

平成21年 4月13日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18540137

研究課題名（和文） 集団遺伝学モデルの確率論的解析

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

研究代表者

飯塚 勝（IIZUKA MASARU）

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：20202830

研究成果の概要：

生物集団の進化機構の解明を目的とする集団遺伝学では、多くの数理モデルが様々な確率過程を用いて記述される。本研究では、確率過程論的方法、コンピュータ・シミュレーション、有限要素法を用いた偏微分方程式の数値解析を併用して集団遺伝学における幾つかの確率モデル（拡散モデルやマルコフ連鎖モデルなど）に関する諸性質（突然変異体が進化する条件、個体数の確率的変動の効果、モデルを記述する確率過程の極限分布の性質など）の研究を行った。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	800,000	0	800,000
2007年度	600,000	180,000	780,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	330,000	2,230,000

研究分野：確率過程論とその応用

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：確率過程、拡散過程、集団遺伝学、分子進化、確率モデル、拡散モデル

## 1. 研究開始当初の背景

20世紀前半にその研究が始まった集団遺伝学は、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。通常の遺伝学では個体を対象とし親から子への遺伝を考察するが、集団遺伝学では交配可能な個体の集団、もしくは、遺伝子の集団を対象とし集団の遺伝的構成（集団には複数の遺伝的変異体が存在するが、それらの相対的頻度が集団の遺伝的構成である）の変化を考察する。集団の遺伝的構成の決定論的変化要因としては、

突然変異、自然淘汰、遺伝子間の組み換え、集団間の移住などがある。一方、遺伝的構成の確率論的変化要因としては、ランダム・ドリフト（遺伝的浮動）と呼ばれる個体数有限に起因する次世代を構成する際の確率的変動や環境のランダムな変動に起因する確率的自然淘汰や個体数の確率的変動などがある。したがって、集団遺伝学の多くのモデルは様々な確率過程モデル（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（拡散モデル）、ランダムなパラメータを含む発展方程式モデル等）で記述される。

ここで、ランダム・ドリフトの代表的な定式化としては、個体数  $N$  が一定として次世代の  $N$  個体が現世代の  $N$  個体からの無作為復元抽出により決定されるとする Wright-Fisher モデルがあり、このモデルは離散時間マルコフ連鎖として記述される。さらに、1980年代以降のDNAレベルでの分子生物学的手法の飛躍的な発達により、集団遺伝学における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（測度値拡散過程モデル、遺伝子系図学モデルなど）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、確率過程論とのかかわり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ゆえに、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、これらを正当化したり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な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解析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。

## 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・シミュレーションや有限要素法を用いた偏微分方程式の数値解析を併用して集団遺伝学における様々な確率モデルの研究を行う。具体的には、次の3つのテーマを考察する。

### (1) 個体数の確率的変動（ランダムな環境変動）とランダム・ドリフトの相互作用の研究

個体数が確率的に変動する場合の集団遺伝学モデル（個体数有限によるランダム・ドリフトと個体数自身の確率的変動を2つの確率的要因にもつ複合確率過程モデル）の研究に関しては、すでに、定常分布が存在しない場合の Wright-Fisher モデル、定常分布が存在する場合の拡散モデルと遺伝子系図学モデルと呼ばれる連続時間確率モデルに対して、個体数の確率的変動を伴う場合のそれらのモデルの定式化とその基本的性質を明らかにしている。本研究では、個体数の確率的変動を伴う Wright-Fisher モデルに対して、定常分布が存在する場合にその定式化と基本的

性質の解析を行う。

### (2) ある種の自然淘汰とランダム・ドリフトの相互作用の下での多次元確率モデルにおける境界への初期到達時間の研究

集団遺伝学における自然淘汰の互助的相互作用（2つの遺伝子座、もしくは、2つのDNA塩基座位を考え、どちらか一方に突然変異が生じると有害だが、2つの突然変異が共存すると、有害性が消失する座位間相互作用）による分子進化の確率モデル（互助的中立突然変異モデル）に関するこれまでの結果は、この相互作用による分子進化が起こるためには、2つの遺伝子座間の組み換え率が大きくないということであった。しかし、実験的研究から2つの遺伝子座が離れていて組み換え率が大きいと考えられる場合にも、互助的相互作用を伴う分子進化が起こっていると推測される事例が数多く報告されている。この矛盾を解決するために、これまで提唱されてきた互助的中立突然変異モデルを拡張し、遺伝子座間の組み換え率が大きい場合でも互助的相互作用を伴う分子進化が容易に起こり得る条件を明らかにする。

### (3) 集団遺伝学における条件付き漸近分布や条件付き確率過程の研究

確率的自然淘汰とランダム・ドリフトの少なくとも一方が存在する場合の1次元拡散モデルに対して、条件付き漸近分布（時刻  $t$  までに一方、または、両方の境界点に到達していないという条件の下で  $t$  を無限に増大させたときの極限分布）という概念を定式化し、その諸性質に関する確率過程論的解析を行う。一方、集団遺伝学における様々な1次元拡散モデルに対して、条件付き確率過程（指定された一方の境界点に先に到達するという条件を課すことより誘導される確率過程）という概念を導入し、条件付き確率過程の諸性質を明らかにする。

## 3. 研究の方法

研究の目的で述べた3つの研究テーマに対して、以下の方法で研究を行う。

### (1) 個体数の確率的変動（ランダムな環境変動）とランダム・ドリフトの相互作用の研究

個体数が確率的に変動する場合の集団遺伝学モデルの研究に関しては、すでに、幾

つかのモデルに対してモデルの基本的性質を明らかにしている。本研究では、定常分布が存在する場合の **Wright-Fisher** モデルに対してその定式化と基本的性質の解析を行う。とくに、集団の有効個体数という集団遺伝学の現場で重要となる特性量が個体数変動の確率法則にどのように依存するかを考察する。集団遺伝学の現場では、長年、個体数が変動する場合、有効個体数は変動する個体数の調和平均となると言われてきたが、個体数の確率的変動が各時点ごとに独立である場合にのみ、この性質は成り立ち、個体数の確率的変動が正または負の時間相関を持つときは両者は一致しないことを、定常分布が存在しない場合の **Wright-Fisher** モデルに対してすでに証明しているが、そこで用いた証明法（離散時間マルコフ連鎖における平均量がみたす差分方程式の解析とその極限操作）を援用して、この性質が定常分布が存在する場合の **Wright-Fisher** モデルに対して成立することを証明する（拡散モデルと遺伝子系図学モデルの2つの連続時間モデルにおいては、有効個体数は上記の調和平均より常に大きくなることをすでに証明している）。

(2) ある種の自然淘汰とランダム・ドリフトの相互作用の下での多次元確率モデルにおける境界への初期到達時間の研究

2つの遺伝子座を考え、初期には第1の遺伝子座ではAというタイプ（対立遺伝子）のみが存在し、第2の遺伝子座ではBという対立遺伝子のみが存在するとする。突然変異によりAはaという対立遺伝子に、Bはbという対立遺伝子に突然変異率で変化するとする。遺伝子の組み合わせA bとa Bが生成する分子（たとえば、タンパク質）の適応度（機能や効率）はABが生成する分子の適応度より小さいが、a bが生成する分子の適応度はABの生成する分子の適応度と等しいとする。ここで、自然淘汰は二倍体生物における優性の有無と、第1の遺伝子から生成される分子と第2の遺伝子から生成される分子の結合様式（ランダムな結合か否か）の組み合わせにより4つの様式に分類される（優性が無くランダムでない分子結合に対応する自然淘汰様式が、これまで研究されてきた互助的中立突然変異モデルである）。集団にABのみが存在するという初期条件の下で、突然変異と互助的自然淘汰による集団全体をa bが占めるまでの待ち時間（境界への初期到達時間）は、ランダム・ドリフトの存在の下で確率変数となる。このような2つの遺伝子間で相補的な自然淘汰が

働く集団遺伝学モデルにおける境界への初期到達時間に関する性質（初期到達時間の分布、平均や分散）を数学的に厳密に考察することは困難である。したがって、本テーマでは、拡散モデルにおける偏微分方程式の有限要素法を用いた数値解析と、**Wright-Fisher** モデルのコンピュータ・シミュレーションを中心とした方法を用いた解析を行い、境界への初期到達時間の諸性質を解明する。この初期到達時間の長短により、互助的相互作用を伴う分子進化の起こり易さを判定し（初期到達時間が短いことがこのような分子進化の起こり易さに対応する）、遺伝子座間の組み換え率が大きい場合にこのような分子進化が容易に起こる条件を明らかにする。

(3) 集団遺伝学における条件付き漸近分布や条件付き確率過程の研究

確率的自然淘汰とランダム・ドリフトの少なくとも一方が存在する場合を含むより一般的な1次元確率過程のクラスに対する条件付き漸近分布の定式化と諸性質に関する確率過程論的解析を1次元広義拡散過程の理論を用いて行う。一方、集団遺伝学の様々なモデルを含むより一般的な1次元確率過程のクラスに条件付き確率過程という概念を定義する。さらに、条件付き確率過程の諸性質を、元々の確率過程の境界点での性質に注目して明らかにする。

#### 4. 研究成果

研究の目的で述べた3つの研究テーマに対して、以下の研究成果を得た。

(1) 個体数の確率的変動（ランダムな環境変動）とランダム・ドリフトの相互作用の研究

個体数が変動する場合に、突然変異が存在し、したがって、定常分布が存在する場合の **Wright-Fisher** モデルに対して、集団の有効個体数を集団の遺伝的多様性の尺度である平均ヘテロ接合度を用いて定義した。次に、この有効個体数が変動する個体数の調和平均と一致するのは、個体数の確率的変動が各時点ごとに独立である場合のみであることを証明した。さらに、個体数の確率的変動が正の時間相関をもつときは有効個体数は常に調和平均より大きくなることと、この確率的変動が負の時間相関をもつときは有効個体数は常に調和平均より小さくなることを証明した。

(2) ある種の自然淘汰とランダム・ドリフトの相互作用の下での多次元確率モデルにおける境界への初期到達時間の研究

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を、4つの自然淘汰様式（二倍体生物における優性の有無と、第1の遺伝子から生成される分子と第2の遺伝子から生成される分子の結合様式がランダムな結合か否か）に対して、Wright-Fisher モデルを用いて定式化した。さらに、これらモデルを近似する連続時間モデルである拡散モデルを記述する多次元拡散過程を導出した。また、遺伝子座間の組み換え率が大きい場合に、この多次元拡散過程を、有限要素法を用いた偏微分方程式の数値解析が相対的に容易となる independent loci 拡散モデル、もしくは、free recombination モデルと呼ばれる低次元の拡散過程で近似した。これらのモデルのコンピュータ・シミュレーションと有限要素法を用いた偏微分方程式の数値解析を用いて解析を用いて、ある境界点（集団が  $a$   $b$  のみになる状態）への初期到達時間の性質、とくに、初期到達時間の平均のモデル・パラメータ依存性を明らかにした。その結果、第1の遺伝子から生成される分子と第2の遺伝子から生成される分子の結合様式がランダムである場合をする場合には、二倍体生物における優性の効果が有れば、遺伝子座間の組み換え率が大きくても、互助的相互作用を伴う分子進化が比較的容易に起こり得ることを定量的に示した。一方、分子間の結合がランダムであっても、二倍体生物における優性の効果が存在しなければ、互助的相互作用を伴う分子進化は、これまでに提唱されてきた狭義の互助的中立突然変異と比べても、起こり難いことが示された。これらの結果を国際学会で発表し、さらに、学術論文を作成して公表した。また、ここで考察した互助的中立突然変異モデルがタンパク質科学における共進化の概念と対応していることが明らかになった。したがって、ここで考察したモデルをタンパク質科学における共進化のモデルに応用できるように、さらに一般化することの重要性が認識された。この認識に基づき、2つの突然変異が共存すると適応度が增加する場合（タンパク質の機能改善に結びつく互助的有利突然変異モデル）や、第2の遺伝子座の遺伝子重複により第3の遺伝子座が生じた場合の互助的相互作用のモデルの定式化を行い、今後の研究の方向性を探った。

(3) 集団遺伝学における条件付き漸近分布や

条件付き確率過程の研究

集団遺伝学に現れる様々な1次元拡散モデルを含むより一般的な確率過程のクラスに対して、条件付き漸近分布を定義した。また、集団遺伝学の様々な拡散モデルに対して、この漸近分布の具体的な表現を求めた。さらに、その結果を学術論文にまとめて公表した。次に、集団遺伝学における1次元拡散モデルを記述する拡散過程から誘導される条件付き確率過程（左境界点より先に右境界点に到達するという条件を課した確率過程）の概念を1次元広義拡散過程の広いクラスに拡張し、その性質を明らかにした。とくに、右境界点が吸収壁の場合、条件付き確率過程は再び1次元広義拡散過程となる。しかしながら、右境界点が反射壁の場合、条件付き確率過程の推移確率は Chapman-Kolmogorov の等式をみださず、したがって、条件付き確率過程はマルコフ過程とはなり得ないことを証明した。また、これらの結果を学術論文として公表した。さらに、集団遺伝学における基本的な確率モデルの一つである Moran モデル（ $N$  個体からなる集団を考え、平均1の指数分布にしたがう確率的な時間に1個体がランダムに抽出されて子供を産み、次にこの子供以外の1個体がランダムに抽出されて死亡するという有限状態の出生死滅過程で記述される連続時間確率モデル）から誘導される条件付き確率過程に関する考察を行い、今後の研究の方向性を探った。

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）

- ① Masaru Iizuka, Miyuki Maeno. and Matsuyo Tomisaki, Asymptotic conditional distributions related to one-dimensional generalized diffusion processes, Tsukuba Journal of Mathematics vol.30, 273-327, 2006, 査読有
- ② Masaru Iizuka, Miyuki Maeno. and Matsuyo Tomisaki, Conditional distributions which do not satisfy the Chapman-Kolmogorov equation, Journal of the Mathematical Society of Japan. vol.59, 971-983, 2007, 査読有
- ③ Motoshi Ichinose, Masaru Iizuka, Tomoyuki Kado and Masasuke Takefu, Compensatory evolution in diploid populations, Theoretical Population

Biology, vol.74, 199-207, 2008, 査読有

〔学会発表〕（計 2件）

- ① Masaru Iizuka, Motoshi, Ichinose, Tomoyuki Kado and Masasuke Takefu, Compensatory Fitness Interaction in Molecular Evolution, Japanese-Korean Joint Meeting for Mathematical Biology, 2006年9月16日, Kyushu University (Fukuoka)
- ② Masaru Iizuka, Motoshi Ichinose, Tomoyuki Kado and Masasuke Takefu, Models of Compensatory Molecular Evolution, The XXth International Congress of Genetics, 2008年7月14日, International Congress Centrum (Berlin)

## 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

### (3) 連携研究者