

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20770192

研究課題名（和文） 全ゲノム配列を用いた嗅覚および他の化学受容体遺伝子ファミリーの比較進化解析

研究課題名（英文） Comparative evolutionary analysis on the olfactory and other chemosensory receptor gene families using whole genome sequences

研究代表者

新村 芳人 (NIIMURA YOSHIHITO)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授

研究者番号：90396979

研究成果の概要（和文）：

環境中の匂い分子は、嗅覚受容体（olfactory receptor, OR）によって検出される。匂いの多様性に対応して、脊椎動物ゲノム中には非常に多数の OR 遺伝子が存在する。本研究では、霊長類の進化過程において、嗅覚の退化（OR 遺伝子の減少）と色覚の進化（三色色覚の獲得）との関連性を調べた。その結果、従来の説とは異なり、両者は直接リンクしていないことを示した。また、ナメクジウオ（脊椎動物の祖先に相当する種）を含む多数の脊索動物ゲノムを用いた網羅的解析を行い、OR 遺伝子ファミリーの起源と初期進化の過程を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Odor molecules in the environment are detected by olfactory receptors (ORs). Reflecting the diversity of odorants, vertebrate genomes harbor numerous OR genes. In this study, I have examined the relationships between degeneration of olfactory ability (decrease in the number of OR genes) and development of color vision (acquisition of trichromatic vision). As a result, contrary to the previous view, I showed that there are no direct links between them. Moreover, I investigated genome sequences from diverse organisms including amphioxus, which is a basal chordate species (relatives of vertebrates). I then revealed the origin and the early evolution of OR gene families.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：比較ゲノム、分子進化

科研費の分科・細目：生物科学・進化生物学

キーワード：嗅覚受容体、化学受容、遺伝子ファミリー、比較ゲノム、分子進化、脊椎動物、霊長類、バイオインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

嗅覚・味覚・フェロモン受容を含む化学受容は、多くの生物の生存に必須である。ヒトなどの脊椎動物の場合、環境中の匂い物質は嗅覚受容体（olfactory receptor, OR）によって

検出される。哺乳類は約 1,000 個もの OR 遺伝子を持ち、この OR 遺伝子は脊椎動物のゲノム中で最大の遺伝子ファミリーを形成している。OR 遺伝子は 1991 年に Linda Buck と Richard Axel によって発見された。2004 年にこの両者にノーベル賞が授与されたこと

からが示すように、嗅覚をはじめとする化学受容研究は近年非常に注目されており、目覚ましい発展を遂げている。

申請者は、このような巨大な遺伝子ファミリーがどのように進化してきたかという問題に興味をもち、2003年にヒト全ゲノムの完全配列が公表されるとほぼ同時に全てのOR遺伝子を同定し、分子進化解析を行った。また、ヒトに続いて、マウスやその他の哺乳類・脊椎動物に対しても網羅的な解析を行い、OR遺伝子ファミリーは遺伝子重複・欠失の頻度が極めて高く、進化的にダイナミックに変化してきたことを明らかにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、様々な生物種の全ゲノム配列からORを含む化学受容体遺伝子ファミリーを網羅的に同定し、それらを比較することにより、化学受容体遺伝子ファミリーのより詳細な進化ダイナミクスを明らかにすることである。本課題申請時において、ナメクジウオ・ヤツメウナギ・マーモセット・オランウータンなど、生物進化の鍵となる生物の全ゲノム配列が明らかになってきた。このような状況を踏まえ、これまでに開発してきたバイオインフォマティクスの手法を適用して、これらの生物のもつ全OR遺伝子セットを明らかにし、脊椎動物の進化過程におけるOR遺伝子ファミリーのより詳細な進化のシナリオを明らかにする。また、生物の生存環境とOR遺伝子のレパートリーとの関連性についても考察を行う。

さらに、①脊椎動物における嗅覚・味覚・フェロモン受容に関与する遺伝子ファミリーの共進化、および、②脊椎動物・昆虫・線虫の三者間での化学受容体遺伝子ファミリーの進化ダイナミクスの共通点と相違点、を明らかにすることも目的とした。

3. 研究の方法

様々な生物種の全ゲノム配列を利用し、OR遺伝子を網羅的に同定する。そのために必要なコンピュータプログラムを開発し、より精度の高い遺伝子同定法を確立する。また、そのようにして得られた遺伝子データを、多数の種間で比較して進化的な解析を行うためのツールを開発する。

4. 研究成果

(1) 霊長類の進化過程における嗅覚の変化を知るために、マカザル・チンパンジー・ヒトのゲノム配列から全OR遺伝子を決定し、詳細な分子進化解析を行った。その結果、従来の説とは異なり、ヒト・チンパンジー間で

OR機能遺伝子数、偽遺伝子の比率、偽遺伝子化の速度にはほとんど差がないことを明らかにした。一方、ヒト・チンパンジー間でオーソログな機能遺伝子は約75%しか存在せず、両者のOR遺伝子レパートリーは大きく異なっていることも明らかにした。本研究は京都大学霊長類研究所の郷康広博士と共に行い、その結果は国際誌 *Molecular Biology and Evolution* に掲載された(文献9)。

(2) 脊椎動物OR遺伝子ファミリーの起源と初期進化を知るために、ナメクジウオ・ホヤ・ヤツメウナギ・ギンザメ・5種の硬骨魚・カエル・トカゲ・ニワトリの全ゲノム配列からOR遺伝子を同定し、分子進化解析を行った。その結果、以下のことを明らかにした。①ナメクジウオは嗅覚器をもたないにもかかわらず、脊椎動物型のOR遺伝子をもつ。従って、OR遺伝子ファミリーの起源は脊索動物の共通祖先にまで遡る。②尾索動物(ホヤ)の系統ではOR遺伝子は全て失われた。③系統樹上でOR遺伝子に含まれるいくつかのグループは、実際には嗅覚受容体ではない。④水棲の脊椎動物と陸棲の脊椎動物ではOR遺伝子レパートリーが大きく異なる。⑤少数のOR遺伝子のグループは、水棲・陸棲の脊椎動物両方に存在する。以上の結果は、国際誌 *Genome Biology and Evolution (GBE)* に掲載された(文献6)。この論文は、2009年に *GBE* に掲載された全論文の中で、3番目にアクセス数の多い論文であった。

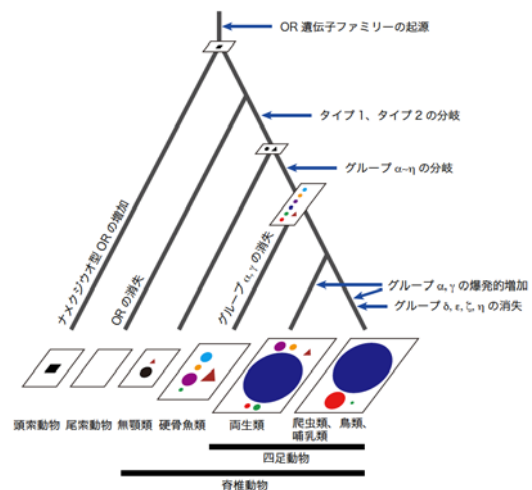


図. OR 遺伝子の進化のシナリオ (文献 7 より)

(3) 霊長目の進化過程で、三色色覚の発達に伴って嗅覚の重要性が低下し、OR 遺伝子が失われたとする仮説がある。霊長目における嗅覚の退化とヒト嗅覚の特異性を理解するために、オランウータンおよび完全な三色色覚をもたないマーモセットの全ゲノム配列からOR遺伝子を同定し、ヒト・チンパン

ジー・アカゲザルの遺伝子と共に比較解析を行った。その結果、マーモセットの機能遺伝子数はヒトやチンパンジーとほとんど同じで、アカゲザルやオランウータンはそれより少ないことが分かった。また、5 種間の相同遺伝子を用いた解析の結果、狭鼻猿類の各系統で機能遺伝子は徐々に失われており、三色色覚の獲得により OR 遺伝子が急激に減少したのではないことが示された。5 種の共通祖先がもっていた OR 遺伝子は、オランウータン・アカゲザルで他の 3 種よりも大きく失われており、また、ヒト OR 遺伝子レパートリーは、進化的に近縁なオランウータン・アカゲザルよりもむしろマーモセットに類似していた。これらのことから、ヒトの嗅覚は、他の霊長目と比べてそれほど退化していないことが示唆された。本研究は京都大学霊長類研究所の松井淳博士、郷康広博士と共に行い、研究結果は国際誌 *Molecular Biology and Evolution* に掲載された（文献 4）。

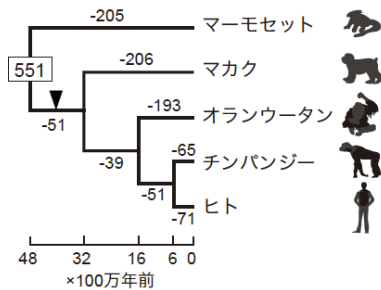


図. 三色色覚の獲得（矢印）と OR 遺伝子の消失はリンクしていない（文献 4 より改変）

以上の研究成果は、多数の国内外の学会およびシンポジウムで発表した。また、数多くの招待講演を行った。さらに、上記（1）～（3）の論文に加えて、英語および日本語の総説を 4 編執筆した。また、教科書の執筆も行った。

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 10 件）

1. Todd A Johnson, Yoshihito Niimura, Hiroshi Tanaka, Yusuke Nakamura, Tatsuhiko Tsunoda (2011) hzAnalyzer: detection, quantification, and visualization of contiguous homozygosity in high-density genotyping datasets. *Genome Biol.* 12: R21 [査読有]
2. Takeshi Hase, Yoshihito Niimura, Hiroshi Tanaka (2010) Difference in gene duplicability may explain the difference in overall structure of protein-protein interaction networks among eukaryotes. *BMC Evol. Biol.* 10: 358 [査読有]

3. So Nakagawa, Yoshihito Niimura, Kin-ichiro Miura, Takashi Gojobori (2010) Dynamic evolution of translation initiation mechanisms in prokaryotes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 6382–6387 [査読有]
4. Atsushi Matsui, Yasuhiro Go, Yoshihito Niimura (2010) Degeneration of olfactory receptor gene repertoires in primates: No direct link to full trichromatic vision. *Mol. Biol. Evol.* 27: 1192–1200 [査読有]
5. Yoshihito Niimura (2009) Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in chordates: Interaction between environments and genomic contents. *Human Genomics* 4: 107–118 [査読有]
6. Yoshihito Niimura (2009) On the origin and evolution of vertebrate olfactory receptor genes: Comparative genome analysis among 23 chordate species. *Genome Biol. Evol.* 1: 34–44 [査読有]
7. 新村芳人 (2009) 嗅覚受容体遺伝子ファミリーの進化ダイナミクス—ゲノムと環境の相互作用—、*実験医学* (12月号) 27: 3093–3102 [査読無]
8. Masatoshi Nei, Yoshihito Niimura, Masafumi Nozawa (2008) The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. *Nat. Rev. Genet.* 9: 951–963 [査読有]
9. Yasuhiro Go, Yoshihito Niimura (2008) Similar numbers but different repertoires of olfactory receptor genes in humans and chimpanzees. *Mol. Biol. Evol.* 25: 1897–1907 [査読有]

〔学会発表〕（計 41 件）

1. Yoshihito Niimura, Diversity of olfactory receptor gene repertoires among 38 mammals, Penn State SMBE Symposium on Molecular and Genomic Evolution, 2011 年 3 月 19 日、State College, USA
2. Yoshihito Niimura, Diversity of olfactory receptor gene repertoires among 38 mammals, The 20th CDB Meeting: Molecular Bases for Evolution of Complex Traits, 2011 年 2 月 23 日、神戸
3. 新村芳人、脊椎動物嗅覚受容体遺伝子ファミリーの進化—環境に応じて変化するゲノム—、日本遺伝学会第 82 回大会、2010 年 9 月 22 日、札幌
4. 新村芳人、脊椎動物嗅覚受容体遺伝子ファミリーの進化—環境に応じて変化するゲノム—、第 12 回日本進化学会大会、2010 年 8 月 4 日、東京
5. Yoshihito Niimura, Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in vertebrates:

Interaction between environments and genomic contents, Asian Young Researchers Conference on Computational and Omics Biology, 2010年3月11日、台南、台湾

6. Yoshihito Niimura, Evolution of olfactory receptor genes in vertebrates: From the viewpoint of comparative genomics, 8th Surugadai International Symposium, 2009年9月9日、東京

7. 松井 淳、郷 康広、新村 芳人、霊長類ゲノム配列を用いた嗅覚受容体遺伝子の比較解析：ヒトの嗅覚は他の霊長類よりも劣っているのだろうか？、第11回日本進化学会大会、2009年9月3日、札幌

8. Yoshihito Niimura, On the origin and evolution of vertebrate olfactory receptor genes: Comparative genome analysis among 23 chordate species, 12th Congress European Society for Evolutionary Biology, 2009年8月25日、Turin, Italy

9. Yoshihito Niimura, On the origin and evolution of vertebrate olfactory receptor genes: Comparative genome analysis among 23 chordate species, Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution, 2009年6月4日、Iowa City, USA

10. Yoshihito Niimura, Evolution of vertebrate olfactory receptor gene families: From the viewpoint of comparative genomics, The Joint Symposium of Institutes Network and Osaka University Global COE Symposium, 2009年1月31日、大阪

11. Yoshihito Niimura, On the origin and evolution of olfactory receptor gene families in vertebrates, The 6th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception, 2008年12月7日、福岡

12. 新村芳人、脊椎動物嗅覚受容体遺伝子ファミリーの起源と進化、日本進化学会第10回大会、2008年8月22日、東京

13. Yoshihito Niimura, Yasuhiro Go, Masatoshi Nei, Extensive gains and losses of olfactory receptor genes in mammalian evolution, XX International Congress of Genetics, 2008年7月16日、Berlin, Germany

14. Yoshihito Niimura, Yasuhiro Go, Similar numbers but different repertoires of olfactory receptor genes in humans and chimpanzees, Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution, 2008年6月6日、Barcelona, Spain

[図書] (計4件)

1. Yoshihito Niimura, Springer, *Post-genome Biology of Primates*, “Evolution of chemosensory receptor genes in primates and other mammals”

(ed. Hirohisa Hirai), in press

2. 新村芳人、共立出版株式会社、『進化学事典』ゲノムの大きさ、in press

3. 新村芳人、化学同人、『化学受容の科学』嗅覚受容体遺伝子ファミリー、in press

4. Yoshihito Niimura (2008) John Wiley & Sons, Inc., *Encyclopedia of Life Sciences*, “Olfactory Receptor Genes: Evolution”, 9頁

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計0件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ :

<http://bioinfo.tmd.ac.jp/~niimura/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者 ()

研究者番号 :

(2) 研究分担者 ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :