

Klotho 関連タンパク質 KLRP を介した新しいグルコシルセラミド代謝経路

1. はじめに

スフィンゴ糖脂質（以下糖脂質）は、主として形質膜においてコレステロールとともに微小領域（マイクロドメイン）を形成し、細胞内外のシグナリングや接着を制御することで、細胞間・細胞内の様々なイベントに関与している。また、細菌やウイルスの多くは、形質膜の糖脂質を感染時のレセプターとして利用し、細胞内に侵入する。300 種に及ぶ多種多様な糖鎖構造を示す脊椎動物の糖脂質の大部分は、グルコシルセラミド (GlcCer) を基本骨格とする。哺乳類の GlcCer 合成に関わる糖転移酵素は現在まで 1 種しか見つかっておらず、その欠損マウスは胎生 7.5 日までしか生育できない。一方、GlcCer 分解を担う酵素は、最近の研究で複数存在することが明らかにされた。私たちは、老化制御タンパク質 Klotho のホモログ Klotho-related protein (KLRP) が新規 GlcCer 分解酵素であることを見いだした。この総説では、GlcCer 代謝に関する最近の知見をまとめるとともに、KLRP に関する私たちの研究を紹介する。

2. 糖脂質の古典的代謝経路¹⁾

脊椎動物の糖脂質の多くは、膜脂質アンカーであるセラミドに D-グルコースが β 結合した GlcCer を基本骨格とする。GlcCer 合成を触媒する GlcCer 合成酵素 (UDP-glucose: ceramide glucosyltransferase, GlcT) の触媒部位は小胞体・ゴルジ装置 (*cis*-Golgi) の細胞質側に配向しており、GlcCer は細胞質側 (cytosolic face) で合成される。合成された GlcCer はフリップフロップによりゴルジ装置の内腔側に移行し、種々の糖転移酵素の作用によって多様な糖鎖構造を持つ糖脂質となる。合成された糖脂質は、トランスゴルジネットワークを経由して主として形質膜に小胞輸送される。一方、形質膜の糖脂質も一定期間経つとエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた後、リソソームに運ばれる。リソソームでは、種々のエキソグリコシダーゼとそれぞれに対応するアクチベータータンパク質の協働作用により非還元末端側から一つずつ単糖が外され、GlcCer となる。GlcCer は、酸性グルコセレブロシダーゼ (GBA1) とアクチベータータンパク質サポシン C の協働作用によ

りグルコースとセラミドに分解される。このように、多くの糖脂質の前駆体である GlcCer は小胞体・ゴルジ装置で合成された後、リソソームに運ばれて分解されると考えられている。糖脂質の古典的代謝経路と GlcCer 分解酵素 (グルコセレブロシダーゼ) の作用様式を図 1 に示す。

3. ゴーシェ病と GlcCer 分解酵素

GBA1 あるいはまれにそのアクチベーター (サポシン C) の遺伝的機能不全は、リソソームへの GlcCer の蓄積を惹起し、肝脾腫、骨壊死、精神発達遅延などの臨床症状を呈するゴーシェ病を引き起こす²⁾。ゴーシェ病はアシュケナージ・ユダヤ人に発生頻度が高いことが知られている遺伝性リソソーム病である。現在では、リコンビナント GBA1 を用いた酵素補充療法や骨髄移植による治療法が確立されているが、これらの方法では神経症状の改善は期待できず更なる治療法の開発が求められている。GBA1 の遺伝的機能不全がゴーシェ病を引き起こすことは間違いないが、GBA1 の残存活性と臨床症状には必ずしも相関性がないことから、GBA1 以外の GlcCer 分解酵素の存在が疑われていた。

4. 老化制御タンパク質 Klotho とグリコシダーゼモチーフ

Klotho (α -KL) は 1997 年に鍋島と黒尾らによって発見された老化制御タンパク質である³⁾。この遺伝子の欠損マウスは、通常 2.5-3 年生存する野生マウスと比較して平均 2 ヶ月しか生存できず、ヒトの老化関連疾患と類似した表現型を示す。因に、Klotho とは生命の糸を紡ぐギリシャ神話の女神の名前である。 α -KL の機能としては、カルシウムやリン酸の恒常性の維持、インスリン/IGF-1 シグナリングや FGF23 シグナリングの制御等が報告されている^{4,5)}。一方で、 α -KL は β -グリコシダーゼファミリー 1 と高い相同性があり、そのグリコシダーゼ活性と老化抑制機能の関連には興味を持たれていた。実際に、リコンビナント α -KL は β -グルクロニダーゼ活性を示す⁶⁾。最近、Chahra は、 α -KL の細胞外領域が形質膜カルシウムチャンネル (TRPV5) の N-グリコシド糖鎖の非還元末端シアル酸を切り離すことによって TRPV5 を活性化することを報告している⁷⁾。しかし、 α -KL にシアリダーゼ活性があるという生化学的な証拠は示されておらず、 α -KL のグリコシダーゼモチーフの生理的意義は依然不明である。

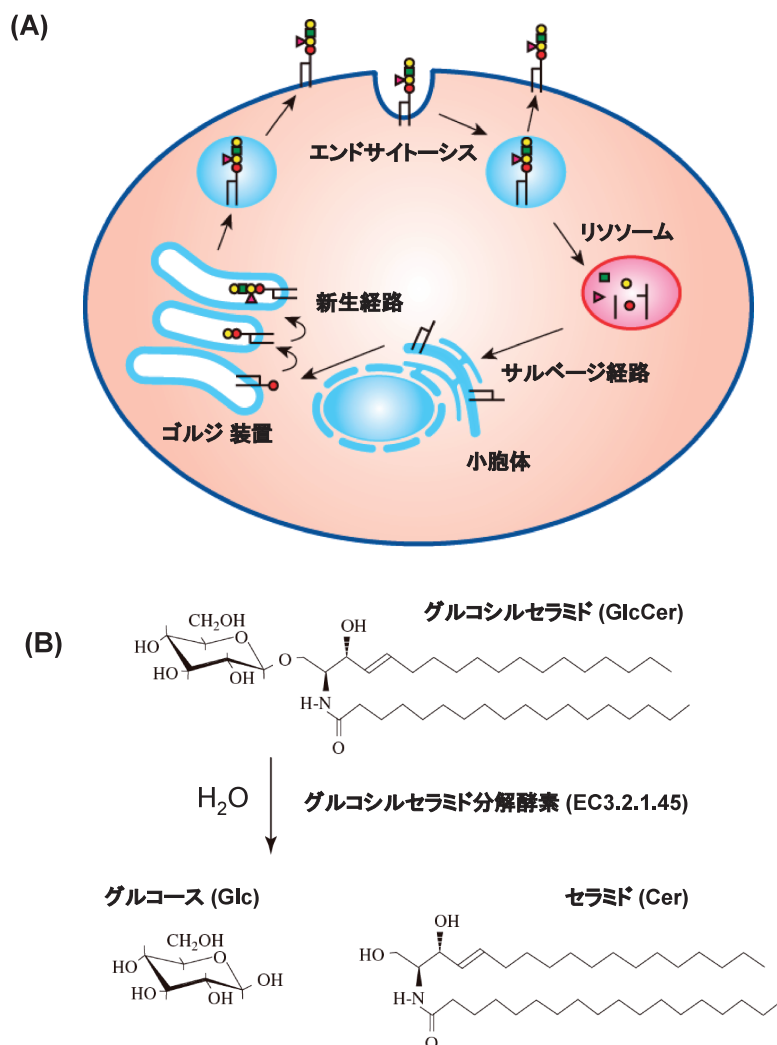


図 1 糖脂質の古典的代謝経路と GlcCer 分解酵素の作用様式

(A) 糖脂質のコア構造 GlcCer は ER/ゴルジ膜の細胞質側で合成され、その大部分は様々な糖転移酵素の作用で糖鎖を伸長した後、形質膜に運ばれる。形質膜の糖脂質はエンドサイトーシスによりリソソームに運ばれ、種々のグリコシダーゼにより加水分解される。生成したセラミドはセラミダーゼによりスフィンゴシンとなり、サルベージ経路により ER でセラミドへと変換される。(B) GlcCer 分解酵素 (EC3.2.1.45) は、グルコシルセラミドの β -1,1' グルコシル結合を加水分解し、D-グルコースとセラミドを産生する。図 4 で示すように、構造と局在が異なる 4 種類の酵素が同定されている。

5. 細胞質に存在する新規 GlcCer 分解酵素として同定された KLrP

私たちは、ゼブラフィッシュの初期発生系を用いて糖脂質やセラミド代謝酵素の生理機能を探ってきたが、その過程で従来の放射性同位体基質と TLC を用いた糖転移酵素の活性測定法に限界を感じ、蛍光基質と HPLC を用いた、

新しい GlcCer 合成酵素とラクトシルセラミド (LacCer) 合成酵素の非放射性高感度測定法を開発した⁸⁾。ゼブラフィッシュ初期胚のライセートを酵素液として、本法で LacCer 合成酵素の活性を測定していたときに、筆者の一人 (YH) が奇妙なことに気づいた。反応液を HPLC かけると、基質である C6-NBD-GlcCer と反応産物である C6-NBD-LacCer 以外に、C6-NBD-Cer が検出されたのであ

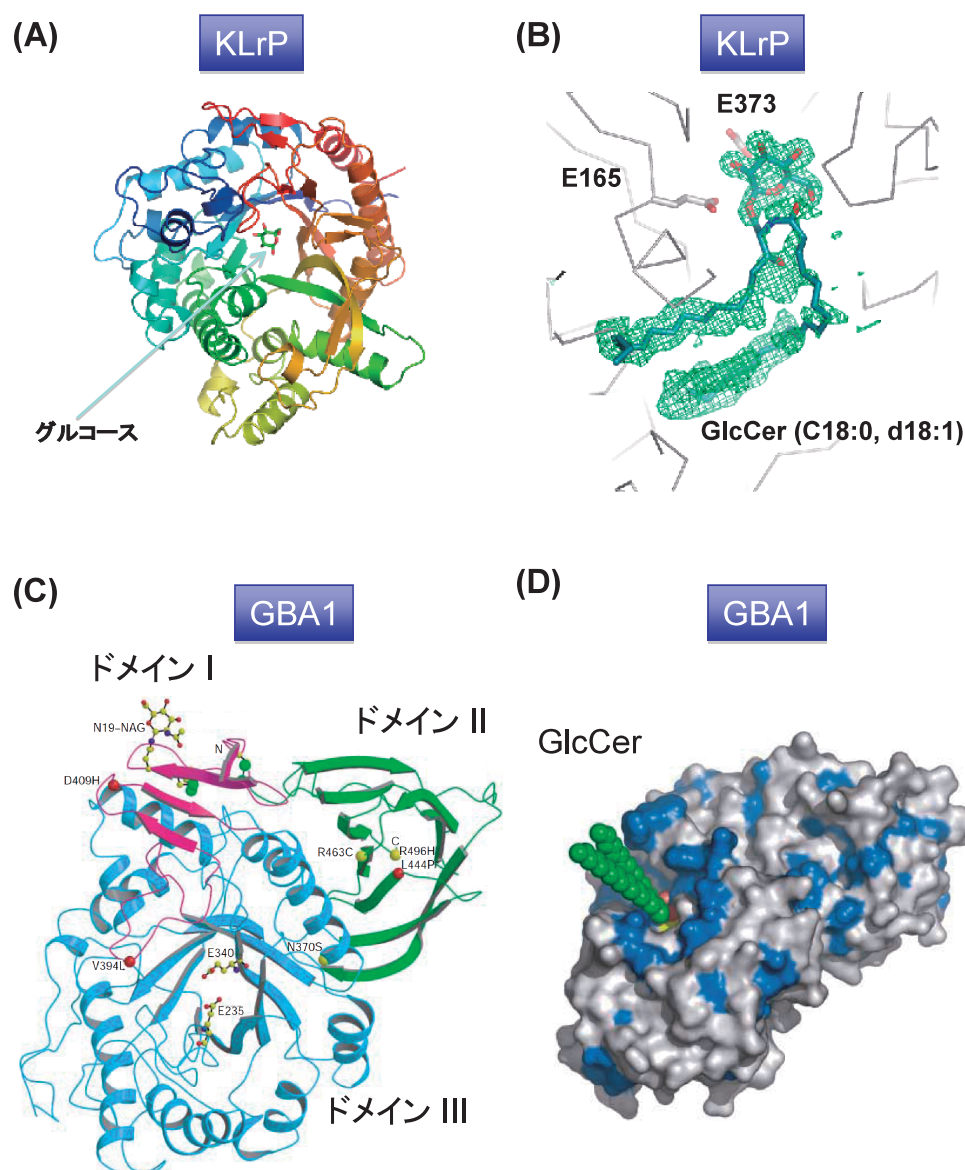


図2 KLRP と GBA1 の X 線結晶構造

(A) KLRP とグルコースの共結晶の X 線結晶構造. 本酵素は α ヘリックスと β シートを 8 回くり返す TIM バレル構造を持つ. (B) KLRP と GlcCer の結合モデル. E165 が求核残基, E373 が酸/塩基触媒残基として働く. (A), (B) は文献 9 から一部改変して引用. (C) GBA1 の X 線結晶構造. GBA1 は KLRP と異なり, 三つのドメイン (I, II, III) からなり, 触媒部位はドメイン III に位置する. (D) GBA1 と GlcCer の結合モデル. (C), (D) は文献 11 から一部改変して引用.

る. 酵素反応には前述の GlcCer 分解酵素 GBA1 の強力な阻害剤である CBE (conduritol B-epoxide) が十分量添加されているし, リソソーム由来の酵素は活性を示さないと考えられる中性 pH 領域で測定されていた. この当時は, 後述の GBA2 は発見されておらず, この活性は新規なものに思えた. さらに, ラット脳の抽出液を用いた実験によ

て, この CBE 非感受性の中性 GlcCer 分解酵素は, リソソームではなく主として細胞質画分に回収されることが分かった. 脊椎動物の細胞質に存在する CBE 非感受性中性 GlcCer 分解酵素の報告は全くなかったので, 私たちはこの新規酵素の同定に乗り出した. 詳細は割愛するが, パイオインフォマティクス的手法によって探索した結果,

(A)



(B)

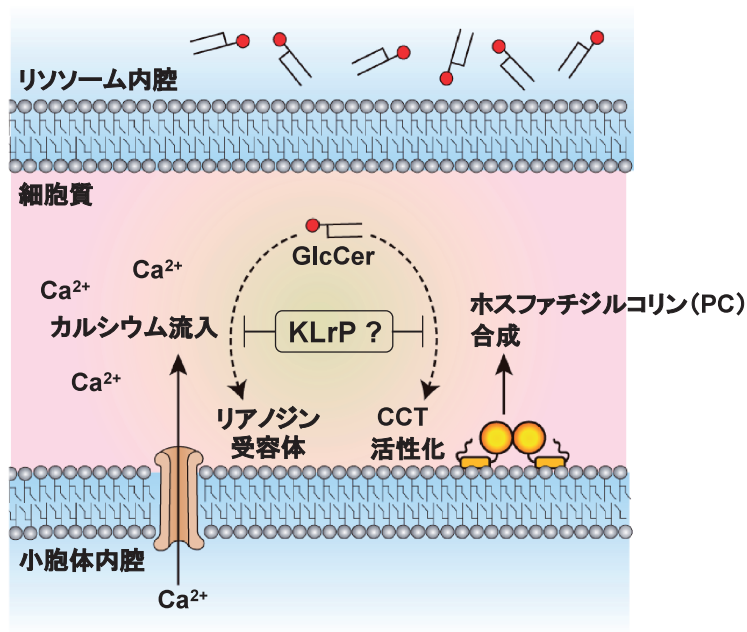


図 3 KLRP による GlcCer の代謝及び
ゴーシェ病の発症機序 (GlcCer
漏出仮説) と KLRP

(A) KLRP は ER/ゴルジ膜の GlcCer を分解すると考えられる⁹⁾。(B) ゴーシェ病細胞においてリソソームから漏出した GlcCer はリアノジン受容体に作用し、カルシウム恒常性を攪乱する。また、CDP-コリン合成酵素 (CCT) に作用し PC 合成を促進する¹⁵⁾。リソソームから漏出した細胞質 GlcCer も KLRP によって分解される可能性がある。

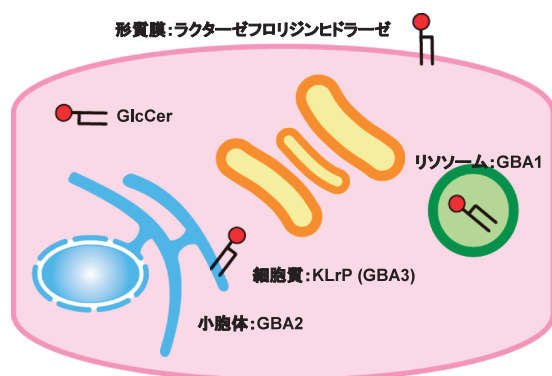


図 4 4 種の GlcCer 分解酵素の細胞局在

現在までに同定された GlcCer 分解酵素としては、リソソームに局在する酸性グルコセレブロシダーゼ (GBA1)、小胞体に局在すると考えられる GBA2、形質膜に局在するラクターゼフロリジンヒドラーゼ (小腸の消化酵素)、そして本稿で紹介する細胞質に局在する KLRP (GBA3) がある。

Klotho ファミリーに属するタンパク質、前述の α -KL およびそのホモログである β -KL, KL-lactase phlorizin hydrolase (LPH) related protein (KLPH), KL-related protein (KLrP) が候補として浮上した。そこで、ヒトの α -KL, β -KL, KLPH, KLrP の DNA をクローニングし、CHOP 細胞で発現させ、細胞ライセートを酵素液として CBE 存在下の中性領域で GlcCer 分解活性を測定した。その結果、KLrP の cDNA をトランスフェクトした細胞のみに mock トランスフェクタントと比較して顕著な GlcCer 分解活性の上昇が観察された。Myc 標識 KLrP を過剰発現させた CHOP 細胞において、KLrP は細胞質に局在することが蛍光免疫染色で示された。次に、本酵素の性質を生化学的に調べるために、大腸菌を宿主としてヒト KLrP を大量発現させ精製した。リコンビナント精製 KLrP は CBE によって活性阻害を受けず、中性付近に最適 pH を持ち、GlcCer は分解するが GlcCer からさらに糖鎖が伸長した糖脂質やスルファチドには作用しないことが判明した⁹⁾。

次に、KLrP が細胞内で実際に糖脂質代謝を担っている可能性を検証するために、siRNA を用いて HEK293 細胞の内在性 KLrP をノックダウンした。その結果、KLrP のノックダウンによって GlcCer および GlcCer を前駆体とする糖脂質量は有意に上昇した。以上の結果から、KLrP は細胞質に存在する新規な GlcCer 分解酵素であり、KLrP が介在する新しい糖脂質 (GlcCer) 代謝経路の存在が示された⁹⁾。

6. KLrP の X 線結晶構造と反応機構の解析

本酵素の触媒機構を原子レベルで明らかにすることを目的に、リコンビナントヒト KLrP の X 線結晶構造解析を行った⁹⁾。KLrP と反応産物のグルコースとの共結晶 (KLrP/Glc) を作製し、1.6 Å の高分解能で X 線結晶構造を解析した (図 2A)。その結果、KLrP は α ヘリックスと β ストランドを 8 回繰り返す典型的な TIM バレル構造を示し、E165 と E373 が触媒残基であることが推測された。そこで、E165Q, E373Q の変異型 KLrP を作製した結果、野生型と比較してこれらの変異体は GlcCer 分解活性をほとんど示さず、両グルタミン酸残基が触媒残基であることが判明した。E165 と E373 の距離は 5.3 Å であり、本酵素は保持 (retain) 型の触媒機構を有することも分かった (図 2B)。更に E165Q 変異体とパラニトロフェニル- β -グルコース (pNP- β -Glc) の共結晶を作製して X 線結晶構造を解析したところ、グルコースと E373 が共有結合している中間体が観察され、E373 が求核残基、E165 が酸/塩基触

媒残基であり、double displacement 機構で反応が進行することが証明された¹⁰⁾。前述のように KLrP のホモログである、 α KL, β KL, KLPH は GlcCer 分解酵素活性を示さない。これらの一次構造を KLrP と比較すると、KLrP の E165 に相当するアミノ酸がアスパラギン (α -KL, β -KL の場合) やアスパラギン酸 (KLPH の場合) によって置換されていることが分かった。現時点では、Klotho ファミリーの中で立体構造が明らかにされているのは、KLrP のみである。前述のように α -KL はグルクロニダーゼ活性を有し、またシアリダーゼ活性を保持することが示唆されている。それらの触媒機構の詳細およびグリコシダーゼモチーフの生理的な意義を明らかにするためにも α -KL の立体構造の解明が必要である。

KLrP/Glc の触媒残基付近にグルコース以外に二つの明確な電子密度が観察された。これらは形状から脂肪酸と推測されたので、リコンビナント KLrP から脂質を抽出し、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、パルミチン酸 (C16:0) とオレイン酸 (C18:1) が検出された。つまり、KLrP の基質結合部位 (substrate-binding cleft) には、グルコースと二つの脂肪酸が入るスペースがあることを示している。これらの電子密度を利用して GlcCer と KLrP の合理的な結合モデルを作成することができた (図 2B)。

KLrP とリソソーム由来の酸性 GlcCer 分解酵素 GBA1 の X 線結晶構造は大きく異なる。GBA1 は N 末のドメイン I、免疫グロブリン様のドメイン II、TIM バレル構造のドメイン III からなるが (図 2C)¹¹⁾、KLrP にはドメイン I、II に相当する部位が欠失している (図 2A)。GBA1 と GlcCer の結合モデルによると GlcCer の糖 (グルコース) 部位が基質結合溝にはまり込みセラミド部位は酵素分子の外側に位置することが示唆されている (図 2D)¹¹⁾。この酵素反応に必須であるサポシン C は、リソソーム内膜と結合することで GlcCer を露出させ¹²⁾、GBA1 と基質の結合を容易にしていると推定されている。その際、GBA1 とサポシン C は、GBA1 のドメイン III のヘリックス 6, 7 とドメイン II を介して結合しているようだ¹³⁾。一方、KLrP と GlcCer の結合モデルでは、GlcCer は KLrP の基質結合部位に完全に取り込まれているように見える (図 2B)。KLrP は細胞質のタンパク質なので、実際に細胞内で KLrP の基質となりうる GlcCer は二つの場合が想定される。一つは ER と cis-ゴルジ膜の細胞質側で合成される GlcCer であり、もう一つは特殊な条件下でリソソームから細胞質に漏出した GlcCer である (図 3)。どちらの場合も、サポシン C に相当するアクチベーターの存在が想定されるがそ

の分子の同定には至っていない。

7. 相次いで同定された GlcCer 分解酵素の生理的意義

最近、胆汁酸のグルコース配糖体を加水分解すると考えられていた β -グルコシダーゼ 2 (胆汁酸 β -グルコシダーゼとも呼ばれる) のノックアウトマウスから興味深い知見が得られた¹⁴⁾。このノックアウトマウスは精子形成異常という表現型を示したが、胆汁酸代謝の異常は示されず、精巣、脳、肝臓に顕著な GlcCer の蓄積が観察された。この酵素は、リソソームではなく小胞体あるいは形質膜近傍に存在することが明らかにされたので、非リソソーム性の GlcCer 分解酵素 (GBA2) と同定されるに至った。今回紹介した KLRP (GBA3 と呼ばれる)、GBA1、2 以外にも小腸には、GlcCer に作用する膜結合型 β -グルコシダーゼ (ラクターゼフロリジンヒドラーゼ) が存在し、食物由来の GlcCer やフラボノイド配糖体を分解する消化酵素として働いている。現在までに同定された 4 種の GlcCer 分解酵素の細胞内局在を図 4 に示す。リソソームで恒常的な GlcCer 分解に携わっている GBA1 および小腸消化酵素として機能しているラクターゼフロリジンヒドラーゼの生理的役割は明快である。しかし、*in vivo* において GlcCer 分解に関わっていることが実験的に示されているが、KLRP (GBA3) と GBA2 の生理的意義の解明はこれからの課題として残されている。

8. ゴーシェ病発症の分子機構と KLRP

リソソームに GlcCer が蓄積することがどうしてゴーシェ病の臨床症状を引き起こすのか、その発症機序はよく分かっていない。いくつかの仮説が提唱されているが、ここでは二つの興味深い仮説を紹介したい。一つは、Futerman らの GlcCer 漏出説である¹⁵⁾ (図 3B)。この仮説によると、GBA1 の欠損によりリソソームに蓄積した GlcCer が何らかの機構でリソソームから細胞質に漏出する。漏出した GlcCer は、小胞体上のリアノジン受容体を介する IP₃ 非依存性の Ca²⁺ 放出を亢進させ、神経細胞死を誘導する。また、*in vitro* で GlcCer が CDP-コリン合成酵素を活性化することから、ゴーシェ病の肝臓、脾臓肥大の際に観察される形質膜ホスファチジルコリン (PC) 量の増加も GlcCer の細胞質への漏出が引き金となるとしている。ゴーシェ病細胞において、あるいは何らかの病的な条件下で細胞質に漏出された GlcCer は、KLRP のよい標的となるのではなかろうか。興味深いことに、乳児型ゴーシェ病では KLRP の 106 番目のアスパラギン酸がアスパラギンに変異している

例が報告されている。そこで、これと同じ変異を持つ KLRP を大腸菌で発現させ、精製リコンビナント酵素の GlcCer 分解活性を測定したが、野生型と比較して有意な活性の低下はみられなかった。しかし、この変異以外にもゴーシェ病の患者において KLRP の変異が見いだされており¹⁶⁾、それら変異体の GlcCer 分解活性に興味を持たれる。

Kitatani と Hannun らは全く別の視点からゴーシェ病の分子機構を捉えている¹⁷⁾。セラミドは主として三つの経路で生成される。すなわち、ER における新生経路、形質膜におけるスフィンゴミエリナーゼを介した生成経路、そしてセラミド分解産物のスフィンゴシンを再利用するサルベージ経路である。サルベージ経路から産生されたセラミドはセラミド依存性ホスファターゼ (ceramide-activated protein phosphatase, CAPP) を活性化し、p38 δ 依存性の IL-6 産生を負に制御している。ゴーシェ病細胞では、GBA1 の機能不全によって、サルベージ経路からのセラミドの産生量が激減すると考えられる。このため、p38 δ 依存性の IL-6 産生が増大し、ゴーシェ病発症の一因となるという仮説である。実際に、ゴーシェ病の患者の血清においては IL-6 が増加することが報告されている²⁾。この仮説の場合にも、KLRP が細胞内のセラミド供給にどの程度関与しているのかに興味を持たれる。

9. おわりに

糖脂質は多くの生命現象に関わる重要な生体膜多機能分子である。糖脂質の大部分は GlcCer 骨格を持つが、GlcCer は単なる糖脂質合成の前駆体ではなく、それ自身に重要な機能があると私たちは考え始めている。ここ数年の間に、GlcCer 代謝や輸送に関して重要な発見が相次ぎ、その生理学的意義の解明が待たれる。

謝辞 KLRP の X 線結晶構造解析は九州大学大学院農学研究院の角田佳充准教授、バイオインフォティクスを用いた候補遺伝子の絞込みは、産業総合研究所の成松 久博士、鹿内俊秀研究員との共同研究であることを記し、ここに深謝する。

- 1) Ito, M. (2007) Degradation of glycolipids. In Comprehensive Glycoscience (Kamerling, J.P. ed.), vol. 3, pp. 193-209, Elsevier.
- 2) Imoudiak, M. & Futerman, A.H. (2005) *Br. J. Haematol.*, 129, 178-188.
- 3) Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T.,

- Kume, E., Iwasaki, H., Iida, A., Shiraki-Iida, T., Nishikawa, S., Nagai, R., & Nabeshima, Y. (1997) *Nature*, **390**, 45–51.
- 4) Kurosu, H. & Kuro-o, M. (2009) *Mol. Cell. Endocrinol.*, **199**, 72–78.
 - 5) Nabeshima, Y. (2009) *Proc. Jpn. Acad. Ser. B.*, **85**, 125–141.
 - 6) Tohyama, O., Imura, A., Iwano, A., Freund, J.N., Henrissat, B., Fujimori, T., & Nabeshima, Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 9777–9784.
 - 7) Cha, S.K., Ortega, B., Kurosu, H., Rosenblatt, K.P., Kuro-o, M., & Huang, C. L. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 9805–9810.
 - 8) Hayashi, Y., Horibata, Y., Sakaguchi, K., Okino, N., & Ito, M. (2005) *Anal. Biochem.*, **345**, 181–186.
 - 9) Hayashi, Y., Okino, N., Kakuta, Y., Shikanai, T., Tani, M., Narimatsu, H., & Ito, M. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 30889–30900.
 - 10) Noguchi, J., Hayashi, Y., Baba, Y., Okino, N., Kimura, M., Ito, M., & Kakuta, Y. (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **374**, 549–552.
 - 11) Dvir, H., Harel, M., McCarthy, A.A., Toker, L., Silman, I., Futerman, A.H., & Sussman, J.L. (2003) *EMBO Rep.*, **4**, 704–709.
 - 12) Alattia, J.R., Shaw, J.E., Yip, C.M., & Prive, G.G. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 17394–17399.
 - 13) Atrian, S., Lopez-Vinas, E., Gomez-Puertas, P., Chabas, A., Vilageliu, L., & Grinberg, D. (2008) *Proteins*, **70**, 882–891.
 - 14) Yildiz, Y., Matern, H., Thompson, B., Allegood, J.C., Warren, R.L., Ramirez, D.M., Hammer, R.E., Hamra, F.K., Matern, S., & Russell, D.W. (2006) *J. Clin. Invest.*, **116**, 2985–2994.
 - 15) Pelled, D., Trajkovic-Bodenec, S., Lloyd-Evans, E., Sidransky, E., Schiffmann, R., & Futerman, A.H. (2005) *Neurobiol. Dis.*, **18**, 83–88.
 - 16) Beutler, E., Beutler, L., & West, C. (2004) *J. Lab. Clin. Med.*, **144**, 65–68.
 - 17) Kitatani, K., Sheldon K., Anelli, V., Jenkins, R.W., Sun, Y., Grabowski, G.A., Obeid, L.M., & Hannun, Y.A. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 12979–12988.

林 康広¹, 沖野 望¹, 伊東 信^{1,2}

(¹九州大学大学院農学研究院生物機能科学部門,

²九州大学バイオアーキテクチャーセンター
生物機能デザイン部門)

A novel metabolic pathway of glucosylceramide that involves Klotho-related protein KLRP

Yasuhiro Hayashi¹, Nozomu Okino¹, and Makoto Ito^{1,2} (¹Department of Bioscience and Biotechnology, Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences, Kyushu University; ²Bio-Architecture Center, Kyushu University, 6–10–1, Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka 812–8581, Japan)

ブレオマイシン水解酵素の新たな役割

1. はじめに

ブレオマイシン水解酵素 (bleomycin hydrolase; BH) は、梅沢らが単離した抗腫瘍性糖ペプチドのブレオマイシン (bleomycin; BLM) のアミド結合を水解して薬効を失わせる酵素として発見された。本酵素は生物界に普遍的に分布し、主要組織適合抗原クラス I 分子によって提示される抗原ペプチドのプロセッシング¹⁾、ホモシステインチオラクトンの代謝²⁾、アルツハイマー病の病因であるアミロイドβペプチドの分解³⁾等の細胞内タンパク質代謝への関与が推定されている。一方、BH ノックアウトマウスの解析⁴⁾では、胎生致死ではないが約 36% が新生児期に原因不明で死亡し、生存した新生児マウスには角化症の一種である魚鱗癬に類似した皮膚症状や尾に炎症や壊死が認められた。これらの結果は、BH が皮膚において重要な機能を担っている可能性を強く示唆している。本稿では、表皮の天然保湿因子 (natural moisturizing factor; NMF) であるアミノ酸の生成経路で鍵酵素として機能する BH の新たな役割について概説したい。

2. BH とはどんな酵素か

我々は、BH の構造と機能に興味を持ちラットの遺伝子の解析と発見、内在性基質の探索、ELISA 法によるラット組織中の濃度測定や疾患との関連等の研究を行ってきた^{3,10–12)}。BH はパパイナファミリーに属し、細胞質に存在する分子量約 280kDa の中性システインプロテアーゼであり、アミノ酸残基数 455 から成る同一のサブユニット 6 個が会合したホモ六量体構造の酵素である。ヒト BH 遺伝子は 17 番染色体の 17q11.1–11.2 に位置しており、12 のエキソンから成る⁵⁾。その 5'-フランキング領域の配列には、TATA ボックスや CCAAT ボックスのような転写因子結合配列がなく、高 GC 含量であるなど、ハウスキーピング遺伝子の特徴を有している。また、BH 遺伝子の一塩基多型 A1450G は C 末端の 443 番目の Ile が Val となるミスセンス変異で、その G/G ホモ接合体は非アポ E4 型弧発性アルツハイマー病患者で有意に多く見られるという報告がある⁶⁾。

ヒトおよび酵母 BH の構造は、X 線結晶解析の結果より