

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 8 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2012

課題番号：21540143

研究課題名（和文） 集団遺伝学における様々な確率モデルの確率過程論的研究

研究課題名（英文） Study on stochastic models of population genetics by means of the theories of stochastic processes

研究代表者

飯塚 勝（IIZUKA MASARU）

九州歯科大学・准教授

研究者番号：20202830

研究成果の概要（和文）：集団遺伝学における様々な確率モデルに対して、以下の考察を行った。個体数が確率的に変動する場合の幾つかの確率モデルの解析とこれらのモデル間の関係を明らかにした。また、自然淘汰の互助的相互作用を伴う多次元確率モデルの諸性質を明らかにした。さらに、出生死滅過程として記述される確率モデルに関して、2つの境界点の一方に先に到達するという条件の下で誘導される条件付き確率過程の性質と、この確率モデルの弱突然変異極限を考察した。

研究成果の概要（英文）：Stochastic models of population genetics were studied by means of the theories of stochastic processes. First, several models with the fluctuation of population size were investigated and the relation between these models was disclosed. Next, some properties of the multi-dimensional stochastic models with compensatory fitness interaction were studied. Further, two results were obtained for a stochastic model described by a birth and death process. The first result was properties of the conditional process conditional on hitting the specified boundary point prior to the other boundary point. The second was some limit theorems of this stochastic model under weak mutation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：集団遺伝学、分子進化、突然変異、自然淘汰、確率モデル、確率過程、マルコフ過程、拡散過程

1. 研究開始当初の背景

生物集団の進化機構を数理的に解明することを目指す集団遺伝学は、1930年代にその研究が始まり、当初から確率論や確率過程論と深い関係をもって発展してきた。集団遺伝

学における典型的な確率的要因としては、個体数有限に起因する遺伝的浮動（random genetic drift）と環境の確率的変動（確率的自然淘汰や個体数の確率的変動）がある。したがって、集団遺伝学の多くのモデルは様々な確率モデル（離散時間マルコフ連鎖モ

デル、出生死滅過程モデル、拡散過程モデル、ランダムなパラメータを含む発展方程式モデルなど)で記述される。とくに、近年のDNAレベルでの分子生物学的手法の飛躍的な発達により、より定量的な解析が可能となり、それに対応してさらに多様な確率モデル(遺伝子系図学モデルや測度値拡散過程モデルなど)も提唱されている。このような状況のなかで、集団遺伝学と確率論、確率過程論との交流は以前にも増して必要とされるようになってきた。

集団遺伝学の最前線で用いられる確率モデルの解析には、そのモデルの複雑さ故に、数学的に厳密な考察が行われず直感的近似やコンピュータ・シミュレーションに基づく類推が多用されている。したがって、数学的に厳密な考察を行い、これらを正当化することや、その適用限界を明らかにすること、さらには、誤謬を見出して訂正することは集団遺伝学の数理的研究にとって重要である。とくに、集団遺伝学のより定量的な考察が可能となった現在、その重要性は増しつつある。一方、集団遺伝学が提起する問題が、確率過程論の研究そのものに新たな研究テーマを与えることもある。

研究代表者は、1980年代から一貫して数学的に厳密な考察を中心とした集団遺伝学の確率論的研究を遂行してきた。とくに、理論集団遺伝学の世界的権威である J. H. Gillespie カリフォルニア大学名誉教授や W. Stephan ミュンヘン大学(ルードヴィッヒ・マキシミリアン大学)教授と恒常的に研究討論を行い、彼らが提起する問題を確率過程論的に定式化し、それらの問題を解決してきた。彼らとの最近の研究討論から、本研究課題を抽出するに到った。

2. 研究の目的

本研究においては、確率過程論的方法とコンピュータ・シミュレーションを併用して集団遺伝学における様々な確率モデルの確率過程論的研究を行う。とくに、集団遺伝学における未解決の数理的問題や直感的に近似法等が提唱されている問題などを確率過程論の命題として定式化し、それらの解析を行う。具体的には、次のようなテーマを考察する。

- (1) 個体数の確率的変動を伴う確率モデルの定式化とその諸性質の解明
- (2) 自然淘汰の互助的相互作用を伴う多元確率モデルの定式化とその定量的性質の解明
- (3) 集団遺伝学における確率モデルの二重

極限操作の再考察

3. 研究の方法

研究の目的で述べた3つのテーマを次の方法で考察する。

- (1) 個体数の確率的変動を伴う確率モデルの定式化とその諸性質の解明

集団遺伝学に現れる典型的な確率モデルは、個体数を時間的に一定として、個体数の有限性に起因する確率的変動(遺伝的浮動)を記述する Wright-Fisher モデルと呼ばれる離散時間マルコフ連鎖と、これを拡散過程で近似した拡散モデルである。これらのモデルに個体数が確率的に変動する効果を、個体数の変動過程をマルコフ過程として導入する。マルコフ過程と拡散過程の理論を用いて、これらの複合確率過程(ランダムな環境下でのマルコフ連鎖と拡散過程)の諸性質を解明する。

- (2) 自然淘汰の互助的相互作用を伴う多元確率モデルの定式化とその定量的性質の解明

自然淘汰の互助的相互作用(2つの遺伝子を考え、一方にのみ突然変異が起こると有害効果を生じるが、両者の突然変異を共有すると有害性が消失するとする遺伝子間相互作用)を伴う確率モデルを多次元マルコフ連鎖と多次元拡散過程を用いて定式化する。拡散過程の理論とマルコフ連鎖のコンピュータ・シミュレーションを併用して、これらのモデルの特性量、とくに、ある状態への初期到達時間の性質に関する考察を行う。

この課題はミュンヘン大学ルードヴィッヒ・マキシミリアン大学)の理論集団遺伝学者 W. Stephan 教授のグループの研究と密接に関連している。そのため、このグループと適宜研究打合せを行うことにより、研究の円滑な遂行と関連した新たな課題の抽出とその考察を試みる。

- (3) 集団遺伝学における確率モデルの二重極限操作の再考察

集団遺伝学においては、複雑な確率モデルを相対的に取扱いが容易な確率モデルで近似することが頻繁に行われてきた。典型的な例としては、Wright-Fisher モデルや Moran モデルと呼ばれる出生死滅過程の拡散過程(拡散モデル)による近似(拡散近似)がある。近似した拡散モデルの幾つかのパラメータ(突然変異率と集団の個体数の積、自然淘汰の強度と集団の個体数の積)が極端な値を

取る場合に、このモデルをさらに取扱いの容易な確率モデル（連続時間飛躍型マルコフ過程）で再び近似することが理論集団遺伝学 J. H. Gillespie カリフォルニア大学名誉教授により提唱されている。しかしながら、このような二重の極限操作を施すのではなく、元々の確率モデルからの1つの極限操作で最終的な確率モデルを決定することが望ましい。これに関連して

- ① いかなる極限操作の下で連続時間飛躍型マルコフ過程が極限過程として得られるか。
- ② その極限過程はこれまでに二重の極限操作により決定されていた確率過程と一致するか。
- ③ 時間尺度の変更は二重極限操作の2つの時間尺度変更とどのように関係しているか。

が問題となる。ここでは、この問題をマルコフ過程論、とくに、一次元広義拡散過程や一次元双一般化拡散過程の理論と極限定理を用いて考察する。

4. 研究成果

研究の目的で述べた3つのテーマに対して、研究の方法で述べた方法を用いて以下の研究成果を得た。

(1) 個体数の確率的変動を伴う確率モデルの定式化とその諸性質の解明

突然変異の効果を含む Wright-Fisher モデルに、個体数の変動を離散時間マルコフ連鎖として導入することにより、個体数の確率的変動を伴う確率モデルを定式化した。マルコフ過程の理論を用いて、この確率過程の特性量である集団の有効個体数を定常状態の性質を用いて定義した。個体数の変動が正の時間相関をもつとき、有効個体数は変動する個体数の調和平均よりも常に大きいが、個体数の変動が負の時間相関をもつとき、有効個体数は調和平均より常に小さいこと、さらには、個体数の変動が時間相関をもたないときにかぎり有効個体数は調和平均に等しいことを証明した。この結果により、これまで直感的に信じられ、集団遺伝学の多くの文献に記述されていた「変動環境下での有効個体数は調和平均に等しい」という命題の誤謬と適用限界を明らかにすることができた。また、ここで定義した有効個体数と拡散モデルや遺伝子系図学モデルなどに対して定義された有効個体数の関係を明らかにした。さらに、

これらの結果をまとめて学術論文として公表した。

(2) 自然淘汰の互助的相互作用を伴う多元確率モデルの定式化とその定量的性質の解明

集団遺伝学に現れる二倍体生物集団における自然淘汰の互助的相互作用による分子進化の確率モデル (Wright-Fisher モデル) を記述する3次元離散時間マルコフ連鎖に対して、以下の考察を行った。

自然淘汰の様式で分類した幾つかのモデルに対して、実験的研究や遺伝情報分子 (DNA や RNA) の塩基配列比較により得られるデータを用いて、一方の遺伝子にのみ生じた突然変異の有害度を推定するための理論の構築と解析のためのコンピュータ・プログラムを作成し、その解析を行った。その結果、自然淘汰に優性効果がない場合の二倍体生物集団の推定値は半数体生物集団の推定値のほぼ2倍となることがわかった。さらに、この結果がこれらのモデルを拡散過程で近似した拡散モデルの解析から数学的に導かれることを示した。一方、自然淘汰に優性効果がある場合の二倍体生物集団の推定値は、自然淘汰に優性効果がない場合の二倍体生物集団の推定値よりは大きくなるが、後者の数倍を超えないこと、したがって、両者は同じオーダーの量であることが判明した。

また、このモデルの先行研究では復帰突然変異 (突然変異により生じた状態が元々の状態に戻る変異) の効果が存在する場合と存在しない場合が別個に解析されてきたが、2つの場合の関係が明確になっていなかった。本研究では、復帰突然変異が存在しないモデルは復帰突然変異が存在するモデルの近似 (極限) であるとの認識から、この近似が成り立つ十分条件を明らかにした。さらに、近似の精度を定量的に評価するためのコンピュータ・シミュレーションのプログラムを完成させた。このプログラムを用いて、突然変異の効果が強い場合は復帰突然変異の効果は無視できないが、突然変異の効果が弱い場合は復帰突然変異の効果は無視できることが予想されるなどの予備的な結果を得た。さらに、この予想を一次元拡散過程の境界への到達可能性に関する結果 (W. Feller による境界点の分類) と関連させて考察した。

次に、この確率モデルをさらに一般化したモデル (一方の遺伝子が遺伝子重複により第3の遺伝子を生じさせた場合の複雑な互助的相互作用のモデル) の定式化と基本性質の考察を行った。とくに、このモデル (7次元離散時間マルコフ連鎖) における幾つかの状態への初期到達時間の性質に遺伝子重複が与える効果を考察した。その結果、自然淘汰

の様式によっては遺伝子重複がある状態への初期到達時間を長くする場合もあるなど、これまで直感的に信じられていた性質（遺伝子重複の存在は常に初期到達時間を短くする）が成立しない事例があることを示すことができた。

(3) 集団遺伝学における確率モデルの二重極限操作の再考察

集団遺伝学の基本的な確率モデルである Wright-Fisher モデル（離散時間マルコフ連鎖）と Moran モデル（出生死滅過程）は、モデルの諸パラメータが適当な関係をもつとき、ある時間尺度の変更 $T(1)$ の下で拡散過程（拡散モデル）で近似される。さらに、1次元拡散モデルはモデルの諸パラメータが適当な関係をもつとき、ある時間尺度の変更 $T(2)$ の下で簡素な連続時間飛躍型マルコフ過程で近似される。したがって、Moran モデルはモデルのパラメータが適当な関係をもつとき、ある時間尺度の変更 $T(3)$ の下で連続時間飛躍型マルコフ過程に収束すると期待される。この予想を一次元広義拡散過程と一次元双一般化拡散過程の極限定理を用いて肯定的に証明し、 $T(3)$ は $T(1)$ と $T(2)$ の積で与えられることを示した。極限過程は弱自然淘汰・弱突然変異極限と中程度自然淘汰・弱突然変異極限では一次元広義拡散過程となる。一方、強自然淘汰・弱突然変異極限では scale function と speed measure の極限が共通の飛躍点をもつため、一次元広義拡散過程とはならず、一次元双一般化拡散過程となる。この結果から、一次元広義拡散過程の列の極限として一次元双一般化拡散過程が自然に出現することを示した。さらに、これらの内容をまとめて学術論文として公表した。

また、Moran モデルを含む出生死滅過程に対して、以下の研究を行った。出生死滅過程から予め指定した一方の境界点に先に到達するという条件を課すことにより誘導される確率過程（条件付き確率過程）に対して、右境界点と左境界点が反射壁境界条件もしくは吸収壁境界条件のいずれを満たすかに着目して、誘導された確率過程がマルコフ過程となるための条件を考察した。先に到達する境界点が吸収壁境界条件をみたすときは、条件付き確率過程は再び出生死滅過程となることを示し、誘導された条件付き確率過程（出生死滅過程）の決定を行った。一方、この境界点が反射壁境界条件をみたすときは、条件付き確率過程はマルコフ過程とはならないことを証明した。この結果から、境界点への初期到達時間で条件付けた確率過程を考えることにより、マルコフ過程から非マルコフ過程が自然に誘導されることを示した。

これらの結果をまとめて 2011 年にドイツのボン大学で開催された確率過程論に関する国際会議で発表し、さらに、学術論文として公表した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 4 件）

① M. Tomisaki and M. Iizuka, Weak mutation limits of the Moran model in population genetics, Ann. Reports of Graduate School of Humanities and Sciences, Nara Women's University, 査読有, 2013, 28, 1-12.

② M. Iizuka, Effective population size of a population with stochastically varying size, Journal of Mathematical Biology, 査読有, 2010, 61, 359-375.

③ M. Iizuka and M. Tomisaki, Conditional processes induced by birth and death processes, International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences, 査読有, 2010, Vol. 2010, 1-24.

④ M. Iizuka and M. Tomisaki,, Transition probability densities of birth and death processes with finite state space, Ann. Reports of Graduate School of Humanities and Sciences, Nara Women's University, 査読有, 2009, 25, 271-284.

〔学会発表〕（計 7 件）

① 飯塚勝, 集団遺伝学に現れる確率モデルの弱突然変異極限, Recent topics on Markov processes, 2013 年 2 月 10 日, 奈良女子大学（奈良）

② M. Iizuka, The effects of back mutation on compensatory molecular evolution, 2012 年 9 月 12 日, ミュンヘン大学バイオセンター（ドイツ）

③ M. Iizuka, Conditional processes induced by one-dimensional generalized diffusion processes related to stochastic models in population genetics, 5th International Conference on Stochastic Analysis and its Applications, 2011 年 9 月 9 日, ボン大学（ドイツ）

④ M. Iizuka,
Models of compensatory molecular
evolution,
Annual Conference of Society for Molecular
Biology and Evolution,
2011年7月27日,
京都大学(京都)

⑤ M. Iizuka,
The effective size of fluctuating
populations,
2010年9月14日,
ミュンヘン大学バイオセンター(ドイツ)

⑥ M. Iizuka,
Effects of dominance in selection and gene
duplication on compensatory molecular
evolution,
2011年9月13日,
ミュンヘン大学バイオセンター(ドイツ)

⑦ 飯塚勝,
タンパク質共進化機構の集団遺伝学的考察,
日本生物物理学会第47回年会,
2009年10月30日,
アスティとくしま(徳島)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯塚勝 (IIZUKA MASARU)
九州歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号: 20202830

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし