

数理モデルで解く病原体進化と協力の進化

佐々木 顕 先生 (九州大学理学部生物学科)

レクチャーノート作成
磯崎泰樹 (阪大理)

Abstract

配列進化ダイナミクスや集団遺伝学、個体群動態、疫学モデルなどをつかって病原体の進化を研究する試みについて、最近の私の研究トピックからいくつかをえらび紹介したい。

1 ノート作成に当たって

講演は4本の論文に基づいているので、それぞれを section とした。ただし最初の論文は未発表なので割愛した。section の冒頭の abstract は、「けいはんな」でのセミナーの前に、佐々木先生の書かれたものを、コピーしてきた。

ノート本文は、ノート作成者の視点から、佐々木先生の語りの内容を書き留めたものに、参考図書で得た知識を、書き添えたものである。特に括弧 () の中に書いてあるのは、ほとんどがノート作成者による注釈である。

2 ネットワーク構造と病原体の毒性の進化

この部分は論文 Boots M, Hudson P J, Sasaki A (2004) Large shifts in pathogen virulence relate to host population structure, *Science*, 303, 842-845 に基づいている。

Abstract

個体間相互作用グラフの局所性や非均一性が伝染病動態や病原性の進化にどう影響するか。コンピューターウイルス駆除のむずかしさ (スケールフリーネットワーク)、局所的相互作用のもとで致死的病原体が進化することなど。

●古典理論、「最適な」毒性

強い毒性が、病原体に有利なわけでは無い。病原体が宿主をすぐに殺すならば、感染期間は短く、他の宿主に感染する機会を失う。実例を挙げれば、入植者が豪州に連れてきたウサギを駆除するために、とても強毒なウイルスが導入されたことがあったが、数年後には、そのウイルスは弱毒になるように「進化」していた。強すぎない毒性をもつことは、ウサギにとってではなく、ウイルスにとって有利だったのだ。結果的に、ウサギ駆除は失敗した。

感染期間が長すぎても、宿主の病状が軽いことを意味するので、他の宿主に感染するような症状が無い。病原体にとっては、毒性は中庸が最適である。これまでの研究によ

り、宿主の集団が安定しているときには、感染初期から末期までに、他の宿主に感染する総数が最大になる毒性が、進化的に最適であることが示されている。

古典理論では、毒性は連続的に、最適なものへと進化すると考える。最適な状態は、感染率・回復率に関係して決まる。

●古典理論への反例

欧州とアジアにそれぞれあった「ウサギ出血症ウイルス」はともに弱毒株だった。それらが飛行機などによる交流で、DNAの組みかえを起こして、世界的な大流行を引き起こした実例がある。

一般に、組み換えによる変異株の大流行は、新型インフルエンザの出現機構に見られる如く、よく知られている。

しかし、ウサギ出血症の新たなウイルスは、抗原型・塩基配列が在来の欧州弱毒株と同じだったのに、大流行を起こした。つまり、免疫系からエスケープしたからではなく、強毒であるがゆえに大流行したのである。これは、強い毒性を持つことの適応度が、以前から高かったことを示している。なぜ、在来のウイルスは、強い毒性を持つように進化しなかったのだろうか。

●感染の格子(あるいはグラフ)モデル

格子(たとえば $(\mathbb{Z}/n\mathbb{Z})^2$) の各点に、そこに個体が居るか、居ないか、居るとすればどの状態の個体であるか、が定義されたモデルを考える。グラフとしては、確率 $1 - P$ で隣接点と結ばれ、確率 P で、すべての点から一様確率で選ばれた点と結ばれる、“small world” 連結を導入する。

通常の SIR モデルでは、感受性の宿主の個体を S で、感染状態の個体を I で、免疫を持つようになった個体を R であらわす。一つの I と連結された点に S が居れば、時間 step ごとに確率 β で S が I に変化する。 S, R は、連結された点が空白であれば、確率 r でそこに新たな S を作り出す。これを宿主増殖という。 R から R が生まれるわけではない。 I は確率 $\gamma(1 - \alpha)$ で R に変化する、確率 $\gamma\alpha$ で空白に変化する。これらは回復と病死である。さらに S, I, R とも、確率 u で空白に変化する。これは自然死である。

ここでは、新たに J という強毒株(致死病原体)による感染状態を導入し、 J からは空白のみへの遷移が可能だとする。つまり死ぬわけである。死ねば空白地帯が出来て、そこに宿主が増殖できるというモデルを立てたこととなる。有名な先行研究があり、 $P = 1$ として空間構造を無視した場合は、 J の毒性が強すぎ、 I が適切な毒性を持つ parameter 範囲では、 J よりも I のほうが適応度が高いことがわかっている。

●近距離連結の空間構造は、致死病原体を有利にする。

比較的少数の “small world connection” を導入 (P 小) して、simulation を行くと、 I が有利なパラメータ範囲でも、 J が増えてくる。しかも、増殖を続けながら前進する S の波頭を追いかけるように、 J は増えている。

これは古典理論 ($P = 1$) と相反する結果である。

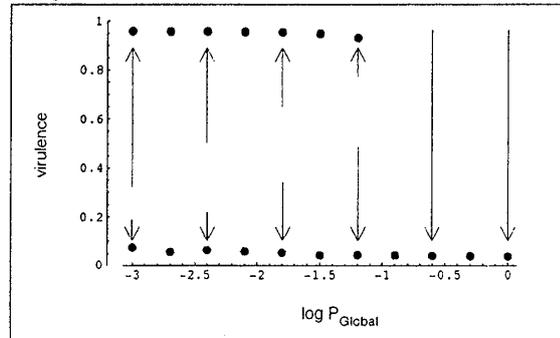
その説明を試みるならば、 J の近傍には、 I の近傍よりも、多くの S があることに注目したい。この原因は、 S が増殖したからだと考えられる。標語的に言えば、「local な近

所付き合いばかりしていると、強毒株がはやる。」

P が小さいときは、弱毒株にとって利用価値の無い R が新たな感染をブロックするので、増えられない。これと対照的に $P = 1$ (古典理論) では、強毒株は次の感染をする前に宿主を殺してしまうので、増えられない。

●空間構造は毒性進化の双安定性をもたらす。

より近傍とだけつながっている (P が小) グラフの上にモデルをたてると、毒性 (virulence) の進化的安定点は、弱毒と強毒の二つになる。そして、強毒 (virulence=1) 病原体への吸引域がより広くなる。右図の P_{Global} とは、本文中で P と呼んでいるもののことである。



●組み換えなどで、毒性は大きく変化できる。

双安定かつ現在の状態が弱毒の場合、ほんの少しの変異ならば淘汰されてしまう。しかし遠隔地のウイルスとの組み換えが起これば、一足飛びに強毒の吸引域に入り込むことも可能と考えられる。この学説は、「ウサギ出血症ウイルス」の欧州における大流行を説明できる。

3 寄主・寄生者の共進化サイクルと空間非同調

この部分は論文 Sasaki, Hamilton and Ubeda, Clone mixtures and a pacemaker: new facets of Red-Queen theory and ecology, Proc. R. Soc. Lond. B, 269, 761-772. に基づいている。

Abstract

疫学動態の微分方程式系に感染率の季節変動性=強制振動を導入すると多年周期の流行がおこること、病原体の生活史パラメータの進化によって多年周期の流行が進化することを示す。

●古典的 gene-for-gene モデル

宿主のうち、抵抗性の強い品種を R (=resistant) で、弱い品種を S で表す。病原体のうち、 S (=susceptible) にのみ感染できる通常株を A (=avirulent) で、 S, R ともに感染できる強毒株を V (=virulent) で表す。時空とも連続のモデルをとると、時間経過とともに、相空間では下記の4状態の付近を通過する起動を描く。(平衡点は不安定であり、連続モデル(自励系)だから厳密に下記の4点に到達するわけではない。)

$$(S, A) \mapsto (R, A) \mapsto (R, V) \mapsto (S, V) \mapsto (S, A)$$

この解釈は、次のようなものである。まず S と A が多数派のときには、少数存在する R は、感染を免れるから有利であり、増えていく。すると、 A が不利に成り V が有利にな

る。Vばかりになると、今度は逆にRの有利さは無くなり、むしろ抵抗性を生み出すタンパク質などを合成する負担のほうが大きくなる。多くの場合この不利益は、感染の不利益よりも小さいので、 $(R, V) \mapsto (S, V)$ という変化は $(S, A) \mapsto (R, A)$ よりもゆっくりと進行する。さて、Sが多数派に成ると、ウイルスにとっても強毒性を生み出す負担の分だけ不利になる。そこでAがゆっくりと増えることで、このサイクルは完結する。サイクルとは言っても、同じ点には戻らず、上記の4点により近いところを通過するのである。

●不思議その1

有限集団だと、前述の振動はいつかは止まる。なぜなら、ある種の個体数がとても少ないときは、ランダムな効果が大きく働くので、絶滅しやすいからである。

ところが、生態系では、しばしば抵抗性品種が一定のシェアを保っている。

これを説明することを考えたい。

●Stepping stone model with global migration

\mathbb{Z}^2 上の正方形に並べた n 個の site に S, A, R, V を多数持つ集団が一つずつあるとする。parameter ν は遠隔地への移住の強度を表す。各集団からは、任意の site の集団に $\nu m/n$ の強度の移住があり、隣接する4個の site の集団には $(1 - \nu)m/4$ の強度の移住がある。つまり n 個の oscillator に coupling を導入したモデルである。

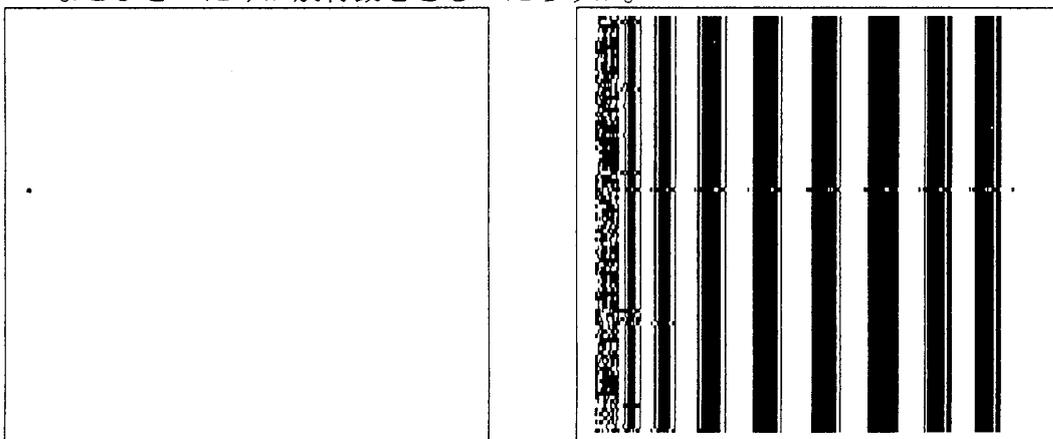
$\nu = 1$ の simulation では、各集団にバラバラの phase を与えて時間発展させた。すると、 $n - 1$ 個の集団は同期して、ひとつの集団だけがずれたままとなった。しかも、そのたったひとつが、他の多数の phase に少しだけ先行する phase を持ち、いわば多数派を単独で率いるように見える。これを “single pacemaker” と呼ぼう。

下の左側の図では、 $n = 10^4$ 個の site が正方形に並べてある。単一時刻の様子 (snapshot) である。正方形の左の辺の中ほどの付近に、一点のみ異なる色を持つ点が見られる。

その点を含む縦線のみを取り出し、時間とともに横に並べたのが、下の右側の図である。右へ行くのが時間経過である。異なる phase を持つ点は、最初は複数見つかる。それらが減ってゆく様子が見て取れる。

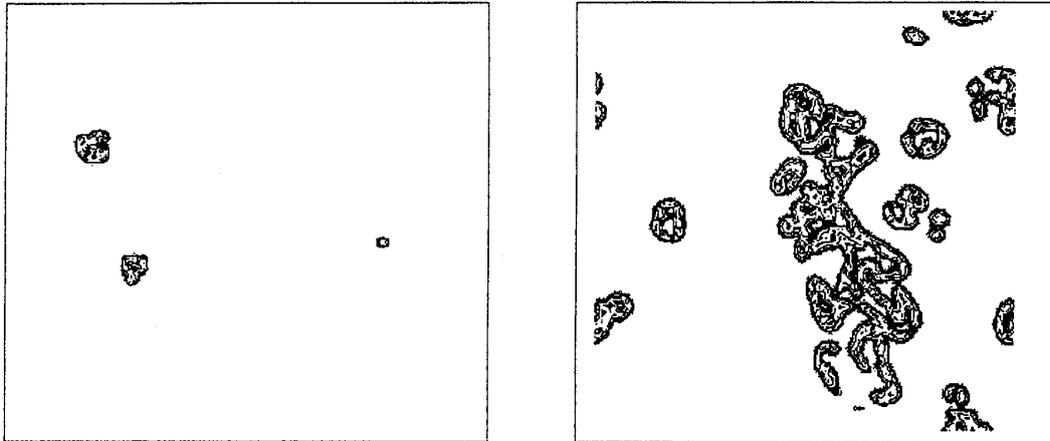
●不思議その2

なぜひとつだけが別行動をとるのだろうか。

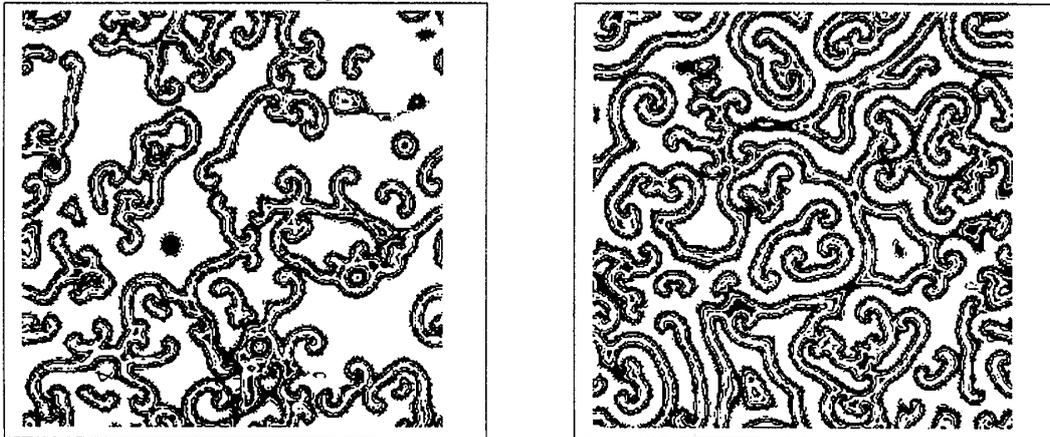


● $\nu < 1$ での simulation 結果

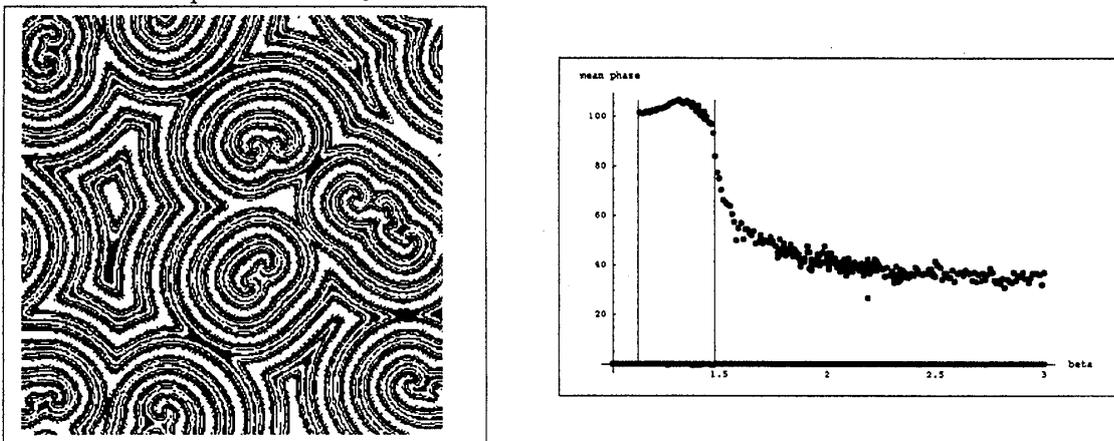
ν を 0.8 と 0.4 に変えた snapshot は、下の左右の図のようになる。異なる phase を持つ site は、同期の海洋に浮かぶ島々のようである。



ν を 0.2 と 0.15 に変えると、下の左右の図のようになる。string あるいは spiral のように見える。これらが target pattern を「食べる」ように時間発展する。

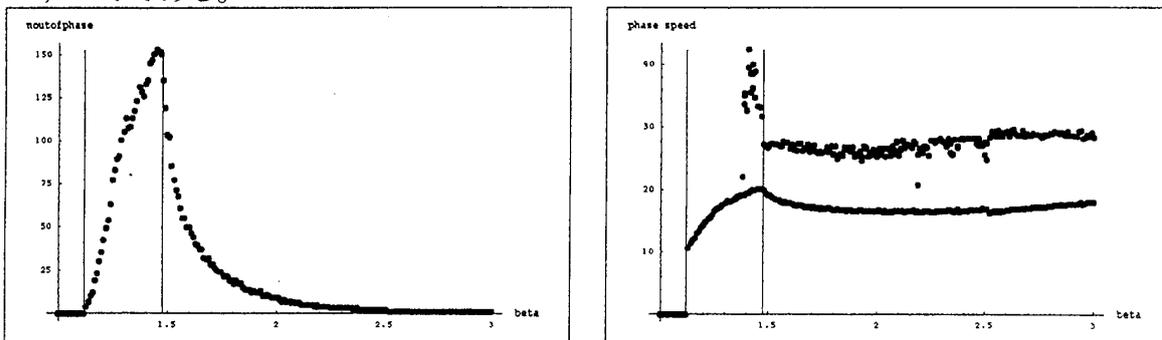


ν を 0.1 に変えると、下の左の図のような target pattern となる。下の右側の図は、 $\nu = 1$ に戻って淘汰の強さ (感染力の強さ) を横軸にとり、全 site の phase を同一座標に plot したものである。上側は、pacemaker の phase で、横軸に重なっているのは、それ以外のすべての site の phase である。



下の左右の図とも、 $\nu = 1$ の場合である。下の左側の図は、上の右側と同様に淘汰の強さ (感染力の強さ) を横軸にとった、多数派と異なる phase を持つ site の数である。淘汰

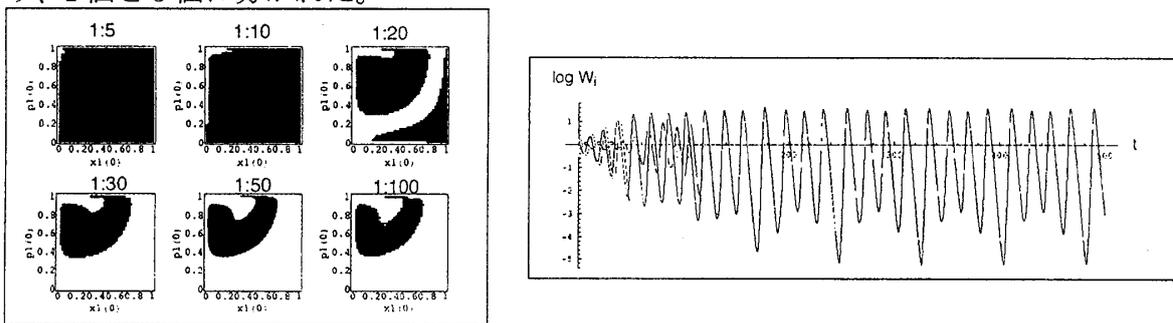
が或る程度強くなると、siteは唯一となり、これが“single pacemaker”を表している。下の右側の図は、各 site の phase 速度を表している。上側は pacemaker で、下側はそれ以外のすべてである。



● pacemaker 出現の普遍性

下の左側は、異なった model の simulation 結果を示している。初期 phase はバラバラではなく、2 とおりのみとする。それぞれの phase を持つ site の数の比をいろいろに変えて simulation を行い、同期状態になった parameter のところを黒く塗りつぶした。比が1対1 からかけ離れるほど、非同期になりやすい。

下の右側は、さらに異なるモデルで、10 個の oscillator の時間発展をあらわす。やはり、1 個と 9 個に分かれた。



● conclusion

少数派が多数派と異なる phase を持ち、なおかつ多数派を刺激して phase を進ませるときには、あたかも心臓ペースメーカーのように振舞う。

少数派が本当にわずかである限り、非同期性は保存されるが、少数派の多数派への影響力が強い場合は、同期しやすい。

4 有限集団における協力行動（利他行動）の進化

この部分は論文 Nowak M A, Sasaki A, Taylor C, Fudenberg D (2004), Emergence of cooperation and evolutionary stability in finite populations, Nature, 428, 646-650. に基づいている。

Abstract

自らを犠牲にして他個体を助ける協力行動の進化を、「繰り返し囚人のジレンマゲーム」で解析する。従来の「囚人のジレンマ」の進化動態を有限集団に拡張する。集

団に協力行動をする個体と裏切り個体がいる、ランダムにゲームの対戦者が決まるとき、協力行動をする個体が少数派である限り、協力行動個体のゲームの平均利得（適応度）は裏切り個体の平均利得を上回れない。このような「少数派不利の頻度依存淘汰」が働くとき、突然変異体として出現した協力行動は集団に広がる事ができないとされてきた。しかし有限集団を考えると、ある条件（協力進化のための1/3則 - 協力行動個体が集団の1/3を占めれば有利に転じる場合）を満たせば、1個体に突然変異として生まれた「しっぺがえし」などの協力戦略が集団に固定する確率は十分大きくなる（淘汰に中立な遺伝子の固定確率よりも大きくなる）ことを示す。

●協力行動（利他行動）とは。

協力する側の個体 (cooperator) は、一定のコストを払って (時には自分自身が殺されて)、協力を受ける側の個体 (defector) を助ける。defector は得をしているのに「お返し」をしない。Darwin も、この行動が進化することをどう説明するか、問題提起した。

●協力行動（利他行動）が進化することの説明

自然淘汰により協力行動（利他行動）が進化することは、Hamilton が提唱した有名な「血縁淘汰」が起こっているか、または「繰り返し囚人のジレンマゲーム」が起こっているならば、従来の学説により説明可能である。とくに後者は、さんご礁に棲む異種個体間で見られるように、血縁関係がない個体の間での協力行動を説明するために提唱されている。

●「繰り返し囚人のジレンマゲーム」とは。

これに関しては、文献も数多いので、本ノートでは簡潔に説明する。まず、繰り返しの無いゲームを定義する。相手が協力 (=C=cooperation) と呼ばれる戦略をとったときには、こちらがCのときは、利得 R を得るが、こちらが裏切り (=D=defection) と呼ばれる戦略をとったときには、利得 T を得る。相手がDのときには、こちらがCのときは、利得 S を得るが、こちらがDのときには、利得 P を得る。パラメータ領域が $T > R$ か $P > S$ であれば、対戦相手の戦略が何であれ、こちらはD戦略をとると利得が大きい。つまり、Dは唯一のESS(=進化的に安定)な戦略である。

	Cと対戦した場合	Dと対戦した場合
Cの利得	R	S
Dの利得	T	P

「囚人のジレンマゲーム」
とは、 $T > R > P > S$ の
場合。

ところが、 $R > P$ のとき、繰り返してこのゲームを行い、その平均利得で適応度を定義するとき、Dが最早ESSでなくなることは、有名な研究結果である。

n 回繰り返してこのゲームを行うにあたり、同じ対戦者が過去に出した戦術に応じて、自分の戦術CとDをどう決めるかを、繰り返しゲームの戦略と考える。さらに二つの戦略のみを考える。ひとつはallDと呼ばれ、相手の出方に無関係に、常に戦略Dを取る。二つ目はTFT(=tit for tat=しっぺ返し)と呼ばれ、最初のゲームで協力する(Cをとる)が、以後は直前の相手の戦略をとるので、しっぺ返しの名がある。繰り返しゲームでの利得を、各ゲームでの利得の和で定義し、繰り返し回数 n が十分大きければ、TFTも大きな利得を得るのである。ただしこのことは、対戦相手がTFTの時に限られる。

	TFT と対戦した場合	allD と対戦した場合
TFT の利得	nR	$(n-1)P + S$
allD の利得	$(n-1)P + T$	nP

● 「繰り返し囚人のジレンマゲーム」の具体例。

$\phi H2$ と $\phi 6$ は、2種類の RNA phage である。宿主バクテリアに重複感染したら、 $\phi H2$ は自己の遺伝情報は作るが、より重要性の低い物質、たとえば外皮タンパクは少ししか作らない。 $\phi 6$ は必要なものをすべて作るが、外皮タンパクは $\phi H2$ も利用可能である。つまり、 $\phi H2$ は $\phi 6$ の作業にただ乗りをしている。(いうまでもなく、 $\phi 6$ はバクテリアの資源を奪って自己の遺伝情報や外皮タンパクを作るわけであり、バクテリアの視点からは、 $\phi H2$ と $\phi 6$ の両方とも、ただ乗りをしている。)

Nowak and Sigmund(1999) と Turner and Chao(1999) は定量的に適応度 (利害得失) を明らかにしている。まさに囚人のジレンマの parameter 範囲である。

$\phi H2$ と $\phi 6$ の二種のバクテリアが増殖に成功するかどうかは、宿主を乗り換えながら何度も感染することにより決まるので、このことはゲームを繰り返すことに相当する。

	$\phi 6$ が多数派である場合	$\phi H2$ が多数派である場合
$\phi 6$ の適応度	$R = 1.00$	$S = 0.65$
$\phi H2$ の適応度	$T = 1.99$	$P = 0.83$

● allD と TFT の混成集団の双安定性

いずれの戦略が進化的に有利であるかを問うので、まずは集団 (population) を定義する。 $x \in [0, 1]$ に対し、考える集団の個体数の x 倍の TFT 個体を有し、 $1-x$ 倍の allD 個体を有するものとする。

対戦相手が TFT だったとすると、すでに述べたように、allD よりも TFT のほうが利得が大きい。逆に、対戦相手が allD だったとすると、TFT よりも allD のほうが (わずかに) 利得が大きい。

ゆえに、純 TFT 集団では allD は不利であり、純 allD 集団では TFT は不利である。(双安定性) このことを言い換えれば、TFT と allD はともに ESS である。 x で言い換えれば、 $x=0$ も $x=1$ も安定点である。その中間に、唯一の不安定点 x^* が存在する。

● ESS 戦略の有限集団における侵入可能性

さて、集団の個体が無限に多いという近似では、不利な戦略を持つ個体数は、時間とともに単調減少する。 x^* より x が大きいとき、 $x \rightarrow 1$ となり、allD が淘汰されて、すべて TFT からなる集団へと収束する。逆に $x < x^*$ のとき、allD から成る集団へと収束する。

無限の大きさを持つ純集団において、突然変異が生じたとしても、その変異個体は定着できないというのが、定説である。

ところが、個体数が有限ならば、確率的変動が無視できないので、単一の (たとえば) TFT 個体が、allD のみからなる集団に定着可能である。

● 研究の目的

本研究では、有限集団での進化ゲームにおいて、次の三点を主な目的とする。

1. 定着確率 (後述)
2. 自然淘汰による協利行動の進化の可能性
3. 有限集団に対する ESS の概念の定義

● N 個体の有限集団で生じる協利行動

淘汰が働かなくても、確率変動のみにより、確率 $1/N$ で突然変異個体は定着 (後述) するというのが、木村資生の中立説である。淘汰がある進化モデルでは、定着確率が $1/N$ より大きいことをもって、「自然淘汰は協利行動の出現に有利に働く」と定義する。

このモデルでの戦略 (各ゲームでの戦略ではない) は、A, B の2種類とし、A の利得は、相手が A なら a で、相手が B なら、 b とする。また、B の利得は、相手が A なら c で、相手が B なら、 d とする。

	A と対戦	B と対戦
A の利得	a	b
B の利得	c	d

s は parameter で、適応度は、 $1 + s \cdot$ (対戦相手の数で荷重平均した利得) で定義する。ゆえに、A 個体の数が i で、B 個体の数が $N - i$ ならば、A の1個体の適応度 f_i は $f_i = 1 + s \left(\frac{i-1}{N-1} a + \frac{N-i}{N-1} b \right)$ であり、B の1個体の適応度 g_i は $g_i = 1 + s \left(\frac{i-1}{N-1} c + \frac{N-i}{N-1} d \right)$ である。

● Moran process と定着確率 ρ_A

集団遺伝学のモデルで、個体数が一定とし、各 step では、適応度に比例した確率で1個体を選び、それが自分のコピーを作ると解釈する。 $N + 1$ 個体から一様な確率で、死ぬ個体を選び出すことにより、step が完結する。コピーが A である確率は、 $\frac{if_i}{if_i + (N-i)g_i}$ である。

B のみからなる純集団に、たった一つの A が、突然変異や移住などにより誕生したとする。その A の子孫 (コピー) が殖え、この集団すべてが A になってしまう事象の確率を $\rho_A = \rho_A(N, a, b, c, d, s)$ で表す。この事象を「A が定着する」と呼び、 ρ_A を定着確率と呼ぶ。そして、 $\rho_A > 1/N$ となることの必要十分条件を、パラメータ a, b, c, d の言葉で考えよう。

● 拡散近似

A の個体の数のランダムな変動を、拡散過程で近似することにより、 $k = Ns(a - b - c + d)/2$ と $x^* = \frac{d-b}{a-b-c+d}$ を使って、 $\rho_A \sim \frac{1/N}{\int_0^1 e^{-ky^2 + 2kx^*y} dy}$ が知られている。

● 1/3 Theorem

“1/3 Theorem” とは、 $(\exists s, \rho_A > 1/N \Leftrightarrow x^* < 1/3)$ を主張している。

これの直感的解釈は、次の通り。

A, B ともに同族が多いほうが生きやすい (適応度が高い) ようなモデルであることを思い出そう。たとえば言うなら、ふた昔前の日本のビデオデッキ市場で起こった「VHS 対 β 戦争」のように、シェアが増えれば増えるほど、より売れ行きがよくなるのである。

また、 x^* の定義を思い出すと、A の頻度 x が x^* より大きいと、一つの個体にとっては、B 戦略をとるよりも A 戦略をとったほうが適応度が高い。逆に、 $x < x^*$ では、B のほうが高い。

もし $x^* < 1/3$ ならば、A の2倍を超える数の B がいたとしても A, B 両戦略が同じくらい有利であり、誤解を恐れずに言えば、「もともと A の生命力は2倍超の強さ」である。

このとき、Bばかりの集団に一人で飛び込んだAは、淘汰が働かない中立進化のときよりも高い定着確率を持つというのである。(正確には、適度なパラメータ s のもとでこうなる。)

ビデオデッキのたとえ話では、次のように成る。 β -maxがシェア33.3%を取りVHSがシェア66.7%を取ったと仮定したときユーザー一人一人の(β -maxユーザーであるかVHSユーザーであるかにかかわらず)消費者満足度が同じになるほど、 β -maxの性能が高ければ、シェアが非常に低い状態から出発したとしても、機種中立な消費者のみの市場でのシェア変動より大きな増加率で、 β -maxがシェアを伸ばすことを、定理は主張している。

●古典理論 ($N = \infty$) の ESS

戦略BがESSであることの必要十分条件は、(1)または(2)である。

(1) $d > b$,

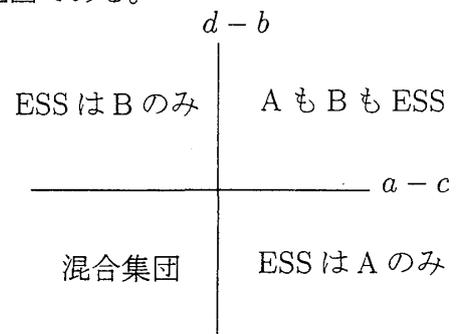
(2) $d = b$ かつ $a < c$.

つまり、この条件が満たされることは、 $\left. \frac{dx}{dt} \right|_{x=0} < 0$ と同値である。ここで、Moran processでの時間発展を連続近似し、 x は実数値を取る時間 t の関数と見ている。 $N = \infty$ なので確率変動は無視できて、 x も0から1までの実数値を取る。負の微分係数はAが淘汰されて減る傾向を示す。また、微分係数を $x = 0$ で取っているのは、Aがごく少数の場合に、さらに減らされることを示し、Bの純集団がAの侵入を許さないという意味になるので、BがESSであることの言い換えになっているのである。

さて、これを二次元の座標平面で示すと下図のようになる。横軸は $a - c$ で、縦軸は $d - b$ なので、上半平面が $d > b$ に対応し、右半平面が $a > c$ に対応する。BがESSである範囲は、(1):上半平面と、(2):負の横軸を合併した範囲である。

A,Bのそれぞれが古典ESSであるparameterの範囲。A,Bの役割を入れ替えて、AがESSであるパラメータ範囲も同時に示している。

(座標軸上の情報は欠落しているが補うのは簡単であろう。)

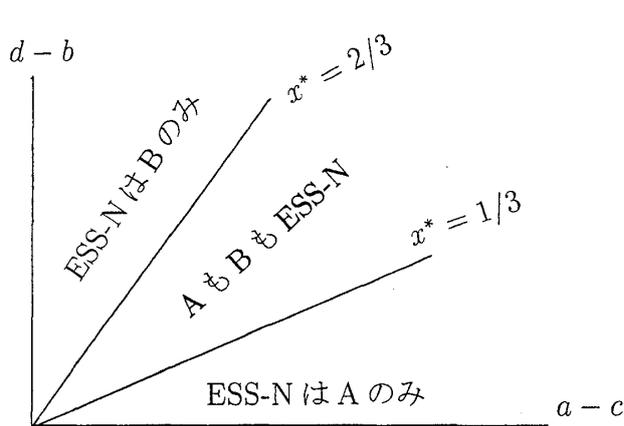


●有限の N での ESS 類似概念

ここでは、つぎの条件を、ESS-Nと命名する。

戦略BがESS-Nであるとは、 $\forall s, \rho_A \leq 1/N$ のこととする。前述の“1/3 theorem”の対偶命題を取れば、 $x^* \geq 1/3$ こそが、BがESS-Nということである。

BがESS-Nでなくなるパラメータ領域を図示すると、次のように成る。対称性により、AがESS-Nでなくなるパラメータ領域も図示してある。



$2(d-b) < a-c$ のとき戦略 B は ESS-N ではない。なお、直前の古典 ESS の図は全平面だったが、この図は第 1 象限を示している。($x^* = \frac{d-b}{a-b-c+d}$ によれば、 $2(d-b) < a-c$ は $x^* < 1/3$ と同値であり、これが「戦略 B は ESS-N ではない」ことの定義であった。)

● implications

A, B 戦略の利得 a, b, c, d で述べてきたことを、C, D 戦略の利得 T, R, P, S に翻訳すると、次のように成る。(A は TFT とし、B は allD とする。)

n は囚人のジレンマゲームを繰り返す数 (“number of rounds”) とする。

$n > n_c := \frac{T-P}{R-P}$ ならば、TFT の純集団は、一個体の allD の侵入を許さない。

$n > n_c^{(2)} := n_c + \frac{2(P-S)}{R-P}$ ならば、一個体の TFT は allD の純集団に侵入できる。

($a = nR, b = (n-1)P + S, c = (n-1)P + T, d = nP$ なので、 $n > n_c$ は、 $a > c$ を n で言い換えたものと成る。同様に $n > n_c^{(2)}$ は、 $2(d-b) < a-c$ と同値である。)

(おわり)