2重突然変異における消滅確率について

崎　野　滋　樹

(1970 年 7 月　受付)

On the Probability of Extinction in Double Mutation Process

Sigeki Sakino

I gave the stochastic model on double mutation processes by the theory of Markov branching process. And I derived the probability of extinction $P_{xo}(t)=p_r\{X(t)=x,\ Y(t)=o\}$ in double mutation processes, where $X(t)$ shows the number of normal bacteria and $Y(t)$ the number of mutants at the time t. Furthermore, I derived the probability of extinction $w(t)=P_{00}(t)$ and it's asymptotic characters in double mutation processes and showed their numerical results to some mean numbers a of multiple divisions in table and figure.

Senshu University

1. 序　文

突然変異過程において，正常細菌 X 型から変異体 Y 型への前向き突然変異 (forward mutation) と変異体 Y 型から正常細菌 X 型への逆向き突然変異 (backward mutation) の事象が考えられる．これらの事象の発生確率が2項分布に従い，かつ細菌の分裂時間間隔の分布が age に関係するとして，突然変異の確率モデル[4] を導いた．

この報では，上の特別な場合として細菌の分裂時間間隔の分布が負の指数分布に従っているとき，t 時点における正常細菌数 $X(t)$，変異体数 $Y(t)$ ($X(t), Y(t)$ は負でない整数値をとる) の消滅確率 $P_{x0}(t)=P_r\{X(t)=x,\ Y(t)=0\}$ について述べる．

2. 突然変異過程の確率モデル

記号と仮定

1) $X(t)$，$Y(t)$；t 時点における正常細菌数，変異体数をあらわす確率変数

2) a_n；1コの正常細菌或は変異体が分裂を越したという条件の下での分裂コ数をあらわす確率変数を N とするとき，

$$a_n = P_r\{N=n\}, \qquad n=0,1,2,\cdots \tag{2.1}$$

従って，

$$\sum_n a_n = 1. \tag{2.2}$$

3節では2分裂，すなわち，$N=0, 2$ なる値をとる場合の消滅確率について述べ，4節では N がポアッソン分布に従っているときの消滅確率について述べる．

3) p_1, p_2; p_1 は分裂によって生じた1コの正常細菌から前向き突然変異の確率を，同じように，p_2 は変異体からの逆向き突然変異の確率をあらわす．従って，$q_1(=1-p_1)$，$q_2(=1-p_2)$ はそれぞれ変化を示さない確率をあらわす．

4) 各細菌は独立に発展する．

5) 3)，4)，5) から次のような確率が導かれる．いま，1コの正常細菌が $N=n$ コに分裂し，その中 k コが正常細菌であり，残り $(n-k)$ コが変異体となる確率は

$$a_n \binom{k}{n} q_2^{\,k} p_2^{\,n-k} \tag{2.3}$$

で与えられる.

同じように，1コの変異体が $N=n$ コに分裂し，その中 k コが変異体であり，残り $(n-k)$ コが正常細菌となる確率は，

$$a_n \binom{k}{n} q_2{}^k p_2{}^{n-k} \tag{2.3'}$$

6) $P_{xy}(t)$，$Q_{xy}(t)$；

$$P_{xy}(t) = P_r\{X(t)=x,\ Y(t)=y/X(0)=1,\ Y(0)=0\}, \tag{2.4}$$

$$Q_{xy}(t) = P_r\{X(t)=x,\ Y(t)=y/X(0)=0,\ Y(0)=1\}. \tag{2.5}$$

7) 正常細菌，変異体の分裂時間間隔の分布 $g(t)$ は共に

$$g(t) = \lambda e^{-\lambda t}$$

であるとする.

9) $F(u, v; t)$，$H(u, v; t)$；$P_{xy}(t)$，$Q_{xy}(t)$ に関する probability generating function，すなわち，

$$F(u, v;\ t) = \sum_{x,y} u^x v^y P_{xy}(t), \tag{2.7}$$

$$H(u, v;\ t) = \sum_{x,y} u^x v^y Q_{xy}(t). \tag{2.8}$$

以上の記号と仮定から，$F(u, v; t)$，$H(u, v; t)$ に関する連立積分方程式

$$F(u, v;\ t) = \int_0^t \sum_n a_n q_1 F(u, v;\ t-\tau) + p_1 H(u, v;\ t-\tau)^n \lambda e^{-\lambda\tau} d\tau + ue^{-\lambda t}, \tag{2.9}$$

$$H(u, v;\ t) = \int_0^t \sum_n a_n q_2 H(u, v;\ t-\tau) + p_2 F(u, v;\ t-\tau)^n \lambda e^{-\lambda\tau} d\tau + ve^{-\lambda t} \tag{2.10}$$

が導かれる．ところで，この連立積分方程式は次のような連立偏微分方程式でおきかえられる．すなわち，

$$\frac{\partial F}{\partial t} + \lambda F = \lambda \sum_n a_n (q_1 F + p_1 H)^n, \tag{2.11}$$

$$\frac{\partial H}{\partial t} + \lambda H = \lambda \sum_n a_n (q_2 H + p_2 F)^n. \tag{2.12}$$

連立偏微分方程式 (2.11)，(2.12) を，一般性を失うことなく $\lambda=1$ として，次の初期条件

$$F(u, v;\ 0) = u, \tag{2.13}$$

$$H(u, v;\ 0) = v \tag{2.14}$$

から解 $F(u, v; t)$，$H(u, v; t)$ を求めればよい．がしかし，非線形性のために上の微分方程式の解を求めることは容易ではない．序文で述べたように，この報告の目的は，分裂コ数 N が2分裂である場合とポアッソン法則に従っている場合の消滅確率の性質について述べることである．さて，(2.11)，(2.12) 式から消滅確率 $P_{x0}(t)$，$Q_{x0}(t)$ に関する常微分方程式は，

$$\frac{dP_{x0}(t)}{dt} + P_{x0}(t) = \sum_n a_n \sum_{i_1+i_2+\cdots+i_n=x} (q_2 P_{i_1}{}^0(t) + p_9 Q_{i_10}(t)) \cdots \cdots (q_1 P_{i_n0}(t) + p_1 Q_{i_n0}(t)), \tag{2.15}$$

$$\frac{dQ_{x0}(t)}{dt} + Q_{x0}(t) = \sum_n a_n \sum_{i_1+\cdots+i_n=x} (q_2 Q_{i_10}(t) + p_2 P_{i_10}(t)) \cdots \cdots (q_2 Q_{i_n0}(t) + p_2 P_{i_n0}(t)). \tag{2.16}$$

で与えられる.

(2.15)，(2.16) 式において，前向き突然変異の確率 p_1 と逆向き突然変異の確率 p_2 が等しいとする．すなわち，$p_1=p_2=p$ とすると，

$$P_{xy}(t)=Q_{yx}(t) \tag{2.17}$$

であるから，$P_{00}(t)$ に関する微分方程式は，

$$\frac{dP_{00}(t)}{dt}+P_{00}(t)=\alpha_n P^n{}_{00}(t) \tag{2.18}$$

で与えられる．

まず，細菌の分裂コ数 N が2分裂である場合について消滅確率ならびにその漸近的性質について述べよう．

3. 消滅確率 (1)

細菌の分裂コ数が2分裂であるとすると $\alpha_0=P_r\{N=0\}$, $\alpha_2=\{P_r N=2\}$ について

$$\alpha_0+\alpha_2=1 \tag{3.1}$$

であり，(2.15)，(2.16) 式は $x>0$ なるとき，

$$\frac{dP_{x0}(t)}{dt}+P_{x0}(t)=\alpha_2\sum_{k=0}^{x}(qP_{k0}(t)+pQ_{k0}(t))(qP_{x-k,0}(t)+pQ_{x-k,0}(t)), \tag{3.2}$$

$$\frac{dQ_{x0}(t)}{dt}+Q_{x0}(t)=\alpha_2\sum_{k=0}^{x}(qQ_{k0}(t)+pP_{k0}(t))(qQ_{x-k,0}(t)+pP_{x-k,0}(t)) \tag{3.3}$$

となる．

ところで，任意の $x(>0)$ に対する上式の解 $P_{x0}(t)$ は $P_{00}(t)$ が求められれば iteration によって容易に導かれる．さて，$P_{00}(t)$ に関する微分方程式は，

$$\frac{dP_{00}(t)}{dt}+P_{00}(t)=\alpha_0+\alpha_2 P_{00}{}^2(t) \tag{3.4}$$

で与えられ，この微分方程式を初期条件 $P_{00}(0)=0$ の下で解くために，平均分裂コ数 $\bar{N}=\Sigma n\alpha_n$ が $\bar{N}\leq 1$ なる場合と $\bar{N}>1$ なる場合について考えてみよう．

a) $\bar{N}\leq 1$ (すなわち，$\alpha_2\leq\frac{1}{2}$)

まず，$\alpha_2<\frac{1}{2}$ ならば (3.4) 式の解 $P_{00}(t)$ は

$$P_{00}(t)=\frac{\frac{\alpha_0}{\alpha_2}(e^{(\alpha_0-\alpha_2)t}-1)}{\frac{\alpha_0}{\alpha_2}e^{(\alpha_0-\alpha_2)t}-1} \tag{3.5}$$

で与えられる．

また，$\alpha_2=\frac{1}{2}$ ならば

$$P_{00}(t)=\frac{t}{t+2} \tag{3.6}$$

従って，平均分裂コ数 $\bar{N}\leq 1$ ならば，(3.5)，(3.6) 式から消滅確率 $P_{00}(t)$ の漸近的性質として $\lim_{t\to\infty}P_{00}(t)=1$ が導かれる．つまり，t を十分大きくすると，確率1で消滅することになる．

b) $\bar{N}>1$ (すなわち，$\alpha_2>\frac{1}{2}$)

この場合には，(3.4) 式の解は

$$P_{00}(t)=\frac{\alpha_0}{\alpha_2}\,\frac{1-e^{-(\alpha_2-\alpha_0)t}}{1-\frac{\alpha_0}{\alpha_2}e^{-(\alpha_2-\alpha_0)t}} \tag{3.7}$$

であるから, $\lim_{t\to\infty} P_{00}(t)=\frac{a_0}{a_2}<1.$

4. 消滅確率 (2)

分裂コ数 N が平均 a のポアッソン分布に従っているとすると, (2.15), (2.16) 式から $x>0$ に関して

$$\frac{dP_{x0}(t)}{dt}+P_{x0}(t)=\sum_n \frac{a^n e^{-a}}{n!}\sum_{i_1+\cdots+i_n=x}\prod_{j=1}^{n}(qP_{i_j0}(t)+pQ_{i_j0}(t)), \qquad (4.1)$$

$$\frac{dQ_{x0}(t)}{dt}+Q_{x0}(t)=\sum_n \frac{a^n e^{-a}}{n!}\sum_{i_1+\cdots+i_n=x}\prod_{j=1}^{n}(qQ_{i_j0}(t)+pP_{i_j0}(t)). \qquad (4.2)$$

同じように, $x=0$ なるときは,

$$\frac{dP_{00}(t)}{dt}+P_{00}(t)=e^{-a(1-P_{00}(t))} \qquad (4.3)$$

となる. 前節と同じように, 正常細胞数 $X(t)=0$, 変異体数 $Y(t)=0$ な確率 $P_{00}(t)$ が求まれば, (4.1), (4.2) 式の解は iteration によって求めることができる. 従って, 微分方程式 (4.3) の解を求めよう.

ところで, 超越方程式

$$f(w)=e^{-a(1-w)}-w=0 \qquad (4.4)$$

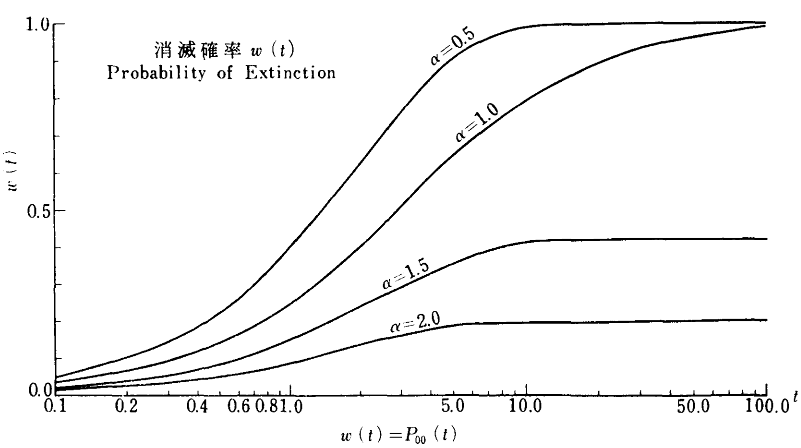
において, w が $0\le w\le 1$ なる範囲の根 w_0 を考えてみよう. もし, $a\le 1$ ならば (4.4) 式の根は $w_0=1$ であり, また, $a>1$ ならば $w_0<1$ である. しかも, $w<w_0$ なる範囲の w について $f(w)>0$ であるから, (4.3) 式から $w(t)=P_{00}(t)$ について解

$$\int_0^w \frac{dw}{e^{-a(1-w)}-w}=t \qquad (4.5)$$

が導かれる. 従って, 漸近的性質 $\lim_{t\to\infty} P_{00}(t)=w_0$ が得られる. そこで, 平均分裂コ数 a のいろいろな値に対する漸近的消滅確率 w_0 の数値計算の結果は次表の如くである.

表

a	0.5	1.0	1.5	2	3	4
w_0	1.0	1.0	0.414	0.202	0.058	0.018



図

また，平均分裂コ数 $\alpha=0.5$, 1.0, 1.5, 2.0 に対する消滅確率 $w(t)$ は図に示されている．

5. 結　論

文献 4) で述べたように，前向きの突然変異の確率モデルについては，既に，D. G. Kendall, P. Armitage 等によって完成されている．がしかし，逆向き突然変異も考え合せた2次元の確率モデルについては全く手がつけられていない．この点に着目して，マルコフ分枝過程理論による double mutation のモデルを設定し，正常細胞数 $X(t)$，変異体数 $Y(t)$ についての消滅確率 $P_{x0}(t)=P_r\{X(t)=x,\ Y(t)=0/X(0)=1, Y(0)=0\}$ に関する微分方程式を導いた．また，細胞の分裂コ数 N が2分裂の場合，ならびに，ポアッソン分布に従っている場合について消滅確率 $P_{00}(t)$ の数値解，漸近的性質を与えた．

数値計算に際して労を煩わした阿部教授に謝意を表する．
この研究は，文部省科学研究費による研究の1部である．

専修大学

引用文献

1) P. Armitage: The statistical Theory of Bacterial Populations Subject to Mutations. J. Roy. Statist. Soc, Ser. B, Vol. 14, p. 1～40, 1952
2) D.G. Kendall: Les Processus stochastiques decroissance en biology, Am. Inst, H. Poincare Vol,13, p. 43～108, 1952
3) D.G. Lea and C.A. Coulson: The Distribution of the Number of Mutants in Bacterial Populations, J. Genetics Vol. 49 p. 264～285, 1949.
4) 崎野 : mutation の確率モデル，統計数理研究所彙報，16巻1号，1968