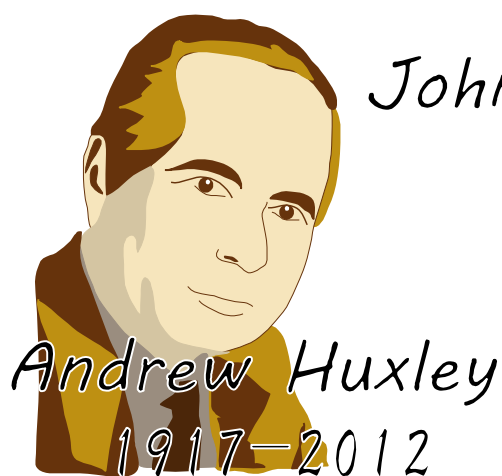
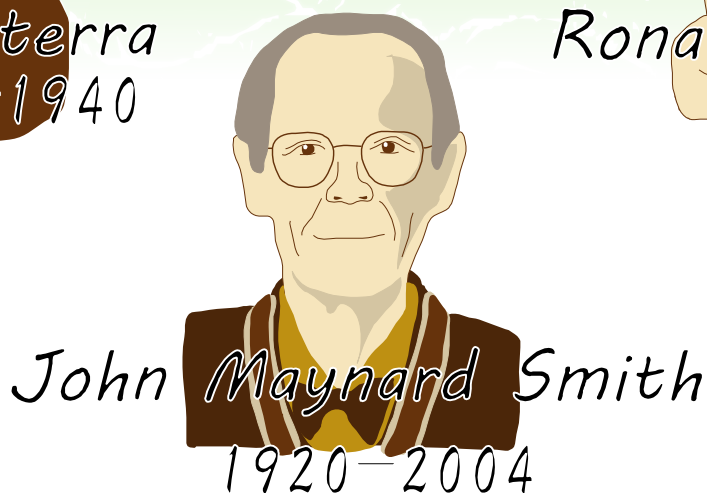




第27回 日本数理生物学会年会

JSMB 2017

場所：北海道大学工学部

フロンティア応用科学研究棟

日時：10月6日(金)～10月8日(日)

連絡先：JSMB2017office@gmail.com

目 次

大会開催のごあいさつ	1
大会スケジュール	2
会場案内図	3
発表要項	4
懇親会，大会参加費・懇親会費	5
ポスター賞，会場アクセス	6
Greetings from The Organizing Committee	7
Schedule	8
Map of The Venue	9
Instruction for Oral/Poster Presentation; Banquet Information	10
Access	11
2016 年度奨励賞受賞講演 <i>on 10/7 (Sat) 9:00–10:15 at Lecture Hall</i>	12
感染症伝播と肥満拡大の数理モデル	13
(受賞者：江島啓介)	
構造化感染症モデルの安定性解析	14
(受賞者：國谷紀良)	

シンポジウム要旨

10月6日（金）

- S01** 医学、獣医学における生物統計の実践 16
(主催者：大森亮介, 江島啓介) *at Seminar Room 2, 09:30–11:00*
- S02** Adaptive dynamics: future direction through foundation . . . 21
(主催者：大場拓慈) *at Seminar Room 1, 11:15–12:45*
- S03** えこえびモデルの発展とその応用 25
(主催者：立木佑弥) *at Seminar Room 2, 11:15–12:45*
- S04** 計算システム神経科学の新展開：感覚・記憶・運動・行動の
諸機能への数理的アプローチ 30
(主催者：舘野 高) *at Seminar Room 1, 15:15–16:45*
- S05** 国民病の数理モデル 35
(主催者：原 朱音) *at Seminar Room 2, 15:15–16:45*
- S06** 文化進化研究の各現場から 40
(主催者：関 元秀) *at Seminar Room 1, 17:00–18:30*
- S07** Complexity at the intersection between ecology and epi-
demiology 45
(主催者：Marko Jusup) *at Seminar Room 2, 17:00–18:30*

10月7日（土）

- S08** Lyapunov functional methods and its applications 50
(主催者：Yoichi Enatsu, Toshikazu Kuniya) *at Seminar Room 2, 10:15–11:45*
- S09** 生物データと数理解析・モデリング 55
(主催者：森下喜弘, 李 聖林) *at Seminar Room 1, 14:00–16:50*
- S10** New mathematical approaches for understanding of biolog-
ical phenomena 62
(主催者：栄伸一郎, 長山雅晴, 森田善久) *at Seminar Room 2, 14:00–15:30*
- S11** Modeling studies about viral infection dynamics within host 66
(主催者：Yusuke Kakizoe) *at Lecture Hall, 14:00–15:30*
- S12** Pattern formation problems with non-local effects 72
(主催者：栄伸一郎, 田中吉太郎) *at Seminar Room 2, 15:30–17:00*
- S13** Recent advances in modeling epidemiological dynamics us-
ing empirical data 76
(主催者：松山亮太, 西浦 博) *at Lecture Hall, 15:30–17:00*

10月8日(日)

- S14** 免疫学研究における理論的アプローチ 83
(主催者: 岩波翔也) *at Seminar Room 2, 9:00-10:30*
- S15** Deciphering the mechanisms of infectious disease transmission using multitudes of data 88
(主催者: 浅井雄介, 西浦 博) *at Seminar Room 2, 10:45-12:15*

口頭発表要旨

10月6日(金)

【ゲーム・進化】 *09:30-11:15 at Lecture Hall*

- O-01** ハオリムシ — 硫黄細菌共生系の進化・維持 (佐藤正都) 96
- O-02** ゲノムコンフリクトが引き起こす胚乳の倍数性と重複受精の進化 (内海 邑) 97
- O-03** 有害突然変異の淘汰圧のカースト間差の効果: 社会性昆虫の繁殖分業の進化的維持 (阿部真人) 98
- O-04** Eco-evolutionary feedback between size and strategy; alternative migratory tactics in salmonid (Horita, Junnosuke) 99
- O-05** 変動環境下における予測誤差を含む合理的な意思決定: 行動閾値の最適化モデル (勝又雄基) 100
- O-06** 資源分配ゲームにおける相互学習の力学系 (藤本悠雅) . 101
- O-07** Incorporation of structural sensitivity analysis into model of evolution (Uchinomiya, Kouki) 102

【生理・その他】 *09:30-10:45 at Seminar Room 1*

- O-08** トポグラフィックな神経軸索投射の走化性メカニズム (本田直樹) 103
- O-09** Universality of biological clocks and specificity in the regulatory network structures (Kurosawa, Gen) 104
- O-10** Predicting regulation of circadian clock by RNA methylation (Gibo, Shingo) 105
- O-11** “生きた化石”の形成プロセス (吉田勝彦) 106

O-12	古人類はどのように生きていたか？(中橋 渉)	107
【シミュレーション・医学1】 <i>11:15-12:45 at Lecture Hall</i>		
O-13	イモムシ型ロボットの振動子モデルへ体長の制約の付加による影響の考察(奥谷文徳)	108
O-14	シミュレーションによる納豆菌(<i>Bacillus subtilis</i> var. <i>natto</i>)コロニーのパターン形成(伊藤翔太)	109
O-15	染色体の形成と分離におけるコンデンシン機能のモデル(境祐二)	110
O-16	前がん病変に由来するがん再発数理モデルの解析(高木舜晟)	111
O-17	人工血管網形成の数理モデル(佐々木大貴)	112
O-18	The theoretical approach for pattern formations based on the convolution kernels in the networks systems (Tanaka, Toshitaro)	113
【応用数学系1】 <i>15:15-16:45 at Lecture Hall</i>		
O-19	ショウジョウバエの円筒細胞組織の捻転現象を理解するための三次元バーテックスダイナミクスモデル(須志田隆道)	114
O-20	生物集団における比率調整モデル(岩本真裕子)	115
O-21	Pattern selection in a biomechanical model for the growth of walled cells (Giraldi, Laetitia)	116
O-22	Mathematical modelling of synaptic plasticity and memory formation in the presence of epistemic parameter uncertainties (Kulasiri, Don)	117
O-23	差分積分方程式による非一様な2次元空間における侵入生物の分布拡大の解析(川崎廣吉)	118
O-24	微生物走流性の2次元流体モデル(石本健太)	119
【応用数学系2】 <i>17:00-18:30 at Lecture Hall</i>		
O-25	The analysis of stochastic Lotka–Volterra model in polluted environment (Li, Xining)	120
O-26	巡回対称性をもつ Lotka–Volterra 方程式のパーマネンス(今 隆助)	121

O-27	Symptotic behaviour of a class of resource competition biology species system by a fractional brownian motion (Zhang, Q.M.)	122
O-28	A mathematical model of multiple delayed feedback control system of the gut microbiota (Dong, Yueping)	123
O-29	Exponential stability of strong solution for a stochastic disturbance predator-prey system of three species with age-structure (Chen, Liyu)	124
O-30	Numerical solution of a fuzzy stochastic single-species age-structure model in a polluted environment (Zhao, Bingxin)	125

10 月 7 日 (土)

【病気】 *10:15–11:45 at Lecture Hall*

O-31	病原体を持ち込む外来種：侵入の数理解モデル (永田拳吾)	126
O-32	格子空間上の感染症モデルにおける基本再生産数について (佐藤一憲)	127
O-33	R_0 中心性によるネットワーク上の疫学動態解析 (佐々木顕)	128
O-34	病原体個体群動態を含む数理解モデリングによる SIR モデル (瀬野裕美)	129
O-35	人口転換の数理解モデル (稲葉 寿)	130
O-36	感染症流行の確率モデルアプローチ：オルターナティブな現実を考える (梯 正之)	131

【発生・細胞】 *10:15–11:45 at Seminar Room 1*

O-37	マウス初期胚心臓の螺旋ループ形成は細胞増殖の部域差に加えて分裂細胞のキラルな振る舞いを考えると説明できる (本多久夫)	132
O-38	多細胞系の 3 次元的な形態の多様性とそれを説明する細胞の力学の理論的な推定 (小山宏史)	133
O-39	Origin of cell diversity: Expected number of fixed points in Boolean networks (Mori, Fumito)	134
O-40	体節形成における遺伝子発現の同調の確率性による促進 (野添 光)	135

O-41	FGF と Wnt の協同による肺分岐のヒエラルキー構造形成 (今村 (滝川) 寿子)	136
O-42	細胞極性と細胞移動の数値モデル (秋山正和)	137

10 月 8 日 (日)

【生態 1】 *09:00–10:30 at Seminar Room 1*

O-43	The influence of time since introduction on the population growth of introduced species and effective management measures (Yokomizo, Hiroyuki)	138
O-44	2 重のランダムネスを含む最適生活史スケジュール問題 (大泉 嶺)	139
O-45	環境攪乱下での分散する子孫の数と大きさのトレードオフ (有子山俊平)	140
O-46	資源の取得単位と個体群動態モデル (穴澤正宏)	141
O-47	The reason why sexual reproduction has been maintained (Douge, Makoto)	142
O-48	なぜ双方向性転換は稀なのか — ホルモンのダイナミクスによる説明 (山口 幸)	143

【生態 2】 *10:45–12:15 at Seminar Room 1*

O-49	温度性決定をもたらす生理機構について (巖佐 庸)	144
O-50	アクアポニックスの収量予測のための数値モデル構築とその解析 (岩田繁英)	145
O-51	太陽光誘発クロロフィル蛍光による生態系光合成量の推定 (酒井佑禎)	146
O-52	ベイツ型擬態に関する ratio-dependent 群集動態モデルの安定性解析 (加藤颯人)	147
O-53	多様な生物群集は外来種の侵入に抵抗性が高いか? (難波利幸)	148
O-54	Space promotes the coexistence of species: effective medium approximation for rock-paper-scissors system (Tainaka, Kei-ichi)	149

【生態3】 14:15–15:45 at Seminar Room 1

O-55	大陸島嶼生態系の二次元格子中立モデル（長瀬久在） . . .	150
O-56	種間相互作用のある群集は中立に見えるか？（大槻 久） .	151
O-57	Mutual-aid game における協力の進化：評判ルールと集団 サイズの影響について（中丸麻由子）	152
O-58	自己組織化された参照ネットワークにおける参照の集中（伊 藤真利子）	153
O-59	Genealogies, ages, and frequencies of cultural traits: An application of the theory of duality（Kobayashi, Yutaka） .	154
O-60	3次元点群データを利用した作物群落のモニタリング（野 下浩司）	155

【医学2】 14:15–15:30 at Seminar Room 2

O-61	細胞内へのB型肝炎ウイルス侵入に関する数理モデル構築 と侵入阻害効果の推定（久留主達也）	156
O-62	宿主タンパク質APOBEC3Fと免疫応答により排反的に駆 動されるHIV-1の多様化と病態進行の数理モデル（伊藤悠介）	157
O-63	soluble DNAM-1 Dynamicsの解析による急性GVHDの発 症機序（五島祐樹）	158
O-64	臨床データから導く数理モデル研究：膵がん進展モデルを 例に（Haeno, Hiroshi）	159
O-65	異なる重力下での骨量変動予測（東別府真愛）	160

ポスター発表要旨

P-01	バッタ目昆虫の微孢子虫病の感染動態に関する数理モデル 研究（佐藤宏樹）	162
P-02	腸内細菌叢のデータ分析と数理モデルの構築に向けて（鈴 木憲幸）	163
P-03	Optimal control application in the antiretroviral treat- ment of HIV patients（Dansu, Emmanuel J.）	164
P-04	知人関係ネットワーク上のSIRモデル（毛利光希）	165

P-05	放射線適応応答に関する細胞内シグナリングの数理モデル 化（服部佑哉）	166
P-06	コウモリの障害物回避飛行時におけるセンシング戦略 — シミュレーションと自律ロボットによる検証 —（辻 拓実）	167
P-07	微生物の代替代謝経路の利用に関する理論的考察（中岡慎 治）	168
P-08	幹細胞の増殖と分化の数理モデリング（西村康平）	169
P-09	心肥大関連因子ネットワークのFeinberg理論を用いた解析 とその拡張（小松弘和）	170
P-10	免疫記憶と寛容の数理モデル（櫻井和弥）	171
P-11	Mechanism of scaling law formation in retina vasculature — modeling and experiment (Iizuka, Osamu)	172
P-12	細胞間力学的相互作用による異常細胞の排除（李 尚雨）	173
P-13	膵島細胞の傍分泌メカニズム解明を目指した膵 α および δ 細胞モデルの解析（伊藤亜以子）	174
P-14	イオン濃度を変数として含むヒト心房筋細胞モデルの分岐 解析に関する検討（猪師陸太郎）	175
P-15	ガイダンス分子による脳の境界形成の数理モデリング（加 藤 聖）	176
P-16	Possibilities of the differential energy in morphology (Kanazawa, Hirotaka)	177
P-17	Auxin-PIN1 相互制御による葉序パターンの空間的規則性 の制御（藤田浩徳）	178
P-18	木部道管パターンを生む数理モデルの解析（津川 暁）	179
P-19	上皮組織に折り畳み構造が形成されるメカニズムの数値的 検討（立尾 樹）	180
P-20	捕食者回避のための被食者の群れ行動ネットワークの進化 （三好星慧）	181
P-21	樹木様構造を用いた数理シミュレーション（野々山朋信）	182
P-22	捕食者と被食者の空間分布様式と相互作用スケールの違い が2種の個体群動態に与える影響（永田隼平）	183
P-23	穀物の種子生産体系を考慮した種子伝播性病害の疫学モデ ル（鈴木清樹）	184
P-24	Food-web complexity is stabilizing in the presence of habi- tat complexity (Kondoh, Michio)	185

P-25	状態空間モデルを用いたエゾシカ個体数のベイズ推定と予測 (木村友朗)	186
P-26	海藻群落回復の為に人的操作において適したスケールの模索 (青田智来)	187
P-27	一部の地域への不妊虫放飼は有効か? (池川雄亮)	188
P-28	On the front motion of a diffusive epidemic model with free boundary (Enatsu, Yoichi)	189
P-29	Mosquito model for Wolbachia infection with hatching delays (Enatsu, Yoichi)	190
P-30	Insights from Fisher's geometric model on the possibility of speciation under different environmental scenarios (Yamaguchi, Ryo)	191
P-31	重金属の複合影響 —見る物が違えば影響も違う (加茂将史)	192
P-32	細胞性粘菌の協力をもたらす二つの進化ゲーム (柴崎祥太)	193
P-33	個体群モデルにおける適応と非適応の進化 (鈴木崇規)	194
P-34	精細管における wavetrain パターン形成のモデリング (河村真理)	195
P-35	男性の家事育児の協力意欲による結婚意思決定モデル (森田麻暖)	196
P-36	Mathematical model to decrease number of smoker using optimal tax based control (Fajar, Rifaldy)	197
P-37	A mathematical model to generate fractal structure in skull suture (Naroda, Yuto)	198
P-38	空き家問題の数理モデルと最適政策: 空き家をどう減らせるか。(野間田匡顕)	199
P-39	空間非一様なロトカ-ボルテラ被食者捕食者拡散モデル (野田康矢)	200
P-40	整列を伴うラン・アンド・タンブル走化性の格子モデル (内田就也)	201
P-41	拡張 Douady・Couder モデルのパラメータ空間における葉序パターンの分布 (米倉崇晃)	202
P-42	不整地における触角を使ったムカデ歩行の数理モデル (藤井翔太)	203
P-43	曲率依存性を再現する曲面上のブラウン運動シミュレーション法の検討 (木村健治)	204

ランチョンセミナー要旨

10月8日（日）

第1回：数理生物学におけるキャリアパスについて 206

（主催者：岩見真吾，井上 浄／共催：株式会社リバネス） *at Foyer 2F, 12:30-14:00*

索引 207

第 27 回日本数理生物学会年会

平成 29 年 10 月 6 日（金）～ 8 日（日）

会場：北海道大学工学部 フロンティア応用科学研究棟

大会開催のごあいさつ

2017 年度の年会大会（日本数理生物学会大会 27 回大会）は、北海道地区・東北地区合同の主催で運営することになりました。会場としては、北海道大学内の会場を利用して開催いたします。7 年ぶりの北海道大会ですので多数のご参加をお待ちしています。

第 27 回日本数理生物学会大会委員長 高田壮則

大会実行委員会

北海道地区

高田壮則（北大・地球環境）、栄伸一郎（北大・理）、長山雅晴（北大・電子研究所）、舘野高（北大、情報科学）、山野辺貴信（北大・医）、秋山正和（北大・電子研究所）、大森亮介（北大・人獣感染症センター）、西浦博（北大・医）、Marko Jusup（北大・電子研究所）

東北地区

瀬野裕美（東北大・情報科学）、穴澤正宏（東北工業大・工）

大会事務局・お問い合わせ先

大会全般に関するご質問は、大会事務局までお尋ね下さい。

日本数理生物学会大会事務局

E-mail : JSMB2017office[atmark]gmail.com

1. 大会スケジュール

10月											食堂営業	
6日(金)	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	北大中央食堂	
レクチャーホール	ゲーム・進化		シミュレーション・医学1				応数系1		応数系2		11時-19時	
セミナー室1	生理・その他		S2 Adaptive dynamics				S4 計算神経科学		S6 文化進化		運営委員会	
セミナー室2	S1 医学、獣医学統計		S3 えこえび				S5 国民病		S7 Complexity		9時-19時	
ホワイエ2F	ポスター(奇数コアタイム)											
7日(土)	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	1830	北大中央食堂	
レクチャーホール	受賞講演		病気				S11 Viral infection		S13 Epi dynamics		懇親会	
セミナー室1			発生・細胞				S9 生物データと数理モデリング		総会		(会場は	
セミナー室2			S8 リャブノフ関数				S10 New approaches		S12 Pattern		Campus外)	
ホワイエ2F	ポスター(偶数コアタイム)											
8日(日)	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00					北大中央食堂
レクチャーホール											11時-15時	
セミナー室1	生態1		生態2				生態3				購買	
セミナー室2	S14 免疫学研究		S15 Deciphering				医学2				10時-16時	
ホワイエ2F	Luncheon seminar											

2. 会場案内図 工学部応用科学フロンティア棟
1 階



2 階



3. 発表要項

日本数理生物学会では、外国人参加者に配慮してスライド・ポスターの英語表記もしくは併記を推奨しています。是非ご協力ください。

3.1 企画シンポジウム

企画シンポジウムは、原則として主催者が責任をもって運営・進行していただきます。必要な備品はあらかじめ用意しておきますので適宜ご自由にお使いください。PC およびプロジェクターアダプターは主催者側でご用意願います。

3.2 一般口頭発表

発表時間は、講演・質疑応答も含めて15分です。発表はPCによるプロジェクターでのプレゼンテーションになります。PC およびプロジェクターアダプターは各講演者にご用意願います。

3.3 ポスター発表

ポスター発表には幅 86cm, 高さ 176cm のパネルを用意しますので、A0 サイズ (84cm×119cm) のサイズのポスターをご準備下さい。ポスター掲示期間は二日間です。奇数番号のコアタイムを10月6日(金) 13:00～15:00、偶数番号のコアタイムを7日(土) 12:00～14:00 に設定しています。ポスターは6日(金)10:00 から掲示が可能で、7日(土) 16:00 までに撤去して下さい。コアタイムの時間帯には、必ずポスターの前で説明をお願いします。

4. 懇親会

懇親会は10月7日(土)18時30分から、札幌駅近くの[サントリーズガーデン 昴-SORA](#)で行ないます(参加費 5,000 円)。本懇親会への参加をご希望の方は事前申し込みをお願いします(8月31日(木)締切)。



北海道札幌市中央区北5条西5丁目 JR 5・5ビル8F 011-232-3100

5. 大会参加費・懇親会費

大会参加費

会員	
7月15日まで	一般 6,000 円、学生 2,000 円
7月16日以降	一般 9,000 円、学生 3,000 円
非会員	
7月15日まで	一般 7,000 円、学生 2,000 円
7月16日以降	一般 10,000 円、学生 3,000 円
非会員(シンポジウム発表者)	
振込み時期を問わず	一般 6,000 円、学生 2,000 円

懇親会費(会員・非会員問わず) 5,000 円

6. ポスター賞

日本数理生物学会では、若手研究者を奨励するために、優秀なポスター発表に賞を贈ります。

7. 会場アクセス

会場地図



地下鉄南北線北12条駅から北13条門まで徒歩約4分、
そこからフロンティア応用科学研究棟まで徒歩10分程度です

北海道大学工学部フロンティア棟へのアクセスについてはこちらの URL もご参照ください。

<http://www.eng.hokudai.ac.jp/graduate/access/>

27th annual meeting of JSMB

The 2017 (27th) annual meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology

Date: October 6 (Fri.)- 8(Sun.), 2017

Venue: [Frontier Research in Applied Sciences Building, Hokkaido University\(Map\)](#)

This annual meeting is organized by the cooperation of the members in Hokkaido University and Tohoku University. The meeting is held in the campus of Hokkaido university, which is located in Sapporo city on the most northern island in Japan. The population size of Sapporo is about two millions and the climate is very mild and cool on that season. Seven years have passed since the annual meeting was held in Hokkaido. We hope many people attend this meeting and enjoy active and productive discussion. Thank you.

Organizing committee of 27th annual meeting of JSMB

Takenori Takada

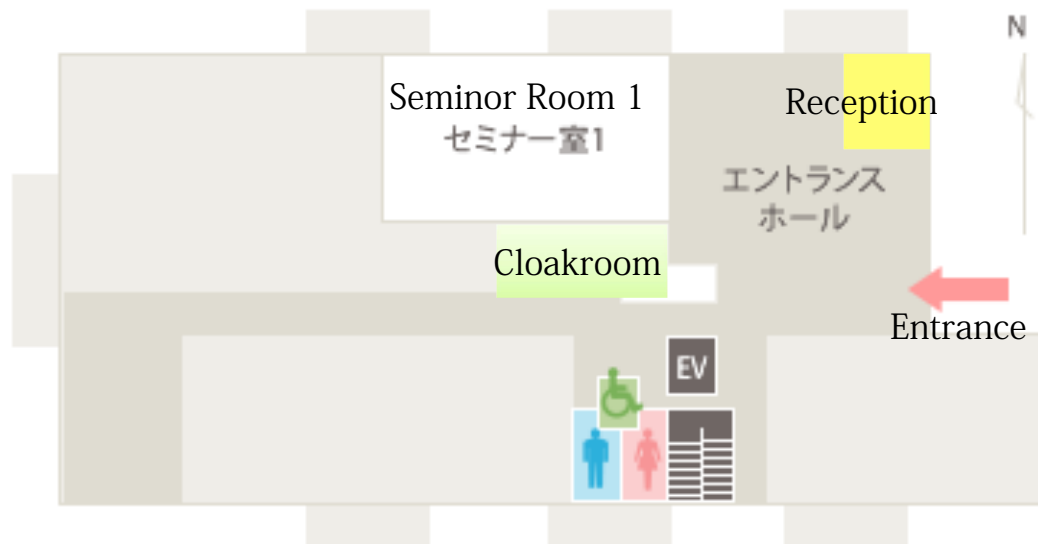
If you have any questions, please contact JSMB2017office[AT]gmail.com.

1. Schedule

October										Central COOP		
6th (Fri.)	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	Cafeteria	
Lecture hall	Game, Evolution		Simulation, Med1					Applied math 1		Applied math 2		11:00-19:00
Seminarroom 1	Physiology, Others		S2 Adaptive dynamics					S4 計算神経科学		S6 文化進化		Shop
Seminarroom 2	S1 医学、獣医学統計		S3 えこえび					S5 国民病		S7 Complexity		9:00 -19:00
Foyer 2F					Poster session (Odd number)							
7th (Sat.)	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	1830	Cafeteria	
Lecture hall	Award lecture		Epidemics					S11 Viral infection		S13 Epi dynamics		11:00-19:00
Seminarroom 1			Development, Cell					S9 生物データと数理モデリング		General meeting		Shop
Seminarroom 2			S8 リャプノフ関数					S10 New approaches		S12 Pattern		9:00 -19:00
Foyer 2F				Poseter session (Even number)							(Outside campus)	
8th (Sun.)	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00					Ccafeteria
Lecture hall											11:00-15:00	
Seminarroom 1	Ecology 1		Ecology 2					Ecology 3				Shop
Seminarroom 2	S14 免疫学研究		S15 Deciphering					Med2				10:00-16:00
Foyer 2F				Luncheon seminar								

2. Map of the venue

First floor



Second floor



3. Instructions for Oral / Poster presentation

3.1 Oral presentation

Plenary speakers will be given 15 minutes for their presentation including Q&A time. Speakers are required to prepare their own computers for presentation.

3.2 Poster presentation

Each poster is numbered, and put your poster to the designated place (the same number board). Posters will be able to put from 10:00 on 6th, and should be removed by 16:00 on 7th. Please make sure your poster to fit the size; 84 cm wide by 119 cm tall or smaller.

The core time of poster sessions is as follows. Please stand in front of your poster during the core time.

Odd-numbered: October 6th 13:00-15:00

Even-numbered: October 7th 12:00-14:00

4. Banquet Information

Date: 7th Oct 2017, 18:30-

Venue: Suntory's Garden -SORA

Web for the venue (in Japanese): <http://www.comsen.jp/sora/>



Fee: 5,000 yen

JR55 SAPPORO bldg. 8F, North5 West5, Kita-ku, Sapporo. Tel: 011-232-3100

5. Access



Get off at Kita 12-jo Station, through Kita 13-jo gate, you can enter Hokkaido University and you will get to Frontier Research building in about 14 minutes. From Sapporo Station on foot, you will take approximately 20 minutes.

＊ ＊ 2016 年度奨励賞受賞講演 ＊ ＊

- ◆ 江島啓介 Keisuke Ejima (東京大学生産技術研究所)

感染症伝播と肥満拡大の数理モデル

Mathematical Models for Infectious Diseases and Obesity Contagion

- ◆ 國谷紀良 Toshikazu Kuniya (神戸大学大学院システム情報学研究科)

構造化感染症モデルの安定性解析

Stability analysis of structured epidemic models

感染症伝播と肥満拡大の数理モデル Mathematical Models for Infectious Diseases and Obesity Contagion

江島啓介^{1,2}
Keisuke Ejima^{1,2}

¹東京大学生産技術研究所, ²Office of Energetics, The University of Alabama at Birmingham

ejimak@uab.edu, http://www.soph.uab.edu/energetics/personnel/keisuke_ejima

KermackとMackendricの研究に端を発する感染症の数理モデル¹は100年近くを経てもなお、派生モデルを含めたモデルの解析や実際のデータ分析に使われている。例えばモデルの解析では、ある感染症が人口内に進入しepidemicを起こすことが出来るのかを基本再生産数(R_0)の導出を通じて定性的に議論したり、進入した際に人口内にendemicな状態とどまることが出来るかを安定性解析の技術を用いて議論する。また、データの分析では実際の R_0 を推定し、最終規模方程式(final size equation)から最終的に人口内で感染する人の数を予測することができたりと、数学としての面白さのみならず、公衆衛生的にも重要な役割を担っている。

私はこれまで、どちらかというともデルの解析というよりは疫学データの分析ツールとしての感染症のモデルに着目し研究を進めてきた。さらに、この10年で肥満をはじめとする生活習慣病も伝播する現象として捉えることが出来ることがわかってきており、現在私はモデルの応用先として肥満疫学に注目している。本稿では、これまでの研究の一例として(1)数理モデルと観察データを組み合わせた麻疹のワクチン効果推定研究²と、現在の主要な研究のひとつである(2)肥満拡大モデルの一部を紹介する。

1. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics--I. 1927. *Bulletin of mathematical biology*. 1991;53(1-2):33-55.
2. Ejima K, Omori R, Aihara K, Nishiura H. Real-time investigation of measles epidemics with estimate of vaccine efficacy. *Int J Biol Sci*. 2012;8(5):620-629.

構造化感染症モデルの安定性解析 Stability analysis of structured epidemic models

國谷紀良
Toshikazu Kuniya

神戸大学大学院システム情報学研究科

tkuniya@port.kobe-u.ac.jp, <https://sites.google.com/site/toshikazukuniya/>

性別や年齢、位置などの個体ごとの異質性を考慮できる構造化感染症モデルは、一般の自然数 n 個の常微分方程式や、偏微分方程式のシステムで表現され、それらの安定性解析は従来困難であった。しかし近年の研究 [1,2] により、基本的な構造化感染症モデルに対する適切な Lyapunov 関数が考案されると、より多様な構造化感染症モデルの安定性解析が行われるようになった。本講演では、空間構造化多集団SIS感染症モデル [3]、年齢構造化多集団SIR感染症モデル [4,5]、空間構造化SIR感染症モデル [6] に対し、近年得られた安定性解析の結果を紹介する。具体的に、有名な疫学的閾値である基本再生産数 R_0 と、感染症の定着あるいは根絶を意味する各平衡解の大域的漸近安定性の関係に関する解析結果を紹介する。

The stability analysis of structured epidemic models, which enable us to consider the heterogeneity (sex, age, position etc.) of each individual, had been difficult in the past decades. In recent studies [1,2], suitable Lyapunov functions for some structured epidemic models were developed. After that, their analytical methods have been applied to the analysis of various structured epidemic models. In this talk, I introduce recent results on the stability analysis for a space-structured multigroup SIS epidemic model [3], an age-structured multigroup SIR epidemic model [4,5] and a space-structured SIR epidemic model [6]. Specifically, I talk about the relation between the well-known epidemiological threshold value R_0 and the global asymptotic stability of each equilibria.

References

- [1] H. Guo, M.Y. Li, Z. Shuai, *Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models*, Canad. Appl. Math. Quart. **14** (2006) 259-284.
- [2] P. Magal, C.C. McCluskey, G.F. Webb, *Lyapunov functional and global asymptotic stability for an infection-age model*, Appl. Anal. **89** (2010) 1109-1140.
- [3] T. Kuniya, Y. Muroya, *Global stability of a multi-group SIS epidemic model for population migration*, Disc. Cont. Dyn. Syst. Series B, **19** (2014) 1105-1118.
- [4] T. Kuniya, *Global stability analysis with a discretization approach for an age-structured multigroup SIR epidemic model*, Nonlinear Anal. RWA **12** (2011) 2640-2655.
- [5] T. Kuniya, J. Wang, H. Inaba, *A multi-group SIR epidemic model with age structure*, Disc. Cont. Dyn. Syst. Series B **21** (2016) 3515-3550.
- [6] T. Kuniya, J. Wang, *Lyapunov functions and global stability for a spatially diffusive SIR epidemic model*, Appl. Anal. **96** (2017) 1935-1960.

シンポジウム要旨

Abstract of Symposium

S1 医学、獣医学における生物統計の実践

主催者：大森亮介¹，江島啓介²

¹ 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター ² Office of Energetics, School of Public Health,

The University of Alabama at Birmingham

企画趣旨：この10年程度の間にゲノムデータをはじめとする生物学的・生態学的データ，ヒトの臨床データをはじめとする医学的データが膨大に得られるようになってきた．これに伴い，数理生物学におけるモデルの理論・解析的側面だけでなく，モデルによるデータ解析的側面にも注目が集まっている．また，医療統計学や生物統計学と数理生物学は別々の学問として発展してきている様に見受けられるが，このような現状から両学問間の境界は薄れは始めている．

本シンポジウムでは，特に獣医学、医学領域のデータ解析の際に実際に用いられている数理を最新の研究を交えながら紹介する．データドリブンで進んできた医療統計学、生物統計学と，理論先行で進んできた数理生物学の互いの強みを融合し活性化することに繋げたい．

講演者

阿部貴志(新潟大)：ゲノムデータからの効率的な知識発見に向けた一括学習型自己組織化マップの活用

佐藤俊哉(京都大)：医療統計家の研究、業務、教育

蒔田浩平(酪農学園大)：獣疫学によるOne Health、Ecohealthの推進

茅野光範(帯広畜産大)：医学・獣医学における統計の利用

ゲノムデータからの効率的な知識発見に向けた一括学習型自己組織化マップの活用

Batch-Learning Self-Organizing Map for efficient knowledge discovery from big sequence data阿部貴志¹Takashi Abe¹¹新潟大学大学院自然科学研究科/工学部情報工学科takaabe@ie.niigata-u.ac.jp, <http://bioinfo.ie.niigata-u.ac.jp>

大量に蓄積している広範囲の生物種のゲノム塩基配列から、生物種間の類似関係に基づき、生物種ごとの特徴を明らかにすることは、遺伝学や進化生物学の重要な課題である。

我々は、記憶やその想起の機構を研究するために開発された教師なしニューラルネットワークの自己組織化マップ (Self-Organizing Map, SOM) に着目した。記憶やその想起は、複雑な情報の処理を効率的に行っている典型例であり、SOM は大量で複雑な情報について、似た情報を自ずと集める (自己組織化する) ことを計算機上で実現させた。SOM は記憶機構の情報学的な研究を目的に開発されたが、応用性の高い方法として知られるようになった。工学・経済学・言語学のような大量で複雑な情報を解析する分野で普及してきたが、塩基配列の解析には殆ど用いられずにきた。長い計算時間を必要とし、得られた解析結果がデータの入力順に依存する問題があった。記憶の場合には、情報の入力順序に依存することに意味がある。一方、ゲノム配列の場合には、同じゲノムセットならばどのグループが解析しても同質の解析結果を得ることが重要である。

我々は、『学習過程時にデータの入力順序に依存しないようにする』という新しい特徴を導入した一括学習型自己組織化マップ (Batch-Learning SOM, BLSOM) を開発し、ゲノム配列解析に適応してきた [1, 2]。さらに、並列化が容易に可能となり、地球シミュレータのようなスーパーコンピュータを活用した大規模解析が可能となり [3]、予想を遥かに超える有用性が示されている。例えば、多種類の生物種の断片的なゲノム配列 (例えば5 kb) だけが与えられたのでは、どの生物種由来の配列なのかを識別することは不可能に思える。しかし、各々のゲノム配列にはオリゴヌクレオチドの出現頻度に関する個性が内在しており、BLSOMがその個性を識別して、一切の付加情報がなくても断片配列を生物種ごとにクラスタ化が可能なことを見出した [2]。ゲノム配列上には、断片配列であっても生物種を特徴づけるサイン (genome signature) が内在しており、BLSOMがそのゲノム配列の個性を見分けている。これまで、比較ゲノムによる種固有な特徴の解明 [4]、連続塩基組成に基づく生物種固有なシグナル配列の探索法 [5]、環境中の微生物叢より取得されたメタゲノム配列に対する系統推定法 [6]、水平伝播遺伝子の検出法 [7]、たんぱく質アミノ酸配列の連続アミノ酸組成に着目したたんぱく質機能推定法などへの様々なゲノム配列解析 [8] などへの応用を行っている。その成果も含めて、大規模ゲノムデータからの効率的な知識発見に向けた情報学的解析の活用について議論したい。

Reference

1. Kanaya et al., Gene, 276, 89-99, 2001.
2. Abe et al., Genome Res., 13, 693-702, 2003.
3. Abe et al., J. Earth Sim., 6, 17-23, 2006.
4. Iwasaki et al., DNA Res., 18, 125-136, 2011
5. Iwasaki et al., Chromosome Res., 21, 461-474, 2013.
6. Nakao et al., ISME J., 7, 1003-1015, 2013.
7. Nakao et al., BioMed Intl. Res., 2016, 3164624, 2016.
8. Abe et al., DNA Res., 16, 287-298, 2009.

医療統計家の研究、業務、教育 Research, practice, and education in biostatistics

佐藤俊哉¹
Tosiya Sato¹

¹京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学

sato.tosiya.4e@kyoto-u.ac.jp, <http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/>

1. 医療統計学とは?

Biostatisticsは19世紀に生物学、農学の領域で発展し、当時はbiometrics（生物測定学、計量生物学）と呼ばれていました。現在でもわたしたちの所属する学会は日本計量生物学会、国際学会は International Biometric Society (IBS) という名称です。（ちなみにIBSの初代会長はR.A. Fisherです。）その後医学の領域でさらなる発展を遂げ、現在では疫学、公衆衛生学、臨床研究になくてはならない領域となっています。Biostatisticsには定訳がなく、立場や主義によって医療統計学、医学統計学、臨床統計学、生物統計学、バイオ統計学と現在でもさまざまな訳が用いられています。

2. 医療統計家の研究と業務

疫学研究、臨床研究では「大気汚染は呼吸器疾患の原因か」、「この医薬品はがん患者の寿命を延ばせるか」といった因果関係を調べたい研究が多く、わたしも統計的因果推論とよばれる領域を研究テーマの一つとしています。統計的因果推論では治療のランダム割り付けにもとづく因果モデルを、いかにランダム化されていない研究に適用するかが鍵になります。チャレンジングな領域ですが、幸い1990年ごろから方法論が格段に進歩し、因果グラフ、反事実因果モデルなどによって、因果推論を行うために必要な仮定が明らかになってきました。今では傾向スコアや操作変数法といった因果推論の方法が統計ソフトで実施できるようになり、また逆確率による重み付け（Inverse Probability Weighting）解析により標本調査、因果推論、欠測データ解析の方法論が統一的に論じられることがわかりました。

もうひとつのテーマは、医療統計学の方法論を活かして、疫学・臨床の専門家との共同研究を実施することです。共同研究では研究と業務を明確に切りわけるとは難しいのですが、研究計画の立案・論文文化のところは研究、データ解析のところは実務、といった関係となるでしょうか。これまで、国立環境研究所などと自動車排出ガスと呼吸器疾患との関連を調べた環境省「そらプロジェクト」(<http://www.env.go.jp/chemi/sora/>)、環境化学物質への曝露と子供の成長発達との関連を調べる「エコチル調査」(<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>)を実施していますし、肝胆膵領域のがん研究グループとがんの臨床試験を実施しています。

3. 医療統計家の教育

2016年10月から日本医療研究開発機構による「生物統計家育成支援事業」がはじまり、京都大学と東京大学が全国の2拠点に選ばれました。（http://www.amed.go.jp/news/release_20161004.html）京都大学では、医学研究科に臨床統計学講座を新設し、医療統計学と共同で専門職大学院の特別コース「臨床統計家育成コース」にて毎年10名の臨床統計家（clinical biostatistician）を育成します。臨床統計家は、臨床試験に関する統計業務の専門家であり、大学院では統計学基礎、臨床統計、医学、疫学、倫理、医薬品開発・安全対策、コミュニケーションなどを学び、京都大学医学部附属病院と国立循環器病研究センターで実際の臨床試験に関わりながら研修を行います。大学院生の受け入れは2018年4月からですが、いまはその準備のためのカリキュラム作り、新たに開講する講義のコンテンツ作りに追われる毎日です。みなさんのところに、医療系データサイエンスや臨床試験に興味がある学生さんがいましたらぜひ紹介をお願いします。

獣医疫学による One Health、Ecohealth の推進

蒔田浩平

酪農学園大学 獣医学群獣医学類 獣医疫学 准教授

2016 年 11 月 11 日、福岡県にて世界獣医師会・世界医師会の合同国際会議が開催され、One Health（一つの健康）に向けて両者が共に努力する「福岡宣言」が採択された。

獣医疫学は人および動物集団における疾病あるいは問題事象の分布と発生原因を理解しようとする学問体系である。扱う集団は、動物のみという場合もあるが、動物と人との関係であれば両者が対象となる。One Health はよく人獣共通感染症に関して医学と獣医学の連携という切り口で議論されてきた。人獣共通感染症は人と脊椎動物との間で共通な感染症であり、薬剤耐性菌や高病原性鳥インフルエンザ、狂犬病といった重要な疾病が多く含まれる。近年では人の健康に関して、医学と獣医学に加え、環境学も含めて分野横断的に議論されている。つまり人・動物・環境の望ましいあり方について考える One Health には、獣医疫学は重要なツールとなる。

一方具体的な対策の立案、推進に当たり重要となってくるのは、費用対効果、対象集団における対策の受容性、社会学的・心理学的影響、およびセクター間・産官学間・中央と地域などのコミュニケーションである。Ecohealth は生態システムの中での人類という見方に加え、このような分野間に加え異なるレベルでの連携（trans-disciplinarity）を目指す考え方である。

One Health や Ecohealth のような包含的捉え方には、実は事象の定量化が不可欠である。何故ならば、複雑な系に関する多くのステークホルダーを巻き込んだ意思決定には、客観的尺度が必要だからである。

本講演では、One Health、Ecohealth の実践のためにこれまで取り組んできた人・動物における疾病の分布、リスク因子の特定、リスク低減方法の定量的検討、疾病制御に関連した人の価値観、ストレスなど心理面の定量化とそこに影響を与える因子に関する研究などについて情報提供する。実例を知っていただくことで、今後獣医疫学と数理生物学との連携とその発展の可能性について考えるきっかけとなれば幸いである。

医学・獣医学における統計の利用 An application of statistics in medicine and veterinary medicine

茅野光範

Mitsunori Kayano

帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター

kayano@obihiro.ac.jp, <http://www.obihiro.ac.jp/~kayano/>

医学や獣医学だけでなく、様々な分野で統計が用いられている。医学や獣医学においては、とりわけ、膨大な数の個体のデータを扱う機会が増えているようであり、今後も統計の重要性は増すであろう。本発表では、医学や獣医学における統計の利用のうち、発表者らによる乳牛の疾病についての事例を紹介する予定である。この事例を、本セッションの趣旨である、統計モデルと数理モデルの融合へ向けた議論の材料としたい。

S2 Adaptive dynamics: future direction through foundation

主催者：大場拓慈（京都大）

企画趣旨：Adaptive Dynamics は、いわば evolutionary game theory の dynamical 版に population dynamics の視点を加えた理論として 1990 年代後半から大きな発展を遂げてきた。最近では、突然変異の発生を記述する確率過程と population dynamics を記述する力学系を融合した確率微分方程式の解析など高度な数学の応用も試みられている。しかしながら、"invasion-implies-substitution" principle の定式化、進化的な人口動態のモデル化において生じうる inconsistency の問題、個体ベースシミュレーションにおける形質分布の時間発展と Replicator-Mutator 方程式の関係性など、その基礎的な部分の整備にも不完全なところが残っている。さらに既存の概念の数学的な基礎づけにとどまらず、形質空間の構造が進化的多様性に与える影響の評価といった新たな問題への理論的アプローチも盛んになされている。本シンポジウムでは Adaptive Dynamics の基礎についての最近の成果を概観するとともに、問題提起を行うことを目的とする

講演者

大場拓慈（京都大）「Fitness generating functionと進化的人口動態の consistency」

若野友一郎（明治大）「個体ベースシミュレーションの極限としての Replicator-Mutator方程式の導出」

佐々木顕（総研大）「Adaptive Dynamicsの最近の発展について」

Fitness generating function と進化的人口動態の consistency

Fitness generating function and biological consistency of evolutionary demographic model

大場拓慈¹, 木上淳²
Takuji Oba¹ and Jun Kigami²¹ 京都大学大学院情報学研究科, ² 京都大学大学院情報学研究科

oba.takuji.72s@st.kyoto-u.ac.jp

Adaptive dynamics (AD) は生物の表現型形質の適応進化プロセスを数学的に記述するために Metz et al. [3] らによって体系立てられた数理モデルであり、大きく分けて

(MUT): 表現型形質についてのランダムな変異を記述する確率過程 (突然変異)

(COM): 野生型と突然変異型の間の競争を記述する、適応形質値をパラメータとして含む決定論的な力学系 (進化的な人口動態)

の二つの要素からなる。(MUT) による突然変異型のランダムな発生と、(COM) による種内競争の安定化を繰り返すことで、表現型形質値の進化動態を記述するのが AD の大まかな枠組みである。ここで、(COM) の人口動態における野生型が全体を占めている状態に対応する平衡点の局所安定性を表す指数 (侵入適応度) を進化動態における適応度として扱うことで、人口動態の要素が進化動態に組み込まれている。しかし侵入適応度がこの進化動態の適応度として機能するということは、数学的には一点の局所安定性がその力学系の大域的な挙動を導くことに対応しており、非自明な主張である。Dercole & Rinaldi [2] はこの主張の一つを “invasion implies substitution” と呼び、**fitness generating function (G 関数)** の存在下において成立することを証明した。

さて、進化的な人口動態を記述する方程式はある種の consistency を満たす必要がある。すなわち、2 型集団の持つ 2 つの形質値が一致するとき、この集団は本質的に 1 型集団としての人口動態に従う、というものである。G 関数とは、この consistency を全て満たすような方程式を記述するために Brown & Vincent [1] によって導入された概念であり、現存している形質値を持つ各個体群の一個体あたりの成長率を生成する。

本講演では、Brown & Vincent [1] による G 関数の定義を述べ、“invasion implies substitution” に代表される人口動態における局所安定性によって決定される進化動態に関する研究において、G 関数が果たしてきた役割を概観する。次に、“G 関数の存在” という implicit な条件の explicit な特徴づけに関する講演者の過去の結果 [4] を紹介する。

進化的な人口動態はしばしば consistency を欠いた形で発表されている。しかし consistency を欠いたモデルでは生物学的な尤もらしさに欠けるというだけでなく、侵入適応度に影響を与えるために進化動態の解析や数値シミュレーションの尤もらしさに悪影響を与えることになりうる。講演の最後には、今後の展望として、進化的人口動態としての consistency を欠いた数理モデルと、G 関数を用いた consistency の評価方法、そして既に提案されているいくつかの解決策を紹介する。

References

- [1] J.S. Brown and T.L. Vincent. A theory for the evolutionary game. *Theoretical Population Biology*, 31(1):140 – 166, 1987.
- [2] F. Dercole and S. Rinaldi. *Analysis of evolutionary processes*. Princeton Series in Theoretical and Computational Biology. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 2008.
- [3] J.A.J. Metz, S.A.H. Geritz, G. Meszéna, F.J.A. Jacobs, and J.S. van Heerwaarden. Adaptive dynamics, a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction. In SJ van Strien and SM Verduyn Lunel, editors, *Stochastic and spatial structures of dynamical systems*, pages 183–231. North Holland, Amsterdam, 1995.
- [4] T. Oba and J. Kigami. Why does invasion imply substitution? - beyond the paradigm of invasion fitness -. Preprint, 2017.

個体ベースシミュレーションの極限としての Replicator-Mutator 方程式の導出

Derivation of replicator-mutator equation as a limit of individual-based simulations

若野友一郎¹, 舟木直久²³, 横山聡²³

Joe Yuichiro Wakano¹, Tadahisa Funaki²³ and Satoshi Yokoyama²³

¹ 明治大学総合数理学部, ² 東京大学大学院数理科学研究科, ³ 早稲田大学理工学術院

joe@meiji.ac.jp, <http://joewakano.sakura.ne.jp/research/>

Adaptive Dynamics (AD) の各概念の背景にあるのは、各個体が量的形質値をもち、個体間のゲーム的相互作用によって生まれる自然選択によって個体が増殖と死亡を繰り返しながら、同時に突然変異個体の侵入を繰り返しながら、量的形質値の分布が変化していく個体ベースシミュレーションである。実際に AD の計算を確認するため、このようなシミュレーションがよく行われている。シミュレーションでは個体数は有限であって、揺らぎの影響を無視できない。一方で、AD の基礎である canonical equation (平均形質値の発展方程式) や evolutionary branching point (進化的分岐; 形質分布が自発的に二山に分裂する条件) などは、決定論的な予測となっている (平均形質値の軌道も、シミュレーションの乱数によって揺らぎがある事に注意)。Replicator-Mutator 方程式は決定論的な分布の発展方程式であり、連続形質連続時間軸上の偏微分方程式で表されている。Replicator-Mutator 方程式を出発点にとれば、AD の各種予測は自然と導くことができる。Replicator-Mutator 方程式は、個体数が十分大きい場合のシミュレーション結果を近似すると考えられている一方で、個体数が有限の場合には進化的分岐が起きる条件に個体数が関わってくることも知られている。以上のことから、シミュレーションにおける形質分布の時間発展は、どのような条件において、Replicator-Mutator 方程式における形質分布の時間発展の解で近似できるかを明らかにすることは、AD の基礎付けを与える重要な課題である。

進化のシミュレーションは通常マルコフ連鎖である。AD のシミュレーションで用いられるマルコフ連鎖の種類としては、分枝過程 (個体数も変動) や、集団遺伝学で古典的に使われてきた Moran 過程、Wright – Fisher 過程 (個体数は一定) などがある。本発表では、 n 人ゲームを含む Wright – Fisher 過程に着目し、適切なスケールングリミットの元では、その振る舞いは Replicator-Mutator 方程式の解でほぼ完全に記述できることを示した最近の研究結果を紹介する。具体的にはこのスケールングリミットは、個体数を M 、自然選択の強さを a_M 、Wright – Fisher 過程における 1 タイムステップを Replicator-Mutator 方程式の時間単位として t_M 、とすると、個体数 M を無限大に飛ばすとき、ある定数 a が存在して、

$$a_M \rightarrow 0, \frac{a_M}{t_M} \rightarrow a, t_M M \rightarrow \infty$$

で与えられる。ほぼ完全に記述できるとは、シミュレーションでの個体 i の形質値を確率変数 $Y_i^M(t/t_M)$ とするとき、その任意の統計量 (平均、分散など) の値は、上の極限のもとで、対応する Replicator-Mutator 方程式の解から得られる値に収束するという意味である。

発表では、用いたマルコフ連鎖のクラスと、そこから作られる Replicator-Mutator 方程式 (これは AD の研究者が従来自然に用いてきたものと同一)、そこで成り立つ定理を紹介する。数学的詳細にはあまり深入りせず、上のスケールングリミットの意味や、Replicator-Mutator 方程式が内在的に持つ問題点などを議論し、今後の AD の基礎研究の発展方向などについて検討する。

Adaptive Dynamics の最近の発展について

Recent development of Adaptive Dynamics theory

佐々木 颯¹, 伊藤 洋
Akira Sasaki¹ and Hirosh Ito

¹ 総合研究大学院大学先導科学研究科

sasaki_akira@soken.ac.jp

ダーウィン以降、生物の適応進化を理論的に扱う枠組みとしては、自然淘汰や突然変異、遺伝的浮動による対立遺伝子頻度の集団遺伝学モデルが主流であった。そこでは与えられた環境のもとでの方向性淘汰や、Fisher の Fundamental Theorem を根拠とした物理的環境のもとでの適応度最大形質（最適形質）の研究が多く、頻度依存淘汰や分断淘汰は集団の遺伝的多型や生殖隔離の研究に限定されていた。

しかし 1970 年代以降になると Lande らを旗手とする量的形質遺伝学理論の再興があり、一方で遺伝子の利己性と進化ゲーム理論にもとづく形質進化の理論的研究が台頭し、unbeatable strategy (Hamilton), 進化的安定性 (Maynard Smith), 収束安定性 (Eshel) などの Adaptive Dynamics の基礎となる概念が生まれた。個体間の生態学的な相互作用においては、しばしば相互作用する相手の形質によって有利な形質が変わる。この本質的にゲーム的な相互作用は、頻度依存淘汰の形で進化動態を駆動し、集団平均適応度を最大化するどころか集団絶滅させる方向に形質が進化したり、際限ない軍拡競争が起きたり、進化軌道がリミットサイクルに引き込まれたり、形質が自律的に分岐することもあることが次第に明らかになった。これらの理論的成果が集約された体系が Adaptive Dynamics だと言えるだろう。

この Adaptive Dynamics は現在も急速な発展の途上にある。ここでは、講演者がかかわった最近の 3 つの発展について紹介する。

(1) 現在において生物の適応進化を扱う表現型ガンビットの二大理論体系、量的形質遺伝学と Adaptive Dynamics は、その仮定やアプローチにおいて相容れない関係にあった。講演者は、頻度依存淘汰のもとでの量的形質の分岐（形質分布の多峰化）を取り入れた量的形質遺伝学 (Oligomorphic Dynamics) を提案し、進化的特異点の収束安定性が量的形質の平均値動態の力学的安定性に、その進化的安定性が遺伝分散動態の安定性に対応することや、突然変異率が形質分岐に大きく影響することなどを示した (Sasaki and Dieckmann, JMB 2011)。

(2) 群集の種多様性が種の資源分割によって規定されているか、ランダムな絶滅や移入による中立説で説明できるかは近年の群集生態学の重要な話題である。一様なニッチ空間への種の詰め込み問題において、競争カーネル（個体間の形質の差が競争の強さにどう影響するかを記述する関数）が正定符号（そのフーリエ変換がすべての周波数について正）であれば、無限個の種の詰め込み状態に群集が進化するが、競争カーネルのフーリエ変換に負の成分があれば有限のニッチ幅を隔てた有限個の種の詰め込みに進化する。さらに、進化的安定なニッチ間距離が連続バンドを構成することが明らかになった (Leimar et al., JTB 2013)。

(3) 形質の次元や、その制約が、形質の進化的多様性にどう影響するかは、近年理論的な興味を集めている。 n 次元の形質がトレードオフによって m 次元 ($m < n$) の曲面上に制約される時、進化的特異点の進化的安定性と収束安定性が、制約曲面の曲率によって変化し、制約が加わることによって連続安定な進化的特異点が進化的分岐点に変わることなどを、侵入適応度に制約条件をラグランジュ乗数として導入することで解析する理論で明らかにした (Ito and Sasaki, JTB 2016)。

S3 えこえびモデルの発展とその応用

主催者: 立木佑弥 (Dept. Animal and Plant Sciences, The University of Sheffield)

企画趣旨: 高度に発展した人の文明は生態系を変動させ、人口爆発に伴う都市化は一昔前では考えられなかった動植物や昆虫とヒトとの接触をもたらし、予想しなかった感染症の流行を助長させている。また、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。この様な感染症の流行メカニズムを理解し適切に対応するためには、昆虫や動物の生態はもとより、変わりゆく世界における進化的、生態的応答を理解すること、また人間社会の変化に対してヒトの移動や意思決定がどのように変化するのかについての理解が必要となる。そしてその知見を疫学分野にフィードバックすることが期待できる。そこで本シンポジウムでは、生態学、社会学的観点から感染症の解析を行っている研究者を招き、えこえび研究の最前線を広げていくとともに、ウェブアプリケーションを用いたえこえび教育に関する講演も行う。

講演者

1. 立木佑弥 (シェフィールド大) 集団免疫が駆動するウイルス進化動態
2. 久保裕貴 (九大・シス生) コミュニティフォレストリーの導入による効果的な熱帯林管理
3. 宮崎悠矢 (株式会社クラスティウム) 仮想空間内での生態系シミュレーション
4. 山口諒 (首都大・理工) 都市化に伴う遺伝子流動: デング熱媒介蚊の集団構造予測

集団免疫が駆動するウイルス進化動態 Evolutionary dynamics of virus driven by herd immunity

立木佑弥^{1,2,3}Yuuya Tachiki^{1,2,3}¹シェフィールド大学動物植物科学科, ²日本学術振興会海外特別研究員³九州大学大学院理学研究院¹Department of Animal and Plant Sciences, The University of Sheffield, UK, ²JSPS Overseas Research Fellowship, ³Department of Biology, Kyushu University, Japan

tachikiyuuya@gmail.com

病原性ウイルスが感染すると宿主体内では、免疫応答がおこり獲得免疫によって再感染に対応する。宿主に比べ圧倒的に世代時間が短いウイルスは獲得免疫から逃れるために進化し、抗原領域に変異を蓄積していく。そのため、ウイルスの進化動態のパターンを理解し、その背景となる進化的メカニズムを理解することは、将来の流行株予測につながり、最適なワクチン株選定に貢献しうる。本講演では、季節性インフルエンザに着目し、データベースより取得した抗原タンパク質塩基配列の進化パターンの解析と、そのパターンを生む進化生態学的メカニズムについて議論する。

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。感染が起これば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、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。また時間があれば、その他の型や自然宿主、また異なるウイルスについても議論したい。

コミュニティフォレストリーの導入による効果的な熱帯林管理 Effective management and utilization for tropical forests with community forestry programs.

久保裕貴

Yuki Kubo

九州大学大学院システム生命科学府

yukikubo@kyudai.jp, <http://yukikubo.com>

コミュニティフォレストリーは、地域コミュニティを基にした森林管理のアプローチで、森林から地域コミュニティへ社会的・経済的な利益を供給し、森林を維持、回復する責任を森林共同体が担うことを通して持続可能な森林利用を促していくことを目的としている。

本研究では、インドネシアのプランテーション、とくにジャワ島の林業公社が持つ国有林経営においてよく見られるコミュニティフォレストリーの状況について扱う。

プランテーションに用いられる樹木は地域や使用目的に様々だが、ジャワ島の国有林では、その攪乱への強さや育てやすさからチークが用いられることが多い。伝統的なチークは収穫までに40 - 80年、近年になって開発された早生チークでも10 - 20年が必要だとされている。林業者はプランテーション計画策定の際に、物理的な攪乱や価値の割引率を考慮しながら将来の木材収量を予測し、適した伐期を定めることが重要である。

インドネシア政府は近年、増加する違法伐採に対抗するために、林業公社(Perhutani)とプランテーション地域のコミュニティである森林村住民組織(LMDH)との間で住民共同森林管理(PHBH)と呼ばれるパートナーシップ制度を開始し、地域コミュニティ組織の森林管理への参画を促している。PHBHの中の主要な取り組みとしてアグロフォレストリーと利益分配がある。アグロフォレストリーはプランテーションの木々の間の土地を、コーンなど他の農作物栽培に利用できるようにするものである。一般的に木が小さく日光が林床まで十分に届く初期の段階で行われる。また、利益分配の制度は、林業公社が伐採によって得た木材収益から一定の割合を、地域コミュニティへ分配するものである。

我々は、アグロフォレストリーや利益分配の効果、違法伐採が起きたときの地代価値予測モデルを作り、最適な収穫時期を求めた。その結果、(一)林業者が早急に収入が必要だと考えているとき、木を育てるよりも連続した農作物栽培を続けるようになる、(二)違法伐採が起こるリスクが高いときには、土地所有者は労働者に対して利益を分配し、森林の監視やパトロールを促すことが有益である、ということが示された。加えて、植林にかかる労働コスト(賃金)と利益分配割合の関係から、違法伐採のリスクを抑える方法を議論する。

また、私有林や小規模プランテーションで見られる、共同管理のための管理組織や森林計画の仕組みが不確かで、地域住民の生活の必要に応じて木が伐採されるような状況において、林業・牧畜・農業の組み合わせによる適した土地利用法の探索について紹介し、コミュニティフォレストリーによる森林管理の「えこえび研究」への展開についても触れる。

仮想空間内での生態系シミュレーション Simulation in modeled ecosystem

宮崎悠矢^{1*}, 岩見真吾^{2,3}

Yuya Miyazaki¹, and Shingo Iwami^{2,3}

¹株式会社クラスティウム, ²九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門 ³JST さきがけ

ymiyazaki@clustium.com, <https://www.clustium.com/>

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。

我々は昨年から開始したプロジェクトとして、仮想空間内での生態系のシミュレーションを試みている。個々の生物の捕食等の行動、また病害などの状態変化についてあらかじめ確率関数として定義しておく、生物と周囲の環境が相互に影響を与え合う仕組みである。この仮想生態系に対しては人間による操作も可能としており、また、発生する事象は長期的に集計している。我々はその結果から得られるデータを研究や教育に役立てる計画である。

この講演では実装したアルゴリズムの概要と、実際の教育の場で使用した事例について解説するとともに、今後の展開について議論する。

都市化に伴う遺伝子流動: デング熱媒介蚊の集団構造予測 An increase in gene flow by urbanization: predictions on population structure of *Aedes aegypti*

山口 諒^{1*}, 立木 佑弥², 布野 孝明³, 皆川 昇⁴, 岩見 真吾⁵

Ryo Yamaguchi¹, Yuuya Tachiki², Takaaki Funo³, Noboru Minakawa⁴ and Shingo Iwami⁵

¹首都大学東京理工学研究科, ²京都大学ウイルス・再生医科学研究所,

³九州大学大学院システム生命科学府, ⁴長崎大学熱帯医学研究所,

⁵九州大学大学院理学院

ryamaguchi@tmu.ac.jp

近年、日本を含む多くの地域がデングウイルスの流行およびデング出血熱のリスクに曝されている。公衆衛生上、デングウイルスの流行を制御するための最も重要な対策は、殺虫剤散布による媒介蚊ネッタイシマカ *Aedes aegypti* (ベクター) の除去、すなわち“ベクターコントロール”である。しかし、航空機や鉄道、船舶の著しい発達により都市化が進む現在、ヒト移動に伴うベクターの長距離移動は、交通網の発達した都市部のみならず、感染流行の中心地である新興国においてもデングウイルスの予防と制御を困難にする。例えば、デング流行地域での殺虫剤の散布はしばしば蚊に変異をもたらし、殺虫剤抵抗性ベクターを出現させるが、これらの抵抗性蚊は人為的な移動を介して非流行地域に到達し、その地の野生型と交配・繁殖を繰り返す事で定着する。ベクターコントロールを確立するためには、蚊集団における遺伝分化・流動ダイナミクスの予測が重要になるが、野外ベクター集団の時系列に沿った網羅的サンプリングは極めて困難である。よって、時空間的に限られたデータからの将来予測、さらには広域的な全体像を浮き彫りにするためには、コンピュータシミュレーションによる援用が期待されている。

本研究では、デングウイルスの主たる媒介蚊であるネッタイシマカの遺伝分化・流動予測に向けた集団遺伝学モデルを提案する。特に、デング流行地域であり、フェリーの往来ネットワークにより多くの島々が“繋がっている”フィリピンにて得られたマイクロサテライト配列データを、開発した集団遺伝学モデルにより解析する。具体的には、個体ベースシミュレーションによって遺伝マーカーの進化を計算し、抽出可能な要約統計量 (e.g. ヘテロ接合度や固定指数 *Rst*) で野外データを再現するパラメーターを近似ベイズ法によって推定した。また、推定されたシミュレーションを用いて、船一隻の往来あたり移動する蚊の個体数や、新たな変異が各島に定着するまでの待ち時間などを計算した。さらに、これら現状の人為的な移出入の理解に加え、フィリピン行政の発表する船舶や人口動態に関する公共データを考慮することにより、ネッタイシマカの将来的な遺伝的集団構造予測と交通流操作に適切な船舶ルート特定の可能性を検討していく。

S4 「計算システム神経科学の新展開：感覚・記憶・運動・行動の 諸機能への数理的アプローチ」

主催者： 舘野 高（北海道大学・情報）

企画趣旨：これまでの神経科学の発展には、膨大な現象論的実験結果の集積状況に対して、単なる知識を羅列する分野であり、「切手収集」のようだと揶揄される時期があった。しかし、近年のシステム神経科学分野では、実験と計算論や数理モデルとの融合が急速に進み、知識の体系的整理がダイナミックに行われている。この結果、神経科学の現象の背後にある原理を計算論的なアプローチで積極的に解明しようとする若手研究者が多く活躍するようになってきた。本企画シンポジウムでは、実験と数理的アプローチを用いて、感覚・記憶・運動・行動等の諸機能の解明に挑む若手研究者に、自らが解明した神経系の方略について、近年の研究成果をご発表頂く。

発表者および共著者（所属）【予定時間】およびタイトル

・舘野高，西川淳（北海道大学）【15:15 - 15:35】

「耳鳴の周波数地図再組織化－効率的符号化原理と聴覚系秩序の崩壊－」

Tinnitus-induced tonotopy reorganization – Efficient encoding principles and auditory system disorder

・磯村拓哉（理化学研究所 脳科学総合研究センター）【15:35 - 15:55】

「培養神経回路網における内部モデルと自由エネルギー原理：電気生理と学習理論」

Internal model and the free-energy principle in cultured neural networks: electrophysiology and learning theory

・瀧山 健（東京農工大学），平島 雅也（情報通信研究機構），野崎 大地（東京大学）

【15:55 - 16:15】

「運動学習の統一理論：誤差の予測の重要性」

A unified theory of motor learning: an importance of prospective error

・片平 健太郎（名古屋大学）【16:15 - 16:35】

「行動データ分析における計算論モデルベース解析と伝統的な統計解析との関係についての理論的考察」

A theoretical consideration of the relation between computational model based analysis and conventional statistical analyses

耳鳴の周波数地図再組織化
— 効率的符号化原理と聴覚系秩序の崩壊 —
Tinnitus-induced tonotopy reorganization
— Efficient encoding principles and auditory system disorder —

舘野高^{1,*}, 西川淳²

Takashi TATENO¹ and Jun NISHIKAWA²

北海道大学大学院情報科学研究科

¹tateno@ist.hokudai.ac.jp, ²jun-nishikawa@ist.hokudai.ac.jp

難聴と並んで耳鳴は主要なヒトの聴疾患であるが、その機序は現在でも不明な点が多い。従来、聴覚末梢系にその主原因があり、聴覚中枢系には起因しないと考えられてきた。しかし、近年、末梢系疾患に由来した中枢神経系神経活動の変化や異常が報告され、その機序の解明が進んでいる。特に、耳鳴のモデル動物として、雑音暴露と耳鳴誘発剤による神経活動計測の研究報告により、近年、電気神経生理学実験の結果が次第に蓄積してきた。Jiang らは、耳鳴誘発剤投与後では聴覚末梢系神経活動の利得は減少するが、聴覚系求心路の中継核から聴覚皮質に進むに従って、その利得が大きく増加する実験結果を報告した[1]。また、Yanagawa らは、耳鳴モデルマウスにおいて聴覚皮質の周波数地図が再組織化される実験結果を報告している[2]。本研究では、耳鳴モデル動物の異常な神経活動と聴覚神経系の計算論的課題解決の破綻を関連付ける枠組みの構築を目指している。特に、本報告では、聴覚の計算原理に基づくトップダウン的なアプローチにより、聴覚末梢系から複数の中継核を介して聴覚皮質に到る主要な神経経路における適応的利得制御と周波数地図再組織化のメカニズムを統一的に説明する方法論について述べる。本研究では、まず、初期視覚系の情報論的モデル[3]を聴覚系に応用した周波数受容野 (spectral receptive field) モデル[4]と同じモデルの枠組みに従った。

本モデルでは、周波数地図を構成する内耳の多チャンネル入力層に対して、聴覚信号入力を列ベクトル S とする。また、内耳から聴覚神経核の処理過程を最も単純な線形変換 K (実定数行列 K_{ij}) と仮定して、聴覚皮質における神経活動応答を出力列ベクトル O と定義する。このとき、 K は、末梢系から中枢系に到る全ての神経結合の合成係数を表す。各ベクトルの要素番号は、周波数地図の特定の場所に相当しており、その場所では最適周波数が割り当てられているものとする。信号入力と神経経路における合成雑音の列ベクトル N とする。また、入力 S に対する出力 O の相互情報量を $I(O; S)$ と表記する。このとき、神経系にあるコスト関数を仮定して、その制約の下に $I(O; S)$ を最大化する作用素 K を求める最適化問題を考える。簡単のために、 S と N は互いに独立な変数であり、多変数の正規分布に従うと仮定すると、出力チャンネル j の利得関数は、入力チャンネル i の信号雑音比 r_i の関数として $G_{ij}(r_i)$ と表せ、結合係数行列 K は G_{ij} から合成できる。したがって、入力の信号対雑音比と入出力チャンネルの組み合わせによって、出力の利得は決定されることになる。本研究では、まず、信号入力の特性を変化させて最適な K を各々算出し、周波数地図の特徴を詳細に解析した。次に、末梢系と中枢系の間に中間層を設け、末梢系と中枢系の処理過程における結合行列を各々 K_1 と K_2 とした。このとき、 $K = K_1 K_2$ である。末梢系の損傷モデルとして、ある固定した K_1 の下で局所的最適解 K_2 を算出し、最終端出力による周波数地図を大域的最適解 K の結果と比較した。その結果、雑音の強度を適切に選択することで、末梢系損傷モデル動物の生理学実験を定性的に再現する結果が得られた。一連の解析から聴覚経路や周波数チャンネルに応じて信号対雑音比が異なっており、利得関数が聴覚経路において一様ではない可能性が示唆された。また、変換過程に非線形性を導入することで周波数地図の歪みは大きくなると予想され、周波数地図の再組織化は聴覚経路の特性に強く依存していると推察される。

参考文献 [1] Jiang, C., et al., Hear Res, 2017. 347: p. 28-40; [2] Yanagawa, Y., et al., Hear Res, 2017. 351: p. 98-115; [3] Atick, J.J., Network-Computation in Neural Systems, 1991. 22(1-4): p. 4-44; [4] Zhao, L. and L. Zhaoping, PLoS Comput Biol, 2011. 7(8): e1002123.

培養神経回路網における内部モデルと自由エネルギー原理： 電気生理と学習理論

Internal model and the free-energy principle in cultured neural networks: electrophysiology and learning theory

磯村拓哉

Takuya Isomura

理化学研究所脳科学総合研究センター

takuya.isomura@riken.jp, <https://sites.google.com/site/takuyaisomura/>

脳が教師なし学習を通して外界を認知可能になる過程は未だ多くが未解明である。19世紀にHelmholtzが提唱した無意識的推論や、1990年代にDayanやHintonらが構築した無意識的推論の機械学習モデル“Helmholtz machine”によると、脳は内部モデル（外界のダイナミクスを模倣した脳内モデル）を用いて推論を行うとされている（内部モデル仮説）。Fristonは脳の理論“自由エネルギー原理”としてこの考えを発展させ、脳活動と機械学習が対応しており、神経活動やシナプス結合の変化を自由エネルギー最小化の観点から統一的に説明できると主張している [1]。しかし、既存の生物実験では内部モデルの学習過程の観察は困難であり、実際の学習過程が自由エネルギー原理に従うかは未解明である。そこで本研究では、操作が容易なラット大脳皮質由来培養神経回路網を用いて、内部モデルの学習過程を直接観察し、仮説の妥当性を検証した。確率的力学システムから生成した電気信号を神経回路網に長時間入力し訓練した結果、神経細胞の応答が入力の背後にある隠れた信号源を表現するように変化することを観察した（ブラインド信号源分離）。またこの学習が、理論の予想通りに自由エネルギーを最小化するようにシナプス結合が変化することで起きることを確認し、自由エネルギー原理が実際の神経回路網の学習過程と整合することを示した [2]。

次に、実験結果との類推から新たな独立性分析（ICA）の学習アルゴリズム（学習則）を開発した [3]。提案学習則はエラーを表す第3の変数がHebb則を修飾する形をしていることから、我々はこれをerror-gated Hebbian rule（EGHR）と名付けた。既存のICA学習則は神経回路網には実装困難な構造であり、生理学的に妥当でないことが知られているが、EGHRは実際の神経細胞がシナプス結合を介して知り得るローカルな情報のみを用いて実行できるため、生理学的に妥当である。我々はEGHRのICA解の安定性を数理解析により確認すると共に、自然画像・音声に対してもロバストにICA可能であることを示した。特に、従来手法はICAを実行するために神経細胞数と信号源の数が同じである必要があるのに対し、EGHRは十分多くの神経細胞があれば働き、環境が動的に変化する場合でも柔軟に適応できた。さらに、Fristonの定義する自由エネルギーの勾配を近似的に解くことにより、EGHRを直接導出できることを示した。以上のように本研究では、培養神経回路網の学習過程が自由エネルギー原理と整合することを示し、実験結果との類推から生理学的に妥当でありかつ自由エネルギー原理から近似的に導出される学習則を開発した。これらの結果は、脳の理論としての自由エネルギー原理の妥当性を強く示唆している。

参考文献

- [1] Friston KJ (2010) The Free-Energy Principle: a Unified Brain Theory?. Nat Rev Neurosci. 11(2): 127-138.
- [2] Isomura T, Kotani K, Jimbo Y (2015) Cultured Cortical Neurons Can Perform Blind Source Separation According to the Free-Energy Principle. PLoS Comput Biol. 11: e1004643.
- [3] Isomura T, Toyozumi T (2016) A Local Learning Rule for Independent Component Analysis. Sci Rep. 6: 28073.

運動学習の統一理論：誤差の予測の重要性

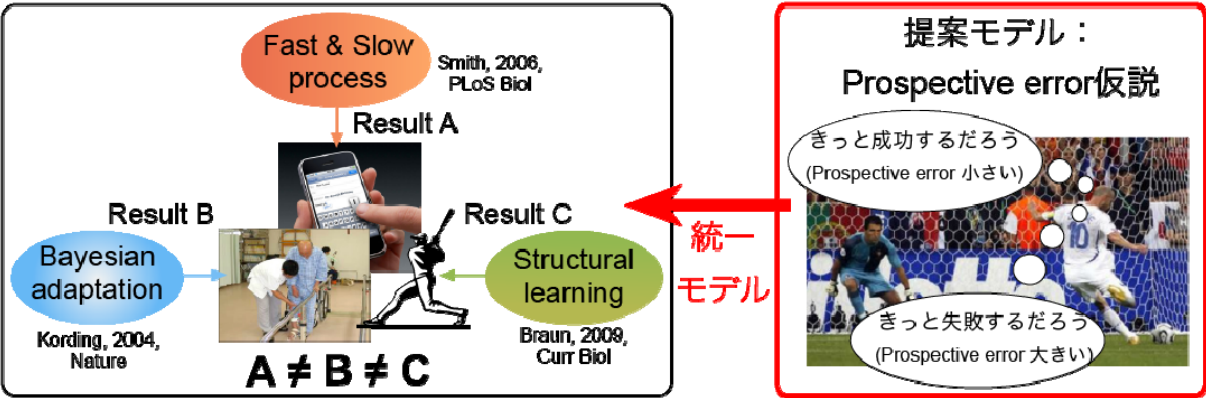
A unified theory of motor learning: an importance of prospective error

瀧山 健¹, 平島 雅也², 野崎 大地³
Ken Takiyama¹, Masaya Hirashima² and Daichi Nozaki³

¹東京農工大学大学院工学研究院, ²情報通信研究機構, ³東京大学教育学研究科

ken-taki@cc.tuat.ac.jp, <https://sites.google.com/site/takiyama1106/>

我々は日常生活の中で新たな運動を獲得し、練習を重ねることで運動が上達していく。このような運動学習の神経機構に対して以下の仮説が提唱されている。1. 運動指令の生成には、素早く環境の変化に適応する神経機構と記憶を保持する神経機構が関わっている(Smith, 2006, PLoS Biol)、2. 運動指令の生成はベイズ最適化されており、学習課題に対する事前知識が運動学習に影響する(Kording, 2004, Nature)、3. 複数の課題間に共通する課題の構造を学習する(Braun, 2009, Curr Biol)。しかしながら、仮説1に基づく理論モデルで説明できる現象は仮説2、3に基づくモデルでは説明できず、逆も然りでありこれらの仮説は相反する。すなわち、多くの運動学習実験の結果を統一的に説明できる理論的枠組みは未だに存在しない(下図)。本研究では運動プリミティブモデル(Thoroughman, 2000, Nature)に新たに一つの要素を加えたモデルを提唱する。近年の電気生理実験の結果、既存モデルで入力として想定されていた目標の運動情報や体性感覚情報 (Gonzalez-Castro, 2011, PLoS Compt Biol)に加え、まだ観測されていないがこれから観測されるであろう予期された運動誤差, "Prospective error" (下図), を小脳や運動前野のニューロン集団が符号化していることが示された(Popa, 2012, JNs)。Prospective errorを入力として想定するモデルを提案した結果、異なるモデルで再現されていた一見全く異なる様々な現象、1. short-term savings (Smith, 2006, PLoS Biol)、2. long-term savings (Zarahn, 2008, J Neurophysiol)、3. anterograde interference (Sing, 2009, PLoS Compt Biol)、4. spontaneous recovery (Smith, 2006, PLoS Biol)、5. Bayesian adaptation (Burge, 2008, J Vision)、6. relevance of error (Wei, 2008, J Neurophysiol)、7. structural learning (Braun, 2008, Curr Biol)、を提案モデルは統一的に再現できることを確認した。既存モデルでは予測できず、提案モデルでのみ予測できる実験結果が正しいならば、提案モデルの妥当性は高いと言える。本モデルのみがもつ要素 Prospective error が運動学習に与える影響を行動実験に基づき検証した。その結果、運動誤差が予測しやすいグループは予測しづらいグループに比べて運動学習速度が促進していることがわかり、提案モデルの予測が正しいことを確認した (図2C)。以上の理論モデリング・行動実験の結果は「Prospective error」が運動学習において重要な役割を果たしていることを示唆している。更に、近年主流なアイデアとなっている顕在的・潜在的運動学習(Taylor et al., 2014, JNS)もまた、提案モデルにより統一的に説明できることを示す。



行動データ分析における計算論モデルベース解析と 伝統的な統計解析との関係についての理論的考察

A theoretical consideration of the relation between computational model- based analyses and conventional statistical analyses

片平健太郎¹

Knetaro Katahira¹

¹名古屋大学大学院情報学研究科

katahira@lit.nagoya-u.ac.jp, <https://sites.google.com/site/nagoyacbslab/>

行動の背後にある心理過程や計算過程を数理モデルで表現し、行動データからそのモデルパラメータやモデル構造を推定する計算論モデルベース解析は、心理学、神経科学等の行動データを扱う処分野で重要な解析手法となりつつある。強化学習モデルや、ベイズモデル、認知モデルがそこで用いられる代表的なモデルである。その一方で、行動履歴や報酬履歴等を説明変数とし、次の行動を予測するロジスティック回帰等の伝統的な統計手法も行動データ解析において今でも重要な役割を担っている。これまでは、それらの解析手法は独立したものとして扱われることが多かった。

本講演では、ラットの選択行動に強化学習モデルおよびロジスティック回帰を用いた解析をした事例[1]を紹介しながら、それらの手法の関係について検討する。強化学習を用いたモデルベース解析においては学習率、報酬価値等のモデルのパラメータが行動を特徴づけ、個体差や実験操作の効果を検討する上で重要な役割を担う。理論的解析やシミュレーションを通して、強化学習モデルの各パラメータがどのように行動選択の履歴依存性と関係するかについて考察する。具体的には、ある種の強化学習モデルではその履歴依存性が基本的なロジスティック回帰モデルと等価になること、および一般的な強化学習モデルの性質もそこからの相違点を考えると理解しやすくなることを示す[2]。また、近年盛んに研究されているモデルベース強化学習とモデルフリー強化学習のハイブリッドモデルについても、統計モデルとの関係について考慮しながら、従来のモデルに比べシンプルかつ行動データにより適合するモデルを提案した事例についても紹介する[3]。

様々な仮定を取り入れた数理モデルを行動データの分析に用いる場合は、常にそのモデルの仮定の妥当性や恣意性が批判の対象となる。そこで、より単純な仮定に基づく伝統的な統計解析が好まれることもある。一方で、計算論モデルは、仮定が適切になされれば伝統的な統計解析手法より少ないパラメータでデータの統計的性質を簡潔に表現することができ、高い推定精度と予測精度を得ることが可能となる。本講演では、計算論モデルと単純な統計モデルの数理的な関係を詳細に検討しながら併用していくことが、行動データの背後にある潜在的な機構について情報を抽出する上で有効な手段となることを提案する。最後に、モデルベース解析の計算論的精神医学への適用可能性や限界についても議論したい。

[1] Katahira, K., Yuki, S., & Okanoya, K. (2017). Model-based estimation of subjective values using choice tasks with probabilistic feedback. *Journal of Mathematical Psychology*, 79, 29-43.

[2] Katahira, K. (2015). The relation between reinforcement learning parameters and the influence of reinforcement history on choice behavior. *Journal of Mathematical Psychology*, 66, 59-69.

[3] Toyama, A., Katahira, K., & Ohira, H. (2017). A simple computational algorithm of model-based choice preference. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, in press.

S5 国民病の数理モデル

主催者：原朱音（九州大学）

企画趣旨：人々の生活を脅かす国民病の多くは、現代人の生活習慣がもたらした疾患であり、病因や発症機序には環境要因が大きく関わるためそれらは複雑な様相をみせる。そこで、数理モデルの構築と解析や、膨大な実験・臨床データからの情報抽出といった数理生物学の手法は、複雑な疾患の本質を理解し、あるいはデータに基づいた定量的な症状の改善法を提案することに有用である。本シンポジウムにおいては、アレルギー・肥満・がん・骨粗鬆症といった多様な国民病に対する、疾患の特徴に適した異分野融合研究の成果を紹介する。そして他の疾患へのさらなる数理モデルの応用を推進し、数理モデル研究の健康への貢献を加速させる手がかりとする。

講演者：

原朱音(九州大学)：

免疫系・腸内細菌叢結合モデルの解析

Modeling interaction between immune system and enterobacteria

江島啓介(東京大学・The University of Alabama)：

肥満の数理モデル-肥満と死亡リスクの関係の探索

Modelling Obesity: Exploitation of Obesity-Mortality Association

梯正之(広島大学)：

がん検診の数理モデルー「早期発見、早期治療」はどこまで有効か？

Mathematical models for mass screening of cancer: Effectiveness of early detection and treatment

岩見真吾(九州大学)：

年齢依存的な骨量推移動態の数理モデル

Modelling Age-dependent Bone Formation and Resorption

免疫系・腸内細菌叢結合モデルの解析 Modeling interaction between immune system and enterobacteria

原朱音¹, 巖佐庸²
Akane Hara¹, Yoh Iwasa²

¹ 九州大学システム生命科学府, ²九州大学理学院生物科学部門

hara.akane32a@gmail.com

異物から体を守る機構であるヒトの免疫系と、ヒト腸内に常在する腸内細菌とは、互いに影響し合っている。たとえば特定の腸内細菌が、アレルギーの抑制に関わっていることが示唆されている。アレルギーは無害な異物に対する免疫反応であるが、この過剰反応を抑える免疫細胞として制御性T細胞¹がある。制御性T細胞は、特定の腸内細菌（クロストリジウム属）が産生する酪酸などの代謝産物によって誘導され²、さらにそのような代謝産物は腸管から離れた末梢器官でも制御性T細胞を誘導する³。一方で、制御性T細胞の働きを阻害すると、常在する腸内細菌に対してヘルパーT細胞による免疫反応が起こり、腸炎を発症することがある⁴。腸内細菌は制御性T細胞の誘導により免疫反応から逃れるだけでなく、末梢器官での制御性T細胞誘導によるアレルギー抑制の効果も果たすと考えられる。

このような免疫系と腸内細菌とが関わりあう系を捉える第一歩として「免疫系・腸内細菌結合モデル」を構築した。免疫系の数理モデルは、我々の先行研究における未分化T細胞からヘルパーT細胞と制御性T細胞が分化する系⁵をもとに、腸内細菌による制御性T細胞への分化を促進する効果を加えた。また腸内細菌叢に対するヘルパーT細胞による抑制の効果も考えた。

数理モデルの平衡点解析によると、パラメータによって、(1)常に腸内細菌が死滅する場合、(2)腸内細菌が正の値で存在する場合、(3)腸内細菌が死滅した状態・正の値をとる状態の何れもが安定で初期値によって結果が異なる場合、の3通りが見られた。このうち(3)の状況において腸内細菌が死滅する場合と一定量存在する場合とでは、2状態間で制御性T細胞の値が大きく異なる。これはアレルギー発症の状態とそうでない場合に対応すると考えられる。(1), (2), (3)の状態を分けるパラメータの条件式を明らかにし、アレルギー発症を決定する腸内細菌と免疫細胞の条件を解明する。

1. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ono, M., 2008. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 133, 775-787, doi:10.1016/j.cell.2008.05.009.
2. Furusawa, Y. et al. 2013. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells - 504, - 450.
3. Arpaia, N. et al. 2013. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 504, 451-5, doi:10.1038/nature12726.
4. Nishio, J. et al. 2015. Requirement of full TCR repertoire for regulatory T cells to maintain intestinal homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 112, 12770-5, doi:10.1073/pnas.1516617112.
5. Hara, A., Iwasa, Y., 2017. When is allergen immunotherapy effective? *Journal of Theoretical Biology* 425, 23-42, doi:10.1016/j.jtbi.2017.04.030.

肥満の数理モデル-肥満と死亡リスクの関係の探索 Modelling Obesity: Expolation of Obesity-Mortality Association

江島啓介^{1,2}
Keisuke Ejima^{1,2}

¹東京大学生産技術研究所, ²Office of Energetics, The University of Alabama at Birmingham

ejimak@uab.edu, http://www.soph.uab.edu/energetics/personnel/keisuke_ejima

肥満研究では古くから肥満と疾患・死亡リスクの関係が注目されてきた。様々な肥満指標がある中でも、Body Mass Index (BMI, kg/m^2)は体脂肪率と強い相関がある上に計測が容易なため、肥満指標として広く使われている。一方、臨床の上でのBMIの問題点もいくつも指摘されてきた。肥満関連疾患の発症リスクや死亡リスクの予測因子としては脆弱で、それ単体では治療や予防の診断に使われることは少ないのである。例えば、標準体重(BMI=18.5-25.0)よりも過体重(BMI=25.0-30.0)の人のほうが死亡リスクが低いことがわかっている¹。その理由については未だ議論が続いているが、一つには一時点(調査時点)において標準体重であっても、過去に肥満であって疾患等で体重が減少した人と、継続的に標準体重である人が混ざっていることが示されている²。つまり、より正確に肥満と死亡リスクを評価するためには、時々変化する体重を考慮することが必要であると考えられる。体重の年齢変化をとらえる数理モデルを構築し、死亡リスクにかかわるパラメータを特定することが最終目的ではあるが、まずはGrowth Mixture Model³によりBMIの変遷を分類化することでBMI変遷と死亡リスクの関係を解明する。

1. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama*. 2005;293(15):1861-1867.
2. Stokes A, Preston SH. Revealing the burden of obesity using weight histories. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(3):572-577.
3. Ram N, Grimm KJ. Growth Mixture Modeling: A Method for Identifying Differences in Longitudinal Change Among Unobserved Groups. *International journal of behavioral development*. 2009;33(6):565-576.

がん検診の数理モデルー「早期発見、早期治療」はどこまで有効か？ Mathematical models for mass screening of cancer: Effectiveness of early detection and treatment

梯 正之

Masayuki Kakehashi¹

¹広島大学大学院医歯薬保健学研究科

kakehashi@hiroshima-u.ac.jp

日本人のがんによる死亡は増加の一途をたどり、最近（2015年）では、一年に約37万人ががんで死亡している。これは、死亡者全体（約130万人）の30%ほどを占めており、死因別ではがんが第1位となっている。がんにかかった場合の治療法の進歩などががん医療の充実も重要であるが、予防に力を入れることも一層重要である。予防面では、受動喫煙の問題も含めた喫煙対策が社会的に取り組まれている。そして、もう一つの重要な対策の柱が、がん検診である。がんを早期に発見し、早期に治療を開始することで、がんが進行した後に治療を開始した場合より生存率を高めることをねらいとしている。特に日本では、がん検診の受診率が他の先進諸国と比較して低いことから、がん検診の受診率向上も行政が取り組む重要な施策の一つとなっている。

検診を受診すれば長生きにつながることは自明のように考えられている一方で、がん検診の有効性については、疑問を投げかける声も小さくない。また、最近アメリカでは、40歳代の女性に対しては、乳がん検診を推奨するレベルを下げるなどの対応がとられている。検診の受診を通して、不必要な医療を受けることになる「過剰診断」の問題も大きく注目されるようになってきた。

このような中で、さらには根拠に基づく医療の提供を重要と考える流れを背景として、検診についての有効性に関する研究が注目されている。検診の有効性は、最も単純には、検診で発見されたがん患者と検診以外の理由でがんにかかっていることが判明した患者の生存率（あるいは生存期間）を比較することによって示されると考えられる。しかし、比較するに当たってはさまざまな「バイアス（偏り）」を適切に考慮する必要がある。代表的なバイアスに、リードタイムバイアス、レングスバイアス、セクションバイアスがある。リードタイムバイアスでは、検診で発見されるがんがより早期であることから、早く発見された分を差し引いて生存期間を比較することが必要になる。また、レングスバイアスでは、急速に増殖する悪性のがんよりも、ゆっくりと増殖する悪性度の低いがんの方が検診で見つかりやすい（検診間隔の期間に、検診で発見されるがんの大きさの範囲を通過してしまう）ことから、単純な比較では検診の有効性を証明したことにはならないことを警告している。また、セクションバイアスでは、検診を受診する人たちの方が他の面でも健康に気を配る人が多く、結果的にそれが長生きの理由になる可能性を指摘している。

今回の発表では、これらのバイアスに注意してがん検診の有効性を判断するための枠組みを簡単な数理モデルとして示すと共に、年齢別の死亡率なども考慮したより精密なモデルにより、具体的な例として、日本における乳がん検診の有効性について、乳がんの罹患率・死亡率や検診・非検診別の患者のステージ分布などをもとに、がん検診の有効性（平均余命を延長する効果の有無）について検討した結果について述べる。

がんは主要な死亡要因の1つであり、多くの人の命に関わっている。また、著名人が若くして乳がんで死亡する例もあり、社会的に話題となることも多い。数理モデルによる分析を通じて、社会の健康水準を向上に寄与することを目指したい。

梯 正之（2012）医学領域の数理（関村利朗・山村則男編、理論生物学の基礎、海游舎）
Tsunematsu M and Kakehashi M (2015) An Analysis of Mass Screening Strategies Using a Mathematical Model: Comparison of Breast Cancer Screening in Japan and the United States, Journal of Epidemiology 25: 162-171.

年齢依存的な骨量推移動態の数理モデル Modelling Age-dependent Bone Formation and Resorption

岩見真吾^{1,2}Shingo Iwami^{1,2}¹九州大学大学院理学研究院生物科学部門, ²JST さきがけsiwami@kyushu-u.org, <http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/>

骨粗鬆症における骨折は要介護となる主要な要因一つであり、我が国では1000万人以上の罹患者数が推計されていることから、疾患の克服は高齢化社会における要介護者数抑制のために必須である。骨組織では骨代謝細胞の正常な働きにより組織恒常性が維持されているが、加齢のほか生活習慣の悪化、遺伝的要因など複合的な要因により骨代謝細胞に異常をきたすと骨粗鬆症を発症する。現在、骨粗鬆症の治療法として骨破壊を担う破骨細胞を標的とする治療法が一定の効果を上げているが、完全に骨粗鬆症が制圧されているとはいえないのが現状である。これらの骨疾患は新たな治療戦略の確立とともに、発症を予防するもしくは早期に疾患を見つけ出すことが非常に重要である。これまで研究グループは、骨組織恒常性維持のメカニズムに関する研究を展開し、骨疾患の新たな治療法を確立してきた(PNAS, 2006; Cell, 2008; Nat Med, 2011; PNAS, 2016など)ものの、疾患の発症予測や予防法確立に直結するものではなかった。現段階では病態進行の変遷過程に関する知見が不十分であるため、疾患発症予測を可能にする戦略は存在しないことから、骨疾患の発症予測法、新規治療・予防法の開発が非常に期待されている。本講演では、マウスを用いて実施するProof of Concept Studyにより全ライフコースの各年齢で起こる骨量変化を定量的に予測し得る"骨量方程式"について報告する。

1. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, and Takayanagi H. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nature Medicine*, 17, 1473-1480, 2011.
2. Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, Takai T, Kodama T, Morio T, Geha RS, Kitamura D, Kurosaki T, Ellmeier W, and Takayanagi H. Tyrosine Kinases Btk and Tec Regulate Osteoclast Differentiation by Linking RANK and ITAM Signals. *Cell*, 132, 794-806, 2008.
3. Shinohara M, Terada Y, Iwamatsu A, Shinohara A, Mochizuki N, Higuchi M, Gotoh Y, Ihara S, Nagata S, Itoh H, Fukui Y, and Jessberger R. SWAP-70 is a guanine-nucleotide-exchange factor that mediates signalling of membrane ruffling. *Nature*, 416, 759-763, 2002.

S6 「文化進化研究の各現場から」

主催者：関 元秀（九州大学大学院理学研究院）

企画趣旨：Dawkinsがその著作でmemeという造語と共に、「文化」を生物進化学の俎上に載せて理解しようという「形質導入」を行ってから40周年である。この短期間で文化進化研究は再び系統分岐しつつある。多様性を獲得した文化進化研究をいま総体的に理解するには、諸分野での研究成果の統合が必要である。本学際シンポジウムでは生物学・経済学・心理学・考古学の諸分野から文化進化理論・実証研究者が集結し、各自の観点から文化進化を解剖した研究トピックを紹介する。本シンポジウムを、文化進化研究の学際的統合のために数理生物学がどのように貢献できるかについて考える場としたい。

講演者：

関 元秀（九州大・理・特任助教）：「はじめに」「文化のための生物基盤」

伊東 謙介（東京大・情報学環・博士課程）：「累積的文化進化のミクロ的基礎付け」

竹澤 正哲（北海道大・文／社会科学実験研究センター・准教授）：「科学的知識の累積的進化：行動実験による検討」

田村 光平（東北大・学際科学フロンティア研究所・助教）：「考古学における文化進化：いかにして過去を復元するか」「むすびに」

文化のための生物基盤 Biological basis for culture

関元秀¹

Motohide Seki¹

¹九州大学大学院理学研究院

seki.evol@gmail.com

文化伝達はしばしば、我々ヒトの生態学的成功の要因として挙げられる。文化伝達によって、ある世代の誰かが長時間かけて獲得した適応的な情報を、後の世代の個体は短時間で習得することができると考えられている。文化伝達は非生物遺伝的な情報伝達であるが、文化伝達が起こるためには学習（情報受信）能力・伝達（情報送信）能力・生活史上の情報伝達期間など、コストをとまう生物基盤が遺伝的に獲得されている必要がある。そして文化伝達は非生物遺伝的な情報伝達であるから、非血縁個体間でも起こりうる。この場合、情報を低コストで習得しようとする非血縁個体に向けて送信する側の利益は必ずしも明確ではない。そこで、文化のための生物基盤が進化するのとはどのような場合であるかを明確にするため、今回紹介するモデルでは4つの生活史ステージを考える。第1期には前世代の他個体から情報を受信することで社会学習し、第2期には自ら試行錯誤によって個体学習し、第3期にはそれまでに獲得した情報を用いて繁殖を行い、第4期には次世代他個体に向けて情報を送信する。有限の一生をこれら4ステージにどのように配分する生活史戦略が進化的に安定であるかを解析した。文化伝達が起こるためには第1期と第4期が必要であるが、これらの期間をもつ生活史は一般には進化安定でない。なぜならば、第1期と第4期をもつ野生型集団には、野生型と同じ長さの第1期（社会学習期）をもち、第4期（社会教育期）を野生型よりも短くしてその分を第3期（繁殖期）にまわす個体が侵入できるからである。一方、第4期を非血縁個体への教育期ではなく、情報を用いて我が子の生存確率を向上させるステージ・その間に非血縁他個体にある程度の情報を「盗まれる」ステージであると仮定し直すと、文化伝達が起こる生活史が進化安定になりうることも示された。以上のように生物学を含む様々な視点から文化伝達という現象を捉えることで、本現象の真の理解に繋げていきたい。

An Analogy and Application between Cumulative Cultural Evolution and Economic Growth Theory

Kensuke ITO

*Ph.D. student., Graduate School of Interdisciplinary Information Studies.,
The University of Tokyo.*

knsk.3.ysmbtns@gmail.com, <http://gcl-k-ito.tumblr.com/researches>

In order to show the interdisciplinary possibilities of cultural evolution research, this presentation introduces the author's attempt for the application of *economic growth theory* to *cumulative cultural evolution*. This is important because there are few existing studies investigating on the issue even though both fields are sharing various concepts, such as macro-scale dynamics resulting from micro-scale activities and the tendency of prediction or purpose-orientation.

This presentation specifically consists of two parts. First, by comparing model structure of each theories, we clarify the advantage of this approach that it can trace the cumulative path of cultural traits more dynamically while simplifying several major concepts on cultural transmission and selection which have been discussed in previous researches. Then, we confirm the outline of the author's sample model. This model, despite strong simplifications, can derive the following two main implications: (i) the amount of cultural stock converges to the steady-state in almost all cases. (ii) only indirect policies would be effective to the amount of cultural stock in the long run.

科学的知識の累積的進化：行動実験による検討 Cumulative cultural evolution of scientific knowledge: Behavioral laboratory experiments with human participants

竹澤正哲^{1,2}, 須山巨基^{1,3}
Masanori Takezawa^{1,2}, Masaki Suyama^{1,3}

¹北海道大学大学院文学研究科, ²北海道大学社会科学実験研究センター, ³日本学術振興会

m.takezawa@let.hokudai.ac.jp

文化を遺伝経路を経ない個体間の情報伝達として定義するならば、それは人間以外の動物でも見られる。だが世代から世代へと伝達される中で、知識や技能が累積的に進化し、個人では到達できないレベルへ到達する現象、すなわち累積的文化進化は、ヒトという種に固有の現象だと考えられている。なぜ人間だけが文化を累積させていくことができるのか？この問いに対する手がかりを求めるために、近年、人間の参加者を対象として、実験室内で技術が累積的に進化していく様子を再現する行動実験が数多く行われるようになった。こうした実験では、参加者が獲得した知識や技術が、別の参加者に伝達されることで、文化の世代間伝達が擬似的に再現される。そして多くの実験では、技術が世代から世代へと伝達される中で累積的に進化し、世代を経るほど高度な技術が生み出されていくことが示されている。だが、こうした実験の多くでは、単独個人でも繰り返し挑戦すれば高い成績を達成できる上に、どのような操作を加えて、確実に技術レベルが上昇していくような単純な課題が用いられていた(e.g., 遠くまで飛ぶ紙飛行機の作成や、重量物を支える容器の作成など)。これに対して我々は、参加者が自ら実験を繰り返しながら遺伝子発現のメカニズムを解明する課題を作成した。そして、高度な科学的知識が世代間伝達を経て、累積的に進化しうるか検討する実験系を構築した。この課題は、単独個人が時間をかけても、正答を見出すことが非常に困難であることが知られている。実験を通して、知識の変容過程を定量的に分析した結果、世代間伝達によって誤った情報がフィルタリングされ、正しい情報が付加されていくことで、科学的知識が累積的に進化していく様子が明らかとなった。

Cultural Evolution in Archaeology: Reconstructing Cultural Dynamics in the PastKohei Tamura¹¹*Frontier Research Institute for Interdisciplinary Sciences, Tohoku University, Japan*`kohei.tamura@tohoku.ac.jp`

Since the 1970s, scholars on cultural evolution have developed mathematical frameworks to describe temporal changes in cultural diversity based on the framework of evolutionary biology. Using these frameworks, recent studies on cultural evolution have attempted to infer the processes of cultural transmission from empirical data on cultural dynamics ranging from decorative motifs on pottery to baby names. Although there is a wide variety of cultural data, archaeological data can provide the most direct access to cultural evolution in the past societies, allowing us to infer various aspects of the nature of cultural transmission in humans, such as transmission biases and factors affecting patterns of cultural changes. In fact, by adopting the concepts and methods of cultural evolution, a new branch of archaeology named “Evolutionary Archaeology” emerged and have provided a better understanding of cultural variation in archaeological data. Although evolutionary approaches in archaeology could have various advantages, there remains several challenges and difficulties in this field including digitizing data, constructing a database and how to deal with the nature of archaeological data. In this talk, I will overview some recent attempts to overcome the above-mentioned issues in reconstructing cultural evolution in the past. Examples include the development of a database and an application of geometric morphometrics to cultural data.

S7 Complexity at the intersection between ecology and epidemiology

Organizer: Marko Jusup (Center of Mathematics for Social Creativity, RIES Hokkaido University)

Purpose: Infectious pathogens and parasites cannot be studied in isolation of their hosts because of complex mutual interactions at population and community levels. Heretofore, population ecology yielded a plethora of models to study interactions at the population level, but devising even a basic theory for the community level has proven to be a much more difficult challenge. Recent advances in network science, physiological energetics, and computational methods hold the promise of a new, unifying way to understand the levels of biological organization---from individuals to communities---with the potential for powerful applications in disease modeling. The purpose of this symposium is to present some of the latest advances in this research domain.

Speakers:

- Yamir Moreno (University of Zaragoza, Spain) Modeling disease spreading in complex networks (tentative)
- Zhen Wang (Xi'an Polytechnical University, China) Statistical physics of vaccination
- Yusuke Asai (Faculty of Social Medicine, Hokkaido University) Modeling stochasticity in eco-epidemiological systems using random differential equations.
- Nao Takashina (Okinawa Institute of Science and Technology) Spatially explicit approach to derive various macroecological patterns of ecosystem

Modeling disease spreading in complex networks

Yamir Moreno^{1,2,3}

¹*Institute for Biocomputation and Physics of Complex Systems (BIFI)*

University of Zaragoza,

Edificio I + D, C/ Mariano Esquillor s/n

Campus Rio Ebro, Zaragoza 50018, Spain.

²*Department of Theoretical Physics, Faculty of Sciences,*

University of Zaragoza, Zaragoza 50009, Spain.

³*Institute for Scientific Interchange, ISI Foundation, Turin, Italy*

yamir.moreno@gmail.com, <http://cosnet.bifi.es/~yamir>

Modeling in a realistic manner disease spreading processes is a pressing challenge. In this talk, we revise the latest advances in this area of research. We first revisit how to model disease contagion in structured populations considering that the spreading process takes place on a single level (be it a single population, a meta-population system or a network of contacts). Although these scenarios are suited for a number of diseases, there are situations in which the interplay among the various scales involved in the transmission of infectious diseases play a key role. To address the latter challenges, we show that the recently developed framework of multilayer networks allows to study multi-scale diseases, ranging from interacting diseases to new phenomena like disease localization. We discuss in detail several recent works that have illustrated the importance of considering the multilayer nature of many real systems, as their inherent interdependencies usually give raise to new phenomenology.

Statistical physics of vaccination

Zhen Wang¹ and Yiling Wang²

¹*Northwestern Polytechnical University, Xi'an, China*

²*Shanxi Normal University, Linfen, China*

nkzhenwang@163.com

Historically, infectious diseases caused considerable damage to human societies, and they continue to do so today. To help reduce their impact, mathematical models of disease transmission have been studied to help understand disease dynamics and inform prevention strategies. Vaccination – one of the most important preventive measures of modern times – is of great interest both theoretically and empirically. And in contrast to traditional approaches, recent research increasingly explores the pivotal implications of individual behavior and heterogeneous contact patterns in populations. Our report reviews the developmental arc of theoretical epidemiology with emphasis on vaccination, as it led from classical models assuming homogeneously mixing (mean-field) populations and ignoring human behavior, to recent models that account for behavioral feedback and/or population spatial/social structure. Many of the methods used originated in statistical physics, such as lattice and network models, and their associated analytical frameworks. Similarly, the feedback loop between vaccinating behavior and disease propagation forms a coupled nonlinear system with analogs in physics. We also review the new paradigm of digital epidemiology, wherein sources of digital data such as online social media are mined for high-resolution information on epidemiologically relevant individual behavior. Armed with the tools and concepts of statistical physics, and further assisted by new sources of digital data, models that capture nonlinear interactions between behavior and disease dynamics offer a novel way of modeling real-world phenomena, and can help improve health outcomes. We conclude the review by discussing open problems in the field and promising directions for future research.

Modeling stochasticity in eco-epidemiological systems using random differential equations

Yusuke Asai and Peter E. Kloeden

Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

`Yusuke.asai@med.hokudai.ac.jp`

Introduction:

Random ordinary differential equations (RODEs) are ordinary differential equations which have a stochastic process in their vector field functions. RODEs have been used in a wide range of applications such as biology, medicine, population dynamics and engineering and play an important role in the theory of random dynamical systems, however, they have been long overshadowed by stochastic differential equations (SDEs).

Background:

Gaussian noise is often assumed in modeling process by SDEs. On the other hand, we encounter many applications in which such noise process is unrealistic because it is not bounded. In particular, parameter values in biology and medicine are strictly positive/non-negative and models with unbounded noise may lead undesirable results such as negative values or excessively large values. Various kinds of noise processes can be implemented in RODEs and modeling approach by RODEs and the corresponding numerical methods are introduced in this talk.

Method:

Both of RODEs and SDEs are applied to an epidemiological/biological system and their modeling methods are compared. The numerical methods for RODEs are also introduced and numerical simulation by both RODE and SDE models as well as several noise processes appeared in the models is presented.

Results and Discussion:

In general, we cannot include all possible factors in the models, moreover, biological and medical data cannot be obtained from ethical reasons. In those cases, we need to add noise and uncertain effects in the models. Until now, SDEs are mainly used to build models with noise, however, we confirmed that RODEs can be an alternative method to handle such uncertainty through this experimental study.

Spatially explicit approach to derive various macroecological patterns of ecosystem

Nao Takashina

Okinawa Institute of Science and Technology Graduate School, Japan

`nao.takashina@gmail.com`

Macroecological patterns, such as the species area relationship (SAR) and endemic area relationship (EAR), of ecosystems have been widely studied. These relationships are important not only for understanding ecosystem structures but also for conservation practices. For the latter, using a spatially explicit model provides a greater benefit to ecosystem management since conservationists are generally interested in “where” to put conservation/management effort. To meet this motivation, we developed a spatially explicit ecological-community model using a geometric approach combined with point processes. In the model, community patterns are derived based on geometric distributions of each species and its individuals. From this model, the well-documented tri-phasic curve in SAR can be recovered with random or clustering individual patterns, suggesting a strong generality in ecosystems. We also show that EAR curves can be derived by a rather simple manner. The model we developed has the potential to play a central role in conservation practice.

S8 Lyapunov functional methods and its applications

Organizers : Yoichi Enatsu (Tokyo University of Science), Toshikazu Kuniya (Kobe University)

企画趣旨：個体毎の異質性（年齢、性別、位置など）を考慮する上で現実的となる構造化感染症モデルは、偏微分方程式や遅延微分方程式、複数グループの常微分方程式などで記述され、感染症の根絶や定着を表す各平衡解の安定性解析には従来困難が伴っていた。しかし近年は、McCluskey (2010) を筆頭とする多くの研究により、各平衡解の大域的漸近安定性を証明するためのリアプノフ関数の手法が発展し、より広範な構造化感染症モデルの解析が可能となった。本企画シンポジウムの趣旨は、リアプノフ関数の手法に精通した研究者に、これまでの結果や未解決問題や今後の研究の展望をご講演頂き、その知見をシンポジウムの参加者全体で共有することである。

Abstract : Structured epidemic models, which are suitable for considering the heterogeneity of each individual (age, sex and position etc.), are usually written by partial differential equations, delay differential equations and multi-group ordinary differential equations, and the stability analysis of their equilibria representing the eradication or persistence of infectious disease had been difficult. However, recently, by virtue of many studies typified by McCluskey (2010), the Lyapunov functional methods for the global stability analysis of each equilibrium have been developed, and more variety of structured epidemic models have been able to be analyzed. The purpose of this symposium is to share the knowledge about the previous results, open problems and future works on the Lyapunov functional method.

Speakers:

1. Connell McCluskey (Wilfrid Laurier University)

Global dynamics for disease models that include immigration

2. Jinliang Wang (Heilongjiang University)

Mathematical analysis for a multi-group SEIR epidemic model
with age-dependent relapse

3. Kei Fushimi (Tokyo University of Science)

Global stability of an SEIS epidemic model with delays

4. Hongying Shu (Tongji University)

Viral infection dynamics: a global analysis

Global dynamics for disease models that include immigration

Connell McCluskey

Wilfrid Laurier University, Waterloo, Canada

ccmcc8@gmail.com,

www.wlu.ca/academics/faculties/faculty-of-science/faculty-profiles/connell-mccluskey/index.html

Many disease transmission models exhibit a threshold behaviour based on the basic reproduction number $\mathcal{R}_0$.

- If $\mathcal{R}_0 < 1$, then there is a globally asymptotically stable disease-free equilibrium.
- If $\mathcal{R}_0 > 1$, then there is a globally asymptotically stable endemic equilibrium.

This phenomenon has been shown for many individual models that are based on ODEs as well as systems with delay, age-structure and diffusion. A necessary condition for this phenomenon to occur is that there is a disease-free equilibrium.

However, if a system includes immigration of infected individuals, then there is no disease-free equilibrium, and therefore the basic reproduction number $\mathcal{R}_0$ does not exist. Let the level of immigration of infected individuals be given by W . Then $W = 0$ is the case where there is only immigration of healthy people. It is interesting to consider what happens as W increases from 0. Two issues arise.

- How does the size of $\mathcal{R}_0$ affect the movement of the disease-free equilibrium as W increases from 0? Does it move into the positive orthant or away from the positive orthant?
- How is the calculation that the endemic equilibrium was globally asymptotically stable affected by W increasing from 0?

Models that include immigration of infected individuals are important due to the high level of contact between different cities, regions and countries in today's world. Local eradication of a disease does not lead to permanent eradication due to modern levels of travel.

Mathematical analysis for a multi-group SEIR epidemic model with age-dependent relapse

Jinliang Wang¹, Min Guo¹ and Toshikazu Kuniya²

¹ *School of Mathematical Science, Heilongjiang University, Harbin 150080, P.R. China*

² *Graduate School of System Informatics, Kobe University, 1-1 Rokkodai-cho, Nada-ku, Kobe 657-8501, Japan*

jinliangwang@hlju.edu.cn

We consider a multi-group SEIR epidemic model in which recovered population relapse back to infectives depending on the time elapsed since the recovery. This leads to a hybrid system for which we can determine the basic reproduction number $\mathcal{R}_0$ by the spectral radius of the next generation matrix and prove the threshold behaviours. The key idea to prove the global asymptotic stability of each equilibrium is the usage of the graph-theoretic approach to construct suitable **Lyapunov functionals**. The necessary arguments, including the existence of an endemic equilibrium, the asymptotic smoothness of the semi-flow, the uniform persistence of the system and the existence of a global attractor are also addressed.

Global stability of an SEIS epidemic model with delays

Kei Fushimi^{1,*}, Yoichi Enatsu² and Emiko Ishiwata²

¹*Graduate School of Science, Tokyo University of Science, Japan*

²*Department of Applied Mathematics, Tokyo University of Science, Japan*

1416616@ed.tus.ac.jp

SEIS model is a compartmental model describing the flow that susceptible individuals become infected after being exposed, and infected individuals recover without immunity. In this talk, we consider the dynamics of the model with delay denoting an incubation time.

In [1, 2], global stability of equilibria is investigated by constructing suitable Lyapunov functionals. To be specific, they mention that the disease-free equilibrium E_0 is globally asymptotically stable if $R_0 < 1$, and the endemic equilibrium E^* is global asymptotically stable if $R_0 > 1$, where R_0 is the basic reproductive ratio.

However, in the proof of global stability of E_0 , an additional condition is required to construct Lyapunov functional under the condition that $R_0 \leq 1$ in [2]. We prove stability of E_0 under another condition by constructing a new Lyapunov functional. Moreover, combining with the result in [2, Theorem 2.2], we claim that any conditions are not necessary under $R_0 \leq 1$ to prove global asymptotical stability of E_0 .

On the other hand, there are also some studies of discrete model (see, e.g., [3]). However, there are few results for difference scheme preserving stability of equilibria for the continuous-time model with delays. In this talk, we propose a discrete model that has the same equilibria as the continuous SEIS model with distributed delays. We then prove the stability of the equilibria using a discrete analogue of the Lyapunov functional.

References

- [1] C.C. McCluskey, Complete global stability for an SIR epidemic model with delay-Distributed or discrete, *Nonlinear Analysis: Real World Applications* **11** (2010) 55–59.
- [2] C. Paulhus, X.S. Wang, Global stability analysis of a delayed susceptible-infected-susceptible epidemic model, *Journal of Biological Dynamics* **9** (2015) 45–50.
- [3] Y. Enatsu, Y. Nakata, Y. Muroya, Global stability for a class of discrete SIR epidemic models, *Mathematical Biosciences and Engineering* **7** (2010) 347–361.

Viral infection dynamics: a global analysis

Hongying Shu¹, Yuming Chen² and Lin Wang³

¹ *Department of Mathematics, Tongji University, China*

² *Department of Mathematics, Wilfrid Laurier University, Canada*

³ *Department of Mathematics and Statistics, University of New Brunswick, Canada*

`hshu@tongji.edu.cn`

Virus can disseminate between uninfected target cells via two modes, namely, the diffusion-limited cell-free viral spread and the direct cell-to-cell transfer using virological synapses. To examine how these two viral infection modes impact the viral dynamics, in this talk, we propose and analyze a general viral infection model that incorporates these two viral infection modes. It is shown that the numbers of secondly infected cells through the cell-free infection mode and the cell-to-cell infection mode both contribute to the basic reproduction number. Under some reasonable assumptions, the model exhibits a global threshold dynamics: the infection is cleared out if the basic reproduction number is less than one and the infection persists if the basic production number is larger than one. When the underlying assumptions are not satisfied, oscillations via global Hopf bifurcation can be observed. Two-parameter bifurcation analyses are carried out to explore the joint impacts on viral dynamics for the interplay between nonlinear target-cell dynamics and intracellular delays and between the two infection modes.

S9 生物データと数理解析・モデリング

主催者：森下喜弘（理化学研究所），李聖林（広島大学）・

企画趣旨；蛍光プローブや顕微鏡技術を初めてとして、計測系の発展とともに生命現象に関する定量的なデータがより身近なものとなってきた。取得データの解析や解析手法自体の提案、解析結果から現象の本質を捉えた数理モデルを構築し、システムダイナミクスを理解する、これらすべての過程において数学的なアプローチは不可欠である。本シンポジウムでは、スケールや性質の異なる様々な現象から得られたデータに対し、各々の問題意識のもとで異なる手法を用いて研究を行っている研究者らを招き、最新の成果を発表して頂く。現象や手法をあえて統一しないことで、普段見慣れない手法や考え方に触れ、自身の研究に良いフィードバックがあれば幸いである。

14:05-14:30 森下喜弘（理化学研究所）：異種相同器官間の変形動態の比較解析

14:30-14:55 鈴木 誠（基礎生物学研究所）：動的なカルシウムシグナルによる頂端収縮と神経管閉鎖の制御

14:55-15:20 平田祥人（東京大学）：状態空間の再構成とその点過程データへの応用

15:20-15:35 休憩

15:35-16:00 青沼仁志（北海道大学）：単純な神経系を持つ無脊椎動物の運動に見られる振動現象のモデル化

16:00-16:25 田中剛平（東京大学）：ハイブリッド力学系と細胞システム解析

16:25-16:50 李 聖林（広島大学）：極少の臨床データからの数理モデルへの挑戦：蕁麻疹のパターン形成

異種相同器官間の変形動態の比較解析 Comparative analysis of tissue deformation dynamics between homologous organs of different species

森下喜弘¹, 川住愛子¹

Yoshihiro Morishita¹ and Aiko Kawasumi¹

¹理化学研究所生命システム研究センター

morishita@cdb.riken.jp

Quantifying global tissue deformation pattern is essential for understanding how organ-specific morphologies are generated during development and regeneration. However, due to the difficulty in total cell recoding for many vertebrate organs, little is known about their deformation dynamics. Against this background, in our previous study, we proposed a statistical method to precisely reconstruct global deformation patterns from positional data of only 1-10% labeled cells in the whole tissue with limited resolutions [1,2]. We applied the method to data from chick hindlimb development and quantitatively showed that the globally-aligned deformation anisotropy of local tissue pieces, not spatially-biased volume growth through cell proliferation, has the greatest impact on limb shaping [3,4]. Here, we would like to ask to what extent the pattern of physical tissue deformation observed in a specific species, i.e. chick limb development, is similar to or different from the patterns of different species; in other words, how much morphogenetic mechanisms (in particular at the tissue level) of homologous organs are conserved between species? To approach to this issue, in this study, combining both the statistical method proposed previously and recently-established technique for local gene induction by IR-LEGO system [5,6], we performed quantitative analysis of tissue deformation dynamics for *Xenopus laevis* limb development. As a result, it was shown that the global patterns of tissue growth and anisotropic tissue stretch/shrinkage were similar to those in the chick case. We would also like to discuss how to measure the similarity from a theoretical standpoint.

- [1] Y. Morishita and T. Suzuki, “Bayesian inference of whole-organ deformation dynamics from limited space-time point data”, *J. Theor. Biol.*, 357: 74-85 (2014).
- [2] Y. Morishita, K-I. Hironaka, S-W. Lee, T. Jin, and D. Ohtsuka, “Reconstructing 3D deformation dynamics for curved epithelial sheet morphogenesis from positional data of sparsely-labeled cells”, *Nat. Commun.*, 8, 15 DOI: 10.1038/s41467-017-00023-7 (2017).
- [3] Y. Morishita, A. Kuroiwa, and T. Suzuki, “Quantitative analysis of tissue deformation dynamics reveals three characteristic growth modes and globally-aligned anisotropic tissue deformation during chick limb development”, *Development*, 142: 1672-1683 (2015)
- [4] T. Suzuki and Y. Morishita, “A quantitative approach to understanding vertebrate limb morphogenesis at the macroscopic tissue level”, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 45: 108-114 (2017)
- [5] A. Kawasumi-Kita, T. Hayashi, T. Kobayashi, C. Nagayama, S. Hayashi, Y. Kamei, Y. Morishita, T. Takeuchi, K. Tamura, and H. Yokoyama, “Application of local gene induction by infrared laser-mediated microscope and temperature stimulator to amphibian regeneration study”, *Dev. Growth. Differ.*, 57: 601-613 (2015)
- [6] Y. Kamei et al., “Infrared laser-mediated gene induction in targeted single cells in vivo”, *Nat. Methods*, 6: 79-81 (2009)

動的なカルシウムシグナルによる頂端収縮と神経管閉鎖の制御 Distinct intracellular Ca^{2+} dynamics regulate apical constriction and differentially contribute to neural tube closure

鈴木誠¹, 佐藤昌直², 小山宏史¹, 上野直人¹
Makoto Suzuki¹, Masanao Sato², Hiroshi Koyama¹ and Naoto Ueno¹

¹基礎生物学研究所, ²北海道大学大学院農学研究院

msuzuki@nibb.ac.jp, http://www.nibb.ac.jp/en/sections/developmental_biology/ueno/

脊椎動物の脳は神経前駆細胞からなる平らな上皮シート（神経板）から生じるが、脳形成の初期に細胞は能動的に表層面を縮めて自らの形態をくさび型へ変化させる。この現象は頂端収縮と呼ばれ、神経板を折りたたむ（閉鎖させる）ことにより頭尾軸に沿った管構造、すなわち神経管へと変換する機能を持つ [1]。頂端収縮は様々な形態形成運動で見られる細胞レベルでの戦略であり、アクチンミオシンの活性に依存することが知られている。しかし頂端収縮がどのように神経板の中で制御され、またどのような性質を伴って閉鎖運動に寄与するかについては十分に分かっていない。

我々はツメガエル胚を用いた解析により、神経管の閉鎖運動における細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+}) の動態と頂端収縮における機能を明らかにした [2]。細胞内 Ca^{2+} は閉鎖運動の適切な進行に必要であり、 Ca^{2+} センサー R-GECO を用いたライブセルイメージング解析からその動態が活発に変動していることが明らかになった。また定量的な画像解析と細胞生物学的な解析により、細胞内 Ca^{2+} の動態には非同調的で単細胞レベルのものと伝搬的で多細胞レベルの2種類が存在すること、そして細胞内 Ca^{2+} の一過的な増加は F-アクチンの動態を変化させることで頂端収縮と閉鎖運動を促進することが示唆された。さらに閉鎖運動に与える影響の性質について検討するために2次元バーテックスモデルによる数理解析を行い、細胞内 Ca^{2+} の増加はその回数が少数であっても常に閉鎖運動を促進すること、一方で単細胞レベルの Ca^{2+} 増加は多細胞レベルのものよりも効率的に閉鎖運動を促進することが示唆された。以上の結果から、細胞内 Ca^{2+} が頂端収縮の促進因子であること、そして動態変化のパターンに依存して異なる様式で神経管の閉鎖運動に寄与する可能性を提唱したい。

参考文献

- [1] Suzuki et al., Dev. Growth Differ., 54, 266-276, 2012.
- [2] Suzuki et al., Development, 144, 1307-1316, 2017.

状態空間の再構成とその点過程データへの応用 Reconstruction of state space and its applications to point process data

平田祥人
Yoshito Hirata

東京大学生産術研究所

yoshito@sat.t.u-tokyo.ac.jp

ある観測対象がある時、通常、我々は全ての状態変数を観測することはできず、一部の限られた変数のみから背後の状態を推定することになる。観測対象が力学系である場合、ここ35年ほど行われているのは、時間を追って得られる限られた変数を並べて、ベクトルを構成する遅れ座標と呼ばれる方法[1]である。このアプローチは、Takensの埋め込み定理[2,3]によって保証され、力学系に基づく時系列解析である非線形時系列解析の基礎をなす。

今まで、非線形時系列解析は、主に、観測間隔が一定の時系列データを解析の対象としてきた。しかし、世の中には、ある条件を満たすイベントが起きた時刻のみが分かるという場合もある。このような過程を点過程と呼ぶ。点過程の非線形時系列解析は、方法が限られる。現在まで、主に発展してきた方法は、イベント間隔のベクトルを構成する方法[4,5]である。しかし、この方法では、イベントの起きた時刻の状態のみしか再構成できない。

そこで、我々は、時間窓と点過程データ間の距離[6-8]を用いて、イベントの起きていない時刻の状態をも再構成し、点過程データを、観測間隔が一定の時系列データと同様に扱えるような枠組みを構築してきた[9-11]。

本講演では、Takensの埋め込み定理[2,3]から始め、その点過程データへの拡張[4,5]と議論を進めるとともに、最近の我々の研究を紹介する。

参考文献

- [1] N. H. Packard, J. P. Crutchfield, J. D. Farmer, and R. S. Shaw, Phys. Rev. Lett. 45, 712 (1980)
- [2] F. Takens, Lect. Notes Math. 898, 366 (1981)
- [3] T. Sauer, J. A. Yorke, and M. Casdagli, J. Stat. Phys. 65, 579 (1991)
- [4] T. Sauer, Phys. Rev. Lett. 72, 3811 (1994)
- [5] J. P. Huke and D. S. Broomhead, Nonlinearity 20, 2205 (2007)
- [6] Y. Hirata and K. Aihara, J. Neurosci. Methods 183, 277 (2009)
- [7] S. Suzuki, Y. Hiarta, and K. Aihara, Int. J. Bifurcat. Chaos 20, 3699 (2010)
- [8] K. Iwayama, Y. Hirata, and K. Aihara, Phys. Lett. A 381, 257 (2017)
- [9] Y. Hirata and K. Aihara, Physica A 391, 760 (2012)
- [10] Y. Hirata, E. J. Lang, and K. Aihara, In d. N. Kasabov, Springer Handbook of Bio-/Neuroinformatics, e, pp. 735-744, 2014.
- [11] Y. Hirata, K. Iwayama, and K. Aihara, Phys. Rev. E 94, 042217 (2016)

単純な神経系を持つ無脊椎動物の運動に見られる振動現象のモデル化

Modeling of oscillatory event in the movement of invertebrate animals

青沼仁志^{1,2}, 脇田大輝¹, 早瀬友美乃³

Hitoshi Aonuma^{1,2}, Daiki Wakita² and Yumino Hayase^{2,3}

¹北海道大学電子科学研究所, ²科学技術振興機構(JST) CREST,
³広島大学大学院理学研究科

aon@es.hokudai.ac.jp, <http://ncmac2.es.hokudai.ac.jp/index.html>

脊椎動物の歩行や遊泳など四肢のリズミックな運動を伴うロコモーションの運動制御には、中枢神経系のCentral Pattern Generator (CPG)と呼ばれるリズミックな神経活動の働きが重要である。CPGは神経細胞の複雑な接続によって作り出される振動子であるが、神経細胞のネットワーク構造は同定されていないのが現状である。脳における振動現象は、昆虫や軟体動物のような小規模な脳をもつ無脊椎動物でも観察されている[1]。特に、化学感覚情報処理する中枢で振動現象が見られる。脊椎動物に比べて小規模な神経系ではあるが、振動現象を生み出すネットワークの構造的な解析はやはり不十分である。

異なる振動周波数の振動子からなるネットワークでは、ネットワーク構造が変化すると振動パターンも変化する。これまでに、脳の神経活動で見られる振動現象から着想を得て、脳の振動子ネットワーク構造の変化がコオロギの闘争行動において攻撃と逃避の選択に関わるモデルを提案した[2, 3]。その結果、コオロギの集団サイズに応じた攻撃性のメカニズムについて説明することができた。しかしながら、昆虫の脳で見られる振動現象においてもやはり振動子ネットワークの構造が実際に変化しているのかについては仮設のままである。

本研究では、より単純な神経系を持つオオクモヒトデの盤で見られる振動現象に着目した。通常、クモヒトデは5本の腕を放射相称に伸ばす身体構造を持つ。採餌後のクモヒトデは、しばらくすると盤の一部を膨らませ、その膨らみは周期的な運動パターンを示す。ところが、6本の腕を持つ個体では、この膨らみの周期的な運動が5本腕の通常個体とは異なっていた。盤の膨らみを振動子と見なすと、5腕個体と6腕個体では、身体的な構造の違いは振動子ネットワークの構造の違いとして捉えることができる。クモヒトデの盤で見られる周期的な運動のモデル化から、生体の振動子ネットワークの構造の変化と機能発現について考えたい。

参考文献

- [1] S. Fujie, H. Aonuma, I. Ito, A. Gelperin, and E. Ito, "The nitric oxide/cyclic GMP pathway in the olfactory processing system of the terrestrial slug *Limax marginatus*," (in eng), *Zoolog Sci*, vol. 19, no. 1, pp. 15-26, Jan 2002.
- [2] T. Funato, D. Kurabayashi, M. Nara, and H. Aonuma, "Switching mechanism of sensor-motor coordination through an oscillator network model," (in eng), *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern*, vol. 38, no. 3, pp. 764-70, Jun 2008.
- [3] T. Funato, M. Nara, D. Kurabayashi, M. Ashikaga, and H. Aonuma, "A model for group-size-dependent behaviour decisions in insects using an oscillator network," (in eng), *J Exp Biol*, Research Support, Non-U.S. Gov't vol. 214, no. Pt 14, pp. 2426-34, Jul 15 2011.

ハイブリッド力学系と細胞システム解析 Hybrid dynamical systems and cellular systems analysis

田中 剛平
Gouhei Tanaka

東京大学大学院工学系研究科

gouhei@sat.t.u-tokyo.ac.jp, <http://www.sat.t.u-tokyo.ac.jp/~gouhei/>

ハイブリッド力学系とは、連続変数と離散変数が混在する力学系のことである。生命・生物システムや疫学・医学システムの数理モデルには、ハイブリッド力学系として表現されるものが少なくない。例えば、外部からの入力が入力・オフで切り替わる場合[1-3]や、システムにおいてスイッチ機構が自然と現れる場合[4]などである。ハイブリッド力学系では、通常の力学系には見られない振る舞いが起きることが知られており、それらの解析には特有の工夫が必要である[5,6]。

本発表では、アトピー性皮膚炎に関わる細胞動態のハイブリッド力学系モデルについて、具体的な解析例を示す。アトピー性皮膚炎は、皮膚バリア、免疫、遺伝子、環境ストレスが複雑に絡む疾病であり、そのメカニズムはまだ十分明らかにはなっていないが、システム生物学によるアプローチが進められてきている[7,8]。この数理モデルは、内在するシグナル伝達機構にスイッチ的な入出力応答があるため、ハイブリッド力学系として記述される。このモデルは、皮膚バリアが健全な状態、損傷した状態、それらが共存した状態、憎悪と寛解を繰り返す状態、の4状態を再現する。我々は、数理解析により、4状態間の遷移のメカニズムを明らかにする。また、投薬治療によって望ましい状態遷移を誘導できるかどうかという観点から、治療効果に関する結果を示す。

本研究は田中玲子博士 (Imperial College London) との共同研究であり、またJSPS科研費17H05994の助成を受けたものです。

- [1] A. Ideta, G. Tanaka, T. Takeuchi, and K. Aihara, , Journal of Nonlinear Science, vol. 18, no. 6, pp. 593-614 (2008)
- [2] G. Tanaka, Y. Hirata, N. Bruchovsky, S. Goldenberg, and K. Aihara, Philosophical Transactions of the Royal Society A, vol. 368, pp. 5029-5044 (2010)
- [3] G. Tanaka and K. Aihara, Journal of Theoretical Biology, vol. 317, pp. 87-95 (2013)
- [4] K. Inoue, H. Shinohara, M. Behar, N. Yumoto, G. Tanaka, A. Hoffmann, K. Aihara, and M. Okada-Hatakeyama, npj Systems Biology and Applications, vol. 2, article no. 16024 (2016)
- [5] G. Tanaka, K. Tsumoto, S. Tsuji, and K. Aihara, Physica D, vol. 237, pp. 2616-2627 (2008)
- [6] G. Tanaka, S. Tsuji, and K. Aihara, Physics Letters A, vol. 373, no. 35, pp. 3134-3139 (2009)
- [7] R. J. Tanaka, M. Ono, H. A. Harrington, PLoS one, vol. 6, no. 5, e19895 (2011)
- [8] Elisa Domínguez-Hüttinger et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 139, Issue 6, pp. 1861-1872 (2017)

極少の臨床データからの数理モデルへの挑戦： 蕁麻疹のパターン形成

A Challenging to Mathematical Modeling from the Extremely Unknown Data of Hives

李 聖林

Sungrim Seirin-Lee

広島大学大学院理学研究科・科学技術振興機構(JST) さきがけ

seirin@hiroshima-u.ac.jp

医学的に蕁麻疹は膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出没する疾患として定義され、多くは痒みを伴う皮膚病の一つである。蕁麻疹は、ありふれた疾患でありながらその病態には未知の部分が多く、症状の現れ方、および治療の内容も症例により大きな違いがある [1]。その仕組みにおいても未だに知られていない事が多く、皮膚マスト細胞が何らかの機序により脱顆粒し、皮膚組織内に放出されたヒスタミンを始めとする化学伝達物質が皮膚微小血管と神経に作用して血管拡張（紅斑）、血漿成分の漏出（膨疹）、および痒みを生じると考えられている [1]。特に、医療の現場では、同じ仕組みに基づいてるはずの蕁麻疹が様々な形として現れる症例が多く観察されているが、その原因や仕組みについては全く謎のままに残されている。

本研究では、極めて限られた臨床データと患者さんの定性的な蕁麻疹データのみに基づいて構築した数理モデルを用いて、蕁麻疹発症の分子レベルでの仕組みを提案する。また、極めて複雑に見える蕁麻疹の様々な形が如何にシンプルな数理モデルで再現できるかを示し、皮膚医学における数理モデルの今後の可能性について議論する。

（本研究は、広島大学医学部皮膚科の専門医・秀 道広先生との共同研究である。）

参考文献

[1] 秀 道広 et al. 蕁麻疹診療ガイドライン, 日皮会誌:121(7), 1339—1388, 2011.

S10 New mathematical approaches for understanding of biological phenomena

主催者： 栄 伸一郎、長山 雅晴（北海道大学）
森田 善久（龍谷大学）

企画趣旨：近年様々な数学的手法が実用的な問題に応用され成果を上げている．生命科学分野においても複雑な現象をとらえ定量的な解析を可能とする理論や,大きな実データから情報を抽出するための手法などが導入されつつある．本企画では,そうした数学的手法に関する話題の中から,動的パターンの解析と応用, ホモロジーを用いた実データ解析およびパターン形成問題に関わる話題を選び, 最新の情報を紹介する．

講演者：

- ・大林 一平 (東北大学)
パーシステントホモロジーとその応用
Persistent homology and its applications
- ・二宮 広和 (明治大学)
The dynamics of waves in excitable media
- ・Grzegorz KARCH
(University of Wroclaw, POLAND)
Instability phenomena in models from mathematical biology

Persistent homology and its applications

Ippei Obayashi¹

¹WPI-AIMR, Tohoku University, Japan

ippei.obayashi.d8@tohoku.ac.jp,
http://www.wpi-aimr.tohoku.ac.jp/hiraoka_labo/obayashi/

Topological data analysis (TDA) provides data analysis methods using the idea of topology. TDA characterizes data from a viewpoint of geometry. In this talk, I will focus on Persistent homology (PH), which is an important tool for TDA, and it can summarize the shape of your data effectively and quantitatively.

PH is based on the homology, and it characterizes the shape and size of connected components, holes(rings), voids(cavities) in the form of persistence diagrams. PH is applicable for various kinds of geometric data such as point clouds and digital images (Fig. 1). In recent years theoretical and computational researches for PH are active, and some applications appear such as:

- Material sciences
 - Amorphous solids
 - Crazeing process of glassy polymers
 - Granular crystallization
- Mathematical Biology
 - Viral evolution
- Informatics
 - Sensor network

In this talk, I will introduce the mathematics, some applications, and computation software of PH.

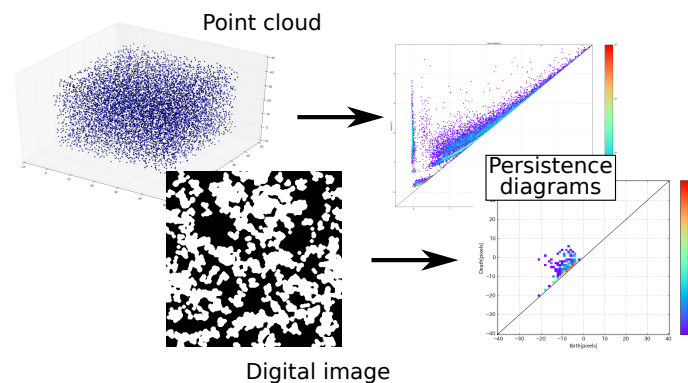


Figure 1: Persistence diagrams

The dynamics of waves in excitable media

Hirokazu Ninomiya¹

¹*School of Interdisciplinary Mathematical Sciences, Meiji University,
4-21-1 Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-8525, Japan*

hirokazu.ninomiya@gmail.com, <http://home.mims.meiji.ac.jp/~ninomiya/index-en.html>

Pattern formation of reaction-diffusion system has been of interest for many years (see [1,2] and references therein). Many interesting phenomena have been observed experimentally and numerically. However, it is difficult to handle the dynamics of these phenomena mathematically rigorously. To overcome this difficulty, we introduce a simple model of excitable system based on a free boundary problem [3,4]. In this talk, I will explain the dynamics of solutions of this model. Especially, I will characterize the dynamics in one dimensional case. Then I will explain the existence of traveling waves in two dimensional excitable media (cf. [5]) and discuss the role of obstacles in the excitable media. One of the roles of obstacles is spontaneous spiral formation depending on the geometry of obstacle.

- [1] J.J. Tyson and J.P. Keener: Singular perturbation theory of traveling waves in excitable media (a review), *Physica D* 32 (1988), pp. 327 - 361.
- [2] J.P. Keener and J.J. Tyson: Spiral waves in the Belousov-Zhabotinskii reaction, *Physica D* 21 (1986), pp. 307 - 324.
- [3] Y.-Y. Chen, Y. Kohsaka and H. Ninomiya: Traveling spots and traveling fingers in singular limit problems of reaction-diffusion systems, *Discrete and continuous dynamical systems. Ser. B* 19, Number 3 (2014), pp. 697 - 714
- [4] H. Ninomiya and C.-H. Wu: Traveling curved waves in two dimensional excitable media, *SIAM J. Mathematical Analysis*, Vol. 49, No. 2, (2017) pp. 777 - 817
- [5] X.F. Chen and C. Gao: Well-posedness of a free boundary problem in the limit of slow-diffusion fast-reaction systems. *J. Partial Differ. Equ* 19 (2006), pp. 48 - 79.

Instability phenomena in models from mathematical biology

Grzegorz Karch

Institute of Mathematics, University of Wrocław, Poland

grzegorz.karch@uwroc.edu.pl, <http://www.math.uni.wroc.pl/~karch>

Mathematical models of pattern formation arising in processes described by a system of a single reaction-diffusion equation coupled with ordinary differential equations will be discussed. In such models, a certain natural (autocatalysis) property of the system leads to the instability of all inhomogeneous stationary solutions. In this talk, I will also explain that space inhomogeneous solutions of these models become unbounded in either finite or infinite time, even if space homogeneous solutions are bounded uniformly in time. These are results obtained jointly with *Anna Marciniak-Czochra* from Heidelberg University and *Kanako Suzuki* from Ibaraki University.

- A. Marciniak-Czochra, G. Karch, K. Suzuki, *Instability of Turing patterns in reaction-diffusion-ODE systems*. J. Math. Biol. **74** (2017), no. 3, 583–618.
- A. Marciniak-Czochra, G. Karch, K. Suzuki, J. Zienkiewicz, *Diffusion-driven blowup of nonnegative solutions to reaction-diffusion-ODE systems*. Differential Integral Equations **29** (2016), no. 7-8, 715–730.
- A. Marciniak-Czochra, G. Karch, K. Suzuki, *Unstable patterns in reaction-diffusion model of early carcinogenesis*. J. Math. Pures Appl. (9) **99** (2013), no. 5, 509–543.

S11 Modeling studies about viral infection dynamics within host

Organizer: Yusuke Kakizoe(Kyushu University)

Purpose of symposium: Since time course of viral infection is non-linear phenomenon and varies drastically, it is difficult to analyze and understand. Using mathematical model, we can estimate the pathogenecity of viruses, evaluating the efficacy of anti-viral drugs, etc. In this symposium, we will present recent modeling studies and combination studies of viral infection experiments and mathematical model about HIV, Hepatitis C Virus (HCV), and Hepatitis B Virus (HBV).

Speakers

1. Yusuke Kakizoe, Kyushu University, Japan
Intracellular dynamics of Hepatitis B Virus infection
2. Yoshiki Koizumi, Kanazawa University, Japan
The mechanism of mysterious cure with detectable HCV RNA at the end of treatment
3. Kosaku Kitagawa, Kyushu University, Japan
A multiscale model of HCV infection can be reduced to ODE
4. Catherine Beauchemine, Ryerson University, Canada
Quantifying the relative contribution of free virus and cell-to-cell transmission routes to the propagation of hepatitis C virus infections in vitro
5. Jun Nakabayashi, Yokohama City University, Japan
Position effect of the integration site of HIV provirus for the intracellular replication dynamics

Intracellular dynamics of Hepatitis B Virus (HBV) infection

Yusuke Kakizoe¹, Masashi Iwamoto², Koichi Watashi², Shingo Iwami^{3,4}

¹*Systems Life Sciences, Graduate School of Kyushu University, Japan*

²*Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases*

³*Department of Biology, Faculty of Science, Kyushu University, Japan*

⁴*JST PRESTO*

yusuke.purple5@gmail.com, <http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp>

Hepatitis B virus (HBV) is widespread infectious disease, major cause of hepatocellular carcinoma. So far, it is reported that over 240 million people are chronic infected all over the world¹. As many researchers efforts, effective vaccine and some drugs against HBV has been available. Using these treatment, viral load can be decreased under detection limit. However, it is known that if we stop taking these drugs, the viral load goes up again. This is because reservoirs exist in infected cells and replicate progeny viruses continuously. The reservoir is thought that closed covalently circular DNA (cccDNA)². It is already known that cccDNA is a transcription template for virus, remaining in infected cells and produce HBV RNA. Therefore it is essential to eradicate cccDNA in order to cure HBV infection.

To solve this problem, researchers investigated the viral replication process of HBV and how to clear them^{3,4}. Although these studies gave us important insight into HBV replication system, it is poorly understood that the replication dynamics of HBV, especially about the dynamics of cccDNA.

In this study, we conducted a viral infection experiment to quantify time course of HBV infection. Specifically, we measured the time course of intracellular HBV DNA and cccDNA in infected cells. Besides, we constructed a mathematical model to capture this intracellular replication dynamics, and analyzed the time course of HBV infection. This results gave us quantitative understanding about viral dynamics such as half life of cccDNA and other important features of HBV.

References

1. Trépo, C., Chan, H. & Lok, A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* **384**, 2053- 2063 (2014).
2. Newbold, JE, Xin, H, Tencza, M & Sherman, G. The covalently closed duplex form of the hepadnavirus genome exists in situ as a heterogeneous population of viral minichromosomes. *Journal of Virology* (1995).
3. Revill, P. & Locarnini, S. Antiviral strategies to eliminate hepatitis B virus covalently closed circular DNA (cccDNA). *Curr Opin Pharmacol* **30**, 144- 150 (2016).
4. Lucifora, J. & Protzer, U. Attacking hepatitis B virus cccDNA - The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* **64**, S41- S48 (2016).

The mechanism of mysterious cure with detectable HCV RNA at the end of treatment

Yoshiki Koizumi¹, Alan S Perelson² and Shingo Iwami³

¹*School of Medicine, College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Japan*

²*Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, the United States of America*

³*Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University, Japan*

koizumi.yoshi@gmail.com

The development of direct-acting antiviral agent (DAAs) has led to the cure of hepatitis C virus (HCV) infection, and combining double or triple DAAs become the gold standard for the treatment of HCV. Although most of patients' viral RNA in blood goes below the limit of detection at the end of DAAs treatment (EOT), there are still some patients who have a detectable viral RNA at EOT and never experience viral rebound after the treatment stops^[1]. To explain this mysterious cure with detectable HCV RNA at EOT, we apply the basic mathematical model of virus dynamics with mutations. In this talk, we will discuss the possibility of the detectable HCV RNA at EOT coming from mutated virus with low fitness.

References

[1] Sidharthan, S. *et al.* "Utility of Hepatitis C Viral Load Monitoring on Direct-Acting Antiviral Therapy." *Clinical Infectious Diseases* 60.12 (2015): 1743-1751.

A multiscale model of HCV infection can be reduced to ODE

Kousaku Kitagawa¹, Shinji Nakaoka², Yusuke Asai³, Shingo Iwami^{2,4}

¹*Graduate School of Systems Life Sciences, Kyushu University, Japan.*

²*PRESTO, Japan Science and Technology Agency, Japan.*

³*Department of Hygiene, Graduate school of Medicine, Hokkaido University, Japan.*

⁴*Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University, Japan.*

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 treatment by describing virus infection dynamics. In the basic model, virus infection can be described as some ordinary differential equations (ODE). And more, multiscale model is improved from the basic model by introducing the age of infected cells and considering HCV RNA dynamics in infected cells. Then the multiscale model involves partial differential equations (PDE). PDE model is usually more difficult to analyze than ODE model. So we should transform the PDE to easier form. Then we considered to transform the PDE to ODE.

Quantifying the relative contribution of free virus and cell-to-cell transmission routes to the propagation of hepatitis C virus infections in vitro

Kenneth Blahut¹, Jordan J. Feld², Shingo Iwami^{3,4}, and Catherine A.A. Beauchemin^{1,5}

¹*Department of Physics, Ryerson University, Toronto, Canada*

²*Toronto Centre for Liver Disease, University Health Network, Sandra Rotman Centre for Global Health, University of Toronto, Canada*

³*Department of Biology, Kyushu University, Japan*

⁴*CREST and PRESTO, Japan Science and Technology Agency (JST), Saitama, Japan*

⁵*Interdisciplinary Theoretical and Mathematical Sciences (iTHES/iTHEMS) research group, RIKEN, Japan*

cbeau@ryerson.ca, <http://phymbie.physics.ryerson.ca/~cbeau/>

Experiments have shown that hepatitis C virus (HCV) infections in vitro disseminate both distally via the release and diffusion of cell-free virus through the medium, and locally via direct, cell-to-cell transmission. To determine the relative contribution of each mode of infection to HCV dissemination, we developed an agent-based model (ABM) that explicitly incorporates both distal and local modes of infection. The ABM tracks the concentration of extracellular infectious virus in the supernatant and the number of intracellular HCV RNA segments within each infected cell over the course of simulated in vitro HCV infections. Experimental data for in vitro HCV infections conducted in the presence and absence of free-virus neutralizing antibodies was used to validate the ABM and constrain the value of its parameters. We found that direct, cell-to-cell infection accounts for 99% (93%-100%, 95% credible region) of infection events, making it the dominant mode of HCV dissemination in vitro. Yet, when infection via the free-virus route is blocked, a 57% reduction in the number of infection events at 72 h post-infection is observed experimentally; a result consistent with that found by our ABM. Taken together, these findings suggest that while HCV spread via cell-free virus contributes little to the total number of infection events in vitro, it plays a critical role in enhancing cell-to-cell HCV dissemination by providing access to distant, uninfected areas, away from the already established large infection foci. This finding could have important implications for the efficacy of antiviral therapy, especially if the mode of HCV dissemination in vitro differs significantly from that in vivo.

Position effect of the integration site of HIV provirus for the intracellular replication dynamics.

Jun Nakabayashi¹

¹*Bioinformatics Laboratory, Advanced Medical Research Center, Yokohama City University, Japan*

nakabaya@yokohama-cu.ac.jp

The genome of retroviruses, including human immunodeficiency virus (HIV), is inserted into the host chromatin. The integration site of HIV is frequently observed in gene-dense regions and within transcriptionally active genes. Recently, both the chromosomal locations and the transcriptional activities of thousands of individual proviruses simultaneously addressed by using DNA barcoding technology [1]. Infectious pseudotype particles of HIV with unique barcode of 20 nt in their genomes infect into Jurkat cells. The integration sites of HIV proviruses are determined and their expressions are tracked. As a result, it is confirmed that the provirus is sensitive to position effects.

I construct a mathematical model describing the intracellular replication process of HIV based on the molecular biological findings. The relationship between viral gene product and the expression level of viral gene is investigated by using this model. The distribution of the gene expression level depending on the integration site favored by HIV is evaluated by an evolutionary simulation. The evolutionary scenario of HIV integration is presumed from the comparison between the expression profile of genes near by the integration sites observed in Jurkat cells and sample paths of the gene expression pattern from integrated HIV provirus obtained from an evolutionary simulation.

Reference

Position effects influence HIV latency reversal.

Chen HC, Martinez JP, Zorita E, Meyerhans A, Filion GJ.

Nat Struct Mol Biol. 2017 Jan;24(1):47-54.

S12 Pattern formation problems with non-local effects

主催者：栄伸一郎・田中吉太郎（北大・理）

企画趣旨：近年，神経科学や細胞生物学などの様々な分野で空間大域的に影響を及ぼす相互作用（非局所相互作用）が注目されている．非局所相互作用は適当な積分核との積分で数式化され，様々な数理モデルが提案されている．この方程式系は，反応拡散系の拡張になることや，様々なパターンを再現するなど応用面でも汎用性がある．これらの背景から，本シンポジウムは，非局所相互作用つきの数理モデルに関する最新の研究成果を紹介するために企画した．非局所相互作用によるパターン形成について数理的に研究をされている三人の研究者を招待し，最新の結果について発表をしていただく予定である．

講演者：

1. Carlo R. Laing (Massey University): PDE methods for two-dimensional neural fields
2. Anna Marciniak-Czochra (University of Heidelberg): Nonlocal models of biological pattern formation
3. Guangyu Zhao (Michigan State University): Spectral Convergence and Turing Patterns for Non-local Diffusion Systems

PDE methods for two-dimensional neural fields

Carlo R. Laing¹

¹*Institute of Natural and Mathematical Sciences, Massey University, Private Bag 102-904
North Shore Mail Centre, Auckland, New Zealand*

`c.r.laing@massey.ac.nz` , <http://www.massey.ac.nz/~crlaing/>

We consider neural field models in both one and two spatial dimensions and show how for some coupling functions they can be transformed into equivalent partial differential equations (PDEs). In one dimension we find snaking families of spatially-localised solutions, very similar to those found in reversible fourth-order ordinary differential equations. In two dimensions we analyse spatially-localised bump and ring solutions and show how they can be unstable with respect to perturbations which break rotational symmetry, thus leading to the formation of complex patterns. Finally, we consider spiral waves in a system with purely positive coupling and a second slow variable. These waves are solutions of a PDE in two spatial dimensions, and by numerically following these solutions as parameters are varied, we can determine regions of parameter space in which stable spiral waves exist.

Nonlocal models of biological pattern formation

Anna Marciniak-Czochra¹ and Andro Mikelić²

¹*Institute of Applied Mathematics, Heidelberg University, Germany*

²*Institut Camille Jordan, University of Lyon, France*

`anna.marciniak@iwr.uni-heidelberg.de`, <http://biostruct.uni-hd.de>

This talk is devoted to a problem of model reduction for a class of reaction-diffusion-ODE systems. Such systems of equations arise, for example, in modeling of interactions between cellular processes and diffusing growth factors. Taking into account different time and space scales of the underlying processes leads to singularly perturbed problems. We focus on a shadow-type reduction for systems with large diffusion. The reduction is shown to preserve pattern formation mechanisms. We present a convergence proof using a well-prepared cut-off system and construction of barrier functions, and comparison test functions. It leads to the L^1 -estimates proportional to the inverse of the diffusion coefficient. The resulting models are discussed in the context of different mechanisms of pattern formation: Turing patterns, dynamical spike patterns and stationary patterns with jump discontinuities.

Spectral Convergence and Turing Patterns for Nonlocal Diffusion Systems

Peter W. Bates¹ and Guangyu Zhao²

¹ *Department of Mathematics, Michigan State University, East Lansing, USA*

² *Department of Mathematics, Michigan State University, East Lansing, USA*

bates@math.msu.edu, zhaogua5@math.msu.edu

Many physical and biological processes occur with long-range interaction, which oftentimes is not negligible, giving rise to spatially nonlocal operator equations. These operators are diffusive-like but are bounded rather than unbounded as is the case of the diffusion operator. This talk presents our recent study on the spectra of a class of nonlocal diffusion operators on smoothly bounded domains. It is shown that as the scaling parameter tends to zero, the spectra of such nonlocal operators converge to the spectrum of a Laplace operator with Neumann boundary condition. As an application, the established spectral convergence is utilized to investigate Turing patterns for nonlocal diffusion systems that involve the aforementioned nonlocal operators. With the usual Turing conditions on the kinetic systems under consideration, we obtain nonlocal diffusion driven instability for these systems as the scaling parameter approaches zero.

S13 Recent advances in modeling epidemiological dynamics using empirical data

主催者：松山亮太、西浦博（北海道大学大学院医学研究院）

企画趣旨：Epidemic models have been developed and improved in the process of application to various phenomena in the real world. This symposium aims to share and discuss our halfway achievements of applied studies using epidemic models for various objects. In this session, we will present 6 topics related to the process of decision making and evaluation of strategies, from the scale of experimental designs to middle or large social issues including infectious disease epidemics and non-infectious disease example such as lung cancer.

講演者

Ryota Matsuyama (北大医): Exploring the cost effectiveness in transmission experiments using ferret model

Hiroshi Nishiura (北大医): Estimation of the number of HIV infected individuals in Japan

Chan Yat-Hin (北大医): Reconstructing Ebola transmission in Nigeria and Sierra Leone using a partially observed data

Takayuki Yamaguchi (北大医): A differential equation model of lung cancer incidence considering demographic data and smoking rates

Hyojung Lee (北大医): Statistical determination of the end of Ebola outbreak in the presence of sexual transmission

Lankeshwara Munashinghe (北大医): Deciphering the heterogeneous transmission dynamics using contact data

Exploring the cost effectiveness in transmission experiments using ferret model

Ryota Matsuyama¹, Yusuke Asai¹, Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

rmatsu0618@gmail.com

Background

Ferret model has been used in transmission studies of Influenza A viruses because of their nature to exhibit some human-like clinical symptoms including cough, sneezing and running nose. However, the experimental design of transmission studies has often been brought up for discussions. The aim of this study is to identify differences in transmissibility among experiment settings and evaluate the statistical significance and power in the estimated transmissibility, considering the costs for experiments.

Methods

Multiple transmission processes in ferret populations are simulated by employing a stochastic general epidemic model which describes the state probability of each final state in each trail. The statistical significance and power among different experimental settings were also calculated by the reproduction number (R) estimated from the final size of each epidemic.

Results and Conclusions

The results of our simulation demonstrated that at least 16 ferret is needed to obtain significance to show $R > 1$. Under a condition that the total number of animals set as twenty (i.e., 10 for the control group and 10 for the treatment group), we compared two experimental settings; 5 pairs of experiment exposing one infectious individual to one susceptible individual (one-to-one experiment) and 2 pairs of one-to-four experiments. Although the one-to-one showed significance and more power than the one-to-four settings to demonstrate the estimated R is below 1, the opposite result was obtained to demonstrate R is above 1. In comparisons between two groups, one-to-four experiments demonstrate more power than one-to-one experiments to describe the significant difference. The appropriate design should be chosen with considering the objectives of the experiment.

Estimation of the number of HIV infected individuals in Japan

Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

nishiurah@med.hokudai.ac.jp

Background

Estimation of the HIV infected individuals is crucial for capturing the entire picture of the epidemiology of HIV and AIDS. Since the transmission dynamics and surveillance system of HIV/AIDS have varied with time, it has become difficult to estimate HIV prevalence without highlighting those changes and time-dependent characteristics in the epidemiological dynamics. In Japan, anti-retroviral therapy has been widely disseminated since 1997, a criterion to report AIDS diagnoses has been revised since 1999, and reporting intervals of surveillance have varied with time.

Methods

Here we estimate the HIV infected individuals in Japan using a flexibly structured compartmental model which can reasonably address the time-varying characteristics as well as time-varying infection and diagnosis rates. Continuous time model is employed to overcome the revision in reporting interval. Multi-state structure greatly helps adhering to a revision in reported AIDS cases. Maximum likelihood method is employed.

Results

Whereas the yearly incidence was in an upward trend up to an interval from 2006 to 2011, the maximum likelihood estimate of incidence was below 1200 infections per year in the latest time interval. The proportion of undiagnosed HIV infections among total HIV infections (without AIDS) was explicitly estimated.

Conclusions

It is likely that the HIV incidence has peaked out before 2010. Given small diagnostic coverage, there is a need for action to diagnose their infections at an early stage.

Reconstructing Ebola transmission in Nigeria and Sierra Leone using a partially observed data

Yat Hin Chan, Hiroshi Nishiura

Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

cyh_1991@hotmail.com

Purpose:

The 2014-2016 Ebola virus disease (EVD) outbreak in West Africa was the largest and most complex in the history, and has infected more than 27,500 people and killed more than 11,200. The outbreak spread between countries from Guinea to Sierra Leone and Liberia, and then also to Nigeria and other countries. Since there was no vaccine available during the epidemic, the control interventions mainly relied on contact tracing and case isolation. Containment limited the outbreaks in Nigeria and Pujehun district, Sierra Leone to 20 and 49 reported cases with high hospitalization rate, 100% and 90%, respectively. These outbreaks represent the effects of control interventions as well as partially observed clinical data and contact information for case patients. The data provides an opportunity to reconstruct the transmission dynamics giving a better understanding of the epidemiological dynamics and effectiveness of preventive measures. Even though the contact data gives most of the information to reconstruct the transmission trees for the outbreaks, it is still difficult to complete the trees and quantify the control measures with the missing information such as sources of infection, time of illness onset and hospitalization.

Methods:

We develop a mathematical model that quantifies the effectiveness of case isolation, which reduces reproduction number and shortens serial interval. We also use statistical imputation methods to replace the missing information using incomplete clinical data. Distributions between time of exposure, illness onset, hospitalization, death and recovery are estimated and used for replacement. The statistical estimation is carried using Bayesian Markov chain Monte Carlo (MCMC) method.

Results:

The sources of infection and important time points including illness onset and hospitalization are estimated, and consequently, the transmission trees are reconstructed. The model statistically evaluates the basic reproduction number and unbiased serial interval distribution in the absence of interventions.

Discussion:

The transmission dynamics reconstruction is performed using partially observed surveillance data. The control interventions are quantified statistically by the effectiveness of case isolation. Additionally, the epidemiological dynamics also depends on the time from illness onset to isolation that is crucial to reduce secondary transmissions.

A differential equation model of lung cancer incidence considering demographic data and smoking rates

Takayuki Yamaguchi¹ and Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

tyamaguchi@med.hokudai.ac.jp

It is known that smoking is a risk factor and relative risks of lung cancer death by smoking status has been studied[1]. In Japan, smoking rate is decreasing; 82.3 % of male and 15.7 % of female are smokers at 1965 and 29.7 % of male and 9.7 % of female are smokers at 2016. It is expected that lung cancers caused by smoking will decrease, but number of lung cancer incidence is increasing due to changes in age structure and disease structure.

To analyze such dynamics of lung cancer incidence, we define a differential equation model of lung cancer incidence that takes account of smoking rates, fluctuation of population, and death and birth rates. The model is similar to SIR model with age structure that is composed of three compartments: never-smokers, smokers, and ex-smokers and describes change of prevalence of smoking.

Parameters of the model are fitted to time-series data by likelihood estimation. We show predictions of lung cancer incidence in the future obtained by the model.

References

[1] Masahiko Ando et al. "Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: Findings from the Japan collaborative cohort study". In: International Journal of Cancer 105.2 (2003), pp. 249–254.

Statistical determination of the end of Ebola outbreak in the presence of sexual transmission

Hyojung Lee¹, Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

hjleebiomath@gmail.com

Background

Most widespread outbreak of Ebola virus disease (EVD) was occurred in the West Africa since March 2014, mainly in the countries of Liberia, Sierra Leone, and Guinea. The end of outbreak should be carefully declared due to the impact on economy and safety to the nation. According to World Health Organization (WHO)'s criteria by the definition of zero Ebola cases, a country waited 42 days - double the incubation period - to declare an official end to the outbreak since the last confirmed case tested negative for a second time. The WHO declared several times the end of the outbreak of EVD in the three countries. After Liberia first declared the Ebola-free on 28 March, 2015, the Ebola virus has re-emerged three times in Liberia. The WHO declared second Ebola-free in Sierra Leone and Guinea since the first declaration on 25 September and 16 November, 2015, respectively. The virus can persist in tissues and bodily fluids of survivors for months. The risk of virus re-emerging posed by persistence of the virus during convalescence. The sexual transmission influences on the end of outbreak.

Methods

The stochastic dependence structure model is employed for an application to the Ebola in Liberia, Sierra Leone, and Guinea. We derive the probability of observing additional cases in the presence of sexual transmission using serial interval. The potential of secondary transmission is defined by offspring distribution.

Results

By using stochastic properties, the significant range for the declaration date gives the more reliable results to take actions. Furthermore, we compare the numerical results with the actual declaration dates of end of outbreak.

Conclusions

We investigate the impact of sexual transmission on the declaration of the end of outbreak Liberia, Sierra Leone, and Guinea. We suggest the appropriate criteria to determine the end of outbreak including asymptomatic infection.

Deciphering the heterogeneous transmission dynamics using contact data

Lankeshwara Munasinghe¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

kottaramulla@gmail.com

Social contact patterns and directly transmitted infectious diseases are fundamentally linked. Therefore, it is worthwhile to study the dynamics of heterogeneous social contact patterns to understand the impact of person to person contacts on disease transmission. To transmit a disease from a person to another person, the contact between them must be an effective contact. Thus, the definition of a social contact depends on the disease under consideration. For example, an effective social contact for air borne infectious diseases would be verbal conversation or simply staying in a closer proximity inside a vehicle, room, etc. In contrast, sexually transmitted disease a social contact would be the sexual relationship (physical contact) between individuals. Therefore, it is important to understand the effective social contacts to take preventive and precautionary actions against a disease outbreak.

Contact patterns reflects the mixing patterns of people depending on different factors such as age, gender, occupation, geographical location, interests, etc. Age-specific contact patterns have been extensively studied by many researchers to accurately model the transmission of infectious diseases such as influenza and sexually transmitted diseases. Age-specific mixing patterns are useful in estimating transmission matrices that describe the mixing and the probability of infection between age groups. Most of the previous researches have used the contact data collected from a sample population using self-reported contact diaries.

In this work, we analyzed contact data collected from a sample population in Japan to understand their age-specific contact patterns. Contact data of a weekday and a weekend were collected from 2271 individuals using internet based survey. The participants were given a questionnaire which captures key information about the participants' social contacts. In our study, we analyzed the features of a contact such as age group, contact type (physical, non-physical), duration, location, gender, etc. Further, we analyzed the age specific mixing patterns in working days (week days) and holidays (weekends) to understand the effectiveness of implementing preventive actions such as school closures as a counter measure against a disease outbreak.

S14 免疫学研究における理論的アプローチ

主催者: 岩波翔也(九州大学大学院システム生命科学府)

企画趣旨: 現在の免疫学は生化学、分子生物学、細胞生物学などの手法を取り入れながら発展し、細胞や分子の個々の働きに関する知見が深まっている。その中でも、免疫系の特異性と多様性を維持する仕組みや、幹細胞から特定の細胞系列への分化成熟の過程の解明には、理論研究が先導する役割を担ってきた歴史もある。故に、免疫学における数理生物学やシステム生物学の発展は、本格的な免疫システムの解明に寄与し得ると考えられる。本シンポジウムでは、一般的な免疫現象に対する最新の数理研究を紹介する。本シンポジウムが、日本の理論免疫学研究の発展を加速させるとともに、免疫疾患などの医学研究の理解を深めることを期待している。

講演者

寺口俊介(東北大学東北メディカル・メガバンク機構) 抗原提示の階層的モデル

梶田真司(東京大学生産技術研究所) 免疫T細胞における抗原識別の数理モデル

金子和正(東京大学大学院工学系研究科) 胸腺における上皮細胞との相互作用によるT細胞分化制御の理論解析

岩波翔也(九州大学大学院システム生命科学府) 免疫系譜再構築実験のデータ解析

A hierarchical model of T-APC interaction

Shunsuke Teraguchi¹

¹*Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Japan*

teraguchi@megabank.tohoku.ac.jp

The immune system protects host organisms by distinguishing between self and non-self antigens, and eliminating non-self antigens only. However, discrimination is imperfect in a biological system and a trade-off between sensitivity and specificity exists. While higher sensitivity is beneficial for quick and robust response to foreign pathogens, it increases the risk of autoimmunity by mistakenly recognizing self antigens as foreign. On the other hand, when the sensitivity is too low, many foreign pathogens escape the notice of the immune system and the host suffers from immunosuppression.

We have analyzed this fundamental dilemma of the immune system with mathematical modeling. The model consisted of three hierarchical layers, namely, 1) the probabilistic interaction between a T cell and an antigen-presenting cell (APC), 2) the stochastic dynamics of T cells interacting with an APC, and 3) the collective behavior of T cells, which, in turn, affects the interaction probability in the first layer.

We found that, in this mathematical framework, there exists an allowed region where the immune system is free from the risk of both autoimmunity and immunosuppression with the help of a regulatory T-cell population. Remarkably, in the first approximation, the phase diagram of this system is well parametrized by only two combinations of system parameters, and these particular combinations of parameters correspond to the mean number of regulatory T cells per APC in particular conditions.

Mathematical modeling of T cell antigen discrimination

Masashi K. Kajita¹, Kazuyuki Aihara^{1,2} and Tetsuya J. Kobayashi¹

¹*Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, Japan*

²*Department of Mathematical Informatics, Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo, Japan*

`mkajita@sat.t.u-tokyo.ac.jp`

Cells such as immune T cells make decisions based on the information coded by the presence or absence, or by the concentration of the target antigens in the environment. To detect the environmental information, cells recognize target antigens using cell surface receptors. However, non-target antigens similar to the target antigens can be present in the environment. Although the target antigens have high affinity for the receptors, non-target antigens also can have low but non zero affinity. This low affinity enables the non-target antigens to bind to the receptors. In order to selectively respond to the target antigens for receiving accurate environmental information, the cell must have some mechanisms to specifically discriminate the target antigens from the non-target ones. Specificity amplification by multistep discriminatory reaction has been proposed as a mechanism of the antigen discrimination. Although this mechanism can partially explain the characteristics of the antigen discrimination, it cannot reproduce some important characteristics. In this study, we propose an antigen discrimination mechanism, which can amplify specificity without multistep reaction. We also show that the mechanism can reproduce the qualitative characteristics observed in recent bio-imaging. Finally, we discuss the relationship between the nonlinear responsiveness of chemical reaction network and the antigen discrimination, and experimental verification methods of the proposed mechanism.

Theoretical analysis of thymic T cell development via interaction with thymic epithelial cells

Kazumasa Kaneko¹, Ryo Yokota², Taishin Akiyama³ and Tetsuya J. Kobayashi²

¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, Japan*

²*Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, Japan*

³*Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN, Japan*

kanekokazumasa2@gmail.com

T cell plays an essential role for an immune system of vertebrates. T cells are developed in thymus via mutual interactions with thymic epithelial cells (TECs); TECs induce cell death to dysfunctional T cell clones and promote proliferation and differentiation of functional T cell clones whereas T cells promote maturation of TECs. The thymic T cell development is a dynamic process since it is sensitive to disturbance such as stress and drug. However, it is not clear how the T cell development recovers from the disturbance, especially in harmony with the dynamics of TECs.

Here we constructed a mathematical model of T cell development incorporating the interactions with TECs by employing experimental data on the recovery of the population size of T cells in thymus after X-ray irradiation. The mathematical model describes transient dynamics of the population size of the cells by ordinary differential equations. The model suggests that the numbers of T cells in the early stage (CD4-/CD8- Double Negative stage) and cortical TECs are controlled by a negative feedback mechanism. The model also predicts that T cells proliferate only when the population size is small in the middle stage of the differentiation (CD4+/CD8+ Double Positive stage), and this prediction was confirmed by the Ki67 proliferation assay. Furthermore, the model implies that T cells in the early stage promote the recovery of medullary TECs although they reside in the different compartments.

We will discuss the theoretical properties of the mathematical model in relation to the homeostasis of the thymus, and possible further experiment for verifications.

Data analysis of single-cell transplantation using mathematical model of hematopoietic system with myeloid bypass

Shoya Iwanami^{1,*}, Ryo Yamamoto², Shingo Iwami^{3,4} and Hiroshi Haeno³

¹*Graduate School of Systems Life Sciences, Kyushu University, Japan*

²*Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA*

³*Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University, Japan*

⁴*Precursory Research for Embryonic Science and Technology, Japan Science and Technology Agency, Japan*

iwanamishoya@gmail.com

Hematopoietic system is maintained by hematopoietic stem cells (HSCs) with dual abilities of long-term self-renewal and differentiation to all types of blood cells. Recently, myeloid-restricted progenitors with long-term repopulating activity (MyRPs) were discovered by using a single-cell transplantation system in mice. Moreover, direct differentiation from HSCs to MyRPs was observed in a paired daughter cell assay. Due to the non-step cell division from HSCs to a myeloid lineage, myeloid cells were repopulated faster than lymphoid cells after transplantation.

In this study, we investigated the dynamics of a hematopoietic system incorporating the novel cell type that exclusively differentiated to myeloid lineages. In our mathematical model, HSCs have two ways to produce functional blood cells: (i) both lymphoid cells and myeloid cells were produced via conventional differentiation through multipotent progenitors, and (ii) only myeloid cells were additionally produced via myeloid bypass through MyRPs. MyRPs were directly differentiated from HSCs. This is the first study of investigating hematopoiesis with MyRPs. Using this model and the experimental data of a single-cell transplantation, we successfully reproduced the chimerism-dynamics of blood cells in peripheral blood differentiated from a single HSC which was transplanted into lethally irradiated mice. Moreover, we estimated differentiation rates, self-renewal rates and death rates of all cell types that fitted the published data. Finally, we will discuss the importance of MyRPs to reproduce myeloid cells and potential of mathematical model for understanding the differentiation mechanism of HSCs.

S15 Deciphering the mechanisms of infectious disease transmission using multitudes of data

主催者：浅井雄介，西浦博（北大・医学研究院）

企画趣旨: Mathematical models have been developed to capture the status of ongoing infectious disease pandemics and applied to predict the future trend of those events. In general, epidemiological data have been used in such estimation process, however, recent developments in big data analysis give us new insights of modeling techniques using non-epidemiological data such as transportation data or environmental data. In this symposium, we pick up 6 different infectious diseases which have different transmission mechanisms and present new mathematical modeling approaches using both of epidemiological and non-epidemiological data.

講演者:

Yusuke Asai (北大医): Identifying the transmission route of influenza using human travel and genomic data.

Baoyin Yuan (北大医): The infection risk assessing of dengue for Japanese travelers visiting Southeast Asian countries

Yuko Hamaguchi (北大医): The annual risk of TB infection with sero-prevalence survey of interferon gamma release assay

Yohei Sakamoto (北大医): Estimation of the effective reproduction number of HIV in Japan

Andrei R. Akhmetzhanov (北大医): Determining key factors in seasonality of the Lassa haemorrhagic fever spread in Nigeria

Nao Yamamoto (北大医): Tracking the geographic spread of Zika virus

Identifying the transmission route of influenza using human travel and genomic data

Yusuke Asai and Hiroshi Nishiura

Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

yusuke.asai@yahoo.de

Introduction

A huge outbreak of influenza A(H1N1) happened in 2009 and huge number of people world wide were infected and died due to this pandemic event. The natural hosts of influenza viruses are wild birds, however, the infection spreads mainly by human-to-human contact once the viruses are adopted to humans. It is therefore important to clarify how the viruses spread during the outbreak in order to develop health countermeasures. In this talk, the transmission route of influenza A(H1N1) in Japan was identified using three different information, i.e., geographic distance, domestic transportation network and genome information.

Methods

Firstly, we introduce the basic idea to calculate the difference between two virus genome sequences and the phylogenetic distance between each pair of the viruses detected in 2009 in Japan is measured. It was shown that there is a strong correlation between effective distance and the arrival time of virus importation and secondly, the effective distances among cities are computed. As one can see in the history of infectious disease such as plague pandemic in 14th century, geographic distance plays an important role in the spread of infectious diseases. These three distances are independently estimated and the probabilities are written in the form of likelihood functions.

Results

Each pair of transmission route was computed using the influenza importation cases from abroad and the domestically transmitted case in each prefecture. The possible transmission trees were compared by AIC and the most possible transmission route was identified.

Discussion

Recent development of big data analysis gives un new techniques in modelling the transmission route ideintification and we confirmed that our approach using non-epidemiological data gave us more plausible reslts than epidemiological data alone.

The infection risk assessing of dengue for Japanese travelers visiting Southeast Asian countries

Baoyin Yuan¹ and Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

Baoyinyuan@outlook.com

Background

Dengue is becoming an increasing threat to non-endemic countries. Japan sees rising imported cases of dengue fever every year according to the national surveillance system of infectious disease, and there is the first confirmed domestic dengue outbreak in 2014 since 1945. Most of these imported cases experience traveling to tropical regions particularly Southeast Asia countries where are endemic to dengue fever. Because of the high asymptomatic rate and unreported symptomatic cases, the number of currently reported infection cases have been seriously underestimated among all returned travelers from abroad.

Methods

Based on well-collected datasets of annual Japanese travelers to major dengue endemic countries in Southeast Asia and local seroprevalence of dengue virus, we estimate the force of infection of dengue virus and the proportion parameter of the number of reported cases among all potential infected cases in these countries respectively using maximum likelihood method. Here the serotype difference of dengue virus is ignored for simplicity.

Results

Philippines, Indonesia and Vietnam have captured the top three countries with highest dengue infection risk. Moreover, whereby the endemic force of infection, proportions of expected potential dengue infections among total Japanese outbound travelers to these high-risk countries were explicitly estimated.

Conclusions

Current reported number of dengue infection cases among returned travelers who have ever been to dengue endemic countries are seriously underreported, given the high asymptomatic rate and unreported symptomatic infections.

The annual risk of TB infection with sero-prevalence survey of interferon gamma release assay

Yuko Hamaguchi¹ and Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

yh@eis.hokudai.ac.jp

Background

To evaluate the epidemiology of tuberculosis (TB) within a population, the annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* is one of the essential indicators, where its natural history, however, has been poorly understood. The national vaccination scheme of bacille Calmette-Guerin (BCG) in developed countries has made estimating the annual risk of TB infection complex. As sero-prevalence survey Tuberculin skin test (TST) has been widely used to assess prevalence of TB infection for long-term, which distinguishes central memory T-cell responses and determine previous, dormant and resolved infection; the TST, hence, be unable to identify whether infection occurs previously or recently being affected by BCG. While, a whole-blood interferon gamma (INF- γ) assay, which is based on the presence of antigen-dependent immediate effector T-cells, detect active and current infection. Although the TST response is longer lasting than the INF- γ response, it is implied that both of them wane their responses resulting into certain reversion. The study, therefore, aims to derive the recent annual risk of TB infection taking account in the INF- γ waning.

Methods

Catalytic model, which consider time and age-dependency and decay function reflecting INF- γ time-dependent waning, is employed to estimate the annual risk of TB infection with maximum likelihood method. Observed data separately released by public health centers and the institutes in Japan are collected; 1) laboratory confirmed data of INF- γ assay among individuals, who are identified as closely contacting to an active TB case infectious by active case finding around 2010, 2) the national TST surveillance data conducting in 1948 and 1968 under the BCG-free era to compare and analyze previous and recent trends.

Results and conclusion

Age-dependent annual risk of TB infection is derived with the recent trend from the catalytic model considering anti-body decay kinetics. While the catalytic model does not explicitly model the transmission mechanism between individuals, it simply describe the data to derive the recent annual risk of TB infection equivalent to the force of infection, which leads us further to elaborate modelling to capture the TB epidemiology.

Estimation of the effective reproduction number of HIV in Japan

Yohei Sakamoto¹ and Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

Background

In Japan, a total of 17,909 cases of HIV infection and 8,086 cases of AIDS have been reported as the end of 2015 and 1,434 cases were newly diagnosed with HIV/AIDS in 2015. The number of new diagnosed cases has leveled off since around 2007. This suggests that prevention approaches and anti-retroviral therapy (ART) which was instituted since 1997 in Japan might reduce HIV/AIDS incidence. Since the incubation period of HIV is so long, the transmission rate changes in the age of infection, and as the rate of diagnosis increases, the reported cases also increase, it has become difficult to estimate HIV/AIDS prevalence precisely.

Method

We estimate the effective reproduction number of HIV in Japan in order to reflect the above-mentioned time-dependent characteristics, objectively. Multi-state model is used to divide to HIV diagnosed/undiagnosed compartments. Considering the change of the transmission rate in the age of infection, McKendrick partial differential equation system is employed.

Results

The effective reproduction number of HIV in Japan has been on a declining trend for several years.

Conclusions

Early detection, immediate ART and present prevention effort could effect on HIV/AIDS epidemics in Japan.

Determining key factors in seasonality of the Lassa haemorrhagic fever spread in Nigeria

Andrei R. Akhmetzhanov, Yusuke Asai, Hiroshi Nishiura

Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

akhmetzhanov@gmail.com

Background

Lassa fever (LF) is a zoonotic disease widespread in West Africa, involving animal-to-human and human-to-human transmissions. The natal multimammate mice, *Mastomys natalensis*, has been considered as the natural reservoir host. Human infection occurs upon exposure to rodent excreta and secreta, i.e., urine and saliva. Approximately 80% of infections are estimated to remain asymptomatic, while a part of the remaining 20% experience clinically severe symptoms. As the seasonal driver of the LF epidemic has yet to be identified, we employ a mathematical model to analyze the datasets of human, rodent and climatological variables, and capture the underlying transmission dynamics.

Methods

We analyze the surveillance-based incidence data of human cases in Nigeria, and moreover, a mathematical model that describes the population dynamics of rodents. Weekly epidemiological reports of both cases and deaths are used as the former data input, and the rodent population dynamics rest on observation in Tanzania with a shift in peak timing due to differential seasonal cyclical pattern in Nigeria. Using two pieces of the data, we estimate the case fatality risk (CFR) and the rate of exposure from animal to human, both of which are captured by a simple step function model.

Results

While the CFR is estimated to be high (4-fold) during the early stage of an epidemic, it is lower during the course of the epidemic, perhaps reflecting improved awareness of human host. Adjusting the impact of awareness on the interpretation of case data, mass action part of the environmental exposure from animal to human is quantified using datasets. The corresponding contact rate is explicitly estimated, taking into account the population dynamics of rodents.

Discussion

Seasonal population dynamics of rodents are shown to regulate the cyclical pattern of the LF epidemic. The estimated timing of high exposure from animal to human coincides with the timing shortly before the start of rainy season and breeding season of rodents in Nigeria.

Tracking the geographic spread of Zika virus

Nao Yamamoto¹ and Hiroshi Nishiura¹

¹*Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan*

nao.m.yamamoto@gmail.com

Background

Since the 2015 Zika virus (ZIKV) epidemic in Brazil, ZIKV has spread worldwide and has remained to be global public health concern. ZIKV infection is a vector-borne disease and is transmitted by *Aedes* species of mosquito. In the case of epidemic in Brazil, dengue was first suspected but its possibility was excluded based on molecular and serological diagnostic method. As the genomic sequence of ZIKV has been reported from countries around the world, we aimed to use the dataset to reconstruct the geographic transmission dynamics.

Objectives

To reconstruct the historical pathway of the evolution of ZIKV and to capture the characteristic factors of pathway.

Methods/Principal findings

We analyzed sequence data of 183 isolates of ZIKV that were reported from a total of 22 countries; Australia, Brazil, Cambodia, China, Colombia, Dominican Republic, Finland, France, Haiti, Honduras, Italy, Jamaica, Japan, Mexico, Nicaragua, Panama, Peru, Philippine, Puerto Rico, Thailand, USA and Venezuela. Most of the data was collected in North America mainly in the USA and Mexico. In order to focus on the epidemic dynamics of the recent ZIKV epidemic, we limited the genome sequence to 2010 or later. Among 183 genome sequences, 163 of them were reported in 2016 and only 20 of them were reported before 2015. We devised a simple model to reconstruct the geographic transmission dynamics and here we report the preliminary results from our exercise.

口頭発表要旨

Abstract of Oral Presentation

ハオリムシー硫黄細菌共生系の進化・維持 Evolution and maintenance of tubeworm-sulfur oxidising bacteria mutualism

佐藤正都^{*1}, 佐々木顕¹

Masato Sato¹ and Akira Sasaki¹

¹総合研究大学院大学 先端科学研究科 生命共生体進化学専攻

光の届かない深海では、硫化水素やメタンなどを使い有機物を合成する化学合成細菌が生産者であり、多くの生物がこの化学合成細菌と共生することで栄養を得ている。中でも、ハオリムシー硫黄合成細菌系は深海の化学合成生態系の基盤となる相利共生系である。ハオリムシは幼生期に環境中から共生細菌を水平伝播により獲得すると、消化器官が退化し、栄養源を共生細菌に完全に依存するようになる。一旦取り込まれた共生細菌が再び環境中に放出されるのは宿主であるハオリムシ成体が死亡した時のみに限られるため、ハオリムシ成体の死亡率という形質はこの共生系の進化・維持を考える上で特に重要な形質である。ハオリムシにとって死亡率はもちろん低い方が良いが、あまりに低いと環境中に共生細菌が放出されなくなり、幼生が共生細菌を獲得できず、個体群が絶滅する可能性がある。一方で共生細菌にとっては、体外に出ていく必要があるため、ある程度高い死亡率が望ましい。故に、共生細菌がハオリムシ死亡率を制御すると仮定すると、共生細菌が利己的に宿主の死亡率を上昇させた結果として安定な共存状態が維持される可能性がある。

本研究では重要な進化形質として宿主の死亡率を考え、その進化動態を理論的に解析した。まず共生細菌、ハオリムシ幼生とハオリムシ成体の個体群動態モデルを構築した。共生細菌は宿主の体内でしか増殖できず、ハオリムシは共生細菌を獲得しなければ成体になれないという絶対共生系であるとした。このモデルの上で共生細菌による宿主死亡率の操作を仮定し、進化的に安定な宿主の死亡率と個体群の絶滅を招くような死亡率を調べた。個体動態の解析から、宿主の死亡率が高い場合と極めて低い場合とで個体群の絶滅が起こることがわかった。死亡率が高い場合は成体となったハオリムシがすぐに死んでしまうために絶滅し、死亡率が低い場合には共生細菌が十分に供給されないために絶滅すると考えられる。また、進化動態の解析から、宿主体内で十分に増殖できるまでの時間が短いときや宿主体内での競争が激しいときに宿主をより殺すように進化することがわかった。このとき、個体群が絶滅に至るような宿主死亡率よりも高い値が進化する場合があり、進化的自殺（自らの形質の適応進化によって種が絶滅すること）が生じることがわかった。一方で、共生細菌は宿主体内で十分増殖できるような死亡率を進化させるため、放出される共生細菌が不足することで起こる絶滅は共生細菌の適応進化によっては実現しなかった。

ゲノムコンフリクトが引き起こす胚乳の倍数性と重複受精の進化 Evolution of polyploid endosperm induced by genomic conflict

内海邑^{1*}, 別所和博^{1,2}, 佐々木顕¹

Yu Uchiumi^{1*}, Kazuhiro Bessho^{1,2} and Akira Sasaki¹

¹総合研究大学院大学 先端科学研究科, ²学術振興会特別研究員PD

uchiumi_yu@soken.ac.jp, <https://sites.google.com/site/sokendaisasaki/home>

胚乳は胚を哺育するための種子における栄養貯蔵組織であり、一般的な被子植物の胚乳は母親由来の一倍体の核が2つと父親由来の一倍体の核が合体した三倍体の核を持つ。この胚乳における特殊な倍数性は、父母間での胚乳の最適な成長度の食い違いによるゲノムコンフリクトによって引き起こされたと考えられている^[1]。一個体から生産された種子同士はそれぞれ異なる花粉に由来する父親を持つため、一般的に異父兄弟である。そのため、父親は母親に対して他の種子を犠牲にしてでも自身の子である種子へ多くの資源を投資させようとする傾向にあり、父親にとっての種子あたりの最適投資量は母親よりも大きくなる。その結果、父親由来の遺伝子は栄養貯蔵組織である胚乳を発達させようとし、母親由来の遺伝子は胚乳の発達を抑えようとするはずである。この場合、胚乳における母親由来のゲノムの倍加は、母親由来の遺伝子発現量を上げ胚乳を小さくするので、母親由来のゲノムにとって有利だと考えられる。実際に、胚乳の成長に影響する遺伝子ではゲノム刷り込みが知られている^[2]。また、様々な倍数体間の掛け合わせにより、母親由来のゲノムを増やすと胚乳が小さくなり、逆に父親由来のゲノムを増やすと胚乳が大きくなることも実験的に確かめられている^[3]。

しかし、同じ説明は父親由来のゲノムにも適用できるため、父母間で胚乳のゲノムを倍加させていくような軍拡競争が生じる可能性がある。それにもかかわらず、なぜ胚乳における2:1のゲノム構成がほとんどの被子植物において安定的に保存されているかはほとんど議論されてこなかった。特に、一部の種で見られる胚乳のゲノム数(ゲノムが何セットあるか)の増加は母親由来のゲノムでのみ知られており、父親由来のゲノム数が増加している種は全く知られていない^[4]。一方で、裸子植物から被子植物が出現した過程では、重複受精の獲得により、胚乳における父親由来のゲノム数が裸子植物での0から被子植物での1に増加した。そのため、胚乳の倍数性の進化を明らかにすることは、裸子植物から被子植物への進化的移行を理解する上でも重要であると考えられる。

そこで、本研究では胚乳の成長と胚乳におけるゲノム数の共進化動態を数理モデルによって分析し、胚乳における母由来と父由来のゲノム数が増加する条件と安定的に維持される条件を明らかにしようと試みた。モデルでは、構造のない無限集団をもつ一年生植物を仮定した。各個体は花粉プールからランダムに花粉を獲得し、決まった個数の種子を生産する。胚乳量とともにその種子の生き延びやすくなる一方で、各種子に与える胚乳の合計量が増加すると親が種子生産の途中で死亡しやすくなるとした。もし親が種子生産の途中で死亡すると、種子も生産されずに死亡してしまうと仮定した。また、胚乳の成長は胚乳内の父親由来の遺伝子と母親由来の遺伝子の兼ね合いによって決まり、両者の寄与の仕方はそれぞれのゲノム数によるとした。それぞれのゲノム数は受精前に決まると仮定し、父親由来の遺伝子が父親由来のゲノム数を、母親由来の遺伝子が母親由来のゲノム数を決められると仮定した。胚乳の成長を決める遺伝子とゲノム数を決める遺伝子の両者ともゲノム刷り込みがあり、父親経由で伝達された場合と母親経由で伝達された場合で異なる効果を持つとした。

本発表では以上のモデルを分析した結果を報告する。

参考文献

- [1] Haig & Westoby (1991) *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* **333**, 1-13.
- [2] Gehring & Satyaki (2017) *Plant Physiology*. **173**, 143-154.
- [3] Scott, *et al.* (1998) *Development*. **125**, 3329-3341.
- [4] Härdling & Nilsson (2001) *Oikos*. **92**, 417-423.

有害突然変異の淘汰圧のカースト間差の効果：社会性昆虫の繁殖分業の進化的維持

Effects of selection difference of deleterious mutations between castes on the evolution of sterility in social insect workers

阿部真人^{1,2}, 土畑重人³

Masato S. Abe^{1,2}, Shigeto Dobata³

¹国立情報学研究所, ²JST, ERATO 河原林巨大グラフプロジェクト,

³京都大学 大学院農学研究科

masatoabee@gmail.com, <http://masatoabe.com/>

アリ・ハチに代表される社会性昆虫のコロニーの多くは、産卵に従事する繁殖カーストと産卵以外の育児や採餌といった仕事に従事する不妊カーストとに分化するという繁殖分業を示す。この繁殖分業が、超個体とも呼ばれる高度な社会性昆虫のコロニーを成立させる主要因の一つであり、自然界における社会性昆虫繁栄の成功の鍵であると考えられている。繁殖分業を進化的観点から考えると、コロニー内の各ワーカーが繁殖能を有する社会から、女王以外は繁殖能を持たない社会へと進化し、維持されていることが明らかになっている。一方、ワーカーが繁殖能を持ったままの社会性昆虫種も存在している。よって、どのような条件でワーカーの繁殖能を決定するワーカー産卵遺伝子が集団中から排除され、ワーカーの不妊が維持されるのを理解することは、社会性昆虫の進化的な成り立ちを理解する上で重要であるが、十分に理解されていない。

本研究で我々は、有害突然変異によって生じるカースト間の淘汰圧差に着目し、ワーカー産卵遺伝子が集団中に侵入可能かどうかをシミュレーションと数理モデルを用いて解析し、その条件を探った。その結果から社会性昆虫の繁殖分業の進化的維持について議論する。

Eco-evolutionary feedback between size and strategy; alternative migratory tactics in salmonid

Junnosuke Horita¹ and Yuuya Tachiki^{2,3,4}

¹*Graduate School of System Life Science, Kyushu University, Japan*

²*Department of Animal and Plant Sciences, The University of Sheffield, UK.*

³*JSPS Overseas Research Fellowship.*

⁴*Department of Biology, Kyushu University, Japan.*

Many species choose one of alternative tactics at particular point in time during their life histories (alternative life-history tactics). In salmonids, some juveniles undergo feeding migration to the ocean and come back to their natal river after maturation (migrant), whereas others mature in their natal river without migration (resident). There is a common trend throughout salmonid that larger individual becomes a resident. This kind of decision making is explained in terms of the status-dependent-strategy model (SDS), in which fitness functions of resident and migrant tactic are both functions of status (i.e., body size), and the body size at which fitness functions of these tactics intersect each other is a threshold size at which tactic should be employed changes.

Many classical examples of SDSs considers a static environment in which the distribution of status in a population is stable. But status such as body size are perturbed due to both deterministic and stochastic effects. In salmonid, a density dependence is well documented that average body size of juveniles is a decreasing function of density of residents. Since larger individuals tend to be resident, this may form a negative feedback between resident density and body size of juvenile. Here we incorporate the density-dependent suppression of juvenile growth into the SDS, and explore the evolution of threshold trait in terms of eco-evolutionary feedback.

In this talk, we demonstrate that the negative feedback between resident density and juvenile body size can cause an instability of size distribution of juvenile, resulting in a fluctuation of the population density of migrant type as well as stream population. We also consider the effect of climate change on the average body size of juvenile, and investigate the ecological and evolutionary response to it. As a result, change in the average size can cause phase transition from stable to unstable and vice versa. Evolutionary response to the change can recover the state of population to the same state before environmental change, but various type of dynamics emerged during evolutionary response.

変動環境下における予測誤差を含む合理的な意思決定： 行動閾値の最適化モデル

Rational decision-making including prediction error in fluctuating environments:
optimization model of behavioral threshold

勝又雄基^{1*}, 青西亨¹
Yuki Katsumata^{1*} and Toru Aonishi¹

¹東京工業大学情報理工学院

katsumata.y.ac@m.titech.ac.jp, aonishi@c.titech.ac.jp

一般に、意思決定理論ではエージェントの行動原理は効用の最大化と仮定される。そのため、エージェントは複数ある選択肢の中から最も効用値が大きい行動を選択する。ここで問題となるのは、エージェントは各選択肢の効用を事前に正しく推定することができるか、という点である。

エージェントが推定する効用に予測誤差が含まれるとき、意思決定の正確さは過誤を犯す確率のトレードオフによって制約される。例として、確率的に変動する環境 k ($k=1, 2$)において、エージェントが行動Aと行動Bのいずれかを選択する場合について説明する。環境 k における行動A, Bの効用値をそれぞれ U_{Ak} , U_{Bk} とする。環境1では行動A、環境2では行動Bが最適とする。ここで、エージェントが推定する効用に予測誤差が含まれるとき、効用値 U_{Ak} , U_{Bk} の差 ΔU は一意に定まらず図1のような確率分布を示す。このとき、予測誤差によって環境1で行動Bを選択してしまう確率(図1の赤斜線部)と、環境2で行動Aを選択してしまう確率(図1の青斜線部)が生じる。エージェントは、これらの過誤による損失を最小にして、最適な意思決定を行う必要がある。しかし従来の意思決定理論では、エージェントは相対的に効用値が大きい行動を選択すると仮定されるため、行動閾値は常に $\Delta U=0$ の場所に定められていた。

本研究では、受信者操作特性の数学的手法を応用し、偽陰性(図1の赤斜線部)と偽陽性(図1の青斜線部)のトレードオフを考慮した行動閾値の最適化モデルを構築した。我々の結果は、エージェントが推定する効用に予測誤差が含まれるとき、従来の意思決定理論で仮定される行動選択プロセス(効用値の単純比較)は、効用の最大化をもたらさないことを示す。さらに、変動環境における各環境の生起確率や予測誤差の程度を変えた場合の、最適な行動閾値の変化を明らかにした。

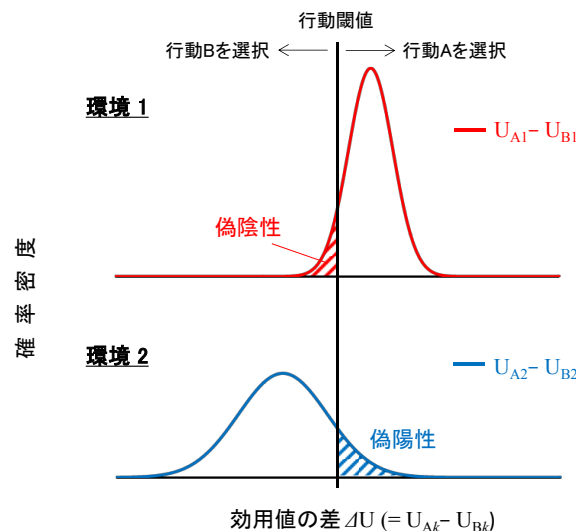


図1 行動閾値における偽陰性と偽陽性のトレードオフ

資源分配ゲームにおける相互学習の力学系 Mutual Learning Dynamics of Response Function in Game Theory

藤本悠雅*, 金子邦彦
Yuma Fujimoto*, Kunihiro Kaneko

東京大学総合文化研究科

yfujimoto@complex.c.u-tokyo.ac.jp

高度な知能を持つ動物、特に人間は、他者を読み取る能力に長けている。そのような個体間の行動の読み合いは、例えば囚人のジレンマゲーム下では、通常の Nash 均衡ではない個体間の協力を達成することが知られている。我々の本研究における目的は、読み合いの過程をより簡単に記述し、それが自然界における個体間の競争に及ぼす影響を考えることである。

個体間の競争をモデル化したものには例えばタカハトゲームがある。それは、2 個体が一定量の資源を、攻撃をしかけて独り占めしようとする（：タカ戦略）か、平和的に分け合おうとする（：ハト戦略）かを議論するものである。我々は、個体の攻撃の度合いを連続化し、また（体格差などの要因による）個体の分配の有利度の差を考慮することによって、このゲームを資源分配ゲームとして拡張する。そこでは、資源の量を M 、プレイヤー $i \in \{1, 2\}$ の攻撃性を $0 \leq x_i$ 、プレイヤー 1 の 2 に対する有利度を $r > 1$ として、その利得 u_i は以下のように表される。

$$u_1(x_1, x_2) = \frac{rx_1}{rx_1 + x_2} M - x_1$$

$$u_2(x_1, x_2) = \frac{x_2}{rx_1 + x_2} M - x_2$$

一般にプレイヤー 2 の戦略に対する 1 の応答は $f_1(x_2)$ のように、関数として表され、我々はこれを応答関数と定義する。1 が 2 の行動を認知しない状況では、1 が最も利得を得られる応答関数は、以下で定義される最適応答 $f_1^B(x_2)$ であると考えられる。

$$f_1^B(x_2) := \operatorname{argmax}_{x_1} u_1(x_1, x_2)$$

1, 2 の両方がこの最適応答 $f_1^B(x_2), f_2^B(x_1)$ をとることによって、Nash 均衡が達成されることが知られている。

一方で、今度は逆に 1 が 2 の応答関数 $f_2(x_1)$ を完全に認知する状況を考えると、その応答関数は以下の学習応答 $f_1^L(x_2)$ になると考えられる。

$$f_1^L(x_2) := \operatorname{argmax}_{x_1} u_1(x_1, f_2(x_1))$$

本研究の一つ目の結果は、資源分配ゲームにおいては、1, 2 のそれぞれについて、相手が最適応答をとるならば、自分は学習応答をとる方がより利得が大きくなるということである。しかし、($r > 1$ からくる) プレイヤーの強弱によって、利得の上昇の仕方が変化する。1 が 2 を学習する場合には、学習する側の利得のみが上がり、される側は逆に下がる。一方で、2 が 1 を学習する場合には、双方の利得が上昇する。よって、強者の学習はより搾取的な、弱者の学習はより協力的な状況を生むことになる。

上記では、各プレイヤーが相手を一切参照しない（最適応答）、もしくは完全に参照する（学習応答）という極端な場合を考えたが、実際は読み合いは連続的に起こると考える。例えば 1 が最適応答と学習応答の間をそれぞれ $\epsilon_1, (1 - \epsilon_1)$ の割合でとるときには、以下のように関数を変化させると考えられる。

$$\dot{f}_1(x_2) = \operatorname{argmax}_{x_1} u_1(x_1, \epsilon_1 f_2(x_1) + (1 - \epsilon_1)x_2) - f_1(x_2)$$

プレイヤー 2 についても同様の式を考えると、それはプレイヤーが互いに相手を参照しながら応答関数を書き換えていく、読み合いのダイナミクスになることがわかる。ここからさらに、プレイヤーが自分の利得を上げるように ϵ_i を変化させていくと、資源分配ゲームにおいてはすでに説明した協力的な状況が安定に達成される。

以上の読み合いの力学系は、一般のゲームについても応用可能である。

Incorporation of structural sensitivity analysis into model of evolution

Kouki Uchinomiya^{*1}, Noriaki Ogawa¹, Takashi Okada², Atsushi Mochizuki^{1,2}

¹*Interdisciplinary Theoretical Science Research Group (iTHES), RIKEN, Saitama 351-0198, Japan*

²*Theoretical Biology Laboratory, RIKEN, Saitama 351-0198, Japan*

kouki.uchinomiya@riken.jp

Molecular systems of biological phenomena have been actively studied recently. We aim to combine molecular systems with evolution. Here, we focus on metabolism which is one of the fundamental features of organism. Metabolic reactions form a large network (metabolic network) by sharing their substrates and products, and produce useful substances for organisms with the help of enzymes. Researchers have experimentally revealed structure of metabolic networks by changing expression of genes which code for enzyme. According to a recent theoretical method, called the structural sensitivity analysis (SSA), the dependence of reaction rates on enzyme expression levels is determined from structural information of metabolic network. From the point of view of evolution, change of characters of enzymes and of metabolic reactions are basis of evolution. However, theory of evolution has not considered them sufficiently.

In this study, we introduce a general framework for discussing evolution based on metabolic network by incorporating SSA into model of evolution. We assume a metabolic network which is in a steady state and fitness function depends on both fluxes of metabolic reactions and enzyme expression levels of the network. We also assume evolutionary traits are enzyme expression levels. Then, we can show selection gradient includes three factors: (1) partial derivatives of fitness with respect to each flux, (2) partial derivatives of fluxes with respect to each enzyme expression level, and (3) partial derivatives of fitness with respect to each enzyme expression level. Especially, (2) are determined by SSA. If some selection gradients are negative, some enzyme expression levels should decrease and reactions catalyzed by the enzymes will disappear. We show how to determine necessary condition of fitness function for sustaining a given metabolic network. This condition means which flux must be beneficial to organism. As an example of application, we briefly introduce application of this analysis to amino acid synthesis of free-living bacteria and endosymbiotic bacteria.

REFERENCES

- [1]Mochizuki, A. and Fiedler, B. *Journal of theoretical biology* 367 (2015): 189-202.
- [2]Okada, T. and Mochizuki, A. *Physical review letters* 117.4 (2016): 048101.

トポグラフィックな神経軸索投射の走化性メカニズム

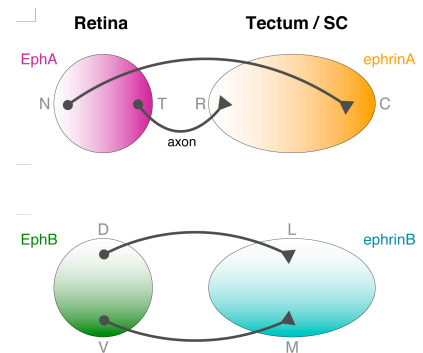
Chemotactic mechanism of topographic axonal projection

本田 直樹¹Honda Naoki¹¹京都大学大学院生命科学研究所

nhonda126@gmail.com

<https://sites.google.com/site/biosystemdynamix/>

発生過程において神経回路は、軸索末端に存在する成長円錐が細胞外濃度勾配にしたがって伸長していき、他の神経細胞と接続することで配線される。この成長円錐の走化性というミクロな特性によってどのように神経回路のマクロな構造が構築されるのかについては未だ良く分かっておらず、発生神経生物学における根本的な問題の一つである。また成長円錐は一般的な走化性細胞（免疫系細胞など）とは異なり、同じ分子に対して状況依存的に誘引的および忌避的応答を示すことが知られているが、回路形成におけるその機能的意義についても良く分かっていない。



そこで筆者は、視覚系におけるトポグラフィックな軸索投射を例に（上図）、回路形成の走化性メカニズムについて研究を行った。トポグラフィックな軸索投射とは、投射元の神経細胞が位置関係を保持したまま軸索を投射する様式のこと、感覚神経系で普遍的に存在する。軸索の投射元である網膜および投射先である視蓋/上丘には、Eph 受容体とそのリガンドである ephrin が濃度勾配を形成している。1940 年代に Roger Sperry によって提唱された「化学親和説」によると、投射元と投射先の濃度同士のマッチングによって軸索は正しい投射位置を認識することができると考えられている。しかしながら、軸索の走化性システムがどのように目的地の情報をコードしているのかについては全く分かっていない。このトポグラフィックな軸索投射の走化性メカニズムを明らかにするため、成長円錐における細胞内シグナル伝達系の数理モデルを構築し、走化性応答の記述する理論を構築した（Naoki et al., 2016）。このモデルによって、成長円錐がリガンド濃度依存的に誘引と忌避をスイッチングを示すことで、特定のリガンド濃度の位置を目的地にすることを示した。またこのモデルによって、視覚系で見られる二種類の軸索投射（上図）を統合的に理解できることを示した（Naoki, 2017）。したがって、本研究は走化性の観点から「化学親和説」を再定義するものである。

参考文献

1. Naoki H et al., Multi-phasic bi-directional chemotactic responses of the growth cone. *Scientific Reports* 6, 36256 (2016)
2. Naoki H, Revisiting chemoaffinity theory: Chemotactic implementation of topographic axonal projection. *bioRxiv* 136291 (2017, preprint)

Universality of biological clocks and specificity in the regulatory network structures

Gen Kurosawa¹

¹*Theoretical Biology Laboratory, RIKEN and CREST, JST, Japan*

`g.kurosawa@riken.jp`

Circadian rhythms orchestrate the timing of many physiological events. Mysteriously, the period of the rhythm is stable to temperature although the underlying biochemical reactions usually accelerate with temperature, a paradox that has remained unsolved for more than 60 years [1]. Experiments conducted over the last few decades in insects, mammals, and plants have demonstrated that biological rhythms are governed by cyclical changes in gene expression. However, the topologies of the regulatory network structures for these rhythms differ between species, suggesting that the mechanisms for period stability with temperature are not conserved.

But is it true? We examined the mechanisms for period stability with temperature by combining computational models with distinct network structures and experimental observations from mammalian cell cultures (C6 glioma cells). Unexpectedly, we found that temperature-sensitive amplitude of gene expression, which we call "temperature-amplitude coupling," can stabilize the period with temperature in all models studied, despite differences in regulatory network structures [2]. Thus, the mechanisms for circadian period stability may be shared across species.

Through the analyses of computational models and observations of cultured cells above, the amplitude of gene-protein dynamics is suggested to be essential for determining the period length. But, because of the complexity of the models, the causality between the oscillator amplitude and the period remains unclear. Thus, we have constructed simpler biochemical models for circadian rhythms and then derived approximate period formulas wishing to clarify the role of the amplitude for the period.

This study is the collaboration with Shingo Gibo and Atsushi Mochizuki at RIKEN, and Atsuko Fujioka, Satoshi Koinuma, and Yasufumi Shigeyoshi at Kindai University Faculty of Medicine.

[1] Pittendrigh CS., 1954. On temperature independence in the clock system controlling emergence time in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*. **40**(10): 1018-29.

[2] Kurosawa G, Fujioka A, Koinuma S, Mochizuki A, Shigeyoshi Y., 2017. Temperature-amplitude coupling for stable biological rhythms at different temperatures. *PLoS Comput Biol*. **13**(6): e1005501.

Predicting regulation of circadian clock by RNA methylation

Shingo Gibo^{1*} and Gen Kurosawa¹

¹*Theoretical Biology Laboratory, RIKEN, Japan and CREST, JST, Japan*

shingo.gibo@riken.jp

Many biological systems consist of complex gene-regulatory networks. Recently, RNA methylation attracts considerable attention because RNA methylation was found to affect various biological systems. RNA methylation often destabilizes mRNA, suggesting RNA methylation must change dynamics of mRNAs and proteins. This may indicate that gene-regulatory system is reflected by metabolic system through RNA methylation because methylation substrates are components of metabolic system. It is largely unclear how RNA methylation affect biological functions because of its complexity.

Our collaborators reported that RNA methylation inhibition elongates circadian period [1]. Recently, they found that RNA methylation destabilizes mRNA of some enzymes responsible for multiple clock protein modifications. They also found that overexpression of these enzymes activate key reaction processes in gene-regulatory network, resulting in circadian period elongation (Fustin, et al., submitted). However, it is unknown which reaction process is activated, causing period elongation. In this study, we aim to reveal how does RNA methylation regulate circadian clock by using mathematical model.

First, we investigated which reaction processes are activated by RNA methylation inhibition through increasing enzymes. We analyzed period sensitivity of a published realistic model for mammalian circadian clock [2] and found that period elongation occur only when rate-limiting and inhibitor generating reaction is activated. This suggests that RNA methylation inhibition should activate rate-limiting and inhibitor generating reaction. Indeed, this prediction was confirmed by experiment (Fustin, et al., submitted).

Second, we considered how can fast reaction process elongate circadian period. Usually, it is likely that increasing speed of reaction process shorten circadian period. To understand this, we constructed simplified model for circadian clock and derived the exact formula for period by using Fourier analysis [3, 4]. According to period formula, to cause longer period with faster reaction speed, it is necessary that nonlinearity of transcription factor waveform become larger. To validate this prediction, we analyzed experimental data of protein dynamics by using generalized harmonic analysis, which is more accurate frequency analysis method than Fourier analysis. The result of this analysis is consistent with our prediction, suggesting that RNA methylation inhibition elongates circadian period through increasing nonlinearity of transcription factor waveform.

This study is collaboration with Jean-Michel Fustin and Hitoshi Okamura at Kyoto University.

[1] Fustin, JM. Doi, M., Yamaguchi, Y., Hida, H., Nishimura, S., Yoshida, M., Isagawa, T., Morioka, MS., Kakeya, H., Manabe, I., and Okamura, H., 2013. RNA-Methylation-Dependent RNA Processing Controls the Speed of the Circadian Clock. *Cell*, **155**: 793–806.

[2] Zhou, M., Kim, JK., Eng, GWL., Forger, DB., and Virshup, DM., 2015. A Period2 Phosphoswitch Regulates and Temperature Compensates Circadian Period. *Molecular Cell*, **60**: 77-88.

[3] Panter, PF., 1965. Modulation, Noise, and Spectral Analysis, Applied to Information Transmission (McGraw-Hill, New York) p viii.

[4] Forger, DB., 2011. Signal processing in cellular clocks, *PNAS*, **108**: 4281-4285.

“生きた化石”の形成プロセス A process generating “living fossils”

吉田勝彦¹

Katsuhiko Yoshida¹

¹国立環境研究所 生物・生態系環境研究センター

kyoshida@nies.go.jp, <https://www.nies.go.jp/researchers/100176.html>

非常に長い間、あまり形を変えずに生き続けている生物が多数知られており、これらは“生きた化石”と呼ばれている。“生きた化石”は分類群内の多様性が低い状態で長期間細々と存続する、という特徴も併せ持つことが多い。“生きた化石”には大きく分けて二つのグループがある。一つは、単板類などのように、出現してからずっと低い多様性を保ったまま細々と生き続けるものである。もう一つは、両生類、肺魚類、(中生代までの)哺乳類などのように、過去に一度大繁栄した時期を持つものである。つまり、一度繁栄した後に多様性が減少したが、絶滅を回避し、そのまま低い多様性で細々と生き続けるものである。特に後者のタイプの“生きた化石”ががどのように形成されるのか、多様性減少期にどのような特徴を持った種が生き残り、そして“生きた化石”となっていくのかを明らかにすることを目的とし、本研究では生態系進化のコンピュータシミュレーションを行った。本研究では演者が先行研究で構築したモデル[1,2]を用いた。このモデルでは、種間相互作用は個々の種の性質に基づいて構築される(捕食者は自分の好む性質を持つ相手を捕食する)。一定期間毎に系内の種をランダムに1種選んで種分化させる。新種の性質は祖先種の性質に微少な変異を加えて決定する。変異の大きさは祖先種の進化速度に従って決められる。また、一定期間ごとに外部から全く新しい種が侵入する。これらは新しい仮想分類群の創始者となる。新種と既存種との相互作用も前述の方法と同様に種の性質に基づいて決定される。シミュレーション中に出現した“生きた化石”のような多様性変動パターン、特に一度多様性が高い時期を経験した後で多様性が低くなり、そのまま長期間細々と生き続けるようなパターンを示す仮想分類群を抽出し、多様性減少期にどのような特徴を持った種が生き残るのかを解析した。その結果、多様性が高い時期には様々な進化速度を持つ種が共存しているが、多様性が減少していく時期に、大きな進化速度を持つ種が絶滅しやすい傾向が見られた。そのため、生き残った種の進化速度は小さくなってしまいが、そのような種は例え種分化したとしても、祖先種と子孫種の性質が似ているために、両者が餌で競合することになってしまい、祖先種と子孫種が共存することが難しい。そのため、このような分類群は、形質が変化しないのと同時に、多様性が低いまま細々と“生きた化石”として生き続けることになる、という可能性が示唆された。

- [1] Yoshida, K., 2002. Long survival of “living fossils” with low taxonomic diversities in an evolving food web. *Paleobiology* 28, 464–473.
- [2] Yoshida, K., 2003. Dynamics of evolutionary patterns of clades in food web system model. *Ecol. Res.* 18, 625–637.

古人類はどのように生きていたか？ A mathematical study of hominid life history

中橋渉^{1*}, 堀内史朗², 井原泰雄³

Wataru Nakahashi^{1*}, Shiro Horiuchi² and Yasuo Ihara³

¹総合研究大学院大学先端科学研究科, ²阪南大学国際観光学部,
³東京大学大学院理学系研究科

w.nakahashi@gmail.com

我々ヒトがいかにして現在見られるような特殊な生き物になったのかを知る上で、*Pan*属の系統との分岐以降の人類の進化史を正確にたどることは極めて重要である。特に古人類の生活史がどのように変遷してきたかを知ること、彼らにどのような淘汰圧がかかったのか、それに対して彼らがどのように対応してきたのかを推測することができよう。にもかかわらず、ヒトの様々な特殊性を進化的な視点で説明しようとする多くの研究が、古人類がどのように生きていたかを真剣に検討することなく、現生の狩猟採集民やチンパンジー的な祖先を盲目的に想定して議論を組み立てているのは残念なことである。

本発表において我々はまず、古人類の化石データをもとに、いくつかの古人類の生活史パラメータを推定した結果について報告する。それによって、彼らがチンパンジーなどの大型類人猿や現生の狩猟採集民などと、どれだけ異なった生活史パターンを持っていたかを明らかにする。そして、それらの結果から見えてくる彼らの社会行動や繁殖戦略の進化について数理モデルを交えて議論する。

イモムシ型ロボットの振動子モデルへ
体長の制約の付加による影響の考察
Discussion of the Impacts from Adding Restrictions on Body Length
to Oscillator Model of Caterpillarlike Soft Robot

奥谷文徳^{*1}, 梅舘拓也¹, 川原圭博¹
Fuminori Okuya¹, Takuya Umedachi¹ and Yoshihiro Kawahara¹

¹ 東京大学大学院 情報理工学系研究科,

{okuya23, umedachi, kawahara}@akg.t.u-tokyo.ac.jp

不整地を踏破できるロボットの1つとしてイモムシ型ロボットが提案されており、今までイモムシの模倣によってその移動を実現する試みが行われてきた。そして、そのイモムシの動きを模倣する際に、振動子モデルを用いてイモムシの動きを再現する手法が行われてきた。ここで扱うイモムシの動きを再現する振動子モデルは、イモムシのそれぞれの体節（間）の長さを、体節（間）の長さを制御するバネの自然長を振動子によって変化させるモデルである。しかし、実際のイモムシは身体には体節間の筋肉だけではなく腸が存在しており、体長に対して制約を課す。更に、イモムシの腸は単に消化器官としての機能を持つだけでなく、移動の際に足を動かす前に腸が動いているという観察結果から歩容には腸の動きが関係していると言われている。そのため、我々は体節間の伸縮に対応する振動子だけでなく、体長に対しても振動子を付加する振動子モデルを考案した。

我々はこの体長の制約をイモムシの両端をつなぐバネ・ダンパを付加することによって付加し、振動子によってそのバネの自然長を変化させることで腸の動きをモデル化した。また、そのような歩容のモデルをシミュレーション内に実装し、イモムシが足をつくタイミングなどと組合せて歩容のシミュレーションをコンピュータ内で行った。今回のシミュレーションでは、実際のイモムシの体節の数と足の数とを厳密に合わせたわけではなく、イモムシの胸脚・腹脚・尾脚の3つに分け、それぞれを1対の脚としてモデル化し歩容のシミュレーションを行った。このシミュレーションにより、イモムシの形を特定の種に制限することなく、胸脚・腹脚・尾脚に分けられるイモムシの足の動きについての考察を行う。

水平平面上を直進するイモムシ型ロボットの歩容のシミュレーションを行い、体長の制約としてのバネの追加により歩行速度が変化した。多くの場合、体長の制約としてのバネは歩行速度を低下させたが、一部のパラメータにおいてはバネが歩行を高速化した。また、横向きの力を常に発生させることで斜面における実験を行った。多くのイモムシが後ろの足から順に地面を離して前に進むが、斜面を進む場合にはこの進み方は斜面に大きく影響を受ける。前の体節から順に離す場合は重力に抗うようにして進むが、後ろの体節から順に離す場合は前の体節がより大きく重力に引きずられ、斜面を下る方向に向く。後ろから足を離すことによって進行速度は向上するが、これは流された結果頭方向に引き伸ばされている結果である。最終的に、横から重力を受けている場合は後ろから足を離すと大きく流された。

シミュレーションによる納豆菌 (*Bacillus subtilis* var. *natto*) コロニーのパターン形成

伊藤翔太*, 萩野周平, 中桐斉之
Shota Ito*, Shuhei Hagino and Nariyuki Nakagiri

兵庫県立大学環境人間学部環境人間学科
University of Hyogo

生物は環境条件の変化によって空間における分布が変化する。枯草菌や納豆菌などのバクテリアも、栄養を含んだ寒天培地に接種すると表面で成長、分裂を繰り返してコロニーを形成するが、このコロニーのサイズや空間パターンは、培地の環境条件に依存し、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。これまでの研究で、納豆菌は、寒天の濃度が低く、栄養量の多い条件の時に最もコロニーが拡大することが確認されている。

その他の環境条件として、寒天培地の厚みがある。納豆菌のパターン形成は、寒天培地の表面での水平方向の二次元的な拡大だけでなく、鉛直方向下向きへと立体的に拡大することが確認されている。本研究では、納豆菌(*Bacillus subtilis natto*)を対象として、納豆菌コロニーのパターン形成についてモデルとシミュレーションにより解析を行った。増殖率に影響を与える栄養濃度、栄養の拡散に影響する寒天濃度、培地の厚さを変化させ、立体的な拡大を行うときの条件を発見することを目的とした。その際、現在まで研究されてきた2次元モデルを、鉛直方向にも増殖可能とする3次元モデルに発展させてモデルを構築し、シミュレーション実験を行った。その結果、コロニーのパターン形成が2次元モデルとは異なるパターンが得られることが分かった。バクテリアのコロニー拡大のパターン形成においては、これまでは2次元モデルに終始しがちであったが、種によっては3次元モデルが重要であることを示唆している。

染色体の形成と分離におけるコンデンシン機能のモデル Modeling of condensin functions in chromosome shaping and segregation

境祐二^{1,2}, 望月敦史^{2,3}, 木下和久⁴, 平野達也⁴, 立川正志^{2,3}

Yuji Sakai¹, Atsushi Mochizuki², Kazuhisa Kinoshita³,
Tatsuya Hirano³ and Masashi Tachikawa²

¹東京大学医学系研究科分子生物学研究室, ²理化学研究所理論科学連携研究推進グループ,
²理化学研究所理論生物学研究室, ³東理化学研究所染色体ダイナミクス研究室

yuji-sakai@m.u-tokyo.ac.jp

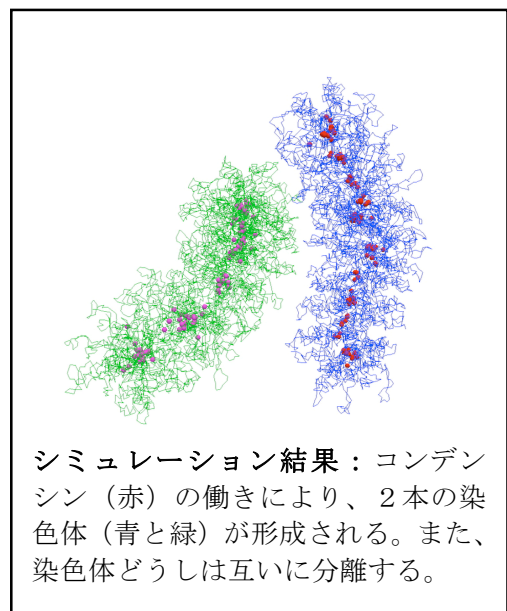
間期において細胞核内に広がり互いに絡まり合った状態にあった染色体は、分裂期になると各々が凝縮して固有の棒状を形成することで、絡まりがほどけて互いに分離する。つまり、染色体凝縮を通して、染色体は形成と分離の2つのダイナミクスが同時に起こっている。

近年の実験結果から、染色体凝縮に関わるタンパク質としてコンデンシンがあり、コンデンシンは染色体にスーパーコイルを持ったループ構造を作ること、及びコンデンシンどうしが互いに引力的な相互作用が働くことがわかってきた。コンデンシンのループ形成と引力相互作用の2つの機能の結果、染色体の形成と分離のダイナミクスが起こっていると考えられるが、コンデンシンの機能がどのように染色体凝縮に影響を与えているかは全くわかっていなかった。

我々は、分子動力学法による高分子シミュレーションを用いてコンデンシンの機能と染色体の形成と分離の関係を調べた。染色体高分子はバネビーズモデルで、コンデンシンはループ形成とコンデンシン間引力相互作用の2つの機能を持った粒子でそれぞれ近似した粗視化モデルを考え、ループ形成と引力相互作用が染色体の形成と分離のダイナミクスに与える影響を解析した(右図)。

その結果、コンデンシンのループ形成と引力相互作用の2つの機能はともに染色体の形成と分離のダイナミクスに大きな影響を与えることがわかった。それぞれの機能が弱い場合は、染色体は棒状に凝縮せず、球状に凝縮した。また、染色体どうしは分離せず互いに絡まり合ったままであった。このことから、染色体の形成と分離のダイナミクスにはループ形成と引力相互作用の両方の機能が重要であることがわかる。また、最近のコンデンシン・サブユニット・ノックアウト実験で得られたコンデンシンの空間パターンは、我々のモデルにおいて2つの機能の欠陥として理解できることを示した。

我々の結果から、染色体の形成と分離という2つのダイナミクスは、コンデンシンのループ形成と引力相互作用によって制御されていることがわかる。さらに我々の結果は、染色体の形成と分離は互いに強い正の相関を持つことを示している。



前がん病変に由来するがん再発数理モデルの解析

Mathematical modeling of cancer recurrence caused by premalignant lesions formed before the first treatment

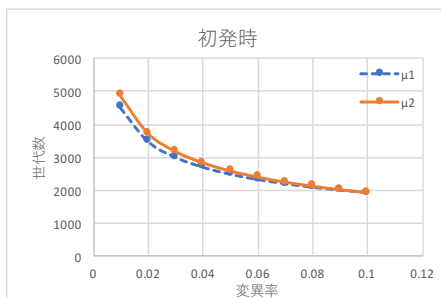
高木舜晟^{1*}, 波江野洋²
Mitsuaki Takaki^{1*}, Hiroshi Haeno²

¹ 九州大学システム生命科学府, ²九州大学理学院生物科学部門

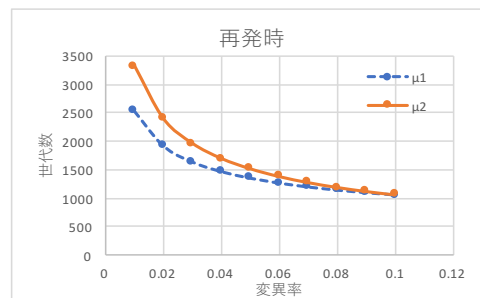
crystal.hk.039@gmail.com

がんの再発は、手術や投薬治療により完全に取り除くことができなかったがん細胞が、原発巣や転移した先の組織で増殖、成長することにより起こる。では、がん細胞を完全に取り除けば、再発の可能性はゼロになると言えるのだろうか。そもそもがん細胞というのは、複数の変異が蓄積されることにより生まれるものである。仮に、細胞ががん化するために重要な変異が m 個あるとすれば、変異が m 個未満の細胞は、“がん細胞として完成はしていないが、通常の細胞よりはがん化しやすい状態”にあると言える。このような細胞が術後に残った場合、がん細胞の取り残しが無くとも、再発の可能性は健常者よりも高くなると考えられる。

術後に残った m 個未満の変異を持った“まだがんではない細胞”がどれほど再発に影響を与えうるか、またこの再発がどのような特徴を持っているかを調べるためのモデルを構築した(今回は最も単純に $m=2$ とした)。変異を1つも持たない細胞と1つだけ持つ細胞は、正常組織として合計で一定の細胞数を保つ^{*}が、変異を2つ得てがん化した細胞は、その制限を無視して増殖すると仮定し、モラン過程と分枝過程を組み合わせて、突然変異の蓄積動態を追った。



左：図1



右：図2

結果として、一定時間(世代)後のがん細胞の個数を求める式を導出し、その正当性を確かめるため、パラメータ(組織の大きさ、各状態の細胞の増殖率、変異率)を変化させ、一定時間後のがん細胞の個数を求める式の数値解析の結果と、同モデルの確率シミュレーションの結果を比較したところ、良く合った。また、がん細胞が一度発見され除去されるまでの時間(図1)と、その後再発・成長して再び発見されるまでの時間(図2)を、 μ_1 (細胞が1つ目の変異を得る確率)と μ_2 (細胞が2つ目の変異を得る確率)をそれぞれ片方ずつ変化させて調べた。初発後から再発までの時間のみ、 μ_2 を変化させた時の方が推移の仕方が大きいことがわかった。これは、 μ_2 の方が再発までの時間短縮に μ_1 より大きく影響していることを示唆していると考えられる。その他のパラメータに関しても同様の解析を行い、この再発のメカニズムを解明する。

※ Haeno H, Maruvka YE, Iwasa Y, Michor F. (2013)

aStochastic tunneling of two mutations in a population of cancer cells. *PLoS One*, 8(6):e65724

人工血管網形成の数理モデル

Mathematical modeling for formation of artificial vascular network

佐々木大貴^{*1,2}, 三浦岳^{1,3}Daiki Sasaki^{1,2} and Takashi Miura¹¹九州大学大学院医学研究院, ²九州大学大学院医学系学府医学専攻, ³JST CRESTs-daiki@anat1.med.kyushu-u.ac.jp, <http://www.anat1.med.kyushu-u.ac.jp/>

Vasculogenesis は、血管内皮細胞からの新規の血管網形成現象である。現在まで、vasculogenesis のメカニズム解明に向けた理論研究は、マトリゲル上での内皮細胞パターン形成系を用いて行われ、VEGF の濃度勾配をベースにした走化性モデルや、細胞外基質の変形を基盤としたモデルが提案されてきた。しかしながら、マトリゲル系は平面的なメッシュワークを形成するに過ぎず、血管腔の形成メカニズムを理解するには不十分であった。そこで本研究では、管腔を持つ血管網形成の実験モデルとして、マイクロデバイス内でのヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の血管網形成に着目した。HUVEC をフィブリンゲル内に混合し、マイクロデバイス内でヒト肺線維芽細胞と共培養すると、HUVEC は自発的に管腔構造を持つ血管網を形成する。現在までに、この血管網形成のメカニズムは十分解明されていない。

この系では、細胞同士が突起を伸ばしてメッシュワークを形成し、その後メッシュワークのリモデリングによって流路構造が形成される。本研究では、血管網形成の第一段階であるメッシュワーク形成における細胞間接続のルールの定式化を行った。

我々は、1本の突起の伸長に関する、離散時間確率モデルを構築した。突起は単位時間あたり速さ c で伸長し、距離 l 離れた隣接細胞表面に突起の先端が到達すると、細胞間接続が成立する。単位時間あたり確率 p で突起の崩壊が起こり、次の時間ステップでは長さ 0 になるとする。数値シミュレーションの結果は観察された突起の挙動を再現した。

次に、時間 t の間に細胞膜間距離 l である 2 細胞において接続が成立する確率 $P(t, l)$ に関する漸化式を導出した。漸化式の連続極限より微分方程式が得られ、これを解くことにより導出した、 $P(t, l)$ の解析解は以下である。

$$P(t, l) = \begin{cases} \sum_{k=1}^{\lfloor \frac{ct}{l} \rfloor} \left\{ \frac{(-p)^{k-1}}{k! c^k} e^{-\frac{lp}{c} k} (ct - kl)^{k-1} (kc - klp + cpt) \right\} & (ct \geq l) \\ 0 & (ct < l). \end{cases}$$

($\lfloor x \rfloor$ は、 x を越えない最大の整数。)

$P(t, l)$ を利用して 2 次元の場合においてランダムに分布する HUVEC のメッシュワーク形成シミュレーションを行い、観察されたメッシュワークの形態と形成過程を *in silico* で再現することに成功した。ここから、「ランダムな細胞突起の伸長は、血管内皮細胞のメッシュワーク形成に十分である」ことが示唆された。

今後は、血管網形成の第二段階である管腔形成を数理モデル化し、フィブリンゲル系での血管網形成の総合的な理解を目指す。そして、これらのモデルから得られた予測を用いて、血管網の形態制御を行う。この研究は、再生医療に必要な三次元器官培養の実現にとって重要な技術になると考えられる。

The theoretical approach for pattern formations based on the convolution kernels in the networks systems

Yoshitaro Tanaka^{*,1}, Shigeru Kondo², Takashi Miura³ and Shin-Ichiro Ei¹

¹*Faculty of Science, Hokkaido University, Japan*

²*Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University, Japan*

³*Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan*

yoshitaro.tanaka@math.sci.hokudai.ac.jp,

<http://www.math.sci.hokudai.ac.jp/~yoshitaro.tanaka/>

In recent years, nonlocal evolution equations with convolution kernels have attracted attentions in various fields, result from the integration of microscopic information such as a transition possibility, molecular events, and signaling networks of living creatures. A nonlocal interaction can be imposed as a convolution with a suitable kernel in the evolution equations. Nonlocal interactions are useful to reproduce various patterns corresponding to such detailed microscopic information. On the other hand, from the experiments principal factors, the local interactions and diffusive properties can be detected. The results are often summarized as network systems. From these backgrounds, we propose a new method that can derive the convolution kernels from the arbitrary given network systems with diffusive properties. By this method, it is shown that the mode of the instability near the equilibrium point in the pattern formations actually corresponds to the obtained kernel shape. Further, we numerically demonstrate how patterns are generated by the obtained kernel shape from a given network system.

ショウジョウバエの円筒細胞組織の捻転現象を理解するための三次元バーテックスダイナミクスモデル

A three-dimensional vertex dynamics model for understanding the twisting phenomenon of cylindrical cell tissue in *Drosophila*

須志田 隆道^{1,*}, 大久保 明野², 稲木 美紀子², 井上 康博³, 松野 健治², 秋山 正和¹
Takamichi Sushida^{1,*}, Akino Ookubo², Mikiko Inaki², Yasuhiro Inoue³, Kenji Matsuno²,
Masakazu Akiyama¹

¹ 北海道大学電子科学研究所,

² 大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻

³ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

takamkichi.sushida@es.hokudai.ac.jp, <http://mmc01.es.hokudai.ac.jp/~sushida/>

近年、さまざまな生物種において細胞の変形や移動が細胞組織の形態形成に密接に関係していることが指摘されている。本研究ではショウジョウバエ胚の後腸で観察される左右非対称な組織形成に注目する。ショウジョウバエ胚の後腸の初期状態は正中線に沿った左右対称な形状であるが、やがて後方から見て反時計回りに90度捻転して左右非対称な形状に変形することが報告されている[1]。特に、初期状態における頂端面(内腔側の細胞面)の形状は左右非対称な形状であり、その非対称性が解消されることによって後腸全体が捻転すると推測された。しかし、後腸は分厚い細胞組織であることも観察されていることから、全体が捻転する要因は内腔側にある頂端面の変形だけでないことも推測された。本研究の主題はどのような細胞メカニズムによって後腸全体の捻転現象が誘発されるかを明らかにすることである。

はじめに、ショウジョウバエ胚の後腸における捻転現象を理解するために、本多久夫氏らが提唱した三次元バーテックスダイナミクスモデル[2]を基盤として後腸の三次元モデルを構築した。後腸の捻転が終了すると個々の細胞の捻じれが解消され、左右対称な細胞形状であることが観察されていることから、捻転後の三次元モデルを後方から見て時計回りに捻転させるための外力項を追加し、強制的に捻転させた。数値計算の結果として、後腸全体は時計回りに捻じれるとともに、個々の細胞は反時計回りに捻れることが示された。このことから、個々の細胞が時計回りに捻れれば、後腸全体が反時計回りに捻れることが推測できる。

次に、ショウジョウバエ胚の後腸が捻転する前の状態を再現した三次元モデルにおいて、後腸全体が反時計回りに捻れるための要因を探求する。まず、個々の細胞の頂端面と基底面を回転させる外力項を追加することで、細胞を強制的に捻じれることを考える。しかし、バーテックスモデルでは左右対称な六角形で敷き詰められた場合に面を回転させる外力を追加しても、一つの頂点を共有する面の回転力がその頂点にかかることで相殺されてしまうため、三次元モデルで個々の細胞を強制的に捻る力を導入しても後腸全体はほとんど捻じれない。従って、個々の細胞の捻じれは細胞形状を保存する別の力によって誘発されるものであると推測できる。

本講演では、ショウジョウバエ胚の後腸を表現する三次元バーテックスダイナミクスモデルにおいて、ショウジョウバエ胚の後腸が捻転する前の状態から個々の細胞が時計回りに、後腸全体が反時計回りに捻れるための方策について述べ、三次元モデルに導入された細胞形状を制御する効果のパラメータが個々の細胞や後腸全体の捻転角度にどのように依存しているかを数値的に示す。さらに、タイムラプス観察で得られた実験データと三次元モデルでの結果の比較を行う予定である。

[1] Mikiko Inaki, Jingyang Liu, and Kenji Matsuno. Cell chirality: its origin and roles in left-right asymmetric development. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 371(1710):20150403, 2016.

[2] Hisao Honda, Masaharu Tanemura, and Tatsuzo Nagai. A three-dimensional vertex dynamics cell model of space-filling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate. *Journal of Theoretical Biology*, 226(4):439–453, 2004.

生物集団における比率調整モデル

Basis of Self-organized Proportion Regulation Resulting from Local Contacts

岩本真裕子^{1*}, 上山大信²
Mayuko Iwamoto¹ and Daishin Ueyama²¹ 島根大学大学院総合理工学研究科, ² 武蔵野大学工学部

miwamoto@riko.shimane-u.ac.jp

様々な生物集団において、ある種の比率調整がなされているという観察報告は数多くある。例えば、アリの集団においては、活発なアリとそうでないアリの個体数の比率が一定であり、その中から活発なアリのみを選別した集団を作ったとしても、活発なアリの一部が非活発になることで元の比率に戻るといふ。また、働きアリにはいくつかの種類のタスクがあり、集団内で各タスクに従事するアリの個体数比率も状況に応じて調整されている。このような比率調整は、細胞性粘菌の prestalk と prespore や、クモの多型など社会性昆虫に見られる複数モード、人間の集団における働き者と怠け者の社会的ジレンマの状況など、様々なレベルでの生物の集団において、観察されている。これらの比率は、集団のサイズや密度、餌の量などのグローバルな情報とは無関係に一定値として観察されることもあるが、一方で、グローバルな情報に呼応して比率が調整されている例も報告されている。

このように様々な生物種で観察される比率調整機構に関して、本講演では、ある特定の生物種に注目するのではなく、リーダーが不在の生物集団において、個体内部のモード切り替え、個体間の局所的な接触や情報共有などの共通すると考えられる特徴のみを拠り所に数理モデルを構築し、比率調整機構の原理とその応用について議論する。特に、各個体がまるで全体の状況を知っているかのように、集団サイズなどのグローバルな情報に応じて比率を調整するためのシンプルなメカニズムについて議論する。

Pattern selection in a biomechanical model for the growth of walled cells

Laetitia Giraldi^{1,*}, Vincent Calvez²

¹*INRIA Sophia-Antipolis Research Center in Applied Mathematics and Informatics, France*

²*Research Center for Pure and Applied Mathematics (UMPA), École Normal supérieur de Lyon, France*

laetitia.giraldi@inria.fr, <https://www-sop.inria.fr/members/Laetitia.Giraldi/>

In this talk, we analyze a model for the growth of three-dimensional walled cells. In this model the biomechanical expansion of the cell is coupled with the geometry of its membrane. We consider that the density of building material depends on the curvature of the cell wall, thus yielding possible anisotropic growth. The dynamics of the axisymmetric cell wall is described by a system of nonlinear PDE including a nonlinear convection-diffusion equation coupled with a Poisson equation. We develop the linear stability analysis of the spherical symmetric configuration in expansion. We identify three critical parameters that play a role in the possible instability of the radially symmetric shape, namely the degree of nonlinearity of the coupling, the effective diffusion of the building material, and the Poisson's ratio of the cell wall. We also investigate numerically pattern selection in the nonlinear regime. All the results are also obtained for a simpler, but similar, two-dimensional model.

Mathematical modelling of synaptic plasticity and memory formation in the presence of epistemic parameter uncertainties

Don Kulasiri¹

¹ *Center for Advanced Computational Solutions (C-fACS), Lincoln University, Christchurch, New Zealand*

don.kulasiri@lincoln.ac.nz, <http://www.lincoln.ac.nz/staff?StaffID=Kulasiri%20Don>

We discuss the role and challenges of mathematical modelling of synaptic plasticity and the memory formation and impairment. We briefly discuss a model of a synaptic protein, Ca²⁺/Calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) as an example. CaMKII has complex state transitions and facilitates the emergence of long term potentiation (LTP), which is highly correlated to memory formation. Two of the state transitions are critical for LTP: (1) threonine 286 autophosphorylation of CaMKII; and (2) binding to N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in the postsynaptic density (PSD) to form CaMKII-NMDAR complex. Both of these state transitions retain the activity of CaMKII when the induction signal disappears which is very important for the long-lasting characteristics of LTP. Our model encapsulates the formation of CaMKII-NMDAR complex with the full state transitions of CaMKII, including the autophosphorylation, based on ordinary differential equations. We investigate the epistemic uncertainties of parameters of this model using global sensitivity analysis (GSA). We show that the parameter sensitivities are dependent on the inputs, and GSA would make us understand the sensitivities and the importance of the parameters. A thorough phenomenological understanding of the relationships involved is essential to interpret the results of GSA and hence for the possible model reduction.

差分積分方程式による非一様な2次元空間における
侵入生物の分布拡大の解析Analysis of integro-difference equation for range expansion of an invading
species in a 2-dimensional heterogeneous environment

川崎廣吉

Kohkichi Kawasaki

同志社大学文化情報学部

kkawasak@mail.doshisha.ac.jp

生物が新しい地域に侵入し、その分布域を拡大していくプロセスは増殖と分散による反応拡散方程式で数理モデル化され、その解析によって分布拡大速度の性質が種々調べられている。一方、昆虫のような世代が重ならない生物については、積分差分方程式によるモデル化がなされ、1次元空間で環境条件が空間的に周期的な場合での侵入生物の分布拡大速度が得られている (Kawasaki and Shigesada, 2007)。本研究では2次元空間において環境条件が空間的に周期的な場合での分布拡大の様子を積分差分方程式で解析した結果を報告する。

用いた積分差分方程式は、場所 (x, y) ，世代 t での個体数密度を $n_t(x, y)$ とし、

$$n_{t+1}(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} k(u, v; x, y) F(u, n_t(u, v)) du dv$$

で与える。ここで、 $F(u, n)$ は再生産関数で u について周期 L の周期関数とする。すなわち、 u 軸方向のみに周期的であるとする。また、 $k(u, v; x, y)$ は分散核で場所 (u, v) から (x, y) に分散する確率密度である。この方程式が示す空間の非一様性、特に好適・不適の状態が空間的に周期的に繰り返す環境において、侵入生物がどのように分布拡大するか。また、その拡大速度はどのようにパラメータに依存するかを報告する。

Kawasaki, K. and Shigesada, N. (2007) An integrodifference model for biological invasions in a periodically fragmented environment. *Japan J. Indust. Appl. Math.* **24**: 3–15

微生物走流性の2次元流体モデル Two-dimensional Hydrodynamics of Microbial Rheotaxis

石本健太^{1,2,3}
Kenta Ishimoto^{1,2,3}

¹京都大学白眉センター, ²京都大学数理解析研究所,
³Wolfson Centre for Mathematical Biology, Mathematical Institute, University of Oxford

ishimoto@kurims.kyoto-u.ac.jp, <http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~ishimoto/>

魚が流れに逆らって泳ぐように、微生物の中にも流れの上流に向かって泳ぐものがある。この(正の)走流性と呼ばれる性質は、微生物の場合、力学的な現象として理解できることがわかってきた。特に、哺乳類精子の走流性は、卵管内で精子が卵の方向に向かって泳ぐための手掛かりにしている可能性もあり、生物学的にも重要な現象である。

微生物走流性の力学的な作用を端的に説明したのが、風見鶏メカニズム(weather-vane mechanism)である。(スライドグラスなどの)壁面付近で泳ぐ物体には、背景流れによるシア流による力が加わり。これが、ちょうど風見鶏のように流れの上流方向に、生物の向きをそろえる。

このダイナミクスの普遍的な性質を探るために、suirmerモデルと呼ばれる数理モデルを考えた。これは、表面の速度スリップによって自己推進する微小球であり、表面速度の関数系を変えることに様々な泳ぎ方の生物を表すことができる。壁面付近のsquirmersの運動を2次元の力学系に帰着させて考える。この力学系は、一般には流体相互作用により非線形になり、流体方程式を直接数値計算せざるを得ない。そこで、低Reynolds数のStokes方程式を境界要素法によって数値計算を行い、この力学系を調べると、生物の泳ぎ方によって、力学系には安定な固定点が存在することがわかり、これが安定的な壁面付近の遊泳を表現する。(生物の遊泳速度よりも遅い)流れを加えた場合、力学系は3次元になるが、正の走流性を表す固定点の吸引領域は小さくなるものの安定点のままである。一方、負の走流性を表す固定点の周りの安定性は、流れの向きと垂直方向の擾乱に対して不安定になり、大域的には正の走流性解が実現することになる。

しかし、境界付近への引き込みにかかる時間スケールは、流れ方向への転回にかかる時間スケールよりも十分短く、瞬時的な2次元の力学系のダイナミクスで理解ができると考えた。そこで、問題をより単純化した2次元流体内の円板状のsquirmersモデルを考え、この2次元平面内での走流性の運動を調べることにした。squirmersの周りの流れ場は2次元のStokes方程式に従い、複素平面で表現すると、解は2つの解析関数(Goursat関数)で表される。適切な等角写像を定義すると、より対称性の良い境界条件で問題を考えることができる。さらに、Lorentzの相反定理(reciprocal theorem)を用いることで、Jeffrey-Onishiの解を経由して、squirmersの運動方程式を導くことができた。また、3次元のsquirmersと同様に2次元の相空間を考えると、相空間内のダイナミクスがHamilton形式で表現できることがわかり、また、Hamiltonianも陽に書き下すことができた。さらに、低次モードのみのsquirmersを調べたところ、相空間の分岐構造が3次元のsquirmersのものと類似していることがわかり、相空間のダイナミクスのエッセンスが厳密な表現を持つ2次元モデルに引き継がれていることがわかった。ただ、系のHamilton構造は3次元のsquirmersでは失われており、2次元モデルには何らかの対称性が潜んでいることが期待できるが、現段階ではその起源はわかっておらず、今後の課題である。

以上をまとめると、微生物走流性のメカニズムは、(1) 境界付近での安定的な遊泳、と(2) 流れ方向への整列、の2段階で起こっており、(1)については、今回の2次元モデルが十分よくダイナミクスを記述し、(2)は風見鶏メカニズムで理解が可能である。時間が許せば、遊泳モードに擾乱が加わった際に、どのように運動を安定化させれば良いか、という微生物走流性の制御法についても触れたい。

The analysis of stochastic Lotka-Volterra model in polluted environment

Baoqiang Cao, Xining Li*

School of Mathematics and Statistics, Ningxia University, Yinchuan, 750021, P.R. China.

Email: xnli89@163.com

Population systems often subject to both white noise and environment pollution, so a stochastic non-autonomous omnivory Lotka-Volterra model in a polluted environment is investigated in this paper. We establish the sufficient conditions for the existence of positive periodic solution and prove it by constructing Lyapunov function. According to Ito formula and the strong law of large numbers for martingales, we also discuss the extinction of population. The sufficient conditions for almost sure exponential stability of equilibrium point $E^*(0,0,0,S^*,T^*)$ are obtained. Finally, we illustrate our results by some examples with the help of computer simulation.

巡回対称性をもつ Lotka-Volterra 方程式のパーマネンス

Permanence of Lotka-Volterra equations with cyclic symmetry

今 隆助
Ryusuke Kon

宮崎大学工学教育研究部

konr@cc.miyazaki-u.ac.jp, <http://www.cc.miyazaki-u.ac.jp/konr/>

1 回繁殖型 Leslie 行列モデルは年齢構造をもつ個体群モデルで、次の差分方程式により記述される。

$$u'_1 = s_n \sigma_n(u_1, u_2, \dots, u_n) u_n, \quad u'_i = s_{i-1} \sigma_{i-1}(u_1, u_2, \dots, u_n) u_{i-1}, \quad i = 2, 3, \dots, n$$

ここで、 $\sigma_i(0, 0, \dots, 0) = 1$ とする。 u_i は i 歳の個体数である。最終年齢の個体だけが繁殖するという意味で、1 回繁殖型である。この方程式の漸近挙動は、基本再生産数 $\mathcal{R}_0 = s_1 s_2 \cdots s_n$ が十分 1 に近いという仮定のもとで、Cushing (2006, 2009) により研究されてきた。そして、 $n \leq 3$ の漸近挙動はほぼ完全に分類されている。これらの研究結果から、正平衡点が不安定であれば、 $R_+^n := \{(u_1, u_2, \dots, u_n) : u_i \geq 0\}$ の境界 $\text{bd}R_+^n$ がアトラクティブになると予想された。しかし、この予想は、 $n \leq 3$ のときには正しいが、 $n = 4$ のときには一般には正しくないことが示されている。そこで、Cushing (2012) は、次のように方程式のクラスを制限すれば、この予想は $n \geq 4$ でも正しいと予想している。

$$\text{(仮定)} : \quad \sigma_i = f_i(u_i, u_{i+1}), \quad i = 1, 2, \dots, n-1, \quad \sigma_n = f_n(u_1, u_n),$$

これは、 i 歳の個体は、同年齢の個体と $i+1$ 歳の個体からしか影響を受けないことを意味する。ただし、最終年齢の個体は、同年齢の個体と 1 歳の個体から影響を受ける。

この予想の真偽を明らかにするために、本研究では、1 回繁殖型 Leslie 行列モデルの解軌道を近似する次の Lotka-Volterra 方程式について調べる。

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i \left(1 + \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right), \quad i = 1, 2, \dots, n$$

ここで、行列 $A = (a_{ij})$ は第 1 行が $(-c_0, -c_1, -c_2, \dots, -c_{n-1})$ となる巡回行列である。 $n = 2$ のとき、この方程式は対称な競争系であり、 $n = 3$ のとき、May-Leonard 系である。方程式の漸近挙動は、 $n = 4$ まで完全に分類されている (Diekmann and van Gils, 2009 参照)。上記の (仮定) は $c_2 = c_3 = \cdots = c_{n-1} = 0$ を意味する。本研究は、この仮定のもとで、Lotka-Volterra 方程式の正平衡点の安定性とパーマネンスとの関係を調べ、 $n \geq 5$ の場合には、正平衡点が不安定であつても、パーマネンスになりうることを示す。

参考文献

- J. M. Cushing (2006), Nonlinear semelparous Leslie models, *Mathematical Biosciences and Engineering* **3**, pp.17-36
- J. M. Cushing (2009), Three stage semelparous Leslie models, *Journal of Mathematical Biology* **59** (1), pp.75-104
- J. M. Cushing (2012), A dynamic dichotomy for a system of hierarchical difference equations, *Journal of Difference Equations and Applications*, **18** (1), pp.1-26
- O. Diekmann and S. A. van Gils (2009), On the cyclic replicator equation and the dynamics of semelparous populations, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* **8**, pp.1160-1189

Symptotic behaviour of a class of resource competition biology species system by a fractional brownian motion

Q. M. Zhang¹, M. Ye²

School of Mathematics and Statistics, Ningxia University, Yinchuan, 750021, P.R. China.

² *Department of Scientific Computing, Florida State University, Tallahassee, FL 32306-4120, U.S.*

Email: 1, zhangqimin64@sina.com 2, mye@fsu.edu

We analyze the asymptotic behaviour of a biological system described by a stochastic competition model with n species and k resources(i.e. chemostat model), in which the species mortality rates are influenced by the fractional Brownian motion of extrinsic noise environment. By constructing a Lyapunov functional, the persistence and extinction criteria are derived in the mean square sense. Some examples are given to illustrate the effectiveness of the theoretical result.

A mathematical model of multiple delayed feedback control system of the gut microbiota

Yueping Dong^{1*}, Yasuhiro Takeuchi¹ and Shinji Nakaoka²

¹*College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University, Japan*

²*JST PRESTO, Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, Japan*

`dongyueping0531@gmail.com`

Recent biological studies on the gut microbiota have revealed associations between imbalance of microbial community composition and diverse types of disease development. Composition change or reduced diversity of the gut microbiota has been identified by metagenomic samples of the gut microbiota from patients of chronic inflammatory diseases. Not only artificial but also natural antibiotics potentially regulate abnormal microbial species composition. In this paper, we propose a novel mathematical model for a feedback control system of the gut microbiota: a moderate amount of antibiotics injection as negative feedback regulator to abundances of microbial populations measured via metagenomic data with time delay. A class of autonomous N -species Lotka–Volterra type competitive system with discrete delays, representing population dynamics of the gut microbiota with delayed negative feedback via antibiotics injection, is considered to quantitatively characterize effect of multiple delayed feedback regulations on the microbial populations. Explicit formula for the corresponding characteristic equation evaluated at the positive equilibrium of the main model is successfully derived. Analytic results as well as numerical simulations are given for the two species case to quantitatively evaluate allowable ranges of time delay for avoiding population oscillations.

Exponential stability of strong solution for a stochastic disturbance predator-prey system of three species with age-structure

Liyu Chen*, Qimin Zhang

School of Mathematics and Statistics, Ningxia University, Yinchuan, 750021, P.R. China.

Email: nxchenliyu@163.com

This thesis first introduces stochastic disturbance factor into a model and has a discussion of it on the basis of a predator-prey system of three species with age-structure proposed by Zhixue Luo. Sufficient conditions of a stochastic disturbance predator-prey system of three species with age-structure have been given and exponential stability of strong solution has been proved according to Gronwall's lemma and formula. The conclusion is a further development of pertinent literature.

Numerical solution of a fuzzy stochastic single-species age-structure model in a polluted environment

Bingxin Zhao*, Qimin Zhang

School of Mathematics and Statistics, Ningxia University, Yinchuan, 750021, P.R. China.

Email: zhao_bx@nxu.edu.cn zhangqimin64@sina.com

This paper presents an investigation of a fuzzy stochastic single-species age-structure model in a polluted environment. Both the fuzziness of the initial condition and the stochastic disturbance of the environment are incorporated into the model. By using the theory of fuzzy stochastic differential equation (FSDE) and the successive approximation, the global existence and uniqueness of solutions of the model are proved. In addition, the error estimation and stability of the numerical solutions are obtained. Furthermore, making use of Euler–Maruyama (EM) method, the convergence of the EM numerical approximation is established. Numerical simulations are carried out to verify the theoretical results. Our results show that the technique of numerical solution of FSDE can be used to estimate the evolution tendency of the population density in a polluted environment.

病原体を持ち込む外来種：侵入の数理モデル Do pathogens promote invasion of alien species?

永田拳吾^{1*}, 巖佐庸²

Kengo Nagata^{1*}, Yoh Iwasa²

¹九州大学大学院システム生命科学府, ²九州大学理学院生物科学部門

¹ Kyushu University, gsa777@mail.com ² Kyushu University, yohi.wasa@kyudai.jp

日本国内には多くの侵略的外来種が定着している。外来種は主に人の手によって意図的・非意図的に持ち込まれ、在来種との競争により国内の生態環境に大きな影響を与えている種も多い。外来種と在来種の競争について、先行研究では資源競争や闘争について考えているものがほとんどであった。そこで本研究では在来種と外来種共に感染する病原体に着目した。

国内に生息する外来種から国内に自然分布しない寄生虫や細菌・ウイルスなどが発見されることがある。これらの病原体は外来種のみならず在来種にも感染し影響を与える場合があり、病原体が外来種にとっての「生物学的な武器」として機能しうるものであると言える。これは、国内に侵入する外来種が、同時に病原体を持ち込むことにより在来種との競争を有利に進める可能性があることを示しており、disease-mediated invasion(DMI)として知られている。

本研究では、外来種シロアゴガエル *Polypedates leucomystax* と在来種オキナワアオガエル *Rhacophorus viridis* の競争について、シロアゴガエルから発見された線虫 *Raillietnema rhacophori* が与える影響を考慮し数理モデル化した。モデルでは、種内・種間において線虫の感染が起こり、感染個体は非感染個体に比べ死亡率が上昇すると仮定した。解析の結果、在来種集団に外来種が侵入すると、①在来種に影響を与えない、②在来種集団に線虫のみが定着、③外来種が定着し在来種と外来種が共存、④外来種が定着し在来種が絶滅、という4つの最終結果に至る事が分かった。そして、それぞれの平衡状態の安定性を調べることで、病原体としての線虫の影響を評価した。その結果、外来種の侵入には中程度の毒性を持つ線虫の存在が有利であること、在来種と外来種の種間競争の強さによっては共存条件が存在しないことがわかった。

格子空間上の感染症モデルにおける基本再生産数について

Basic reproduction number for epidemic models on a lattice space

佐藤一憲

Kazunori Sato

静岡大学工学部数理システム工学科

sato.kazunori@shizuoka.ac.jp

感染症モデルでは、流行の有無を判断するための指標として基本再生産数 R_0 を用いることが多い。すなわち、 $R_0 > 1$ であれば感染症流行は起こるが、 $R_0 < 1$ であれば感染症流行は起こらない、という閾値原理が知られている。この基本再生産数 R_0 は、「なんらかの病原体に対してすべてが感受性を有するホスト人口集団において典型的な1人の感染者が、その全感染期間において再生産する2次感染者の期待数」として定義される（稲葉 2008）。

基本再生産数 R_0 の求め方については、いくつかの方法が知られている。たとえば、 $R_0 > 1$ という条件は感染症のない平衡点が不安定となる条件に等しいことに注意すれば R_0 が得られる。あるいは、次世代行列を使って R_0 を求めることも広く行われている（Diekmann et al. 1990, van den Driessche and Watmough 2002）。

これまでに、格子空間上の様々な感染症モデルに対しても、基本再生産数が求められてきた（Keeling 1999, Bauch 2005, Ringa and Bauch 2014）。しかし、モデルの変数やパラメータが多くなると、その導出方法が曖昧になったり、他の方法との整合性が見落とされ勝ちになる。ここでは、異なる導出方法の間で整合性のある基本再生産数を求めて、そのパラメータ依存性について議論したい。

参考文献

- [1] 稲葉寿 編著. (2008) 感染症の数理モデル. 培風館.
- [2] Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P., Metz, J.A.J. (1990) Journal of Mathematical Biology 28: 365-382.
- [3] Van den Driessche, P., Watmough, J. (2002) Mathematical Biosciences 180: 29-48.
- [4] Ringa, N., Bauch, C.T. (2014) Journal of Theoretical Biology 357: 150-159.
- [5] Bauch, C.T. (2005) Mathematical Biosciences 198: 217-237.
- [6] Keeling, M.J. (1999) Proceedings of the Royal Society B 266: 859-867.

R0中心性によるネットワーク上の疫学動態解析

Epidemiological control based on R0 centraliy

佐々木顕¹, 八島健太¹
Akira Sasaki¹ and Kenta Yashima¹

¹総合研究大学院大学先導科学研究科

sasaki_akira@soken.ac.jp

宿主体内の複数の組織で増殖する能力をもつウイルスの感染動態や、首都圏のような複雑なメタポピュレーションネットワーク構造（交通流動ネットワーク）をもつ宿主集団への伝染病の流行動態は、それぞれの部分集団での増加の過程と、感染エージェント（ウイルス粒子や感染個体）の部分集団間移動を取り入れたダイナミクスを用いなければ、その動態や有効な治療・防除戦略を評価できない。しかし、部分集団の多様性や、複雑な連結経路をもつネットワークのもとで、どこにどの程度の治療・対策を行うのが最も効果的であるかを探るのは、一般には困難な課題と思われてきた。そこで我々は、複雑で非均一なメタ・ポピュレーションネットワーク構造のもとでの疫学動態において、部分集団間の「弱い連結」を仮定できるとき、病原体の集団全体に関する基本再生産数(R0)に、どの部位への対策がどの程度寄与するかを定量的な指標(R0 中心性)を算出する理論を発展させた。これを元に、例えば、首都圏への伝染病の拡大を抑えるためには、乗降数最大の新宿駅利用者に対策を集中するのが最適であり、その効果は、乗降数 2 位の東京駅への対策と比較して、1 万倍程度の差があること（つまり、新宿駅利用者ひとりに対策することが、東京駅利用者 1 万人に対策するのと同等の効果がある）ことなどを示すことができる（Yashima and Sasaki 2016, PLoS ONE 11, e0162406）。

ここでは、弱連結を仮定した摂動展開を適用することにより、R0 中心性の解析的理論について報告する。例えば、宿主体内にウイルスの増殖の可能な複数の部位（組織あるいは組織内の領域） i ($i = 1, 2, \dots, n$) があり、部位 i におけるウイルス粒子の標的細胞への感染率を β_i 、感染細胞の死亡率を γ_i 、感染細胞からのウイルス粒子産生率を p_i 、ウイルス粒子の消失率を δ_i とする。また、部位 i から j に単位時間あたり m_{ij} のウイルス粒子が移動し、部位間の移動率は部位内の感染率やウイルス粒子産出率に比べて十分小さいとする。部位 i の標的細胞の総数を N_i とし、各部位における感染細胞の数は、そこでのウイルス粒子数 V_i のもとで動的平衡にあるとすると、感染初期における宿主へのウイルスの増殖は

$$\frac{dV_i}{dt} = \left\{ \frac{\beta_i N_i}{\gamma_i} p_i - \delta_i \right\} V_i + \sum_{k \neq i} m_{ki} V_k - \sum_j m_{ij} V_i, \quad (i = 1, 2, \dots, n), \quad (1)$$

に従う。行列で書くと $d\mathbf{V}/dt = \mathbf{L}\mathbf{V}$ となり、宿主体内のウイルスの増殖率は 行列 $\mathbf{L} = \mathbf{A} + \mathbf{M}$ の最大固有値で与えられる。ここで部位 i でのウイルス粒子の増加率を $\alpha_i = \beta_i N_i p_i / \gamma_i - \delta_i$ 、部位 i からの移動によるウイルス粒子の流出率を $\bar{m}_i = \sum_j m_{ij}$ とすると $\mathbf{A}$ は α_i を ii 成分とする対角行列、 $\mathbf{M}$ は対角成分が $-\bar{m}_i$ 、非対角 ij 成分 ($i \neq j$) が m_{ji} の行列になる。

ウイルス粒子の部位間移動率が、部位内の増殖率よりも十分小さい ($\epsilon = \max m_{ij} / \max \alpha_i \ll 1$) として最大固有値の摂動展開を行うことにより、ウイルスの初期増殖率への各部位の対策の寄与 (R0 中心性) について以下の結果を得る。

- 最大の α_i を持つサイト ($i = 1$) の R0 中心性が 1 のオーダーであるのに対して、2 位以下の α の値を持つ部位 ($i \neq 1$) の R0 中心性は ϵ^2 オーダーである：

$$\frac{\Delta R_0}{\Delta \alpha_1} = 1, \quad \frac{\Delta R_0}{\Delta \alpha_i} = \left(\frac{m_{i1}}{\alpha_1 - \alpha_i} \right)^2 = O(\epsilon^2), \quad (i \neq 1).$$

病原体個体群動態を含む数理モデリングによる SIR モデル

An SIR modeling with the pathogen population dynamics of disease transmission

瀬野裕美
Hiromi Seno

東北大学大学院情報科学研究科
Graduate School of Information Sciences, Tohoku University

seno@math.is.tohoku.ac.jp

In this work, we consider an SIR model of infectious disease transmission through the outside environment of host individual, for example, like an aerial infection. The pathogen population around the host population is assumed to be reproduced by the infective hosts themselves. Further the dispersal of pathogen individuals outside of the host is assumed to be passive, and sufficiently fast outside of the host.

Susceptible individual becomes infective with the successful disease transmission, and then comes to have an infectivity. Now we define the infectivity as the host state in which the pathogen in the host reproduces itself and emigrates outside from the host body. Although the immune system of host may decrease and eliminate the pathogen within the host body, we assume that the host necessarily releases pathogens reproduced in the host body.

With these assumptions, we consider the following SIR model:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\sigma(\kappa_S P)S \\ \frac{dI}{dt} &= \sigma(\kappa_S P)S - \rho(\kappa_I P)I \\ \frac{dR}{dt} &= \rho(\kappa_I P)I \\ \epsilon \frac{dP}{dt} &= mS - \kappa_S SP - \kappa_I IP - \kappa_R RP - qP,\end{aligned}$$

where $S = S(t)$, $I = I(t)$ and $R = R(t)$ are respectively the susceptible, the infective and the removed host population at time t with $S + I + R = N$ at any time t . N is the population size of host, which is now assumed to be a constant independent of time. $P = P(t)$ is the mean density of dispersing pathogen population over the host population at time t . Parameters m , κ_S , κ_I , κ_R , and q are positive constants.

In the above model, we give the probability of the host state transition from ‘susceptible’ to ‘infective’ with the immigration and the settlement of dispersing pathogen by $\sigma(\kappa_S P)\Delta t$ for sufficiently short time interval $[t, t + \Delta t]$ in the time scale of the host state transition. Similarly, the probability of host state transition from ‘infective’ to ‘removed’ due to the recovery with immunity or the death is given by $\rho(\kappa_I P)\Delta t$ for sufficiently short time interval $[t, t + \Delta t]$ in the time scale of the host state transition.

The positive parameter ϵ has the meaning that the representative time scale for the reproduction and dispersal of pathogen population is ϵ when that for the host state transition is unity. Since the reproduction and dispersal of pathogen population is now assumed to be the “fast” process, we put $\epsilon \ll 1$. Applying the quasi stationary state approximation for the above model, in the presentation, we show a flexibility of the above model to discuss the characteristics of disease transmission with some different natures, including the basic reproduction number R_0 .

人口転換の数理モデル

An age-structured epidemic model for demographic transition

稲葉 寿^{*1}, 齋藤 涼平², Nicolas Bacaër³
Hisashi Inaba¹, Ryohei Saito² and Nicolas Bacaër³

¹ 東京大学大学院数理科学研究科, ² *Rei-Frontier Inc.*,
³ *Institut de Recherche pour le Développement*

inaba@ms.u-tokyo.ac.jp, <http://www.ms.u-tokyo.ac.jp/inaba/index.html>

人口転換 (demographic transition) は, 多産多死から少産少死にいたる人類集団の歴史的な再生産様式の変遷を表す人口学的現象である. 人口転換は, 主に出生力の転換に注目すれば, 社会経済環境の変化への適応と考える仮説とともに, 低い出生力をもつ個体から高い出生力をもつ個体へと少産動機が「感染」し, 感染した個体は低出生力個体を再生産するというメカニズムに着目した「拡散説」が唱えられてきた [3, 4]. そこで, 本研究では人口転換を表現する感染症数理モデルを提案する. 基本方程式は一次同次の非線形性をもつ SI 型年齢構造化感染症ダイナミクスモデルとして定式化され, 感染した高出生力集団はよりひくい出生力を示すと仮定される. その指数関数的解軌道の存在と安定性, 軌道の交換を考察することで, 感染ダイナミクスのもとで人口転換が起きる条件を検討する. 一次同次の力学系は線型系と同様に非自明な定常状態をもたないから, 通常の感染症数理モデルのように, 侵入条件が同時に共存性を意味するわけではなく, 注意を要する [1, 2, 5].

はじめに基本システムの数学的適切性を示すとともに, 高出生力人口および低出生力人口だけが存在する境界軌道の安定性ないしは不安定化の条件を再生産数によって定式化した. この再生産数はマルサスの成長軌道の安定性の閾値 (侵入条件) であって, 必ずしも共存成長軌道の存在条件ではないことは, 単純な ODE モデルの考察から示唆される. 共存成長の可能性, あるいは境界軌道の全域安定性は例外的な場合を除いて未解決である. 本研究の結果は現在の我が国のような低出生力人口集団に対して示唆的である. すなわち絶えず少産化傾向が伝搬している状況においても, 高出生力の部分集団を作り出し, 感染率を下げることによって低出生力の平衡状態から逃れる可能性はあることが示された.

References

- [1] M. Iannelli and M. Martcheva, Homogeneous dynamical systems and the age-structured SIR model with proportionate mixing incidence, in “Evolution Equations: Applications to Physics, Industry, Life Sciences and Economics” (eds. M. Iannelli and G. Lumer), Progress in Nonlinear Differential Equations and Their Applications, Vol. 55, Birkhäuser, Basel Boston Berlin (2003), 227-251.
- [2] H. Inaba, “Age-Structured Population Dynamics in Demography and Epidemiology”, Springer Singapore (2017).
- [3] P. Manfredi and L. Fanti, The demographic transition and neo-classical models of balanced growth, in “The Theory of Economic Growth” (ed. N. Salvadori), Edward Elgar, Cheltenham (2003).
- [4] L. Rosero-Bixby and J. B. Casterline, Modelling diffusion effects in fertility transition, Population Studies 47 (1993), 147-167.
- [5] G. F. Webb, Asynchronous exponential growth in differential equations with homogeneous nonlinearities, in “Differential Equations in Banach Spaces” (eds. G. Dore, A. Favini, E. Obrecht and A. Venni), Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics 148, Dekker, New York (1993), 225-233.

感染症流行の確率モデルアプローチ：オルターナティブな現実を考える

A stochastic model of infectious disease spread: Considering alternative realities

梯 正之^{1*}, 河野梢子², 恒松美輪子¹

Masayuki Kakehashi¹, Shoko Kawano² and Miwako Tsunematsu³

¹広島大学大学院医歯薬保健学研究科, ²久留米大学医学部

kakehashi@hiroshima-u.ac.jp

一定以上の規模の集団での感染症の流行を記述するモデルでは、通常決定論的なモデルが使用されることが多い。その場合、流行の経過は、初期の流行拡大期からピークに至り、やがて終息するまでの一連の経過をたどり、それからの大きな逸脱は想定されない。しかし、実際の流行現象は確率論的と考えられ、初期の偶発的な発症者の集積やあるいは逆に流行経路の途絶などにより、その後の流行の様相に大きな違いが生じることが考えられる。また、ある程度流行が拡大した後も、小集団レベル（例えば学校の学級単位）でみると集団ごとに大きなばらつきがみられるのが普通である。本研究では、インフルエンザの小集団レベルでの流行データに基づいて推定された流行パラメータに基づいて、確率モデルによるシミュレーションを行った。決定論的なモデルでは、現実の観測結果に適合するようパラメータが設定されるので、予防対策を含めた環境条件を変えないかぎり、そこから逸脱することはない。しかし、確率論的モデルでは、同じ環境条件の下でも一定のばらつきが生じる。その結果、現実の流行は幸運にも小規模に留まっただけで、ほんとうはもっと大流行をする可能性もあったといったことが明らかになるかもしれない。さらには、小集団レベルでみたときの流行規模の分布についても知ることができる。

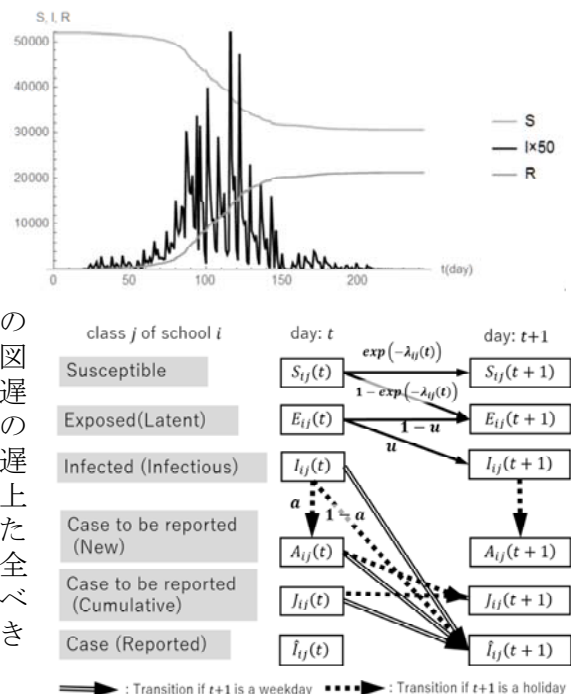
データ（右図上）は、2009年8月1日から2010年3月31日までの243日分のある都市（人口約47万人）の幼稚園から高等学校までの134校、在校数約5万2000人の毎日のインフルエンザ感染者の報告数（学級単位）と休校措置の有無である。各学級の人数もわかっている。最終的に約2万1000人ほどが感染したことが報告されている。

まず、最尤法によりパラメータを推定し、その結果にもとづいて確率モデルを構成した（右図下）。その際、休日（土日祝日）に起きる報告遅れ（報告数の減少）と休日明けに起きる報告数の急増についても確率的なモデルを立てて、報告遅れの割合や潜伏期間を適切な範囲で仮定した上で、モンテカルロ法により感染数を逆算した（‘Monte Carlo back calculation’法）。その結果、全体では大きく変わらないものの、学校・学級レベルでは、流行規模や流行時期にかなりのばらつきが見られることがわかった。

Kawano, S, Kakehashi, M (2015) Substantial Impact of School Closure on the Transmission Dynamics during the Pandemic Flu H1N1-2009 in Oita, Japan. PLOS ONE, 10: e0144839.

梯 正之 (2015) 感染のダイナミクス—伝播と免疫（感染症の生態学、共立出版）

Kakehashi M, Kawano S (2017) Fundamentals of mathematical models of infectious diseases and their application to data analyses, In Srinivasa Rao ARS, Pyne S and Rao CR eds., Disease Modelling and Public Health, Handbook of Statistics 36, Elsevier/North-Holland (In press)



マウス初期胚心臓の螺旋ループ形成は細胞増殖の部域差に加えて分裂細胞のキラルな振る舞いを考えると説明できる

Heart looping in mouse embryos could be understood by differential proliferation and chiral movement of cardiomyocytes

本多久夫^{*1,2}、阿部高也³、藤森俊彦^{4,3}

Hisao Honda^{*1,2}, Takaya Abe³ and Toshihiko Fujimori^{4,3}

¹神戸大学大学院医学研究科, ²理化学研究所多細胞システム形成センター,

³理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター, ⁴基礎生物学研究所

hihonda@hyogo-dai.ac.jp

前回の大会 (JSMB2016、九州大学) でトリや哺乳類初期胚にみられる心臓のループ形成機構について発表した⁽¹⁾。その後さらに詳しい実験を行い、この実験に基づいて、形成されるループの形について多少の修正を行い、形成機構をより明瞭に理解できるようになった。

初期胚心臓のループ形成はマウスとニワトリで若干異なっている。今回我々はマウスにおける心臓ループ形成を、とくにその方向(左ネジまわり)の決まり方に焦点を絞って調べた。

はじめに単純な直線上のチューブがあり、これが多角形細胞が敷詰まってできたチューブと考える。細胞の厚みは考えない。3次元空間にひろがる、多角形が敷き詰まったシートについてこのシートの変形を記述するVertex dynamicsをつくった。これを用いてチューブの安定な形を計算でもとめた。この時多角形細胞の分裂を考えるのだが、分裂後娘細胞は、大まかにはチューブの表面内でチューブの長軸方向に並ぶと仮定する。細胞はリラックス状態では一定の面積を持つと仮定しているから、分裂によって細胞数は増えチューブ表面は増大する。この時チューブの上下端はほぼ固定している。

細胞にどのような性質があればチューブがループするかを調べた。まずチューブを垂直に、背と腹に二分したうちの腹側の領域の細胞が増殖すると考えた (この仮定の正当性は我々自身の実験で確かめた)。この条件ではチューブは屈曲するだけでねじれない。そこで心臓ループはキラルな構造であるから、細胞の性質にもキラルな事を考えた。分裂してできた二つの娘細胞が互いに逆時計針方向に少し回転するというキラルな性質を導入した (この性質は前回発表したとおり実験で確かめている)。この仮定を細胞増殖の領域差の仮定と同時にやって計算するとチューブは図1に示すようにループした。

結論：初期胚心臓の左ネジまわりのループ形成は、構成している心筋細胞の隣りあった二個の細胞のキラルな行動を考えると説明できた。このキラルな行動が何によるのかはいまのところ不明である。身体の左右非対称にかかわるNodal関連分子はここでは関係していないようである。

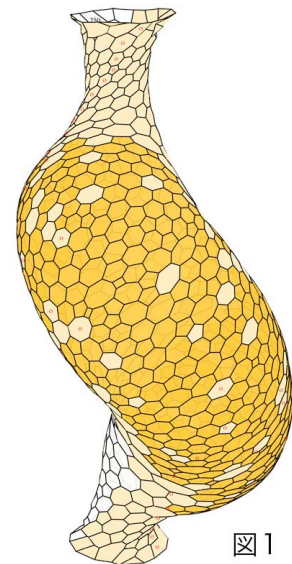


図1

(1) H. Honda, T. Abe, T. Fujimori (2016) "Mechanism of cardiac looping of the embryonic heart". *The 26th annual meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology* (Ito campus, Kyushu University, September 7, 7C1-02-2)

多細胞系の3次元的な形態の多様性とそれを説明する細胞の力学の理論的な推定

Diversity of 3-dimensional morphogenesis of multi-cellular systems explained by theoretically inferred cell mechanics

小山宏史^{*1,2}, 藤森俊彦^{1,2}

Hiroshi Koyama^{*1,2} and Toshihiko Fujimori^{1,2}

¹基礎生物学研究所, ²総合研究大学院大学

hkoyama@nibb.ac.jp, http://www.nibb.ac.jp/sections/developmental_biology/fujimori/

動物の発生においては、3次元的に多様な形態形成が見られる。形態を決める直接的な要因は機械的な力である。しかし、どのような力によって多様な形態が実現されているのかは十分には理解されていない。本研究では、細胞集団の動きの顕微鏡ライブイメージングのデータと、ベイズ推定／データ同化の方法を組み合わせることで、生体内での力を推定する方法を構築した。この方法を、MDCK培養細胞のシスト、線虫初期胚やマウス初期胚等に適用し、力の時空間的变化を推定した。推定された力を統計的に解析したところ、力の値を予測できる数学的なルールを発見した。さらに、このルールに基づいた数理シミュレーションを行うと、実際の細胞集団が示す形態を再現できた。このルールを数理モデリングし、形態に対するパラメータの影響をシステムティックに解析した結果、密集構造、中腔構造、2次元シート、管腔構造など、多様な形態が出現することが分かった。以上の結果は、上記の数学的なルールが、形態の多様性を説明する原理になりうることを示唆する。

Origin of cell diversity: Expected number of fixed points in Boolean networks

Fumito Mori^{1*} and Atsushi Mochizuki^{1,2}

¹*Theoretical Biology Laboratory, RIKEN, Japan*

²*CREST, JST, Japan*

fumito.mori@riken.jp, http://www.riken.jp/theobio/index_en.html

In cell differentiation, cell identity is determined by a gene expression pattern, where a subset of genes is constantly active. Therefore, genetic regulatory networks are expected to have ability to generate at least as many gene expression patterns as the number of cell types. To clarify the mechanism providing a sufficient number of gene expression patterns is important for discussing origin of cell-type diversity. Boolean network model has been employed to describe gene regulatory dynamics, where a fixed point in the state space corresponds to a gene expression pattern for cell identity. Interestingly, the average number of fixed points in a randomly constructed Boolean network is only one [1]. Thus, real gene regulatory systems would have special characteristics, which may be expected to be effective network topology of regulations and effective regulatory functions for generating various gene expression patterns.

In this study, we develop a theory to describe the expected number of fixed points in a Boolean network under the restriction of network topology [2]. We assume that Boolean functions assigned to every vertex are drawn from probability distributions that are not required to be uniform or identical. Our theory does not require calculating the actual number of fixed points in a single realization. Therefore, it can be applied to Boolean networks with any network topology and size.

Our main theorem is "The expected number of fixed points is one if a set of stochastically neutral links is a feedback arc set." This indicates that controlling only network topology is irrelevant to providing many fixed points even when Boolean functions are subjected to biases in favor of on-state outputs and canalizing inputs, which are critical for order-chaos transition. Moreover, we demonstrate that the expected number can be increased by the predominance of positive feedback in a cycle. Thus, real gene regulatory systems showing a large plurality of fixed points would not only have many topological cycles, but would also contain elaborate regulation rules that collectively compose positive feedbacks.

REFERENCES

- [1] Atsushi Mochizuki. "An analytical study of the number of steady states in gene regulatory networks." *Journal of Theoretical Biology* 236.3 (2005): 291-310.
- [2] Fumito Mori and Atsushi Mochizuki. "Expected Number of Fixed Points in Boolean Networks with Arbitrary Topology." *Physical Review Letters* **119**, 028301 2017.

体節形成における遺伝子発現の同調の確率性による促進 Stochasticity Promotes Synchronized Gene Expression between Cells in Somite Segmentation

野添光^{*1}, 山田達也¹, 作村諭一², 別所康全², 池田和司¹

Hikaru Nozoe¹, Tatsuya Yamada¹, Yuichi Sakumura², Yasumasa Bessho², Kazushi Ikeda¹

¹奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科,
²奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科

脊椎動物の発達の過程では、頭の方から数十個程度の細胞が集団化し、体節と呼ばれる構造が繰り返し形成される。体節は身体の空間的なパターンを規定するため、その原理解明は生物の形作りを理解する上で重要である。体節形成の元となる細胞は尾の部分の未分節中胚葉における細胞分裂によって供給され、体節形成の時間周期は未分節中胚葉の時計遺伝子の発現に依存する。Notchシグナルによって転写抑制因子Hes7が未分節中胚葉の尻尾側の細胞集団で同調的に発現し、同調した細胞が同じ体節を形成する。この発現同調は、外界からの刺激に対して頑強であり、例えば遺伝子発現に摂動を加えると同調性が失われ、凝集性のない体節が一つできあがるが、次に形成される体節は発現同調を回復し、凝集性のある体節となる(予備実験による検証)。このHes7の速い同調回復は生体の発達における頑強性に寄与しているが、その数理的原理は未解明である。

体節形成における周期的な遺伝子発現は、mRNAの核外移行で発生する時間遅延を導入した時間遅れ微分方程式を用いて決定論的にモデル化されている[1]。この決定論モデルでゼブラフィッシュの細胞集団におけるHes7の速い同調を再現するには、細胞間に強い相互作用を仮定する必要がある[2]。しかし、哺乳類の体節形成においては細胞間の強い相互作用は見つかっていない。細胞間の強い相互作用を仮定しない決定論モデルでは速い細胞間同調は困難であるため、遺伝子発現の決定論モデルそのものを見直す必要がある。

本研究では、Hes7の翻訳開始・終了を確率的にモデル化することで、細胞群に強い相互作用を仮定せずとも発現同調できる可能性を検証した。本来、遺伝子発現は確率的であり、未分節の細胞が単離されるとHes7は確率的な発現をする[3]。これを細胞平均的な決定論モデルとして近似することなく、翻訳開始・終了を確率過程としてモデル化し、弱い細胞間相互作用を導入した。その結果、全細胞が完全に同調発現することはないこと、しかし発現量の細胞平均は周期性を持つこと、そして外乱によって同調が乱れた発現状態からの速い同調回復が可能であることが示された。

参考文献：

- [1] J. Lewis, "Autoinhibition with transcriptional delay: a simple mechanism for the zebrafish somitogenesis oscillator," *Curr Biol*, vol. 13, no. 16, pp. 1398-408, Aug 19 2003.
- [2] K. Horikawa, K. Ishimatsu, E. Yoshimoto, S. Kondo, and H. Takeda, "Noise-resistant and synchronized oscillation of the segmentation clock," *Nature*, vol. 441, no. 7094, pp. 719-23, Jun 08 2006.
- [3] Y. Masamizu *et al.*, "Real-time imaging of the somite segmentation clock: revelation of unstable oscillators in the individual presomitic mesoderm cells," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no. 5, pp. 1313-8, Jan 31 2006.

FGFとWntの協同による肺分岐のヒエラルキー構造形成 Coordination of FGF and Wnt in the construction of omplex spatiotemporal dynamics of simple epidemic models

今村（滝川）寿子¹, 麓勝己², 三浦岳¹

Hisako Takigawa-Imamura¹, Katsumi Fumoto², and Takashi Miura¹

¹九州大学大学院医学研究院, ²大阪大学大学院医学系研究科

hisaima@anat1.med.kyushu-u.ac.jp, <http://www.anat1.med.kyushu-u.ac.jp>

気管支は、遠位ほど枝長が短く、管径が細くなるというヒエラルキー構造を示す。分岐形成自体は、肺上皮の「突出部ほどより早く成長する」という性質から理解されて来たが、分岐の繰り返しから生まれる肺上皮全体のヒエラルキー構造がいかに制御されるか判然としない。本研究では、肺の発生における分岐形成機構を実験観察と数理モデル構築により調べ、ヒエラルキー構造がどのように制御されているか調べた。

肺上皮の分岐形成は、数理モデル研究においてラプラシアン成長として理解されてきた。「上皮の凸部は凹部より、ゲルと接触する面が広いため、より強く FGF シグナルを受け取り、より早く成長する」というメカニズムは、肺上皮が FGF 用量に高感度に反応できることを前提としているが、十分に検証されていない。そこで、マウス胎仔由来の腺様期の肺上皮組織片を FGF10 添加マトリゲル中で培養し、どのように FGF10 に応答しているか調べた。その結果、肺上皮の FGF10 取り込み量は広範囲の FGF10 濃度に対して高感度に変化することが確認できた。さらに FGF10 下流の MAP キナーゼ活性を調べたところ、FGF10 濃度依存性は発生が進むにつれて低下していた。以上の実験結果を踏まえて、上皮の分岐形成を表現する数理モデルを構築した。モデルにおいて上皮の凸部における成長亢進の度合いを下げると、分岐間距離が短くなることが分かった。以上のことから、肺の分岐間距離は、発生過程にわたる FGF 濃度依存性の変化によって制御されていることが示唆された。

上述のモデルは、枝長の変化を説明できる一方で、管径の変化を説明できない。また、管径の異なる枝を初期状態とした場合には、太い枝ほど分岐間距離が長くなり、気管支の形態と矛盾する。そこで細胞形状を取り入れたモデルを構築し、ラプラシアン成長以外に分岐を促す機構の存在について考えた。FGFと共に肺の分岐形成に重要な因子としてWntが知られている。腺様期の肺上皮組織片をFGF10添加マトリゲル中で培養する際、Wntアゴニストを添加すると、Apical constrictionの亢進に伴い、分岐形成が促進された。この実験結果を踏まえて、Apical constrictionにより各細胞が高い曲率を示そうとする場合、組織形状が不安定化して突出部と陥入部を生じることを、モデルにより表現した。このことから、肺の発生過程で分岐形成が進むにつれてApical constrictionの活性が上昇することにより細く短い分岐枝が生じる可能性が示唆された。

細胞極性と細胞移動の数値モデル

Mathematical model of collective cell migrations based on cell polarity

秋山正和^{1*}, 須志田隆道¹, 石田すみれ², 芳賀永²

Masakazu Akiyama¹, Takamichi Sushida¹, Sumire Ishida² and Hisashi Haga²

¹ 北海道大学電子科学研究所, ² 北海道大学大学院先端生命科学研究所

akiyama@es.hokudai.ac.jp <http://www-mmcs.es.hokudai.ac.jp/~masakazu/>

上皮系の細胞は内的あるいは外的要因によって、前後方向の極性を形成し、方向性をもった移動を可能にしている。例えば、細胞性粘菌では、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 に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。また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。他の例では、ゼブラフィッシュの体節伸長などの形態形成のプロセスにおいても、細胞群の回転運動が確認されている [2]。更に、MDCK 細胞の培養実験や、人の上皮のがん細胞においても、このような運動が確認されている [3][4]。

このように細胞群の運動は、生物種や組織を超えて共通する部分があり、直進運動などの単純な運動だけでなく、回転などの運動も存在することがわかる。特に、回転運動は様々な器官や組織で観察されるため、細胞・細胞群の移動と形態形成の過程の間には、生物種を超えた何らかの普遍性があることが推測できる。しかしながら、そのような運動様式がどのようなメカニズムにより選択されているのかは不明である。

本講演では、細胞群の様々な運動モード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ために、上記のような幾つかの生物種の特徴的な運動モードを例として示す。次に、細胞接着・極性などのような、細胞系においてしばしば観察される性質を数値モデルへ追加しつつ、細胞運動がどのような性質から創発されるかについて考察を行う。最後に、構築された数値モデルを用いてこれらの運動モードが再現できることを示し、さらに再現された運動モードはある種の堅牢性を持つことを示す。

参考文献

- [1] Akihiko NAKAJIMA, et al., Rectified directional sensing in long-range cell migration, *nature communications* (2014) 6367, 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] K. Doxzen, et al., Guidance of collective cell migration by substrate geometry, *Integr Biol (Camb)*, Number of 5s, 1026-35, 2013.
- [4] M. Akiyama, et al., A mathematical model of collective cell migrations based on cell polarity, *Dev., Growth and Differ.*, in press 2017.

The influence of time since introduction on the population growth of introduced species and effective management measures

Hiroyuki Yokomizo^{1,*}, Takenori Takada², Keiichi Fukaya³ and John G. Lambrinos⁴

¹*Center for Health and Environmental Risk Research, National Institute for Environmental Studies, Japan.*

²*Graduate School of Environmental Science, Hokkaido University, Japan*

³*The Institute of Statistical Mathematics, Japan*

⁴*Department of Horticulture, Oregon State University, USA*

hiroyuki.yokomizo@nies.go.jp, http://www.nies.go.jp/risk_health/members/yokomizo/yokomizo.html

The demographic rates of introduced species change over time due to several demographic processes. However, we have a poor understanding of the degree to which population growth of introduced species changes after initial introduction, or how these changes affect management measures. We used published matrix population models of introduced plant populations to describe relationships between time since introduction and population growth. We did not find a significant relationship between population growth rate and time since introduction^[1]. However, elasticity to stasis increased while elasticity to growth decreased with time since introduction^[1]. Plant populations with the longest history in an introduced range have elasticities that are broadly more similar to those that have been reported for native species. These results suggest that we should take time since introduction into account in developing optimal management strategies.

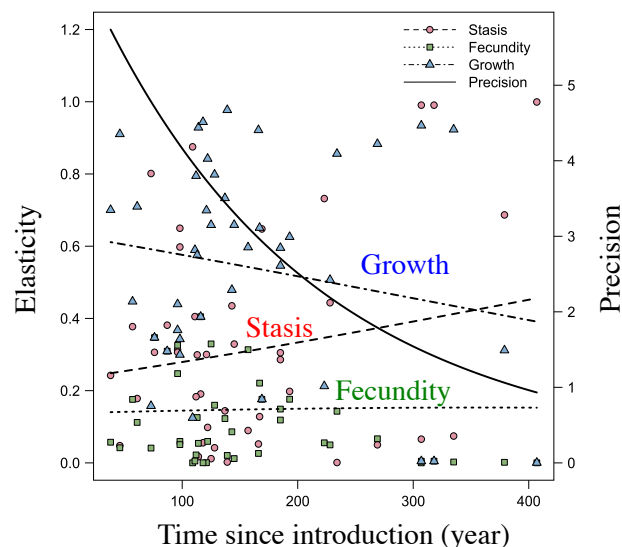


Figure: Relationship between time since introduction and summed stasis (S), fecundity (F), and growth (G) elasticities on population growth for introduced plant populations. Dashed, dotted and dot-and-dash line indicates the Dirichlet regression lines for the elasticity of S, F and G, respectively. Bold line shows “precision” of the Dirichlet distribution. The lower precision value indicates each elasticity value deviates largely from its expected value with higher probability.

References

- [1] Yokomizo H., T. Takada, K. Fukaya, and J.G. Lambrinos (2017) The influence of time since introduction on the population growth of invasive species and the consequences for management. *Population Ecology* 59, 89-97

2重のランダムネスを含む最適生活史スケジュール問題

Optimal life schedule problem containing two-fold stochasticity: Adaptive strategies for heterogeneity and variable environment

大泉嶺¹, 杉山友規², 斎藤陽平³, 小林徹也⁴Ryo Oizumi¹, Yuki Sugiyama², Yohei Saito³, Tetsuya J. Kobayashi⁴¹ 国立社会保障・人口問題研究所, ^{2,3,4} 東京大学生産技術研究所

ooizumi-ryou@ipss.go.jp

生活史を取り巻く環境には様々な不確実性が存在する。DNAの変異による個体差やヒトなどに起こる悪性新生物の発生など個体レベルの不確実性から、攪乱や環境変動による集団レベルの不確実性までとそのスケールも多様である。個体差を生み出す突然変異などの内的不確実性の有用な効果は進化の原動力であり、環境変動などの外的不確実性による絶滅リスクを分散させる考えられている。これは進化論の基本的な命題の一つとされている。一方、突然変異の多くは先天性疾患や先述の悪性新生物の原因ともなり、有用である場合は少ないと考えられている。与えられた環境下において生活史の進化を扱う方法はいくつか存在する中で、決定論に基づく制御理論を用いた最適生活史スケジュール問題は代表的なアプローチの一つである。このアプローチはまた、年齢構造モデルを介して個体群の内的増加率を最大化させる r -戦略などの生活史と個体群動態を結びつける事も可能である。しかし、個体差を考慮すれば全ての個体が同じ年齢で全く同じ状態に属するという生活史よりも、分布を持つ確率過程と仮定する方が自然である。

一方、確率論を用いた外的不確実性を考慮した個体群動態のモデル、例えば確率微分方程式によるモデルやランダム推移行列における多くの研究では、この不確実性は統計的に自然増加率を減少させる事が広く信じられている。

本研究では内的不確実性を個体が持つ状態の発展過程における拡散係数とし、確率制御理論に基づく決定論的な年齢-状態構造モデルを構築する。次に前述のモデルに外的不確実性を模した確率的摂動を加え、決定論的な環境下での最適生活史スケジュールとの長期的な最適戦略の違いを論じるつもりである。

環境攪乱下での分散する子孫の数と大きさのトレードオフ The tradeoff between the number of dispersing offspring and their size under disturbance

有子山俊平^{1*}, 中丸麻由子¹, 辻和希²
Shumpei Ujiyama¹, Mayuko Nakamaru¹ and Kazuki Tsuji²

¹東京工業大学環境・社会理工学院, ²琉球大学農学部

ujiyama.s.aa@m.titech.ac.jp

生物の分散戦略は環境攪乱の影響を受けている。従来の研究では、環境攪乱は生物の長距離への分散を促進すると考えられていた。これは長距離への分散が、攪乱による生物の局所的な絶滅の可能性を軽減する為である[1]。しかし自然界では、アルゼンチンアリ *Linepithema humile* などの侵入種にしばしば見られる様に、短距離分散するにも関わらず攪乱下で繁栄する生物も存在する[2]。

そこで先行研究[3,4]では、短距離分散する種がしばしば比較的大きな子孫を分散する一方、長距離分散する種は小さな子孫を分散する傾向に着目し、これら2つの戦略が空間をめぐって競争をすると仮定した。空間構造のない場合についてはコロニーベースのサイズ構造モデルを用いて数理解析を行い、空間構造がある場合には格子モデルをもちいてエージェントベースシミュレーションによる解析を行った。結果は、(i)小さい個体のサイズ依存死亡率が高い時、(ii)攪乱の空間規模が小さい時などには、攪乱下でも短距離分散が長距離分散よりも有利になるとわかった。

ところで、先行研究では短距離と長距離分散する子孫の数はともに同数に固定されていた。しかし多くの生物で、子孫のサイズが小さいほど子孫の数は多くなる傾向があり、子孫の数が同数でない場合の競争の結果は明らかでない。そこで本研究では、親と子供の合計サイズは一定とした時に複数の子孫を生む長距離分散戦略を2種類新たに導入し、4種類とした。一つ目の戦略は、親のサイズは大きい、小さな子孫を複数生じる場合である。二つ目の戦略は小さく分割され、親も子も全て小さくなる場合である。攪乱が生じない時で空間構造のない場合については数理モデル解析を行ったところ、小さなコロニーの死亡率が非常に高い時は先行研究と同様の結果となったが、小さなコロニーの死亡率が比較的低い時には、分割後の親のサイズが小さく多めの子孫を分散させる戦略が有利となった。また、格子モデルにおいて攪乱を導入すると、次のような結果となった。(a)攪乱の頻度が高くなるほど同じ長距離分散では子孫の数が多の方が有利となる、(b)攪乱の規模が大きくなるほど子孫の数が多い長距離分散が有利となる。以上から、先行研究と比較して、小さい個体の死亡率が低い環境では、攪乱が頻繁でまたその規模が大きくなるほど繁殖への資源投資の大きい種が有利だといえる。

参考文献

- [1] Van Valen L. 1971. *Evolution*, 25(4): 591-598
- [2] Holway DA. 1995. *Conservation Biol.* 9(6): 1634-1637
- [3] Nakamaru M, Beppu Y, Tsuji K. 2007. *J. Theor. Biol.* 248(2): 288-300
- [4] Nakamaru M, Takada T, Ohtsuki A, Suzuki SU, Miura K, Tsuji K. 2014. *PloS ONE*. 9(3): e91210

資源の取得単位と個体群動態モデル Resource acquisition unit and population dynamics models

穴澤正宏
Masahiro Anazawa

東北工業大学工学部環境エネルギー学科

anazawa@tohtech.ac.jp

一般に、季節的に繁殖が行われる昆虫などの個体群動態を表現するモデルとして様々な離散時間の方程式が使われる。例えば、コンテスト型の再生産曲線を持つ代表的なモデルとして、Beverton-Holt model

$$N_{t+1} = a/(1 + bN_t)$$

がある (N_t は個体群サイズ)。また、スクランブル型またはコンテスト型とスクランブル型の中間の再生産曲線をもつモデルとして、Hassell model

$$N_{t+1} = a/(1 + bN_t)^c$$

がよく使われる。これらの方程式は、もともと観測される個体数の関係を現象論的に表現することを目的として導入されたものと思われるが、最近では、これらをより基本的な仮定から導出する試み（第一原理導出）も行われてきた。例えば、Hassell model は、パッチ状の生息地に個体が負の二項分布にしたがって分布すると仮定することで、生息地全体の個体群がしたがう方程式として導出できることがわかっている。しかし、個体の空間分布を考えるのではなく、一つのパッチ内の個体群動態を表す方程式として Hassell model を導出した例は、これまで存在していないようである。そこで、今回、一つのパッチ内の個体群動態を表す方程式として、個体間の資源競争から Hassell model を導出することを試みた。

個体が資源をめぐる競争する際、個体が一度に取得できるのはある単位量の資源であるとして、この単位資源量をめぐる競争がランダムに何度も繰り返されると仮定したところ、Hassell model を導出することができた。また、個体が一度に取得する単位資源量を変えることで、Hassell model の特別な場合として、Beverton-Holt model や Ricker model が得られる。この結果は、かなり理想化された仮定をおいているものの、いろいろな再生産曲線の特徴の違いがどのように生じるのかについて、新しい洞察を与えるものと思われる。講演では、これらのモデルの導出とともに、時間があれば、種間競争モデルの導出への拡張についても議論する。

The reason why sexual reproduction has been maintained.

Makoto Douge* and Yoh Iwasa

*Kyushu University, Japan
Department of biology, Mathematical Biology Laboratory.*

makotodouge@gmail.com

About forty years ago, Maynard Smith presented a concept of "Two-fold cost of sex". G.C.Williams asserted that the diversity of offspring must be the cause (Lottery Hypothesis). Maynard Smith investigated it by computer simulation (sib-competition model). He proved that it was not able to surpass the two-fold cost of sex. After that many hypotheses have been presented. However, the general answer has not been found yet. We partially revised the sib-competition model and got the result that outweighed the two-fold cost, in addition we also clarified that the responsible force of the sexual advantage was the number of offspring of a sexual mother. Furthermore we investigated the more general cases as below. (1) In the case when there are environmental factors (noises). (2) In the case when there are multiple survivors in a patch. (3) In the case when the number of phenotype of the population was decreased. From the result we think that the diversity of sexual type demands realistic conditions for the maintenance of sex.

なぜ双方向性転換は稀なのかーホルモンの ダイナミクスによる説明

Why is bidirectional sex change rare?

山口幸^{*1}, 巖佐庸²Sachi Yamaguchi^{*1} and Yoh Iwasa²¹神奈川大学工学部情報システム創成学科, ²九州大学理学研究院,

sachi.dwarfmale@gmail.com

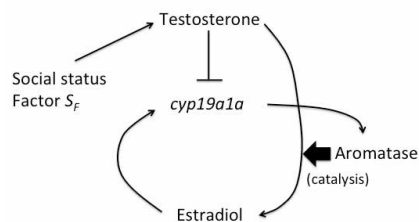
サンゴ礁にすむ魚類には性転換をするものが多い。その中には社会的状況に応じて雌から雄へと雄から雌への双方向に性転換するものもある。しかし一方の性転換をする種がほとんどであり、双方向性転換の種でも野外での観測例は稀である。我々は、なぜ一方の性転換が多いのかという問いを、性表現を制御するホルモン（エストラジオール、テストステロン）のダイナミクスの数理モデルによって答える。

T をテストステロン、 E をエストラジオール、 A をアロマターゼの量とする。

$$\frac{dT}{dt} = cS_F - d_T T - bAT$$

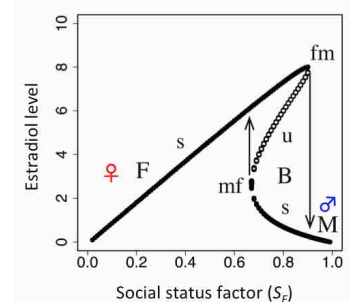
$$\frac{dE}{dt} = bAT - d_E E$$

$$\frac{dA}{dt} = \frac{aE}{(1+gE)(1+hT^2)} - d_A A$$



テストステロンの生成を促す要因として、社会的地位を示す因子 (S_F) を考えた。 S_F は動物行動学と生理学を結びつける。ハレム内で優位雄であれば、 S_F が高くテストステロンが合成が多く (エストラジオールレベルが低く) なり、雌であれば S_F が小さく、テストステロンレベルが下がる (エストラジオールレベルが高い)。

個体がより優位になるにつれ、 S_F レベルは連続的に上昇し、エストラジオールのレベルは上昇するが、あるところで急激に減少する。右図の fm で、雌性先熟的性転換が起こる。一方、個体の地位がより劣位になり、 S_F レベルが連続的に減少すると、エストラジオールレベルはあるところで、急激に増加する。右図の mf で、雄性先熟的性転換が起こる。右図の B (Bistability) は雌と雄の表現型がともに安定な領域 (双安定) である。



[結論]

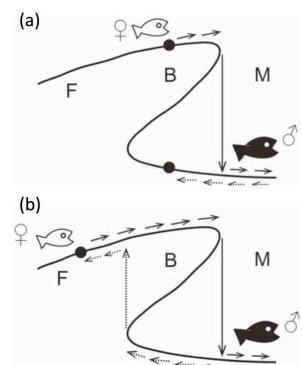
(a) 個体の初期状態が B の領域で、雌から出発すると:

社会的地位が優位になると、雄に性転換をする。しかし、社会的地位が悪くなって、初期レベルに戻ったとしても、表現型は雄のままで、雌への性転換は観測されない。これが一方の方向性転換である。

(b) 個体の初期状態が単安定の雌から出発すると:

社会的地位が優位になると、雄に性転換をする。また社会的地位が悪くなって、初期レベルに戻ったとき、雌への逆性転換が観測される。これが双方向性転換である。

双方向性転換が起こるには、B (双安定) 領域が狭い必要がある。



温度性決定をもたらす生理機構について Physiological mechanism for temperature dependent sex determination

巖佐 庸¹, 山口 幸²
Yoh Iwasa¹ and Sachi Yamaguchi²

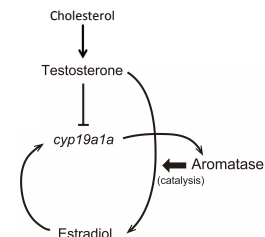
¹九州大学大学院理学研究院, ²神奈川大学工学部

yohiwasa@kyudai.jp, <http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/~iwasa/>

卵の孵化温度によって性が決まる温度性決定は爬虫類や魚類に広く見られる。陸上に進出したときは、温度性決定だったとの説もある。低温で雌に高温で雄になる FM 型（多くのトカゲ）、低温で雄に高温で雌になる MF 型（多くのカメ）に加えて、低温と高温でともに雌になり中間温度で雄になる FMF 型（カメ、ワニ、トカゲなどに）が知られている。温度性決定の適応的意義については、温度によって生育速度が異なり、その適応度への効果が雌雄によって異なるとする Charnov-Bull 仮説にもとづくゲームモデルが提唱され、アゴヒゲトカゲやトウゴロイワシを用いて実証されている。しかし生理機構についての理論的研究はない。

本講演では、雌雄を決定するホルモンのダイナミクスを考え、そこに関与する酵素の反応速度が温度に依存する場合に、どのような温度性決定パターンが見られるかを考察する。 T をテストステロン、 A がアロマターゼ、 E がエストラジオールとする。

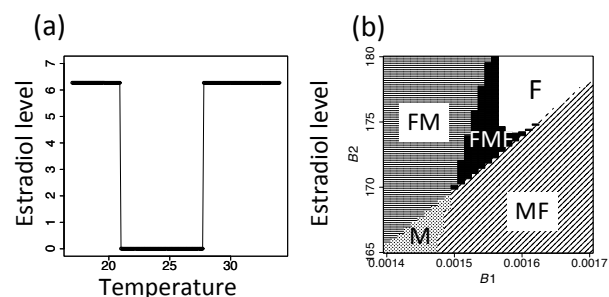
$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \gamma - d_T T - \frac{bT}{c+T} A \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{bT}{c+T} A - d_E E \\ \frac{dA}{dt} &= \frac{aE}{(1+gE)(1+hT)} - d_A A\end{aligned}$$



ここで、 $\gamma, a, b, d_T, d_E, d_A$ などが絶対温度 x とともに増大すると仮定する。このとき、ホルモンの平衡状態が温度とともに急に切り替わるパターンが出現する場合がある。

- [1] 全ての酵素反応が同じ温度依存性を示す場合には、温度依存性決定は生じない。
- [2] 1つの反応だけが温度依存性がある場合： d_E, d_A の温度依存性が強いときには FM 型が、 a, b などの温度依存性が強いときには MF 型がみられる。
- [3] 複数の反応で温度依存性があるときには、一般にエストラジオールやアロマターゼの生産に関わる速度が温度依存性が高く、分解反応が温度依存性が弱い場合には、MF 型が、逆に生産に関わる速度よりも分解反応が温度依存性他強い場合には FM 型が出現する。
- [4] 全ての反応が Arrhenius 式($\exp[-B/x]$ に比例)に従うと、FMF 型や MFM 型は出現しない。
- [5] 生成反応が Berthelot 式($\exp(Cx)$ に比例)で、分解が Arrhenius 式だと、FMF 型が出現する。逆に、分解反応が Berthelot 式で生成反応が Arrhenius 式だと、MFM 型が現れる。

このことから、アロマターゼやエストラジオールの生成プロセスにおいて高温での温度依存性をさらに高める何らかの機構、たとえば選択的スプライシング、翻訳後修飾、多量体形成などが温度依存的に生じることが推測される。



アクアポニックスの収量予測のための数理モデル構築とその解析

The dynamics of aquaponics model system and yield prediction

岩田繁英

Shigehide Iwata

東京海洋大学学術研究院生物資源学部門

siwata0@kaiyodai.ac.jp

天然資源を食料として活用する際、安定的な食料の供給が求められる。しかし、天然資源を食料として用いる場合や自然環境の変動下で食料を生産する場合、様々な不確実性が原因となり生産量が不安定となり安定的な供給が難しくなる。安定的に食料を供給するシステムとして古くから活用されている方法が水産で言えば養殖、農業で言えば露地栽培である。一方で、養殖、露地栽培ともに高濃度栄養塩の流出による環境汚染は養殖、露地栽培の短所として捉えられる。その短所を補うため、養殖では流出する栄養塩濃度を下げる関連研究、露地栽培では土壌を利用しない水耕栽培が研究されてきた。しかし、それでも養殖、水耕栽培から流出する栄養塩は問題視されている。そこで、一つの解決策として養殖と水耕栽培を同時に行うことで高濃度栄養塩の流出を減らす方法、Aquaponics、が提案され研究がなされている。AquaponicsはAquaculture（水産養殖）とHydroponics(水耕栽培)のそれぞれ文字をとって作られた造語である。このシステムでは、Aquacultureで流出する栄養塩をHydroponicsのシステムで活用し、栄養塩濃度を下げつつ植物の生産も行う。このようにすることで栄養塩循環のロスを少なくすることができると期待されている。

本発表では、Aquaponicsシステムにおける、植物の個体群動態、養殖魚の個体群動態(正確にはBiomassの動態) をモデリングし構築したモデルを解析した結果を報告する。

本発表では、植物－養殖魚の相互作用を栄養塩を通じて表現したモデリングを行い、その動態を解析する。問題となる点は、魚のシステムと植物のシステムをつなぐ、水に溶存する栄養塩濃度である。養殖魚の数、植物の量をどのようにすればこの栄養塩濃度を最適な状態に保つことができ、魚および植物の全収量を最大化できるか解析した結果を報告する。

太陽光誘発クロロフィル蛍光による生態系光合成量の推定 Estimation of GPP using sun-induced fluorescence

酒井佑模¹, 加藤知道¹, 辻本克斗², 小林秀樹³, 奈佐原顕郎⁴,
秋津朋子⁴, 村山昌平⁵, 野田響⁶, 村岡裕由⁷

Yuma Sakai¹, Tomomichi Kato¹, Katsuto Tsujimoto², Hideki Kobayashi³, Kenlo Nasahara⁴, Tomoko Akitsu⁴, Shohei Murayama⁵, Hibiki M Noda⁶, Hiroyuki Muraoka⁷

¹ 北海道大学農学研究院, ² 東北大学大学院生命科学研究科, ³ 海洋研究開発機構,
⁴ 筑波大学生命環境系, ⁵ 産業技術総合研究所, ⁶ 国立環境研究所, ⁷ 岐阜大学流域圏研究センター

ysakai@cen.agr.hokudai.ac.jp,

陸域生態系は光合成により、温室効果ガスである CO₂ を大気から吸収しており、光合成の時空間分布を正確に把握することは、将来の地球の気候変化を予測する上で非常に重要である。葉によって吸収された光の大部分は光合成に利用されるが、利用されなかった光エネルギーの一部は、クロロフィル蛍光として放出される。最近では生態系の大きなスケールにおいて、地上タワー観測や衛星観測 (GOSAT, GOME-2) により、太陽光に誘発されたクロロフィル蛍光 (Sun-Induced Fluorescence:SIF) と生態系光合成量 (Gross primary production:GPP) との関係が大変強いことがわかってきている。また、SIF は、従来の植生指標 (NDVI 等) では困難であった冬期の常緑林や、生長後期の作物の光合成活性も正確に評価できるため、普遍的な指標として生態系光合成量の推定に生かすことが期待されている。このように SIF の利用可能性は高まり、衛星観測が計画され、地上観測データも着々と蓄積されつつある。しかし一方で、この観測された SIF による生態系光合成機能の理解や、データ同化手法などによる生態系光合成量の推定精度の向上を図るための基礎的なシミュレーションモデルの開発が遅れている。葉によって吸収された太陽光の大部分はクロロフィルにおいて光合成 (光化学) に用いられる形へ変換される。そして、残りのエネルギーは蛍光や熱などへと変換され大気に放出される。つまり、吸収されたエネルギーが各形態に変換される確率 (収量) ϕ の間には以下のような関係がある。

$$\phi_p + \phi_f + \phi_n + \phi_d = 1$$

ここで、添え字の p は光化学、f は蛍光、n は熱、d はそれ以外の形態を意味している。さらに SIF と GPP は aPAR (光合成有効放射量) を用いて以下のように求められる。

$$\text{SIF} = \phi_f \times \text{aPAR}, \quad \text{GPP} = \phi_p \times \text{aPAR}$$

つまり、 ϕ_p, ϕ_f の値を求めることで SIF と GPP の相関関係を調べることができる。ここで、吸収された光が各形態へと変換される反応速度係数を K_σ ($\sigma \in \{p, f, d, n\}$) とすると、

$$\phi_\sigma = \frac{K_\sigma}{K} \left(K := \sum_{\sigma} K_\sigma \right)$$

となる。これまでの研究の多くは、採取した葉に光を照射することによって測定された値を用いることで速度係数を決定し計算を行ってきた。しかし、野外で観測されたデータを用いたパラメータ値の推定が行われていないため、自然界における日単位や季節単位での環境変化に対する蛍光の放射量変化を求めることはできていない。そこで本研究では、岐阜県の TKY サイトにおけるフラクスタワーによって観測されたデータを用いて計算を行い、放出される蛍光量の温度依存性や光強度依存性を調べる。

ベイツ型擬態に関するratio-dependent群集動態 モデルの安定性解析

Stability analysis of ratio-dependent community dynamic model of Batesian mimicry

加藤颯人¹, 高田壮則²Hayato Kato¹ and Takenori Takada²¹北海道大学環境科学院, ²北海道大学地球環境科学研究所

katoth@ees.hokudai.ac.jp

捕食者に対する被食者の戦略の一つとして擬態がある。無毒種が有毒種に姿かたちを似せることや、味のうまい種が味のまずい種に姿かたちを似せることをベイツ型擬態という。ベイツ型擬態に関する研究は長くつづいてきたが、モデル種と擬態種の群集動態に注目したモデルはあまり多くない。Yamauchi (1993)は、Huheey (1964)の式から擬態の効果を割合依存的に定式化し、モデル種と擬態種の群集動態モデルを提案した。ここではYamauchiのモデルのうち、モデル種と擬態種の双方に密度効果を仮定したモデルを取り上げる。この擬態に関するモデルは、Haque (2009)によるratio-dependent predator-preyモデルも含む普遍的な構造を有しており、密度効果と割合（頻度）依存的効果の両方を仮定した際の基本的なモデルの一つである。したがって、このモデルの振る舞いを数理的に理解することは重要である。

このモデルについてYamauchiとHaqueによって平衡点と数値解、そして解のふるまいに関するいくつかの定理が今までに示されているが、安定性解析と分岐解析は完全には示されていない。そこで、このモデルの安定性解析と分岐解析を行った（図）。

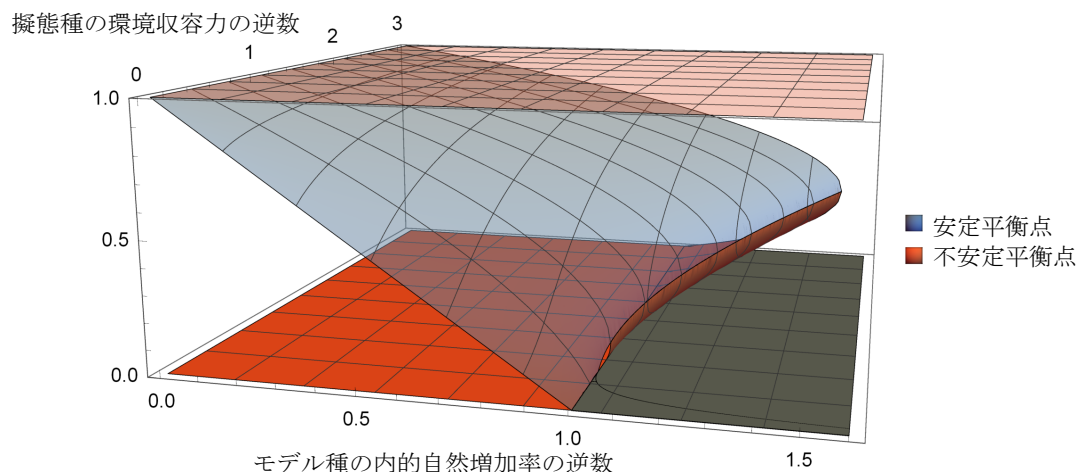


図. あるパラメータセットにおける、平衡点でのモデル種の個体数
(モデル種の環境収容力を1としている)

参考文献

- Yamauchi, A. 1993. A population dynamic model of the Batesian mimicry. *Researches on Population Ecology*, 35: 295-315.
- Haque, M. 2009. Ratio-dependent predator-prey models of interacting populations. *Bulletin of mathematical biology*, 71-2: 430-452.
- Huheey, J. E. 1964. Studies of warning coloration and mimicry. IV. A mathematical model of model-mimic frequencies. *Ecology*, 45-1: 185-188.

多様な生物群集は外来種の侵入に抵抗性が高いか？

Are more diverse communities more resistant to invasion of exotic species?

難波利幸

Toshiyuki Namba

大阪府立大学大学院理学系研究科

tnamba@b.s.osakafu-u.ac.jp

より複雑な群集はより安定かどうかについては、数理モデルの解析からロバート・メイが1972年に否定的な見方を示して以来、いまだに論争が続いている(Namba 2015)。より複雑な群集はより安定であることを支持する見解として、チャールズ・エルトンの、著書『侵略の生態学 (The Ecology of Invasions by Animals and Plants)』(Elton 1958)における、単純な群集は個体数が変化して破壊的になりやすく、侵略に対して弱いという説はよく知られている。しかし、エルトンが挙げたのは、耕作地と熱帯など極端な例であり、エルトン自身が語るように、「事実を概略説明したとしても、それは観点を導く程度であって、証明にはならない」。

その後、一定の規則にしたがって群集を組み立て、そこに地域種群から選んだ種を侵入させる理論研究がいくつか行われているが、競争系(Case 1990, 1991)か食物網(Post and Pimm 1983, Drake 1990)での研究に限られており、競争と捕食の両方を組み込んだ理論研究は少なく、野外研究の結果とも必ずしも一致していない(難波(2002)の総説を参照)。

本研究では、少数の植食者と多数の植物からなる系で、植物間の種間競争の強さと、植物の初期種数を変えることによって、植物種の少ない群集から植物種の多い群集まで様々な群集を用意し、そこに新たな植物種を導入し、植物種の多様性と侵入に対する抵抗性の関係を調べる。特に、(1) 移入種が在来群集に排除される rejection failure, (2) 移入種が侵入に成功して種数が増える community augmentation, (3) 移入種が定着して1種または複数種の在来種が絶滅する replacement に注目して、侵入と生物多様性の関係を考える。

Case, T.J. (1990) Invasion resistance arises in strongly interacting species-rich model competition communities. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **87**: 9610-9614.

Case T.J. (1991) Invasion resistance, species build-up and community collapse in metapopulation models with interspecies competition. *Biological Journal of the Linnean Society* **42**: 239-266.

Drake J.A. (1990) The mechanics of community assembly and succession. *Journal of Theoretical Biology* **147**: 213-233.

Elton, C.S. (1958) *The Ecology of Invasions by Animals and Plants*. Methuen, London. 川那部 浩哉・大沢秀行・安部琢哉訳, 『侵略の生態学』, 思索社.

May R.M. (1972) Will a large complex system be stable? *Nature* **238**: 413-414.

難波利幸 (2002) 生物間相互作用と外来種の侵入可能性. 日本生態学会関東地区会報 **50**: 4-10. <http://www.esj-k.jp/assets/files/pdf/kaiho/no.50.pdf>

Namba, T. (2015) Multi-faceted approaches toward unravelling complex ecological networks. *Population Ecology* **57**: 3-19. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007>

Post W.M. and Pimm S.L. (1983) Community assembly and food web stability. *Mathematical Biosciences* **64**: 169-192.

Space promotes the coexistence of species: effective medium approximation for rock-paper-scissors system

Kei-ichi Tainaka¹, Kazunori Sato², Genki Ichinose² and Takashi Nagatani³

¹*Graduate School of Science and Technology, Shizuoka University, Hamamatsu 432-8561, Japan*

²*Department of Mathematical and Systems Engineering, Shizuoka University, Hamamatsu, Japan*

³*Department of Mechanical Engineering, Shizuoka University, Hamamatsu 432-8561, Japan*

tainaka.keiichi@shizuoka.ac.jp

Stochastic cellular automata for rock-paper-scissors (RPS) games are related to Lotka-Volterra model. Simulations are usually performed by two methods: local and global interactions. It is well known that the population dynamics with local interaction is stable, where all species coexist. In contrast, global interaction leads to extinction. So far, theories such as mean-field theory and pair approximation have been presented, but they never explained the stable dynamics in local simulation. In the present study, we apply effective medium approximation (EMA) which has been developed in Physics. The effective medium is determined in a self-consistent way. The EMA theory well predicts the stability of population dynamics. Moreover, it fairly explains the aggregation of species observed in simulations.

大陸島嶼生態系の二次元格子中立モデル 2D lattice neutral model for continent-island ecology

長瀬久在*, 時田恵一郎
Hisaaki Nagase, Kei Tokita

名古屋大学大学院 情報科学研究科

nagase@nagoya-u.jp, tokita@nagoya-u.jp

「全ての種の個体当たりの出生率, 死亡率, 分散率などが種・個体によらず等しい」という中立性を仮定においた Hubbell の中立理論 [1] は, 種個体数分布を定量的に予測する数少ない多種群集モデルのひとつとなっているが, その中立性が批判され論争が続いている。平均場の手法を用いた統計力学的解析 [2] が進む一方, 空間を明示的に取り扱うものは少数であり, 生態系のダイナミクスを現実と照らし合わせて理解するためにも, 格子モデル [3] などの空間明示モデルの検証が求められる。そこで本研究では, 大陸に相当するメタ群集と島嶼に相当する複数の局所群集を模した二次元格子中立モデルを考える。

中立理論において, メタ-局所群集の空間構造は (種分化に相当する) 生物多様度指数 θ , および (分散制限に相当する) 移入率 m によって制御されることが解析的な結果から示唆されており, 我々は現在, 新たな島の誕生時に大陸からの種の移入を通じて形成される群集の分布もまた, こうした生物多様度指数や移入率のパラメータ変化を通じた影響を受けているのか検証することを目的として, この条件下における格子中立モデルの振る舞いを調べているところである。これまでのシミュレーションの結果から, 島嶼の群集形成における優占度曲線や種数面積関係を得ており, 今回は結果より得られた群集の多様度・類似度について紹介するほか, 平均場モデルにおける群集構成と比較し, 適合性の検討を行ったので報告する。

References

- [1] S. P. Hubbell, The Unified Neutral Theory of Biodiversity and Biogeography (Princeton University Press, 2001).
- [2] M. Vallade and B. Houchmandzadeh, Phys. Rev. E 68, 061902 (2003).
- [3] Takeshi Oura and, Kei Tokita, Journal of Physics: Conference Series 454, 012038 (2013).

種間相互作用のある群集は中立に見えるか？

Does the community with interspecific interactions look neutral?

大槻 久¹
Hisashi Ohtsuki¹¹ 総合研究大学院大学先導科学研究科

ohtsuki.hisashi@soken.ac.jp

Hubbell¹ の中立モデルでは群集に現れる各生物種は中立で等価であると仮定され、人口学的確率性が群集の多様性を特徴づける。一方で May² の研究に代表されるランダム群集モデルは種間の違いを明示的に取り入れ、種間相互作用の性質から群集を特徴づけようとする試みである。後者では多くの場合無限サイズの群集を仮定するのに対し、前者では有限サイズの群集を考えるためサンプルに関する理論を作ることができ、したがって中立モデルのほうがより統計的推定や検定に適している。では種間相互作用がある場合、Hubbell の中立モデルはどのような修正を受けるのだろうか？

そこで本研究では次の二つの点を明らかにする。

- (i) 種間相互作用のある群集が中立に見えるのはいつだろうか？
- (ii) 種間相互作用のある群集を中立な群集と区別する統計的方法はあるだろうか？

モデルではサイズ N の局所群集と、サイズ $N_J \gg 1$ のメタ群集を仮定する。メタ群集では一定率で種分化が起きておりそこでの基本生物多用途指数を θ とする。局所群集では相互作用行列 $A = (a_{ij})$ に基づき種間相互作用が生じており、各個体の死亡率が決定する。個体の死亡により生じた空き地には、局所群集もしくはメタ群集の個体の子が出生する。行列 A として定数行列 $a_{ij} = \text{const.}$ を取れば、このモデルは Hubbell の中立モデルに厳密に帰着する。

以上の仮定のもとでシミュレーションを行ったところ、 a_{ij} と a_{ji} に弱い負の相関があるとき（群集が被食捕食系の性質を持つ時）に最も群集は中立に見えることが分かった。またパラメトリックブートストラップを行った結果、種間相互作用のある群集を中立な群集と区別するためには検定統計量として群集中の総種数 D_0 を用いることは適切ではなく、対照的に Shannon index D_1 や Simpson index D_2 はこの区別において高いパフォーマンスを見せた。

参考文献

1. Hubbell, S.P. (2001) "The Unified Neutral Theory of Biodiversity and Biogeography" Princeton University Press.
2. May, R.M. (1972) "Will a large complex system be stable?" Nature 238:413-414.

Mutual-aid game における協力の進化：
評判ルールと集団サイズの影響について
The evolution of cooperation in the mutual-aid game:
the effect of reputation and the group size

中丸麻由子^{1,2}, 志村隼人²
Mayuko Nakamaru^{1,2} and Hayato Shimura²

¹東京工業大学環境・社会理工学院, ²東京工業大学大学院社会理工学研究科

nakamaru.m.aa@m.titech.ac.jp, <https://sites.google.com/site/mayukonakamarulab/>

人間社会の土台はグループにおける協力である。しかし、協力行動はコストがかかり協力者へただ乗りの方が利得が高いため、グループにおける協力は達成されにくい。そこで進化ゲーム理論だけではなく社会科学においても、どのような条件においてグループにおける協力が促進されるのかという研究が行われている。多くの研究では公共財ゲームを用いている。このゲームでは、グループメンバーが公共財への投資額（協力の度合い）を決め、投資額の総額に利子をかけたものが全員に均等配分されるという仕組みである。このゲームの適用例としては地球温暖化問題などがある。

しかし公共財ゲーム以外の仕組みやルールをもつグループも存在する。たとえば、ある一人のメンバーのために他のメンバーが協力するような場合である。例としては、萌芽期の保険組合や頼母子講などの相互扶助である。このような状況をうまくあわらしたゲームとして Mutual-aid game がある[1]。このゲームでは、毎回ランダムに受領者を一人選び、残りのメンバーが提供者となってその受領者を助けるかどうか判断するというものである。たとえば、保険組合に加入しているメンバーが突然病気になり、他のメンバー達が助ける状況に当たる。では、Mutual-aid game において協力が達成される条件は何であろうか？ Mutual-aid game を提唱した Sugden (1986) では T_1 戦略について解析を行っている。この戦略は「受領者の評判が良い時は、提供者は受領者を助ける。しかし、評判が悪い時は助けない。評判の良い受領者を助けると、提供者の評判も良くなる。一方、評判の良い提供者が評判の悪い提供者を助けなかった場合は、その提供者の評判は良いままである」という[1]。しかし、 T_1 戦略のどのような性質が協力を促進しているのかについてはわからない。そこで、間接互惠性の進化に関する理論研究[2]を参考にして、戦略のどのような性質が Mutual-aid game における協力の進化を促進させるのかを数理解析やエージェントベースシミュレーションによって調べた。

結果は次の通りである。協力が進化的に安定になる条件だけでなく、突然変異があると初期の協力者が少数派であっても協力が進化する条件も示した。間接互惠性の進化の研究で leading eight と呼ばれる 8 つの戦略[2]の共通した性質である「良い評判の受領者を提供者が助けた場合（助けなかった場合）、提供者の評判は良くなる（悪くなる）」および「良い評判の提供者が悪い評判の受領者を助けなかった場合は、提供者の評判は良いままである」に加え、本研究では「悪い評判の提供者が悪い評判の受領者を助けたりまたは助けなかった場合に、提供者の評判は悪いままであること」が必要であることを示した。そして、 T_1 戦略はそれを満たしていた。また、Mutual-aid game ではグループサイズが大きいほど協力は進化するようになることを示した。これは公共財ゲームでの進化ゲーム研究での一般的な結果とは異なる。

Mutual-aid game は人間が作り出した制度の一つであり、制度によって大規模な集団における協力が促進されるメカニズムを明確にした研究とも言える。

参考文献

- [1] Sugden R. 1986 The economics of rights, co-operation and welfare. New York: Basil Blackwell.
- [2] Ohtsuki H, Iwasa Y. 2004 How should we define goodness?--reputation dynamics in indirect reciprocity. J. Theor. Biol. 231, 107-120.

自己組織化された参照ネットワークにおける参照の集中 Centralization in self-organized reference networks

伊藤真利子^{1*}, 大槻久¹, 佐々木顕¹

Mariko Ito¹, Hisashi Ohtsuki¹ and Akira Sasaki¹

¹総合研究大学院大学先導科学研究科

School of Advanced Sciences, SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies)

ito_mariko@soken.ac.jp, https://sites.google.com/site/sokendaisasaki/home/members/m_ito

社会生活を行うヒトは意思決定をする際にしばしば他者の意見を参照する。この参照関係によって、集団内の各個人の意見は互いに影響を及ぼし合う。この影響が集団内の各個人や集団全体により正確な意思決定に寄与するかどうかは、集団内の参照関係の構造に依存する^[1]。本研究では、集団において各個人がより正確な意思決定をしようと参照相手を選んだときに、どのような構造をもった参照関係が創発するか、ということ問いとした。

上述の問いに対し、「正解か不正解かが将来決まる課題に対する意思決定」と、「相手の過去の正誤成績に基づく参照相手の更新」を仮定したネットワーク上の意見形成モデルを構築した。このネットワークにおいては、意思決定を行う人を頂点、参照関係を有向リンクで表す。また、各個人はそれぞれ異なる「能力」(独力で正解できる確率)をもっているとする。各個人はそれぞれランダムに与えられた順番で自己及び複数の参照相手の意見を基にその多数決で自らの解答を決める。全員が解答を終えた後、問題の正解が与えられ、各個人は参照相手の正誤をもとに参照相手の正答率を評価し直す。その評価値がある閾値を下回ったらその相手の参照をやめランダムに選んだ相手を新しい参照相手とする。このモデルのシミュレーションを行い、意思決定と参照相手の更新を十分繰り返した後のネットワーク(出現した参照関係)の特徴を調べた。

その結果、出現した参照関係において、各個人が平均的に得られるフォロワー(その個人を参照している人)の数は個人の能力に対して線形よりも急激に増加することが示された。この結果について、ある能力をもつ個人が(1)ネットワーク内で達成できる正答率(パフォーマンス)、(2)1人のフォロワーを維持できる平均時間、(3)平均フォロワー数、を順次解析的に求める方法を考案し、シミュレーション結果をよく説明できることを発見した。この解析的な計算から、平均フォロワー数が能力に対し非線形に増加することは、各個人が1人のフォロワーを維持できる平均時間が各個人のパフォーマンスに対して線形よりも速く増加することに起因していることがわかった。また、参照相手とのリンクを維持するかを決める閾値が低いほど(参照相手を破棄する基準が緩やかであるほど)、出現した参照関係においては各個人がより高い能力をもった相手を参照しているという、一見直感に反する結果が得られた。

参考文献

[1] A. J. King, L. Cheng, S. D. Starke, and J. P. Myatt, *Biol. Lett.* 8, 197 (2012).

Genealogies, ages, and frequencies of cultural traits: An application of the theory of duality

Yutaka Kobayashi^{*1}, Joe Yuichiro Wakano² and Hisashi Ohtsuki³

¹*School of Economics and Management, Kochi University of Technology, Japan*

²*Meiji Institute for Advanced Study of Mathematical Sciences, Japan*

³*SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies), Japan*

kobayashi.yutaka@kochi-tech.ac.jp

Theoretical research on cultural evolution has continuously been improving our knowledge about how culture accumulates on the scale of a population under the influences of demography, environments, and transmission modes. To our knowledge, however, very few theoreticians considered the behavior of a small sample and the information it bears about the history of the population and various parameters of interest. One notable exception is Auguilar and Ghirlanda (2015), who investigated a retrospective process simulating the cultural genealogy of a sample with respect to a single trait in a continuous time model. Although this is a remarkable foray to a potentially new field of genealogical research on culture, they did not formally show that their retrospective process has a forward-time model as a dual counterpart. In the present study, we consider a model of many discrete cultural traits independently transmitted. We apply the theory of duality to derive an ancestral process simulating the genealogy of a sample of individuals for a particular trait. Our theory is potentially applicable to diverse issues concerning cultural genealogies, but in this study we focus on predicting the ages, frequencies, and the number of traits found in a sample. How old observed cultural traits are is, we believe, a new problem in the theory of cultural evolution, although it is potentially very interesting from practical as well as theoretical viewpoints. Studying the behavior of a sample of individuals from a genealogical viewpoint is more data-oriented than studying the evolution of the entire population as in most of previous studies. Thus, we believe our results will help bridging the gap between theoretical and empirical research on cultural evolution in the future.

3次元点群データを利用した作物群落のモニタリング A pipeline for monitoring of crop canopies based on 3D point cloud data

野下浩司^{1,2}, 郭威³, 加賀秋人⁴, 岩田洋佳²

Koji Noshita^{1,2}, Wei Guo³, Akito Kaga⁴ and Hiroyoshi Iwata²

¹科学技術振興機構さきがけ, ²東京大学大学院農学生命科学研究科,
³東京大学大学院農学生命科学研究科生態調和農学機構, ⁴農研機構遺伝資源センター
noshita@morphometrics.jp <https://koji.noshita.net>

近年, 3D表面スキャナや, LiDAR, 2D画像からの3次元再構築技術の一般化により, 興味ある対象の表面の形態や色彩についての情報が容易に得られるようになってきた. こうした3次元的な形態情報は点群と呼ばれる対象の表面に分布する点の集合により記述されることが多い. Structure from Motion (SfM) 及びMulti-view stereo (MVS) による2D画像からの3次元表面の再構築パイプラインは様々なライブラリやソフトウェアとして実装されており, 安価に高解像度の3D形態データが取得できる有望な手法と期待される.

本研究では, SfM及びMVSパイプラインを活用し, プロットレベルでダイズの初期生育モニタリングをおこなった. また, 画像解析と形態のモデリングにより生育の度合いや形態の変化を点群データから効率的に定量化する方法の検討をおこなった. ダイズコアコレクションから3品種を対象に, 2-3日おきにデジタルカメラを用いて撮影をおこなった. (1) 1プロットあたり40枚前後の画像を取得し, SfM及びMVSパイプラインによる3次元再構築をおこなう. 得られた点群に対して, 領域拡張法により (2) 地表面と植物体の分離, (3) 器官の抽出をおこない, 最終的に (4) 各個体または器官に対して形質値 (草高, 葉面積, 葉形状など) を算出する. SfM及びMVSを利用した3次元再構築により, 精度の高い点群データを得ることができた. オーバーラップが少ない場合, 生育段階にもよるが個葉レベルでの識別が可能である.

細胞内へのB型肝炎ウイルス侵入に関する 数理モデル構築と侵入阻害効果の推定 Modeling hepatitis B virus entry and estimating the effect of entry inhibitor

久留主達也^{*1}, 渡士幸一², 岩見真吾^{3,4}
Tatsuya Kurusu¹, Koichi Watashi² and Shingo Iwami^{3,4}

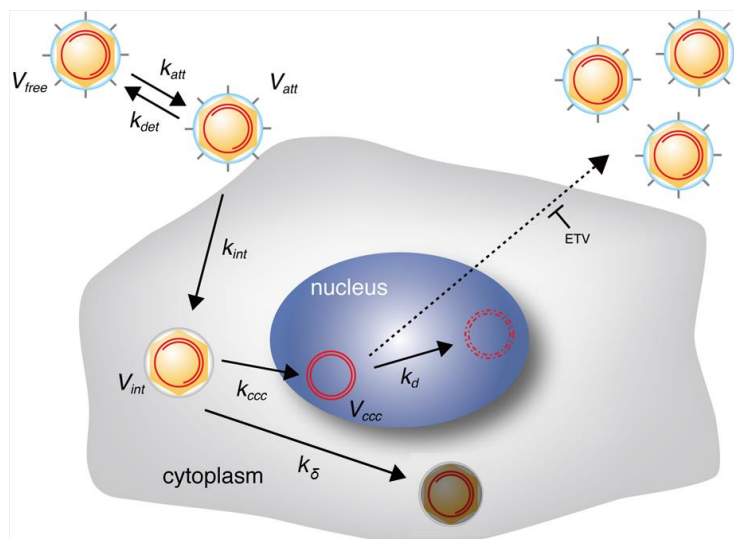
¹九州大学大学院システム生命科学府, ²国立感染症研究所ウイルス第二部,
³九州大学理学研究院生物科学部門, ⁴科学技術振興機構さきがけ

b.c.kurupon11rm16@gmail.com, <http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/>

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。これは、複製起点であるHBVのcccDNAが核内に長期間留まってウイルス複製を続け、またこれを特異的に排除することが非常に難しいからである。したがって治療薬を開発するうえではいかにウイルスの細胞内への侵入を抑えるかが重要であるが、細胞内侵入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、まずHBVの標的細胞表面への接着、内在化、複製の起点となるcccDNAの生成の3つのステップにおけるウイルス量と感染割合を定量した実験データの解析によって、HBVの細胞内侵入に関する新しい数理モデルを構築し、各パラメーターの値を推定した。

次にそのモデルを元にした確率シミュレーションによって、HBVの侵入阻害を様々な割合で行ったときの感染阻止確率を計算した。この確率シミュレーションではHBVの細胞接着、内在化、cccDNA形成(図中 k_{att} , k_{int} , k_{ccc})をそれぞれ阻害し、その結果感染を阻害するためには細胞接着の阻害が最も効果的であるということが判明した。本研究で推定した侵入阻害割合と感染阻害確率の関係によって、今後の新たなHBVの侵入阻害剤開発が進むことが期待できる。



図：HBV の細胞内への侵入過程を表す数理モデルの概略図

宿主タンパク質APOBEC3Fと免疫応答により
排反的に駆動されるHIV-1の多様化と病態進行の数理モデル
Mathematical model for the acceleration of HIV-1 diversification and
pathogenesis mutually driven by host protein APOBEC3F and
immune pressure

伊藤悠介^{1*}, 立木佑弥^{2,3,4}, 佐藤佳^{3,4}, 小柳義夫³, 岩見真吾^{2,4,5}
Yusuke Ito^{1*}, Yuuya Tachiki^{2,3,4}, Kei Sato^{3,4}, Yoshio Koyanagi³ and Shingo Iwami^{2,4,5}

¹九州大学大学院システム生命科学府, ²九州大学大学院理学研究院,

³京都大学ウイルス・再生医科学研究所, ⁴科学技術振興機構CREST,

⁵科学技術振興機構さがけ

uks3tkwbft@gmail.com, <http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/member/first.html#ito>

Keyword: HIV感染症, 病態進行, 宿主タンパク質APOBEC3F, ウイルスタンパク質Vif

HIV-1患者の中には、患者の遺伝型依存的に病態進行が促進される現象が報告されている[1,2]。病態進行の促進には、ウイルス量の増加と免疫細胞の顕著な減少が観測されるが、未だ明確な原因は特定されていない。近年その原因の1つとして、「APOBEC3Fによるウイルス進化の促進」[3]と「免疫応答」[4]の相互関連が注目されている。APOBEC3Fはウイルス複製を阻害する宿主タンパク質であるが、興味深いことにHIV-1多様化を促進することが実験により実証されている[3]。しかもAPOBEC3Fにより出現した変異型のHIV-1は、病態進行を促進する可能性がある[3,5]。先行研究[2,4]の知見に基づくと、免疫応答がHIV-1タンパク質Vifに強く作用しウイルス複製を抑制する一方で、HIV-1感染症の病態進行の促進に帰結することが示唆される。すなわち、HIV-1感染症の病態進行を理解するためには、「APOBEC3F」と「免疫応答」の両方を考慮した理論構築が必要になると考えられる。

そこで本研究は、病態進行を記述する理論構築と定量的解析について報告する。具体的には、APOBEC3Fによるウイルス進化と免疫応答を考慮した数理モデルを構築した。特に本モデルでは、HIV-1抗原と免疫抗体が進化することを仮定している。そして構築したモデルを駆使して、HIV-1感染症の病態進行を記述することができた。今後は共同研究者による実験データを解析することで詳細な病態進行を解明していく。

参考文献

- [1] Gottlieb, G. S., Nickle, D. C., Jensen, M. A., 2004. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression (vol 363, pg 619, 2004). *Lancet* 363, 1166-1166.
- [2] Itescu, S., Mathurwagh, U., Skovron, M. L., Brancato, L. J., Marmor, M., Zeleniuchjacquotte, A., Winchester, R., 1992. HLA-B35 IS ASSOCIATED WITH ACCELERATED PROGRESSION TO AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 5, 37-45.
- [3] Sato, K., Takeuchi, J. S., Misawa, N., Izumi, T., Kobayashi, T., Kimura, Y., Iwami, S., Takaori-Kondo, A., Hu, W. S., Aihara, K., Ito, M., An, D. S., Pathak, V. K., Koyanagi, Y., 2014. APOBEC3D and APOBEC3F Potently Promote HIV-1 Diversification and Evolution in Humanized Mouse Model. *Plos Pathogens* 10.
- [4] Yang, O. O., Daar, E. S., Jamieson, B. D., Balamurugan, A., Smith, D. M., Pitt, J. A., Petropoulos, C. J., Richman, D. D., Little, S. J., Brown, A. J. L., 2005. Human immunodeficiency virus type 1 clade B superinfection: Evidence for differential immune containment of distinct clade B strains. *Journal of Virology* 79, 860-868.
- [5] Regoes, R. R., Bonhoeffer, S., 2005. The HIV coreceptor switch: a population dynamical perspective. *Trends in Microbiology* 13, 269-277.

soluble DNAM-1 Dynamics の解析による急性 GVHD の発症 機序

Suggesting the cause of acute GVHD by analyzing the dynamics of soluble DNAM-1(CD226)

五島祐樹^{1*}, 中岡慎治^{2,3}
Yuki Goshima^{1*}, Shinji Nakaoka^{2,3}

¹筑波大学医学群, ²科学技術振興機構(JST) さきがけ,
³東京大学生産技術研究所

1)ygoshima1021@gmail.com

白血病やリンパ腫といった血液系腫瘍に対する主な治療法は化学療法と造血幹細胞移植である。特に後者は化学療法で十分な治療効果が得られなかった患者にとっての最終手段とも言える。しかしこうした移植に際し、主に問題となるのが急性 GVHD(Graft Versus Host Disease)である。これは多くの造血幹細胞移植を受けた患者において、ドナー（造血幹細胞の提供者）の血球がレシピエント（患者）の主に肝臓、消化管、皮膚を攻撃することで激的な炎症が生じることである。臨床的には GRADE1-4 までに重症度が分類されていて、GRADE4 が最も重篤な症状を呈する。現状では移植後にこの症状を呈した場合、ステロイドを投与して炎症を緩和するという処置が取られている。

急性 GVHD に関与している細胞は主に CD8 陽性細胞と見なされてきたが、こういったメカニズムでレシピエント(患者)の組織を障害するのかという詳細なことは不明であった。しかし近年、DNAM-1(CD226)という CD8 陽性細胞等に発現する分子が細胞障害に関わるということが分かってきていて、GVHD のバイオマーカーとしても期待されている[1]。

先行研究[1]では各患者から移植後に定期的に採血をすることで、日々の血中 DNAM-1(soluble DNAM-1=sDNAM-1)の濃度を観測していた。そして主要な評価項目として、臨床試験期間中の各患者の sDNAM-1 の濃度の最大値に着目し、濃度が 30pM 以上の患者では急性 GVHD を発症しやすくなるという結論を得ていた。

しかし、このような解析では残りの最大値以外のすべてのデータを捨ててしまうこととなり、時間的な変化の様子を評価することができなかった。また、sDNAM-1 の濃度が始めから 30pM 以上と高いのに急性 GVHD を発症しない患者や、試験期間中の最大の観測値が 30pM 未満であるのに発症する患者も散見された。

そこで今回、我々は臨床試験で得られた約 70 名分の患者の sDNAM-1 の経時的な変化を数理モデル（微分方程式モデル）を利用して説明することで、分子細胞レベルの反応について 1 つの仮説を提案したい。また、急性 GVHD 発症と sDNAM-1 の経時的な変化との関連についても述べたい。

[1] Soluble DNAM-1, as a Predictive Biomarker for Acute Graft-Versus-Host Disease. Kanaya et al/PLOS ONE 2016

臨床データから導く数理モデル研究：膵がん進展モデルを例に

Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients through Computational Modeling.

Hiroshi Haeno^{1*}, Kimiyo N Yamamoto¹, Shinichi Yachida², Akira Nakamura³, Atsushi Niida⁴, Minoru Oshima⁵, Subhajyoti De⁶, Lauren M Rosati⁷, Joseph M Herman⁷, Chrisitine A Iacobuzio-Donahue⁸.

1 Department of Biology, Kyushu University, Fukuoka, 819-0395, Japan.

2 Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, 104-0045, Japan.

3 Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy, Kyoto University, Kyoto, 606-8507, Japan.

4 Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, 108-8639, Japan.

5 Department of Gastroenterological Surgery, Kagawa University, 761-0793, Kagawa, Japan.

6 Department of Biostatistics and Informatics, University of Colorado School of Medicine, CO, 80045, USA.

7 Department of Pathology, David M. Rubenstein Center for Pancreatic Cancer Research, and the Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY, 10065, USA.

Email: haeno@kyushu-u.org

組織の中で突然変異が蓄積していく確率的な過程を数理モデルで表し、その原理・原則を見いだそうとする研究が 2000 年代から急速に発展してきた。私はこれまでに数理解析とコンピュータシミュレーションを用いて、がん細胞が発生・進展する過程から、転移を起こす過程、投薬の中で薬剤耐性を獲得する過程まで、がんの一生を数理的に理解することを目指して研究してきた。本講演では、臨床データを用いた膵臓癌進展の数理モデル研究を紹介する。膵臓癌はその高い浸潤能、転移能のため固形がん最大の難治がんであり、5 年生存率が 5%程度と予後が極めて不良である。近年のゲノム研究では、p16,p53,smad4 遺伝子の変異が遠隔転移能の獲得に関連するとされており、外科的切除時に変異している遺伝子数と生存予後との相関が報告されている。今回、これらの遺伝子変異を獲得しながらがんが進展する様子を出生死亡過程によるシミュレーションで再現することを試み、実際の臨床データとの比較から数理モデルの検証を行った。検証を行ったモデルを用いて、症例の遺伝子変異の特性に対応した最適な治療法を提案する。

[1] Yamamoto et al. Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients Through Computational Modeling. Cancer Res. in press

異なる重力下での骨量変動予測

東別府真愛^{1*}, 岩波翔也², 中岡慎治³, 野下浩司³, 篠原正浩^{3,4}, 岩見慎吾^{3,5,†}

¹九州大学理学部生物学科, ²九州大学大学院システム生命科学府,
³科学技術振興機構さがけ, ⁴東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科,
⁵九州大学大学院理学研究院生物科学部門

†si.wani@kyushu-u.org

骨・軟骨組織は身体支持組織として重要な役割を果たしている。正常な骨では、骨吸収と骨形成のバランスが保たれることで、骨量が維持されているが、このバランスが崩れ、骨吸収が骨形成を上回り、骨量の減少が著しくなると、骨粗鬆症の状態になる。このような骨・軟骨疾患の克服は要介護者数抑制に大きく貢献すると考えられている。そこで、骨粗鬆症の発症予測や早期診断を可能にするシステムを構築するための数理モデルが必要となる。

骨形成、骨吸収を行う細胞はそれぞれ骨芽細胞、破骨細胞であり、骨芽細胞の表面上にはRANKLが存在する。RANKLは、破骨細胞前駆細胞上の受容体RANKと結合することで、破骨細胞の分化と活性化のシグナルを伝達する。また、骨芽細胞はRANKLのおとり受容体であるOPGを産生する。OPGはRANKLの真の受容体であるRANKと拮抗し、RANKよりも高い親和性でRANKLに結合することにより、RANKLの活性を抑制し、破骨細胞の分化を抑制する。OPGはRANKLのおとり受容体としてRANKLの真の受容体であるRANKと拮抗し、RANKよりも高い親和性でRANKLに結合することにより、RANKLの活性を抑制する。OPGは、破骨細胞前駆細胞に作用することにより、破骨細胞の分化を阻害する。つまり、骨芽細胞におけるRANKLの発現とOPGの産生の相互バランスにより、骨組織における破骨細胞の分化誘導が制御されている。

本研究では、骨芽細胞数、破骨細胞数、RANKL濃度、OPG濃度の時間変化と、骨吸収と骨形成の履歴を考慮した骨量変動を、それぞれ微分方程式系と再生方程式で記述した数理モデルを用いて、重力に対する骨量変動を測定した実験データの解析を行った。骨芽細胞数、破骨細胞数に関しては、血中に存在する骨代謝マーカーを対応させ、モデルから骨量変動を記述することに成功した。

本講演では、骨量変動の数理モデルによる実験データ解析による骨量変動予測について議論するとともに、骨粗鬆症などの骨関連疾患の発症予測への応用と展望について議論したい。

ポスター発表要旨

Abstract of Poster Presentation

バッタ目昆虫の微胞子虫病の感染動態に関する数理モデル研究 A mathematical model for the dynamics of microsporidiosis transmission in *Orthoptera*

佐藤宏樹*, 瀬野裕美
Hiroki Sato*, Hiromi Seno

東北大学大学院情報科学研究科
Graduate School of Information Sciences, Tohoku University

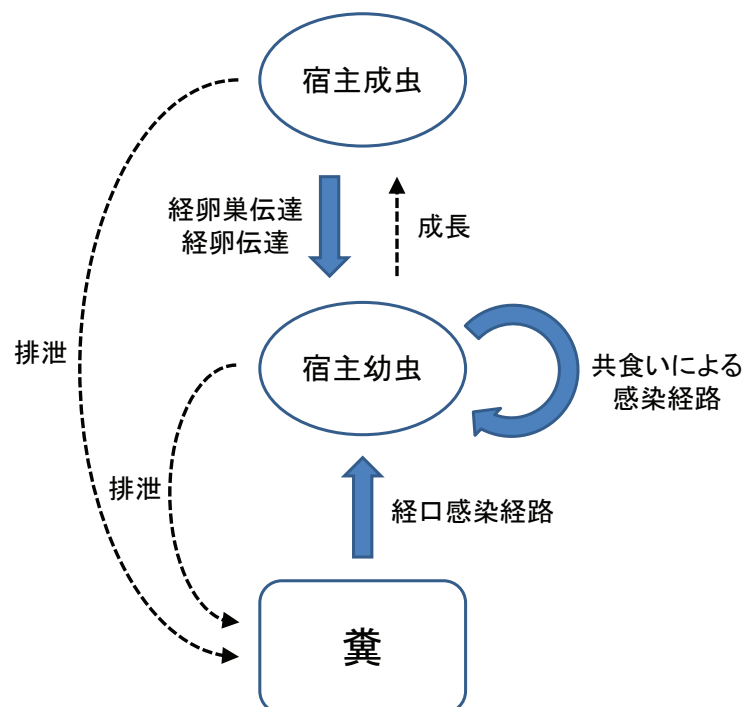
hiroki.sato.p5@dc.tohoku.ac.jp

昆虫病原微生物であるトノサマバッタ微胞子虫病の病原 *Antonospora locustae* は、宿主域が広く、90 種以上のバッタ類やコオロギ類に感染し、宿主に様々な症状を引き起こす。重症感染した幼虫期の個体においては、行動の緩慢化や、共食い現象の促進が観察される。また、幼虫期の成長が遅延し、脱皮時に死亡することが多い。感染の程度が軽い個体は羽化して成虫となるが、非感染個体と比較して、産卵数が著しく減少する。

A. locustae による微胞子虫病の感染経路には、垂直伝播として、経卵巣伝達と経卵伝達、水平伝播として、共食いを介した感染がある。経卵巣伝達とは、病原微生物が宿主卵巣内で卵母細胞に侵入することにより親から子へ感染する経路、経卵伝達とは、病原微生物が卵表面に付着することにより親から子へ感染する経路のことである。他に、感染個体の糞とともに土中に残存した胞子による経口感染もある。

野外では、季節により *A. locustae* の宿主となるバッタの種類が入れ替わりながら、微胞子虫病感染が継続維持されていることが知られている。北アメリカでの野外のバッタ個体群における *A. locustae* による微胞子虫病の有病率は、通常では 1 % 以下であるが、感染の流行時には、約 5 % 程度の有病率になっているという。さらに、バッタ個体群における *A. locustae* による微胞子虫病の有病率のピーク時期は、バッタ個体群密度のピークから 2 年遅れて観察されるという。

本研究の目的は、感染経路の特性を組み込んだ数理モデリングによる数理モデルを構築し、特に、バッタ個体群密度の時間変動と微胞子虫病の有病率の相関に注目しながら、バッタ個体群における微胞子虫病感染動態の特性について考察することである。



腸内細菌叢のデータ分析と数理モデルの構築に向けて Data analysis of Intestinal Microbiota and preparation for construction of mathematical model

鈴木憲幸^{1*}, 中岡慎治², 竹内康博³

Noriyuki Suzuki^{1*}, Shinji Nakaoka² and Yasuhiro Takeuchi³

¹青山学院大学大学院理工学研究科, ²JST さきがけ、東京大学生産技術研究所,

³青山学院大学大学院理工学研究科

norno.goone@gmail.com

健康なヒトの腸内フローラ（エンテロタイプ）は、主に3パターンに分けられる。2週間ほど食生活の環境を変えると腸内フローラも変化するように、ヒトの腸内細菌叢は、食事や遺伝などの様々な要因によりそのバランスが変化し病気の発症に影響を与えることが示唆されている。疾患により腸内フローラの異常(disbiosis)が起こったり、抗生物質の服用などで多くの細菌が死滅することにより、腸内フローラが崩れることで疾患の要因になる可能性が考えられている。今現在、潰瘍性大腸炎などの腸内フローラの異常が考えられる疾患に対し、健康なヒトの便の移植を用いた治療が行われている。便の移植に関しての有効性は確認されているものの、腸内細菌叢と病気の関係については多くが理論的にまだ未解明である。本研究では、便移植が示す有効性の理論的根拠をより明確にするため、公共データベースに登録されている様々な細菌叢データ、特に時系列のものを収集して分析している。時間ごとの細菌叢の状態を可視化することで、食事や病気による細菌叢の変化を確認することができた。さらに多変量解析や菌種間のネットワーク（相互作用）を推定するネットワーク分析の手法を用いることで、細菌叢の傾向を捉えるとともに、腸内フローラの異常を予測する数理モデルの構築、数理解析を行うことで菌叢の動態を調べている。

Optimal control application in the antiretroviral treatment of HIV patients

Tunde Tajudeen Yusuf¹, Emmanuel Jesuyon Dansu^{*2}

^{1,2}*Department of Mathematical Sciences, School of Sciences, Federal University of Technology, Akure, Ondo State, Nigeria*

²*Tohoku University, Sendai, Japan*

*ejdansu@futa.edu.ng

The concepts of mathematical modelling and optimal control have evolved over the years to become interdependent. In this study, a model which takes into consideration the interactions among healthy $CD4^+$ T cells, infected $CD4^+$ T cells, the Human Immunodeficiency Virus (HIV) which causes AIDS and $CD8^+$ T cells is examined. In this model of four coupled ordinary differential equations, T is the concentration of uninfected $CD4^+$ T cells. T^* is the concentration of infected $CD4^+$ T cells. V is the concentration of free infectious virus particles. In addition, C represents the concentration of $CD8^+$ T cells which help in destroying infected $CD4^+$ T cells. Stability analysis is carried out using the principles of Jacobian matrix and evaluating the eigenvalues. Optimal control theory is applied to the model via the Langrangian function method and the Pontryagin maximum principle to determine the best antiretroviral treatment for HIV patients. The model is simulated numerically in order to investigate the dynamics of the various components of the model. The results are very helpful in understanding the behaviour of HIV/AIDS models at the cellular level.

知人関係ネットワーク上の SIR モデル SIR model on a friendship network

毛利光希^{*1}, 秋山正和²
Mitsuki Mori¹ and Masakazu Akiyama²

¹ 北海道大学大学院理学院数学専攻, ² 北海道大学電子科学研究所

¹clannad_ef.sos@eis.hokudai.ac.jp, ²akiyama@es.hokudai.ac.jp

知人から聞いただけで情報の妥当性を議論していないような話をうわさというが, そのうわさはいつも正しい情報であるとは言えない. しかしその曖昧な情報はなぜか広がっている状態をよく見ることができる. マーケティングの分野でうわさは「クチコミ」という言葉に変わり, より一層広めたいとポジティブなイメージを持つ一方で, 「うわさ」という言葉を使うとなるべく広めたくないというネガティブなイメージを抱く. 人々が流すうわさがどのような振る舞いを見せながら広がっていくのかを調べることができれば, 様々な策を講じることによってうわさの広がりを止めることができるのではないかと考え, この研究を行うこととした.

研究は2段階に分けて行われた. 1つ目は「知人関係ネットワークの構成」である. 人々がうわさを流す際, その伝える相手は知人であることが多い. さらに言えば仲の良い知り合いであることが多く, 「知人関係」をネットワークとして表現することが必要であった. 知人関係ネットワークは複雑ネットワークの一種であり, 1. スケールフリー性 2. スモールワールド性 3. クラスター性といった3つの性質を持つ. 他にもこれらと独立していないいくつかの性質があるが, 本研究ではこの3つの性質を満たすネットワークを知人関係ネットワークであるとする. 2つ目に「うわさの広がり方の記述」である. うわさの特徴については, 例えうわさの本質が各個人の情報に対する興味とその情報の曖昧さに依存することやうわさの改変, 尾ひれのつき方など膨大な数の議論がなされているにもかかわらず, 具体的な実験が行われたものは多くなく, 今回の研究に用いることができるものはなかった. そこでうわさと近く, さらに扱いやすい感染症のモデルに置き換えて話を進めることにした. 以下はネットワーク上に流すことを想定した SIR モデルである.

ただし L_{jk} は j 番目のノードと k 番目のノードの間の重みである.

$$\begin{cases} \frac{dS_j(t)}{dt} = -\beta S_j(t) \sum_{k=1}^N L_{jk} I_k(t), \\ \frac{dI_j(t)}{dt} = -\gamma I_j(t) + \beta S_j(t) \sum_{k=1}^N L_{jk} I_k(t), \\ \frac{dR_j(t)}{dt} = \gamma I_j(t). \end{cases}$$

$S_j(t), I_j(t), R_j(t)$ はそれぞれ j 番目のパッチにおける未感染者, 感染者, 回復者を表す. ネットワークにおけるノードをパッチと見て, 人々の一定数の集団内の情報伝達が SIR モデルに従うこととした. さらにそれぞれの集団の繋がりを知人関係ネットワークとすることで, 集団の人数を変化させれば個人間の繋がりの表現できるようになる.

このモデルとネットワークを用いて仮想的に知人関係を表現し, そのネットワークやうわさに条件を設け, どのような条件下で広がりが小さくなるかを検討した. 結果としてネットワークを分断するなどの直感にあった策は当然うまくいった. またあらかじめ感染症がかからない人(ワクチン投与済み個体)を用意することで大きく広がらなくなることも確かめられた. うわさに応用すると, 知人関係はスケールフリー性を持つため, その要となる個体にうわさに関する正確な情報を流してしまうことが広まりを抑えることになると考えられる. 今後の課題として, うわさと感染症を同一視する仮定を取り払い, うわさ本来の特徴を盛り込んだモデルを作ることや, 施策として最善のものはどのようなものかを調べるのがあげられる.

放射線適応応答に関する細胞内シグナリングの数理モデル化 Mathematical modeling of intracellular signaling for radiation adaptive response

服部佑哉¹, 渡辺立子², 倉林大輔¹, 横谷明德²

Yuya Hattori¹, Ritsuko Waranabe², Daisuke Kurabayashi¹ and Akinari Yokoya²

¹東京工業大学工学院, ²量子科学技術研究開発機構

hattori.yuya@irs.ctrl.titech.ac.jp

低線量の放射線が生物へ与える影響を評価するために、放射線照射された時に、生物を構成する細胞でどのような応答がどのようなメカニズムで起こるのかを調べることは重要である。培養細胞を用いた実験では、細胞に低線量放射線をあらかじめ照射（事前照射）すると、その後の高線量放射線を照射した時に細胞に現れる影響が事前照射なしと比べて減少する放射線適応応答が報告されている[G. Olivieri, et al., 1984]。放射線適応応答は、事前照射の1時間後から誘導が始まり約20時間持続する。さらに、放射線適応応答を誘導する事前照射の最適線量が存在する。本研究では、これらの放射線適応応答の時間・線量依存性が現れるメカニズムを解明することを目指している。

従来研究より、放射線適応応答に関する細胞内シグナリングには、PKC α 、p38 MAPK、PLC δ のたんぱく質反応のポジティブフィードバックが含まれていることが明らかになりつつある。本研究では、このポジティブフィードバック回路によって、放射線適応応答の時間・線量依存性が現れると仮定し、数理モデルを用いて、ポジティブフィードバック回路のシステム生物学的な解析を行う。

PKC α 、p38 MAPK、PLC δ のポジティブフィードバック回路に着目した放射線適応応答の細胞内シグナリングモデルを図1に示す。 $x_1(t)$ 、 $x_2(t)$ 、 $x_3(t)$ は、PKC α 、p38 MAPK、PLC δ の活性度の時間変化を表す。このフィードバック回路への入力は、細胞に照射された線量 $u(t)$ である。フィードバック回路からの出力は、放射線への適応度 $y(t)$ とした。矢印は、影響を与える方向を表しており、影響の強さは、与える側の活性度に依存している。このモデルの入出力関係が、従来研究の実験で得られた放射線適応応答の時間・線量依存性に対応する。

モデルの動作式としては、図1を基に、たんぱく質の活性度を連続値で表した微分方程式モデルと、活性度をON/OFFの2値で表したブーリアンモデルを構築した。発表では、2つのモデルそれぞれについて、モデルの入出力関係と実験データを比較し、 $x_1(t)$ 、 $x_2(t)$ 、 $x_3(t)$ の振る舞いや各要素間の影響を調べた結果について報告する。

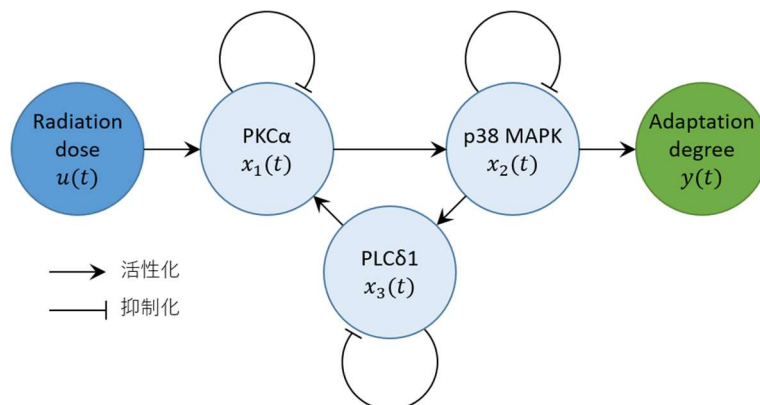


図1 放射線適応応答の細胞内シグナリングのネットワークモデル

コウモリの障害物回避飛行時におけるセンシング戦略 —シミュレーションと自律ロボットによる検証—

Bio-sonnar strategy of bats during obstacle avoidance flight -Investigation by a mathematical simulation and demonstration with autonomous mobile robot -

辻拓実^{*1}, 山田恭史¹, 大谷倅平¹, 松浦弘智¹, 伊藤賢太郎², 小林亮³, 小林耕太¹, 飛龍志津子^{1,4}
T. Tsuji^{*1}, Y. Yamada¹, K. Ohtani¹, H. Matsuura¹, K. Ito², R. Kobayashi³, K. Kobayashi¹ and S. Hiryu^{1,4}

¹同志社大, ²法政大, ³広島大, ⁴JSTさきがけ

¹Doshisha University, ²Hosei University, ³Hiroshima University, ⁴JST PREST

コウモリは、1 送信器（口、又は鼻）2 受信器（両耳）という簡素な機構によるソナーを用いて 3 次元での空間把握を行い(エコーロケーション)、障害物や周囲を飛行する他個体との衝突回避を実現させている。この際コウモリは、時間的に離散な空間把握を強いられるだけでなく、音の指向性（音による視野）によって、一度の超音波の放射で検知可能な空間も制限される。情報が制限されたセンシングによって、無限の変容を示す環境へ適応させるためには、センシングのタイミングや超音波の放射方向（音による視線方向）の制御が重要と考えられる。

当研究室はこれまでに、未知空間を飛行するコウモリが行う特徴的な行動パターンをヒントに障害物回避モデルを構築し、コウモリと同様の 1 送 2 受信器の超音波センシング機構を搭載した自律走行車を用いて実環境下での検証を行ってきた。具体的には、自律走行車は自身の移動先方向と最接近する障害物の方向へ交互にセンシング方向を切り替え、2 回のセンシングによる障害物群の位置情報を統合して回避を行う。その結果、コウモリ模倣アルゴリズムを従来のセンシングシステムに付加することで、回避性能が上がる事が明らかになった^[1]。そこでさらに、実機で用いた回避モデルをシミュレーション上で再現したところ、実機実験で見られる検知ミスや定位誤りを付加することで、コウモリの行動を模倣したセンシングがより優位に寄与することがわかった。本報告ではさらに、パルス放射タイミングや放射方向の選択機序の最適性について、シミュレーションを用いた検討を行う。また、コウモリが行う 3 次元空間でのセンシングの実態を理解すべく、これらの系のドローンへの応用展開も試みる。（本研究は 日本術振興会 科研費 JP16H06542（新学術領域）および JST さきがけ JPMJPR14D8 の助成を受け実施した）

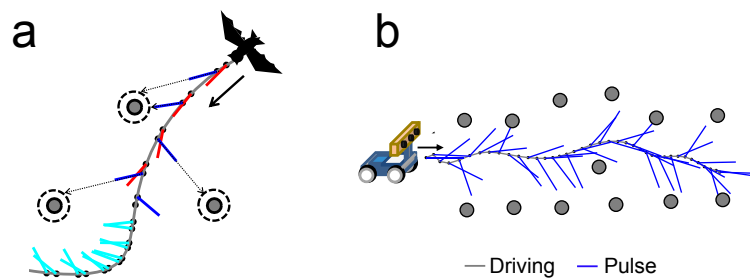


Fig.1 Top views of the moving trajectory and pulse directions of the bat (a) and vehicle embedded with double-pulse scanning system (b).

引用文献：[1] Yamada et. al., Biomimetic and Biohybrid Systems, Vol. 9222, pp. 135-144, July 2015.

微生物の代替代謝経路の利用に関する理論的考察 Theoretical and computational exploration of alternative metabolic pathways in a microbial community

中岡慎治^{1,2}

Shinji Nakaoka¹

¹JST さきがけ, ²東京大学生産技術研究所,

snakaoka@sat.t.u-tokyo.ac.jp

近年、細菌の遺伝子を読む技術の発展により、環境中（腸内や海洋など）に存在する細菌を同定できるようになってきた。ヒトの腸には、1000種類ともいわれるバクテリア（腸内細菌叢）が生存している。食生活の変化（幼児期の離乳や糖質制限など）や抗菌剤投与による外部摂動によって腸内細菌叢の種構成は大幅に変化し、腸内細菌叢の変容は、腸炎や皮膚炎、糖尿病や肥満、癌といった様々な疾患と関与していることが明らかになりつつある。一方、腸内細菌叢は個体差が大きく、乳児期における細菌種の定着の順番がアレルギー発症に大きく影響することが示唆されている。菌叢の種構成変化と疾患発症との関連は多くが不明である。腸内細菌叢は、細菌間もしくは環境（腸内の免疫系）と食物の代謝を通じた相互作用ネットワークを形成しており、ネットワークの変化と疾患の関連性を明らかにするのは重要である。

発表者は、公共データも含めて腸内細菌叢の時系列データを対象にした数理解析を実施している。本発表では、外部摂動によって種構成が変化する例（離乳による食習慣の変化と感染防止）を対象に、時系列データの解析とネットワーク解析を実施した結果を報告する。とりわけ、微生物菌叢の代謝ネットワークに着目し、複数の代替経路の存在が代謝ネットワークの性質にどのような影響をおよぼすのか、理論的考察を行う。

幹細胞の増殖と分化の数値モデリング

Mathematical modeling of stem cell growth and differentiation

西村康平¹, 加藤聖¹, 野津裕史², 中村健一², 長山雅晴³, 後藤典子⁴, 佐藤純⁵Kohei Nishimura¹, Satoru Kato¹, Hirofumi Notsu, Ken-Ichi Nakamura, Masaharu
Ngayama, Noriko Gotoh and Makoto Sato¹¹金沢大学 医学類, ²金沢大学大学院 理工研究域 数物科学系, ³北海道大学 電子科学研究所,
⁴金沢大学 がん進展制御研究所, ⁵金沢大学 新学術創成研究機構

nishiko-he-5071@stu.kanazawa-u.ac.jp, makotos@staff.kanazawa-u.ac.jp

幹細胞は対称分裂による自己複製を繰り返すことによって自身の数を増やすとともに、非対称分裂によって分化細胞を産む。幹細胞の対称分裂と非対称分裂を正確にコントロールすることが正常な組織の維持において極めて重要であると考えられている。また、このような幹細胞の分裂様式の制御においてニッチと呼ばれる微小環境が重要な役割を果たすと考えられている。しかし、幹細胞の分裂様式を制御する分子機構やニッチの性質については不明な点が多い。本研究では比較的良好に知られた幹細胞の性質をもとに、幹細胞の増殖と分化を表現することのできる数値モデルを提案する。

幹細胞の密度を S 、幹細胞から産み出される前駆細胞の密度を I とする。ニッチは多くの場合分泌性リガンドを産生し、その濃度によって幹細胞の分裂様式が制御される。リガンドは幹細胞やニッチによって産生されて拡散するため、リガンド濃度 L は反応拡散方程式に従って変化する。多くの幹細胞においてNumbの細胞内局在が幹細胞の分裂様式を決定することが知られている。Numbの濃度 n の時間変化はリガンドによって正に制御されるが、 L の値に応じて0から2まで変動することとした。細胞分裂による S の時間変化は $n=2$ の時、幹細胞 S が対称分裂によって2つの幹細胞に増殖し、前駆細胞 I の数は変化しない。 $n=1$ の時、幹細胞は非対称分裂によって1つの幹細胞と2つの前駆細胞に分裂し、 S の数は変化せず I の数のみ増える。本来は前駆細胞がさらに分裂して多くの分化細胞を産むのであるが、ここでは単純のために2つの前駆細胞が同時に生まれることとした。同様に、 $n=0$ の時、幹細胞の数は減少し、逆に前駆細胞が4つ産まれるとした。幹細胞と前駆細胞はどちらもニッチの周囲に局在し、ニッチを巡って競合していると考えられる。そのような細胞同士の相互排除および拡散による移動を考慮するために、非線形拡散による細胞移動を導入した(Murakawa and Togashi, *Journal of Theoretical Biology* 374, 1-12, 2015)。このような比較的シンプルな数値モデルによって、ニッチ、幹細胞、前駆細胞の挙動を定量的に議論することができる。

幹細胞の分裂様式を制御する分子機構やニッチの性質について、通常の生物学実験によって調べられる範囲には限りがある。ニッチや幹細胞自身によるリガンド産生、またニッチの空間分布や構造が幹細胞および前駆細胞の増殖にどのような影響を及ぼすか、数値計算によって調べた結果を報告する。

心肥大関連因子ネットワークの Feinberg 理論を用いた解析とその拡張

An Analysis of the Network Composed of Cardiac Hypertrophy Factors Using Feinberg's Theory and its Application

小松弘和^{1*}, 宇川将樹¹, 中島弘之¹, 伊藤昭夫
Hirokazu Komatsu^{1*}, Masaki Ugawa¹, Hiroyuki Nakajima¹ and Akio Ito

¹ 近畿大学 工学部

¹ Faculty of Engineering, Kindai University

1644830001k@hiro.kindai.ac.jp, 1633850035e@hiro.kindai.ac.jp,
nakajima@hiro.kindai.ac.jp, ito.akio.2015@gmail.com

化学反応における物質の濃度の時間変化を記述する常微分方程式は「反応速度方程式」と呼ばれる。その解は、振動的な振る舞いやカオス的な振る舞いをする場合もあるが、多くの場合、物質の時間変化が見かけ上は零になる「動的平衡状態」に対応する平衡点に収束する。

反応速度方程式の解が動的平衡状態に収束するか否かを解析する手法として、Feinberg らによって構築された化学反応ネットワーク理論がある [1][2]。この理論は、化学反応に参与する物質間の相互作用を記述するネットワークの構造と、反応速度方程式の代数的性質を基に、反応が動的平衡状態になることを保証する解析手法を与えている。これは Deficiency Zero Theorem (以下、DZT と略す) と呼ばれ、系の deficiency という量の値が零で、反応ネットワークが weakly reversible という性質を持てば、その反応速度方程式の解は正值の平衡点のひとつに収束することを保証する強力な定理である。しかし、DZT の条件を満たさない反応系に対して、動的平衡状態への収束性を保証する一般的な解析手法は発表者の知る限り与えられておらず、未解決の重要な課題である。

本研究では、DZT の条件の一つである weak reversibility を満たさない反応系を対象とし、系を DZT の適用可能な部分系に分解することによって、その反応速度方程式の解が平衡点に収束することを証明する解析手法を提案する。

まず、心肥大関連因子ネットワークを記述する 25 変数の反応速度方程式系 [3][4] を対象とし、weakly reversible な 2 つの部分系に分解して解析することにより、その解が非負値の平衡点に局所収束することを証明する。さらに、この解析手法を拡張することにより、weakly reversible でないより広いクラスの反応系に対して、反応速度方程式の解が非負値の平衡点に収束することを証明する。

参考文献

- [1] M. Feinberg, Lectures on chemical reaction networks, Math.Res.Cent.,U.Wisc.-Mad, <http://www.che.eng.ohio-state.edu/feinberg/LecturesOnReactionNetworks> (1979)
- [2] D. F. Anderson, Global asymptotic stability for a class of nonlinear chemical equations, SIAM J.Appl.Math., Vol.68, No.5, pp. 1464-1476 (2008)
- [3] A. Ito and K. Yamamoto, Mathematical approach to cardiac hypertrophy for spontaneously hypertensive rats, Adv. Math. Sci. Appl., Vol. 23, pp. 1-33 (2013)
- [4] 小松弘和, 伊藤昭夫, 中島弘之, 心肥大関連因子ネットワークを記述する常微分方程式の Feinberg 理論を用いた解析, 日本応用数理学会 2016 年度年会 (2016)

免疫記憶と寛容の数理モデル A mathematical model of immunological memory and tolerance

櫻井和弥^{*1}, 榎森与志喜¹,
Kazuya Sakurai^{*1}, Yoshiki Kashimori¹

¹電気通信大学大学院 情報理工学研究科 基盤理工学専攻

¹ Department of Engineering Science, Graduate School of Informatics and Engineering,
The University of Electro-Communications

s1633042@edu.cc.uec.ac.jp

免疫系の重要な機能は、自己に対して有害な外来抗原を見つけ攻撃し、沈静化した後に免疫記憶を形成することである。一方で、体内組織を構成する自己細胞に対しては攻撃しないことが重要である。この機構は免疫寛容と呼ばれている。免疫系は胸腺において外来抗原に対抗するための免疫細胞を教育しリンパ節へ供給する。この時に、自己抗原に対して強く反応しすぎるものは教育の段階で排除されるが低い確率で自己と反応してしまう免疫細胞が体内へ移動してしまう。自己抗原を攻撃する際には免疫寛容によって免疫細胞を不活性化させる。この免疫寛容については様々な機構が提案されていて、そのひとつに制御性T細胞が関与する機構があり、そこでは、制御性T細胞が免疫細胞の抗原への攻撃性をコントロールすることが知られている。しかしながら、制御性T細胞がどのように免疫寛容の形成・維持に関与しているのかについてはまだよくわかっていない。この問題を研究するため、本研究では免疫システムのセルオートマトンモデルを作成する。

我々は、以前、免疫系における自己・非自己識別の機構を説明する数理モデルを提案した^[1]。しかし、このモデルには制御性T細胞は含まれていなかった。本研究では、このモデルに制御性T細胞の機能を導入し、免疫寛容と記憶の機能を組み込んだモデルを作成した。このモデルでは免疫細胞や制御性T細胞の機能的ふるまいがchronicityという動的な変数によって変化する。また、サイトカインのような化学物質も細胞活動に対して“場”としての影響を与える。このモデルを用いて、免疫系の記憶と寛容機能が免疫細胞，制御性T細胞，サイトカインなどの免疫要素や自己抗原・外来抗原との動的な相互作用によってどのように形成・維持されるのかについて研究する。

参考文献

- [1] Kashimori et al. A quantitative measure for discriminating between self and non-self antigens in immune response. BioSystems 100, 231-237 (2010)

Mechanism of scaling law formation in retina vasculature - modeling and experiment

Osamu Iizuka¹, Shotaro Kawamura¹, Akiyoshi Uemura² and Takashi Miura³

¹*School of Medicine, Kyushu University, Japan*

²*Graduate School of Medicine, Nagoya City University, Japan*

³*Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan*

Retina blood vessel has been extensively studied as a model system of vascular pattern formation[1]. During retina vasculature development, astroglia meshwork is established first. Then, endothelial cells migrate on the astroglia cells to form network. Finally the vascular network undergo remodeling by blood flow. Previous studies suggested some scaling law exists in this pattern by box count measurement [2], but the relationship between pattern formation mechanism and scaling remain to be elucidated.

At first, we focus on size distribution of islands generated by astroglia. According to the biological observation, astrocyte meshwork is first generated around tightly packed Müller glia cells. We assume that Voronoi tessellation with exclusion volume, and obtained size distribution of meshwork by numerical simulation. We also obtained the shape astroglia meshwork by immunohistochemistry and compared the predicted and observed distributions.

Next we concentrate on size distribution of endothelial network. Endothelial network is generated by only partly using astroglia meshwork. When we count size and number of islands formed by endothelial meshwork, we found linear relationship on tail of log-log plot (large island region). Visualization of large islands revealed that the islands which shows scaling is mainly around large arteries. It is known that capillaries around large vasculature disappears because of high oxygen concentration and avascular zone is formed around arteries. We model this situation by assuming that the islands around the arteries as one-dimensional lattice of equal size, and capillaries disappear by a certain probability p . Then the size distribution should show linearity on log-linear plot. Re-examination of size distribution is consistent with this theoretical prediction.

Finally, we focus on diameter distribution of blood vessel segment. If we assume Murray's law [3] holds and arterial tree consist of repeated equal bifurcation, number and thickness of vessel segment obeys scaling law (after the branches bifurcate, the number of segment doubles while the diameter becomes $2^{-1/3}$). We experimentally measured the relationship in actual retina arteries and show that experimentally observed power is close to theoretical prediction (-3).

References

- [1] Ray F Gariano and Thomas W Gardner. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature*, 438(7070):960–966, December 2004.
- [2] F Family, B R Masters, and D E Platt. Fractal pattern formation in human retinal vessels. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 53(9):98–103, 1989.
- [3] C D Murray. The Physiological Principle of Minimum Work. I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12(3):207–214, March 1926.

細胞間力学的相互作用による異常細胞の排除 Elimination of abnormal cells through cell-cell mechanical interaction

李尚雨^{1*}, 森下喜弘¹
Sang-Woo Lee^{1*} and Yoshihiro Morishita¹

¹RIEKN QBiC 発生幾何研究ユニット

sangwoo.lee@riken.jp

異なる遺伝的背景を持つ細胞集団を混ぜると、片方が良く成長し集団内を占有し、もう片方が排除されるという現象が観察される。これは細胞競合と呼ばれ、細胞集団ごとに適応度の差があることを示している。関連分子の同定や高分解能イメージングによる細胞挙動の観察、力学状態の計測によって、この競合現象は細胞境界における化学シグナルの伝達を通じた細胞死の誘導だけでなく、排除過程における力学的な作用の重要性を示唆する報告が増えてきている。この力学的な細胞排除は、特定の生物種や組織・細胞によらず広く観察されることから、何らかの異常があった細胞を排除する共通の防御メカニズムとして働いている可能性が示唆される。本研究では、癌の初期フェーズを想定し（排除対象となる）異常細胞が少数生じた状況を考え、正常細胞と異常細胞の間の力学的相互作用のみによる排除可能性、およびその効率や効果的な方法を、増殖する細胞集団の力学シミュレーション（vertex dynamics model）によって調べた。正常細胞と異常細胞は、増殖率や力学パラメータの違いによって区別することとした。より具体的には、癌を組織内から全て排除するか、あるいはその成長率をゼロの状態（つまり異常細胞集団サイズが変わらない状態）に維持するか、が実現された場合を排除成功と定義し、その成功率が正常・異常細胞の増殖率や力学パラメータ、あるいは正常細胞と異常細胞の境界での（能動的な）力学状態の変化に対して、どう依存するかを明らかにした。また、シミュレーションの仮定や得られた結果の妥当性に関し、これまでに報告されている実験観察との対応を述べると共に、実験による検証可能性についても議論する。

膵島細胞の傍分泌メカニズム解明を目指した
膵 α および δ 細胞モデルの解析
Analysis of the alpha and delta cell models
to clarify the paracrine mechanism in pancreatic islet cells

伊藤亜以子^{*1}, 土居伸二²
Aiko Ito^{*1} and Shinji Doi²

^{1,2} 京都大学大学院工学研究科電気工学専攻

{¹ito@rotary., ²doi@} kuee.kyoto-u.ac.jp

現在, 自身で血糖値を調整できなくなる疾患である糖尿病にかかる人は年々増加している. これまで糖尿病の原因はインスリン分泌不足によるものだと考えられてきたが, 近年, グルカゴン分泌過多も糖尿病の要因になることが判明した. 膵臓は消化酵素を分泌する役割と, 血液中にホルモンを分泌する役割をもち, 後者の役割を担う細胞群は膵島と呼ばれる. 膵島は α 細胞と β 細胞, δ 細胞, PP細胞, ϵ 細胞の膵島細胞から構成される. α 細胞は血糖値を上げるグルカゴンを分泌し, β 細胞は血糖値を下げるインスリンを分泌する. δ 細胞はソマトスタチンを, PP細胞はポリペプチドを, ϵ 細胞はグレリンを分泌する. 膵島細胞は互いに分泌作用を抑制したり促進したりする傍分泌効果があり, グルカゴンは β 細胞や δ 細胞での分泌を促進し, インスリンは α 細胞の分泌を抑制する. ソマトスタチンやグレリンは α 細胞と β 細胞の分泌作用を抑制する. PP細胞で分泌される膵ポリペプチドは内分泌に関する作用はなく, 膵外分泌抑制作用や胆嚢収縮抑制作用, および食欲抑制作用をもち, 消化において生理的作用をもつと推測される. α 細胞と β 細胞は, どちらも活動電位を発生し, 活動電位が傍分泌作用において重要な役割を担っている. 本研究ではこれまで研究の進められてきた β 細胞ではなく, あまり研究の進められてこなかった α 細胞および δ 細胞に焦点を当てながら傍分泌効果について調べることを目指している.

グルカゴンおよびソマトスタチンの分泌メカニズムを探るため, それぞれ16変数および12変数の非線形常微分方程式で記述されるWattsモデル[1], Briantモデル[2]を用いてシミュレーションを行った. α 細胞モデルでは膜電位, 種々のゲート変数および細胞内 Ca^{2+} 濃度, 小胞体内 Ca^{2+} 濃度, LおよびN型 Ca^{2+} チャネルを取り囲む微小領域内 Ca^{2+} 濃度などのイオン濃度が変数として, δ 細胞モデルでは膜電位およびゲート変数が変数として含まれている. シミュレーションだけでなく, 分岐解析等を用いて, 本モデルのイオンコンダクタンスを変化させた場合のホルモンの分泌への影響を調べることでイオンの働きと分泌過程について検討を行った. 今後は, 個々の膵島細胞のホルモン分泌過程をより詳細に調べ, 種々の膵島細胞のモデルを組み合わせた膵島モデルを構築することで傍分泌作用を解明する予定である.

References

- [1] M. Watts, A. Sherman, Modeling the pancreatic α -cell: Dual mechanisms of glucose suppression of glucagon secretion, *Biophys. J.*, vol. 106, pp. 741–751, 2014.
- [2] L. J. B. Briant, Q. Zhang, E. Vergari, J. A. Kellard, B. Rodriguez, F. M. Ashcroft, P. Rorsman, Functional identification of islet cell types by electrophysiological fingerprinting, *J. R. Soc. Interface*, vol. 14, 2017.

イオン濃度を変数として含む
ヒト心房筋細胞モデルの分岐解析に関する検討
A study on bifurcation analysis of a human atrial cell model
containing ion concentration as variables

猪師陸太郎*¹, 土居伸二²
Rikutaro Inoshi*¹ and Shinji Doi²

^{1,2} 京都大学大学院工学研究科電気工学専攻

{¹inoshi@rotary., ²doi@}kuee.kyoto-u.ac.jp

心臓の拍動は細胞の電気活動によって電氣的に制御されている。細胞の電気活動を調べるためには、細胞膜に存在する種々の膜タンパク(イオンチャネル)によって引き起こされる電気化学現象を包括的に理解することが必要である。しかし、これらを生理学実験のみで調べることは困難であるため、細胞の電気活動を定式化した数理モデルを用いた解析が有効である。これまでに心筋細胞の活動電位を記述した数理モデルは多数提案されており、様々な変数が導入されている。近年ではイオン濃度を変数として含むモデルが提案されているが、濃度変数は他の変数と時間スケールが大きく異なるため解析を行う上で障害となるだけでなく、他の変数と同様に扱ってよいのかという、モデル化自体に対する疑問もある。そこで本研究では、これまであまり数理モデルを用いた解析が行われていないヒト心房筋細胞モデルを用いて濃度変数の扱いについて検討した。

本研究ではヒト心房筋細胞モデルとして21変数の非線形常微分方程式で記述される Courtmanche-Ramirez-Nattel(CRN)モデル[1]を用いる。本モデルは膜電位、ゲート変数および5つのイオン濃度を変数として含んでいる。濃度変数としては細胞内の Na^+ 濃度、 K^+ 濃度および Ca^{2+} 濃度と、筋小胞体 Ca^{2+} 取り込み領域内の Ca^{2+} 濃度および筋小胞体 Ca^{2+} 放出領域内の Ca^{2+} 濃度を考慮している。

分岐解析ソフトウェア AUTO を用いて刺激電流 I_{st} に関する分岐解析を行ったが、そのままでは解析できなかった。そこで濃度変数を静止状態の標準値に固定して分岐解析するとホップ分岐点とサドルノード分岐点を検出できたが平衡点の追跡に留まり、周期解の追跡は行えなかった。濃度変数を固定しないそのままでのモデルで AUTO による分岐解析が行えない原因として、AUTO に設定した各変数の値がシステムの平衡点を近似できていない可能性がある。そこで濃度変数の時間変化について調べるために、刺激電流 I_{st} を単一パルス刺激としてシミュレーションを行った結果、いずれの濃度変数も $1.0 \times 10^9(\text{ms})$ 経過しても変化し続けた。一方膜電位 V は 100ms 程度ではほぼ定常状態に達したことから、膜電位と濃度変数の時間変化スケールが大きく異なっていることが分かる。 I_{st} を周期パルス刺激とした場合は $1.0 \times 10^9(\text{ms})$ 経過した段階で単一刺激の場合よりも大きく変化し続けていた。 I_{st} を直流刺激とした場合は $2.6 \times 10^8(\text{ms})$ 程度で細胞質内 K^+ 濃度が 0 となりそれ以降計算が行えなくなった。このように長時間経過しても定常状態に達しないなど、濃度変数を含むモデルには種々の問題があると考えられる。

本研究ではイオン濃度を変数として含むヒト心房筋細胞モデルの解析を行った結果、濃度変数は時間変化が非常に遅く分岐解析を行う上で障害となっただけでなく、周期刺激下で定常値に達しないなど、多くの問題があることが分かった。今後の課題として、濃度変数を適切な値に固定して他のパラメタについても分岐解析を行うこと、他の心臓モデルを用いて濃度変数の扱いについて検討することが挙げられる。

References

- [1] M.Courtmanche, R.J.Ramirez and Nattel S, Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model, *Am.J.Physiol.*, Vol.275, pp.H301-H321, 1998

ガイダンス分子による脳の境界形成の数値モデリング Mathematical modeling of boundary formation by guidance molecules

加藤聖¹, 西村康平¹, 佐藤純²Satoru Kato¹, Kohei Nishimura¹ and Makoto Sato¹¹金沢大学 医学類, ²金沢大学 新学術創成研究機構

strangers.like.me@me.com, makotos@staff.kanazawa-u.ac.jp

脳は多くの機能領域から成る。これらの領域は脳の発生過程において形成され、明確な境界によって領域間の細胞移動を阻害する。その結果、特徴的な構造および機能を備えた脳領域が構築されるのである。このような領域間の境界形成において、細胞膜に局在し細胞接着を直接制御する分子が重要な役割を果たすと一般的に考えられている。一方、Slit や Netrin と言った拡散性のガイダンス分子はそれぞれ細胞の長距離間の反発や誘引を制御し、境界形成に関与するとは考えられていない。

我々の研究室ではショウジョウバエの脳の境界形成において、ガイダンス分子である Slit および Netrin が必須な役割を果たすことを見出している(未発表データ)。ハエの脳では2つの異なる神経細胞群がグリア細胞によって隔てられている。Slit はこれらグリア細胞において発現し、その受容体である Robo は周囲の神経細胞において発現する。逆に Netrin は神経細胞において発現し、その受容体である Frazzled (Fra) および Unc5 はグリアにおいて発現する。従って、神経細胞とグリア細胞は互いの位置を制御し合っていると考えられる。Slit, Robo, Netrin, Fra および Unc5 の変異体においては脳の境界が正常に形成されず、2つの神経細胞群が混じり合ってしまう。

これらの拡散性ガイダンス分子がどのように脳の境界形成を制御するのか想像することは困難である。しかし、我々は Slit と Netrin によって神経細胞とグリア細胞の相互作用を記述する単純な数値モデルによって脳の境界形成を説明できることを見出した。ここで Slit 濃度, Netrin 濃度, グリア細胞密度, 神経細胞密度をそれぞれ R, A, G, N とし、 R と A は反応拡散方程式に従って、 G と N は Keller-Segal モデルに従って定式化した。Slit は Robo と結合することによって常に反発性の作用を示す。一方、Netrin は反発性にも誘引性にも作用する。Fra と Unc5 はそれぞれ誘引性および反発性の受容体と言われているが、ハエの脳においては Fra と Unc5 の両者がグリアにおいて発現する。もし Netrin が常に誘引性もしくは常に反発性に働けば、神経細胞とグリアの間隔は正常に保たれず、境界は形成されないだろう。そこで我々は Netrin の作用がその濃度によって切り替わると考えた。Netrin 濃度が低い時は誘引性に働き、濃度が高い時は反発性に働くと仮定し、我々の数値モデルに導入すると、Slit と Netrin の組み合わせによって明確な境界形成を再現することができた。Netrin の濃度に応じた誘引・反発の切り換えは *in vitro* の培養系においても示されている。

Fra のほ乳類ホモログである DCC はもともと大腸がんが転移しやすくなるリスクファクターとして同定されたが、なぜ DCC の変異ががんの転移を誘発するのか全く説明がついていない。本研究の結果は DCC を含む Netrin シグナルが脳や大腸など様々な組織において境界形成を制御している可能性を示唆する。

Possibilities of the Differential Energy in Morphology

Hirotaka Kanazawa^{1,2}¹Kyoto Prefectural University of Medicine, department of medicine²International Institute for Advanced Studies

Abstract

本研究では形態 V の変化が持つ数学的性質を調べるために次のようなエネルギー量を導入する [1].

$$E_{bind} \stackrel{def}{=} \int_{\partial V} \alpha dS$$

$$E_{bend} \stackrel{def}{=} \int_{\partial V} \beta \kappa dS$$

ただし α, β はそれぞれ比例定数であり, κ は ∂V のガウス曲率を表す. このエネルギー量を用いて報告者は以前分岐のない管構造の性質をいくつか明らかにした [2] が, 本発表ではそれを発展させていくつかの形態形成が持つ数学的性質を考察する.

本多による研究 [3] は形態形成の大局的性質が有限の基本要素により構成されている可能性があることを示唆するものであるが, そのような大局的な性質と共に形態形成は有限な細胞の分裂や細胞間結合の再接続により生じるのであるから両者の間の関係がいかなるものかを考えなければならない.

本発表では特に上皮シートにおける変化 [4] [5] を上記において定義したエネルギー量を用いて考察することで, その形態変化における基本要素を考察する.

-
- [1] Amauri Libério de Lima, Lucas A. M. Müssnich, ..., Alan Barros de Oliveira, Soliton instability and fold formation in laterally compressed few-layer graphene, *Nanotechnology* 26(4), (2015)
 - [2] Hirotaka Kanazawa, Some mathematical considerations about a small intestine morphology in the human body, *RIMS Kokyuroku* (2017)
 - [3] Hisao Honda, Essence of Shape Formation of Animals, *Forma*, 27, S1 - S8 (2012)
 - [4] Mahim Misra Basile Audoly, ..., and Stanislav Y. Ahvartsman, Shape Transformations of Epithelial Shape Shells, *Biophysical Journal* 110, 1670-1678 (2016)
 - [5] Nebojsa Murisic and et al., From Discrete to Continuum Models of Three-Dimensional Deformations in Epithelial Sheets, *Biophysical Journal* 109(1) 154-163 (2015)
 - [6] Edouard Hannezo, Jacques Prost and Jean-Francois Joanny, Theory of epithelial sheet morphology in three dimensions, *PANS* 111(1), 27-32 (2014)
 - [7] Guillermo R. Lazaro, Ignacio Pagonabarraga, Aurora Hernadezkara Machado, Phaseeld theories for mathematical modeling of biological membranes, *Chemistry and Physics of Lipids* 185, 46 - 60 (2015)
 - [8] Thomas C. Hales, The Honeycomb Conjecture, *Discr. Comput. Geom.* 25, 1 - 22 (2002)

Auxin-PIN1相互制御による葉序パターンの空間的規則性の制御 Spatial regularity control of phyllotactic pattern formed by feedback dynamics between auxin and PIN1

藤田浩徳^{*1,2}, 川口正代司^{1,2}

Hironori Fujita^{*1,2} and Masayoshi Kawaguchi^{1,2}

¹基礎生物学研究所, ²総研大生命科学

hfujita@nibb.ac.jp, <http://www.nibb.ac.jp/miyakohp/index.html>

生物には空間的に規則性を有した周期パターンがしばしば見られる。その良く知られている例の一つは、植物で見られる葉序パターンである。葉序は葉の配置様式のことを意味し、その空間パターンは規則的な周期構造を示す。葉序パターンは、茎頂分裂組織において葉原基が周期的に分化することにより形成され、それら原基の間隔はほぼ一定に保たれており明確な空間的規則性を有している。葉原基形成過程において、オーキシシンとその輸送体 PIN1 が中心的役割を果たしていることが知られている。すなわち、葉原基の形成に先立ち、その形成予定場所に高濃度のオーキシシンの蓄積する一方、PIN1 はその中心に向かう様に細胞膜上に配向するのが観察されている。この様な実験観察結果から、葉原基の周期的パターン形成はオーキシシン濃度と PIN1 配向との間の正のフィードバックにより説明されてきた。また、この制御ダイナミクスに基づいた数理モデルにより様々な葉序パターンがうまく説明できることから、このモデルは広く受け入れられている^{1,2}。一方で、この数理モデルは非常に簡略化・抽象化されており、分子的な制御機構を理解する上では必ずしも適切とは言えない。その一つの重要な問題点は細胞外領域を考慮していない点である。そこで今回、モデルに細胞外領域を明示的に組み込むことにより、そのパターン形成への効果、特にその空間的規則性への効果を詳細に検証した。その結果、細胞外領域の導入はパターンの空間的規則性に破壊的な影響を及ぼすことが明らかとなった。発表では、空間的規則性の制御機構について議論を行ないたい。

REFERENCES

1. Smith RS, Guyomarc'h S, Mandel T, Reinhardt D, Kuhlemeier C, Prusinkiewicz P. (2006) A plausible model of phyllotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **103**, 1301-6.
2. Jönsson H, Heisler MG, Shapiro BE, Meyerowitz EM, Mjolsness E. (2006) An auxin-driven polarized transport model for phyllotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **103**, 1633-8.

木部道管パターンを生む数理モデルの解析 Mathematical model of pattern formation in Xylem vessel

津川暁¹, 小田祥久², 望月敦史¹

Satoru Tsugawa¹, Yoshihisa Oda² and Atsushi Mochizuki¹

¹理化学研究所望月理論生物学研究室, ²国立遺伝学研究所細胞空間制御研究室

satoru.tsugawa@riken.jp

植物内の道管組織が壁孔パターンを作ることはよく知られており、壁孔の存在により根や葉の水循環を可能にするため、壁孔のパターン形成過程は植物の生命にとって非常に重要な過程の一つである。道管を構成する木部細胞は厚い二次細胞壁を沈着することにより壁孔を形成するが、近年、その壁孔パターンを形成する分子動力的な仕組みが近年明らかになってきた(文献[1],[2])。これらの研究により、低分子量GTPaseであるROP11タンパク質の局所活性化が重要であることが特定され、細胞膜上でMIDD1とkinesin-13Aという2種類のたんぱく質がROP11タンパク質と結合しスポット状に蓄積することにより、局所的に微小管を壊していることが実験的に明らかになった。本研究では、スポット状のパターンが自己組織的に形成されることをヒントに、チューリングパターンとして知られる拡散不安定性を持つ反応拡散系の数理モデルを解析する。

我々は、ROP11タンパク質の活性化に必要であると考えられているリン酸化反応と脱リン酸化反応に着目し、リン酸化酵素ROPGEF4と脱リン酸化酵素ROPGAP3のタンパク質結合を仮定した基礎モデルを構築した。基礎モデルにおいてチューリング条件(チューリングパターンを生成しうる安定条件)を解析した結果、パターンを生成し得る12個の制御関係を抽出することができた。さらにモデル選択を進めるために、制御関係を特定する新たな実験を行った結果、ROPGEF4は二量体を形成している可能性を示唆する実験結果を得た。本発表では、ROPGEF4の二量化を考慮に入れた改良モデルについて、チューリング条件を用いたパラメータ探索結果を紹介し、実際にスポット状のパターンを生成しうることを示す。結果として、植物の壁孔パターンはチューリングパターンと捉えることができる点を議論したい。

[1] Y. Oda and H. Fukuda, Science, 337: 1333-1336, 2012.

[2] Y. Oda and H. Fukuda, Plant Cell, 25(11): 4439-4450, 2013.

上皮組織に折り畳み構造が形成されるメカニズムの数値的検討

Numerical study on mechanisms of folding structure formation on epithelial tissue

立尾樹^{*1}, 井上康博², 安達泰治²Itsuki Tateo¹, Yasuhiro Inoue² and Taiji Adachi²¹ 京都大学大学院工学研究科マイクロエンジニアリング専攻² 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

i.tateo@infront.kyoto-u.ac.jp

成虫原基は、完全変態する昆虫が幼虫期に有する、単層上皮組織からなる袋状の器官である。幼虫は、蛹化の際に成虫原基を体液で膨らませることで、角や肢などの外骨格形状を形成する。幼虫の小さな体内に、成虫の大きな外骨格形状を格納するため、成虫原基は極めて巧妙な折り畳み構造を持つ。驚くべきことに、この折り畳み構造は、外骨格形状の完成した形から折り畳まれて形成されるのではなく、平面状の組織から自律的に折り畳まれて形成される。展開されて初めて正しい三次元形状となる折り畳み構造が、折り畳まれたままどのように形成されるのかについては、未だ完全には明らかになっていない。本研究では、この自律的な折り畳み形成の力学的仕組みと、三次元形状と折り畳み構造の関係を明らかにすることを目的とし、3D バーテックスモデル [1] に基づく多細胞力学シミュレーションを用いた検討を行う。

成虫原基の発生過程では、細胞増殖により原基を構成する上皮細胞シートが成長し、細胞シートに面外変形が生じる。このような細胞シートの変形は、細胞増殖などの細胞活動のみならず、周囲に存在する組織からも力学的な影響を受ける。成虫原基の一つであるショウジョウバエ肢原基の頂端側には、囲芽膜と呼ばれる扁平上皮組織との接着があるため [2]、肢原基の成長に伴う上皮細胞シートの面外変形によって、囲芽膜にも面外変形が生じると考えられる。しかしながら、囲芽膜の面外変形は小さくなく、一方で、囲芽膜を構成する上皮細胞は扁平に伸展していることが観察されている。このため、囲芽膜には張力が作用し、肢原基には面外方向の変位を妨げる力が囲芽膜から作用すると考えられる。そこで、このような周囲組織からの変形に対する拘束に着目し、これが折り畳み構造の形成に与える影響について、多細胞力学シミュレーションを用いた検討を行った。その結果、細胞増殖で成長する上皮組織に、面外変形を妨げる力が作用することで、皺の間隔が短い折り畳み構造が生じることが示唆された。更に、シミュレーションから示唆された折り畳み形成メカニズムについて、力学的エネルギーの観点から考察し、原基の曲げのエネルギーと周囲組織の面外変位のエネルギーがトレードオフの関係にあり、これらの総和である全エネルギーが最小となるように折り畳みのモードが決定されることが示唆された。

本研究の一部は、科研費・新学術領域研究(15H05861)の助成を受けた。ここに記して謝意を表す。

参考文献

- [1] Okuda, S., Inoue, Y., Eiraku, M., Sasai, Y., and Adachi, T., “Reversible network reconnection model for simulating large deformation in dynamic tissue morphogenesis”, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol.12, No.4(2013), pp.627-644.
- [2] McClure, K. D., and Schubiger, G., “Developmental analysis and squamous morphogenesis of the peripodial epithelium in *Drosophila* imaginal discs.” *Development*, Vol.132, No.22(2005), pp.5033-5042.

捕食者回避のための被食者の群れ行動ネットワークの進化 Evolution of swarming behavior in preys by the avoidance of predators

三好星慧^{1*}, 泰中啓一², 一ノ瀬元喜¹

Shoei Miyoshi¹, Kei-ichi Tainaka², and Genki Ichinose³

¹静岡大学工学部数理システム工学科, ²静岡大学創造科学技術大学院
ichinose.genki@shizuoka.ac.jp

自然界において動物の群れ行動はさまざまな場面で観察できる。群れの形成の利点は、捕食されるリスクの軽減、採餌効率や繁殖成功率の上昇など様々な視点から説明することができる。本研究では、被食者にとっての群れの利益（捕食されるリスクの軽減）に焦点を当てる。Wood と Ackland は、個体ベースモデルを用いて、2次元空間上での被食者の行動を進化させた。その結果、捕食者の性質に依存して、2パターンの被食者の群れ（小さくまとまってゆっくり動くパターンとはやく動いて群れの形成崩壊を繰り返すパターン）が創発することを示し、さらにこれらが被食者にとって最適な行動になっていることを明らかにした [1]。一方で、Olson らは同様に2次元空間で被食者の行動を進化させたところ、群れができるかどうかは捕食者の攻撃の仕方に依ることを明らかにした [2]。しかしながら、文献 1 では被食者が捕食者から予め離れる方向に移動するようにパラメータ値が設定されており、その制約を外した上でも被食者の群れが創発するかは明らかではなかった。そこで本研究では、文献 1 をベースにして、二次元連続空間上で被食者の群れが一匹の捕食者から逃げる個体ベースモデルを構築した。進化シミュレーションによって被食者の行動を進化させたところ、広いパラメータ領域において、被食者が群れを形成して捕食者から回避する行動が進化した。またパラメータに依存して、自身を群れの中心に近づけて捕食リスクを減らすような小規模な利己的群れと、ある程度の間隔の広い大規模集団を形成し、捕食者の発見・回避を優先する群れの2パターンが創発した。

[1] Wood, A. J. and Ackland, G. J., 2007. Evolving the selfish herd: emergence of distinct aggregating strategies in an individual-based model, *Proc. R. Soc. B* **274**: 1637-1642.

[2] Olson, R. S., Knoester, D. B. and Adami, C., 2016. Evolution of swarming behavior is shaped by how predators attack, *Artif. Life* **22**: 299-318.

樹木様構造を用いた数理シミュレーション Numerical simulations with using tree-body structures

野々山朋信¹, 千葉聡²

Tomonobu Nonoyama¹, and Satoshi Chiba²

¹東北大学大学院生命科学研究科, ²CNEAS

x104tom@gmail.com

樹木の成長が示す形状は古くから研究の対象になってきた。また樹状構造が示す規則性や多様性の生成プロセスについて、多くの研究がなされてきた。だが樹木の形の多様性や組み合わせが、それらが示す生産性とどのような関係を持つかという点については、まだ未知の点が多い。本研究では、仮想空間上に樹木様の構造を構築し、樹木間の相互作用が及ぼす生産性への影響を議論する。本モデルは光を介して環境に対応する3次元構造を構築するものであり、構成するパラメータの異なる他個体に対しても空間中の光環境の差異によって相互作用を及ぼすものである。

本研究では、このモデルを用いて空間中に森林様の構造を生成し、それらの組み合わせや、相互作用する形態種の性質の差によって、どのような受光量の変化が起きるのか明らかにする。また、このような森林が世代交代によってどのような構造を示すのか、初期条件によってどのような変化が起きるのかについても議論する。

捕食者と被食者の空間分布様式と相互作用スケールの違いが 2種の個体群動態に与える影響

The effects of predator-prey spatial distribution pattern and difference between intra- and interspecific interaction scales on their population dynamics

永田隼平^{1*}, 山内淳¹

Junpei Nagata^{1*}, Atsushi Yamauchi¹

¹京都大学生態学研究センター

nagata@ecology.kyoto-u.ac.jp

生物の空間分布はランダム分布や集中分布など様々であり、空間分布は生物間相互作用に様々な影響を与えうる。例えば、種内競争においてはランダム分布よりも集中分布の方が競争が強くなるだろうし、2種間の競争においては同種との競争がより強くなるような分布をしていると2種は共存しやすくなるだろう。このような空間分布と生物間相互作用に関する研究は、格子モデルや反応拡散モデルなどの明示的に空間分布を導入した「空間モデル」を用いて多く研究されてきた。しかし、それらの結果は実際の野外の生物の空間分布と対応させる場合には様々な処理が必要であるし、その空間分布と相互作用との因果関係が明らかでない場合には考察に限界があるだろう。そこで、既知の確率密度関数に従う空間分布と相互作用との関係を研究する場合には、生物の空間分布を表す確率分布を統計的に導入した「セミ空間モデル」を用いると、集中度などのパラメータを容易に操作して解析・考察することができる。これまでのセミ空間モデルを用いた研究はほとんどが種間競争に関するものであるが、それと同様に重要な生物間相互作用として捕食がある。捕食において、捕食者と被食者の空間分布は遭遇率を変化させ、捕食者の存続可能性に影響を与えるだろう。空間分布が捕食者-被食者個体群動態に与える影響をセミ空間モデルを用いて明らかにすることが本研究の目的である。

本研究では、連続時間の1捕食者-1被食者系個体群動態を表す微分方程式に捕食者と被食者の空間分布を導入し、セミ空間モデルを構築した。被食者の各瞬間の個体数分布は、与えられた確率密度関数に従う確率分布に即座に収束すると仮定した。被食者はロジスティック成長すると仮定し、機能の反応はtype I, II, IVを考慮した。空間分布としては、2種が独立に分布する負の二項分布と2種が相関をもって分布する負の三項分布を用いたが、前者ではモデルの簡略化の過程で捕食者の空間分布は一様分布となる。また、実際の生物間相互作用においては被食者の種内競争のスケールと捕食のスケールが異なる場合があるだろうから、種内競争スケールに対する捕食スケールの比率(捕食/競争スケール比)を導入した。構築したセミ空間モデルの定常状態を求め、安定性や密度への空間分布の影響を考察する。

安定性解析の結果から、空間分布の相関の有無や機能の反応にかかわらず、2種の共存条件として、捕食/競争スケール比が適度に大きい必要があることが明らかとなった。また、分布に相関がある場合には、分布に相関がない場合よりも集中度の影響を受けにくく、共存しやすいことが分かった。さらに、分布に相関がない場合には、被食者の集中度が低くランダム分布に近いと2種は共存しやすいことが示された。上記から、空間に分布している被食者を捕食者が取りこぼしなく捕食可能であればあるほど、2種は共存しやすいと考えられる。

穀物の種子生産体系を考慮した種子伝播性病害の疫学モデル Epidemic model of seed-born disease on the network of crop seed production and distribution

鈴木清樹^{1*}, 八島健太², 佐々木顕²

Sayaki U Suzuki¹, Kenta Yashima² and Akira Sasaki²

¹農研機構中央農業総合研究センター病害領域, ²総合研究大学院大学先導研
Center region Agricultural Research Center (CARC/NARO), Graduate University for Advanced
Studies (SOKENDAI Hayama)

sayaki@affrc.go.jp

作物栽培は食用となる農産物だけでなく、その元となる種苗の生産も行う必要があり、我が国においては、イネ、ムギ、ダイズといった主要作物に対する主要農作物種子法(種子法)に基づいて、都道府県ごとに種子の生産、管理する体制が整っていた。しかしながら、今年度に本種子法の廃止が決定したことで、海外産や県外産の種子の流入など、今後の種子市場に変化が現れる可能性がある。そこで、従来の種子生産体系が有する種子伝播性病害に対する堅牢性の評価や、実践的な農業上の諸問題を盛り込んだ疫学モデルを提案する。

従来の穀物の種子生産体系は、①原原種圃→②原種圃→③採種圃→④一般圃という4段階の階層性を有している。この種子生産の流れは、上流から下流への一方向のみのツリー状ネットワークを成しており、種子の移動に関してループ構造は原則起こり得ない。このような理想的なツリー構造は、遺伝的に品種系統を維持できるだけでなく、種子伝播性病害の根絶にも寄与すると思われる。しかしながら、実際はイネいもち病に代表される種子伝播性病害が収束されることはなく、生活環のどこでループ構造が存在しているのが現状である。まず、原種圃→採種圃→一般圃の3パッチを想定したモデルを定式化し、その基本再生算数(R_0)の定義から種子伝播性病害が維持される条件を導出した結果、種子伝播性病害は各階層の圃場間における水平伝播がない場合、全く感染種子の数を維持できなかった。さらに、茨城県を例に、種子生産体系の実態を詳しく調査したところ、1) 県内数カ所にある種苗センターが採種圃レベルでの種子の生産と集配を行なっている、2) 主要品種以外のマイナー品種は県内1箇所もしくは県外産の種子が流通している、さらに3) 主要品種は一次配布によって各種苗センターの地域ごとに種子が分配されるが、二次配布によって全県レベルで種子の移動する経路が存在する、など単純な流通網がツリー構造でない実態が明らかになった。そこで、各階層と種苗センターの種子貯蔵庫を管理単位とした遷移行列の定式化についても報告する。

このような人為的な種子の移動が作物病害の疫学動態に与える影響を評価する試みは、今まで具体的に検証されてこなかった問題であり、今後はより具体的な実データの収集や近似についての手法についても検討を行う。

Food-web complexity is stabilizing in the presence of habitat complexity

Akihiko Mougi¹ and Michio Kondoh*²

¹*Faculty of Life and Environmental Science, Shimane University, Japan*

²*Faculty of Science and Technology, Ryukoku University, Japan*

mkondoh@rins.ryukoku.ac.jp, http://www.est.ryukoku.ac.jp/est/kondoh/index_E.html

What allows diverse species coexisting in nature has been a central question in ecology, ever since the theoretical prediction that a community with more species or interactions should be inherently less stable. Studies have consistently demonstrated that spatial complexity and heterogeneity, a general feature of natural ecosystems, promote species coexistence. Nevertheless, most previous studies were of relatively simple systems and the question of what, if any, contribution spatial structure has to the maintenance of complex food webs has been unexplored. Here, using a meta-community model of food webs, we show that the two different kinds of ecological complexity, meta-community complexity and food-web complexity, can interactively stabilize multi-species population dynamics. Meta-community complexity, measured by the number of local food webs and their connectedness, stabilizes as the spatial heterogeneity and resultant inter-food web immigration between local populations elicits a self-regulating, negative-feedback mechanism. This stabilizing force is stronger when the food web is more complex. More importantly, the meta-community complexity can reverse the otherwise negative relationship between food-web complexity and stability into a positive one. These findings imply that the stabilizing role of meta-community complexity should be more critical in real, complex food webs in nature than expected from theory based on simpler systems.

Reference

A. Mougi and M. Kondoh (2016) Food-web complexity, meta-community complexity and community stability. *Scientific Reports* **6**: 24478. DOI: 10.1038/srep24478

状態空間モデルを用いたエゾシカ個体数のベイズ推定と予測 Bayesian estimation and prediction of sika deer population using state-space models

木村友朗*, 中村和幸

Tomoro Kimura*, Kazuyuki Nakamura

明治大学大学院先端数理科学研究科

cs171009@meiji.ac.jp

近年、シカ個体数の増加が各地で報告されている。シカの個体数が増加することは植生や生態系に影響を与えるだけでなく、シカ自身の栄養状態にも悪影響を及ぼす。各自治体で狩猟等による人工的な個体数調整が行われているが、具体的な調整量の決定や調整結果の評価等を行うには具体的な個体数変動を調べる必要がある。しかし、個体数変動は直接的には計測不能であるため、糞量や目撃数等の観測データから推定するしかない。推定のためのモデルは多くあるが、多くの統計モデルに共通する問題点として、観測していないシカの密度を推定対象とできないこと、観測誤差と生態的過程で起こる誤差を分離できないこと、モデルのパラメータに不確実性を考慮できないことが挙げられる (Iijima et al. 2016)。こういった問題点を解決することができるとして注目されているのが状態空間モデルである。状態空間モデルを用いた研究としてはTrenkel et al. (2000)や、Yamamura et al. (2008)、Iijima et al. (2013)などが存在する。こういったモデルにおけるそれぞれの推定精度や予測精度、データを得るためのコストなどを比較し、多面的にモデルの特性を評価していきたい。

本研究はその途中経過として、Yamamura et al. (2008)によるモデルについてMCMCによるシミュレーションを行い、1993年から2005年までのエゾシカ個体数の推定と、2005年時点から見た2006年から2015年までの予測を行なった。パーセンタイル点を用いてその結果を可視化し、2015年時点から見た推定結果と比較することで、モデルの精度についての議論を行った。

海藻群落回復の為の人的操作において適したスケールの模索

青田智来^{1*}, 千葉聡²

¹東北大学生命科学研究科, ²東北大学東北アジア研究センター

海藻群落の減少とそれに伴いサンゴモ類の平原が広がる状態を磯焼けと呼ばれている。海藻群落は海洋生態系の生物多様性に大きく貢献しており、よって生態学的観点、あるいは漁業的観点からも海藻群落の被度面積を保つ取り組みが重要になると考えられる。サンゴモ平原の維持にはウニの存在が寄与していると考えられており、これまでもウニ個体群の密度を下げる取り組みが各地で行われている。しかしウニ個体群密度をただ減少しただけでは問題が解決しない事例も存在し、この場合人的操作によりウニの密度を十分に低下させる事が出来なかったのか、あるいはウニ個体群自身以外にウニの密度維持機構が存在するのか等が考えられる。本研究では数理モデルを用いてサンゴモ平原が持つ維持機構と群落回復の為に取りうる人的操作の効果について考える。

一部の地域への不妊虫放飼は有効か？

Are releases of sterile insects to some areas effective for regional pest eradication?

池川雄亮

Yusuke Ikegawa

¹琉球産経株式会社

y.ikegawa224@gmail.com

不妊虫放飼法 (Sterile Insect Technique; SIT)は、人工的に大量増殖・不妊化した妊性をもたない害虫（以下、不妊虫）を、定期的に野外に大量に放飼することで、野外の害虫（以下、野生虫）の正常な交尾を妨げて、野生虫の増殖を阻害し、最終的に根絶に至らしめる防除法である。SIT を用いた野生虫の根絶防除事業では、根絶対象地域が広すぎる場合に、不妊虫を放飼するエリア（以下、放飼区）を対象地域の一部に限定することがある。これは、不妊虫の生産頭数が限定されている場合に、不妊虫を対象地域全体に薄く放飼すると、全ての生息地で不妊虫の効果が小さくなり、防除が進まないと考えられるためである。そこで、集中的な不妊虫放飼によって、まず一部の放飼区の野生虫を根絶し、そのような根絶達成エリアを次々に増やしていくことで、地域全体の根絶達成をめざす方針が取られることがある。しかし、放飼区を空間的に限定する場合、隣接する非放飼区からの野生虫の移入が、根絶を妨げる可能性がある。本研究では、一次元上に配置された複数の生息地間を移動分散する野生オス、野生メス、不妊オスの3者からなる個体ベースモデルを用いて、一部の地域への不妊虫放飼を通じた根絶エリアの拡大による野生虫の大域的な根絶が可能かどうかを、コンピュータシミュレーションで調べた。不妊虫は、 N 個ある生息地のうち、一番左端の生息地（以下、根絶対象エリア）とその右隣の N' 個の生息地（以下、バッファエリア）に、一定時間ごとに一定頭数放飼されると仮定した。根絶対象エリアで野生虫の個体数が0になったとき、根絶を達成したと認識し、次の放飼からの根絶対象エリアとバッファエリアを1つずつ右にずらす。これを繰り返し、最終的にすべての生息地で野生虫の根絶達成を目指した。その結果、雌雄間及び野生オス-不妊オス間での分散率の差が、野生虫の大域的な根絶の成否に強く影響していることが示された。特に、野生オスの分散率が、野生メスよりも小さく、不妊オスよりも大きい場合、根絶達成エリアへの野生虫の侵入・再定着が頻発するために、根絶が非常に難しいことがわかった。一方、バッファエリアの数 (N')を増加させることで非放飼区からの野生虫の侵入を緩和し、根絶達成エリアへの野生虫の侵入・再定着を抑制することが可能であることも示された。

On the front motion of a diffusive epidemic model with free boundary

Yoichi Enatsu^{1,*}, Emiko Ishiwata¹ and Takeo Ushijima²

¹*Department of Applied Mathematics, Faculty of Science Division I, Tokyo University of Science, Japan*

²*Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science, Japan*

yenatsu@rs.tus.ac.jp

Free boundary problems are recently used to model phenomena of biological invasion for species such as migration into a new habitat (see, e.g., Du & Lin (2010) and references therein). These ideas are also applied to epidemic models. For example, Kim et al. (2013) proposed an SIR epidemic model with free boundary to investigate the front motion of infected individuals spreading into a region where disease is not prevalent. In this presentation, we consider a simple diffusive epidemic model. Hosono & Ilyas (1995) and Källen (1984) proved the existence of traveling wave solutions of the model. We extend the results in Källen (1984) to the model with free boundary, namely we prove the existence of a semi wave solution. For free boundary problems, solutions propagating with the same profile and the same speed are called semi wave solutions in some literatures, e.g., Du & Lou (2015) and Kawai & Yamada (2016). We numerically observe the semi wave and the front motion of this model with free boundary.

Mosquito model for Wolbachia infection with hatching delays

Yoichi Enatsu^{1,*}, Masatoshi Kanamori¹ and Emiko Ishiwata¹

¹*Department of Applied Mathematics, Tokyo University of Science, Japan*

yenatsu@rs.tus.ac.jp

Zika virus is a mosquito-borne flavivirus transmitted by *Aedes aegypti* mosquitoes, giving rise to global disease outbreak. Recently, it has been experimentally observed that symbiotic bacteria called Wolbachia pipientis inside mosquitoes can prevent transmission of Zika virus. Motivated by these experiments, Wolbachia-infected mosquitoes are released in Medellin, Colombia and it is reported that they reduce vector competence for Zika virus (see Aliota et al. [1]). Wolbachia is considered to have a key role to establish control strategies against Zika virus.

In order to study dynamical behavior of the population of the mosquitoes, Xue et al. [2] formulated a system of ordinary differential equations and investigated stability of three equilibria; a disease-free equilibrium, a complete infection equilibrium and an endemic equilibrium. However, for their model, it is assumed that the mosquitoes in egg stage become aquatic instantly after hatching. In this presentation, we propose a system of delay differential equations to investigate the effect of a time lag from the egg stage to the aquatic stage. We also establish sufficient conditions under which each of the three equilibria is locally asymptotically stable.

References

- [1] M.T. Aliota, S.A. Peinado, I.D. Velez and J.E. Osori, The *w*Mel strain of *Wolbachia* reduces transmission of Zika virus by *Aedes aegypti*, Scientific Reports **6** (2016) Article number: 28792.
- [2] L. Xue, C.A. Manore, P. Thongsripong and M. Hyman, Two-sex mosquito model for the persistence of Wolbachia, J. Biol. Dyn. **11** (2017) 216-237.

Insights from Fisher's geometric model on the possibility of speciation under different environmental scenarios

Ryo Yamaguchi^{1*} and Sarah P. Otto²

¹*Department of Biological Sciences, Tokyo Metropolitan University, Japan,*

²*Department of Zoology, University of British Columbia, Canada*

ryamaguchi@tmu.ac.jp

Speciation often occurs as a result of ecologically-based divergent natural selection. Under this process, natural selection acts in contrasting directions between environments and finally results in reproductive isolation. Alternatively, under mutation-order speciation, populations diverge as populations accumulate different mutations under similar selection pressures. There is growing evidence in support of both ecological speciation and mutation-order speciation in nature, but how different environmental scenarios affect the rate of species formation remains underexplored.

Our current study uses “Fisher's geometric model”, which derives predictions about the fitness effects of mutations using a simple model of optimizing selection on multiple traits, to explore speciation in the face of environmental change. We find that genetic incompatibilities are likely to accumulate in isolated populations adapting to different environments, as expected. In addition, incompatibilities arise even in populations facing similar environments, particularly when the environment changes rapidly and favors the accumulation of large-effect mutations. We also show that our model can generate many of the major findings of speciation studies, including F1 or F2 fitness reduction, heterosis and beneficial introgressions etc. In light of these results, we discuss how the quality of reproductive isolation is affected by the manner in which populations diverge.

重金属の複合影響 - 見る物が違えば影響も違う Combined effect of metal toxicity - nonlinear effect depends on what we see

加茂将史^{1*}, 横溝裕行²
Masashi Kamo^{1*}, Hiroyuki Yokomizo²

¹産業技術総合研究所・安全科学研究部門, ²国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター

masashi-kamo@aist.go.jp

1. はじめに

化学物質のリスク評価は、これまで物質ごとに評価・管理がなされてきた。一方で、幾つかの物質に同時に曝露された場合リスクはどうか、ということにも長らく関心が持たれており、近年化学物質の複合影響に対する関心が急速に高まりつつある。

2. 複合影響の概要

複合影響は、複数の薬剤の総合的な薬効を知るために薬学の分野で始まった。最も頻繁に引用される Loewe and Muischnek (1926)で、彼らは、複合影響は薬量の足し算で理解しようとした。二つの薬剤AとBがあるとして、x%の影響をもたらす濃度をECx(A)、ECx(B)とする。今、それぞれの薬量が[A]、[B]あるとして、

$$1=[A]/ECx(A)+[B]/ECx(B)$$

が満たされると、薬効は同じであると考えるのである。これはLoeweの加算性と呼ばれており、化学物質の影響評価でもこの考え方が用いられている。

Loeweの加算性は毒性メカニズムが「同じ」もしくは「似ている」物質では成り立つと一般には考えられている。一方、複合影響試験では、Loeweの加算性からずれている結果も多く報告されており、その場合、有害性メカニズムが異なる、または化学物質の間で複雑な相互作用が生じており複合影響を理解することは難しいと考えることが多い。しかしながら、有害性メカニズムが似ているというのはどういう状態を表し、複雑な相互作用とは何か、についてほとんど議論されておらず、加算性が成り立つ（成り立たない）条件とは何かについてほとんど調べられていない。本研究では、金属を例にした簡単なモデルを用いて、加算性が成り立つ条件について検討を行った。

3. 金属の影響

金属は水質によって有害性が変わるためリスク評価が難しい物質とされてきた。近年、利用可能量という概念が導入されて有害性が精度高く予測可能となり、新たな評価手法の開発が急速に進んでいる。金属は水中では、様々な存在形態（イオン状態、溶存有機物との錯体）を取る事が知られている。生物にとって有害性を発揮するのはイオン状態にあるものと考えられており、これが利用可能量と呼ばれる。利用可能量を推定するプロセスはスペシエーションと呼ばれている。評価は、スペシエーションにより水中にある全量から利用可能量を推定、その量から生物へ吸着する量を推定、吸着量から有害性を推定することでなされる。これらは個別に計算されることが多いが、本研究では、一連の過程としてモデル化を行った。

4 結果

加算性が成り立つかどうかはどの濃度（全量 vs 利用可能量）を見るかで変わることがわかった。例え、利用可能量で加算性が成り立つとしても全量ではほとんどの場合成り立たないことも明らかとなった。これまで金属の複合影響では加算性が成り立たず、金属の有害性メカニズムは異なるとする報告は多数あるが、それらが金属全量に基づいて議論しているのであれば、解釈が全く間違っているかも知れない。

参考文献 : Loewe and Muischnek. "Effect of combinations: mathematical basis of the problem" Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326, 1926

細胞性粘菌の協力をもたらす二つの進化ゲーム

Evolution of cooperation with the multi-game dynamics in the social amoeba

柴崎祥太*, 嶋田正和

Shota Shibasaki* and Masakazu Shimada

東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 広域システム科学系

shibasaki.sh@gmail.com

自らの利益を犠牲にする代わり、他個体に利益を与えるような協力行動は生物に広く見られる。しかし、協力行動を行わない裏切り者の侵入に対して、協力の進化は脆弱であると考えられている。それにもかかわらず、なぜさまざまな生物で協力行動が見られるのかという問題は、生物学において重要なテーマの一つである。

この問題は、進化ゲーム理論を中心に多くの研究がなされてきた。ほとんどの研究は、ある一つの協力行動の進化に注目しているが、生物は一つの協力行動のみを示すわけではない。例えば、細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* は子実体形成とマクロシスト形成という二つの協力行動を示すことが知られている。子実体形成では、cAMP に反応して集合した細胞が多細胞体である子実体を形成する。全体の約 80% の細胞が孢子細胞に分化して次世代の個体を生産する代わりに、残りの細胞は柄細胞へと分化して死亡する [5]。一方、マクロシスト形成では、まず一部の細胞が配偶子へと分化し、異性の配偶子と融合して接合子を形成する。その後、接合子は cAMP を分泌することで周囲の細胞を集合させ、共食いを行ってエネルギーを得て、マクロシストへと成熟していく [3]。つまり、協力行動の受益者／行為者はそれぞれ、孢子細胞／柄細胞、あるいは接合子／その他の細胞に対応する。さらに、子実体形成とマクロシスト形成のどちらにも裏切り者と呼べる変異株が存在することが知られている [1, 4]。

我々は、子実体形成とマクロシスト形成をそれぞれ囚人のジレンマゲームで近似し、それぞれのゲームにおける協力行動の進化動態を調べた。このように、複数のゲームでの動態を同時に扱う分野はマルチゲームダイナミクスと呼ばれる [2]。まず、性別の存在を無視した場合、戦略は三種類（常に協力する、子実体形成で裏切る、マクロシスト形成で裏切る）を考えれば十分であった。これら三つの戦略を解析したところ、ある条件下でジャンケンゲーム（三すくみ）の構造になることが明らかになった。また、性別の存在を考慮した場合も、ジャンケンゲームに類似したゲームの構造になることが確認できた。しかし、この場合は少なくとも六種類の戦略について考えることになり、数理的に解析することが困難である。そこで、上記の結果をもとにエージェントベースモデルを用いたシミュレーションを実施した。その結果、協力行動が循環的に復活することが観察された。

参考文献

- [1] O. M. Gilbert, K. R. Foster, N. J. Mehdiabadi, J. E. Strassmann, and D. C. Queller. High relatedness maintains multicellular cooperation in a social amoeba by controlling cheater mutants. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 104(21):8913–8917, may 2007.
- [2] K. Hashimoto. Unpredictability induced by unfocused games in evolutionary game dynamics. *J. Theor. Biol.*, 241(3):669–675, 2006.
- [3] D. H. O’Day and A. Keszei. Signalling and sex in the social amoebozoans. *Biol. Rev.*, 87(2):313–329, 2012.
- [4] H. Shimizu, T. Morio, H. D. Shimizu, and H. Urushihara. A mutation in the cAMP signaling pathway affects sexual development of *Dictyostelium discoideum*. *Dev. Growth Differ.*, 39(2):227–234, 1997.
- [5] J. E. Strassmann and D. C. Queller. Evolution of cooperation and control of cheating in a social microbe. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 108(Supplement_2):10855–10862, jun 2011.

個体群モデルにおける適応と非適応の進化 Evolution of adaptive and non-adaptive in population models

鈴木崇規^{*1}, 千葉聡^{1,2}

Takanori Suzuki¹ and Satoshi Chiba^{1,2}

¹東北大学大学院生命科学研究科, ²東北大学東北アジア研究センター

takanori.suzuki.p3@dc.tohoku.ac.jp

適応放散とは生態的な表現型の分化を伴った多様化のプロセスであり、これらの分化を伴わないものを非適応放散と言う。現在、多くの生物集団において適応放散、非適応放散の例が観察されているが、これらがどのような要因によって引き起こされるかはよく分かっていない。

古典的な理論においては生物集団は進化の初期において非適応的であり、徐々に適応していくとされたが、メタ解析は明確な方向性が存在しないことを示している [1]。これは適応、非適応を決定する要因が必ずしも時間ではなく、環境や系統固有のパラメータであることを示唆しているように思われる。

そこで今回我々は個体ベースの集団モデルを作成し、適応と非適応をもたらす要因を調べた。各個体は地理的な障壁のない島状の環境に存在し、生殖と適応に関わるそれぞれ別の遺伝子群を持つとした。環境中にはランダムにニッチが分布し、個体の生存率は他個体との相対的な適応具合で決定されるとした。

これらのシミュレーションの結果、適応放散と非適応放散は共通のフレームからパラメータの違いによって生じることが明らかになった。

[1] Schluter, Dolph. The ecology of adaptive radiation. OUP Oxford, 2000.

精細管における wavetrain パターン形成のモデリング modeling of wavetrain pattern formation in seminiferous tubule

河村真理^{*1}, 杉原圭², 三浦岳²
Mari Kawamura¹, Kei Sugihara² and Takashi Miura²

¹ 九州大学医学部医学科, ² 九州大学大学院医学研究院

1md15036e@s.kyushu-u.ac.jp

精細管では、精子が周期的に分化を繰り返すことで wavetrain パターンを形成している。精細管とは精巣の中にある細い曲がりくねった管状の構造である。精細管では複数のステージを介した幹細胞から精子への分化が起こり、ステージの分布は wavetrain のパターンになっている。薬剤投与によってこのパターンを一度消したとしても再び wavetrain パターンが現れることから、自発的パターン形成が起こっていることが示唆される。分子回路としては RA(レチノイン酸) の関与が知られている。[1]

幹細胞から精子への分化パターンを再現するためのモデルを作った。チューリング系と2変数の調和振動子を組み合わせた、4変数の反応拡散系のモデルでは wavetrain パターンが再現できた。

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} u_1 \\ v_1 \\ u_2 \\ v_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.6 & -1 & 0.1 & \\ 1.5 & -2 & & \\ & & 0 & -0.1 \\ & & 0.1 & 0.1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ v_1 \\ u_2 \\ v_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} d_u & 0 & & \\ 0 & d_v & & \\ & & 0 & 0 \\ & & 0 & 0 \end{pmatrix} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \begin{pmatrix} u_1 \\ v_1 \\ u_2 \\ v_2 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} u_1^3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (1)$$

また、Swift-Hohenberg 方程式に feedback を加えたモデルでも wavetrain パターンを再現できた。

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} u &= -u - 2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} u - \frac{\partial^4}{\partial x^4} u + ru + v - u^3 \\ \frac{\partial}{\partial t} v &= -u \end{cases} \quad (2)$$

これらのモデルに対して線形安定性解析を行った。モデル(1)では実部が最大になる固有値には虚部が無いものの、3次項の効果により wavetrain パターンが見られた。モデル(2)について実部が最大になる固有値ではその波数で虚部が存在している。3次項を加えると片方の進行方向の波が強くなる理由を理解するため現在、弱非線形解析を行っている。

References

- [1] Michael D. Griswold. Spermatogenesis: The Commitment to Meiosis. *Physiological Reviews*, 96(1):1-17, 2016.

男性の家事育児の協力意欲による結婚意思決定モデル

森田麻暖

奈良女子大学大学院人間文化研究科

morita-manon1335@ics.nara-wu.ac.jp

日本人の未婚率は年々上昇しており、国では対策が求められている。本研究では、男性の家事育児の協力意欲による男女の結婚意思決定をモデル化し、結婚意思決定への影響、結婚する割合が上昇する条件を調べた。

男性の結婚の効用関数を男性の家事育児の協力意欲が大きいほど減り、女性の結婚の効用関数を協力意欲が大きいほど増えるものとする。男性の家事育児の協力意欲を x とし、男性の結婚したときの効用関数、女性の結婚したときの効用関数を下式のように定める。

$$U_M(x) = a_M - b_M x \quad (1a)$$

$$U_F(x) = a_F + b_F x \quad (1b)$$

男性は結婚したときの効用関数 $U_M(x)$ が 0 以上のとき、女性は男性の協力意欲が男性に求める協力意欲以上のとき結婚しようとする。男女両方の条件を満たすとき結婚が成立する。結婚しないときの効用関数は男女ともに 0 になるとする。男性の戦略を家事育児の協力意欲、女性の戦略を男性に求める協力意欲とし、男性の戦略を x ($-1 \leq x \leq 1$)、女性の戦略を c ($-1 \leq c \leq 1$) とする。

男女の戦略のナッシュ均衡で結婚が生じるのは、男性の戦略 x が男女の結婚の効用関数 $U_M(x)$, $U_F(x)$ をともに正とする範囲で、男女の戦略 x, c が等しくなるときである。個人によって効用関数が変わる場合、結婚する割合は、結婚の効用 a_M, a_F を大きくしたときに、男性の場合すべての範囲でゆっくりと増加し、女性の場合効用が大きい範囲で急激に増加した。このことから、女性は効用が大きい人を対象にした対策、男性は効用に関わらず対策を行うことが結婚する割合を増加させるのに効果的であると考えられる。

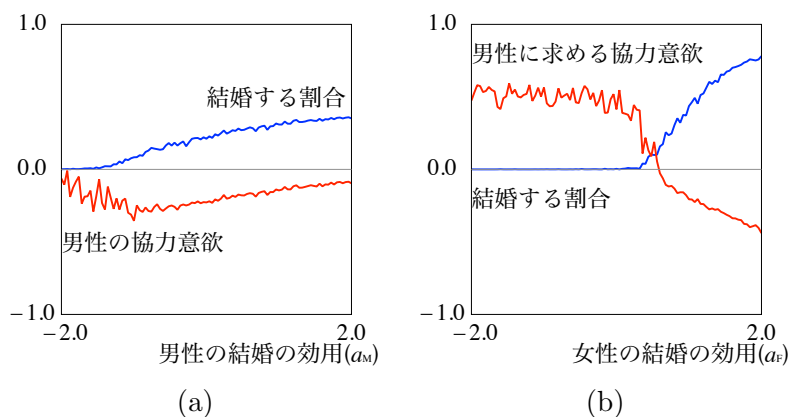


図 1: 個人によって男性の協力が基準レベルのときの結婚の効用が変わるモデルでの結婚する割合、男性の協力意欲 x 、男性に求める協力意欲 c の平均値。青線が結婚する割合、赤線が男性の協力意欲 x 、男性に求める協力意欲 c の平均値。(a) 男性の結婚の効用に対する結婚する割合、男性の協力意欲 x の平均値。(b) 女性の結婚の効用に対する結婚する割合、男性に求める協力意欲 c の平均値。パラメータは $b_M = 5.0$, $b_F = 5.0$ 。

Mathematical Model to Decrease Number of Smoker using Optimal Tax Based Control

Rifaldy Fajar

Department of Mathematics, Yogyakarta State University, Indonesia

rifaldyfajar251@gmail.com, <http://rifaldyfajar96.blogspot.co.id>

This paper aims to know the mathematical model, stability analysis and numerical simulation on the mathematical model for the increasing the number of smokers with optimal tax-based control. Based on the results of the literature study and observations, then to ease the process of modeling the case of dissemination of a smoker, some assumptions are used to form a flow diagram (four compartments). From the results of analysis, the mathematical models of XSIC has two equilibrium points, namely the equilibrium point of non-smokers (E_o) and the equilibrium point of epidemic (E^*). The equilibrium point of non-smokers is stable if the value of the basic reproduction number (R_o) with the application of optimal tax (R_v) is less than 1. The number of smokers will decrease and the equilibrium point of epidemic is stable if R_o with R_v is more than 1 which means the number of smokers is getting a lot. The result of numerical simulation by using the Maple Program shows that the minimum rate of optimal tax (V_m) is needed so that it prevents and controls increase number of smokers.

A Mathematical model to generate fractal structure in skull suture

Yuto Naroda¹, Yoshie Endo², Kenji Yoshimura³, Takashi Miura²

¹*School of Medicine, Kyushu University, Japan*

²*Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan*

³*Department of Neurology, Osaka City General Hospital, Japan*

nrdyt0117@yahoo.co.jp

Skull consists of several bones, and thin soft tissue at intersections of these bones is called suture tissue. The suture tissue starts winding postnatally, and sometimes forms complex fractal structure. Although various measurements of fractal dimension in skull suture have been done[1], how the structure is generated remains to be elucidated. We have formulated mathematical models to reproduce very initial phase of this pattern formation process [2][3]. However, how the fractal structure is generated as a final steady state is not known.

At first we studied the relationship between amplitude and wavenumber of fractal structure, and found amplitude a_k should be a power of wavenumber k^β . Next, we defined the location of suture as $h(x)$ and consider the dynamics. At first we considered a simplified system which combines growth of each wavenumber and additive noise:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = k \otimes h + \eta(x, t). \quad (1)$$

k represents convolution kernel that represents dispersion relation of the original system. η represents time and location dependent noise. We could obtain expected value of power spectrum of steady state in this system, and if certain wavenumber range of the kernel is approximately $k^{-\beta}$. However, this system shows dynamic movement even when variance of $h(x)$ reaches steady state, which is different from actual dynamics observed in skull. Currently, we are analyzing a model in which noise is location dependent only:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = k \otimes h + \eta(x, h). \quad (2)$$

To confirm the theoretical prediction we measure fractal dimension of lambda suture. At first we compare various measurement method which should capture the scaling in this model. We compared divider method and box count method in suture trace sample and found that the obtained dimension is similar. Therefore we use box count method because this is simple and robust against error. Obtained values is more than 1, indicating the observed lambda sutures are fractal structure. We will discuss the relationship between obtained value and prediction from the model.

References

- [1] Charles A Long. Intricate Sutures as Fractal Curves. *JOURNAL OF MORPHOLOGY*, 295:285–295, 1985.
- [2] Takashi Miura, Chad A Perlyn, Masato Kinboshi, Naomichi Ogiwara, Mikiko Kobayashi-Miura, Gillian M Morriss-Kay, and Kohei Shiota. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation. *Journal of Anatomy*, 215(6):642–655, 2009.
- [3] Kenji Yoshimura, Ryo Kobayashi, Tomohisa Ohmura, and Yoshinaga Kajimoto. A new mathematical model for pattern formation by cranial sutures. *Journal of Theoretical Biology*, 408:66–74, 2016.

空き家問題の数理モデルと最適政策：空き家をどう減らせるか。 Mathematical Modeling of Empty House and Optimal Policy: How to decrease the empty houses?

野間田 匡顕¹, 中原 智弘¹, 射延 拓矢¹, 李 聖林^{1,2,3}
Masaaki Nomata^{1,*}, Tomohiro Nakahara¹, Takuya Inobe¹ and S. Seirin-Lee^{1,2,3}

¹広島大学理学部数学科, ²広島大学大学院理学研究科, ³科学技術振興機構(JST)さきがけ

*b143630@hiroshima-u.ac.jp

空き家問題は人口減少に向かっている日本において深刻な社会的問題の一つである。空き家の定義は主に4つに分類される。1つ目は、別荘などのように常に人がいるわけではないが使っている「二次的住宅」。2つ目は、借り手のまだ見つかっていない「賃貸用住宅」。3つ目は、買い手のまだ見つかっていない「売却用物件」。4つめは、用途がなかったり、分類するのが困難な「その他の住宅」であり、人が居住していない放置された住宅がここに入る。この中で問題とされているのは4つ目の「その他の住宅」である。放置された空き家は、倒壊の危険が高まったり害獣や害虫の温床になってしまう。また、住民がいないという理由から、不法侵入や不法占拠、放火などの犯罪が増加する原因になってしまう。これらから、空き家問題を解決するために行政的にも様々な対策が講じられているが、その成果はまだ十分とは言えず、2033年には全国で3割が空き家になることが推定されている[1]。

本研究では、このような空き家問題を有効に解決するためにどのような政策が必要なのかを考察した。空き家土地の有効活用方法を考慮し、「人が住んでいる住宅」から「空き家」になり、「空き家」から「土地の有効活用」になり、「土地の有効活用」から再び「人が住んでいる住宅」に遷移する確率推移数理モデルを構築し、空き家の数を減少させるにはどのような対策を講じるのが有効的なのか提案する。

[1] 榊原 渉 et al. 2030年の住宅市場 ～“移動人口”の拡大が人口減少下における住宅市場活性化の鍵に～、野村総合研究所、第236回NRIメディアフォーラム、2016.

空間非一様なロトカ－ボルテラ被食者捕食者拡散モデル

Lotka-Volterra prey-predator diffusion model in spatially heterogeneous environment

野田康矢^{1*}, 森田善久²
Koya Noda, Yoshihisa Morita

龍谷大学大学院理工学研究科数理情報学専攻¹
龍谷大学理工学部²

T16M006@mail.ryukoku.ac.jp¹
morita@rins.ryukoku.ac.jp²

ロトカ－ボルテラ被食者捕食者モデルに、次のように拡散項を取り入れたモデル

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = d_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u \left(1 - \frac{u}{K(x)} - v \right), \\ \frac{\partial v}{\partial t} = d_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + v (-\alpha - \beta v + \gamma u), \end{cases} \quad 0 < x < 1, t > 0, \quad (1)$$

$$u_x(0, t) = u_x(1, t) = 0, \quad v_x(0, t) = v_x(1, t) = 0 \quad (2)$$

を考える。ここで、 $u(x, t)$ は被食者の個体数密度、 $v(x, t)$ は捕食者の個体数密度、 d_1, d_2 は拡散係数を表しており、境界条件として、Neumann 境界条件 (2) を課して考える。本研究では環境収容力 $K(x)$ が空間に依存する場合について定常解を調べる。拡散を考えなければ、区間 $[0, 1]$ 内のある領域で共存できるが残りの領域では共存できないような $K(x)$ を与えたとき、拡散の効果が共存する定常解にどのような影響を与えるかを調べるのが本研究の目的である。

$K(x)$ が一定で、もし正の共存定数定常解が存在すれば、拡散が存在してもそれが大域的に安定であることは、先行研究 [1] の方法を適用すれば、リアプノフ関数を用いて示せる。また、 $K(x)$ が非一様であっても、 $d_1 = 0$ のときは、正の共存定常解が存在すれば、同様にその解は大域的に安定であることが分かる。

本研究では $K(x)$ を上記で述べたように設定し、 $d_1 = 0$ のときに安定な共存定常解が存在する場合を考える。 d_1 が正の値をとるとき、定常状態の捕食者の個体数に与える影響について数値計算で調べた結果を報告する。

References

- [1] T.Namba, A.Umemoto and E.Manami, The Effects of Habitat Fragmentation on Persistence of Source-Sink Metapopulations in Systems with Predators and Prey or Apparent Competitors, Theoretical Population Biology 56, 123-137(1999).

整列を伴うラン・アンド・タンブル走化性の格子モデル

Lattice-based model of run-and-tumble chemotaxis with alignment

内田就也*, 金吉漢

Nariya Uchida and Gilhan Kim

東北大学大学院理学研究科物理学専攻

* uchida@cmpt.phys.tohoku.ac.jp

E. coli など多くのバクテリアはラン・アンド・タンブル運動による走化性を示すことが知られている。化学誘引物質の濃度を時々刻々検知し、濃度が上昇した場合はタンプリング確率(方向転換確率)を低下させることによって、確率的により濃度の高い方に進むバイアスド・ランダムウォークを示す。また一部のバクテリアは化学誘引物質(*E. coli* の場合はアスパラギン酸など)を自ら放出し、多くの個体が走化性により引き付けあって凝集する。こうして生じるコロニーパターンとしてはスウォームリングや規則的なドットパターン [1] などが知られており、バクテリアの増殖、栄養濃度や運動状態の変化などを取り入れた数理モデルが多く提案されている [2]。一方、多くのバクテリアは細長い形状を持つため、高密度下では排除体積相互作用によって整列する傾向を持つ。整列相互作用を持つ自己推進粒子の数理モデルとしては Vicsek モデルなどがあり、高密度では方向のそろった秩序相、中間的な密度では動的バンドなどの集団パターンを示すことが知られている [3]。最近、大きなアスペクト比を持つ *E. coli* の変異株を用いて、長距離方向秩序を持つネマティック相が確認された [4]。

本講演では、走化性による凝集と形状異方性による整列という2つの効果が共存する場合に着目して、出現しうる集団運動のパターンを考察する。格子上のランダムウォークによってラン・アンド・タンブル運動を表し、化学誘引物質の拡散反応方程式と組み合わせることによって走化性を、衝突したバクテリア同士が確率的に運動の向きをそろえることによって整列相互作用を取り入れる。クラスターの形状や成長則を解析するとともに、低密度近似において連続場モデルを導出し、Keller-Segel モデルなどの既存モデルとの関連性を議論する。

参考文献

- [1] E.O. Budrene and H.C. Berg, *Nature* **349**, 630 (1991).
- [2] For example, see: A. Aotani, M Mimura and T. Mollee, *Japan J. Indust. Appl. Math.* **27**, 5 (2010).
- [3] For a review, see: T. Vicsek and A. Zafeiris, *Phys. Rep.* **517**, 71 (2012).
- [4] D. Nishiguchi, K. H. Nagai, H. Chaté and M. Sano, *Phys. Rev. E* **95**, 020601(R) (2017).

拡張Douady・Couderモデルのパラメータ空間における 葉序パターンの分布

Distribution of various phyllotactic patterns in the parameter space of expanded Douady and Couder's model

米倉崇晃^{*1}, 岩元明敏², 藤田浩徳³, 杉山宗隆¹

Takaaki Yonekura^{*1}, Akitoshi Iwamoto², Hironori Fujita³, and Munetaka Sugiyama¹

¹東京大学大学院理学系研究科附属植物園, ²東京学芸大学教育学部自然科学系,
³基礎生物学研究所共生システム研究部門

yonekura@ns.bg.s.u-tokyo.ac.jp

葉の茎周りの配列様式を、葉序と言う。実際の植物に見られる葉序のパターンは、いくつかの標準パターンに集中している。こうした標準パターンが数学的に特異な性質を持つこともあり、葉序のパターン形成は古くから関心を集めてきた。

葉序パターンは、新たな葉の原基が茎頂分裂組織辺縁部に生じるときに、先行する原基とどのような位置関係を取るかによって決まる。DouadyとCouderは、この位置関係の背後に以下のような原基間相互作用を仮定して数理モデル（DCモデル）を構築し、葉序のパターン形成を体系的に解析した¹⁻³。

- (i) 葉原基は新たな原基形成を妨げるような抑制力を一定の強さで発しており、その作用は距離とともに減衰する。
- (ii) 新たな原基の形成はこの抑制作用の影響を避けるように起こる。

DCモデルによるシミュレーション解析で、パラメータの設定に応じて全ての標準葉序パターンが出現したことから、DCモデルの仮定が葉序のパターン形成の基本的枠組みをよく捉えていることが示唆された。さらに近年の分子生物学的解析により、DCモデルで仮定した抑制作用が、植物ホルモンのオーキシンを巡る競合を反映していることが分かってきている。こうしたことから一般には、葉序パターンの生成機構については、一先ずの決着がついたと受け取られている。

しかし、DCモデルには、いくつかの非標準パターンを生成できないという弱点がある。私たちは非標準パターンの1つであるコクサギ型葉序に着目した。この葉序は180°、90°、180°、270°の開度周期を持つ互生葉序である。コクサギ型葉序を示す植物は、種数こそ少ないものの、遠く離れた複数の分類群に散発的に見られる。このことから、コクサギ型葉序は葉序形成機構自体の特殊化によるのではなく、植物に普遍的な機構が特定の条件下で作り出すものと考えられる。この考えに立てば、DCモデルでコクサギ型葉序が生じないことは、DCモデルによる葉序形成機構の説明が不完全であることを意味する。

私たちは、コクサギ型葉序を許容するようなモデルの検討を通して葉序形成機構を見直すことを目指し、その第一歩として、DCモデルに抑制力の原基齢依存的な変化を導入した拡張モデル（EDCモデル）を構築した。EDCモデルを用いたコンピュータシミュレーションでは、全ての標準パターンの葉序に加えて、コクサギ型葉序も再現された。EDCモデルのパラメータ空間における生成パターンの隣接関係からは、コクサギ型葉序は黄金角開度の螺旋に近いことが分かった。本発表では、EDCモデルによる解析の結果を総合し、各葉序の頻度や安定性、関係性などについて考察する。

REFERENCES

1. Douady, S. and Couder, Y. 1996a. Phyllotaxis as a self organizing process Part I: The spiral modes resulting from time-periodic iterations. *Journal of Theoretical Biology*, **178**, 255-274.
2. Douady, S. and Couder, Y. 1996b. Phyllotaxis as a self organizing process Part II: The whorled modes and their relation to the spiral ones. *Journal of Theoretical Biology*, **178**, 275-294.
3. Douady, S. and Couder, Y. 1996c. Phyllotaxis as a self organizing process Part III: The simulation of the transient regimes of ontogeny. *Journal of Theoretical Biology*, **178**, 295-312.

不整地における触角を使ったムカデ歩行の数値モデル

Mathematical Model of Centipede Locomotion Using Antennae in Rough Terrain

藤井翔太^{*,1}, 早瀬友美乃^{1,2}, 安井浩太郎^{3,4}, 加納剛史³, 石黒章夫^{2,3}, 小林亮^{1,2}

Shota Fujii¹, Yumino Hayase^{1,2}, Kotaro Yasui^{3,4},

Takeshi Kano³, Akio Ishiguro^{2,3} and Ryo Kobayashi^{1,2}

¹ 広島大学大学院理学研究科, ² JST CREST,

³ 東北大学電気通信研究所, ⁴ JSPS

*m160891@hiroshima-u.ac.jp

動物はそれぞれの体型や生息環境に適した移動方法を持っている。馬や犬などは4足歩行、カブトムシなどの昆虫は6足歩行をしており、ナメクジなどの脚を持たない生き物もいれば、多足類のようにたくさんの足を持っているものもある。これらの動物に共通していることは、彼らが複雑な生息環境の中を自由に動き回ることができるという点である。残念ながら現段階ではこのことを完全に実現できる人工物（ロボット）は存在しない。本研究では多足類の中でもムカデに着目して、この運動能力がどのような制御によって実現されているかを明らかにしたい。

ムカデが歩く時、脚の疎密波を観測することができる。ムカデの歩容では基本的なパターンとして、疎密波の方向と移動方向が一致する Direct wave と、反対になる Retrograde wave の2通りの歩容が観察される。ムカデはほぼ同一の体節の繰り返しからなる構造をしており、各体節に神経節が存在することから、自律分散的な運動制御を行なっていると考えられる。実際、断頭しても歩行可能なことから、歩容生成は自律分散的に行われていることは間違いない。また、地面との相互作用に応じて脚運動のタイミングを変化させることで、環境適応的な歩容を生成している [1][2]。

一方でムカデは、どの方向に移動するか、そもそも移動すべきかどうか、といった高次の判断を行なっていることも事実である。ムカデの場合、視覚は非常に弱く、その代わりに触覚による環境の把握を行なっている。歩行する際の触角の使い方は様々で、2つの触角で地面を何度も叩いているときもあれば、片方の触角を壁から離れないように使い、もう片方の触角だけで周囲の状況確認をしているときもある。障害物を触角で認識すれば速度を落とし、進行できるかを探る行動もしている。このように、ムカデは触角から得た情報で環境を把握し、脳によって行動の方針を決定していると考えられる。

本研究では、セスジアカムカデ・アオズムカデ・トビズムカデを用いた実験を行なった。触角の可動範囲・叩く回数・発生している波などのデータを収集し、進路・進退への影響を考察した。次に、触角の動きや役割を既存のムカデの歩行モデルに組み込む。それによって、歩行における自律分散制御と触覚情報に基づく集中制御のコンビネーションにより、不整地におけるムカデの歩行がどのように実現されているかを明らかにしたい。

References

- [1] Yasui K. et al. Decentralized Control Mechanism Underlying Interlimb Coordination of Centipede. The 8th International Symposium on Adaptive Motion of Animals and Machines: Hokkaido University, Sapporo, Japan, June 27-30, 2017
- [2] Hayase, Y., Kuroda, S., Kobayashi, R. A mathematical model of locomotion of centipede. The 25th Annual Meeting of the Japan Society for Mathematical Biology: Doshisha University, Kyoto, Japan. August 26-29, 2015, page 163

曲率依存性を再現する曲面上のブラウン運動シミュレーション法の検討 Computational algorithm of Brownian dynamics simulation of particles on curved shape for curvature dependence

木村健治*, 井上康博
Kenji Kimura* and Yasuhiro Inoue

京都大学ウイルス・再生医科学研究所

kimura.kenji.6u@kyoto-u.ac.jp

ブラウン運動は、多様な物理領域で生じる、粒子が不規則な運動をする現象である。先行研究により、ブラウン運動による曲面上の粒子拡散過程の平均二乗測地距離の時間発展は、ガウス曲率に依存し、平均二乗測地距離は、ガウス曲率0と比較すると、正ならば減少し、負ならば増加することが解析的に示された [1]。また、曲面上の拡散方程式についても、解析解・数値解ともにブラウン運動と同様なガウス曲率依存の振る舞いをする事が知られている [2, 3]。これらの結果から、複雑形状をした生体膜上などの分子拡散は、生体膜の形状により、その拡散動態が変化する可能性が考えられる。また、細胞は、能動的にその形状を変化させることが知られており、分子拡散を能動的に変化させる機構のひとつとして、細胞形状の変化が期待される。しかしながら、生体膜上の分子拡散の解析には、生体膜が理論解の得られる形状にとどまらず、非常に複雑形状をしているため、ブラウン動力学法を中心とした粒子系シミュレーションによる数値解析が必要不可欠であるものの、曲面上のブラウン運動を対象としたシミュレーション法について、物理的妥当性の議論は十分ではない。そこで、本研究は、分子拡散のガウス曲率依存性を正しく再現するブラウン動力学法を開発することを目的とする。

本研究では、まず、曲面形状を三角形メッシュにより表現した。次に、メッシュにより表される曲面上での粒子のブラウン動力学シミュレーションを行うため、微小空間内の3次元ブラウン運動の後に、最近傍のメッシュに粒子座標を投影する手法を開発した。本手法による曲面上のブラウン運動の物理的妥当性を評価するため、平均二乗測地距離の時間発展の理論解が得られるガウス曲率一定の曲面形状で、数値解と理論解を比較したところ、両者は良く一致した。このことから、本手法によるシミュレーションは、曲面上のブラウン運動を物理的に正しく再現していることが期待される。

参考文献

- [1] P. Castro-Villarreal, “Brownian motion meets Riemann curvature”, *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, P08006 (2010).
- [2] J. Faraudo, “Diffusion equation on curved surfaces. I. Theory and application to biological membranes”, *The Journal of Chemical Physics*, 116, 5831 (2002).
- [3] T. Yoshigaki, “Theoretically predicted effects of Gaussian curvature on lateral diffusion of membrane molecules”, *Physical Review E*, 75, 041901 (2007).

ランチョンセミナー要旨

Abstract of Luncheon Seminar

ランチョンセミナー

「第1回：数理生物学におけるキャリアパスについて」

主催者：岩見真吾（九州大学）、井上浄（リバネス）

共催：株式会社リバネス

日時：2017年10月8日（日）12：30～14：00

登壇者：

生態・進化学領域：巖佐庸（九州大学・理学部・教授/高等研究院長）

応用数学領域：小川知之（明治大学・総合数理学部・教授/副学長）

医学領域：西浦博（北海道大学・医学部・教授）

教育ベンチャー領域：上野裕子（株式会社リバネス・人材開発事業部・部長）

ITベンチャー領域：宮崎悠矢（株式会社クラスティウム・代表取締役）

注：参加者数には限りがあります。

参加申込は <https://luncheonbiomath.jimdo.com/> まで。

“どのような仕事をどれくらいの期間経験し、どの程度能力が身につくとどのポストに就けるのか？”数理生物学におけるキャリアパスは明確ではありません。特に、Ph.D取得後のアカデミア以外のキャリアパスに関しては「個々に委ねる」といったスタンスが主流になっていると思います（少なくとも数理生物学の世界では）。数理生物学会年会で初めての試みとなるランチョンセミナーでは、この様な数理生物学におけるアカデミア・企業・行政機関等、多方面へのキャリアパスについて議論する機会を設けたいと考えています。様々な領域で活躍されている方々を登壇者として呼びし、キャリアパスの過去・現在・未来について活発に討論できればと思います。この様なセミナーを通じて、多くの学生が安心してPh.Dへの進学を決意してくれば数理生物学がますます発展する事に貢献できるのかと考えております。

索引

- シンポジウム **S01**, 16–20
シンポジウム **S02**, 21–24
シンポジウム **S03**, 25–29
シンポジウム **S04**, 30–34
シンポジウム **S05**, 35–39
シンポジウム **S06**, 40–44
シンポジウム **S07**, 45–49
シンポジウム **S08**, 50–54
シンポジウム **S09**, 55–61
シンポジウム **S10**, 62–65
シンポジウム **S11**, 66–71
シンポジウム **S12**, 72–75
シンポジウム **S13**, 76–82
シンポジウム **S14**, 83–87
シンポジウム **S15**, 88–94
- ランチョンセミナー, 206
- Chen, Liyu [O-29], 124
- Dansu, Emmanuel J. [P-03], 164
Dong, Yueping [O-28], 123
Douge, Makoto [O-47], 142
- Enatsu, Yoichi [P-28], 189
Enatsu, Yoichi [P-29], 190
- Fajar, Rifaldy [P-36], 197
- Gibo, Shingo [O-10], 105
Giraldi, Laetitia [O-21], 116
- Haeno, Hiroshi [O-64], 159
Horita, Junnosuke [O-04], 99
- Iizuka, Osamu [P-11], 172
- Kanazawa, Hirotaka [P-16], 177
Kobayashi, Yutaka [O-59], 154
- Kondoh, Michio [P-24], 185
Kulasiri, Don [O-22], 117
Kurosawa, Gen [O-09], 104
- Li, Xining [O-25], 120
- Mori, Fumito [O-39], 134
- Naroda, Yuto [P-37], 198
- Tainaka, Kei-ichi [O-54], 149
Tanaka, Toshitaro [O-18], 113
- Uchinomiya, Kouki [O-07], 102
- Yamaguchi, Ryo [P-30], 191
Yokomizo, Hiroyuki [O-43], 138
- Zhang, Q.M. [O-27], 122
Zhao, Bingxin [O-30], 125
- 青田智来 [P-26], 187
秋山正和 [O-42], 137
穴澤正宏 [O-46], 141
阿部真人 [O-03], 98
池川雄亮 [P-27], 188
石本健太 [O-24], 119
伊藤亜以子 [P-13], 174
伊藤翔太 [O-14], 109
伊藤真利子 [O-58], 153
伊藤悠介 [O-62], 157
稲葉 寿 [O-35], 130
猪師陸太郎 [P-14], 175
今村（滝川）寿子 [O-41], 136
巖佐 庸 [O-49], 144
岩田繁英 [O-50], 145
岩本真裕子 [O-20], 115
有子山俊平 [O-45], 140

内田就也 [P-40], 201
 内海 邑 [O-02], 97
 江島啓介 [奨励賞受賞者], 13
 大泉 嶺 [O-44], 139
 大槻 久 [O-56], 151
 奥谷文徳 [O-13], 108
 梯 正之 [O-36], 131
 勝又雄基 [O-05], 100
 加藤 聖 [P-15], 176
 加藤颯人 [O-52], 147
 加茂将史 [P-31], 192
 川崎廣吉 [O-23], 118
 河村真理 [P-34], 195
 木村健治 [P-43], 204
 木村友朗 [P-25], 186
 國谷紀良 [奨励賞受賞者], 14
 久留主達也 [O-61], 156
 五島祐樹 [O-63], 158
 小松弘和 [P-09], 170
 小山宏史 [O-38], 133
 今 隆助 [O-26], 121
 境 祐二 [O-15], 110
 酒井佑禎 [O-51], 146
 櫻井和弥 [P-10], 171
 佐々木顕 [O-33], 128
 佐々木大貴 [O-17], 112
 佐藤一憲 [O-32], 127
 佐藤宏樹 [P-01], 162
 佐藤正都 [O-01], 96
 柴崎祥太 [P-32], 193
 須志田隆道 [O-19], 114
 鈴木清樹 [P-23], 184
 鈴木崇規 [P-33], 194
 鈴木憲幸 [P-02], 163
 瀬野裕美 [O-34], 129
 高木舜晟 [O-16], 111
 立尾 樹 [P-19], 180
 津川 暁 [P-18], 179
 辻 拓実 [P-06], 167
 中岡慎治 [P-07], 168
 長瀬久在 [O-55], 150
 永田拳吾 [O-31], 126
 永田隼平 [P-22], 183
 中橋 渉 [O-12], 107
 中丸麻由子 [O-57], 152
 難波利幸 [O-53], 148
 西村康平 [P-08], 169
 野下浩司 [O-60], 155
 野添 光 [O-40], 135
 野田康矢 [P-39], 200
 野々山朋信 [P-21], 182
 野間田匡顕 [P-38], 199
 服部佑哉 [P-05], 166
 東別府真愛 [O-65], 160
 藤井翔太 [P-42], 203
 藤田浩徳 [P-17], 178
 藤本悠雅 [O-06], 101
 本田直樹 [O-08], 103
 本多久夫 [O-37], 132
 三好星慧 [P-20], 181
 毛利光希 [P-04], 165
 森田麻暖 [P-35], 196
 山口 幸 [O-48], 143
 吉田勝彦 [O-11], 106
 米倉崇晃 [P-41], 202
 李 尚雨 [P-12], 173