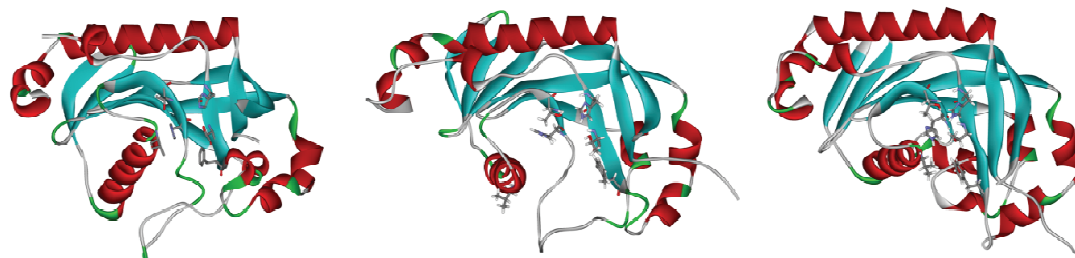


ヒト由来環状化ヌクレオチドホスホジエステラーゼの立体構造

阪本泰光¹、○田中信忠²、一宮智美³、野中孝昌¹、栗原正³、中村和郎²
(岩手医大・薬¹、昭和大・薬²、創価大・工³)

環状化ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (CNPase : 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase)は高等脊椎動物の中樞神経系の脳白質の膜構造に固く結合し、主に中樞神経系の髄鞘を形成する細胞であるオリゴデンドロサイトの細胞質に存在する酵素である。これまでに、CNPase 遺伝子をノックアウトしたマウスや CNPase を過剰発現させたマウスなどの実験結果から、中樞神経の維持機構に関与していることが示唆されている。また、2009年に *in vivo* で CNPase が tRNA スプライシングに関与するとの報告がなされ、CNPase の発見から数十年もの間不明だった CNPase の生体内での役割についての知見が得られてきている。

CNPase は、活性部位に H-X-T-X モチーフを持つ 2H ホスホエステラーゼスーパーファミリーに属するが、このファミリーに属する酵素は、H-X-T-X モチーフ以外のアミノ酸配列の相同性が低いことが知られている。本研究では、CNP の構造と機能、特に基質認識と反応機構を立体構造の観点から解明するために SIRAS 法を用いた X 線結晶構造解析により、ヒト CNPase 触媒フラグメント(残基 151-386)の立体構造を決定した。さらに、これまでに、立体構造が解析されている 2H ホスホエステラーゼファミリーの酵素との比較、基質類似体結合モデルの作製を行い、生体内における基質候補の推定と基質認識及び反応機構を提唱した。近年、rat 由来 CNPase(ヒト CNPase との配列相同性 81%)、goldfish 由来 RICH(ヒト CNPase との配列相同性 46%)の溶液構造が報告された。今回、ヒト由来 CNPase とこれらの酵素との構造比較を行った。



(1) human CNPase

(2) rat CNPase

(3) goldfish RICH