

葉山高等研究センター研究プロジェクト研究成果報告書

研究プロジェクト：人間生命科学

研究課題：遺伝子重複によるゲノム進化

研究課題代表者：印南秀樹

研究計画

葉山高等研究センター研究プロジェクト研究課題提案書

研究課題名	遺伝子重複によるゲノム進化 (新規)
応募研究プロジェクト (該当するプロジェクト一つに○を付けてください)	① 人間生命科学 ② 物理を基盤とする生命科学 ③ 人間と科学
研究課題提案者氏名	印南 秀樹
研究課題提案者 所属機関、職名	葉山高等研究センター助教授
連絡先	電話： ファックス： E-mail: innan_hideki@soken.ac.jp
研究課題要旨 【新規のみ】	生命体が進化的タイムスケールで環境に応答してきた背景には、新規遺伝子、それに伴う新規表現型の獲得があった。遺伝子重複は新規遺伝子の源であると考えられている。従って重複遺伝子の進化メカニズムを理解することは、ゲノム進化および表現型進化の理解につながる。本プロジェクトは、この遺伝子重複による生物進化にフォーカスを置く。理論及びゲノムデータ解析の二通りのアプローチで、遺伝子重複によるゲノム進化のメカニズムを解明することを目的とする。現在、超多量のゲノムデータが公開されており、これらを最大限に利用する。理論的解析とデータ解析の二つを同時進行させることにより、常にデータと密接した現実的なモデルの基で理論構築を行う。その理論的結果をすぐにデータ解析に応用することにより、質の高い研究成果を得る。このように、本プロジェクトはゲノム進化のメカニズムに関する理解を急速に促進し、さらには、広い意味での生命体の進化をゲノム進化の視点から考える。
提案内容に関するキーワード【新規のみ】	遺伝子重複、ゲノム進化、集団遺伝、分子進化、適応進化
想定される研究規模 【新規のみ】	研究期間 4 年 (平成22年度以降にまたがる期間は設定できません) 総研究費 約 7 百万円
平成18年度配分希望額	希望額 2500 千円 (おおまかな経費積算を添付して下さい。)
平成18年度研究計画	重複遺伝子に関する集団遺伝及び分子進化の基礎理論構築を行う。拡散方程式や coalescent の理論を用いて、重複遺伝子における塩基レベルでの変異の維持機構を解明することを目的とする。同時に、まず比較的シンプルなモデル種である酵母やショウジョウバエなどのゲノムの解析を行う。これらの種では、近縁種のゲノムとの比較解析が可能であり、遺伝子重複に関する解析に適している。この解析により、遺伝子重複によるゲノム進化の一般的なパターンの理解をめざし、それに基づいた更なる理論の発展へとつなげる。

○研究課題構想

①具体的な背景

生物の進化は、その遺伝物質であるゲノムの進化である。ゲノムは、その生物を構成するのに必要な遺伝子を持つ。それぞれの遺伝子が突然変異によって少しずつ進化している一方、遺伝子そのものが、増えたり減ったりするような劇的な変化もしばしば起こる。生命体が進化的タイムスケールで環境に応答してきた背景には、新規遺伝子、それに伴う新規表現型の獲得があった。遺伝子重複は新規遺伝子の源であると考えられている。従って重複遺伝子の進化メカニズムを理解することは、ゲノム進化および表現型進化の理解に大きく貢献する。本プロジェクトでは、この遺伝子重複による生物進化にフォーカスを置く。

一般的に遺伝子重複は、塩基レベルの突然変異よりも表現型に対する効果は大きく、従って自然選択の影響を受けやすい。遺伝子重複による適応進化の例としては、ヒトの赤緑色覚遺伝子があげられる。ヒト近縁種では、赤と緑を認識するタンパクを重複した別々の遺伝子で作り出しているが、新世界ザルではこの遺伝子重複が起こっていないため、赤緑の認識が困難である。この事実は、遺伝子重複によって2色色覚システムから、より高等な3色色覚システムへ適応進化したことを示唆する。このような、重複した遺伝子が新規機能を獲得するタイプの適応進化の例は多く知られている。一方で、遺伝子重複は進化的に負の影響も生み出した。すなわち、重複遺伝子が遺伝病の原因になるケースは多い。ヒトの赤緑色覚遺伝子も例外ではなく、この重複遺伝子における突然変異が色盲色弱の原因になる。このように、遺伝子重複とそれに働く正と負の自然選択は、ゲノム進化の大きな原動力の一つとなっている。そして、自然選択のモード（方向性と強さ）は、時とともに変化するものである。例えば、我々の祖先がアフリカから全世界に移住した際、新しい土地と気候、それに伴う食べ物などの変化などに遺伝的に対応してきた。すなわち、ここ数万年という進化的には非常に短い時間に、劇的な環境変化を経験し、それに合わせて、種レベルでゲノム構成を適応させて来たということである。この過程における重複遺伝子のゲノム進化に対する貢献を理解することは、我々ヒトの歴史を広い意味で理解することにつながる。

Genomic Eraと呼ばれるここ数年、超多量のゲノムデータが蓄積されつつあり、これらのデータから遺伝子重複のゲノム進化に対する貢献度の高さが注目されつつある。にもかかわらず、遺伝子重複によるゲノム進化の研究は未だに限られている。遺伝子重複によってつくられた遺伝子がゲノム中のどこにどのくらい存在するか？といったラフなサーベイは行われているものの、それらの進化的意義を追求するような研究はまだ始まったばかりでしかない。本プロジェクトは、このような現状を打破するものである。

②研究課題の先導性及び類似研究との比較

ゲノムレベルでの遺伝子重複の進化的研究は、その重要性に反して、最近活発になり始めたばかりである。莫大な量のゲノムデータが蓄積されつつある今日、多くの研究者が遺伝子重複に改めて興味を持ちだしたのは必然である。しかしながら、現時点における遺伝子重複によるゲノム進化の研究は、質量ともに限られている。もちろんこれは新しい分野であるからである。しかし、解析するデータの量は今や十分にある。決定的な問題点は、解析の基となる理論があまりに未熟であることである。例えば、重複遺伝子は『協調進化』とあって、お互いに遺伝情報をやり取りしながら共進化することが、30年以上前から知られている。しかし、この現象を考慮に入れたゲノム解析は皆無に等しいと言っていい。現在テキサス大ヒューストン校にある本課題提案者のラボでは、この問題にいち早く取り組み、協調進化のゲノムレベルでの重要性を示すこと

に他に先駆けて成功した (Science, PNAS, Geneticsなどの一流科学雑誌に掲載)。本プロジェクトは、これらの研究の延長上に位置する。したがって、本研究によって得られる知見は全く新しく、世界を先導する立場にある。

本プロジェクトのもう一つの特徴は、重複遺伝子の進化を集団遺伝学の面から捉えるところにある。重複遺伝子における塩基多型の変異のパターンに関する理論の構築を行う。現在の集団遺伝学において、単一遺伝子座に関する理論はほぼ完成に近い位置にあると言ってよい。しかしながら、重複遺伝子となると、モデルが著しく複雑になるために、非常に未熟な状態にある。本課題提案者は、2 遺伝子座モデルにおいてすでに基礎理論を確立しており、本プロジェクトでは、この基礎理論をより複雑なケースへ発展させる。塩基レベルの多型を扱う近代集団遺伝学において、理論的に重複遺伝子を扱うことも、全く新しいことである。ゲノム中の多くの部分が重複遺伝子に占められていることを考えると、重複遺伝子に関する理論構築の重要性は実用的にも非常に高い。

③研究課題内容とその進め方

本プロジェクトは、理論およびゲノムデータ解析の二通りのアプローチで、遺伝子重複によるゲノム進化のメカニズムを解明することを目的とする。これは比較的新しい分野であるため、hypothesis generating 的なスタイルで研究を行う。そのために、常に二つのアプローチを同時進行させる。すなわち、常に新しいデータに細心の注意を払いながら、それにあつたより現実的なモデルを使い理論的解析を行う。具体的には、以下のような順序でプロジェクトを遂行していく。

(1) 基礎集団遺伝理論の構築とゲノムデータへの適用

まず、比較的シンプルな仮定 (例えば、広い意味での中立進化) のもとで、重複遺伝子の固定過程の集団遺伝学的解析、重複後の遺伝子変換などによる協調進化のモデリングなどを行う。そして、ここで構築した理論を、実際のゲノムデータに適用することにより、より深いゲノム進化のメカニズムに関する理解を得る。特に最近、近縁種のゲノムを比較することが可能になり、比較ゲノム解析は無数の可能性を秘めている。ゲノム全体の平均的な重複遺伝子の進化のパターンを理論的に解釈することを、データ解析の最初の目的とする。データ解析の対象は、ヒトだけに限らず、ハエ、植物、酵母などを幅広く扱う。特に、植物や酵母はゲノム重複を経験しており、重複遺伝子の研究に非常に適している。

(2) 発展的な理論構築とゲノムデータ解析

上のステップで平均的な進化のパターンを理解する一方、ゲノム中にはその平均的なパターンには合わないケースが多く存在する。このステップでは、そのような特殊なケースをフォーカスすることにより、遺伝子重複によるゲノム進化のより画一的な理解を目指す。ヒトの赤緑色覚遺伝子が一つの例である。この重複遺伝子はヒトの3色色覚システムの確立に貢献した一方、色盲色弱などの遺伝病を生む原因にもなっている。遺伝病は、環境の変化などに応答した自然選択に密接に関係してうまれることが多い。従って、劇的な環境変化を経験したヒトゲノムには、赤緑色覚遺伝子に代表されるような、遺伝病の原因となる重複遺伝子が多数存在するはずである。データ解析としては、このような特殊な重複遺伝子をゲノム中から探し出すことを行う。そして、そこにおける複雑な進化のプロセスを説明することが出来るモデルを構築し、理論及びコンピューターシミュレーションを用いて解析する。平均的なパターンでは説明できないケースをひとつひとつ理解していくことで、より一般的にゲノム進化を考える。

このような流れで本プロジェクトを遂行して行くにあたって、問題点と考えられるのはデータベースの質である。ゲノム配列データは、量的には問題ないものの、質に関してはまだまだ改

良の余地がある。しかし、データベースが急速にレベルアップしている現実を考えると、この問題も時間が解決してくれるかもしれない。その一方で、公開されているデータを100%信用せず、必要ならば実験的に確認するというスタイルで研究を遂行する。

④本学の研究拠点の形成と博士課程教育への寄与

ゲノム進化という Genomic Era において非常にcompetitiveな分野の研究を、葉山高等研究センターで始めることに意義がある。遺伝子重複はあらゆる生物のゲノム進化に大きく貢献してきたのであるが、本プロジェクトでは、その中でもヒトゲノムの進化に比較的大きなウエイトを置く。特に集団遺伝学的興味は、ここ数万年という比較的新しい過去の進化のプロセスに集中する。これは、ヒトがヒトとして独自の進化を始め、現在あるような発展をもたらした時期である。その一方、この常識を逸脱してしまったような超進化を経験した我々は、あまりに大きな力を持ち、地球破壊などの決定的ミステイクも犯してしまった。このようなヒト進化の負の副産物の問題をゲノム進化という視点から考える本研究は、葉山高等研究センターの人間生命科学プロジェクトとゴールを共有するものである。

本プロジェクトは、研究者としての人材育成にも適している。理論的研究とゲノムデータ解析を同時に遂行する性質上、参加する研究者それぞれが幅広い知識と高い技術を持つ必要がある。このプロジェクトに大学院生やポスドクが参加することにより、研究者としてのレベルを大幅に上げることが出来る。進化プロセスは非常に複雑であり、その画一的な理解のためには様々な方法論と知識を高度に融合させることが必要であるが、そのような研究は日本国内には葉山高等研究センターにおいて他になく、本学の学生は先端の研究に接することができる。

高い集団遺伝学の理解を必要とする本プロジェクトは、ハイレベルな理論集団遺伝学の教育を学生に提供する。葉山高等研究センターにおいて、他の教授陣とともに多くの才能ある若い学生を教育することによって、この学問の中心をもう一度日本へ持ってくることを最終ゴールとする。これは、本研究課題提案者の夢であり、研究の場を葉山高等研究センターに移す決心をした最大の理由である。

⑤期待される研究成果とそのインパクト

まず第一に、本プロジェクトの成果はゲノム進化のメカニズムに関する理解を急速に促進する。非常に高い注目度にもかかわらず、遺伝子重複によるゲノム進化の研究は、質量ともに未だに限られている。本プロジェクトは、このような現状を打破するものである。高度な理論構築とともに多量のデータ解析を同時進行で行うことにより、質の高い研究成果を提供する。

研究成果の応用面の一つとしては、集団遺伝の理論的貢献がある。理論集団遺伝学は、この Genomic Era において、大きな役割を占めている。例えば、日本も多額の国家予算をつぎ込み参加する International HapMap Project は、ヒトゲノム上のほとんどの塩基多型を解析することにより、遺伝病の原因となる遺伝子などの同定を目的とする。この解析の大部分は集団遺伝学の理論による。このアプローチは単一遺伝子座では問題ないかもしれない。ところが、ヒトゲノム上の相当な部分は、重複を経験しているといわれている。本プロジェクトで構築する理論は、このような解析にも直接大きく貢献する。

○研究課題実施体制

①想定される研究課題チームの構成

○チーム代表者

印南秀樹 葉山高等研究センター・助教授 (集団遺伝、分子進化)

○チーム編成

印南秀樹 葉山高等研究センター・助教授 (集団遺伝、分子進化)
手島康介 葉山高等研究センター・上級研究員 (集団遺伝、分子進化)
杉野隆一 葉山高等研究センター・大学院生 (集団遺伝、分子進化)
安井康夫 京都大学農学部・助手 (植物分子進化、集団遺伝)

②想定される研究分担体制

印南秀樹 40%
手島康介 30%
杉野隆一 25%
安井康夫 5%

③研究チームの設置場所

葉山高等研究センター

○研究助成の有無

なし。

○その他特に記載しておきたい事項

上級研究員に関して

上級研究員は、基本的には本プロジェクト全般に参加する。すなわち、集団遺伝学及び分子進化の理論的解析、そしてゲノムデータ解析である。従って、集団遺伝と分子進化の理論の深い理解があり、主にC言語などを用いた高度なコンピューターシミュレーションと、Perlを用いた大量データ解析の経験が必要とする。さらに、海外ポスドク経験があり、論文作成までのプロセスにおいても貢献できる人材が望ましい。有力な候補として、現在シカゴ大PostDocの手島康介博士(理学博士、2002年、東京大学)を考えている。手島博士はすでに本課題提案者との共同研究によって、重複遺伝子の塩基配列の進化に関する理論的研究を始めており(Teshima & Innan 2004 Genetics 166: 1553-1560)、このプロジェクトに即戦力として貢献することが出来る。

平成18年度経費積算

コンピューター	1500	千円
ソフトウェア	300	千円
学会発表などの旅費（海外含む）	500	千円
その他消耗品	200	千円

研究成果

葉山高等研究センター研究プロジェクト研究成果概要

研究プロジェクト	人間生命科学
研究課題名称	遺伝子重複によるゲノム進化
研究課題代表者氏名	印南秀樹

1. 研究目的

生物の進化はその遺伝物質であるゲノムの進化である。ゲノムはその生物を構成するのに必要な遺伝子を持つ。生命体が進化的タイムスケールで環境に応答してきた背景には、新規遺伝子とそれに伴う新規表現型の獲得があった。すなわちゲノムにはそれぞれの遺伝子が突然変異によって少しずつ進化している一方、遺伝子そのものが増えたり減ったりするような劇的な変化もしばしば起こってきたのである。とくに遺伝子重複は新規遺伝子の源であると考えられている。従って重複遺伝子の進化メカニズムを理解することは、ゲノム進化および表現型進化の理解に大きく貢献する。本プロジェクトでは、この遺伝子重複による生物進化にフォーカスを置いた。

Genomic Eraと呼ばれる昨今、超多量のゲノムデータが蓄積されつつあり、ゲノム中の多くの部分が重複遺伝子によって占められていることが知られるようになった。これらのデータから、遺伝子重複がゲノム進化にどれだけ貢献してきたかに注目が集まっている。注目されているにも関わらず、遺伝子重複によるゲノム進化の研究は、未だに限定的である。遺伝子重複によってつくられた遺伝子がゲノム中のどこにどのくらい存在するか？といったラフなサーベイは行われているものの、それらの進化的意義を追求するような研究はまだ始まったばかりでしかない。その最大の理由は解析の基となる理論的研究があまりに未熟であるからである。本プロジェクトは、このような現状を打破しようと試みるものである。

重複遺伝子には『協調進化』とってお互いに遺伝情報をやり取りしながら共進化するメカニズムが働くことが、30年以上前から知られている。しかし、データを解析するために必要な基礎的な理論研究はあまりに未熟であった。我々はこの問題にいち早く取り組み、協調進化がゲノムレベルで重要な役割を果たしていることを他に先駆けて示した。本プロジェクトでは、重複遺伝子に関するさらなる基礎理論構築を行う。集団遺伝学的及び分子進化学的に研究をすすめ、重複遺伝子における塩基レベルでの変異の維持機構を解明することを目的とする。

基礎理論研究とあわせてゲノムデータ解析も行う。これによってゲノムが重複遺伝子によって進化していくメカニズムを多面的に解明し、更なる理論の発展へとつなげることが期待できる。

2. 研究方法

本プロジェクトは、基礎集団遺伝理論およびゲノムデータ解析の二通りのアプローチで、遺伝子重複によるゲノム進化のメカニズムの解明を行った。

(1) 理論的研究

重複遺伝子間ではお互いに遺伝子情報をやり取りして共進化をおこす。したがって重複遺伝子の進化を考える際には、重複遺伝子特有の進化メカニズムを考慮しなければならない。すなわち重複遺伝子が新たな機能を獲得するためには、その機能を持つことがどれだけ進化に有利かということだけでなく、協調進化のメカニズムそのものにも大きく依存する。

本プロジェクトでは、重複遺伝子に働く自然選択、遺伝子変換の影響、重複遺伝子に生まれた有利な突然変異の挙動、重複遺伝子に生じた新規機能遺伝子の運命、新規機能遺伝子が集団中に広まる過程とそのときに観察される遺伝的変異パターンとの関係などについて数理的、あるいは

はシミュレーションを用いて研究を行った。それぞれの研究ごとに適切にモデル構築をおこない期待される遺伝的変異の性質を明らかにするとともに実際のデータと照らし合わせ、重複遺伝子の進化メカニズムについての理論的理解を深めた。

(2) ゲノムデータ解析

理論的研究を遂行するうちに、新規機能を獲得した重複遺伝子間には非常に特徴的な遺伝的変異パターンが安定的に観察されることが明らかとなった。すなわちこの特徴的な遺伝的変異パターンは新規機能獲得非常にいいシグナルとして使える。そこでこの変異パターンを指標としてゲノム全体を探索し、実際に機能分化を起こしている重複遺伝子の抽出を行った。この研究を通して、ゲノム進化のメカニズムの解明を試みた。データ解析の対象は、ヒト、ハエ、植物、酵母など幅広く扱った。これらのモデル生物は非常に信頼できるレベルのゲノム情報が得られている。特に、植物や酵母はゲノム重複を経験しているため重複遺伝子の研究に非常に適している。

3. 研究成果

数学理論およびコンピューターシミュレーションを組み合わせ研究をすすめ、多様化選択が働いている重複遺伝子に蓄積される変異量、重複遺伝子上に生じた、正の自然選択が働いている突然変異の固定確率、機能分化した重複遺伝子間に観察される遺伝的変異のパターンなどを明らかにした。これらの研究によって重複遺伝子に働く共調進化の効果は非常に大きく、この効果を見無視してはゲノム進化の正確な理解はあり得ないことを示した。ゲノム中の多くの部分が重複遺伝子に占められていることを考えると、これらの理論研究の重要性は実用的にも非常に高い。

理論研究の成果をもとに様々な種のゲノムデータの解析を行い、機能分化を起こした重複遺伝子の探索を行った。特にショウジョウバエや酵母においては、実際に機能分化を起こしている重複遺伝子を発見し、論文に発表した。また、硬骨魚のオプシン遺伝子の数と種類の種間比較を行い、硬骨魚ではオプシン遺伝子の遺伝子重複と機能分化を繰り返し、色覚を発達させてきたということを明らかにした。これらのデータ解析の結果は、本プロジェクトで研究した重複遺伝子によるゲノム進化プロセスが、ある種に特異的な現象ではなく、普遍的な進化プロセスであるあることを意味している。

我々のプロジェクトは、理論とゲノムデータ解析を同時進行させる形で進行してきた。得られた理論的フレームワークのもと、植物から動物に至るまで複数のモデル生物のゲノムを用いて、あらゆる角度からその重要性を立証した。これらの結果は、ゲノム進化に対して遺伝子重複と共調進化が非常に重要な働きを果たしてきたことを改めて示すものである。さらに我々は本研究で用いたシミュレーションプログラムの一部をソフトウェアパッケージとして発表して、一般の研究者がシミュレーション研究を行いやすいよう、環境整備に貢献した。また、マイクロ RNA 遺伝子の重複など、より発展的な研究にもつながった。

最後に本プロジェクトの成果をまとめ、Nature Reviews Genetics 誌に発表した。

4. 考察

生命体が進化の過程で環境に応答してきた背景には、新規遺伝子、それに伴う新規表現型の獲得があった。本プロジェクトでは、そこに大きく関わってきたと考えられている重複遺伝子の進化プロセスについて研究を行い、重複遺伝子の進化を集団遺伝学的に捉えることに成功した。さらに理論的結果をもとに複数の生物のゲノムデータから実際に遺伝子重複を通して機能分化した例を検出することに成功した。このことは本プロジェクトで見いだされた知見は、生物のゲノム進化のメカニズムとして普遍性を持つものであり、さらに広い生物種に対しても応用可能であることを示している。

現在は、ヒトゲノムデータの探索を引き続き行っており、興味深い結果が得られることが期待される。特にヒトに関しては、遺伝子重複と遺伝疾患との関係が明らかにされている例が多く、遺伝子重複がゲノム進化と遺伝疾患という対極に位置する現象をつなぐ新たな知見を得られるのではないかと考えている。また、今後さらに多くの種においてゲノムが解読され、今よりも高い精度で、種内および種間比較が行われるであろう。そのときのデータ解析において、我々の研究は解析の中心的役割を果たすものと考えている。

5. 業績リスト

本研究をもとに発表された論文等を添付した。

添付資料

文献リスト

- 1) Teshima K.M. and H. Innan, 2004. The effect of gene conversion on the divergence between duplicated genes. *Genetics* 166: 1553-1560
- 2) Than, C., D. Ruths, H. Innan, and L. Nakhleh, 2007. Confounding factors in HGT detection: statistical error, coalescent effects, and multiple solutions. *J. Comp. Biol.* 14: 517-535
- 3) Gao, L.-Z., and H. Innan, 2008. Non-independent domestication of the two rice subspecies, *Oryza sativa* subsp. *indica* and subsp. *japonica*, demonstrated by multilocus microsatellites. *Genetics* 179: 965-976
- 4) Innan, H., and Y. Kim, 2008. Detecting Local Adaptation Using the Joint Sampling of Polymorphism Data in the Parental and Derived Populations. *Genetics* 179: 1713-1720
- 5) Mano, S., and H. Innan, 2008. The evolutionary rate of duplicated genes under concerted evolution. *Genetics* 180: 493-505.
- 6) Osada, N., and H. Innan, 2008. Duplication and gene conversion in the *Drosophila melanogaster* and *D. simulans* genomes. *PLoS Genetics* 4: e1000305.
- 7) Takuno, S., T. Nishio, Y. Satta and H. Innan, 2008. Preservation of a pseudogene by gene conversion and diversifying selection. *Genetics* 180: 493-505.
- 8) Takahasi, K.R., and H. Innan, 2008. The direction of linkage disequilibrium: a new measure based on ancestral-derived status of segregating alleles. *Genetics* 179: 1705-1712
- 9) Takahasi, K.R., and H. Innan, 2008. Inferring the process of human-chimpanzee speciation. *Encyclopedia of Life Sciences*
- 10) Takuno, S., and H. Innan, 2008. Evolution of complexity in miRNA-mediated gene regulation systems. *Trends Genet.* 24: 57-59.
- 11) Takuno, S., T. Nishio, Y. Satta and H. Innan, 2008. Preservation of a pseudogene by gene conversion and diversifying selection. *Genetics* 180: 493-505.
- 12) Teshima, K.M., and H. Innan, 2008. Neofunctionalization of duplicated

- genes under the pressure of gene conversion. *Genetics* 178: 1385-1398.
- 13) Tan, C., R. Sugino, H. Innan and L. Nakhleh, 2008. Efficient inference of bacterial strain trees from genome-wide multi-locus data. *Bioinformatics* 24: i123-i131
 - 14) Gojobori, J., and H. Innan, 2009. Potential of fish opsin gene duplications to evolve new adaptive functions. *Trends Genet.* 25: 198-202
 - 15) Innan, H., 2009. Population genetic models of duplicated genes. *Genetica* 137:19-37
 - 16) Takahashi, Y., K.M. Teshima, S. Yokoi, H. Innan and K. Shimamoto, 2009. Variations in Hd1 proteins, *Hd3a* promoters, and *Ehd1* expression levels contribute to diversity of flowering time in cultivated rice. *PNAS* 106: 4555-4560
 - 17) Takuno, S. and H. Innan, 2009. Selection to maintain paralogous amino acid differences under the pressure of gene conversion in the heat-shock protein genes in yeast. *Mol. Biol. Evol.* 26: 2655-2659
 - 18) Teshima K.M., H. Innan, 2009. mbs: modifying Hudson's ms software to generate samples of DNA sequences with a biallelic site under selection. *BMC Bioinformatics* 10: 166
 - 19) Innan, H., and F. Kondrashov, 2010. The evolution of gene duplications: classifying and distinguishing between models. *Nat. Rev. Genet.* 11: 97-108
 - 20) Kijima, T.E., and H. Innan, 2010. On the estimation of the insertion time of LTR retrotransposable elements. *Mol. Biol. Evol.* (in press).
 - 21) Mansai, S.P., and H. Innan, 2010. The power of the methods for detecting interlocus gene conversion. *Genetics* 184: 517-527.