



アルコール発酵と亜鉛

神戸 大朋

亜鉛は種々のタンパク質の活性・構造維持に必須となる微量元素である。ヒトゲノムの約9%、出芽酵母ゲノムの約8%の遺伝子が亜鉛結合ドメインを有するタンパク質をコードしていると推定されている¹⁾。そのため、生命体は亜鉛恒常性を厳密に保つ機構を細胞レベルで備えている。特に、亜鉛欠乏への適応は厳密であり、出芽酵母では、1) 細胞内亜鉛濃度を上昇させる向きに機能する因子の発現を誘導する、2) 亜鉛要求性酵素の発現を抑制する、という2つの機構の存在が知られている。どちらの機構にも転写因子 Zap1 が必須の役割を担う。

Zap1 は亜鉛欠乏時に活性化される転写因子として同定された²⁾。その標的遺伝子は、プロモーター内に zinc-responsive element (ZRE) と呼ばれる配列を有しており、Zap1 はこの配列に結合することで標的遺伝子の転写を活性化する。亜鉛の取り込みに関与する亜鉛輸送体などが Zap1 による転写活性化の第一の標的となる。一方、Zap1 は、転写抑制因子としても機能することが知られており、亜鉛含有酵素として知られるアルコール脱水素酵素1 (Adh1) の発現は、亜鉛欠乏時に Zap1 依存的に抑制される。本稿では、この Zap1 による *ADH1* 遺伝子の転写抑制機構について紹介したい³⁾。

ADH1 の発現は転写因子 Rap1 によって強力に活性化される。*ADH1* プロモーター内の Rap1 結合配列は ZRE の下流に存在しており、両配列の間には TATA box 様配列が認められる。Zap1 は、亜鉛欠乏に応じて *ADH1* プロモーター内の ZRE に結合し、この TATA box 様配列下流から Zinc Regulated RNA1 (*ZRR1*) と名付けられた inter-

genic non-coding RNA を転写させる。*ZRR1* は、Rap1 の *ADH1* プロモーターへの結合を妨げ、それによって *ADH1* の転写は著しく抑制される (図1)。この亜鉛欠乏に応じて起こる Zap1 を起点とした intergenic non-coding RNA による遺伝子発現抑制機構は、ミトコンドリア Adh として知られる *ADH3* においても観察される。

Adh はアルコール発酵の鍵となる酵素である。出芽酵母には5種類の Adh アイソザイムが存在するが、このうち Adh1 がアルコール発酵に重要な役割を担う⁴⁾。Adh1 は、四量体として機能し、サブユニットあたり2個の亜鉛と結合する。出芽酵母において細胞内亜鉛を最も占有するタンパク質であり、実に細胞内全亜鉛のうち5%もの亜鉛が Adh1 と結合していると推測されている。すなわち、亜鉛欠乏により亜鉛恒常性が大きく変動した場合、アルコール発酵に大きく影響することは想像に難くない。

亜鉛欠乏時、Adh アイソザイムのうち *ADH1* ~ 3, 5 の発現は Zap1 依存的に減少するが、面白いことに *ADH4* の発現は Zap1 依存的に上昇する⁵⁾。Adh4 は鉄型 Adh として知られる *Zymomonas mobilis* の *ADHII* と高いホモロジーを有しており、鉄依存性酵素であると推測される (Adh4 が亜鉛により活性化されるという報告は存在するが)。そのため、Adh4 は、亜鉛欠乏時の Adh1 ~ 3, 5 の活性減少を補い、恒常性維持に重要な役割を担うのかもしれない。アルデヒド脱水素酵素も Zap1 の標的遺伝子であることが明らかにされており⁵⁾、Zap1 の標的遺伝子とアルコール発酵との関連に興味を持たれる。

近年の健康ブームに乗って、ビール酵母のサプリメントが人気を博しているが、ビール酵母には、カルシウム、ビタミン B₁ などの他、亜鉛が多量に含まれている。亜鉛欠乏に陥ったビール酵母はサプリメントとしての価値が下がるのみならず、本来の役割であるアルコール発酵にも支障を来す。ビール酵母にとって亜鉛は真に必須の成分となっている。

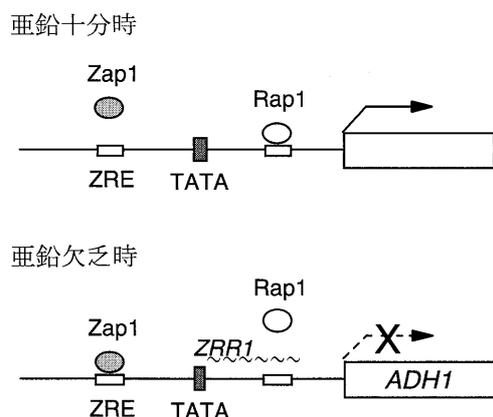


図1. Zap1, *ZRR1* を介した *ADH1* 遺伝子発現抑制機構

- 1) Andreini, C. et al.: *J. Proteome Res.*, **5**, 3173 (2006).
- 2) Zhao, H. and Eide, D. J.: *Mol. Cell Biol.*, **17**, 5044 (1997).
- 3) Bird, A. J. et al.: *Embo J.*, **25**, 5726 (2006).
- 4) Young, E. T. et al.: *Gene*, **245**, 299 (2000).
- 5) Lyons, T. L. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 7957 (2000).

著者紹介 京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻 (准教授) E-mail: kambe1@kais.kyoto-u.ac.jp