



酵母の酸素代謝のバランス制御

藤村 朱喜

現在のヒトの息止め世界記録は15分58秒であるそうだが、ヒトは酸素がないと生きてゆけないのは周知の事実である。日常生活において私たちは、酸素について意識することはほとんどないが、生物にとって酸素は生命活動を左右する大きな意味を持っている。

呼吸形式と酸素ストレス耐性の違いから生物は、絶対好気性、微好気性、通性嫌気性、酸素耐性嫌気性、絶対嫌気性に分けられる¹⁾。これらの生物の中で、多くの生物が酸素呼吸によるエネルギー獲得を好むのは、嫌気呼吸に比べて少しの栄養源から多量のATPを生産することができ、さらにほとんど毒性のないCO₂やH₂Oが最終産物であるからだと考えられる。

生物は、効率よく安定した酸素利用を維持するよう生育環境下の酸素の有無や濃度を認識し、代謝を制御する能力を持つ。この酸素応答システムについては、ヒトをはじめさまざまな生物で研究が行われているが、ここでは真核生物の単細胞モデルである酵母で報告された事例を紹介し、その巧妙さを吟味してみたい。

酵母において古くから知られる一般的な酸素応答による代謝制御には、醸造酵母で知られる例がある。酵母が嫌気条件下でアルコール発酵を行っているときに酸素を与えると発酵が停止し、グルコースの消費速度が低下するという現象である。この現象はパスツール効果とよばれ、細菌から高等生物まで広く存在することが知られている。これは、反応性の高い酸素をエネルギー生産に使うことが、非常に有利であることの現れと考えられる²⁾。

一方、最近報告されたユニークな例では、メチロトロフ酵母のメタノール代謝をモデルとした酸素代謝制御がある。メチロトロフ酵母 *Pichia methanolica* はメタノール代謝の初段階酵素であるメタノール酸化酵素 (AOD) を2種のサブユニットから構成されるアイソザイムとして持つことが知られているが³⁾、AODアイソザイムがさまざまな酸素環境に対してもメタノール代謝を巧みに調節していることが明らかとなった。*P. methanolica* の2種のAODサブユニットはそれぞれ酸素に対する親和性が異なり、低酸素下では低 K_m 値を示すAODサブユニットが主に発現され、高酸素下では高 K_m 値を示すAODサブユニットが支配的に発現される。つまり、低酸素下では低 K_m 型AODサブユニットにより効率よく酸素を利用し、一方、高酸素下では高 K_m 型AODサブユニットを主に用いることでAODの過剰反応を防ぎ、毒性の高い代

謝産物であるホルムアルデヒドおよびH₂O₂の細胞内蓄積を防いでいる⁴⁾。よって、*P. methanolica* は生育環境下の酸素濃度に応じて2種のAODサブユニットの存在比を制御することで、AODアイソザイムの酸素に対する親和性を生育環境に見合ったものに調整し、どのような環境下でもメタノール代謝を円滑に進めようとしているのである。

さらに、メチロトロフ酵母のメタノール代謝ではAODのみならず、ミトコンドリア呼吸鎖末端酸化酵素においても酸素を大量に必要とする。つまり、細胞はAODが局在するペルオキシソームと呼吸鎖が局在するミトコンドリアの間で両者酵素の基質である酸素をシェアしなければならず、酸素消費バランスがどちらかに崩れると代謝が滞ってしまうことが考えられる。しかし、メチロトロフ酵母は両オルガネラの酸素消費を以下のような仕組みで巧妙に制御しているようである。それは、ミトコンドリア呼吸鎖の活性に合わせてAODの発現を調節するシステム、すなわち、代謝の下流に位置するミトコンドリア呼吸鎖が生育環境下の酸素センサー（およびインジケータ）として関わっているようである⁴⁾。このメチロトロフ酵母で見られるシステムは、細胞内での酸素代謝のバランスを保つためのオルガネラ同士のコミュニケーションによる代謝制御の一つの形と考えることができる。また、Schmackerらもミトコンドリアの持つシグナリング機作の一つが酸素センサーとしての役割を持つことを報告しており⁵⁾、ペルオキシソームが酵母からヒトまですべての真核生物において共通に存在する酸化系オルガネラであることを考慮すると、酸素代謝のバランスを保つオルガネラ・コミュニケーションは全ての真核生物に保存されていると考えられる。

生物は酸素を利用して生存していくうえで、さまざまな試行錯誤を繰り返し、巧妙な酸素代謝のバランス制御系を手にしたに違いない。酸素という存在を受け入れ、生きるために、それぞれに見合ったやり方で乗り越えていくという姿勢は生命活動を支える基本なのであろう。

- 1) 茂木：蛋白質 核酸 酵素, **52**, 9 (2007).
- 2) Brock, D. T. (関, 柳沢訳): 微生物学概論, 共立出版(1977).
- 3) Nakagawa, T. et al.: *Yeast*, **15**, 1223 (1999).
- 4) Fujimura, S. et al.: *Yeast*, **24**, 491 (2007).
- 5) Chandel, N. S. and Schumacker, P. T.: *J. Appl. Physiol.*, **88**, 1880 (2000).