

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22650053

研究課題名（和文） 比較認知ゲノム科学の確立に向けて
—比較認知科学と比較ゲノム科学のクロストーク—研究課題名（英文） Toward the rise of comparative cognitive genomics:
Crosstalk between comparative cognitive science and
comparative genomics

研究代表者

友永 雅己 (TOMONAGA MASAKI)

京都大学・霊長類研究所・准教授

研究者番号：70237139

研究成果の概要（和文）：

ヒト以外の霊長類の「遺伝子（ゲノム）」と「心」の研究成果を有機的に融合させることで、「ヒトとは何か？」を明らかにしようとする「比較認知ゲノム科学」の立ち上げに寄与すべく、萌芽的研究を実施した。その結果、嗅覚受容体遺伝子の多型解析、味覚受容体遺伝子の多型解析と行動実験、およびチンパンジー二卵性双生児の行動発達において予備的な成果を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：

To contribute the rise of “comparative cognitive genomics”, to address the question “What makes us human?” from the integrative standpoint of genome and mind, we have tried a series of seminal studies and obtained preliminary but fruitful results on polymorphic analyses of taste and olfactory receptor genes and behavioral development of dizygotic twin chimpanzees.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	0	1,600,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	390,000	3,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・認知科学

キーワード：霊長類・味覚・嗅覚・受容体・ゲノム

1. 研究開始当初の背景

2001年に発表されたヒトゲノム配列の解読は生物学のさまざまな領域に多大なインパクトをもたらした。それは、心理学、認知科学も同様である。心という認知機能は脳という器官の活動そのものであり、その脳の中では多様な遺伝子が発現している。認知科学お

よび認知神経科学では認知機能のゲノムの基盤の解明を目指す認知ゲノム科学 (Cognitive genomics) という領域が興隆してきた。そのターゲットは統合失調などの心の障害を引き起こす遺伝子の探索や感覚、知覚、さらには認知に関連する遺伝子群における一塩基多型 (SNP) と認知課題遂行の間の

連関を調べる研究などである。一方、認知科学およびゲノム科学はヒト以外の動物を対象にした研究領域でも近年多大な成果を挙げつつある。認知科学の領域では、ヒトの心の進化の過程の解明や、生物界における心の進化の多様性と収斂を探る「比較認知科学」が大きく進歩した。ゲノム科学の領域ではヒト以外の生物のゲノム配列を決定し、ヒトゲノムと比較することで、人の多様性や進化の歴史を探る「比較ゲノム科学」がポストゲノム時代の一つの柱となっている。この両者の究極の目標はある意味で一致している。「ヒトの独自性はどこにあるのか、そしてそれはどのように進化してきたのか」。2004年に発表されたチンパンジーの22番染色体のゲノム配列決定の推進役となったのは「遺伝子(ゲノム)」と「心」など様々な表現型の連関を探るというパースペクティブであった。

2. 研究の目的

ヒト以外の霊長類の「遺伝子(ゲノム)」と「心」の研究は、お互いに発展しているが、双方の研究成果を有機的に融合させることで、「ヒトとは何か?」を明らかにしようとする試みは研究開始(2010年)時点においてほとんど行われていなかった。これは特に日本に限ったことではない。認知ゲノム科学(Cognitive Genomics)を標榜する研究チームはいくつか存在するが、比較認知ゲノム科学(Comparative Cognitive Genomics)は皆無である。わずかに、「性格」などの個体特性と神経伝達物質受容体の多型との関連をヒト以外の霊長類やイヌなどで調べる研究が散見するのみで、認知機能そのものとゲノムとの連関を比較の視点で調べた研究は皆無といってよい。そこで本研究はこのような両者の間のギャップを少しでも埋めて、「比較認知ゲノム科学」の立ち上げに寄与すべく構想された。

3. 研究の方法

京都大学霊長類研究所および野生動物研究センター熊本サンクチュアリで飼育されているチンパンジーとニホンザルを対象とし、遺伝的背景の網羅的検出と集団特性に注目した感覚特性の検出を行なった。具体的には、比較認知実験の刺激として用いる味覚や嗅覚特性の個体差のゲノム基盤を明らかにする目的で、個体ごとの味覚・嗅覚受容体遺伝子の遺伝子型の決定を行い、多型解析を行なった。また、多型解析の結果に基づき、行動実験を行った。また、2009年に高知県のいち動物園で生まれた二卵性双生児のチンパンジーの行動発達について縦断的に観察を行った。この事例は、将来生まれる可能性のある一卵性双生児のチンパンジーでの比較認知ゲノム科学的研究にとっての貴重な比較

資料となりうる。

(1) 嗅覚受容体については霊長類研究所に飼育されている14頭に加えて京都大学野生動物研究センター熊本サンクチュアリに飼育されている東チンパンジー1個体の計15個体のチンパンジーを対象とし、嗅覚受容体遺伝子としては、我々が先行研究で行った嗅覚受容体遺伝子比較ゲノム解析の結果、ヒト特異的に偽遺伝子化している可能性の高い70遺伝子を選抜して研究を行った。70遺伝子全てに関してPCRのためのプライマーを遺伝子近傍領域に作製して、PCR反応を行い、サンガーシーケンス法により配列決定を行い遺伝子型の決定を行なった。シーケンス解析をほぼ全ての個体に関して終了した。また、より広範でゲノムワイドな個体差のゲノム基盤、さらに親子間における個体差のゲノム基盤を明らかにするための端緒として、父親-母親-子供の親子トリオの次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析を共同研究の一部として行なった。

(2) 味覚受容体については、嗅覚受容体と同様に多型解析を行った後、認知機能と比較するためチンパンジー、ニホンザルを対象とした行動実験を展開した。

まず、ヒトを含めて比較受容体とリガンドと関係が明確な苦味受容体TAS2R38とphenylthiocarbamide (PTC)の系を用いて味覚について実験条件を整備した。苦味物質を含む溶液に浸したリンゴを与え、拒否反応の程度を評価する方法により、遺伝子型と行動表現型の比較を行った。

また、マウスなどで広く用いられている二瓶法を用いることにより、一塩基多型(SNP)程度の感受性の違いでも検出可能な実験系の構築を目指した。標準的な実験系が確立した後、既に化学物質が同定されている苦味受容体についての行動実験を行った。

(3) 二卵性双生児チンパンジーの行動発達については、高知県のいち動物園との間で共同研究協定を結び、同園のスタッフおよび動物園ボランティアの協力を得て、2010年秋(1歳半)から現在まで月3-4日のペースで観察とビデオ記録を行っている。観察は主として双生児個体と他個体間の近接関係に着目し、その発達に応じた変化を見た。

4. 研究成果

(1) 嗅覚受容体の多型解析
嗅覚受容体遺伝子の配列解析の結果から、解析がすすんでいる57遺伝子のうち8遺伝子において少なくとも1個体以上において挿入・欠失型の変異を保有していた。このタイプの変異を持つアレルは偽遺伝子化していることが予想されるので、それらの嗅覚受容

体遺伝子に関しては嗅覚特性の個体差を生み出しうる事を明らかにした。また、親子トリオの全ゲノム解析からは、先行研究で解読されたチンパンジー参照ゲノム配列との比較解析により、141 遺伝子に少なくとも1 個体においてタンパク質をコードする領域の途中にアミノ酸の合成をストップさせるようなプレマチュアーストップコドン

(premature stop codon) が検出された。また、27 の遺伝子においては、親子間でプレマチュアーストップコドンの出現に多様性があった。プレマチュアーストップコドンが検出された遺伝子は遺伝子として機能していない可能性があり、それが親子間を含めた個体差の原因と成りうることを明らかにした。

(2) 味覚受容体の多型解析と行動実験

チンパンジー約 50 個体、ニホンザル・アカゲザル個体約 580 個体の味覚受容体遺伝子型を網羅的に解析した。30 近い遺伝子のうち、20 個近くが非同義置換を含む遺伝子多型を示すことを見いだした。多くの苦味受容体の中でも人工苦味物質 PhenylThioCarbamide を受容する苦味受容体 TAS2R38 の遺伝子多型が顕著であった。ニホンザルでは特に、紀伊半島由来の個体から開始コドン ATG が ACG に変異している個体が約 30% の割合で発見された (Suzuki et al., 2010)。同様の変異は、チンパンジーで ATG が AGG に変異した個体が存在することが報告されている (Wooding et al., 2006)。そこで、この遺伝子を基準にして遺伝子型と認知行動の比較解析を行った。

まず、リンゴを用いた選択行動実験を行った。その結果、チンパンジー55 個体では開始コドンの変異をホモ接合で持つ個体には、PTC の苦味を見分けることができない個体が多いことがわかった (図 1)。一方で、変異をホモで持っている個体でも PTC の苦味を見分けている可能性や、変異を持っていない個体でも、苦味を見分けられないかのような行動を示すデータもあった。この傾向はニホンザルでも同様で、リンゴを用いた場合はリンゴに対する嗜好性や実験者との関係に由来する行動も含まれてくると考えられた。

ニホンザルを用いた二瓶法による、より詳細な実験の結果から、遺伝子型と行動による表現型すなわち認知域には相関は確かにあるが、個体による認知域または行動域の差が非常に大きく、行動実験だけでは遺伝子型の予測までは困難であることがわかった。すなわち、認知行動実験→遺伝子型の方向の推定はまだ困難であるが、遺伝子型→認知行動実験の方向では実験条件を整えることにより、遺伝子の機能と認知行動の相関を抽出することは可能であると考えられる。今後、各個体のゲノム決定が進むことから、それぞれの遺伝子型に基づいた認知行動の解析により、

意外な遺伝子-認知機能相関が発見されるかもしれない。

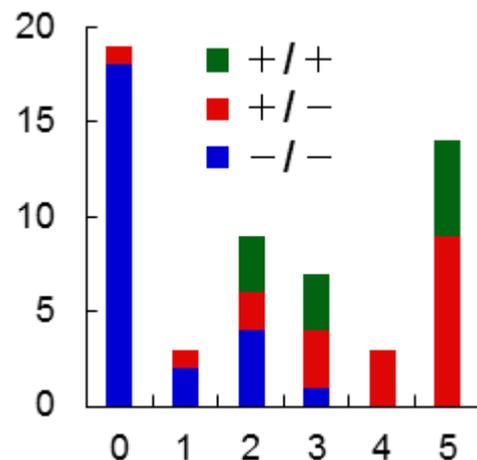


図 1 PTC を含むリンゴを与えた際にはき出す回数 (横軸) の個体数分布 (縦軸)。はき出す回数が多い個体には TAS2R38 機能遺伝子 (+) を含むものが多く、はき出す回数が少ない個体には TAS2R38 機能欠損遺伝子 (-) を含むものが多い。

(3) 二卵性双生児チンパンジーの行動発達高知県のいち動物公園で 2009 年 4 月に誕生した二卵性双生児のチンパンジー、ダイヤ (♂) とサクラ (♀) を対象に観察を行った。観察は、彼らが 1 歳半になった 2010 年 11 月から、月に 3~4 日の割合で行った。一回の観察記録の時間は 1 時間とし、1 分ごとにそれぞれの個体についての最近接個体を記録した。ダイヤとサクラには当初、母親のサンゴの他にコユキという「乳母」が飼育担当者によって用意された。観察開始以前はサクラとコユキの近接が高く、コユキによる育児補助が、自然下でもきわめてまれなチンパンジー双生児の生存が可能となったといえる。

また、きわめて興味深いことに、観察開始時点では群れの別のメス個体チェリーが、極めて高頻度でサクラの世話をするようになっていた (図 2)。

野生下のチンパンジーでは、母親を失った子どもの面倒を見る個体が現れる (里親) ことが報告されているが、今回の事例は、それとは異質である。すなわち、サクラには生物学的な母親がおり、観察期間中も授乳や抱いての移動などの養育行動は問題なく観察されていた。少なくとも、このような「乳母」の存在が母親の育児負担を軽減し、2 人の子どもたちの生存に大きく貢献をしていたことは否定できない。また、3 歳を経過した現時点では、チェリーとサクラの間の関係も少しずつ変化しつつある。今後さらに観察を縦断的にすすめ、彼らの発達とひとりっこの発

達の類似点と相違点を浮き彫りにして行く予定である。また、本事例は将来生まれる可能性のある一卵性双生児のチンパンジーでの比較認知ゲノム科学的研究にとっての貴重な比較資料となりうる。

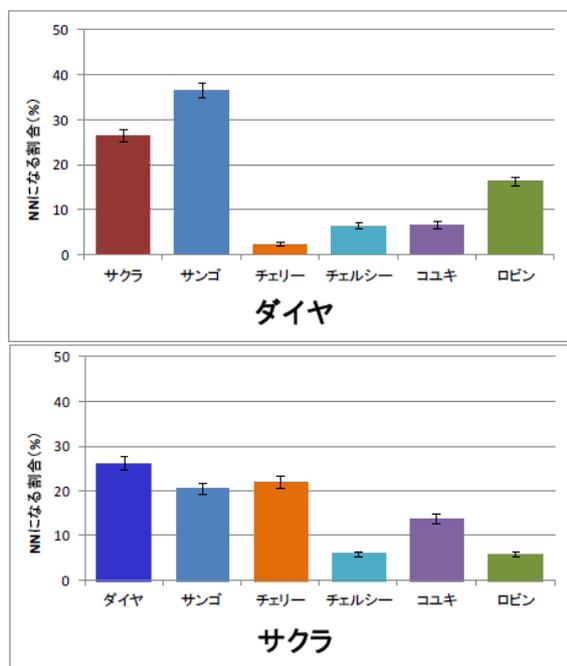


図 2 ダイヤとサクラの観察期間中の最近接個体 (NN) の割合。サクラにおいてチェリーの頻度が高いことがわかる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. *H. Imai, N. Suzuki, Y. Ishimaru, T. Sakurai, L. Yin, W. Pan, K. Abe, T. Misaka, and H. Hirai (2012) Functional diversity of bitter taste receptor TAS2R16 in primates. *Biology Letters* in press. 査読有 10.1098/rsbl.2011.1251.
2. K. Katayama, Y. Furutani, H. Imai, and H. Kandori (2012) Protein-Bound Water Molecules in Primate Red- and Green-Sensitive Visual Pigments. *Biochemistry* 51, 1126-1133. 査読有 10.1021/bi201676y
3. H. Nagai, Y. Terai, T. Sugawara, H. Imai, H. Nishihara, M. Hori, and N. Okada (2011) Reverse evolution in RH1 for adaptation of cichlids to water depth in Lake Tanganyika *Mol. Biol. Evol.* 28, 1769-1776. 査読有

10.1093/molbev/msq344

4. *T. Sugawara, Y. Go, T. Usono, N. Morimura, M. Tomonaga, H. Hirai, and *H. Imai. (2011) Diversification of bitter taste receptor gene family in western chimpanzees. *Mol. Biol. Evol.* 28, 921-931. 査読有
5. N. Suzuki, T. Sugawara, A. Matsui, Y. Go, H. Hirai, and *H. Imai (2010) Identification of non-taster Japanese macaques for a specific bitter taste. *Primates* 51, 285-289. 査読有
6. K. Katayama, Y. Furutani, H. Imai, H. Kandori. (2010) An FTIR Study of Monkey Green- and Red-Sensitive Visual Pigments. *Angewandte Chemie* 49, 891-894. 査読有
7. T. Matsuyama, T. Yamashita, H. Imai, and Y. Shichida (2010) Covalent Bond between Ligand and Receptor Required for Efficient Activation in Rhodopsin. *J. Biol. Chem.* 285, 8114-8121. 査読有
8. T. Sugawara, H. Imai, M. Nikaido, Y. Imamoto, and N. Okada. (2010) Vertebrate Rhodopsin Adaptation to Dim Light via Rapid Meta-II Intermediate Formation. *Mol. Biol. Evol.* 27, 506-519. 査読有

[学会発表] (計 22 件)

1. 今井啓雄 霊長類味覚受容体の進化、日本生理学会大会第 89 回大会シンポジウム、2012 年 3 月 31 日、松本
2. 今井啓雄 「ゲノム多型の機能解析：霊長類」第二回脳表現型の分子メカニズム研究会、2011 年 11 月 19 日、東京
3. 早川卓志 チンパンジーの味覚に地域差はあるか？～分子遺伝学からの考察～、SAGA14、2011 年 11 月 12 日、熊本
4. Nami SUZUKI Region specific dysfunction of bitter taste receptor TAS2R38 in Japanese macaques, The 9th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception、2011 年 11 月 6 日、福岡
5. 今井啓雄 「霊長類バイオリソースの現状と展望」熊本大学第 16 回遺伝子実験施設セミナー「バイオリソース最前線」2011 年 10 月 12 日、熊本
6. 権田彩 2011 年 10 月 6 日、コモンマーマセットにおける消化器系での味覚情報伝達物質の定量的解析、第 45 回大会、金沢
7. 今井啓雄 2011 年 9 月 18 日、霊長類ゲノムスクリーニングによる自然発生的遺伝子変異モデルの探索、第 34 回日本神経

- 科学会大会シンポジウム、横浜
8. Hiroo Imai 2011年7月30日 Functional evolution of primate TAS2Rs、シンポジウム「環境適応の最前線：感覚受容体の機能進化」Adaptive molecules: functional evolution of sensory receptors、日本進化学会第13回大会、京都
 9. 鈴木南美 2011年7月30日、ニホンザルにおける地域特異的な苦味感受性変異、日本進化学会第13回大会、京都
 10. 早川卓志 2011年7月30日、チンパンジー3亜種における苦味受容体遺伝子ファミリーの分子進化、日本進化学会第13回大会、京都
 11. 鈴木南美 2011年7月17日、ニホンザルにおける苦味受容体 TAS2R38 の地域特異的な感受性変異 第27回日本霊長類学会大会、犬山
 12. 早川卓志 2011年7月17日、チンパンジー3亜種における苦味受容体遺伝子ファミリーの分子進化 第27回日本霊長類学会大会、犬山
 13. 今井啓雄 2011年7月17日、苦味受容体 TAS2R16 感受性の種間差と分子機構 第27回日本霊長類学会大会、犬山
 14. Hiroo IMAI, Polymorphism in Bitter Taste Receptors of Primates. April 22, 2010, Association for Chemoreception Sciences 2010 annual meeting, St. Petersburg, USA
 15. H. Imai, Differences in bitter taste receptors and behaviours in species and sub-species of primates: Identification of non-taster Japanese macaques for a specific bitter taste. September 18, 2010, European Chemoreception Research Organization XXth CONGRESS, Avignon, France
 16. Hiroo IMAI IPS BITTER TASTE RECEPTORS OF PRIMATES International Primatological Society XXIII Congress Kyoto 2010、2010年9月13日、京都
 17. T. Sugawara DIVERSIFICATION OF BITTER TASTE RECEPTOR GENE FAMILY IN CHIMPANZEES. International Primatological Society XXIII Congress Kyoto 2010、2010年9月13日、京都
 18. N. Suzuki REGION-SPECIFIC DISTRIBUTION OF NON-TASTER JAPANESE MACAQUES International Primatological Society XXIII Congress Kyoto 2010、2010年9月、京都
 19. T. Hayakawa INTRASUBSPECIFIC POLYMORPHISMS AND INTERSUBSPECIFIC DIVERGENCE OF BITTER TASTE RECEPTOR GENES IN CHIMPANZEES. International Primatological Society XXIII Congress Kyoto 2010、2010年9月、京都
 20. Nami SUZUKI, Genetic Polymorphism in Sensory Receptor Genes of Primates, 2010年9月12日、The 4th International Symposium of the Biodiversity and Evolution Global COE project "Evolution of Sensor, Communication and Society", Kyoto.
 21. 鈴木南美 苦味受容体遺伝子の多型解析による味覚変異ニホンザルの発見、2010年9月8-10日、日本味と匂い学会大会、北九州
 22. 早川卓志 チンパンジー亜種集団間における苦味受容体遺伝子配列の比較解、2010年8月2-5日、日本進化学会大会、東京
- 〔図書〕(計1件)
1. T. Sugawara and H. Imai (2012) Post-Genome Biology of Primates Focusing on Taste Perception. In Post-Genome Biology of Primates, Springer (eds H. Hirai, H. Imai, Y. Go) pp 79-92.
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)
- 〔その他〕
- 報道
1. 今井啓雄「ニホンザル、苦味に鈍感」(産経新聞、2012年4月10日)
 2. 今井啓雄「ニホンザルは苦味に強い!？」(日刊工業新聞、2012年3月27日)
 3. 今井啓雄「ニホンザル苦味に鈍感」(朝日新聞、2012年3月23日、朝刊)
 4. 平井啓久・今井啓雄「ニホンザル苦味に強い」(京都新聞、2012年3月16日、朝刊)
 5. 今井啓雄・早川卓志「チンパンジー、生息地で味覚異なる」(読売新聞中部版、2011年12月28日、朝刊)
 6. 今井啓雄・鈴木南美「紀伊のサル苦み去る」(読売新聞全国版、2011年7月27日、夕刊)
- ホームページ等
http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2011/120315_2.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

友永 雅己 (TOMONAGA MASAKI)
京都大学・霊長類研究所・准教授
研究者番号：70237139

(2) 研究分担者

今井 啓雄 (IMAI HIROO)
京都大学・霊長類研究所・准教授
研究者番号：60314176

郷 康広 (GO YASUHIRO)
京都大学・霊長類研究所・助教
研究者番号：50377123

(3) 連携研究者