

分岐学における祖先推定: 組合せ最適化問題としての系統推定

三中信宏¹⁾

農林水産省・農業環境技術研究所

生物の形質状態データを与えたとき、系統関係を最節約的に推定するという基準を置く。このとき分岐図(系統樹)の内部分岐点(仮想的共通祖先)に配置できる仮想的形質状態(MPR: 最節約形質復元)を網羅的に枚挙することは、形質進化の歴史を復元する際には不可欠である。この問題は、離散数学的にはSteiner tree 問題の一部である、Steiner 点の構築と枚挙という離散的最適化問題に関係する。しかし、あるOTU形質データのもとでのMPR集合(同程度に最節約的なMPRの全体集合)を網羅するだけでは、形質進化の解析を進める上では不十分である。個々のMPRの特性、相異なるMPR間の比較方法そしてMPRの背後にある生物学的仮定を明らかにする必要がある。ここではMPR集合の代数的性質を解析し、MPR間の構造比較をするための一つの規準として提出した歪み指数(distortion index)について述べる。歪み指数は、分岐図の根に対して決定される部分木があるMPRのもとで持つ全長と基準MPR(ACCTAN)との偏差(正の値)を全部分木に関して合計することにより得られる。ACCTANの歪み指数はゼロである。したがって、ACCTANではないすべてのMPRはある正の歪み指数を持つことになる。歪み指数は、特定の部分木に形質進化がどの程度集中しているかの尺度を与える。歪み指数から見ると、ACCTANではすべての部分木に均等に形質進化が分散しているのに対し、DELTRANでは特定の部分木に形質進化が集中しているといえる。

Ancestral reconstruction in cladistics: phylogeny estimation as a combinatorial optimization problem

Nobuhiro Minaka¹⁾

National Institute of Agro-Environmental Sciences

For a given character data set of organisms, reconstructing the character states of the interior points (that is, hypothetical common ancestors) on a phylogenetic tree (branching graph) has been recognized as an important combinatorial problem related to the analysis of character evolution. Under the principle of parsimony, this problem is a kind of combinatorial optimization related to the Steiner tree problem, that is, to enumerate all "most parsimonious reconstructions" ("MPRs" as Steiner points) in a tree. The ancestral reconstruction problem poses several interesting problems for discrete mathematicians as well as for systematic biologists. The set of these equally most parsimonious reconstructions ("MPR-space") can be partially ordered by a binary ordering relation ("MPR partial order"). Several algebraic properties of the solution space ("MPR-poset") are derived from this partial-order formulation. An MPR ("ACCTAN") exists which minimizes the length of any subtree of the cladogram. I proposed a new index, called "distortion index," which is defined to be the cumulative difference between the lengths of all subtrees of ACCTAN and those of other MPRs. Finally, ACCTAN will not show by definition any distortion in character state changes in the full cladogram, while any non-ACCTAN shows more or less distortion in some subtree(s). This suggests that, from a biological viewpoint, each reconstruction seems to have its own substantial assumption on character evolution.

系統推定における祖先形質状態の復元:

スタイナー問題とMPR問題

系統推定(phylogeny estimation)とは、生物の形質データから進化史を復元することである。進化史の復元とは、系統樹の樹形(トポロジー)の復元と

系統樹上の仮想的共通祖先に配置する形質状態の復元という2つの問題を含む。ある目的関数を最適化(最大化または最小化)するような樹形を探索するという系統推定法を「形質状態法」(character-state methods)と呼ぶ(Swofford et al. 1996)。たとえば、最節約法(maximum parsimony method: 三中 1995b, 1997)は形質状態の変化総数(全長あるいは

1) minaka@affrc.go.jp

全コスト) という目的関数を最小化し, 最尤法 (maximum likelihood method: 長谷川・岸野 1996) はある形質進化確率模型のもとでの統計的尤度という目的関数を最大化する。以下では、最節約法に議論を限定する。

用語の定義から始めよう。系統樹上の隣接2頂点を結ぶ線を枝と呼ぶ。頂点には、端点と内点の2種類がある。端点には実際にその形質状態が観察できるOTU (操作的分類単位: operational taxonomic unit) に、そして内点はその形質状態が未知のHTU (仮想的分類単位: hypothetical taxonomic unit) に、それぞれ対応する。ある形質の2つの形質状態aからbへの状態遷移にともなう「コスト」—進化回数が直感的に最もわかりやすいコストの定義だが、それ以外にも形質状態遷移確率のある関数値としてコストを定義することがある—を $cost(a,b)$ と表記する。

形質状態aからbへのコストを表わす具体的な関数形としては、マンハッタン距離 ($cost(a,b)=|a-b|$) や平方ユークリッド距離、配列間距離などいろいろあり、もっと一般的なコスト関数を用いることも可能である。このとき、形質状態の順序対ごとのコスト値は、一般に形質×形質の「ステップ行列」 (stepmatrix) として表現できる (Sankoff and Rousseau 1975; Maddison & Maddison 1992; D. Maddison 1994; Swofford et al. 1996)。ただし、以下ではマンハッタン距離にしぼって議論を進める。

いま、ある系統樹の第j枝 e_j の両端点である頂点を v_j, v'_j とし、第i形質に関する v_j, v'_j の形質状態をそれぞれ $x(v_j; i), x(v'_j; i)$ と書く。この系統樹に含まれるm個のHTUの形質状態をベクトルとして $X=(x_1, x_2, \dots, x_m)$ と表わし、このベクトルをこの系統樹におけるHTU形質状態の「復元」と呼ぶ。このとき、枝 e_j の「長さ」は、各形質のその枝での状態遷移にともなうコストの合計、すなわち $\sum_i cost[x(v_j; i); x(v'_j; i)]$ と定義できる。系統樹全体にわたって枝の長さを合計した値をこの系統樹の「全長」と呼ぶ。式で書けば、 $\sum_j [\sum_i cost[x(v_j; i); x(v'_j; i)]$ となる。この式は、全長を個々の形質ごとに分割して別々に復元を考えればよいことを意味している。

復元の値 (ベクトルの成分) を動かしたときに得られる全長の最小値をその系統樹の「最小全長」と定義し、最小全長を与える復元を「最節約復元」 (most parsimonious reconstruction: 略して“MPR”) と呼ぶ (Swofford & Maddison 1987:203)。OTU形質状態行列と系統樹の樹形を与えたときに、HTU仮想形質状態の最節約的復元を決定する問題を「MPR問題」 (Hanazawa et al. 1995) と呼ぶ。

系統樹ごとにMPR問題を解いて最小全長を決定

できたならば、引き続いて可能な系統樹の樹形全体にわたって最小全長を比較し、最小全長を最小化する系統樹—スタイナー系統樹—を発見することが原理的には可能である。この最小全長の最小化は「スタイナー問題」と呼ばれる最短グラフ探索問題のカテゴリーに属しており、多項式計算時間では解決できない最難度のNP完全問題であることが証明されている。とくに、マンハッタン距離のもとでのスタイナー問題は、矩形スタイナー最短木 (rectilinear Steiner minimal tree) として離散数学ではこれまでもよく議論されてきた (de Souza and Ribeiro 1990; Hwang et al. 1992)。

スタイナー問題の観点から見れば、MPR問題は樹形が固定されたときの「部分問題」とみなすことができるが、計算量の上では格段に単純である。MPR問題の計算量はOTU数の多項式オーダーであるから、スタイナー問題よりはるかに少ない計算量で解決できる ($O(n^2)$: Hanazawa et al. 1995; $O(n)$: Narushima and Hanazawa, to appear)。

最節約形質復元のアルゴリズム

以下の説明は、三中(1995b, 1997)に従う。ある系統樹の任意のHTU (たとえばRとする) を「基準点」に指定すると、系統樹全体はRを「根」とする複数の有根部分木に分割できる。ある頂点qを直接祖先とする分岐点pの2つの子孫分岐点をr,sとし、各頂点に配置する形質状態値をそれぞれm,i,j,kとする (図1)。p,r,sを根とする部分木をそれぞれ T_p, T_r, T_s と表わし、各分岐点での形質状態に対応するそれらの部分木の全長をそれぞれ $L(p;i), L(r;j), L(s;k)$ と表わす。

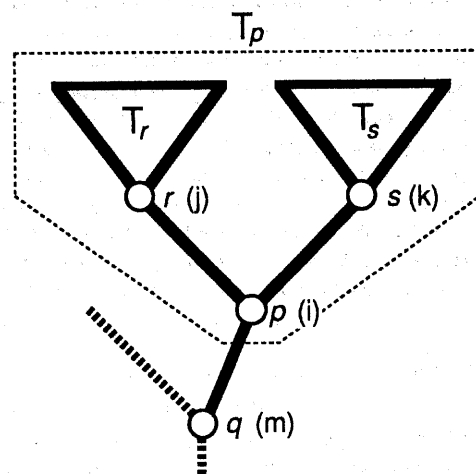
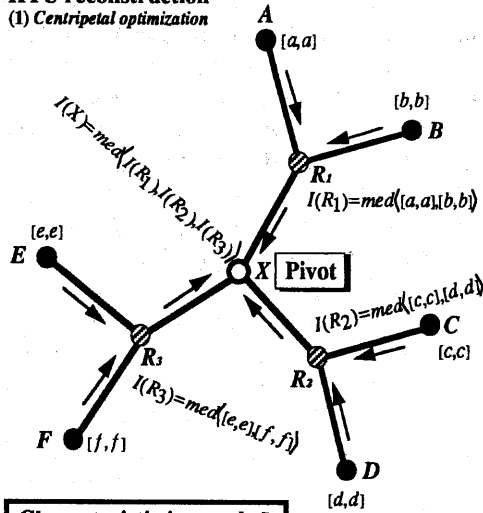


図1: 分岐図の構造と仮想形質状態の配置。白丸○で示したHTU (仮想的共通祖先) の形質状態は観察されない。三中(1995b)より。

HTU reconstruction
(1) Centripetal optimization



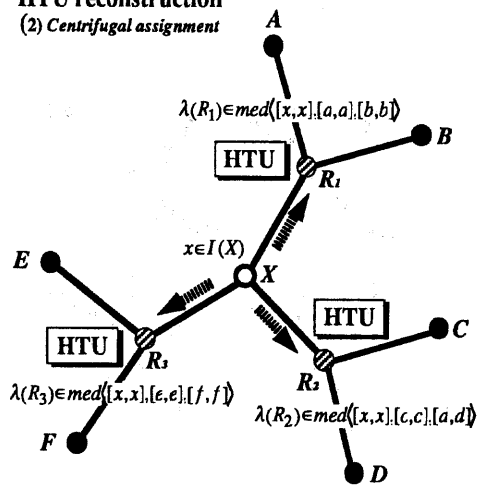
Characteristic interval: I

$$\forall x \in V, I: V \rightarrow [a, b] \{a, b \in R\}$$

$$I_u = \begin{cases} [\sigma(u), \sigma(u)] & \text{if } u \text{ is an OTU;} \\ \text{med}(I(v); u < v) & \text{if } u \text{ is a HTU.} \end{cases}$$

図2：最節約復元アルゴリズム(1)。Minaka (1996)より。

HTU reconstruction
(2) Centrifugal assignment



MPR-mapping: λ

- 1) $\lambda: V \rightarrow R$ such that $\lambda(x) = \sigma(x)$ if x is an OTU;
- 2) $\lambda(r) \in I(r)$ [r is a root];
- 3) For $\forall x: r < s, \lambda(s) \in \text{med}([\lambda(r), \lambda(r)], I(t); s < t)$
- 4) For $\forall x: u < v, \lambda(v) \in \text{med}([\lambda(u), \lambda(u)], I(w); v < w)$

図3：最節約復元アルゴリズム(2)。Minaka (1996)より。

次の2つのステップに分けてMPR問題を解決する (Wiley et al. 1991, 訳書:72-83; Swofford & Maddison, 1992; Hanazawa et al. 1995)。

1) 降路ステップ: OTUを出発して部分木を基準点に向かって降りていく過程で次の再帰式を計算する:

$$L(p; i) = \min_j [\text{cost}(i; j) + L(r; j)] + \min_k [\text{cost}(i; k) + L(s; k)].$$

もし r, s がともに末端点であるならば, $L(r; j)$ と $L(s; k)$ はともに0となるから, $L(p; i) = \text{cost}(i; j) + \text{cost}(i; k)$ となる。以下, 逐次的にこの再帰式による最小化を行なうと, 最終的に基準点 R を根とする系統樹全体の全長 $L(R; \rho)$ が ρ の関数として求まる。そこで, $\min_{\rho} L(R; \rho)$ により, 基準点 R のMPR形質状態の集合—MPR集合 (MPR-set: Swofford & Maddison 1987: 212) と呼ぶ—を決定する。

2) 昇路ステップ: 基準点を出発して部分木を末端点に向かって昇っていく。ここでの再帰式は $\min_i [\text{cost}(u; i) + L(p; i)]$ である。すなわち, p の祖先 q の形質状態 u が与えられたとき, 部分木 T_p と枝 $[p, q]$ の長さの合計を最小化するように p の形質状態 i を決定する。 q が基準点 R であるならば, 上の降路ステップで最終

的に求まるMPR集合の任意の要素を選ぶ。このとき, p のMPR形質状態が決定できる。以下, 末端点に向かって逐次的に最適化を反復すれば, 基準点以外のすべてのHTUのMPR形質状態が決定できる。

上のアルゴリズムは, 形質のタイプには依存しない。しかし, 上の定式化を踏まえて, 個々の形質タイプごとに, 簡便な方法が開発されている。形質状態の遷移過程が順序付けられる形態形質のような順序型形質の場合, 形質状態変化のコストをマンハッタン距離で定義すると, あるHTUの特性区間は, それよりも末端の部分木にある複数HTU (またはOTU) の特性区間の「メジアン演算」—複数の閉区間の上端と下端の数値を大小順にソートした数列の中央の2つの値を端点とする閉区間を求める演算—によって計算される (Farris 1970; Robinson, 1973; Hanazawa et al. 1995; 三中, 1995a, b, 1996)。一方, 核酸塩基配列やタンパク質アミノ酸配列のような無順序型形質では, 形質状態の区間ではなく集合によってMPRが求まる。このとき, メジアン演算の代わりにモード演算—複数の形質状態集合での最大出現頻度を持つ形質状態からなる集合を求める演算—が用いられる (Fitch 1971; Hartigan 1973; Steel

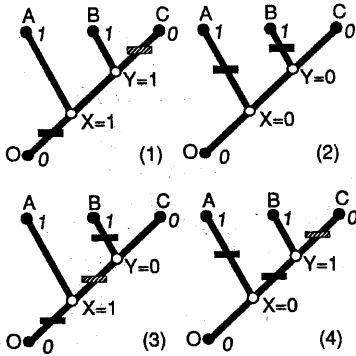


図4：祖先復元の枚挙。(1) ACCTRAN; (2) DELTRAN; (3),(4) 非最節約復元。黒短線は0→1遷移，縞短線は1→0遷移を表す。三中(1995a)より。

1993)。また，遺伝子頻度データのような連続的実数値をとる形質の場合は，上のマンハッタン距離または平方ユークリッド距離 (Robinson 1972; W. Maddison 1991) を用いれば，同様の復元が可能である。

MPR多重解とHTU復元の歪み

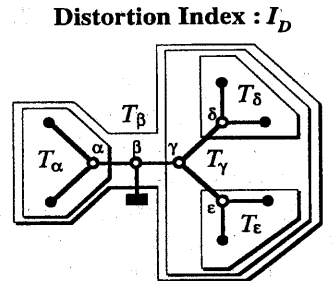
与えられた系統樹の樹形のもとで最小全長を与える最節約復元がいつでも一意的に決定されるわけではない。形質状態の変化が独立に複数回生じる (ホモブラシー) 可能性のある現実のデータでは，仮想的共通祖先への最節約復元が複数得られることがしばしばある。これを「MPR多重解問題」と呼ぶことにする。図4の仮想例では，ある二値的形質 (0/1) に関して，外群Oを含むOTU集合 {A,B,C,O} のうち，A,Bが1，C,Oが0を持つとする。外群Oで根付けられた有根系統樹 $T=(O,(A,(B,C)))$ にはXとYの2つのHTUがある。この2つのHTUにどのような形質状態を配置するかによって，2つのMPRが決まる (図4(1)と(2))。どちらのMPRも最小全長2を与える。

図4(1)のMPRでは，根にすぐ続く枝で0→1，末端枝の一つで逆転1→0が生じている。一方，図4(2)では形質変化 (0→1) が根からできるだけ遠い末端部分で別々に生じる。前者のタイプのMPRはACCTRAN最適化配置 (形質変換促進最適化配置)，後者はDELTRAN最適化配置 (形質変換遅延最

適化配置) と呼ばれる (Swofford & Maddison, 1987)。ACCTRAN, DELTRAN以外のMPRが存在することもある。ACCTRANとDELTRANを含むMPR多重解は，どれも全長に関しては定義によりまったく差がない。そのため，全長ではない別の観点に立って，MPR多重解間の比較をする必要がある。

順序型形質では，ある根を指定したとき，ACCTRANは任意の部分木の長さを最小化するユニークなMPRであることがすでに証明されている (Misheva & Narushima 1994)。したがって，DELTRANを含む非ACCTRANはどれかの部分木がACCTRANのそれよりも長くなる。あるHTU復元Rにおける各部分木の長さ $L(T;R)$ とACCTRANでの対応する長さとの偏差の合計値を歪み指数 (distortion index: Minaka 1993: 290) と呼ぶ (図5)。たとえば，図6はその一つの例であり，全部で8通りの最節約復元が導かれる。

HTU復元の「歪み」は，仮想ゴム紐のアナロジーによって視覚的に説明できる。図7では，図6の例でのACCTRANとDELTRANを3次元的に表示した。縦軸は形質値である。HTU (○) の最節約復元形質値のMPR集合を太点線で表した。形質状態が既知であるOTU (●) はこの3次元空間内のある「定点」とみなせるのに対し，形質状態が未知のHTUは空間内の「浮動点」と解釈できる。いま，定点であ



$$I_D = \sum_{\text{all subtrees}} \{L_{MPR}(T_k) - L_{ACCTRAN}(T_k)\}$$

図5：歪み指数。ある根に対しての部分木の長さを最節約復元ごとに集計し，ACCTRAN配置の集計値との差を取ることで，ある最節約復元の歪み指数が計算できる。Minaka(1993)より。

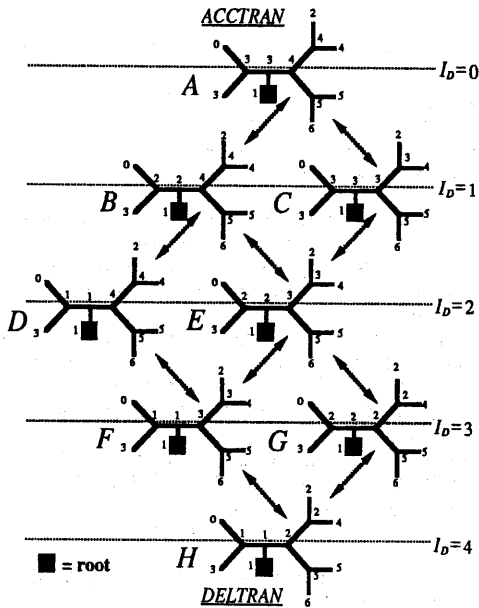


図6：歪みの実例。ある順序型形質に対して得られた8通りのMPRからなるMPR半順序集合とその歪みによるランキング。Minaka(1996)より。

るOTUと浮動点であるHTUを、与えられた樹形にしたがって、「仮想ゴムひも」で結ぶ。このとき手を放すと、浮動点は仮想ゴムひもの張力エネルギーがすべての部分木で最小になる——歪みが最小ということ——座標を占める。これがACCTRAN復元に相当する(図7の濃実線)。一方、非ACCTRAN、特にその中でも最大の歪み指数をもつDELTRANは、逆にどこか特定の部分木での仮想ゴムひもの張力エネルギーが最小ではなくなっている(図7の淡実線)。

歪み指数は、各部分木(クレード)における形質進化の集中度を反映していると考えられる。したがって、形質進化が集中しているという証拠がないならば、あるいは形質進化のクレード間均等分布の帰無仮説が何らかの規準のもとで棄却されない場合は、歪みゼロのACCTRANによるHTU形質状態の復元が、少なくとも最初に考察されるべきMPRとしては、最も妥当であるといえるだろう。別の言い方をすれば、最初から理由もなく非ACCTRAN復元を採用する必然性はないということである。

系統樹空間の適応地形

多くの組合せ最適化問題と同じく、発見的探索に

よって大域的最適解(大域的最節約系統樹)に到達するためには、さまざまな戦術を組み込む必要がある。そして、この戦術はいまも進化し続ける。たとえば、遺伝的アルゴリズムを用いた効率的な発見的手法などはすでに系統推定分野でも利用されつつある。

与えられた形質データは系統樹の適応度(全長)を決定する。系統樹の全体集合(系統樹空間)の「適応地形」(adaptive landscape)は、系統樹空間の中での全長の変動を視覚化している。いま、系統樹空間の上で適当な樹形類似度を定義すれば、系統樹空間内の「距離」は樹形類似度を反映する。このとき適応地形はいくつかの「山」を持った景観として視覚化されるだろう。系統樹空間は包含関係に関する集合ブール代数(東)を形成するから、各系統樹はある高次元空間内の1点とみなされる。適応地形におけるそれぞれの峰は系統樹の「島」(island)と呼ばれてきた(Maddison 1991)。最節約系統樹の探索において、すべての「島」を探索し尽くしたかどうかは、発見的探索が成功するかどうかを判定する重要な手掛かりである。

Kauffman (1993) は、カオスと秩序との関連性を分析するための道具として「NKモデル」を用いた。完全に整合的な形質データのもとでは、単峰突出型の適応地形が予想されるのに対し、系統学的情報を

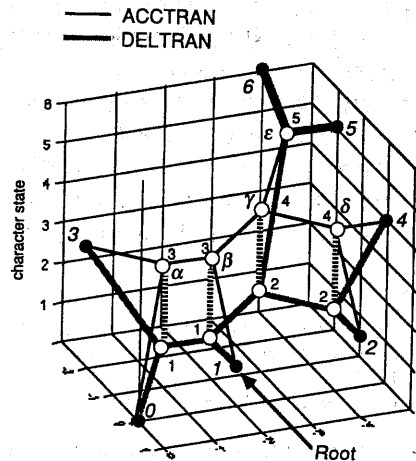


図7：最節約復元の3次元表示。図6から導かれる8通りの最節約復元のうち、ACCTRANとDELTRANを立体的に表示した。三中(1995a)より。

持たないランダムデータでは、顕著な峰を持たない凹凸の激しい地形が得られるだろう。部分的にホモプラシーが含まれる形質データだと、凹凸的な多峰林立型の適応地形になるだろう。「登山術」を進化させると同時に、「登るべき山々の地形的特性」をあらかじめ分析するのは確かに有効である（三中1996）。

なぜ最節約復元なのか？

形質状態の最節約復元は、はたして生物学的に妥当な「祖先復元」をしているのだろうか。最近の重要な研究成果を2つだけ挙げておく：1) 実験系統学から：Hillis et al. (1992) は、実験室内でのT7ファージの既知の系統樹と祖先塩基配列に照らして、最節約法に基づくHTU復元の正答率を調べたところ97%から98%を越える高い値が得られた；2) 実験生化学から：Jermann et al. (1995) は偶蹄類の腓リボヌクレアーゼについて現存のDNA塩基配列から祖先配列を最節約復元した。さらに、その復元DNA塩基配列から翻訳されたポリペプチド鎖を実験生化学的に合成したところ、それらの復元リボヌクレアーゼは正常な酵素活性を有することが判明したばかりでなく、反芻動物類への進化において酵素活性に大きな変化が生じたことが推定された。Messier and Stewart (1997)によるリソザイムの適応進化研究でも祖先配列の復元が行われた。

おそらく、最節約復元はアルゴリズム上の虚構ではなく、生物学的に意味のある推定を行なっていると私は考える。確率論的な進化モデル化が相対的にような分子形質では、最尤的な祖先復元も可能である（三中1995b; Zhang and Nei 1997）。

いま、進化生物学のさまざまな領域で仮想祖先形質状態の最節約復元の成果は求められており、同時にいまだに解決していない問題も残されている。生物学と数学のさらなる協力により、これらの問題が次第に解決されることが期待されている。

引用文献

- de Souza, C.C. and C.C. Ribeiro 1990. O problema de Steiner na Metrica retilinea. *Invest. Oper.* (Pontificia Univ. Cat. Rio de Janeiro), 1: 213-249.
- Farris, J.S. 1970. Methods for computing Wagner trees. *Syst. Zool.*, 19: 83-92.
- Fitch, W.M. 1971. Toward defining the course of evolution: minimum change for a specific tree topology. *Syst. Zool.*, 20: 406-416.
- Hanazawa, M., H. Narushima and N. Minaka. 1995. Generating most parsimonious reconstructions on a tree: a generalization of the Farris-Swofford-Maddison method. *Discr. Appl. Math.*, 56: 245-265.
- Hartigan, J.A. 1973. Minimum mutation fits to a given tree. *Biometrics*, 29: 53-65.
- 長谷川政美・岸野洋久 1996. 分子系統学. 岩波書店, 東京.

- Hillis, D.M., J.J. Bull, M.F. White, M.R. Badgett and I.J. Molineux 1992. Experimental phylogenetics: generation of a known phylogeny. *Science*, 255: 589-592.
- Hwang, F.K., D.S. Richards and P. Winter 1992. *The Steiner tree problem*. North-Holland, Amsterdam.
- Jermann, T.M., J.G. Opitz, J. Stackhouse and S.A. Benner 1995. Reconstructing the evolutionary history of the artiodactyl ribonuclease superfamily. *Nature*, 374: 57-59.
- Kauffman, S.A. 1993. *The origins of order: self-organization and selection in evolution*. Oxford University Press, New York.
- Maddison, D.R. 1994. Phylogenetic methods for inferring the evolutionary history and processes of change in discretely valued characters. *Annu. Rev. Entomol.*, 39: 267-292.
- Maddison, W.P. and D.R. Maddison 1992. *MacClade, version 3: analysis of phylogeny and character evolution*. Computer software and user's manual. Sinauer Associates, Sunderland.
- Messier, W. and C.-B. Stewart 1997. Episodic adaptive evolution of primate lysozymes. *Nature*, 385: 151-154.
- 三中信宏 1993. 組合せ論的視点から見た系統推定: 最節約法と離散数学の接点. 千葉県立中央博物館自然誌研究報告, 2: 83-98.
- Minaka, N. 1993. Algebraic properties of the most parsimonious reconstructions of the hypothetical ancestors on a given tree. *Forma*, 8:277-296.
- 三中信宏 1995a. 分岐分類学に基づく形質進化の最節約復元. 種生物学研究, (19): 39-49.
- 三中信宏 1995b. 分岐分析にもとづく系統推定の論理とその応用: 系統樹推定と祖先形質復元. Pp.183-203: 馬達峻輔 (編). 動物の自然史: 現代分類学の多様な展開. 北海道大学図書刊行会, 札幌.
- 三中信宏 1996. 歴史の複雑性と原理の単純性: 生物系統学の観点から. 現代思想24(13): 170-178.
- Minaka, N. 1996. Most parsimonious reconstructions of internal node states of a phylogenetic tree. *IFCS-96: Fifth Conf. int. Fed. Class.Soc., Abstract*, 2: 306-309.
- 三中信宏 1997 (近刊). 生物系統学. 東京大学出版会.
- Misheva, N. and H. Narushima 1994. On the positions of Acctran and Deltran in the MPR-poset. 日本数学会1994年度年会応用数学科会講演アブストラクト, pp.35-38.
- Narushima, H. and M. Hanazawa, to appear. A more efficient algorithm for MPR problems in phylogeny.
- Robinson, D.F. 1973. Extending a function on a graph. *Discr. Math.*, 6: 89-99.
- Sankoff, D. and P. Rousseau 1975. Locating the vertices of a Steiner tree in an arbitrary metric space. *Math. Program.*, 9:240-246.
- Steel, M.A. 1993. Distributions on bicoloured binary trees arising from the principle of parsimony. *Discr. Appl. Math.*, 41: 245-261.
- Swofford, D.L. and W.P. Maddison 1987. Reconstructing ancestral character states under Wagner parsimony. *Math. Biosci.*, 87:199-229.
- Swofford, D.L. and W.P. Maddison 1992. Parsimony, character-state reconstructions and evolutionary inferences. In: R.L. Mayden (ed.), *Systematics, historical ecology, and North American freshwater fishes*, p.186-223. Stanford Univ. Press, Stanford.
- Swofford, D.L., G.J. Olsen, P.J. Waddell and D.M. Hillis 1996. Phylogenetic inference. In: D.M. Hillis, C. Moritz and B.K. Mable (eds.), *Molecular systematics, second edition*, p.407-514. Sinauer Associates, Sunderland.
- Wiley, E.O., D. Siegel-Causey, D.R. Brooks and V.A. Funk 1991. *The complete cladist: a primer of phylogenetic procedures*. Univ. of Kansas Mus. of Nat. Hist., Lawrence. [宮正樹訳(1992), 系統分類学入門: 分岐分類の基礎と応用, 文一総合出版.]
- Zhang, J. and M. Nei 1997. Accuracies of ancestral amino acid sequences inferred by the parsimony, likelihood, and Distance methods. *J. Mol. Evol.*, 44(Suppl. 1): S139-S146.