

ゲノムの多様性を表現するための統計モデルの研究

間野 修平 数理・推論研究系 准教授

1 ゲノムの多様性

Mendel の遺伝法則 (1865) は、マメの色や形のような離散的性質の遺伝を遺伝子の継承を仮定することで説明したものです。すぐに受け入れられたわけではありません。身長のような身近な性質の多くは連続量ですが、その遺伝を離散的な遺伝子の継承で説明することは困難に思われたからです。推測統計学を確立した Fisher が連続的性質を多数の遺伝子の集合の性質 (ポリジーン) として説明 (1918) して初めて受け入れられるに至りました。Watson と Crick により DNA の構造が解明され (1953)、遺伝子の継承を物質の挙動として説明できるようになりました。

生物の全遺伝情報をゲノムといいます。その実体である DNA の塩基配列が発表されて10年になります。配列決定技術の進歩は医療や産業を通して我々の生活に様々な恩恵をもたらすでしょうし、生物多様性の理解も進むと期待されます。そのためにはゲノムの多様性から有用な知見を抽出できることが前提になりますが、簡単ではないのです。ゲノムから遺伝病の遺伝子を探す手法は確立していますが、身近な性質の遺伝子を探すことは困難です。例えば身長は8割が遺伝しますが、現在のところゲノムで説明できるのは数パーセントです。ゲノム進化とは塩基置換の蓄積を指し、有限母集団の世代経過に伴う遺伝子頻度のランダムな変動がその主な要因であると考えられます (Kimura, 1968)。遺伝子の機能予測の有力な手法である相同性検索の原理にもなっています。しかし、身近な形質に多くみられる環境への適応はランダムではありません。

ゲノムの多様性から知見を抽出するためには、データの量と質の向上だけではなく、ゲノムの多様性が身近な性質に反映するメカニズムを考えるための解析手法が必要と思われます。特に、ゲノムの標本には

- 有限母集団であり、染色体の各点に系図で表現される関係がある
- 染色体の近い点の間の系図は独立ではない

という特有の性質があります。私は、それを表現する統計モデルを研究しています。

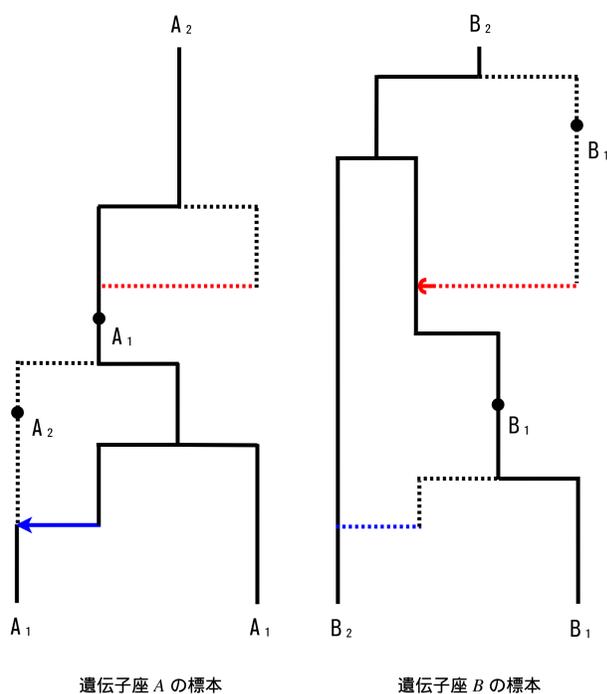


図1 ランダムグラフの実現

2 統計モデル

異なる染色体の2つの遺伝子座 A, B が関わる性質を考えます。それぞれの遺伝子座に $A_1, A_2; B_1, B_2$ という2タイプの遺伝子があり、それぞれ突然変異で異なるタイプに変わるとし、 A_1B_1 の組み合わせは他の3通りよりも適応的とします。標本 (A_1, A_1, B_1, B_2) の尤度は図1のようなランダムグラフのシミュレーションで求められます (このモデルでは解析的に求められません)。祖先の共有は粒子数の2乗、分枝は粒子数に比例して生じます。点は変異を表します。実線が系図を表し、破線は仮想的な枝です。分枝を上から下にみると、1のタイプは、対応する他方の遺伝子座の枝が1のとき2の枝に割り込みます。

このような標本の統計モデルは直感的に理解し難いですが、有限母集団の確率モデルである遺伝子頻度が従う拡散過程と双対になっています。拡散過程の作用素は直感的計算で導出できますから、先ずそれを導出し、双対になるランダムグラフを生成する確率過程を導出することになります。図1のランダムグラフは確率微分方程式

$$dx = \Sigma dB + \{x_1x_2(1-x_1)\sigma + (1-2x_1)\theta, x_1x_2(1-x_2)\sigma + (1-2x_2)\theta\}' dt$$

で定まる拡散過程の双対です。 x_1, x_2 は母集団における A_1, B_1 の頻度、 Σ は二項分散の平方根、 B は Wiener 過程、 σ, θ はそれぞれ適応度と母集団サイズ、変異率と母集団サイズの積です。

3 ゲノム多様性解析

最尤推定、ベイズ推定の枠組みにより、上記のような統計モデルを用いてゲノム多様性の問題について推測することができます。疾患遺伝子の探索、罹患予測など医療に直結する方法論、自然淘汰圧の推定など生物多様性を理解するための基礎になる方法論の構築に携わっています。また、所外の研究者とも協力し、様々な問題に取り組んでいます。

日本人が先住の縄文人と大陸からの渡来人の混合として成立したとする二重構造仮説があります。そうであるならば日本人のゲノムは縄文人と渡来人のモザイクになっているはずですが、現在のところ縄文人の起源はわかりませんが、現代人のゲノムから推測することはできます。図2は、14番染色体の一部について、縄文人と渡来人の遺伝的分化の強さ (赤)、公共データベースに公開されているある日本人の染色体が縄文人に由来する確率 (青) を示したものです。

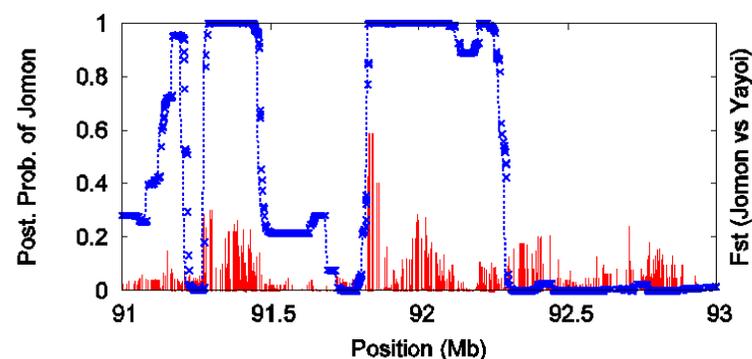


図2 縄文人と渡来人の分化、縄文人由来の確率

と一緒に研究することに興味をお持ちの方がおられましたら、smano@ism.ac.jp にご連絡を頂けますと幸いです。