

Lecture 4

村山 美穂先生

「動物の行動に関与する遺伝子」

ヒトの行動に関係する遺伝子を、動物で調べています。私は大学院の時に京大の霊長類研究所にいましたので、ヒトに進化的に近い動物ということで霊長類を調べています。今は応用生物科学部にいまして、これは一年前に名前が変わりましたが、もともと農学部なので、イヌとかネコとかいった社会的に身近な動物すなわちコンパニオンアニマルの行動を調べています。それからニワトリやウシなど家畜の行動は生産性に関係しますので、そういう動物の行動に関係する遺伝子を、ヒトの報告をもとにして調べています。今回の研究に呼んでいただきましたが、他の先生方と比べると、お話しする内容が戦争と平和に一致する部分としない部分があるような気がするのですけれども、先ほどの長谷川先生のお話で、戦争には資源がかなり大きな影響を持っていることから考えますと、家畜の生産性にも関係する。それから、現代人はストレスがたまりやすい生活ですけれども、伴侶動物による癒しという面から、ちょっと遠いのですが関係はあるかもしれません。

今日のお話では、最初に、ヒトの行動の遺伝的背景についての報告を紹介します。それからヒトとかマウスでは遺伝子の解析が進んでいるので、その内容を紹介します。それから私が今まで研究してきている霊長類やイヌでの、遺伝子と行動の関係についてお話ししたいと思います。

行動には環境の影響も勿論大きいのですが、遺伝子の影響も大きいと言われていて、それは双子の研究などから、わかってきています。双子の中でも一卵性双生児はもともとひとつの受精卵が分割したもので遺伝子は100%一致しています。この写真は、めずらしい一卵性の四つ子です。この子供たちが大きくなって全員統合失調症を発生したという報告があります。二卵性双生児の場合は、生まれた時期は同じですが、遺伝子は普通の兄弟と一緒に50%位一致しています。そこでこの一卵性と二卵性がお互いどれ位似ているかを比較すると、それぞれの性質に遺伝子の影響と環境の影響がどの位あるのかを調べる目安として、いい情報になります。この似ている度合い、相関係数が横軸なのですが、ピンクで表した一卵性双生児とキミドリの二卵性双生児の似ている度合いを見ると、身長とか体重とか、胃潰瘍とか高血圧といった病気になりやすさ、身体的な特徴については一卵性のほうが二卵性よりも

相関係数が高く、よく似ていると言えます。特に身長などはとても相関性が高いのですが、全く同じ、相関係数1にならないのは環境の影響も少しあるということを示しています。それに比べてこの二卵性はどの項目も相関性が低くなっています。この一卵性と二卵性の違いは、遺伝子が100%一致しているか50%かという違いを反映しています。

こうした身体的特徴だけではなくて、成績とか外交性とか、どういう職業を選ぶとかか神経質かどうかといった、心の働きとか脳の働きについても、やはり相関係数は一卵性の方が高い傾向にあると言えます。

こうした心の働きを司っている物質的な背景として、どのようなものがあるのでしょうか。脳の中の神経伝達物質に使われている、モノアミンといわれるドーパミンとかセロトニンとかアドレナリン、タンパク質の伝達物質、ホルモンなど、色々あります。それから先ほど菅原先生のお話にも出てきましたような一酸化窒素、NOもあります。それから外因性の物質としましてはアルコール、阿片、大麻、シンナー、鎮静剤は、性格というか心の働きも変えることが知られています。こうしたものがどういう仕組みで脳の中で働いているのでしょうか。これは脳の神経細胞の連絡を示したのですが、この神経細胞が一度興奮すると、ほかの細胞に興奮が伝わる時に、細胞の中では電気的な信号の伝達で伝わっていきませんが、この細胞と細胞の間のところでは化学的な信号に変わります。この細胞が興奮すると細胞の末端、細胞と細胞の連絡点のシナプスに化学物質が分泌されて、こちら側の細胞で受け取られてシグナルを伝えます。この様に細胞が興奮すると、シナプスで、伝達物質のドーパミンとかセロトニンとか、細胞によって色々ありますが、分泌されてこちら側の細胞の受容体に受け取られてシグナルが伝わります。伝えた後の伝達物質はまたもとの細胞にトランスポーターで回収されてモノアミノオキシダーゼで分解されたりまた再利用されたりが起きます。この時に受容体とか回収するトランスポーターとか分解するオキシダーゼといったタンパク質ですが、そのタンパク質の遺伝子が人によって違っていて、受け取る効率とか回収する効率とかタンパク質の数とかいったものが違ってきます。そうすると、同じように細胞が興奮しても別の細胞にシグナルが伝わる強さとか時間とか伝達効率が変化するので、同じ出来事に出会っても人によって反応が違うようになると言われていています。例えばドーパミンの受容体は、膜を貫通した形をしています。この膜の裏側のところに長さが違う部分があって、この長さが人によって違ってることがわかっています。

人の性格に、ドーパミンの受容体遺伝子が関係しているかどうかを調べるためには、人の性格を何か客観的に表すことが必要ですが、こちらのほうも色々

と研究が進んでいて、例えば、これはクロニンジャーという人が提唱した、三次元の組み合わせで気質特性を組み合わせる人のパーソナリティーを描き出している図です。この立方体の上のほうにくると衝動的で無秩序な傾向が強い、下のほうへくると慎重な儉約家、左のほうにくると信頼とか温情を大切にしますが右のほうにくると無関心で批判的。こちら側の軸は損害回避で、手前のほうにくると不安とか悲観とかが強くなって、奥のほうだとおん気で危険な行動をしやすいといった、いくつかの軸が組み合わさっていて、この中のどのへんに位置するかによってその人の性格を表そうという試みです。これを表すために性格テストという質問用紙があります。このTCIという性格テストは240問の、例えば「大抵の人なら時間の無駄だと思ふようなことでも興味や趣味のために新しいことをやってみることが多い」「たとえ自分とはかなり違うような人でも、普通はその人をその人として受け入れることが出来る」「自分が思ったよりも多くの時間がかかり過ぎるのならば仕事を放り出してしまうことが多い」といった質問に、「はい」か「いいえ」で答えてもらって、どの質問にどのように答えたかを集計することによって、『新奇性追求』『損害回避』『報酬依存』『持続』の4つの性格の特性・スコアを出すことができます。この研究は1996年にアメリカのグループとイスラエルのグループがネイチャー・ジェネティクスという雑誌に発表したもので、性格テストを沢山の人に行い、この遺伝子のドーパミン遺伝子D4の細胞膜の内側の部分の長さを調べました。長い人と短い人のグループにわけて性格テストのスコアを見たところ、このノーベルティーシーキング、すなわち新しい物好き、『新奇性追求』という項目で有意な違いができました。このグラフの重なりはあるのですが、赤で表してある長いドーパミン受容体を持っている人の方が、ノーベルティーシーキングのスコアが有意に高い傾向にあるという結果が報告されました。ノーベルティーシーキングは質問項目でいうと「危ないようなことでも新しい、面白いようなことだとどんどんチャレンジしたい」というのに「はい」と答えるような性格なので、例えばスカイダイビングとかバンジージャンプをやってみようという人は遺伝子が長いタイプで、絶対やりたくないという人は短いタイプなのかもしれません。

それから別の遺伝子がサイエンスに1996年に報告されました。これはセロトニントランスポーターという、セロトニンという伝達物質を回収するトランスポーターの遺伝子の、ある部分の長さの違いですが、遺伝子の発現量に関係している領域なので、長いとトランスポーターが沢山作られて短いとあまり作られないという違いです。この場合はキミドリの短いタイプを持っている人が『損害回避』という項目のニューロティシズム、すなわち不安を感じやすい、心配性であるという項目のスコアが高い傾向にあるという報告が

されています。また別の、ホルモンに関する遺伝子では、アンドロゲン受容体、アンドロゲンは男性ホルモンでテストステロンなどが含まれますけれども、それが細胞の中で核内の受容体と結合して、男性の機能に関する沢山の遺伝子のスイッチを入れます。受容体と結合してこの遺伝子の上流のところと結合することによって精子を作るとか、男性の機能に関係している遺伝子が沢山転写されて生理作用として働くようになります。この受容体の遺伝子に、アミノ酸のグルタミンを作る指令が沢山繰り返されているところがあって、グルタミンの繰り返しが長いと男性の機能が低下するということがわかっています。これもアンドロゲン受容体という遺伝子の違いとホルモンの働きとの関係です。このアンドロゲンは男性ホルモンですので、精子の濃度が低いとか、前立腺がんにかかりにくいという影響がありますが、生理機能と同じように攻撃性のような性格にも関係していることがわかっています。

今まで沢山の論文が出てきていますが、日本語で読める本としては、行動の遺伝子に関係した色々な遺伝子の例を紹介した、これらの本があります。報告されているのを簡単にまとめると、攻撃性にはセロトニンという伝達物質が大きく関係しているようで、例えばヒトでは脳内のセロトニンの量が低下すると攻撃性が增大して協調性は低下するという、性格との関係性が報告されています。サルでも攻撃的行動がセロトニンの量に影響されることが報告されています。これは脳内のセロトニンそのものの量を計ったものなのですから、セロトニンの量には、セロトニンを受け取る受容体とかトランスポーターとか分解酵素とか、いろいろなタンパク質が影響しています。マウスの場合は、関係があると思われる遺伝子をノックアウトして機能させなくして、行動がどう変化するかを見る実験が沢山行われていて、セロトニンの受容体を無くしてしまうと攻撃性が增大したそうです。ヒトの場合はトランスポーターのタイプが長いか短いかが、先ほど説明したように不安と関係があることが報告されています。セロトニンを分解するオキシダーゼは、X染色体上にあるので、男性の場合Xはひとつしか持っていないので欠損が起きると大きな影響を受けやすいのです。X染色体のオキシダーゼのある領域が欠損している家系がヒトで見つかっていて、そのオランダの家系では男子のみで犯罪者がとても多く出ているという報告がサイエンスに出ています。セロトニン以外では、先ほどのアンドロゲン受容体に関係しているテストステロンの量が増加すると攻撃性が增大するとか、それから女性ホルモンの方のエストロゲンも受容体を無くしてしまうと攻撃性が増える。このエストロゲンやテストステロンは、男性も女性も、量は違うのですが両方持っていて、お互いに量や機能に影響しあってバランスを保っているのです。それから一酸化窒素のNOの関連遺伝子をノックアウトすると好奇心が増大するとか、

神経細胞の結合に関係する物資も好奇心の増大と関係があります。野生のマウスで、社会性の種と単独性の種があり、アルギニン・バソプレシン受容体の遺伝子の発現を調節する領域に違いがあって、単独性のマウスに社会性のマウスの遺伝子領域をノックインしたところ、普通は2個体を同じケージに入れると喧嘩を始めるところが、社会性マウスの遺伝子を持つと親和的になり、喧嘩をしなくなったという報告もあります。

行動には、遺伝子だけではなくて環境の影響も大きいのですが、遺伝子と環境の複合的な要因で行動が影響を受けている例も報告されています。遺伝子型が違っても同じ環境に置かれたときでも行動への影響が違ってくるといいます。たとえばセロトニントランスポーターの特定のタイプを持っていると、子供のときに虐待されたり不幸な経験を沢山した場合、反社会的な性格、犯罪をする率がどれ位かを調べたときに、同じ経験をしていても、セロトニントランスポーターの短いタイプ、不安を感じやすいといわれているタイプを持っていると、大人になってから犯罪者になる率が高いという事があります。ですから環境が子供に同じように影響を与えるわけではなくて、同じ環境に置かれたときでもその子供が持っている遺伝的な素質によって将来の行動に影響を与えることが、沢山の人数を調査してわかってきています。セロトニンを分解するモノアミンオキシダーゼに関しても、遺伝子のタイプが、子供のときに虐待を受けて成人後に犯罪を起こすかどうかに関連すると言われていています。犯罪だけではなくて、ストレスになるような出来事が沢山あったとき、うつ病を発病するかどうか、遺伝子の影響だと言われていています。この人たちは、虐待されたりストレスを受けるような環境に置かれなければ、遺伝子の影響も全く表に出てこなかったわけですね。ところが何かきっかけになるような環境要因にあったときに遺伝子の影響による違いが大きく出てくるようなことがあるようです。これはサルの例で、アカゲザルのセロトニントランスポーター遺伝子に、ヒトと配列は違うのですけれども同じような長さの違いが見つかっています。遺伝子発現の解析をすると、トランスポーターの数はヒトと同じように、サルも短いタイプの方が少なく、長いタイプの方が多いと推定されます。ところが、サルを子供のときに人工保育したか親が育てたかによって、遺伝子型が脳内のセロトニン量に与える影響に違いが出てきているのです。

聴衆： すみません。グラフ見たら全部同じで差が見えないんですが…どれがどれなんでしょう…

村山： このグラフ…

聴衆： そのグラフ左右一緒のように…

村山： はい、これはヒトです。ヒトで、黒いのが長いタイプ、白いのが短いタイプで、セロトニントランスポーターが作られている量が縦軸で示されています。こちらはヒトで、こちらはサルです。サルも同じパターンを示しています。

聴衆： ヒトとサルでは余り差がない…

村山： はい、同じパターンで、長いと沢山作られていて短いと少ないということですが。左は人工保育したサルで、つまりストレスがあったと解釈します。右側は親が育てたサルでストレスがあまりなかったと考えられます。ストレスがあった場合には、長い遺伝子を持つサルと短い遺伝子を持つサルでセロトニン量に差が出てくるのですが、ストレスがあまりなかった場合はどのタイプでも同じです。つまり、サルでもヒトと同じように、環境と遺伝子の複合的な影響が、行動に現れてくることが報告されています。

ヒトとサルの違いは、遺伝子レベルではまだ解明されていない部分が多いので、サルでも同じような遺伝子があるのかどうか、それはヒトとどう違うのかを調べていくと、ヒトの進化の手がかりとなるような遺伝子が見つかるのではないかと私たちは考えています。それから盲導犬、麻薬探知犬、災害救助犬などヒトの役に立つ犬、またペットなどの伴侶犬、こういった犬のうち、特に作業をする犬は訓練しても合格率は3割くらいと低いので、犬の適性を調べる必要性があるのです。作業に向いているかどうかは、覚えられるかどうかよりも性格的なものが大きいようなので、その適性に関した遺伝子を探そうとしています。また家畜でも、特に攻撃性やストレスが低いと生産性が高くなるので、管理しやすく生産性の高い家畜をつくりたいと思って、行動の遺伝子の研究を続けています。方法としては、まずヒトであるような遺伝子の多様性が、他の動物にもあるかどうかを調べています。それからその多様性がヒトでも報告されているように細胞間のシグナル伝達に影響するのかどうかを調べています。それからヒトでは、こういう遺伝子を持っている人は、性格テストのこういう項目の点数が高い、というように報告されているのですが、動物でも個体の行動特性を調べて、持っている遺伝子との関連性を解析していこうとしています。

ヒトで性格に関与するとされる遺伝子は沢山あるのですけれども、その一部の遺伝子で、同じ領域をイヌ、霊長類、ウシ、トリ、ニワトリなどで調べています。霊長類ではほとんどの場合、個体差、すなわち多型が見つかるので

すが、他の動物では遺伝子の配列がかなり違っているの、まず同じ領域を増幅するのが難しいことが多くて、増幅できない場合も多いです。また50頭なり100頭なり調べてみても、全部同じで多様性がないことが多いです。家畜などの場合は選抜によってそうなっているのかもしれないのですが、イヌの場合は面白いことに多様性が大きくて、後からお話しますが、品種ごとの違いもあるので、行動との関係を調べています。イヌの行動はヒトと同じように調べることはできないので、苦労しています。

まずサルについてお話しします。霊長類で観察していると、先ほど長谷川先生のお話にもありましたように、色々は行動をしていて、攻撃的な個体やいつもいじめられている個体など、個性も大きいです。個性を評価して遺伝子型を調べて、関連性を見つけたいと思っています。そうするとヒトゲノムは大体わかってきたのですが、霊長類のゲノム情報も同じように充実させてヒトと比較することができるでしょう。ヒトの脳とか薬品のモデルで霊長類が使われていますけれども、その時に、脳のはたらきや、薬品を使った場合の反応の個体差の基礎情報として、ヒトとサルはどれ位違うか、サルの個体差ほどの位か、遺伝子レベルで知っておく必要があると思います。また霊長類を飼育する場合に、その個体にあった飼育環境とかグループの構成を考える時の手がかりにもなると思います。まず、ヒトの場合には、このような性格の違いがあって、それが遺伝子の配列の違いによるのだと解っていて、ヒトもブラックボックスの解明が段々と進んでいて、遺伝子の配列が違うとこういう機能の違いがあって、性格の違いに反映されている、というストーリーができています。他の動物ではまず遺伝子の多様性があるかどうかというところから調べていく必要性があります。そこで先ほど説明したヒトのドーパミン受容体、新し物好きの性格に関係している遺伝子を霊長類の色々な種類で調べました。原猿類というのは霊長類の中でも一番ヒトから遠い種類です。夜行性だったり単独生活をしていたりカギ爪を持っていたり、ヒトと違う特徴を持っています。ドーパミン受容体の多型領域は、48塩基の反復単位が繰り返しているのですけれども、原猿類で調べてみたところ、繰り返し数がとても少なく1回や2回だということがわかりました。霊長類以外の動物で最も霊長類に近いツパイで調べてみると、繰り返し数が1回だけなので、霊長類になった段階で繰り返しがおきて長くなりはじめていることが判りました。これは、もう少しヒトに近いサルですね。ニホンザル、アフリカのパタスザル、南米のリスザルなどです。こういうサル達は集団で生活していて昼光性で、爪などもヒトに似ていて、イモを洗って食べるとか石をカチカチならして音を楽しむといった、群れの中で文化のような、後天的に習得した行動が受け継がれていたり、また遊び方の流行があったり、原猿に比べるとヒトに近い行動を沢山するサルです。こういうサルでは繰り返し数がもっ

と増えていることがわかりました。それから類人猿はチンパンジー、ゴリラ、オラウータン、テナガザルといったヒトに最も近い霊長類ですが、それらではもっとバリエーションが大きくなっていることが判りました。

それから心配性と関係しているセロトニントランスポーターの遺伝子でも調べてみると、こちらはヒトに近い種で、心配性に関係した短い遺伝子が増えていることがわかりました。まとめると、ドーパミン受容体はヒトに近いほど反復数が多い長いタイプが増えていて、長いタイプはヒトで新奇性追求という性格に関係しています。それからセロトニントランスポーターはヒトに近いほど短いタイプが増えていて、それはヒトでいうと不安の感じやすさに関係しているタイプです。こういう新し物好きだったり不安を感じやすかったりが、大胆な言い方をすると、ヒトの進化にも影響を与えたのかもしれないと思って、もっと沢山の遺伝子を、沢山の霊長類の種で調べていきたいと思っています。これまでに、今紹介したドーパミン受容体やセロトニントランスポーター、それから他の遺伝子についても、ヒト以外の霊長類でも多様性があること、種内で個体差があって、種間でもかなり違っていること、ヒトとは違ったタイプもあることがわかってきました。

次に、この遺伝子が違うと、機能としてどんな影響があるのかを調べようと思っています。これはドーパミンを回収するトランスポーターで、ヒトでは繰り返し数が9回、10回、11回というタイプがあります。ヒトに近いチンパンジーでは全く違って、繰り返し数が1回、2回というもっと短いものです。ゴリラも2回です。またカニクイザルというニホンザルと近いようなサル仲間だと11回、12回、ミドリザルは5回というように種によって随分違いがあります。この部分をクローニングしてルシフェラーゼという蛍光物質を作る遺伝子と結合させて、細胞に入れてルシフェラーゼが蛍光物質を作るのを、この繰り返しの領域が促進するのか妨害するのかを調べました。縦軸がルシフェラーゼ活性です。同じ種の中では、ヒトだと繰り返し数が多いほどルシフェラーゼの活性は低くなっていることがわかります。チンパンジーも1回と2回で比べると2回の方が低くなっていてカニクイザルも11回、12回と、12回の方が低くなっています。種間の差も大きくて、ヒトに比べてチンパンジーやゴリラは倍の活性があることがわかりました。これが脳のなかでも同じようだとすると、ヒトとチンパンジーとゴリラでは、ドーパミントランスポーターの数自体に大きな違いがあるようです。このような実験をオキシダーゼの分解する酵素でもやってみると、トランスポーターは、チンパンジー・ゴリラはヒトよりも数が多いと、オキシダーゼはヒトに比べてチンパンジーは少ない、ゴリラは多いと推測されました。それでドーパミンの全体の量を比べてみると、ドーパミンが放出されて回収されるときに、チンパ

ンジーやゴリラはトランスポーターの数が多いのですぐに回収できる、ということはドーパミンがシナプスにある時間が短いので、シグナルの持続時間が短いのではないか。それからドーパミンが回収された後で分解するモノアミキシラーゼの数は、チンパンジーは少ないのであまり分解できないし、ゴリラは数が多いので沢山分解できると思われます。チンパンジーは常にドーパミンが沢山あるので、何か刺激があると強いシグナルが出る、けれども持続時間は短い。ゴリラはシグナル自体が小さくて持続時間も短い。すなわち他のチンパンジーやゴリラといった類人猿では、ヒトと比べるとシグナルの伝達効率が違っている可能性が考えられます。本当にトランスポーターの量が違っているのかを、チンパンジーが動物園などで亡くなったときに脳をいただいて調べたいと思っています。

ここまでで、遺伝子の多様性があるって、遺伝子の機能にも色々違いがあることが解ってきました。次に個体の性格と遺伝子の関係があるのかどうかを調べていきたいと考えています。チンパンジーの中で個体の性格の評価は、なかなか難しいのですが、霊長類研究所の松沢先生のグループにお願いしまして霊長類研究所で飼われている、11 個体のチンパンジーの性格評価をしていただきました。ヒトと同じ「はい」か「いいえ」で答える YG 性格テストというもので、120 項目の質問からなっています。チンパンジーが答えるわけではなくて、チンパンジーの身になって、彼らをととてもよく知っているチンパンジーの研究者に答えてもらったのですが、1 個体につき 3 人に答えてもらって多数決で回答を決めました。例えば「色々なヒトと会うのが楽しみである」かどうかという質問で「いいえ」、「はい」、「いいえ」となると、回答は「いいえ」であると決めます。これはどれ位信頼性がおけるのか、ヒトでも同じように、本人に回答してもらったものと他の 3 人に回答してもらったものの一致率を見てみると 76.5% くらいの一一致率です。ですから、ある程度は信頼できるといえますね。120 項目のうち答えやすい 38 項目だけを抜粋して、林原類人猿研究センターの 5 個体のチンパンジーで、5 人の研究員に順位を回答してもらって、それを得点化して平均するという方法も試みました。チンパンジーの性格評価として決まったやり方がないので色々試しているところですが、ヒトで得られた結果と同じ位詳しく評価して、ヒトの結果と比べることを目的としているので、ヒトの性格テストを応用してみました。先程の 120 項目の質問からこの 12 の尺度の得点を得て、それを主成分分析してみると大体この 3 つくらいのグループに分けられます。つまり『支配性』で高い得点を取ると『社会的外交』とか『のん気』とか『攻撃的』とか『活動的』とかとも似たような得点を取ることがあるようで、ひとつのグループになるわけですね。そうすると、『活発傾向』、『不安定傾向』、『抑鬱傾向』の 3 つの項目に大きく分けられるようです。霊長類研究所の研究員の方 11 人と

チンパンジー 11 個体を同じ方法で性格判定したのでその類似度を分析してみました。そうすると大体 3 つの大きなグループに分かれました。興味深かったのは赤で示しているチンパンジーが 1 番目と 2 番目のグループにほとんど入って、ヒトは殆ど 3 番目のグループに入り、ヒトとチンパンジーは少し傾向が違うようでした。チンパンジーは、先程の不安定傾向に分類されるような気質の得点が高めで、ヒトは活発傾向に分類される気質の得点が高めでした。先程長谷川先生が、チンパンジーがヒトの気持ちを思いやることが難しいのではないかとと言われていましたけれども、『主観的』とか『非協動的』とかいうのが『不安定傾向』に入ります。

チンパンジーの遺伝子との関係については、ヒトで今まで調べてきたような性格との関係が言われているような遺伝子のタイプをこの 11 個体で調べてみると、多様性がありますので、もっと調査個体数を増やすことができれば、チンパンジーでも性格と遺伝子型との関連性を調べることができると思います。ただし、この霊長類研究所のチンパンジーはヒトに飼われている状態はかなり受身な生活をしているので、そのせいで活発ではない性格傾向になったのかもしれませんが、あくまでもヒトが見たチンパンジーの性格ですので、そのへんを理解した上で分析をする必要があると思います。

チンパンジーの個性と遺伝子の関連性を明らかにしていく上では、環境差の問題も大きいと思われます。日本で 350 個体くらいの個体が飼育されていますので、他の飼育施設でも同じようなテストをしてみたい、それから野生状態でも調べてみたい。そして飼育施設ごとの違いとか野生と飼育との環境の違いの影響も調べていきたいと思います。それから遺伝子の数も今は 5 つくらい調べることができていますけれども、まだとても少ないので、もっと沢山の遺伝子を調べてみたいと思います。性格の判定方法についても工夫をする必要があります。それから機能の情報として発現試験も、先程説明したドーパミントランスポーター以外にもやっていきたいと思います。それからヒトから見たチンパンジーの性格の信頼性を、どの基準で判断していけばいいのかをこれから考える必要があります。それから性格テスト以外の指標として行動実験とかグルーミングなどの行動観察との関係も見ていきたいと思います。それから、ニホンザルやゴリラといった、観察記録が沢山あるほかの種でも、遺伝子との関係を見ていくと、今までヒトのデータだけだったのが、ヒトと系統的に近いチンパンジーや他の霊長類の遺伝子と行動の関連データと比較することで、ヒトの行動と遺伝子の関係について、新たに考察しなおすこともできるのではないかと考えています。

イヌについても、少し紹介したいと思います。イヌはオオカミを祖先として

改良されて1万2千年くらい前から改良を重ねられて今400位の品種があります。品種によって姿形もだいぶ違いますし、また用途によって色々選抜されてきているので性格にも大きな違いがあります。先程説明したように、遺伝子を判定することによって、救助犬など有用犬として適性のある個体を選抜したり、個体に適した訓練方法を工夫できるようになることを目指しています。イヌの口内細胞を採取して沢山の品種で遺伝子を調べてみると、先程の、ヒトで新し物好きと関係がある報告されているドーパミン受容体のタイプは、イヌでは8種類くらい見つかっていて、主なものを色分けしてみると、品種によって持っている遺伝子のタイプが違います。大きく、短い遺伝子を持っているグループと長い遺伝子を持っているグループとに分類してみました。緑とか青とかは短いタイプ、オレンジと赤とかは長いタイプです。品種ごとの性格のイメージを獣医さんにアンケートをとって点数化した報告と遺伝子のタイプを比べてみると、行動特性のスコアで見るとこの短いタイプは『社会性』に相当する行動特性の得点が、長いグループに比べて高い。それに対して長いグループは『攻撃性』に相当するスコアが高いことがわかりました。

ニワトリでも、やはりドーパミンの受容体で、今まで話してきた細胞の内側の領域の多様性ではなく、細胞の外側の領域にトリの種類によって違いがあることがわかりました。ウズラ、ニワトリ、ホロホロ鳥、カラスなどを調べてみたところ、ウズラはプロリンというアミノ酸の繰り返し数が9回、ニワトリは8回か9回の種内多様性がある、ホロホロ鳥は12回でカラスは3回というように、種によって随分違いがあります。ニワトリではこの繰り返し数が品種ごとに違って、8回の繰り返しを持っているブラックミノルカとか名古屋コーチンとかはとても音に敏感で怖がりであることがわかってきています。同じ種の中でも8回繰り返しの遺伝子を持っている個体と持っていない個体で性格を比較して、違いがあれば、遺伝子をマーカーにして神経質な行動をするトリを選抜していくことも考えています。こちらは共同研究者のみなさんです。

以上です。(拍手)

菅原先生： 質問が… 今あの、受容体とそれから…性格そのものを作ることに関係するような遺伝子の…ない…

村山先生： ドーパミンの合成酵素とかセロトニンの合成酵素についても遺伝子の多様性と行動との関連が報告されています。私達はまだ調べていない

のですけれども、それも今後調べていきたいと思います。

菅原先生： …というようなものがないというようなことではないんですね。

村山先生： はい。

菅原先生： 他にも多分色々な可能性が…

村山先生： はい。沢山あるので、それを全部総合的に調べていくのは大変ですけれども、ドーパミンの受容体も5種類あるので、ひとつが無くなっても他の受容体が補完する働きがあるので、難しいですね。

菅原先生： それが一番センシティブだということでもないんですね。何でその受容体を選ばれたのですか？

村山先生： まずヒトで報告があったので、私達はそれをまず調べてみようと思ったのです。

聴衆者： まったく素人なのですけれども、こうゆう分野で…僕らから見ると…2つの…、ひとつは本当にそれが…これとこれが関係があると聞かれるのだけれども本当に関係があるのかどうか…という問題があるというように…例えば…が小さい場合、ほとんど…では判断できないですよ、例えば11で…11で判定できるはずがない。ですから、統計性の問題と、それからもうひとつの問題点としてこれは遺伝学の性質と…しているのですけれども、例えば同じ現象に関して2つの活性があって、そうすると…2つともミュータントにならないと…のタイプが出ない。…そうすると遺伝学でいうとそれは遺伝学的に…があるということ…だけれども実際には…フィジカルには無関係、たまたま結論を支配しているにすぎない、コンセクアンスをシェアしているにすぎない。そのロジックがどうもこうぐちゃぐちゃになってはいないかという恐れをすごく持つのですけれども、遺伝学的に…から、メカニズムも関係があるのだと、そうゆうところはどうゆう風に注意されているのでしょうか。

村山先生： 最初の質問については、ヒトの場合だとかなり沢山の、統計的には信頼のおける数のデータに基づいて報告がされています。

聴衆者： けれどもそれは必ずしもそうではなくて、ちょうどあなたの…受験生がいてDNAドーピングの話題をやろうと、それがなんと29例につ

いて言っているのですね、僕らが質問したら、それで統計性意味があるのか、ヒトではこれしかできないのでこれだけしかないのだという実験の困難性を言ったのです。でこれは話しにならなくて、実験困難であったらこういう実験をしてはならないのであって、29例で実験が困難であるからそれを理由にこれだけしか出来ないからそれで結論を出しましたという無責任なことを、特にヒトの場合は関係しますのですね、…それは非常に無責任だという議論をしたことがあるのですけれども、その、何ていうか病気持ちいなものならいいんですけども…を集めてくるということになるとなかなか大変な…

村山先生： 私が今日紹介したような論文は全て何百人というデータに基づいているのですが、脳の解剖が必要な場合ではデータが数十に減ってしまうことはありますね。ただし信頼性の問題としては、ひとつには数の問題も勿論あるのですが、別のグループや、別の民族でやってみると有意のある差が出なかったことも結構沢山あるのです。ドーパミンの受容体と新奇性追求についても、沢山追試されているのですが、関連があるものないもの色々あるのです。民族によっても多様性の大きい民族とあまりない民族もありますので、難しいものなのです。環境の影響も大きいので、やはり遺伝子を調べて性格を調べて、クリアな関係が出てくることはあまりなくて、確かにそういう意味では、ひとつの例で信用するのは難しいことだと思います。

聴衆者： …テクニカルな…ロジックが混同されている…

村山先生： 今までのヒトの論文の多くは、遺伝子を調べて性格を調べてその関連を見ました、というのが初期の頃は多かったのです。それだと間に何が起きているのかわからなくて、ブラックボックスになっているのです。何かわからないけれども関連がある、神経関係の遺伝子のこういう多様性を持っているヒトに病気が多かったとか、こういう性格のヒトが多かったとかいう関連が報告されているのです。どういうメカニズムでそうになっているのは、私が紹介したような培養細胞で発現させて調べるとか、実際に脳の中でどうなっているのか解剖して調べるといった実験を積み重ねていくことである程度証明は出来ると思いますが、まだ全ての事例ではできていません。

聴衆者： …実はそういうことに関して我々生命科学研究会は生理研というところがあって、ぼくら…論争になったのですけれども、脳機能に関して生理研の人達の主流はそういう風に分析してもできない、それは10年位前に出来るという社会的な時期があったのだけれども今はそうは考えられていないという見解を言っていて、ぼくら遺伝研のニュアンスとは違ったところがある…どうなのでしょう…

村山先生： 例えばノックアウトの研究を沢山されている先生方によると、ひとつの遺伝子をノックアウトしても他の遺伝子が補完作用をしてしまうので影響をみるのは難しい、マウスとヒトとをストレートに比べることも難しいですけれども、ダブルノックアウトをしたりして、関係ありそうな遺伝子を全部つぶして初めて影響が分かる、というような試みもされていると思いますが、ある程度の限界は勿論あると思います。

聴衆者： そこで今現在…オプティミスティックな時期なのか、それほどオプティミスティックでないと考えられているのか…

村山先生： 私の考えではまだ解かっていない遺伝子とか機能が多すぎるので、まずはそのあたりを解明したいと思います。

聴衆者： まだオプティミスティックかオプティミスティックでないかという判断にも達していない…

村山先生： ええ、まだ情報が足りなさすぎるのではないかと考えているのですけれども。

学長： それに…先生方がだめだとおっしゃる理由は何なのですか？

聴衆者： やはり研究の歴史だと思うのですね。10年前にやはり分析主義というのが手新しくてそういう漏れていた…やっぱりそれが挫折したという歴史的なそうゆうところに立っておられるという風に伺って…遺伝研というのは何でも分析的ですから。

Copyright © 2008 by the Genetics Society of America
DOI: 10.1534/genetics.107.083691

Population Genetic Analysis of the *N*-Acylsphingosine Amidohydrolase Gene Associated With Mental Activity in Humans

Hie Lim Kim and Yoko Satta¹

Department of Biosystems Science, The Graduate University for Advanced Studies (Sokendai), Hayama, Kanagawa 240-0193, Japan

Manuscript received October 25, 2007
Accepted for publication December 21, 2007

Evolution as Stochastic Process

H. Sugawara, Feb. 13, 2007, Hayama

1. Introduction to Markovian Process
2. Application of Markovian Process to Evolution
- Population Genetics -
3. New Approach to Evolution Process
4. Somatic Cell Division
5. Concluding Remarks

1. Introduction to Markovian Process

Assume some quantity (think of proportion of certain alleles) change as a function of time:

$$A_1(t) + A_2(t) = 1, \quad A(t) \equiv A_1(t)$$

We consider a situation in which we can calculate only the probability such as:

For $t_1 < t_2 < \dots < t_n$,

$$A_1 < A(t_1) < A_1 + \Delta A_1, \quad A_2 < A(t_2) < A_2 + \Delta A_2, \\ \dots, \quad A_n < A(t_n) < A_n + \Delta A_n$$

$$\longrightarrow P_n(A_1, t_1; A_2, t_2; \dots; A_n, t_n) \Delta A_1 \dots \Delta A_n$$

Define $T(A_1, t_1; A_2, t_2; \dots; A_{n-1}, t_{n-1} | A_n, t_n)$

$$\equiv \frac{P_n(A_1, t_1; A_2, t_2; \dots; A_n, t_n)}{P_{n-1}(A_1, t_1; A_2, t_2; \dots; A_{n-1}, t_{n-1})}$$

$$(T_n \equiv \frac{P_n}{P_{n-1}})$$

Markovian Process

$$T(A_1, t_1; A_2, t_2; \dots; A_{n-1}, t_{n-1} | A_n, t_n) \equiv T(A_{n-1}, t_{n-1} | A_n, t_n)$$

$$\therefore P_n = P_{n-1} T_n = P_{n-2} T_{n-1} T_n = \dots = P_1 T_2 T_3 \dots T_{n-1} T_n$$

P_n can be determined by P_1 and $T_2 \dots T_n$.

Examples

$$P_2(A_1, t_1; A_3, t_3) = P(A_1, t_1) T(A_1, t_1 | A_3, t_3)$$

$$P_3(A_1, t_1; A_2, t_2; A_3, t_3) = P(A_1, t_1) T(A_1, t_1 | A_2, t_2) T(A_2, t_2 | A_3, t_3)$$

Substituting this to the trivial equation:

$$P_2(A_1, t_1; A_3, t_3) = \int dA_2 P_3(A_1, t_1; A_2, t_2; A_3, t_3)$$

We get

$$T(A_1, t_1 | A_3, t_3) = \int dA_2 T(A_1, t_1 | A_2, t_2) T(A_2, t_2 | A_3, t_3)$$

Chapman-Kolmogorov

We may put

$$T(A_1, t_1 | A_2, t_1 + \Delta t) = F\delta(A_2 - A_1) + \Delta t W(A_1 \rightarrow A_2)$$

Then, it is easy to show

$$\begin{aligned} & \frac{\partial T(A_1, t_1 | A, t)}{\partial t} \\ &= -\int da W(A \rightarrow a) T(A_1, t_1 | A, t) + \int da W(a \rightarrow A) T(A_1, t_1 | a, t) \end{aligned}$$

master equation

Langevin vs. Fokker Plank

We start from the Master equation:

$$\begin{aligned} \frac{\partial T(A)}{\partial t} &= -\int da W(A \rightarrow a) T(A) + \int da W(a \rightarrow A) T(a) \\ &\equiv \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n!} \left(\frac{\partial}{\partial A}\right)^n \{C_n(A) T(A)\} \end{aligned}$$

$C_n(A)$ can be shown to have the form:

$$\begin{aligned} C_n(A) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int dr r^n T(A, t | A+r, t + \Delta t) \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \langle (A(t + \Delta t) - A(t))^n \rangle_{A(t)=A} \end{aligned}$$

special Langevin

$$\frac{dA(t)}{dt} = -\gamma A(t) + R(t)$$

R : random noise

$$C_1 = \langle (A(t+\Delta t) - A(t)) \rangle \Big|_{A(t)=A} = -\gamma A \Delta t / \Delta t$$

$$C_2 = \langle (A(t+\Delta t) - A(t))^2 \rangle \Big|_{A(t)=A} = 2D \Delta t / \Delta t$$

$$\text{Here } \langle R(t)R(t') \rangle = 2D\delta(t-t')$$

$$C_3 = C_4 = \dots = 0$$

general Langevin

$$\blacksquare \quad \frac{dA(t)}{dt} = -f(A) + R(A,t)$$

$$C_1(A) = -f(A) + \frac{1}{2}B'(A)$$

$$C_2(A) = 2B(A)$$

$$\text{Here } \left\langle \frac{\partial R(t)}{\partial A} R(t') \right\rangle = B'(A)\delta(t-t')$$

$$C_3 = C_4 = \dots = 0$$

We get the following Fokker Planck

$$\blacksquare \quad \frac{\partial T}{\partial t} = \left[\frac{\partial}{\partial A} (f(A) - \frac{1}{2}B'(A)) + \frac{\partial^2}{\partial A^2} B(A) \right] T$$

textbook: 「非平衡系の科学」I (北原和夫・吉川研一)

2. Application of Markovian Process to Equation of Population Genetics

Kimura-Wright's Fokker-Planck equation

Motoo Kimura: Stochastic Process ..., Wisconsin 1955

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -S \frac{\partial}{\partial x} \{ x(1-x)\phi \} + \frac{1}{4N} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \{ x(1-x)\phi \}$$

S : approximate selection coefficient

Compare this with the general Fokker-Planck.

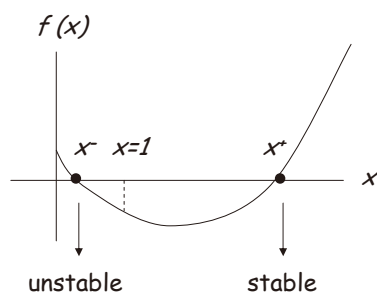
Then, $f(x) - \frac{1}{2} B'(x) = -sx(1-x) \equiv -M$

$$B(x) = \frac{1}{4N} x(1-x) \equiv \frac{1}{2} V$$

We get $f(x) = \frac{1}{8N} - (S + \frac{1}{4N})x + Sx^2$

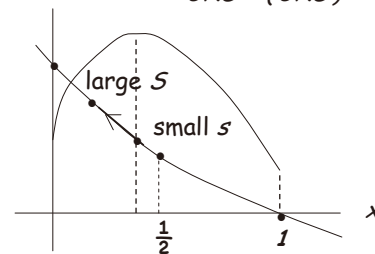
Langevin

$$\frac{dx}{dt} = -f(x) + R(x,t)$$



$$NS \ll 1 \quad x^* = \frac{1}{2} - NS$$

$$NS \gg 1 \quad x^* = \frac{1}{8NS} - \frac{1}{(8NS)^2}$$



$$S=0 \quad \frac{dx}{dt} = \frac{1}{8N} - \frac{1}{4N}x \quad \text{linear}$$

$$\text{but } D = \frac{1}{4N} x(1-x)$$

fluctuation vanishes at $x=0$ and $x=1$.

general case

$$\int d\vec{A}_2 = T(\vec{A}_1, t_1 | \vec{A}_2, t_2) T(\vec{A}_2, t_2 | \vec{A}_3, t_3) = T(\vec{A}_1, t_1 | \vec{A}_3, t_3)$$

where we have n Alleles in a large population Ω :

$$\vec{A} = (A_1, \dots, A_n), \quad \sum_{i=1}^n A_i = 2n_e \equiv \Omega$$

$$\vec{A} = \Omega \vec{a}, \quad \sum a_i = 1.$$

Master equation becomes

$$\frac{\partial T(\vec{a}, t)}{\partial t} = -\Omega H \left(\frac{1}{\Omega} \nabla_{\vec{a}}, \vec{a} \right) T(\vec{a}, t)$$

$$\text{where } H = -\sum_{n=1}^{\infty} C_n(\vec{a}) \frac{\left(-\frac{1}{\Omega} \nabla_{\vec{a}} \right)^n}{n!}.$$

The similarity to Schrödinger equation is obvious:

$$\frac{\partial \Psi(\vec{a}, t)}{\partial t} = \frac{-i}{\hbar} H \left(\frac{\hbar}{i} \nabla_{\vec{a}}, \vec{a} \right) \Psi(\vec{a}, t)$$

$\Omega \rightarrow$ large, $\hbar \rightarrow$ small : classical approximation

$$T(\vec{a}, t) \cong \exp[\Omega \phi(\vec{a}, t)]$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + H \left(\frac{\partial \phi}{\partial \vec{a}}, \vec{a} \right) = 0 \quad : \quad \text{Hamilton Jacobi}$$



$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} \left(-\frac{\partial \phi}{\partial \vec{a}} \right)^n C_n(\vec{a})$$

Kimura-Wright case

$$C_1 = sa(1-a), \quad C_2 = \frac{1}{2N}a(1-a)$$

$$H = spa(1-a) - \frac{p^2}{4N}a(1-a)$$

$$\int \frac{da}{\sqrt{a(1-a)}} \equiv y$$

$$\text{We get} \quad \frac{\partial \phi}{\partial t} = -\frac{s}{2} \cos y \frac{\partial \phi}{\partial y} + \frac{1}{4N} \left(\frac{\partial \phi}{\partial y} \right)^2$$

$s \rightarrow 0$ neutral case

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \frac{1}{4N} \left(\frac{\partial \phi}{\partial y} \right)^2$$

non-linear but solvable

$$\phi = \frac{-N \{ \arcsin(1-2a) - \arcsin(1-2a_0) \}^2}{t+t_0} + \phi_0$$

Path Integral Formalism:

$$T(a_0, 0 | a, t) = \int_{a(0)=a_0}^{a(t)=a} \mathcal{D}(p) \int \mathcal{D}(a) \left[\Omega \int_0^t \{ p(\tau) \dot{a}(\tau) - H(p(\tau), a(\tau)) \} d\tau \right]$$



Operator Formalism

3. New Approach to Evolution Process

$$A, D, G, C \longrightarrow a_1, a_2, a_3, a_4$$

$$\{a_i^+, a_j\} = \delta_{ij}, \quad a_i a_j = 0 \quad \text{for all } i, j = 1, 2, 3, 4$$

Book keeping $(3' \rightarrow 5')$

$$DNA \longleftrightarrow \prod_{\mu} a_{i[\mu]}^+ | 0 \rangle \quad i[\mu] = 1, 2, 3, 4$$

$$\mu = \{\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4\}$$

μ_1 : species number

μ_2 : individual number

μ_3 : chromosome number

μ_4 : base number

$$\Psi_I = \prod_{\mu_3, \mu_4} a_{i[\mu]}^+ | 0 \rangle,$$

$I = \{\mu_1, \mu_2\}$: state fcorresponding to an individual $\{\mu_1, \mu_2\}$

Biological (physical) quantities

- population

$$\rho = \sum_{\mu_2} \langle \Psi_I | \Psi_I \rangle$$

- female population

$$\mu_3 = \{ \mu_3, \pm \} \begin{array}{l} \text{maternal} \\ \text{paternal} \end{array}$$

$$\text{define } \sum_{\substack{\mu_2 \\ (\mu_3^+, +)=x \\ (\mu_3^-, -)=x}} \prod a_{i[\mu]}^+ a_{i[\mu]} \equiv n_f$$

μ_3 : sex chromosome

$$\rho_f = \sum_{\mu_2} \langle \Psi_I | n_f | \Psi_I \rangle$$

- number of specific genotypes
(in case of two alleles A_1, A_2)

$$n_{A_1 A_1} = \prod_{\substack{\{\mu_3^+, \tilde{\mu}_4\} = A_1 \\ \{\mu_3^-, \tilde{\mu}_4\} = A_1}} a_{i[\mu]}^+ a_{i[\mu]}$$

$\tilde{\mu}_4 \in \text{certain locus corresponding to } A_1 \text{ or } A_2$

$$n_{A_1 A_2} = \prod_{\substack{\{\mu_3^+, \tilde{\mu}_4\} = A_1 \\ \{\mu_3^-, \tilde{\mu}_4\} = A_2}} a_{i[\mu]}^+ a_{i[\mu]} + \prod_{A_1 \leftrightarrow A_2} a_{i[\mu]}^+ a_{i[\mu]}$$

$$p_{A_1 A_2} = \sum_{\mu_2} \langle \psi_I | n_{A_1 A_2} | \psi_I \rangle$$

- evolutionary distance

$$\{a_{i[\mu]}^+, a_{i'[\mu]}\} = \delta_{ii'} \delta_{\mu\mu'} + \varepsilon$$

sequence s

$$n_s = \prod_{\mu=s} a_{i[\mu]}^+ a_{i[\mu]}$$

$$\langle \psi_{I'} | n_s | \psi_I \rangle = \varepsilon^{d_{II'}^s} = \exp d_{II'}^s \log \varepsilon$$

$$d_{II'}^s = \left. \frac{\partial \langle \psi_{I'} | n_s | \psi_I \rangle}{\partial \log \varepsilon} \right|_{\varepsilon=0}$$

□ homozygosity

$$A_1, A_2; B_1, B_2; C_1, C_2; \dots$$

$P_{ABC\dots}$

$$= \langle \Psi_I | (n_{A_1 A_1} + n_{A_2 A_2}) (n_{B_1 B_1} + n_{B_2 B_2}) (n_{C_1 C_1} + n_{C_2 C_2}) \dots | \Psi_I \rangle$$

Extension of Markovian Process

$$T(\bar{A}_1, t_1 | \bar{A}_2, t_2) = \langle \bar{A}_1, t_1 | T(t_1, t_2) | \bar{A}_2, t_2 \rangle$$

$$\int d\bar{A}_2 T(\bar{A}_1, t_1 | \bar{A}_2, t_2) T(\bar{A}_2, t_2 | \bar{A}_3, t_3) = T(\bar{A}_1, t_1 | \bar{A}_3, t_3)$$



Chapman-Kolmogorov

$$T(t_1, t_2) T(t_2, t_3) = T(t_1, t_3) : \text{operator form of C-K}$$

Solution

$$T(t_1, t_2) = T \exp \int_{t_1}^{t_2} H(t) dt$$

$$\equiv \exp \int_{t_1}^{t_1+\Delta t} H(t) dt \exp \int_{t_1+\Delta t}^{t_1+2\Delta t} H(t) dt \dots \exp \int_{t_2-\Delta t}^{t_2} H(t) dt$$

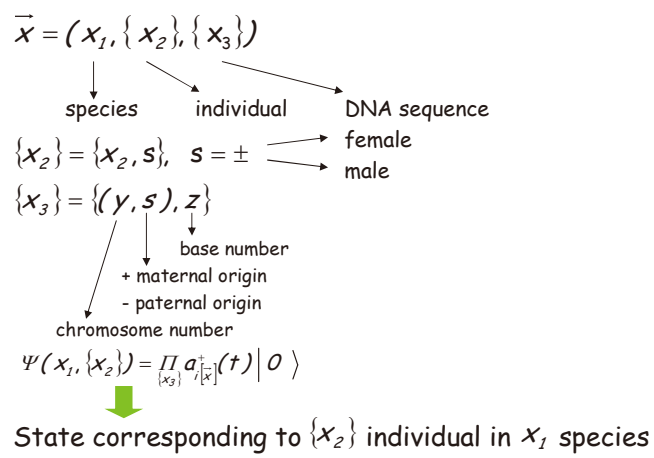


• Time reversal

$$a \longleftrightarrow a^+$$

We know $\langle \vec{A}_1, t_1 | T(t_1, t_2) | \vec{A}_2, t_2 \rangle$
 can be expressed as path integral.

notational change



Fundamental Process

(in case of sexually reproducing species)

Birth Operator

$$\bar{x}^+ = \{x_1, \{x_2, +\}, \{(y, s), z\}\}$$

$$\bar{x}'^- = \{x'_1, \{x'_2, -\}, \{(y, s'), z\}\}$$

female representations (symmetric to male representations)

$$B'(x_1, x_2\{s\}; x'_1, x'_2\{s'\}) \equiv \prod_{y,z} a^+_{i[\bar{x}'^-]} a_{i[\bar{x}^+]}$$

$\{s\} = \{\pm, \pm, \dots, \pm\}$ or $\{s'\}$ specifies the possible choice of haploid :
 4^n : n : number of chromosome

registration (specification of $\{x_1, x_2, x_3\}$ of new born baby)



Question of ordering of $(x_2\{s\}; x_2\{s^*\})$

$$(x_2^{(1)}, x_2^{(1)}) < (x_2^{(2)}, x_2^{(2)}) \text{ if } x_2^{(1)} < x_2^{(2)}$$

$$\text{if } x_2^{(1)} = x_2^{(2)} \text{ then } (x_2^{(1)}, x_2^{(1)}) < (x_2^{(2)}, x_2^{(2)}) \text{ if } x_2^{(1)} < x_2^{(2)}$$

$$\{s^{(1)}\} < \{s^{(2)}\} \text{ if } s^{(1)} \text{ has more + on the left}$$

we count s^* then s'

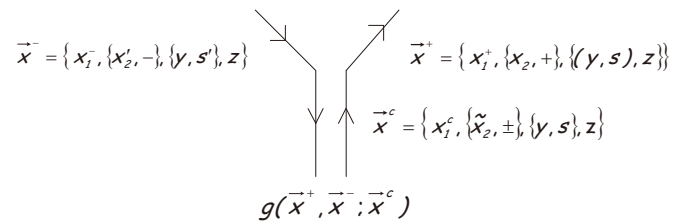
$$\text{This uniquely defines } \bar{x}^c = \{x_1^c, x_2^c, x_3^c\}$$

$$\text{Define } S_t = \prod_{\bar{x}^c} a^+_{i[\bar{x}^c]}(t+1) a_{i[\bar{x}^c]}(t)$$

$$\text{Then } B(\bar{x}^+, \bar{x}', \dots, \bar{x}^c) = S_t B'(x_1, x_2\{s\}, x'_1, x'_2, \{s'\}) :$$

B : Birth Operator

coupling constants or vertex functions



zeroth approximation $\equiv \delta_{x_1^+ x_1^-} \delta_{x_1^+ x_1^c}$

first approximation $e^{-\alpha d'_{+-} - \beta d'_{+c} - \gamma d'_{-c}} \quad (?)$

d' : entire evolutionary distance excluding the sex chromosome

define

$$F(\vec{x}_c) \equiv g(\vec{x}_+, \vec{x}_-; \vec{x}_c) B(\vec{x}_+, \vec{x}_-; \vec{x}_c)$$

define the stochastic ensemble:

$$\begin{aligned} \{\Psi(t)\} &= \left\{ \prod_{t_0}^t \sum_{\vec{x}_c} F(\vec{x}_c) \{\Psi(t_0)\} \right\} \\ &= \left\{ \sum_{\text{lineage}} t \exp \int_{t_0}^t H(\vec{x}_c, t) dt \{\Psi(t_0)\} \right\} \end{aligned}$$

$$H(\vec{x}_c, t) = \log F(\vec{x}_c; t)$$

Associated Processes

- ◆ point mutation

$$H_1(t) = \sum_{\bar{x}, i'} q_{i'}(\bar{x}, t) a_{i'(\bar{x})}^+(t) a_{i(\bar{x})}(t)$$

- ◆ copying

$$H_2(t) = \sum_{\bar{x}, \theta} q_s(\bar{x}, t) \prod_{Z \in S} a_{i[\bar{x}]}^+$$

$$\bar{x} = (\dots Z \rightarrow n_y + Z) : \text{ new base numbers}$$

Gene Approximation

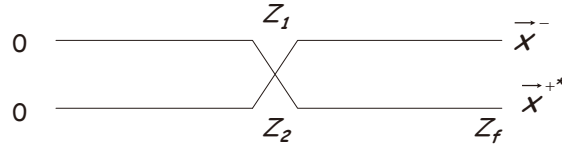
$$\bar{x} = [x_1, \{x_2, \pm\}, \{y, \pm, z\}]$$

z: base number \longrightarrow locus number

$$\{a_{i[x]}, a_{i'[x']}\} = \delta_{ij} \delta_{xx'}$$
$$i, i' = 1, \dots, n_a$$

n_a : number of alleles

◆ Interchromosomal Crossing-Over



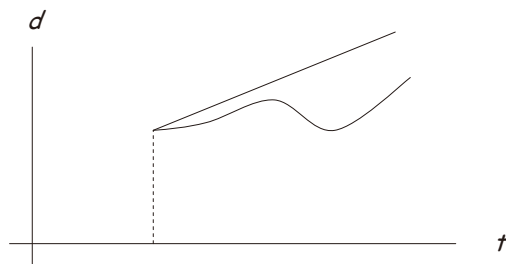
$$H_3(t) = \prod^+ a_i^{i[y^+, z_1 < z < z_1 + (z_f - z_2)]} a_i^{i[y^+, z_1 < z < z_f]} a_i^+ [y^-, z_2 < z < z_2 + (z_f - z_1)] a_i^{i[y^-, z_2 < z < z_f]}$$

where $i^+[y^+, z_1 < z < z_1 + (z_f - z_2)] = i^+[y^-, z_2 < z < z_f]$

and $i^+[y^-, z_2 < z < z_2 + (z_f - z_1)] = i^+[y^+, z_1 < z < z_f]$

Coincidental Evolution

d (evolutionary distance) as a function of t may not be a simple increasing function of t .



Ohta: identity coefficient

4. Somatic Cell Division

one generation | t } individual development
 | $t+1$
 | $t+2$
 | :
 | :

It is crucially important to understand the process of the individual level from its birth to death.

This provides an appropriate theoretical framework to such fields as embryology, ontogeny, immunology, environmental studies, etc. etc.

$$a_{i[\bar{x}]}(t) \begin{cases} a_{i[\bar{x}]}(t+1) \\ a_{i[\bar{x}+N]}(t+1) \end{cases}$$

$$F_t = \prod_x f(x) a_{i[x]}^*(t+1) a_{i[x+N]}^*(t+1) a_{i[x]}(t)$$

$$H_t = \log F_t$$

$$T \exp \left[\int_{t_0}^{t_1} H_t dt \right] : \text{Fundamental Process}$$

- Central Dogma

$$T_\gamma(n) = \prod_{x=x_1, x_2, x_3} a_{i[x]}^*(t) a_{i[x]}(t) b_{j[x]}^*(t)$$

$$(x_1, x_2, x_3) \rightarrow \bar{x}$$

$$T_\gamma(n) = F_\gamma(n_{R_1}^b, \dots, n_{R_p}^b)$$

- Environmental Effect

External variable A, A'

$$\sum \Pi A_x b_{i[x]}^* + f(b^*) + \sum \Pi A'_x b_{j[x]}$$

5. Concluding Remarks

- It is very important to understand the behavior of the mating population
 - ➔ Human case: collaboration of researchers of different disciplines
- Life form is not a complex system. The concept of fractal or chaos could be important: non-linear system.
- Such technique as renormalization a quantum group will be important
- Necessity of combining the population and somatic approaches



Unification of biology and physics!