

集団遺伝学における環境変動とヒッチハイク効果

飯塚 勝 (九州歯科大学・数学教室)

竹生 政資 (佐賀医科大学・一般教育)

§ 1. はじめに

分子生物学的手法の発達により、生物進化のいろいろな側面を遺伝情報分子の進化として定量的に解析できるようになり、それらのデータをもとに分子進化の機構を数理的に研究できるようになってきた。たとえば、ショウジョウバエ (*Drosophila*) における種内 DNA 多型に関する最近の分子集団遺伝学的研究により、組み換えが制限されている領域では DNA 変異の減少が見出される例が報告されている ([1], [2], [3])。

この現象は次のように理解することができる。少数の自然淘汰の働く DNA 塩基座位が存在するとする。自然淘汰により、これらの塩基座位の種内における遺伝的多様性は、自然淘汰に対して中立 (neutral) な DNA 塩基座位と比較して、低く抑えられているとする。このような自然淘汰が働く DNA 塩基座位の近傍で組み換えが抑制されているとすると、この領域での中立な DNA 塩基座位における遺伝的多様性も低く抑えられることが期待される。この効果はヒッチハイク効果 (genetic hitchhiking effect) と呼ばれる ([4])。

ヒッチハイク効果の数理的研究としては、具体的な自然淘汰様式を与えたとき、近傍の中立な DNA 塩基座位での遺伝的多様性の減少を定量的に解析し、データとの対応から、働いている自然淘汰の様式を明かにすることが考えられる。実際、決定論的一方向自然淘汰 ([4], [5], [6], [7], [8]) や超優性淘汰 ([9], [10], [11]) が働いている場合のヒッチハイク効果に関しては、すでに多くの研究が行われている。

一方、分子進化に働く自然淘汰の様式の 1 つとして確率的自然淘汰がある。この自然淘汰様式は環境のランダムな変動に対応したものである。環境の変動は各時点ごとに独立ではなく、一般に相関を持つと考えられる。たとえば、一旦、温暖な気候が到来すると暫くの間この気候が続くことが多い。この時間的相関を取り入れた自然淘汰様式を持続型確率的自然淘汰 (autocorrelated stochastic selection) という ([12], [13])。持続型確率的自然淘汰モデルは数学的構造が複雑なため、得られる解析の結果は限定されている。ここでは、この自然淘汰様式の下でのヒッチハイク効果に関して漸近解析とコンピュータ・シミュレーションを併用して得られた結果を報告する。

§ 2. モデル

半数体生物の集団を考え、その個体数 N は時間とともに不変であるとする。2つの遺伝子座 A , B に着目し、第1の遺伝子座には2つの対立遺伝子 A_1 , A_2 が存在し、第2の遺伝子座にも2つの対立遺伝子 B_1 , B_2 が存在し得るとする。すなわち、各個体は A_1B_1 , A_1B_2 , A_2B_1 , A_2B_2 のいずれかにより識別される (図1)。時間は離散的で

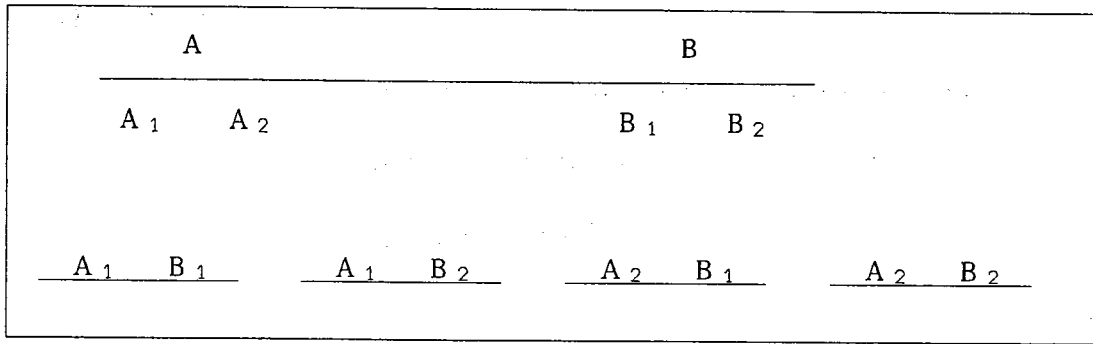


図1 2遺伝子座2対立遺伝子モデル

あるとし、第n世代における $A_i B_j$ の個数を $N_{ij}^{(n)}$ とすると

$$(1) \quad 0 \leq N_{ij}^{(n)} \leq N$$

$$(2) \quad \sum_{i,j=1}^2 N_{ij}^{(n)} = N$$

が成り立つ ($i, j = 1, 2; n = 0, 1, 2, \dots$)。第n世代における $A_i B_j$ の相対頻度を $X_{ij}^{(n)}$ とおくと

$$(3) \quad X_{ij}^{(n)} = \frac{N_{ij}^{(n)}}{N}$$

$$(4) \quad \sum_{i,j=1}^2 X_{ij}^{(n)} = 1$$

である。このとき

$$(5) \quad \mathbf{X}^{(n)} = (X_{11}^{(n)}, X_{12}^{(n)}, X_{21}^{(n)})$$

は第n世代における集団の遺伝的構成を与える。以下、 $\mathbf{X}^{(n)}$ の時間変化をその要因ごとに定式化する。

まず、自然淘汰 (selection) による変化を考える。第1の遺伝子座の A_1 と A_2 は自然淘汰に関して中立であるとする ([14], [15])。一方、第2の遺伝子座の B_1 と B_2 には次の持続型確率的自然淘汰が働くとする ([16])。 B_k の第n世代における適応度 (生存率) を $W_k^{(n)}$ とし、第n世代における B_1 の B_2 に対する相対適応度を

$$(6) \quad w^{(n)} = \frac{W_1^{(n)}}{W_2^{(n)}}$$

とする ($k = 1, 2$)。相対適応度 $w^{(n)}$ を

$$(7) \quad w^{(n)} = \exp \{s^{(n)}\}$$

と表現するとき、 $s^{(n)}$, $n = 0, 1, 2, \dots$ は $\{-s, s\}$ 上のマルコフ連鎖で

$$(8) \quad P(s^{(n+1)} = s^{(n)}) = 1 - q$$

$$(9) \quad P(s^{(n+1)} = -s^{(n)}) = q$$

$$(10) \quad P(s^{(0)} = s) = P(s^{(0)} = -s) = \frac{1}{2}$$

が成り立つとする。ここで、 s は自然淘汰の強度 ($s \geq 0$)、 q は環境の変動確率 ($0 \leq q \leq 1$) を与え、 $q = 1$ は世代ごとの周期変動、 $q = 1/2$ は世代ごとに独立な確率的変動、 $0 < q < 1/2$ は持続型確率的変動、 $q = 0$ は一定環境に対応している。環境の平均持続時間 τ は

$$(11) \quad \tau = \sum_{k=0}^{\infty} (k+1) Q(k) = \frac{1}{q}$$

で与えられる。ここで、

$$(12) \quad Q(k) = P(\inf\{j: s^{(n+j)} \neq s^{(n)}\} = k | s^{(n)} \neq s^{(n-1)}) \\ = q(1-q)^k$$

は $(k+1)$ 世代後に再び環境変動が起こる確率である。 $s^{(n)}$ の平均と分散は、それぞれ 0 と s^2 となる。第 n 世代における $A_i B_j$ の適応度を $W_{ij}^{(n)}$ とし、 $A_i B_j$ の $A_2 B_2$ に対する相対適応度を $w_{ij}^{(n)}$ とすると、 A_1 と A_2 の中立性より

$$(13) \quad w_{ij}^{(n)} = \frac{W_{ij}^{(n)}}{W_{22}^{(n)}}$$

$$(14) \quad w_{11}^{(n)} = w_{21}^{(n)} = w^{(n)} = \exp\{s^{(n)}\}$$

$$(15) \quad w_{12}^{(n)} = w_{22}^{(n)} = 1$$

となり、自然淘汰が作用した後の $A_i B_j$ の相対頻度 $\xi_{ij}^{(n)}$ は

$$(16) \quad \xi_{ij}^{(n)} = \frac{W_{ij}^{(n)} N_{ij}^{(n)}}{\sum_{k,m=1}^2 W_{km}^{(n)} N_{km}^{(n)}} = \frac{W_{ij}^{(n)} X_{ij}^{(n)}}{\sum_{k,m=1}^2 W_{km}^{(n)} X_{km}^{(n)}}$$

で与えられる。

次に、突然変異 (mutation) による変化を考える。第 1 と第 2 の遺伝子座における世代当りの突然変異率を、それぞれ u_A と u_B とすると (図 2)、 $A_i B_j$ から $A_k B_m$ へ

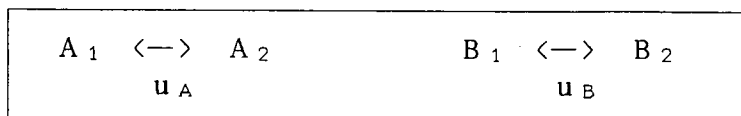


図 2 突然変異の様式

の突然変異率 u_{ij}^{km} は

$$(17) \quad u_{11}^{21} = u_{12}^{22} = u_{21}^{11} = u_{22}^{12} = u_A$$

$$(18) \quad u_{11}^{12} = u_{21}^{22} = u_{12}^{11} = u_{22}^{21} = u_B$$

$$(19) \quad u_{ij}^{km} = 0 \quad (\text{otherwise})$$

となり、自然淘汰と突然変異が作用した後の $A_i B_j$ の相対頻度 $\eta_{ij}^{(n)}$ は

$$(20) \quad \eta_{ij}^{(n)} = (1 - \sum_{k,m=1}^2 u_{ij}^{km}) \xi_{ij}^{(n)} + \sum_{k,m=1}^2 u_{km}^{ij} \xi_{km}^{(n)}$$

で与えられる。

次に、遺伝子の組み換え (recombination) が起こるとする (図3)。2つの遺伝子座間

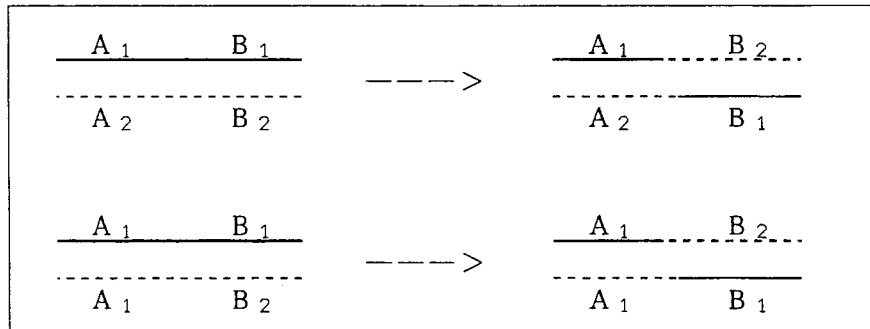


図3 遺伝子の組み換え

の世代当りの組み換え率を c ($0 \leq c \leq 1/2$) とすると、自然淘汰、突然変異と組み換えが起こった後の $A_i B_j$ の相対頻度 $\zeta_{ij}^{(n)}$ は

$$(21) \quad \zeta_{ij}^{(n)} = \eta_{ij}^{(n)} + (-1)^{i+j} c (\eta_{12}^{(n)} \eta_{21}^{(n)} - \eta_{11}^{(n)} \eta_{22}^{(n)})$$

で与えられる ($i, j = 1, 2$)。

最後に、個体数有限による確率的な変動である random sampling drift が起こるとする。これは、数学的には多項分布による復元抽出に対応し (図4)、このモデルは

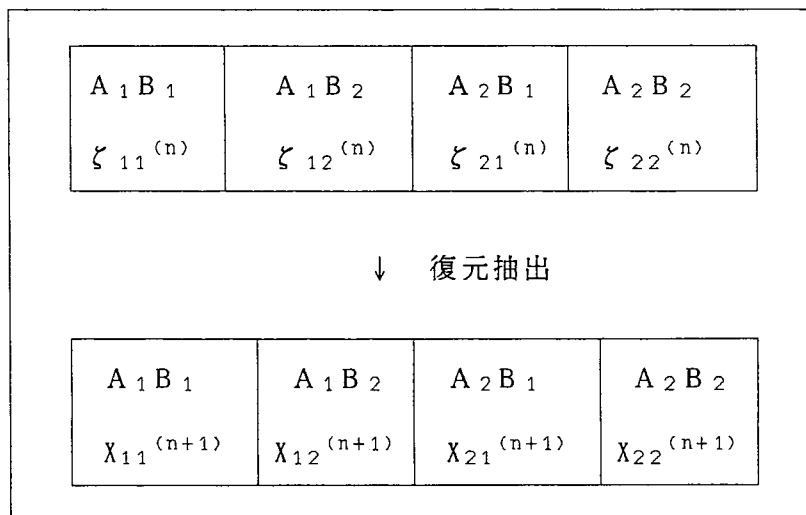


図4 random sampling drift

Wright-Fisher model と呼ばれる ([17])。その確率法則は、環境変動の確率過程 $s^{(n)}$ を固定すると

$$(22) \quad P(X_{11}^{(n+1)} = \frac{i}{N}, X_{12}^{(n+1)} = \frac{j}{N}, X_{21}^{(n+1)} = \frac{k}{N} | X_{11}^{(n)}, X_{12}^{(n)}, X_{21}^{(n)}) \\ = \frac{N!}{i!j!k!(N-i-j-k)!} (\zeta_{11}^{(n)})^i (\zeta_{12}^{(n)})^j (\zeta_{21}^{(n)})^k (\zeta_{22}^{(n)})^{N-i-j-k}$$

で与えられる。ここで、random sampling drift と 確率的自然淘汰は互いに独立であり、 $(X^{(n)}, s^{(n)})$ はマルコフ過程となるが、 $X^{(n)}$ 自身は $s^{(n)}$ が世代ごとに独立な場合を除き、マルコフ過程とはならない。

§ 3. 遺伝的多様性

第 n 世代における A_1 の相対頻度 $x^{(n)}$ 、 B_1 の相対頻度 $y^{(n)}$ は

$$(23) \quad x^{(n)} = X_{11}^{(n)} + X_{12}^{(n)}$$

$$(24) \quad y^{(n)} = X_{11}^{(n)} + X_{21}^{(n)}$$

で与えられる。

$$(25) \quad H_A^{(n)} = 2x^{(n)}(1 - x^{(n)})$$

$$(26) \quad H_B^{(n)} = 2y^{(n)}(1 - y^{(n)})$$

とおくと、これらは、それぞれ第 1、第 2 の遺伝子座において集団からランダムに取り出した 2 つの遺伝子が異なる対立遺伝子である確率であり、heterozygosity と呼ばれる集団の遺伝的多様性の尺度である。第 1 の遺伝子座の中立性より、 $y^{(n)}$ と $H_B^{(n)}$ は $x^{(n)}$ に依存しない。一方、 $x^{(n)}$ と $H_A^{(n)}$ は $y^{(n)}$ に依存する。第 n 世代における中立遺伝子座の平均 heterozygosity を $E[H_A^{(n)}]$ 、自然淘汰の働く遺伝子座の平均 heterozygosity を $E[H_B^{(n)}]$ と表し、それらの定常状態における値、もしくは長時間平均を

$$(27) \quad E[H_A] = \lim_{n \rightarrow \infty} E[H_A^{(n)}] = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{\sum_{n=0}^T E[H_A^{(n)}]}{T+1}$$

$$(28) \quad E[H_B] = \lim_{n \rightarrow \infty} E[H_B^{(n)}] = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{\sum_{n=0}^T E[H_B^{(n)}]}{T+1}$$

とする。

さらに、自然淘汰の働く遺伝子座の影響がない場合 ($s = 0$) の第 n 世代における中立遺伝子座の平均 heterozygosity を $\langle H_A^{(n)} \rangle$ 、その定常状態における値を

$$(29) \quad \langle H_A \rangle = \lim_{n \rightarrow \infty} \langle H_A^{(n)} \rangle$$

とする。ここで

$$(30) \quad F_A^{(n)} = 1 - H_A^{(n)}$$

とおくと、 $F_A^{(n)}$ は第1の遺伝子座において集団からランダムに取り出した2つの遺伝子が同一の対立遺伝子である確率であり

$$(31) \quad \langle F_A^{(n+1)} \rangle = 1/N + (1 - 1/N) \{ [(1 - u_A)^2 + u_A^2] \langle F_A^{(n)} \rangle + 2u_A(1 - u_A)(1 - \langle F_A^{(n)} \rangle) \}$$

が成立つ。この式と

$$(32) \quad \langle H_A^{(n)} \rangle = 1 - \langle F_A^{(n)} \rangle$$

より

$$(33) \quad \langle H_A^{(n)} \rangle = \langle H_A \rangle - \beta^n (\langle H_A \rangle - \langle H_A^{(0)} \rangle)$$

$$(34) \quad \langle H_A \rangle = \frac{2Nu_A(1 - 1/N)(1 - u_A)}{1 + 4Nu_A(1 - 1/N)(1 - u_A)}$$

$$(35) \quad \beta = (1 - 1/N) \{ 1 - 4u_A(1 - u_A) \}$$

となる。定常状態における中立遺伝子座の平均 heterozygosity $E[H_A]$ に対する自然淘汰の働く遺伝子座の影響を表す量として

$$(36) \quad R_A = \frac{E[H_A]}{\langle H_A \rangle}$$

を採用し、 R_A に対するモデルのパラメータ依存性を考察する。

B_1 の相対頻度 $y^{(n)}$ は離散時間確率過程であり、その確率法則は第1遺伝子座が中立であるから A_1 の相対頻度 $x^{(n)}$ に依存しない。一方、 $x^{(n)}$ の確率法則は $y^{(n)}$ に依存する。これらの離散時間確率過程 $y^{(n)}$ と $(x^{(n)}, y^{(n)})$ は、ある条件の下で連続時間確率過程である拡散過程で近似される ([18], [19])。この近似は拡散近似 (diffusion approximation)、近似されたモデルは拡散モデル (diffusion model) と呼ばれ理論集団遺伝学において重要な役割を担って来た ([17], [20])。しかしながら、 $(x^{(n)}, y^{(n)})$ に対しては、拡散近似を用いても平均 heterozygosity の満たす偏微分方程式を解くことは困難である。ここでは、strong selection, weak mutation limit における漸近解析と前節で定式化された Wright-Fisher model のコンピュータ・シミュレーションを用いて R_A の解析を行う。以下では、スケールされたパラメータを

$$(37) \quad \alpha = 2Ns, \quad \theta_A = 2Nu_A, \quad \theta_B = 2Nu_B, \quad \gamma = 2Nc$$

とおくことにする。

§ 4. SSWM limit における漸近解析

第2の遺伝子座に働く持続型確率的自然淘汰の淘汰強度が大きく ($\alpha \gg 1$)、さらに持続時間が長ければ ($q \ll 1$ または $\tau \gg 1$)、自然淘汰は強い効果をもつことになる。また、第2の遺伝子座における突然変異率は小さい ($\theta_B \ll 1$) と仮定する。この極限を strong selection, weak mutation limit または SSWM limit と呼び、この極限では数学的解析が容易になることが知られている ([13], [21], [22])。ここでは、さらに、2つの遺伝子座間の組み換え率が小さく ($\gamma \ll 1$) 連鎖が強い場合を考える。集団が1つのタイプのみにより構成されている状態を固定 (fixation) という。

第 n 世代に環境変動 ($s^{(n)} \neq s^{(n-1)}$) が起こったとすると、SSWM limit の仮定より、第 $(n-1)$ 世代では B_1 または B_2 のいずれかが殆ど集団に固定している。たとえば、それが B_1 であったとすると、この環境変動により、第 $(n-1)$ 世代では低頻度で存在していた B_2 が比較的短い時間のうちに集団に殆ど固定する。そして、この状態が長い時間の後に起こる次の環境変動まで継続する。それに付随して、第 $(n-1)$ 世代に B_2 に連鎖していた A_1 か A_2 のいずれかが比較的短い時間のうちに集団に殆ど固定する。この間、第1遺伝子座の heterozygosity は 0 に近い状態にある。その後、次の環境変動が起こるまでは第1の遺伝子座は強く B_2 に連鎖しているのので、第2の遺伝子座の影響を殆ど受けずに、突然変異と random sampling drift を要因として変化する (図5)。第 $(k+1)$ 世代

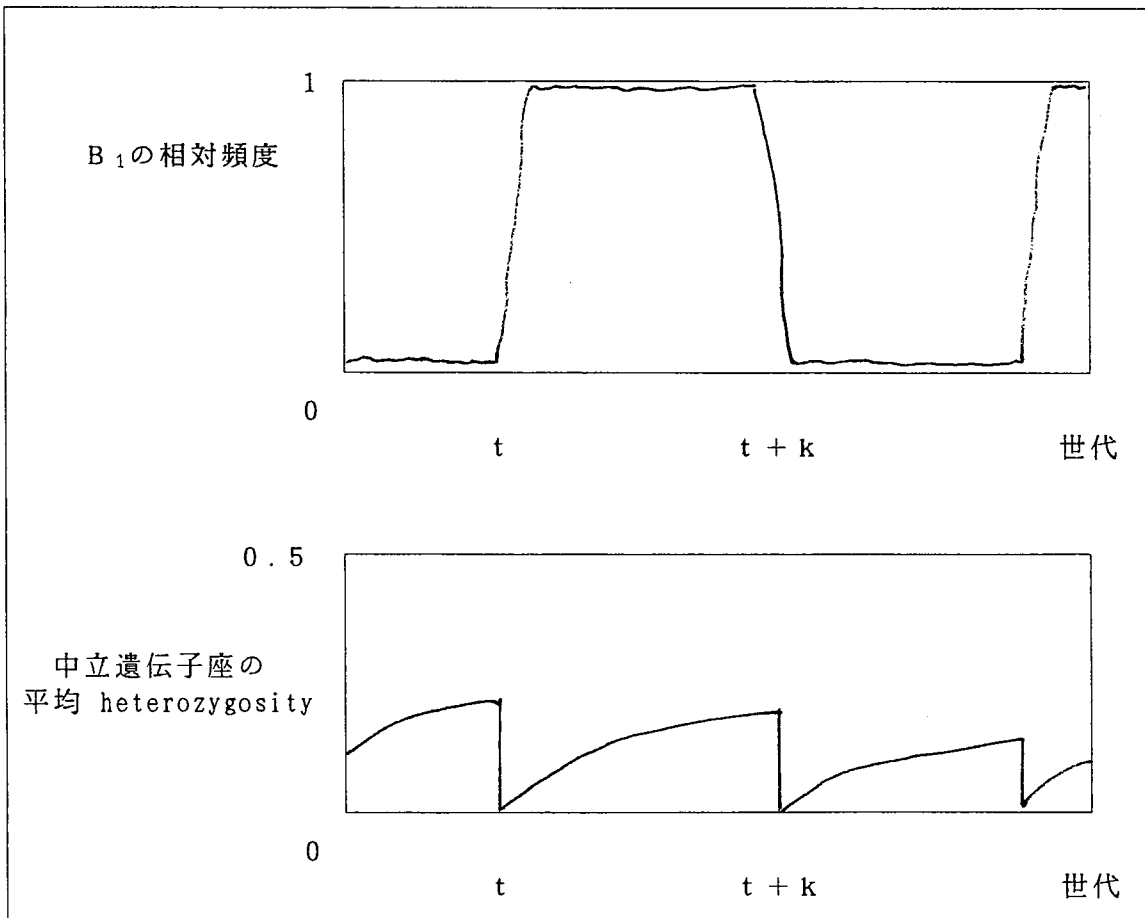


図5 SSWM limit

後に環境変動が起こる確率は $Q(k)$ で与えられるから、次式で定義される $E^{(SSWM)}[H_A]$ を $E[H_A]$ と見なす。

$$\begin{aligned}
 (38) \quad E^{(SSWM)} [H_A] &= \frac{1}{\tau} \sum_{k=0}^{\infty} Q(k) \sum_{m=0}^k \langle H_A^{(m)} \rangle \\
 &= \frac{(1-q)(1-\beta)}{1-\beta(1-q)} \langle H_A \rangle
 \end{aligned}$$

ここで、 $\langle H_A^{(0)} \rangle = 0$ である。さらに

$$(39) \quad R_A^{(SSWM)} = \frac{E^{(SSWM)} [H_A]}{\langle H_A \rangle} = \frac{(1-q)(1-\beta)}{1-\beta(1-q)}$$

を R_A と見なす。この式より、SSWM limit の下で $R_A^{(SSWM)}$ は $\tau = 1/q$, u_A , $1/N$ の増加関数であることが分かる。

§ 5. コンピュータ・シミュレーション

前節では、2つの遺伝子座が強く連鎖した場合に SSWM limit のおける漸近解析を行ったが、ここではこれらの条件を仮定しない場合に、コンピュータ・シミュレーションを用いて $E[H_A]$, $E[H_B]$ と R_A を求め、その結果をもとに、中立遺伝子座の遺伝的多様性に対する確率的環境変動の持続時間依存性や組み換え率依存性などを考察する。

初期条件として、 $X_{11}^{(0)} = 1$ とおき、 $s^{(0)}$ を確率 $1/2$ で $s^{(0)} = s$, 確率 $1/2$ で $s^{(0)} = -s$ と与え、第2節の差分方程式 (16), (20), (21) にしたがって、自然淘汰と突然変異と組み換えを決定論的に起こさせる。これらの操作により $\xi_{11}^{(0)}$, $\xi_{12}^{(0)}$, $\xi_{21}^{(0)}$, $\xi_{22}^{(0)}$ が求まる。次に、乱数を用いて、(22) 式の確率法則により $X_{11}^{(1)}$, $X_{12}^{(1)}$, $X_{21}^{(1)}$ を生成し、(25), (26) 式より $H_A^{(1)}$, $H_B^{(1)}$ を決定する。さらに、乱数を用いて確率 q で $s^{(1)} = -s^{(0)}$, 確率 $1-q$ で $s^{(1)} = s^{(0)}$ とおき、この $s^{(1)}$ と $X_{11}^{(1)}$, $X_{12}^{(1)}$, $X_{21}^{(1)}$ を用いて $X_{11}^{(2)}$, $X_{12}^{(2)}$, $X_{21}^{(2)}$, $H_A^{(2)}$, $H_B^{(2)}$ を求める。この操作を繰り返して $H_A^{(n)}$, $H_B^{(n)}$, $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ を求める。十分大きい T に対して、長時間平均 $\frac{\sum_{n=0}^T E[H_A^{(n)}]}{T+1}$ と

$\frac{\sum_{n=0}^T E[H_B^{(n)}]}{T+1}$ を計算し、それらを $E[H_A]$ と $E[H_B]$ と見なす。

モデルのパラメータ (N , q , α , θ_A , θ_B , γ) のいろいろな値についてコンピュータ・シミュレーションを行い、 R_A に対する環境変動確率依存性、自然淘汰の強度依存性、組み換え率依存性を調べた。なお、 $T = 10^6$ とおいた。但し、 $\langle H_A \rangle$ は (34) 式より、 $R_A^{(SSWM)}$ は (39) 式より求めた。

表1は環境変動確率依存性を与える。但し、 $N = 100$, $\alpha = 139$, $\theta_A = \theta_B = 0.1$, $\gamma = 0$ とおいた。 R_A は q が大きいときは q の増加関数であり、 q が小さいときは q の減少関数であることがわかる。その理由としては、 q が大きいときには B_1 , B_2 の固定が殆ど起こらず、固定に伴う中立な遺伝子座の多様性の減少も起こらないからである。一方、 q が 0 に近いときは B_1 , B_2 の固定に伴う中立遺伝子座の多様性の一時的

q	τ	E [H _B]	E [H _A]	<H _A >	R _A	R _A ^(SSWM)
1	1	0.08	0.08	0.08	0.96	0
0.5	2	0.07	0.07	0.08	0.81	0.01
0.1	10	0.06	0.05	0.08	0.54	0.10
0.01	100	0.02	0.06	0.08	0.67	0.54
0.001	1000	0.00	0.08	0.08	0.92	0.92
0	∞	0.00	0.08	0.08	0.98	1

表1 環境変動確率依存性

な減少が、次の環境変動までに十分回復してしまうからである。また、ヒッチハイク効果を最大にする環境変動確率 q_0 ($0 < q_0 < 1$) が存在することがわかる。

SSWM limit による近似 $R_A^{(SSWM)}$ は q が 0 に近いときに良い近似となっている。

表2は自然淘汰の強度依存性を与える。但し、 $N = 100$, $q = 0.1$ ($\tau = 10$), $\theta_A = \theta_B = 0.1$, $\gamma = 0$ とおいた。 R_A は α の減少関数である。それは、 α が大きい

α	E [H _B]	E [H _A]	<H _A >	R _A	R _A ^(SSWM)
0	0.08	0.08	0.08	0.98	0.10
2	0.08	0.08	0.08	0.98	0.10
19	0.08	0.08	0.08	0.93	0.10
139	0.06	0.05	0.08	0.54	0.10
461	0.05	0.02	0.08	0.25	0.10

表2 自然淘汰の強度依存性

ほど B_1 , B_2 の固定が起こり易くなるからである。SSWM limit による近似 $R_A^{(SSWM)}$ は α が大きいときに良い近似となっていることがわかる。

表3は組み換え率依存性を与える。但し、 $N = 100$, $q = 0.01$ ($\tau = 100$), $\alpha = 139$, $\theta_A = \theta_B = 0.1$ とおいた。組み換えが抑えられて、2つの遺伝子座間の連鎖

γ	E [H _B]	E [H _A]	<H _A >	R _A	R _A ^(SSWM)
0	0.02	0.06	0.08	0.67	0.54
0.1	0.02	0.06	0.08	0.67	0.54
1	0.02	0.06	0.08	0.69	0.54
10	0.02	0.06	0.08	0.77	0.54

表3 組み換え率依存性

が強いほど R_A は減少することがわかる。 $R_A^{(SSWM)}$ は γ が小さいときに良い近似となっている。

ここでは、中立な遺伝子座の遺伝的多様性に対する持続型確率的自然淘汰の働く遺伝子座の影響を2遺伝子座2対立遺伝子モデルを用いて考察した。現実のDNA塩基座位やその集合体としてのDNA領域には、一般に多くの状態が存在し得る。したがって、2対立

遺伝子モデルは突然変異率が小さいときの近似, もしくは, 多状態を2状態に束ねた単純化されたモデルと考えることができる. 別の単純化として, 存在し得る状態が無数にあるとする近似がある. この単純化における中立な遺伝子座の遺伝的多様性に対する持続型確率的自然淘汰の働く遺伝子座の影響についても, Gillespie によってコンピュータ・シミュレーションを用いた解析が行われている ([23]).

引用文献

- [1] Miyashita, N. 1990. Molecular and phenotypic variation of the *Z#* locus region in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, vol.125, pp.407-419.
- [2] Begun, D. J. and C.F.Aquadro. 1991. Molecular population genetics of the distal portion of the *X* chromosome in *Drosophila*: evidence for genetic hitchhiking of the *yellow-achaete* region. *Genetics*, vol.129, pp.1147-1158.
- [3] Aguade, M., W.Meyers, A.D.Long and C.H.Langley. 1994. Reduced DNA sequence polymorphism in the *su(s)* and *su(#^a)* regions of *Drosophila melanogaster* as revealed by SSCP and stratified DNA sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 91, pp.4658-4662.
- [4] Maynard Smith, J. and J.Haigh. 1974. The hitch-hiking effect of a favourable gene. *Genet. Res.*, vol.23, pp.23-35.
- [5] Ohta, T. and M.Kimura. 1975. The effect of a selected locus on heterozygosity of neutral alleles (the hitchhiking effect). *Genet. Res.*, vol.24, pp.313-326.
- [6] Kaplan, N.L., R.R.Hudson and C.H.Langley. 1989. The "hitchhiking effect" revisited. *Genetics*, vol.123, pp.887-899.
- [7] Stephan, W., T.H.E.Wiehe and M.W.Lenz. 1992. The effect of strongly selected substitutions on neutral polymorphism - analytical results based on diffusion theory. *Theor. Popul. Biol.*, vol.41, pp.237-254.
- [8] Charlesworth, B., M.T.Morgan and D.Charlesworth. 1993. The effect of deleterious mutations on neutral molecular variation. *Genetics*, vol.134, pp.1289-1303.
- [9] Hudson, R.R. and N.L.Kaplan. 1988. The coalescent process in models with selection and recombination. *Genetics*, vol.120, pp.831-840.
- [10] Kaplan, N.L., T.Darden and R.R.Hudson. 1988. The coalescent process in models with selection. *Genetics*, vol.120, pp.819-829.
- [11] Kaplan, N.L., R.R.Hudson and M.Iizuka. 1991. The coalescent process in models with selection, recombination and geographic subdivision. *Genet. Res.*, vol.57, pp.83-91.
- [12] Takahata, N., K.Ishii and H.Matsuda. 1975. Effect of temporal fluctuation of selection coefficient on gene frequency in a population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol.72, pp.4541-4545.
- [13] Gillespie, J.H. 1991. *The Causes of Molecular Evolution*. Oxford University Press. New York.
- [14] Kimura, M. 1968. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*, vol.217, pp.624-626.
- [15] Kimura, M. 1983. *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge University Press, Cambridge.
- [16] Matsuda, H. and K.Ishii. 1981. Stationary gene frequency distribution in the environment fluctuating between two distinct states. *J. Math. Biology*, vol.11, pp.119-141.

- [17] Ewens, W. J. 1979. *Mathematical Population Genetics*. Springer, Berlin.
- [18] Iizuka, M. and H. Matsuda. 1982. Weak convergence of discrete time non-Markovian processes related to selection models in population genetics. *J. Math. Biology*, vol. 15, pp. 107-127.
- [19] Iizuka, M. 1987. Weak convergence of a sequence of stochastic difference equations to a stochastic ordinary differential equation. *J. Math. Biology*, vol. 25, pp. 643-652.
- [20] Crow, J. F., and M. Kimura. 1970. *An Introduction to Population Genetics Theory*. Harper & Row, New York.
- [21] Gillespie, J. H. 1984. Some properties of finite populations experiencing strong selection and weak mutation. *Amer. Natur.* vol. 121, pp. 691-708.
- [22] Iizuka, M. and Y. Ogura. 1991. Convergence of one-dimensional diffusion processes to a jump process related to population genetics. *J. Math. Biology*, vol. 29, pp. 671-687.
- [23] Gillespie, J. H. 1994. Alternatives to the neutral theory. In *Non-Neutral Evolution: Theories and Molecular Data* (ed.: B. Golding), pp. 1-17, Chapman & Hall, New York.