

# 心肥大関連因子ネットワークから導出される常微分方程式系に対する解の非負値性と動的平衡点の構造

小松 弘和<sup>‡</sup> 伊藤 昭夫 中島 弘之<sup>\*</sup> 角谷 敦<sup>†</sup> 山本 和彦<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> 近畿大学工学部 <sup>†</sup> 広島修道大学経済科学部

<sup>‡</sup> 近畿大学大学院システム工学研究科

**概要.** 心肥大関連因子で構成される生化学反応ネットワークに質量作用の法則を適用して導出される非自律的常微分方程式系の初期値問題に対する解の非負値性を示すため、この系を含む、より一般的な常微分方程式の初期値問題を考察し、非負値解の一意存在を保証する十分条件を導く。また、非自律系で記述される反応の動的平衡状態を動的平衡点と定義し、その構造を解析して、更にこの動的平衡点への解の収束性を数値計算に基づき検討する。

## Non-negativity of Solutions to System of ODEs Induced from Network Composed of Cardiac Hypertrophy Factors and Structure of Its Dynamic Equilibrium Points

Hirokazu Komatsu<sup>‡</sup> Akio Ito Hiroyuki Nakajima<sup>\*</sup>

Atsushi Kadoya<sup>†</sup> Kazuhiko Yamamoto<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Faculty of Engineering, Kinki University

<sup>†</sup>Faculty of Economic Sciences, Hiroshima Shudo University

<sup>‡</sup>Graduate School of Systems Engineering, Kinki University

*Abstract.* We discuss a sufficient condition which guarantees the existence and uniqueness of non-negative solutions to an initial value problem of non-autonomous ODE systems, which include a cardiac hypertrophy network model as one of the typical examples of ODE systems induced from biochemical reaction networks by applying the law of mass action, and show the non-negativity of the solutions to the model. Moreover, we define a dynamic equilibrium point of the cardiac hypertrophy network model, which is non-autonomous, and analyze its structure theoretically as well as investigating the convergence of global-in-time solutions to the dynamic equilibrium point using numerical simulations.

## 1. はじめに

近年、膨大な分子生物学実験で得られたタンパク質分子の発現量等に関する網羅的なビッグデータを解析することによって、生命・生理現象のメカニズムが分子レベルで解明されつつある。特に、タンパク質分子やそれらの複合体に対する定性的な実験結果に基づ

き、生化学反応の動的性質を記述する、より精密な反応ネットワーク・モデルが構築されている。例えば、本論文で対象とする心肥大関連因子の反応に対して Fig. 1 に示すような大規模かつ複雑な生化学反応ネットワーク・モデルが提案されている。このような生化学反応ネットワークに生じる動的現象は常微分方程式系で一般的に定式化されるが、系の複雑さや規模を考慮すると、その解析解を求めることは現実的に不可能であり、必然的に計算機シミュレーションより数値解を求めるアプローチをとらざるを得ない。

数値解は可視化が容易であり、特に生化学反応ネットワーク・モデルから臨床へのフィードバックを想定すると、シミュレーションは生命・生理現象のメカニズムを解明するうえで極めて有効な手法のひとつであることは言うまでもない。しかしながら、すべての分子とそれらの生化学反応を考慮した完全なネットワーク・モデルの構築は不可能であり、考慮する分子の種類や反応を限定した近似モデルによる解析が実際には行われている。従って、シミュレーションの精度を向上させ、数値解の信頼性を高める以前に、生化学反応ネットワーク・モデル及びそれから導出される常微分方程式系が現実の生化学反応現象を定性的に表現しているかを数学的に検証することが先決かつ重要であると我々は考えている。

このような問題意識のもとに、本論文では高血圧症から心肥大症を発症するメカニズムを解明するために Ito-Yamamoto [4] によって提案された次の常微分方程式系の初期値問題 (S) = {(1.1)–(1.26)} を研究対象として取り上げる。この問題 (S) は、Fig. 1 に示したカルシウム・イオン、リン、10 種類のタンパク質分子 (Fig. 1 中の 10 個の網掛けのブロックで表示) とこれらの複合体、計 25 種類の物質 (これらを  $X_1 \sim X_{25}$  で表す) で構成された生化学反応ネットワークに質量作用の法則を適用することで導出される。

$$(1.1) \quad \dot{x}_1 = k_1^- x_4 + k_2^- x_7 - k_1^+ x_1 x_3 - k_2^+ x_1 x_6 + g_1 =: f_1 + g_1,$$

$$(1.2) \quad \dot{x}_2 = k_6^+ x_{13} - k_8^+ x_2 x_{11} x_{15} - k_{12}^+ x_2 x_{18} x_{19} =: f_2,$$

$$(1.3) \quad \dot{x}_3 = k_1^- x_4 - k_1^+ x_1 x_3 - \delta_3 x_3 + \alpha_3 =: f_3 + \alpha_3,$$

$$(1.4) \quad \dot{x}_4 = k_1^+ x_1 x_3 + k_4^- x_9 + k_7^- x_{11} - k_1^- x_4 - k_4^+ x_4 x_8 - k_7^+ x_4 x_{10} =: f_4,$$

$$(1.5) \quad \dot{x}_5 = k_3^- x_8 - k_3^+ x_5 x_7 - \delta_5 x_5 + \alpha_5 =: f_5 + \alpha_5,$$

$$(1.6) \quad \dot{x}_6 = k_2^- x_7 - k_2^+ x_1 x_6 - \delta_6 x_6 + \alpha_6 =: f_6 + \alpha_6,$$

$$(1.7) \quad \dot{x}_7 = k_2^+ x_1 x_6 + k_3^- x_8 - k_2^- x_7 - k_3^+ x_5 x_7 =: f_7,$$

$$(1.8) \quad \dot{x}_8 = k_3^+ x_5 x_7 + k_4^- x_9 - k_3^- x_8 - k_4^+ x_4 x_8 =: f_8,$$

$$(1.9) \quad \dot{x}_9 = k_4^+ x_4 x_8 + k_6^+ x_{13} - k_4^- x_9 - k_5^+ x_9 x_{12} =: f_9,$$

$$(1.10) \quad \dot{x}_{10} = k_7^- x_{11} - k_7^+ x_4 x_{10} - \delta_{10} x_{10} + \alpha_{10} =: f_{10} + \alpha_{10},$$

$$(1.11) \quad \dot{x}_{11} = k_7^+ x_4 x_{10} + k_9^+ x_{16} - k_7^- x_{11} - k_8^+ x_2 x_{11} x_{15} =: f_{11},$$

$$(1.12) \quad \dot{x}_{12} = -k_5^+ x_9 x_{12} =: f_{12},$$

$$(1.13) \quad \dot{x}_{13} = k_5^+ x_9 x_{12} - k_6^+ x_{13} =: f_{13},$$

$$(1.14) \quad \dot{x}_{14} = k_6^+ x_{13} + k_{11}^- x_{24} - k_{11}^+ x_{14} x_{19} x_{22} x_{23} - \delta_{14} x_{14} + \alpha_{14} =: f_{14} + \alpha_{14},$$

$$(1.15) \quad \dot{x}_{15} = k_{10}^- x_{25} - k_{10}^+ x_{15} x_{24} - k_8^+ x_2 x_{11} x_{15} - \delta_{15} x_{15} + \alpha_{15} =: f_{15} + \alpha_{15},$$

$$(1.16) \quad \dot{x}_{16} = k_8^+ x_2 x_{11} x_{15} - k_9^+ x_{16} =: f_{16},$$

$$(1.17) \quad \dot{x}_{17} = k_9^+ x_{16} =: f_{17},$$

$$(1.18) \quad \dot{x}_{18} = k_{13}^+ x_{20} - k_{12}^+ x_2 x_{18} x_{19} - \delta_{18} x_{18} + \alpha_{18} =: f_{18} + \alpha_{18},$$

$$(1.19) \quad \dot{x}_{19} = k_{11}^- x_{24} - k_{12}^+ x_2 x_{18} x_{19} - k_{11}^+ x_{14} x_{19} x_{22} x_{23} - \delta_{19} x_{19} + \alpha_{19} =: f_{19} + \alpha_{19},$$

$$(1.20) \quad \dot{x}_{20} = k_{12}^+ x_2 x_{18} x_{19} - k_{13}^+ x_{20} =: f_{20},$$

$$(1.21) \quad \dot{x}_{21} = k_{13}^+ x_{20} =: f_{21},$$

$$(1.22) \quad \dot{x}_{22} = k_{11}^- x_{24} - k_{11}^+ x_{14} x_{19} x_{22} x_{23} - \delta_{22} x_{22} + \alpha_{22} =: f_{22} + \alpha_{22},$$

$$(1.23) \quad \dot{x}_{23} = k_{11}^- x_{24} - k_{11}^+ x_{14} x_{19} x_{22} x_{23} - \delta_{23} x_{23} + \alpha_{23} =: f_{23} + \alpha_{23},$$

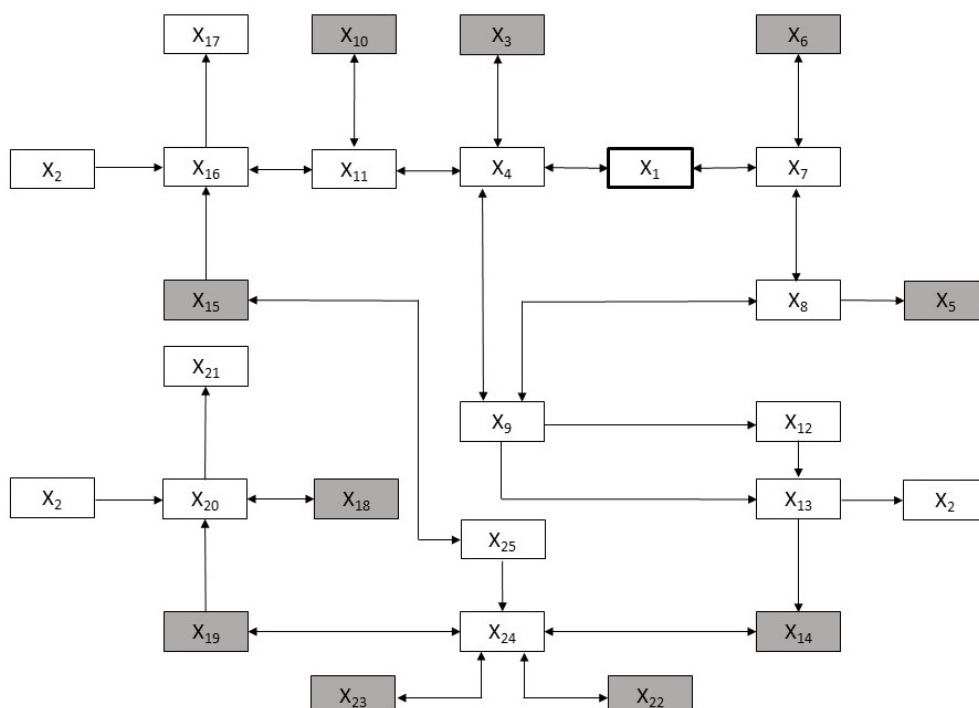
$$(1.24) \quad \dot{x}_{24} = k_{10}^- x_{25} + k_{11}^+ x_{14} x_{19} x_{22} x_{23} - k_{11}^- x_{24} - k_{10}^+ x_{15} x_{24} =: f_{24},$$

$$(1.25) \quad \dot{x}_{25} = k_{10}^+ x_{15} x_{24} - k_{10}^- x_{25} =: f_{25}.$$

$$(1.26) \quad x_i(0) = x_{i,0}, \quad \forall i = 1, 2, \dots, 25.$$

ここで、未知関数  $x_i = x_i(t)$  は各物質  $X_i$  の時刻  $t$  におけるモル濃度を表しており、各定数  $k_i^\pm > 0$  は Table 1 に示すような、それぞれの生化学反応に対応する速度定数である。また、 $g_1 = g_1(t)$  は細胞外や小胞体からのカルシウム・イオンの供給速度、 $\delta_i x_i$  はユビキチン化等による単体のタンパク質分子  $X_i$  の分解速度、 $\alpha_i = \alpha_i(t)$  はタンパク質分子  $X_i$  に対応する mRNA からの翻訳速度をそれぞれ表現している。これら 3 種類の項は、生化学反応ネットワーク・モデルを現実の生体に生じている (in vivo の) 現象により近づけるため、Ito-Yamamoto [4] において導入された。このように問題 (S) は時間関数  $g_1$  および  $\alpha_i$  を陽に含むため、非自律系となる。

本研究では、まず、このモデルが生化学反応を記述するために要求される最も基本的な性質である解の非負値性と有界性の証明を試みる。つまり、物質の濃度である各未知関数が負の値をとったり有限時間で発散しないことを示す。常微分方程式の非負値性については、文献 [1, 2, 5, 6] 等で議論されてきたが、本系は時間関数  $g_1$  および  $\alpha_i$  を含む非自律系であるため、小松-伊藤-中島 [5] で述べたような自律系に対する非負値性や有界性の議論がそのままでは適用できない。また、これらの時間関数は系外からの物質の供給を表わしており、単一もしくは断続的なパルス状の関数等を想定すると、一般には時間的な連続性



| $X_i$    | substance                                                       | $X_i$    | substance                                          |
|----------|-----------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------|
| $X_1$    | Ca <sup>2+</sup> (calcium ion)                                  | $X_{13}$ | NF-AT:P:Cn:CaM:Ca <sup>2+</sup>                    |
| $X_2$    | P (phosphorus)                                                  | $X_{15}$ | HDAC (histone deacetylase)                         |
| $X_3$    | CaM (calmodulin)                                                | $X_{16}$ | HDAC:P:CaMK:CaM:Ca <sup>2+</sup>                   |
| $X_4$    | CaM:Ca <sup>2+</sup>                                            | $X_{17}$ | HDAC:P                                             |
| $X_5$    | CnAa(calcineurin $\alpha$ )                                     | $X_{18}$ | GSK3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ) |
| $X_6$    | CnB (calcineurin $\beta$ )                                      | $X_{19}$ | GATA4 (GATA binding protein 4)                     |
| $X_7$    | CnB:Ca <sup>2+</sup>                                            | $X_{20}$ | GATA4:P:GSK3 $\beta$                               |
| $X_8$    | Cn                                                              | $X_{21}$ | GATA4:P                                            |
| $X_9$    | Cn:CaM:Ca <sup>2+</sup>                                         | $X_{23}$ | MEF2A (myocyte enhancer factor 2A)                 |
| $X_{11}$ | CaMK:CaM:Ca <sup>2+</sup>                                       | $X_{24}$ | GATA4:NF-AT:SRF:MEF2A                              |
| $X_{12}$ | NF-AT:P                                                         | $X_{25}$ | HDACGATA4:NF-AT:SRF:MEF2A                          |
| $X_i$    | substance                                                       |          |                                                    |
| $X_{10}$ | CaMK (calmodulin-dependent protein kinase homologue)            |          |                                                    |
| $X_{14}$ | NF-AT (nuclear factor of activated T-cells)                     |          |                                                    |
| $X_{22}$ | SRF (c-fos serum response element-binding transcription factor) |          |                                                    |

Fig. 1. Biochemical reaction network of cardiac hypertrophy factors: The blocks  $X_1, \dots, X_{25}$  are the substances involved in the reactions (shaded blocks are 10 protein molecules), and each arrow represents a relation from a reactant substance to a product one in some reaction described in Table. 1.

Table 1. Rate constants of biochemical reactions

| $k_i^\pm$  | biochemical reaction in the network of cardiac hypertrophy                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $k_1^+$    | $\text{Ca}^{2+} + \text{CaM} \longrightarrow \text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$                                                              |
| $k_1^-$    | $\text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{Ca}^{2+} + \text{CaM}$                                                              |
| $k_2^+$    | $\text{Ca}^{2+} + \text{CnB} \longrightarrow \text{CnB}:\text{Ca}^{2+}$                                                              |
| $k_2^-$    | $\text{CnB}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{Ca}^{2+} + \text{CnB}$                                                              |
| $k_3^+$    | $\text{CnA} + \text{CnB}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{CnA}:\text{CnB}:\text{Ca}^{2+}$ (Hereafter simply referred to as Cn)   |
| $k_3^-$    | $\text{Cn} \longrightarrow \text{CnA} + \text{CnB}:\text{Ca}^{2+}$                                                                   |
| $k_4^+$    | $\text{Cn} + \text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{Cn}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$                                          |
| $k_4^-$    | $\text{Cn}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{Cn} + \text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$                                          |
| $k_5^+$    | $\text{Cn}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+} + \text{NF-AT:P} \longrightarrow \text{NF-AT:P}:\text{Cn}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$            |
| $k_6^+$    | $\text{NF-AT:P}:\text{Cn}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{P} + \text{NF-AT} + \text{Cn}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$   |
| $k_7^+$    | $\text{CaMK} + \text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{CaMK}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$                                      |
| $k_7^-$    | $\text{CaMK}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{CaMK} + \text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$                                      |
| $k_8^+$    | $\text{HDAC} + \text{P} + \text{CaMK}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{HDAC:P}:\text{CaMK}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$ |
| $k_9^+$    | $\text{HDAC:P}:\text{CaMK}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+} \longrightarrow \text{HDAC:P} + \text{CaMK}:\text{CaM}:\text{Ca}^{2+}$          |
| $k_{10}^+$ | $\text{HDAC} + \text{GATA4:NF-AT:SRF:MEF2A} \longrightarrow \text{HDAC:GATA4:NF-AT:SRF:MEF2A}$                                       |
| $k_{10}^-$ | $\text{HDAC:GATA4:NF-AT:SRF:MEF2A} \longrightarrow \text{HDAC} + \text{GATA4:NF-AT:SRF:MEF2A}$                                       |
| $k_{11}^+$ | $\text{GATA4} + \text{NF-AT} + \text{SRF} + \text{MEF2A} \longrightarrow \text{GATA4:NF-AT:SRF:MEF2A}$                               |
| $k_{11}^-$ | $\text{GATA4:NF-AT:SRF:MEF2A} \longrightarrow \text{GATA4} + \text{NF-AT} + \text{SRF} + \text{MEF2A}$                               |
| $k_{12}^+$ | $\text{GATA4} + \text{P} + \text{GSK3}\beta \longrightarrow \text{GATA4:P:GSK3}\beta$                                                |
| $k_{13}^+$ | $\text{GATA4:P:GSK3}\beta \longrightarrow \text{GATA4:P} + \text{GSK3}\beta$                                                         |

も仮定できない。従って、系の連続性を基本的に仮定した [1, 2, 5, 6] 等での非負値性に関する議論を拡張する必要がある。

更に、この系は自己触媒的な要素を含まず、すべての物質は反応により減少（他の物質に変化）するため、時間関数  $g_1$  および  $\alpha_i$  を恒等的に 0 として得られる自律系の場合は振動現象が持続することはなく、時間大域解はすべて時間無限大において動的平衡状態に収束するものと予想される。ここで、「動的平衡状態」とは系内におけるすべての物質のモル濃度の時間変動が見かけ上なくなった状態を意味している。つまり、それらの時間微分をすべて 0 とした数理モデルで表現される状態であり、その非自律系に対する厳密な定義は定義 3.2 において「動的平衡点」として与えられる。このように  $g_1$  および  $\alpha_i$  が付加された非自律系においても、これらの関数が時間無限大で収束するならば、生化学反応は動的平衡状態に漸近するものと考えられる。このような非自律系における動的平衡状態の構造を理論的に明確にし、数値計算によってその妥当性を吟味することも本研究の大きな目

的である。

以下、本論文では、第 2 章において問題 (S) を具体例として含む、より一般的な常微分方程式の初期値問題に対する解が非負値性を有するための十分条件を与え、また、問題 (S) の解が有限時間で爆発しないことを示す。第 3 章では、時間関数が可積分かつ定数に収束する場合に、問題 (S) で記述される化学反応が漸近すると推察される動的平衡状態を「動的平衡点」として状態空間上で表現し、その構造を明確にするとともに、動的平衡点へ解が収束する過程を数値計算に基づいて考察する。

## 2. 解の非負値性と正值性

本論文を通して、以下の記号を用いる：

$$\begin{aligned} D &= \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_i > 0, i = 1, \dots, n\}, \\ \partial D_i &= \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_i = 0, x_j \geq 0, j = 1, \dots, n, j \neq i\}, \\ \partial D &= \bigcup_{i=1}^n \partial D_i, \quad \bar{D} := D \cup \partial D. \end{aligned}$$

更に、 $x \in \bar{D}$  ならば  $x$  は非負値であるといい、 $x \in D$  ならば  $x$  は正值であるという。

本章では、第 1 章で導入した初期値問題 (S) を含む、より一般的な非自律系常微分方程式の初期値問題に対する解の非負値性を考察する。生化学反応ネットワーク・モデルから導出される非自律系常微分方程式系の初期値問題は、任意の時間  $T \in (0, \infty]$  と関数  $f = (f_1, f_2, \dots, f_n) : [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  を用いて次の形式の常微分方程式の初期値問題  $(P)_1 = \{(2.1), (2.2)\}$  として定式化するのが一般的である。

$$(2.1) \quad \dot{x}(t) = f(t, x(t)) \quad \text{a.a. } t \in (0, T),$$

$$(2.2) \quad x(0) = x_0.$$

ただし、 $T = \infty$  ならば便宜上  $[0, T] = [0, \infty)$  とし、 $\Omega$  は  $\bar{D} \subset \Omega$  を満たす  $\mathbb{R}^n$  内の任意の開連結領域とする。

しかし、問題 (S) に現れる  $g_1(t)$  や  $\alpha_i(t)$  等の時間関数は時間変数  $t$  に関して必ずしも連続ではない。例えば、細胞外や小胞体からのカルシウム・イオンが断続的に供給されるような状況を想定すると、関数  $g_1(t)$  に連続性を仮定するのは適切ではなく、可積分性のみを仮定するのが妥当である。そこで、以下の議論では、 $\Omega$  上局所リプシッツ連続な任意の関数  $f$ 、および、任意の  $g \in L^1(0, T; \mathbb{R}^n)$  を用いて問題  $(P)_1$  における (2.1) を次の (2.3) で置き換えた非自律系常微分方程式の初期値問題  $(P)_2 = \{(2.2), (2.3)\}$  に対して、主に解の非負値性を中心に考察する：

$$(2.3) \quad \dot{x}(t) = f(x(t)) + g(t) \quad \text{a.a. } t \in (0, T).$$

まず、次の定理で問題  $(P)_2$  に対する時間局所解の一意存在性を示す．証明自体は基本的であるが、この問題設定における厳密な証明を与えている文献が見当たらず、かつ、解の非負値性を示すうえで重要な役割を果たすので、ここで与えておく．

**定理 2.1** 任意の  $x_0 \in \Omega$  に対して  $\tau_0 := \tau_0(x_0) > 0$  と  $\rho_0 := \rho_0(x_0) > 0$  が存在して、問題  $(P)_2$  は  $[0, \tau_0]$  上の解  $x \in W^{1,1}(0, \tau_0; \mathbb{R}^n)$  を一意に持ち、次の性質を満たす：

$$(2.4) \quad x(t) \in U(x_0, \rho_0) := \{x \in \mathbb{R}^n; \|x - x_0\|_{\mathbb{R}^n} \leq \rho_0\}, \quad \forall t \in [0, \tau_0],$$

$$(2.5) \quad x(t) = x(0) + \int_0^t f(x(s))ds + \int_0^t g(s)ds, \quad \forall t \in [0, \tau_0].$$

証明  $U(x_0, \rho_0) \subset \Omega$  を満たす  $\rho_0 > 0$  を固定する．このとき、 $f$  の局所リプシッツ連続性より、次の条件を満たす定数  $L_0 > 0$  が存在する：

$$(2.6) \quad \|f(y_1) - f(y_2)\|_{\mathbb{R}^n} \leq L_0 \|y_1 - y_2\|_{\mathbb{R}^n}, \quad \forall y_1, y_2 \in U(x_0, \rho_0).$$

また、定数  $M_0 > 0$  を次で定義する：

$$(2.7) \quad M_0 = \max_{x \in U(x_0, \rho_0)} \|f(x)\|_{\mathbb{R}^n}.$$

更に、 $g \in L^1(0, T; \mathbb{R}^n)$  なので、

$$(2.8) \quad \int_0^{h_1} \|g(t)\|_{\mathbb{R}^n} dt \leq \frac{\rho_0}{2}$$

を満たす  $h_1 > 0$  を取り出すことができる．

次に、関数列  $\{\varphi_k\}_{k \in \mathbb{N}}$  を

$$(2.9) \quad \varphi_0(t) = x_0, \quad \forall t \in [0, T],$$

$$(2.10) \quad \forall k \geq 1, \quad \varphi_k(t) = x_0 + \int_0^t f(\varphi_{k-1}(s))ds + \int_0^t g(s)ds, \quad \forall t \in [0, T].$$

で定義する．このとき、任意の  $k \geq 1$  に対して

$$\begin{aligned} \|\varphi_k(t)\|_{\mathbb{R}^n} &\leq \|x_0\|_{\mathbb{R}^n} + \int_0^t \|f(\varphi_{k-1}(s))\|_{\mathbb{R}^n} ds + \int_0^t \|g(s)\|_{\mathbb{R}^n} ds \\ &\leq \|x_0\|_{\mathbb{R}^n} + T' \max_{0 \leq t \leq T'} \|f(\varphi_{k-1}(t))\|_{\mathbb{R}^n} + \|g\|_{L^1(0, T; \mathbb{R}^n)}, \quad \forall t \in [0, T'], \forall T' \in (0, T) \end{aligned}$$

なので、 $\{\varphi_k\}_{k \in \mathbb{N}} \subset C([0, T']; \mathbb{R}^n)$  である．ここで、 $\tau_0 = \min\left\{h_1, \frac{\rho_0}{2M_0}\right\}$  とおくと、

$$(2.11) \quad \forall k \geq 0, \quad \varphi_k(t) \in U(x_0, \rho_0), \quad \forall t \in [0, \tau_0]$$

が成り立つ。更に、(2.6) かつ (2.11) より、

$$\forall k \geq 0, \quad \|\varphi_{k+2}(t) - \varphi_{k+1}(t)\|_{\mathbb{R}^n} \leq L_0 \int_0^t \|\varphi_{k+1}(s) - \varphi_k(s)\|_{\mathbb{R}^n} ds, \quad \forall t \in [0, \tau_0]$$

が成り立つので、数学的帰納法を利用すれば、次の評価が得られる：

$$(2.12) \quad \|\varphi_{k+1} - \varphi_k\|_{C([0, \tau_0]; \mathbb{R}^n)} \leq \frac{\rho_0 (L_0 \tau_0)^k}{k!}, \quad \forall k \geq 0.$$

従って、(2.12) より、

$$(2.13) \quad \|\varphi_\ell - \varphi_k\|_{C([0, \tau_0]; \mathbb{R}^n)} \leq \rho_0 \sum_{j=k}^{\ell-1} \frac{(L_0 \tau_0)^j}{j!}, \quad \forall \ell > \forall k \geq 0$$

が成り立つ。ここで、

$$\sum_{j=0}^{\infty} \frac{(L_0 \tau_0)^j}{j!} = e^{L_0 \tau_0}$$

なので、(2.13) は  $\{\varphi_k\}_{k \in \mathbb{N}}$  が  $C([0, \tau_0]; \mathbb{R}^n)$  における Cauchy 列であることを示している。従って、次の収束を満たす  $x \in C([0, \tau_0]; \mathbb{R}^n)$  が一意に存在する：

$$\varphi_k \longrightarrow x \quad \text{in } C([0, \tau_0]; \mathbb{R}^n) \quad \text{as } k \rightarrow \infty.$$

このとき、 $x$  は明らかに

$$x(t) = x_0 + \int_0^t f(x(s)) ds + \int_0^t g(s) ds, \quad \forall t \in [0, \tau_0]$$

を満たすので、問題  $(P)_2$  に対する  $[0, \tau_0]$  上の解である。

最後に、一意性について証明する。 $\phi_i$  ( $i = 1, 2$ ) を問題  $(P)_2$  に対する  $[0, \tau_i]$  ( $\tau_i > 0$ ) 上の解とし、各  $\rho_i > 0$  に対して (2.4) を満たすとする。このとき、 $\tau_0 := \min\{\tau_1, \tau_2\}$  かつ  $\rho_0 := \max\{\rho_1, \rho_2\}$  とおくと、 $\phi_i$  はともに問題  $(P)_2$  に対する  $[0, \tau_0]$  上の解であり、(2.4) を満たす。従って、 $f$  の  $\Omega$  上での局所リプシッツ連続性を利用すれば、任意の  $t \in [0, \tau_0]$  に対して  $\phi_1(t) = \phi_2(t)$  が成り立つことを容易に示すことができる。□

定理 2.1 より、次の定理が容易に得られる。

**定理 2.2** 任意の  $x_0 \in \Omega$  に対して、 $T_1 := T_1(x_0) \in (0, T]$  が存在して、問題  $(P)_2$  は  $[0, T_1)$  上の解  $x \in W_{loc}^{1,1}([0, T_1]; \mathbb{R}^n)$  を一意に持つ。

特に、 $T_1 < T$  ならば、次の性質のいずれかが成り立つ：

$$(2.14) \quad \|x(t)\|_{\mathbb{R}^n} \longrightarrow \infty \quad \text{as } t \nearrow T_1,$$

$$(2.15) \quad \inf \{\|x(t) - y\|_{\mathbb{R}^n} ; y \in \partial\Omega\} \longrightarrow 0 \quad \text{as } t \nearrow T_1.$$

以後、特に断らない限り、定理 2.2 で得られた問題  $(P)_2$  に対する  $[0, T_1)$  上の解  $x$  の非負値性と正値性について議論する．そのために、まず次の補題を準備する．

**補題 2.3**  $g \in \{\tilde{g} \in L^1(0, T; \mathbb{R}^n); \tilde{g}(t) \in \bar{D} \text{ a.a. } t \in [0, T]\}$ , かつ,  $f$  は次の条件を満たすと仮定する:

$$(2.16) \quad \forall i = 1, 2, \dots, n, \quad f_i(x) > 0, \quad \forall x \in \partial D_i.$$

このとき,  $x_0 \in \bar{D}$  ならば, 任意の  $t \in [0, T_1)$  に対して  $x(t) \in \bar{D}$  が成り立つ．

**証明** 時刻  $t_1 \in [0, T_1]$  を

$$t_1 = \sup \left\{ t \in [0, T_1]; \text{ 任意の } s \in [0, t] \text{ に対して, } x(s) \in \bar{D} \text{ を満たす} \right\}$$

で定義し,  $t_1 < T_1$  と仮定する．このとき,  $x \in C([0, T_1]; \mathbb{R}^n)$  なので,  $x(t_1) \in \partial D$  が成り立つ．故に,  $x_i(t_1) = 0$  となる  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$  が少なくとも 1 つ存在する．そこで,  $I_1 = \{i; x_i(t_1) = 0\}$  とおく．任意の  $i \notin I_1$  に対して,  $x_i(t_1) > 0$  であるから  $x$  の連続性より,  $\varepsilon_i > 0$  が存在して任意の  $t \in (t_1, t_1 + \varepsilon_i) \cap [0, T_1)$  に対して  $x_i(t) > 0$  が成り立つ．また,  $i \in I_1$  に対しては  $x_i(t_1) = 0$  であるから (2.16) より,  $f_i(x(t_1)) > 0$  が成り立つ．ここで,  $f_i \in C(\Omega)$  と  $x$  の連続性を利用すれば,  $\varepsilon_i > 0$  が存在して任意の  $t \in (t_1, t_1 + \varepsilon_i) \cap [0, T_1)$  に対して  $f_i(x(t)) > 0$ , 従って,

$$x_i(t) = \int_{t_1}^t f_i(x(s)) ds + \int_{t_1}^t g_i(s) ds > 0$$

が成り立つ．以上より,  $\varepsilon = \min_{1 \leq i \leq n} \varepsilon_i > 0$  とおくと, 任意の  $t \in (t_1, t_1 + \varepsilon) \cap [0, T_1)$  に対して  $x(t) \in D$  となり,  $t_1$  の定義に矛盾する．従って,  $t_1 = T_1$  が得られる．  $\square$

**定理 2.4**  $g \in \{\tilde{g} \in L^1(0, T; \mathbb{R}^n); \tilde{g}(t) \in \bar{D} \text{ a.a. } t \in [0, T]\}$ , かつ,  $f$  は次の条件を満たすと仮定する:

$$(2.17) \quad \forall i = 1, 2, \dots, n, \quad f_i(x) \geq 0, \quad \forall x \in \partial D_i$$

このとき,  $x_0 \in \bar{D}$  ならば, 任意の  $t \in [0, T_1)$  に対して  $x(t) \in \bar{D}$  が成り立つ．

**証明** 本定理の証明を通して、特に断らない限り、定理 2.1 と同じ記号を用いる．任意の  $\alpha \in (0, 1]$  に対して、次の初期値問題  $(P)_2^\alpha = \{(2.18), (2.19)\}$  を考える:

$$(2.18) \quad \dot{x}_\alpha(t) = f_\alpha(x_\alpha(t)) + g(t) \quad \text{a.a. } t \in (0, T),$$

$$(2.19) \quad x_\alpha(0) = x_0.$$

ただし,  $f_\alpha(x) = f(x) + \alpha \mathbf{1}$ , かつ,  $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1) \in \mathbb{R}^n$  を表す．このとき,  $f_\alpha$  の定義より

$$(2.20) \quad \|f_\alpha(y_1) - f_\alpha(y_2)\|_{\mathbb{R}^n} \leq L_0 \|y_1 - y_2\|_{\mathbb{R}^n}, \quad \forall \alpha \in (0, 1], \quad \forall y_1, y_2 \in U(x_0, \rho_0)$$

が成り立つ．今，

$$M_\alpha = \max_{y \in U(x_0, \rho_0)} \|f_\alpha(y)\|_{\mathbb{R}^n}, \quad \tau_\alpha = \min \left\{ h_1, \frac{\rho_0}{2M_\alpha} \right\}$$

で定義すると，定理 2.1 より，問題  $(P)_2^\alpha$  に対する  $[0, \tau_\alpha]$  上の解  $x_\alpha \in W^{1,1}(0, \tau_\alpha; \mathbb{R}^n)$  が一意に存在する．ここで，

$$M_\alpha \leq \max_{y \in U(x_0, \rho_0)} \|f(y)\|_{\mathbb{R}^n} + \|\alpha 1\|_{\mathbb{R}^n} \leq M_0 + \sqrt{n}$$

であることに注意すれば，

$$\bar{\tau} := \min \left\{ h_1, \frac{\rho_0}{2(M_0 + \sqrt{n})} \right\} \leq \tau_\alpha, \quad \forall \alpha \in (0, 1]$$

なので，任意の  $\alpha \in (0, 1]$  に対して  $x_\alpha$  は問題  $(P)_2^\alpha$  に対する  $[0, \bar{\tau}]$  上の一意解であり，

$$(2.21) \quad x_\alpha(t) \in U(x_0, \rho_0), \quad \forall \alpha \in (0, 1], \quad \forall t \in [0, \bar{\tau}]$$

を満たす．故に，(2.20) かつ (2.21) より，

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|x_\alpha(t) - x(t)\|_{\mathbb{R}^n}^2 &= 2(f(x_\alpha(t)) - f(x(t)), x_\alpha(t) - x(t))_{\mathbb{R}^n} + 2\alpha(1, x_\alpha(t) - x(t))_{\mathbb{R}^n} \\ &\leq (2L_0 + 1)\|x_\alpha(t) - x(t)\|_{\mathbb{R}^n}^2 + n\alpha^2 \quad \text{a.a. } t \in (0, \bar{\tau}) \end{aligned}$$

が得られる．ここで，Gronwall の補題を適用すれば，

$$\|x_\alpha - x\|_{C([0, \bar{\tau}]; \mathbb{R}^n)} \leq \alpha \sqrt{\frac{n}{2L_0 + 1}} \exp \left( \left( L_0 + \frac{1}{2} \right) \bar{\tau} \right). \quad \forall \alpha \in (0, 1]$$

が成り立つので，次の収束が得られる：

$$(2.22) \quad x_\alpha \longrightarrow x \quad \text{in } C([0, \bar{\tau}]; \mathbb{R}^n) \quad \text{as } \alpha \rightarrow 0.$$

一方，(2.17) より，

$$\forall i = 1, 2, \dots, n, \quad f_i(y) + \alpha > 0, \quad \forall y \in \partial D_i$$

が成り立つので，補題 2.3 を適用すれば，次が成り立つ：

$$(2.23) \quad \forall \alpha \in (0, 1], \quad x_\alpha(t) \in \bar{D}, \quad \forall t \in [0, \bar{\tau}].$$

従って，(2.22) かつ (2.23) より，任意の  $t \in [0, \bar{\tau}]$  に対して  $x(t) \in \bar{D}$  が成り立つ．

次に， $t_2 \in (0, T_1]$  を

$$t_2 := \sup \left\{ t \in (0, T_1] \mid \text{任意の } s \in [0, t] \text{ に対して } x(s) \in \bar{D} \text{ を満たす} \right\}$$

と定義し,  $t_2 \in (0, T_1)$  と仮定する. 上述の議論より  $t_2 \geq \bar{\tau}$  である. このとき問題  $(P)_2$  の仮定から  $x \in C([0, T_1]; \mathbb{R}^n)$  なので,  $x(t_2) \in \partial D (\subset \bar{D})$  が成り立つ.

ここで, 次の非自律系常微分方程式の初期値問題  $(P)_3 := \{(2.24), (2.25)\}$  を考える.

$$(2.24) \quad \dot{y}(t) = f(y(t)) + g(t + t_2) \quad \text{a.a. } t \in (0, T),$$

$$(2.25) \quad y(0) = x(t_2).$$

このとき, 上と同様の議論により,  $t_2 + \tau' \in (0, T_1]$  となるような  $\tau' > 0$  が存在して,  $y(t) \in \bar{D}, \forall t \in [0, \tau']$  となる唯一つの解  $y \in C([0, \tau']; \mathbb{R}^n)$  が存在する.

そこで,  $z : [0, t_2 + \tau'] \rightarrow \mathbb{R}^n$  を

$$z(t) := \begin{cases} x(t), & \forall t \in [0, t_2), \\ y(t - t_2), & \forall t \in [t_2, t_2 + \tau']. \end{cases}$$

と定義すると, 明らかに  $z \in C([0, t_2 + \tau']; \mathbb{R}^n)$  は問題  $(P)_2$  に対して,  $z(t) \in \bar{D}, \forall t \in [0, t_2 + \tau']$  を満たす唯一の解である. これは  $t_2$  の定義に矛盾する. 従って,  $t_2 = T_1$  となることが示される.  $\square$

更に, 解の正值性を示すために, 次の補題を準備する.

**補題 2.5**  $g \in \{\tilde{g} \in L^1(0, T; \mathbb{R}^n); \tilde{g}(t) \in \bar{D} \text{ a.a. } t \in [0, T]\}$  とする. 更に, (2.17) を満たす  $f$  に対して,  $p \in C(\Omega; \mathbb{R}^n)$  と  $h \in C(\Omega; \mathbb{R}^n)$  が存在して, 次の条件が成り立つとする:

$$(2.26) \quad \forall i = 1, 2, \dots, n, \quad f_i(x) = x_i p_i(x) + h_i(x), \quad \forall x \in \Omega.$$

$$(2.27) \quad h(x) \in \bar{D}, \quad \forall x \in \bar{D}.$$

このとき,  $x_0 \in D$  ならば, 任意の  $t \in [0, T_1)$  に対して  $x(t) \in D$  が成り立つ.

**証明** 時刻  $t_3 \in [0, T_1]$  を

$$t_3 = \sup \{t \in [0, T_1); \text{任意の } s \in [0, t] \text{ に対して } x(s) \in D \text{ を満たす}\}$$

で定義し,  $t_3 < T_1$  と仮定する.  $x \in C([0, T_1]; \mathbb{R}^n)$  なので,  $x(t_3) \in \partial D$  が成り立つ. 故に,  $x_i(t_3) = 0$  を満たす  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$  が少なくとも 1 つ存在する. このとき, (2.26) より

$$\dot{x}_i(t) = x_i(t)p_i(x(t)) + h_i(x(t)) + g_i(t) \quad \text{a.a. } t \in (0, T_1)$$

なので,

$$x_i(t_3) = \exp\left(\int_0^{t_3} p_i(x(t))dt\right) \left\{x_i(0) + \int_0^{t_3} \exp\left(-\int_0^t p_i(x(s))ds\right)(h_i(x(s)) + g_i(s))ds\right\} = 0$$

が得られる.  $t_3$  の定義より, 任意の  $t \in [0, t_3)$  に対して  $x(t) \in D$  が成り立っている. (2.27) かつ  $g \in \{\tilde{g} \in L^1(0, T; \mathbb{R}^n); \tilde{g}(t) \in \bar{D} \text{ a.a. } t \in [0, T]\}$  より  $h_i(x(t)) + g_i(t) \geq 0$  が得ら

れる．ここで， $x_0 \in D$  なので， $x_i(t_3) > 0$  となり矛盾が生じる．従って， $t_3 = T_1$  でなければならない．  $\square$

条件 (2.17) を満たす関数  $f$  に 1 階連続微分可能性を仮定し，各  $f_i$  を  $x_i$  に依存する項と依存しない項とに分離すると，補題 2.5 の条件である (2.26) と (2.27) が成り立つことが容易にわかる．すなわち，時間局所解  $x$  に対する解の正值性を保証する次の定理が [5, 定理 2.2] と全く同様の方法で証明できる．

**定理 2.6**  $f \in C^1(\Omega; \mathbb{R}^n)$  が (2.17) を満たすと仮定する．このとき， $x_0 \in D$  ならば，任意の  $t \in [0, T_1)$  に対して  $x(t) \in D$  が成り立つ．

**証明** まず， $h = (h_1, \dots, h_n) \in C(\Omega; \mathbb{R}^n)$  を次式のように定義する：

$$(2.28) \quad h_i(x) := f_i(x_1, \dots, x_{i-1}, 0, x_{i+1}, \dots, x_n), \quad \forall x \in \Omega, \quad 1 \leq i \leq n.$$

このとき，条件 (2.17) より， $h(x) \in \bar{D}$ ,  $\forall x \in \bar{D}$  が成り立つ．次に， $p = (p_1, \dots, p_n) \in C(\Omega; \mathbb{R}^n)$  に対して，

$$(2.29) \quad p_i(x) := \begin{cases} \frac{f_i(x) - h_i(x)}{x_i}, & x \in \Omega \setminus \partial D_i, \\ \frac{\partial f_i}{\partial x_i}(x), & x \in \partial D_i, \end{cases} \quad 1 \leq i \leq n.$$

で定義すると， $p_i(x)$  は  $\Omega$  上  $x$  に関して連続である．

故に (2.28) かつ (2.29) より (2.26) と (2.27) が成り立つので，補題 2.5 より本定理が得られる．  $\square$

最後に， $n = 25$ ,  $\Omega = \mathbb{R}^{25}$  として，定理 2.4 と定理 2.6 を問題 (S) に適用すれば，次の定理が得られる．

**定理 2.7**  $g_1 \in L^1(0, T)$  かつ  $\alpha_i \in L^1(0, T)$  ( $i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23$ ) が

$$(2.30) \quad g_1(t) \geq 0, \quad \alpha_i(t) \geq 0 \quad \text{a.a. } t \in (0, T)$$

を満たすと仮定する．このとき，任意の  $x_0 \in \bar{D}$  (resp.  $x_0 \in D$ ) に対して，問題 (S) は  $[0, T]$  上の解  $x \in W^{1,1}(0, T; \mathbb{R}^{25})$  を一意に持ち， $x(t) \in \bar{D}$  (resp.  $x(t) \in D$ ),  $\forall t \in [0, T]$  を満たす．

**証明**  $x_0 \in \bar{D}$  とする．このとき，問題 (S) における  $f \in C^1(\mathbb{R}^{25}; \mathbb{R}^{25})$  は (2.17) を明らかに満たすので，定理 2.4 を適用すれば， $T_1 \in (0, T]$  が存在して問題 (S) は  $[0, T_1)$  上の解  $x \in W_{loc}^{1,1}([0, T_1); \bar{D})$  を一意に持つ．故に， $T_1 = T$  かつ  $\lim_{t \nearrow T} \|x(t)\|_{\mathbb{R}^n} < \infty$  であることを示せば十分である．そこで， $T_1 < T$  と仮定し，次の関数を考える：

$$(2.31) \quad S_1 := x_1 + x_4 + x_7 + x_8 + 2x_9 + x_{11} + 2x_{13} + x_{16},$$

$$(2.32) \quad S_2 := x_2 + x_{12} + x_{13} + x_{16} + x_{17} + x_{20} + x_{21},$$

$$S_3 := x_3 + x_4 + x_9 + x_{11} + x_{13} + x_{16},$$

$$S_5 := x_5 + x_8 + x_9 + x_{13},$$

$$S_6 := x_6 + x_7 + x_8 + x_9 + x_{13},$$

$$S_{10} := x_{10} + x_{11} + x_{16},$$

$$S_{14} := x_{12} + x_{13} + x_{14} + x_{24} + x_{25},$$

$$S_{15} := x_{15} + x_{16} + x_{17} + x_{25},$$

$$S_{18} := x_{18} + x_{20},$$

$$S_{19} := x_{19} + x_{20} + x_{21} + x_{24} + x_{25},$$

$$S_{22} := x_{22} + x_{24} + x_{25},$$

$$S_{23} := x_{23} + x_{24} + x_{25}.$$

このとき,

$$\dot{S}_1(t) = g_1(t), \quad \dot{S}_2(t) = 0,$$

$$\dot{S}_i(t) = -\delta_i x_i(t) + \alpha_i(t) \quad \text{a.a. } t \in (0, T_1), \quad \forall i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23$$

なので, 次の有界性が得られる:

$$(2.33) \quad S_1(t) = S_1(0) + \int_0^t g_1(s) ds \leq S_1(0) + \|g_1\|_{L^1(0,T)}, \quad \forall t \in [0, T_1],$$

$$(2.34) \quad S_2(t) = S_2(0), \quad \forall t \in [0, T_1],$$

$$(2.35) \quad S_i(t) = S_i(0) - \delta_i \int_0^t x_i(s) ds + \int_0^t \alpha_i(s) ds \\ \leq S_i(0) + \|\alpha_i\|_{L^1(0,T)}, \quad \forall t \in [0, T_1], \quad \forall i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23.$$

これは, (2.14) に矛盾する. 従って,  $T_1 = T$  でなければならない. 更に, (2.33)–(2.35) より,  $\lim_{t \nearrow T} \|x(t)\|_{\mathbb{R}^{25}} < \infty$  が得られる.

次に,  $x_0 \in D$  とする. このとき, 定理 2.6 を適用すれば, 問題 (S) に対する解  $x \in W^{1,1}(0, T; \mathbb{R}^{25})$  が存在し, 任意の  $t \in [0, T)$  に対して  $x(t) \in D$  が成り立つ. 故に,  $x(T) \in D$  であることを示せばよい. 今,  $x(T) \notin D$  と仮定すると,  $x(T) \in \partial D$  が成り立つ. 故に,  $x_i(T) = 0$  を満たす  $i \in \{1, 2, \dots, 25\}$  が存在する. ここで,

$$\tilde{g}_1 \equiv g_1, \quad \tilde{g}_i \equiv \alpha_i \quad (i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23),$$

$$\tilde{g}_i \equiv 0 \quad (i = 2, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 20, 21, 24, 25)$$

とくと、問題 (S) における  $f$  は  $x_i$  の多項式で構成されるので、この初期値問題は次のように書き換えられる。

$$(2.36) \quad \dot{x}_i(t) = x_i(t)p_i(x(t)) + h_i(x(t)) + \tilde{g}_i(t) \quad \text{a.a. } t \in (0, T), \quad \forall i = 1, 2, \dots, 25,$$

$$(2.37) \quad x_i(0) = x_{i,0}, \quad \forall i = 1, 2, \dots, 25.$$

更に、関数  $h_i$  に対して、次の性質が成り立っていることに注意する：

$$(2.38) \quad h_i(x) \geq 0, \quad \forall x \in \mathbb{R}^{25}.$$

ここで、(2.36) に対して Gronwall の補題を適用すれば、(2.38) より

$$x_i(T) = \exp\left(\int_0^T p_i(x(t))dt\right) \left\{ x_{i,0} + \int_0^T \exp\left(-\int_0^t p_i(x(s))ds\right) (h_i(x(t)) + \tilde{g}_i(t))dt \right\} > 0$$

となり、矛盾が生じる。従って、 $x(T) \in D$  でなければならない。  $\square$

**注意 1** Ito-Yamamoto [4] では、(2.30) を満たす任意の  $g_1 \in L^2(0, T)$  と  $\alpha_i \in L^2(0, T)$  に対して問題 (S) を考察している。実際、任意の  $x_0 \in \overline{D}$  に対して、問題 (S) は  $x(t) \in \overline{D}$ ,  $\forall t \in [0, T]$  を満たす一意解  $x \in W^{1,2}(0, T; \mathbb{R}^{25})$  を持つことが示されている。定理 2.7 は [4] で得られた結果を拡張するとともに、解の正值性についても同時に示している。

本章の最後に、問題  $(P)_1$  に対する定理を述べておく。その証明は問題  $(P)_2$  に対する証明と全く同様なので、本論文では省略する。また、自律系常微分方程式に対する初期値問題を取り扱っている [5] を参照するとよい。

**定理 2.8**  $f$  は  $[0, T] \times \Omega$  上で局所リプシッツ連続とする。このとき、任意の  $x_0 \in \Omega$  に対して、時刻  $T_1 := T_1(x_0) \in (0, T]$  が存在して、問題  $(P)_1$  は  $[0, T_1)$  上の解  $x \in C([0, T_1); \mathbb{R}^n) \cap C^1((0, T_1); \mathbb{R}^n)$  を一意に持つ。特に、 $T_1 < T$  ならば、(2.14) または (2.15) のいずれかが成り立つ。

更に、 $f$  が条件

$$(2.39) \quad \forall i = 1, 2, \dots, n, \quad f_i(t, x) \geq 0, \quad \forall (t, x) \in [0, T] \times \partial D_i$$

を満たすならば、問題  $(P)_1$  に対する  $[0, T_1)$  上の一意解  $x$  は次の性質を持つ：

- (1) (非負値性)  $x_0 \in \overline{D}$  ならば、任意の  $t \in [0, T_1)$  に対して  $x(t) \in \overline{D}$  が成り立つ。
- (2) (正值性) 任意の  $t \in [0, T]$  に対して  $f(t, x)$  が  $x$  に関して 1 回連続微分可能であるとする。このとき、 $x_0 \in D$  ならば、任意の  $t \in [0, T_1)$  に対して  $x(t) \in D$  が成り立つ。

### 3. 心肥大関連因子ネットワークにおける動的平衡点の構造

#### 3.1 動的平衡点の定義と構造定理

本章では、心肥大関連因子ネットワーク・モデルに対する非負値時間大域解の時間無限大での挙動を数値計算に基づいて考察する．本モデルでは、カルシウム・イオンの供給速度を表わす  $g_1$  および mRNA からタンパク質分子の翻訳速度を表す  $\alpha_i$  が時間的に変化する外部入力として存在する開放系であるため、一般的には反応が動的平衡状態に収束することはない．しかし、これらの外部入力がある一定値に収束する場合には、時間無限大で動的平衡状態が実現するものと推測される．自律系常微分方程式で記述されるモデルでは、動的平衡状態は平衡点（定数解）として表現されるが、本モデルは時変外部入力をもつ非自律系方程式で記述されるため、平衡点は存在しない．言い換えると、動的平衡状態は微分方程式の解（平衡点）ではなく時間無限大で解が収束すべき点として扱わなければならない．本論文ではこれを「動的平衡点」と呼ぶ．問題 (S) に対する動的平衡点を具体的に定義する前に、問題 (S) に対する非負値時間大域解の一意存在定理を与えておく．これは定理 2.7 の直接的な結果として得られる．

**定理 3.1** 関数  $g_1$  と  $\alpha_i$  ( $i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23$ ) は次の条件を満たすとする：

$$(3.1) \quad g_1 \in L^1(0, \infty), \quad g_1(t) \geq 0 \quad (\forall t \geq 0),$$

$$(3.2) \quad \exists \alpha_i^* \geq 0 \quad \text{s.t.} \quad \alpha_i - \alpha_i^* \in L^1(0, \infty), \quad \alpha_i(t) \geq 0 \quad (\forall t \geq 0).$$

このとき、任意の  $x_0 \in \bar{D}$  (resp.  $x_0 \in D$ ) に対して、問題 (S) は  $[0, \infty)$  上の解  $x \in W_{loc}^{1,1}([0, \infty); \mathbb{R}^{25})$  を一意に持ち、 $x(t) \in \bar{D}$  (resp.  $x \in D$ ),  $\forall t \geq 0$  が成り立つ．

次に、問題 (S) に対する動的平衡点を定義する．

**定義 3.2** 関数  $g_1$  と  $\alpha_i$  ( $i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23$ ) が条件 (3.1), (3.2), かつ、次の収束条件を満たすとする：

$$(3.3) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} g_1(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \alpha_i(t) = \alpha_i^*.$$

このとき、次の代数方程式の解  $x^\infty \in \bar{D}$  を問題 (S) に対する動的平衡点という：

$$\begin{cases} f(x^\infty) + \tilde{g}^\infty = 0, \\ x_1^\infty + x_4^\infty + x_7^\infty + x_8^\infty + 2x_9^\infty + x_{11}^\infty + 2x_{13}^\infty + x_{16}^\infty = S_1(0) + \int_0^\infty g_1(t)dt, \\ x_2^\infty + x_{12}^\infty + x_{13}^\infty + x_{16}^\infty + x_{17}^\infty + x_{20}^\infty + x_{21}^\infty = S_2(0). \end{cases}$$

ここで,  $\tilde{g}^\infty \in \bar{D}$  は次で与えられる:

$$\begin{aligned}\tilde{g}_i^\infty &= 0, \quad i = 1, 2, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 20, 21, 24, 25, \\ \tilde{g}_i^\infty &= \alpha_i^*, \quad i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23.\end{aligned}$$

この定義は, 時間無限大ですべての物質の濃度  $x_i$  の時間変化が停止し, かつ, 関数  $S_1$  と  $S_2$  の値が初期条件と整合していることを意味しており, 関数  $g_1$  が 0 で  $\alpha_i$  がすべて非負の定数で与えられる自律系では動的平衡点は平衡点と一致する. 問題 (S) に対する動的平衡点は, A. Ito と K. Yamamoto による研究 [4,7] において既に得られており, 次の構造定理として証明されている.

**定理 3.3** (3.1), (3.2) が成り立つとき, 問題 (S) の動的平衡点  $x^\infty \in \bar{D}$  は次で与えられる:

$$\begin{aligned}(3.4) \quad x_i^\infty &= \frac{\alpha_i^*}{\delta_i}, \quad \forall i = 3, 5, 6, 10, 14, 15, 18, 19, 22, 23, \\ x_1^\infty &= r, \quad x_2^\infty = 0, \quad x_4^\infty = \frac{k_1^+ \alpha_3^* r}{k_1^- \delta_3}, \quad x_7^\infty = \frac{k_2^+ \alpha_6^* r}{k_2^- \delta_6}, \quad x_8^\infty = \frac{k_2^+ k_3^+ \alpha_5^* \alpha_6^* r}{k_2^- k_3^- \delta_5 \delta_6}, \\ x_9^\infty &= \frac{k_1^+ k_2^+ k_3^+ k_4^+ \alpha_3^* \alpha_5^* \alpha_6^* r^2}{k_1^- k_2^- k_3^- k_4^- \delta_3 \delta_5 \delta_6}, \quad x_{11}^\infty = \frac{k_1^+ k_7^+ \alpha_3^* \alpha_{10}^* r}{k_1^- k_7^- \delta_3 \delta_{10}}, \\ x_{12}^\infty &= 0, \quad x_{13}^\infty = 0, \quad x_{16}^\infty = 0, \quad x_{17}^\infty = p, \quad x_{20}^\infty = 0, \quad x_{21}^\infty = S_2(0) - p, \\ x_{24}^\infty &= \frac{k_{11}^+ \alpha_{14}^* \alpha_{19}^* \alpha_{22}^* \alpha_{23}^*}{k_{11}^- \delta_{14} \delta_{19} \delta_{22} \delta_{23}}, \quad x_{25}^\infty = \frac{k_{10}^+ k_{11}^+ \alpha_{14}^* \alpha_{15}^* \alpha_{19}^* \alpha_{22}^* \alpha_{23}^*}{k_{10}^- k_{11}^- \delta_{14} \delta_{15} \delta_{19} \delta_{22} \delta_{23}}.\end{aligned}$$

ここで,  $r > 0$  は  $a$  に関する 2 次方程式

$$M_1 a^2 + M_2 a = S_1(0) + \int_0^\infty g_1(t) dt$$

の解であり,  $M_1 > 0$  かつ  $M_2 > 0$  は次式で与えられる定数である:

$$M_1 := \frac{2k_1^+ k_2^+ k_3^+ k_4^+ \alpha_3^* \alpha_5^* \alpha_6^*}{k_1^- k_2^- k_3^- k_4^- \delta_3 \delta_5 \delta_6}, \quad M_2 := 1 + \frac{k_1^+ \alpha_3^*}{k_1^- \delta_3} + \frac{k_2^+ \alpha_6^*}{k_2^- \delta_6} + \frac{k_2^+ k_3^+ \alpha_5^* \alpha_6^*}{k_2^- k_3^- \delta_5 \delta_6} + \frac{k_1^+ k_7^+ \alpha_3^* \alpha_{10}^*}{k_1^- k_7^- \delta_3 \delta_{10}}$$

また,  $p$  は  $x_{16}$  および  $x_{17}$  の初期値に基づき (1.17) を時間無限大まで積分して得られる定数であり,  $0 \leq p \leq S_2(0)$  を満たす.

**注意 2** 先に述べたように定理 3.3 は [4, 7] においても報告されているが, 心肥大関連因子ネットワーク・モデルに対する動的平衡点は解の非負値性を考慮すると自由度 1 を残して一意的に決定されることを意味している. さらに, この自由度 1 は微分方程式 (1.1)~(1.17) の右辺に現れない変数  $x_{17}$  および  $x_{21}$  の最終値に関するものであり, この 2 変数が系のダイナミクスに影響を与えないことを考慮すると, 動的平衡点は一意的に定まるとみなすのが適切かも知れない.

第2章において、問題 (S) に対する一意時間大域解の非負値性と正值性を証明し、有限時間で解は爆発しないことを示した。更に、すべての解は時間大域的に有界であり、また、 $g_1$  を 0,  $\alpha_i$  を定数とした自律系に限定すれば、周期解・概周期解・カオス解等がこの系に生じることはなく、すべての解は動的平衡点に収束すると我々は予想している。しかし、動的平衡点の漸近安定性だけでなく、そこに至る解の存在も証明されていない。そこで、本章の残りの部分では、この予想の妥当性を吟味し、解の挙動に関する知見を得るために実行した、問題 (S) に対する数値計算の結果を述べる。

### 3.2 数値計算結果と考察

数値計算において用いた初期条件と各種パラメータ値および関数  $\alpha_i$  の設定は下記のとおりである。

(1) 初期値  $x_0 = (x_{1,0}, x_{2,0}, \dots, x_{25,0})$

$$\begin{aligned} x_{1,0} &= 20.0, & x_{2,0} &= 5.00, & x_{3,0} &= 0.00, & x_{4,0} &= 0.00, & x_{5,0} &= 0.00, \\ x_{6,0} &= 0.00, & x_{7,0} &= 0.00, & x_{8,0} &= 0.00, & x_{9,0} &= 0.00, & x_{10,0} &= 0.00, \\ x_{11,0} &= 0.00, & x_{12,0} &= 3.00, & x_{13,0} &= 0.00, & x_{14,0} &= 0.00, & x_{15,0} &= 0.00, \\ x_{16,0} &= 0.00, & x_{17,0} &= 0.00, & x_{18,0} &= 0.00, & x_{19,0} &= 0.00, & x_{20,0} &= 0.00, \\ x_{21,0} &= 0.00, & x_{22,0} &= 0.00, & x_{23,0} &= 0.00, & x_{24,0} &= 0.00, & x_{25,0} &= 0.00. \end{aligned}$$

(2) 生化学反応速度定数  $k_i^\pm$

$$\begin{aligned} k_1^+ &= 3.00, & k_1^- &= 1.50, & k_2^+ &= 1.50, & k_2^- &= 0.75, & k_3^+ &= 3.00, \\ k_3^- &= 1.50, & k_4^+ &= 4.50, & k_4^- &= 2.25, & k_5^+ &= 10.0, & k_6^+ &= 10.0, \\ k_7^+ &= 6.00, & k_7^- &= 3.00, & k_8^+ &= 10.0, & k_9^+ &= 10.0, & k_{10}^+ &= 9.00, \\ k_{10}^- &= 4.50, & k_{11}^+ &= 8.00, & k_{11}^- &= 4.00, & k_{12}^+ &= 10.0, & k_{13}^+ &= 10.0. \end{aligned}$$

(3) 分解速度定数  $\delta_i$

$$\begin{aligned} \delta_3 &= 0.50, & \delta_5 &= 0.20, & \delta_6 &= 0.30, & \delta_{10} &= 0.80, & \delta_{14} &= 0.20, \\ \delta_{15} &= 0.25, & \delta_{18} &= 0.15, & \delta_{19} &= 0.40, & \delta_{22} &= 0.35, & \delta_{23} &= 0.45. \end{aligned}$$

(4) mRNA による翻訳速度定数 (数値計算では時間関数ではなく、正の定数として与える)

$$\begin{aligned} \alpha_3^* &= 0.95, & \alpha_5^* &= 0.30, & \alpha_6^* &= 0.75, & \alpha_{10}^* &= 0.80, & \alpha_{14}^* &= 0.24, \\ \alpha_{15}^* &= 0.35, & \alpha_{18}^* &= 0.225, & \alpha_{19}^* &= 0.70, & \alpha_{22}^* &= 0.525, & \alpha_{23}^* &= 0.585. \end{aligned}$$

なお、本論文では数値計算アルゴリズムとして4次のルンゲ・クッタ法を採用し、時間刻み幅は  $\Delta t = 10^{-3}$  としている。

また、関数  $g_1$  は次式のように与えた。

$$(3.5) \quad g_1(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } t \in [0, T_1) \cup [T_1 + 5, T_2) \cup [T_2 + 5, T_3) \cup [T_3 + 5, \infty), \\ 50 & \text{if } t \in [T_1, T_1 + 5) \cup [T_2, T_2 + 5) \cup [T_3, T_3 + 5). \end{cases}.$$

ここで,  $T_1 = 4500$ ,  $T_2 = 6000$ ,  $T_3 = 7500$  とする. この関数  $g_1$  は心肥大関連因子ネットワーク内にカルシウム・イオンが細胞外や小胞体から矩形パルス状に繰り返し 3 回供給される現象を表現している. 以上の関数  $g_1$  と  $\alpha_i$  が前節で述べた条件 (3.1)–(3.3) を満たすことは明らかである.

計算結果を Table 2 に示す. なお Table 2 には  $x_i^\infty$  として  $g_1$  が 0 の場合の自律系に対する動的平衡点 (自律系なので定数解となる平衡点) も併記している.

まず, カルシウム・イオンが最初に供給される直前の  $t = T_1$  での値を見ると, すべての変数は  $g_1 = 0$  の場合の動的平衡点  $x_i^\infty$  に収束していることがわかる. つまり,  $t < T_1$  では系は自律系であり, その平衡点である  $x_i^\infty$  に解は収束している. これは前節で述べた予想と整合した結果である.

また, カルシウム・イオンの 2 回目の供給の直前の  $t = T_2$  での値と 3 回目の供給の直前の  $t = T_3$  での値は, 供給パルスが単一 ( $[T_1, T_1 + 5)$  のみ) と 2 回 ( $[T_1, T_1 + 5)$  と  $[T_2, T_2 + 5)$  のみ) の場合の  $x_i^\infty$  の値と, それぞれほとんど一致していることが簡単な計算から確認できる (具体的には, 定義 3.2 の 2 つ目の代数方程式の右辺の積分値が, 前者では 250, 後者では 500 となることが  $g_1$  の定義からわかる. この値と上記の初期条件および定数の値を用いて, 定理 3.3 の 2 次方程式の正根を求めると, 前者は  $r = 1.019478891 \dots$ , 後者は  $r = 1.440817148 \dots$  であり, それぞれ  $t = T_2$  および  $T_3$  での  $x_1^\infty$  の値とほぼ同じである. 他の変数も同様に計算できる). さらに, 時間が十分に経過した  $t = 9000$  での値は, 上記の  $g_1$  の定義どおりカルシウム・イオンを 3 回供給した場合の  $x_i^\infty$  の近似値となっている (前記の積分値は 750 であり,  $r = 1.768034495 \dots$  である).

このように, カルシウム・イオンが十分な時間間隔においてパルス状に供給される場合は, その時間内にネットワークはイオン供給に反応して状態を変化させ, その変化を反映させた動的平衡状態へと収束し, パルスの追加とともにこれを繰り返すものと考えられる. 以上の数値計算結果は単一の初期条件および定数条件に対するものであるから, これから動的平衡状態への収束性に関して結論を導き出すことはもちろんできないが, 定義 3.2 の条件のもとでは, 本ネットワークの状態は動的平衡状態に至るという我々の予想と整合しており, 今後の解析のための重要な知見を与えていると考える.

**注意 3** Table 2 より, 2 回目のカルシウム・イオンの供給からは心肥大関連因子ネットワーク内の物質がカルシウム・イオンの供給の影響を受ける物質とそれとは逆にその影響を全く受けない物質の 2 つのグループに分類されている様子が数値解から読み取れる. 具体的には, 1 回目のカルシウム・イオンの供給によって物質  $X_{12}$  と  $X_{13}$  のモル濃度が 0 に収束し, これらの物質は外部からの供給がないため, カルシウム・イオンが繰り返し供給されてもその影響を全く受けずに 0 に留まる. その結果, 心肥大関連因子ネットワークは  $X_{12}$  と  $X_{13}$  が関与する生化学反応を境として分断されていると思われる. 本論文で詳しく述べることはできないが, 簡単に述べると心肥大関連因子ネットワークは 0 に収束している物質を恒等的に 0 とすることによって 2 つの生化学反応ネットワークに分割することがで

Table 2. Asymptotic behavior of a numerical solution to the initial value problem(S) with a function  $g_1(t)$  defined by (3.5), which represents intermittent supply of calcium ion into the reaction system. The rightmost column shows the dynamic equilibrium point  $x^\infty$  for the case where  $g_1 = 0$ , and  $p$  is the final value of  $x_{17}$ , which is a positive constant obtained by integrating (1.17) from zero to infinity, as explained in Theorem 3.3.

| $x_i$    | $t = 4500$ | $t = 6000$  | $t = 7500$  | $t = 9000$  | $x_i^\infty$    |
|----------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| $x_1$    | 0.2335254  | 1.0194789   | 1.4408172   | 1.7680359   | 0.2335254       |
| $x_2$    | 0.0000000  | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000       |
| $x_3$    | 1.9000000  | 1.9000000   | 1.9000000   | 1.9000007   | 1.9000000       |
| $x_4$    | 0.8873965  | 3.8740198   | 5.4751056   | 6.7185390   | 0.8873965       |
| $x_5$    | 1.5000000  | 1.5000000   | 1.4999999   | 1.4999979   | 1.5000000       |
| $x_6$    | 2.5000000  | 2.5000000   | 2.4999999   | 2.4999987   | 2.5000000       |
| $x_7$    | 1.1676270  | 5.0973945   | 7.2040858   | 8.8401743   | 1.1676270       |
| $x_8$    | 3.5028809  | 15.2921834  | 21.6122556  | 26.5204861  | 3.5028809       |
| $x_9$    | 6.2168886  | 118.4844420 | 236.6587622 | 356.3578412 | 6.2168886       |
| $x_{10}$ | 1.0000000  | 1.0000000   | 1.0000000   | 1.0000003   | 1.0000000       |
| $x_{11}$ | 1.7747930  | 7.7480396   | 10.9502114  | 13.4370824  | 1.7747930       |
| $x_{12}$ | 0.0000000  | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000       |
| $x_{13}$ | 0.0000000  | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000       |
| $x_{14}$ | 1.1999994  | 1.2000000   | 1.2000000   | 1.2000000   | 1.2000000       |
| $x_{15}$ | 1.3999996  | 1.4000000   | 1.4000000   | 1.4000000   | 1.4000000       |
| $x_{16}$ | 0.0000000  | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000       |
| $x_{17}$ | 2.8881755  | 2.8881755   | 2.8881755   | 2.8881755   | $p$             |
| $x_{18}$ | 1.5000000  | 1.5000000   | 1.5000000   | 1.5000000   | 1.5000000       |
| $x_{19}$ | 1.7499997  | 1.7500000   | 1.7500000   | 1.7500000   | 1.7500000       |
| $x_{20}$ | 0.0000000  | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000   | 0.0000000       |
| $x_{21}$ | 5.1118245  | 5.1118245   | 5.1118245   | 5.1118245   | $8.0000000 - p$ |
| $x_{22}$ | 1.4999997  | 1.5000000   | 1.5000000   | 1.5000000   | 1.5000000       |
| $x_{23}$ | 1.2999997  | 1.3000000   | 1.3000000   | 1.3000000   | 1.3000000       |
| $x_{24}$ | 8.1899911  | 8.1899999   | 8.1900000   | 8.1900000   | 8.1900000       |
| $x_{25}$ | 22.9319690 | 22.9319996  | 22.9320000  | 22.9320000  | 22.9320000      |

きることを意味している。更に、M. Feinberg [3] の理論を適用することによって、それらの分割された小ネットワーク・モデルはリアプノフ関数を有していることがわかる。つまり、心肥大関連因子ネットワーク・モデルはリアプノフ関数を有する 2 つの小ネットワーク・モデルを結合したモデルとして形式的に捉えることができることを意味しているものと思われる。

## 4. 結語

本論文では、[1, 2, 5, 6] で得られている自律系常微分方程式の初期値問題に対する解の最も基本的な性質である非負値性及び正值性に関する結果が、時間に関して一般に不連続な可積分関数を含む非自律系常微分方程式の初期値問題に対しても成り立つことを明確に証明した。そして、その結果を具体例である [4] で提案された心肥大関連因子ネットワークから導出される非自律系常微分方程式系の初期値問題に適用することによって、既に [4] で得られている非負値時間大域解が一意に存在するための十分条件を弱めている。本論文と [5] によって、一般的な化学反応ネットワーク・モデルに質量作用の法則を適用して得られる自律系常微分方程式系やそれに可積分な時間関数を付加して得られる非自律系常微分方程式系の初期値問題に対する一意時間大域解の非負値性及び正值性が示された。

更に、心肥大関連因子ネットワーク内の物質の時間無限大での挙動を考察するために動的平衡点を定義し、その構造を明確にした。また、非自律系に対する解の動的平衡点への収束性を調べるために、カルシウム・イオンの供給速度を矩形パルス状に時間変動させ、25 種類の物質のモル濃度の時間変動を数值的に計算した。その結果、カルシウム・イオンの供給が停止している間に、カルシウム・イオンの増量を反映し、かつ、その後の供給がないものとして定義される自律系の動的平衡点へと濃度の状態は収束していることが確認された。また、2 回目のカルシウム・イオンの供給からは心肥大関連因子ネットワークがカルシウム・イオンの影響を受ける部分とその影響を受けない部分の 2 つの小ネットワークに分割されていることが確認された。これらの数値計算例は、生化学反応ネットワーク内の物質の時間変動を理論的に解析するうえで、動的平衡点が重要な役割を果たしていることを示唆している。

今後の課題は、非自律系常微分方程式系に対する非負値時間大域解の時間無限大での挙動をそれに対応する自律系常微分方程式系の動的平衡点を利用して解明すること、具体的には、動的平衡点への時間無限大での収束やそれらの漸近安定性を明確にすることである。

## 参考文献

- [1] H. Brézis, On a characterization of flow-invariant sets, Commun. Pure Appl. Math., **23** (1970), 261-263.

- [2] V. Chellaboina, S.P. Bhat, W.M. Haddad and D.S. Bernstein, Modeling and analysis of mass-action kinetics, *IEEE Control Systems Magazine*, **29** (2009), 60-78.
- [3] M. Feinberg, Lectures on chemical reaction networks, Mathematics Research Center, University of Wisconsin-Madison, 1979.
- [4] A. Ito and K. Yamamoto, Mathematical approach to cardiac hypertrophy for spontaneously hypertensive rats, *Adv. Math. Sci. Appl.*, **23** (2013), 1-33.
- [5] 小松 弘和, 伊藤 昭夫, 中島 弘之, 生化学反応ネットワークから導出される常微分方程式系の解の非負値性と有界性, *日本応用数理学会論文誌*, **24** (2014), 1-13.
- [6] E.D. Sontag, Structure and Stability of Certain Chemical Networks and Applications to the Kinetic Proofreading Model of T-Cell Receptor Signal Transduction, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **61** (2001), 1028-1047.
- [7] K. Yamamoto and A. Ito, Reflection on multifactorial diseases, *GAKUTO International Series, Mathematical Sciences and Applications*, **36** (2013), 329-340.

小松 弘和 (学生会員) 〒739-2116 広島県東広島市高屋うめの辺 1

2014 年近畿大学工学部電子情報工学科卒業。学士 (工学)。現在, 近畿大学大学院システム工学研究科電子情報システムクラスタ在学中。日本数学会会員。

伊藤 昭夫 (正会員) 〒289-3181 千葉県匝瑳市野手 11678-1

1998 年千葉大学大学院自然科学研究科後期 3 年博士課程修了。博士 (理学)。現在, 数理医学 (タンパク質の機能とその発現) 分野の研究に従事。日本数学会, 日本応用数理学会, 日本分子生物学会会員。

中島 弘之 (正会員) 〒739-2116 広島県東広島市高屋うめの辺 1

1986 年 3 月京都大学大学院工学研究科修士課程修了。博士 (工学)。現在, 近畿大学工学部電子情報工学科教授。非線形科学 (カオス・ニューラルネットワーク・微分差分方程式など) 分野の研究に従事。電子情報通信学会, 計測自動制御学会, 情報処理学会会員。

角谷 敦 (正会員) 〒731-3195 広島県広島市安佐南区大塚東 1-1-1

1992 年千葉大学大学院自然科学研究科後期 3 年博士課程修了, 博士 (理学)。現在, 広島修道大学経済科学部経済情報学科教授。非線形解析学 (最適制御理論など) 分野の研究に従事。日本応用数理学会, 日本数学会, 情報処理学会, 日本分子生物学会会員。

山本 和彦 (非会員) 〒739-2116 広島県東広島市高屋うめの辺 1

1978 年 3 月近畿大学理工学部化学科卒業。博士 (医学)。現在, 近畿大学工学部化学生命工学科准教授。病態生化学 (生体内タンパク質の解析) 分野の研究に従事。日本生化学会, 日本分子生物学会, 日本化学会, 高血圧関連疾患モデル学会, 日本病態生理学会会員。