

# 新規膜電位センサー蛋白群の 構造と機能の解明

代表機関：大阪大学大学院医学系研究科

代表研究者：岡村康司

- 背景**
- 細胞膜内外の電位差を感知してはたらく新タンパク質を2種発見した
  - これらの構造と機能の解析が待たれている

- 成果**
- 電位依存性ホスファターゼの酵素部位の構造を解析
  - 電位依存性プロトンチャンネルが細胞膜でダイマー（二量体）を形成していることを明らかにした

細胞膜には、電位依存性イオンチャンネルというイオン専用の通り道があります。このチャンネルは、「電位センサー」部位と「小孔」部位からなるタンパク質です。電位センサーが感知した細胞内外の電位差（膜電位）に応じて小孔が開閉し、イオンの移動が制御されます。

私たちが見つけた電位依存性ホスファターゼ（VSP）と電位依存性プロトンチャンネル（VSOP）は、新しいタイプの「電位依存性タンパク質」です。どちらにも電位センサー部位はありますが、小孔部位はありません。

VSPは、小孔の代わりに酵素のはたらきをする部位をもっています。電位センサーが感知した膜電位に応じて、その酵素が活

性化され、細胞内に化学的な情報が伝達されるのです。この酵素はリン脂質を分解する脱リン酸酵素（ホスファターゼ）で、がんを抑制するはたらきをもつPTENという酵素とよく似ています。そこで、私たちはホヤの精子由来のVSP（Ci-VSP）において、PTENと似た細胞内領域のX線結晶解析を行いました。

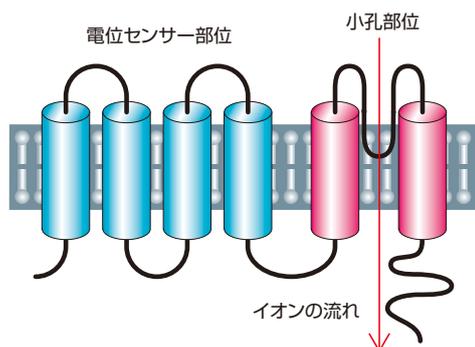
その結果、CBR3と呼ばれる領域がPTENと異なる構造をとっていることがわかりました。CBR3は、膜電位に応じて酵素の活性を制御する重要な役割をしていると考えています。PTENはリン脂質PIP<sub>3</sub>を分解することでがん細胞の増殖を抑制していますが、Ci-VSPは別のリン脂質PIP<sub>2</sub>も分解することがわかりました。これらの

知見はPTENのがん抑制機構の解明にもつながると期待しています。

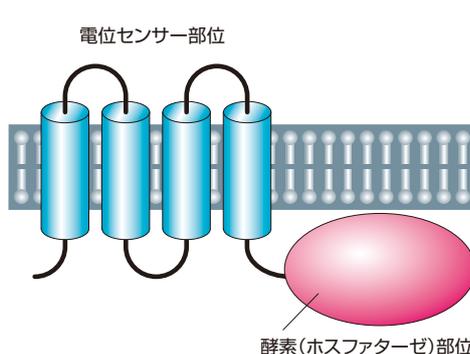
一方、VSOPは、電位センサーのみからなり、小孔がないにもかかわらず、プロトン（水素イオン）を通します。神経系や免疫系の細胞に存在し、活性酸素やpHの制御に関係しているようです。機能解析により、VSOPは、細胞膜ではコイルドコイルと呼ばれる構造を介してダイマー（二量体）をつくっていることがわかりました。モノマー（単量体）でもプロトンを通す能力がありますが、安定したダイマーの状態では細胞膜に存在することで、プロトンの通り方を制御していると予想しています。VSOPの結晶構造解析に向けての研究も進めています。

VSPもVSOPも構造解析の難しいタンパク質ですが、両タンパク質のはたらきをくみかわれば、がんや免疫反応についての理解も深まるでしょう。将来、これらのしくみに関連する治療薬の開発にもつながると期待しています。

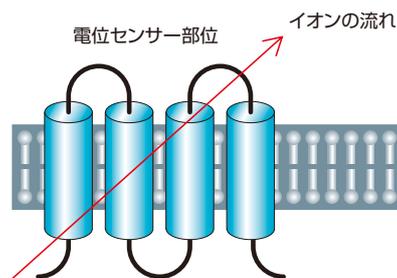
通常の電位依存性イオンチャンネル



電位依存性ホスファターゼ(VSP)



電位依存性プロトンチャンネル (VSOP)



電位センサーをもつ3種類のタンパク質。本課題ではVSPとVSOPの構造と機能の解析に取り組んでいる。図版提供：岡村康司