



軟骨魚類の繁殖様式と卵黄タンパク質レパートリの 関連性についての進化学的考察

大石, 雄太

(Degree)

博士 (理学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Date of Publication)

2024-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8588号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482336>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博士論文

軟骨魚類の繁殖様式と卵黄タンパク質レパートリの
関連性についての進化学的考察

令和5年1月

神戸大学大学院理学研究科

大石雄太

目次

要旨	3
第1章 序論	5
1-1. 軟骨魚類における繁殖様式の多様性	5
1-2. 繁殖様式の移行と卵黄タンパク質ビテロジェニンとの関連性	7
1-3. 軟骨魚類における卵黄遺伝子レパートリをどのようにして調べるか	7
第2章 材料と方法	9
2-1. 生物試料の入手	9
2-2. RNA 抽出と RNA-seq による転写産物配列の取得	10
2-3. Trinity プログラムによる <i>de novo</i> トランスクリプトームアセンブリ	10
2-4. RT-PCR による新規遺伝子の単離	11
2-5. 遺伝子の分子系統解析	11
2-6. シンテニー比較による遺伝子のオーソロジーの検証	12
2-7. RNA-seq データを用いた遺伝子発現定量	12
2-8 データ登録情報	12
第3章 結果	13
3-1. シロザメとラブカのトランスクリプトーム情報の取得	13
3-2. 軟骨魚類における VTG 相同遺伝子の探索	13
3-3. 軟骨魚類 VTG ホモログの分子系統解析	14
3-4. 軟骨魚類の VLDLR の探索と分子系統樹の推定	17
3-5. 軟骨魚類における VTG と VLDLR の遺伝子レパートリ	19
3-6. VTG と VLDLR 遺伝子について発現レベルと繁殖様式の関連性	20
第4章 考察	22
4-1. 多様な繁殖様式をもつ軟骨魚類の VTG 遺伝子レパートリ	22

4-2. 脊椎動物 VTG 遺伝子の分子系統樹推定はシンテニー解析によるオーソロジー判定結果となぜ一致しないのか	23
4-3. 軟骨魚類 VTG 遺伝子は栄養供給以外の役割をもつか	24
4-4. 軟骨魚類 VLDLR 相同遺伝子の特殊性とその役割.....	25
第 5 章 展望.....	26
5-1. 軟骨魚類における繁殖様式の多様化を紐解くために	26
5-2. サメ類の胎盤形成メカニズムや機能を遺伝子の視点から探るために	27
謝辞	29
引用文献.....	30
付録	37
A. 表 (補足)	37
B. アミノ酸配列アラインメントと分子系統樹.....	44
C. アラインメントおよび PCR の際にプライマー作成のために用いた配列	52

要旨

脊椎動物の繁殖様式は、卵生と胎生の2種類に大きく分類される。さらに、胚発生における栄養源に着目すると、卵生種と多くの胎生種では卵黄のみであるのに対して、一部の胎生種では母体からの供給に依存することが知られている。このような繁殖様式は母体依存型胎生 (matrotrophic viviparity) と呼ばれており、様々な動物系統で複数回独立に獲得されてきた。とくに軟骨魚類では、哺乳類のような胎盤型胎生をはじめとして多様な繁殖様式が存在することが先行研究によって明らかにされてきた。いっぽうで、軟骨魚類の多様な繁殖様式を生んだ遺伝子基盤については、全ゲノム配列情報の不足や生物試料確保の難しさなどの要因からほとんど明らかになっていない。

脊椎動物において、繁殖様式の移行に伴って変化する遺伝子の一つに卵黄タンパク質ビテロジェニン (VTG) が知られている。とくに、胎生哺乳類 (真獣類、有袋類) では、胎盤や授乳といった母体依存型栄養供給の獲得に伴って卵黄タンパク質である VTG ファミリーの遺伝子をゲノム中から完全に喪失したことが知られている。しかしながら、多様な繁殖様式を持つ軟骨魚類の VTG やその受容体である very low-density lipoprotein receptor (VLDLR) については、その遺伝子レパートリの全容や繁殖様式の違いによる種差の有無についてほとんど明らかになっていない。本研究では、軟骨魚類における卵黄関連遺伝子の全容を解明するために、遺伝子配列情報が整備されていない胎生軟骨魚類であるラブカ (*Chlamydoselachus anguineus*) とシロザメ (*Mustelus griseus*) についてトランスクリプトーム情報を取得し、それらを含めた軟骨魚類 12 種の VTG ならびに VLDLR 遺伝子を同定し分子進化学的解析を行った。その結果、軟骨魚類では、3 種類から 4 種類の VTG パラログをゲノム中に存在することが示された。また、VLDLR は、軟骨魚類の共通祖先で起きた遺伝子重複によって系統特異的な 3 種類のパラログを保持していることが明らかになった。また、哺乳類とは異なりそれらの遺伝子レパートリは繁殖様式の違いによる種差は存在しないことがわかった。

さらに VTG と VLDLR 遺伝子の発現レベルでの種差の有無を調べるために、胎生種 (ラブカ、シロザメ) と卵生種 (トラザメ *Scyliorhinus torazame*) について組織ごとの RNA-seq データを利用して遺伝子発現プロファイルの比較を行った。その結果、ほかの卵生脊椎動物と同様にトラザメでは VTG 遺伝子が肝臓で高い発現レベルを示すのに対して、胎生種では肝臓だけでなく子宮でも高い発現レベルを示すことが明らかになった。このことは、胎生軟骨魚類の VTG タンパク質が卵黄栄養のみではなく、母親から胎児への栄養供給源としても流用されている可能性を示唆している。以上の結果を総合して、軟骨魚類における VTG や VLDLR 遺伝子レパートリの全容と繁殖様式ごとの発現レベ

ルでの種差は、脊椎動物における繁殖様式の多様性の背景にある遺伝子基盤解明のための糸口となることが期待される。

第1章 序論

1-1. 軟骨魚類における繁殖様式の多様性

動物の繁殖様式は、卵生と胎生の2種類に大きく分類される。ほとんどの動物種が卵生であり、胎生は派生的な繁殖様式であると考えられている (Bainbridge, 2014; Blackburn, 2015)。卵生から胎生への繁殖様式の移行は、複数の系統で起こったことが知られており、現生脊椎動物では哺乳類で1回、有鱗目（ヘビ・トカゲ類）で115回、両生類で8回、真骨魚類で13回、軟骨魚類で7回の移行が確認されている (Blackburn, 2015; Mull et al., 2022)。脊椎動物における胎生種のほとんどは胚の発生に必要な栄養を卵黄から摂取する卵黄依存型胎生 (lecithotrophic viviparity) であるが、哺乳類など一部の胎生種では母親から発生中の胚へ栄養供給を行う母体依存型胎生 (matrotrophic viviparity) がみられる (Blackburn, 2015; Wourms, 1981)。

脊椎動物のうち軟骨魚類は、多様な繁殖様式が見られる系統として知られている。軟骨魚類は、有顎脊椎動物の一系統で硬骨脊椎動物の姉妹群であり、全頭類（ギンザメ上目）と板鰓類（サメ上目、エイ上目）によって構成されている (図 1.1)。軟骨魚類の繁殖様式は卵生と卵黄依存型胎生、さらに3種類の母体依存型胎生（組織栄養型胎生、卵食・共食い型胎生、胎盤型胎生）に大別される (Buddle et al., 2019; Hamlett et al., 2005; Musick and Ellis, 2005; Penfold and Wyffels, 2019; 佐藤, 2014)。卵生種は、すべての全頭類と一部の板鰓類（ガンギエイ目やネコザメ目など）でみられ (図 1.1)、その卵殻は独特の成分と形態から「人魚の財布」と呼ばれるている (Goh et al., 2022; 佐藤, 2014)。組織栄養型胎生は、子宮内壁からの栄養豊富な液性分泌物を胎仔へ摂取させる繁殖様式で、トビエイ目やネズミザメ目、メジロザメ目など5つの目で独立に獲得されたことで知られている (Hamlett et al., 2005; Kina et al., 2021; Sato et al., 2016) (図 1.1)。ネズミザメ目やテンジクザメ目に属するオオテンジクザメ (*Nebrius ferrugineus*) で確認される卵食・共食い型胎生は、未受精卵や同じ子宮内の胚を胎仔が捕食することで栄養が供給される (Gilmore, Jr et al., 2005; Sato et al., 2016) (図 1.1)。胎盤型胎生はメジロザメ目の一部で見られる繁殖様式で、胎仔の外卵黄嚢が真獣類の胎盤のように子宮内壁へと付着し栄養供給やガス交換などの機能を果たすと考えられている (Buddle et al., 2019; Hamlett, 1989) (図 1.1)。そのほかの胎生種は、現在は卵黄依存型胎生に分類されており、胎仔は卵黄栄養のみに依存して発生すると考えられているが、サンプル数や研究例が少ないこともあり今後の研究の進展次第で母体からの栄養供給物質の存在が明らかになる可能性はある (図 1.1)。

近年、軟骨魚類のゲノム配列が相次いで公開され始めており、ほかの脊椎動物が持つゲノム中のさまざまな要素（アミノ酸コード遺伝子、lncRNA、転写制御配列）などの多くが板鰓類においても進化的に保存されていることが明らかになってきた（Hara et al., 2018; Marra et al., 2019; Rhie et al., 2021; Zhang et al., 2020）。さらに、胎盤型胎生のサメ類であるヒラガシラ（*Rhizoprionodon taylori*）を含めた 8 種の脊椎動物種の比較トランスクリプトーム解析の結果、妊娠前後の子宮で発現が変動する遺伝子には目立った共通性がないことが報告されている（Foster et al., 2022）。とはいえ、板鰓類内の繁殖様式の多様性がどのような遺伝子基盤によって獲得されたのかという問いに対しての十分な理解はいまだに得られていない。

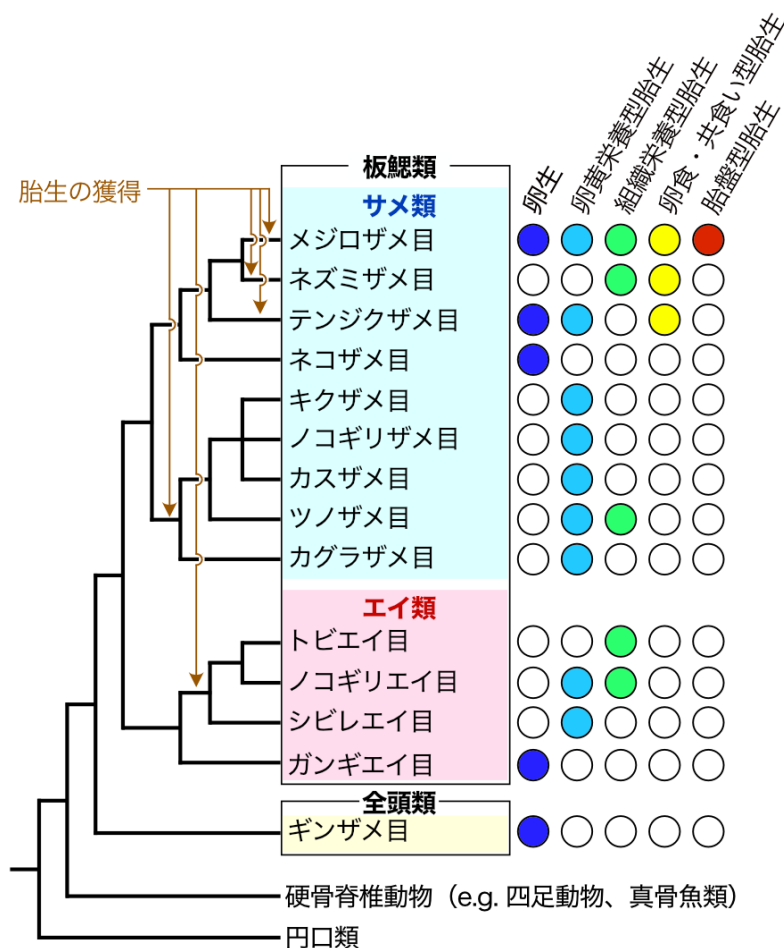


図 1.1 軟骨魚類の模式的な系統樹と繁殖様式の多様性

図中の系統関係は最新の分子系統学的研究の結果に従った（Aschliman et al. 2012; Naylor et al. 2012）。右側に色分けによって示した軟骨魚類の繁殖様式パターンは Buddle et al. 2019 による総説に基づく。また、矢印で示した胎生獲得のタイミングは、Mull et al. 2022 の解釈を簡略化したものである。

1-2. 繁殖様式の移行と卵黄タンパク質ビテロジェニンとの関連性

ビテロジェニン (Vitellogenin: VTG) は、卵生動物における卵黄に最も豊富に含まれる蛋白質として知られている。VTG タンパク質はエストロゲン刺激依存的にメスの肝臓で産生され、血液循環を通じて卵巣まで輸送される。輸送されてきた VTG は、受容体依存的なエンドサイトーシスによって卵母細胞内に取り込まれ、プロテアーゼによる切断を受けてリポビテリンとホスビチンとして卵黄内栄養源として貯蔵される (Hara et al., 2016)。

VTG 遺伝子は、卵生から胎生の移行に伴って変化が起きた遺伝子のひとつであることも知られている。多くの卵生脊椎動物はゲノム中に複数の VTG 相同遺伝子 (ホモログ) を持つ (Carducci et al., 2021)。先行研究では、脊椎動物の VTG ホモログは、有顎脊椎動物の共通祖先で一回の遺伝子重複を経験し、VTG1 (S 領域 VTG、VTG-C) と VTG2 (M 領域 VTG、VTG-A) の 2 種類のオースログに分類されている (Biscotti et al., 2018; Finn and Kristoffersen, 2007)。とりわけ VTG2 は真骨魚類や両生類などでは系統特異的な遺伝子重複によってレパートリが増加したことが示唆されている (Biscotti et al., 2018)。いっぽうで、胎生哺乳類 (真獣類、有袋類) では胎盤や授乳といった母体からの栄養供給様式の獲得に伴って、ゲノム中のすべての VTG 遺伝子が喪失したとされる (Brawand et al., 2008)。それに対して、軟骨魚類の VTG 遺伝子に関しては卵生種のトラザメ (*Scyliorhinus torazame*) で少なくとも 1 種類の VTG 遺伝子の cDNA 配列情報が報告されていること (Yamane et al., 2013) を除けば、遺伝子レパートリの全容や繁殖様式ごとの違いなどほとんど明らかになっていない。

卵母細胞における VTG タンパク質の受容体として very low-density lipoprotein receptor (VLDLR) が卵生脊椎動物では機能している (Bujo et al., 1994; Li et al., 2003; Yamane et al., 2013)。VLDLR はリポタンパク質受容体スーパーファミリーに属する一回膜貫通型の受容体で、基本的に 8 つのリガンド結合ドメインを持つことで知られている (Yang and Williams, 2017)。VLDLR ホモログは硬骨脊椎動物ではゲノム中に 1 種類ずつ保持していることが報告されているが (Morini et al., 2020)、軟骨魚類における VLDLR 遺伝子レパートリについては全く明らかになっていない。

1-3. 軟骨魚類における卵黄遺伝子レパートリをどのようにして調べるか

本研究では繁殖様式が多様な軟骨魚類に着目し、VTG および VLDLR 遺伝子レパートリの探索と発現プロファイルを明らかにした。まず、大規模遺伝子情報が整備されていない胎生軟骨魚類のうち卵黄依存型胎生のラブカ (*Chlamydoselachus anguineus*) と胎

盤型胎生のシロザメ (*Mustelus griseus*) を選出し、RNA-seq 法による組織ごとのトランスクリプトーム情報の取得を行った。続いて、それらの 2 種を含めた 12 種の軟骨魚類の全ゲノム配列とトランスクリプトーム配列に対して VTG および VLDLR の遺伝子配列を探索し、脊椎動物の主要系統の配列を網羅した分子進化学的解析を行うことでそれらのオーソロジーを判定した。さらに、卵黄関連遺伝子の繁殖様式の違いによる発現レベルでの種差を調べるために、胎生種のラブカおよびシロザメと卵生種のトラザメで組織ごとの遺伝子発現プロファイルの比較を行った。その結果、軟骨魚類では繁殖様式の違いによる VTG や VLDLR の遺伝子レパートリ数の差は見られなかったが、卵生種では肝臓で主に発現する VTG 遺伝子が胎生種では子宮でも発現していることが明らかになった。以上の結果を総合して、これまで遺伝子基盤がほとんど明らかにされていなかった胎生軟骨魚類の多様な繁殖様式を深く理解するための糸口としたい。

第2章 材料と方法

2-1. 生物試料の入手

ラブカ (frilled shark、*Chlamydoselachus anguineus*；カグラザメ目ラブカ科) の組織サンプルは、東海大学海洋科学博物館にて冷凍保管 (-20°C) されていた成熟メス個体 (メス1：全長 158 cm；メス2：全長 168cm) より入手した。サンプリングしたラブカ個体はどちらも駿河湾にて調査の目的により捕獲されたものである。また、シロザメ (spotless smooth-hound、*Mustelus griseus*；メジロザメ目ドチザメ科) の組織サンプルは、瀬戸内海 (兵庫県沿岸) にて捕獲されたメス個体 (全長 70cm) より採取した。なお、子宮組織を採取したラブカ (メス2) およびシロザメは、それぞれ卵もしくは胎子を妊娠しており、シロザメ胎子については胎盤が形成されているステージであることを確認した。いっぽうで、トラザメ (cloudy catshark、*Scyliorhinus torazame*；メジロザメ目トラザメ科) の卵管と子宮については、東京大学大気海洋研究所海洋生命科学部門生理学グループ (兵藤晋教授) より提供していただいた。なお、本研究におけるすべての個体の調達および組織のサンプリングについてはその地域の漁業規定ならびに神戸理研と東京大学大気海洋研究所における動物実験委員会の規定に従った。

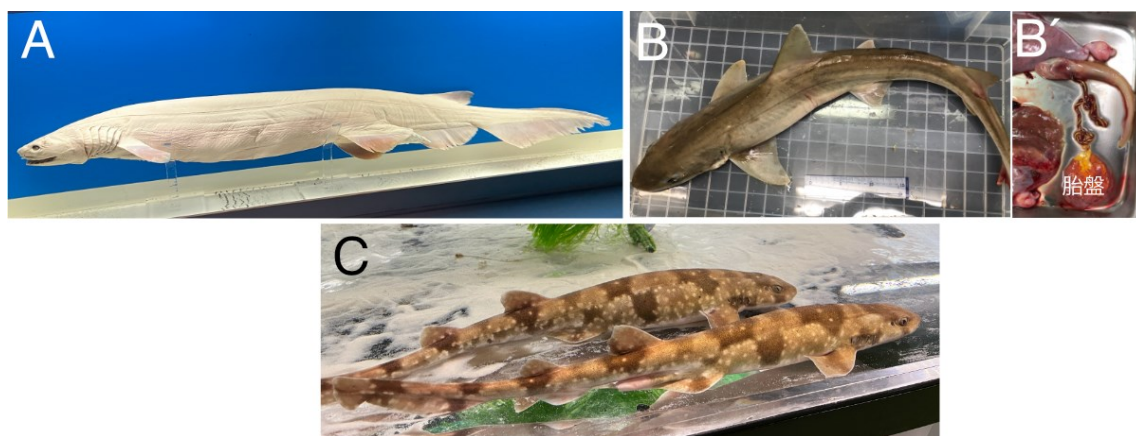


図 2.1 本研究に供試した軟骨魚

(A) ラブカ成体のホルマリン標本。東海大学海洋科学博物館にて撮影。(B) サンプリングをおこなったシロザメメス個体。B'は同個体から摘出された胎子と胎盤。(C) トラザメ成体。理化学研究所神戸キャンパスにて飼育されている個体を撮影。

2-2. RNA 抽出と RNA-seq による転写産物配列の取得

サンプリングした凍結組織はホモジェナイザー（AUTOMILL、TK-AM7）により凍結破碎したのちに、TRIzol Reagent（Thermo Fisher Scientific 社）および Direct-zol RNA 抽出キット（Zymo Research 社）を用いて total RNA の抽出を行った。抽出手順は、Direct-zol RNA 抽出キットの製品マニュアルに従った。

抽出した total RNA は、精製水に溶解したのちに Qubit（Thermo Fisher Scientific 社 Thermo）による濃度測定を行い、合計で 25~1000ng の total RNA を確保した。また、Bioanalyzer 2000（Agilent Technologies 社）による total RNA サイズ分布を測定し、RNA の分解度を評価する RNA Integrity Number（RIN）値が 7 以上のサンプルについてライブラリ作成を行った。RNA-seq による配列取得のための mRNA ライブラリは、抽出した total RNA よりシロザメ・トラザメ組織については TruSeq Stranded mRNA Library Prep キットを、ラブカ組織については Illumina Stranded mRNA Prep キット（ともに Illumina 社）をそれぞれ用いて作成し、HiSeq X（Illumina 社）による RNA-seq データの取得を行った。なお、HiSeq X による RNA-seq データ取得については Azenta Life Sciences 社に依頼した。

2-3. Trinity プログラムによる *de novo* トランスクリプトームアセンブリ

取得した RNA-seq データは、TrimGalore v2.13.2 プログラム（<https://github.com/FelixKrueger/TrimGalore>）を“--quality 30 --stringency 2 --length 25 --clip_R1 1 --clip_R2 1 --paired” の設定のもとで使用し、アダプター配列などのトリミングを行った。その後、Trinity v2.13.2 プログラム（Haas et al., 2013）をデフォルト設定のもと使用して、*de novo* トランスクリプトームアセンブリを行った。出力されたトランスクリプトームアセンブリの配列網羅率は、OrthoDB に含まれる脊椎動物種の 90% がオーソログを一つ保持しているタンパク質コード遺伝子を検出する BUSCO v5.1.2 パイプライン（Manni et al., 2021）をウェブサーバ gVolante2（Nishimura et al., 2017）で利用し検証した。さらに、冗長性を除去したアミノ酸配列は、トランスクリプトームアセンブリを TransDecoder v5.5.0 パイプライン（<https://github.com/TransDecoder/TransDecoder>）と CD-HIT プログラム（Li and Godzik, 2006）を利用して推定した。

2-4. RT-PCR による新規遺伝子の単離

抽出した total RNA より SMARTer RACE 5'/3'キット（タカラバイオ社）を用いて cDNA を行った。その後、それぞれの新規遺伝子について特異的なプライマー配列を前述の *de novo* トランスクリプトームアセンブリを行い取得したコンティグの塩基配列をもとに設計し、新規遺伝子の単離を行った。なお設計したプライマー配列については表 2.1 に示す。

表 2.1 PCR に用いたプライマー配列

生物種	遺伝子	Forward primer	Reverse primer
トラザメ	VTG2α	GGCTGCCGGAGAAAGGCTTG	AGCCAGCGCCTTGTTTCAGG
		CAGCCAGCGCGAGAATTGCC	TAGCCTCGCTGTGTGCCGTC
		GCCGATGCAGCAATGCCAG	TGCCGAGGTTTGCCTGGAT
VTG2β	GCGACGTGCGAAGGATCAGC	TGAACACCCTTCCAGGCACCG	
ラブカ	VTG2α	TGCCATTGTACCAGTTGATTGGAGAG	TGCACCCTAGGCAGTTGAGATGAAATC
		GACCAGAAGCTCCTCATTTCAGTTCCAG	GAAACAGTTCTGGAATCTCAGCAACGC
		TTTAAAGCATCGATGGGATATCTTGCAAATCACC	GCATCGATGGGATATCTTGCAAATCACCCGGC
VTG2β	TTTAAAGCATCGATGGGATATCTTGCAAATCACC	GCATCGATGGGATATCTTGCAAATCACCCGGC	
シロザメ	VTG2β	GCAAGACACCTACCTCCTTAAGATCGC	ATCGACCTGGAGTTTCAGTGGGATACT

2-5. 遺伝子の分子系統解析

各遺伝子の類似アミノ酸配列は、GenBank や Ensembl などの複数のデータベースから探索するウェブツール aLeaves (Kuraku et al., 2013) を利用して収集した。収集したアミノ酸配列は、MAFFT v7.487 (Katoh and Standley, 2013) の L-INS-i 法を利用してアラインメントを行い、TrimAl プログラム (Capella-Gutierrez et al., 2009) の -automated1 もしくは -nogaps 設定を用いてアラインメントできなかったアミノ酸座位のトリミングを行った。上記のアラインメントに基づく分子系統樹は、RAxML-ng v1.1.0 プログラム (Kozlov et al., 2019) を利用した最尤法と、PhyloBayes v4.1b プログラム (Lartillot et al., 2009) を利用したベイズ法の 2 種類の方法で推定を行った。なお、アミノ酸置換モデルの選択は、Modeltest-ng v0.1.7 プログラム (Darriba et al., 2020) を活用し、赤池情報量基準 (AIC) およびベイズ情報量基準 (BIC) の値が最も小さくなるモデルを採用した。また、RAxML-ng による分子系統樹の推定では、試行回数 1,000 回のブートストラップ解析を行った。

VTG 遺伝子における想定可能な樹形間の統計学的評価には、IQ-Tree v2.1.4-beta プログラム d (Minh et al., 2020) を利用した。評価を行うための樹形トポロジーは、硬骨脊

椎動物 VTG1、硬骨脊椎動物 VTG2、軟骨魚類 VTG1、軟骨魚類 VTG2、円口類 VTG、外群（無脊椎動物 VTG）6つの操作的分類単位（Operational taxonomic unit, OTU）を設定し、想定できる全て、すなわち 105 個の樹形について統計学的評価を行った。

2-6. シンテニー比較による遺伝子のオーソロジーの検証

ゲノム配列上の各遺伝子の周辺遺伝子の並び方であるシンテニー情報の比較には、NCBI RefSeq に登録されている遺伝子モデルを採用した。なお、近傍の遺伝子のオーソロジーについての検証は、最尤法およびベイズ法による分子系統樹推定を行った。本研究で比較に用いた生物種と NCBI の RefSeq に登録されたゲノムアセンブリのアクセッション ID を以下に記す。ヒト：GCF_000001405.39、タスマニアデビル：GCF_902635505.1、カモノハシ：GCF_004115215.2、ニワトリ：GCF_016699485.2、ヨーロッパウナギ：GCF_013347855.1、スポテッドガー：GCF_000242695.1、ゾウギンザメ：GCF_018977255.1、ガンギエイの一種 (*Amblyraja radiata*)：GCF_010909765.2。

2-7. RNA-seq データを用いた遺伝子発現定量

トラザメ、ラブカ、シロザメそれぞれの各組織における遺伝子発現レベルの定量のために、2-3 でトリミングした RNA-seq データを bowtie2 v2.3.5.1 プログラム (Langmead & Salzberg 2012) を利用して、VTG と VLDLR の全長配列を含めた *de novo* トランスクリプトームアセンブリへのリードマッピングを行った。マッピング結果をもとに RSEM v1.3.3 プログラムを利用して、遺伝子ごとの発現レベル (Transcripts per million mapped reads; TPM) を算出した (Li and Dewey, 2011)。

2-8 データ登録情報

本研究で得られた RNA-seq データは DNA Data Bank of Japan (DDBJ) 経由でアクセッション番号 DRA014745 として公開されている。また、本研究で新たに同定されたトラザメの VTG ならびに VLDLR ホモログは、DDBJ 経由でアクセッション番号 LC726232-LC726236 として登録した。

第3章 結果

3-1. シロザメとラブカのトランスクリプトーム情報の取得

胎生軟骨魚類で発現している遺伝子の配列情報を獲得するために、ラブカ（終脳、小脳、延髄、眼、鰓、心臓、肝臓、筋肉、子宮）とシロザメ（肝臓、子宮）の各組織より抽出した total RNA から mRNA ライブラリを作成し RNA-seq リードの取得を行った（表 A1）。さらに、取得した RNA-seq リードをそれぞれの種ごとに統合して、*de novo* トランスクリプトームアセンブリを行った結果、ラブカでは約 88 万本、シロザメでは約 17 万本のコンティグ配列が出力された。それらのトランスクリプトームアセンブリの中にどの程度の遺伝子が網羅されているかを調べるため、BUSCO v5 パイプラインを利用した（Manni et al., 2021）。その結果、部分的なものを含めて脊椎動物のシングルコピー遺伝子（3,291 遺伝子）のうち 90%以上のオーソログとおぼしき配列が両種のトランスクリプトームアセンブリ中から検出された（表 A2）。以上の結果から、今回出力されたトランスクリプトームアセンブリは様々な遺伝子配列の探索において高い網羅性をもつことが期待される。

3-2. 軟骨魚類における VTG 相同遺伝子の探索

軟骨魚類の VTG 遺伝子については、板鰓類のトラザメで一つ（Yamane et al., 2013）、全頭類のギンザメで3つの遺伝子を持つこと（Biscotti et al., 2018）がこれまで報告されてきたが、軟骨魚類の遺伝子レパトリの全容については明らかになっていない。これを明らかにするために、3-1 で得たラブカとシロザメの新規配列情報に加え、先行研究で取得されていたトラザメのトランスクリプトームアセンブリ配列（Hara et al. 2018）それぞれに対して、ニワトリの VTG1（NP_001004408.2）および VTG2（NP_001026447.2）を見出し配列に用いて BLAST によるホモロジーサーチを行った。その結果、それぞれの種について VTG に類似した遺伝子配列断片を3つずつ同定し、ニワトリ VTG 遺伝子配列との類似性をもとにそれらの配列を板鰓類 VTG1、VTG2 α 、VTG2 β と命名した（図 3.1）。なお、前述した先行研究ですでに報告されていたトラザメ VTG 遺伝子配列（AEM05867.1）は VTG2 α に相当するが、トラザメの VTG1 および VTG2 β は VTG2 α とは明確に異なる配列であった（付録図 B1）。推定されたアミノ酸配列から、ウェブツール InterProScan（Blum et al., 2021）を用いてドメイン構造の推定を行った結果、リポタンパク質 N 末端ドメイン、VTG オープン β シー

トドメイン、VTG β シートシェルドメイン、von Willebrand 因子タイプ D ドメインという4つのドメインで構成されていることが明らかとなった (図 3.1)。

さらに、全頭類であるゾウギンザメの VTG 配列についても、ゲノムアセンブリ (GCF_018977255.1) から遺伝子推定された配列中からホモロジーサーチを改めて行った結果、4つの類似配列が確認され、それぞれに対して VTG1、VTG2-1、VTG2-2、VTG2-3 と命名した (図 3.1)。先行研究 (Biscotti et al., 2018) では、VTG 2 オースログは2種類あるとされていたが、今回の探索の結果、3つの類似配列

(ENSCMIT00000018226.1、ENSCMIT00000018289.1、ENSCMIT00000018193.1) が存在することが明らかになった。これらの配列はそれぞれ Ensembl データベースにおいて転写産物として登録されているが、それぞれの配列をコードしているゲノム領域が重ならないこと (図 3.2D) とそれぞれ推定されたドメイン構造 (図 3.1) から本研究ではこれらの類似配列が互いに別々の遺伝子であると判断した。

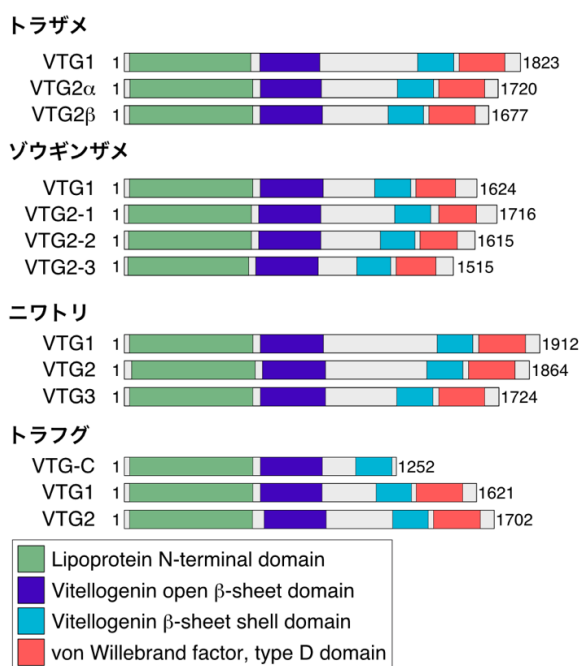


図 3.1 軟骨魚類 VTG のドメイン構成

トラザメとゾウギンザメの VTG 遺伝子のタンパク質ドメイン構造を、ニワトリとトラフグ (*Takifugu rubripes*) の VTG ホモログと比較した。4つのドメインは InterProScan (Blum et al.2021) を利用して推定した。

3-3. 軟骨魚類 VTG ホモログの分子系統解析

軟骨魚類における VTG 類似配列とそのほかの脊椎動物の VTG ホモログとの分子系統関係を調べるため、最尤法およびベイズ法による分子系統樹の推定を行った (図 3.2A)。先行研究 (Biscotti et al., 2018) では、最初の VTG 遺伝子の重複が軟骨魚類と硬骨脊椎動物の分岐以前に起きたとする仮説が提唱されていた (図 3.2C)。しかし系

統解析の結果をみると、先行研究の仮説に反して、軟骨魚類 VTG1 と VTG2 が近縁であり、最初の VTG 遺伝子の重複が軟骨魚類と硬骨脊椎動物の分岐後に起きたことが示唆された (図 3.2A, B)。しかしながら、硬骨脊椎動物の VTG1 と VTG2 の近縁性については、最尤法における系統樹内のノードの信頼性を示すブートストラップ値が 22 と

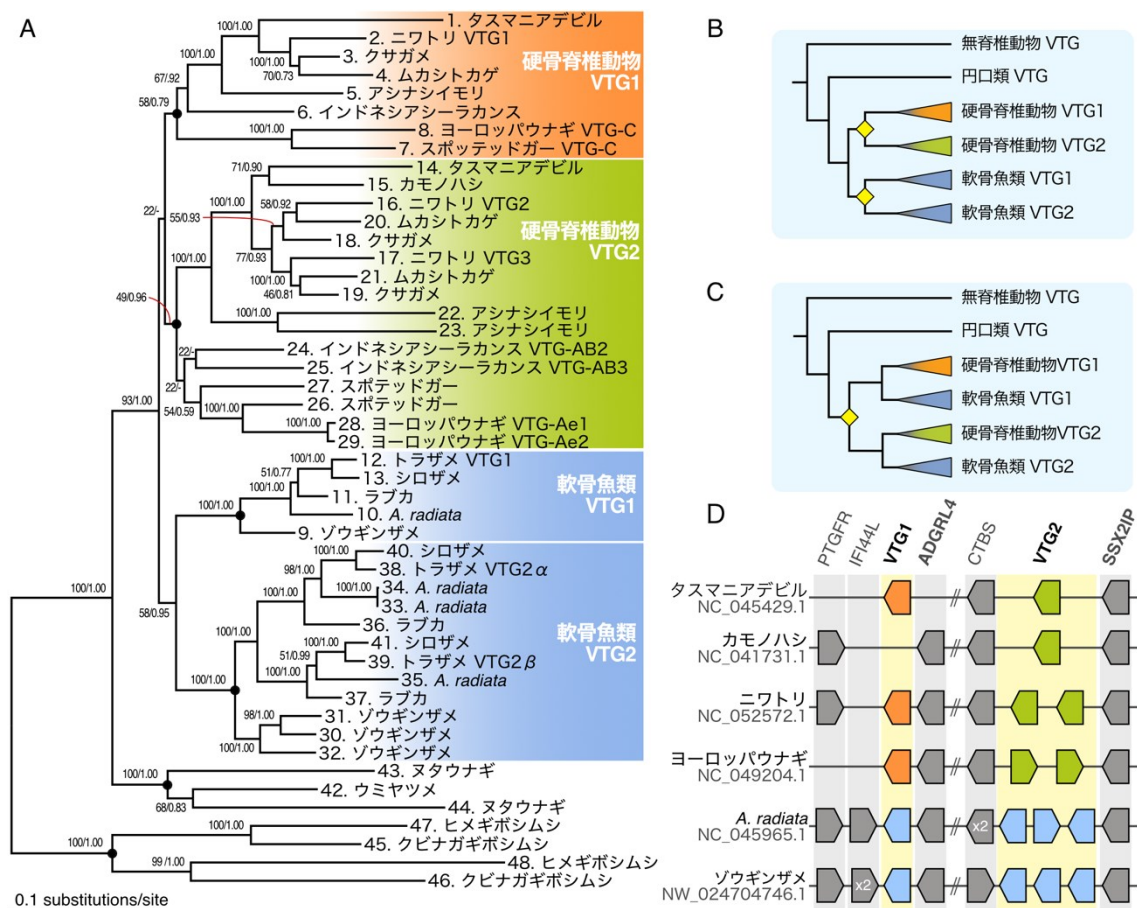


図 3.2 脊椎動物の VTG ホモログの分子系統樹とシンテニー解析

(A) 1,195 座位のアミノ酸配列のアライメントをもとに、最尤系統樹の推定を行った。系統樹推定には JTT+I+G4 モデルを使用した。系統樹内のノードの数字は最尤法によるブートストラップ値 (左) およびベイズ法による事後確率 (右)。各ノードにプロットされた黒丸は、以下の樹形の統計学的評価で固定された 6 つのグループを表している (表 3.1)。詳細は、「材料と方法」の項を参照。(B) 最尤系統樹により支持された、軟骨魚類と硬骨魚類の分岐後に VTG 遺伝子の遺伝子重複が想定されるシナリオ。(C) シンテニー解析により、VTG1 と VTG2 を生み出す遺伝子重複が軟骨魚類と硬骨魚類の分岐前に起こったとするシナリオ。B と C 中の黄色のひし形は、遺伝子重複を示す。(D) VTG 遺伝子近傍領域のシンテニー解析。硬骨脊椎動物 VTG1 オーソログはオレンジ色で、硬骨脊椎動物の VTG2 オーソログは薄緑色で示す。軟骨魚類の VTG 遺伝子は水色で示す。なお、各配列の詳細は付録表 A3 に示す。

低い値であったことから、この仮説の妥当性については慎重に検討する必要がある。そこで、6つの OTU を固定した上で、想定可能なすべての樹形トポロジーについて統計学的評価を行った。その結果を表 3.1 に示す。105 の樹形のうち最尤系統樹を含む 8 つの系統樹は対数尤度差 ($\Delta\text{LogL}/\text{SE}$) が 1σ 以内であり、従来の仮説 (図. 3.2C) を支持するような樹形も含まれていた。また仮説の妥当性を判断するために、AU 検定および Kishino-Hasegawa (KH) 検定を行った結果、有意水準 ($p < 0.05$) よりも大きく、いずれの仮説も棄却できないことが明らかになった (表 3.1)。以上の結果から、遺伝子配列を元にした分子系統樹推定のみでは、脊椎動物の VTG ホモログのオーソロジーを判断できないことがわかった。

表 3.1 拮抗する系統樹トポロジーの統計学的評価

順位	樹形	仮説	$\Delta\text{logL} \pm \text{SE}$	$\Delta\text{logL}/\text{SE}$	p 値		
					AU	KH	SH
1	((Ost-2,Ost-1),(Cho-1,Cho-2)),Cyc,OG);	図 3.2B	ML	-	0.771	0.655	1.000
2	((((Cho-1,Ost-1),Ost-2),Cho-2),Cyc,OG);	図 3.2C	3.20 ± 14.86	0.22	0.592	0.416	0.919
3	((((Cho-2,Cho-1),Ost-2),Ost-1),Cyc,OG);	図 3.2B	1.53 ± 4.58	0.33	0.495	0.345	0.939
4	((((Ost-2,Cho-2),Ost-1),Cho-1),Cyc,OG);	図 3.2C	6.75 ± 15.37	0.44	0.424	0.333	0.804
5	((((Ost-2,Cho-2),(Cho-1,Ost-1)),Cyc,OG);	図 3.2C	8.35 ± 15.66	0.53	0.259	0.296	0.767
6	((((Cho-2,Cho-1),Ost-1),Ost-2),Cyc,OG);	図 3.2B	2.48 ± 4.22	0.59	0.317	0.256	0.922
7	((((Ost-2,Cho-2),Cho-1),Ost-1),Cyc,OG);	図 3.2C	8.83 ± 15.04	0.59	0.228	0.275	0.749
8	((((Ost-2,Ost-1),Cho-1),Cho-2),Cyc,OG);	図 3.2B	7.83 ± 8.85	0.88	0.231	0.189	0.799
9	((((Cho-1,Ost-1),Cho-2),Ost-2),Cyc,OG);	図 3.2C	14.98 ± 14.51	1.03	0.008	0.151	0.542
10	((((Cho-1,Ost-1),Ost-2),Cyc),Cho-2,OG);	-	21.64 ± 17.27	1.25	0.030	0.107	0.313

Ost-1：硬骨脊椎動物 VTG1；Ost-2：硬骨脊椎動物 VTG2；Cho-1：軟骨魚類 VTG1；Cho-2：軟骨魚類 VTG-2；Cyc：円口類 VTG；OG：外群； ΔlogL ：最尤系統樹との対数尤度差、SE：対数尤度の標準誤差；AU：AU 検定 (Shimodaira 2002)；KH：Kishino-Hasegawa 検定 (Kishino & Hasegawa 1989)；SH：Shimodaira-Hasegawa 検定 (Shimodaira & Hasegawa 1999) による結果をそれぞれ示す。105 の樹形について $\Delta\text{logL}/\text{SE}$ の小さいものから順に並べた。樹形トポロジーは Newick 形式で示した。

分子系統解析以外の方法で VTG 遺伝子のオーソロジーを明らかにするために、ゲノム配列上の遺伝子の並び（シンテニー情報）を比較した。トラザメのドラフトゲノムアセンブリ（GCA_003427355.1）中には VTG2 α および VTG2 β の全てのエクソンをコードしているスキファールドは存在しなかったため、板鰓類の中で最も DNA 配列の連続性が高いゲノムアセンブリが公開されているガンギエイの一種（*Amblyraja radiata*）の全ゲノムアセンブリ（GCF_010909765.2）に対して VTG 遺伝子の配列探索を行った（Rhie et al., 2021）。その結果、2つの VTG2 α を含む4つの VTG に相同な遺伝子がゲノム中に保持されており（VTG1; XP_032883733.1、VTG2; XP_032883739.1、XP_032883740.1、XP_032883741.1）、それらすべてが約 70Mbp の「10 番染色体」（NC_045965.1）と呼ばれる一つの配列上にコードされていることが明らかになった（**図 3.2A,D**）。続いて、VTG 遺伝子の近傍のシンテニー情報をカモノハシ、ニワトリ、ヨーロッパウナギ、ゾウギンザメの4種とのシンテニー情報の比較を行った（**図 3.2D**）。さらに、軟骨魚類の VTG 遺伝子近傍に存在する SSX2IP（**図 B2A**）および ADGRL4（**図 B2B**）に関する分子系統解析の結果、それらの遺伝子のオーソロジーについても確認された。以上の結果から、軟骨魚類の VTG1 と VTG2 がそれぞれ硬骨脊椎動物の VTG1 と VTG2 それぞれのオーソログであるとする従来の仮説（**図 3.2C**）のほうが、妥当性が高いと結論づけた。

なお、VTG 遺伝子探索の中で、先行研究では VTG 遺伝子を完全に喪失したと考えられていた有袋類のタスマニアデビル（*Sarcophilus harrisii*）のゲノムアセンブリ（GCF_902635505.1）中に VTG1（XP_031825161.1）と VTG2（XP_023357473.2）の相同遺伝子が「4 番染色体」とされる一本のスキファールド配列（NC_045429.1）上にコードされていることを副次的に発見した（**図 3.2A,D**）。特に、タスマニアデビルの VTG1 遺伝子はほかの脊椎動物とは異なりシンテニーが保存されておらず、別のゲノム領域への転座によって VTG1 遺伝子が欠失を免れた可能性がある。

3-4. 軟骨魚類の VLDLR の探索と分子系統樹の推定

軟骨魚類の VLDLR 遺伝子レパートリを調べるため、先行研究（Hara et al., 2018）においてトラザメのドラフトゲノムアセンブリ（GCA_003427355.1）から推定された遺伝子配列に対して、ヒトの VLDLR 遺伝子（NP_003374.3）を基に、BLAST によるホモロジーサーチを行った。その結果、トラザメが VLDLR に類似した3種類の遺伝子（Scyto0020726、Scyto0010396、Scyto0010397）を有することが明らかになった（**図**

3.3A)。同様にしてガンギエイの一種 (*A. radiata*) のゲノム配列に対して探索を行ったところ、3つの VLDLR 類似配列 (XP_032873693.1、XP_032874680.1、XP_032874678.1) を発見した。軟骨魚類の VLDLR 類似配列についてドメイン推定を行った結果、VLDLRc1 の構造はほかの脊椎動物の VLDLR オースログと共通であったが、VLDLRc2 および VLDLRc3 は細胞外ドメインを3回あるいは5回繰り返す構造をしていた (図 3.3A)。これらの軟骨魚類の VLDLR 類似配列と脊椎動物の VLDLR ホモログとの系統関係を調べるため、VLDLR と近縁な遺伝子 (CD320、LRP8、LDLR) を含めた分子系統樹推定を行った (図 3.3B)。その結果、3種類の類似配列が脊椎動物の VLDLR オースログであり、軟骨魚類の通祖先で遺伝子重複したことが示された。また、軟骨魚類ゲノム上の VLDLR パラログのシンテニー情報を比較した結果、それらが同一のゲノム領域にタンデムに並んでコードされていることが明らかになった (図 3.3C)。以上の結果を踏まえ、軟骨魚類 VLDLR オースログをそれぞれ英語の軟骨

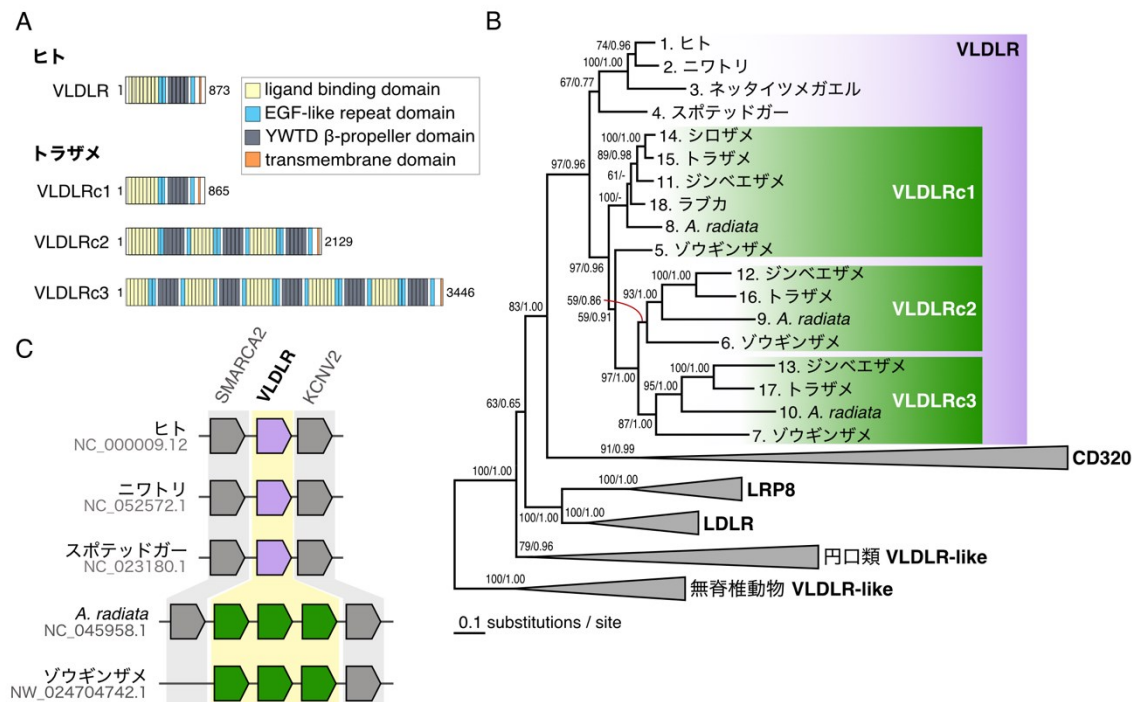


図 3.3 軟骨魚類 VLDLR 相同遺伝子の構造と分子系統樹

(A) トラザメの VLDLR とヒトの VLDLR の比較。ドメイン推定は InterProScan (Blum et al. 2021) によって同定した。(B) JTT+I+G4 モデルに基づき 417 座位のアミノ酸アラインメントをもとに作成した最尤系統樹。ノードの支持値は最尤法によるブートストラップ値 (左) およびベイズ法による事後確率 (右)。各配列の詳細は付録表 A4 に示す。(C) ヒト、ニワトリ、スポテッドガー、ガンギエイ、ゾウギンザメの間での VLDLR 遺伝子のシンテニー解析。骨魚類の VLDLR 遺伝子は紫色で、軟骨魚類の VLDLR オルソログは緑色でそれぞれ示した。

魚類を意味する chondrichthyan の頭文字に番号を加えて VLDLRc1、VLDLRc2、VLDLRc3 と命名した。

3-5. 軟骨魚類における VTG と VLDLR の遺伝子レパートリ

ここまでの解析では、脊椎動物全体の VTG と VLDLR の分子系統関係を明らかにした。次に、繁殖様式の異なる 12 種の軟骨魚類について遺伝子レパートリを公開されているゲノム情報やトランスクリプトーム情報をもとに調査した (表 A5)。まず VTG 遺伝子について配列探索を行い分子系統樹の推定を行った結果、軟骨魚類 VTG1 と板鰓類 VTG2 α 、VTG2 β 、そして全頭類 VTG2 の 4 つのクレードに分類されることが示された (図 B3)。この結果は、軟骨魚類 VTG2 は板鰓類と全頭類の分岐後にそれぞれの系統で遺伝子重複したことが推察される。また、いずれの母体依存型胎生種において

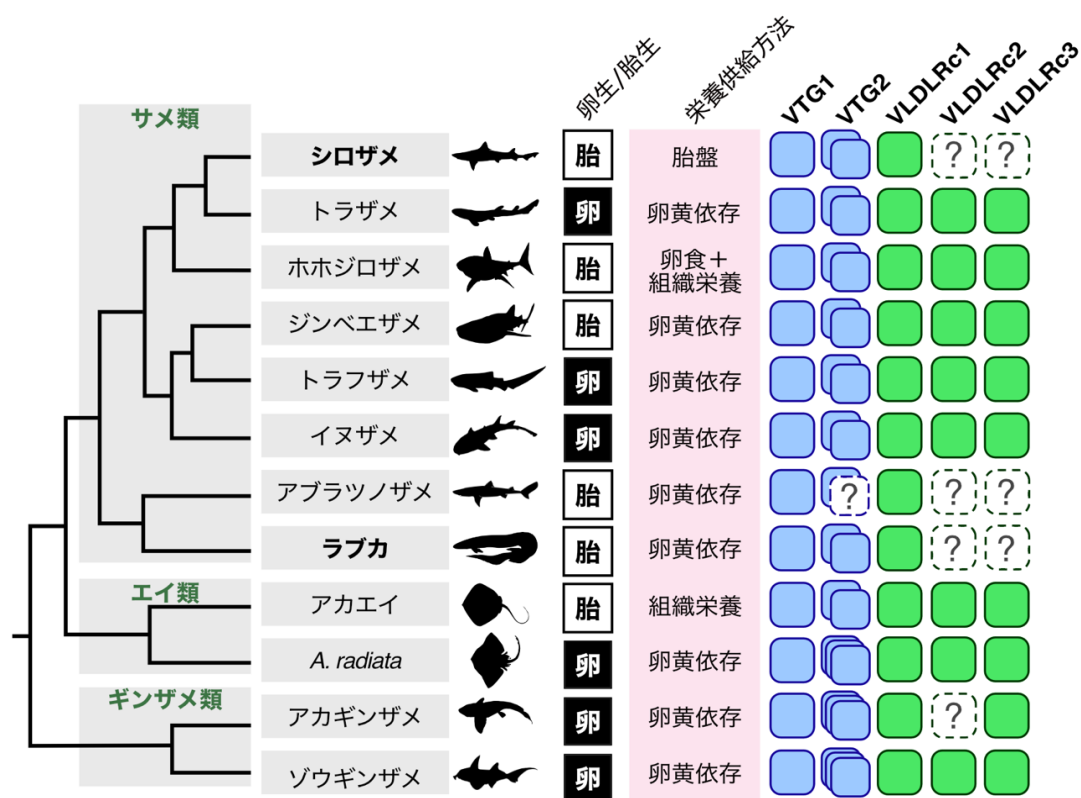


図 3.4 軟骨魚類の VTG と VLDLR 遺伝子レパートリの異種間比較

右側の色のついたボックスの数字は、個々の種について、そのゲノムまたはトランスクリプトームアセンブリで同定されたオーソログの数を示している。「?」は、ゲノム配列が明らかになった際に同定される可能性のあるレパートリを示している。種名の右側には、各生物種それぞれの繁殖様式を示した。

も VTG 遺伝子は喪失されずに維持されていることが明らかになった。なお、アブラツノザメ (*Squalus suckleyi*) の VTG2 α については、探索の対象とした配列群がメスの 4 つの組織から得られた *de novo* トランスクリプトームアセンブリであり ((Chana-Munoz et al., 2017)、今後全ゲノム情報が明らかになれば VTG2 α のオーソログが見つかる可能性は高いと考えている。続いて、軟骨魚類の VLDLR 遺伝子についても同様に配列探索と分子系統樹推定を行った結果 (図 B4)、少なくともゲノム配列が明らかとなっている種では VLDLRC1、VLDLRC2、VLDLRC3 のすべてが確認された (図 3.4)。以上の結果をまとめると、哺乳類とは異なり、軟骨魚類では繁殖様式の違いに関わらず卵黄タンパク質関連遺伝子が維持されていることが明らかになった。

3-6. VTG と VLDLR 遺伝子について発現レベルと繁殖様式の関連性

最後に、繁殖様式の異なる軟骨魚類で VTG および VLDLR の遺伝子それぞれがどの組織で発現しているかを調べるために、RNA-seq データを利用して遺伝子発現レベルの定量解析を行った。今回の解析では、胎生種としてラブカおよびシロザメを、卵生種として多くの組織のトランスクリプトーム情報がすでに先行研究によって公開されているトラザメを選択した (Hara et al., 2018)。トラザメでは、VTG 遺伝子はメスの肝臓と嗅囊で非常に高い発現レベルが確認できるいっぽうでそれ以外の組織、あるいはオスの全身では発現レベルが低いことが明らかになった (図 3.5A、図 B5)。この結果は、ほかの多くの卵生脊椎動物でもメスの肝臓で VTG が高い発現を示すことと整合性がある (Deeley et al., 1975)。それに対して、胎生種であるラブカとシロザメでは、メスの肝臓で発現しているだけでなく、子宮をはじめとする様々な器官で VTG 遺伝子の発現レベルが高いことが明らかになった (図 3.5B,C)。特に、胎盤型胎生の繁殖様式をもつシロザメでは子宮での VTG2 α の発現が肝臓よりも高いことは注目に値する (図 3.5C)。

VLDLR 遺伝子についてみると、トラザメではすべての VLDLR パラログが卵巣で高い発現レベルを示すことが明らかとなった (図 3.5A)。とくに VLDLRC2 および VLDLRC3 は、卵巣特異的な発現パターンが確認され、ほかの組織ではほとんど発現がみられなかった (図 3.5A)。以上の結果から、軟骨魚類の 3 種類の VLDLR が卵巣における卵黄形成に関与している可能性が高いと考えられる。これに対して、胎生のラブカやシロザメでは、卵巣の試料を確保できなかったこともあり、VLDLRC1 はさまざまな組織で遺伝子発現が確認できたが、VLDLRC2 及び VLDLRC3 の完全長の配列についてはトランスクリプトームアセンブリ中からは見出せなかったために発現を確認でき

なかった。しかしながら、VLDLRc1 は子宮でも高い発現レベルを示すことから、肝臓で産生された VTG タンパク質の子宮内腔への輸送などに関与している可能性が考えられる (図 3.5B,C)。

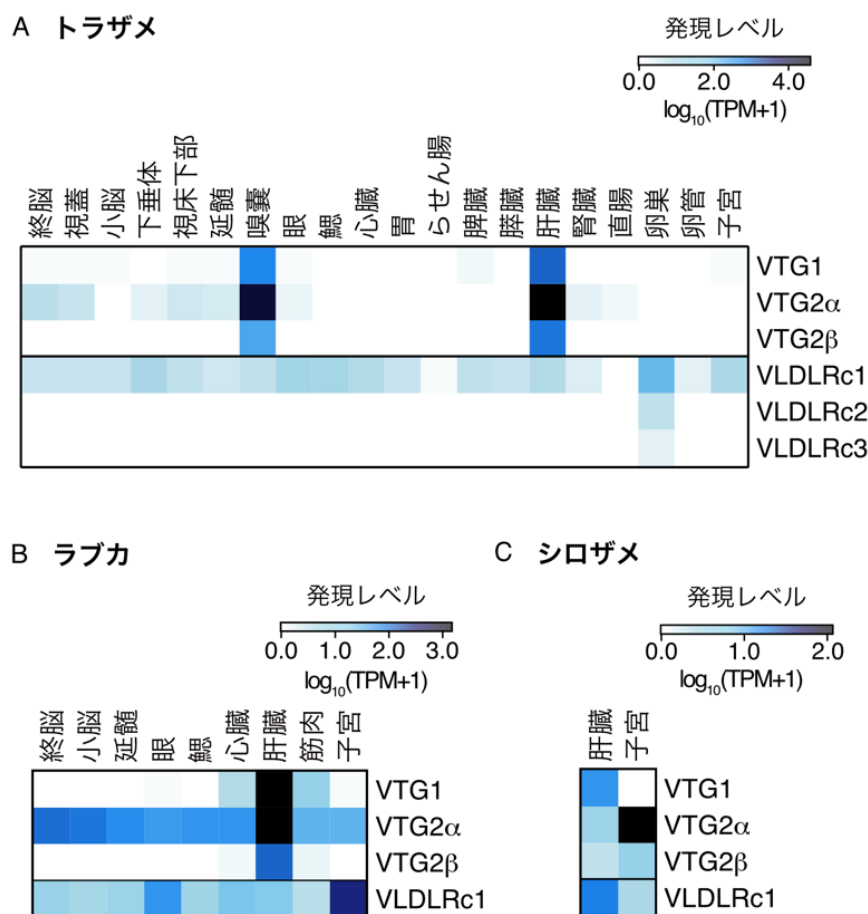


図 3.5 軟骨魚類 VTG と VLDLR 遺伝子の発現プロファイルの異種間比較

(A) トラザメ (メス) 組織における VTG 遺伝子と VLDLR 遺伝子の発現プロファイル。
 (B) ラブカ (メス) の各組織における VTG 遺伝子と VLDLR 遺伝子の発現プロファイル。子宮はメス 2 から取得し、そのほかの組織はメス 1 から取得した。(C) シロザメ (メス) の肝臓および子宮の VTG 遺伝子と VLDLR 遺伝子の発現量に関するヒートマップ。これらの発現レベルは $\log_{10}(\text{TPM}+1)$ で示した。トランスクリプトームアセンブリに含まれない遺伝子 (ラブカとシロザメの VLDLRc2 と-c3) は、B と C には含まれていない。RNA-seq データの処理に関する技術的詳細については、「2. 材料と方法」参照。

第4章 考察

4-1. 多様な繁殖様式をもつ軟骨魚類の VTG 遺伝子レパートリ

これまで、軟骨魚類の VTG 遺伝子レパートリについては、一部の配列情報しか明らかにされていなかった (Biscotti et al., 2018; Yamane et al., 2013)。本研究では、近年明らかにされてきた全ゲノム配列情報に加え、新たに2種の胎生軟骨魚類のトランスクリプトーム配列を用いることで、全頭類が4種類、板鰓類が3種類の VTG パラログをゲノム中に保持していることを示した。(図 3.4)。さらに、一部の種については全ゲノム情報を加味できていないことは留意しなければならないが、これらの軟骨魚類における VTG 遺伝子レパートリは、様々な母体依存型胎生種でも胎生哺乳類のように失われることなく、保持されていることを明らかにした。胎生哺乳類と軟骨魚類では、胎盤や液性栄養(子宮ミルク)のように、一見すると類似した母体からの母体依存型栄養が獲得されている。それにもかかわらず、なぜ VTG 遺伝子レパートリの進化上の運命が異なるのだろうか。

その要因の一つとして、胚発生初期における両者の卵黄栄養依存度の違いが挙げられる。真獣類の場合、卵母細胞は卵黄をもたないため、ほかの脊椎動物と比較してもそのサイズは極端に小さいことが知られている (Frankenberg, 2018; Rothchild, 2003)。いっぽうで、胎生軟骨魚類では母体依存型胎生種においても卵母細胞や初期胚は卵黄を保持しており、それが初期発生における栄養源として利用されることが知られている (Buddle et al., 2019; Furumitsu et al., 2019; Gilmore, Jr et al., 2005)。したがって、軟骨魚類の母体依存型胎生は真獣類に見られるような完全な母体依存型胎生というわけではなく、厳密には卵黄依存型胎生と母体依存型胎生の間接的な繁殖様式と考える必要がある。このような初期発生における卵黄栄養依存度の違いが結果として胎生軟骨魚類の VTG 遺伝子を保持させ続けた一要因であると考えられる。

また、VTG タンパク質は一部の胎生脊椎動物種では母体供給栄養として転用 (Co-option) される例が報告されている。例えば、胎生真骨魚類の一種であるハイランドカーク (*Xenotoca eiseni*) では、母親の肝臓で産生された VTG タンパク質を卵巣内の胎仔(真骨魚類では子宮の相同器官を進化的に失っているため、胎仔は卵巣内で維持される)が栄養源として利用することが知られている (Iida et al., 2019, 2022)。本研究で行った発現解析の結果、胎生軟骨魚類であるシロザメやラブカでは VTG 遺伝子が肝臓だけでなく子宮でも発現していることが明らかになった (図 3.5B, C)。これらの結果は、軟骨魚類においても VTG タンパク質が胎仔への母体供給栄養の一端を担っている

可能性を示している。実際、組織栄養型胎生のアカエイ (*Hemitygon akajei*) では、子宮から分泌される液性栄養の中に VTG タンパク質が含まれていることが報告されている (Kina et al., 2021)。胎盤型胎生のシロザメや卵黄依存型胎生のラブカでも、胎盤や卵黄以外にも子宮から分泌される組織栄養が存在する可能性が示唆されており

(Hamlett, 1989; Tanaka et al., 1990; Teshima, 1975)、そのような栄養成分として VTG タンパク質が機能している可能性は高い。また、卵食型胎生のサメ類 (例; ホホジロザメやオオテンジクザメなど) についても、未受精卵の卵黄を胎仔へと栄養として与えるため、組織栄養とは違う形での VTG タンパク質の流用ととらえることもできる

(Gilmore, Jr et al., 2005; Teshima et al., 1995)。以上のような知見を総合すると、胎生軟骨魚類においても母体供給栄養の一つとして VTG タンパク質が流用されたこともまた遺伝子レパートリが維持された一つの要因といえるのかもしれない。

4-2. 脊椎動物 VTG 遺伝子の分子系統樹推定はシンテニー解析によるオーソロジー判定

結果となぜ一致しないのか

先行研究では、VTG の最初の遺伝子重複タイミングを軟骨魚類と硬骨脊椎動物の分岐以前とする仮説が提唱されていたが、ゲノム情報やトランスクリプトーム情報が未知であったため軟骨魚類、とりわけ板鰓類の VTG ホモログについては解析に含められていなかった (Biscotti et al., 2018; Carducci et al., 2021; Finn and Kristoffersen, 2007)。本研究において脊椎動物の VTG 遺伝子について、軟骨魚類を含む主要系統を網羅した初めての分子系統樹推定を行ったが、遺伝子重複のタイミングは軟骨魚類と硬骨脊椎動物の分岐後であるという従来の仮説と反する結果が示された (図 3.2A,B)。いっぽうで、シンテニー解析の結果は従来の仮説を支持する結果であった (図 3.2D)。分子系統樹推定がシンテニー解析によるオーソロジー判定の結果と一致しなかった要因として、VTG1 と VTG2 間の遺伝子変換が硬骨脊椎動物や軟骨魚類の共通祖先で起きた可能性が考えられる。遺伝子変換とは、二本鎖切断の起きた DNA 領域の修復のため、別の DNA 領域から相同配列が転移する現象である (Chen et al., 2007; Daugherty and Zanders, 2019)。遺伝子変換が発生すると、パラログ間での配列類似性が部分的に上がることにより、分子系統樹が正しい進化の歴史を反映しないことが知られている

(Slightom and Blechl, 1980)。真骨魚類の VTG2 の分子系統樹を見てみると、遺伝子重複を起こした VTG2 パラログ間で、遺伝子変換が最近起きた痕跡が確認できる (図 B6A)。例えば、共に真骨魚類棘鱗上目に属するトラフグとダンゴウオでは VTG2 の遺

伝子重複は共通祖先で起きたと考えられるが、ダンゴウオでは VTG2 パラログ間の塩基配列の類似性がイントロン領域を含めて高いことがわかる (図 B6B,C)。また、両生類 VTG2 パラログ間でも遺伝子変換が起きたことが先行研究において指摘されている (Carducci et al., 2021)。以上のことを踏まえると、脊椎動物における VTG をコードするゲノム領域は遺伝子転換が起こりやすい性質を持つ可能性が十分にあり、軟骨魚類や硬骨脊椎動物の共通祖先でも分岐後に VTG1 と VTG2 間で遺伝子変換が起こることによって分子系統樹推定の結果の解釈を難しくした要因ではないかと考えられる (図 4)。

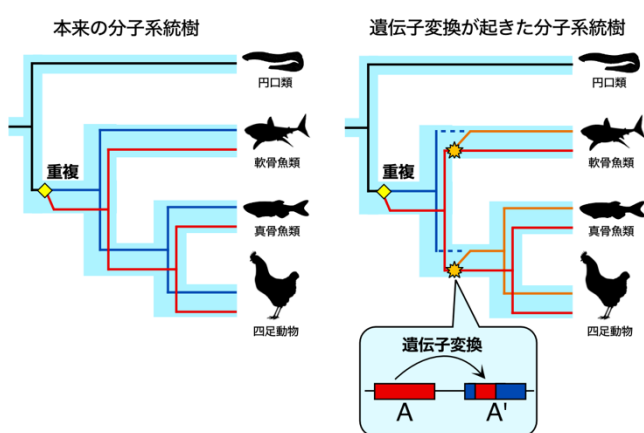


図 4 遺伝子変換と分子系統樹推定

VTG1 と VTG2 間で遺伝子変換が起きた場合の分子系統樹推定のモデル図。本来の進化経路を左図に示し、遺伝子変換による推定結果への影響を右図に示す。

4-3. 軟骨魚類 VTG 遺伝子は栄養供給以外の役割をもつか

VTG 遺伝子の発現解析の結果、メスの肝臓や子宮などの繁殖に直接的に関わる器官以外にも、ラブカの脳やトラザメの嗅囊 (嗅上皮) のような、繁殖に直接関連するとは考えにくい器官においても発現していることが明らかになった (図 3.5A,B)。先行研究では、ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) においても肝臓外の脂肪細胞での VTG タンパク質の発現が報告されているが、その生理学的機能については明らかになっていない (Wang et al., 2005)。VTG タンパク質の VTG オープン β -シートドメイン (DUF1943) には抗菌作用をもつことが報告されおり (Liu et al., 2009; Shi et al., 2006; Sun and Zhang, 2015)、特にミツバチなどの一部の昆虫類では、VTG の系統特異的パラログが免疫や抗酸化機能を果たすことが知られている (Corona et al., 2007; Salmela et al., 2015)。このような知見を踏まえると、軟骨魚類の VTG タンパク質も栄養供給とは異なる免疫機能を有するのかもしれない。今後、軟骨魚類の VTG タンパク質においても、非栄養的な生理学的機能の有無を明らかにする実験的検証を通じて、サメにおける VTG 発現の生理学的意義が明らかにされることを期待したい。

4-4. 軟骨魚類 VLDLR 相同遺伝子の特殊性とその役割

軟骨魚類における VLDLR 遺伝子レパートリの全容とその発現プロファイルについて、本研究で大規模配列情報にもとづいて初めて明らかにすることができた。分子系統解析の結果、軟骨魚類の共通祖先で起きた遺伝子重複によって生まれた VLDLRC1、VLDLRC2、VLDLRC3 が系統特異的に保存されてきたことが明らかになった (図 3.3B)。さらに発現レベルの定量により、3種類の VLDLR オーソログはトラザメのメス成熟個体において卵巣で高い発現レベルを示した (図 3.5A)。軟骨魚類の VLDLR もほかの脊椎動物と同様に卵巣で VTG 受容体として機能していると考えられる。さらに、VLDLRC2 や VLDLRC3 は VLDLRC1 の細胞外ドメインを複数繰り返すような構造を持つことがわかった (図 3.3A)。軟骨魚類の卵は、大型であり卵黄を豊富に含むことで知られている (Davenport et al., 2011)。このような VLDLR ドメインの重複は、ひとつの受容体が複数の VTG リガンドを同時に結合することで、軟骨魚類の大型な卵黄成熟を促進する可能性があると考えられる。また、ラブカやシロザメの子宮で VLDLRC1 が高く発現していることから、VTG の子宮内部への輸送などにも関与しているのかもしれない。今後、軟骨魚類における VLDLR と VTG とのリガンド結合実験結果や卵生熟に伴う時系列的な発現解析データの取得からその生理学的機能が明らかにされることを期待したい。

第5章 展望

5-1. 軟骨魚類における繁殖様式の多様化を紐解くために

軟骨魚類の繁殖様式は、現在おおまかに5種類に分類されていることを序論でふれたが、とくに組織栄養型・卵食型・胎盤型のような複数の母体依存型胎生が存在する系統は脊椎動物全体を見渡しても多くはない (Blackburn, 2015)。本研究では、軟骨魚類における VTG とその受容体である VLDLR 遺伝子に焦点を当て、その遺伝子レパートリの全容や遺伝子発現レベルでの種差について明らかにすることができた。しかしながら、軟骨魚類で多様な繁殖様式が獲得された遺伝子基盤の解明にはまだ多くの謎が残されている。

哺乳類では、胎生や胎盤の獲得の前後にどのような遺伝子基盤の変遷があったのかが徐々に明らかになりつつある。例えば、内在性レトロトランスポゾンの転移による遺伝子ネットワークの再構築やトランスポゾン由来の新規遺伝子の獲得が哺乳類での繁殖様式の移行を可能とした要因であるとする仮説が提唱されている (Kaneko-Ishino and Ishino, 2010; Lavielle et al., 2013; Lynch et al., 2015, 2011)。このような仮説が提唱されるようになった背景には、マウスやヒトなどでの胎盤や子宮に関する実証実験および臨床データの蓄積に加え、多様な哺乳類種の全ゲノム配列情報の解明による配列比較解析の実現による貢献が大きいと考えられる。

いっぽう軟骨魚類では、上記のような哺乳類でのアプローチをそのまま流用することはまだ難しい。また、モデル生物で行われるような逆遺伝学的な解析手法は、軟骨魚類ではいまだ確立されていない。その障壁となっているのは、種によっては10年近いという性成熟までの長さが挙げられる。とはいえ、近年トラザメの胚に対する *in vivo* の遺伝子導入も試みられており (Fujimori et al., 2022)、今後、継続的に個体を飼育し続けられるような拠点ができれば、軟骨魚類でも遺伝子導入や遺伝子ノックダウン/ノックアウト実験などの逆遺伝学的なアプローチがとれる可能性は考えられる。また、軟骨魚類の培養細胞を確立するような研究も進められており、*in vitro* 実験系の確立によってホホジロザメなど飼育実験が困難な種においても実験生物学的検証を行うことが実現する可能性は高いと考えている。

また、軟骨魚類における全ゲノム配列情報やトランスクリプトームデータは現段階ではほかの脊椎動物系統と比較しても不足している。近年のシーケンス技術の向上により、軟骨魚類の全ゲノム情報についても徐々に明らかにされつつある (Kuraku, 2021; Pearce et al., 2021)。その背景には、地球上の真核生物の全ゲノム配列情報の充足を目指す国際プロジェ

クトである Earth BioGenome Project (EBP) の存在が大きい (Lewin et al., 2018)。実際、申請者が所属する研究室ではこのプロジェクト傘下として Squalomix と銘打ち、これまで手つけずのまま残されていた複数の軟骨魚種の全ゲノム配列情報の読み取りを進めている (Nishimura et al., 2022)。もちろん、哺乳類と比べると種間の分岐年代が古い傾向にあるため (Hara et al., 2018)、哺乳類と同じ解析方法が応用可能かという点については検討の余地はあるものの、ゲノム生物学的な側面からも軟骨魚類の遺伝子基盤の解明にアプローチが可能となる時代はそう遠くはないと期待している。

5-2. サメ類の胎盤形成メカニズムや機能を遺伝子の視点から探るために

広義に胎盤とは「母体（あるいは父体）と胎仔の組織同士が近接して存在しており、その間で何らかの生理学的な交換が行われる器官」であると定義されており (Mossman, 1937)、とくに真獣類の胎盤は胚と親との間で酸素、栄養、老廃物の受け渡しの場であるとともに、ホルモン生産の場として機能する (Griffith and Wagner, 2017)。一部の軟骨魚類でみられる胎盤もこの定義に当てはまるが、哺乳類の胎盤とは形成時期や形成メカニズムが異なると考えられている。

真獣類の胎盤は、一般的に胚盤胞の外側に位置する栄養芽細胞が子宮内膜内間葉に浸潤したのちに母体側の細胞と複雑に相互作用しながら、既存の血管系を再構築していくことで形成されていく (Hemberger et al., 2020)。いっぽう、軟骨魚類の胎盤は胎仔の外卵黄嚢という胚体外組織と子宮内表皮細胞で構成される点は哺乳類の胎盤と類似しているが、ほとんどの場合、その間には卵膜（非常に薄い卵殻）が挟まり、母体側と胎仔側の細胞が直接的には接していないことや、胎盤自体の形成が発生の後期に起こる点などで哺乳類の胎盤と異なる (Buddle et al., 2019; Hamlett, 1989)。本研究で扱ったシロザメも胎盤をもつサメ類の一種であり、例にもれず卵膜を挟んだ胎盤をもつ (Teshima, 1975)。

2-1 でも記したが、本研究で組織サンプリングを行ったシロザメメス個体は幸運にも胎盤をもつ胎仔を妊娠していた。そこで、胎盤組織を胎仔側と母体側の組織を含むようにパラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオシン (HE) 染色とアルシアンブルー染色を行った (図 5A,B)。先行研究ですでに報告されているように、母体側と胎仔側細胞間に卵膜が存在することや胎仔側の血管が子宮内膜に近接することが見て取れる (Teshima, 1975) (図 5B)。これに対して、メジロザメ科の一種であるヨシキリザメ (*Prionace glauca*) の胎盤は組織学的に大きく異なる (図 5C,D,E)。ヨシキリザメの胎盤では、シロザメの胎盤と比較して胎仔側の細胞が肥大化しており、母体側の子宮内膜細胞との間に卵膜は存在しない (図 5D)。ヨシキリザメの胎盤の電子顕微鏡観察を行った先行研究では、母体側の細胞と胎仔側の細胞が直接的に接しており、それぞれの間で物質的なやり取りが行われている可能性があることが報告されている (Otake and Mizue, 1985)。また、近縁種のヒラガシラ (*Rhizoprionodon taylori*) でも報告されているようにアルシアンブルーにより染色される分泌腺様の構造も観

察された (Buddle et al., 2021) (図 5E)。

このような胎盤の組織学的特徴は、さまざまな先行研究において報告されてきたが、どのような分子メカニズムにより胎盤構造の種差が生み出されるのかという点についてはまったく明らかにされていない。哺乳類や爬虫類で見られる胎盤とは異なる遺伝子基盤で動いていることが報告されているものの (Foster et al., 2022)、これらの軟骨魚類の胎盤がどのような生理学的機能を持ち、胎仔や母体にどのような影響を与えているのかという点についてはほとんど明らかになっていない。今後、メジロザメ目に属する様々な有胎盤軟骨魚類の全ゲノム配列情報やトランスクリプトーム解析データが蓄積されていくことで、この領域に対して分子メカニズムレベルで切り込む研究報告が増えていくことを期待したい。



図 5 シロザメ胎盤とヨシキリザメ胎盤の組織学的観察

(A) シロザメ胎盤の組織切片の染色像。(B) シロザメ胎盤組織内に見られる卵黄囊血管の拡大図。(C) ヨシキリザメ胎盤の組織切片の染色像。(D) ヨシキリザメ胎盤における卵黄囊表層細胞と子宮内膜細胞の接着面の拡大図。赤い点線で卵黄囊表皮細胞と子宮内膜細胞の境界線を示す。子宮内膜細胞が楔形になっているのは二次的変形の可能性が疑われる。

(E) ヨシキリザメ胎盤の卵黄膜とチューブ状の分泌腺。全ての切片組織は 10% ホルマリン固定後にパラフィン包埋後に厚さ $8\mu\text{m}$ で切片化したのちに、ヘマトキシリン+エオシン+アルシアンブルー (HE+AB) によって染色した。uct; 子宮結合組織、ys; 卵黄囊、yct; 卵黄囊結合組織、yep; 卵黄囊表皮細胞、uep; 子宮内膜表皮細胞、tg; チューブ様分泌腺、v; 血管、em; 卵膜。スケールバー = $500\mu\text{m}$ (A, E)、 $200\mu\text{m}$ (B, C)、 $100\mu\text{m}$

謝辞

本研究は、申請者を学問的・精神的側面、および実験・解析の基盤となる技術的側面で支えてくださった方々、そして環境や材料を提供してくださった方々のご協力の賜物です。

まず、申請者を博士課程学生として受け入れてくださり、指導教官として学問的・技術的基礎から指導してくださった工樂樹洋チームリーダー(現・国立遺伝学研究所教授)には非常にお世話になりました。また、神戸大学理学研究科発生物学連携講座にて博士課程在籍最後の2年間、理研神戸キャンパスや神戸大学での研究環境を提供してくださった倉谷滋チームリーダーと井上邦夫教授に対して、心から感謝申し上げます。

さらに、理研神戸キャンパスの分子配列比較解析チームの皆様(門田満隆博士、西村理博士、種子島千春氏、辰見香織氏)には RNA ライブラリ調整や *in silico* 解析をサポートしていただきました。また、分子系統解析や発現データの作図など様々なバイオインフォマティクス解析については、山口和晃博士に大変お世話になりました。ラブカ組織のサンプリングについては、東海大学海洋科学博物館の山田一幸氏および東海大学の堀江琢准教授、アクアマリンふくしまの山内信弥氏から、提供をしていただきました。また、シロザメ組織のサンプリングについては、中谷雅昭氏と榎本泰雅氏から提供していただきました。ヨシキリザメの胎盤は水産研究・教育機構国際水産資源研究所の仙波靖子博士よりご提供いただいた。また、東京大学大気海洋研究所の海洋生命科学部門生理学グループの兵藤晋教授ならびに同研究グループの下山紘也氏と有村省吾氏にはトラザメの子宮と卵管組織の提供やトラザメ VLDLR レポートリの RT-PCR 実験のご協力のみならず、本研究内容について様々なアドバイスをいただきました。また、佐藤圭一博士や富田武照博士(ともに沖縄美ら海水族館)、黒田春也博士(元神戸大発生物学講座)には日ごろからの研究に関する議論のみに限らず大変お世話になりました。この場を借りてお礼を申し上げます。誠にありがとうございました。

引用文献

- Bainbridge, D.R.J., 2014. The evolution of pregnancy. *Early Hum. Dev.* 90, 741–745.
- Biscotti, M.A., Barucca, M., Carducci, F., Canapa, A., 2018. New Perspectives on the Evolutionary History of Vitellogenin Gene Family in Vertebrates. *Genome Biol. Evol.* 10, 2709–2715.
- Blackburn, D.G., 2015. Evolution of vertebrate viviparity and specializations for fetal nutrition: A quantitative and qualitative analysis. *J. Morphol.* 276, 961–990.
- Blum, M., Chang, H.-Y., Chuguransky, S., Grego, T., Kandasamy, S., Mitchell, A., Nuka, G., Paysan-Lafosse, T., Qureshi, M., Raj, S., Richardson, L., Salazar, G.A., Williams, L., Bork, P., Bridge, A., Gough, J., Haft, D.H., Letunic, I., Marchler-Bauer, A., Mi, H., Natale, D.A., Necci, M., Orengo, C.A., Pandurangan, A.P., Rivoire, C., Sigrist, C.J.A., Sillitoe, I., Thanki, N., Thomas, P.D., Tosatto, S.C.E., Wu, C.H., Bateman, A., Finn, R.D., 2021. The InterPro protein families and domains database: 20 years on. *Nucleic Acids Res.* 49, D344–D354.
- Brawand, D., Wahli, W., Kaessmann, H., 2008. Loss of Egg Yolk Genes in Mammals and the Origin of Lactation and Placentation. *PLoS Biol.* 6, e63.
- Brodie, R., Roper, R.L., Upton, C., 2004. JDotter: a Java interface to multiple dotplots generated by dotter. *Bioinformatics* 20, 279–281.
- Buddle, A.L., Van Dyke, J.U., Thompson, M.B., Simpfendorfer, C.A., Murphy, C.R., Dowland, S.N., Whittington, C.M., 2021. Structure of the paraplacenta and the yolk sac placenta of the viviparous Australian sharpnose shark, *Rhizoprionodon taylori*. *Placenta* 108, 11–22.
- Buddle, A.L., Van Dyke, J.U., Thompson, M.B., Simpfendorfer, C.A., Whittington, C.M., 2019. Evolution of placentotrophy: using viviparous sharks as a model to understand vertebrate placental evolution. *Mar. Freshw. Res.* 70, 908.
- Bujo, H., Hermann, M., Kaderli, M.O., Jacobsen, L., Sugawara, S., Nimpf, J., Yamamoto, T., Schneider, W.J., 1994. Chicken oocyte growth is mediated by an eight ligand binding repeat member of the LDL receptor family. *EMBO J.* 13, 5165–5175.
- Capella-Gutierrez, S., Silla-Martinez, J.M., Gabaldon, T., 2009. trimAl: a tool for automated alignment trimming in large-scale phylogenetic analyses. *Bioinformatics* 25, 1972–1973.
- Carducci, F., Biscotti, M.A., Canapa, A., Barucca, M., 2021. The *vitellogenin* genes in *Cynops orientalis*: New insights on the evolution of the *vtg* gene family in amphibians. *J. Exp. Zoolog. B Mol. Dev. Evol.* jez.b.23067.
- Chana-Munoz, A., Jendroszek, A., Sønnichsen, M., Kristiansen, R., Jensen, J.K., Andreasen, P.A., Bendixen, C., Panitz, F., 2017. Multi-tissue RNA-seq and transcriptome characterisation of

- the spiny dogfish shark (*Squalus acanthias*) provides a molecular tool for biological research and reveals new genes involved in osmoregulation. *PLOS ONE* 12, e0182756.
- Chen, J.-M., Cooper, D.N., Chuzhanova, N., Férec, C., Patrinos, G.P., 2007. Gene conversion: mechanisms, evolution and human disease. *Nat. Rev. Genet.* 8, 762–775.
- Corona, M., Velarde, R.A., Remolina, S., Moran-Lauter, A., Wang, Y., Hughes, K.A., Robinson, G.E., 2007. Vitellogenin, juvenile hormone, insulin signaling, and queen honey bee longevity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 7128–7133.
- Darriba, D., Posada, D., Kozlov, A.M., Stamatakis, A., Morel, B., Flouri, T., 2020. ModelTest-NG: A New and Scalable Tool for the Selection of DNA and Protein Evolutionary Models. *Mol. Biol. Evol.* 37, 291–294.
- Daugherty, M.D., Zanders, S.E., 2019. Gene conversion generates evolutionary novelty that fuels genetic conflicts. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 58–59, 49–54.
- Davenport, I.R., Weaver, A.L., Wourms, J.P., 2011. A novel set of structures within the elasmobranch, ovarian follicle. *J. Morphol.* 272, 557–565.
- Deeley, R., Mullinix, D., Wetekam, W., Kronenberg, H., Meyers, M., Eldridge, J., Goldberger, R., 1975. Vitellogenin synthesis in the avian liver. Vitellogenin is the precursor of the egg yolk phosphoproteins. *J. Biol. Chem.* 250, 9060–9066.
- Finn, R.N., Kristoffersen, B.A., 2007. Vertebrate Vitellogenin Gene Duplication in Relation to the “3R Hypothesis”: Correlation to the Pelagic Egg and the Oceanic Radiation of Teleosts. *PLOS ONE* 2, e169.
- Foster, C.S.P., Van Dyke, J.U., Thompson, M.B., Smith, N.M.A., Simpfendorfer, C.A., Murphy, C.R., Whittington, C.M., 2022. Different Genes are Recruited During Convergent Evolution of Pregnancy and the Placenta. *Mol. Biol. Evol.* 39, msac077.
- Frankenberg, S., 2018. Pre-gastrula Development of Non-eutherian Mammals, in: *Current Topics in Developmental Biology*. Elsevier, pp. 237–266.
- Fujimori, C., Umatani, C., Chimura, M., Ijiri, S., Bando, H., Hyodo, S., Kanda, S., 2022. In vitro and in vivo gene transfer in the cloudy catshark *Scyliorhinus torazame*. *Dev. Growth Differ.*
- Furumitsu, K., Wyffels, J.T., Yamaguchi, A., 2019. Reproduction and embryonic development of the red stingray *Hemirhynchus akajei* from Ariake Bay, Japan. *Ichthyol. Res.* 66, 419–436.
- Gilmore, Jr, R.G., Putz, O., Dodrill, J.W., 2005. Oophagy, Intrauterine Cannibalism and Reproductive Strategy in Lamnoid Sharks, in: *Reproductive Biology and Phylogeny of Chondrichthyes: Sharks, Batoids, and Chimaeras*. Science publishers, inc., pp. 435–462.
- Goh, R., Yoshida, E., Schaible, E., Behrens, R., Monnier, C.A., Killingsworth, B., Kong, K.W., Hiew, S.H., Miserez, A., Hoon, S., Waite, J.H., 2022. Nanolattice-Forming Hybrid Collagens in Protective Shark Egg Cases. *Biomacromolecules* 23, 2878–2890.
- Griffith, O.W., Wagner, G.P., 2017. The placenta as a model for understanding the origin and evolution

- of vertebrate organs. *Nat. Ecol. Evol.* 1, 0072.
- Haas, B.J., Papanicolaou, A., Yassour, M., Grabherr, M., Blood, P.D., Bowden, J., Couger, M.B., Eccles, D., Li, B., Lieber, M., MacManes, M.D., Ott, M., Orvis, J., Pochet, N., Strozzi, F., Weeks, N., Westerman, R., William, T., Dewey, C.N., Henschel, R., LeDuc, R.D., Friedman, N., Regev, A., 2013. De novo transcript sequence reconstruction from RNA-seq using the Trinity platform for reference generation and analysis. *Nat. Protoc.* 8, 1494–1512.
- Hamlett, W.C., 1989. Evolution and morphogenesis of the placenta in sharks. *J. Exp. Zool.* 252, 35–52.
- Hamlett, W.C., Kormanik, G., Storrie, M., Stevens, B., Walker, T.I., 2005. Chondrichthyan Parity, Lecithotrophy and Matrotrophy, in: *Reproductive Biology and Phylogeny of Chondrichthyes: Sharks, Batoids, and Chimaeras*. Science publishers, inc., pp. 395–434.
- Hara, A., Hiramatsu, N., Fujita, T., 2016. Vitellogenesis and choriogenesis in fishes. *Fish. Sci.* 82, 187–202.
- Hara, Y., Yamaguchi, K., Onimaru, K., Kadota, M., Koyanagi, M., Keeley, S.D., Tatsumi, K., Tanaka, K., Motone, F., Kageyama, Y., Nozu, R., Adachi, N., Nishimura, O., Nakagawa, R., Tanegashima, C., Kiyatake, I., Matsumoto, R., Murakumo, K., Nishida, K., Terakita, A., Kuratani, S., Sato, K., Hyodo, S., Kuraku, S., 2018. Shark genomes provide insights into elasmobranch evolution and the origin of vertebrates. *Nat. Ecol. Evol.* 2, 1761–1771.
- Hemberger, M., Hanna, C.W., Dean, W., 2020. Mechanisms of early placental development in mouse and humans. *Nat. Rev. Genet.* 21, 27–43.
- Iida, A., Arai, H.N., Someya, Y., Inokuchi, M., Onuma, T.A., Yokoi, H., Suzuki, T., Hondo, E., Sano, K., 2019. Mother-to-embryo vitellogenin transport in a viviparous teleost *Xenotoca eiseni*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116, 22359–22365.
- Iida, A., Nomura, J., Yoshida, J., Suzuki, T., Yokoi, H., Hondo, E., 2022. Endocytosis-mediated vitellogenin absorption and lipid metabolism in the hindgut-derived placenta of the viviparous teleost *Xenotoca eiseni*. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Biol. Lipids* 1867, 159183.
- Kaneko-Ishino, T., Ishino, F., 2010. Retrotransposon silencing by DNA methylation contributed to the evolution of placentation and genomic imprinting in mammals: Evolution of placenta and imprinting. *Dev. Growth Differ.* 52, 533–543.
- Katoh, K., Standley, D.M., 2013. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Mol. Biol. Evol.* 30, 772–780.
- Kina, T., Masuda, T., Asahina, K., Suzuki, M., 2021. Composition of uterine milk and its changes with gestational period in red stingrays (*Hemirhynchus akajei*). *J. Fish Biol.* 99, 240–252.
- Kozlov, A.M., Darriba, D., Flouri, T., Morel, B., Stamatakis, A., 2019. RAXML-NG: a fast, scalable and user-friendly tool for maximum likelihood phylogenetic inference. *Bioinformatics* 35, 4453–4455.

- Kuraku, S., 2021. Shark and ray genomics for disentangling their morphological diversity and vertebrate evolution. *Dev. Biol.* 477, 262–272.
- Kuraku, S., Zmasek, C.M., Nishimura, O., Katoh, K., 2013. aLeaves facilitates on-demand exploration of metazoan gene family trees on MAFFT sequence alignment server with enhanced interactivity. *Nucleic Acids Res.* 41, W22–W28.
- Langmead, B., Salzberg, S.L., 2012. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nat. Methods* 9, 357–359.
- Lartillot, N., Lepage, T., Blanquart, S., 2009. PhyloBayes 3: a Bayesian software package for phylogenetic reconstruction and molecular dating. *Bioinformatics* 25, 2286–2288.
- Lavialle, C., Cornelis, G., Dupressoir, A., Esnault, C., Heidmann, O., Vernochet, C., Heidmann, T., 2013. Paleovirology of ‘*syncytins*’, retroviral *env* genes exapted for a role in placentation. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 368, 20120507.
- Lewin, H.A., Robinson, G.E., Kress, W.J., Baker, W.J., Coddington, J., Crandall, K.A., Durbin, R., Edwards, S.V., Forest, F., Gilbert, M.T.P., Goldstein, M.M., Grigoriev, I.V., Hackett, K.J., Haussler, D., Jarvis, E.D., Johnson, W.E., Patrinos, A., Richards, S., Castilla-Rubio, J.C., van Sluys, M.-A., Soltis, P.S., Xu, X., Yang, H., Zhang, G., 2018. Earth BioGenome Project: Sequencing life for the future of life. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, 4325–4333.
- Li, A., Sadasivam, M., Ding, J.L., 2003. Receptor-Ligand Interaction between Vitellogenin Receptor (VtGR) and Vitellogenin (Vtg), Implications on Low Density Lipoprotein Receptor and Apolipoprotein B/E. *J. Biol. Chem.* 278, 2799–2806.
- Li, B., Dewey, C.N., 2011. RSEM: accurate transcript quantification from RNA-Seq data with or without a reference genome. *BMC Bioinfo.* 12 (323), 16.
- Li, W., Godzik, A., 2006. Cd-hit: a fast program for clustering and comparing large sets of protein or nucleotide sequences. *Bioinformatics* 22, 1658–1659.
- Liu, Q.-H., Zhang, S.-C., Li, Z.-J., Gao, C.-R., 2009. Characterization of a pattern recognition molecule vitellogenin from carp (*Cyprinus carpio*). *Immunobiology* 214, 257–267.
- Lynch, V.J., Leclerc, R.D., May, G., Wagner, G.P., 2011. Transposon-mediated rewiring of gene regulatory networks contributed to the evolution of pregnancy in mammals. *Nat. Genet.* 43, 1154–1159.
- Lynch, V.J., Nnamani, M.C., Kapusta, A., Brayer, K., Plaza, S.L., Mazur, E.C., Emera, D., Sheikh, S.Z., Grützner, F., Bauersachs, S., Graf, A., Young, S.L., Lieb, J.D., DeMayo, F.J., Feschotte, C., Wagner, G.P., 2015. Ancient Transposable Elements Transformed the Uterine Regulatory Landscape and Transcriptome during the Evolution of Mammalian Pregnancy. *Cell Rep.* 10, 551–561.
- Manni, M., Berkeley, M.R., Seppey, M., Simão, F.A., Zdobnov, E.M., 2021. BUSCO Update: Novel and Streamlined Workflows along with Broader and Deeper Phylogenetic Coverage for

- Scoring of Eukaryotic, Prokaryotic, and Viral Genomes. *Mol. Biol. Evol.* 38, 4647–4654.
- Marra, N.J., Stanhope, M.J., Jue, N.K., Wang, M., Sun, Q., Pavinski Bitar, P., Richards, V.P., Komissarov, A., Rayko, M., Kliver, S., Stanhope, B.J., Winkler, C., O'Brien, S.J., Antunes, A., Jorgensen, S., Shivji, M.S., 2019. White shark genome reveals ancient elasmobranch adaptations associated with wound healing and the maintenance of genome stability. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116, 4446–4455.
- Minh, B.Q., Schmidt, H.A., Chernomor, O., Schrempf, D., Woodhams, M.D., von Haeseler, A., Lanfear, R., 2020. IQ-TREE 2: New Models and Efficient Methods for Phylogenetic Inference in the Genomic Era. *Mol. Biol. Evol.* 37, 1530–1534.
- Morini, M., Lafont, A.G., Maugars, G., Baloché, S., Dufour, S., Asturiano, J.F., Pérez, L., 2020. Identification and stable expression of vitellogenin receptor through vitellogenesis in the European eel. *Animal* 14, 1213–1222.
- Mossman, H.W., 1937. Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures, Carnegie Institution Contributions to embryology. Carnegie Institution of Washington publicatio.
- Mull, C.G., Pennell, M.W., Yopak, K.E., Dulvy, N.K., 2022. Maternal investment evolves with larger body size and higher diversification rate in sharks and rays. *bioRxiv* 2022.01.05.475057.
- Musick, J.A., Ellis, J.K., 2005. Reproductive evolution of chondrichthyans., in: *Reproductive Biology and Phylogeny of Chondrichthyes: Sharks Batoids, and Chimaeras*. Science publishers, inc., pp. 45-79.
- Nishimura, O., Hara, Y., Kuraku, S., 2017. gVolante for standardizing completeness assessment of genome and transcriptome assemblies. *Bioinformatics* 33, 3635–3637.
- Nishimura, O., Rozewicki, J., Yamaguchi, K., Tatsumi, K., Ohishi, Y., Ohta, T., Yagura, M., Niwa, T., Tanegashima, C., Teramura, A., Hirase, S., Kawaguchi, A., Tan, M., D'Aniello, S., Castro, F., Machado, A., Koyanagi, M., Terakita, A., Misawa, R., Horie, M., Kawasaki, J., Asahida, T., Yamaguchi, A., Murakumo, K., Matsumoto, R., Irisarri, I., Miyamoto, N., Toyoda, A., Tanaka, S., Sakamoto, T., Semba, Y., Yamauchi, S., Yamada, K., Nishida, K., Kiyatake, I., Sato, K., Hyodo, S., Kadota, M., Uno, Y., Kuraku, S., 2022. Squalomix: shark and ray genome analysis consortium and its data sharing platform. *F1000Research* 11, 1077.
- Otake, T., Mizue, K., 1985. The Fine Structure of the Placenta of the Blue Shark, *Prionace glauca*. *Jpn. J. Ichthyol.* 32, 52–59.
- Pearce, J., Fraser, M.W., Sequeira, A.M.M., Kaur, P., 2021. State of Shark and Ray Genomics in an Era of Extinction. *Front. Mar. Sci.* 8, 744986.
- Penfold, L.M., Wyffels, J.T., 2019. Reproductive Science in Sharks and Rays, in: Comizzoli, P., Brown, J.L., Holt, W.V. (Eds.), *Reproductive Sciences in Animal Conservation, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 465–488.

- Rhie, A., McCarthy, S.A., Fedrigo, O., Damas, J., Formenti, G., Koren, S., Uliano-Silva, M., Chow, W., Functammasan, A., Kim, J., Lee, C., Ko, B.J., Chaisson, M., Gedman, G.L., Cantin, L.J., Thibaud-Nissen, F., Haggerty, L., Bista, I., Smith, M., Haase, B., Mountcastle, J., Winkler, S., Paez, S., Howard, J., Vernes, S.C., Lama, T.M., Grutzner, F., Warren, W.C., Balakrishnan, C.N., Burt, D., George, J.M., Biegler, M.T., Iorns, D., Digby, A., Eason, D., Robertson, B., Edwards, T., Wilkinson, M., Turner, G., Meyer, A., Kautt, A.F., Franchini, P., Detrich, H.W., Svoldal, H., Wagner, M., Naylor, G.J.P., Pippel, M., Malinsky, M., Mooney, M., Simbirsky, M., Hannigan, B.T., Pesout, T., Houck, M., Misuraca, A., Kingan, S.B., Hall, R., Kronenberg, Z., Sović, I., Dunn, C., Ning, Z., Hastie, A., Lee, J., Selvaraj, S., Green, R.E., Putnam, N.H., Gut, I., Ghurye, J., Garrison, E., Sims, Y., Collins, J., Pelan, S., Torrance, J., Tracey, A., Wood, J., Dagnew, R.E., Guan, D., London, S.E., Clayton, D.F., Mello, C.V., Friedrich, S.R., Lovell, P.V., Osipova, E., Al-Ajli, F.O., Secomandi, S., Kim, H., Theofanopoulou, C., Hiller, M., Zhou, Y., Harris, R.S., Makova, K.D., Medvedev, P., Hoffman, J., Masterson, P., Clark, K., Martin, F., Howe, Kevin, Flicek, P., Walenz, B.P., Kwak, W., Clawson, H., Diekhans, M., Nassar, L., Paten, B., Kraus, R.H.S., Crawford, A.J., Gilbert, M.T.P., Zhang, G., Venkatesh, B., Murphy, R.W., Koepfli, K.-P., Shapiro, B., Johnson, W.E., Di Palma, F., Marques-Bonet, T., Teeling, E.C., Warnow, T., Graves, J.M., Ryder, O.A., Haussler, D., O'Brien, S.J., Korlach, J., Lewin, H.A., Howe, Kerstin, Myers, E.W., Durbin, R., Phillippy, A.M., Jarvis, E.D., 2021. Towards complete and error-free genome assemblies of all vertebrate species. *Nature* 592, 737–746.
- Rothchild, I., 2003. The Yolkless Egg and the Evolution of Eutherian Viviparity. *Biol. Reprod.* 68, 337–357.
- Salmela, H., Amdam, G.V., Freitak, D., 2015. Transfer of Immunity from Mother to Offspring Is Mediated via Egg-Yolk Protein Vitellogenin. *PLOS Pathog.* 11, e1005015.
- Sato, K., Nakamura, M., Tomita, T., Toda, M., Miyamoto, K., Nozu, R., 2016. How great white sharks nourish their embryos to a large size: evidence of lipid histotrophy in lamnoid shark reproduction. *Biol. Open* 5, 1211–1215.
- Shi, X., Zhang, S., Pang, Q., 2006. Vitellogenin is a novel player in defense reactions. *Fish Shellfish Immunol.* 20, 769–772.
- Slightom, L., Blechl, A.E., 1980. Human Fetal Gy- and Ay-Globin Genes: Complete Nucleotide Sequences Suggest That DNA Can Be Exchanged between These Duplicated Genes. *Cell* 21, 627–638.
- Sun, C., Zhang, S., 2015. Immune-Relevant and Antioxidant Activities of Vitellogenin and Yolk Proteins in Fish. *Nutrients* 7, 8818–8829.
- Tanaka, S., Shiobara, Y., Hioki, S., Abe, H., Nishi, G., Yano, K., Suzuki, K., 1990. The Reproductive Biology of the Frilled Shark, *Chlamydoselachus anguineus*, from Suruga Bay, Japan. *Jpn. J. Ichthyol.* 37, 273–291.

- Teshima, K., 1975. Studies on sharks-VIII. Placentation in *Mustelus griseus*. Jpn. J. Ichthyol. 22, 7–12. <https://doi.org/10.11369/jji1950.22.7>
- Teshima, K., Kamei, Y., Toda, M., Uchida, S., 1995. Reproductive Mode of the Twny Nurse Shark Taken from the Yaeyama Islands, Okinawa, Japan with Comments on Individuals Lacking the second Dorsal Fin. Bull. Seikai Natl. Fish. Res. Inst. 1–12.
- Wang, H., Tan, J.T.T., Emelyanov, A., Korzh, V., Gong, Z., 2005. Hepatic and extrahepatic expression of vitellogenin genes in the zebrafish, *Danio rerio*. Gene 356, 91–100.
- Wourms, J.P., 1981. Viviparity: The Maternal-Fetal Relationship in Fishes. Am. Zool. 21, 473–515.
- Yamane, K., Yagai, T., Nishimiya, O., Sugawara, R., Amano, H., Fujita, T., Hiramatsu, N., Todo, T., Matsubara, T., Hara, A., 2013. Characterization of vitellogenin and its derived yolk proteins in cloudy catshark (*Scyliorhinus torazame*). Fish Physiol. Biochem. 39, 373–390.
- Yang, T., Williams, B.O., 2017. Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Proteins in Skeletal Development and Disease. Physiol. Rev. 97, 1211–1228.
- Zhang, Y., Gao, H., Li, H., Guo, J., Ouyang, B., Wang, M., Xu, Q., Wang, Jiahao, Lv, M., Guo, X., Liu, Q., Wei, L., Ren, H., Xi, Y., Guo, Y., Ren, B., Pan, S., Liu, C., Ding, X., Xiang, H., Yu, Y., Song, Y., Meng, L., Liu, Shanshan, Wang, Jun, Jiang, Y., Shi, J., Liu, Shiping, Sabir, J.S.M., Sabir, M.J., Khan, M., Hajrah, N.H., Ming-Yuen Lee, S., Xu, X., Yang, H., Wang, Jian, Fan, G., Yang, N., Liu, X., 2020. The White-Spotted Bamboo Shark Genome Reveals Chromosome Rearrangements and Fast-Evolving Immune Genes of Cartilaginous Fish. iScience 23, 101754.
- 佐藤圭一, 2014. サメ・エイ類に見られる繁殖様式の高多様性. 比較内分泌学 40, 79–82.

付録

A. 表 (補足)

表 A1 RNA ライブラリー一覧と RNA-seq で得られたリードデータ

生物種	組織	ライブラリー プレップキット	利用 目的	トリミング前 のリードペア 数	トリミング後 のリードペア 数	ピーク インサート サイズ (bp)	Acc. No.
トラザメ	卵管	Illumina Stranded	E	37,029,467	35,785,290	291	DRR400763
	子宮	mRNA Prep	E	47,805,413	45,860,412	292	DRR400764
ラブカ	終脳	TruSeq Stranded	A/E	28,085,764	27,548,139	284	DRR400765
		mRNA Library	A	28,754,065	28,153,740	277	DRR400766
	小脳	Prep	A/E	28,595,309	28,051,936	296	DRR400767
			A	29,397,372	28,949,636	293	DRR400768
	延髄		A/E	32,645,289	32,121,080	290	DRR400769
			A	30,761,392	30,280,028	289	DRR400770
	眼		A/E	34,946,264	34,302,314	294	DRR400771
			A	31,446,647	30,806,149	289	DRR400772
	鰓		A	31,519,047	30,992,892	290	DRR400773
			A/E	31,156,721	30,647,321	294	DRR400774
	心臓		A/E	33,422,117	32,675,187	287	DRR400775
			A	27,837,341	27,347,509	279	DRR400776
	肝臓		A/E	26,281,202	25,830,939	279	DRR400777
			A	31,168,000	30,587,297	278	DRR400778
筋肉		A/E	30,892,214	30,271,145	291	DRR400779	
		A	26,066,494	25,586,752	278	DRR400780	
子宮 ^a		E	137,445,669	133,901,965	269	DRR400781	
シロザメ	肝臓	Illumina Stranded	A/E	35,904,094	34,414,812	297	DRR400782
	子宮	mRNA Prep	A/E	33,340,361	31,968,755	296	DRR400783

^a ラブカの子宮はメス 2 よりそのほかの組織についてはメス 1 から取得した (2. 材料と方法を参照)。データ作成の目的は以下の略語で記載した。A: *de novo* トランスクリプトームアセンブリ、E: 組織ごとの発現比較

表 A2 *de novo* トランスクリプトームアセンブリの結果

生物種	コンティグ数	タンパク質コード コンティグ数	保存されたシングルコピー オーソログ数 ^a			N50 コン ティグ長 (bp)
			完全一致の み	部分一致 + 完全一致	未検出	
ラブカ	884,087	96,931	3,223 (96.09 %)	3,291 (98.12 %)	63 (1.88%)	1,642
シロザメ	178,907	37,700	2,890 (86.17 %)	3,052 (91.00%)	302 (9.00%)	2,009

^a 遺伝子網羅度の探索には、BUSCO v5 の脊椎動物コアオーソログを採用した (3,354 遺伝子)

表 A3 分子系統解析に用いた VTG アミノ酸配列

グループ	図 3.2A 内の番号	生物名	遺伝子名	Accession ID	Data source
硬骨脊椎	1	タスマニアデビル	vtg1	XP_031825161.1	NCBI
動物	2	ニワトリ	vtg1	NP_001004408.2	NCBI
VTG1/C	3	ハコガメ	vtg1	XP_039342136.1	NCBI
	4	ムカシトカゲ	vtg1	付録配列 C2	This study
	5	アシナシイモリ	vtg1	XP_030063303.1	NCBI
	6	インドネシア	vtgABI	CCG55372.1	NCBI
		シーラカンス			
	7	スポテッドガー	vtg3/C	XP_015211181.1	NCBI
	8	ヨーロッパウナギ	vtg3/C	XP_035270553.1	NCBI
	軟骨魚類	9	ゾウギンザメ	vtg3	XP_007885428.1
VTG1	10	<i>A. radiata</i>	vtg1	XP_032883733.1	NCBI
	11	ラブカ	vtg1	付録配列 C1	This Study
	12	トラザメ	vtg1	付録配列 C1	This Study
	13	シロザメ	vtg1	付録配列 C1	This Study
	硬骨脊椎	14	タスマニアデビル	vtg2	XP_023357473.2
動物	15	カモノハシ	vtg2	XP_028919417.1	NCBI
VTG2	16	ニワトリ	vtg2	NP_001026447.2	NCBI
	17	ニワトリ	vtg3	NP_001385236.1	NCBI
	18	ハコガメ	vtg2	XP_039342075.1	NCBI
	19	ハコガメ	vtg2	XP_039342603.1	NCBI
	20	ムカシトカゲ	vtg2	付録配列 C2	This study
	21	ムカシトカゲ	vtg3	付録配列 C2	This study
	22	アシナシイモリ	vtgA2	XP_030061631.1	NCBI
	23	アシナシイモリ	vtgA2	XP_030061650.1	NCBI
	24	インドネシア	vtgABII	CCG55373.1	NCBI
		シーラカンス			
	25	インドネシア	vtgABIII	CCG55374.1	NCBI
		シーラカンス			
	26	スポテッドガー	vtg	XP_015211994.1	NCBI
	27	スポテッドガー	vtg	XP_015211416.1	NCBI
	28	ヨーロッパウナギ	vtg2	XP_035271712.1	NCBI
29	ヨーロッパウナギ	vtg	XP_035271713.1	NCBI	
	30	ゾウギンザメ	vtg	ENSCMIT00000018226.1	Ensembl

	31	ゾウギンザメ	vtg	ENSCMIT000000018289.1	Ensembl
	32	ゾウギンザメ	vtg	ENSCMIT000000018193.1	Ensembl
	33	<i>A. radiata</i>	vtg2 α -1	XP_032883739.1	NCBI
	34	<i>A. radiata</i>	vtg2 α -2	XP_032883740.1	NCBI
軟骨魚類	35	<i>A. radiata</i>	vtg2 β	XP_032883741.1	NCBI
VTG2	36	ラブカ	vtg2 α	付録配列 C1	This Study
	37	ラブカ	vtg2 β	付録配列 C1	This Study
	38	トラザメ	vtg2 α	AEM05867.1	NCBI
	39	トラザメ	vtg2 β	付録配列 C1	This Study
	40	シロザメ	vtg2 α	付録配列 C1	This Study
	41	シロザメ	vtg2 β	付録配列 C1	This Study
	42	ウミヤツメ	vtg	XP_032820771.1	NCBI
円口類	43	ヌタウナギ	vtg	Eptbu0023382	Nishimura et al. 2022
VTG	44	ヌタウナギ	vtg	ENSEBUG00000003292.1	Ensembl
	45	クビナガギボシムシ	vtg	XP_006811255.1	NCBI
無脊椎動物	46	クビナガギボシムシ	vtg	XP_006812698.1	NCBI
VTG	47	ヒメギボシムシ	vtg	pfl_40v0_9_20150316_1g17040	Simakov et al. 2015
	48	ヒメギボシムシ	vtg	pfl_40v0_9_20150316_1g22904	Simakov et al. 2015

表 A4 分子系統解析に用いた VLDLR アミノ酸配列

グループ	図 3.4B 内の番号	生物名	遺伝子名	Accession No.	Data source
VLDLR	1	ヒト	VLDLR	NP_003374.3	NCBI
	2	ニワトリ	VLDLR	NP_990560.1	NCBI
	3	ネッタイ ツメガエル	VLDLR	XP_002934223.1	NCBI
	4	スポテッドガー	VLDLR	XP_015195729.1	NCBI
	5	ゾウギンザメ	VLDLRc1	XP_007890802.1	NCBI
	6	ゾウギンザメ	VLDLRc2	XP_042202743.1	NCBI
	7	ゾウギンザメ	VLDLRc3	XP_042202724.1	NCBI
	8	<i>A. radiata</i>	VLDLRc1	XP_032873693.1	NCBI
	9	<i>A. radiata</i>	VLDLRc2	XP_032874680.1	NCBI
	10	<i>A. radiata</i>	VLDLRc3	XP_032874679.1	NCBI
	11	ジンベエザメ	VLDLRc1	Rhity1003076	Squalomix [†]
	12	ジンベエザメ	VLDLRc2	Rhity1003075	Squalomix [†]
	13	ジンベエザメ	VLDLRc3	Rhity1003074	Squalomix [†]
	14	シロザメ	VLDLRc1	付録配列 C1	This study
	15	トラザメ	VLDLRc1	Scyto0020726	Squalomix [†]
	16	トラザメ	VLDLRc2	Scyto0010396	Squalomix [†]
	17	トラザメ	VLDLRc3	Scyto0010397	Squalomix [†]
	18	ラブカ	VLDLRc1	付録配列 C1	This study
CD320	-	ヒト	CD320	NP_057663.1	NCBI
	-	ネッタイ ツメガエル	CD320	XP_002938609.3	NCBI
	-	スポテッドガー	CD320	XP_015220751.1	NCBI
	-	ゾウギンザメ	CD320	XP_007909401.1	NCBI
	-	トラフザメ	CD320	Stefa0023857	Squalomix [†]
	LRP8	-	マウス	LRP8	NP_444303.2
-		ニワトリ	LRP8	NP_990517.1	NCBI
-		ネッタイ ツメガエル	LRP8	XP_004914072.1	NCBI
-		スポテッドガー	LRP8	XP_015211098.1	NCBI
-		ジンベエザメ	LRP8	Rhity1033667	Squalomix [†]
-		<i>A. radiata</i>	LRP8	XP_032884011.1	NCBI
LDLR	-	ヒト	LDLR	NP_000518.1	NCBI

	-	リクガメ	LDLR	XP_024055786.2	NCBI
	-	ネッタイツメガ エル	LDLR	XP_002942891.1	NCBI
	-	スポテッドガー	LDLR	XP_015204644.1	NCBI
	-	ゾウギンザメ	LDLR	XP_042200596.1	NCBI
	-	ジンベエザメ	LDLR	Rhity1033440	Squalomix [†]
	-	ラブカ	LDLR	付録配列 C1	This study
cyclostome	-	ウミヤツメ	VLDLR	XP_032826857.1	NCBI
VLDLR	-	ウミヤツメ	VLDLR	XP_032822198.1	NCBI
	-	ヌタウナギ	VLDLR	Eptbu0022314	Squalomix [†]
	-	ヌタウナギ	VLDLR	Eptbu0034890	Squalomix [†]
invertebrate	-	ナメクジウオ	VLDLR	XP_006824968.1	NCBI
VLDLR	-	ヒメギボシムシ	VLDLR	pfl_40v0_9_20150316_1g85 64	Simakov et al. 2015
	-	クビナガ ギボシムシ	VLDLR	XP_006824968.1	NCBI

[†]Squalomix については以下のウェブサイトにて公開されている配列データを用いた (<https://transcriptome.riken.jp/squalomix/>)。

表 A5 本研究で用いた軟骨魚類遺伝子配列データの引用元

生物種	情報タイプ	Accession ID	データの由来
シロザメ	transcriptome	-	This study
トラザメ	genome	GCA_003427355.1	NCBI
ホホジロザメ	genome	GCF_017639515.1	NCBI
ジンベエザメ	genome	GCF_021869965.1	NCBI
トラフザメ	genome	GCF_022316705.1	NCBI
イヌザメ	genome	GCA_003427335.1	NCBI
アブラツノザメ	transcriptome	-	Chana-Munoz <i>et al.</i> 2017
ラブカ	transcriptome	-	This study
アカエイ	genome	-	Squalomix [†]
<i>A. radiata</i>	genome	GCF_010909765.2	NCBI
アカギンザメ	genome	GCA_012026655.1	NCBI
ゾウギンザメ	genome	GCF_018977255.1	NCBI

[†]Squalomix については以下のウェブサイトにて公開されている配列データを用いた (<https://transcriptome.riken.jp/squalomix/>)。

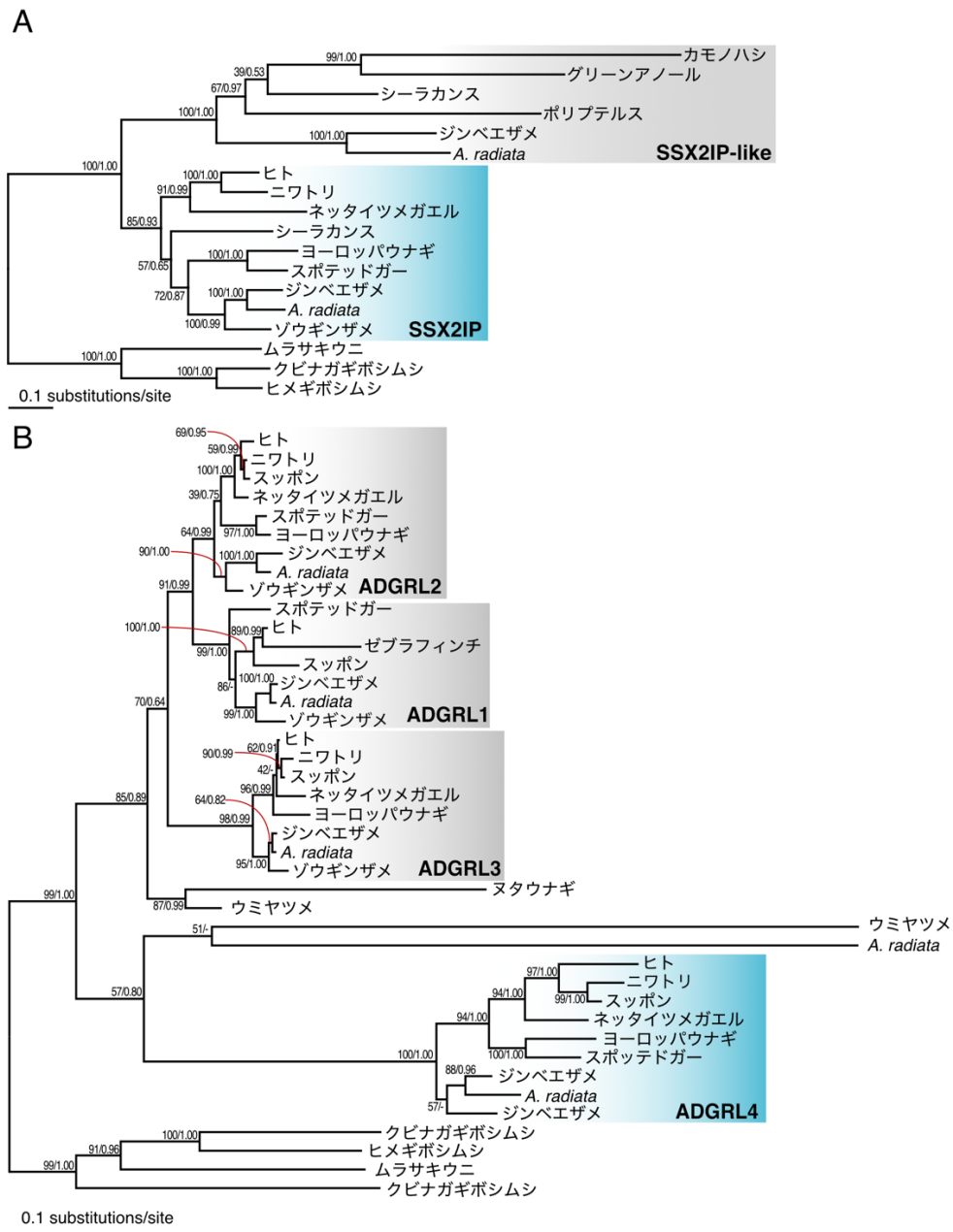


図 B2. SSX2IP 遺伝子と ADGRL4 遺伝子の分子系統樹

(A) SSX2IP 遺伝子とその近縁種の分子系統樹。JTT+I+G4 モデルに基づき 417 座位のアミノ酸アラインメントをもとに推定した最尤系統樹。(B) ADGRL4 遺伝子とその近縁種の分子系統樹。LG+I+G4 モデルに基づき、471 座位のアミノ酸アラインメントをもとに推定した最尤系統樹。両樹のノードにおける支持値は、それぞれ最尤法によるブートストラップ値、ベイズ推定による事後確率を順に示している。

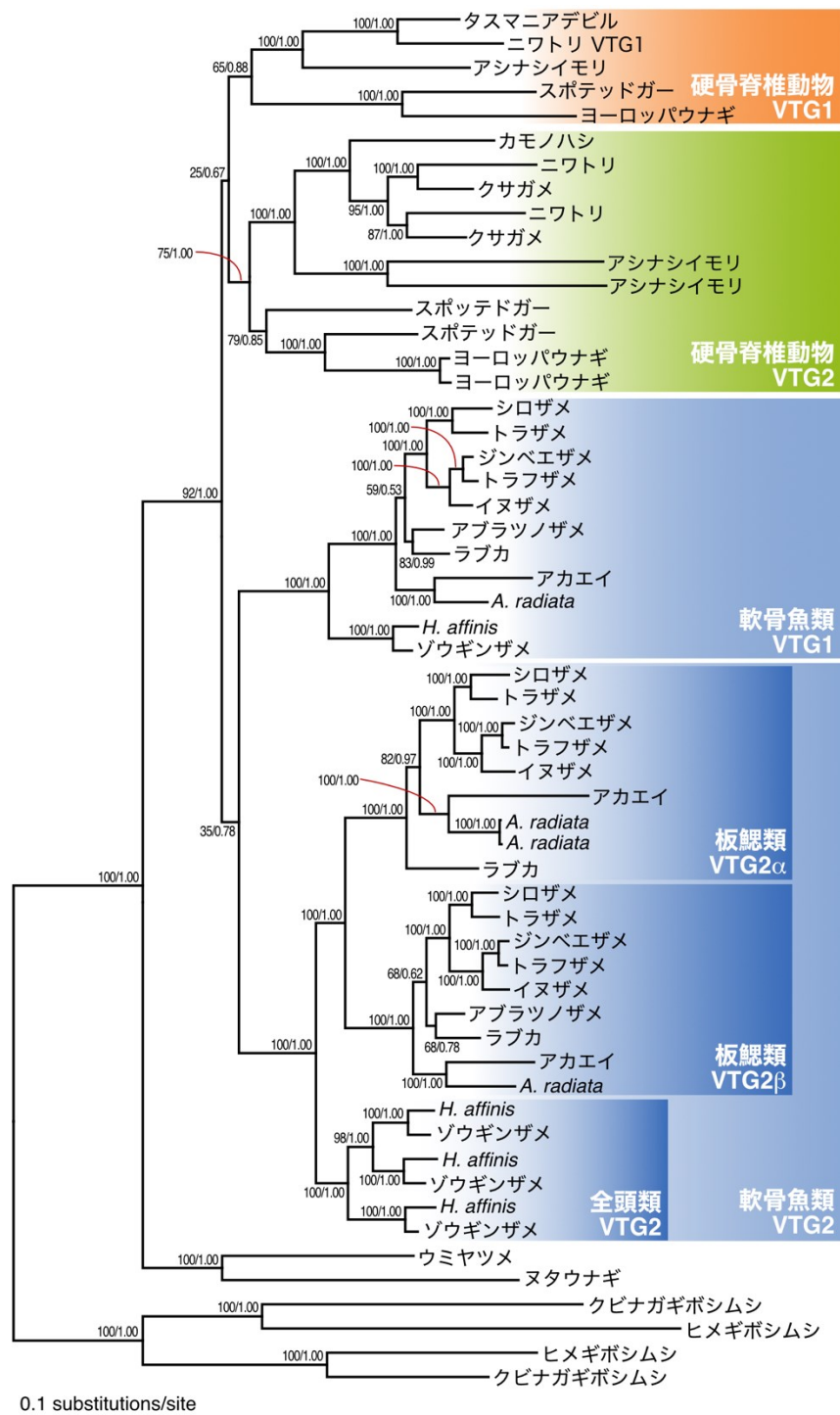


図 B3. 軟骨魚類 12 種を含めた VTG アミノ酸配列の分子系統樹

JTT+F+I+G4 モデルを利用して、928 座位のアミノ酸配列のアラインメントを用いて推定した最尤系統樹。ノードにおける支持値は、それぞれ最尤法によるブートストラップ値（右）とベイズ法による事後確率（左）として示す。

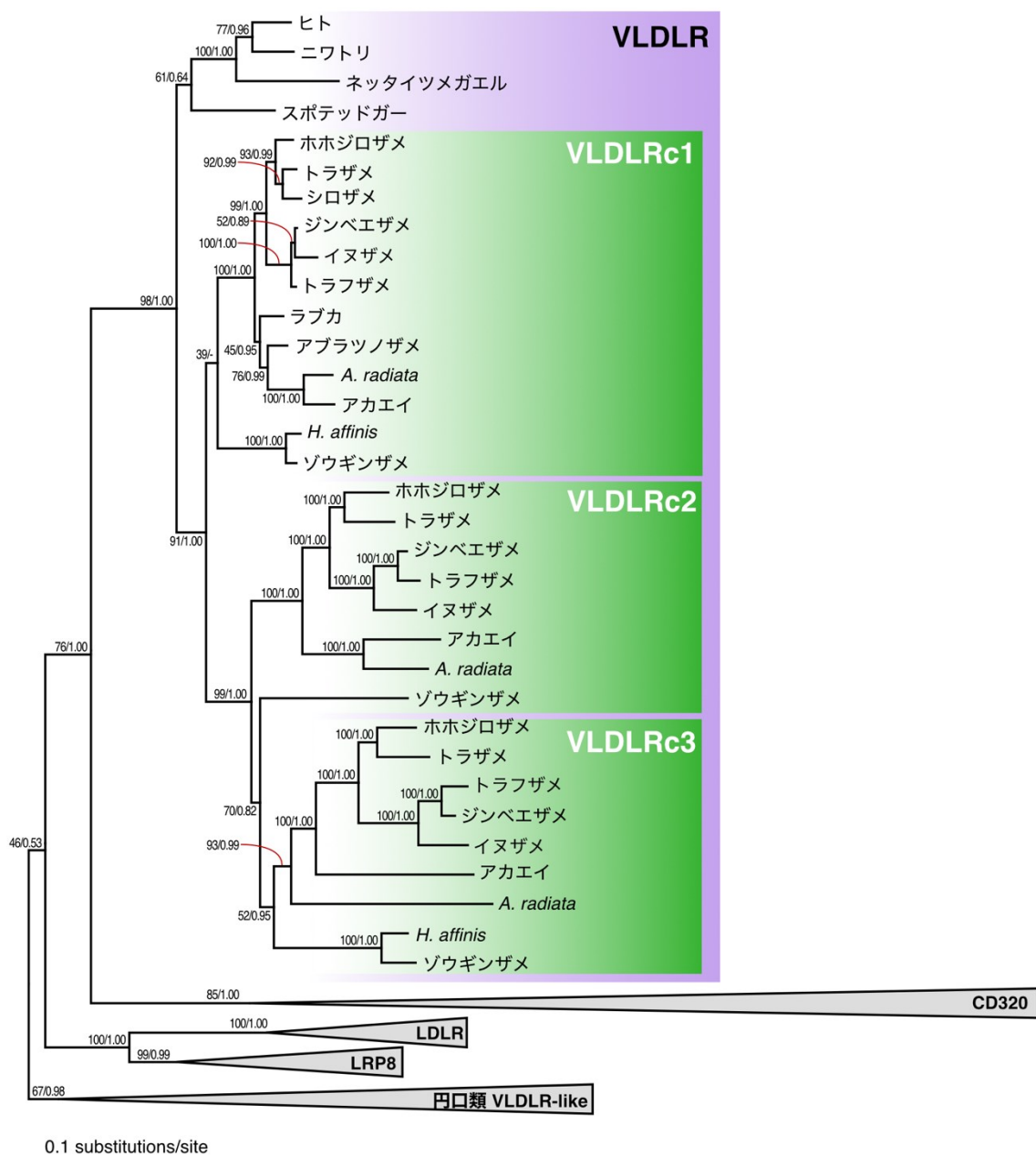


図 B4. 軟骨魚類 12 種を含めた VLDLR アミノ酸配列の分子系統樹

JTT+I+G4 モデルに基づいて 1,835 座位のアミノ酸配列のアラインメントを用いて推定した最尤系統樹。ノードにおける支持値は、それぞれ最尤法とベイズ法に基づくブートストラップ値（右）と事後確率（左）に示す。

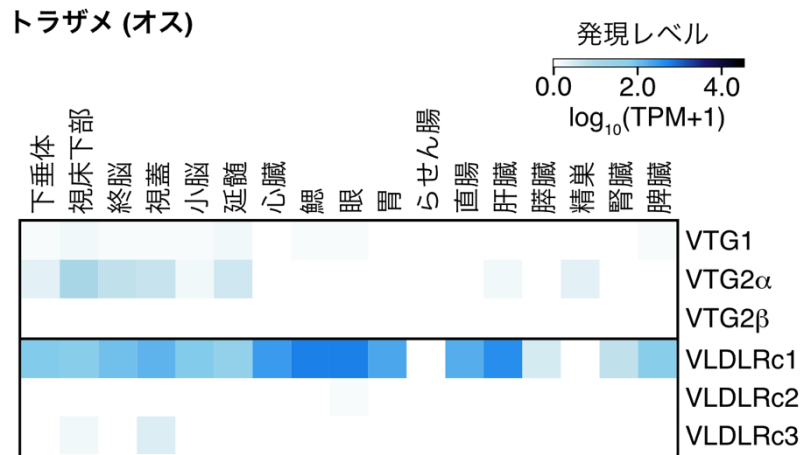
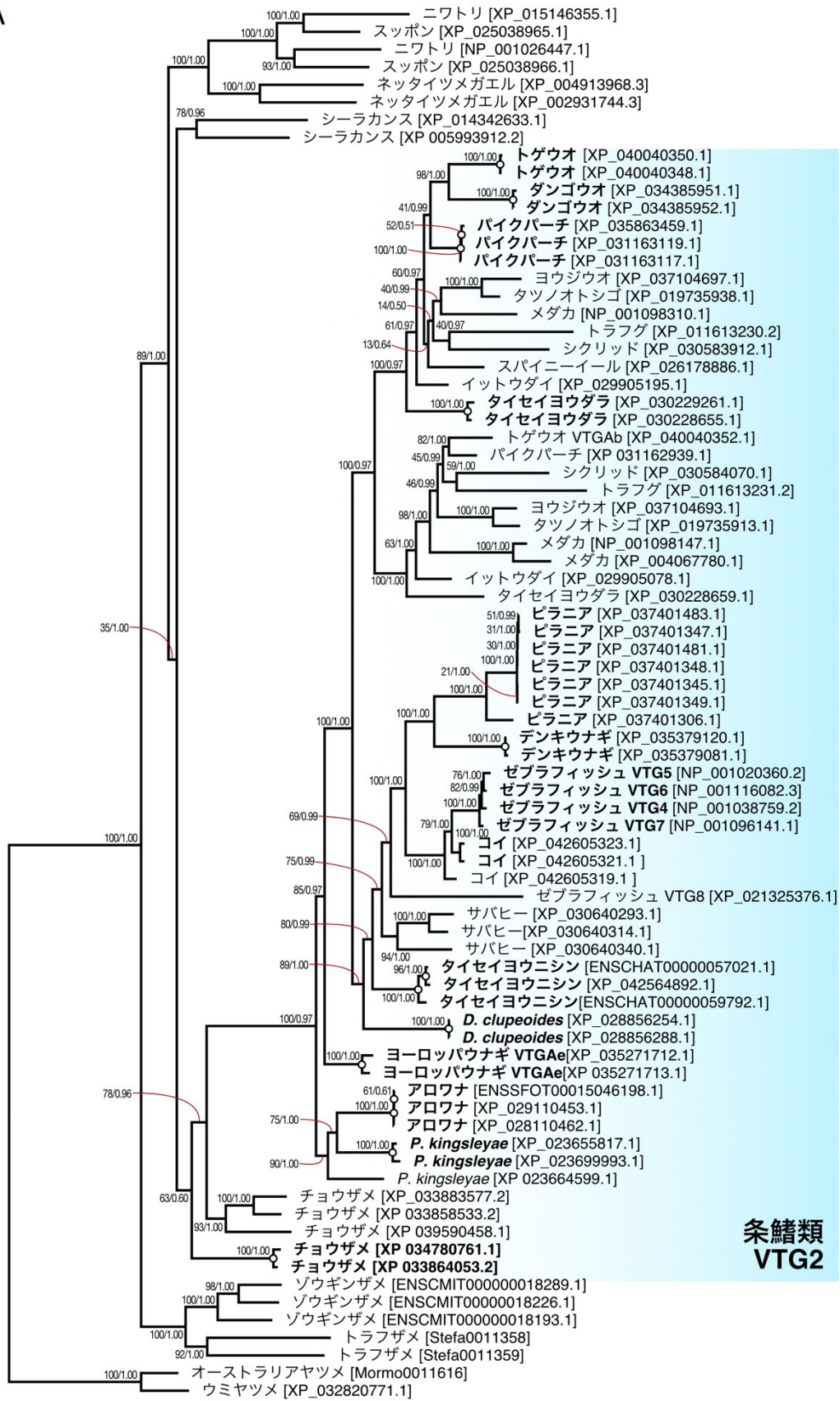


図 B5. トラザメオス (成体) における VTG および VLDLR 遺伝子の発現プロファイル
すでに先行研究で公開されている生体トラザメからサンプリングした発現プロファイル
(Hara et al. 2018)。発現レベルは $\log_{10}(\text{TPM}+1)$ で示した。なお、発現レベルの色付けのグ
ラデーションは図 3.4A のトラザメメス (成体) で作成したものに基づく。RNA-seq データ
による発現レベルの定量方法に関する詳細は「2. 材料と方法」を参照とする。

A



条鰭類
VTG2

0.1 substitutions/site

図 B6A. 条鰭類 VTG2 の分子系統樹と遺伝子変換の痕跡

(A) LG+I+G4 モデルに基づいて 1,301 座位のアミノ酸配列のアラインメントを用いて推定した最尤系統樹。ノードにおける支持値は、それぞれ最尤法とベイズ法に基づくブートストラップ値と事後確率を順に示す。各ノード上にプロットされた白い円は、遺伝子変換が疑われる痕跡を示す。

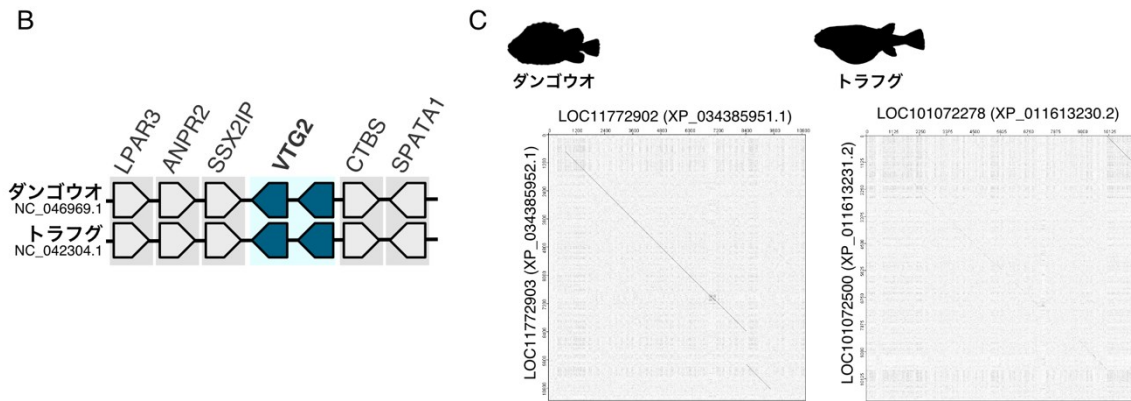


図 B6B,C. 条鰭類 VTG2 の分子系統樹と遺伝子変換の痕跡

(B) ダンゴウオとトラフグでの VTG2 遺伝子周辺の配置。(C) ダンゴウオとトラフグにおける VTG2 パラログ間の塩基配列の保存性。ドットマトリックスは JDotter (Brodie et al., 2004) を利用して出力した。

C. アラインメントおよび PCR の際にプライマー作成のために用いた配列

C1. 本研究で取得された cDNA 配列

> トラザメ VTG1

```
ATGATGAGGGGCATCATTTTTGCACCTGGCGTTCGCTCTTGTGGGAAGCCAACAATATGAGCCTTCTTTCAGCCACGGCA
AGACCTACGTCTATCAGTACGAAGGGGTGATTCTGACCGCCTGCCTGAAAATGGCTTGGCTAAGGGAGGTCTCAAGA
TAACCAGCAAAGTGCAAATTGGTTCAGTCGGTCAGAGGAAACATCTACTCAAGATTATCTCACCTCAAATTC AAGAGTA
CAGCGGGATTGGCCAAATGCTCAATTCATCCCAGCTCGGAAGCTAACTCGAAAGCTGAACGCACA ACTGAGCAAGCC
TATTGAGTTTACTACAGCCATGGCCGAGTGGGAAATATATACGCCAGGCAGACCTGCCAGAAAATATCCTCAACATC
TACAGGGGCATCCTGAATATGTTGCAGATCAGTATTA AAAAGTCGCAGAATATTTACGAGTTGCAAGAGAATGGAGTGG
AAGGCATCTGCCACGCAAGCTATGTAATTCAGGAAAACAAGAAGAGTGGGATTGTCACAGTCACAAAATCCAAGGATC
TGAACAAGTGCCAGGAGAAAATCTTCGAGAACCAGAGTTCAGCTTATACTCAGCTCTGTGAAACCTGCCAGCTGAAA
GGTAAGAACCTGCGGAGTGTCTCCACCTACTCATATGCTATCAGAAAATACGGAAGGCGAGGCAGTGATTATCGAAGTCG
TAAGTAAAGAGACACATCAATTCACACCATTTAATGAACTTGATGGTGCGGCCATCACAGAGTCCAGGCAGCACCTCGT
CTTCTTGAAAAGCAAAGAGCAGTCGCCACCCGTGCCAACCGAGCACCTGGCGAAGCGGGGAACTCTGCGGTATCAGT
TTTCCAATGAACTGCAGCAGATGCCCATGCAGTTGACCAGACCTTCGAATAACGACACTAATAAGATTGCCACAGCTTT
GGAAAACCTGATTCAAATGAACCAAGAGAGGGGCTCATCCCGACGCTCCGCGGAGATTCTGCAGCTCATTCAACTCTT
GCGTTCGGCAACTTTGGAAAACCTTCAAAGCATTGGGAAAAGAATGCACGCGCATTGGATCACAGGCGCTGGATATG
GGATACTTTGCCGACCGCAGCAACCCCTGAAGCAATTCAGTTCATCCAGACCAAAATTGAGGAGGGAGAACTCAGGA
ACGGGGAAGCAGCCAAGGCCTTGATTTTGTGCTACATTCCATCAACGCCGACTGCCATGGTGTGGATAATGCAACGGT
CCTTCTGTCCAGCCCTTACATGCAGAGCGACCCCTTCTTCGACGGGTCACGTTGCTGGCTTACGGAACGTTGGTCAAC
AAATACTGTGCCACACTCCGGGTTTGCCCGATGAAGCTCTCCGGCCACTCCACGAGCTCGTTGTTGAAGCTGGCAGC
AGAGGCCATGAAGATGAAACTATCCTCGGCCTCAAAGCCATCGCAATGCAGGACAGCCGTCAGTCTGAAGCGCATC
CAGAAACTCCTGCCGGGGTTTGGCACAGTCGCCGGCAGCGTCTCGAACAGGATCCACATTGAGGCCGTGCTGGCATT A
CGCAACATCGCAAGAAGGAGCCACGGAAGGTGCAAGCCATCACCTTCAGATATTCATGAACAAACGGGCCCTGGT
AGCTTACGGATGAAAGCCTTCATCGTCTTGTCTGAAACCCAGCCATCCTTGCCTTAATTGTAATAGTTGCTGACACACT
GTCCAGAGAGACCAACATACAAGTGACCAGTTTCGCTTATTCCTACATGAAGTCTCTAGCGGGATCCTCGGAACCAGA
ACTCCAGTCGCTGGCTGCTAGTTGCAATATCGCCATCAAACGTTTGAACCAAAAAGTGCAGCGCTCGGTTATCGGTAC
AGCAAAGGCTTCCATTTTGAACGTTTAAAGATAAGCTTTTAGCTGGAATCAATGCCAATGTTTACCTCATAAAGAGGT
CAGAGGGCATTCTGCCAACGACAGCCATCACCAACATCCACCTTATGGCCTTGGAGTCTCCTCGGATTTTCTGGAGAT
CGGTATCCATATAGAGGGAGAATGGAGAAAAATCAGCCCCACCAGAGGGGGCCGAGGAATGAACGTATAGCGAGGA
AGGTGCCTGGATGGAAATCCATACCCACA ACTAAGCCACTCGCAGTCGCCTGGATCAAGTTGTTTGGTCAAGAACTTG
CTTTTGTGAACTTACCAGGAAGATTACAAGAGCTGAAGAAAAGAAAAAATTGAGAGATTACTGGCGAAGTTTCATAG
TCATGCTTCAGAATGGAGTAACAATGCACTGGACTAAACCCTTGTGGCATCCGAGATTCGGCACATTGTGCCAACATC
GCTTGGCCTGCCAATGGAGATGGCGTTTTATTACACCGTCTTCAGCAGCACAGGCCAAAGTGAAGTTCACTCTACGC
```

TCTTCCAATTTGACCATGGTTCAACTCCTGAATACCAGCATTGAGACTGATGTCCAGTTCACCTCAAGCTCAGTCAAAG
ATGTTATTGCCGTTATGGGAATAAACACACCTCTGATTCAGACAGGAGTAGAAGTGCAGTTGAAAACGAGCGCGTTAT
CCCTGTGAACTTCACCGCAAGAGTAAACTTGAAGAAGAGCAATGTCAAATTGAAAGACTCCCATGGCAACAGGAAG
ATCAGCTGTTTTCCGGCTAGGTCTCGGGCATTTCGATTTCGAAGAAATATTGAAGATTTGGCTGCAGAGAAAAGTCACTCC
ACTGCTATCGAGAGAAGAGTTTCGATTAATGAACAGTGAATTGAGTTTAGTGAAGAATTCAACATTGGATCACCAGGAT
GCGATGGAGAAAAGTGTTCCTCTTGCTATACCACGGGGATCTGTGTGCTCTGCTGAAGATACACCAGACGTACCAAGC
CCAACAGTCCACCAGGCTTGTAAGCTCCAACACATTCCGAGTCGAGGTTTGTACAAGACAAGTATGGAAAACACC
GCTTTCACCACTGACTCTCCACTGTACAAAATGGTTGGAGATAAATCGATTGAAGTACAATCAAACCAGTTACCACAT
CGATTGCAATCAAAAAGTTACAAGTCGAATTCCAGTTGCACAGAGGCAATCAAATCAGTGCCGGTGTTCATCACTTGAT
GAGGAAGAGTAATGGGAGTGACTCAGCTTTCTCAGAACCCACACCGCTCGACGGCAAATTAGCCCTTCTGAAATTGAA
GAAACTCTTTTCTGGAAATGCTCGGCATCAGGATAGGCAAGAACACAGATATACCATGGGCAGCTCGACATCAAGTTCC
CAGACATCGGGCAGAAGGTCAACGCGTATCAGCAGAGAATCAAATGAAAATAAGAAAGAGTACACAGCACATCAGCG
CAGAAAAGTTCCAGTACCAAGGACCAGAGAAATTGGGCATGGGAGTGACCATAAGAATGCTAAACGCAATCAGCGGG
ATCAGCGTAAACAAGCACGAGCAACCTACGTCATCAGGGTTGTATCTTCAACTCAATCAAAGGGTGAGCATTATAGGGC
TCCTCAGCAAGGGTTGTCGAAGTCAATGACTCATCATTGATCTCCTCCAGCTCACCATCAGCACAAATTAAGGGAAGAA
TATGGTTCGCATCTCAAAAACAGAAGGTTAAGAACAAAGACTCGTCATTGATCTCCTCCAGCTCGTCATCAGCACAGT
CAAGGGAAGAGGATGGTGCACGTTACCGTGAAGGATCATCAAGGAAAGTCGGTAACTATCGATTCTCCAGCAGTTCAT
CTTCAGCTCAGTCAAGGCGCAAGAAAGAAACCACCCAGTCATCTCATCTCCGCAGCAGCGTCGAAAAGTGAATGAC
AGCAACTGCAGGGACAAAACACCTCGGCAAACCTGCCTACAGGCCCTCGGTCAGAAAACGACACCTTGCCCTTCAACTGC
CTCCGTTGGCCGATCCAGGTCCATTTCTGCTCCGCCCAGTCGCACGCAAGGTACGGTGAAGTGTGAGCATCTAGC
ATCAAGCTCATCATCTTCGAGTGAATCTAGCTCCAGCCGCTCATCGTCACAGCAGCCAAAACATCGGCGCAGCCAACA
CTCCGGGCAACAGAGATCTGGCTCTTCGTCGAAGAGTTGAAGCTTCCAGTAGTTCATGTCTTGGCACCACAGGACGAT
AAACATAGGGCCATCCACAAAGCATCGCACACCAGCACCAGAACATGTA AAAACGGTAAATGTATCCACAAGTATACCAA
ATCACGTTCAACCCTATTCGCCGATATGAATCAGACCCGAGTACCTGGATCTTCAACTCAAAATCAGCAGAATGGGAA
GGAGCCAATGCAAAATCTTCCAGCTTCGTTTCAAGCCATCTGAAAAGTAGCCTGTCAGAAAACAAAGGTGCGATTAAGC
TACGAGTCATCATCTGAACCCAGTTCGAGGTCCAGAATGAGTTTCTCCAGCTCATCTTCGCTTCATCTTCGTCACAGCA
GTCCTTGTCCCTTGCAACTCAGTGCACCACTATTCTCATTGCTAACCCGAGCCATCACGGTGGATAACAAGGAGAAA
GGTTACCAGACAAAGGCTACATAGACAATTCAATGGAGCAGCGAGCAGTACAATTTTGTGGACGAACTTCAAGAA
GGAGGCAGCTGGAGAGCCTGTATTGGTGCTGAGATGCCAATGTGCACAGAGCAGTGGCATTATTGAAATGGGGGAAA
AATTGCCAAGATTACAAGATTGGAGCAAAGGCAACTACTGGTCACTTTCAGCATCATCTGCGGTACTGGTCAAAGCA
CAATGGGACAAGATACCTCAAACCTAAAGGAAACGGCAGCAATTGTGGCTGACCAGTTGGCAGGGATCGCCTTCATG
CTGGGATCTCGGAGAGACATCAGAAGAGTGTGCTCACCAGATTCAGTGATTGCTGCCGCAACGTCTCAACGCACA
CTTGATGTTGTCGTGAAAACCCCAAGCATGTATTTAGTCGGCAATCGATTCAAATCCCAGCACCATTACCTTTAATGT
AAACTCTCCCTCAGTGCAGCAAAGAGGATTACTTGTCTTTGCGGATTTACCTGACATCATTTACGCAACATCCACAGCC
GAATGCACAGTTGTGCAAAACCAATTCACCCATTTACCAAGGATAGCTTTGAGTACCAAATGCCTGAAGGGTGTGCTC
ATGTGTTGGTCCAAGACTGTACACCTGAACTGCAGTTCATCACACTAATAAGACGCAGTGCAGAATCGCTGTTGTACA

GCTGTATTTACCTTATGGCGAAATAGAAATACAAGCCACAACAAAAGGAAAACTCCAGCTGTTCATCAACAGGACCAG
GACGCCAATCGCAAGCCTTCCATTTTCAGGTCTAAGATCCTTGGTCATTGAGAGAAGTGACAATGGACTGAAGATAAA
AGCACCAGAACTCGGCCTTGAGAAGCTCTCCTTCGATGGCAAAGAAATCAAGGTTGCCGTGGTCCATGGATGGCTGA
GAGCACATGCGGATTGTGCGGCCGAAGTGATTCCCAGAGGAGGAATGAGTATCCACAGCCAAATAAACGCAGCACCA
ACGAAAGTCTCAAATTTGCTCACTCGTGGTTGCTGCCCCGGCGAAAACTGCAAAGACGATTGTAACTGATGAAAAGAA
CTGTGAAGCTGGAGAAATCCGTTAAGATACACGGACAGGAATCTAAATGCTACACCATTGACCCGGTTTTACGCTGTCA
GGTTGGATGTTACCAGTGAAAACAGCCCCAGTTGTCTACAATTTCCATTGCCTCCCAGCCGATTCTCATGCGAATCCG
AGCGACGAGCAGCTGATATCCGCCAACTTTGGTCAGAAGAGTGAAGATTTGACCCGGTCTGTTGAAGCCATACTGCC
TGTTTCATGTCCTTCTGAATGTAGTTAA

>トラザメ VTG2β

ATGAGGGCTATCATATTATGTTGATTGTATCCCTTGTGGGCAGTCAAAAGTTTAAGTATGAACCCAGTTTTACCGAAGG
CATGATGAATGTTTACACGTACGAAGTATTATTCTAACTGGACTGCCAGAGAGTGCTTAAACAGAGCTGGTGTGAGA
ATTAATTGTGGAGTGAATATTGTTCCATTGGGGCAGAACACGTACCTTCTTAAGGTCACGCACCCTCAGATTCAGGAGT
ACAATGGCGTCTGGCCCAGCGACCCCTTCGTCTCTGCACGTGACTCACTCAGAACTGGCTCCAGAACTGATGAAGC
CCGTGAAATTTGAGTACAACAAGGGCCAAGTGGGAAAGATCCAAGCCCCAGCAGACTTACTGGAAGATATCCTGAAC
ATCCACAGAGGAATCCTCAACATTTTTCAAATCACCATGAAGAAGTCACAAAATTTCTATGGGTTGCAAGAGGTTGGAA
TTGAAGGTATTTGCCTCACAAATTACATTGTTTCAGGAACACAAGAAAGCTCAACGGATTACGATCACCAAATCAAAAG
ACTTGAACAACTGTCAGGAGAAGGTTATGATGTACACGGGATCAGCTTATGCAGATCTCTGCCCTGCCTGCCAACAGA
GAAGTAGAAATATACGGGCATCTGCTACTTCCACCCTTGTCTGAAACCTACCGCAACTGGGGCAATTTTCAGGAAGC
CAAGGTTTCGAGAAGTGCATCAGTTTACACCATTCCATGAACGTGAGGGAGCCGCATATTGGAAGCAAGGCAACACCT
CACGCTGGTTGCTATCAAGGCTGCAGTAATACGCGAACTGCAACTTGAGTCTGTGGAACGAGGAACATTGAAATATCA
CTTTGACAAGAAAATACTGCACAGACCAATAAAATTAATGAAACCCAGAATGTGGAAAAAGTGATTCTGGAGACCCCT
GAAAAACTTGGAATTGCACAACCAGGAGAAGGTCCATGCTGACACACCCGCTAAATTTCTGCAGCTTGTAACAATCTT
TCGCTCCACAACAGATGAGACCATTGCTTCCGTATGGAGACATTCGACAGCAGCCAGTTACGGCGCTGGATTCTGTTT
GCACTTCCTGCTGTGCGAACTACTGGCGCACTGAGATTTCTCAAATCAAAATTCAAAATTTGGACATCACCATGGTTG
ACGCAGCTCAGGCGTTAGGCGTTGCAATGCACCAAACCACAGCCAACCTTCAAAGCCTATTGATGGTCAGAGACCTAT
TTCAAATGCATCAGGTGCAGCAGTTCTCAATTTCCGCCAGATCGTTCACCTTGGATATGGCTCTATGCTTTTCAGATACT
GTGCAGCGCAGGCCGATGTCCTGATACTCTGCTGAAGCCACTCCAGACTTGCTGACTGCAGCTACTGCTCAGGCTA
ATGAGGAAGACATCGCTCTCGGTCTCAAAGCGATCGGCAATGCAGGGCAGCCAGCCAGCATCAAGAATATCATGAAAC
TATTACCTGGATTCCGGCACGGCAGCTGCCAGTATCCCACTGAAACTCCAGGTTGATGCGCTCATGTCGCTGCGCAACAT
TGCAAAGAAAGACCCAGCAAAGGTACAAGCCATCACTATTAGGTTTCATGAATCGACGGAATCACCTGAATTACG
AATGTCTGCTTGTGCAATATTCCTGTGCACCAAGCCGCTTTTGAACCTCATTGTTAGTCTAACTAACTACTGTTAAAGG
AGCCCAGTTTGAGGTGGCAAGCTTTGCTTATTCGCAATTCAGATCGCTTGCAAGGAGCTCACTCCCATCCCTCAGTTC
TTTGGCGGCTGGCTGCAGTATAGCTGCGAAACTCTTAAGTCCCAGATTTGACCAGCTTGGCTTACGATTACGCCAAGTA

TTTCACCCTGACATTTTTAGCTACAAGCTGATGTCGGGACTATCTGCCAAAACCATCATAATGAACAATGTTGGGAGCCT
CATCCCGACATTAGCAGCAGCCAGAGTGAGATGTCACACGTTGGGATCTGCCGCCAATCTTGCCGAGGTTGGATTCCG
AATGGAAGGTCTCCAGGAGGTCATGACGAAAAGTCGTGCAGGAGTCAGACGAGTTCCTGATATGAGACAAATTCATCG
TATTTTAAATGGGTTCCAGACTGGAAATCCTTGCCAGAAAAAGTACCGCTAGCTTCAGCGTACATGAAACTACTTGAT
CAAGAGATAGCTTTTGTGGAGTTCGGGAAGGACGATATTCGAAAAGCCATTCAATCAGTGACTGATACACACGGGAAA
CTCAGCACTTTGAGAAAGATACTCAACCGGCTCCAGAAACCAATTGAAATGCATCCTGCGGCAGCATTACTGACAGCT
GAGCTACGACGCTTCGTCCCCACATGTGTAGGTCTTCCATGGAGCTGTCTTCCTGTCTGCTGCCGTGGCAAGAGCCA
ATCTCAACATTGATGCGAAAAGTCCCTTCTCCATCTCTCTCTTTCTCAATTGCTCAATGCCAACATCCAGCTGAAGGTT
CAGATAAGCCCAAGTGTGGCTGTATACAGCAAAGCTATCATGGGAATAAATTCGCTCATCATCCAATCTGGTTTGAAT
CGAGGTAAAAATCCACTCCGCTTTCCCGATGGATATATCTGCAAAATAAATCTTCATGAAAGGAATTTGAAGATTGACA
GTCCAGCACCTCAGGAGGAGAATCGAATTATATCTTTCACGTCAGAGGTTCTCGCTGTTTCAAGAAATATTGAGAATCT
GTCTGCAGAGAAATTGACTCCAGTTGTGCCTGAAGCAAAGGAACCGAGCATTGCAAATCAAAAATTCAGTCATCCGG
ACATAGTCAAAACAAATCCAGATCTTTGTTCAAGAATCATAACAGATGAAGCTGAATGTTATGATGAAGCACAGAATCCC
GCACCAAGGCCCTCTGTGGCTAACATTTGTACGAGGATGACTACCTTTGGCTTTGACCTGTGCCTGGATGCAAAGTCGG
CAGATGCTGTTTTCAATTCGTCATGGACCACTGCATAGATTGATGGGAGCGCACACTGCCAAAAGTTTCAATCAGGCCAGT
CCAGTCAGATACAAAAATTGAAAGGTTGGTGTGGAAGTACAGACAGGCCCAAAGCAGGTTCCAAAATGATTTCGAAT
CCTGGACATAGAGGAACCACTACCTGAGAGAATCCGTAGCCATACCGGCCTGTTCAAAGAATATCGCTCACAGACCGG
AATGAAAAACCAAGACTTGGGCCAGCAGCTCCTCGTCCAGTTCGATTTCCAAAAGCTATTCAAGAAGCAGGGCTACCGC
TCAAAGGCCTTCATTATCGAGTGGCCGATCAAACAAGCGACACCACAACGTTGACCAGAAGCAAGATCAACCGGGTG
GGATTTCCAGAAAGCGAAACGACAGCACAAAACACCCTCGCAGTTCAGCTCCAGCAGATACATGTTTCCCGACAGC
ACTCGGGGAATAATCCAACAACCTCATGGATATGGAGTTCAAATCAGCCGGAAGCAGTGAGACGACTCACAGGGGGAA
ACCAGCCAGGAACAAGCCACACTCCAGACTAAGACACAGACATGGTAGCTCGAGCAGTAGACAATCTTCTGAACAGC
GTGATCTCATCAGGGACATTGGTACTCCCTCACTCATCGTTCTTGCTCGGGCTAGAAGGTCTGATGGAATACAGCAAGG
ATATCAGCTCACTGGATCTGTGGAAAGCTCCCATGGCAGGCTGAAATGCACCTGCGACTGTGCGATCTGAAGGAAGA
CAGCATATGGAAAATGTGTGTGGATGCTGCTGTCCCTAAGCCACACAAAAGCAATGATAATGTACAGATGGGGTGAAAA
CTGCCAGACGTATAAGATGTCTTTTAAAGCATCGATGGGACATCTCGAAAATCACCCAGCTTTGAAAATTCGAAGTAGG
TGGTCGGAAATTCCTCGTGCATGATAACCGGCGGAAGGATGATAGGATCTGGAGCTGCTTATCTGTTAGGATTTCCA
GTAGCTTTGAAGGTAACCCTTATCAGCAGATAACGCAGCTGATAGCACTAACATCACCCCGGACCATTGATACAATTGTT
AAACTACCCAGGTTTACTATCTATTATCAAGGCTTCGAGCTCCCTTTGCCAGTCCGCGTCCAAAACAAATGGCTCCAATCAT
ACGGAAACGCGGATTCAAAGGCATCACTGAAGTTCACGCTCTGCTTCTGACCATCAACCAGCGGGAATGTATTGCTGA
GAGTGAGCGAGTTGTTACATTCGATAGCAATGAACTGAAATATAAAATTTGTTAATGATTGCCACTACGTCCTCACAAA
GATTGCTACCAACTCCAAAGTTTGTCTACTGATGCGACGTGCGAAGGATCAGCTGAGAAAGAGGGCAATCAAGCTG
CTGATATCAGTGCCCAATATCGTAATTGAAGCATATCTTACAACAGATGGAATAAACTCTTGGTGGATAACGTTGAAAC
CACTCTGAGTAAACAAGGAAATGTTATCCAAAATCTTGTAAACGATCCAAACAGAATGGGACTGGAATTACTTTAGAAGCA
CCCTCAATCAATATTGACCAATTGTCCTTTGACGGAGACAGAATACAGATTGTAATTGATCAGATGATGAGTAAGACATG
TGGTATTGTGGACATAATAATGGTGAGCGTAAAATGATGAAACCAATCAAGAGGAAGCCAGAGATGTTGAGGATCTT

TTTGAATCATGGACATATCCAGGGCAAACCTGCACAGATGATTGCAAAGTTAGACAAAATTTTGTGGAAGTACAGGAAAA
ACTGTCAACGTTGAAGGGCAGGAATCCAGATGTTACTCAGTTGAACCAAGTTCAACGGTGCCTGGAAGGGTGTTCACCC
ATTGAAACACTCTCGCGCATTGTCAATTTCCACTGTGTACCAGCCAATCAACCTGTGGATGCAGCCGTCATATTCAGTTC
CCGAAAGAAGTCTGTGGATACGAGTCACCCTGTGGATTCTCACACGGACTGTTTGTGTCGCTGTACAGAAATATGA

>ラブカ VTG1

ATGAGGGGGATTATTTTTGCACTGGCCTTTGTCTCGTGGGGAGCCAACAAGTGCACCACGAGCCTGTTTTAGTCAA
AGGAAGACATACATTTACCAGTATGAAGGGATCATTCTGACCGGCCTTCCAGAAGATGGCTTGGCTAAGGGAGGTCTTA
AGATAACCAGCAAAGTGCAAATTAAGTTCAATGGGGCAGCAGAACCACCTCCTTAAGATGATCTCACCTCAAATTCAG
AGTACAGCGGGATTTGGCCAGACAATCAATTTATCCAGCTCGGAAGCTGACTCGGAAGCTGAGCGTGCAACTGAACA
AACCTATAAAGTTTGAATACAGCCATGGCCGGGTTGGAACATTTACGCCCTCCAGACCTATCCGAGAATATTTCTCAA
CATCTACAGAGGCATTCTGAACATCCTGCAGATCAGTATTAAGGCGCAGGATATTTATGAGTTGCAAGAGAATGGG
GTGGAAGGCATCTGTCACGCAAGCTATGTAATTCAGGAAGATAAGAAGGCCGGACGCATCACTATCACAAAATCCAAG
GATCTGAACCGCTGTCACGAGAAAATCTCAGAGACCAAGGGTGCCTTCTTATACTCACTCATGTGAAATCTGCCAACTGA
AAGGCAAGAACCTGCGGAGTGTTCCTTACTTACACTTATGCCATGAAAAGTACAGAAGACGGGGCCGAGATTTCCGAAG
TCATAGGCCAGGAAACACATCAGTTCACCCCGTTAATGAACTTGATGGTGCCGCCAGTACAGAGTCAAGGCAGCATC
TTTTCTTGTGGAAGTCAAAAATCAGTCGCCATCCATGCCATCTGAGCCCATGGAGAAGCGGGGGACTCTGAGATATCA
ATTTTCCAATGAATTATTGCAGATGCCAATGCACTTAGTCAAGACCTCACATAATGATACTCAGATTGCCGAAGTACTGG
AAAACCTTAGTTCAAATCAACCAAGAGAAAAGCTCATCTGACGCTCCGCATAAGTTCCTGCAGTTCATTCAGCTCCTGCG
TTCGGCAAATTCGGAAAACCTTCAAAGCATTGGAAAAAGAATGCACCCAAACAAAACCACAGGCGCTGGATTTGG
ATACCCTACCAACTACAGCGACACCTGAAGCAATTCATTCATCAAAGGAGAATTGAGCAGGGGGAGCTCACACAGG
TTGAAGCAGCTCAGGCTTTGGTTTTTGTATTATATCCATCAAAGCCGACTGCCATGGTGTGGATAATGCTACGATGCTT
TTGTCCAGCCCTTACATGCAGAGAATGCCCTTCCTTCGCAGAATTACGTTGCTCGTTACGGATCGTTGATCCAAAGGTA
TTGCATGACTCTCCGACTTGCCCTGACGAAGCTCTCCAGCCACTCCACGAGCTCATCGTTGAAGCCAGGAGCAGATC
CCAGGAAGGAGAAATGATTCCTTGGCCTCAAAGCGATCGGCAACGCAGGGCAGCCAGCGAGTATAAAGCACATCCAGA
AACTCCTGCCGGGATTTGAAATGGCGCCAGCGGCATCCCGAGCAGAATCCAAGGGGAGGCCGTGATGGCCTTGTGC
AACATCGCTAAGAAGGAGCCGCGCAAGGTGCAAGGCATACCATACAGTTACTTATGGACAAAAGGATCCATGCCGAA
GTGCGAATGAGGGCTTTCATCGTCTTGCTGCAAACCAACCATCCTTGGCTTTAGTAGCAACCGTACTGACTCGCTGG
CCAGAGAGTCCAAATTTACACTTGACCAGCTTCGTTTATTCCTACATGAAATCTCTAGCAGGAACCTCGCTGCCCGATCTC
CAGTCACTGGCCGCTACCTGCAACATCGCAGTCAAACGATTGAATCAAAGGTGCGACAGGCTCAGTTATCGGTACAGC
AAAGGCCTGCATTTCCGGCGCTTTAAAGATAAGTTTTTGGCTGGGATCGATGCCAACTTTTACTTAATAAAGAGGTCAG
AGGGTATTCTCCCGACTGCAGCCGTGGCCAATTTGAAGGTTTATGGCCTTGGAGTCTCCACAGATTTTCTGGAGATCGG
TATCAAAGCAGAAGGACTGCAACAGGCCCTGTGGAGAAAACAGTCCACCCTACAGGAGAGGATCGAGGAACAACAGCT
CTCAACGCATTATGGGGAAGGTGTCTGGATGGAAACCAATGCCACAATTAAGCCCTTGGCGATCGCCTACATCAAGTT
GTTTGGTCAAGAGCTTGCTTTTGTGCAACTTAACCAGAATGATATCAAGAGGCTGTAAGGTTAATGAACAACCAAGCA

AGAAAGGACGGACTAATAAAGAAATTCATAAACCAGCTACAGCGTGAATCACAAACAATTGACCAAACCTTGCTG
GCAACCGAGATTGGGCACATTGTGCCAACAGCACTCGGCCTGCCAATGGAGCTGGCGTTTTACTATACTGTCGTCTCAG
CAGCTGCAGTACAGGCCAAAGTGGGTTACACCAGTCCCTCCGATTTTACTACTCAGCTCCTGAATACCAGCAT
TCAGCTTGATGCTCAGCTACCCCAAGTTCAGTCAAAGATGTTATAGCCGTCATGGGAATAAACACGCCTTTGATTGAG
ACAGGAGTGGAAAGTGCAGTTGAAAACAAGCACTGTATCCCTGTGAACCTTACTGCGAGACTAAACTTGAAGAATAGC
AACGTCAAAATTGAAACCACCCCATGGCAACAGGAGTATAAGCTGTTCTCTGCTAGGTCACGGGCTTTTGCCTTCTCAA
GAAATATTGAAGATTTGGCCGAGCAAAAGTGACCCCAATGCATGCGTTTGAATGGTAATCAGAAATTCAGATTAGC
AAAGAATTCATCGGCAGACCACGAGCAAGTGATGGAGAGAGTGTTCCTTACCATAACCACGGGGATCTGTGTGCTC
TGCTGAAGATACACCAGACATATCAAGCCCAACCGTCTACCAGGCTTGCAGGAAGGCCAACACGTTTCGGATTTGAAGT
TTGTTACAAAACCATTACAGAAAACATTGCCTTCGCCACCGACTCCCGTTGTACAAAAGTGTTAGAGAGAAATCAATT
GAAGTCGCAATCAAACCAGTTATTACACCAATCGCAATCAAAAAGTTACAACCTAGAACTCCAGGCGCAAACAGGGGAC
CAATTCATTGCAAAAGCAAGTCGTTGATGAAGAAGAGTGACAGGATTGACACAGAAACAACACAGCCTGAGGGTAA
ATTAGTCCTTCTGAAATTGAACAAACTCTTCGTGCAAAAAGATGAGCATCAGGCTAAAAGAGAACACAGATATACCATG
AGCAGCTCAGCATCAAGCAGAAGGTCAACAGATTTACCAGACAATCTGATGAAAATAAGAAAGAGCACACGAGCAC
TCGGCATCAATATGCACAAAAGCAGAGAGCAGAGACGGCGATCATGGTAATCGTGGCAAGCACGGTCTTAATCAGGA
ATCACCGAGGCCAATGACACATCAATCGATCTCCTTAGCTCATCAGCGGATCAGTCAAGGCATCGCCACAGCAAGCAC
ACTGGACATGGGCTATTTAGCTCTTCAGCGAGAGCTGGCACCTCCAGCAGCTCATCATCTTGGCAGCGCAAGACAGTA
AATAAATGGCCATCCACAAAAGCATCGCACCAGCATCAGCGAAACATGTAATAAATGGCAAATGTACCCTCAAATATAGCA
AATCAAACCTCAACCATTATGCATAGATCTGAGCTGGAAATTAGTCCCTGGGCCACCGACCCAAAATCAACAGAACAGG
GAGCAACCAATGCAAAACATCTCCAGCTTAATTTCAAGCCATCTTATGTTGACCTGTCACAAAACAAAGGGCAATTAAG
CTTTGAGTTATCATCTGAATCCAGTTCCGAGTCCAGAATCAGATTCTCCAGCTCATCTTCATCTTCATCGCAGCAGTCTCT
TGTTCCCTGGAGTGCCAATATTCTCATTGCTAATCCGAGCCGTAACGATCGATGACAAAGAGAAAGGCTACCAGGCCAA
GGCGTACATGGACAGCTTAATGGAGCAGCAAGCAGTGCAACTGTTTGTGGATGAACTTGAAGAAGGAGGCAGCTGGA
GAGCTTGTGTTGACGCTGAGATGCCAATGTGCACAGAGCAGTGGCAGTATTGAAATGGGGCAGAGATTGCCGAGACT
ACAAGATTGCAGCAAAAAGCAACTACTGGTCATTTGAGCATCATCCCGCCTTACTGGTCAAAGCACAGTGGGACAAGA
TACCTCAATCCCTAAAAGAACTGCAGAAGCGTGGCTGACGAGCTAGCAGGGGTTGCCATCATGTTAGGGTTCTCCG
AAAGGCATCAGAAAAGTCTGCTCATCGGCTTTGGGTGATTGCGTCTGCAACATCTCAACGGACGCTCGATGTTGTGG
TTAAAATCCAAAAGCATATATTCAGTCGCCGAGCCCTTCTCATCCAGCACCATTACCTTTTGATGTAAGCTCCCCCTCA
GTGCAACAAAGAGGATTACATGTCCTTACTGATTTACCTGCCATGATTTAGTAACATCCACAGCTGAGTGCACAGTTG
TGCAAAAACAAATCACCCCATTTAGTGAGAACAGTTTTGAGTACCAAATGCCTGAAGACTGTGCCACGTATTAGTCCA
AGACTGTACACCTGAACTGAAGTTCATAACACTGATAAGACGCAGTGCAGAATCGCTGTGTGTAGAGCTGAGTCTGCC
TTTCAGGATAGAAATCAATTCTACAATGATAGAAAACCTCCAAGTTCATCAACGGAAGCAAGACGTCATTGGCAAGC
CTTCATCCTTGACCATTGAGAGAAGTGACAATGGGCTGATAATAAAAAGCACCTCACGTCCGCTTAAAAAGCTTTACT
TTGATGGCAAAAACAATCAAGGTTGCCGTGACACCATGGATGGCCGGAAGCACGTGCGGCTTGTGCGGGCAAGGTGAC
TCCCAGGGGAGAAATGAGTATCAACAACCAATAGACGCAACACCAAGGAGATTCTCAAATTTGCGACCTCGTGGTTA
CTGCCAGGGGAAAAGTCAAAGACACTTGTAACCTGACGAAAAGAACTGTGAACTAGAGAAAACCGGTTAGCTTACA

CGGACAGGAATCCAAATGCTACTCAGTTGAACCAAGTTTACGCTGTCAGTTTATATGTTACCAATCGAAACGGTCTCA
GTTGCCTATGGCTTCCACTGCCTTACAGCCGATT

>ラブカ VTG2 α

ATGAGGGCAATTATCTTCTTGTGACTCTCGCCTTTGCGGAGAGTGAACATGACAAAAGATATGAACCCAGCTTCTCTG
AAGGCAAGATGTATATTTACAAGTATGAAGGCGTGGTTCAGACTGGGATGCCGAAAGAGGCTTGAACAGCGCTGGAG
TGAAAATAAGTCCAAAGTGATAATCAAGGCAGTAGGACAACCTGCAGCACATTCTTCAAATTGAAGATCCTCAGGTTC
AAGAGCTCAATGGAATTTATCAAAAAGGCCGGTTCTCTACAGCCATAAGCTGACAGAAAGACTGGCCCCGCAACTTA
CCAAACCCGTGAAGTTTGTAGTACAACAAAGGCCGAGTGGGAAGTATTCAGGCTCCTGCGAACTTGCTGAAGATGTCC
TGAACATCCACAGAGGAATCCTGAACGCTTTACAAATCACCATCAAGAAGTCGCAAAATTTCTACGATTTACAAGAGG
CTGGAATCGAAGGATCTGTCACGCAAGGTATGTAATCAAGAGGACAGGAGAAAGAACCGTGTGACTGTAACAAAA
GCCAAAGACCTGACCAACTGTCAGGACAAGTTCGTGAAGCACACTGGTATGGCTACAGCCAAATCTGCCCTCTCTCT
CAGCAGAGAGGCAAGAATATACGTGCGTCTGCTACTTACACCTATGTCTAAAACCTACAGCAGCTGGTGCAGTCTCTC
AGGGAGCCACGGTTCGAGAGGTGCATCAGGCTACACCATTCCATGAACTCGACGGAGTTATTAAGGTGGAGGCAAGAC
AAATCCTTATCCTGCAGCAGGTCAACCGCATCGGCTAGTGTAGTAGCGGACTTGCAGAGTCGTGGAGACTTGAAT
ACCGTAGTGATCGCAGCGTACTCCAGCATCCATTAGGCTGATAAAGGACCAAAGTGTATCACCCAGATAAAAAGATAC
CTTGAATCATATGGCCCAGCACAACTGTCAGGATATTCATGCTGATGCTCCATATAAATCTTGAACCTGTCCAATTC
TCCGTTTTGTTCAATACAAAGCTTTCTCAGACATTTGGAGACAGGTTGAAAAACAACCCGAACAGAGGCGTTGGTTCC
TTGAGGCACTTCTGCTGTAGCAACATATGACTCCCTGAGATTCTCAAGAGCAAAATGAAGAGGATCTCATCAACCG
CGTTGAAACATTTAGTTTTAATCTTGAATGCACCAAGTCAAAACCGACCGCAAGTTCTAAGTTTAGCTAAAAGAT
ATCCTTGATCTTACGCAAGTAAAACAATGCCAGTTTCTTCGACAGCTGCACACCTGCATATGGTTCTCTGGTTTTCAA
ACACTGTGCAGATAAGTCAACTTGCCCCGACGATATACTGAAGCCACTCCATGACTTGCTCGCCGAGGCTAGCAGTCG
GCCAACAGTAAGGACATTTGTTCTCGGCCTCAAAGCGATCGGCAATGCAGGGCAACCATCGAGCATCAAGGCTATCAC
GAAAATGATACCTGGATTTGGAATGATGGCTTCAAGTTTCCACTGAAAAGTCCGAGTTGATGCTATCATGGCACTGATTA
ACATTGCAAAGAAAGACTCGCGCAATGTGCAACGAATCACTATGCAGATATCTTCAATAAAAAGAATCAGCCTGAAG
AACGAATGATGGCTTGTGAGGTACTGTTTGTACCAAACACCTTTGACCTTGGTAGCCGAGTGGCTAATTCAGTGT
ACAAGAGACCAGTTTGCAGGTGGCAAGTTTACCTATACGTACTTGAGAACTCTGTCCAGAAGTTCACTTCCATCCCTC
AATTCGCTAGCTGCTGCCTGCAATCTAGCCCTGAATTTCTGAGTGTCAAACCTTGACCAGCTTGGTTACCGATTCAGCA
AAGTTTACAGAATGGATGCATTTAAGTACCAAATGATGGCGGGAGTATCTGCTAAAGCCCTTTAATTAAGACTTCCAGC
AGCATTGTTCCAACAGCAGTATTGGCCAAAGTCAAAGGTCATGCTCTGGGAAGCTCAGCAGATCTTATAGAGGTTGGTT
TTCGGGCAGAAGTCTCCAGGAAGTTATAATGAAAGTTCTGTCACCAAGCATTAGAAGAGCTGAGAGTAAAACCTATAC
GACAGATCTTAAGTAAGATTATAAATTGGAAAGACTTGCCAGAAGAGGAACCTTTGGCTTACGCGTACATCAAACCTGTT
AGGGCAAGAGTTTGTCTTCAACTCAGAAAGGATGACCTTGAGCAAATTGGACAGACATTAACCTGGTCCAATCAG
CAGCCAATGGAAGAAATACATAGAGCAACTTAACAGTGGAGTCAATATCTATCCTGTGAAGGCGGTAGTGGCAGCTGA
GATGCGACAACCTCACACCTACAACAGTTGGTCTGCCAATGGAACCTGGGCATCGTTTCATCTGCTCTAGCAGCGTCCAA

AGGAAACATTGAAGCCAGCTTCAAACCCCCATTTTAAAATTCCTGAGTTGTAAATTCAGGATTCAGTTGAAGGCC
CAGCTCAACCCCAGTGTGTCCATACATACCATAGCATTATGGGAATAAATAGTCCTTTCATCCAGTCAGGCATGGAAC
CCATACAAATGTCCGTTAACTATTCTGTGGATGTAAGTCAAAGGTCACCTTAAAAGAGGGAAATTTGAAGATCGAC
AGTGCACCAGCTGAACAAGAGCACAGGATCCTATCTATGACTTCCCAGGTTTATGCTGTTTCAAGAAATGTCGAGAATT
TGTCTGCAGAAAAATGACCCCGATTTTACCTCTGACACACGAAAGTACATTACAAGACAAAACCTTCAGTCTTCATC
CACGTCAGCTAGGGCAGCAGACGAGGGAATTGCTGCACATTCAGGCATGCTGCATGACCAAATTCAGACTCTGAAGA
CCAACAAAGGTCACGTGTCCCCAGTCGCTTGGCCTATCACACGTGTGTGCAAGCAGCTAAACTCGGGTTCCAAGCTTG
CCTGGACGCCAAAATGGAAAATGCTCTCTCCTTCAAACATTGCCATTGTACCAGTTGATTGGAGAGCATGTTTTAAAT
GTATCGATTGCACCAGTTAGTTCAGACGCACAAATTGAAAAATTCGGCTGGAAATACAGGCAGGATCCAAAGCACTG
TCGAAGATGGTCCGACTCACAGACAAAGAGTCAAAGACGGAGAGAATTCATGAAGACATGCGTCAAGGTGGAGTGAA
CCAAATCCTGAAGAAATCATCACAGACTAAACCAAACAATAACTTGGATCGGCGGCTACTCGTCCAGTTCAAGCGC
GTATCAAGACTCAGGTAGGCCGTTACCTCTCGAAGCTTTTCATCTCAAGTGACCGGTACACTCTCATCCGAAAAGA
GGTGATGAGGAAGGCCAACGACAGAGAATAAGAGGAAACAGATACAGTGGTAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCA
GTGCAGGATACAGCCAAGCAAACACATCCACAGAAGGACGTCCGGTAGGGAGATATCTTCTGAGAGAGAGAGAATA
AACGTTATGAATTTGAGTTCGAGTCAGCCGAAACAAGTCAGTACACAGTCAGAAAGCAGACAGACCAAAGCAGTAC
CTCCATGTCAAGAGACACTTCAAATTTATCATCAAGGAAAAACATATCTCTGGGTCAAAGGAAAGGCGCATCAGCCG
TGGCTCATCCATCCTTGGATCATCTGAACAGCGTATTTGGTTGGCGACGCAGGCCACCTATCGTGGTTGTCATTCTC
AATCTAAAAGGACTGATGACAGACTGCAAGGCTATCAGCTACTGGATATGGGAAGATTCATCTCAACTGCCTAGGGT
GCACTTGCCTTTGGTGGAACTGGACAGAAAAAGCAATTGGAGAATCTGTGCTGATGCGGAATGCCAGCTCACACA
AATTATTGGCCTTAGCGAGATGGGGTGA AAACTGCGGAGAACTACAGGGCTCCGTTAAGGTATCAAATGGTCAGCTTGC
AAGCCACCCAGCCCTAAGGTCAAATCCAATGGTCCAAGATTCCTGAGTATCTGAAATATAATGCAAGATTCATTGC
AACTATATACCAGGATTGGCCTACAGCTTAGGATTTCTCAAATGTACCAACGTAATCCTTCTCATCAGATTACAGCATTG
GTGGCTGTAACTCCACGAACCATCGATGCAATCTTCAAAGTCCCAAGATGACAGCCTATTATCAGGGTTGCAGA
TCACCACAGAACTGCCCTTCCATGAAATAGGTGCACAATTGCAGGAAAGAGGTTTCGGCTGCATGACTGACATCCGG
TCCTGTTTCTGACAATGAACCAACGTGAGTGTATTGCAGAAAATGAAATGTTACGTCGTTTGACGGGGTACAGTTAAA
ATATCGGCTACCTAACGATTGCTACCACATCCTCACCAAGATTGTTTACAAGTTCCAAAGTTTATGTTATTGATGAAAC
GCGCTGAAATCGATAAGACAAAAGGAATAAAAATTGCTGCTGTCTTGAATAATATAAGCATTGAAGCAATGCCTAC
GCAAAGTGGAAATAAGACTGTTAGTTAATGGTGTAGAAAGACCTCTGGACCAGCAAATCCAAGTCTAAGTGATATTGTA
ACTATTCGGCAGAATGGCACCGGAATTACTTTAGAAGCTCCGTCAATCAATATCGACCTATTGTACTTTGATGGAGACAG
AGTGCAGATCGTACTTGACCAGATGATGAGTAAGACATGTGGTATTGTGGACTTAATAACGGTGAGAGAAAAATGATG
ATGCCAAATCAAGAGGAAGCCGGGAATGTTGAGGGTCTTTTCCAATCATGGATACGTTACAGGAAATCCTGCAAAGAT
GACTGCAAAGTTGGACAACAATTTGTGGAAGTAAAGGTTACTGAAAGTTGACGGGGTCAAACCAAATGCTACTC
AGTTGAACCAGTTCAACGGTGCCTAGCAGAATGTTACCAATGAAACAGTCTCTTAAACGTCGATTTCCACTGTGTA
CCAAGGGATTCCATAGTGTCTGACCTTACATTGTTCAATAAGAAGTCTACGGACATCAGACGGCAAGTGGATTCCATA
GTGATTGTTTGTGCAGGTGTACTGAAGCATAA

>ラブカ VTG2β

ATGAGGGGAATCATTTTCATGTTGATTGTATCCCTTGTGGGTAGTCAAAAGTTAAAGTATGAACCCAGTTTCACCGAAG
GCATGATGCATGTTTACACGTATGAAGGTATTATTCTGACTGGACTTCCAGAAAAGTGGTTTAAACAGAGCTGGTGTGAG
AATATACTGTGGGCTGAAAATAGTTCCTACTGGTGCACAGCACCTTCTTCTTAAGATCACAGACTTTCAGATTCAAGAG
TACAATGGCATTGGCCGAGGGAACCCCTCACCTCAGCACGTAAGCTGACGCAGAACTGGCTCCAGAGCTGACGAA
GCCCCTGAAATTTGAATACAATAATGGCCGAGTCGGAAATATTTACGCTCTGCAGACTTGCCTGGAGATATTTTGAAC
ATCCACAGAGGCATTCTCAACATTTTTCAAATCAATATGAAAAAGTCGAAAATTTCTACGAGTTGCAAGAGGCTGGAA
TTGAAGGTGTTTGCCTCACAAATTACATCATTACGAAAAACAAGAAAGCCAACCGAATTACGGTCACCAAGTCGAAAG
ACTTGAACAACCTGTCAGGAGAAGGTCGTGACGTACAGTGGTACGGCCTACGCACGCCTCTGCCCTACCTGTCAACAGA
GAGGCAGGAATATACGTGCGTCTGCTACTTACACCTACGTCTAAAACTACAGCAGTTGGTGAATTTCTCAGAGAGC
CACGGTTCGAGAAGTGCATCAGTTTACACCATTCATGAACTTGACGGAAGTCTATAATGGAGGCAAGACAAAACCT
CGTTCTGGTTAATACCAAGGCTGCAGTAATACATCTGTTGCAAGTTCAGTTTGTGGAACGAGGAACTTTGAAATATCAC
TGTGACGAGGATTTATTTTCGAAAACCGATACAATTAATGAAACACCAAAACGTCGAAAAGGCGATAATTGAAACCTG
AAAAACTTGGCACTGCACAACCTGGAGAAAATCCATTCCAACGCCAGCTAAATTTCTGCAGCTTGTCCACCTTCTTC
GTTACAGCACCAGATGAAACCATGCTAACCTGTGGGCAAATGACAACAGAAACCAGTTCAGGCGCTGGATTATGTTTG
CACTTCTGCTGTAGGAACAACCTGGTGCCTGAGATTTCTCAAAACCAAAATTCAGCAGATTGAAGTCACAAAGGCTG
AGGCAGCTCGGGCTTAGTAGTCGCAATGCATCAAATCACAGCTGACCTTCAAAGCCTATCGGTAGTCAGAGAACTACT
CGTTATTGCTCACGTGCAACAGTTCCTCGTCTTCGCCAGATTGTTTACCTTGGATACGGCTCTATGGTTTTTCAGATACT
GTGCAGGGCAGTCATCTTCCCCAGTGGTATACTTAAGCCGCTCCATGACATGCTCACTGAGGCTACTGCTCAGGCCAA
TGAGGAGGACGTCGTTCTCAGCCTTAAAGCGATCGGTAATGCTGGGCAGCGAGAGAGCATCAAGCGGATTATTAACCT
GTTACCTGGATTTGGGACAGCGGCTGAGCGCTTCCACTGAAAATCCAAGTTGATGCTCTAATGGCGCTGCGTAACATT
ATAAGGAAAGAGCCAGGAAAGGTACAAGCCATCACTATAAAGTTATTTATGAATCGAAGGAATCATCTGAATTACGAA
TGTCTGCTTGTGCAGTATTTCTTTACACCGAGCCACCTTTGAATTCTTTGTTAGTGCTAGCTAGTTCGCTGCTAAAGGAG
ACCAGTTTGAAGTGGCAAGCTTTGCCTATTACAGTTCAGATCTCTTGCAGAAAGTTCCTCCATCTCTCAATTCCT
GGCTGCTGGCTGCAATGTAGCGGCGAAACTCTTGAGTCCCAGCTTTGACAACTTGGTTTCCAATTCAGCCGGTTTTT
CATCTGACCTCTTTAACTATAAGCTGATGGCAGGAGCATCTGCCAAAGTCATTCTAATTAACAATGCTGGCAGCCTCAT
CCCAACAGTAGCAGCAGCCAAACTCATGGGCCACGCTCTGGGAGCTTCCGCAGATCTTGTGAGGTTGGCTTGGCGAT
GGAAGGTCTCCAGGAGGTCATAATGAAAAGCCGTGATTAGCCAGGGGAGTTCCTGATATGAAAACAATTC AACGGAT
TATGAATATGTTTCCAGATGGGAAATCCTTGCCAGAAAAAGTACCTCTCGCTTACGATACATGAAGCTATTTGGCCAAG
AGATAGCTTTTGTGAATTCAGAAAGGATGATATTCACAAAGCCATTAATCAATCACTGGTGTACCAGACAAACACAG
TACATTGAGGAAACTTGTGACCGGCTCCGAAAACCGGTCGAATTGCGCCCTGACGGCGCATTACTGACGGTGGAGTT
GAGGCGACTTGTACCTACGTGCCTGGGCCTGCCCATGAACTGTCCTTGCATTCCGCTGCAGTCGCAAGGGCCACGCT
CAATGTCGAGCAAACGTCCCTTCTTCCATCTCTAACCTTTCTCAGTTGCTCAATGCCAACATTACAGCTGAAGTATCAGA
TCAACCAAGTGTGGCCGTATATACCCGAGCCGTCATGGGAATAAATACGCCCTTCATCCAGTCAGGCGTGGAACTCGA
GGCAAAAATGCATTCAGCTTTGCCTGTAGATGTATCTGCGAGGATAAATATCAAAGAAAGGAGTTTGAAGATTGAGAGT
ACACCGTCTCAAGAGGAGTGTGAGATAATATCTTTGAAATCTGAAGTGTGTTGTCGTTTCAAGAAATATTGAGAAATGG

CAGCAGCAAAATTGACACCGATTTTACCTGACATAAAAGAAGCTAGAATTACAAGTCAAAAATTCGTGTACACCGTGGC
ACAATCAGAAAATGCACAGCTTTATTTCAGGAATAGGAGCAGATGGAGCTGAAGGCCCTCAAGGACCACAGCTGCGA
ACACCACGGCCCTCTGTGTATAAACTTGTATGAGAACGACTAAATTTGGGTTTGAGGTTTGCCTGGATGCAAAAATGG
AAAATGCTATTTTCGTTCGACATAGTCCACTGTACAGGCTGATCGGAGTTCACACTGCCAAAGTATTAATCAGACCAGG
TAAAGTCCATTCGGAGACAGAAATTGAAAAGCTGGTGCTAGAAATACAGACAGGCCCAAAGCAGGTTCAAAAATGA
TTCGGCTTCTGGAGGAAGAGGAACTCCTACATGAAAAGAATTGATGGTCGTTTAGTTCTGACAAAAGAATCCCGTTTAC
AGACTGGAAAGCAAAACCACACTTGGACCAGAAGCTCCTCATTTCAGTTCCAGTTCCAGAAGTTCTCGGGAAGCAAG
GTCACCTCTCGAAGATCTTCATCTTCAAGTGACCAATCGCTCAGCAGAGTTTACGAGAACGAAGACCGACAGGGTTCGG
GTGTGCAGAAAAGAAATTGAGAAACAACCTGCACAAGTCAAGACTCTAGCTCTAGCATGTCATCCGCCAGTACATGGGCA
CAGGGAATAAACAGGAGCTTTTGGAACTTGAGTTCAGATCAGCCGAAACAGTGAGTGCACATGCAGCCAAACAATC
CACTGGGACAAGGTCAAATTCAGGTTAAGACACAGACAGAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGATCATCTGAGCAGC
GTGATCTCATTGGAGACATAGATACTCCTGCACTCATCATCTTGTCTCAATCCAGAAGGACTGACGGCAAGCAGCAAGG
CTATCAGGTCACTGGGTCTGTGGAAAGTTCAGGGGGCAGGCCATAAATTCACCTGCGCGCCGTCGAGCTGGCAGAAG
ACAGCAGGTGGAAAATGTGTGTTGATGCTGCCATCCCTAAAGCACACAAAGCGATGATAATGTACAGGTGGGGTGAAA
ACTGTCAGAGGTATAAGATGTCTTTAAAGCATCGATGGGATATCTTGCAAATCACCCGGCTATGAAAATTAAGCTGAG
TGGTCCCAGATTCTGATGCGATGATGTCCGCTGCAATAACGATTGGGCCAGGAGTTGCCTTTCTATTGGGATTTTCTAA
CAGATTGAAAAGTAATCCTTCTCATCAGATTACAACATTGGTCGCTCTAACATCTCCATGGACTATCGATAACAATCGTTA
AACTGCCAGGTTTACAATCTATTATCAAGGCTTCGAACTCCCTTTGCCAGTGCTCGTTCATGCAGTAGCCCAATAGTA
CAGGCACGAGGATTGAAAAGCGTTGCTGAGATTCCAGAACTGTTTCTGACAATGAACCAACGGGAGTGATTGCAGAA
AACGAGCGAGTTGTCACATTTGACAGCAACGAGTTAAATATAAAGTACCTAATGATTGCCACTACGTTCTGACCAAAG
ATTGTTACCTACTCCAAAATTTGTTTTATTGATCAGACGCGTGGATAATCAGCAGACAAAGAAGGCAATAAAGCTACT
CATGTCAGTGCCCAATATCACCGTTGAAGCATATCCTACACAGGATGGAATAAACTCTTGTTGACAATGTAGAAACC
ACTCTGAGTAATCAAGCAAAAGTGATAAAAATATTGTAACTTTTCGGCATAATGGCACTGGAATTACTTTAGAAGCTCC
GCCAATCAATATCGACCTATTGTACTTTGATGGAGACAGAGTGCAGATTGTACTTGACCAGATGATGAGTAAGACATGT
GGTATTTGTGGACTTAATAACGGTGAGAGAAAAATGATGATGCCAATCAGAGGAGCCAAAGATGTTGAGGGCCTCTTC
CAATCGTGATACGTTACGGGAAATCCTGCAAAGGTGATCGCCCCGTGATAGAATCCAGATTCTGTAAGAAGCCTGT
CGACATGA

>シロザメ VTG1

ATGGTGAGGGGATCATTTTGCACTGGCCTTCGCTCTTGTGGGGAGCCAGCAATATGAGCCTTCTTTCAGTCAAGGCA
AGACCTACATCTACCAGTACGAAGGAATCGTTCTGACTGGCCTACCCGAAAATGGCTTGCTAAGGGAGGTCTCAAAA
TAACCAGCAAAGTTCAGATTAGTTAATTGATCAGAGGAAGCATCTCCTGAAGATCATCTCACCTCAAATTCAGAGTA
CAGCGGGATATGGCCAAATGCTCAATATTTCCAGCTCGGAAGCTGACTCGGAAGCTGAACGCACAGCTGAGCAAGCC
CGTCGAGTTGCAATACAGCCGTGGCCGAGTGGGAACTTACGCGGATCCAGACCTGTCTGAAAAATCCTCAACAT
CCACCGAGGCATCCTGAATATGCTGCAGATCAGTATCAAAAAGTCGCAGAATATTTATGAGTTGCAAGAGAATGGGGTG
GAAGGAATCTGCCACACGAGCTATGTAATTCAGGAAAACAAGAAGAGTGAATTGTTACTATCAAAAATCCAAGGAT

CTGAACAAGTGCCAGGAGAAAATCTCAGAGAACCAGGGTTCTGCTTATACTCAGCTATGTGAAACCTGCCAGCTGAAA
GGTAAGAATCTGCGGAGTCTCTCCACCTACTCGTACGCTATCAAACCTTATAGAAAATGAGGCGGTGATTATCGAAGTGG
TCAGTAAAGAGACACACCAGTTCACACCATTCAATGAACTTGATGGCGCGGCCAACACGGAATCCAGGCAAACTTTG
TCTTCTTGAGAGCAAAAAGTCAGTCGTCACCAAATCCAACCGAGCATCTGGATAGGCGGGGAACCCCTGAAATACCAGT
TTTCCAATGAACTGCTGCAGATCCCAATGCAACTGATCAGACCTTCAAATAATGACACTAATAAGATTGTCACAACATTG
GAAAATCTGGTTCCGGATGAACCGAGAGAGGGCTCACCCCTGACGCTCCGCAGAAGTTCCTGCAGCTCATTAGCTCCTA
CGCTCAGCAACTTTGGAAAACCTTCAAAGCATTGGGAAAACAGTGCACCCACATTAGATCACAGGCGCTGGATATGG
GATACCTTACCGACTGCAGCAACCCCGGAAGCAATTCAATTCATCCAAGCTAAAGTTGAACAGGGCGACCTCACGCAG
CCGGAAGCGGCCAAGGTTCTGATTTTTGTGTTACATTCCATCAAAGCCGACTGCCACGGTGTGGATAATGCAACGGTCC
TTCTGTCCAGCCCCTACATGCAGAGACACCCCTTCCTTCGCAGGGTCACTTTGCTTGCCTATGGAACGTTGGTCAACAA
ATATTGCACGACTCTTCAAGTTTGGCCGAAGAAGCTCTCCGGCCGCTCCACGAACTCGTTGTTGAGGCCGGGAGCCA
GGGCCACGAAGGCGAAACCATCCTTGGACTCAAAGCCATCGGCAACGCAGGACAGCCAGCCAGCCTGAAGCGCATCC
AGAAACTCCTGCCGGGTTTGGCACTATGGCCAGCAGCGTTTCCAGCCGAGTCCACGGGGAGGCGGTGATGGCCTTGC
GTAACATCGTCAAGAAGGAGCCACGCAAGGTGCAAGCCATTACCGTTCAGTTATTCATGAACAAAAGGCTCCCCGCTG
AATTACGAATGAAAGCTTTTGTGCTCCTGCTGGAAAGCAGGCCATCTTTAGCTCTGATCGCAACAGTTGCCAACTCGCT
GGTCAGCGAGGCCGACTTACAAGTGACCGGTTTTGCGTATTCTACATGAAGTCTCTGGCAGCATCTTCGGTACCAGAA
CTCCAGCCACTGGCTGCCAGTTGCAACATTGCCGTCAAACATTTGAACCAAATGTGCAACGCGCTCAGTTATCGGTACA
GCAAAGGCTTGCATTTCCGAGCGTTTTAAAGATAAGTTTTCTGGCTGGAATCAATGCCAATGTTTACCTCATGAAGACGTC
AGAGGGTATTCTACCAACCACCGCCATAGCCAACTTCCATCTTTATGGCCTTGGAGTCTCTTCGGATTTCTAGAGATCG
GCATCCAAGCAGAGGGACAGTGGAGCAAAAAGTCAGTCTATCTGAGGGGACCGAGGAGTGAACGTCTAATAAGGAAG
GTGCCTGGGTGGAATCAATACCAATGATTAAGCCCTTACAGTCGCCTACATCAAGTTGTTTGGTCAGGAATTATCTTT
CGTTGAATTTACCAGAGCGATTTACACGAGCTAAAGAAAAGAAAAGATGGAGAGATTCTGAAGAAAATTCGCAGACAT
GCTTCAGACTGGAATGTCAATACGCTGGACCAAACCTGGCTGGTATCCGAGATTCGGCACATTGTGCCAACGTCACTT
GGCCTGCCAATGGAGATGGCGTTTTATTACACTGTCGTTTTACAGCAGTACAGGCCAAAGTGAAGCTTACTCTCGGTTCTT
CCAACTTTACAATGGATCAGCTCCTGAACACCAGCATTACAGAGCGAATTTAGTTCACCTCAAGTTCGGTCAAAGATGT
TATTGCTATTATGGGGATAAACACCCCTCTGATTCAGACAGGAATTGAAGTGCAGTTGAAGACAAGTACCGTGTACTCT
ATGAACTTACGGCAAGAGCAAACCTGAAGAAGGGAAACATCAAATTTGAAACACCCCTTGGCAACAGGGAGATCA
GCTGTTCTCTGCTAGGTACAGAGCTTTTGCATTCTGAAGAAAATATTGAAGATTTGTCTGCAGAGAAAAGTCACTCCACTG
CTATCAAGAGATGGGTTTCGATTAATGAACAGAGAATTGAGTTTAGCAAAGAATTCAACAATGGATCAAAAGGGAGTG
CTGGAGAAAAGTGTACCTCTTGCTCTACCACGGGGATCTGTGTCTGCTGAAGAGGCGCCAGATGTACCAAGCACA
AAGGTCCAGCAGGCTTGTGCAAGCTCCAACACATTCGGAGTCGAAATTTGTTACATGGCCAGTGTGAAAAGCGCCGTC
TTTGCCAGTGACTCCCCACTGTACAAAATGGTTGGAGATAAATCAATTTGAAGTCACAATCAAACCAGTTTCCACACCAG
TTGCAATCAAGAAGTCAAAAATCGAATTGCAGTTGCACGGAGGGGAGCAAATCAGTGAAGAGTTCGTCACTTGGTG
AGGAAGAGTAATGTGACAGACACGGATTTCTCAAACACATCTACGAAGGCAAATTAGCCCTTCTGAGAATGAAGAAA
ACCTATCCTAAAGATGGTCAGCATCAGGAAAAGGCCGGAACACAAATATACCATGAGCAACGTGGCATCAAATCCCAG
GCATTGGGTAGGAGGTCAACAAGCGTCACCAGAGAGTCAAGCAAAAATAAGAGAGATCACATGAAGAACAAGCACG

GAGGTTACCCATAACCAGAGACCAGAGACTGGGCACAGGGCTCAACACAGGTCTGATAAACGCAATAGGCAGGAT
GAACGCAACAAGCACGAGCAACCTATGTCCTCAAGATTATTATCTTCAACTCAGTCAAAGGACAAGCATTATAGGCACA
CTCAGCGTGGATCATCAAAGCCAATGACTCATCATTCAACCTCCTCTAGTTCATCTTCAGCTCAGTCAAGAGAGGAATA
TGGTTCATATCCTCAGAATAGAAGATTAAGACCAAAGGTTTCATCAGTCATCATCACAGTCAAGGAAAGACATTGGTGCA
ATTCTTCATGAGGGATCATTAAAGGAAATTGAATAACAGTCAGTTCTCCAGCAGTTCATCTTCAGCCCAGTCGGTGCGCA
GAAAAGGAATCACTAAGTCTCCACATCACTCCATCAGCACCGAAAAGTGTGAGGGTGGCAACTGTAGGGACAGACAG
CTCGGCAAACCTGCCGCCGGCACTCGATCAGAAACACCTCCTGTCTTCAACTGCCTCCATTAGCCGGTCCAGGTCCC
ATTCATCCTCAGCCCAGTTGCATGCCAAGTTTGGTGAAGTGTGAGCATGCGTCATCAAGCGCATCATCTTCGAGTGA
ATCAAGCTCTGGCCGCTCATCGTCGGAGCAGTCCAAACGTCGACGCAGCAAACACTCTAGACAACAGCAGTCTAGCTC
TTCATCAATGGTTGACTTCCAGTAGTTCATGTTTTGGAACCACAGGACCGTAAATACAAGGCCATCCACAAAGCAT
CACACCAGCACCAGAAAATGTA AAAATGGTAAATGTATCTACGAGCATGCCAAATCACGCTCAACCACCATAACAAAC
CATGAGACAGACCCGAGCACTTGGATCTTCAACTCAAGATCAGCAGAAAAGGAAGGAGTCAATGCAAACATCTTCCA
GTTTCGCTTCAAGCCATCTGAAATTAGCCTGTCACAAAACAGAGGTCGATTCAGCTTTGAGTCATCATCTGAATCCAGT
TCGGGATCCAGAATGAGTTTCTCTAGCTCATCTTCATCCTCATCTTCGTCAAAGCAGTCCTTGTCCCTCGAAGA
CTCTGTGTCACCAATATTCTCGATACTAACCCGAGCCATCACAATTGATAGCAAAGACAAAGGGTACCAGGCAAAGCTC
TATGTGGACAAGTTCATGGAGAAGCGAGCATTACAAATGTATGTGGATGAGCTTACGAAGAAGACAGCTGGAGAGCT
TGCATTGGTGCTGAGATGCCAACGTGCACAGAGCAATGGCCTTATTGAAATGGGGCAAAAATTGCCGAGACTACAAG
ATCGCGCAAAGGCAACGACTGGTCACTTTCAGCATCATCTGCAGTACTGGTCAAAGCACAATGGGACAGGATACTT
CAGTCCCTAAAAGAGACTGCAGGAATCCTGGCTGACCAGCTGGCAGAGATTGCCTTCATGTTGGGATTCTCGGAGCGA
CATCAGAAGAGCCAAGCCCATCAGATTTAGTGATTGCTGCTGCAACATCTCAACAAAACAATTGACATTGTCGTGAAA
ACTCCAAAGCATATATTTAGTCACCAGACTCTTCGCATCCCAGCACCATTACCTTTAATGTGAACTCTCCCTCGGTGCA
GCAAAGAGGTTTGTGGTCTTTGCGGATTTACCTGCCATGATTTCTGCAAAAATCCACAGTTGAATGCACAGTTATACAA
AACCAGTTCACCCCATTTACCAAGGACAGTTTTGAGTACCAGATGCCTGAAGGCTGTGCTCACGTGTTGGTCCAAGAC
TGTACACCTGAACTAAAGTTCATCACACTAATAAGACGCAGTGCAGAATCGCTGTTTGTACAGCTGCATTTGCCTTCGA
GTGAAATAGAAATGCAATCGACAACAACAGGAAAAATCCAAGTGTATCAACGGGACCAGGAAGTCAATCACAAGC
CTTCCATTTACAGGCCAAGTTCCTTGGCCATCGAGAGATATGACAATGGGCTGAAGATAAAAGCACCAGAACTCGGTC
TCGAAAAGCTCTTCTCGATGGCAAAGAGATCAAGGTTGCCGTGGTCCATGGATGGCTGAGAGCACATGCGGATTGT
GTGGGCGAAGCGATTCCCAGAGGAGGATGAGTATCAACAACCAAAATAAACGCAGCACCAGTGACATTCTCAAATTTG
CTCACTCGTGGTTACTGCCAGGGGAAAAGTGCAAAAGATGCTTGTAAACTAATGAAAAGAACTGTGAAACTGGAGAAC
CCCGTTAAGATACCGGTCAGGAATCTAAATGCTACACGATTGACCTGGCTTTACGCTGCCAGACTGAATGTTACCAG
TGAGAACAGCCCCGTTGTCTATGGCTTCCACTGCCTTCCAGCTGATTCTCAAGCGAATCCAAGCGACGAACAGCTGG
TGTCGGCAAACCTTGGTCAAGAGAGTGAAGACGTGACAGGCACAGTTGAAGCCACACCACCTGTTTCATGCCCTTCTC
AATGCAGCTAA

> シロザメ VTG2 α

ATGAAAGGCTTTATCTTCTTGTGGCACTCACCTGTGCGGGGAGTGAAGATTTACAGCAGATATGATCCCAACTTCTCTC
AAACCAAGATGCATATTTACAAGTATGATGGTGTGATTCTGACTGGGCTGCCAGAGAAAGGCTTGAATAGAGCTGGTAT
GAGAATAACCAGCAGAGTGAAGATCTGGGGACTAGGATCAAGCCAGTACCTTCTACAACCTGAAAATCCTCAACTCA
AGAGCTGAATGGAATTTGGCCCAAGGACCCATTTTCTCACTCCGCAAGTTGACAGAAAGATGGACCCACACCTGAC
CAAACCAGTGAATTTGTGTATTTCAAAGGCCGAGTGGGAAATATCTACACCTCAGAAAACCTCCCTGAAGATATTTTA
AACATCCACAGAGGAATCATCAACATTTTCCAAATCACCAACAAGAAATCCCAAAACTTCTATGATTTACAAGAGGCTG
GAATTGAAGGAATCTGCCATACAAGATATATAGTTCAAGAGGACAAGAGAAAGGAACGCCTGGTCATAACAAAATCTA
AAGACTTGACCAATTGCCAGGAGAAGGTTTTGAAACAAACGGGTACAATCTACACGCAACTCTGTCCTTCTGTCAGC
AGAGAGGCAGGAATATCCGTGCATCTACTGCTTCCACCATCGTCCTGAAACCTACAGCACTTGGTGCAATTGTTGAGGA
AGCTAGGGTTGAGAAAGTGCATCAGTTTACACCGTTCCACGAACTTGATGGGACTTTTCGATTGGAGGCAAGACAAA
CCTTATCTTGGAGAAGATCACATCAGCGCAGATGGAACAAATCCCAGACATGAAAAGTCAACGAAGTTTGCAGTACCG
CAGTGAGAGAAATGTTCTCCAGCAGCCATTCAAATTGCTGAAGGACCAAAGTGTGATCACCCAGATTAAGACACCTT
GAATCACATGGCGCAGCACAATGTGCAGGATATCCATATGGATGCTCCAATGAGACTCCTGCAGCTTGTGCAGCTTCTC
CGTTTTGCTCCACACAGAGCCTTCTCTGAAATTTGAACTGGGTTAAAACACAACCTGAACAAAGGCACTGGTTACTT
GAGGCAATCCCGCTGTCGGGACAATAGAAACGATGAAATTCATCAAGAGCAGAATTCAAGAAAGTGAAAAATCCC
CTCGGAAATATTTACAGGCTTTAATTCTTACATTGCACCAAGTCAAAACCGACCGGATGTTCTTGGTGGGCAAGAA
ATCATAGACCTAGACCAAGTTAAACGTTGTCAGCTGACTCGCAAACCTACAATTCTTGCATATGGTTCCATGGTCTTCAG
ACACTGCGCAGAGAAGCCAACCTGTCGGGACGACATATTGAAACCCATCCACGCTTACTGATTGACGCCAGCAGTCG
GCCAATGACGAGGACATCGTCTGGGTCTCAAAGCGATCGGCAATGCGGGACAGCCAGCCAGCATCAAGAATGTCGT
AAAGCTATTGCCTGGATTGCGCATAGCCGCTCCTAATTTCCACTGAAAGTCCGGGTTGATGCTATCATGGCGCTATGGA
ACATTGCCAAGAAAGACCCAAAGACTGTACAACGTCTCGCTGTACAGACGTTCCCTAACCGAAAGAACCATCCCGAA
GAGCGAATGATGGCCTGTGCGGTTCTGTTGCTACCAAGCCACCTCTAACTTTAATATCTATGGTAGCGAACTACTGCT
CACCGAGACCAGTCTGCAGGTGGCCAGTTTCACCTATTCGCATATTAGAGCTCTGTCTCGAAGTTCACTCCCATCTATCA
ATTCGATGGCTGCTGCCTGCAATCTGCACTGCACATCTTAAGTCCCAAACCTGAGCAACTTGGCCATCGTTTCAGCAA
AGTTTACCGTGTGGACACATTTATCTACCGGATGATGGCAGGAGCATCTGCTAAAGCCCTTTTCTTAAAGACTTCCAGCT
GCATCATTTCCACAGCAATGCTGGCCAAAGTCAGAGGTCATGCTCTGGGAGGCTCCTCAGACCTGATAGAGTTTGGCTT
ACGGGCAGAAGGTCTCCAGGAGGTCATGATGAAGGATCGTGCAGGAGACCTTAGAAAAACTGACAGTAGATCTATTCCG
GCGCATCTTAAGCAAGTTTATAAACTGGAAGGAAGTGCCAGAAGAGAGACCTTTGGCTTCTGCCTACCTCAAACCTGTT
TGGACAAGAATTGGCGTTCGCTCAACTGAGAAAGGAAGACCTTGATATAATTAACAGAAAATTTCTAGCCCAGTCGA
CAGTTACGTGAACAACTTAAAGATGGAATCAGTTTCACTCCTTCCAAGGCACTGATGGCAGTTGAGATGCGTCATGTT
GTACCTAGTGTGTTGGTCTGCCAATGGAACCTGGGCATCACTTCAACAGCTGTAGCACTCTCCAATATAAAAGTTGATG
CCCGCTCTGACCTCCCATTTCTAAACTTCTCAGTTTCTCACTTCCAGGATTCAGCTGAATGCTCGCCTCAACCCAAGT
GTGTTACATACATATCAGGGTATTCATCGGAATCAGTATGCCTCACTTCCAGTCAGGTGTGGAACCTCCGAGTGAATGTCCG
TTTACTTATCCCGTGAGCATAACTGCAAAGATTAACCTTAAAGAGGGGAACTTCAGGATTGACACTTCCCCAGCCGAT
AAGGAGAGCAGGATTCTATCCATGACTTCGAGGTGTATGCAGTTTCAAGAAATGTTGAAGATTTGTTTGGGAAAGA
ATAACCCGATTTTACCTTGCAGTCCAGAGAGACGATTTCAACACAACGTTTTAGATCTTACAGAGGGTCACTCCCTG

GCACAAGCGCTAGAATTGCCTCACATCTGTCTCCAGAAACACTGTCTGACCAAGTGCCATGTTCTGAAGATGAGCAGA
AGCCGCATGTTCCCAATCGCTCATCCTATCGCTCATGTGCCACAGTAACGGAATTCGGCTTCAAAGCTTGTGTGGACGC
CAGAATGGAAAACGCTCTTTCCATCAAACATAGCCATTGTACCGACTGATTGGCGAACACACTTTTAACTGTGCGATT
GCACCAGTGAGTTCAGACCCAGAAATTGAAAAGATTGTGCTGGAAATACAAGCAGGATCCAAAGCATCTTCGAAACTG
ATGCGACTTTCCGACAAAACAGTTAGGACCAGACAGAATTCGCAGCAGTGCCGAACGCCTGAGGCTGATGACAAGAGG
TTCAAAGCAGAGAATGTACAACACCCTTCGTCCAGTTCAGCTCCAGCTCCCGCAGCTCGTCGCGACAGTCAGGAAG
ATTCAGCACTCGAAGCAGACCCCATCAAGTAGCTCATCGGAATATACTCGGGGCAGAGCTTCTGCAAGAGCCTTCCCC
AGTGGAACAAGAGTCAGCAAGAGGAAAGGAAGCATGAGTAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGTGGCAGCAAGAGA
AGCTTCAGGCACTCCCAAAAATACAGAAGCAGACACATCAGTGGACCTTTGCACAGTGGCAGGGTATTGAGTAGTGGG
TTTCAGACAGTAAGCCGGCAGCTCTTGGATCTTGCCTCAGGCCATTGCAAGAAAGCCGGTACACAGTCCGAAGGACA
TCAGCAGGAATTATCCGTGCTTCAACACAGCGCTCTGGATCAAGCCGAATTACCAAGATAGGACGTGATTCTGGCTCAA
GGGCAAGTCATGCCAGCCATGGTTCATCCATCCTTCGATCATCTGAGCAGCGCTATTTGATCGGCAGAGCGGGTGCACC
TTCTTGGTTGTCTCCTTCGATCTCGAAGGACCGACGGCACACAGCGAGGCTACCAGCTGACTGGATACGGGAGGAT
GGATACTCGGCTGCCTAGTGTACACTTGCCTGTGGTGGAACTGGATGAGAGGAGCAATTGGAGAATCTGTGCCGACGC
AGCAATGCCTAGTTGGCACAAGTATTGACACTGGCGAGATGGGGTGAAAACCTGTGAGAGGTACAGAGTCTCCGTAA
GGTATCCAATGGACAGCTTGCAACTCACCCAGCAATTAAGGTCAAAATGCAATGGTCCAGGATAAACGAGATCCTGAA
ATATAATGCCAAAATGATTGGGGACTATATCCAGGATTGGCTTATGCGTTAGGATTCTCTCAAACCTACAGACGTAATCC
TTCACGGCAGATTACAGTACTGGTAGCTCTAACATCTCCAAGCACAATTGATAAATCATCAAACCTGCCAAGATGACA
GCCTATTATCAGGGTTGGCAGATCCCCACATCATTGCCATGCACTCAATAAGTGTGCGGGTGCAGCAGAAAGGATTCA
GCAGCATAGCGAAATTCAGACCTGTTTCTGACAATCAACCAACGTCAGTGCAGTGTAGAAAATGAGCTGGTTCGGT
CCTTTGATGAGGACGAATTGAAGCATTCAATTTACCAATAGGTGCCACTATGTCTGGCCCAAGACTGTTTCAGCATCTCCA
AGATTTACTGATGATGAGACGTGCTGAAATTGATCCGAGTCAGAAGGAAATAAACTGGTGTGGCTTCGAATAATG
CGATTATTGAAGCAATTCCTACACAAAAGTGAATAAAGTTTTTAGTTAATGGTGCAGAGAGAGACTTTAACCAACAGAT
TCCAGAGGTACCTGCAGTTCCTGTTTCAAGGAAGGTGCCGGAATTATTTTGAAGCATCATCAATCAATATTGACCGA
TTGTAATTCGATGAAAAGAGAGTGGAGATTGTAATCAATCAGATGATGAGTAAGACATGTGGTATTGTGGACAAAATA
ATGGTGAGCACAATAATGATGAAGCCCAATCAAGAGGAAGCCAGAGATGTTGAAGATCTTTTGAATCGTGGACATCTC
CAGGGCAATCCTGTACAGATGACTGCAAAGTTGGACGAGAATTTGTGCAATTTGGAAAATTAGTCGAATTTGAAGGAC
TGGAATCCAAATGTTTCTCGGTTGAACAGTTCAACGGTGCTGGAAGGATGTTACCCATTGAAACACGCTCTCAGAT
GGTCAACTCCATTGTGTGTCATCCGATTTCACTGTGAGGGACAATACAATGTTTCAGTAGGAAGTCTCCAGACGTGCGA
CTCTCAGTAGATTCATAGCGACTGCATGTGCAAGTGTGCATAA

> シロザメ VTG2β

ATGAGGGCTATCATTTTCATGTTGACTGTGTCCCTCGTGGTACTCTTCTGGCAGTCAAAGTTAAAGTATGAACCCAG
TTTACCGAAGGCATGATGGATGTTTACGAGTATGAAGGTATTATTCTAACTGGGCTGCCAGAAAGAGGTTTAAACAGA
GCTGGTGTGAGAATTAAGTGTGAGTGAATGTTATCTCTGGGGCAAGACACCTACCTCCTTAAGATCGCACACCCTC
AGATTCAGGAGTACAACGGCATTGGCCAATTGATTCTTCACCTCAGCACGGAACTTTCGAGAAACTGGCTCCAG

AGCTGATGAAACCGGTGAAGTTTGAGTACAGCAAAGGCCGTGTGGGAAAGATCCACGCCCTGCAGACTGCAGGAA
GATGTCCTGAACATCCACAGAGGAATCCTCAACATTTTCCAAATCACCATGAAGAAGTCACAAAATTTCTATGGGTGC
AGGAGGCTGGAATTGAAGGTGTTTGCCTCACAAATTACATCGTTCAGGAAAACAAGAAAGCTCAACGAATTACTATCA
CCAAATCAAAGACTTGAACAATTGTCAGGAGAAGGTTATGATGTACACTGGTTCCGTGTATGCAGATCTATGCCCTGT
CTGCCAGCAGAGAAGTAGGAATATCCGTGCATCTGCTACTTCCACCCATGTCCTGAAACCTACAGCATCTGGTGAACC
CTTCAGGAAGCCAGGGTTCGAGAAGTGCACCAGTTTACACCGTTCATGAACGTGAGGGAGTCGCTGTATTGGAAGCA
AGGCAACATCTCAGGCTGGTACTATCAAGGCGGCAGTAATACATGAGCTGCAACTTAAGTTTGTGAAACGAGGAACA
TTGAAATATCGCTTTGATGAAAATATACTTCACAAACCAATAAAATTAATGAAACCCAGAAATTTGGAAAACTGATCCT
AGAAACCTTGAAAACTTGAATTGCACAATCAGGAGAAGGTGCATTCTGACATGCCCGCTAAATTTCTACAGCTTGTA
CAACTCCTTCGTTCCACAACAGAGGAGACCATTGCTTCCGTGTGGAGAAAATCCTACAGCAACCAGTTCGGCGTGG
ATTCTGTTTGCCTTCTGCTGTGCGAACAACCAGTGCCTGAGATTCTCAAATCAAACCTCAGAATTTGGACGTCA
CTATGGCTGATGCAGCTCAGGCTCTGGGTGTTGCAATGCATCAAATCACAGCCAACCTTCAAAGCCTAGCCATGGTCA
AGAACTATTTGAAATGCCTCATGTGCAGCAGTTTGCATTCTTCGCCGATTGTTTACCTTGGATATGGCTCGATGGTTT
TCAGATATTGTCAAAGCAAGCCATATGCCCTGAAACTCTCTGAAGCCGCTCCACGACTTGCTTTCTGCAGCTACTGC
CCAGGCCAACGAGGAAGACATTGTTCTGGGCCCTCAAAGCGATCGGCAATGCAGGGCAGCCAGCCAGCGTCAAGAATA
TCATGAAACTATTACCTGGATTCCGCACCGCAGTGCCTAGTATCCACTGAAACTCCAGGTCGATGCTCTCATGGCTCT
GAGGAATATTGCAAAGAAAGACCCAGGAAAGGTACAAGCCATCACTATTGAGCTATTGATGAATCGAGGAAATCACCC
TGAGCTCCGGATGTCTGCCTGTGCAATTTTCTGCGCACCAAGCCATCTTTGAACTACTGTTAGTCTCTCAAATTTCC
TGTTAAAGGAGCCAGTTTGCAGGTGGCAAGTTTGTCTATTGCAATTCAGATCTCTCGCAAGGAGTTCACTCCCTTC
TCTCAGTTCCCTCGCAGCTGGCTGCAGTATGGCTGCAAACTCCTAAGTCCAGATTTGACCGACTTGGCTTCCGATTC
AGCCAAGTATTTACCCTGACCTATTCTGCTACAAGCTGATGTCAGGAGTATCTGCTAAAGCCCTCGTAATGAACAATGC
TGGGAGCCTCATCCCAACATTAGCAGCGGCAGAGTCCAAGGTCACGCTTTGGGATCTTCCGCCAATCTTGCAGAGGT
TGGATTCCGAATGGAAGGTCTCCAGGAGGTCATAACGAAAAGCCGTGCATCAGTCAGAGCGGCTCCTGATATGAAACA
AATTCACGGATTTTAAATGGGTTTCCAGACTGGAAATCCTTGCCAGAGAAAAGTGCCACTAGCTTACGATACATGAAA
CTATTTGACCAGGAGATAGCTTTCTGTGGAGTTCCGAAAGGATGATATTACAAAAGCCATTCAGTCAGTCATGGACGCAC
AAGGAAAACACAGTGTATTGAGAAACCTCGTAAACCGGCTCCAGAAACCGGTTGAACTGCATCCTGCAGCAGCCTTAC
TGACAGCTGAGCTCCGACGCTTTGTACCCACATGTGTCGGTCTGCCATGGAACCTGACCTTCTTTCTGCCGCTGTGGC
AAAAGCCAATCTCAACGTTGAAGCAAAGATTCTTCTCCATCTCTTCTTTTCTCAATTGCTCAAGGCCAACATTCAG
ATGAAGGCTCAGATAAACCAAGTGTGGCTTTATACAGCAAAGCCTTCATGGGAATAACGGCCAGCATCATTCAATCCG
GTTTGAATTCGAGGTAAAAATCCATTGGCTTTCCCTGTGGACATATCTGCAAATATAAATGTTCAAGAAAGGAATCTG
AAGATTGAGAGCGCAGCACTTCAAGAGGAAAACCGAATCATATCGTTCACGTCAGAGACATTCGCTGTTTCAAGAAAT
ATAGAGAATCTATCTGCAGCAAAATTAACCTCAATTGTACCTGAGGCTAAAGAACCAAGCATTACAAAGCAAAATTC
AGTCATCTGGACGTAGTCAATCAAATCCGGAGCTTTGTTTCAAGGAGTAATAACAGATGAAGCTGAATGTTATGATGAAGA
ACAGCAACTTGCACCGAGTCCCTCTGTGATGAATGTTTGTATGGGGATGACGACATTTGGCTTTGACCTGTGCTTGTAT
GCAAAGACGGCCAGTGTCTTTACATTGCCACGGGCCACTGCACAGATTGATGGGACTGCACACTGCCAAAGTTTCA
ATCAGGCCAGTCCAGTCAGAGACAAAATTGAAAGGTTATTGTTGCAAGTACAAACAGCCCCAAAGCGGATTCCAA

AATGATCCAACCACTGGGGAAAGAGGAACTATTACCTGAAAGAATTCAGAGACGTACAGTCCTGTTCGAGGAGTTTCG
CTCACAGACTAGAATGAAAAACCAGACTAGGACCAGCAGCTCCTCATCCAGTTCACCTTTCCAAAAGCTCCTCAAGAAG
CAGGGCTACCTCTCGAAGATCTTCACTGTGAGTGACCGAGTACTCAAAGGACACCACATCGCTGACCAGAAGCAAG
ATCAACCATTTCCGGCTATCCAGAAATCGAAGCAACAGTGCAAGTCTGATTCCAGTTCAGCTCCAGCAGATACATGTT
CTCCGACAACACATGGGGAATAAACCAACAGCTCATGGATATTGAGTTCAAATCAGTCAGAAGCAGTGAGCAGACCAG
AAGACGCCTATTGTCCAGTAACAAGCCAAGCTTCAGAATTAGACACAGACAGAGTAGCTCGAGAAGCAGACAATCTTC
CGAGCAGCGTGATCTTATCAGAGACATTGGTGCTCCGTCACTCATCATCCTTGCTCGTGCTAGGAGGACTGATGGAAAA
CAGCAAGGATATCAGCTCACTGGATCTGTGCAAAGCTCAGGTGGCAGACCTAAAATGCACCTGCGTATTGTGATCTGA
AGGAAGACAGCACGTGGAAAATGTGCGTGGATGCTGCCATCCCGAAAGCACACAAAGCAATGATGATGTGCAGATGG
GGTGGAAAATGTCAGACTTACAAGATGCTTATAAAGCATCGATGGGATATCTTGCAAATCATCCAGCCTTGAAAATTA
AGACTCAGTGGTCGGAAATCCCTCATCTGATGATAGCTGGCGGAAGGATGGTCGAGTCTGCAGCTGCTTACTTATTAGG
ATTTTCCAATAAATTTGAAGTTAATCCTTCTCACCAGATCACACAAGTATAGCCCTCACATCACCGCGGACCATTGATA
CAATTGTAAACTACCCAGGTTTACAATGTATTACCAAGGCTTCGAGCTCCCTATGCCAGTGCACATCCAAAACAATGGCC
CCAATCGTACGAACCGGAGGATTCAAAGGCATCACGGAAATCACTCGACTGCTTCTGACGACAAACCAACGGGAATGT
ATTGCTGAGAAAGAGCGAGTTGTTACATTGATAGTAATGAACTAACATATAAAATACTTAATGATTGCCACTACATTCT
GACCAAAGACTGTTACCTGCTCCAAAGTTTGTCTGTTGATGCGCCGTGCCAAGAGTCAGCAGGGAAAGAAAGCAA
TCAAGCTGCTGATATCAGTGCCCCGTGTCGTAATTGAAGCATATCCACACCAGATGGAGTAAATCTCTTGGTGAATGAT
GTTGAAACCAAGTAAGTAATCAAGGAAAGATTATTCAAATGTACAGTTCAGTCCACACACCATCCAAGTTACAACCA
GCGGCCAGCAGAGGACTTAAAGACCTTGTAACCATCAGCAGAATGCGACTGGAATTTTATTAGAAGCACCCCTCAATC
AATATTGACCAACTGTTCTTTGATGGAGACAGAGTGCAGATTGACTCAATCAGATGATGAGTAAGACATGTGGTATTTG
TGGACTAAATAATGGTGAGCAAAAAATGATGAAGCCCAATCAAGAGGAAGCCAGAGATGTTGAAGATCTTTTGAATC
GTGGACATCTCCAGGGCAATCCTGTACAGATGACTGCAAAGTTGGACGAGAATTTGTGCAATTTGAAAAATTAGTCGA
ATTTGAAGGACTGGAATCCAAATGTTTCTCGTTGAACCAGTTCAACGGTGCCTGGAAGGATGTTACCCATTGAAAC
ACGCTCTCAGATGGTCAACTTCCATTGTGTGTCATCCGATTTCACTGTGAGGGACAATAAATGTTTCAGTAGGAAGTCT
CCAGACGTGCGACTCTCAGTAGATTCCCATAGCGACTGCATGTGCAAGTGTGCATAA

>ラブカ VLDLRc1

ATGATTCCTTTTCGTGTGGTTTTACTGCTGCTAGCAGTGTGTTTCATATCAGTGCAGACATATAAATGGCTCAAAAATATCT
TGTGAGGCATCACAAATTCAGTGCAGAAATGGACGCTGCATCCCCTCAGTATGGAAATGTGATGGAGATGATGATTGTG
CTGATGAAAGTATGAAAGTACCTGTGCTAAGAAGACCTGTGGTGGTTCTGACTTTGTGTGCCAAAATGGACAATGTT
TGCCTAGTAGGTGGCAGTGTGATGGTGTGCTGACTGTGAAGATGGATCTGATGAAAGTCCAGAAGTCTGTCACATGA
GAACCTGTCGTGCCAACGAAGTCAGCTGTAGCCCTGGATCTACGCAATGTATTCCATGCCCCTGGAGATGTGATGGAGA
AAGGGATTGTGATGATGGTGGTGACGAGGAGAATTGTGGTGCCTTACTTGCAAGTACTGGAATTTACTTGCTCTAGT
GGCAGATGCATTTCCAAAATTTTGTCTGCAATGGTGAAGATGACTGTGGTGTGATGGAAGTATGAAAAAGGCTGTACT
CCACCTACCTGTGGCCACATGAATTCAGTGAATAATTCAGAATGTATCCACTGCAGTGGCTATGCGACTATGATAT
CGACTGCACTGACCAGTCTGATGAATCTCCAGAACACTGTGGCCGACCCTTCTCCCTCATAAAATGCTCTGCTGGC

GAGATCCAGTGTGATTCAGGTGAATGCATCCACCGCAGATGGTACTGTGATGGAGATGCTGACTGCAAAGATGGAAGT
GATGAAGTAAATTGCCCTCCTCGGACTTGTAGACCAGATAACGTCAGATGTGGTGATGGCAGCTGCATCCATGGAAGCA
GGCAATGTAATGGGTTTAGAGACTGTCCTGATGGCACTGATGAGCTTAACTGTAGCAATGTTTCAGAGTGTACAGGGCC
AACTAATTCAAGTGCATAGTGGAGAATGCATAGATGACTCAAGTGTGTAATCAGCAGAAGGATTGCAGGGACTG
GAGTGATGAGCCTCTCAAAGAATGTGATTTGAATGAATGTTTAGTGAACAATGGAGGTTGCTCTCATATCTGCAGAGAT
CTTGTCATTGGTTATGAATGTGATTGCCAGCTGGCTTCAAGTTGGTTGACAGAAAAACATGTGGAGATGTTGATGAAT
GCCAAAATCCTGGGATATGTAGTCAAATTTGTATCAACCTAAAAGGAGGCTATAAATGTGAATGTTACAAAGGATATCAA
ATGGATCCAATAATGGAGTTTGTAAAGGCAGTAGGTAAAGAGCCCTATTTAATGTTCACTAATCGCCGTGACATCAGGC
AAATAGGACTAGAGCACAAAGAGTATACTCAAGTAGTTGAGCAGCTAAGAAATGCTGTGGCACTGGATGCTGATATTG
CAACCCAAAGAATCTTCTGGGCTGACCTGGGACAGCGGCAATTTTCAGTACATTCGTGGATCAATTTTCAGCTGGCCA
TTCCAGAATTGTTAATGATGTGCAAATCCCTGTGGGAATTGCTGTGGACTGGATTTACAAGAACATCTACTGGACTGATC
TGGGTTTTAAAACCTATCTGTAGTACATTTGATGGAACCAAAAAGTTGACCCTCTTTGACACTGGTCTAAGAGAACC
AGCTTCTATAGCTGTTGATCCACTAACTGGGTTTGTACTGGTCAGATTGGGGTGAACCAGCAAAGATAGAAAAAGCA
GGAATGAATGGTGTGATCGCCAACTCCTGGTTACCAGAGATATCAATGGCCAAATGGAATTGCACTTGATCTTGTGA
AAAGCCGCCTCTATTGGGTTGATTCAAAGATGCACACATTGTCCAGTGTGAACCTAAGTGGACAAGATAGAAGAAGGG
TGCTTTTGTACCAGACTTCCTTGCTCATCTTTGCTGTTACTGTATTTGAAGACCATGTATTCTGGACTGATGGAGTG
AATGAAGCTATCTATGGAGCCAACAAGTTCACAGGAGCAGATGTGGTCTTTTAGCCTCCAACCTAACGAACCTCATG
ATATCATAGTTTATCACGAACTAGTACAGCCATCAGGCAAAAACCTGGTGCAATGAGAAGCTGAAGAATGGAGACTGTG
AATACATGTGTCTGCCTGCTCCTCAAATTAACAGCCATTCACCAAAAATATACCTGCCTATGTCCATCTGGAATAGAGCTA
GAGCAGGATGGTCAACTGTGTCAAATGGGAACTGGACATGCTCACATTCGCCATCTACATCTCGAGCACTTTCTGCTC
CCCATGTAACCTATGTCAACAGTCTTACCTGGCTCTAGAGATGTAATGGCAGTGTCCACTTCAAGTGAGCCAGTTTGG
GAAAGGATCAGCAGCTGTTTGGATTATCCTTCTTCTATTTGCTTTTGGCAATAGTCTGTCTGGCTGGTTACATTGCACGAC
GCAACTGGCAAAAACAAGAACACAAAAAGTATGAATTTGATAATCCAGTCTACTTGAAAACCTACTGAGGATGACTTGA
ACATTGATCTCAACAGACAAAGCCAATCAGTTGGTCATACCTACCCTGCAATCTCAGTTGTCAACACAGAAGATGATTC
AGCTTGA

>シロザメ VLDLRc1

ATGATTCCTTTCCGTGCGGTTTTGCCGCTGCTAATTGCAGTGTGCTCCTATCAGTGCAGCTATGTAATGGTTCAAAAAC
ATCTTGTGAGTCATCACAGTTTCAGTGTAGAAATGGACGCTGTATCCCTCTGTATGGAAATGTGATGGAGATGATGATT
GCTCTGATGGAAGTGATGAAAGTACCTGTGCTAAGAAGACTTGTGGTGGTTCTGACTTTGTGTGCCATGATGGACATTG
TGTGCCTAGTAGGTGGCAGTGTGATGGTGTGCTGATTGTGAAGATGGATCAGATGAAAGCCCAGAAGTCTGTACAT
GAGAACTTGTGCGGTCAATGAAGTCAACTGTAGCCCTAGATCTACTCAATGTATTCCCTATACCCTGGAGATGTGATGGTG
AAACAGATTGTGATGATGGTGGAGATGAGGCAAATTGTGATGCTCTCACTTGCAGTGCCTAGAATTTACATGCACCAG
TGGCAGATGATTTCAAAGACATTTGTCTGCAATGGTGAAGATGATTGTGGTGATGGAAGTGATGAAAAAGACTGTGC
ACCACCAACCTGTGGCCACATGAATTTCAAGTGAATAGTTTCAGAATGTATCCCTCTGCAATGGGTTGTGTGACAGTGT
ATTGACTGCACTGATCACTCTGATGAATCTCCAGAACATTGTGGACGCAACCTTCTCCCTCATAAAATGCTCTGCTGC

TGAGATCAGATGTGATTCAGGTGAATGCATCCACCGCAGATGGTTCTGTGATGGTGAACCTGACTGCAAAGATGAAAG
TGATGAAGCAAATTGCCTCCTCAAACCTGCAGACCAGATCATTTCGATGTAGTGATGGTGGCTGCATCCATGGAAGC
AGACAATGTAATGGATTCAGAGATTGTACTGATGGCACTGATGAGCTTAACTGCAGAAACATTACAGAGTGTACTGGTC
CAACAAACTTCAAATGTCATAGTGGAGAATGTATTGACATGACTCAAGTGTGTAATCAGCAGCAGGATTGCACAGACTG
GAGTGATGAACCCCTTAAAGAATGTAACCTGAATGAATGCTTGGAGAACAATGGAGAATGCTCCCACATCTGCAGAGA
TCTTGTCTTGGTTATGAATGTGACTGCCCTGCTGGTTTCCAGCTGATTGACAGGAAAACATGTGGAGATGTTGACGAA
TGTCAAAATCCTGGGGTTTGCAGTCAAAAATGTATCAACTTGAAAGGAGGCTATAAATGTGAATGCTATGATGGATATC
AAATGGATCCACAAATGGAGTTTGAAGGCAATAGGTAAAGAACCCTATTTAATGTTCACTAATCGTCGTGATATCCGG
AAAATAGGACTGGAGCACAAGGAGTATACGGAAGTAGTTGAGCAGCTAAGGAATACTGTAGCCCTGGATGCAGATATT
GCAGCACAAGAATTTTCTGGGCTGACTTGGGACAACGGGCAATTTTCAGCACTTCTGTAGATCCACGGAGTTCAGC
AACCCTCCAGGATTGTTGGTGACCTACGAATCCCTGTGGGTATTGCTGTTGACTGGATTTACAAGAACATTTACTGGA
CTGATCTGGGGTTTAAAACCTCTATCTGTGGCTACCTTTGATGGAACCAAAAAGAAGATCCTCTTTGACACTGATCTAAG
GGAACCAGCTTCTGTAGCTGTTGATCCACTAACTGGTTTTGTTACTGGTCAGACTGGGGTGAACCAGCAAAGATAGA
AAAAGCAGGAATGAATGGTGTGACCGACAGCTCCTTGTACCAGAAATATCAATGGCCCAATGGCATTACACTTGAT
CTTGTGAAAAGCCGCCTCTATTGGGTTGACTCAAAAATGCACACATTATCCAGTGTGAACCTAAGTGGACAAGATAGA
AGAAGGGTGCTTTTGTACATGAGTTTCTTGCTCATCTTTTGTCTGTTACAGTATTTGAAGACCGTGTATTCTGGACTGA
TGGAGAAAATGAAGCTATTTATGGAGCCAACAAATTCACAGGACTAGATGTAGTCCTTCTTGCTTCAAACCTTAATGAA
CCTCAAGATATCATAGTTTACCATGAACTTGACAGCCTTCAGGCAAAAACCTGGTGCAATGAAAGAGTGAAGAATGGA
GGCTGTGAACACATGTGTCTACCTGCTCCTCAAATTAACAGCCATTCACCAAAGTACACCTGTGTATGCCTATCTGGAAT
GGAGCTAGCACAAGATGGCCAACAATGTATAATGGGAACTGCGAACACTAGGCATACACCCATTCTCTCCCCACAGCT
CATCTCATAATGTCCACTATCCGGCCTAGAGATGTAATACAAGTGTCCACTTCAAGTGAGCCAGTTTGGGAAAGGAT
CAACAGCTGTCTGGATCATCCTTCCTGTTTTGCTGCTGGTGATAGCCTGTGTGGCTGGTTATTTTCATGGCGCAACTGG
CAAAAACAAGAACAAAAAGCATGAACTTTGATAATCCTGTCTACTTGAAAACCTACAGAGGATGACTTGAATATTGATC
TCAACAGACAAAGTCAAGCAGTTGGTCATACCTACCCTGCAATCTCGATTGTCAACACAGAAGATGACTCAGCTTGA

C2. 本研究で推定されたアミノ酸配列

>ムカシトカゲ VTG1

MKGLILALALTLVGEPDFSTNKVYTYNYESVILTLGLQERGLSKAGIRIKSKVEISGIGSKLYLIRIHSLEASEYNGVWPREFV
RSSKLTQSLTAQLNYPVKFEYSNSHVGNLMAPSALSEEALNIIRGILNMLELTMKKTQONLYNLQEAGIGGVCNTTYVIEENR
KANQISVTKSKDLNSCDVKAALVTGAAYVTSCACQKRKNFRATATYNYKIKSTQEEALIVQADVLEHVHQTPTNELNG
GHLLVEARQKLVLNDVAKRSPQVPSMEFQKRGSLRYHFGNELLQLPIQLLKARNLESQIVENLOYLVEHTREQVPSDAPLK
FLRLIQSFRRTNAETFDITFKQYSSRPAYRRFILDAIPAVATHDAMRFLRQKIERKELTDLEAIQALLMGLHFCTPSRDVIDE
MILRKINPHTDTYLHRIAYLGYSSLVQRHCSISDTCPSALQPLREYLTEVLGKSNEEDIVLAIKALGNIGHTAIKPLMKVMP
GYTSVANYLSVRVQGIIVMALRNLGKKNPQQVQEITLIFLNHKLHPTVRIIAAMVLETKPALPILMTLANAMLKEPGQV
ASFVYSHLRDLGRSTAPDLQVVASACRMAARILSPKLDRPGYRFSRVFRNMFRESLMAGMSAKFFILNEASSIVPTFVMSK
IRAHFLGNIADVIEVGLGAQRLQEMLARSHVHDSDSDFMSEILKQLSDFKSMPADKPIVSGYMKMFGQEVIFGGLGKN
SMQSLQALYGPEEKIPLIKQLIKNLQTGLGTQWTKALMSAEVRRIVPTCTGFPMETSLYHASVTNIAGNVQAHITPAPSSSF
RLADIISANVKLRSRMTFSMVKDMIFVMGINTRLVQASLETHAKVTVNLVNVAAATINIKEKNLLEIPPNCQETEIFTLRSK
TYAVTRNIEEAPAAKMTPVLLPEAVPDMMKLSFSDLSSSGESDKIKERLSAEISPGNSYSAGQSSHHTAQVAHVYCFNGST
FGCKPCTEWKGISAEFIKNVPTYYLIGEHALKLTFKPVHTEASIEKIQISIQEGAQAAAKMVRLVTFEDPKTELAASKQAVKK
VKKILADPDEQRKSYTKQAPSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSEAKGRSHGKKGHTLSPADRINSETKRGLHDPKHPKPPKHQSSSSSSSS
SSNSNSDSSSTSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSEPAKRGHHEKHKHAKGASKSDSKTQKVHKSFPNSQSSSESDWVTIYHTSFLNI
TNFLGDLLPGLTIVARAVRSDNKNQGYQATAYLNYKGNKVNMQVLMVQLADTNWKACADAALLSFFIKARLRWGKECR
QYKIEASATTGQLAQNPVQVKMEWTKLPSLIRKTTMQYVPGVALLFGFSEAQQHNPSNALVLRVATSLHTIDTIKAPGV
TFYYQGFSTPVALPFGPSSPYQSREITAWNFLSEMSFLIARQDECKCAICKVNEENFKTFDQGWYKTSFNKNCKLLVAQDCN
TRPKFMIVTRKVNPRLPREVYINTASDNVKIYKNETTIVVEARTQGLTNLTYDGTTLQVTVASWMRGKTCGICGNNDGEKR
NDLLLPSRRQAHCSTQFVHSWVLEKDCSEGCKLQRRFVKLRRQSKVSGRETTCYSTEPILQCMDGFTATERTSIKLGHFCH
PTDSVMSLSQWEKSNDRKTASEDVVEDVDAEIACTCPGRCT

>ムカシトカゲ VTG2

MRGIIALVLTLVGKFCVPEPAFNSKTYVYNYEGLLSGMQEKGLARSGRLRCLKLEISGMSQNAHLLKIRSPQLEENYNGI
WPRDPFTRNSKLTQVTSTCLTQFFRFDYNSGRVGNVYAPENTPLICVNVIRGILNMLQMTIKKSQNVYDLQEVGIGGVCHTR
YVIQEDRKNSRVTHIKTKDLNCLDKVEKNIGMTLSLHAFLCFQKGMVVRTASFTYKLYADAGAVITQAESQVYQVSP
FNEPNGVAVMEARQELSLLDVKSEHVTPESQLQNQGSRLRFHPAIMPQMPVQLIKTKNPEQRIETLQHLVQNNQQDIHA
DAPYKFLELVQLCRVASADNLEAAWKQFADKPRYRRWLLSAPVSGTIEAMKFVKLRFHNGDLNAFEEILVAVATFHLARIN
EHIPELVSSSRIRSPFLQQLALLAYGSFVDKVCSSSSCPNEALQVLHDFATEAANKGHEENMVLALKAMGNAGQTASIK
RIAKFLSQSSDYSVHVQASAILALRKIGRIDPKKVQEILLQIYVSRSLPPKIRMMACVVIFETRPALPLITMANVALKETNLQ
VASFVYSHMKALAKTTFFHLYNLSAACNIAIKLLSPKLDRLSYRYSKVIHMGVYYSVGEYRSGAIGRIFLMNSPKTMFPSAII

SSLGINYAGAYAQLAEVGLRAEGLTEIIRKQNPFAEYSTYKKIKEIGKQLMGFKEVPSETTMLSTYFRFFGQELGYFQLNKG
FIQQLVKVAFEPADRHSAMKKIVNYFQNGIAGQLTQPLGIVEVRHIVPCVLGLPLETSLYATFLAHVSANVDMKISPSLDDNF
RPSQLEANVQLHANIHPRVGTIGVNTQNFQSTVEIQGKARVRMPMKFDVKLDMKDKSFKFETPLRQEIELLMIRTKVYAI
SRNVRELDSPKRTSLLPETAASDILKTQFKSEERTFRDSICSKMPQFSFQICFSNSVFNARFLSATLLYRLIGVHEMRVMLKPV
RTASPIDKIQLEIQAGSRAASKIIQLVRPEEDDDDDDDSSPDDEIQAKLKKILGIEKMFKVPVLFDDLMLQVGNRTQHKKQS
VKKPQTTQLRKDTTARDSSSSSSSSSSSSGAGKNNRGKSRDSSSSSSSSDRSSSSSSSSSSDSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
SSSSSSSSSSSSAPGRPETRHRSPSHAKDSSSSSSSSSSDSSSDSRGSSSSSSNSEYAKAKVTLPCFLGDSRPPLLAIIFRSLRS
DKKMAGFQLVLYTDVFSPPRIQVFTNLTDSSKWKLCVDASFSSHKAAYLKWGRDCQDYKISAEAVSQFGDHPAM
QLKLDWPKVPSAVRSIARLYTLVPGAAYFFGFTEKMRSNPSRQTRFIALTSARTYDVVIKLPDVSTLYESAFLPLSLPVGPR
IPASELQSPAWNFFSEAPSAVLENLKARCSVSQDKITTFNEVKFDYSMPANCYHILVQYCSPELFLVMMKNAEESADLKAI
NVKLGKSGAYMLIHNEKKGLSLKAAEYGIDKLYNGHTIKVRVQVALWMAGKTCGICGKNAEETEQEFQTPSGYFAKDA
VSFAQSWVLSEGPCTACKLQRSMVLEKAIQLEGEDSKCYSVEPVLRCVKGCAATKTPVAVGFHCLPTGTTLRLVEGQM
KLDQKSEDMEETVDANTACSCEELQC

>ムカシトカゲ VTG3

MREITLALIFTLVGKFFSSNTNRLKKGKEPGFSNSKTYIYSYEGFILTGLQEKGGLARSGRLTTSKLEISRISQNDHILKVRSPRL
EEYNGIWRDPFTRSSKLTQIVAPCFTQVFKFEYNKGVHGNIAHAPEDTSVMCVNKRVRGILNMLQMTMKAQNVYDLQEV
GDIGGVCHTRYIVQEDRKNNRITVSKAKDFDNFQDRAVRIGMAYIRPCPTCKARNIRGTAAFTYRLKYADAGALISQAESQ
QVYQISPFNEPDGVAVTEARQELNLDIRSSQVRTSEVQLQNHGSLCFHFAEEQLQMPVHLIKTKNPGSQVVETLQRLIQON
QOGAQADDPAGFLELIELSRVMTQESLESVWKQFSDKHPHREWLLGAVSAAGTIDTFMFLKQRLRNEDINDLESALITFAI
HLTKADDRTLDLLTSYRIQNSPTLHKLACLAYGSMVNRHCSLSLSCPIQVQLPHNLATEAASKQREENIVLALKAMGNAG
EPASIKRILKFLPVFSPAAKAFPIRIHVEAVLALRKMARDPAKVREILFQIFMDRSLSPEVRMVACVVFEAKPALPLVTAMT
HSLLMESNLQVASFAYSHIKALSLSWRIPQLYNLSAACSIALKLLSPRLDRLSYRYSKAIQVGDYRAGAIGRAYLMNSPNT
LFPSAFIMKLRGYYANSASDIVEVGLRAEGLTEIIRKQNPFAEYSTYKKIKEIGKLLGWKELPSEKPLVSAFLKVYGGDIVFG
DITKELIQQATKWLEQAASHTLVKKMINAIQQGVAGKWTQPIFAGELRHIIPSCVGIPLFSLYATGLIQAANVKTSPSLS
GDFRPSQLFDVNMQVGAENPHTVATMGINTPHFQSGLEFHAEFHANTPLKFDASISMKDKNMKLETTPLQQUETELLAVRH
KAFVSRNIAEIDSEKKTPLVDPDGTVDILQEHEFSSEKTSQEGTGRRSYAQVFCGILPSLGCQTCLNMKLQGAASIKNTYLH
KVVGKHEINLVLPINKIQLEIQAGVRAASKIIQLVSSEEEEDGDSSPDDEVQTKLKKILGIENVFKVQLDLQVGNRSSQQHF
NKQSACKDKTTPAHIHRDPKARYPSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSGNKNRNDTEVKKKTAQREQSNSDSSSSSSSSSSSS
SDSWDSSSSSSGRRGSSSSDSESARKQVIQSDSHHCNDYFLGDSTPPVLAVILRTIRNDRRLAGFQVLYSDLHSLRPRLQVF
VSNITAASKWKICADASILHSRKAAGSVKWHNCQDYKIAAKIATGQFAGHPAVQVKLQWPRVPLRVRMPARWLYTFVPGI
AYMLRFFQREQNNPSHQATLMVALTSRSDSVLKLDPVTIYDSGIRLPVPLPLGPRISVSAQHSWLSLSEVPSAVFENLK
GQHFSSQNTITTFNEVEFNYSMPANCYHVLQAQDCPELFLVMMKNAEESADLKAINVKLGRQEIDMYPNSGLVKLMVNG
VETPAESLTYFILLDTSLMIRSESEGLSLAASDYGIDKLYFDGRTEKVVAFVWVWAGKTCGICGKYDAEIEQEYQMPSGYLAK

DAVSFAQSWILSEGPCCKLQRTLVTSEKTAGFEKVASKCYSVEPVLRCVEGCSATSAPVPSVGFHCVPSDSTLHEAEIRLDQK
PEDLEDVVNAHTACSCEQLQC

>*H. affinis* VTG1

MRGILALCLVIVGKEPNFISRRTYTYKYEGVILTGLPEKDLARGGLKIICKVQISSIRQNIHLLKIISPOIQEYSGIWPRAPFLPA
WKLTRRLTADLNKPVKFEYNHGRVGNİYAPADLPENILNIYRGILNLLQITIKKTQNIYNLQEMGVEGICHANYLLQEDKKA
GQITITKSKDLNNCQEKASKTMGIPFTELCESCQLKGKNLRSFSTYTYTMKTKQGGTQIVEVNSHETHQFTPFNELEGGVLL
EARQHLIFLDSTSQSLPTTSYHMENRGTLIYQFSNELLQMPMHLFKTSNNDTQIAEVLLENLVQKNQEKAHSDSPSKFLQLIQ
LLRSATYQSIQTIWKKKAARSEYRRWILDTLPSVGTIEALTFVKTKIEEGALTQFEAAHVLLFTLHSITPDCHGVDNATVLLSS
PYIQRATAFLRRITLLAYGSLVKKYCGTVQVCSEETLQPLHKLVEASSKSNEEDHLSLKAIGNAGHPASIKRIQKFLPGFGTG
AATFPARIQREAIMALRNIANLQPRKVEEITIQLFMNSKNHPEVRMMAFVVFETKPSMASVAITDSLKETNLHVASFTYSF
MKALAESSLQDLHSVATACNIAIKRLSPKCDQLSYRHSKALHFDTFKDKLLAGLEADFYLINNGASILPSTAIAKFKVYGLG
GAANLLEVGIQAEGLKEVIQKSSPPDRKQSDNSQRIMKRLSGWKPLPTIKPLAVAYFKLFGQEVAFVELNENDIQEALKLFN
NPVKKNALLMKLIKQLQGLTTQWSKPLATEARHIVATGIGLPMDSLHYSILTAISVNAKAQFTPNPSSNVTAAKLLNSTI
QLNVQVTSAVKDIIAIMGINTQLIQTGVMKVKTRTIIPVDFTAENVLKDKNINIETSPLQQENYLVSARSQTFAFSRNIEDLA
AAKITPILPTAAEIAMINRNFGIARNTSQDSIVMQARESPMAQQGTVCSAEEALNKRKPTHEKVCVQGSTGFGEVCYQIKA
ENTAFIRDSPLHKTIGENAFQVSIRPVATTPPIKIQIEIQAGEKAGAKVIRSIRKDNMRQSDDETELRGKMSLLNKLNSK
EQIQFLGDSMPPIFVILAQAISDNKKMGYQTTAYIDRMAAHPMLQFLVDELEGEKWRACVEAEMPNEHRAGVLKVGK
DCKNYMIVAKASTSQYEHHPAMQFKVQWDRIPHLYLKHSEMVAEYLPGVAFMLGFSEKHQQNPSYQLSMTAAATSPRTID
LFIETPKVILSRRAIAIPVALPVDVKSPSLQPSGFHILRELPLMLFSKDECTVMENNVTPTFENSFEYEMPGDCLHILVQDCTSE
LKFIIMIKRATESPNSLSLILRLPSGVIGIDSTAAGDLRLFINGNEMSITSLPLPESITFDVDNDKVNIEAAELGLEKLYFDGKRI
KVASWMTGRTCGLCGRGDSKTRNKYNLPNGQSTKDVVKFAQSWLLQGERCSDACKLQKKIVKREKQIKLPGQESNCFISIE
PVLHCRPGCSPIKTPVPSIGFHCLPEDSFITDLADHRLDNLQKSEDLQEVIEAHTACSCASDCSTRADI

> *H. affinis* VTG2-1

MRGIIFLLILTIVGKPNFSEKHTYVYMYEGVVLTLGLPEKGLNVRAGVRINAKVKISALSQRNYLMQIIDPQIQELNGVWPVNPVS
STASKLTQKLAADLTKPITFEYSNGRVGNINAPEDLPENILNIQRGILNMLQITVKNTQNVYELQEGIQGICNTKYVLQEDRK
TNQITVTKSDDLNCQERVQNQLGLAYALPCPACQKNFRSSVVLTHILPKVSGAIIVEARTREIHQFTPFHELDGTAMMEA
KQNLILDDIKVELVREPQERLQNRGSLKYKCTTNLLQKPIQLLKYQSLDAQIIDTVRHMGQYNDHEVHFDAPERFLELIQLL
RTASFEENVTLFPKSRWFALDALPAAGTADTLRLLKRKIQSSEIKTIEAAQALIFAMQQLKADRQSMPIAKVNQIRQSPILRK
IVLLGYGSVVYRFAERRSCPEDVLQPLHDLLADAGRSHEQEIVLGLKAVGNAGQSTSIRIQKFLPGFGSAASSLPLKVQ
VDAVASLRNIARRDPRKVQDITIEIFMNRNHPHPEVRMVA CVVLFSTKPSLTLVTAVADSLKETSQVASFTYSHMKALSRS
VHVNRASCNVAVKLLSPRLDRLGIRYSKVFHIDMFRYNLMTGASARLLLLNAGSTIPSAILGKIRGHGLGGSMDLVEVG
VRAEGLQEALMINRVPLSKRMNTEQMLRILKQLSGWGLPEEVPLMSAYVRLFGQELAFAEIRRDDIQATQVQTLSTSAQ
NQLKSSMEQLARGIKVRPAKALLVAEIRHVMPTGLGLPMEVSLISSAVAVAKVNPITRISQLSSTIHISTTIIPSLAIVTKAAM
GINAPFMQAGMELQAKVNIKQPINVIARFNVKEQNLKIETKPYAEERRVISLSQVVFVTSINIEDLSSAKRTPILPSANESPLTA

QDFQLSPEIISQETSFSSEEQRRIIPRASYHTCALTTKLGKLVCLDARMKSSVFIKNCLLYRLIGQHAVNVTVHSESEIERIVLEI
QTGSKAVSKRIRLTDQEDQQSGRIQEERSSTRMSMRSFPGGNPSSGTQRRQSSSSSSILRSSRQVCFLLNSKVPGLRTETICS
PINHFKMYLFLVTLGRIPMRFSSSSSSRQTQSSRTQDRRQMSSSTSSSSSSRRTWSDQVITLAGPSHWQAIKLITPTKYNNNN
LHLCSTTLYTHHTHTINSYTIFFCEALRDVSASCSATVKHTWTLLCVRDTIEMQVVAVVLTTRSAGSPILTILLRAVSTDRKQ
QGYQITGFAEVSQRPRFHLRVVELAEDSRWKICADGIMPHGNKAMLLRWGQNCQDYKVSASIGQLARNPALKIKVQ
WSRIPDWLKSGRMVGGSLPGIAYLSGMSQRYQSNPSRQITVLFALTTPRTIDTIKVKMTAYYLGAIPLAVPVSAIAPRIK
ARGFKSITEIPDIFLTVNQRNYFYFYSCLAEPGKVQTFDNQTLKYQIPNDCYVLTQDCSSVPRFVLLMKRAKDQTRKWIKLI
LSNPNRVIEAYPEGQDIKLMNNVELPISSLPRVEQGEIQTNGTGILLVASELNLDVYFDGNKVQSVNQMKNKRTCGICGY
NDGERKMIMPNNHTQTSVDVFFQSWLCSGTTQDCKVRQEFVEVDSSLSFEGRESRCSPIELVQRCLPGCAPTERVPVSA
FHCVPSSKFFADAFHTVLYSFWRMLSSFDVRRSVDSHSDCIE

> *H. affinis* VTG2-2

MRGHIFVLALVLAGKISAPRFDERKTYVYQYEGIILTGLPENGLNQAAGLKITCGVQISRLTQRIHLLNITVPQIQELNGVWPNV
PLSAANKLTESLAADLTTPVKFEYSNGRVGNINAAEGLPENILNIHKGILNMLQITIKNTQNVYELQETGIEGICHTKYVLQE
NRKANHIFVTKSKDLNDCQERALKQIGMAYTMPCTCKNLRSMAFTTYTLKPKESGLIVQIESREIHQFTPFHELDGTAVM
EAKQHFTLNDIIAAKVSEPQVDFQSYGTLKHHWSDILQKPIQLIKYQTLQVIETLNLALNNQEQHSDAPNQFLQLVQ
LLRTANIEQENVFTLFLKCRHWILDALPAVGTADALRFLKHKIYSEMKA TEVAQALILAMQQLKADRQSVSVAKVAHVQH
SSILRQIVILGYGSSVMRYCAVHQTCPSDALQPLHNLIEADRHSHEHDIVLSLRAIGNAGQPSSIKYIKKYLDFGSAATHLP
LNIQVDAVSTLRNIAMKDPKRVQDITVKIFMNRKNHPEVRIMACAVLFSTKPSLTLVTAVADSLKETSQVASFYSSYMRV
LSRLTIHVNRASCNLVIKLLSSRLDKLGSRYSRVFRMDMFRNLMTGASAEMLLINNAGNAIPSAILGKIHGYALGSSVNLV
EVGLRAEGLQGALLRNHVTLSGKPNIEKIQIRILKMLAGWKALPEEVPLVSAYIRLLGQEI AFVEFKKDDIREATQVDTRGSK
ALTGLRKFVDRLRNQIGLHVSVALAAEIRHVIATSVGLPMELSFHSSVVTVATANVQARISPSYISSIFQLLNANIQLKTINP
SVVIYTKAFMGIIAPFIQAGVELQAKVCMDHPVNVVVRINLKERNLIESKPAQKENRIISFKSQVYAVSRNIENLAATKMTP
ILPVNTNTSQAQVQWSSSEIISKETEQRKRSQVARTSAYKICRSISELGEIFCLDASIEDAACIRLSPLYTMIGEHAFTILVRPESE
VETIVLEIQTGSKAASKVIRLMQWENQQTVRIQRKYRVLSSLCDIPKRITRYIVKLIDCFCGQNFKMLFDLQSGRRNTSIGS
SPSSSSRRSYHFTRSERRSSRRSLDTMRGASPDDQGLERRSNRLQSSSSSSSRLISSKNRSDRRRMSDRRRSSDRRRSSDRR
RSSDRRRSSDRRRSSDRRKSSDRRRMSDRRESSDRRGSSDRRRSSDRRRMSDRRESSDRRGSSDRRGSSDRRGSSDRRGSS
DRRESSDRRGSSDRRGSSDPILTILLRAVRIDRQKQGYQITGFTEVSEHQPRVHLRLVELTEDSRWKICADGIMPHGHKAMVL
LRWGQNCQDYEVSVKASTGEFSSHPAIKVKLQWSRIPDWLKSIAAYLSGMSQRYQSNPSRQITMLVILKTPQSIDSVIKVPKM
TVYYQGAQFPLAIPISAVSPWIKARGFRSVMEIPDLLLTVNQRCTAEQNKVLSFDNDQLEYQISNNCYVLTQDCSSAPKFV
LLMKRAKIQSKKSIKLLMSNPNLVIEAYPENQDIKLLIDNVECPVSSLPRTTEQGIVQIRTNGTGIIELAKHIQLDLLYFDGVKV
QVVVNQMKNKQTCGICGHNDGERKMIMPNNHTQTSVDIFFQSWLCSGTTQDECKVQSTFVELESPLRFGGRESRCSPIEPV
QRCLPGCQPTKVPVSVAYHCEPTGKFVAYFAFSADTYMGQLSFDLHHSVDSHSDCAEA

> *H. affinis* VTG2-3

MRGIHLLGLTLVGKSPNFSEKQTYVYKYDGVVLTGLPENGLNRAGVKISARVQISALAQNTNYLMMIKDPQIQELNGIAPS
VPLPTTSKLSQKLAADLTRPVRFEYINGRVGRIDAPETLPDNLNIHRGILNLLQITIKKTQNVYELQEVGIEGICLTRYILQQD
RKNQIIVTKSKDLSNCQDRAIQIGVAYALPCPTCQQRGKNLQGTVAITQLLKPTKSSGALIEARSQELHQFTPFHERDGSA
ILEAKQNLILDDIRAEAVPVPQVKLMPRGSLSKYTTDHSVLSQPIQLLKYDNLEAQIVNILRYLAQYNQOEVRMDAPDKFLQ
LIQLRLASFETIALTLFPRCRQWLLEALPAAGTADTLRLLKRKIQSSEIRTIEAAQALVLMQQLKADRQSMPIELLAIDQIR
QSPILRKIVLLGYGSVVYRFAERQSCPEDVLQPLHDLADAGSRSEHEIILGLKAVGNAGQSTSIRKRIQKFLPGFGSAASS
LPLKVQVDAVASLRNIARRDPRKAQEITMQIFMNRNHPVEVRMMACAVLFSTQPSLVLVAVVADSLQETSQVASFTYSH
MKALSRSRSLPSLNSVAAACNVAVKFLSPKLDRLGVRYSKVFRDTRMFRNLMTGAAAKVLLMNTAGSAIPTSILAKVRGHAL
GSSVDLAEVGLRIEGLQEALLRNRVTFSGRLNIEKIQIRILKMLSGWKSLEEVPLASSYFKLFGQEI AFVELRRDDIQQVTQV
PDLQNLKRYAEQLRGIKARPSKALLAEVRRVPTGLGLPMEISLITSAVGVAKINVQAQTTSSLSRISLVSANIQLDVT
PSVVTFTKAVMGINTRFIQAGVELQTRVRSQPINVAAKINIKERNLKIESKPSVEERRMSSQVFAVSRNIEELSAKMTPILPI
TSEASITKQEFPTSTYYTCVKTKFGLAVCLDARMKSTAFIRNCLLYRLIGQHAVNVTVKPESEIEKIVLEIQTGSKAASKV
IRLDKMDNLRPERIPMRFSSSSSSRQTQSSRTQDRRQMSSSTSSSSSRRTWSDQVTLAGPSHWQAIKLITPTKYNNNN
LHLCSTTLYTHHTHTINSYTIFFCEALRDVSASCSATVKHTWTLLCVRDTIEMQVVAVVLTTRSAGSPILTILLRAVRIDRQK
QGYQITGYAEVSDDQPRVHLRVVELAEDSRWKICADGIMPHGHKAMVLLRWGENCQSYKMAVKASTGRLASHPAIKVKL
QWSRIPEMLTTSIGMVGESLPGIAYALGWSQSYQSNPSRQITLLVALTSPRTIDTIVKVPKMTVSYQGAQIPIAVTISAIPSTIRA
RGFKFITEIPDILMKVNQRNYLFHFHLHYSSIPPELLDLRSTLKYQIPNDCHYVLAQDCSQSPFVLLMKRAKDQTRKSIKLV
LSKPNRVIEAQPEGQGIKLLIDGVQCPMSSLPRVEQGEIQTNGTGILLQATEINLDLDFDGNKVVVVNQMYKRTCGICGH
NDGERKMIMPNEKTESVDVFFQSWLCAGESCKDCKVRREYVEELVSYEGVESRCYSVEPVQRCFSGCSPTEKVSVPVS
FHCVSSGKVLHYMQGLLLSLLLFSNLPLKHFHISTASSMDRFQEMSFDKKSADLRRYVDSHSDCA

> *H. affinis* VLDLRc1

MLRTCGVNEISCGSASLQCIPSPWRCDGEMDCDNGGDEQNGCQLTCDVLEFTCSSGRCSIRTFVCNGEDDCGDESDEQECA
PPTCGPHEFHCSSECIPLRWVCDSDIDCMDQSESSDHCGHTIPPLVKCSTSEVQCGSGECIHRRWYCDGDADCKDESDET
NCPPTCRPDYFRCGDGSCIHGSRQCNQFRDCIDGSEISQCNITECTGPTNFKCQTGECVDMTLVCNKQRDCRDWSDEPL
KECGLNECLENNGGCSHVCRDLVIGYECHCPPGFKLVDSKTCGDIDECQNGICSQICLNKGGYKCECRAGYQMDPANG
VCKAIGKEPYLIFTNRRDIRKLGLEHKEYTQVVEQLRNAVALDADIVAQRIFWADVGQRAIFSVSMDRNGRAIETSRAEVQ
MPVGIADVWIYKHIYWTDMETKTITVATFDGTKMKILFSDSLREPAVALDPLSGFIYSDWGEPKIEKAGMNGVDRQLL
VSTNIQWPNGIALDLVKNRLYWVDSKHLTLSSVDLNGGDRRRVLLSQRFLAHPFAVAVFEDQAFWTDGENEAIYGANKFT
GEDVKLLASNLNEPQDIIIYHELVAQPGKNWCNSSLPNGGCDYLCLPAPQINSHSPKYTCVCPSGDELQKDGHHCRTDSNSS
AKVSLVNQSGKAPTAAWVILPILLAIAGVAGYLSWRNWQSKNLKSMNFDNPVYLKTTEDDLNIDLNRPGQSVGHTYPAIS
IVKTEDDMA

> *H. affinis* VLDLRc3

MDHVFWDGQNEALYGASKLTGENVVILATNLKEPRDIIYHELIQPPGTNWCNEGKNGGCEYLCLPAPQINSLKYSK
VCPGGMQLKADGQMCTNDSSRCHVNEFSCGPRISIRCIPIVSWKCDGGKDCDDGSDDEDDCAQPTCNPLEFTCSSGQCVSKTY

VCNGEDDCDDGSDEQGCRTPTCEPHEFQCNNLECIPLSWVCDAKHDCSDESDESASFVRTLSPVTCSPHDFQCSSGECTH
EYWRCDGDTDCCKDGSDEVNCPQTQCRPDYFRCDGHCIRGGRKCDEFKDCNDGSDEVNCKNVSECKEPPNNFRCSGECI
DITKVCNHIQDCRDWSDEPFNGCKVNECLVNNGGCSIDICKDLVIDYECDCPPGFELVDGKNCRDIDECQNPGTCSQICINSK
GSYKCECRAGYRMDPAYGLCKAVGKEPYLIFTNRHDIRKLGHHKEYTQVAVQLRNAVALDADIAAHRIFWADLGEQAIFS
MSMNKWEGTAGILRPVKVAQMPVGIADVWIYKHIYWDRGKTISVATFDGTKSKMLFDTDLREPASVAVDPITGFIYWS
LGEQAAIEKAGMNGGHRQVLVNTNIQWPNGIALDLVKSRLYWVDSKLMVSSVDLNGQVRIDFFSQFLVHPYAVALYEDR
IFWSDGENNTIYEANKFTGADVFLASSLKEPRGIIVYHELMQPSGRNWCSESLQNGGCEFLCLPAPQINIHSKYTCVCP
RNPDKGEPGCTAKATCGASDFRCNNGQCVLGKWRCDGKPDCKDGSDENPELCHTSSCNINEIACGPGSLHCIPVSWKCDG
GKDCDDGSDEENCAPFTCSPLEFTCSSGQCISKTFVCNGEDDCFDGSDEHNCAPVVCGPHEFQCSNSECIPFNWVCDDNAD
CIDESDESPAFCGHTLPPHVTCSLSEVQCASGECLHQWYCDGDTDCEDGSDEVDCPPKTCRPHDFRCGDGSCISQNKCN
RFQDCVDGSDEVSCENALECTGPTMFECSGECIDFNLCNRRQDCRDWSDEHLKTCNVNECLVSNNGGCSHICIDLVI
GIECDCPIGFQLVDERNCDIDIECLNPGTCSQICINSKGSYKCECQAGFHMDSANETCKAVGKEPTLIFTNRHDIRKLGHHKEY
TQVAIHMRNVVALDADVEAQMIFWADVGEHAIFRLSMAKWEVSKIVDAQMPVGIADVWIYKHIYWDRDAKTISVATFD
GTKMTILFDTDLTEPASVAVDPLSGFVYWSDCGEPAKIEKSGMNGVDRQVLVTKIEIQCPNGIALDLVKSRLYWVDSK
LHTLSVDLNGHVRRTVIQSKDSLHPNAVSVFEDQVFWIDGQNGTIYGANKYTGEDLVVLASNKPEQDLIVYHELIQPI
GINWCKSLKNGDCEYLCLPAPQIAGHSLKYACVCPSGMHLDDGQRCLDIRACPFNTLSCDPGFAHCIPVAWKCDGEKDC
ENGSD
EENCAQSTCSPLEFMCSSGRCVSKTFVCNGEDDCADGSDEQGCSTPICGPHDFQCKNSECIPLTWVCCDNTDCTDQSD
ESL
ENCGHTLPPIMCSFSETQCGSGECVNRSWYCDGDADCKDGSDEVNCPRTCRPNQFTCTDGTICQEDWKCNEMRDCV
DGS
SDEVNCANAAECLGPSDFKQNGECIDVAQVCNQQLDCHDWSDEPSYCNLNECLVDNNGGCSHVCRDLPIGSECD
CPSGFK
LIDGKTCGDIDECLSPGTCSQICINLKGSYKCDCHTGYLVDPATGLCKAAGKEPFLIFTNHDIRKLGHHNEYTQLAV
QLR
NAVALDADIAAQRIFWADLTERAIFSMSMDKQSTSGILKVISGVQIHVGLAVDWIYKHIYWTSLNIRAISMA
TFDGTKVKT
LFDTLREPASIAVDPISGFIYWSDCGEPATIEKSGMNGGGGRQLLVTKGIQRPNDITLDLVKSRLYWVDSKMHV
LSSVDLNGQ
DRRTIVQSKEFLTHPFGVAIFEDHVFWDWEKKSIVYGANKFTGEDIVNLASNLEEQDIIIIYHELTQPPGEN
WCNMHFTNGG
CEYLCLPAPRIHGYSPKYTCVCPGMQLEHDEKHCRTVKSTCTISDFMCHNGQCUPERWQCDGNTDCTDGS
DESPEVCHM
KKCPINEISCGPGLQCIPVAWKCNGEIDCETGSDERDCGHLTCSPEFTCSSGRCVSKTFVCNGEDDCDGS
DEQGAASP
CGLHEFQCNNSECIPVTWVCDHNADCTDQSDSPGHCGYTLPPMLCSSSEMQCDSGECIHRQWYCDGDADCK
DGSDEID
CPRICKPDQFRCNDGSCIIGSSQCNGIGDCTDGSDEVNCVKAQVCRPDQFRCGDGICIVGSMQCNGFGD
CADGSDEVNCE
LTVAKCTGPANFKLSGECINMTQVCNQHQCCKDWSDELLKCYINECLDNNGGCSIDCWDLVIGYECECPS
GFELVETK
MCEVDDECQTPEICSIQCTNIKGSYICECHAGYHMDQTDGVCKTLGKEPFLIFTNRHDIRKLGHHKVVY
TQVAVQLRNAVA
LDADIAAQRIFWADLGEQAIFSVSTDEQEGEVGISRVVDVETPVGIADVWVYKHIYWDRGKTISVATFD
GTKMILIDT
GLREPASVTVDPATGFIYWSDWGEPAAIEKAGLNGGDRQLLVNKKIQWPNGIALDYVKNRLYWVDSK
LHTLSSVDLDGQNR
RTVLHSPQFLAHPASVSLFEDRAFWIDEESKAIYASNKFTGEDVVILAFNLNEPRDIIVFHEQVQLSG
KNGCTNFKNGSCEYL
CLPAPLFNGLSVKYTCVCPSGMELYNGLQCRASLQYSAPLISTTGQTAIPTSGGTSTELASNLPVLPNSR
DVNPGASVHK
SRNSTVTGWVVLIMMLVAVVGAGYLKRSWKSRTHQSMNFENPVFHRDDVVEEK