

多型現象に及ぼすサイズ効果と環境ゆらぎ効果

九大・理・生物 飯塚勝, 石井一成, 松田博嗣

§ 1. はじめに

同一生物集団内にいくつかの異なるアレル(対立遺伝子)が存在しているとき, 集団は着目する遺伝子座に関して遺伝的に多型であるといわれる. 多型の度合いを表わす指数の一つに, ヘテロ接合度 H がある. これは, 同一集団中から2個のアレルを無作為抽出したとき, それらが互いに異なるアレルである確率と定義される. たとえば, 着目する遺伝子座に関するアレルが集団中に K 種類存在して, x_i が第 i 番目のアレルの存在頻度 ($\sum_{i=1}^K x_i = 1$) であれば, H は

$$H = 1 - \sum_{i=1}^K x_i^2 \quad (1.1)$$

によって与えられる.

電気泳動法によって検出される酵素多型については, この10数年間に定量的データが蓄積されている. 第1表は, 実験の行なわれた各酵素座位での H を座位にわたって平均した, 種の平均ヘテロ接合度 \bar{H} の実験結果である.⁽¹⁾ 研究された生

物種は、ショウジョウバエから哺乳動物まで、多種多様であるが、測定された \bar{H} はわりあい狭い範囲に限られている。これは酵素多型の一様性と呼ばれ、進化速度に関する通則と共に、分子進化の経験通則を構成している。

ゲノムあたり年あたりほぼ1塩基置換という、意外に速い進化速度で起る分子進化の集団遺伝学的機構として、木村資生博士が分子進化の中立説を提唱されたのは、1968年であった。⁽²⁾ 中立説によると、分子進化の定量的データは、中立突然変異とサイズ効果(集団サイズ N が有限であるため生じるアレル頻度のランダムな変化)の釣合として理解できると主張され、正の自然選択の効果は無視できると仮定されている。これは、環境の変化に追隨して起る正の自然選択が本質的な進化要因であるとする、従来のネオ・ダーウィニズムの否定であるとして、分子進化の非ダーウィニズムとも呼ばれた。

中立説の提唱は、いわゆる分子進化の中立説・適応説論争を引き起こした。この論争に伴って、酵素多型の集団遺伝学的データやタンパク質のアミノ酸配列の比較生物学的データが熱心に蓄積され、上述の分子進化の経験通則が確立されたのである。この間、中立説の批判的検討も進められ、当初の素朴な中立突然変異説では経験通則を説明し難いことが、

中立説の提唱者自身によっても認められるようになった。たとえば、どのアレル間にも $\mu/(K-1)$ の突然変異率を仮定する、中立 K アレルモデルの平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$ は

$$\langle H \rangle = 2N\mu / \{1 + 2N\mu K / (K-1)\} \quad (1.2)$$

となる。この例に限らず、厳密に中立な突然変異モデルでは、 $\langle H \rangle$ がパラメータ $N\mu$ に強く依存することが分る。このため、酵素多型の一様性はパラメータ $N\mu$ の一様性を意味することになるが、これは研究された生物集団のサイズ N の多様性と矛盾すると考えられたのである。こうした困難を除去するために、最近では、微弱有害突然変異の出現を適当に仮定した、弱有害突然変異説へと中立説を修正することが試みられたりしている。⁽³⁾しかし、このような修正がネオ・ダーウィニズムへの回帰を意味するのではないとする根拠は、必ずしも明らかではない。

分子進化の中立説・適応説論争は、明確な決着がつかないまま、最近ではあまり一般の関心を引かなくなっているように見受けられる。これは、ここ数年DNAの塩基配列に関する比較生物学的データが爆発的に生み出され、分子進化の興味ある事実が次々に明らかにされつつあることと対比して、一見奇妙に思われる。分子進化の集団遺伝学的機構が何であるかを知らなくても、DNA塩基配列の比較生物学的検討を行

なう上で別に差し支えない，というのが関心低下の実際的な理由かもしれない。

しかし，集団遺伝学的機構が何であるかは，分子進化の基礎的理解にとって，決してどうでも良い問題ではない，とわれわれは考えている。このような観点から従来の中立説・適応説論争を振り返ってみると，分子進化の適応説が十分に理論整備されていないことに気づく。これは，中立突然変異モデルの数理が詳細に解明されているのと対照的である。適応説と一言でいっても，分子進化で働く自然淘汰の様式は何かという基本的な問いについてさえ，共通した理解はまだ得られていないのである。われわれは，このような現状を踏まえた上で，分子進化の適応説は，「環境ゆらぎ説」^{(1), (4)}という視点からより適切に検討できるのではないかと考え，その客観的・包括的な理論研究を行なっている。

環境ゆらぎ説では，分子進化の定量的データは，突然変異と（ある平均継続時間でもって）正・負に変動する揺動淘汰の釣合として理解できるのではないかと考える。この際，同一時点において同一生物集団中にかなりの頻度（たとえば，0.01以上）で存在するアレルの種類数 K は，1より大きいが有限であって，それら以外の他のアレルとは明確に区別された適応的意義をもっているのではないかと考える。さらに，

これらの進化要因に比して、サイズ効果は無視できるのではないかと考へる。すなわち、環境ゆらぎ説は、従来のネオ・ダーウィニズムを部分修正すれば、分子進化を説明できるのではないかと考へるのである。

第2表は、従来のネオ・ダーウィニズム、中立説、環境ゆらぎ説の異同を簡単に示したものである。各説が重要と考へる進化要因には○印、無視できると考へる要因には×印をつけてある。環境ゆらぎ説の従来説に対する修正点は、1)突然変異率も本質的要因であるとしたこと、2)間歇的に起る環境変化に伴って生じる正の一定淘汰ではなく、正・負に変動する持続型揺動淘汰を、分子進化で働く淘汰様式としたこと、3)「野生型アレル」の個数 K を1より大としたこと、である。環境ゆらぎ説と中立説とを比較すると、どちらも突然変異率が本質的であるとする点では、同じである。両説の相違点は、a)突然変異と釣合う要因として、環境ゆらぎ説では揺動淘汰を考へるのに対し、中立説ではサイズ効果を考へる、b)野生型アレルの種類数 K を、環境ゆらぎ説では有限と考へるのに対し、中立説では無限に大きいと考へる、である。

正・負に変動する持続型揺動淘汰について、少し補足しておこう。まず、分子進化で考へるアレル間の機能的差違は、ごく微小であることに注意しよう。実際、酵素多型は電気泳

動法という鋭敏な検出法を俟ってはじめて観察されたのであって、以前は全く同一の酵素タンパク質と見なされていたのである。アレル間の淘汰有利度 s については、 $|s| \leq 10^{-3}$ という報告もある。したがって、アレル間に自然淘汰が働くとは仮定しても、その効果は相当長時間にわたらないと有効でないであろう。そうすると、このような長時間の間には、環境変化の影響が無視できないであろう。以上によると、分子進化で働く淘汰様式として、正・負に変動する揺動淘汰を仮定することが自然である。次に、環境ゆらぎ説では、揺動淘汰を持続型である、すなわち、ある平均継続時間で程度の間は同一の淘汰環境が持続すると仮定する。この根拠は、 $|s| \leq 10^{-3}$ といった微弱な淘汰強度の揺動が世代毎に独立に起ったりするのであれば、符号相殺の結果、淘汰の実質強度は2次のオーダーの効果にすぎなくなり、進化要因として重要ではありえないと考えられるからである。

それでは、中立説と環境ゆらぎ説とで、分子進化の描像はどのように異なるのであろうか。サイズ効果にしる、揺動淘汰にしる、いずれも集団の遺伝的構成を記述するアレル頻度 $\{x_i\}$ に対する、一種の確率論的な効果(ランダム・ドリフト)を及ぼす訳だから、同じようなものではないかと思われるかもしれない。しかし、実は、両説の与える進化像は、たいへ

ん違うものであることが明らかになってきているのである。両説の相違をはっきりさせるためには、環境ゆらぎ説の下での分子進化の描像をはっきりさせる必要があるが、これは持続型揺動淘汰の効果の解析という、従来の集団遺伝学理論ではほとんど検討されたことのなかった、新しい数理的研究によってはじめて可能となったのである。このような目的でわれわれが行なってきた研究のうち、進化速度に関する研究については、本研究会でも既に何度か報告した。⁽⁵⁾ 今回は、遺伝的多型に及ぼす環境ゆらぎ効果について報告したい。

実は、揺動淘汰と突然変異の釣合の下での多型に関する研究は、われわれが環境ゆらぎ説の検討を始めた最初期に取り上げた問題であった。われわれは、持続型揺動淘汰を拡散過程モデルによって定式化し、定常状態での平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$ が、モデルパラメータにあまり強く依存しないことを見出した。⁽⁶⁾ また、こうした結果を踏まえた、酵素多型のデータ解析も既に行なわれ、酵素多型の経験通則が環境ゆらぎ説によってより良く説明できるとの結果も得られている。したがって、今回は、持続型揺動淘汰に関する最近の研究、特に確率力学系モデルによって明らかになった、多型の全体像を紹介したい。

以下では、着目する遺伝子座にただ2種類のアレルが存在

する場合(2アレル・モデル)について, 具体的な結果を述べる。これは, 任意の種類数 K の K アレルモデルに対するあらゆる結果が, まだ求められていない現状では, 止むを得ないことである。しかし, 又, 2アレル・モデルについて以下で述べる結果は, K が10程度までの K アレル・モデル全体に共通した性質を, 典型的に与えていることが, 計算機実験によって確かめられるのである。

§2. 2アレル Wright Fisher モデル

着目する遺伝子座に2種類のアレル A, a が存在し, 突然変異, 変動淘汰, サイズ効果が働いている場合を記述する, 簡単なモデルの1つに, Wright Fisher モデルと呼ばれるものがある。これは, 簡単な場合には, 正数 $\mu > 0$, -1 より小さくない実数列 $\{s_n\}$, 自然数 N によって特徴づけられた, $\{0, 1, 2, \dots, N\}$ 上のマルコフ過程 X_n であって, 推移確率が

$$P\{X_{n+1}=i' \mid X_n=i\} = {}_N C_{i'} z^{i'} (1-z)^{N-i'} \quad (2.1)$$

によって与えられるものである。ただし, z は, $x \equiv i/N$ から変換

$$y \equiv (1+s_n)x / \{(1-x) + (1+s_n)x\} \quad (2.2)$$

$$z \equiv (1-\mu)y + \mu(1-y) \quad (2.3)$$

によって与えられるとする。 N は集団のサイズ, X_n は n 時点

での a アレルの個数と解釈することができる。 x は a アレルの頻度であり、変換 (2.2) は、 A , a アレルの相対的適応度がそれぞれ 1 , $1+s_n$ であるような自然淘汰によつて起る頻度変化を表わし、変換 (2.3) は A , a アレル間に可逆的な突然変異が確率 μ で起ることによる頻度変化を表わしていると考えることができる。推移確率 (2.1) は、 $n+1$ 時点での a アレルの個数 X_{n+1} が、 a アレル頻度 x の遺伝子プールからの N 回の無作為抽出の結果として与えられることを表わしている。実数列 $\{s_n\}$ は各時点での淘汰環境を与えており、揺動淘汰モデルでは、適当な確率過程の見本と考えることになる。

以下では、簡単な持続型揺動淘汰として、 s_n が $\pm s$ の 2 値しか取らず、 $\sigma_n \equiv s_n/s$ が $\{\pm 1\}$ 上の定常マルコフ過程であつて、その推移確率が

$$P\{\sigma_{n+1} = \mp 1 \mid \sigma_n = \pm 1\} = \gamma \quad (2.4)$$

であるような場合を考えよう。したがつて、この持続型揺動淘汰モデルは、結局 4 つのパラメータ μ , s , γ , N によつて特徴づけられているのである。われわれの目標は、このモデルの定常状態で、集団のヘテロ接合度 $H = 2x(1-x)$ の平均 $\langle H \rangle$ が、どのようなパラメータ依存性を示すかを調べることである。

§ 3. 離散時間モデルの連続時間近似

この節では、集団のサイズ $N \rightarrow \infty$ の場合を考えよう。この場合には、(2.1)の推移確率で表わされる a プレイル個数 X_n の確率的变化は、 a プレイル頻度 $x_n \equiv X_n/N$ で見ると無視できるようになり、 x_{n+1} は $x = x_n$ とおいた(2.2), (2.3)の x に等しくなる。すなわち

$$\Delta x_n \equiv x_{n+1} - x_n = \{s\sigma_n x_n(1-x_n) + \mu(1-2x_n) - s\mu\sigma_n x_n\} / (1+s\sigma_n x_n) \quad (3.1)$$

である。ここで、 $\{\sigma_n\}$ は(2.4)を満たすマルコフ過程であるため、 $\{x_n\}$ も確率過程となる。その定常分布に関する、 $H_n \equiv 2x_n(1-x_n)$ の平均 $\langle H \rangle$ を調べるのが、われわれの目標である。

はじめに、持続型揺動淘汰の解析に集中するために、突然変異率 μ を 0 とおこう。すると、(3.1)は

$$\Delta x_n = s\sigma_n x_n(1-x_n) - s^2 x_n^2(1-x_n) / (1+s\sigma_n x_n) \quad (3.2)$$

となる。

これの s 依存性を念頭において、やや一般的な離散時間モデル

$$\Delta x_n = s\sigma_n F(x_n) + s^2 G(x_n, s\sigma_n) \quad (3.3)$$

を考えよう。ここで、 $F(x)$, $G(x, \pm s)$ は $[0, 1]$ 上の x の連続関数であって、(3.3)が $[0, 1]$ 上の変換 $x_n \rightarrow x_{n+1}$ になるようなものであるとする。この離散時間モデルの、 s の値が小さいときの連続時間近似として、2つの確率過程

(I) 確率力学系

$$dx(t)/dt = \sigma(t)F(x(t)), \quad (3.4)$$

$$P\{\sigma(t+\Delta t) = \mp 1 \mid \sigma(t) = \pm 1\} \sim \gamma \Delta t / s \quad (\Delta t \rightarrow 0) \quad (3.5)$$

と, (II)拡散過程

$$dx = \{G(x,0)/T + \frac{1}{2}(1-1/T)F(x)F'(x)\}dt + F(x)dB_t \quad (3.6)$$

$$T \equiv \sum_{n=-\infty}^{\infty} \langle \sigma_0 \sigma_n \rangle = 1/\gamma - 1 \quad (3.7)$$

が考えられる(ただし, (3.6)は伊藤型確率微分方程式で, B_t はブラウン運動であるとする)。すなわち,

(A) γ/s : 一定として $s \rightarrow 0$ の極限をとると, $x(t) \equiv x_{[t/s]}$,

$\sigma(t) \equiv \sigma_{[t/s]}$ は (3.4), (3.5) に弱収束し,

(B) γ : 一定として $s \rightarrow 0$ の極限をとると, $x(t) \equiv x_{[t/s^2 T]}$ は

(3.6) に弱収束する,

ことが期待されるのである。⁽⁷⁾ (実際に弱収束(B)が成り立つことの証明が, 最近, Kushnerたち⁽⁸⁾ とわれわれ⁽⁹⁾ とにより, 独立に行なわれた。)

(3.2)に上の2つの連続時間近似を行なうと,

(I)確率力学系近似

$$dx/dt = s\sigma(t)x(1-x), \quad (3.8)$$

$$P\{\sigma(t+\Delta t) = \mp 1 \mid \sigma(t) = \pm 1\} \sim \gamma \Delta t \quad (\Delta t \rightarrow 0), \quad (3.9)$$

(II)拡散過程近似

$$\partial \phi(x,t)/\partial t = \frac{1}{2} \partial^2 \{a(x)\phi\} / \partial x^2 - \partial \{b(x)\phi\} / \partial x \quad (3.10)$$

$$a(x) \equiv s^2 T x^2 (1-x)^2 \quad (3.11)$$

$$b(x) \equiv s^2 x(1-x) \left\{ (T-1) \left(\frac{1}{2} - x \right) - x \right\} \quad (3.12)$$

となる。ただし、(3.8)~(3.12)では、連続時間 $t = n$ が第 n 離散時点に対応するように、時間単位をとりなおした。また、(3.10)~(3.12)では、拡散過程 $x(t)$ を確率微分方程式の代りに、分布密度 $\phi(x, t)$ に対する拡散方程式により記述した。

突然変異による頻度変化は、(3.1)で $s=0$ とおけば分るように

$$\Delta x_n = \mu(1-2x_n) \quad (3.13)$$

である。この効果を揺動淘汰に対する上の2つの連続時間近似に重ね合わせの近似により取り入れよう。このためには、(3.8), (3.12)の右辺に $\mu(1-2x)$ を付加すればよい。結局、(3.1)に対する2つの連続時間近似として、

(I) 確率力学系モデル

$$dx/dt = s\sigma(t)x(1-x) + \mu(1-2x), \quad (3.14)$$

$$P\{\sigma(t+\Delta t) = \mp 1 \mid \sigma(t) = \pm 1\} \sim \frac{1}{2} \Delta t \quad (\Delta t \rightarrow 0) \quad (3.15)$$

と

(II) 拡散過程モデル

$$\partial \phi(x, t) / \partial t = \frac{1}{2} \partial^2 \{a(x)\phi\} / \partial x^2 - \partial \{b(x)\phi\} / \partial x \quad (3.16)$$

$$a(x) \equiv s^2 T x^2 (1-x)^2 \quad (3.17)$$

$$b(x) \equiv s^2 x(1-x) \left\{ (T-1) \left(\frac{1}{2} - x \right) - x \right\} + \mu(1-2x) \quad (3.18)$$

とが得られた。(3.15)で(3.9)の α を $1/2$ と表わした理由は、

$1/\gamma$ が連続時間近似 (3.9) の環境変数 $\sigma(t)$ の平均継続時間 τ に等しいからである)。

これらの連続時間モデルの定常分布は、あらゆる形に求めることができる。まず、確率力学系モデル (3.14), (3.15) の場合、マルコフ過程 $(x(t), \sigma(t))$ の分布密度 $\phi_{\pm 1}(x, t) \equiv \lim_{\Delta x \rightarrow 0} P\{x \leq x(t) \leq x + \Delta x, \sigma(t) = \pm 1\} / \Delta x$ は

$$\partial \phi_{\sigma}(x, t) / \partial t = -\partial J_{\sigma}(x, t) / \partial x + \gamma \{ \phi_{-\sigma}(x, t) - \phi_{\sigma}(x, t) \} \quad (\sigma = \pm 1) \quad (3.19)$$

$$J_{\sigma}(x, t) \equiv \{ s\sigma x(1-x) + \mu(1-2x) \} \phi_{\sigma}(x, t) \quad (3.20)$$

を満足する。この定常解 $\phi_{\pm 1}(x)$ を用いると、 x の定常分布密度 $\phi(x)$ は $\phi(x) = \phi_+(x) + \phi_-(x)$ である。計算の結果は

$$\phi(x) = C \left\{ \frac{1}{s x(1-x) + \mu(1-2x)} + \frac{1}{s x(1-x) - \mu(1-2x)} \right\} \left\{ \frac{(\alpha_+ - x)(x - \beta_-)}{(x - \alpha_-)(\beta_+ - x)} \right\}^{\lambda} \quad (\beta_- < x < \alpha_+) \quad (3.21)$$

である (C は規格化定数)。⁽¹⁰⁾ ただし,

$$\mu^* \equiv \mu/s, \quad z^* \equiv s\tau, \quad (3.22)$$

$$\alpha_{\pm} \equiv \frac{1}{2} (1 - 2\mu^* \pm \sqrt{1 + 4\mu^{*2}}), \quad \beta_{\pm} \equiv \frac{1}{2} (1 + 2\mu^* \pm \sqrt{1 + 4\mu^{*2}}), \quad (3.23)$$

$$\lambda \equiv 1/z^* \sqrt{1 + 4\mu^{*2}} \quad (3.24)$$

とおいた。

次に、拡散過程モデル (3.16) ~ (3.18) の定常解は

$$\phi(x) = \frac{C}{x(1-x)} \left(\frac{x}{1-x} \right)^{-1/2T} \exp \left\{ -\frac{\mu}{s^2 T x(1-x)} \right\} \quad (3.25)$$

である (C は規格化定数)。

以上で2つの連続時間モデルの定常分布が求められたので、両者を比較してみよう。われわれは多型のパラメータ依存性に興味があるので、それぞれの定常分布が与える平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$ について、具体的に比較してみよう。まず、確率力学系モデルの結果(3.21)~(3.24)によれば、定常分布 $\phi(x)$ はパラメータ μ, s, τ に μ^* と z^* を通じてしか依存しない。そこで、パラメータ平面 $(\log_{10} \mu^*, \log_{10} z^*)$ 上の $\langle H \rangle$ の等高線図として結果を表示すると、第1図が得られる(この図に限らず、以下に現われる $\langle H \rangle$ の等高線図のすべてにおいて、等高線は0.05間隔で引いてある。なお、2パラレル・モデルの $\langle H \rangle$ は、定義により0.5を越えない)。等高線図は、 $\{(\mu^*, z^*) = (10^{-9+i/3}, 10^{-5+j/3}); i, j = 0, 1, 2, \dots, 30\}$ なる $31 \times 31 = 961$ 個のパラメータ点で $\langle H \rangle$ を数値積分した結果に基づいて、計算機によつて描いたものである。

次に、拡散過程モデルの結果(3.25)によれば、定常分布 $\phi(x)$ はパラメータ T と $\mu/s^2 T$ とにしか依存しない。(ここで、 T は(3.7)で定義された離散時間モデルにおける環境変数 σ_n の平均継続時間に対応している。そこで、離散時間モデルの推移確率 $\gamma((2.4))$ と、確率力学系モデルの対応する推移確率 $P\{\sigma(n+1) = \mp 1 | \sigma(n) = \pm 1\} = \frac{1}{2}(1 - e^{-2/T})$ を等置し、 γ と τ を

$$\gamma = \frac{1}{2}(1 - e^{-2/\tau}) \quad (3.26)$$

によって対応づけると、拡散過程モデルの T は、(3.7)により、確率力学系モデルの τ と

$$T = \coth(1/\tau) \quad (3.27)$$

によって対応づけられる。この対応づけの有用さは、どんなに小さな $\tau \geq 0$ に対しても、(3.26)の γ が $\gamma \leq \frac{1}{2}$ となる点にある。ちなみに、 $\tau \gg 1$ のときには、(3.26)、(3.27)は $\gamma \approx 1/2$ 、 $T \approx \tau$ となり、今一つの対応づけ $\gamma = 1/2$ の結果に漸近的に一致している)。 s の値を固定しておくとし、パラメータ点 (μ^*, τ^*) に対し $(T, \mu/s^2 T)$ の値が(3.27)を用いて一意に定まる。第2図は、このようにして $s = 10^{-3}$ とおいて表示した、拡散過程モデルの $\langle H \rangle$ のパラメータ平面 $(\log_{10} \mu^*, \log_{10} \tau^*)$ 上の等高線図である。

第1、2図を比較すると、両図はパラメータ領域

$$10^2 \leq s\tau \leq 1 \iff 10 \leq \tau \leq 10^3 \quad (\because s = 10^{-3}) \quad (3.28)$$

でみごとに一致するが、この領域外ではひどく相異なっている。ところで、弱収束の予想(A)、(B)によれば、 $\tau \gg 1$ では確率力学系モデルが、 $s\tau \ll 1$ では拡散過程モデルが、離散時間モデル(3.1)のよい近似であるうと推定できる。したがって、中間パラメータ領域(3.28)で両モデルが互いに一致した $\langle H \rangle$ を与えたことは、 $\tau \geq 10$ では確率力学系モデルの $\langle H \rangle$ が、 $s\tau \leq 1$ では拡散過程モデルの $\langle H \rangle$ が、離散時間モデル(3.1)の $\langle H \rangle$ のよい近似になっていると考えるよりよいことを意味している。結

局, 十分小さい s に対しては, 両方の近似によって, この全領域にわたっての $\langle H \rangle$ のよい近似値が得られたものと考えられる.

§ 4. サイズ効果

次にサイズ効果の $\langle H \rangle$ への影響を見よう. まずはじめに, $\gamma \rightarrow 0$ の一定淘汰の場合を考えよう. この場合には, α プレハク頻度 x の確率的变化は, もっぱら (2.1) の推移確率で記述されるランダム・サンプリングに由来する. この効果は

$$a(x) \equiv x(1-x)/N, \quad b(x) \equiv s x(1-x) + \mu(1-2x) \quad (4.1)$$

とあいた拡散方程式 (3.16) に従う拡散過程モデルでよく近似できることが分っている.⁽¹¹⁾ その定常分布は

$$\phi(x) = C \{x(1-x)\}^{2N\mu-1} e^{2Nsx} \quad (4.2)$$

である (C は規格化定数). これは, パラメータ μ, s, N に $N\mu$ と Ns を通してしか依存しない.

第3図は, 定常分布 (4.2) による平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$ をパラメータ平面 ($\log_{10} \mu^*$, $\log_{10} Ns$) 上の等高線図として表わしたものである. 等高線図は, $\{(\mu^*, Ns) = (10^{q+i/3}, 10^{2+j/3}); i, j = 0, 1, 2, \dots, 30\}$ なる 961 個のパラメータ点で $\langle H \rangle$ を数値積分した結果に基づいて, 計算機によって描いた.

次に, いよいよ, 持続型揺動淘汰とサイズ効果が共に働く

場合の $\langle H \rangle$ を調べよう。まず、拡散過程モデル(3.16)~(3.18)に対しては、サイズ効果の影響を重ね合わせの近似で取り入れ、

$$a(x) \equiv Vx^2(1-x)^2 + x(1-x)/N \quad (4.3)$$

$$b(x) \equiv Vx(1-x)(\frac{1}{2}-x) + \mu(1-2x) \quad (4.4)$$

とおいた拡散方程式(3.16)を考えればよいであろう。(ただし、ここでは簡単のため $T \gg 1$ の場合に話を限定し、

$$V \equiv s^2 T \quad (4.5)$$

とおいた。) この定常分布は

$$\phi(x) = \{C/x(1-x)\} \{x(1-x)/(\alpha_+ - x)(x - \alpha_-)\}^{2N\mu} \quad (4.6)$$

$$\alpha_{\pm} \equiv \frac{1}{2} (1 \pm \sqrt{1 + 4/NV}) \quad (4.7)$$

である (C は規格化定数)。これは、 $10^5 \times 7$ $N\mu$ と NV しか依存しない。

第4図は、定常分布(4.6)による平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$ を $10^5 \times 7$ 平面 ($\log_{10}(\mu/V)$, $\log_{10} NV$) 上の等高線図として表わしたものである。等高線図は、 $\{(\mu/V, NV) = (10^{-9+i/3}, 10^{-2+j/3}) ; i, j = 0, 1, 2, \dots, 30\}$ なる 961 個の $10^5 \times 7$ 点で $\langle H \rangle$ を数値積分した結果に基づいて、計算機によって描いた。

確率力学系モデル(3.14), (3.15)に対しては、サイズ効果の影響を重ね合わせの近似で取り入れ、(3.14)を

$$dx/dt = s\sigma(t)x(1-x) + \mu(1-2x) + \sqrt{x(1-x)/N} dB/dt \quad (4.8)$$

でおきかえればよいであろう。この場合、分布密度 $\phi_0(x, t)$

に対する方程式(3.19)の確率流 $J_0(x, t)$ は, (3.20)にサイズ効果に基づき確率流を加えた

$$J_0(x, t) \equiv \{s\sigma x(1-x) + \mu(1-2x)\} \phi_0(x, t) - \frac{1}{N} \partial \{x(1-x) \phi_0(x, t)\} / \partial x \quad (4.9)$$

によって与えられる。(3.19), (4.9)の定常解は, 残念ながら, まだあらゆる形では求められていない。

§5. おわりに

以上で具体的に求めた $\langle H \rangle$ の等高線図を比較し, 多型現象に及ぼすサイズ効果と環境ゆらぎ効果の相違を調べてみよう。しかし, その作業に入る前に検討しておいた方がよい一つの注意がある。⁽¹²⁾ すなわち, 揺動淘汰の拡散過程近似は, 淘汰様式の2次的細部に強く依存するから, 酵素多型の一様性を説明するのに適していないのではないかという批判である。たとえば, §2 で考えた淘汰様式を少し一般化し, A, a の相対的適応度を

$$w_A = 1 - \delta s \sigma_n, \quad w_a = 1 + (1 - \delta) s \sigma_n \quad (5.1)$$

と仮定してみよう(ここで, δ は任意の定数である)。この淘汰様式による頻度変化 Δx_n を計算してみると

$$\Delta x_n = s \sigma_n x_n (1 - x_n) / \{1 + s \sigma_n (x - \delta)\} \quad (5.2)$$

となることが分る。したがって, σ_n が n 毎に独立に変動する場合には

$$\langle \Delta x_n \rangle = -s^2 x_n (1-x_n)(x_n - \delta) + o(s^2), \quad \langle (\Delta x_n)^2 \rangle = s^2 x_n^2 (1-x_n)^2 + o(s^2) \quad (5.3)$$

である。したがって、この場合の拡散過程近似は

$$a(x) = s^2 x^2 (1-x)^2, \quad b(x) = -s^2 x(1-x)(x-\delta) \quad (5.4)$$

とおいた(3.10)であるが、ドリフト係数 $b(x)$ が淘汰様式の些細な差違を表わす δ に本質的に依存するといっているのである。

上の批判は、 σ_n が n 毎に独立に変動する場合の、発見法的な拡散過程近似の構成に基づいたものであった。そこで、持続型揺動淘汰の場合に、淘汰様式(5.1)に対して(3.6)、(3.7)を用いて拡散過程モデルを構成してみよう。その結果、拡散方程式(3.16)で δ 依存性が現われるのは、

$$b(x) \equiv s^2 x(1-x) \left\{ (T-1) \left(\frac{1}{2} - x \right) - (x-\delta) \right\} + \mu(1-2x) \quad (5.5)$$

だけで、 $a(x)$ は(3.17)のままである。このときの定常分布は

$$\phi(x) = \frac{C}{x(1-x)} \left(\frac{x}{1-x} \right)^{(\delta - \frac{1}{2})/T} \exp \left\{ - \frac{\mu}{s^2 T x(1-x)} \right\} \quad (5.6)$$

である (C は規格化定数)。この結果は、 $T=1$ のときには(5.4)に基づく批判が妥当であったことを示すと同時に、 $T \gg 1$ では拡散過程モデルの δ 依存性が相対的に無視できることをも示している。

第5図は、 $\delta = \frac{1}{2}$ の場合の定常分布(5.6)による平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$ を、 $s = 10^{-3}$ の場合にパラメタ平面 ($\log_{10} \mu^*$, $\log_{10} z^*$) 上の等高線図として表わしたものである。これを、 $\delta = 0$ の

場合に相当する第2図と比較すれば、両者の違いは $z^* \leq 10^1$ すなわち $z \leq 10$ のパラメータ領域に限定されている。つまり、 $z \leq 10$ の持続型揺動淘汰の特性は、 $\langle H \rangle$ で見る限り、淘汰様式の細部の仮定にほとんど依存しないのである。

そこで、いよいよ多型現象に及ぼすサイズ効果と持続型環境ゆらぎ効果の相違を検討してみよう。平均継続時間 z が10程度以上の場合には、サイズ効果を無視した持続型揺動淘汰下での $\langle H \rangle$ の等高線図として、確率力学系モデルの第1図を用いてよいことが、これまでの検討の結果、明らかとなった。これを一定環境下でのサイズ効果に基づく $\langle H \rangle$ の等高線図(第3図)と比較しよう。どちらも、パラメータ平面の横軸は、突然変異率を10桁にわたって変化させることに対応している。パラメータ平面の縦軸は、第1図では平均継続時間 z を、第3図では集団のサイズを、いずれも10桁にわたって変化させることに対応している。

一見して明らかのように、第3図の $\langle H \rangle$ の方が第1図の $\langle H \rangle$ よりもパラメータ依存性が極端に強いことが分る。すなわち、第3図では、 $0.05 \leq \langle H \rangle \leq 0.45$ の値を与えるパラメータ領域が、パラメータ μ または N について高々2桁の幅にしかわたっていない。これに対し、第1図では、同じ $0.05 \leq \langle H \rangle \leq 0.45$ の値を与えるパラメータ領域が、 $z^* \leq 1$ の場合にはパラメータ μ に

ついで8桁, $\mu^* \ll 1$ の場合にはパラメータについてほぼ
 $-\log_{10} \mu^*$ 桁にもわたっているのである。

もう少し正確に述べると, 第1図で $0.05 \leq \langle H \rangle \leq 0.45$ の $\langle H \rangle$
 のパラメータ依存性がゆるやかなのは

$$\mu^2 = \mu^* z^* \lesssim 1 \quad \text{かつ} \quad \mu/s^2 z = \mu^*/z^* \lesssim 1 \quad (5.7)$$

なるパラメータ領域に限られている。この外側, たとえば, 第
 2象限の $\mu^2 \geq 1$ の領域では, 第1図と第3図は完全に同じ
 である。ここでは, $\langle H \rangle$ の値は μ^* だけに依存し, μ^* が高々2
 桁変わるだけで $\langle H \rangle$ は 0.05 から 0.45 まで変化してしまふのであ
 る。さらに言えば, この領域では, 一定環境下で突然変異と
 自然淘汰との平衡頻度の分布が $\langle H \rangle$ の値を決定している。し
 たがって, この領域での $\langle H \rangle$ は, 淘汰有利度 s_n の値の分布を
 どう仮定するか鋭敏に依存すると思われる。逆に言えば,
 揺動淘汰モデルの $\langle H \rangle$ が淘汰様式の細部にさほど依存しない
 ためには, 平均継続時間が余り大きくては駄目なのである。
 この条件を, 本節冒頭の議論の結果と組み合わせると, $\langle H \rangle$
 が淘汰様式の細部に依存しないための必要条件として

$$10 \lesssim z \lesssim 1/\mu \quad (5.8)$$

が得られる。

では, 次に, 第1図に対するサイズ効果の影響を検討しよ
 う。第1図の $10 \lesssim z \lesssim 1/s$ なる領域での $\langle H \rangle$ はほとんど完全

に μ/V のみによって決定されている。したがって、それに対するサイズ効果の影響は第4図によって調べることができる。この図によれば、

$$N\mu \geq 1 \quad (5.9)$$

である限り、サイズ効果の $\langle H \rangle$ への影響は無視できる。また、サイズ効果が無視できない場合でも、 $N\mu \lesssim 10^2$ になると $\langle H \rangle \approx 0$ であるから、酵素多型をサイズ効果が本質的に左右しうるとした場合の N の分布幅は高々2桁であることも分る。

今回の報告では、はじめに断ったように、2平行・モデルに話を限った。この場合に上で具体的に紹介した結果は、 $K \leq 10$ の K 平行・モデルでも定性的に同様に成り立つことが、計算機実験によって確かめられている。しかし、中立説が仮定するように $K \rightarrow \infty$ とすれば、多型に対するサイズ効果と環境ゆらぎ効果の相違はどうなるであろうか。この問題は実は既に中立論者自身によって調べられている。⁽¹³⁾ 結論だけを紹介すると、この場合には、 $\langle H \rangle$ は $\rho \times \tau N\mu$ に本質的に依存するようである。この結論は、サイズ効果は無視した K 平行揺動淘汰モデルの $\langle H \rangle$ の K 依存性⁽⁴⁾ と対応しているようである。すなわち、他の $\rho \times \tau$ を固定して $K \rightarrow \infty$ とすると、 $\langle H \rangle \rightarrow 1$ となると考えられる結果が得られているのである。

しかしながら、§1でも述べたように、 $K \rightarrow \infty$ は(主として理論解析の単純化のために要請された)中立説に特有な作業仮説にすぎないのであって、環境ゆらぎ説の作業仮説のよりにアレルの種類数 K 自身が適応的に有限個になっていると考えると悪い実験的証拠は何もないのである。したがって、今回報告した2アレル・モデルの〈H〉に対するサイズ効果と環境ゆらぎ効果の比較結果は、酵素多型の一様性が分子進化の環境ゆらぎ説によつて説明可能であることを、以前よりもより包括的な立場から確認するとともに、そのための条件を以前よりもより明確にしたと結論できよう。

文献

- (1) H. Matsuda and T. Gojobori, *Adv. Biophys.* 12 (1979) 53-99.
- (2) M. Kimura, *Nature* 217 (1968) 624-626.
- (3) M. Kimura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 3440-3444.
- (4) 松田博嗣, 石井一成, 生物集団と進化の数理. 岩波応用数学叢書(1980).
- (5) 石井一成, 松田博嗣, 萩田直史, 数理解析研講究録 385 (1980) 37-50; K. Ishii, H. Matsuda and N. Ogita, *J. Math. Biol.* (印刷中); 石井一成, 松田博嗣, 数理科学 No. 216 (1981) 54-60.
- (6) N. Takahata, K. Ishii and H. Matsuda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72 (19

75) 4541-4545.

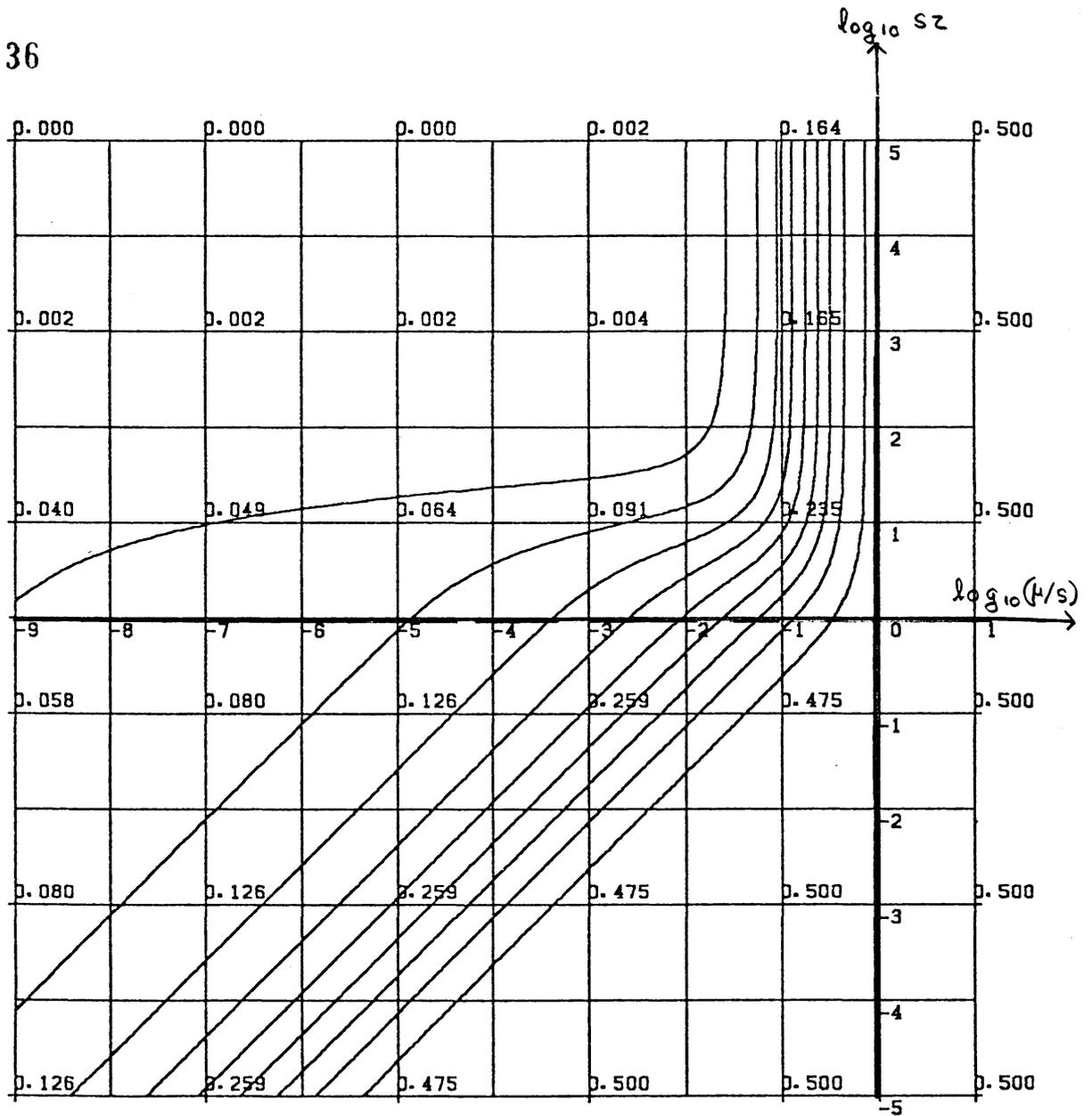
- (7) 松田博嗣, 石井一成, 数理解析研講究録 405 (1980) 208-214.
- (8) H. J. Kushner and H. Huang, SIAM J. Appl. Math. 40 (1981) 528-541.
- (9) M. Iizuka and H. Matsuda, J. Math. Biol. (印刷中).
- (10) H. Matsuda and K. Ishii, J. Math. Biol. 11 (1981) 119-141.
- (11) J. F. Crow and M. Kimura, An Introduction to Population Genetics Theory. Harper and Row, New York, 1970.
- (12) M. Nei and S. Yokoyama, Japan. J. Genetics 51 (1976) 355-369.
- (13) N. Takahata and M. Kimura, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76 (1979) 5813-5817.

第1表. 電気泳動法による酵素多型¹⁾

	平均ヘテロ接合度H
ショウジョウバエ	0.182 ± 0.051
無脊椎動物	0.207 ± 0.091
脊椎動物	0.116 ± 0.058
全体	0.173 ± 0.092

第2表. 分子進化の機構

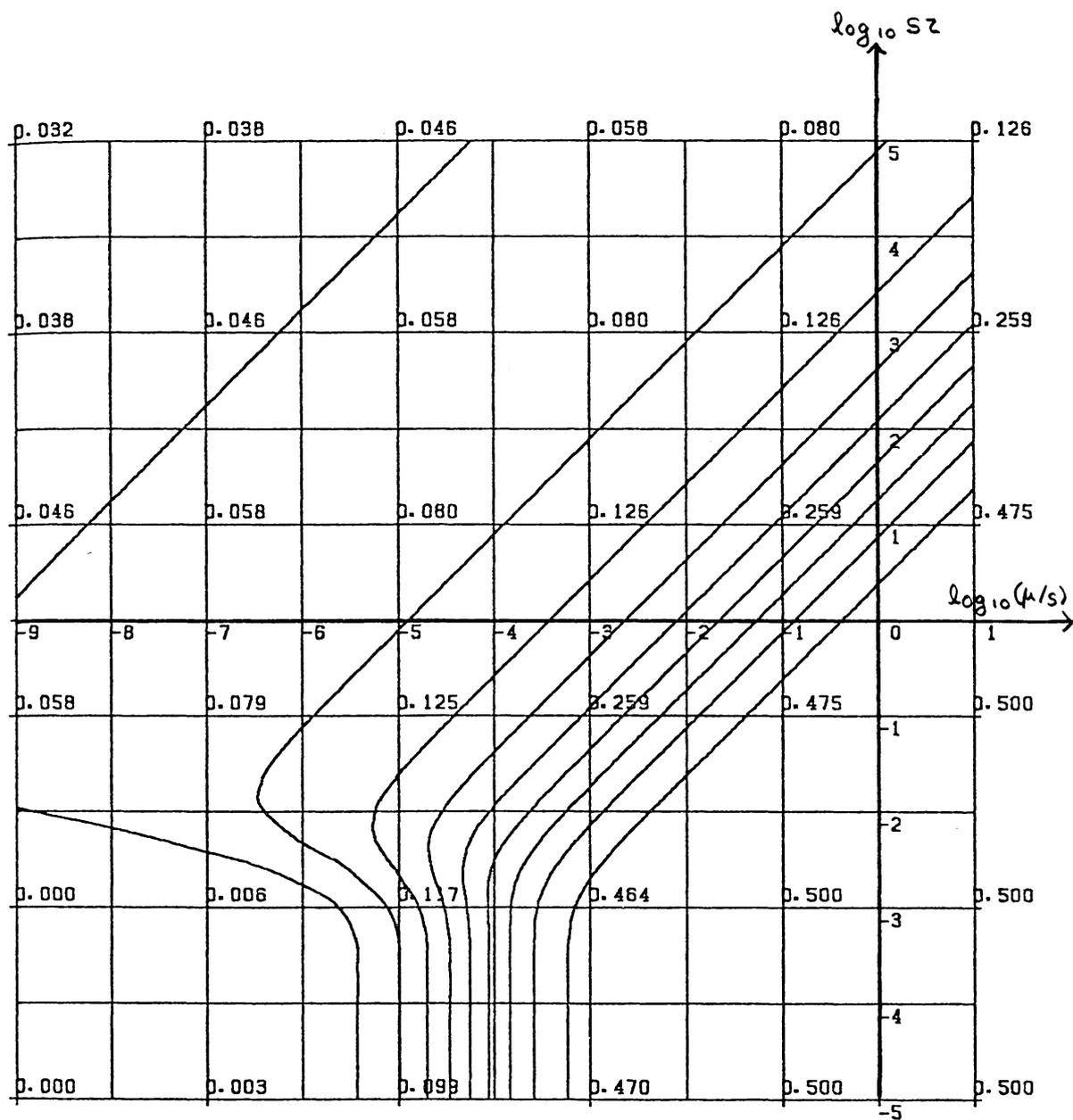
		ネオ・ダーウィニズム		非ダーウィニズム
		従來說	環境ゆらぎ説	
突然変異	μ	×	○	○
正の自然淘汰	s z	○	○	×
サイズ効果	N	×	×	○
野生型Pレール数	K	1	有限, $K > 1$	無限 ∞



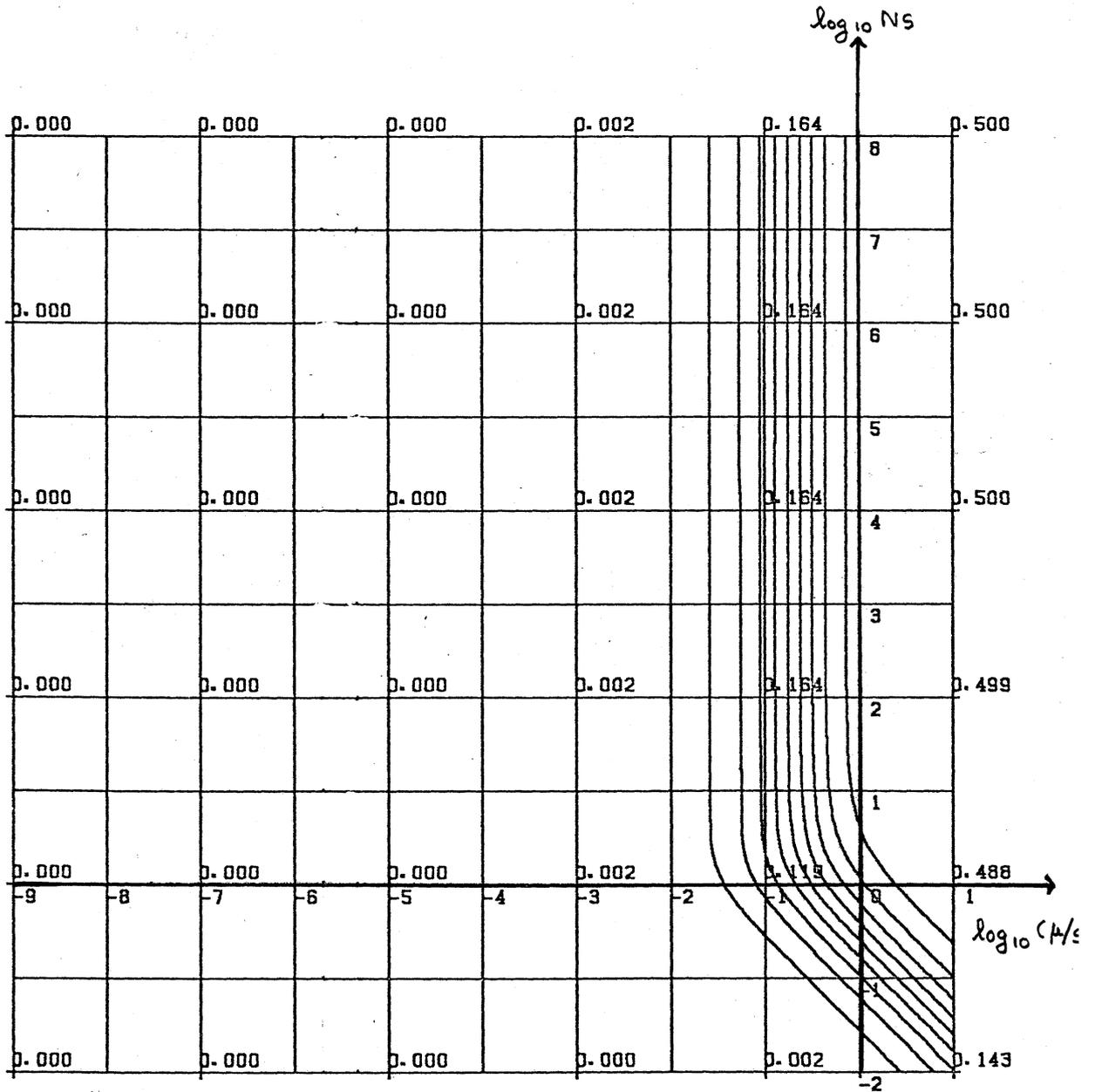
第1図. 確率力学系モデル (3.14), (3.15) の平均入り口接合度 $\langle H \rangle$ (10⁻⁹ × s 平面 ($\log_{10} (\mu/s)$, $\log_{10} sZ$) 上の等高線図)

7 × 7 = 49 の格子点に付記された値は, 各10⁻⁹ × s 点での $\langle H \rangle$ の値である. $\langle H \rangle$ の等高線は 0.05 間隔で引いてある.

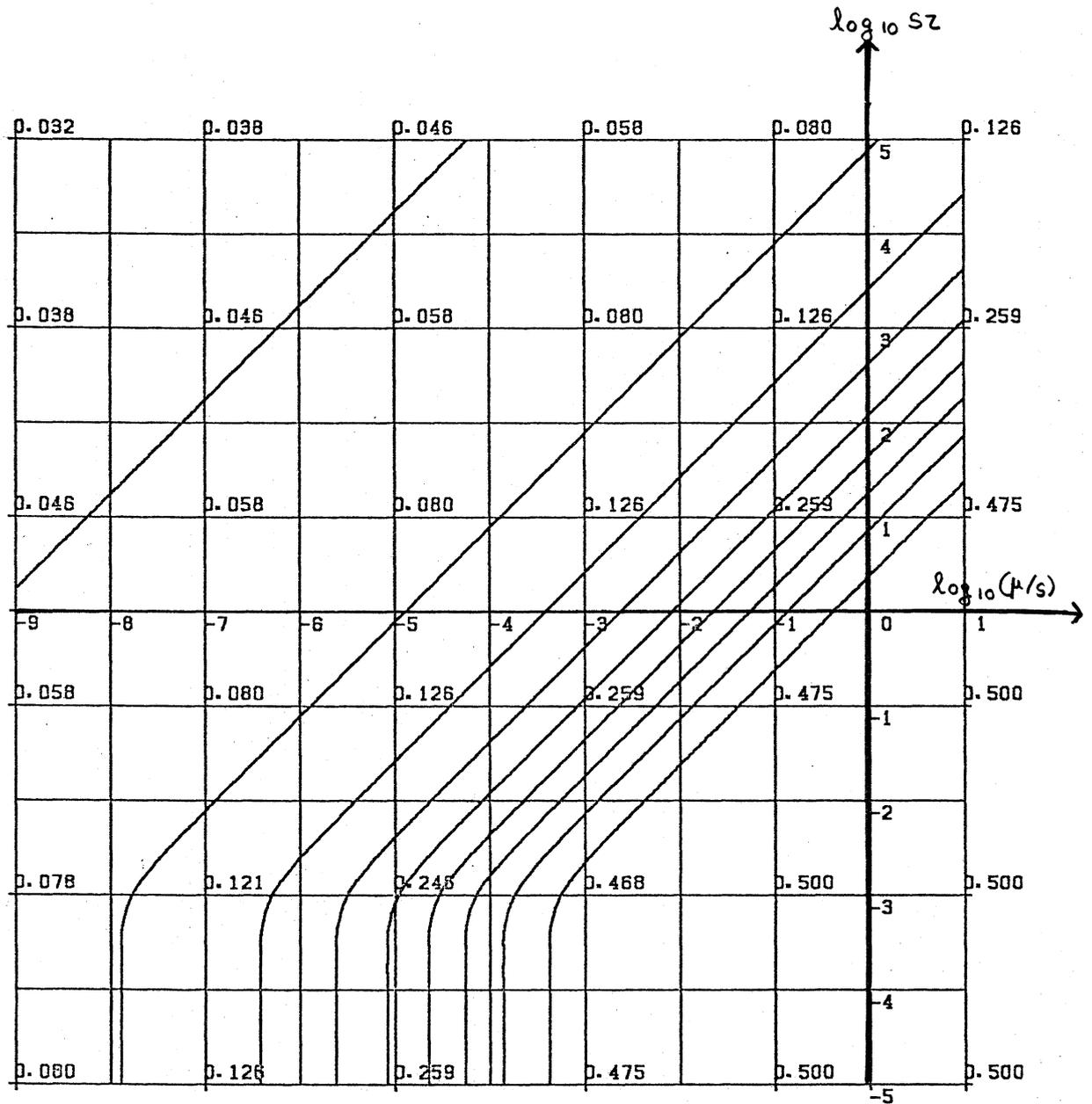
(第1 ~ 第5図に共通)



第2図. 拡散過程モデル(3.16)~(3.18)の平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$
 ($S = 10^3$ を固定した, $\log_{10}(\mu/s)$ と $\log_{10} Sz$ 上の等高線図)



第3図. サイズ効果の下での平均ヘテロ接合度 H (拡散過程モデル (4.1) による. パラメータ平面 ($\log_{10} (\mu/s)$, $\log_{10} Ns$) 上の等高線図)



第5図. 擾動淘汰様式の平均ヘテロ接合度 $\langle H \rangle$ への影響
 ($\delta = \frac{1}{2}$ とおいた淘汰様式(5.1)の下での拡散過程モデル(5.5)による $\langle H \rangle$. $s = 10^3$ を固定した, $\log_{10}(k/s)$, $\log_{10} Sz$ 上の等高線図)