

蚊媒介感染症における ボルバキアの感染抑制について

江夏洋一・金森匡俊・石渡恵美子
東京理科大学理学部第一部応用数学科

1 導入

ジカウイルスは、1947年にウガンダの Zika forest（ジカ森林）のアカゲザルから初めて発見され、ヒトからは1954年にナイジェリアで発見された。ジカ熱は、2007年にはミクロネシア連邦のヤップ島での流行、2013年にはフランス領ポリネシアで約1万人の感染が報告され、2014年にはチリのイースター島、2015年にはブラジルやコロンビアを含む南アメリカ大陸での流行が発生した。WHOによると、2015年から2016年までの1年で、中央および南アメリカ大陸、カリブ海域にまたがる約20もの国や地域からジカ熱を要因とする発熱や筋肉痛などの症例が報告され、ジカ熱と新生児における重度の小頭症の因果関係を示唆する論文も発表されている [3]。ジカ熱はヒトスジシマカと呼ばれる蚊からヒトへと移るが、蚊は無数かつ広範囲に生息する。そのため、マスクや手洗いなどの身近な予防による効果は低く、感染拡大を抑えるためのワクチン開発が急務とされている。一方、ジカ熱の根絶手段として、体長 $0.5 \sim 1.5 \mu\text{m}$ ほどで蚊などの節足動物やフィラリア線虫体内に生息する細菌の一種であるボルバキアが近年注目されている。ボルバキアを体内に持った蚊は、ヒトにジカ熱を移す力がきわめて弱くなる。このことから、ボルバキアを持つ蚊が増えれば、ジカ熱をはじめとする蚊媒介感染症に対する抑制効果が促進されと考えられている [2]。

ボルバキアを持つ蚊の個体数変動に着目した数学的観点に基づく研究として、Xue et al. [4] による数理モデリングに関するアプローチが挙げられる。具体的には、水生蚊、メス、オスの3種類およびボルバキアに感染している（ボルバキアを持つ）かどうかの2種類の組み合わせから成る6種類の蚊の個体数に関する次のモデルを与えている。

$$\begin{cases} A'_u(t) = B_{uu}(t) + v_u(B_{wu}(t) + B_{ww}(t)) - \mu_a A_u(t) - \psi A_u(t), \\ A'_w(t) = v_w(B_{wu}(t) + B_{ww}(t)) - \mu_a A_w(t) - \psi A_w(t), \\ F'_u(t) = b_f \psi A_u(t) - \mu_{fu} F_u(t), \\ F'_w(t) = b_f \psi A_w(t) - \mu_{fw} F_w(t), \\ M'_u(t) = b_m \psi A_u(t) - \mu_{mu} M_u(t), \\ M'_w(t) = b_m \psi A_w(t) - \mu_{mw} M_w(t), \\ A_u(0) > 0, A_w(0) > 0, F_u(0) > 0, F_w(0) > 0, M_u(0) > 0, M_w(0) > 0. \end{cases} \quad (1.1)$$

ただし,

$$\begin{aligned}
 B_{uu}(t) &= \phi_u F_u(t) m_u(t) \left(1 - \frac{A_u(t) + A_w(t)}{K_a} \right), \\
 B_{wu}(t) &= \phi_w F_w(t) m_u(t) \left(1 - \frac{A_u(t) + A_w(t)}{K_a} \right), \\
 B_{ww}(t) &= \phi_w F_w(t) m_w(t) \left(1 - \frac{A_u(t) + A_w(t)}{K_a} \right), \\
 m_u(t) &= \frac{M_u(t)}{M_u(t) + M_w(t)}, \quad m_w(t) = \frac{M_w(t)}{M_u(t) + M_w(t)}.
 \end{aligned}$$

モデル (1.1) に現れる 6 つの未知関数の意味は、次の通りである。

- $A_u(t)$: ボルバキアに感染していない水生蚊の個体数
- $A_w(t)$: ボルバキアに感染した水生蚊の個体数
- $F_u(t)$: ボルバキアに感染していない陸上で生活するメス蚊の個体数
- $F_w(t)$: ボルバキアに感染した陸上で生活するメス蚊の個体数
- $M_u(t)$: ボルバキアに感染していない陸上で生活するオス蚊の個体数
- $M_w(t)$: ボルバキアに感染した陸上で生活するオス蚊の個体数

モデル (1.1) の各係数の意味は次の通りである。

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| K_a : 成虫が水面に産める卵の上限数 | b_f : メスの蚊の出生割合 |
| b_m : オスの蚊の出生割合 | ϕ_u : 非感染の蚊の卵の産卵率 |
| ϕ_w : 感染した蚊の卵の産卵率 | ψ : 蚊の卵の成長率 |
| v_w : 感染したメスの蚊から感染した蚊の卵が産まれる割合 | v_u : 感染したメスの蚊から非感染の蚊の卵が産まれる割合 |
| μ_a : 水生蚊の死亡率 | μ_{fu} : 非感染のメスの蚊の死亡率 |
| μ_{fw} : 感染したメスの蚊の死亡率 | μ_{mu} : 非感染のオスの蚊の死亡率 |
| μ_{mw} : 感染したオスの蚊の死亡率 | |

モデル (1.1) において, $B_{uu}(t)$ はボルバキアに感染していないオスとメスから生まれる水生蚊の個体数であり, 両性間にはたらく mass action type の相互作用に対応する項 $\phi_u F_u(t) m_u(t)$ と水生蚊が卵を産むことができる水面全体に対する領域の割合 $1 - \frac{A_u(t) + A_w(t)}{K_a}$ との積によって与えられている. $B_{wu}(t)$ ($B_{ww}(t)$) はボルバキアに感染したオスと感染していないメス (感染したメス) から生まれる水生蚊の個体数を表す. なお, ボルバキアに感染したオスと感染していないメスからは水生蚊が産まれない仮定も考慮している. なぜならば, 「細胞質不和合性」と呼ばれる特殊な生殖操作によって, 産卵した胚の発生初期に異常が生じ, 胚が死に至るためである.

一方, モデル (1.1) における水生蚊の出生項をみると, 成虫が産んだ卵が孵ってから水生蚊になるまでの時間が考慮されていない. 実際, オスとメスの蚊の寿命は, それぞれ 10 日と 7 週間ほどであり, 卵の孵化時間は 2,3 日かかる. そのため, 孵化の後に水生蚊となるまでのタイムラグは蚊の寿命に比べて無視できるものではないと考えられる. そこで卵の孵化

時間を考慮するために、モデル (1.1) における水生蚊の出生項を見直し、以下の時間遅れを持つモデルを考える。

$$\begin{cases} A'_u(t) = B_{uu}(t-\tau) + v_u(B_{wu}(t-\tau) + B_{ww}(t-\tau)) - \mu_a A_u(t) - \psi A_u(t), \\ A'_w(t) = v_w(B_{wu}(t-\tau) + B_{ww}(t-\tau)) - \mu_a A_w(t) - \psi A_w(t), \\ F'_u(t) = b_f \psi A_u(t) - \mu_{fu} F_u(t), \\ F'_w(t) = b_f \psi A_w(t) - \mu_{fw} F_w(t), \\ M'_u(t) = b_m \psi A_u(t) - \mu_{mu} M_u(t), \\ M'_w(t) = b_m \psi A_w(t) - \mu_{mw} M_w(t), \\ A_u(\theta) = \xi_1(\theta), A_w(\theta) = \xi_2(\theta), F_u(\theta) = \xi_3(\theta), F_w(\theta) = \xi_4(\theta), \\ M_u(\theta) = \xi_5(\theta), M_w(\theta) = \xi_6(\theta), -\tau \leq \theta \leq 0, \xi_1, \xi_2, \dots, \xi_6 \in C^1([-\tau, 0], \mathbb{R}). \end{cases} \quad (1.2)$$

ここで、 $\tau \geq 0$ は卵が孵化してから水生蚊になるまでのタイムラグを表す。本論文では、時間遅れを持つモデル (1.2) の各平衡点の安定性を調べることで、孵化時間 τ がボルバキアに感染した蚊の個体数の漸近挙動や時間経過に伴う増減に与える影響について調べたい。

本論文の構成は次の通りである。第 2 節では、モデル (1.2) の平衡点の存在条件を与える。また、Xue et al. [4] によって与えられた遅れないモデル (1.1) における安定性条件を紹介し、主結果を示す。第 3 節では、水生蚊の個体数変化に対して時間遅れ τ がもたらす影響を数値実験により調べる。第 4 節では、中国やブラジルをはじめとする世界各国で行われているボルバキアに感染した蚊の大規模繁殖に向けた取り組み [1] と本研究で着目する時間遅れの大きさを関連付けながら、ボルバキアに感染した蚊をより効率的に量産するための応用について議論する。

2 平衡点の安定性および主結果

モデル (1.1) において、ボルバキアに感染していない蚊、あるいは感染した蚊のいずれか一方のみが生存する平衡点が存在する。

(1) ボルバキアに感染していない（ボルバキアを持たない）蚊のみが生存する平衡点：

$$E_0 = (A_u^0, F_u^0, M_u^0, 0, 0, 0), A_u^0 = K_a \left(1 - \frac{1}{R_{0u}}\right), F_u^0 = \frac{b_f \psi A_u^0}{\mu_{fu}}, M_u^0 = \frac{b_m \psi A_u^0}{\mu_{mu}}. \quad (2.1)$$

ただし、 $R_{0u} = \frac{b_f \phi_u \psi}{(\mu_a + \psi) \mu_{fu}} > 1$ とする。

(2) ボルバキアに感染した（ボルバキアを持つ）蚊のみが生存する平衡点：

$$E_1 = (0, 0, 0, A_w^0, F_w^0, M_w^0), A_w^0 = K_a \left(1 - \frac{1}{R_{0w}}\right), F_w^0 = \frac{b_f \psi A_w^0}{\mu_{fw}}, M_w^0 = \frac{b_m \psi A_w^0}{\mu_{mw}}. \quad (2.2)$$

ただし、 $R_{0w} = \frac{b_f \phi_w \psi}{(\mu_a + \psi) \mu_{fw}} > 1$ とする。

なお、上で述べた平衡点に加えて、 $\frac{1}{2} < v_w < 1$ かつ $\sqrt{4v_w(1-v_w)} < R_0 < 1$ を満たすとき、全ての成分が正であるような平衡点が高々 2 つ存在する [4, Section 3.3]. ここで、 $R_0 = \sqrt{\frac{v_w \phi_w \mu_{fu}}{\phi_u \mu_{fw}}}$ である. 本論文では、遅れを持つモデル (1.2) に対し、平衡点 E_0, E_1 が漸近安定であるための条件を考える. 遅れのないモデル (1.1) において、Xue et al. [4] により、次の定理が既に与えられている.

定理 2.1. (Xue et al. [4, Section 3.1]) $R_{0u} > 1$ かつ $0 < R_0 < 1$ が成り立つならば、(1.1) の平衡点 E_0 は漸近安定である.

定理 2.2. (Xue et al. [4, Section 3.2]) $v_w = 1, v_u = 0$ とする. $R_{0w} > 1$ が成り立つならば、(1.1) の平衡点 E_1 は漸近安定である.

次に、遅れを持つモデル (1.2) における本研究の主結果は次の通りである.

定理 2.3. 以下の条件：

$$1 < R_{0u} \leq 1 + \alpha, \quad \alpha := \sqrt{1 + \left(\frac{\mu_{fu}}{\mu_a + \psi} \right)^2} \quad (2.3)$$

かつ $0 < R_0 < 1$ が成り立つならば、(1.2) の平衡点 E_0 は漸近安定である.

定理 2.4. $v_w = 1, v_u = 0$ とする. このとき、以下の条件：

$$1 < R_{0w} \leq \min \{1 + \beta, 3\}, \quad \beta := \sqrt{1 + \left(\frac{\mu_{fw}}{\mu_a + \psi} \right)^2} \quad (2.4)$$

が成り立つならば、(1.2) の平衡点 E_1 は漸近安定である.

以下、定理 2.3 および定理 2.4 の証明を与える. なお、(1.2) の特性方程式は、 $\tau > 0$ の場合において多項式でなく超越方程式となる点に注意する.

定理 2.3 の証明. 平衡点 E_0 の安定性を調べるための特性方程式は以下の通りである.

$$|J_\tau(E_0) - \lambda I| = 0, \quad J_\tau(E_0) = \begin{pmatrix} A_{0\tau} & C_{0\tau} \\ O & B_{0\tau} \end{pmatrix}. \quad (2.5)$$

ただし、

$$\begin{aligned} A_{0\tau} &= \begin{pmatrix} -(\mu_a + \psi) - \phi_u \frac{F_u^0}{K_a} e^{-\lambda\tau} & \phi_u (1 - \frac{A_u^0}{K_a}) e^{-\lambda\tau} & 0 \\ b_f \psi & -\mu_{fu} & 0 \\ b_m \psi & 0 & -\mu_{mu} \end{pmatrix}, \\ B_{0\tau} &= \begin{pmatrix} -(\mu_a + \psi) & v_w \phi_w (1 - \frac{A_u^0}{K_a}) e^{-\lambda\tau} & 0 \\ b_f \psi & -\mu_{fw} & 0 \\ b_m \psi & 0 & -\mu_{mw} \end{pmatrix}, \\ C_{0\tau} &= \begin{pmatrix} \phi_w v_u (1 - \frac{A_u^0}{K_a}) e^{-\lambda\tau} & -\phi_u \frac{F_u^0}{M_u^0} (1 - \frac{A_u^0}{K_a}) e^{-\lambda\tau} & -\phi_u \frac{F_u^0}{K_a} e^{-\lambda\tau} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

以降, $R_{0u} > 1$ より, $\lambda = 0$ は (2.5) の解でないことに注意する. まず, $|A_{0\tau} - \lambda I| = 0$ は 1 つの負の根 $\lambda = -\mu_{mu}$ を持ち, 残りの根は次の等式を満たす.

$$\left(\lambda + (\mu_a + \psi) + \frac{\phi_u F_u^0}{K_a} e^{-\lambda\tau} \right) (\lambda + \mu_{fu}) - b_f \psi \phi_u \left(1 - \frac{A_u^0}{K_a} \right) e^{-\lambda\tau} = 0.$$

ここで, (2.1) を用いて平衡点 E_0 を成す正の成分 A_u^0, F_u^0, M_u^0 を, モデル (1.2) の係数により書き直すと

$$\begin{aligned} & \left(\lambda + (\mu_a + \psi) + \left(\frac{\phi_u b_f \psi}{\mu_{fu}} - (\mu_a + \psi) \right) e^{-\lambda\tau} \right) (\lambda + \mu_{fu}) \\ & - b_f \psi \phi_u e^{-\lambda\tau} + \mu_{fu} (\mu_a + \psi) e^{-\lambda\tau} = 0. \end{aligned} \quad (2.6)$$

(2.6) を展開して整理すると,

$$\lambda^2 + (\mu_a + \mu_{fu} + \psi + (\mu_a + \psi)(R_{0u} - 1)e^{-\lambda\tau})\lambda + (\mu_a + \psi)\mu_{fu} = 0. \quad (2.7)$$

定理 2.1 より, $\tau = 0$ の場合に E_0 が安定である, すなわち, (2.7) のすべての根の実部が負であることに注意する. 背理法により, ある $\tau = \tau^* > 0$ が存在して, (2.7) が $\lambda = i\omega$ ($\omega > 0$) の形の解を持つと仮定すると, 次の等式:

$$-\omega^2 + i(\mu_a + \mu_{fu} + \psi + (\mu_a + \psi)(R_{0u} - 1)e^{-i\omega\tau})\omega + (\mu_a + \psi)\mu_{fu} = 0,$$

すなわち,

$$-\omega^2 + (\mu_a + \psi)\mu_{fu} + i(\mu_a + \mu_{fu} + \psi + (\mu_a + \psi)(R_{0u} - 1)(\cos \omega\tau - i \sin \omega\tau))\omega = 0 \quad (2.8)$$

が成り立つ. (2.8) の左辺を実部と虚部に分けて書き表すと, 次のようになる.

$$\begin{aligned} & -\omega^2 + (\mu_a + \psi)\mu_{fu} + (\mu_a + \psi)(R_{0u} - 1)\omega \sin \omega\tau \\ & + i(\mu_a + \mu_{fu} + \psi + (\mu_a + \psi)(R_{0u} - 1)\cos \omega\tau)\omega = 0. \end{aligned} \quad (2.9)$$

(2.9) の実部と虚部を整理すると, 以下の等式を得る.

$$\begin{cases} (\mu_a + \psi)(R_{0u} - 1)\omega \sin \omega\tau = \omega^2 - (\mu_a + \psi)\mu_{fu}, \\ (\mu_a + \psi)(R_{0u} - 1)\omega \cos \omega\tau = -(\mu_a + \mu_{fu} + \psi)\omega. \end{cases} \quad (2.10)$$

(2.10) の両辺を 2 乗して, その和をとると,

$$(\mu_a + \psi)^2 (R_{0u} - 1)^2 \omega^2 = \omega^4 - 2(\mu_a + \psi)\mu_{fu}\omega^2 + (\mu_a + \psi)^2 \mu_{fu}^2 + (\mu_a + \mu_{fu} + \psi)^2 \omega^2. \quad (2.11)$$

(2.11) を, ω^2 に関する 2 次方程式に書き直すと

$$\omega^4 + (\mu_a + \psi)^2 \left(\frac{\mu_{fu}^2}{(\mu_a + \psi)^2} - (R_{0u}^2 - 2R_{0u}) \right) \omega^2 + (\mu_a + \psi)^2 \mu_{fu}^2 = 0. \quad (2.12)$$

しかし, (2.3) より,

$$\frac{\mu_{fu}^2}{(\mu_a + \psi)^2} - (R_{0u}^2 - 2R_{0u}) = 1 + \frac{\mu_{fu}^2}{(\mu_a + \psi)^2} - (R_{0u} - 1)^2 \geq 0$$

となり, (2.12) を満たす $\omega > 0$ は存在しない. よって, 任意の $\tau \geq 0$ に対して, 方程式 (2.7) のすべての根の実部が負である.

次に, $|B_{0\tau} - \lambda I| = 0$ は 1 つの負の根 $\lambda = -\mu_{mu}$ を持ち, 残りの根は次の等式を満たす.

$$(\lambda + \mu_a + \psi)(\lambda + \mu_{fw}) - b_f \psi v_w \phi_w \left(1 - \frac{A_u^0}{K_a}\right) e^{-\lambda \tau} = 0. \quad (2.13)$$

ここで, (2.1) を用いて平衡点 E_0 を成す正の成分 A_u^0 を書き直し, (2.13) を展開すると

$$\lambda^2 + (\mu_a + \mu_{fw} + \psi)\lambda + (\mu_a + \psi)\mu_{fw} - R_0^2(\mu_a + \psi)\mu_{fw}e^{-\lambda \tau} = 0. \quad (2.14)$$

先ほどの議論と同様に, ある $\tau = \tau^* > 0$ が存在して, (2.14) が $\lambda = i\omega$ ($\omega > 0$) の形の解を持つと仮定すると, 次の等式:

$$-\omega^2 + (\mu_a + \psi)\mu_{fw} - R_0^2(\mu_a + \psi)\mu_{fw}(\cos \omega \tau - i \sin \omega \tau) + i(\mu_a + \mu_{fw} + \psi)\omega = 0 \quad (2.15)$$

が成り立つ. (2.15) の実部と虚部を整理すると, 以下の等式を得る.

$$\begin{cases} R_0^2(\mu_a + \psi)\mu_{fw} \cos \omega \tau = \omega^2 - (\mu_a + \psi)\mu_{fw}, \\ R_0^2(\mu_a + \psi)\mu_{fw} \sin \omega \tau = -(\mu_a + \mu_{fw} + \psi)\omega. \end{cases} \quad (2.16)$$

(2.16) の両辺を二乗して, その和をとると

$$\omega^4 + (\mu_a^2 + \mu_{fw}^2 + \psi^2 + 2\mu_a\psi)\omega^2 + (\mu_a + \psi)^2\mu_{fw}^2(1 - R_0^4) = 0. \quad (2.17)$$

しかし, $R_0 < 1$ より, $1 - R_0^4 > 0$ となり, (2.17) を満たす $\omega > 0$ は存在しない.

以上より, 任意の $\tau \geq 0$ に対して, 元の特性方程式 (2.5) のすべての根の実部は負である. したがって, E_0 は漸近安定である. $\square$

定理 2.4 の証明. 平衡点 E_1 の安定性を調べるための特性方程式は以下の通りである.

$$|J_\tau(E_1) - \lambda I| = 0, \quad J_\tau(E_1) = \begin{pmatrix} A_{1\tau} & C_{1\tau} \\ O & B_{1\tau} \end{pmatrix}. \quad (2.18)$$

ただし,

$$A_{1\tau} = \begin{pmatrix} -(\mu_a + \psi) & 0 & 0 \\ b_f \psi & -\mu_{fu} & 0 \\ b_m \psi & 0 & -\mu_{mu} \end{pmatrix}, \quad C_{1\tau} = \begin{pmatrix} -\phi_w \frac{F_u^0}{K_a} e^{-\lambda \tau} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$B_{1\tau} = \begin{pmatrix} -(\mu_a + \psi) - \phi_w \frac{F_w^0}{K_a} e^{-\lambda \tau} & \phi_w (1 - \frac{A_u^0}{K_a}) e^{-\lambda \tau} & 0 \\ b_f \psi & -\mu_{fw} & 0 \\ b_m \psi & 0 & -\mu_{mw} \end{pmatrix}.$$

以降, $R_{0w} > 1$ より, $\lambda = 0$ は (2.18) の解でないことに注意する. まず, $|A_{1\tau} - \lambda I| = 0$ は 3 つの負の根 $\lambda = -(\mu_a + \psi), -\mu_{fw}, -\mu_{mw}$ を持つことがただちに分かる. 次に, $|B_{1\tau} - \lambda I| = 0$ は 1 つの負の根 $\lambda = -\mu_{mw}$ を持ち, 定理 2.3 の証明と同様の議論を用いることで, 残りの根は次の等式を満たす.

$$\begin{aligned} \lambda^2 + \left(\mu_a + \mu_{fw} + \psi + \left(\frac{b_f \psi \phi_w}{\mu_{fw}} - \mu_a - \psi \right) e^{-\lambda\tau} \right) \lambda + \mu_{fw}(\mu_a + \psi) \\ + b_f \psi \phi_w e^{-\lambda\tau} - 2(\mu_a + \psi)\mu_{fw} e^{-\lambda\tau} = 0. \end{aligned} \quad (2.19)$$

ここで, 定理 2.2 より, $\tau = 0$ の場合に E_1 が安定である, すなわち, (2.19) のすべての根の実部が負であることに注意する. 背理法により, ある $\tau = \tau^* > 0$ が存在して, (2.19) が $\lambda = i\omega$ ($\omega > 0$) の形の解を持つと仮定すると, 次の等式:

$$\begin{cases} \omega(\mu_a + \psi)(R_{0w} - 1) \sin \omega\tau + \mu_{fw}(\mu_a + \psi) + (\mu_a + \psi)\mu_{fw}(R_{0w} - 2) \cos \omega\tau = \omega^2, \\ (\mu_a + \psi)(R_{0w} - 1) \omega \cos \omega\tau - (\mu_a + \psi)(R_{0w} - 2)\mu_{fw} \sin \omega\tau = -\omega(\mu_a + \mu_{fw} + \psi) \end{cases} \quad (2.20)$$

が成り立つ. $a = \omega(\mu_a + \psi)(R_{0w} - 1), b = (\mu_a + \psi)(R_{0w} - 2)\mu_{fw}$ とおくと, (2.20) は

$$\begin{cases} a \sin \omega\tau + b \cos \omega\tau = \omega^2 - \mu_{fw}(\mu_a + \psi), \\ a \cos \omega\tau - b \sin \omega\tau = -\omega(\mu_a + \mu_{fw} + \psi) \end{cases} \quad (2.21)$$

と書き直される. (2.21) の両辺を二乗してその和をとると

$$a^2 + b^2 = (\omega^2 + (\mu_a + \psi)^2)(\omega^2 + \mu_{fw}^2). \quad (2.22)$$

また, $a^2 + b^2$ を計算すると

$$\begin{aligned} a^2 + b^2 &= (\mu_a + \psi)^2(R_{0w} - 1)^2\omega^2 + ((\mu_a + \psi)(R_{0w} - 1)\mu_{fw} - (\mu_a + \psi)\mu_{fw})^2 \\ &= (\mu_a + \psi)^2(R_{0w} - 1)^2(\omega^2 + \mu_{fw}^2) - 2\mu_{fw}^2(\mu_a + \psi)^2(R_{0w} - 1) + (\mu_a + \psi)^2\mu_{fw}^2. \end{aligned} \quad (2.23)$$

(2.22) および (2.23) より

$$\begin{aligned} &(\mu_a + \psi)^2(R_{0w} - 1)^2\omega^2 + (\mu_a + \psi)^2(R_{0w} - 1)^2\mu_{fw}^2 - 2\mu_{fw}^2(\mu_a + \psi)^2(R_{0w} - 1) \\ &= \omega^4 + ((\mu_a + \psi)^2 + \mu_{fw}^2)\omega^2. \end{aligned} \quad (2.24)$$

(2.24) を ω^2 に関する 2 次方程式に直すと

$$\begin{aligned} \omega^4 + (\mu_a + \psi)^2 \left(R_{0w}(2 - R_{0w}) + \frac{\mu_{fw}^2}{(\mu_a + \psi)^2} \right) \omega^2 \\ + (\mu_a + \psi)^2 \mu_{fw}^2 (1 - R_{0w})(R_{0w} - 3) = 0. \end{aligned} \quad (2.25)$$

しかし, $R_{0w} \leq \sqrt{1 + \left(\frac{\mu_{fw}}{\mu_a + \psi}\right)^2}$ ならば $R_{0w}(2 - R_{0w}) + \frac{\mu_{fw}^2}{(\mu_a + \psi)^2} \geq 0$ であり, $1 < R_{0w} \leq 3$ ならば $(1 - R_{0w})(R_{0w} - 3) \geq 0$ が成り立つ. そのため, (2.4) の下で, (2.25) を満たす $\omega > 0$ は存在しない.

以上より、任意の $\tau \geq 0$ に対して、元の特性方程式 (2.18) のすべての根の実部が負である。したがって、 E_1 は漸近安定である。□

定理 2.3 および定理 2.4 おける条件式 (2.3) および (2.4) にそれぞれ着目すると、 R_{0u} および R_{0w} が 1 に近ければ、 E_0 および E_1 はそれぞれ局所漸近安定であることを示している。遅れ τ の大きさによらない条件を得ることができたが、正の平衡点の安定性を求める過程などで、 τ に依存する安定性条件が得られるかどうかは、今後の課題としたい。

3 水生蚊の個体数に対する遅れの影響

第 2 節では、モデル (1.2) の 2 つの平衡点 E_0, E_1 が局所漸近安定であるための十分条件を導出した。いずれの条件も遅れ τ の大きさには依存しないが、 τ が大きくなるごとに、モデル (1.2) の解挙動の変化も調べたい。蚊が成長過程で新たにボルバキアを持つことはないため、水生蚊の個体数の変化を観察する。

3.1 ボルバキア非感染の蚊のみが生存する平衡点 E_0 が漸近安定である場合

モデル (1.2) のパラメータを以下のように設定する。

$$\begin{aligned}\phi_u &= 0.5, \phi_w = 0.4, \mu_a = 0.02, \mu_{fw} = 0.06, \mu_{mw} = 0.068, \\ b_f &= 0.5, \psi = 0.03, \mu_{fu} = 0.08, \mu_{mu} = 0.068, v_w = 0.8, v_u = 0.2.\end{aligned}$$

このとき、平衡点 $E_0 = (A_u^0, F_u^0, M_u^0, 0, 0, 0)$ の第 1 成分から第 3 成分までを計算すると

$$A_u^0 = 3675, F_u^0 = 689, M_u^0 = 810$$

となる。また、 $R_{0u} = 1.85, \alpha = 1.89, R_0 = 0.924$ となるので、定理 2.3 で与えた安定性条件 (2.3) が満たされる。よって、 E_0 は局所漸近安定である。次に、モデル (1.2) の初期関数を、以下のように定める。

$$\begin{aligned}A_u(\theta) &= 2000, A_w(\theta) = 100, F_u(\theta) = 4000, F_w(\theta) = 100, \\ M_u(\theta) &= 3000, M_w(\theta) = 100, -\theta \leq \theta \leq 0.\end{aligned}$$

遅れ τ が大きくなることによる、解の漸近挙動の変化を数値的に調べる。ボルバキアに感染していない水生蚊 A_u と感染している水生蚊 A_w の個体数変動は、次の図の通りである。縦軸は水生蚊の個体数 (単位：匹) を表し、横軸は時刻 (単位：日) を表す。

A_u および A_w は、平衡点 E_0 の成分に対応し、 A_u^0 および 0 にそれぞれ近づく。一方、遅れ τ を大きくすることにより、 A_u, A_w の最大個体数が、いずれも増えていることが分かる。このことから、 τ の大きさが、水生蚊の最大個体数を増やすはたらきを持つことが示唆される。そこで、ボルバキア非感染の蚊のみが生存する平衡点 E_0 ではなく、ボルバキアに感染した蚊のみが生存する平衡点 E_1 が漸近安定である条件の下でも、モデル (1.2) の解の挙動について調べることにする。

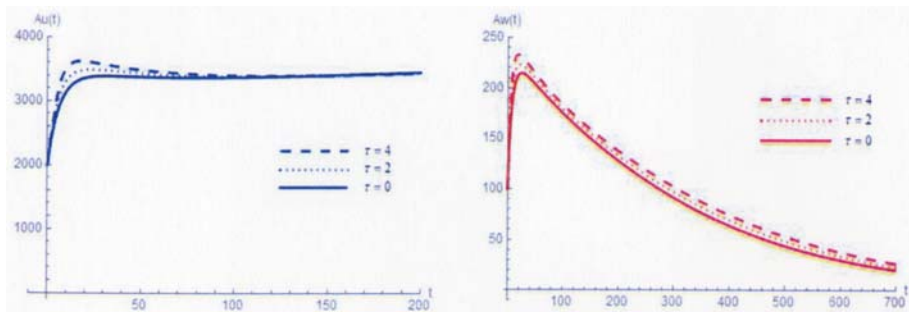


図 3.1: 水生蚊の個体数 $A_u(t), A_w(t)$ の時間変化 (左: $A_u(t)$, 右: $A_w(t)$)

3.2 ボルバキアに感染した蚊のみが生存する平衡点 E_1 が漸近安定である場合

モデル (1.2) のパラメータを以下のように設定する.

$$\begin{aligned} \phi_u &= 5, \phi_w = 0.4, \mu_a = 0.02, \mu_{fw} = 0.068, \mu_{mw} = 0.068, \\ b_f &= 0.5, \psi = 0.03, \mu_{fu} = 0.061, \mu_{mu} = 0.068, v_w = 1, v_u = 0. \end{aligned}$$

このとき, 平衡点 $E_1 = (0, 0, 0, F_w^0, M_w^0)$ の第 4 成分から第 6 成分までを計算すると

$$A_w^0 = 4000, F_w^0 = 882, M_w^0 = 882$$

となる. また, $R_{0w} = 2, \beta = 1.56$ となるので, 定理 2.4 の条件 (2.4) が満たされる. よって, E_1 は局所漸近安定である. 次に, モデル (1.2) の初期関数を, 以下のように定める.

$$\begin{aligned} A_u(\theta) &= 100, A_w(\theta) = 2000, F_u(\theta) = 100, F_w(\theta) = 4000, \\ M_u(\theta) &= 100, M_w(\theta) = 3000, -\tau \leq \theta \leq 0. \end{aligned}$$

ボルバキアに感染していない水生蚊 A_u と感染している水生蚊 A_w の個体数変動は, 次の図の通りである. 縦軸と横軸は図 3.1 と同じとする.

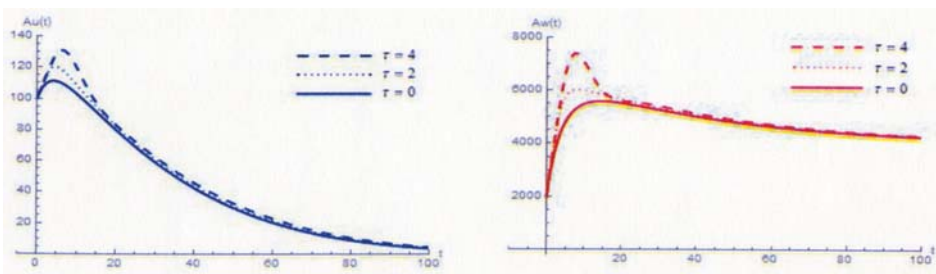


図 3.2: 水生蚊の個体数 $A_u(t), A_w(t)$ の時間変化 (左: $A_u(t)$, 右: $A_w(t)$)

遅れ τ が大きくなるにつれて, 3.1 節と同様に, A_u, A_w の最大個体数が増え, ピークを迎える日が遅れに比例して遅くなっている. このような現象が見られるのは, 卵の孵化に時

間がかかることで、ボルバキアに感染している水生蚊の最大個体数は環境収容定数 K_a を超えても増え続け、孵化が終わったときにちょうど最大個体数を迎えるためと考えられる。

4 結論と今後の課題

本論文では、Xue et al. [4] が紹介したモデルにおいて、卵が孵化してから水生蚊となるまでの時間を考慮した、時間遅れを持つモデル (1.2) を新たに立てた。また、モデル (1.2) の 3 つの平衡点のうち、ボルバキア非感染の蚊のみが生存する平衡点 E_0 とボルバキアに感染した蚊のみが生存する平衡点 E_1 が局所漸近安定であるための十分条件を導出した。また、遅れ τ がもたらすモデル (1.2) における水生蚊の挙動変化を数値実験により調べた。 τ を大きくすることにより、水生蚊の最大個体数が増え、ピークを迎える日が遅くなっている。よって、孵化時間 τ を測った上で、ボルバキアを持つ水生蚊の個体数がピークを迎える日とそのときの個体数を調べることで、ボルバキアを持つ水生蚊の捕獲日をうまく選び、効率よく量産する繁殖環境を整えば、ジカ熱の感染伝播がより最小限にとどまることが説明される。

本研究ではジカ熱の抑制に着目して話を進めてきたが、デング熱やチクングニア熱を含む他の蚊媒介感染症に対するボルバキアの効果に関しても、流行抑制に向けた定量的な研究が進められている。今後の課題として、水生蚊の出生項の見直しや感染潜伏期間を考慮することで、多くの蚊媒介感染症に対してボルバキアに感染した蚊のみが多く生存する環境を実現することの有用性を議論できるような、より実践的なモデリングを模索したい。

謝辞

研究集会「第 14 回 生物数学の理論とその応用」の責任者である関西学院大学の昌子浩登先生に深く感謝致します。また、本論文は平成 28 年度における金森匡俊氏の卒業研究に基づくものである。

参考文献

- [1] E. Callaway, Rio fights Zika with biggest release yet of bacteria-infected mosquitoes, *Nature* **539** (2016) 17-18.
- [2] H.L.C. Dutra, M.N. Rocha, F.B.S. Dias, S.B. Mansur, E.P. Caragata, L.A. Moreira, Wolbachia blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian aedes aegypti mosquitoes, *Cell* **19** (2016) 771-774.
- [3] E.J. Rubin, M.F. Greene, L.R. Baden, Zika Virus and Microcephaly, *The New England Journal of Medicine* **374** (2016) 984-985.
- [4] L. Xue, C.A. Manore, P. Thongsripong, M. Hyman, Two-sex mosquito model for the persistence of Wolbachia, *J. Biol. Dyn.* **11** (2017) 216-237.