

Calciuneurin B homologous protein 1 (CHP 1) の構造生物学的研究

直江洋一¹, 有田恭平¹, 橋本博¹, 金澤浩², 佐藤衛¹, 清水敏之¹

¹横浜市立大学, ²大阪大学

Calciuneurin B homologous protein 1 (CHP 1) はカルシニューリン B サブユニットと高い相同性を示す EF-hand カルシウム結合タンパク質である。CHP 1 は初め小胞輸送関連タンパク質 p22 として発見された。また CHP 1 は Na^+/H^+ exchanger (NHE) と強く相互作用するタンパク質としても同定された。

NHE は細胞外の Na^+ を取り込み細胞内の H^+ を排出する膜タンパク質である。現在のところ CHP 1 は NHE のアイソフォームである NHE 1-3 に必須な補助因子であることが知られている。これら NHE アイソフォームのなかでは NHE 1 が特に研究されている。NHE 1 は全ての細胞で必須のタンパク質として発現されており、細胞内 pH の維持や、細胞体積の制御が主な役割である。NHE 1 活性は成長因子やホルモン、機械的な刺激などさまざまな外来因子に対して H^+ 制御部位を通してコントロールされていると考えられている。これら細胞内 pH 依存的制御は NHE 1 の C 末端ドメインとカルモジュリン、アクチン結合タンパク質などのシグナル分子との相互作用により起こるものと考えられている。実際に CHP 1 は C 末端ドメインの膜近傍領域と相互作用し、CHP 1 との結合能を欠く変異体では細胞内 pH が著しく酸性側にシフトするという報告もある。EF-hand に変異を入れたカルシウム結合能欠損 CHP 1 を用いた実験でも同様に NHE 1 の活性は著しく低下することが知られている。

最近の研究により CHP 1 は細胞内多機能タンパク質であることが明らかになった。CHP 1 はカルシニューリン A サブユニットと直接相互作用し、その活性を阻害することから CHP 1 はカルシニューリンの内因性インヒビターであることが示唆されている。CHP 1 は death-associated protein (DAP) kinase related apoptosis inducing protein kinase 2 (DRAK 2) とも結合しその活性を有意に阻害することが知られている。DRAK 2 は DAP キナーゼファミリーに属し様々な細胞でアポトーシスを誘導する。

これら細胞内の重要な機能の多くに関与しているのにも関わらず CHP 1 の構造生物学的な知見は得られていない。今回ラット由来の CHP 1 の結晶化に成功し X 線結晶構造解析によりその立体構造を明らかにした。CHP 1 は EF-hand の反対側に大きな疎水性ポケットを有しており、これが基質の認識に関与しているものと思われる。CHP 1 の立体構造と機能の関係について議論をする。