

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	糸井川 壮大
論文題目	キツネザル科における食性適応に伴う苦味受容体TAS2R16 の機能進化		
(論文内容の要旨)			
<p>哺乳類は、口腔内に発現する苦味受容体TAS2Rを介して食物中の潜在的な毒物を苦味として検知することで、適切な食物選択を行っている。TAS2R遺伝子のレパートリーは種によって様々で、進化の過程で柔軟にレパートリーを変化させることで、生息環境に適応し、種固有の苦味感覚を形作っていると考えられている。個々のTAS2Rのリガンド応答性の進化も食性適応には重要と考えられるが、こちらは知見がまだ多くない。そこで、本研究では、狭鼻猿類で青酸配糖体などのβグルコシド化合物を受容することが知られる苦味受容体TAS2R16 について、果実中心食性（果実食性または果実・葉食性）の種と竹食性の種を含むキツネザル科を対象として「霊長類におけるリガンド応答性の進化傾向」と「リガンド応答性と食性の関連」の2点を受容体機能解析や行動アッセイによって検討した。まず、果実中心食性のキツネザル3 種（ワオキツネザル<i>Lemur catta</i>、クロキツネザル<i>Eulemur macaco</i>、クロシロエリマキキツネザル<i>Varecia variegata</i>）のTAS2R16 についてsalicinやarbutinなどのβグルコシドに対する応答を細胞アッセイで測定した。その結果、ワオキツネザルは狭鼻猿類と同様にすべてのβグルコシドで活性化される一方で、その他2種はsalicinで活性化されるものの、arbutinで不活性化されることを発見した。変異体解析によって、この応答の種間差は曲鼻猿類固有の282 番アミノ酸の置換（L282S）が原因であり、ワオキツネザルは復帰突然変異（S282L）によって狭鼻猿類と同じ応答性を実現していることを明らかにした。これらの結果から、TAS2R16 は霊長類全体でβグルコシドに反応するという保存的傾向がある一方で、同一科内でも個々のリガンドに対する反応パターンは多様であることが示された。</p> <p>次に、青酸配糖体を含むタケ類（タケ亜科<i>Bambusoideae</i>に属する植物）を主食とするジェントルキツネザル3 種（ヒロバナジェントルキツネザル<i>Prolemur simus</i>、キンイロジェントルキツネザル<i>Hapalemur aureus</i>、ハイイロジェントルキツネザル<i>H. griseus</i>）のTAS2R16 について、βグルコシドに対する応答を細胞アッセイで測定した。その結果、TAS2R16 が総じてβグルコシドに対して低い感受性を持つことを明らかにした。また、最尤推定したジェントルキツネザルの最近共通祖先（last common ancestor: LCA）のTAS2R16でも同様にβグルコシドに対する応答を測定し、現生ジェントルキツネザルとワオキツネザルの中間程度の感受性を持っていたことを明らかにした。さらに、変異体解析によって、ヒロバナジェントルキツネザルとハイイロジェントルキツネザルの低感受性がそれぞれの種固有のアミノ酸置換（ヒロバナジェントルキツネザル:S144L、ハイイロジェントルキツネザル:L251S）によって実現されていることを明らかにした。これらの結果から、ジェントルキツネザルが竹食への適応としてTAS2R16のβグルコシド感受性が低下し、タケ類に苦味を感じにくくなっていることが示唆された。そして、ジェントルキツネザルにおけるβグルコシド感受性の低下は、LCAの時点で始まっており、<i>Prolemur</i>属と<i>Hapalemur</i>属が分岐した後に並行的にさらに進行したものと考えられた。本研究で示した霊長類TAS2R16 における機能の保存的進化とキツネザルで見られた食性に応じた系統固有の機能変化は、食性適応の背景にある味覚適応の分子メカニズムの解明の重要な手がかりとなると考えられる。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文では、「①霊長類における苦味受容体のリガンド応答性の進化傾向の解明」と「②苦味受容体のリガンド応答性と食性の関係解明」の2つの課題を設定し、キツネザル科霊長類のTAS2R16の機能を分子と行動の両面から調査した。

まず、①に関して2章で果実中心食性のキツネザル科3種(ワオキツネザル、クロキツネザル、クロシロエリマキキツネザル)について、5種類のβグルコシドに対するTAS2R16の応答を、培養細胞を用いた機能解析系によって計測した。その結果、ワオキツネザルTAS2R16は、すべてのβグルコシドによって活性化される一方で、クロキツネザル、クロシロエリマキキツネザルのTAS2R16は、salicinによって活性化されるが、arbutinなどのアグリコン側鎖が芳香環のパラ位にあるβグルコシドによっては不活性化されることを発見した。また、行動実験により、このようなTAS2R16の機能が摂食行動に実際寄与していることを明らかにした。さらに、このような特徴的な応答が、曲鼻猿類固有のアミノ酸の置換に由来すること、そして、ワオキツネザルの系統で同残基に復帰突然変異が起り、真猿類のようなβグルコシド感受性を再獲得したことを示唆した。これらの結果から、種間差はあるものの曲鼻猿類でもTAS2R16がβグルコシド応答性を持つことが示され、TAS2R16のリガンド応答性は、霊長類全体で保存的であることが示唆された。ヒトとマウスの間では、各苦味受容体のリガンドの一致度はあまり高くないことが知られていたが、少なくとも霊長類という分類群の範囲では、苦味受容体のひとつTAS2R16の受容分子の種類は保存的であることを示した。霊長類全体でこうしたリガンド応答性の保存的傾向が示されたのは今回のTAS2R16が初めてであり、味覚進化研究の発展に寄与するものである。

次に②に関してキツネザル科の中でも竹食に特化したジェントルキツネザル3種(ヒロバナジェントルキツネザル、キンイロジェントルキツネザル、ハイイロジェントルキツネザル)のTAS2R16のβグルコシド応答を、培養細胞を用いた機能解析によって評価し、近縁種のワオキツネザルと比較した。その結果、ジェントルキツネザル3種は、総じてワオキツネザルよりも低い感受性を持っていることを発見した。共通祖先はジェントルキツネザルの中間的性質を持つこと、さらに、種固有のアミノ酸置換部位に対する変異体解析により、現生種が持つ低いβグルコシド感受性は、それぞれの種で独自に獲得されたことを発見した。これらの結果から、ジェントルキツネザルが進化の過程で青酸配糖体を多量に含むタケ類の摂食に適した苦味感覚を獲得した、すなわち青酸配糖体の苦味を感じにくくなったことが示唆され、種の食性適応に伴って苦味受容体のリガンド感受性が適応進化したものと考えられた。特定のタケ類に特殊化した種に着目し、タケ類に含まれる苦味物質を受容する受容体の機能が近縁種と異なることを見出したこの研究は、苦味受容体のリガンド応答性の進化が霊長類の食性適応に重要な要素であることを示す例であり、多様な食性獲得を実現した霊長類の味覚の進化基盤解明の一助となると評価できる。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和3年1月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降