

# 複数株免疫齢構造モデルの大域安定性

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

梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara), 應谷 洋二 (Yoji Otani), 佐々木 徹 (Toru Sasaki)

岡山大学・環境生命科学研究所

Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University

### 1 序論

以前の発表において、感染齢構造を持ち、体液性免疫変数を明示的に含む体内の感染症モデルについて、Lyapunov 汎関数を構成し、平衡点の大域安定性の議論を行った。その際、常微分方程式、有限時間遅れの微分方程式の場合と比較して、数学的な議論が必要であった。

多くの感染症において、病原体に異なる株 (strain) が存在し、異なる株に対しては、株特異的な免疫が存在することが多い。免疫変数を考えないモデルにおいては、最強の株だけが残る。(Demasse *et al.* [3] など) 株特異的な免疫を考えると、常微分方程式 (Iwasa *et al.* [6], Inoue *et al.* [5]), 遅れのある微分方程式 (Otani *et al.* [9]) などで、複数株が共存する平衡点が大域安定になることが示されている。株特異的な体液性免疫変数を考えた齢構造モデルにおいても、初期値に応じて、複数株が存在するただ一つの平衡点が大域安定になることを示すことが本稿の目的である。

### 2 吸収効果, 免疫変数を持つ $n$ 株モデルと基本的な性質

次のモデルは Demasse and Ducrot [3] による免疫を取り込まない  $n$  株モデルである。 $x$  は未感染細胞,  $y_i$  は  $i$  株病原体に感染している細胞,  $v_i$  は  $i$  株の病原体の, それぞれ個体数を表す。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta_i x v_i, & \frac{\partial y_i}{\partial t} + \frac{\partial y_i}{\partial a} &= -(d + \mu_i(a)) y_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - \rho_i \beta_i x v_i - b_i v_i, \\ y_i(t, 0) &= \beta_i x(t) v_i(t), & y_i(0, a) &= y_{i0}(a). \end{aligned}$$

このモデルは、マラリアを想定していたので、吸収効果が取り込まれている。Browne [2] も同様のモデルを扱っているが、こちらは HIV 感染を対象としているので、吸収効果は考えていない。どちらの論文でも、安定性についての数学的な議論が行われ、競争排除が成り立つことが示されている。

本稿では、体液性免疫を取り込んだ以下の  $n$  株モデルを考える。 $z_i$  は  $i$  株特異的な免疫の量を

表す。

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i v_i x, & \frac{\partial y_i}{\partial t} + \frac{\partial y_i}{\partial a} &= -(d + \mu_i(a)) y_i, \\
 \frac{dv_i}{dt} &= \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - \rho_i \beta_i v_i x - b_i v_i - p_i v_i z_i, \\
 \frac{dz_i}{dt} &= q_i z_i v - m_i z_i, \\
 y_i(t, 0) &= \beta_i x(t) v_i(t), & y_i(0, a) &= (y_i)_0(a), \quad (i = 1, \dots, n)
 \end{aligned} \tag{1}$$

$g_i(a)$  は連続で非負・有界であり, ある開集合で正になるとする。 $\alpha_i(a)$ ,  $\sigma_i(a)$  を次のように定義する。

$$\sigma_i(a) = \exp\left(-\int_0^a (d + \mu_i(b)) db\right), \quad \alpha_i(a) = \int_a^\infty g_i(b) \sigma_i(b) db, \quad r_i = \int_0^\infty g_i(a) \sigma_i(a) da.$$

Brown and Pilyugin [1] の方法にならって積分方程式に変形し, 局所解の存在と一意性を示すことができる。また, 同じく積分方程式の形から, (1) において, 初期値が非負なら解は存在する限り非負であり, 初期値が正なら解が存在する限り正となることを示すことができる。

相空間は次で与えられる。

$$X = (0, \infty) \times L^1([0, \infty))_+^n \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n.$$

ただし  $x$  が常に正であるような状況を扱うために,  $x$  成分では 0 を除外し, 0 を無限遠とするような距離を入れて  $X$  を完備距離空間とする。

**命題 1.**  $n$  株体液性免疫モデルの解半群  $S(t)$  は point dissipative である。すなわち,  $M > 0$  が存在し, 任意の解に対して,  $T > 0$  が存在して任意の  $t \geq T$  に対して次が成り立つ。

$$x(t) \leq M, \quad v_i(t) \leq M, \quad z_i(t) \leq M, \quad \int_0^\infty y_i(t, a) da \leq M.$$

**証明.**  $x$  変数については, 下からの有界性も必要である。 □

この命題より,  $n$  株体液性免疫モデルの解半群  $S(t)$  は大域的に存在する。

**命題 2.** 相空間における有界集合の正軌道もまた有界である。

**命題 3.**  $n$  株体液性免疫モデル (2) の解半群  $S(t)$  は, asymptotically smooth である。

**証明.** Ascoli-Arzelà's Theorem を用いて証明できる。 □

有界性の命題と併せて, 次が成り立つ。

**命題 4.**  $n$  株体液性免疫モデル (2) の解半群  $S(t)$  は, 有界集合の compact attractor を持つ。また, persistence が成り立つときには, persistence attractor が存在する。

リアプノフ汎関数を用いた平衡点の吸引性の証明と併せて, 次の命題を用いることで, 平衡点の大域漸近安定性を示すことができる。これは Sell and You (2002) の定理を使いやすいように書きなおしたものである。

命題 5. もし任意の有界集合を吸収する compact attractor, または persistence attractor が 1 つの平衡点のみ  $\{x^*\}$  になるならば, その平衡点は適当な初期値に対して大域漸近安定である。

### 3 平衡点

大域安定性の証明における数学的帰納法以下の方程式 (一般モデル) も併せて使うと好都合である。株の添字を分割する。  $\mathbb{N}_n = \{1, 2, \dots, n\} = L_1 \cup L_2$ .

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta vx, & \frac{\partial y_i}{\partial t} + \frac{\partial y_i}{\partial a} &= -(d + \mu_i(a))y_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= \int_0^\infty g_i(a)y_i(t, a) da - \rho_i \beta_i x v_i - b_i v_i - p_i v_i z_i, & \frac{dz_i}{dt} &= q_i z_i v_i - m_i z_i, & (i \in L_1) \\ y_i(t, 0) &= \beta x(t)v_i(t) \quad t > 0 & y_i(0, a) &= (y_0)_i(a) \quad a > 0, \\ \frac{dv_i}{dt} &= \int_0^\infty g_i(a)y_i(t, a) da - \rho_i \beta_i x v_i - b_i v_i, & & (i \in L_2) \end{aligned} \quad (2)$$

相空間は同様に定義する。免疫の無い株については, 免疫変数の部分を削除する。

$R_0^i$  を次のように定義する。  $\rho_i > 0$  のとき基礎再生産数ではない。

$$R_0^i = \frac{\beta_i(r_i - \rho_i)\lambda}{b_i d},$$

必要なら並べ替え, 次が成り立っていることを仮定する。等号が成り立つ場合は考えない。

$$R_0^1 > R_0^2 > \dots > R_0^n.$$

$\hat{x}_i = b_i / (\beta_i(r_i - \rho_i))$  と置く。次が従う。

$$\hat{x}_1 < \hat{x}_2 < \dots < \hat{x}_n.$$

$S$  を次のように定義する。これは自力で存在できる株の集合である。

$$S = \{i \in \mathbb{N}_n \mid R_0^i > 1\}$$

以下 Otani *et al.* [9] の議論を少し修正して用いる。平衡点の変数を,  $x^*$ ,  $v_i^*$ ,  $z_i^*$  で表す。(  $y$  の値はこれらから決まる。)  $\hat{x}_i < x^*$  のとき  $v_i^*$  と  $z_i^*$  は正に取り得る。  $J \subset S$  とする。初期において,  $i \in S \setminus J$  の株に対して病原体および感染細胞は存在せず,  $J$  に含まれる株の病原体または感染細胞が存在するときに解が収束する平衡点の候補を求める。  $J_1 = J \cap L_1$ ,  $J_2 = J \cap L_2$ ,  $F = \mathbb{N}_n \setminus S$  と置く。  $h_{2,i}(x)$  を,  $i \in J_1$  に対して,

$$h_{2,i}(x) = \begin{cases} 0 & (x < \hat{x}_i) \\ \beta_i m_i / q_i & (x > \hat{x}_i) \\ [0, \beta_i m_i / q_i] & (x = \hat{x}_i), \end{cases}$$

と置き,  $i \in J_2$  に対して

$$h_{2,i}(x) = \begin{cases} 0 & (x < \hat{x}_i) \\ +\infty & (x > \hat{x}_i) \\ [0, \infty) & (x = \hat{x}_i). \end{cases}$$

と置く。

$x \in (0, \lambda/\delta)$  に対して次のように定義する。 $h_1(x)$  は狭義単調減少,  $h_2(x)$  は単調非減少である。

$$h_1(x) = \frac{\lambda - dx}{x}, \quad h_{2,J}(x) = \sum_{j \in J} h_{2,i}(x).$$

次のような  $x^*$  がただひとつ存在する。 $J$  で決まる。

$$x^* = \sup\{x \mid h_1(x) \geq h_{2,J}(x)\}.$$

$v_i^*, z_i^*$  を次のように決める。

$$v_i^* = \begin{cases} 0 & (\hat{x}_i > x^*), \\ m_i/q_i & (\hat{x}_i < x^*). \end{cases} \quad z_i^* = \begin{cases} 0 & (\hat{x}_i \geq x^*), \\ (1/p_i)\{(r_i - \rho_i)\beta_i x^* - b_i\} & (\hat{x}_i < x^*). \end{cases}$$

$x^* = \hat{x}_i$  のときは次のように  $v_i^*$  を決める。

$$v_i^* = \frac{1}{\beta_i} \left( \frac{\lambda - dx^*}{x^*} - \sum_{j=1}^{i-1} \beta_j v_j^* \right),$$

$J$  に対して,  $J$  の部分集合  $K_J$  を定義する。

$$K_J = \{i \in J \mid \hat{x}_i \leq x^*, v_i^* > 0\}.$$

$J$  に対して決定された一般モデル (2) の平衡点を  $E_J$  とかく。 $E_0$  は, DFE である。 $E_J$  に含まれる最も弱い株以外には,  $J_2$  の元は現われない。最も弱い株  $i$  においては, 免疫変数が 0 になる場合と,  $i \in J_2$  になる場合の両方あり得る。

## 4 Lyapunov 汎関数の計算

$J \subset S$  をとる。 $F = N_n \setminus S$  と置く。年齢構造モデルに Lyapunov 汎関数を構成するため, 補助的に次の常微分方程式を用いる。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i v_i x, \\ \frac{dv_i}{dt} &= r_i \beta_i v_i x - \rho_i \beta_i x v_i - b_i v_i - p_i v_i z_i, \quad \frac{dz_i}{dt} = q_i v_i z_i - m_i z_i \quad i \in J_1 \cup F, \\ \frac{dv_i}{dt} &= r_i \beta_i v_i x - \rho_i \beta_i x v_i - b_i v_i \quad i \in J_2, \end{aligned} \quad (3)$$

常微分方程式 (3) の解  $\mathbf{x}$  に対して, 関数  $U(\mathbf{x})$  を次のように定義し, 解に沿って微分する。

$$\begin{aligned} U_1(\mathbf{x}) &= x - x^* \log x + \sum_{i \in K_J} \frac{1}{r_i - \rho_i} (v_i - v_i^* \log v_i) + \sum_{i \in K_J \cap J_1} \frac{1}{r_i - \rho_i} \frac{p_i}{q_i} (z_i - z_i^* \log z_i) \\ &\quad + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \frac{1}{r_i - \rho_i} v_i + \sum_{i \in (J_1 \setminus K_J) \cup F} \frac{p_i}{q_i (r_i - \rho_i)} z_i. \\ \frac{dU_1(\mathbf{x})}{dt} &= dx^* \left\{ 1 - \sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i \beta_i v_j^*}{d(r_i - \rho_i)} \right\} \left( 2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*} \right) \\ &\quad + \sum_{i \in K_J} \frac{r_i \beta_i x^* v_i^*}{r_i - \rho_i} \left( 2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*} \right) + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \left( \beta_i x^* - \frac{b_i}{r_i - \rho_i} \right) v_i. \end{aligned}$$

常微分方程式の Lyapunov 関数を用いて, 齢構造方程式 (4) の Lyapunov 汎関数を構成する。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i v_i x, \\ \frac{dv_i}{dt} &= \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da r_i - \rho_i \beta_i x v_i - b v_i - p_i v_i z_i, \quad \frac{dz_i}{dt} = q_i v_i z_i - m_i z_i \quad i \in J_1 \cup F, \\ \frac{dv_i}{dt} &= \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da r_i - \rho_i \beta_i x v_i - b v_i \quad i \in J_2.\end{aligned}\quad (4)$$

ここでは Lyapunov 汎関数の可積分性, 微分可能性などは考えず, 形式的な計算を述べる。後で性質の良い解に限定する。\$v\_i\$ の式を次のように書き換える。(\$i \in J\_1 \cup F\$ の場合)

$$\frac{dv_i}{dt} = (r_i - \rho_i) \beta_i x v_i - b_i v_i - p_i v_i z_i + \left( \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - r_i \beta_i x v_i \right).$$

常微分方程式における \$U\_1\$ の計算を用いて計算を進める。

$$\begin{aligned}\frac{dU_1(\mathbf{x}_t)}{dt} &= \nabla U_1(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \sum_{i \in K_J} \frac{1}{r_i - \rho_i} \left( 1 - \frac{v_i^*}{v_i} \right) \left( \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - r_i \beta_i x v_i \right) \\ &\quad + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \frac{1}{r_i - \rho_i} \left( \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - r_i \beta_i x v_i \right) \\ &= dx^* \left\{ 1 - \sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i \beta_i v_j^*}{d(r_i - \rho_i)} \right\} \left( 2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*} \right) \\ &\quad + \sum_{i \in K_J} \frac{r_i \beta_i x^* v_i^*}{r_i - \rho_i} \left( 2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*} \right) + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \left( \beta_i x^* - \frac{b_i}{r_i - \rho_i} \right) v_i \\ &\quad + \sum_{i \in K_J} \frac{1}{r_i - \rho_i} \left( 1 - \frac{v_i^*}{v_i} \right) \left( \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - r_i \beta_i x v_i \right) \\ &\quad + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \frac{1}{r_i - \rho_i} \left( \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - r_i \beta_i x v_i \right) \quad (5) \\ &= dx^* \left\{ 1 - \sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i \beta_i v_j^*}{d(r_i - \rho_i)} \right\} \left( 2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*} \right) \\ &\quad + \sum_{i \in K_J} \frac{r_i \beta_i x^* v_i^*}{r_i - \rho_i} \int_0^\infty g_i(a) \sigma_i(a) \left( 2 - \frac{x^*}{x} - \frac{y_i(t, a)}{\beta_i x^* v_i \sigma_i(a)} + \log \frac{y_i(t, a)}{\beta_i x v_i \sigma_i(a)} \right) da \\ &\quad + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \left( \beta_i x^* - \frac{b_i}{r_i - \rho_i} \right) v_i \\ &\quad - \sum_{i \in K_J} \frac{\beta_i x^* v_i^*}{r_i - \rho_i} \int_0^\infty g_i(a) \sigma_i(a) \left\{ -\frac{y_i(t, a)}{y_i^*(a)} + \frac{y_i(t, 0)}{y_i^*(0)} + \log \left( \frac{y_i(t, a) y_i^*(0)}{y_i(t, 0) y_i^*(a)} \right) \right\} da \\ &\quad + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \frac{1}{r_i - \rho_i} \left( \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da - r_i \beta_i x v_i \right).\end{aligned}$$

\$G(t) = t - 1 - \log t\$, \$t > 0\$ と置く。\$i \in K\_J\$ に対して, \$U\_2^i(\mathbf{x}\_t)\$ を次で定義する。

$$U_2^i(\mathbf{x}_t) = \frac{\beta_i x^* v_i^*}{r_i - \rho_i} \int_0^\infty \alpha_i(a) G \left( \frac{y_i(t, a)}{y_i^*(a)} \right) da.$$

次が成り立つ。

$$\frac{dU_2^i(\mathbf{x})(t)}{dt} = \frac{\beta_i x^* v_i^*}{r_i - \rho_i} \int_0^\infty g_i(a) \sigma_i(a) \left\{ -\frac{y_i(t, a)}{y_i^*(a)} + \frac{y_i(t, 0)}{y_i^*(0)} + \log \left( \frac{y_i(t, a) y_i^*(0)}{y_i(t, 0) y_i^*(a)} \right) \right\} da.$$

$i \in (J \setminus K_J) \cup F$  に対して  $U_2^i$  を次のように置く。

$$U_2^i(\mathbf{x}_t) = \frac{1}{r_i - \rho_i} \int_0^\infty \alpha_i(a) y_i(t, a) \sigma_i(a)^{-1} da.$$

そのとき、 $U_2^i(\mathbf{x}_t)$  の微分が次のように計算できる

$$\frac{dU_2^i(\mathbf{x}_t)}{dt} = \frac{1}{r_i - \rho_i} \left( r_i \beta_i x v_i - \int_0^\infty g_i(a) y_i(t, a) da \right).$$

次のように Lyapunov 汎関数  $U$  を定義し、年齢構造方程式 (4) に沿った微分を計算する。ただし、ここでは解を Lyapunov 汎関数に代入できること、また代入した関数が時刻  $t$  について微分可能であることなどは仮定しており、後で具合の良い解のみを代入する。

$$\begin{aligned} U(\mathbf{x}_t) &= \sum_{i \in J \cup F} (U_1^i(\mathbf{x}) + U_2^i(\mathbf{x}_t)). \\ \frac{dU(\mathbf{x}_t)(t)}{dt} &= dx^* \left( 1 - \sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i \beta_i v_i^*}{d(r_i - \rho_i)} \right) \left( 2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x} \right) \\ &\quad + \sum_{i \in K_J} \frac{r_i \beta_i x^* v_i^*}{r_i - \rho_i} \int_0^\infty g_i(a) \sigma_i(a) \left( 2 - \frac{x^*}{x} - \frac{y_i(t, a)}{\beta_i x^* v_i \sigma_i(a)} + \log \frac{y_i(t, a)}{\beta_i x v_i \sigma_i(a)} \right) da \\ &\quad + \sum_{i \in (J \setminus K_J) \cup F} \left( \beta_i x^* - \frac{b_i}{r_i - \rho_i} \right) v_i. \end{aligned}$$

**定理 6.**  $U(\mathbf{x}_t)$  の (4) の解に沿った時間微分は、パラメータの条件

$$\sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i \beta_i v_i^*}{d(r_i - \rho_i)} < 1$$

が成り立つときに非正である。

## 5 大域安定性の証明

$S = \{i \in \mathbb{N}_n \mid R_0^i > 1\}$  とし、 $J \subset S$  を部分集合とする。自然数  $n = 2(\#J_1) + J_2$  についての数学的帰納法を行なう。ある株のウイルスまたは免疫細胞が最初に存在しない集合は、 $J$  が低下して帰納法の仮定を使用することができる。なお、最初にウイルスが存在せず免疫だけが存在する場合は、免疫についての方程式は分離されてしまうので、除外することができる。

そこで、帰納法で証明する命題を述べる。

**命題 7.** 任意の  $J' \subset J$  に対して次のパラメータについての条件が成り立つとする。

$$\sum_{i \in K_{J'}} \frac{\rho_i \beta_i v_j^*}{d(r_i - \rho_i)} < 1$$

初期条件において、 $S \setminus J$  の株の病原体・感染細胞が存在せず、 $J$  に属する株の病原体・感染細胞が存在すれば、解は、 $E_J$  に収束する。

## 5.1 $n = 0$ の場合

これは、数学的帰納法の出発点である。この場合は、最初に存在していた任意の株に対して  $R_0^i \leq 1$  となり、次の形の Lyapunov 汎関数を使うことができる。

$$U_1(\mathbf{x}) = x - x^* \log x + \sum_{i \in J \cup F} \frac{1}{r_i - \rho_i} v_i + \sum_{i \in J_1 \cup F} \frac{p_i}{q_i(r_i - \rho_i)} z_i.$$

有界集合を吸引する compact attractor  $\mathcal{A}$  が存在する。compact attractor の任意の全軌道解を、Lyapunov 汎関数に代入して計算すると、前節の計算により非正になる。アルファ極限集合についての議論から、コンパクトアトラクタが DFE だけになることがわかり、任意の解が DFE に収束することがわかる。

## 5.2 $n \geq 1$ の場合

$n \geq 1$  の場合には、Lyapunov 汎関数における積分の収束性、微分可能性などのために、以下の persistence の定理を使用する。 $X$  を完備距離空間として、その上の半群力学系  $S(t)$  を考える。 $X = X^0 \cup \partial X$ ,  $X^0 \cap \partial X = \emptyset$  と分割する。

**定理 8.** (Hale and Waltman [4]) 次の 1 から 7 を仮定する。

1.  $X^0$  は  $X$  の開集合である。
2.  $X^0$  と  $\partial X$  は正不変集合である。
3.  $S(t)$  は point dissipative である。
4.  $X$  の閉集合の正半軌道は有界である。
5. 半群  $S(t)$  は asymptotically smooth である。
6.  $\mathcal{A}_b$  は  $\partial X$  の global attractor,  $\mathcal{A} = \cup_{x \in \mathcal{A}_b} \omega(x) = \cup_{i=1}^k N_i$  が被覆であり、各  $N_i$  は孤立近傍を持ち、acyclic であるとする。
7. 任意の  $N_i \in \mathcal{N}$  に対して  $W^s(N_i) \cap X^0 = \emptyset$  が成り立つ。

そのとき、 $S(t)$  は、分割  $(X^0, \partial X)$  に関して uniformly strongly persistent である。

相空間を次のように分割する。 $X = X_0 \cup \partial X$  ここで便宜的に、 $K_J$  の元で  $z_i^* = 0$  となる  $i$  の集合 (1 つに限る) を  $J_3$  とする。 $i \in J_2$  に対しては  $z$  成分は存在しない。

$$\begin{aligned} \partial X = & \{(x, \psi_1, v_1, z_1, \dots, \psi_i, v_i, z_i, \dots, \psi_n, v_n, z_n) \in X \mid \\ & \text{ある } i \in K_J \setminus (J_2 \cup J_3) \text{ に対して, } v_i + \int_0^\infty \psi_i(a) da = 0 \text{ または } z_i = 0, \\ & \text{ある } i \in J_3 \cup (J_2 \cap K_J) \text{ に対して } v_i + \int_0^\infty \psi_i(a) da = 0\} \\ X_0 = & X \setminus \partial X. \end{aligned}$$

Hale and Waltman の定理の条件 1 から 7 を検証する。内部  $X_0$ , 境界  $\partial X$  の正不変性は示すことができる。Point dissipative, 有界集合の正軌道の有界性, Asymptotically smooth もすでに

示されている。境界  $\partial X$  においては、 $\#J$  が  $n$  より小さくなるので帰納法の仮定が成り立ち、境界  $\partial X$  の global attractor は、平衡点のみからなり、どのような平衡点が現れるか記述できる。

**命題 9.** 境界  $\partial X$  の global attractor である平衡点において、孤立近傍を取ることができる。また、境界  $\partial X$  の global attractor である各平衡点の安定集合は、内部  $X_0$  と共通部分を持たない。

これら二つは、考えている境界平衡点に含まれないような株の  $v_i$  についての方程式に対して、比較定理とラプラス変換を用いることで示される。

**命題 10.** 境界  $\partial X$  の global attractor である平衡点を結ぶチェーンからなるサイクルは存在しない。また、ホモクリニック解も存在しない。

平衡点を記述するグラフと境界における大域安定性を用いる。

**命題 11.** Hale Waltman の定理の 1 から 7 が全て満たされており、分割  $X = X_0 \cup \partial X$  に関して uniform strongly persistent である。

Smith and Thieme [10] により、 $X_0$  に persistence attractor  $A_1$  が存在する。 $A_1$  に含まれる全軌道を  $u(t)$  とする。 $u(t)$  に対して、 $\varepsilon > 0$ ,  $M > 0$  が存在して次が成り立つ。

$$\varepsilon < x(t) < M, \quad \varepsilon < v_i(t) < M, \quad \varepsilon < z_i(t) < M.$$

前節で定義した次の Lyapunov 汎関数を用いる。

$$U(\mathbf{x}_t) = U_1(\mathbf{x}_t) + U_2(\mathbf{x}_t)$$

全軌道  $u(t)$  は対応する Lyapunov 汎関数に代入し、微分することができ、前節の計算により、次のパラメータ条件が満たされれば、導関数は非正である。

$$\sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i \beta_i v_j^*}{d(r_i - \rho_i)} < 1$$

導関数が 0 になる集合の最大不変集合は  $\{E_J\}$  である。 $A_1$  の  $\alpha$  極限集合は空ではなく、 $A_1$  は  $E_J$  1 点のみからなる。

### 5.3 結論

次の定理が成り立つ。存在しない株は無視し、 $J = S$  の場合に記述している。

**定理 12.** 任意の  $J' \subset S$  に対してパラメータの条件

$$\sum_{i \in K_{J'}} \frac{\rho_i \beta_i v_j^*}{d(r_i - \rho_i)} < 1$$

が成り立つものとする。特に初期条件において、 $S$  に属する株の病原体・感染細胞が存在すれば、解は、 $E_S$  に収束する。

上の条件は検証しずらく見えるが、Otani *et al.* [9] においてわかりやすい十分条件が次のように与えられている。

$$x_{K_S}^* \geq \frac{\rho_l \lambda}{r_l d} = \hat{x}, \quad x_{K_S}^* \text{ は } J = S \text{ のときの } X^*, \quad \frac{\rho_l}{r_l} = \max_{k \in S} \frac{\rho_k}{r_k}.$$

$x^*$  と  $\hat{x}$  の比を考えているので,  $\rho_l/r_l$  がある程度小さいときにはこの条件が満たされていることが期待できる。

## 参考文献

- [1] C.J.Browne and S.S.Pilyugin, Global analysis of age-structured within-host virus model, *Disc. Cont. Dyn. Sys. Ser. B*, 18(2013), 1999–2017.
- [2] C.J.Browne, A multi-strain virus model with infected cell age structure: Application to HIV, *Nonl. Anal. RWA*, 22(2015), 354–372.
- [3] R.D.Demasse and A.Ducrot, *An age-structured within-host model for multistrain malaria infection*, *SIAM J. Appl. Math.*, 73(2013), 572–593
- [4] J.Hale and P.Waltman, *Persistence in infinite-dimensional systems*, *SIAM J. Math. Anal.* 20(1989), 388–295.
- [5] T.Inoue, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Global stability of models of humoral immunity against multiple viral strains*, *J. Biological Dynamics*, 4(2010), 282–295.
- [6] Y.Iwasa, F.Michor and M.A.Nowak, *Some basic properties of immune selection*, *J. Theor. Biol.*, 229 (2004), 179–188
- [7] T.Kajiwara, T.Sasaki and Y.Takeuchi, *Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology*, *Nonl. Anal. RWA*, 13(2012), 1802–1826.
- [8] Y.Otani, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Lyapunov functionals for virus-immune models with infinite delay*, *DCDS Ser B*. 20(2015), 3093–3114.
- [9] Y.Otani, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Lyapunov functionals for multistrain immune models with infinite delay*, *DCDS Ser B*, 22(2017), 507–536.
- [10] H.Smith and H.R.Thieme, *Dynamical systems and population persistence*, *Graduate Studies in Mathematics* 118, Amer. Math. Soc., 2011
- [11] G.Sell and Y.You, *Dynamics of evolutionary equations*, *Appl. Math. Sci.* 143, Springer-Verlag, 2002.