集団遺伝学における固定確率の問題と その応用としての選抜限界の理論¹⁾

太 田 朋 子

国立遺伝学研究所集団遺伝部

遺 伝 子 の 固 定 確 率

遺伝子固定確率の問題が集団遺伝学ならびに進化学にとってきわめて重要であることはここにあらためて述べるに及ばない。この問題は Fisher (1922, 1930), Haldane (1927) および Wright (1931) によって取上げられ、自然淘汰に有利な突然変異遺伝子が、生物集団中にどの位の確率で固定していくかが、確率論の方法を用いて計算された。

最初是最も簡単な場合について、分岐過程 (Branching process) の方法を用いて行なわれた (Fisher 1922, 1930; Haldane 1927)。突然変異遺伝子を A とし、その対立遺伝子を a とする。遺伝子型 AA の淘汰係数 (Selection coefficient) を $1+s$, aa の淘汰係数を 1 とし、ヘテロの Aa 個体の淘汰係数を、中間の $1+s/2$ とする。そのような場合を「優性がない (No dominance)」という。いま、十分大きな集団の中に、そのような突然変異遺伝子が 1 個出現したとする。そしてこの遺伝子が次代の $0, 1, 2, \dots$ の子に伝えられる確率は、平均 $1+s/2$ のポアソン分布に従うとすると、分布の確率母関数 (Probability generating function), $\phi(x)$ は、

$$\phi(x) = e^{-(1+\frac{s}{2})(1-x)} \quad (1)$$

となる。ここで遺伝子が究極的に集団から失われてしまう確率は $\phi(x)=x$ の最小正根であることから、 s が小さい時には固定確率は約 s であることがわかった (普通に、固定確率は突然変異遺伝子の自然淘汰に対する有利さの 2 倍であるといわれている。ここでは、有利さは $s/2$ に相当することに注意されたい)。そして $s \leq 0$ の時は固定確率は 0 である。

この方法では、集団は十分大きくなければならないし、また優性、劣性の影響について調べることはできない。Haldane (1927) は上の分岐過程による方法を少し修正し、また Wright (1942) は別の方法で、劣性の場合の固定確率を検討しているが、いずれもおおざっぱな推定にとどまっている。

その後、この理論は Kimura (1957, 1962) によって大きな発展をみた。彼は連続確率過程の理論を使って、有限集団における 1 対の遺伝子 (1 遺伝子座) で、すべての優性の程度を含む一般的な場合について、固定確率を計算することができた。いま、突然変異遺伝子の初期頻度が p であるとして、それが t 代までに固定する確率を $u(p, t)$ としよう。すると、 $u(p, t)$ は次の偏微分方程式 (Kolmogorov 下向方程式, Kolmogorov backward equation) を満たす。

$$\frac{\partial u(p, t)}{\partial t} = \frac{V_{\delta p}}{2} \frac{\partial^2 u(p, t)}{\partial p^2} + M_{\delta p} \frac{\partial u(p, t)}{\partial p} \quad (2)$$

ここに $M_{\delta p}$, $V_{\delta p}$ はそれぞれ次のように定義され、 1 代あたりの頻度 p の変化の平均および分散をあらわす。

$$M_{\delta p} = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\delta t} \int (\delta p) f(p, p+\delta p; \delta t) d(\delta p) \quad (3)$$

$$V_{\delta p} = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\delta t} \int (\delta p)^2 f(p, p+\delta p; \delta t) d(\delta p) \quad (4)$$

1) OHTA, T. (National Institute of Genetics, Misima, Japan): Probability of fixation of mutant genes and the theory of limits in artificial selection (Review).

ここで $f(p, p+\delta p; \delta t)$ は時間 δt の間に頻度が p から $p+\delta p$ に変化する確率密度である。そして $M_{\delta p}$ および $V_{\delta p}$ は時間 t には依存しないとする。いま、究極的な固定確率 $\lim_{t \rightarrow \infty} u(p, t)$ を $u(p)$ と書くと、 $u(p)$ は

(2)の左辺を 0 とおいて得られる次の方程式、

$$0 = (V_{\delta p}/2)u''(p) + M_{\delta p}u'(p) \quad (5)$$

を満足する。ここで境界条件は、

$$u(0) = 0, \quad u(1) = 1$$

である。この境界条件を満足する解は、

$$G(x) = e^{-\int_0^x \frac{2M_{\delta x}}{V_{\delta x}} dx}$$

として

$$u(p) = \int_0^p G(x) dx / \int_0^1 G(x) dx \quad (6)$$

となる。

いま、3 遺伝子型の淘汰係数を次のように仮定する。

$$\begin{array}{lll} \text{遺伝子型} & AA & Aa \quad aa \\ \text{淘汰係数} & 1+s & 1+hs \quad 1 \end{array}$$

ここに h は優性の度合を表わし、 $h = \frac{1}{2}$ の時優性はなく、 $h = 0$ では A は a に対し完全劣性、 $h = 1$ で A は a に対し完全優性となる。そして集団の有効な大きさ^{*}を N_e とすると、遺伝子 A の固定確率は、

$$u(p) = \int_0^p e^{-4N_e s(hx + \frac{1-2h}{2}x^2)} dx / \int_0^1 e^{-4N_e s(hx + \frac{1-2h}{2}x^2)} dx \quad (7)$$

となる。とくに優性のない場合は、 $h = \frac{1}{2}$ であるから、

$$u(p) = \left(1 - e^{-2N_e s p}\right) / \left(1 - e^{-2N_e s}\right) \quad (8)$$

ここで、集団の実際の大きさを N とし、最初に 1 個の突然変異遺伝子があったと仮定すると、 $p = 1/2N$ を上式に代入し固定確率は、

$$u\left(\frac{1}{2N}\right) = \left(1 - e^{-sN_e/N}\right) / \left(1 - e^{-2N_e s}\right) \quad (9)$$

となる。 s の値が小さく、 N_e が十分大きければこの値はおおよそ $s(N_e/N)$ となる。 N_e/N は集団の有効な大きさと実際の大きさとの比で、実際のショウジョウバエとか人類などの集団では 0.7~0.95 程度の値が推定されている (Crow and Morton 1955)。前に説明した分岐過程による場合には、子孫の分布にポアソン分布を仮定したので、 N と N_e は等しくなり、分岐過程を用いて求めた固定確率と Kolmogorov 方程式による結果とは一致することがわかる。Kojima and Kelleher (1962) は、子孫の分布に Negative binomial 分布を仮定して分岐過程により固定確率を求めた。この場合は子孫の分布にポアソン分布を仮定した時に比べて、固定確率はおおよそ $\frac{1}{2}$ になると報告している。これも N_e/N がほぼ $\frac{1}{2}$ であることから理解される。

Kolmogorov 方程式を用いる方法は、遺伝子頻度というような実際には不連続な確率変数を連続であるとして取り扱っている点において、近似的な方法である。しかし、Moran(1961)は、子孫の分布が Negative binomial

* 集団の有効な大きさは、木村 (1960) の定義によれば、ある有限集団の個体数 (N) を、これと同等な、理想的集団 (無作為に抽出された 雌性配偶子と 雄性配偶子と が全く 機会的に 結合するような 集団) の 個体数 (N_e) に換算したものである。

分布に従う場合について、分岐過程による方法を有限集団に適用して、Kolmogorov 方程式による結果が十分に正確であることを証明した。また Ewens (1963) は確率行列を用いて、 N_e が小さくても非常に良い近似を与えることを数値的に示した。

究極的な固定の確率は、このような比較的簡単なすっきりした形で与えられるのである。第1図は優性のないばあいの $N_e s$ と $u(p)$ の関係を示す。

第1図 固定確率と $N_e s$ との関係。優性のないばあいを示す。各曲線に対応する数字は初期頻度を表わす。(Robertson, 1960 より)

次に、連続確率過程による結果を実際に適用するにあたっての問題点を考えてみよう。まず、今までの議論では、ただ1対の遺伝子について考えている。実際には遺伝子間には連鎖、エピスタシス (Epistasis) 等による非相加作用 (Interaction) があり、遺伝子は集団中で独立に行動しない場合がある。さらに各遺伝子型の適応度が一定であることを仮定しているが、外的ないしは内的環境の変化により、これが成立たないこともある。このような問題点はあるとしても、Kimura (1957, 1962) による上式は一般的であり適用範囲の広いものである。

その後このような限界を取除く努力は続けられているが、複雑な場合での解答はいまだ得られていない。有限集団における連鎖やエピスタシスの固定確率への影響については、目下のところ、電子計算機の助けを借りたモンテカルロ法に頼っている。これに関する数多くの報告については後で述べよう。

1 遺伝子座における選抜限界

上に述べたような、集団遺伝学ないしは進化学における純学問的な結果を、選抜育種と言うような現実の問題へ適用したのが、Robertson による選抜限界についての理論である。Robertson (1960) は量的形質の選抜効果をその形質に関与するいくつかの遺伝子の頻度の変化とみなせば、人為淘汰には自然淘汰の理論がそのまま適用できることを指摘した。それまでは Falconer (1960) にまとめられているように、遺伝率から推定される1代あたりの獲得量をできるだけ大きくすることが論議の主体であった。このような扱いでは、究極的にはどれ程の選抜効果があるかということに、理論的根拠を与えることはできなかったのである。目前の選抜効果も大切であるが、究極的に行きつく選抜限界も極めて大切であることが Robertson により明らかにされた。言い換えれば、育種では選抜個体の数は多くないので、好ましい遺伝子が選抜の途中、機会的に失われてしまうことの重大さを示したことにほかならない。

自然淘汰の理論を人為淘汰に応用するには、遺伝子の量的形質への効果とその淘汰係数との間にどのような関係があるかを見極めねばならない。Haldane (1931), Kimura (1958), および Griffing (1960) は個体選抜におけるこの関係について報告している。選抜しようとする量的形質にいくつかの遺伝子座が関与していて、各遺伝子座に1対の遺伝子、 A と a があるとすると、個体の表現型値は、分散 σ_p^2 の正規分布をし、表現型値がある値以

第2図 2対の相加効果をもった遺伝子が連鎖しているとき、第1の遺伝子座における固定確率が第2の遺伝子座によってどのように影響されるかを示す。 $Ni\alpha$, $Ni\beta$, Nc はそれぞれ N_{es} , N_{er} , N_{ec} に相当する。右端には標準偏差の2倍が示されている。(Hill and Robertson, 1966 より) a. 第1の遺伝子座における固定確率 ($u(p_0)$) と第2の遺伝子座における初期頻度 (q_0) および遺伝子効果 ($Ni\beta$) との関係。完全に連鎖したばあい ($Nc = 0$) を示す。 b. 種々な交叉率における $u(p_0)$ と $Ni\beta$ との関係。 c. b と同じ関係を示すが、第1の遺伝子座における遺伝子効果 ($Ni\alpha$) はbのばあいの $1/2$ である。

上であればその個体は選抜される。表現型値の平均の選抜前と選抜後との差 (Selection differential) を σ_p を単位として表わした値を i とし, AA , Aa , aa の各遺伝子型値を集団平均を基準としてはかり y_1 , y_2 , y_3 とすれば, AA , Aa , aa の淘汰係数はそれぞれ, $1+y_1(i/\sigma_p)$, $1+y_2(i/\sigma_p)$, $1+y_3(i/\sigma_p)$ となる。このように量的形質での遺伝子型値を淘汰係数に換算するには, i/σ_p をかければ良いのである。 y/σ_p が大きいときはこの関係が成立たない (Latter 1965a)。Latter は y/σ_p が 0.5 以上で i が 0.4 以下では誤差は重大であると報告しているが, 一般にはそのように大きな遺伝子の効果は余りないと考えられるので, この関係が成立つと考えると差支えない。

いま, 選抜集団の有効な大きさを N_e とすれば, 遺伝子 A の究極的な固定確率は, Kimura による (6), (7) または (8) 式により与えられる。そして, 選抜限界を遺伝子が固定してしまった状態と考えれば, 好ましい遺伝子 A がどれ程の割合で固定するかによって, 限界は定まってしまうのである。

以上の結果は選抜しようとする量的形質に関与する, すべての, 独立な, あらゆる優性の程度の遺伝子座について成立つ。Robertson はさらに議論を進めて, 選抜限界に達した 2 つの系統をかけ合わせると再び選抜効果が現われるのは, 2 つの系統の間で違った遺伝子座に A が固定しているためであることを説明している。

さらに Robertson の指摘した 2, 3 の重要な点について述べ, 1 遺伝子座に関する選抜限界についての理論を終ることにする。 $N_e s$ が 1 より小さい時は (8) 式はおおよそ次のようになる。

$$u(p) \doteq p + 2N_e s p(1-p) \quad (10)$$

これは他の方法でも得られる。すなわち, Robertson は毎代の遺伝子頻度の変化の期待値 $sp(1-p)$ を加えて (10) と同じ結果を得た。これから, 選抜による全獲得量は, $N_e s$ が小さい時は, 初代獲得量の $2N_e$ 倍であることがわかる。次に, 選抜限界に達するまでの時間は, $N_e s$ が小さい時は $1.4N_e$ 世代位で全獲得量の半分の効果をあげることができる。さらに選抜の方法であるが, 選抜の強さが $1/2$ の時, すなわち集団の半分を選抜する時, 全獲得量を最大にすることができる。しかし N_e が大きければ, 選抜の強さを極端に大きくしたり小さくしたりしない限り, 大差はない。また系統選抜は初期の選抜効果を大きくするかもしれないが, 全獲得量は小さくなることも指摘している。

2 遺伝子座における選抜限界

以上で固定確率と選抜限界の理論は根本的には同一のものであることが理解できたことと思う。ところで, これまでの結論は, 独立な 1 遺伝子座について成立つものであり, これから 2 遺伝子座についての理論に移る。多遺伝子座について考える時間問題となるのは, 遺伝子間の連鎖とエピスタシスの問題である。これらについては, 集団遺伝学上, 非常に興味があり, 2 遺伝子座での種々な場合については数多くの報告がある (Kimura 1956, Lewontin and Kojima 1960, Parsons 1963, Lewontin 1964 a, b, Nei 1964 a, b, Felsenstein 1965, Jain and Allard 1965, Kimura 1965, Singh and Lewontin 1966)。彼等はすべて無限集団について決定論的 (Deterministic) な研究を行なった。これらの報告の中で固定確率について理解する上で大切なことは, 連鎖の程度は遺伝子頻度の変化率を変えるということである。これはエピスタシスがあると連鎖不平衡 (Linkage disequilibrium) が生じてくることから理解される。しかし無限集団では連鎖は進化の速度を変えても, 完全に連鎖しているのではない限り究極的には何ら影響をおよぼさないはずである。

次に, 有限集団における連鎖の究極的な影響について考えよう。まず, 1 遺伝子座については極めて有用であった Kolmogorov 方程式を用いる方法は 2 遺伝子座ではどうであろうか。Hill and Robertson (1966) は, 優性のない 2 対の連鎖した遺伝子での選抜限界について報告しているが, そこで次のような Kolmogorov 上向方程式 (Kolmogorov forward equation) を示している。

$$\frac{\partial \phi}{\partial (t/N_e)} = \frac{1}{4} \sum_{j=1}^3 \frac{\partial^2}{\partial f_j^2} (f_j(1-f_j)\phi) - \frac{1}{2} \sum_{j < k} \frac{\partial^2}{\partial f_j \partial f_k} (f_j f_k \phi)$$

$$\begin{aligned}
& -\frac{1}{2}N_{er} \left\{ \frac{\partial}{\partial f_1} (f_1(1-p)\phi) + \frac{\partial}{\partial f_2} (f_2(1-p)\phi) - \frac{\partial}{\partial f_3} (f_3 p \phi) \right\} \\
& -\frac{1}{2}N_{es} \left\{ \frac{\partial}{\partial f_1} (f_1(1-q)\phi) - \frac{\partial}{\partial f_2} (f_2 q \phi) + \frac{\partial}{\partial f_3} (f_3(1-q)\phi) \right\} \\
& + N_{ec} \left\{ \frac{\partial}{\partial f_1} (D\phi) - \frac{\partial}{\partial f_2} (D\phi) - \frac{\partial}{\partial f_3} (D\phi) \right\} \quad (11)
\end{aligned}$$

ここに ϕ は遺伝子頻度の確率分布を表わす f_1, f_2, f_3 および t の関数で, f_1, f_2, f_3 はそれぞれ AB, Ab, aB の配偶子頻度, r, s は A, B の淘汰係数, D は連鎖不平衡を表わす量で $D = f_1(1-f_1-f_2-f_3) - f_2f_3$, $p = f_1 + f_2$, $q = f_1 + f_3$ である. これから遺伝子頻度の確率分布は N_{er}, N_{es}, N_{ec} と初期頻度によって定められることがわかる.

N_{es} および N_{er} が小さい時, A の固定確率 $u(p)$ はおおよそ次の(12)式で与えられる (Hill and Robertson, 1966). 彼等は1遺伝子座の場合と同じく, 毎代の頻度の変化の期待値を加えてこれを導いている.

$$u(p) \doteq p + N_{er}p(1-p) + N_{es}D/(1+2N_{ec}) \quad (12)$$

これに対し筆者 (未発表) は N_{es} および N_{er} が小さい時, 先の(11)式を修正した下向方程式の定常状態での近似解を求め, (12)と同様の結果を得た. すなわち,

$$u(f_1) \doteq f_1 - d + N_{er}(1-f_1-f_2)(f_1-d) + N_{es}(1-f_1-f_3)(f_1-d) \quad (13)$$

$$u(f_2) \doteq f_2 + d + N_{er}(1-f_1-f_2)(f_2+d) + N_{es} \left[\frac{d}{2N_{ec}} - (1-f_1-f_3)(f_1-d) \right] \quad (14)$$

$$u(f_3) \doteq f_3 + d + N_{er} \left[\frac{d}{2N_{ec}} - (1-f_1-f_2)(f_1-d) \right] + N_{es}(1-f_1-f_3)(f_3+d) \quad (15)$$

ここに $d = 2N_{ec}D/(1+2N_{ec})$ である. この結果から, 選抜による全獲得量は, N_{es}, N_{er} が小さく $D = 0$ であれば (すなわち初期の連鎖不平衡が0であれば), 連鎖によって何ら影響されないことがわかる. しかし N_{es}, N_{er} が大きいと連鎖の影響はそんなに簡単ではない. そして, この微分方程式の一般的な解は今のところ残念ながら得られていないので, もっぱらモンテカルロ法に頼っている.

モンテカルロ法による選抜実験は, その方法から2つに分けることができる. 第1の方法は Hill and Robertson (1966) や Latter (1965) にみられるように, 各遺伝子型に一定の遺伝子型値を与え, 選抜および交叉を決定論的に行ない, 配偶子または個体の抽出を乱数を用いてモンテカルロ法によって行なうものである. 第2の方法は, Fraser (1957), Martin and Cockerham (1960) 等がその例である. これによると, ある遺伝子型に一定の遺伝子型値を与え, 環境による変異が正規分布をするとして, 乱数を用いて個体に表現型値を与え, ある値以上の表現型値をもつ個体を選抜するのである. 前にも説明したように淘汰係数は, 量的形質での遺伝子型値の線形関数として表わせるので第1の方法と第2の方法とで同じ結果が得られると考えられる.

Latter (1965b, 1966) は, 相等しい相加効果をもつ2対の連鎖した遺伝子を考え, 選抜による全獲得量と連鎖の関係をモンテカルロ法により調べた. 彼は初期の連鎖不平衡を0として行なった. そして遺伝子効果が大きく, 連鎖の程度が強い (交叉率 <0.1) と, 固定確率は独立な遺伝子の場合に比べて低くなることを報告している.

Hill and Robertson (1966) は, もっと大規模のモンテカルロ実験を, やはり2対の連鎖した遺伝子で, 初期の連鎖不平衡を0として行なった. 2対の遺伝子は相加効果をもつとし, それぞれの効果は必ずしも等しくないとする. 効果が小さい ($N_{es}, N_{er} < 1$) 時は固定確率は(12)式で与えられ, 連鎖の影響はないはずである. N_{es}, N_{er} が1より大きい場合はどうであろうか. 2対の遺伝子を A, a, B, b とする時, A の固定確率 $u(p)$ が B の淘汰係数 (N_{er}), B の初期頻度 (q) および A と B の交叉率 (N_{ec}) によりどのように影響されるかについて次に述べる.

第2図 a, b, c は N_{er}, q および N_{ec} が $u(p)$ に及ぼす影響を示す. これらの図からわかることは, N_{er} が N_{es} より大きい時, $u(p)$ は, 連鎖する遺伝子 B が存在することによって, 小さくなる. そして, $u(p)$ を最小にするような q および N_{er} が存在することがわかる. もちろん N_{ec} が小さい程影響の度合は大きい. これについ

て彼等は、集団の有効な大きさの概念を用いて次のように説明している。 B の淘汰係数 $N_e r$ が大きいと B の固定確率 $u(q)$ は1に近い。すなわち、 Ab , ab のような型の配偶子は失われてしまう。この時、 A が固定するか失われるかは AB , aB のみからなる小集団によってほとんど決定されてしまうというのである。すなわち、 A の選抜における集団の有効な大きさは B の数となる。 B の数は $N_e r$ が大きければ大きい程急激に増大するため、 $u(p)$ を最小にするような $N_e r$ が存在することになる。 B の初期頻度 q と $u(p)$ の関係についても似た理論が成立つ。さらに、選抜の途中における連鎖不平衡が固定確率の低下をきたしているのであろうという Felsenstein (1965) の予想に対し、Felsenstein と同じ数学モデルで実験し彼等の結果と差異は認められなかったので、連鎖不平衡が固定確率の低下をもたらしたのではないと結論している。

このように、2 遺伝子座における有限集団での固定確率と連鎖の問題は、遺伝子の相加効果を考えるとおおよそそのことがわかったわけである。しかし、先に述べた 遺伝子間の 非相加作用 (エピスタシス)、およびエピスタシスと連鎖との相互作用については今後の研究が必要である。

この他にも 連鎖と 選抜の 関係を調べた多数のモンテカルロ法による実験報告がある (Qureshi 1963, Nasser and Comstock 1966, Fraser, Burnell and Miller 1966, Gill 1965, Young 1966)。これらは先に述べた第2のモンテカルロ法によるもの、すなわち環境による変異が正規分布をするとして行なったものである。これら多くの報告について言えることは、より現実的な場合について行なっているかもしれないが、あまりにも多くの要因が入りまざって結果が出てくるため、各々の要因を取出してその影響を調べる事はむづかしい。連鎖やエピスタシスの問題について調べる時、やはり最も簡単な場合から逐次進んでいかねばならない。

む す び

要するに、集団遺伝学における遺伝子固定確率の問題と育種学における選抜限界の理論とは、まったく同一のものとして理解できる。1 遺伝子座については、主として Kimura と Robertson によりその理論が明らかにされた。現在最も問題となっているのは、2 遺伝子座ないしは多遺伝子座についての連鎖とエピスタシスに関する問題であると言える。そして1 遺伝子座についてすっきりした解答を与えた Kolmogorov 下向方程式も、2 遺伝子座では非常に複雑なものとなり、現在では解答は得られないし、確率行列を用いる方法も、行列が非常に大きくなってしまって取扱いが不可能であるため、モンテカルロ法を用いて多くの研究が行なわれているのが現状である。

引 用 文 献

- Crow, J.F., and N. Morton, 1955 Measurement of gene frequency drift in small populations. *Evolution* **9**: 202-214.
- Ewens, W.J., 1963 Numerical results and diffusion approximations in a genetic process. *Biometrika* **50**: 241-249.
- Falconer, D.S., 1960 Introduction to quantitative genetics. Oliver and Boyd, Edinburgh.
- Felsenstein, J., 1965 The effect of linkage on directional selection. *Genetics* **52**: 349-363.
- Fisher, R.A., 1922 On the dominance ratio. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh* **42**: 321-341.
- Fisher, R.A., 1930 The distribution of gene ratios for rare mutations. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh* **50**: 205-220.
- Fraser, A., 1957 Simulation of genetic systems by automatic digital computers. I. Introduction. *Australian J. Biol. Sci.* **10**: 484-491.
- Fraser, A., D. Burnell, and D. Miller, 1966 Simulation of genetic systems. X. Inversion polymorphisms. *J. Theoret. Biol.* **13**: 1-14.
- Gill, J.L., 1965 Effects of finite size on selection advance in simulated genetic populations. *Australian J. Biol. Sci.* **18**: 599-617.
- Griffing, B., 1960 Theoretical consequences of truncation selection based on the individual phenotype. *Australian J. Biol. Sci.* **13**: 307-343.

- Haldane, J. B. S., 1927 A mathematical theory of natural and artificial selection. V. Selection and mutation. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **23**: 838-844.
- Haldane, J. B. S., 1931 A mathematical theory of natural and artificial selection. VII. Selection intensity as a function of mortality rate. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **27**: 131-136.
- Hill, W. G., and A. Robertson, 1966 The effect of linkage on limits to artificial selection. *Genet. Res. Camb.* **8**: 269-294.
- Jain, S. K., and R. W. Allard, 1966 The effects of linkage, epistasis, and inbreeding on population changes under selection. *Genetics* **53**: 633-659.
- Kimura, M., 1956 A model of a genetic system which leads to closer linkage by natural selection. *Evolution* **10**: 278-287.
- Kimura, M., 1957 Some problems of stochastic processes in genetics. *Ann. Math. Statist.* **28**: 882-901.
- Kimura, M., 1958 On the change of population fitness by natural selection. *Heredity* **22**: 145-167.
- 木村資生, 1960 集団遺伝学概論. 培風館 (東京)
- Kimura, M., 1962 On the probability of fixation of mutant genes in a population. *Genetics* **47**: 713-719.
- Kimura, M., 1965 Attainment of quasi linkage equilibrium when gene frequencies are changing by natural selection. *Genetics* **52**: 875-890.
- Kojima, K., and T. Kelleher, 1962 Survival of mutant genes. *Am. Naturalist* **891**: 329-346.
- Latter, B. D. H., 1965a The response to artificial selection due to autosomal genes of large effect. I. Changes in gene frequency at an additive locus. *Australian J. Biol. Sci.* **18**: 585-598.
- Latter, B. D. H., 1965b The response to artificial selection due to autosomal genes of large effect. II. The effects of linkage on limits to selection in finite populations. *Australian J. Biol. Sci.* **18**: 1009-1023.
- Latter, B. D. H., 1966 The response to artificial selection due to autosomal genes of large effect. III. The effects of linkage on the rate of advance and approach to fixation in finite populations. *Australian J. Biol. Sci.* **19**: 131-146.
- Lewontin, R. C., 1964a The interaction of selection and linkage. I. General considerations; heterotic models. *Genetics* **49**: 49-67.
- Lewontin, R. C., 1964b The interaction of selection and linkage. II. Optimum models. *Genetics* **50**: 757-782.
- Lewontin, R. C., and K. Kojima, 1960 The evolutionary dynamics of complex polymorphisms. *Evolution* **14**: 458-472.
- Martin, F. G., and C. C. Cockerham, 1960 High speed selection studies. *Biometrical Genetics*. Pergamon Press.
- Moran, P. A. P., 1961 The survival of a mutant under general conditions. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **57**: 304-314.
- Nasser, R., and R. E. Comstock, 1966 Simulation studies of the effects of selection and linkage of the probability of gene fixation in small populations. *Biometrics* **22**: 954-955.
- Nei, M., 1964a Effects of linkage and epistasis on the equilibrium frequencies of lethal genes. I. Linkage equilibrium. *Japan. J. Genetics* **39**: 1-6.
- Nei, M., 1964b Effects of linkage and epistasis on the equilibrium frequencies of lethal genes. II. Numerical solutions. *Japan. J. Genetics* **39**: 7-25.
- Parson, P. A. P., 1963 Polymorphism and the balanced polygenic combination. *Evolution* **17**: 564-574.
- Qureshi, A. W., 1963 A Monte Carlo evaluation of the role of finite population size and linkage in response to continuous mass selection. Technical Report MC 6, Stat. Lab., Iowa State Univ.
- Robertson, A., 1960 A theory of limits in artificial selection. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh, B.* **153**: 234-249.
- Singh, M., and R. C. Lewontin, 1966 "Stable equilibria under optimizing selection". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* **56**: 1345-1348.
- Wright, S., 1931 Evolution in Mendelian populations. *Genetics* **16**: 97-159.
- Wright, S., 1942 Statistical genetics and evolution. *Bull. Am. Math. Soc.* **48**: 223-246.
- Young, S. S. Y., 1966 Computer simulation of directional selection in large populations. I. The programme, the additive and the dominance models. *Genetics* **53**: 189-205.