

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：27103

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25400143

研究課題名(和文) 集団遺伝学の確率モデルに関連した確率解析

研究課題名(英文) Stochastic analysis on models of population genetics

研究代表者

飯塚 勝 (IIZUKA, MASARU)

福岡女子大学・国際文理学部・学術研究員

研究者番号：20202830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：確率的要因を含む様々な集団遺伝学モデルに対して、以下の研究を行った。ランダムな環境変動(確率的自然淘汰)を第2の確率的要因とする2つの確率モデル(ライト=フィッシャー・モデルと Moran・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、互助的相互作用を伴う多次元確率モデルを間接的な互助的相互作用の効果や遺伝子重複を含む場合に拡張し、境界点への初期到達時間に関する諸性質を明らかにした。さらに、Moran・モデルの強自然淘汰・弱突然変異極限の諸性質を解明した。

研究成果の概要(英文)：Various models of population genetics were studied by means of stochastic analysis. First, the properties and the relation of two stochastic models (Wright-Fisher model and Moran model) in random environments due to stochastic selection were revealed. Next, some properties of the multi-dimensional models of compensatory fitness interaction with indirect compensation or gene duplication were formulated and their properties on the first hitting time to some boundary point were studied. Further, some limit theorems were obtained for the strong selection and weak mutation limit of Moran model.

研究分野：集団遺伝学の確率論的研究

キーワード：集団遺伝学 分子進化 確率モデル 確率過程 マルコフ過程 出生死滅過程 拡散過程

1. 研究開始当初の背景

集団遺伝学は生物の進化機構を解明することを目指し、20世紀前半にその研究が開始された。進化機構に確率的要因が本質的に関与しているという認識から、その研究は確率論や確率過程論と深い関係をもって進展してきた。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と確率的自然淘汰に代表されるランダムな環境変動がある。したがって、集団遺伝学の数理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、分枝過程モデル、出生死滅過程モデル、拡散モデル、ランダムなパラメータを持つ差分方程式や微分方程式モデルなど)で定式化される。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展により、定量的なデータに対応してさらに多様で複雑な確率モデルが提唱されている。このような状況のなかで、集団遺伝学の数理的研究と確率論や確率過程論の研究との交流の重要性は以前にも増して高まってきた。

最前線で用いられる集団遺伝学の確率モデルの解析には、そのモデルの複雑さ故に、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おり、数学的に厳密な考察が行われていない場合が多い。したがって、確率論や確率過程論の知見を用い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極めて重要である。一方、集団遺伝学の数理的研究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課題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ミュンヘン大学(ルードヴィヒ・マキシミリアン大学)のヴォルフガング・ステファン教授やカリフォルニア大学のジョン・ガレスピー名誉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、それらの問題を肯定的に解決してきた。彼らとの最近の研究討論から、本研究課題を抽出するに至った。

2. 研究の目的

本研究においては、確率過程論的方法と離散時間確率モデルのコンピュータ・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が数学的に厳密な考察が行われていない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

課題を考察する。

- (1) 確率的自然淘汰をランダムな環境変動要因とする複合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次元確率モデルの拡張とその定量的性質の解明
- (3) 強自然淘汰・弱突然集極限におけるモラン・モデルの一次元双一般化拡散過程への収束の詳細な考察

3. 研究の方法

研究の目的で述べた3つの課題を次の方法で考察する。

- (1) 確率的自然淘汰をランダムな環境変動要因とする複合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、個体数の有限性に起因する確率的変動(遺伝的浮動)を記述する2つのモデル(ライト=フィッシャー・モデルと呼ばれる離散時間マルコフ連鎖とモラン・モデルと呼ばれる離散時間出生死滅過程)である。これらのモデルにランダムな環境変動要因として確率的自然淘汰の効果と離散時間マルコフ過程を用いて導入する。マルコフ過程と出生死滅過程の理論を用いて、これらの複合確率過程の諸性質を解明し、2つのモデルの極限過程が同一の拡散過程となるか否かを2つのモデルの特性量の極限を用いて考察する。

- (2) 自然淘汰の互助的相互作用を伴う多次元確率モデルの拡張とその定量的性質の解明

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(自然淘汰の互助的相互作用)を伴う確率モデルの数理的研究を研究代表者は遂行してきた。ここでは、このモデルに間接的な相互作用(第3の遺伝子による相互作用)や遺伝子重複(2つの遺伝子の一方が重複する現象)を追加した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(境界点)への初期到達時間に与える間接的な相互作用や遺伝子重複の効果と考察する。また、間接的な相互作用が存在する場合に、この境界点に到達するまでの標本路の性質を明らかにする。

間接的な相互作用の導入の重要性はミュンヘン大学(ルードヴィヒ・マキシミリアン大学)の理論集団遺伝学者ヴォルフガ

グ・ステファン教授のグループのデータ解析と密接に関連している。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) 強自然淘汰・弱突然集極限におけるモラン・モデルの次元双一般化拡散過程への収束の詳細な考察

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集団遺伝学においては頻繁に行われてきた。典型的な例としては、ライト=フィッシャー・モデルやモラン・モデルの拡散過程（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を特徴付けるパラメータ（自然淘汰の強度と集団の個体数の積、突然変異率と集団の個体数の積）が極端な値を取る場合に、拡散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カリフォルニア大学の理論集団遺伝学ジョン・ガレスピー名誉教授により提唱されている。研究代表者は上記の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一つの極限操作で最終的な確率モデル（次元双一般化拡散過程）が導かれることを連続時間モラン・モデルに対してすでに証明している。ここでは、次元双一般化拡散過程と次元双一般化拡散過程の理論を用いて、この極限定理を再考察し、収束の意味と極限過程の性質を明らかにする。

4. 研究成果

研究の目的で述べた3つの課題に対して、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) 確率的自然淘汰をランダムな環境変動要因とする複合確率モデルの定式化とその諸性質の解明

先行研究により、決定論的な自然淘汰が存在する場合のライト=フィッシャー・モデルは拡散過程に収束（収束の意味は後述する確率過程の弱収束）することが知られている。一方、決定論的な自然淘汰が存在する場合のモラン・モデルも拡散過程に収束し、適切な時間尺度を用いると2つの拡散過程は一致すること知られている。集団遺伝学の現場では、決定論的な自然淘汰に代わり確率的自然淘汰を導入してもライト=フィッシャー・モデルとモラン・モデルの極限は同一であると直感的に信じられている。本研究では、確率的自然淘汰が存在する場合のライト=フィッシャー・モデルとモラン・モデルを、それぞれ、ランダム媒質中の離散時間マルコフ連鎖とランダム媒質中の離散時間出生死滅過程として定式化し、ランダム媒質は2値マルコフ

過程と具体的に与えた。前者の時刻 n における遺伝子頻度を $x(n)$ とし、後者の遺伝子頻度を $y(n)$ とする。増分 $x(n+k) - x(n)$ と $y(n+k) - y(n)$ の条件付き平均

$$b_1(z) = E[x(n+k) - x(n) | x(n)=z]$$

$$b_2(z) = E[y(n+k) - y(n) | y(n)=z]$$

と条件付き二乗平均

$$a_1(z) = E[\{x(n+k) - x(n)\}^2 | x(n)=z]$$

$$a_2(z) = E[\{y(n+k) - y(n)\}^2 | y(n)=z]$$

の具体的な表現を求めた。この表現を用いて、パラメータのいかなる極限操作を行っても $a_1(z)$ と $a_2(z)$ の極限は一致することがないことを証明した。この結果から、確率論的な自然淘汰が存在する場合のライト=フィッシャー・モデルとモラン・モデルの極限は同一ではないことが強く示唆された。

(2) 自然淘汰の互助的相互作用を伴う次元確率モデルの拡張とその定量的性質の解明

互助的相互作用による分子進化の機構を記述する集団遺伝学における複雑な確率モデル（間接的な相互作用を伴う互助的中立突然変異モデル）に関して以下の解析を行った。このモデルは本来、15次元マルコフ連鎖、もしくは、拡散過程として記述されるが、変数の個数が多いためにその解析が困難である。そのため、この複雑な15次元確率過程をより解析が容易な7次元マルコフ連鎖、もしくは、拡散過程で近似した。このマルコフ連鎖のある境界点への初期到達時間の性質を、確率解析とコンピュータ・シミュレーションを併用して考察した。その結果、この確率過程を定義するパラメータの組に関して、多くの場合、間接的な相互作用の存在が初期到達時間の平均を、間接的な相互作用が存在しない場合と比較して短くすることが判明した。

次に、このマルコフ連鎖が境界点へ到達する経路に関する解析を行った。大別して3つの経路が存在するが、まず、コンピュータ・シミュレーションによって得られた各々の標本路をこれらの3経路のいずれかに分類する判定基準のあるマルコフ時間を用いて与えた。さらに、このマルコフ時間が次元拡散過程のある初期到達時間で近似するための条件を求めた。次いで、上記の境界点への初期到達時間までの標本路を7次元マルコフ連鎖のコンピュータ・シミュレーションを用いて定量的に解析した。その結果、3つの経路の相対的使用頻度と、各々の経路に制限した初期到達時間の条件付き平均の性質が明らかになった。また、この確率モデルの汎用性を高めるために、中間状態の有害度の一般化と各状態への突然変異率の非対称性の効果を導入し、これらの一般化がモデルの性質にどのような影響を与えるかを解析した。

以上では、この境界から最も離れた点を初期値とする初期条件から出発した場合の解

析を行ったが、次に中間の点にも初期分布をもつ場合を考察した。さらに、平均初期到達時間が個体数と他のパラメータ（たとえば、突然変異率や組換え率）の相対的強度と絶対的強度にどのように依存するかを考察した。このために、これまでは個体数を 250 に固定して境界点への初期到達時間の平均を 7 次元マルコフ連鎖のコンピュータ・シミュレーションを用いて定量的に解析してきたが、個体数が 2500 の場合のコンピュータ・シミュレーションを追加した。その結果、平均初期到達時間が個体数と他のパラメータの積に依存し、各々のパラメータの値には依存ないことを明らかにした。さらに、これまでは遺伝子間の相対的位置を記述する組換え率に関してはある特定の値を用いて解析を行ってきたが、これらの値とは異なるいくつかの値に関する解析を行い、モデルの性質と汎用性を考察した。これらの結果を論文にまとめて学術雑誌に発表した。

最後に、間接的な作用を含む互助的相互作用による分子進化の確率モデルと共通点をもつ遺伝子重複を伴う互助的相互作用による分子進化の確率モデルの基本性質の解明を行った。そのためにまず、自然淘汰様式を適切に変更した上で遺伝子変更と呼ばれる重複遺伝子と対応する元々の遺伝子間での状態の変更を起こす要因を新たに導入し、モデルの定式化を行った。このモデルは多次元マルコフ連鎖、もしくは、拡散過程として記述される。拡散モデルを用いてある境界への平均初期到達時間を偏微分方程式を用いて表現した。この結果により、遺伝子変更の効果は一見すると復帰突然変異の効果と類似しているが、より深く考察すると複雑な挙動を誘発することが示唆される。しかしながら、偏微分方程式の解析は容易ではないので、マルコフ連鎖モデルのコンピュータ・シミュレーションを用いて遺伝子変更が平均初期到達時間に与える影響を定量的に解析した。

(3) 強自然淘汰・弱突然集極限における Moran・モデルの一次元双一般化拡散過程への収束の詳細な考察

集団遺伝学における連続時間 Moran・モデル（一次元広義拡散過程）は強自然淘汰・弱突然変異極限で一次元双一般化拡散過程に収束することを研究代表者はすでに証明している。この証明には、補足的な条件の下で一次元双一般化拡散過程という確率過程のクラスで速度測度関数列と尺度関数列の収束が確率過程列の有限次元分布の収束を導くという極限定理を用いた。確率過程の収束については、より強い収束概念である確率過程の弱収束（確率過程を規定する関数空間上の確率測度の弱収束）が成立するか否かを明らかにすることが重要である。先行研究からこの極限定理では確率過程の弱収束が成立しない例が示されている。したがって、上述の

連続時間 Moran・モデルの強自然淘汰・弱突然変異極限における収束が確率過程の弱収束の意味で成立するか否かが問題となる。ここでは、一次元広義過程と一次元双一般化拡散過程の理論を用いて、Moran・モデルの強自然淘汰・弱突然変異極限における収束が確率過程の弱収束とはならないことを証明した。また、この結果を学術論文として公表した。

一次元双一般化拡散過程はマルコフ過程であるが、一般には、強マルコフ性を有するとは限らない。したがって、Moran・モデルの強自然淘汰・弱突然変異極限として得られた一次元双一般化拡散過程が強マルコフ性を有しているか否かが問題となる。本研究ではマルコフ過程の理論を用いて、この極限過程が強マルコフ性を有していることを証明した。さらに、この結果を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 3 件)

J. Kusumi, M. Ichinose, M. Takefu, R.

Piskol, W. Stephan and M. Iizuka,

A model of compensatory molecular evolution involving multiple sites in RNA molecules,

Journal of Theoretical Biology,

査読有, 2016, 388, 96-107.

T. Takemura, M. Tomisaki and M. Iizuka,

The weak mutation and strong selection limit of the Moran model satisfies the strong Markov property,

Ann. Reports of Graduate School of Humanities and Sciences, Nara Women's University,

査読有, 2015, 30, 105-112.

T. Takemura, M. Tomisaki and M. Iizuka,

On the convergence of 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, 2014, 29, 131-140

〔学会発表〕(計 6 件)

飯塚勝,

遺伝子変更が互助的相互作用による分子進化に及ぼす効果の数理的解析,

九州分子進化セミナー,

2016 年 11 月 11 日,

九州大学・伊都キャンパス（福岡市）

飯塚勝,

遺伝子重複の効果を含む互助的相互作用による分子進化機構の確率モデルの定式化,
九州分子進化セミナー,
2016年7月1日,
九州大学・伊都キャンパス（福岡市）

M. Iizuka,

Model of compensatory molecular evolution with direct and indirect compensation,
2014年9月4日,
ミュンヘン大学バイオセンター・セミナー
ミュンヘン大学（ミュンヘン市, ドイツ）

J. Kusumi, M. Ichinose, M. Takefu, W. Stephan and M. Iizuka,

A model of compensatory molecular evolution with indirect compensation,
2014年3月15日,
SMBE Satellite Meeting/ NIG International Symposium “The Causes of Genome Evolution”
Toray Conference Center（三島市）

M. Iizuka,

Model of compensatory molecular evolution with indirect compensation,
2013年9月9日,
ミュンヘン大学バイオセンター・セミナー
ミュンヘン大学（ミュンヘン市, ドイツ）

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,
九州確率論セミナー,
2013年6月14日,
九州大学・伊都キャンパス（福岡市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯塚勝（IIZUKA MASARU）

福岡女子大学・国際文理学部・学術研究員

研究者番号：20202830

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()