【解説】

「ベノミクス研究」の最前線

動物毒は、どのように進化してきたのか？

小川智久*¹, 柴田弘紀*²

35億年あまりの永い進化の産物である地球上の多種多様な生物。それらのなかには「毒素」という武器をもつ生物も存在します。これらの毒生物は、どのように進化して毒をもつに至ったのでしょうか？ 近年ゲノム解析技術の進展により、モデル生物以外のゲノムも解析することが可能となり、生物進化を読み解くための一つの重要なツールとなっています⁽¹⁾。毒動物のゲノム解読や個々の毒成分の全容をプロテオームやトランスクリプトーム解析により明らかにする「ベノミクス研究」も進められてきました。ここでは、毒蛇ハブのゲノム解読を中心に、「ベノミクス研究」の最前線について解説します。

毒素を作る生物たち

多種多様な生物の中には「毒素」という武器をもつものが存在します。生物に由来する毒素「トキシン (Toxin)」は、もともと弓矢の矢毒に由来する語ですが、主に植物や植物プランクトンが生産するアルカロイドやポリエー

テル化合物などの有機化合物を示します。これに対して、毒動物が産生する毒素は「ベノム (Venom)」と呼ばれ、主に多様なペプチドやタンパク質性の毒成分の‘カクテル’からなります。自然界には、蜘蛛 (～38,000種)、サソリ (～1,400種)、イモガイ (Cone snail) (～3,200種) や毒蛇 (～800種) をはじめ、多様な毒動物とそれらが生産する毒素「ベノム (Venom)」が存在します。これらペプチド・タンパク質毒素は、混合物としてさまざまな標的部位にランダムに作用するため、相手側の生体機能を混乱させてしまい毒として働きます。しかし、一つひとつの成分を取り出すと非常に高い特異性をもつため、ヒトの中枢および抹消神経系、心臓血管系、血液凝固系、補体系や免疫系など生命の複雑な仕組みを明らかにするための有用なツールとして、あるいは副作用の少ない治療薬や医薬リードとしての利用などが期待されています。実際に、熱帯海域に生息するイモガイ *Conus magus* の毒から単離されたペプチド ω -コノトキシン MVII は、神経性 N 型カルシウムチャネルを選択的に阻害し、モルヒネの 1,000 倍もの強力な鎮痛作用を示すことから、がん性疼痛の治療薬「プリアルト」として開発され、2005 年 2 月に販売承認されました。このように毒素は、生化学

Cutting-Edge of Venomics Study: How Venom Proteins Have Evolved ?

Tomohisa OGAWA, Hiroki SHIBATA, *¹ 東北大学大学院生命科学研究所, *² 九州大学生体防御医学研究所ゲノミクス分野

◆◆◆ コ ラ ム ◆◆◆

生物毒に関する研究は歴史が古く、これまで生化学研究に重要な役割を担ってきたことをご存じであろうか。たとえば、増殖因子として最初に発見された神経成長因子 (NGF) についてのリタ・レーヴィー・モンタルチーニ (Rita Levi-Montalcini) (イタリアの神経学者・1909～2012) のエピソードはあまりにも有名である。彼女は、神経繊維の形成の仕組みを研究していたが、NGFの本態を探ろうと NGF 活性を含む核タンパク質画分の核酸を分解するためにホスホジエステラーゼを含むヘビ毒を使ったところ、神経繊維の増生 (アローネ) を見いだした。そして、これがヘビ毒自身の NGF によることから (対照実験も行ってたのだ)、ラットの顎下腺 (毒蛇の毒腺に相当) に多量の NGF を含むことを見だし、精製に十分な量を得て NGF の構造を明らかにした。これらの研究でリタは、スタンリー・コーエン (Stanly Cohen,

1922～) とともにノーベル生理学・医学賞 (1986 年) を受賞している。

また、クラゲ毒の研究からアナフィラキシーを発見し、アレルギーの研究へと発展させたフランスの生理学者シャルル・ロベール・リシェ (Charles R. Richet, 1850～1935) もノーベル生理学・医学賞 (1913 年) を受賞している。

さらに、コブラ科のタイワンアマガサヘビ (*Bungarus multicinctus*) から単離された α ブンガロトキシンは、神経筋接合部にあるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の解明に使われたが (1970 年 CY Lee ら), ラフテリー (MA Rafferty) らは α ブンガロトキシンを用いて nAChR の単離精製に成功し、部分アミノ酸配列の解析など初めてイオンチャネルの実態を明らかにした (1980 年)。そして、その部分構造をもとに京都大学の沼正作らのグループが cDNA クローニングによりイオンチャネルの全一次構造を決定したのは、僅か数年後 (1982 年) であった。

のツールや医薬リードとして有用であるため、昔から多くの有用な毒が利用されてきました (【コラム】参照)。

ベノミクスプロジェクト

2003 年にオーストラリアのアデレードで開催された国際生物毒素学会 (International Society on Toxinology; IST) で、国際的な共同研究となる「ベノミクス (毒生物ゲノム) プロジェクト」が提案されました⁽²⁾。これは、毒蛇、サソリ、毒蜘蛛、イモガイ、毒カエル、イソギンチャク、クラゲなど各種毒生物のゲノム解読やトランスクリプトームおよびプロテオーム解析など、毒生物のオミクス解析を通して、毒生物に共通する情報、たとえば毒生産・輸送システムの理解や、毒タンパク質成分の多様性獲得の分子機構、治療薬につながる新規毒成分の探索、毒生物の咬傷に対する新たな治療法などにつながる新たな知見を得ようとするものでした。そのなかで欧州ベノミクスプロジェクト (2015 年 10 月に終了) は、サソリやイモガイ、毒グモから毒ヘビ、毒トカゲに至る 203 種の毒動物のオミクス解析 (主にプロテオームとトランスクリプトーム解析) により 25,000 の毒タンパク質・ペプチド配列が明らかにされ、そのうち 4,000 種については機能解析もなされました⁽³⁾。また、イモガイコノトキシンなどその一部はデータベース化されましたが、その中にはいまだ治療法が見つからない疾病に対するアンメット・メディカル・ニーズ (unmet medical needs) に直結するターゲットを検証済みの 30 種の

ペプチドが含まれていました。一方、日本では加速進化による毒タンパク質成分の多様性獲得の分子機構の解明を目標に、毒蛇ハブ (*Protobothrops flavoviridis*) のゲノム解読を目指しました。

これまで毒動物のゲノム解読に関しては、イソギンチャク⁽⁴⁾やダニ⁽⁵⁾、サソリ⁽⁶⁾、毒蜘蛛⁽⁷⁾、蜂⁽⁸⁾をはじめとしたゲノム解析がなされています。蛇類では、無毒のビルマニシキヘビ⁽⁹⁾のほか、有毒のキングコブラ⁽¹⁰⁾、ヒャッポダ⁽¹¹⁾、タイワンハブ⁽¹²⁾の全ゲノム配列が報告されています。しかし、いずれも遺伝子カタログ作成に止まっており、遺伝子と染色体との関連までを解析対象とするものではありませんでした。

毒蛇ハブ (*P. flavoviridis*) とは？

沖縄県や鹿児島県南西諸島に生息しているハブは、国内産のヘビの中では最も恐れられている毒蛇です (図 1)。比較的大型のために攻撃射程が長く、注入される毒量も多いために農作業中などの咬症被害・事故が多く、現代でも年間 80 件ほど起こっています (昭和 30～40 年代には年間 600 件を超え、死亡者数も 10 名ほどでした)。また、ハブは特定動物に指定されていますが、多くの生息地で衛生動物として駆除対象とされ、その一部はハブ酒やハブ皮革製品などへの産業利用も進んでいます。

南西諸島にはハブ (*P. flavoviridis*) 以外にも、トカラ列島 (宝島、子宝島) にトカラハブ (*P. tokarensis*)、サキシマ諸島にサキシマハブ (*P. elegans*) などハブ属

図1 ■ ハブ (a) とハブ毒液 (b)

図2 ■ 南西諸島の成り立ちとハブ属の進化

のヘビが分布しています。台湾に生息するタイワンハブ (*P. mucrosquamatus*) を含めたハブ属のヘビは、台湾や南西諸島が大陸から分離し始めた200万年前から150万年前の第四紀更新世前期にかけて各島に分布し、島ごとに孤立した環境下で分化していったと考えられました。実際に、ミトコンドリアゲノム全長を使った分子系統樹で比較すると、ハブはトカラハブに、またサキシマハブはタイワンハブにそれぞれ近いことがわかりました⁽¹³⁾。これは古揚子江（慶良間ギャップに相当）によって最初に南西諸島と台湾・八重山諸島が別れたことにより、ハブおよびトカラハブの種群と、サキシマハブおよびタイワンハブの種群に分岐したことを示しています。ハブはさらに、奄美群島個体群と沖縄群島個体群では遺伝的に大きく異なっていることが示され、興味深いことにトカラハブは遺伝的に奄美群島個体群に非常に近いこともわかりました。これは、奄美群島個体群のうちトカラ列島（宝島、小宝島）に分布する個体群がトカラハブとなったことを示しています。また、サキシマハブおよびタイワンハブの祖先集団が、八重山諸島が与那国ギャップにより台湾と分離したことにより、サキシマハブとタイワンハブが分岐したことを示しています（図2）。なお、古黄河（トカラギャップに相当）を越えなかったため、トカラギャップ以北の日本本土にはハブ

は生息していません。このようにハブ属の進化と南西諸島の成立過程とは深く関係しています。

ハブをはじめとするクサリヘビ類の毒液は、出血毒として知られています。その毒液は、血管を破壊する金属プロテアーゼ、炎症や壊死を引き起こすホスホリパーゼA₂、血液を固まらせないC型レクチン様タンパク質など、多種多様な生理活性をもつタンパク質の「カクテル」からなっています。これらペプチド・タンパク質毒素も、一つひとつは非常に高い特異性をもつため、生命の複雑な仕組みを明らかにするための有用なツールや医薬リードとしての利用が期待されることから、ハブもまた重要な生物資源であり、その全容解明のために全ゲノム解読を含めた「ベノミクス研究」が待たれていました。

ハブゲノム解読から明らかになった毒遺伝子の進化：多様な毒を作り出すメカニズム

毒蛇ハブの染色体は、ZW性染色体を含む16本のマクロ染色体と20本のマイクロ染色体からなり（2n=36）、そのゲノムサイズは合わせて1.8Gbです。毒蛇ハブのゲノム解読のため、鹿児島県奄美大島産のハブからゲノムDNAを抽出し、超並列シーケンサで解析した10億本のDNA断片（合計136Gb）データをつなぎあわせて、全長1.4Gbのハブゲノムドラフト配列の解読に成功し、

図3 ■ ハブ毒液関連遺伝子群の進化過程

タンパク質をコードする25,134個の遺伝子を見つけることができました⁽¹⁴⁾。そしてこの中から毒タンパク質遺伝子を60個とそれらの非毒型のパラログ*1遺伝子224個を見いだしました。毒タンパク質遺伝子は、金属プロテアーゼ (MP)、セリンプロテアーゼ (SP)、C型レクチン (CTLP)、ホスホリパーゼA₂ (PLA2)、3本指型トキシン (3FTX)、アミノペプチダーゼ (APase)、Cysリッチ分泌タンパク質 (CRISP)、5'ヌクレアーゼ (5Nase)、ヒアルロニダーゼ (Hyal)、神経成長因子 (NGF)、血管上皮成長因子 (VEGF)、L-アミノ酸酸化酵素 (LAAO)、ブラジキニン増強ペプチドとC型利尿ペプチド (BPP & CNP) など18種の遺伝子族に分類できました (図3, 表1)。さらに、その遺伝子重複の度合いによって3つのカテゴリに分類することができます (図3)。毒の主要構成成分であり毒液遺伝子コピーと非毒型パラログともに高度に多重化していたMP, SP, CTLP, PLA2の4遺伝子族からなるカテゴリIIIと、

3FTX, APase, CRISPの毒遺伝子コピーと非毒型パラログのいずれも中程度の多重化を示したカテゴリII、さらにそれ以外の1コピーからなる毒型遺伝子と2~10コピーの非毒型パラログからなるカテゴリIに分類されます。これらの毒関連遺伝子の解析から、毒がどのように進化して毒機能をもつようになったのか興味深いことがいくつか明らかになりました。一つは、分子系統樹による解析で、脊椎動物の初期進化過程で起きたとされる2回のゲノム重複*2によってできた4つの遺伝子コピーの中の1コピーだけが毒液機能を獲得したことがわかりました。もう一つは、毒液関連遺伝子の進化速度 (コピー間の分化の速度) を比較したところ、カテゴリIIIとカテゴリIIの毒液タンパク質遺伝子群においてのみ、加速進化*3が観察されました。この加速進化の現象は、ハブ毒PLA2遺伝子に最初に見いだされ^(15, 16)、その後、コノトキシンや、サソリ毒やクモ毒などほかの動物毒タンパク質・ペプチドにも見つかり、多様な機能をもつ毒

*1 非毒型パラログ 遺伝子重複によって生じた遺伝子コピーのそれぞれをパラログといい、そのうち毒としての機能をもっていないタンパク質の遺伝子を指す。

*2 2回のゲノム重複 複数の脊椎動物のゲノム解読、および脊椎動物と祖先を共有する原索動物などのゲノム解読から、脊椎動物の初期の進化において2回の全ゲノムの重複が起こったことがわかっています。

*3 加速進化 通常のタンパク質には機能的制約があるため、分子進化学的解析においてはアミノ酸を変える塩基置換 (非同義置換) よりも、アミノ酸を変えない塩基置換 (同義置換) のほうが多く観察されます。しかし一部の遺伝子では、非同義置換が同義置換と同等またはそれ以上多く観察されることがあり、通常よりも速い速度でアミノ酸置換が起こっているという意味で「加速進化」と呼びます。

表1 ■ 代表的な毒タンパク質遺伝子とその機能

ヘビ毒酵素・タンパク質	略称	機能など
金属プロテアーゼ	MP	タンパク質分解酵素。組織基底膜を壊して出血を引き起こしたり、細胞死を誘導したりする機能をもつ。ハブ毒液の主要な成分の一つ。
セリンプロテアーゼ	SP	タンパク質分解酵素。フィブリノーゲンや血液凝固系因子に特異的に作用し、血液凝固を部分的に引き起こす。血管内での微小な凝固を引き起こすことで結果的にフィブリノーゲンを消費させて出血を起こす。ハブ毒液の主要な成分の一つ。
C型レクチン	CTLP	Ca ²⁺ イオン依存的に糖鎖に特異的に結合するレクチン。ハブ毒中には、レクチンとしての機能をもつもののほか、血液凝固第IX、第X因子などに作用して血液凝固を阻害したり、血小板の凝集・活性化や細胞接着に関わるインテグリン分子に作用して阻害する。ハブ毒液の主要な成分の一つ。
ホスホリパーゼA2	PLA2	リン脂質を分解する酵素。赤血球の細胞膜を壊して溶血したり、腫れや神経毒性、筋肉の壊死など、多様な病理的症状を引き起こすハブ毒液の主要な成分の一つ。
3本指型トキシン	3FTX	コブラやウミヘビなどの神経毒の主成分として知られ、アセチルコリン受容体やさまざまなチャネルタンパク質に特異的に作用する。ハブに見いだされた3本指型トキシンの機能については不明である。
アミノペプチダーゼ	Apase	タンパク質、ペプチドのアミノ末端側から順次アミノ酸を遊離する酵素。ハブ毒中のペプチド毒成分の成熟化、活性化に働く。
システインリッチ分泌タンパク質	CRISP	16個のシステインが保存されたタンパク質ファミリー。ヒトでは精巣に発現し授精などに関与している。ヘビ毒CRISPは、Kチャネルやリアノジン受容体などのイオンチャネルをブロックする。
5'ヌクレアーゼ	5Nase	5'ヌクレアーゼ (EC: 3.1.3.5) は、モノヌクレオチドのリン酸基を加水分解し、ヌクレオシドを生成する酵素である。コブラ科ヘビ毒よりもクサリヘビ科ヘビ毒に活性が高く、アデノシンの遊離のため血小板凝集を阻害する。
ヒアルロニダーゼ	Hyal	ヒアルロニダーゼ (EC: 3.2.1.35) は、細胞外マトリックスのグリコサミノグリカンであるヒアルロン (HA) を加水分解する酵素である。ヘビ毒ヒアルロニダーゼは、毒の拡散因子として知られている。
神経成長因子	NGF	神経成長因子は、神経の分化、生存、維持に重要なニューロトロフィン族に属すペプチドホルモンである。
血管上皮成長因子	VEGF	血管上皮成長因子は、胚形成、血管形成、骨格成長や生殖機能に重要な調節因子。哺乳類VEGFは、3種のVEGF受容体チロシンキナーゼに作用するが、ヘビ毒VEGFは非常に高い選択性をもつことがわかっている。
L-アミノ酸酸化酵素	LAAO	L-アミノ酸酸化酵素 (EC 1.4.3.2) は、L-アミノ酸の酸化的脱アミノ化を触媒する酵素で、NH ₃ およびH ₂ O ₂ を伴って α -ケト酸を生成するフラボ酵素である。LAAOは、遊離H ₂ O ₂ のために細胞毒性を示し、血小板凝集の誘導/阻害やNOSの活性化を介してBPPと協同的に血圧低下作用を示す。
ブラジキニン増強ペプチド	BPP	ブラジキニン増強ペプチド (BPP) は、ブラジキニン阻害を介してヘビ咬傷後の痛み刺激因子として知られている。また、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤として知られており、カプトプリルやエナラプリルなどの降圧薬の開発の基礎となっている。
C型ナトリウム利尿ペプチド	CNP	C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) は、体液および電解質のバランスならびに血管緊張を調節して心血管恒常性の基本的な役割を果たし、さらに血圧降下作用および血管拡張作用を示す。

タンパク質の共通の特徴となっていました⁽¹⁷⁾。今回の毒蛇ハブのゲノム解読の結果、すべての毒遺伝子が加速進化しているわけではなく、遺伝子重複によって多重化した毒遺伝子に見られることがわかりました。この加速進化は、多様な毒成分を生み出す一つの重要なメカニズムですが、その分子機構はいまだ謎のままです。しかし、今回くわしく染色体が調べられているシマヘビとの比較で、ハブゲノム上の2,649個の遺伝子について座乗する染色体を決定でき、その中で加速進化を示した毒遺伝子群がマイクロ染色体^{*4}に濃縮していることがわかりました。加速進化には、マイクロ染色体の特異なゲノム環境が関与しているかもしれません。

さらに、毒腺を含むハブの18組織からのRNA-seq (計17億リードペア、348 Gbの配列、111万転写産物を同定) と、毒腺組織のPacBioシーケンサー (9万7千転写産物) の解析結果から、興味深いことにメタロプロテアーゼ (svMP) やセリンプロテアーゼ (svSP) などでは、それぞれ遺伝子重複と加速進化により多様化した

^{*4}マイクロ染色体 ヘビを含む爬虫類や鳥類の染色体はヒトと同様な大型の染色体と小型の染色体 (マイクロ染色体) の2種類から成り立っており、大型の染色体をマクロ染色体、小型の染色体をマイクロ染色体と呼びます。ニワトリの研究から、マイクロ染色体は、マクロ染色体に比較して遺伝子に富むこと、GC含有率が高いこと、組み換え率が高いことなどが知られています。

11の遺伝子から、40以上のスプライスバリエントが転写されていることがわかりました。毒タンパク質の多様性を生み出す機構として、加速進化のほかに選択的スプライシングが関与していることがわかりました^(14, 18)。

ベノミクス研究によりもたらされるもの

ベノミクス研究から、どのようなことがわかったでしょうか？ これまで述べてきたようにハブゲノム解読を含む「ベノミクス研究」から、加速進化や選択的スプライシングなど多様な毒遺伝子を産み出すメカニズムが明らかになりました。また、種を超えたトランスクリプトームやプロテオームなどの「ベノミクス」解析により、毒生物の地理的な分布と進化の関係が明らかになり、毒生物がどのように進化してきたのかが明らかになりつつあります。たとえば、アメリカ大陸に生息するコブラ科サンゴヘビ属 (*Micrurus*) 蛇85種のうち18種のプロテオーム解析により、毒液中の主要な神経毒PLA2と3FTXの毒組成が種により異なり、PLA2に富む種から3FTXに富む種へと進化する過程がアメリカの南北軸に沿った地理的分布と一致していることなど興味深い結果が明らかになっています⁽¹⁹⁾。さらに、同じ種の毒蛇でも毒の組成が異なることが明らかになってきました。たとえば、奄美大島、徳之島と沖縄のハブでも毒の組成や構造が異なります⁽²⁰⁾。また、コスタリカに生息するクサリヘビ科ヤジリハブ属のテルシオペロ (*Bothrops asper*) は、太平洋側とカリブ海側で毒組成が異なることや、同じ中南米に生息するカイサカ (*Bothrops atrox*) もコロンビアとブラジルで異なることが報告されています^(21, 22)。これらの結果は、同じ種の毒蛇でも地域によって毒の組成や構造が異なることを示し、万が一毒蛇咬傷事故にあった場合に、治療に用いられる抗毒素が場合によっては効かないこともあることを示しています。毒蛇により噛まれる被害は、世界中で年間約500万人と見積もられており、そのうち約12万5千人が亡くなり、40万人が四肢を失うなどの後遺症で苦しんでいます⁽²³⁾。現在、抗毒素血清が咬傷に対する唯一の治療法ですが、その抗毒素の製造も中止されるケースがあり、2017年6月に世界保健機構 (WHO) は「顧みられない熱帯病 (Neglected tropical disease)」として毒蛇咬傷を正式に指定しました⁽²⁴⁾。ベノミクス研究は、どの地域でどの毒蛇に噛まれたかをきちんと把握することが重要であると同時に、新たな咬傷対策の必要性を示しています。

さらに、ゲノム解読により得られた毒タンパク質のうち、機能の詳細が不明のものがたくさんあることも明ら

かになりました。たとえば、これまでコブラ科およびウミヘビ科ヘビ (主に神経毒を産生する) からのみ知られていた3本指型トキシシンも、ハブのゲノム中に存在することがわかりました。これらの新規毒成分についても機能解析を進めていくことで、毒液の作用機序の完全解明に大きく近づくことになるでしょう。今後もベノミクス研究により、生命の複雑な仕組みを明らかにする新たな有用ツールや、副作用の少ない医薬リードとして有用な新規機能分子の発見につながると期待されます。

文献

- 1) 長谷部光泰監修: “細胞工学別冊 進化の謎をゲノムで解く”, 学研メディカル秀潤社, 2015.
- 2) A. Ménez, R. Stöcklin & D. Mebs: *Toxicon*, **47**, 255 (2006).
- 3) NZYtech Genes & Enzymes News: The European VEN-OMIMCS project ends with the creation of the largest database of toxins in history. <https://www.nzytech.com/news/the-european-venomics-project-ends-with-the-creation-of-the-largest-database-of-toxins-in-history/>, 2015.
- 4) N. H. Putnam, M. Srivastava, U. Hellsten, B. Dirks, J. Chapman, A. Salamov, A. Terry, H. Shapiro, E. Lindquist, V. V. Kapitonov *et al.*: *Science*, **317**, 86 (2007).
- 5) M. Grbić, T. V. Leeuwen, R. M. Clark, S. Rombauts, P. Rouzé, V. Grbić, E. J. Osborne, W. Dermauw, P. C. T. Ngoc, F. Ortego *et al.*: *Nature*, **479**, 487 (2011).
- 6) Z. Cao, Y. Yu, Y. Wu, P. Hao, Z. Di, Y. He, Z. Chen, W. Yang, Z. Shen, X. He *et al.*: *Nat. Commun.*, **4**, 2602 (2013).
- 7) K. W. Sanggaard, J. S. Bechsgaard, X. Fang, J. Duan, T. F. Dyrland, V. Gupta, X. Jiang, L. Cheng, D. Fan, Y. Feng *et al.*: *Nat. Commun.*, **5**, 3765 (2014).
- 8) B. M. Sadd, S. M. Barribeau, G. Bloch, D. C. de Graaf, P. Dearden, C. G. Elsik, J. Gadau, C. J. Grimmelikhuijzen, M. Hasselmann, J. D. Lozier *et al.*: *Genome Biol.*, **16**, 76 (2015).
- 9) T. A. Castoe, A. P. J. de Koning, K. T. Hall, D. C. Card, D. R. Schield, M. K. Fujita, R. P. Ruggiero, J. F. Degner, J. M. Daza, W. Gu *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 20645 (2013).
- 10) F. J. Vonk, N. R. Casewell, C. V. Henkel, A. M. Heimberg, H. J. Jansen, R. J. R. McCleary, H. M. E. Kerkkamp, R. A. Vos, I. Guerreiro, J. J. Calvete *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 20651 (2013).
- 11) W. Yin, Z. Wang, Q. Li, J. Lian, Y. Zhou, B. Lu, L. Jin, P. Qiu, P. Zhang, W. Zhu *et al.*: *Nat. Commun.*, **7**, 13107 (2016).
- 12) S. D. Aird, J. Arora, A. Barua, L. Qiu, K. Terada & A. S. Mikheyev: *Genome Biol. Evol.*, **9**, 2640 (2017).
- 13) H. Shibata, T. Chijiwa, S. Hattori, K. Terada, M. Ohno & Y. Fukumaki: *Mol. Phylogenet. Evol.*, **101**, 91 (2016).
- 14) H. Shibata, T. Chijiwa, N. Oda-Ueda, H. Nakamura, K. Yamaguchi, S. Hattori, K. Matsubara, Y. Matsuda, A. Yamashita, A. Isomoto *et al.*: *Sci. Rep.*, **8**, 11300 (2018).
- 15) K. Nakashima, T. Ogawa, N. Oda, M. Hattori, Y. Sakaki, H. Kihara & M. Ohno: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 5964 (1993).
- 16) K. Nakashima, I. Nobuhisa, M. Deshimaru, M. Nakai, T. Ogawa, Y. Shimohigashi, Y. Fukumaki, M. Hattori, Y.

Sakaki & S. Hattori: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 5605 (1995).

- 17) T. Ogawa: *Mol. Divers.*, **10**, 511 (2006).
- 18) T. Ogawa, N. Oda-Ueda, K. Hisata, H. Nakamura, T. Chijiwa, S. Hattori, A. Isomoto, S. Yamasaki, Y. Fukumaki, M. Ohno *et al.*, A genome-based study of the habu snake *Protobothrops flavoviridis* reveals an extensive alternative splicing of mRNA to produce highly divergent venom proteins. In preparation.
- 19) B. Lomonte, P. Rey-Suárez, J. Fernández, M. Sasa, D. Pla, N. Vargas, M. Bénard-Valle, L. Sanz, C. Corrêa-Netto, V. Núñez *et al.*: *Toxicon*, **122**, 7 (2016).
- 20) T. Chijiwa, Y. Yamaguchi, T. Ogawa, M. Deshimaru, I. Nobuhisa, K. Nakashima, N. Oda-Ueda, Y. Fukumaki, S. Hattori & M. Ohno: *J. Mol. Evol.*, **56**, 286 (2003).
- 21) A. Alape-Girón, L. Sanz, J. Escolano, M. Flores-Díaz, M. Madrigal, M. Sasa & J. J. Calvete: *J. Proteome Res.*, **7**, 3556 (2008).
- 22) V. Núñez, P. Cid, L. Sanz, P. DeLa Torre, Y. Angulo, B. Lomonte, J. M. Gutiérrez & J. J. Calvete: *J. Proteomics*, **73**, 57 (2009).
- 23) L. Răgo, A. M. P. Marroquin, C. M. Nübling & J. Sawyer: *Lancet*, **386**, 2252 (2015).
- 24) WHO: Fact sheets, Snakebite envenoming, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>, 2018.

プロフィール

小川 智久 (Tomohisa OGAWA)

＜略歴＞1986年九州大学理学部化学学科卒業／1991年日本学術振興会特別研究員／同年九州大学大学院理学研究科化学専攻博士後期課程修了／同年同大学理学部化学学科助手／1997年東北大学農学部応用生物化学科助教授／2001年同大学大学院生命科学専攻分子生命科学専攻助教授（2006年4月より准教授）、現在に至る＜研究テーマと抱負＞ベノミクス研究、祖先型タンパク質（生命）の再構築、加速進化のメカニズム、真珠バイオミネラリゼーション＜趣味＞テニス、温泉巡り＜所属研究室ホームページ＞<http://www.lifesci.tohoku.ac.jp/labmos/index.html>

柴田 弘紀 (Hiroki SHIBATA)

＜略歴＞1987年九州大学理学部生物学科卒業／1994年同大学大学院医学系研究科分子生命科学専攻博士後期課程修了／同年日本学術振興会特別研究員（九州大学遺伝情報実験施設ゲノム解析分野）／1996年 Cedars-Sinai Medical Center, UCLA School of Medicine, Los Angeles, ポストドクトラルフェロー／1999年九州大学遺伝情報実験施設病因遺伝子分野助手／2006年同大学生体防御医学研究所遺伝情報実験センターゲノム機能学分野准教授（現、九州大学生体防御医学研究所ゲノミクス分野）現在に至る＜研究テーマと抱負＞非モデル生物（特にヘビ類）のゲノム解析、ヒト家族性疾患の遺伝的解析＜趣味＞生き物飼育、落語鑑賞＜所属研究室ホームページ＞<http://www.gen.kyushu-u.ac.jp/>

Copyright © 2019 公益社団法人日本農芸化学会

DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.57.289