

氏名	YAN YAN		
学位の種類	博士（理学）		
学位記番号	総博甲第140号		
学位授与年月日	令和2年3月19日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項		
文部科学省報告番号	甲第685号		
専攻名	総合理工学専攻		
学位論文題目	Existence and global attractivity of positive ω -periodic solutions for discrete hematopoiesis models (離散造血モデルにおける正の ω 周期解の存在性及び大域的吸収性)		
論文審査委員	主査	島根大学教授	杉江 実郎
		島根大学教授	黒岩 大史
		島根大学教授	和田 健志
		島根大学教授	山田 拓身
		大阪府立大学教授	松永 秀章

論文内容の要旨

It is well known that blood cells are divided into three types: erythrocytes (red blood cells), leukocytes (white blood cells) and thrombocytes (platelets). They are responsible for supplying oxygen and nutrients to the cells in our body and for discharging carbon dioxide outside the body. In addition, blood cells have immune action to defend the body against both infectious disease and foreign invaders. Thus, blood cells are extremely important in vivo tissues. The abnormality in the number of such blood cells causes disease and leads to death. However, it is not enough only to know that the number of blood cells in a healthy organism is within the normal range. It is necessary to know how the number of blood cells repeats increase and decrease within the normal range. Hence, it is important not only in mathematics but also in medicine to analyze periodic dynamic behavior of the number of blood cells.

Mature blood cells are produced in the bone marrow. They develop from hematopoietic stem cells that have the capacity to self-replicate and differentiate into other blood cells. These hematopoietic stem cells differentiate into myeloid progenitor cells and lymphoid progenitor cells as an intermediate stage in order to become various immature blood cells who will fully mature in the bone marrow. When the immature blood cells grow into mature blood cells and become functional, they will leave the bone marrow and enter into the blood circulation. In the whole production process of blood cells, hematopoietic stem cells, immature blood cells at various stages that they are proliferating and differentiating and mature blood cells that have just been completed are coexisted. All blood cells have inherent life spans. The life span of blood cells will be terminated when it is normally phagocytized by macrophages of splenic and hepatic sinusoids etc. as a aged blood cell (see [1]).

The production process of blood cells is well-known as hematopoiesis process. In 1977, Mackey and Glass [2] proposed the hematopoiesis model.

$$\begin{aligned}
x'(t) &= -ax(t) \\
&+ \frac{bx(t-\tau)}{1+x^n(t-\tau)}
\end{aligned} \tag{M}$$

with $n > 0$, which describes the hematopoiesis process. Here, the coefficients a , b and the delay τ are positive constants. As is known that the periodic environmental changes due to seasonal variations have important influence on the dynamics of blood cell number. For example, see [3]. Also, it has been confirmed that the time for immature blood cells to become mature blood cells (time lag) is different depending on the type of blood cells (see [4], [5]). Moreover, blood cells are in fact discrete entities, they work effectively one by one and are represented by the number contained in one microliter of blood. They are never a continuum. However, it is obviously that these important facts cannot be considered by a autonomous differential equation with constant coefficients and a constant delay such as equation (M). Taking the above reasons into account, this thesis concerns a discrete hematopoiesis model with periodic coefficients and multiple production terms dominated by different delays. We consider

$$\begin{aligned}
\Delta x(k) &= -a(k)x(k) \\
&+ \sum_{i=1}^m \frac{b_i(k)x(k-\tau_i(k))}{1+x^n(k-\tau_i(k))}
\end{aligned} \tag{H}$$

with $n > 1$ and $m \in \mathbb{N}$, where $\Delta x(k) = x(k+1) - x(k)$, and $a: \mathbb{Z} \rightarrow (0,1)$, $b_i: \mathbb{Z} \rightarrow (0,\infty)$ and $\tau_i: \mathbb{Z} \rightarrow \mathbb{Z}^+(1 \leq i \leq m)$ are ω -periodic discrete functions with $\omega \in \mathbb{N}$. Specifically, we focus on the positive ω -periodic solutions of (H). The purpose is to investigate the existence and global asymptotic stability of positive ω -periodic solution. This thesis is divided into four chapters.

In Chapter 1, theoretical knowledge needed for mathematical analysis is given. We first introduce a nonlinear delay difference equation with periodic coefficients. Some basic stability definitions of the zero solution and a positive periodic solution of this equation are presented. The continuation theorem of coincidence degree theory (see [6]) often used to explore the existence of positive periodic solutions is given afterwards. We introduce the well-known Schauder fixed point theorem.

In Chapter 2, we study existence of positive ω -periodic solutions of hematopoiesis model (H). A sufficient condition is obtained for the existence of positive ω -periodic solutions. This sufficient condition is constructed by the relationship between the coefficient $a(k)$ and the sum $\sum_{i=1}^m b_i(k)$ for $k = 1, 2, \dots, \omega$. The existence region of positive ω -periodic solutions is also clarified.

In Chapter 3, a new theorem of the global asymptotic stability of positive ω -periodic solution of (H) is presented by the mathematical analysis method. Obviously, this theorem shows that equation (H) has the exactly one positive ω -periodic solution. It is undoubted that we get global asymptotic stability of the unique positive ω -periodic solution based on the existence result given in Chapter 2. In order to complete the investigation of this section, the information about the fluctuation range of general positive solutions of (H) is needed. By using this information, we estimate the difference between any positive solution and a certain positive ω -periodic solution. Thereby, the result that this certain positive ω -periodic solution is globally asymptotically stable can be obtained. That is to say, the unique positive ω -periodic solution is globally asymptotically stable.

In Chapter 4, we obtain a result of global attractivity of a unique positive ω -periodic solution of (H) by Schauder fixed point theorem, which is different from the method used to get the global asymptotic stability in Chapter 3. It is worth mentioning that the global attractivity of the unique positive ω -periodic solution is obtained only under the condition for the existence of positive ω -periodic solutions. This means that as long as positive ω -periodic solutions exist (maybe only one exists), then all positive periodic solutions are globally attractive. On the other words, equation (H) has the unique positive ω -periodic solution which is globally attractive.

参考文献

- [1] J.G. Betts, P. Desaix, E. Johnson, et al. , Anatomy & Physiology, OpenStax, Rice University, Houston, 2017.
- [2] M.C. Mackey, L. Glass, Oscillation and chaos in physiological control system, Science, New Series. 197 (1977) 287–289.
- [3] A.J. Nicholson, The balance of animal population, J. Animal Ecology 2 (1933) 132–178.
- [4] D. Roos, Neutrophils, in: P.J. Delves, I.M. Roitt (Eds.), Encyclopedia of Immunology, Academic Press, New-York, 1998, pp. 1854–1858. second ed.
- [5] M.C. Dinauer, P.E. Newburger, N. Borregaard, Phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function, in: S.H. Orkin, D.E. Fisher, D. Ginsburg, A. Thomas, S.E. Lux, D.G. Nathan (Eds.), Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, e29, Elsevier, Philadelphia, 2015, pp. 773–847. eight ed.
- [6] R.E. Gaines, J.L. Mawhin, Coincidence degree, and nonlinear differential equations, in: Lecture Notes in Mathematics 568, Springer-Verlag, Berlin-New York, 1977.

論文審査結果の要旨

本学位論文審査委員会は当該提出論文を詳細に査読するとともに、博士論文公聴会を令和2年1月30日（木）に開催し、十分な質疑応答を行った。以下に審査結果の要旨を記す。

本提出論文で扱われている研究テーマは、血液細胞数の増加・減少を記述するマッキー・グラス型の離散造血モデルのグローバルダイナミクスの解明である。特に、正の周期解の存在と一意性及びその周期解の大域的漸近安定性に焦点を当てている。このモデルは、方程式論での分類では、単峰性を有する複数個の生産関数と周期的に変化する係数や時間遅れをもつ1階非線形差分方程式に属しており、血液細胞に関する消滅部分と産生部分の2つから成っている。これらの生産関数は血液細胞数に関するフィードバックとしての機能を果たしている。

血液細胞は、赤血球、白血球、血小板の3つのタイプに分けられることがよく知られている。赤血球は体内の細胞に酸素と栄養を供給するとともに、体外に二酸化炭素を排出する。白血球は感染症や外来侵入者から体を守る免疫作用をもっている。血小板はケガなどで血管が傷ついたときに出血を止める働きをする。このように、血液細胞は生体組織において非常に重要である。しかし、健康な生物の血液細胞数が正常範囲内にあることを知るだけでは不十分であり、血液細胞数の増減や周期的な挙動を分析する必要がある。その意味で、本研究テーマは数学だけでなく医学や保健学においても重要であると言える。

血液細胞が骨髄の中でどのように生産されるかの概略は、以下の通りである。本来の役割を果たす成熟した血液細胞は未熟な若い細胞から造られる。この未熟な細胞は造血幹細胞と呼ばれている。造血幹細胞は細胞分裂をして2個の細胞となる自己複製能とあらゆる血液細胞へ分化する多分化能をもっている。造血幹細胞が細胞分裂をして2個の細胞となったとき、1つの細胞は多分化能のみをもち、もう1つの細胞は分裂する前の造血幹細胞と同じように多分化能と自己複製能をもつ。多分化能のみを有している造血幹細胞は多能性前駆細胞になって、その後、いろいろな前駆細胞や未成熟な細胞を介して、多くの種類の成熟血液細胞へと分化していく。したがって、骨髄内では、造血幹細胞、様々な分化段階の血液細胞、完成したばかりの血液細胞が共存している。骨髄で分化し終わった血液細胞は、末梢血管を介して生体内の組織に移送される。

造血幹細胞が分化を繰り返して成熟血液細胞になるためには、経過時間が必要である。即ち、

時間遅れを考慮しなければならない。骨髄で分化し終わった成熟血液細胞は、末梢血管を介して生体内の組織に運ばれる。それぞれの血球には固有の寿命があって、老化したものはマクロファージによって食べられ消滅する。赤血球の寿命は約 120 日と報告されている。白血球にはいろいろな種類があり、その寿命は数時間から数日、血小板の寿命は約 10 日とされている。

血液細胞の造血過程には、多くのホルモンや神経伝達物質が関与していることが医学の進歩とともに解明されてきている。その過程は複雑であるが、その本質を捉えると、血液細胞が多いときは造血幹細胞の分裂は抑制され、反対に血液細胞が不足するときは造血幹細胞の分裂は促進されるということになる。したがって、血液細胞数に関するフィードバックは単純な正や負のフィードバックではなく混合型である。この混合型フィードバックを表現するために、本提出論文の造血モデルでは、異なる時間遅れによって支配される複数個の生産関数を用いている。また、消滅部分と産生部分のそれぞれの係数が周期性をもつ離散関数であることも特徴である。これは季節変動による周期的環境の変化の外的要因が考慮するためである。環境が一定であると考えerことは不自然である。周期的な季節変化は、天候、気温、食料供給や生物の性的活動に大きな影響を及ぼす。生物の周囲の様々な環境の変化や生物の挙動の変化により、生物の個体密度や生物に内在する成分が変化するという研究が古くからなされてきた。例えば、生物に内在する重要な成分である血液細胞については、アンダルシア種の繁殖牝馬の血液学的プロファイルが季節的变化を受ける温度、体の活動度、馬が食べる草の組成、および水の摂取量の変化によって影響を受けるとの報告がある。また、正常なヒトの赤血球や血小板の個数が季節変動を受けることを指摘した報告もある。血液細胞の周期的な変化を示唆する別の臨床的証拠として、慢性骨髄性白血病の患者における白血球数及び血小板数の研究を挙げることができる。このような臨床実験的な観点から、造血モデルにおける係数および時間遅れが同じ周期をもつ周期離散関数によって表されると仮定することは合理的かつ現実的である。

造血モデルの先行研究では、血液細胞数が膨大であるため、それを連続体のように扱い、時間遅れをもつ微分方程式を用いて解析することが圧倒的に多い。しかし、血液細胞数の増減を調べるには、微分方程式の連続モデルよりも差分方程式の離散モデルの方が適していると言える。何故なら、ヒトや馬の血液細胞は 1 つ 1 つが別個の実体であり、それぞれが役割を果たしているからである。その事実は、血液細胞の量が 1 マイクロリットルの血液に含まれる個数で表示されることから理解できる。また、時間遅れを考慮するならば、過去のデータが必要になる。微分方程式の場合は、そのデータを連続関数として与えなければならない。しかし、過去のデータを連続的に測定するためには、医療従事者がつきっきりで作業に従事しなければならない。これは不可能である。一方、差分方程式の場合は、過去のデータとして、有限個の測定値だけで済むことから現実的である。

上述したように、申請者の研究は、多くの臨床的観点から血液細胞の造血過程をモデリングし、数学理論を用いた血液学の研究でもあり、純粋数学的側面に加えて、関連分野への応用面に対しても、今後の発展が大いに期待される。

本提出論文の序文(Preface)において、研究の背景と研究対象とする造血モデルを紹介した後、第 1 章から第 4 章までの概要を述べている。第 1 章で数学的準備を整え、第 2 章から第 4 章までが本論である。第 2 章は関連論文(a1)を、第 3 章は関連論文(a2)をそれぞれ再構成したものである。また、第 4 章は現在査読中の論文内容をまとめている。2 編の関連論文の掲載先はすべてレフェリー制度の整った国際一流雑誌であり、SJR: Scientific Journal Ranking では、1 編が Q1 誌で 1 編が Q2 誌である。

序文から続く第 1 章では、数学的準備を整えるため、第 2 章以降で用いる定義や数学表記をまとめている。その後、本論文で重要な役割を果たす一致写像度論の継続定理とシャウダーの不動点定理を概説している。

第 2 章では、離散造血モデルが少なくとも 1 つの正の ω -周期解をもつための条件を報告している。この条件は、離散造血モデルの消滅部分と産生部分の周期係数の大小関係のみで記述されており、条件が満たされるかどうかを確認し易いという利点をもっている。この結果は正の ω -周期解が存在することを示すだけでなく、その周期解の存在範囲まで明確にするという長所も有している。証明には、一致度理論の継続定理を用いている。そのために、パラメータを含む非線形差分方程式を考え、その正の ω -周期解の上限と下限を求めている。また、得

られた結果を説明するために、具体的な例とそのシミュレーションも与えている。

第3章では、離散造血モデルがただ一つの正の ω -周期解をもつためには、第2章で報告した条件にどのような条件を追加すればよいかを議論している。併せて、その周期解が安定であって、他のすべての解がその周期解の近づくこと、つまり、その周期解が大域的漸近安定であることを詳細な数学解析によって証明している。その数学解析には、第2章で得られた周期解の存在範囲に関する情報を不可欠なものとして使っている。また、結果の意味を明確にするために、2つの適切な例を与えている。そのうちの1つは臨床検査で知られている健康なヒトの赤血球の上限値と下限値及び臨床研究で得られた臨床データに基づいている。

第4章では、離散造血モデルの正の ω -周期解が安定であるかどうかは別にして、他のすべての解がその周期解の近づくことを保証する条件は第2章で得られた条件と同じであることを示している。この結果を証明するために、まず、離散造血モデルを別の差分方程式に同値変換し、その差分方程式にシャウダーの不動点定理を用いている。

以上のように、申請者は離散造血モデルの正の ω -周期解の存在性、一意性、大域的漸近安定性に関する優れた結果を導いており、本審査委員会一同は島根大学大学院総合理工学研究科の課程博士の学位授与に十分に値するものと認定した。