

酵母もNOで元気になるのか？

高木 博史

一酸化窒素 (NO) は自動車の排気ガスに含まれ、大気汚染で問題となる窒素酸化物の一つであり、光化学スモッグや酸性雨の原因になっている。また、生体内でも合成され、拡散性を有するため細胞間のシグナル伝達物質として様々な役割を果たしている。NOのシグナル機能は1980年代に発見され、1992年のScience誌Molecule of the Yearおよび1998年のノーベル生理学・医学賞に選ばれた。哺乳類の細胞内でアルギニンと酸素からNO合成酵素 (NOS) によって生成したNOは、血圧調節、神経伝達、アポトーシス、感染・炎症・免疫などの幅広い生命現象に関わっている。NOはグアニル酸シクラーゼ (sGC) を活性化し、サイクリックGMP (cGMP) レベルを増加させる。増加したcGMPがセカンドメッセンジャーとして、リン酸化酵素やイオンチャネル、ホスホジエステラーゼなどのタンパク質に結合し、血管機能や、神経伝達などの様々な生理反応を調節している。血管内皮ではcGMPを介して血管が拡張し、血流量が増えるが、一部の読者が愛用する薬 (バイアグラ[®]、リアップ[®]) にはこのメカニズムを利用するためのcGMP分解酵素阻害剤 (ジルデナフィル、ミノキシジル) が含まれている。また、NOは直接的なニトロソ化やニトロ化を通して、タンパク質の翻訳後修飾を行っている。特に、システイン残基のチオール基にNOが共有結合するS-ニトロソ化は、転写因子などの活性を制御することで遺伝子転写を調節し、アポトーシスや心筋活動など多くの生理機能に関与している。さらに、NOはスーパーオキシドアニオンとの反応によって毒性の高い活性窒素種 (パーオキシナイトライト) を生成し、タンパク質や脂質、核酸に酸化やニトロ化を惹起するため、様々な病態との関連も注目されている。

一方、植物や藻類もNOを生成し、それは形態形成、気孔の開閉、感染防御などの様々な生理現象のシグナルとして機能している。たとえば、乾燥ストレスでNOが発生し、スーパーオキシドジスムターゼなどの遺伝子発現を誘導し、耐性を獲得する。NOはプロリン合成も調節し、低温や塩ストレス耐性にも関与しているが、哺乳類NOSのオーソログが存在しておらず、その発生機構はいまだに議論的である²⁾。NOの生成や生理機能は微生物でも報告されている。たとえば、放射線抵抗性細菌 *Deinococcus radiodurans* では放射線に反応して合成されるNOが耐性獲得に重要である³⁾。緑膿菌のバイオフィーム形成にもNOが必須である。大腸菌の場合、NOにより転写因子のOxyRが活性化し、カタラーゼなどの遺伝子発現が誘導される。このように、NOは細胞間の情報伝達物質だけでなく、細胞内の様々な現象への関与が示唆されている。また、ある種の糸状菌では、真核生物で珍しいミトコンドリアでの硝酸呼吸に伴って生

じるNOの解毒に関わる酵素が発見されている⁴⁾。

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* においても、NOがストレス応答経路に関与しているらしい。最近、低濃度のNO処理が細胞に高静水圧や銅に対する耐性を付与するという結果が報告された⁵⁾。また、過酸化水素で誘導されるアポトーシスにNOが関与している可能性も報告されている⁶⁾。さらに、酵母を用いてNOと神経変性疾患の関連を研究している例も見られる⁷⁾。これまでに、酵母の細胞内で一般的なNOS活性が検出されること、哺乳類NOSの抗体に反応するタンパク質が存在することが報告されている⁸⁾。しかしながら、酵母には哺乳類NOSのオーソログが存在しないため、NOの生成機構や生理機能についてはほとんど研究が進んでいなかった。最近、プロリン代謝に関わるアセチル化酵素 Mpr1 の遺伝子がゲノムに存在する酵母において、高温や過酸化水素などの酸化ストレスに伴ってプロリンからアルギニン合成が亢進され、増加したアルギニンから生成したNOが細胞の酸化ストレス耐性に寄与していることが明らかになった⁹⁾。酵母にはsGCのオーソログも存在しないことから、NOがタンパク質のシステイン残基をS-ニトロソ化することで酸化ストレスによる変性を回避している可能性がある。活性酸素種による酸化は非可逆的であるが、NOによるS-ニトロソ化は可逆的であるため、S-ニトロソ化が酸化からタンパク質を保護していると考えられる。また、NOがシステイン残基をS-ニトロソ化することで抗酸化に関わる転写因子を活性化し、抗酸化系遺伝子の発現を誘導している可能性もある。

酵母のNOSは現時点で不明であるが、哺乳類と同様の活性を有する機能ホモログの存在も示唆される。今後、植物や真菌類において長年の謎である「NOS様タンパク質」や「NOを介したストレス耐性機構」が明らかになれば、発酵生産環境において効率良くNOを生成することで酸化ストレス耐性を向上させた酵母など、有用な表現型を示す酵母の育種が期待できる。

- 1) 実験医学増刊：活性酸素シグナルと酸化ストレス (谷口直之監修)、羊土社 (2009)。
- 2) Yamasaki, H. et al.: *Annu. Plant Rev.*, **42**, 103 (2011)。
- 3) Patel, B. A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 18183 (2009)。
- 4) 高谷, 祥雲: バイオサイエンスとインダストリー, **63**, 233 (2005)。
- 5) Domitrovic, T. et al.: *FEMS Yeast Res.*, **3**, 341 (2003)。
- 6) Osorio, N. et al.: *J. Cell Sci.*, **120**, 3279 (2007)。
- 7) Vitiello, S. P. et al.: *Hum. Mol. Genet.*, **16**, 1007 (2007)。
- 8) Kanadia, R. N. et al.: *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **45**, 1081 (1998)。
- 9) Nishimura, A. et al.: *FEMS Yeast Res.*, **10**, 687 (2010)。