように、問題 (1) は爆発を促進する走化性と有界性をもたらす競合の異なる二つの効果をもつことが特徴であり、

“爆発と有界性という異なる二つの効果が組み合わさるとどうなるか?”

というのが問題 (1) を考える動機である。本講演では、問題 (1) の大域解の存在と解の挙動について得られた結果を報告する。

In this talk, we consider the two-species chemotaxis-competition system (1) which describes a situation in which two populations react on a single chemoattractant, and mutually compete with the other according to the classical Lotka–Volterra kinetics (2). Here, the unknown functions $u(x, t)$ and $v(x, t)$ represent the population densities of two species and $w(x, t)$ shows the concentration of the substance at place x and time t . In this talk, we will report global existence and asymptotic stability of classical solution of the system (1) under some condition.

参考文献

- [1] N. Bellomo, A. Bellouquid, Y. Tao, M. Winkler, *Toward a mathematical theory of Keller–Segel models of pattern formation in biological tissues*, Math. Models Methods Appl. Sci. **25** (2015), 1663–1763.
- [2] M. Mizukami, *Boundedness and asymptotic stability in a two-species chemotaxis-competition model with signal-dependent sensitivity*, submitted.
- [3] J. D. Murray, *Mathematical Biology*, 2nd edn, Biomathematics series, **19**. Springer, Berlin, 1993.

¹E-mail: masaaki.mizukami.math@gmail.com

納豆菌コロニーのパターン形成：環境条件による影響

Pattern Formation of Colonies by *Bacillus subtilis natto*: The Effect of Environmental Conditions

中桐齊之^{1*}萩野周平¹遠藤敏生¹波多拓哉¹榎原周平¹, 向坂幸雄²

兵庫県立大学環境人間学部¹

中村学園大学短期大学部²

Nariyuki Nakagiri¹ Shuhei Hagino¹ Toshiki Endo¹ Takuya Hata¹ Shuhei Ebara¹ and Yukio Sakisaka²

School of Environmental and Human Science, University of Hyogo¹

Division of Early Childhood Care and Education, Nakamura Gakuen Junior College²

生物は、集団や個体群を形成する。その中でも、とくにバクテリアはコロニーを形成し、そのコロニーは、寒天濃度や栄養濃度によって様々なパターンを形成することが分かっている。バクテリアのなかでも、とくに枯草菌について、どのパターンが出現するかなどの環境条件等が知られているが、納豆菌については、環境条件等の不明な部分が多い。そこで、本研究では、納豆菌の増殖におけるパターン形成について解析を行った。

本研究では納豆菌(*Bacillus subtilis natto*)を用いて、納豆菌が増殖拡大するときのパターンの条件について解析をおこなった。また、それを基にしたモデルを構築し、計算機シミュレーションを行った結果について報告する。

枯草菌においては、寒天培地の栄養濃度は、納豆菌の増殖率に影響し、寒天濃度は納豆菌の運動に影響を与えることが分かっており、通常、寒天培地の栄養濃度が高く寒天濃度の低いときにコロニーが拡大することが分かっている。しかし、納豆菌において実験を行ったところ、枯草菌とは異なり納豆菌は拡大する条件が一部異なることが分かった。これは、納豆菌のコロニーの広がり方が平面的ではなく立体的にも広がっていることが要因であると考えられる。

本報告では、さらに、立体的に増殖拡大を行うときのコロニーのパターン形成を解析した結果について培地の深さを変化させて実験の結果についても報告を行う。納豆菌は、枯草菌と異なり、形成条件の寒天培地の厚さに影響がみられることがわかった。これは、納豆菌のパターン形成が、立体的な広がりを持っており、平面的な広がりのときと同じように、栄養分の近いほうへと効率の良い運動をしていると考えられる。

* nakagiri@shse.u-hyogo.ac.jp

大腸菌パターンにおける伝搬パルス

辻川 亨 (宮崎大学)

Tohru TSUJIKAWA (University of Miyazaki)

化学物質の濃度勾配を感じて移動する特徴（走化性）を持つ生物には多様な時間・空間パターンを作るものがいる。この講演では大腸菌（*Escherichia coli*）を例にコロニー形成に関する実験結果について、その形成メカニズムを数理モデルを用いて考察する。今まで、様々な実験及び数理モデルの提唱、数値計算、理論的解析結果が知られているが [2, 3], [1, 4]、ここでは拡大するコロニーパターンの速度に関する初期栄養濃度の依存性、及び後方にドット（局在コロニー）を残しながら拡大するコロニーパターンの形成メカニズムに焦点を絞って述べる。

本講演の内容は櫻井建成准教授（千葉大学）との共同研究の基づく。

参考文献

- [1] A. Aotani, M. Mimura, T. Mollee, A model aided understanding of spot pattern formation in chemotactic *E.coli* colonies, *JJIAM*, **27**, 5-22, 2010.
- [2] E. O. Budrene, H. C. Berg, Complex patterns formed by motile cell of *Escherichia coli*, *Nature*, **349**, 630-633, 1991.
- [3] E. O. Budrene, H. C. Berg, Dynamics of formation of symmetric patterns by chemotactic bacteria, *Nature*, **376**, 46-53, 1995.
- [4] E. O. Budrene, I. Cohen, H. Levine, Cooperative self-organization of microorganisms, *Adv. Phys.*, **49**, 395-554, 20000.

曲面によって引き起こされる進行パルス波の分裂

Curvature-driven splitting of a planar traveling wave

堀部和也¹, 廣中謙一^{2,3,4}, 松下勝義², 藤本仰一²

阪大 情報¹, 阪大 理², 学振特別研究員(PD)³, 理研 CDB⁴

Kazuya Horibe¹, Ken-ichi Hironaka^{2,3,4}, Katsuyoshi Matsushita², Koichi Fujimoto²

Graduate School of Info. Sci. and Tec., Osaka Univ.¹,

Graduate School of Sci., Osaka Univ², JSPS Research Fellow(PD)³, RIKEN CDB⁴

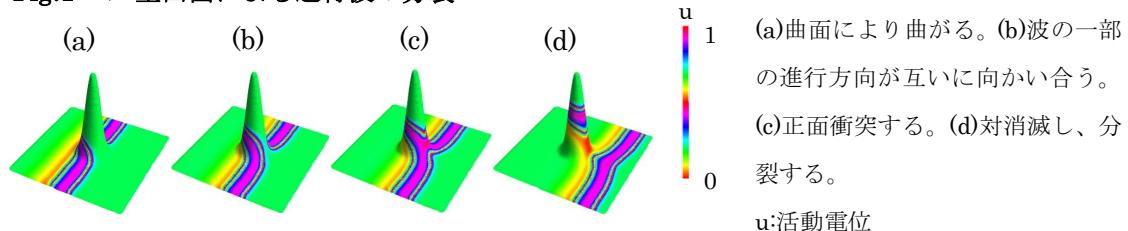
反応拡散系による進行パルス波は、平面上で反射、対消滅、分裂といった様々な時空間パターンが知られている^[1]が、それらに対する曲面の影響はまだよく調べられていない。

今回我々は進行パルス波が曲面によって曲がり、その一部が対消滅し、分裂することを数値計算で示す。FitzHugh-Nagumo 方程式^[2,3]の進行パルス波が二次元ガウス関数で与えられるベル型曲面を通過する過程で、進行方向とは逆向きに波が V 字型に変形した (Fig.1a)。その後ベル型曲面の両側面を進む波が回り込み、進行方向をそれぞれ 90 度と -90 度回転し、向かい合った (Fig.1b)。向かい合った波は互いに近づき正面衝突した (Fig.1c)。波は対消滅し、二つの波に分裂した。一つはベル型曲面の頂点へ向かうリング波となり、もう一つは最初の進行方向と同じ方向へ進む進行パルス波となった (Fig.1d)。この進行パルス波の分裂は、ベル型曲面の幅と高さの比がある閾値を超えると生じた。比が小さくなるに従って、波の衝突する位置がベルの裾から頂点へ移動し、閾値で頂点と一致した。閾値下では衝突が起こらず分裂もしなかった。ただし、ベル型曲面の高さが波の幅以下の場合は、幅と高さの比によらず波の分裂は生じなかった。このように波が衝突する位置と波の幅で分裂の有無が決まった。

我々は、衝突に至るまでに進行パルス波が曲面上の最短経路を等速で進むと予想し、最短経路を測地線方程式から導いた。測地線方程式の初期条件を曲面通過前の直線状の進行波の位置に配置し、初期速度を波の進行方向すなわちその直線に対して垂直方向においていた。このとき、初期位置からの等時線と進行波の数値計算結果を比較すると、波が衝突するまでに波の変形の経時変化と波の衝突位置が一致した。

曲面上における進行パルス波は、ベル型曲面の高さと幅の比がある閾値を超えると分裂する。加えて、曲面の高さが波の幅以下のときは幅と高さの比によらず分裂が起きず、進行波は波の幅より小さな曲面から影響を受けないという一種のロバストネスを示す。これらの性質は、ヒトなどの大脳皮質の折れ畳んだ曲面上における神経活動の伝搬波^[4]でも働いているかもしれない。

Fig.1 ベル型曲面による進行波の分裂



参考文献

- [1] Ei et al., *Physica D*, **165** (2002)
- [2] Fitzhugh, *Biophys. J.*, **1** (1961)
- [3] Nagumo et al., *Proc IRE*, **50** (1962)
- [4] Santos et al., *Neuroimage*, **99** (2014)

昆虫の生物数学に向けて —シロアリ, ミツバチ, ショウジョウバエ—
Toward Biomathematics of Insects —Termite, Honeybee, and Drosophila—

鳴海 孝之*

九州産業大学 工学部

Takayuki Narumi*

Faculty of Engineering, Kyushu Sangyo University

昆虫は、地球の生物種のうち最も種類が多く、多様な種が様々な環境に適応して生活している。農作物の益虫や害虫、カイコガのつくる絹糸、ミツバチのつくる蜂蜜、モデル生物としての基礎研究、また、捕獲・収集を通じて子どもたちを自然科学に誘うといった側面など、昆虫が人間生活に果たす役割は大きい。しかし、現状の昆虫研究は生態学や分類学の観点によるものが多く、昆虫の数学研究は発展途上である。

このミニシンポジウムでは、シロアリ、ミツバチ、ショウジョウバエという3種の代表的な昆虫についての研究報告を通じて、昆虫研究の一端を生物数学者に向けて紹介する。昆虫研究は歴史が長く対象や手法が多様なので、その全てを網羅することはできない。そこで、数学研究を志向する、もしくは数学研究につながる可能性のある昆虫研究という観点でプログラムを構成している。研究分野の垣根を超えた議論が交わされることで、生物数学研究者が昆虫研究に携わるきっかけとなることを願う。

* narumi@ip.kyusan-u.ac.jp

ショウジョウバエのキノコ体における匂い情報のスパースコーディング Sparse coding of the odor information in the *Drosophila* mushroom body

遠藤啓太、榎本佳子、風間北斗

理化学研究所 脳科学総合研究センター 知覚神経回路機構研究チーム

Keita Endo, Yoshiko Tsuchimoto, Hokto Kazama

Laboratory for Circuit Mechanisms of Sensory Perception, RIKEN BSI

生物は自然界の多種多様な匂い分子を検出し識別することで、餌や、天敵、配偶相手を知覚し、個体の生存や種の維持に必要な行動を起こすことができる。匂い分子の検出は、嗅覚器官（脊椎動物の鼻や昆虫の触角）に存在する匂い受容細胞で起こる。匂い受容細胞は匂い受容体を発現しており、匂い分子がこの受容体に結合することで、神経活動が引き起こされる。高等動物は非常に多くの種類の匂い受容体をもち（ヒトは約400種類。マウスは約1,000種類）、それぞれ異なる匂い受容細胞で発現して、匂い分子の異なる物理的特性を検出す。匂い分子は、通常、その物理的特性に対応した複数種類の匂い受容体と結合することから、匂いの情報は、複数の匂い受容細胞の神経活動の組み合わせとして検出され、脳の一次嗅覚中枢へと伝えられる。この結果、一次嗅覚中枢では、自然界の多種多様な匂いの情報が、それぞれ神経細胞群の活動の異なる組み合わせとして表現されている。

一次嗅覚中枢に表現された匂い情報は、さらに高次中枢へと伝えられる過程で、それぞれの中権における情報処理に適した形に再構成されるが、このうち匂いの連合学習に関わる高次中枢へ伝えられた匂い情報は、個々の要素に分離され、それぞれ少数の異なる細胞群の活動で表現されるようになることが知られている。このような情報表現様式はスパースコーディングと呼ばれ、異なる匂いの記憶間の干渉を減らし、記憶容量の増加に寄与すると考えられている。しかしながら、今まで、この情報の再構成過程を、その前後の匂い表現全体を比較して解析した研究はなかった。

本研究では、比較的単純な回路構造をもつキイロショウジョウバエの嗅覚神経系をモデルとして、その一次嗅覚中枢である触角葉と、そこから情報を受けとり連合学習に関わる高次中枢のキノコ体において、様々な匂いの情報がどのような神経活動パターンとして表現されているかを、それぞれの中権の神経活動全体をカルシウムイメージング法を用いて記録することで、比較解析した。その結果、一次嗅覚中枢では神経細胞群の活動の異なる組み合わせとして表現されていた様々な匂いの情報は、キノコ体の多次元のコーディング空間に分散し、それぞれ独立して表現され、その結果、個々の匂いの弁別能が高まることが示された。さらに、この再構成過程では、個々の匂い表現が分離するのみならず、似た匂いの表現がまとめられ（カテゴリ化）、また、匂いの混合物に特異的な匂いの表現が新たに生成されることも示された。これらの解析結果をもとに、嗅覚神経回路を小脳で見られるペーセプトロン様の神経回路と比較することで、これらの神経回路の果たす普遍的な情報処理機構について考察したい。

RFID チップを用いたアリの分業ダイナミクスの定量的解析

Statistical Analysis on Dynamic Division of Labor in Ant Colony using RFID chip.

中山治*, 粟津暁紀, 西森 拓

広島大学大学院理学研究科

Osamu Yamanaka, Akinori Awazu, Hiraku Nishimori

Department of Mathematical and Life Sciences, Hiroshima University

アリは生殖のみを行う個体(女王)と、生殖を行わず様々なタスクを分担する雌の個体(ワーカー)、および少數の雄の個体とで共同で生活を送る「社会性昆虫」である。彼女たちは周囲の状況を元に様々なタスクを柔軟にふりわけ、コロニーが必要とするタスクをこなしている。コロニー内にはよく働くアリと働くアリが存在しており、労働階層があると考えられているが、よく働くアリと働くアリを二つの集団にわけて、別々に飼育すると、それぞれの集団において再びよく働くアリと働くアリの階層に分れることが確かめられている[1]。しかし、これまで労働階層の時間変化やコロニーメンバーの変更がある際の労働階層の順位変化についての定量的な検証は十分でない。そこで我々は、アリの集団の中での、個体別の採餌行動を自動計測するために、各アリに微小チップを取付けた。具体的には、識別IDを持つRFIDチップを各アリの背部に取り付け、巣箱と採餌場をつなぐ経路上に各アリを識別する読取センサーを設置し、読取センサーを通過した時刻と個体の識別IDを記録していく。このシステムを使って、複数のコロニーの採餌行動データを記録し、データ解析を試みた。今回の講演では、個々のアリの概日リズムについて、労働階層のデータと組合せた解析結果を報告する。

参考文献

- [1] Ishii, Yasunori, and Eisuke Hasgeawa (2013). Journal of ethology 31, 61–69

* oyamanaka@mitou.org

ミツバチの造巣初期過程に対するエージェントモデル

An agent model for the first process of honeycomb construction

鳴海 孝之*

九州産業大学 工学部

Takayuki Narumi*

Faculty of Engineering, Kyushu Sangyo University

集団で行動し人間と似た社会的構造を備える昆虫を社会性昆虫と呼ぶ。社会性昆虫の代表例としてミツバチが挙げられる。ミツバチは、自ら分泌する蜜蠟を材料として、共同で生活するための巣を造る。造巣過程では、まず蜜蠟の小片を天井に付着し、その小片に次々と蜜蠟の小片を付着させていくことで巣を大きくする。こうして完成したハチの巣は、鉛直方向に伸びた平板構造をしており、平板の両面には六角形の枠を持つ穴が規則的に並んでいる。ハチの巣に見られる極めて精緻な構造は古くから研究者の関心を引いてきたが、その造巣メカニズムは未だ明らかにされていない。

我々は、ハチの巣の穴が規則的に並ぶ理由について明らかにすることを目的とし、造巣過程でのミツバチの動きを模擬するエージェントモデルを提案する。ミツバチの群れには女王蜂が存在するが、巣の造巣は女王蜂の指揮下で行われるわけではない。また、働きバチの脳は小さく、寿命も短いため、規則正しい穴を作る方法を学習しているとは考えられない。これらの事実を踏まえて、ミツバチを模するエージェントはできるだけ単純な規則かつ独立に運動するものとしてモデルを構築した。造巣過程でのミツバチの主要な役割は蜜蠟の付着であるが、我々は、ミツバチの造巣過程の観察結果に基づいて、蜜蠟を削り取るという過程が重要な役割を果たすという仮説を立て、これをエージェントモデルに取り込んでいる。

エージェントモデルをシミュレーションに実装することで、ハチの巣における基本構造を再現することができている。我々は、この基本構造が組み合わさることで規則正しい穴の配列が生まれるものと考えている。蜜蠟の付着が系への蜜蠟の供給、蜜蠟の削り取りが系からの蜜蠟の排出と対応しているので、本エージェントモデルにより構造が現れたことは、ハチの巣が自己組織化によって得られる散逸構造とみなせることを示唆している。

発表では、我々が提案するエージェントモデルの詳細を紹介し、数値シミュレーションにより得られたパターンについて議論する。なお、本研究は、本多 久夫 客員教授(神戸大学)、大崎 浩一 教授(関西学院大学)、上道 賢太 氏(関西学院大学)との共同研究である。

* narumi@ip.kyusan-u.ac.jp

形態形成を遺伝子で説明するには数理モデルが必須である

本多久夫（神戸大学医学研究科）

生物の形はおもに遺伝子に支配されているといわれるが、その道筋を知りたい。そこには Mechano-physical model とでもよぶべき数理モデルが必要なように思われる。我々は Cell-based vertex dynamics for tissues^[1]とよぶモデル系をつくり、いくつかの多細胞体の形態形成にこれをあてはめてきた。

生物の形は複雑で見ていて興味がつきないが、鉱物結晶や液滴の形成が物理化学の法則でなされるのと同じような何かの法則にしたがって自立的にできると考えた^[2]。遺伝子からまずは発生初期の胚や器官の多細胞体の形態ができる道筋を考えよう。

遺伝子 → 細胞 → 多細胞体の形

のスキームのなかで、前半は遺伝学・分子生物学・細胞生物学が寄与してきた（ここでは細胞間接着や平面内細胞極性、PCP を支配する遺伝子に注目すべきである）。ところがスキームの後半、細胞が集まって形ができるところはこれまでの手法では進めない。細胞集合体が形成され変形するのは力が働いているからである。力と形をあつかうには力学や幾何学を取り入れた数理モデルが必要である。その一つが Cell-based vertex dynamics for tissues である。細胞の能力は遺伝子によってきめられるのだが、この能力をもつ細胞が集まって特有の形が自立的につくられる。今回紹介するのは以下の事例である。

- ▶ PCP により異方的収縮能をもった細胞が、チューブをつくり（神経管形成^[3]）、またチューブが伸張する（原腸^[4]）。
- ▶ 細胞塊が袋（胚盤胞）をつくり、そこから胚本体と胎盤をつくる細胞が生じる^[5]。
- ▶ チューブがねじれてループになりやがて心臓になる。

遺伝子が細胞の性質をきめ、その細胞の集まりが組織の形を自立的につくる。さらに遺伝子が組織中の細胞の性質を変更し、組織は自立的に複雑になる。このような逐次的自立的構築により複雑な生物体はつくられていく^[6]。

[1] Honda, H. & Nagai, T. *J. Biochem.* 157, 129-136 (2015).

[2] 本多久夫『形の生物学』 NHK ブックス (2010).

[3] Nishimura, T., Honda, H. & Takeichi, M. *Cell* 149, 1084-1097 (2012).

[4] Honda, H., Nagai, T. & Tanemura, M. *Dev Dyn* 273, 1826-1836 (2008).

[5] Honda et al., *Development* 135, 1407-1414 (2008).

[6] Honda, H. *Forma* 27, S1-S8 (2012).

<<http://www.scipress.org/journals/forma/pdf/27s1/27s10001.pdf>>

不均一環境下における走化性粒子集団のダイナミクス

Dynamics of chemotactic agents in inhomogeneous environment

小田切 健太

専修大学 ネットワーク情報学部

Kenta Odagiri

School of Network and Information, Senshu University

本発表では、2つの異なるタイプの走化性をもつ粒子集団の数理モデル[1]を用いて、不均一環境下における両者のダイナミクスの違いについて紹介する。これらのモデルでは、異なる戦略を用いて好ましい環境(誘引物質の濃度が高い場所)に粒子が移動して行くことを考える。具体的には、

- (1) 濃度勾配を検知して濃度が高い方向へ移動
 - (2) その場の環境を検知して、環境が好ましければその場に滞在、悪ければ周囲にランダムに移動
- という2つの戦略を考える。上記の戦略をとる走化性粒子集団の時間発展方程式を導出すると、以下のようになる

$$(1) \quad \frac{\partial u}{\partial t} = D\nabla \cdot [\nabla u - u\tilde{\chi}(c)\nabla c]$$

$$(2) \quad \frac{\partial u}{\partial t} = D\nabla \cdot [(1-\chi(c))\nabla u - u\frac{\partial \chi(c)}{\partial c}\nabla c]$$

ただし、 u は粒子密度、 c は誘引物質濃度、 $\tilde{\chi}(c)$ および $\chi(c)$ は誘引物質への応答関数である。実際には、(1)式は Keller-Segel モデル(KS) [2]として知られている現象論的な走化性モデルである。ここでは区別のために、(2)式を等方移動モデル (Isotropic Moving, IM) と呼ぶ。

今回の発表では、不均一環境下での上記モデルにおける粒子集団のダイナミクスの違いについて紹介する。ここでは、2次元空間内に粒子が進入できない領域が不均一に広がっている環境を、不均一環境と呼ぶ。簡単のため、誘引物質の濃度分布は空間不均一(濃度勾配を持つ)であるが、定常的であるとする。発表では、粒子が進入できない領域を増加させると、粒子集団のダイナミクスにどの様な変化が現れるかについて、議論する予定である。

参考文献

- [1] 小田切健太、2016. 走化性粒子の準安定状態からの脱出、RIMS 講究録 No. 1984、p.190-197
- [2] E. F. Keller and L. A. Segel, 1970. Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability.
J. Theor. Biol. **26**: 399–415.

尿細管の形態における数学的構造に対する幾つかの考察

Some considerations about a mathematical structure of a renal tube morphology

金澤洋隆 *

京都府立医科大学医学部医学科

Hirotaka KANAZAWA

Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Abstract

One of the important problems in anatomy is to clarify the differentiation of the tube in body, mathematically. Attempts have been made to classify the morphology of tubes in body mathematically though not to account for the overall properties utilizing fractal analysis or fluid dynamics. However, these techniques are limited to the situations to analyze the morphology. In this presentation, we focus on the phenomena reported by previous studies, in which the cell division occurs at the side of glomerulus during the developmental stages of P1 to P30, that results in normal development, whereas the uncontrolled cell divisions would bring serious disorders such as Cysts. To understand the developmental mechanisms mathematically, we proposed the new approach using differential geometrical techniques. To propel the understandings on a differential geometrical properties of a renal tube and on global changes in properties subsequent to local changes, we introduced;

the binding energy obtained by dividing the total binding energy as

$$1. \text{ binding energy} = \int \alpha dl.$$

and the bending energy is obtained by

$$2. \text{ bending energy} = \int \beta \kappa^2 dl.$$

Both α and β represent a constant proportionality, and l, κ expresses the length of a tube and gaussian curvature of a tube respectively. We show how useful differential geometrical properties such as gaussian curvature is to understand morphology of a renal tube and discuss potential for using this method to understand morphology of a renal tube.

*kusanagi0013@gmail.com

固液界面上でのバクテリアの集団運動

Collective motion of bacteria near solid-fluid

内田就也

東北大学大学院理学研究科物理学専攻

Nariya Uchida

Department of Physics, Tohoku University

バクテリアカーペットは固体基盤上に接着した多数のべん毛バクテリアがなす単層膜であり、べん毛が作り出す水流によって狭い流路でも効率的な物質輸送を可能とするアクティブマイクロ流動デバイスとして提案されたものである。細胞本体は基盤に固定されているが、べん毛は方向変化の自由度を持ち、自らが作り出す水流によって集団的に整列してマクロな流れパターンをすることが報告されている[1]。われわれはバクテリアを剛体回転子として扱う理論モデル[2]を導入し、バクテリア間の流体力学相互作用を解析して、これが長距離相互作用を持つベクトルスピニンモデルにマップできることを示した。この系は熱ゆらぎとの拮抗によって秩序・無秩序相転移を示す。単一のべん毛を持つ *Vibrio Alginolyticus* の変異株を用いた最近の実験[3,4]によってこのような二次相転移的挙動が確認され、カーペットの直上における集団的な流れ速度は相転移により約 70 倍に増大することが示された。一方、従来のモデルでは基盤に平行な平面内の回転自由度のみを考慮しているのに対し、実験では基盤に垂直な方向での集団的な流れが観測されており、流速場の構造についてはいまだ未解明の点が多い。本講演ではべん毛の3次元的な方向自由度や、ロッド状の形状、フックの弾性を取り入れたより現実的なモデルを提案し、界面近傍における流れ場の構造およびバクテリアの集団運動について議論する。

参考文献

- [1] N. Darnton, L. Turner, K. Breuer, and H. C. Berg, *Biophys. J.* **86**, 1863 (2004).
- [2] N. Uchida and R. Golestanian, *Phys. Rev. Lett.* **104**, 178103 (2010).
- [3] Y.-T. Hsiao, J.-H. Wang, K.-T. Wu, J. Tsai, C.-H. Chang, and W.-Y. Woon, *Appl. Phys. Lett.* **105**, 203702 (2014).
- [4] Y.-T. Hsiao, K.-T. Wu, N. Uchida, and W.-Y. Woon, *Appl. Phys. Lett.* **108**, 183701 (2016).

肝疾患における形態変化の解析

Morphological Changes in Hepatic lobule of fatty liver disease

昌子 浩登¹

京都府立医科大学医学部物理学教室¹

Hiroto Shoji¹

Kyoto Prefectural University of Medicine¹

肥満、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病による内臓脂肪沈着による脂肪肝、特にアルコールの影響にはよらない非アルコール性脂肪肝炎(Non-alcoholic steatopatitis, NASH)が今日注目を集めている[1]。本発表では、脂肪沈着により肝臓ミクロ構造の変異を解析し、その変異を数理的に理解することを目的とする。

肝臓ミクロ構造を見てみると、毎肝細胞に肝類洞と毛細胆管が接しており[1]、3次元空間特異的な周期ネットワーク構造が織りなされている。この系に対する数理的な理解のためには3次元空間での解析が必須である[2]。3次元生体構造解析には共焦点レーザー顕微鏡 (Confocal Laser Scanning Microscopy; CLSM)による観察像が用いられるが、単に免染処理を施した類洞表皮細胞の観察では管の淵のみが観察され、さらなる解析のためには、管の中身をも含めて抽出する画像処理を前処理として行う必要である。この処理のため開発した反応拡散系(Reaction-diffusion; RD)を用いた手法を報告する。ヒトの脂肪肝によく似た症状を示すモデルラットを作成した。高カロリー高脂肪食(High Fat/Cholesterol; HFC)を数週間(3, 6, 9weeks)にわたって与え続けた脂肪肝ラット HFC3,6,9w とそのコントロール食を与え続けた Cont3,6,9w をそれぞれの肝臓を摘出し、肝臓サンプルを作成した。免疫染色を施した CLSM による観察してみると、HFC 食を長く食べ続けると、類洞網が変形していく。この疾患の進行度を数理的指標により抽出するために、画像処理における RD モデルの空間スケーリングパラメータを比較してみた[3]。すると、統計的な差が見ることができた。この指標の有用性について議論する。また、形態変化のメカニズムについても議論したい。

Reference

- [1] Sheila, J. Dooley, "Diseases of the Liver and Biliary System", Willey-Blackwell (2002).
- [2] 昌子浩登, "肝小葉内の類洞と毛細胆管の形態形成数理モデル", RIMS研究集会考究録1937, pp112-119 (2015).
- [3] H. Shoji, K. Yamada, A reaction-diffusion algorithm for segmentation of three-dimensional sinusoidal networks in rats fed ad high-fat and high-cholesterol diet: New insight and evaluation (submitted).

Mathematical modeling of infectious diseases

Martyushev Alexey^{1*}

Department of Biology, Faculty of Science, Kyushu University¹

Over 240 million people are chronically infected with Hepatitis B virus (HBV) that causes more than 686 000 deaths every year due to its complications [1]. The virus usually resides in liver cells (hepatocytes). The infected cells produce viral progenies that leads to expansion of the infection. There are several drugs that are able to reduce the production of the viral progenies and, therefore, save healthy target cells from new infection. However, after the treatment is interrupted the viral load rebounds quickly that increases the chances of getting HBV complications. The main obstacle to curative treating of HBV patients is persisting of covalently closed circular DNA (cccDNA) in host cells which is the transcriptional template for the viral progenies [2].

In order to study the lifespan of HBV cccDNA, I developed a novel mathematical model. This model simulates the concentration kinetics of the following HBV viral products (consisting parts of the viral progenies) in host peripheral blood samples: 1) HBV DNA, 2) Hepatitis B Core Antigen (HBcAg) and 3) Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg). During the period of the treatment with HBV nucleoside analogues (NAs) the analytical solution of the model can be obtained.

In summary, the model consists of three ordinary differential equations (ODEs) and three equations for the concertation of the three HBV viral products. The estimates of nine model's parameters were obtained using multi-start fitting of the theoretical curves to the clinical data. Additionally, the model can be fitted to non-treatment data using bilevel optimization in order to estimate the model's parameters.

[1] The World Health Organization (WHO) official website (updated July 2016):
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

[2] Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. Gut. 2015 Dec; 64(12):1972–84.

* martyushev.alexey@gmail.com

**間接効果を考慮した predator-prey 系の
大域的漸近安定性とリミットサイクルについて**

Global stability and limit cycle in predator-prey interactions with indirect effect

齋藤 保久

島根大学大学院総合理工学研究科数理科学領域

Yasuhisa SAITO

Department of Mathematics, Shimane University

天敵の好む別の生物種 (additional food) を導入した生物的防除は、間接効果を応用した防除法として知られている。本研究では、この防除法をあらわす微分方程式を考察し、害虫-天敵の共存平衡点が大域的漸近安定であるための必要十分条件を導出した。同条件が成り立たなくなれば、リミットサイクル（極限閉軌道）が出現するが、この存在が一意であることも証明した。これらの結果から、additional food の導入で「害虫の個体群サイズがより低いレベルに抑えられる」という間接効果の帰結は必ずしも成立するわけではなく、additional food の性質によっては、害虫-天敵の個体群動態が激しく振動してしまう状況があり得るという示唆を得た。