アミノ酸とゲノム遺伝子の変容

高畑 尚之^{*1}, 颯田 葉子²

(2006年8月23日受付; 2006年12月28日受理)

要旨: アミノ酸の合成や代謝に関与する遺伝子は、生物の食性や生息環境を反映して進化というより退化してきた。動物における必須アミノ酸の種特異性は小さく、基本的なセットは動物の起源とともに決定されたと思われる。必須アミノ酸の出現は、環境との関係で冗長となった遺伝子が退化した結果である。遺伝子退化の好例として、宿主（アリマキ）と共生細菌（ブフネラ）の間にみられる相補的な必須アミノ酸の関係を概観する。また、神経伝達物質や味覚刺激としてのアミノ酸に関わる酵素や受容体分子の進化的特徴を述べ、ヒトの進化との関わりを論じる。

キーワード: 必須アミノ酸, 進化, 退化, 共生, 環境

基本的に、原核生物、単細胞真核生物あるいは植物は、20種類のアミノ酸をすべて自前で合成する。いわば、これらの生物では“必須（不可欠）”アミノ酸は皆無であり、すべて非必須（可欠）である。一方、体外からタンパク質を取り込むことができる動物では、ある種のアミノ酸に関して自前で合成する能力を失っている。そのため、動物には必須アミノ酸が存在する。アミノ酸合成能の変化は、特殊な環境のもとで顕著にみられる。そこでは、生物の重要な特性としての相互依存性が明白に示される。第2章と3章では、アミノ酸の分解酵素や受容体分子に目を転じ、ヒト特異的な遺伝子の退化を論じる。

1. 共生と必須アミノ酸

脊椎動物の代表としてヒトを、無脊椎動物の代表としてアリマキをとりその必須アミノ酸を比較すると、動物の必須アミノ酸は基本的に同じであることがわかる（表1, 図1）。このことは動物進化の初期段階が、アミノ酸の摂取に関して特殊な環境で起きたことを想像させる。もっと大胆に推測すれば、動物の起源は必須アミノ酸が豊富な、したがって自前で合成する必要がない環境下であり、それが動物のゲノムに固定したと考えられる。

実際、環境はアミノ酸合成に関与したゲノム遺伝子に絶大な影響を及ぼす。一つの例は、アリマキの体内にある菌叢細胞に生息するブフネラ（Ap）という共生細菌である¹⁾。ブフネラは大腸菌に近縁であるので、本来は20種のアミノ酸を合成することが可能であり、共生以前には必要な遺伝子群をすべてもっていた。しかし、今日のブフネラのゲノムでは、9種のアミノ酸の合成に関与する遺伝子が欠失している。しかも、メチオニン、グリシ

ンとシステインを除くと、ブフネラが合成能力を失ったアミノ酸はアリマキでは非必須アミノ酸であり、合成能力が保持されているアミノ酸はアリマキでは必須アミノ酸である（表1）。つまり、今から5,000万年前以降にアリマキとの共生を始めたブフネラは、代謝レベルの共生関係を構築し、その相互関係のなかで不要な遺伝子を捨てたり、ゲノムを進化（退化）させた。このことは、別種のブフネラ（Sg）でも観察されている。ただし、この宿主アリマキはシステインに富む食性をもつ。そのため、ブフネラ（Sg）ではシステイン合成に関与するオペロンでも遺伝子が機能を失っている（偽遺伝子化）²⁾。したがって、この場合のアリマキとブフネラのアミノ酸合成に関する相補性はいっそう完全に近く、例外のアミノ酸は宿主と共生菌の両方が自前合成できないメチオニンと自前合成するグリシンだけである。

ブフネラのような共生菌の他にも同様の遺伝子退化現象がある。ヒトの小腸に生息する乳酸菌は、多くのアミノ酸を合成する能力を失っている³⁾。また、ヒトのガス壊疽という病気を起こすガス壊疽菌は感染した宿主のタンパク質を分解してアミノ酸を取り込むため、アミノ酸合成遺伝子を失っている⁴⁾。このように、共生、寄生細菌では宿主環境に応じてアミノ酸合成に関わる遺伝子を退化させ、効率的にアミノ酸を供給している。

2. トレオニンとグリシン

必須アミノ酸であるトレオニンの分解は、非必須アミノ酸であるグリシンの合成に関与している。図2はトレオニンの異化とグリシンの合成の簡略化した経路である。トレオニンを分解する経路は現在3種類知られてお

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: takahata@soken.ac.jp)

¹ 総合研究大学院大学 (240-0193 神奈川県三浦郡葉山町湘南国際村)

² 総合研究大学院大学先端科学研究科生命体科学専攻 (240-0193 神奈川県三浦郡葉山町湘南国際村)

すると、4カ所で1ないし2塩基の欠失や挿入を起こしていること、また、活性中心を担うと予測されるアミノ酸4個に変異が蓄積していることなどから、酵素としては機能しない。さらに、チンパンジーのゲノム配列でも同じ塩基の欠失と挿入が見いだされており、すくなくともヒトとチンパンジーの分岐以前にTAは活性を失っていることが示唆された⁵⁾。筆者らの研究室ではこのTAの不活化が起きた時期を同定するため、アカゲザルのゲノム配列との比較を試みた。その結果(図3)、ヒトやチンパンジーと同じ塩基の欠失と挿入が3カ所で観察された。また分子進化学的手法を用いて偽遺伝子化の時期を推定⁷⁾すると、8,000-9,000万年前となり(ほ乳類の分岐を1億年前と仮定する)、ちょうど霊長類の祖先が現れたところと一致する。旧世界猿よりも分岐の古い新世界猿や原猿でも調べてみないと明言はできないが、TAの不活化は霊長類に共通の性質と考えられる。

一方、ヒトの8番染色体上にあるTDHは、マウスの遺伝子と比較して、エクソン6のアクセプターサイトに突然変異が起きており、正常にイントロンが切り出されないためにmRNAが作られない。さらにエクソン6に起きた突然変異により、マウスではCGGのアルギニンのコドンがヒトではTGAの終止コドンになっている⁸⁾。少なくともヒトではこの遺伝子が機能を失ったことが確認されている。この偽遺伝子化の時期についても興味深い。ヒトとチンパンジーのゲノムを比較すると、アクセプターサイトの変異、終止コドンの変異いずれもがチンパンジーの遺伝子には認められなかった。同様に、アカゲザルのゲノム配列からも偽遺伝子化の痕跡はなく、この偽遺伝子化はどうかヒト特異的なのである(図3)。

体内の必須アミノ酸の濃度は、食物を介して体内に取り込まれるタンパク質の量と分解に関わる酵素活性の調節により保たれている。他の動物と比べて、トレオニンの分解に関わる酵素が失活している霊長類では、トレオニンの濃度が他の動物と比べて高くなっているかもしれない。トレオニンの分解が阻害されることによって、その産物であるグリシン量がどのように変化しているかは明らかでない。しかし、体内のグリシン量が減少していることも考えられる。グリシンは脳内で興奮を抑制する神経の伝達物質として働くことが知られているので、ヒトは興奮性の動物として進化した可能性もでてくる。

3. 味覚刺激としてのアミノ酸

アミノ酸は甘味や旨味、あるいは苦味など食物の味覚にも関わっている(表2)。特に、グルタミン酸が旨味物質であることはよく知られている。この節では、味覚刺激としてのアミノ酸とそれを感知する感覚受容体との関連を述べる。

五感のうちの味覚は基本五味といわれる甘味・旨味・苦味・塩味・酸味に分類される。これらの味覚は舌にある味蕾細胞で発現している味覚レセプターに化学物質が

表2 アミノ酸と味覚受容体遺伝子

酸味 (水素イオンチャネル型)	旨味 (T1R1/R3)	甘味 (T1R2/R3)	苦味 (T2R)
アスパラギン酸	グルタミン酸	トレオニン グリシン アラニン プロリン セリン グルタミン	フェニルアラニン ロイシン イソロイシン バリン メチオニン アルギニン ヒスチジン チロシン

下線はヒトの必須アミノ酸。

結合し、その信号が脳に伝わることで感知される。味覚レセプターはその構造や刺激の伝達の仕組みにより大きく2種類のクラスに分けられる。NaイオンやHイオンの透過により刺激を感知するイオンチャネル型レセプターは塩味や酸味を感知する。一方、甘味・旨味・苦味のレセプターはGタンパク質共役型で、対応する化学物質が結合したという信号がGタンパク質を介して神経細胞の電気信号へと変換される。甘味・旨味のレセプターはT1R1, T1R2, T1R3の3種類のタンパク質の組み合わせでできている。一方、苦味はT2Rというタンパク質が担っている。

苦味を感知するT2R遺伝子は、ヒトでは7番染色体長腕に多重遺伝子族として存在する。2004年にヒトゲノムの高精度塩基配列が報告され、36個の遺伝子があることがわかった。しかし、このうち11の遺伝子は機能をもつタンパク質をつくりだすことのできない偽遺伝子である⁹⁾。しかもこの11の偽遺伝子のうち、三つはヒトで特異的である。これらの偽遺伝子がどのような苦味物質に対応しているのかは未だ明らかではないが、少なくともヒトが受容する苦味のレパートリが他の霊長類と異なることは明らかである。一般に、苦味受容体遺伝子族T2Rは、遺伝子の欠失だけでなく重複も頻繁に起き、生物種特有のレパートリを構成する⁹⁾。ところで、フェニルチオカーバマイト(PTC)という苦味物質に対する感受性に、大きな個体差があることが古くから知られていた。同様の感受性の個体差はチンパンジーにも存在するが、その機構はヒトとは異なる¹⁰⁾。このような差異も、生物が接する苦味物質環境の相違と考えられる。

苦味に対応するアミノ酸はフェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、アルギニン、ヒスチジン、チロシンの8種類といわれている。一般に苦味は毒物の検知に必要といわれているが、苦味アミノ酸のうち5種類までが必須アミノ酸であることを考えると、苦味を感知することには毒物の検知以外にも生物学的意味があったのかもしれない。

一方T1Rの3種類のタンパク質はヒト第1染色体の短腕に位置することはわかっているが、T2Rのように1カ所にまとまっては存在していない。T1R1が短腕のテ

ロメア側から 6.55 Mb の位置に, T1R2 が 19.05 Mb の位置にある。また T1R3 は最新の Build36 のデータベースでもその位置は決まっていない。T1R2/R3 の異質 2 量体は甘味のレセプターである¹¹⁾。甘味を感じさせるアミノ酸は D-型でも L-型でもこの T1R2/R3 に結合する¹²⁾。しかし, ニワトリでは T1R2 がゲノムから失われているし, ネコ科の動物では偽遺伝子化しているので, これらの動物は甘味を感じないであろう。

一方, T1R1/R3 は L-型アミノ酸が特異的に結合すること, 特に旨味のレセプターとして報告された¹²⁾。またこの T1R1/R3 と反応する甘味物質 (cyclamate) が存在すること, そしてこの物質は旨味の感受性を増大させる効果があることもわかってきた¹³⁾。旨味物質であるグルタミン酸は T1R1 の N 末にある Venus flytrap-like domains (VFDs) に結合すると推定されている¹³⁾。ヒト T1R1 に 40% 程度の相同性のある配列が魚類にも存在する¹⁴⁾。T1R3 に相同性のある配列も存在し, ほ乳類と同様に T1R1 と同じ細胞に発現していることから, 魚類にも旨味 (L-型アミノ酸) レセプターがあると推測されているが¹⁴⁾, その反応特性などについてはこれからの研究の発展が待たれる。

4. お わ り に

遺伝子を失うことで獲得する特性は, 生息環境の影響を受ける形質であることが多い。それは, 環境との関係で冗長となった遺伝子を失う方が経済的であり, 適応的だからである。このような観点からゲノム遺伝子の歴史をひも解くと, そこには密接に関連した生物と環境の相互作用がみえてくる。どのアミノ酸一つをとっても, 興味深い生物間相互作用の歴史が満載なのである。

本稿は, 第 6 回「アミノ酸の科学シリーズ講演会」における NT の講演をもとに書いたものである。招待いただいた国際アミノ酸科学協会に深謝する。

文 献

- 1) Shigenobu S, Watanabe H, Hattori M, Sakaki Y, Ishikawa H (2000) Genome sequence of the endocellular bacterial symbiont of aphids *Buchnera* sp. *APS. Nature* **407**: 81-6.
- 2) Tamas I, Klasson L, Canbäck B, Näslund AK, Ersson A-S, Wernegreen JJ, Sandström JP, Moran NA, Anderson SGE (2002) 50 million years of genomic stasis in endosymbiotic bacteria. *Science* **296**: 2376-9.
- 3) Pridmore RD, Berger B, Desiere F, Vilanova D, Barretto C, Pittet A-C, Zwahlen M-C, Rouvet M, Altermann E, Barrangou R, Mollet B, Mercenier A, Klaenhammer T, Arigoni F, Schell MA (2004) The genome sequence of the probiotic intestinal bacterium *Lactobacillus johnsonii* NCC 533. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**: 2512-7.
- 4) Shimizu T, Ohtani K, Hirakawa H, Ohshima K, Yamashita A, Shiba T, Ogasawara N, Hattori M, Kuhara S, Hayashi H (2002) Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**: 996-1001.
- 5) Edgar AJ (2002) The human L-threonine 3-dehydrogenase gene is an expressed pseudogene. *BMC Genet* **3**: 18-30.
- 6) Edgar AJ (2005) Mice have a transcribed L-threonine aldolase/GLY1 gene, but the human GLY1 gene is a non-processed pseudogene. *BMC Genet* **6**: 32-43.
- 7) Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N (2002) Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol. Biol. Evol.* **19**: 640-53.
- 8) Go Y, Satta Y, Takenaka O, Takahata N (2005) Lineage-specific loss of function of bitter taste receptor genes in humans and nonhuman primates. *Genetics* **170**: 313-26.
- 9) Go Y (2006) Lineage-specific expansions and contractions of the bitter taste receptor gene repertoire in vertebrates. *Mol. Biol. Evol.* **23**: 964-72.
- 10) Wooding S, Bufe B, Grassi C, Howard MT, Stone AC, Vazquez M, Dunn DM, Meyerhof W, Weiss RB, Bamshad MJ (2006) Independent evolution of bitter-taste sensitivity in humans and chimpanzees. *Nature* **440**: 930-4.
- 11) Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS (2001) Mammalian sweet taste receptors. *Cell* **106**: 381-90.
- 12) Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, Feng L, Zhao G, Ryba NJ, Zuker CS (2002) An amino-acid taste receptor. *Nature* **416**: 199-202.
- 13) Xu H, Staszewski L, Tang H, Adler E, Zoller M, Li X (2004) Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**: 14258-63.
- 14) Ishimaru Y, Okada S, Naito H, Nagai T, Yasuoka A, Matsumoto I, Abe K (2005) Two families of candidate taste receptors in fishes. *Mech. Dev.* **122**: 1310-21.

J Jpn Soc Nutr Food Sci **60** : 131-135 (2007)

The Opinion

Amino Acids and Genome Modifications

Naoyuki Takahata^{*,1} and Yoko Satta²

(Received August 23, 2006; Accepted December 28, 2006)

Summary : The genes involved in amino acid metabolisms and biosyntheses tend to have deteriorated, rather than evolved, over time in relation to living and feeding habits of organisms. The essential amino acids are basically the same among diverse animals, suggesting that they were determined at the time of emergence of animals. The presence of the animal essential amino acids has resulted from deterioration of genes that became dispensable in relation to environments. A good example is provided with the nearly complete complementary sets of essential amino acids between hosts and symbionts. We discuss evolutionary characteristics of enzymes or receptor molecules for amino acids that act as neurotransmitters and taste stimuli. We also argue these characteristic features during human evolution.

Key words : essential amino acids, evolution, deterioration, symbiosis, environment

* Corresponding author (E-mail: takahata@soken.ac.jp)

¹ The Graduate University for Advanced Studies (Sokendai), Shonan Village, Hayama, Miura-gun, Kanagawa 240-0193, Japan

² Department of Biosystems Science, School of Advanced Sciences, The Graduate University for Advanced Studies (Sokendai), Shonan Village, Hayama, Miura-gun, Kanagawa 240-0193, Japan