

# 霊長類と鯨類の感覚能力の環境適応に関する研究

## Molecular and Brain Diversities of Sensory Perceptions in Primates and Whales

(日本進化学会推薦)

代表研究者 京都大学霊長類研究所 今井 啓雄 Primate Research Institute, Kyoto University Hiroo IMAI  
協同研究者 京都大学野生動物研究センター 岸田 拓士 Wildlife Research Center, Kyoto University Takushi KISHIDA

In mammals, chemical senses are mediated by taste receptors (TAS1Rs, TAS2Rs) and olfactory receptors (OR), which belong to the family of seven transmembrane G protein-coupled receptors. Since these receptors are directly involved in the interaction between mammals and their dietary sources, it is likely that these genes evolved to reflect species-specific diets during mammalian evolution. Here, we analyzed the genomic contents and function of these receptors in primates and whales. We found that the sensitivities of TAS2Rs were varied due to several amino acid residues between primate species. This fact suggest that the feeding behaviors of primates are influenced by the molecular evolution of taste receptors. The tendency was implicated in TAS1Rs, the receptor for Sweet and Umami tastes. We also investigated the taste and olfactory receptors of whales. Corresponding to the strange brain structure of olfactory bulb, most of class I ORs are lost in whales. Because of loss of almost all the taste receptors and G-protein, gustducin, all modern cetaceans are revealed to have lost the functional taste receptors.

### 研究目的

視覚受容体や視覚の脳内メカニズムは申請者をはじめとする多くの研究者が解き明かしてきたが、近年様々な動物の化学感覚遺伝子(Chemosensory Receptor, CR)のレパートリーが同定され、化学感覚についてもその実態を解明する機運が高まっている。哺乳類内部の種間におけるCRレパートリーの多様性は非常に高い。マウスやウシなどが1000以上ものCRを持つ一方で、我々ヒトを含む真猿類の受容体の数は少なく、海洋性の鯨類にいたってはゲノム中にわずかしか存在しない。

このようにCRレパートリーが多様であることは、哺乳類の生態が非常に多様であることと相関しており、それぞれの種の生息環境に必要とされるレパートリーを、それぞれの種で進化させたと考えられている。だが、CRは詳細に解析するにはあまりに数が多いため、従来の研究では、ゲノム中のCRの数の進化的増減から、化学感覚能力の進化を定量的に考察するにとどまっていた。

鯨類と真猿類は進化の過程でCR、特に嗅覚受容

体を多く失っている。脳に占める嗅球の割合も、他の哺乳類と比べて非常に小さい。このため、従来の定量的な解析からは、両者が嗅覚能力を大幅に喪失したことは収斂進化の例として捉えられる傾向にある。しかし鯨類は海、霊長類は森に棲んでおり、エサや天敵なども完全に異なる。従って、どちらも化学感覚能力を退化させたグループではあるが、収斂進化によるものとは考えられず、その退化のパターンは異なっていると推測することができる。

本研究では、真猿類と鯨類、およびそれらの近縁種の持つCR遺伝子のレパートリーを解明し、分子進化的な解析を行った。また、残された受容体のリガンドを同定することで、彼らの化学感覚能力を定性的に明らかにし、それぞれの生態とどのように関連しているのかを検証した。

### 研究経過

まず、霊長類に関しては苦味受容体やうま味受容体を中心に機能の種間比較を行った。苦味受容体はTAS2Rと名付けられたタンパク質であり、ヒトのゲ

ノムには 26 種類の TAS2R をコードする遺伝子が存在する。ヒト以外の霊長類でも数は異なるが同様な TAS2R を持っている。ところが、その機能が種ごと・個体ごとに異なっていることがわかってきた。例えば、ニホンザルは冬場に樹皮を食べて飢えをしのぐが、樹皮には植物の二次代謝物等が含まれ、ヒトにとっては苦くて食べられないものも多い。ヤナギの樹皮にはサリシンという苦味物質が含まれ、サリシンは鎮痛剤としても働くがヒトには苦くて薬としてもなかなか服用できないため、その構造を参考にアスピリンが開発された経緯がある。ところが、ニホンザルは平気でヤナギの樹皮を食べるため、その原因が不思議に思われていた。我々は、細胞に発現させた TAS2R の機能をヒトやニホンザル等の様々な霊長類種間で比較した結果、サリシンに対してはヒトが最も敏感であり、ニホンザルはそれよりも非常に鈍感であることを発見した。この結果は、行動実験でも確かめることができた。このような受容体の機能はタンパク質を構成するアミノ酸残基の置換によってもたらされるが、その原因となるアミノ酸残基を同定することができた。さらに、ヒトやニホンザルだけでなく、南米に住む新世界ザル間でも同様な苦味受容体の多様化例を見いだすことができた。また、うま味受容体においても霊長類種間で反応するアミノ酸の種類が異なり、その原因となるアミノ酸残基を同定することができた。近年、味覚受容体は舌だけでなく、消化管や気管・精巣等でも発現していることが発見されている。我々も盲腸における味覚受容体の発現を報告したが、このような受容体の発現部位の多様化と機能の多様化が食性の進化に関わっていると考えられる。

鯨類については、従来、味覚受容体 (TAS1R, TAS2R) や嗅覚受容体 (OR) の多くを失っていると考えられていた。我々は特にヒゲクジラ類の味覚・嗅覚受容体の有無を検討した結果、イルカなどのハクジラ類では失っている感覚を保持している可能性を示した。脳内で嗅覚情報処理をする嗅球についてもハクジラ類では失われているが、ヒゲクジラ類では構造を保持していた。ただし、一部の受容体の欠損に対応して、嗅球の構造自体がその入力部分を欠失していることがわかった。また、受容体だけでなく、味覚受容体からの信号を伝達する G タンパク質についても、ハクジラ類、ヒゲ鯨の共通祖先段階で偽遺伝子化していることを発見した。

## 考察

霊長類と鯨類では、化学感覚受容体の増減がそれぞれの種で起こっているが、それはゲノム中の遺伝子レベルだけでなく、タンパク質の機能や発現レベルでも起こっていることがわかった。特に霊長類では、20~30 の味覚受容体の機能が、環境中の様々な呈味物質に対して異なっていることから、それぞれの生息環境に適応している可能性が高い。今後はこれらの感覚が食物選択等に生かされているかどうかを検証していくと共に、脳内の情報処理とも併せて分子レベルから生態レベルまでの進化過程の考察をさらに深めていきたいと考えている。

また、味覚受容体は舌だけでなく、体内の様々な器官に発現していることから、その機能多様化は食物選択だけでなく、体内環境の維持等にも生かされていると考えられる。そのため、種特異的な体内環境維持機構に味覚受容体関わっている可能性も今後の課題となる。我々は、南米に生息するマーモセットで盲腸に味覚受容体が発現していることを発見した。この仲間、樹液を飲んで盲腸で発酵させて栄養としていることが示唆されている。そのため、盲腸で発現している味覚受容体は、発酵の進行具合をモニターしている可能性が考えられる。鼻腔や気管で発現している味覚受容体は、細菌等のモニターと感染症への防御に関わっていることが考察されている。もしかしたら、マーモセットの盲腸で発現している味覚受容体も、腸内細菌の組成や感染症への対応に関わっている可能性もあるかもしれない。

一方、鯨類で機能的であることが推定された嗅覚受容体の一部は前立腺で発現していることが報告されているものであるため、こちらも環境からの情報だけでなく、体内環境情報のモニターに関わっている可能性が高い。そのため、鯨類ではやはり味覚・嗅覚のほぼすべての感覚が退化していることが示唆される。陸上生活から水中生活に移行した際に、不必要な感覚が退化し、聴覚等、その他の感覚を利用する方向にシフトしているのであろう。だが、ヒゲクジラ類では味覚は受容体も G タンパク質もほぼ退化しているが、一部の嗅覚受容体機能が残っていることが示唆されるため、今後機能解析によりどのような匂いに対して反応するのか解明することができると考えている。ガストデューシンは退化していたが、味覚受容体も共役する G タンパク質がシフトす

ることも報告されているため、唯一残された TAS2R16 も、もしかしたらガストデュースン系以外の経路で味覚以外の機能を担っているのかもしれない。今後、部位ごとの発現量や発現細胞の解析により、どのような生命現象に関わっているのか解明していきたい。

## 研究の発表

### 口頭発表

1. 今井啓雄(2014) 分子系統学と霊長目の適応進化 -サルの味覚の地域変異の謎- 日本哺乳類学会 2014 年度大会自由集会「哺乳類分子系統学のこれから」(京都)
2. H. Imai (2014) Intra-species difference in the taste receptors of primates. International Union of Anthropological and Ethnological Sciences 2014. "Local differences in ecology and behavior of non-human primates: genetic variation or culture?" (千葉)
3. T. Kishida (2014) Toothed whale olfaction. The 3rd International Workshop on Tropical Biodiversity and Conservation, Arusha (タンザニア)
4. K. Tsutsui, M. Otoh, K. Sakurai, N. Suzuki-Hashido, T. Hayakawa, B. J. Welker, F. Aureli, C. M. Schaffner, L. M. Fedigan, S. Kawamura, H. Imai (2014) Interspecific variation of ligand sensitivity and evolution of bitter taste receptors TAS2R1 and TAS2R4 in New World monkeys. The 12th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception 第 12 回国際シンポジウム「味覚嗅覚の分子神経機構」(福岡)
5. 今井啓雄(2013) 霊長類味覚受容体の機能解析. 分子研研究会「ロドプシン研究の故きを温ねて新しきを知る」(岡崎) 招待講演
6. 今井啓雄(2013) マーモセット盲腸における味覚情報伝達分子群の発現. 第 3 回日本マーモセット研究会大会シンポジウム (福岡)
7. 今井啓雄(2013) 霊長類の感覚：色覚と味覚. 名古屋工業大学 オプトバイオテクノロジー研究センター設立シンポジウム (名古屋) 招待講演
8. 今井啓雄(2013) コモンマーモセット盲腸における味覚情報伝達分子の発現. 生理研研究会「細胞センサーの分子機構・相互関連・ネットワーク

研究会」特別講演 (岡崎)

9. 早川卓志, 井上英治, Koops K, 大東肇, 松沢哲郎, 今井啓雄(2013) 野生チンパンジーにおける苦味受容体遺伝子の地域差と生態適応. 第 29 回日本霊長類学会・日本哺乳類学会 2013 年度合同大会 (岡山)
10. 尾頭雅大, 筒井圭, 櫻井児太摩, 橋戸-鈴木南美, 早川卓志, Filippo AURELI, Linda FEDIGAN, 今井啓雄, 河村正二(2013) 色覚・食性の異なる新世界ザル種間における苦味受容体 TAS2R1 及び 4 のリガンド感受多様性. 第 29 回日本霊長類学会・日本哺乳類学会 2013 年度合同大会 (岡山)

### ポスター発表

1. 岸田拓士 (2014) 鯨類の嗅覚能力とその進化. 日本哺乳類学会 2014 年度大会 (京都)
2. 今井啓雄, 筒井圭, 尾頭雅大, 櫻井児太摩, 鈴木-橋戸南美, 早川卓志, F. Aureli, C. M. Schaffner, L. M. Fedigan, 河村正二 (2014) 新世界ザル苦味受容体機能の種間差. 第 30 回日本霊長類学会大会 (大阪)
3. 筒井圭, 尾頭雅大, 櫻井児太摩, 鈴木-橋戸南美, 早川卓志, B. J. Welker, F. Aureli, C. M. Schaffner, L. M. Fedigan, 河村正二, 今井啓雄 (2014) Functional Diversity of Bitter Taste Receptors in New World Monkeys. 25th Congress of the International Primatological Society 第 25 回国際霊長類学会 (Hanoi, Vietnam)
4. 西栄美子, 筒井圭, 今井啓雄 (2014) ヒトとニホンザルにおける甘味感受性の違い. 味と匂学会第 48 回大会 (静岡)
5. 岸田拓士. (2014) 脳とゲノムから探るヒゲクジラの嗅覚能力の進化. 日本進化学会第 16 回大会 (高槻)
6. E. Nishi, K. Tsutsui, H. Imai (2014) Difference in sensitivity to sweet compounds between human and Japanese monkey. The 12th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception 第 12 回国際シンポジウム「味覚嗅覚の分子神経機構」(福岡)
7. K. Tsutsui, M. Otoh, K. Sakurai, N. Suzuki-Hashido, T. Hayakawa, B. J. Welker, F. Aureli, C. M. Schaffner, L. M. Fedigan, S. Kawamura, H. Imai (2014) 新世界ザルの苦味受容体 TAS2R1 および

- TAS2R4 のリガンド感受性の種間差と進化. 第 52 回生物物理学会年会 (札幌)
8. 権田彩, 松村秀一, 斎藤正一郎, 郷康広, 今井啓雄(2013) マーモセット盲腸における味覚情報伝達分子群の発現解析. 第 29 回日本霊長類学会・日本哺乳類学会 2013 年度合同大会 (岡山)
  9. 岸田拓士, 今井啓雄, 阿形清和(2013) 鯨類の微量アミン受容体 (TAAR) 遺伝子クラスターの解析. 日本進化学会第 15 回大会 (つくば)
  10. 早川卓志, 井上英治, K. Koops, 大東肇, 松沢哲郎, 今井啓雄 (2013) チンパンジー野生集団における苦味受容体遺伝子の多様性と進化. 日本進化学会第 15 回大会 (つくば)
  2. Y. Toda, T. Nakagita, T. Hayakawa, S. Okada, M. Narukawa, H. Imai, Y. Ishimaru, \*T. Misaka (2013) Two distinct determinants of ligand specificity in T1R1/T1R3 (the umami taste receptor). *J Biol Chem.* 288(52):36863-36877
  3. S. Gonda, \*S. Matsumura, S. Saito, Y. Go and \*H. Imai. (2013) Expression of taste signal transduction molecules in the caecum of common marmoset. *Biology Letters* 9, 20130409 (論文の内容については京都新聞、朝日新聞、産経新聞、中日新聞等で紹介)
  4. 今井啓雄, 筒井圭 (2015) 霊長類苦味受容体の機能的多様性 比較生理生化学 32, 24-29
  5. 今井啓雄, 筒井圭 (2013) 霊長類苦味受容体の多様化 生体の科学 64, 430-431
  6. 早川卓志, 今井啓雄 (2013) チンパンジーにおける苦味感覚の地域差と進化 「生物の科学 遺伝」 67, 418-424
  7. 今井啓雄, 鈴木南美 (2013) 生息環境に応じた感覚受容体の機能進化 「生物物理」 53, 194-197

#### 誌上発表

1. \*T. Kishida, JGM Thewissen, T. Hayakawa, H. Imai and K. Agata (2015) Aquatic adaptation and the evolution of smell and taste in whales. *Zoological Letters* 1, 9. (論文の内容については読売新聞、朝日新聞で紹介)