病原体・免疫系モデルの数値計算

2009SE258 篠原 稜

指導教員：小藤俊幸

1 はじめに

近年，病原体の感染と免疫系の働きを記述する様々な数理モデルが提案され，免疫反応が数理的に研究されるようになってきた．臨床応用も視野に入れた幅広い研究がなされている．例えば，Anderson, May, Gupta [1] では，

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \gamma - dx - \beta xp \\ \dfrac{dy}{dt} = \beta xp - ay \\ \dfrac{dp}{dt} = ray - bp - \beta xp - \mu pz \\ \dfrac{dz}{dt} = \kappa pz - cz \end{cases} \tag{1}$$

のモデルが提案されている．ここで，$x(t), y(t), p(t), z(t)$ は，それぞれ，血液中における時刻 t での未感染の標的細胞，感染した標的細胞，病原体，免疫細胞の濃度を表す．また，$\gamma, d, \beta, a, \mu, r, b$ は正のパラメータである．

実際の病原体の感染は，大きく，免疫によって病原体が排除され，病気が完治する場合と，病原体が排除されず，病気が継続する場合とに分けられる．さらに，後者には，病状が一定の場合と病状が変化する場合が考えられる．本研究では，方程式 (1) が，安定な周期解，すなわち，病状が悪化と回復を周期的に繰り返すような状況に対応する解をもつかどうかを数値計算によって調べる．

2 病状が一定の場合に対応する解

まず，病気が継続し，しかも，病状が一定の場合に対応する解を考える．この場合については，文献 [3] において，佐々木徹によって，詳しい解析がなされている．本研究では，佐々木の計算を Maxima を使って検算した．ここでは，佐々木の解析を紹介する．

この場合の (1) の解は，変数の値がすべて正である平衡点に対応し，この平衡点は，

$$\begin{cases} \widehat{x} = \dfrac{\gamma\kappa}{\kappa d + \beta c}, \quad \widehat{y} = \dfrac{\beta c \widehat{x}}{\kappa a} \\ \widehat{p} = \dfrac{c}{\kappa}, \quad \widehat{z} = \dfrac{\beta(r-1)\widehat{x} - b}{\mu} \end{cases} \tag{2}$$

で与えられる．さらに，病状が一定であることは, 平衡点が漸近安定（例えば，[2]）であることに対応する．

平衡点 (2) における (1) の右辺のヤコビ行列は

$$\begin{bmatrix} -d - \beta\widehat{p} & 0 & J_{13} & 0 \\ \beta\widehat{p} & -a & J_{23} & 0 \\ -\beta\widehat{p} & ar & J_{33} & -\mu\widehat{p} \\ 0 & 0 & \kappa\widehat{z} & 0 \end{bmatrix} \tag{3}$$

と表される．ここで，$J_{13} = -(\mu\widehat{z} + b)/(r-1)$, $J_{23} = (\mu\widehat{z}+b)/(r-1)$, $J_{33} = -r(\mu\widehat{z}+b)/(r-1)$ である．平衡点 (2) がが漸近安定となるための必要十分条件は，ヤコビ行列 (3) のすべての固有値の実部が負となることであり [2]，そのためのパラメータに関する条件は，ラウス・フルビッツの定理（例えば，[4], p. 361）により求めることができる．

一般の実係数代数方程式に関する定理であるラウス・フルビッツの定理を 4 次方程式の場合について書くと次のようになる．

定理 実係数 4 次方程式

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0 \tag{4}$$

のすべての根の実部が負となるための必要十分条件は

$$\begin{cases} D_1 = a_1 > 0 \\ D_2 = a_1 a_2 - a_3 > 0 \\ D_3 = a_1 a_2 a_3 - a_1^2 a_4 - a_3^2 > 0 \\ D_4 = a_4 > 0 \end{cases} \tag{5}$$

が成り立つことである．

この定理をヤコビ行列 (3) の固有多項式に適用することにより，平衡点 (2) がが漸近安定となるためのパラーメータに関する条件を求めることができる．ただし，条件 (5) に現れる D_3 は，非常に複雑な式となり，そのままでは扱いづらい．そこで，[3] では，r, b 以外のパラメータを

$$\begin{cases} \gamma = 1.0,\ d = 0.00833,\ \beta = 0.1 \\ a = 0.5,\ \mu = 0.1,\ \kappa = 0.5,\ c = 0.05 \end{cases} \tag{6}$$

に固定して，r, b に関する条件を求めている．パラメータ値 (6) は，[1] でマラリア感染のモデルとして使用されているものである．このパラメータ値のもと，$D_3 > 0$ は，r, b の 3 次多項式 $f(r, b)$ を用いて $f(r, b) > 0$ のように表わされる．

3 Maxima による検算

前節の結果の Maxima による検算について述べる．平衡点 (2) は

```
(%i1) f0:gamma-d*x-beta*x*p$
(%i2) f1:beta*x*p-a*y$
(%i3) f2:r*a*y-b*p-beta*x*p-mu*p*z$
(%i4) f3:kappa*p*z-c*z$
(%i5) solve([f0=0,f1=0,f2=0,f3=0],[x,y,p,z]);
```

のように入力すると求められる．出力結果は

```
                              b
(%o5) [[x = -------------,
             beta r - beta
      (beta r - beta) gamma - b d
y = ---------------------------,
            a beta r - a beta
```

```
    (beta r - beta) gamma - b d
p = --------------------------, z = 0],
              b beta
     gamma
[x = -----, y = 0, p = 0, z = 0],
       d
       kappa gamma              beta c gamma
[x = ----------------, y = --------------------,
     d kappa + beta c      a d kappa + a beta c
      c        (beta kappa r - beta kappa) gamma
p = -----, z = ----------------------------------
    kappa
   - b d kappa - b beta c
--------------------------]]
 (d kappa + beta c) mu
```

となり，方程式 (1) の平衡点は，(2) 以外に 2 つあることが分かる．

4　ルンゲ・クッタ法

ここでは，常微分方程式の初期値問題

$$\frac{dx}{dt} = f(t,x) \quad (t_0 \le t \le t_F), \quad x(t_0) = x_0 \tag{7}$$

の数値解法について述べる．未知変数 $x(t)$ は R^d に値をとる関数，f は $[t_0, t_F] \times R^d$ から R^d への関数 (写像) である．

区間 $[t_0, t_F]$ を小区間に分割し，独立変数の離散点を

$$t_0 < t_1 < \cdots < t_n < t_{n+1} < \cdots < t_N = t_F$$

のようにとる．t_n をステップ点，間隔 $h_n = t_{n+1} - t_n$ をステップ幅と言う．不等間隔のステップ点が用いられる場合もあるが，簡便さもあって，等間隔のステップ点もよく使用される．以下では，ステップ幅は n によらない一定値 $h = (t_F - t_0)/N$ であるとする．

初期値問題の解 $x(t)$ について，第 n ステップ点における値 $x(t_n)$ の近似値を x_n とするとき，近似値 x_n ($n =$ 1, 2, ...) を，何らかの構成的な手段により求める方法を，一般に，離散変数法 (discrete variable method) と言う．最も簡単な離散変数法は，**オイラー法** (Euler method)

$$x_{n+1} = x_n + hf(t_n, x_n) \tag{8}$$

である．与えられた初期値 x_0 から，漸化式 (8) を用いて，順次 $x_1, x_2, \ldots$ が計算される．

$$\begin{aligned}
k_1 &= f(t_n, x_n) \\
k_2 &= f\Big(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2} k_1\Big) \\
k_3 &= f\Big(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2} k_2\Big) \\
k_4 &= f\Big(t_n + h, x_n + hk_3\Big) \\
x_{n+1} &= x_n \ + \ \frac{h}{6}\Big(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4\Big)
\end{aligned}$$

の公式がよく使われていて，**古典的ルンゲ・クッタ法** (classical Runge-Kutta method) あるいは，単に，ルンゲ・クッタ法と呼ばれている．

5　数値計算

r, b 以外のパラメータ値は (6) に固定し，r, b が平衡点 (2) が漸近安定となる条件をみたす場合とみたさない場合について，ルンゲ・クッタ法（例えば，[2]）を用いて，微分方程式 (1) の解を求める．図 1 に結果をしめす．上図が $r = 1.2, b = 0.6$(漸近安定となる条件をみたす) の場合の結果，下図が　$r = 1.1, b = 0.368$(漸近安定となる条件をみたさない) の場合の結果である．

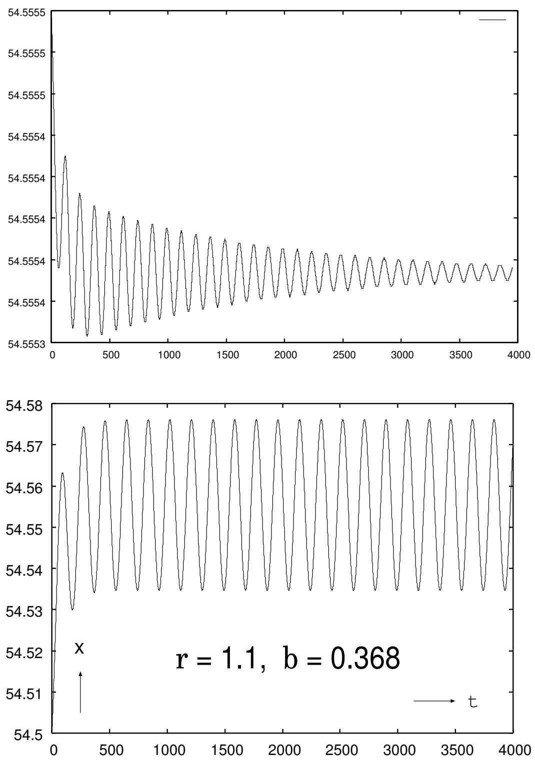

図 1　数値計算結果

6　おわりに

パラメータの値によって安定，不安定の解が見つかった．特に不安定な場合は周期解が見出された．すなわち，方程式 (1) が病状が悪化と回復を周期的に繰り返すような状況に対応する解をもつことがわかった．

参考文献

[1] R. M. Anderson, R. M. May, S. Gupta："Non-linear phenomena in host-parasite interaction", Parasitology, Vol. 99, pp. S59-S79, 1989.

[2] 三井斌友，小藤俊幸：『常微分方程式の解法』，共立出版，東京，2000.

[3] 日本数理生物学会 編：『「数」の数理生物学』（第 4 章　免疫ダイナミックス）共立出版，東京，2008.

[4] 高木貞治：『代数学講義（改訂新版）』，共立出版，東京，1965.