

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03272

研究課題名(和文)脊椎動物における味覚受容体TAS1Rの新規レパートリーの機能解明

研究課題名(英文)Functional evolution of novel members of the TAS1R taste receptor family in vertebrates

研究代表者

西原 秀典(Nishihara, Hidenori)

東京工業大学・生命理工学院・助教

研究者番号：10450727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では多数の脊椎動物のゲノム情報解析から、各生物種が持つ味覚受容体T1R/TAS1R遺伝子のレパートリーを明らかにした。TAS1R遺伝子群の包括的系統解析により、TAS1Rファミリーが従来の知見とは異なり多様であること、また遺伝子重複と欠失の繰り返しにより遺伝子が系統樹上で散在的な分布を示すことを明らかにした。さらに新規に同定されたT1R遺伝子の機能解析をおこない、それらが多様なリガンドを受容可能であることが分かった。これにより脊椎動物の味覚は従来考えられていた以上に多様である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では時間軸を追った感覚受容の進化とそれを司る遺伝子の多様化プロセスを相関させた研究として極めて大きな成果が得られた。味覚受容体は生物種ごとに異なる機能を持つことから、味覚進化の解明は各生物種の食性や生息環境への適応メカニズムの解明に繋がる。一方これまでヒトやマウスをはじめとするモデル生物以外の味覚に関しては未だ知見が少ない。今回の非モデル生物から得られた知見を将来的にヒトの味覚受容体の機能研究にフィードバックすることで食品開発分野との相乗効果が生まれる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we revealed the repertoires of taste receptor T1R/TAS1R genes in various vertebrates by analyzing their genomic/transcriptomic data. Through comprehensive phylogenetic analysis of TAS1R gene family, we demonstrated that the TAS1R family is diverse, in contrast to the conventional view. We showed that repeatedly gene duplication and loss events caused the scattered distribution of TAS1R genes on the phylogenetic tree. Furthermore, we conducted functional assays of the newly-identified T1R genes and found that they are capable of recognizing diverse ligands. As a result, this suggests that the taste sensation of vertebrates is more diverse than previously thought.

研究分野：ゲノム進化学

キーワード：味覚 味覚受容体 感覚 脊椎動物 進化 TAS1R T1R

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物がその進化の過程で地球上の多様な環境に生息できるようになった大きな要因の一つに、その食性の多様化が挙げられる。脊椎動物が持つ感覚のうち味覚は採餌行動と直接的に係ることから、食性の多様化プロセスを理解するには味覚受容システムのメカニズムと進化の過程を明らかにすることが不可欠である。一般に味覚とは旨味、甘味、苦味、塩味、酸味の5種類の味を認識する感覚である。そのうち嗜好性の味物質である旨味と甘味の受容は TAS1R ファミリー遺伝子が担っている。TAS1R ファミリーには TAS1R1、TAS1R2、TAS1R3 の3種類の遺伝子が知られ、哺乳類では TAS1R1+TAS1R3 のヘテロ二量体が旨味受容体として、TAS1R2+TAS1R3 のヘテロ二量体が甘味受容体として機能することが分かっている。一方、魚類のモデル生物であるゼブラフィッシュやメダカにおいても3種類の TAS1R 遺伝子の存在が知られている。これらも哺乳類と同様に TAS1R1+TAS1R3、および TAS1R2+TAS1R3 がそれぞれヘテロ二量体を形成し、いずれもアミノ酸を受容することが報告されている。このため、これまでは哺乳類と真骨魚類の共通祖先において TAS1R ファミリー遺伝子が3種類のみが同様の二量体を形成し、その味覚受容システムが現生の脊椎動物まで安定的に受け継がれてきたと考えられてきた。ただしそれらが受容するリガンドは種ごとに差異が見られることから、何を嗜好性味物質として受容するかは系統特異的な変遷があったと考えられる。

2. 研究の目的

本研究グループはいくつかの生物種のゲノムおよびトランスクリプトームデータから、従来の3種類のグループに属しない新規 TAS1R 遺伝子が存在する可能性を見出した。すなわち脊椎動物の共通祖先では既知の3種類のみならず豊富な TAS1R 遺伝子のレパートリーを保有し、それらが構成するヘテロ二量体の組み合わせによって多様な味覚受容体を発現していたと考えられる。しかし脊椎動物が持つ全ての TAS1R グループの同定とその機能、すなわち受容するリガンドについては、ほとんど明らかになっていなかった。本研究ではモデル生物ではない様々な脊椎動物のゲノム・トランスクリプトーム情報解析により各生物種が持つ TAS1R 遺伝子レパートリーを包括的に収集して進化的解析をおこない、脊椎動物が持つ味覚受容体遺伝子の多様性の全容解明を目的とした。さらに細胞レベルのアッセイにより各受容体ペアのリガンドを特定することで、遺伝子進化と機能進化の両面から脊椎動物の味覚の変遷過程の解明を目的とした。この2つのアプローチにより従来あまり注目されてこなかった旨味と甘味受容体の進化多様性に関する理解を各段に進展させることを目指した。

3. 研究の方法

従来の3種類の TAS1R 遺伝子とその機能は主に哺乳類と真骨魚類(ゼブラフィッシュ、メダカ)から探索・報告されてきた。一方、本研究ではモデル生物に限らず様々な既知のゲノム情報を用いて TAS1R 遺伝子の大規模探索をおこなった。近年報告された全ゲノム情報のうち、本研究では系統学的に重要な位置づけとなる生物種、すなわちシーラカンス、アホロートル、ヤモリ、肺魚、軟骨魚類(ゾウギンザメなど)、ポリプテルスに注目した。ゲノム情報に基づいた TAS1R 遺伝子ホモログの同定は、一部のエクソンが非常に短いこと、また複数の TAS1R 遺伝子がタンデムに配置される場合があることが原因で、一般に普及している遺伝子予測ツールでは困難である。そのため本研究ではより確実な方法として既知の cDNA 配列に基づいたエクソンごとの相同性比較から個別に遺伝子同定作業を進めた。計30種を超える生物種のゲノムデータから遺伝子情報の探索をおこないその分布を系統樹上でマップした。また収集した TAS1R 遺伝子群の包括的系統解析をおこなった。機能解析については、研究分担者が既に確立している細胞レベルのアッセイ法を使用して、受容するリガンドの特定を進めた。これらの実験は主にポリプテルス、シーラカンス、ゾウギンザメを中心に進めてきた。多数の TAS1R 遺伝子を持つ場合は可能性の高い組合せでヘテロ二量体を形成するよう、培養細胞に共発現させる組合せを適宜変えながらアッセイをおこなった。さらに一部の生物種については *in situ* hybridization による発現解析もおこなった。

4. 研究成果

得られた遺伝子配列情報を元に最尤系統樹を推定したところ、全ての TAS1R 遺伝子は 10 クレードに分類されることが明らかになった。硬骨脊椎動物の共通祖先は既知の 3 種類ではなく少なくとも 9 つの TAS1R 遺伝子群を持ち、その後、各系統の分岐とともに一部の TAS1R 遺伝子が独立に消失したことによって現在の TAS1R レパートリーが成立したことが明らかになった。重要なことに、哺乳類が持つ TAS1R2 と TAS1R3 遺伝子は真骨魚類の TAS1R2 や TAS1R3 とはオーソログの関係ではなくパラログであることが判明した。すなわち硬骨脊椎動物の共通祖先から哺乳類および真骨魚類に至るそれぞれの系統で独立に TAS1R が失われ、結果的にいずれも 3 種類のみが残ったと考えられる。このことはヒトやマウスで知られる旨味・甘味受容体の機能とゼブラフィッシュやメダカで報告された受容体の機能が 1 対 1 対応で比較できるものではないことを意味している。したがって従来おこなわれてきた哺乳類と魚類の間の T1R 機能の比較研究は根本的に再考する必要があることが本研究から提唱された。

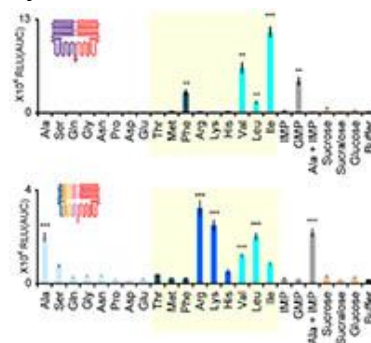
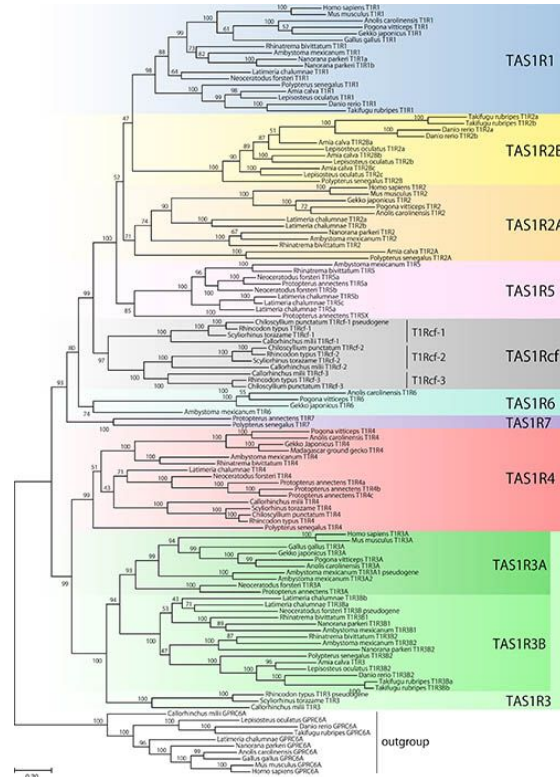
また TAS1R 遺伝子群のゲノム上の分布と周辺遺伝子のシニエー解析をおこなった。その結果、TAS1R の多様化プロセスとして、タンデムな遺伝子重複、複数遺伝子を含めた染色体領域の同一染色体内の組換え、異なる染色体への転座、TAS1R 遺伝子の偽遺伝子化、欠失、といったプロセスを経て現在の分布が成立したことを明らかにした。

さらに脊椎動物で早期に分岐した系統、すなわち軟骨魚類のゾウギンザメおよび条鰭類のポリプテルスについて培養細胞を用いた新規 T1R の機能解析をおこない、受容するリガンドの特定をおこなった。重要なことにこれらが受容するアミノ酸の中でも特に分岐鎖アミノ酸に対する応答は既知の T1R では見られない特徴であった。このことは T1R が受容可能なリガンドの範囲、ひいては脊椎動物が感知できる嗜好性の味物質が従来考えられていた以上に多様であることを示している。

以上のように本研究は、これまで進化の過程で安定的に維持されてきたと信じられてきた TAS1R 遺伝子が過去に大きな多様化と欠失を経て成立したこと、さらにそれが味覚受容体の機能的拡大を引き起こしたことを明らかにした。この結果は脊椎動物が従来考えられていた以上に幅広い嗜好性の味物質を感知している可能性を示すものである。また本研究で提唱された味覚受容体遺伝子の新規分類体系は、今後の味覚研究において不可欠な基盤になると期待される。このように本研究は味覚の多様性と進化に関する知見を革新的に前進させることに成功した。

【文献】

Hidenori Nishihara, Yasuka Toda, Tae Kuramoto, Kota Kamohara, Azusa Goto, Kyoko Hoshino, Shinji Okada, Shigehiro Kuraku, Masataka Okabe, and Yoshiro Ishimaru. Latent taste diversity revealed by a vertebrate-wide catalogue of T1R receptors. *bioRxiv*, doi: 10.1101/2023.04.08.532961



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishihara Hidenori, Toda Yasuka, Kuramoto Tae, Kamohara Kota, Goto Azusa, Hoshino Kyoko, Okada Shinji, Kuraku Shigehiro, Okabe Masataka, Ishimaru Yoshiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Latent taste diversity revealed by a vertebrate-wide catalogue of T1R receptors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2023.04.08.532961	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	石丸 喜朗 (Ishimaru Yoshiro) (10451840)	明治大学・農学部・専任准教授 (32682)	
研究分担者	戸田 安香 (Toda Yasuka) (10802978)	明治大学・農学部・特任講師 (32682)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
ドイツ	Max Planck Institute		