

【背景・目的】血管内皮増殖因子 VEGF は、血管の形成を担う多機能なタンパク質である。最近、我々はヘビ毒には VEGF の相同タンパク質が含まれていることを明らかにしてきた(*J. Biol. Chem.*, 2003 年, 2005 年)。ヘビ毒に含まれる VEGF は、C 末端ドメインの構造をはじめ既知のサブタイプとは異なる性質を有することから、新型の VEGF として VEGF-F と命名した。毒タンパク質は内在性のタンパク質を起源として分子進化してきたと予想されるが、内在性タンパク質(組織型)と毒型タンパク質のゲノム構造の比較を行った研究はない。今回、ヘビ毒タンパク質の獲得機構とその分子進化について明らかにする目的で、ハブ(*Trimeresurus flavoviridis*)の組織型および毒型 VEGF(それぞれ *Tf*-VEGF-A と *Tf*-svVEGF)のゲノム構造を決定した。

【結果・考察】両遺伝子の全ゲノム構造を決定したところ、組織型の *Tf*-VEGF-A 遺伝子はヒト VEGF-A 遺伝子と同じく 8 つのエキソンで構成されていた。一方、毒型の *Tf*-svVEGF 遺伝子は 6 つのエキソンで構成されていた。イントロンの平均塩基長は *Tf*-VEGF-A 遺伝子が 3,125 塩基であるのに対し、*Tf*-svVEGF 遺伝子は 385 塩基と短かった。興味深いことに、*Tf*-VEGF-A 遺伝子のイントロンには *Tf*-svVEGF 遺伝子のイントロンに相同な領域が含まれていた(約 45%の相同性)。また、*Tf*-svVEGF 遺伝子のイントロン 4(C 末端ドメインをコードするエキソンの 5'側上流のイントロン)には *Tf*-VEGF-A には見られない 317 塩基の挿入があることが判明した。両タンパク質の C 末端ドメインの一次構造には全く相同性が見られないことを考えると、組織型 VEGF 遺伝子のイントロンにフレームシフトを生じる塩基が挿入されることで、毒型 VEGF 遺伝子が形成されたと考えた。