

日本数理生物学会 ニュースレター

August 2009 **59**



TABLE OF CONTENTS

Newsletter of the Japanese Society for Mathematical Biology No. 59 August 2009

【研究の最前線】	集団遺伝の確率モデルと双対性	間野 修平..... 1
	発生生物学への数理的アプローチ	森下 喜弘 7
【書評】	『『空間』の数理生物学』数理生物学会・瀬野裕美(編)	昌子 浩登 13
【特集】	第19回日本数理生物学会のご案内	稲葉 寿・中岡 慎治 14
【ニュース】	数理生物学会事務局から	佐藤 一憲..... 18
	研究集会カレンダー.....	20
	編集委員会から.....	20



【研究の最前線】

集団遺伝の確率モデルと双対性

間野 修平*

1. はじめに

「ゲノム」とは生物の個体を構成するのに最低限必要な遺伝情報の集合を指す。ここでは個体の全遺伝情報を指すものとする。配列決定技術の革新により、近い将来大量のゲノムを決定できるようになる。膨大なデータの出現を受けて、生命科学に関わるすべての分野においてゲノムに基づく発見と予測が不可欠になり、数理生物学的アプローチ、特にゲノム多様性の数理・統計モデリングが重要になると考えられる。

推測統計学の創始者である Ronald Fisher により創始された数理集団遺伝は、ゲノム多様性の数理モデルを与えうる生物学に立脚した唯一の枠組みであると考えられるが、既存のモデルの殆どは一つの遺伝子に関するものであり、遺伝情報の集合としてのゲノムのモデリングは未成熟である。本稿では、集団遺伝の確率モデルの双対性に着目した筆者の最近の研究 [1-3] について紹介させて頂きたい。

2. 双対性

【定義 1】 2つの Markov 過程 X_t, Y_t がある函数 $f(x, y)$ について

$$E_x[f(X_t, y)] = E_y[f(x, Y_t)] \quad (1)$$

を満たすとき、 X_t と Y_t を双対という [4]。

【例題 1】 $f(x, y) = I(x \leq y)$ とすると、0 を吸収境界とする $[0, \infty)$ の Brown 運動 $\{X_t; t \geq 0\}$ と 0 を反射境界とする $[0, \infty)$ の Brown 運動 $\{Y_t; t \geq 0\}$ は双対であり、

$$P_x[X_t < y] = P_y[x < Y_t] \quad (2)$$

を満たす。

(証明) 両辺 $P(B \geq x - y) + P(B \geq x + y)$ に等しい。ここで、 B は \mathbb{R} の Brown 運動である。

1つの遺伝子座、2つの中立対立遺伝子の一方の頻度 X の確率モデルについて、次が成立する。

【例題 2】 閉区間 $[0, 1]$ で定義された両端を脱出境界とする Wright-Fisher 拡散 $\{X(t); t \geq 0\}$ は

$$dX = \sqrt{X(1-X)}dB \quad (3)$$

である。ここで、 B は Brown 運動である。時間は集団サイズを単位として測る。この拡散は、次世代を現世代の無限個の配偶子の抽出として構成すること (Wright-Fisher モデルという [5,6]) による。ここで、 $f(x, y) = x^y$ とすると、

$$E_p[X^n] = E_n[p^Y]. \quad (4)$$

$X(t)$ のモーメントが $Y(t)$ の確率生成母関数に等しいということである。この関係を用いる遺伝モデルの解析はおそらく [7] が最初である。双対過程 $\{Y(t); t \geq 0\}$ は rate iC_2 の死滅過程であり、系図を t 遡った時点の祖先の系統数を表す。 i の異なる系統があるとき、そのうち 2つが親を共有する確率は iC_2 ということである。この親を共有する事象を coalescence という [8]。拡散過程 $X(t)$ の標本経路に埋め込まれた双対過程 $Y(t)$ の実現としての遺伝子系図を図 1 に示す。頻度 X の集団から

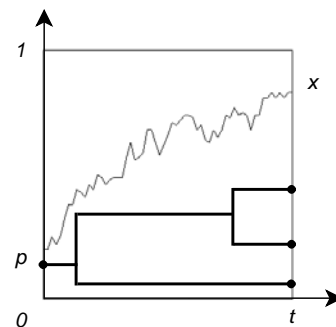


図 1 拡散過程の標本経路に埋め込まれた双対過程の実現としての遺伝子系図

抽出した 3つの標本は、系図を t 遡った時点で頻度 p の集団の 1 個体を祖先とする。即ち $E_p[X^3(t)] = E_3[p^{Y(t)}]$ において $Y(t) = 1$ である。

定義 1 に示した Markov 過程の双対性は、相互作用する粒子系の確率解析において大変有用である [4,9]。遺伝モデルについては、1つの中立遺伝子座においては、上にのべたように双対性は母集団における拡散と標本の系図の關係に過ぎずほぼ自明であるが、複数の遺伝子座、遺伝子間の相互作用のモデリングにおいては必ずしも自明ではない。複雑な遺伝モデルにおいても母集団の拡散の導出は直観的かつ容易である。そこで、拡散過程によるモデリングを行い、その双対とし

*名古屋市立大学

て標本の性質を導出するという方針は、ゲノムのモデリングにおいて有用であると考えられる。本稿では、そのような試みについて紹介する。

3. 組み換え

単性二倍体生物の無作為婚するサイズ N の集団について、ある染色体の組み換え率 c の距離にある 2 つの遺伝子座を考える。2 つの遺伝子座における 2 つの中立対立遺伝子の一方の頻度をそれぞれ X_1, X_2 とし、それらの同時頻度 (ハプロタイプ頻度という) を Z とする。 $X_3 = Z - X_1 X_2$ (連鎖不平衡係数) とする。 $4Nc \rightarrow \rho, N \rightarrow \infty$ とすると、3 次元領域で定義された $(0,0,0), (0,1,0), (1,0,0), (1,1,0)$ の 4 点を吸収境界とする Wright-Fisher 拡散 $\{X(t); t \geq 0\}$ は

$$dX = \Sigma dB + (0,0,-X_3(1+\rho/2))' dt \quad (5)$$

である。ここで $\Sigma \Sigma' = Cov(X)$ である [10]。

【定理 1】

$$E_{p,q,g}[X_1^l X_2^m Z^n] = E_{l,m,n}[p^{Y_1} q^{Y_2} g^{Y_3}]. \quad (6)$$

系図を遡るとき、 Y_1, Y_2 は片方の遺伝子座のみについて祖先の系統数、 Y_3 は両方の遺伝子座について祖先の系統数である。

(証明) 左辺はモーメントである。伊藤公式を用いてモーメントの従う微分方程式の系を導くと、双対過程 $\{Y_1(t), Y_2(t), Y_3(t); t \geq 0\}$ についての Kolmogorov 後退方程式

$$\begin{aligned} & \frac{dP_{l,m,n}[y_1, y_2, y_3]}{dt} \\ &= - \frac{(y_1 + y_2 + y_3)(y_1 + y_2 + y_3 - 1) + y_3 \rho}{2} \\ & \times P_{l,m,n}[y_1, y_2, y_3] \\ &+ \frac{y_3 \rho}{2} P_{l,m,n}[y_1 + 1, y_2 + 1, y_3 - 1] \\ &+ \frac{y_3(y_3 - 1)}{2} P_{l,m,n}[y_1, y_2, y_3 - 1] \\ &+ \frac{y_1(y_1 - 1 + 2y_3)}{2} P_{l,m,n}[y_1 - 1, y_2, y_3] \\ &+ \frac{y_2(y_2 - 1 + 2y_3)}{2} P_{l,m,n}[y_1, y_2 - 1, y_3] \\ &+ y_1 y_2 P_{l,m,n}[y_1 - 1, y_2 - 1, y_3 + 1] \end{aligned} \quad (7)$$

から得られる確率生成母関数の満たす微分方程式の系と同一である。第 2 項は両方の遺伝子座について祖先の系統が rate $y_3 \rho / 2$ で組み換えを起こし、片方の遺伝子座のみについて祖先の 2 系統に分離することを示す。第 3 項は両方の遺伝子座について祖先の系統が rate $y_3 C_2$ で coalescence を起こすことを示す。他項も同様である。

集団から抽出した 2 つの染色体の双対過程 $Y(t)$ の実現を図 2 の左に示す。組み換えを起こし、両方の遺伝子座について祖先の系統が 1 つと片方の遺伝子座の

みについて祖先の系統が 2 つの 3 系統になるが、2 回の coalescence を経て両方の遺伝子座について祖先の 1 つの系統になる。図 2 の中、右は、それぞれ左右の遺伝子座における遺伝子系図であり、左は 2 つの遺伝子系図

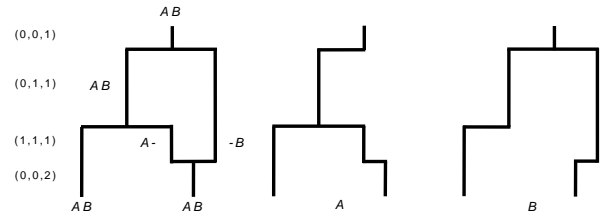


図 2 (左) 双対過程の実現としてのグラフ。(中) 左の遺伝子座の遺伝子系図。(右) 右の遺伝子座の遺伝子系図。

を包含するグラフである。このような双対過程 $Y(t)$ が生成するランダムグラフを Ancestral Recombination Graph という [11]。 $E_{0,0,2}[p^{Y_1} q^{Y_2} g^{Y_3}] = E_{p,q,g}[Z^2]$ であるから Wright-Fisher 拡散の 2 次のモーメントの計算のみでこの双対過程の確率分布を得ることができるが、解析的に得ることは不可能と思われる。

$E_{n-1,1,0}[p^{Y_1} q^{Y_2} g^{Y_3}] = E_{p,q,g}[X_1^{n-1} X_2]$, $n \in \mathbb{Z}_+$ は解析的に求まるので、集団から n の染色体を抽出し、1 つは片方の遺伝子座のみ、 $n-1$ については他方の遺伝子座のみに着目すれば、その双対過程 $Y(t)$ の確率分布は解析的に得られる。

【補題 1】

$$\begin{aligned} E_{p,q,g}[X_1^{n-1} X_2] &= \frac{\rho pq + 2g}{2 + \rho} + \sum_{m=1}^{n-2} F_{n-1}^{(m)} e^{-\frac{m(m+1)}{2} t} \\ &+ \sum_{m=1}^{n-1} G_{n-1}^{(m)} e^{-\frac{m(m+1)+\rho}{2} t}. \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} F_n^{(m)} &:= \frac{(1-n)_m}{(n+1)_m} \left\{ \frac{2m+1}{m(m+1)} 2pq(1-p) T_{m-1}^1(r) \right. \\ &\quad \left. + 2(g-pq) \left[\frac{T_m^1(r)}{2(m+1)+\rho} + \frac{T_{m-2}^1(r)}{2m-\rho} \right] \right\}, \\ G_n^{(m)} &:= 2(g-pq) \frac{(-n)_m}{(n)_m} \left[\frac{1}{2m+\rho} + \frac{1}{2(m+1)-\rho} \frac{(n-m)(n-m-1)}{(n+m)(n+m+1)} \right] T_{m-1}^1(r), \end{aligned}$$

ただし $r = 1 - 2p$, $T_m^1(\cdot)$ は Gegenbauer 多項式である。

(注意 1) $t \rightarrow \infty$ で (8) は定常分布 $\pi(Y_1 = Y_2 = 1, Y_3 = 0) = \rho / (2 + \rho)$, $\pi(Y_1 = Y_2 = 0, Y_3 = 1) = 2 / (2 + \rho)$ を与える。両方の遺伝子座とも共通祖先に到達し、組み換えと coalescence を繰り返す状態である。

我々は多型を観察するので、多型である条件下の量が必要である。例えば、突然変異により生じたハプロタイプはその変異が拡散により集団から除去されてしまうと観察できないが、突然変異の殆どは除去されてしまうので、この条件は重要である。片方の遺伝子座が多型であるときの同時頻度の期待値は $E[Z, I(X_1 \in$

$(0,1)]/P[X_1 \in (0,1)]$ であるが, $E[Z, I(X_1 \in (0,1))] = E_{p,q,g}[Z - X_1^\infty X_2]$ であり, $P[X_1 \in (0,1)]$ は [12] に与えられているので, 解析的に求めることができる.

4. 淘汰

半数体生物の無作為婚するサイズ N の集団を考える. 1つの遺伝子座, 2つの対立遺伝子の有利なものの頻度を X とする. 淘汰係数 s , $Ns \rightarrow \sigma, N \rightarrow \infty$ とすると, 閉区間 $[0,1]$ で定義された両端を吸収境界とする Wright-Fisher 拡散 $\{X(t); t \geq 0\}$ は

$$dX = \sqrt{X(1-X)}dB + 2\sigma X(1-X)dt. \quad (9)$$

である. (3) に logistic growth の浮動が加わっている.

【定理 2】

$$E_q[(1-X)^n] = E_n[q^Y]. \quad (10)$$

双対過程 $\{Y(t); t \geq 0\}$ は出生の rate $2\sigma i$, 死滅の rate iC_2 に従う出生死滅過程である.

(証明) 定理 1 と同様, 伊藤公式による.

【系 1】

$$P_n[Y(t) = i] = \pi_i + 8e^{-2\sigma} \sum_{k=0}^{\infty} F_{nik}(\sigma) e^{\lambda_k t}.$$

λ_k は生成作用素の固有値で, F_{nik} が含む回転楕円体波動関数の Gegenbauer 多項式による無限和表示における係数の連分数展開により数値的に求める. また,

$$\pi_i = P_n[Y(\infty) = i] = \frac{(4\sigma)^i}{i!(e^{4\sigma} - 1)}, \quad i \in \mathbb{Z}_+. \quad (11)$$

(証明) Wright-Fisher 拡散の確率密度は [13] に与えられている. 定理 2 より双対過程 $Y(t)$ の確率生成母関数を得る.

(注意 2) 定常分布 π の確率生成母関数は Wright-Fisher 拡散における不利な対立遺伝子の固定確率である. 即ち

$$\sum_{i=1}^{\infty} \pi_i q^i = \frac{e^{4\sigma q} - 1}{e^{4\sigma} - 1}. \quad (12)$$

双対過程の定常分布への収束は Wright-Fisher 拡散における固定に対応する.

【系 2】 $T_0 := \inf\{t \geq 0; X(t) = 0\}$ とする. 不利な突然変異の固定の条件下の固定時間の確率分布は

$$\lim_{q \rightarrow 0} P[T_0 < t | T_0 < \infty] = \frac{P_\infty[Y(t) = 1]}{\pi_1}. \quad (13)$$

(注意 3) 突然変異の条件付き固定時間の確率分布は, 有利, 不利によらない. つまり $\lim_{q \rightarrow 0} P[T_0 < t | T_0 < \infty] = \lim_{q \rightarrow 1} P[T_1 < t | T_1 < \infty]$ である [14]. この性質は条件付き拡散過程の可逆性によるが, 系図による解釈も可能である. 即ち, 集団の全遺伝子が系図を t 遡

った時点の 1 つの祖先に由来するならば, 集団に多様性は無く, 固定の条件下の固定時間の確率分布は淘汰という相対的な効果の方向性によらない.

$Y(t)$ と出生数 $R(t)$ の同時確率生成母関数を求めることもできる.

【系 3】 淘汰係数を v_s に修正した双対過程を $\{\tilde{Y}(t); t \geq 0\}$ とする. $\tilde{Y}(t)$ の killing により

$$\begin{aligned} E_{n,0}[q^{Y(t)} v^{R(t)}] \\ = E_{n,0} \left[q^{Y(t)} \exp \left\{ -2c(1-v) \int_0^t \tilde{Y}(u) du \right\} \right] \end{aligned} \quad (14)$$

を得る. 特に, 1 を吸収境界, $W := \inf\{t \geq 0, Y(t) = 1\}$ とし, $t \rightarrow \infty$ をとると

$$E_{n,0} \left[\int_0^W Y(u) du \right] = \frac{E_{n,0}[R(\infty)]}{2\sigma} = \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(4\sigma)^{k-1}}{(i)_k}. \quad (15)$$

双対過程 $Y(t)$ が生成するランダムグラフを Ancestral Selection Graph という [15]. (15) はグラフの全長を出生数で測ることに等しい. 淘汰係数が大きい場合, 系統数が急速に増加するため, Ancestral Selection Graph の計算機シミュレーションは実用的でないことが知られている. 次の定理が成り立つ.

【定理 3】 双対過程 $Y(t)$ について, 初期状態を n , 1 を吸収境界, $W_i := \inf\{t \geq 0, Y(t) = i\}$ とすると

$$P[W > W_i] = \frac{z(n)}{z(i)} = \frac{(4\sigma)^{i-n}}{[i-2]_{i-n}} + O(\sigma^{i-n+1}). \quad (16)$$

ここで

$$z(1) = 0, \quad z(j) = \sum_{k=0}^{j-2} \frac{k!}{(4\sigma)^k}, \quad j = 2, 3, \dots \quad (17)$$

(証明) $z(Y(t))$ はマルチンゲール. 任意抽出定理を用いる.

$n = 50$ について図 4 に示す. σ が 5 を越える辺りで $Y(t)$ は急激に増大することがわかる.

5. 偏り

過去の遺伝子重複によりゲノムに類似の遺伝子が複数存在する遺伝子の集合を多重遺伝子族という. 多重遺伝子族に属する遺伝子が種間差に比して類似する現象を協調進化という. 協調進化はコピーの間で DNA が複写される結果であり, その機構として不等交叉と遺伝子変換が考えられる. 遺伝子変換は DNA の非対合部位の修復に伴うが, この修復には AT よりも GC に修復しがちな偏りがある. 偏りのある遺伝子変換による協調進化のモデリングは, 複数の遺伝子座が関わり, 遺伝子間に相互作用がある単純な例題といえる.

単性二倍体生物の無作為婚するサイズ N の集団について, 連鎖しない n 個の遺伝子座を考える. 各遺伝子座に 2 つの中立対立遺伝子 A_1, A_2 があると, i 番目

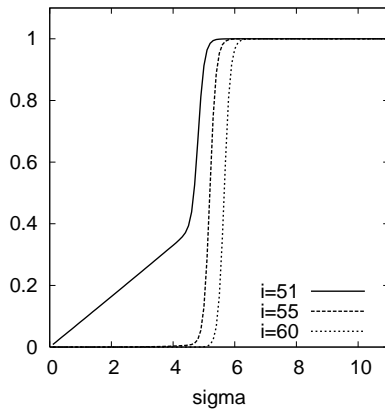


図3 初期状態 $n = 50$ の双対過程が状態 1 に吸収されるまでに状態 $i = 51, 55, 60$ を通過する確率.

の遺伝子座の A_1 の頻度を $X_i(t)$ とする. ハプロタイプは各遺伝子座から対立遺伝子を無作為抽出して並べたものである. Moran モデルを考える. 即ち, 各ハプロタイプは rate λ_0 で子を産み, 子は集団から無作為に選んだハプロタイプを置換する. 置換されたハプロタイプは集団から除かれ, 集団サイズは一定である.

子のハプロタイプには, 遺伝子変換と突然変異が起きうるとする. ある遺伝子が他の $n-1$ 個の遺伝子に変換される確率を c とし, 異なる対立遺伝子間の遺伝子変換のうち, A_1 が A_2 に置換される割合を $(1+b)/2$, A_2 が A_1 に置換される割合を $(1-b)/2$ とする. $b \neq 0$ のとき偏りがあるという. A_1 が A_2 , A_2 が A_1 に置換される rate をそれぞれ $\xi_2 = c(1+b)/(n-1)$, $\xi_1 = c(1-b)/(n-1)$ とする. 各遺伝子座について, u の確率で親と異なる対立遺伝子に変異する. 状態を $W(t) = (W_\alpha(t))$ で表す. ここで $W_\alpha(t)$ はハプロタイプ α (n 桁の 2 進数で表示し, A_1, A_2 の遺伝子をそれぞれ 1, 0 とする) の数を表す. $W(t)$ は n 次元出生死滅過程であり, $W(t) = w$ のとき, $w + e_\alpha$ への推移の rate は

$$\lambda_0 w_\alpha \frac{2N - w_\alpha}{2N} \left(1 - \sum_{\beta(\neq \alpha)} q_{\alpha\beta}\right) + \lambda_0 \sum_{\beta(\neq \alpha)} w_\beta \frac{2N - w_\alpha}{2N} q_{\beta\alpha}, \quad (18)$$

$w - e_\alpha$ への推移の rate は

$$\lambda_0 w_\alpha \frac{w_\alpha}{2N} \sum_{\beta(\neq \alpha)} q_{\alpha\beta} + \lambda_0 \sum_{\beta(\neq \alpha)} w_\beta \frac{w_\alpha}{2N} (1 - q_{\beta\alpha}), \quad (19)$$

である. ここで $q_{\alpha\beta}$ は α が β に変わる rate である.

【定理 4】 $2Nu \rightarrow \theta, 2Nc \rightarrow \gamma, N \rightarrow \infty$ とすると, $[0, 1]^n$ で定義された $0, 1$ を吸収境界とする Wright-Fisher 拡散 $\{X(t); t \geq 0\}$ は

$$dX = \Sigma dB + \left\{ \frac{n\gamma}{2} \frac{\bar{X} - X}{n-1} + \frac{\theta}{2} (1 - 2X) \right\} dt - \frac{b\gamma}{2} \left\{ (1 - 2X) \frac{n\bar{X} - X}{n-1} - X \right\} dt \quad (20)$$

である. ここで $\Sigma \Sigma' = X_i(1 - X_i)\delta_{ij}$ である.

(注意 4) A_1, A_2 の移住率に偏りがある半数体生物の n -島モデルにおける各島の A_1 の頻度も同一の拡散極限をもつ.

【系 4】 初期頻度 p のとき, 固定確率は

$$u(p) = \bar{p} - b \left[\bar{p} \{n - 1 + n\gamma(1 - \bar{p})\} + \frac{2}{n} \sum_{i < j} p_i p_j \right] + O(b^2). \quad (21)$$

(証明) $E_p[X_1(\infty)] = P_p[X(\infty) = 1] = 1 - u(p)$ であるから, 伊藤公式を用いてモーメントの従う微分方程式の系を導き, b の摂動により $E_p[X_1]$ を得る.

注意 4 より, 偏りのある移住を伴う n -島モデルを偏りのある投票者モデルにより表現する. この投票者モデルは, 拡散極限 ($Nu \rightarrow \theta, Nc \rightarrow \gamma, N \rightarrow \infty$) で偏りのある遺伝子変換の協調進化のモデルと同一である. 分集団に対応する n 個のグラフの集合 $I = (I_i), i = 1, 2, \dots, n$ を考え, $I_i = \{1, 2, \dots, N\}$ を N 個の点からなる完全グラフとする. 次の規則に従う連続時間 Markov 過程 $\{\eta_t; t \geq 0\}$, $\eta_t: I \rightarrow \{1, 2\}$ を考える.

- (1) I_i にいる個体は I_i に rate λ_0 で子を産む.
- (2) 子は確率 $1-u$ で親と同じ型, 確率 u で親と異なる型である.
- (3) I_i にいる個体 x は型に依存した rate で $I_j (j \neq i)$ に子を産む. $\eta_t(x) = 1, 2$ の rate をそれぞれ $\lambda_0 \xi_1, \lambda_0 \xi_2$ とする.
- (4) 出生において, N 個の点から 1 つの点が無作為に選ばれ, その点にいる個体は子に置換される. 個体の型が意見, 出生が意見の変化に対応する.

投票者モデルの実現を $I \times [0, \infty)$ に浸透図として表示する. 独立な Poisson 過程により点 x から点 y に矢印を生じる. その rate は, $(x, y) \in I_i^2$ について λ_0/N , $(x, y) \in I_i \times I_j (j \neq i)$ について $\lambda_0 \xi_2/N$ である. $(x, y) \in I_i \times I_j$ の矢印を $\xi_1/\xi_2, 1 - \xi_1/\xi_2$ の割合で $\delta, 2$ と区別すると, δ 型, 2 型の矢印はそれぞれ rate $\lambda_0 \xi_1, \lambda_0 (\xi_2 - \xi_1)$ で生じることになる. A_2 はどの矢印も通ることができるが, A_1 は 2 型の矢印を通れないとする. また, 無印の矢印に rate u で点を置き, 変異を表す. $n=2, N=4$ の場合の投票者モデルの実現を浸透図に表したものを図 4 に示す. 左右のグラフを I_1, I_2 とする. 時刻 0 に $\{1\} \in I_2$ が A_1 であれば, 時刻 t に $\{2\} \in I_1, \{3\} \in I_2$ は A_1 である. A_1 の経路を太線で示す.

時間を反転させれば, 個体の祖先を記述する双対過程が得られる [15-17]. t 遡った時点で $\{1, 2\} \in I_1, \{1\} \in I_2$ からなる標本遺伝子の超系図を図 5 の太線で示す. ここで超系図とよぶのは, A_1 は 2 型の矢印を通れないので, 超系図は系図に含まれない辺を含むからである. 超系図を t 遡った時点の各グラフの系統数を表すサイズ過程を $\{Y(t); t \geq 0\}$ とする. 各辺が系図に含まれるか否かは, $\inf\{t \geq 0, |Y(t)| = 1\}$ の時点の祖先 (究極祖

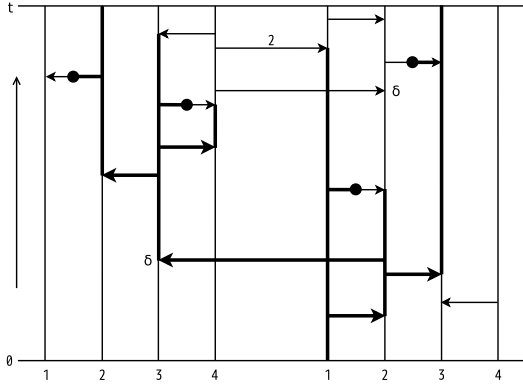
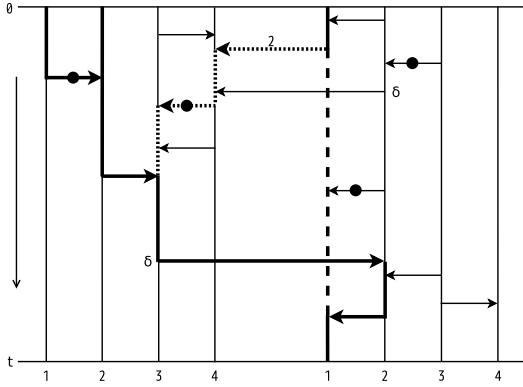

 図 4 $n=2, N=4$ の場合の投票者モデルの実現としての浸透図


図 5 図 4 の双対過程の実現としての標本の超系図.

先とよぶ) の型によって決まる. この事情は Ancestral Selection Graph と同様である [15]. 図 5 については, 系図は, 究極祖先 $\{1\} \in I_2$ が A_1 であれば点線, A_2 であれば破線のみを含む.

双対過程の拡散極限を考える. $Y(t) = k$ とするとき, 無印の矢が双対過程に含まれる他の系統を指すことを coalescence とよび, その rate は $k_i C_2$ である. δ の矢を移住とよび, その rate は $(1-b)\gamma k_i / \{2(n-1)\}$ である. 2 の矢を分岐とよび, rate は $b\gamma k_i / (n-1)$ である. 分岐においては, 元の系統に加えて新しい系統が生じ, 2 の矢に沿って進む. 突然変異の rate は $\theta/2$ である.

【定義 2】 拡散極限で双対過程により生成されるランダムグラフを Ancestral Bias Graph とよぶ.

サイズ過程 $Y(t)$ は n 次元出生死滅過程である. $Y(t) = k$ のとき, $k + e_i$ への推移の rate は $b\gamma(n\bar{k} - k_i) / (n-1)$, $k - e_i$ への推移の rate は $k_i C_2$ である. $Y(t)$ は Wright-Fisher 拡散 (20) の双対である.

【定理 5】

$$E_p \left[\prod_{i=1}^n X_i^{f_i} \right] = E_f \left[\prod_{i=1}^n p_i^{Y_i} \right] \quad (22)$$

(証明) 定理 1 と同様, 伊藤公式による.

この双対性から, サイズ過程 $Y(t)$ の定常分布が得られる.

【系 5】 $\pi(g) = P_f[Y(\infty) = g]$ として

$$\pi(e_i) = \frac{1}{n} - b \left(\frac{n-1}{n} - \gamma \right) + O(b^2), \quad (23)$$

$$\pi(2e_i) = b \frac{\gamma}{n} + O(b^2), \quad (24)$$

$$\pi(e_i + e_j) = b \frac{2}{n} (1 + \gamma) + O(b^2), \quad (25)$$

である. 他の状態の確率は $O(b^2)$.

(証明) Wright-Fisher 拡散の固定確率 (21) と定理 5 よりサイズ過程 $Y(t)$ の確率生成母関数を得る.

(注意 5) 弱移住極限 ($\gamma \rightarrow 0$) では, $O(b^2)$ で 0 でないのは e_i と $e_i + e_j$ である. 移住と分岐に比べて coalescence の待ち時間は無視でき, それぞれ, 共通祖先が 1 つの分集団にいる状態か, 2 つの系統が異なる分集団にあり, 移住により同じ分集団に移るのを待つ状態である.

投票者モデルの定常状態における f の標本確率分布は, 各遺伝子座における A_1 の個数を a , A_2 の個数を d で表すと,

$$q(a, d) = \prod_{i=1}^n \frac{(f_i)!}{a_i! d_i!} E[X_i^{a_i} (1 - X_i)^{d_i}]. \quad (26)$$

である. 解析的に求めることは不可能と思われるが, 次の漸化式に基づく importance sampling により数値的に求めることができる [18].

【定理 6】

$$\begin{aligned} r(a, d)q(a, d) &= \sum_{i=1}^n \{ (a_i - 1) f_i q(a - e_i, d) \\ &+ (d_i - 1) f_i q(a, d - e_i) \} \\ &+ \theta \sum_{i=1}^n \{ (d_i + 1) q(a - e_i, d + e_i) \\ &+ (a_i + 1) q(a + e_i, d - e_i) \} \\ &+ \frac{(1-b)\gamma}{n-1} \sum_{j \neq i} f_i \left\{ \frac{a_j + 1}{f_j + 1} q(a - e_i + e_j, d) \right. \\ &+ \left. \frac{d_j + 1}{f_j + 1} q(a, d - e_i + e_j) \right\} \\ &+ \frac{2b\gamma}{n-1} \sum_{i \neq j} \left\{ \frac{d_i(d_j + 1)}{f_j + 1} q(a, d + e_j) \right. \\ &+ \left. \frac{f_i(a_j + 1)}{f_j + 1} q(a + e_j, d) \right. \\ &+ \left. \frac{(a_i + 1)(d_j + 1)}{f_j + 1} q(a + e_i, d - e_i + e_j) \right\}, \quad (27) \end{aligned}$$

$$r(a, d) := \sum_{i=1}^n f_i \{ (f_i - 1) + \theta + \gamma(1 + b) \}.$$

境界条件は $q(e_i, 0) = E[X_i]$, $q(0, e_i) = 1 - E[X_i]$.

(証明) 伊藤公式, または Ancestral Bias Graph による.

【定理 7】 強移住極限 ($\gamma \rightarrow \infty$) では, $Nb \rightarrow \beta$, $N \rightarrow \infty$ とすると, $X(t) := \bar{X}(t)$ は閉区間 $[0, 1]$ で定義された

両端を吸収境界とする Wright-Fisher 拡散 $\{X(t); t \geq 0\}$ は

$$dX = \sqrt{X(1-X)} - \left\{ nc\beta X(1-X) - \frac{n\theta}{2}(1-2X) \right\} dt. \quad (28)$$

である．時間は Nn を単位として測る．

(証明) 2つのスケールをもつ Markov 過程の性質 ([19] の定理 3.3) による．

(注意 6) (28) は $X(t)$ は (9) に突然変異 (変異率 nu) を加え, 淘汰係数を $-2ncb$ としたものに等しい．即ち, 強移住極限では, 偏りのある遺伝子変換による協調進化は淘汰係数 $2nbc$ の淘汰に等しい． A_1 の固定確率は

$$u(p) = \frac{e^{2nc\beta p} - 1}{e^{2nc\beta} - 1}, \quad (29)$$

であり, (21) に適合する．Ancestral Bias Graph は, 移住を無視できるので, 分岐 $2nc\beta$ の Ancestral Selection Graph に帰着する．(28) の定常分布は Wright の公式 [20] であり, 標本確率分布を解析的に求められる．

(注意 7) 1つの遺伝子座における遺伝子変換の偏り (ホモ接合体の子が $(1 \pm b)/2$ で各対立遺伝子をもつ) は淘汰係数 b の淘汰に等しい [21]．これまで知られている例では $nc \ll 1$ であるから, 偏りが大きくても淘汰としての程度は小さい．このことは, 遺伝子変換の偏りは, 1つの遺伝子座よりも多重遺伝子族においての方が大きくなりうることを示唆する．

6. おわりに

身近な巨視的形質の分子機構はほとんど分っていない．身長の変異率は 8割だが, これまで関連が検出された SNPs をすべて合わせても 5% しか説明できない．また, 分子レベルの進化については拡散を重視する仮説 (分子進化の中立説) が確立しつつあるが, 巨視的形質の進化については, 自然淘汰が重要なはずだが, 殆ど分っていない．配列決定技術の革新により大量の個体の配列比較が可能になりつつあるが, 標本サイズの増加でこれらの問題が解決するとは考えにくい．

これらの困難の原因は同一, 即ち, 巨視的形質は相互作用する遺伝情報の集合としてのゲノムの性質であり, 個々の遺伝子の周辺効果に帰着できないのかもしれない．これまでのゲノム多様性研究では帰納に重点が置かれてきたが, 今後, 巨視的形質の分子機構を理解するためには, 演繹も重要であると考えられる．ゲノムの数理モデリングが必要になるが, 集団遺伝の確率モデルとその双対性は有用であろう．3,4,5節はそれぞれ [1], [2], [3] の結果をまとめたものである．詳細についてはそれらを参照して頂きたい．

参考文献

[1] Mano S, 2005. Random genetic drift and gamete frequency. *Genetics* 171: 2043-2050.

[2] Mano S, 2009. Duality, ancestral and diffusion processes in models with selection. *Theor. Popul. Biol.* 75: 164-175. arXiv: 0804.2696.

[3] Mano S, 2009. Impact of bias in evolutionary mechanisms: migration among subdivided population and gene conversion among multigene family. arXiv: 0907.1127.

[4] Liggett TM, 1985. *Interacting particle systems*. Springer, Berlin.

[5] Fisher RA, 1930. *The genetical theory of natural selection*. Clarendon Press, Oxford.

[6] Wright S, 1931. Evolution in Mendelian populations. *Genetics*. 16:97-159.

[7] Shiga T, 1981. Diffusion processes in population genetics. *J Math Kyoto Univ* 21: 133-151.

[8] Kingman JFC, 1982. The coalescent. *Stochastic Process. Appl.* 13: 235-248.

[9] Liggett TM, 1991. *Stochastic interacting systems: Contact, voter and exclusion processes*. Springer, Berlin.

[10] Ohta T, Kimura M, 1969. Linkage disequilibrium due to random genetic drift. *Genet Res* 13: 47-55.

[11] Griffiths RC, 1991. The two-locus ancestral graph. In: *IMAS Lecture Notes-Monograph Series*, Vol. 18. Institute of Mathematical Statistics, pp. 100-117.

[12] Kimura M, 1955a. Solution of a process of random genetic drift with a continuous model. *Proc Natl Acad Sci USA* 41: 144-150.

[13] Kimura M, 1955b. Stochastic processes and distribution of gene frequencies under natural selection. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 20: 33-53.

[14] Maruyama T, Kimura M, 1974. A note on the speed of gene frequency changes in reverse directions in a finite population. *Evolution* 28: 161-163.

[15] Krone SM, Neuhauser C, 1997. Ancestral process with selection. *Theor Popul Biol* 51: 210-237.

[16] Harris TE, 1976. On a class of set-values Markov process. *Ann Probab* 4: 175-194.

[17] Donnelly P, 1984. The transient behavior of the Moran model in population genetics. *Proc Camb Phil Soc* 95: 349-358.

[18] Griffiths RC, Tavaré S, 1994. Simulating probability distribution in the coalescent. *Theor Popul Biol* 46: 131-159.

[19] Ethier SN, Nagylaki T, 1980. Diffusion approximations of Markov chains with two time scales and applications to population genetics. *Adv Appl Probab* 12: 14-49.

[20] Wright S, 1938. The distribution of gene frequencies in population of polyploids. *Proc Natl Acad Sci* 24: 372-377.

[21] Nagylaki T, 1983. Evolution of a finite population under gene conversion. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 6278-6281.

【研究の最前線】

発生生物学への数理的アプローチ

森下喜弘*

1. はじめに

近年、発生現象に関する詳細な分子メカニズムが明らかになってきた。それと同時に、数理的研究の重要性が急速に高まりつつある。その理由のひとつは、分子生物学的アプローチだけでは空間的な情報を扱うのに限界があるからだろう。本稿では、形態形成過程を理解するために不可欠である「空間情報の生成」と「ダイナミックな形態変化」を扱うための数理的アプローチを紹介する。発生過程では、各細胞が自身の位置に応じて適切な細胞応答（増殖、分化、細胞死など）をすることで全体としての空間構造が形成される。発生領域内の位置に関する情報は、モルフォゲンと呼ばれる拡散性分子の濃度勾配によって与えられるが、その空間勾配は個体間でばらつくため不確実な情報の下で位置決めが行われることになる。本稿の前半では、位置情報とその精度を数学的に定式化し、各細胞がノイズ環境下で正確に位置決めをできるための条件を調べる。また後半では、形態形成過程をシミュレートするための力学モデルを紹介し、モデルによって変異体の形状を定性的に説明できるのを見ると同時に、実験データから組織の変形を定量化するための方法を紹介する。

2. 位置情報の数理：情報源最適配置

2.1 基本的な考え方

図1は、二次元平面上の位置決めを二種類のモルフォゲン濃度によって行う例を示す。平面上の (x, y) にいる細胞Pはモルフォゲン濃度 $(u(x, y), v(x, y))$ を受け取る。 $(u(x, y), v(x, y))$ は実空間から濃度空間への写像を与え、PはP'へ移る。逆に、この写像に対する逆写像を考えると濃度 (u, v) は位置 $(x(u, v), y(u, v))$ に対応するので、濃度の組 (u^*, v^*) を観測した細胞は自身が位置 $(x(u^*, v^*), y(u^*, v^*))$ にいると判断できるだろう。ここでは、この $(x(u^*, v^*), y(u^*, v^*))$ を位置情報と呼ぶことにする[1]。

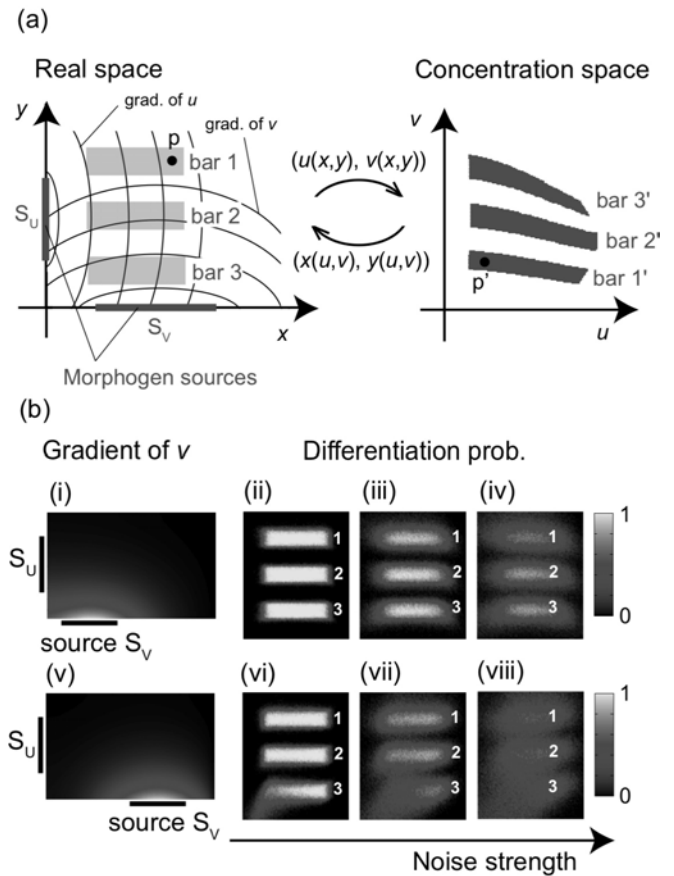


図1 モルフォゲンによる位置情報の生成

今、各細胞が観測したモルフォゲン濃度の組に基づいて分化（運命決定あるいは細胞内部状態の変化）をおこなうことで二次元平面上に空間パターンを生成する状況を考えよう。具体例として図1(a)に示した3つのバー（bar1~bar3）を考えよう。これらの領域は、濃度の世界でみると、bar1'~ bar3' として見える。ここで、細胞は bar1'~ bar3' に含まれる濃度の組 (u^*, v^*) を受け取った場合に分化する、それ以外の領域では分化しないというルールに従うとする（ルールというのは実際には細胞内の複雑なシグナル伝達系を介する位置情報読み取りプロセスのことをいうが、ここでは具体的なプロセスは問題にはしない）。このとき、もしモルフォゲン濃度の空間分布がノイズを含まず正確に

*九州大学大学院理学研究院

与えられる場合には、実空間内に bar1~bar3 の構造が正確に生成されるだろう。

しかし、実際にはモルフォゲン空間勾配は個体間あるいは個体内のばらつきを含む [2,3]。図 1 (b) は、二つのモルフォゲンのソースレベルが個体ごとにばらついた場合に、実空間内において生成される bar1~bar3 の構造がどう崩れるかを、各場所における分化の成功確率によって示している (ノイズの入れ方はソースレベルが正規分布に従うとしている)。ノイズが大きくなるほど (図の右へ行くほど) 生成される空間パターンが曖昧になることがわかる。さらに重要なこととして、生成パターンの崩れ方はモルフォゲンソースの配置によって大きく異なる。図 1(b) 下図は のソースの位置を固定したまま のソースの位置を右へシフトした場合の結果を示す。シフト前に比べて、パターンの崩れ方が強く、ノイズとともに bar3 の構造が消滅しているのがわかる。

以上の例は、モルフォゲンソースの場所 (情報源の配置方法) が、ノイズに対するパターンの崩れやすさに大きく影響することを示している。以下では、位置情報の精度を定量的に評価し、ノイズ下で位置決めの精度を最大化するような条件を調べる。

2.2 位置情報の精度: 局所曖昧性と大域曖昧性

ノイズがある環境下では、位置 (x, y) にいる細胞に与えられる位置情報 $(x^*, y^*) (= (x(u^*, v^*), y(u^*, v^*)))$ は確率変数となる。その確率密度関数 $p(x^*, y^*; x, y)$ に対する情報エントロピー:

$$H(x, y) = - \iint p(x^*, y^*; x, y) \log p(x^*, y^*; x, y) dx^* dy^* \quad (1)$$

を位置 (x, y) における位置情報の局所曖昧性と呼ぼう。 $H(x, y)$ が大きいほど、その位置に与えられる位置情報の精度は悪くなり、各細胞は観測濃度から自身の位置を知るのが困難になることを意味する。

$H(x, y)$ の具体的な計算するために、以下では各細胞が観測する濃度が正規分布に従うと仮定する。このとき式 (1) は、

$$H(x, y) = \log \sqrt{\frac{\sigma_u^2 \sigma_v^2 (1 - \rho^2)}{(uv)^2}} + \log \frac{2\pi e}{|\text{grad} u / u| |\text{grad} v / v|} + \log \frac{1}{|\sin \theta|} \quad (2)$$

となる。ここで、 σ^2 , ρ は観測濃度に含まれるノイズの分散と相関係数を、grad は勾配 $(\partial/\partial x, \partial/\partial y)$ を、 θ は二つのモルフォゲン勾配ベクトルのなす角度を示す。

第一項は、濃度によるノイズが位置情報の曖昧性に与える影響を示す。ノイズの大きさ (標準偏差) が平均に比例する場合には、第一項は位置に寄らない定数項とみなせる (例えば定量解析が行われたショウジョウバエの初期発生で観察されるモルフォゲン Bicoid では、ほぼ標準偏差 \propto 平均と見てよい [2,3])。第二項は、勾配の大きさが精度に与える影響を示す。勾配が大きいほど位置情報の曖昧性は減少する。grad u/u は空間 1 次元の場合には指数勾配に対して定数となる。空間 2 次元の場合にも、例えば拡散と線形分解によって空間勾配が形成される場合には、場所によらないほぼ一定の値となる。第三項は、二つの勾配ベクトルがなす角度が精度に与える影響を示し、組織の幾何学的形状の情報も反映される項である。位置情報の精度を最大化するためには二つの勾配は各点において直交することが望ましいことがわかる。式 (2) に含まれる 3 つの項のうち、第三項がもっともモルフォゲンソースの配置の変化に対して影響を受ける。したがって、モルフォゲンソースは、二つの勾配が直交するように配置するのが望ましいことがわかる (Orthogonality principle)。

ここで注意しなければならないのは、上記で計算した $H(x, y)$ は局所的な量であり、与えられた領域すべての場所において勾配を直交させることは不可能である。したがって、最適なモルフォゲンソースの配置は、次のように定義される大域曖昧性 (= 局所曖昧性の重み付き平均) を最小化するように決定されると考えるのがよいだろう。

$$\Psi(x, y) = \frac{1}{|\Omega|} \iint_{\Omega} W(x, y) H(x, y) dx dy \quad (3)$$

ここで、 $|\Omega|$ は領域 Ω の面積を、 $W(x, y)$ は各位置に対する重みを表す。重みの関数の簡単な例としては、まだ細胞運命が決まっていない未分化領域では 1、すでに分化過程が完了した領域では 0 というものが挙げられる。

以下では、上記の局所曖昧性と大域的曖昧性を具体的な生物現象において計算し、理論的に最適なモルフォゲンソースの配置を示し、実際に観測される値との比較を行う。

2.3 応用例: 脊椎動物の四肢初期発生時にける情報源 (ZPA) の最適配置

図 2 (a) は脊椎動物 (ニワトリ, マウスなど) の四肢の初期形成過程において観察される二つの情報源 Apical ectodermal ridge (AER) と Zone of polarizing activity (ZPA) と、そこから形成される化学勾配を示す。AER

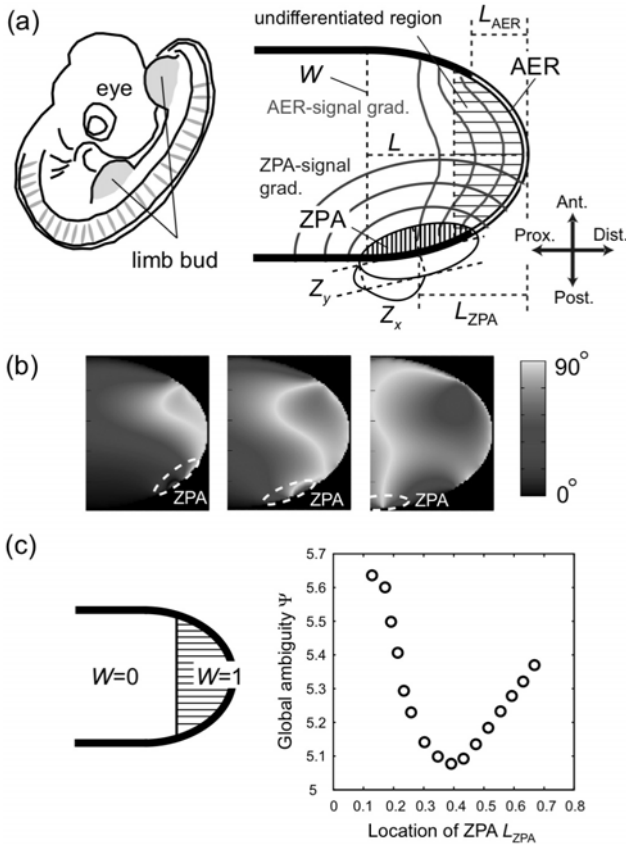


図 2 脊椎動物肢芽形成過程における位置情報源の最適配置

シグナル (実体は Fibroblast growth factor) は遠近軸 (Proximo-distal) 方向の情報を, ZPA シグナル (実体は Sonic hedgehog) は前後軸 (Antero-posterior) 方向の情報を与えると考えられている. 特に, ZPA からのシグナルは, 指のアイデンティティ決定に最重要な因子である. 図 2 (a) では, 肢芽先端部を半楕円で近似しており, また AER は円弧で, ZPA は肢芽領域と楕円との重複領域によって近似している. いずれの形状パラメータも実際の形状を反映したものを選んでいる. 実際の形状は 3 次元であるが, 背腹軸 (Dorso-ventral) 方向には細胞の移動は小さいと考えられているため, 以下では 2 次元平面上での細胞の位置決めを考える.

図 2(b) は, ZPA の肢芽先端からの位置を変化させた場合における各場所での二つの勾配ベクトルのなす角度分布の変化を表す. AER のサイズと場所は固定している. 図から明らかなように, ZPA の配置は角度分布に大きく影響し, 先端側に近いと勾配が直交する領域が狭まり, 体軸側 (根元側) へ移動するにつれて直交に近い領域が広がり, さらに移動すると直交領域が根元側へ移動する. したがって, 最適な ZPA 配置はどこで位置情報の精度を最大化したいかによって決まる. 実験観察から, ニワトリ肢芽においては先端から

$300\mu\text{m}$ までの領域は未分化であり, それ以降は分化した領域であることが知られている. 図 2(c) は, 式 (3) において未分化領域での重みを 1, 分化領域での重みを 0 とした場合の大域曖昧性 ψ と ZPA 中心の (先端からの) 位置の関係を示す. ψ の値は, ZPA の位置に対し極値をもち, 先端から 0.3 0.4 (肢芽の幅 W で normalize された値) のとき最小となることがわかる. さらに, その最適な距離は, 形状パラメータ (肢芽先端の楕円の長短軸比や AER, ZPA のサイズ等) に対してロバストな値でありほぼ不変の値である.

一方, 実験観測値を調べた結果, ニワトリやマウスにおける ZPA の位置がステージや前肢・後肢の区別によらずほぼ 0.3 0.4 の位置にあり, 理論上の最適値と定量的に一致した. したがって以上の結果は, 実際の位置情報源が未分化領域における位置情報の精度を最大化するように配置されていることを示している (Minimum ambiguity principle).

ここでは脊椎動物の肢芽形成における位置情報源の配置をとりあげたが, 我々は現在他の器官形成においても同様の結果が成り立つかどうかを調査している.

2.4 理論の拡張

以上の考え方は, 3 次元空間の位置決めを 3 個のモルフォゲンで行う場合にも容易に拡張でき, 2 次元の場合と同様の結果を得る [1]. 他方で, 位置決めを行う空間の次元 N ($N=1,2,3$) に対し, モルフォゲンの数 M が大きい場合には上記の議論に修正が必要となる. それは実空間と濃度空間の次元が違うために, 細胞は観測したモルフォゲン濃度の組 u^* にどの位置を対応させるかという自由度が生じるためである. $N=M$ の場合には観測値 $u(x)$ の逆像 $x(u)$ を返すのが自然であり, その場合を含むような拡張をするために, u^* に対し位置の最尤推定値 $\hat{x}(u^*)$ を返すというルールによって濃度空間から実空間への写像を定義する. こうすると以上の議論は自然に拡張され, 位置情報の精度を最大化するための条件が得られる [3,4].

3. 形態形成過程を記述するための数理モデリングと組織変形の定量的解析

3.1 形態形成のための力学モデル: 脊椎動物の肢芽形成と伸長過程を例に

組織の形態が時間とともにダイナミックに変化していく過程を記述するために, 様々な力学モデルが提案されてきた. 詳述はしないが, 各モデルは異なる疎視化の方法や物性の記述を採用している [5-8]. 以下では, 脊椎動物の肢芽形成・伸長過程を例に我々のモデ

ルを紹介しよう。

先に述べたように、脊椎動物の肢芽先端には AER と呼ばれる情報源が存在し、そこで生成された FGF は間充織内に拡散する (図 2 (a))。FGF は分化や細胞死を阻害し、細胞増殖を促進する機能を持つ。ここでは、間充織細胞の分裂によって組織内部に圧力が発生し、その結果肢芽伸長がすすむという最も単純なプロセスをモデル化することを考える。

図 3(a) に示すように、組織を弾性リンクで結合されたノード間ネットワークによって記述する。白いノードは間充織細胞を、黒いノードは間充織組織を取り囲む上皮組織を表している。各ノードは近傍のノードと力学的に相互作用している。近傍は Delaunay 三角分割によって決定され、図では相互作用している細胞同士をノード間を結ぶリンク (破線) によって表現している (実線はポロイ分割によって得られる細胞境界を示す)。また、ノード間の弾性的な作用を表現するために細胞間ポテンシャルを導入した (図 3 (b))。ポテンシャルの形は細胞間距離の関数であり、実際に計測されている関数系を定性的に反映している。また、AER の表現として、先端の上皮細胞でのみ FGF が生成されると仮定した。FGF はネットワーク上で拡散、分解する。FGF による細胞分裂制御をモデル化するために、FGF 濃度に比例した確率でノードが分裂して新しいノードが付け加わるとした (分裂方向はランダムに選ばれ、ある方向にバイアスさせても得られる形状には大きく影響しない)。組織の形状変化は、各細胞がエネルギーが減る方向に移動する結果として実現される。

図 3 (c) はシミュレーション結果を示す。フラットな体側部から肢芽のふくらみが形成され、その後一定の幅で伸長していく様子が再現されている。様々なパラメータが形状に与える影響は Morishita and Iwasa (2008) を参照してもらいたい。ここでは、モデルから得られる重要な帰結として、体積成長率の時空間パターンによって形状が大きく影響を受けることを見る。図 3 (d) は前後軸方向に分裂頻度の非対称性をいれた場合の結果を示す。後方で分裂頻度が高い状況では、肢芽は右下方向に曲がりながら伸長する。この形状は図 3 (e) に示す前後軸対称な伸長に比べてより現実の形状を反映している (実際には肢芽後方で発現する SHH も分裂に影響し、前後軸非対称な分裂パターンになっていると考えられている)。図 3 (e) は AER の中心が欠損した場合の成長過程を示す。分裂頻度は前後軸方向

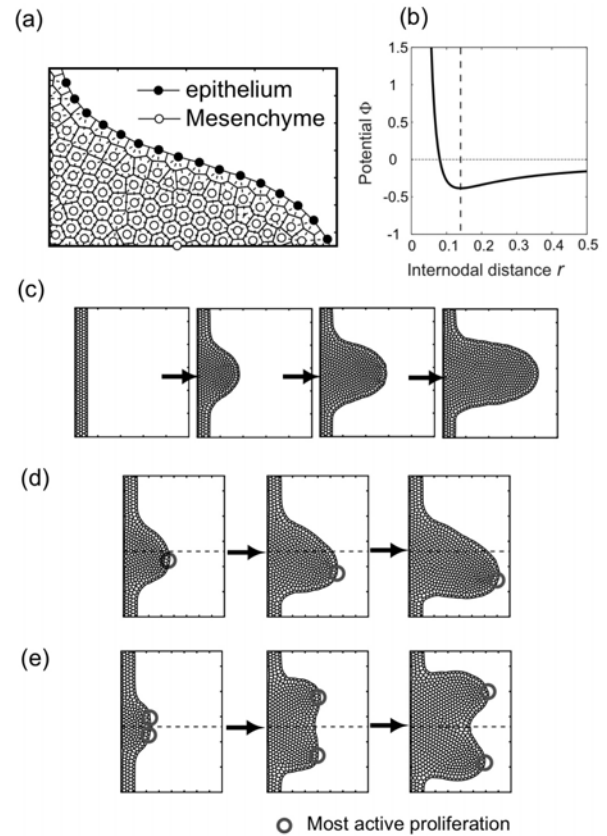


図 3 脊椎動物肢芽形成・伸長過程を記述する力学モデル

に沿って二つのピークを持ち、中間部分では分裂頻度が下がる。その結果として、肢芽は時間とともに先端が二つに分岐する。AER の中心部が欠損した実際の変異体の肢芽でもシミュレーションによって得られた形状と同様な分岐が観察される。このように、提案された力学モデルは、実際の組織形状を定性的に再現可能であり、最終的な組織形状は体積成長率の時空間パターンによって決定されることがわかった。

以上に示した手法以外の力学モデルにおいても、実際の形態形成過程を定性的にとらえることは可能である [6-8]。しかしその一方で、モデルの妥当性の評価や形状予測を定量的に行うためには、実験データ解析が不可欠である。以下では Fate map データを利用して実際の肢芽形成過程における遠近軸方向の体積成長率 (実際には伸長率に対応) の時空間パターンを定量的に解析するための方法を紹介する。

3.2 Fate map データからの体積成長率の時空間パターンの推定

組織変形を各時刻各場所における組織片間の相対位置の変化であると考えられる。最も簡単な例として一次元方向の伸長プロセスを考えよう。この場合、変形は体積成長率という一つの関数によって記述できる。

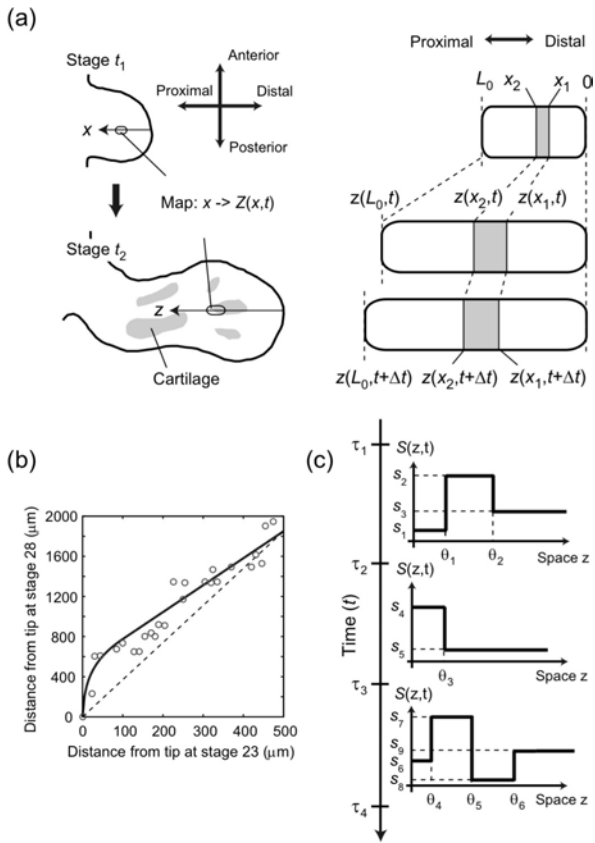


図 4 ニワトリ前肢発生過程における体積成長率の時空間パタンの推定

図 4 (a) は 1 次元組織の成長過程を示す。

今、初期時刻において十分近くにいる二つの細胞間の距離が時間とともにどう変化するかを考える。初期位置を表すパラメータを X で表し、 X でラベルされた細胞が時刻 t にいる場所を $Z(X,t)$ によって表そう。このとき、時刻 t 位置 Z における体積増加率 $S(Z,t)$ は、時刻 t における二つの細胞間距離 $Z(X+\Delta t)-Z(X,t)$ が微小時間間隔 Δt 間に $(1+S(Z,t)\Delta t)$ 倍されるというように定義される。テーラー展開して高次項を無視すると以下のような成長組織内における細胞軌道ダイナミクスを表す式が得られる。

$$Z(X,t) = \int_0^X \exp \left[\int_0^t S(Z(\xi,\tau),\tau) d\tau \right] d\xi \quad (4)$$

式 (4) は、体積成長率 $S(Z,t)$ がわかれば全ての細胞の任意の時刻における場所を計算することが可能であることを意味する。したがって、 $S(Z,t)$ をデータから推定することが以下の目的となる。

Fate map とは異なる発生ステージ間での各細胞の位置の対応関係のことを言う。図 4 (b) は、Sato らによって計測されたニワトリ前肢発生での Fate map データ [9] をもとに作成したグラフである [10]。横軸はあ

る発生ステージ (Stage23) での細胞の (肢芽先端から測った) 位置を、縦軸は 48 時間後 (Stage28) の細胞の位置を表す (肢芽のふくらみは Stage18 位から観察され、Stage23 位までは遠近軸にそって、体積成長率はほぼ一定であることが知られている)。図の丸は Sato らのデータを示す。破線は時間的にも空間的にも体積成長率が一定である場合に得られる関係を示すが、明らかにデータを説明できないことがわかる。

データを説明する関数 $S(Z,t)$ の候補は無限に存在するので、推定のために関数のクラスを時空間的離散モデルに限定した (図 4 (c))。つまり、ある時間インターバルでは、 $S(Z,t)$ の空間パターンは固定されていると仮定し、各時間インターバルでのスナップショットは階段状の関数で与えられるとした。したがって、各モデルは $n_1+n_2+n_3$ 個のパラメータ $\theta = \{\theta_1, \dots, \theta_{n_1}\}$ (空間的閾値), $\tau = \{\tau_1, \dots, \tau_{n_2}\}$ (時間的閾値), $s = \{s_1, \dots, s_{n_3}\}$ (各インターバルでの体積成長率) を含んでいる。

異なるパラメータ数を持つモデル間の比較をするために、ここでは以下で定義される AIC を用いた。

$$AIC = -2\log L + 2k \quad (5)$$

L は尤度を、 k はパラメータ数であり、AIC が最小となるモデルがデータを一番よく説明するものとして選ばれる。パラメータ数が多いほどモデルの尤度は大きくなるが、パラメータの数はペナルティとして働くため、尤度とパラメータ数がバランスするとき AIC の値は最小となる。

複数のモデルに対する AIC を計算した結果、Stage23 から Stage28 における体積成長率の時空間パターン $S(Z,t)$ は、空間的な閾値を一つ持ち、先端側における体積成長率が根元側の 4~5 倍程度大きいというモデルが選ばれた (図 5 (a))。このモデルは時間的閾値は持たなかった (つまり、空間パターンは (Stage23 から 28 の間) 一定であること意味する)。したがって、ニワトリ肢芽伸長過程では、初期ステージでは成長は一様であり、Stage23 を境に先端側にバイアスした成長にシフトすることがわかった (図 5 (b))。前述したように、得られた $S(Z,t)$ から細胞軌道ダイナミクス $Z(X,t)$ を解析的に計算することができる [10]。細胞軌道ダイナミクスは、各細胞が成長とともに経験する細胞外環境の履歴を計算するときに非常に重要な情報となりうる。現在我々はこれらの情報をもとに、遠近軸方向の領域分割メカニズム (肩~肘, 肘~手首, 手首~指の領域の分化パターン) を研究中である。一方で、こうした成

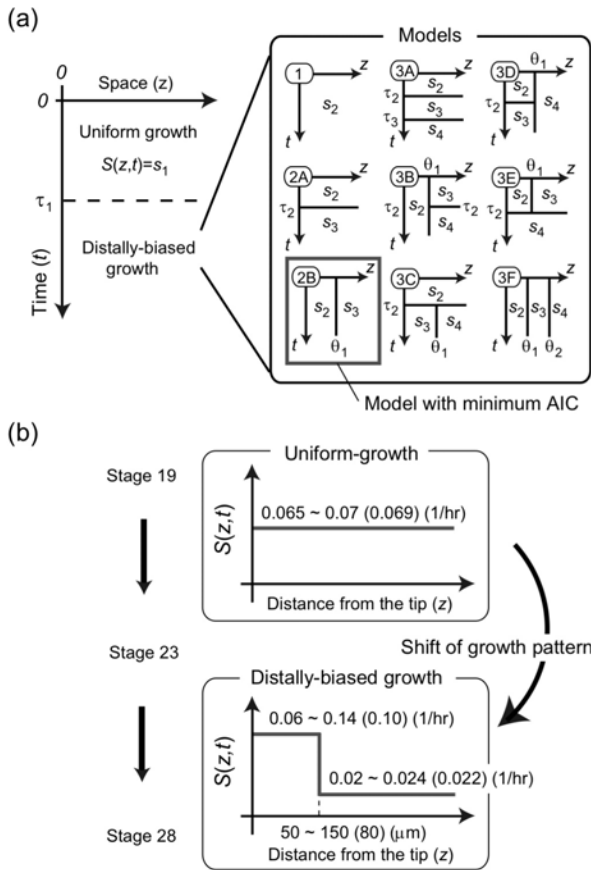


図5 Fate map から推定された体積成長率の時空間パターン長パタンのシフトがなぜ起きるのかという分子的メカニズムは現時点ではわかっていない．分子生物で得られた情報をもとに，成長パターンを制御するメカニズムを考えていくのも将来の重要な課題だろう．

以上では一次元方向の伸長に話を絞った．これは現時点で利用できる実験データに制限があるためと，組織の変形が体積成長率という一つの関数によって表現できるため，議論の簡単化のためという理由もあった．他方で，現実の組織変形は多次元空間で起こるため，変形の記述のためには上記の理論を拡張する必要がある．現在我々はそのための理論解析を行うと同時に，実験家（東北大学加齢医学研究所鈴木孝幸助教）と協力して高い時空間分解能を持った多次元 Fate map を作成中である．

4. おわりに

本稿では，発生生物学を理解するための数理的アプローチとして，我々が行っている情動的側面と幾何学

的側面からの研究を紹介した．両側面は独立な問題ではなく，互いに密接に関係している．何も構造の無い場に位置情報が与えられ，位置に応じた細胞応答が決定され，組織の変形や成長が起こる．その結果としてモルフォゲンソースの配置や組織内での濃度分布に変化が生じ，新しい位置情報が生まれる．各細胞は新しい情報をもとに自身の運命をさらに決定していこう．発生過程では，こうしたサイクルの繰り返しのよって空間構造の生成と成長が進行する．したがって，将来的には本稿で紹介した個々の研究を統合し，より総合的な発生モデルを考えることが重要となるだろう．

参考文献

- [1] Y. Morishita and Y. Iwasa. (2008) Optimal placement of multiple morphogen sources. *Phys. Rev. E.* 77 041909
- [2] T. Gregor, D.W. Tank, E.F. Wieschaus, and W. Bialek. (2007) *Cell.* 135:157
- [3] Y. Morishita and Y. Iwasa. (2009) Accuracy of positional information provided multiple morphogen gradients with correlated noise. *Phys. Rev. E.* 79 061905
- [4] Y. Morishita and Y. Iwasa Optimal design of positional information encoding (submitted)
- [5] Y. Morishita and Y. Iwasa (2008) Growth based morphogenesis of vertebrate limb bud. *Bull. Math. Biol.* 70:1957-1978
- [6] T. Hirashima, Y. Iwasa, and Y. Morishita. (2009) Dynamic modeling of branching morphogenesis of ureteric bud in early kidney development. *J. Theor. Biol.* 259:58-66
- [7] H. Honda, M. Tanemura, and T. Nagai. (2004) A three-dimensional vertex dynamics cell model of space filling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate. *J. Theor. Biol.* 226:439-453
- [8] R. Dillon and H. Othmer. (1999) A mathematical model for outgrowth and spatial patterning of the vertebrate limb bud. *J. Theor. Biol.* 197:295-330.
- [9] K. Sato, Y. Koizumi, M. Takahashi, A. Kuroiwa, K. Tamura. (2007) Specification of cell fate along the proximal-distal axis in the developing chick limb bud. *Development.* 134:1397-1406
- [10] Y. Morishita and Y. Iwasa (2009) Estimating the spatiotemporal pattern of volumetric growth rate from fate maps in chick limb development. *Dev. Dyn.* 238:415-422

書評のコーナー



『空間』の数理生物学

数理生物学会・瀬野裕美（編）
共立出版，2009年，202p

本書は、数理生物学会生誕20周年記念事業の一つとして企画され、刊行された書物である。前号のニュースレターで紹介された“「数」の数理生物学”に引き続き、第二巻として刊行され、空間構造を導入した人口の動態や侵入生物の広がりなどの生態学のテーマに加え、発生において現れるパターン形成のモデルが取り上げられている。いわば日本数理生物学会の空間の数理生物学の分野におけるマイルストーンという意味合いをもつ本のように思われる。

最初この本を手にとったとき、この厚さではこのタイトルは少しあわないのではという懸念を持った。というのも、名著である J. D. Murray の *Mathematical Biology* (第3版) で空間を扱っている第2巻は、800ページ近くもある。もちろんこちらは教科書的要素が含まれているため、ページ数が多くなるのは当然である。が、そんなことを鑑みても、本書はたった200数ページで、“「空間」の数理生物学”と名ののには少々物足りなさを感じるのではと懸念したからだ。しかし、読み進めると、各章ごとに数理生物学会を代表する先生が、対象分野の研究の歴史、過去の論文の意義などにも丁寧に触れられていて、コンパクトに、テンポよく研究内容がまとめられている。そのため思った以上に読み応えがあった。興味を持った分野の大筋を端的につかむためには最適な書物であるように思う。さらに、文中に示されている文献や書末の引用文献参照をたどればすぐにでも最先端の研究を垣間みることができるような構成になっているため、研究に入り込んでいくのに、本当に親切的な構成になっているように思う。

研究対象を取り扱う数理的な手法という点から見ると、空間を導入した生物個体群ダイナミクスを取り扱う1～6章では（連続型、離散型やパッチ状環境での）反応拡散系のモデリング、メタ個体群モデル、格子モデルとペアー近似による格子モデルの解析や個体

性を取りあつかう相互作用粒子系を用いた手法などにより解析する生物個体群ダイナミクスを取り扱っている。そして、細胞集団が織りなす空間パターンを扱う7～10章では、流れによるパターン形成、反応拡散系によるパターン形成、そして移流項より導かれる短距離長距離相互作用モデル、バーテックスダイナミクスモデル、フェーズフィールドモデルを用いて解析する細胞集団が織りなす空間パターンを取り扱っていて、多種多様でたっぴりな数理生物学的ツールを概観できるようになっている。しかし、現在活発に発展するネットワーク上でのモデルの解析や空間上での同調モデリング等の分野が欠けている感も拭え切れない。それと同時に、現在では生物実験手法も充実してきたため、得られたデータから現象を数理的に解析するボトムアップ的に探索する手法や、本書で展開されているようなアップダウン的な数理モデルに対する検証も可能になってきている。これらのために欠かせない空間統計量や物理インデックスについて丁寧に触れる章があってもよかったのではと思われる。このような個人的な見解はあるにせよ、本書で紹介されている手法は日本数理生物学会で議論されてきた代表的な空間を取り入れたモデリングを知るには十二分な内容に仕上がっているよう思われる。

そのようなことを思いながら本書を読み進めているうちに、私が修士時代に思いあつた悩みをふと思い出した。それは、数理生物の勉強を始めだしたころ、たくさんある研究対象、手法に対してどれを選べばよいかという不安であった。師匠である巖佐先生に当時この種のことを訪ねると、「数理生物は宗教のようなものだ」とおっしゃられたことを記憶している。当時私は十分にその真意を理解できなかったが、本書はまさにそれがなんとなく感じ取れた気がした。というのも、本書では前段で述べように研究分野の面白さを興味深く教えてくれるだけでなく、それぞれの研究分野に導いてくれる優しさを感じとれる教典のように感じたからだ。このような感覚が、私の修士時代の一連の記憶を思い出させたのであろう。

何はともあれ最後に、数理生物を始めた方はもちろん、他分野で空間を扱う数理生物とはどのようなことがされているのかを端的に知るのによい書だと思う。

（京都府立医科大学医学研究科・物理学教室、JST さきがけ 昌子浩登）

第 19 回日本数理生物学会のご案内

9月9日(水)～11日(金), 東京大学(駒場キャンパス)・数理科学研究科棟

The 19th Annual Meeting of Japanese Society for Mathematical Biology

Sep. 9–11, 2009, The University of Tokyo

第19回日本数理生物学会大会を9月9～11日の日程で、東京大学駒場キャンパス数理科学研究科棟にて開催いたします。

本大会は数理生物学懇談会の発足から20周年の節目の年でもありますので、企画シンポジウム、受賞講演、一般講演、総会、懇親会等の例年のプログラムに加えて、東京大学数理科学研究科GCOEプログラムの支援を受けて、海外研究者の招待講演を大会期間中に2件用意しています。

企画シンポジウムは14題です(登録順, 2. 節参照)。受賞講演は今年度の研究奨励賞(2件)と大久保賞1件の計3件です。

研究奨励賞受賞講演 (A)

近藤倫生(龍谷大学理工学部)

中岡慎治(東京大学大学院数理科学研究科)

大久保賞受賞講演 (P2)

Hans G. Othmer (University of Minnesota)

学会設立20周年記念講演は下記の招待講演者3名によっておこなわれます：

学会設立20周年記念講演 (P1, P3, P4)

Horst R. Thieme (Arizona State University)

Glenn Webb (Vanderbilt University)

三村昌泰 (明治大学)

大会のプログラムと講演要旨は大会ホームページでご覧頂けます。印刷しました講演要旨集は大会会場受付で配布いたします。また大会の前日9月8日には、前夜祭として上記海外招待講演者によるGCOEセミナーを企画しておりますので、そちらのほうもぜひご参加ください(7. 節参照)。

それでは、皆様のご参加をこころよりお待ちしております。

第19回日本数理生物学会大会委員長 稲葉寿

大会ホームページ：<http://faculty.ms.u-tokyo.ac.jp/users/jsmb09/index.html>

1. 大会スケジュール

9月9日	9:30-	12:00-	13:00-	14:00-	15:00-	18:00-
大講義室	進化 I		総会	受賞講演 (A)	生態	運営委員会
052	社会科学 (S9)				包括適応度 (S7)	
117	被食捕食 (S11)				免疫・遺伝	
123	定量 1 (S3)				定量 2 (S4)	
ポスター		奇数コア				撤収

タイムテーブル：9日(水)

9月10日	9:00-	10:00-	13:00-	14:00-	17:00-	18:30-20:30
大講義室	P1: Thieme	パターン		個体群動態	P2: Othmer	懇親会 (別会場)
052		外来種 (S8)		左右性進化 (S10)		18:00-
117		医療 1 (S5)		医療 2 (S6)		ポスター撤収
123		絶滅進化 (S1)		細胞・生理		
ポスター			偶数コア			

タイムテーブル：10日(木)

9月11日	9:00-	10:00-	13:00-	14:00-	17:00-18:00
大講義室	P3: Webb		お昼休み	感染症	P4: 三村
052		運動 (S12)		ランダムウォーク (S14)	
117		データ細胞 (S2)		進化 II	
123		数理生態 (S13)			

タイムテーブル：11日(金)

受付は大会本部にて 8:30~. プレナリー (敬称略) は P1: Horst R. Thieme (東大 数理 GCOE 招聘), P2: Hans G. Othmer (大久保賞), P3: Glenn Webb (東大数理 GCOE 招聘), P4: 三村昌泰 (特別講演)

2. 企画シンポジウム

S1) 絶滅を避ける進化の展望

企画者：吉村仁 (静岡大)

従来の進化理論では、遺伝子 (戦略) 頻度という尺度により適応度の優劣が論じられてきた。ところが、近年、絶滅を回避することが進化的に重要であることが明らかになりつつある。本企画シンポでは、この新しい動向を紹介する。

S2) データと理論をつなぐ生体内・細胞内ダイナミクス

企画者：岩見真吾 (静岡大), 中林潤 (総研大)

分子生物学的・遺伝子工学的手法の発展に伴い、多くの実験・臨床データが利用可能になっている。定量的データ解析は、現在まで解明されていない現象を理解する大きな手がかりになる。今回は、実験・理論の協働的な個体内~細胞内ダイナミクス研究の最前線を紹介する。

S3, S4) 細胞・発生生物学理論への多角的アプローチ

企画者：小林徹也 (東大生産研), 石原秀至 (東京大)

近年の実験技術の進歩は、これまで難しかった細胞・発生生物学における定量的な測定を可能にしてきた。このような実験における革新に呼応した新たな理論生物学を模索する必要がある。実際、実験から理論への期待も高まりつつあるが、その方向性は未だ定まっていない。本シンポジウムでは、具体的なデータや系を扱っている理論家や、理論的手法を取り入れている実験家を様々な分野 (生物・物理・情報・工学) から多角的に集め、現代の細胞・発生生物学における理論研究の今後のあり方を模索する。

S5, S6) 医療と数理融合に向けた取り組み

企画者：小原収 (理研免疫), 中岡慎治 (東京大), 岩見真吾 (静岡大)

医療の問題は分子・細胞から生体レベル、臨床応用まで対象やスケールはさまざまである。実験や臨床デー

タをベースにした数理科学的手法の開発や、数理を活用した実験研究を推進することで、これまで実験だけでは難しかった現象の解明や臨床応用への道が開かれるかもしれない。本シンポジウムでは、スケールや対象の違いから捉えた免疫系のさまざまな側面、HIV 感染症、癌を主なターゲットとし、実験・数理の融合研究を推進していく上で何が必要かを模索する。

S7) 包括適応度理論：その基礎から新しい定式化まで

企画者：若野友一郎 (明治大), 大槻久 (JST さきかけ), 小林豊 (京大)

Hamilton 則 $rb > c$ に代表される包括適応度の理論は、進化生物学における最も有名な理論であるにも関わらず、どこまでを血縁選択と呼ぶかについて、現在一流の研究者間でも激しい議論が戦わされている。その背景には、従来の親子・兄弟関係のような古典的な血縁度を、より一般の二個体間に拡張し、包括適応度を用いて進化ダイナミクスを記述する最新の数学的手法が、あまり知られていない現状がある。本シンポジウムでは、まず Price 方程式に基づく古典的導出を解説し、この理論によって始めて厳密解の得られる研究を紹介する (小林)。つづいて、有限集団に着目した新しい導出法を解説する。そこでは、ある条件を満たすマルコフ過程が持つ性質を解析することで、包括適応度と血縁度が数学的に自然に定義される (若野)。最後に、格子モデルやネットワークなどの空間構造をもつゲームに対して、この新しい枠組みが威力を発揮する研究を紹介する (大槻)。

S8) 侵入・拡散・根絶に立ち向かう外来種管理モデル

企画者：秋田鉄也, 石井宏昌 (横浜国大), 横溝裕行 (国立環境研)

外来種問題は緊急に対処すべき課題の一つであり、効果的な政策提言のために理論モデルが担う役割は非常に大きい。本企画は、侵入・拡散・根絶の各段階における理論モデルを紹介することで、その有効性や限界

について議論し、各段階間の連携や研究交流のきっかけとなることを目的とする。

S9) 社会科学における数理モデル構築の意義

企画者：関口卓也 (東京工大), 瀧川裕貴 (総研大)
このシンポジウムでは、社会科学における数理モデル構築の意義をいくつかの具体的な研究例をもとに確認する。それを通じて自然科学と社会科学との問題意識や方法論の共通点・相違点について議論することで、各分野の今後の相互発展を目指す。

S10) 左右性進化研究の理論と実証

企画者：山道真人, 佐々木顕 (総研大)
本シンポジウムでは、左右性の進化について実証・理論研究を行っている気鋭の研究者を招き、現在までの研究成果と実証に即した理論研究の今後の展望について考える。

S11) 陸水環境における捕食 - 被食関係の数理生物学

企画者：加藤聡史 (龍谷大), 水野晃子 (総研大)
モデル生態系として陸水環境における捕食-被食系は、非常によく注目されてきた。対象が扱いやすく、実験プロトコルが確立しており、高い精度で結果が得られることがその利点である。本企画では、特に捕食-被食関係を決定する要因に注目して、理論研究と実証研究の両サイドから、進化的、生態学的視点で行われている研究を紹介し、これからの陸水生態系研究のありかたについて参加者の方々とともに議論したい。

S12) "運動" の数理 ~ 油滴の運動から動物の行動まで ~

企画者：堀部直人, 池上高志 (東京大)
運動を数理的に説明する方法は複数存在する。自律運

動を行う油滴であれば油滴内部の対流を流体力学で表現することを通じて、その運動を記述できるだろう。アメーバのような生物であればその行動を細胞内部の原形質の流れからモデル化するのは困難であるが、膜の力学に注目することで行動を記述することができる。もう少し高等な動物の行動の場合、個々の細胞に働く力学の総和として行動を記述することは困難であるが、例えば神経系と筋肉との相互作用という至近要因から記述することや、あるいは進化的最適化という究極要因から記述することが可能である。本シンポジウムでは、様々な階層の運動に着目し、それらを扱うモデルを概観することで行動へのアプローチ方法を整理・再考したい。

S13) 新しい数理生態学の問題への誘い

企画者：齋藤保久 (釜山大), 瀬野裕美 (広島大)
広い意味の数理生態学における未解決問題や新しい問題、あるいは、煮詰まった問題を発表していただくセッション。単なる研究成果の発表の場ではなく、自身の研究における問題の break-through や解決に向けての糸口を探るための議論や交流を投げかける機会を提供し、新しい学術交流が生み出される場としたい。

S14) 生物学におけるランダムウォークモデルとその周辺

企画者：中里研一, 望月敦史 (理研)
生物の動きや移動を理解する上で、ランダムウォークは主要な役割を果たしてきた。モデル生物の走化性・走温性運動の詳細が分子レベルから解明されつつある。現在においても、複雑な運動制御を理解するための基準モデルとしての役割を果たしている。本シンポジウムでは、ランダムウォークをキーワードに、生物運動の理論の現状を概観したい。

3. 一般講演 (口頭発表・ポスター発表) 発表要項

発表時間は講演、質疑応答も含めて 20 分です。発表は PC によるプロジェクターでのプレゼンテーションになります。OHP や黒板もご利用いただけます。それ以外の方法での発表をご希望の方は、当日大会本部までご連絡下さい。各部屋に Windows 搭載のノートパソコンを準備します。備え付けの PC をご利用の方は、受付にて発表ファイルを事前に受取します。原則として会場ではファイルを受取しません。発表ファイル提出は、当日掲示・アナウンスします。Mac, Linux その他 OS 搭載の備え付けの PC は用意しませんので、持込の PC にて発表して頂きます。なお、持込 PC 接続にかかる時間も発表時間に含まれます。発表直前にはパソコンを接続する準備をしておいて下さい。

ポスター発表では幅 87cm, 高さ 153cm のパネルを用意しますが、ポスターの貼れる領域は幅 85cm, 高さ 150cm (A0 サイズ) になります。

ポスター掲示期間は 1 日になります。奇数, 偶数番号のコアタイムをそれぞれ 9 日 (水) 12:00 ~ 13:00, 10 日 (木) 13:00 ~ 14:00 に設定しています。8:30 から 18:00 まで掲示が可能です。ポスターはそれぞれ正午までに掲示をお願いします。コアタイムの時間帯には、必ずポスターの前で説明等をお願いします。発表日の翌日までにポスターが撤去されていない場合、運営委員の方で強制的に撤去しますので、予めご了承をお願いします。

4. 懇親会

9月10日(木) 18:30~20:30に、東京大学駒場キャンパス構内レストラン *Lever Son Verre* (ルヴェ ソンヴェール) 駒場店にて懇親会を行う予定です。たくさ

んの方のご参加をお待ちしています。懇親会参加申込期限は8月20日となっておりますのでご注意ください。

5. 参加状況

60余りの口頭発表、50余りのポスター発表と60余りの企画シンポジウム発表者に加えて、10名程の大会参加者から申込みを頂いております(8月5日現在)。

大会のプログラムや要旨集は大会HPにて閲覧可能です。年会予稿集は、当日参加者全員に無料で配布されます。

6. 参加費と事前振込のお願い

7月31日までに申込み頂いた方の大会参加費は一般4000円、学生2000円、8月1日以降に申込み頂いた方は一般4500円、学生2500円となっております。7月31日までに申込み頂いた方の懇親会費は一般4500円、学生3000円、8月1日以降の申込者は一般5000円、学生3500円となります。参加費は、通信欄に振込の内容(参加費、懇親会等)と連絡先を明記し、下記の口座へお振込み下

さい。もう既に参加登録済みの方におかれましては、速やかに参加登録費をお支払いいただきますようお願い申し上げます。参加予定でまだ参加申込みをされていない方におかれましては、大会本部にて当日参加を承っております。大会当日は混み合うことが予想されますので、予めwebにてご登録の上、大会参加費をお支払い頂ければ幸いです。

加入者名: JSMB09

口座番号: 00180-7-361785

ゆうちょ銀行の受領書は大切に保管し、参加初日に大会会場受付へご持参下さい。

7. GCOE セミナーのご案内

9月8日(火)、GCOE セミナーを開催いたします。講演: Glenn Webb 教授, Horst R. Thieme 教授
時間・場所: 午後3時~, 数理科学研究科棟123室
講演内容など詳細は当大会のHPをご覧ください。

本セミナーは日本数理生物学会会員ではない方も参加できます。関係者各位にご周知頂けますと幸いです。皆様のご参加をお待ちしています。

8. 大会実行委員と問い合わせ先

秋田鉄也(横浜国大), 池上高志(東大), 岩見真吾(静岡大), 上原隆司(総研大), 大槻久(東工大), 加茂将史(産総研), 黒澤元(東大), 嶋田正和(東大), 佐々木顕(総研大), 中岡慎治(東大), 中林潤(総研大), 中丸麻由子(東工大), 増田直己(東大), 望月敦(基生研・

理研), 吉田丈人(東大), 若野友一郎(明治大)

大会に関するご質問は、Web・広報担当の中岡慎治(E-mail: jsmb09@faculty.ms.u-tokyo.ac.jp)までお尋ね下さい。

会場へのアクセスは数理科学研究科のホームページをご覧ください。

<http://www.ms.u-tokyo.ac.jp/access/index.html>

研究集会カレンダー 2009-2010*

2009年8月10日付

2009

Sep 2-4 at Munster, Germany

The 13th International Conference on Computer Analysis of Images and Patterns (CAIP2009)

<http://cvpr.uni-muenster.de/CAIP2009/>

Sep 10-11 at University of Bristol, UK

Math Models in Ecology and Evolution 2009

<http://www.cs.bris.ac.uk/mmee2009>

Sep 10-13 at Fields Institute, Toronto, Canada

Workshop on Adaptive Movement of Interacting Species

<http://www.fields.utoronto.ca/programs/scientific/09-10/adaptive/>

Sep 12-13 at University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

9th Workshop on Algorithms in Bioinformatics (WABI)

<http://www.wabi09.org/>

Sep 15-18 at IIASA, near Vienna, Austria

Evolution of Cooperation - Models and Theories

<http://www.tect.iiasa.ac.at/>

Sep 17-20 at 静岡グランシップ、静岡

第80回日本動物学会大会

<http://www.zoology.or.jp/annual-meeting/1/>

Sep 18-19 at University of Aberdeen, UK

EPSRC workshop: Evolution of Stress Responses

<http://www.mmems.org/>

Oct 2-6 at European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Germany

EMBO Conference Series on Morphogenesis and Dynamics of Multicellular Systems

<http://www.embl.de/conferences/morphogenesis/2009>

Oct 9-10 at San Francisco, California

SIAM Conference on Mathematics for Industry: Challenges and Frontiers (MI09)

<http://www.siam.org/meetings/mi09/index.php>

Oct 9-11 at Huntsville, Alabama

The Second International Conference on Mathematical Modeling and Analysis of Populations in Biological Systems

<http://brisk.math.uah.edu/conf/index.html>

Oct 15-17 at University of Tennessee, Knoxville

NIMBioS Workshop: New Soil Black Box Math Strategies

http://www.nimbios.org/announcements/WS_blackbox

Oct 17-18 at Kambaikan (Muromachi Campus), Doshisha University

25th Annual Meeting of the Society of Population Ecology

http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/shimada-lab/Popul_Ecol-2009/index.php?english

Oct 17-19 at Tianjin, China

2nd International Congress on Image and Signal Processing (CISP 2009) and the 2nd International Conference on BioMedical Engineering and Informatics (BMEI 2009)

<http://www.tjut.edu.cn/cisp-bmei2009>

Oct 23-24 at Knoxville, TN

NIMBioS: Undergraduate Research Conference

<http://www.nimbios.org/>

Oct 25-30 at St. Louis, Missouri

9th International Congress of Plant Molecular Biology (IPMB)

<http://www.ipmb2009.org/>

Nov 1-4 at Washington, D.C., USA

Computational Structural Bioinformatics Workshop (CSBW) in conjunction with the IEEE BIBM 2009

<http://www.cs.nmsu.edu/dsi/bioworkshop09/>

Nov 10-13 at 龍谷大学

生物数学の理論とその応用第6回大会

<http://www.math.ryukoku.ac.jp/~morita/Conference/Biomath09/6thbiomath09.html>

Nov 22-23 at 神戸大学

日本応用経済学会 2009 年大会

<http://www1.bbiq.jp/jaae/>

Nov 27-29 at 筑波大学

日本動物行動学会第28回大会

<http://jes2009.ies.life.tsukuba.ac.jp/>

Nov 30-Dec 2 at Las Vegas, Nevada

5th International Symposium on Visual Computing (ISVC09) (Special Track: Computational Bioimaging)

<http://www.isvc.net/>

Dec 7-11 at 京都大学

生物現象に対するモデリングの数理

<http://www.sys.eng.shizuoka.ac.jp/~sato/RIMS2009/MBNW2009.htm>

2010

Jan 8 at Heriot-Watt University, Edinburgh

UK and Republic of Ireland SIAM Section Annual Meeting 2010

<http://www.siam.org/meetings/calendar.php?id=730>

Jan 13-16 at Chicago, Illinois

2010 Joint Mathematics Meetings

<http://www.siam.org/meetings/jmm10/index.htm>

Feb 24-26 at Hyatt Regency Seattle, Seattle, Washington

SIAM Conference on Parallel Processing and Scientific Computing (PP10)

<http://www.siam.org/meetings/pp10/index.php>

Apr 4-6 at 国立京都国際会館

第84回日本感染症学会大会

<http://www2.convention.co.jp/kansensho84/>

Apr 12-14 at Chicago, Illinois

SIAM Conference on Imaging Science (IS10)

<http://www.siam.org/meetings/is10/>

Apr 29-May 1 at Columbus, Ohio

SIAM International Conference on Data Mining (SDM10)

<http://www.siam.org/meetings/sdm10/index.php>

Jun 25-29 at Portland State University, Portland, OR

The Evolution annual meetings 2010

<http://www.evolutionsociety.org/meetings.asp>

Jul 12-15 at Pittsburgh, Pennsylvania

SIAM Conference on the Life Sciences (LS10)

<http://www.siam.org/meetings/ls10/>

Jul 12-16 at Pittsburgh, Pennsylvania

2010 SIAM Annual Meeting (AN10)

<http://www.siam.org/meetings/an10/index.php>

*掲載項目は、開催期間、開催場所、集會名、情報入手先（可能な場合は、www ページ）の順。

学会事務局からのお知らせ・編集後記

日本数理生物学会事務局より 幹事長・佐藤一憲

近藤 倫生 (龍谷大学)
中岡 慎治 (東京大学)

1. 2009年日本数理生物学会年次総会のお知らせ

2009年度の年次総会は第19回日本数理生物学会大会開催中(2009年9月9日-11日)に行われます。日時および場所は、9日の午後のセッションが始まる前、東京大学大学院数理科学研究科棟大講義室です。

議題(予定)

- (1) 次期, 次次期日本数理生物学会大会について
- (2) 次期ニューズレター編集委員会の承認
- (3) 大久保賞選考委員(1名)の改選
- (4) ESMTBとSMBの合同会議ECMTB 2011(Cracow, Poland, June 28-July 2, 2011)の案内
- (5) 第3回数理生物学日中コロキウムの主催について
- (6) 2008年度決算および2009年度予算
- (7) 事務局から(学会サーバ運営委員会の位置づけの明確化, 海外からの会費送金方法, その他)
- (8) その他

報告事項

- (1) 研究奨励賞 第4回受賞報告
- (2) 事務局からの報告(次期会長選挙, その他)
- (3) その他

2. 大久保賞選考委員候補者の推薦のお願い

日本数理生物学会会則第17条に基づき、大久保賞選考委員候補者(改選1名)の推薦をお願いいたします。被推薦者は本学会員である必要はありません。現在の委員は高須夫悟、中島久男、稲葉寿の3氏です。過去6年以内に委員を勤められた方々は委員になることができませんので、上記の3氏に加えて、高田壮則、竹内康博、梶原 毅、松田裕之、佐々木顕、関村利朗の6氏も候補にはなりませんのでご注意ください。推薦は電子メール、FAXまたは郵送により、下記佐藤一憲幹事長あてにお送りください。推薦締め切りは2009年9月1日(火)とさせていただきます。

〒432-8561 浜松市中区城北3-5-1 静岡
大学工学部システム工学科 佐藤一憲 E-mail: sato@sys.eng.shizuoka.ac.jp Tel & Fax:
053-478-1212

3. 日本数理生物学会研究奨励賞 第4回受賞報告

この度、第4回研究奨励賞の受賞者が以下のように決まりましたのでお知らせいたします。

なお、受賞講演は今年度の日本数理生物学会大会において行われる予定です。

選考報告

研究奨励賞受賞者推薦について

日本数理生物学会会長 殿

平成21年度研究奨励賞の最終結果を報告します。選考委員会は、研究奨励賞受賞者として次の2名の方を推薦します。

近藤 倫生 氏
中岡 慎治 氏

選考経過

今回の研究奨励賞には、自薦他薦を含めて5名の候補者がありました。各候補者に関する書類を選考委員6名全員が吟味した後、以下の選考手順で選考を行いました。先ず、昨年同様、各選考委員の持ち点を5点とし、全員が理由を付してポイントを付けました。その結果は、合計ポイントにおいて3位と4位の方の間の差が、2位と3位の方の間の差、そして4位と5位の方の間の差と比べて大きかったので、上位3名の方に推薦の対象者をしぼりました。数理生物学に貢献をしている本学会の中堅または若手会員の優れた研究を表彰することにより、研究の発展を奨励し我が国の数理生物学の一層の活性化をはかるため、日本数理生物学会研究奨励賞を設ける」との会則に基づいて、選考委員全員で慎重に議論を重ねました。その結果、細則では受賞者は2名以内と決まっているため、以下に述べるように1位と2位の方の業績が優れていたため、今回は、合計ポイントが1位の近藤倫生氏と2位の中岡慎治氏の2名を受賞者として推薦することに決定しました。

推薦理由

近藤氏は、平成13年3月京都大学理学研究科博士後期課程を修了後、平成13年4月から平成16年3月まで日本学術振興会特別研究員(PD)(その間、平成14年5月~平成15年10月カーディフ大学客員研究員、平成15年10月~平成16年1月オランダ生態学研究所客員研究員)、平成16年4月龍谷大学理工学部環境ソリューション工学科講師、平成20年4月からは同准教授として、現在活躍中の中堅研究者です。

彼は「生物多様性のパラドクス」の解明を目指して、食物網の構造と安定性、安定化機構に関する理論研究に真正面から取り組み、独創的な優れた成果を挙げて

きました。適応的行動と食物網の複雑性 - 安定性関係に関する Science の論文、栄養モジュールの構造と食物網の存続性に関する PNAS の論文を初めとして、群集構造について多くの研究者に影響を与える論文を多数発表しています。今後も、中堅研究者の中心の一人として、数理生物学の分野に対して大きな刺激を与える研究に取り組み数理生物学の発展に寄与されることを期待します。

中岡氏は、平成16年3月大阪府立大学大学院工学研究科博士前期課程修了、平成19年3月静岡大学大学院理工学研究科博士後期課程修了後、平成19年4月から平成20年3月まで JST ERATO 合原複雑数理モデルプロジェクト研究員、平成20年4月から日本学術振興会特別研究員 (PD) となり、現在東京大学大学院数理科学研究科に所属し活躍中の若手研究者です。

彼は、複数種の生物の共存がどのようにして可能になるかについて、様々な系を取り上げ伝統的な数理モデルに基づいて厳密な数学的解析を行い、その機構を明らかにする成果を着実に挙げています。また、最近では実験生物学者との共同研究を進展させ研究の幅を広げており優れた成果を得ています。短い研究歴にも拘らず、餌食と捕食者系における親による子の世話に関する数理モデルの研究、HIV 感染症モデルの研究を含めて11編の英文論文を発表しています。なお、数理生物学会でのシンポジウムの企画や幹事を初めとする活動を通して、日本の数理生物学の発展に寄与している点についても述べておきたいと思います。今後、若手のリーダーの一人として、さらに数学解析と実験生物学との共同を進展させ数理生物学にインパクトのある成果を挙げられることを期待します。

以上、近藤倫生氏の研究業績は本学会の中堅会員として、また、中岡慎治氏の研究業績は本学会の若手会員として、会則にある「数理生物学に貢献をしている本学会の中堅または若手会員の優れた研究」という判定基準に十二分に値するものであると判断し、ここに近藤倫生氏と中岡慎治氏の両氏を日本数理生物学会研究奨励賞の受賞者として推薦する次第です。

日本数理生物学会
研究奨励賞選考委員会

4. 会費納入のお願い

今年度ないし過去の会費未納の方は下記口座への納入をお願いいたします。

ゆうちょ銀行の振替口座：

口座番号：00820-5-187984

口座名称(漢字)：日本数理生物学会

口座名称(カナ)：ニホンスウリセイブツガクカイ

他銀行から振込：

店名(店番)：0八九(ゼロハチキュウ)店(089)

預金種目：当座

口座番号：0187984

編集委員会から

ニュースレター59号の「研究の最前線」コーナーでは、間野修平氏に「集団遺伝の確率モデルと双対性」について、森下喜弘氏に「発生生物学の数理的アプローチ」についての総説を寄稿していただきました。

そのほか、昌子浩登氏による「空間の数理生物学」書評、稲葉寿・中岡慎治氏による「第19回数理生物学会大会案内」、佐藤一憲事務局長による事務局報告をお送りします。原稿を寄せていただいたすべての執筆者の方々に感謝いたします。

過去のニュースレターのオンライン版はホームページ(<http://www.jsmb.jp>の左メニュー Contents から「ニュースレター」を選択)から閲覧できます。

総研大葉山キャンパスが担当するニュースレターは本号をもって最後になります。予算削減のため総ページ数を押さえつつ「最前線」や「工具箱」という総説・研究紹介コーナーを定着させるという方針で、2年間全6号のニュースレターを作成してまいりました。その間、執筆者をはじめ多くの方々にたいへんお世話になりました。ここに編集委員一同改めてお礼を申し上げます。

編集委員会を代表して 佐々木 顕

日本数理生物学会ニュースレター第59号
2009年8月発行

編集委員会 委員長 佐々木 顕

sasaki_akira@soken.ac.jp

総合研究大学院大学・生命共生体進化学専攻
〒240-0193 神奈川県三浦郡葉山町湘南国際村

発行者 日本数理生物学会

The Japanese Society for Mathematical Biology

<http://www.jsmb.jp>

印刷・製本 (株)ニシキプリント