

S64

酵母の活性酸素ストレス応答

(京大・食研) ○井上善晴、井沢真吾、木村 光

生物は原始地球の大気中に酸素が蓄積する以前から存在していた。嫌気的環境下で生育していた生物は、酸素を利用すること（呼吸）によってより効率的にエネルギー生産を行うことができるようになった。しかしその代償として、活性酸素による酸化ストレスに常に曝されることになった。酸素呼吸の過程で、分子状酸素は4電子還元を受け水にまで還元されるが、一部の酸素分子は不十分な還元状態で留まり、いわゆる活性酸素 (O_2^- 、 H_2O_2 、 $HO\cdot$) となる。これらの活性酸素ラジカルは様々な生体成分に酸化損傷を与えるが、なかでも脂質が過酸化して生じた過酸化脂質も広義では活性酸素に含まれる。そこで生物は、これら活性酸素種に起因する酸化ストレスに対する防御系（抗酸化系）を進化させてきた。

我々はこれまでに出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) における抗酸化系について、グルタチオン (GSH) やチオレドキシシン (Trx) といった細胞内チオールに焦点を絞って解析を進めてきた。特に、従来、酵母は進化的にGSHを電子供与体とするペルオキシダーゼ (グルタチオンペルオキシダーゼ: GPx) を持たないと考えられてきたが、我々は遺伝学的解析によりその存在 (GPX1、GPX2、GPX3) を証明した。またGPxと並んで過酸化物の消去を行うチオレドキシシンペルオキシダーゼ (TPx、TSA1遺伝子産物) とGPxの機能的相関性の解析から、*tsa1*Δ株では転写因子Yap1を介しGPX2遺伝子の発現誘導が行われていることを明らかにした。またTPxの電子供与体であるTrxの欠損 (*trx1*Δ/*trx2*Δ) 株でもYap1を介した標的遺伝子の転写活性化が起こっていることを明らかにした。

Yap1は酸化ストレス応答性転写因子で、非ストレス下では細胞質にも核にも局在するが、酸化ストレスによりCrm1による核外移行が阻害され核内に局在化するようになり、標的遺伝子の転写活性化を行う。従って、Yap1の活性化はその細胞内局在性によって制御されていると考えられている。GFP-Yap1融合タンパク質を用いてYap1の細胞内局在性を観察したところ、Trx欠損株ではYap1は非ストレス状態でも核内に局在化していた。これに対し、*tsa1*Δ株ではTrx欠損株と同様にYap1標的遺伝子の恒常的発現誘導が観察されたにもかかわらず、Yap1の核局在化は観察されなかった。Trxはチオール-ジスルフィドオキシドレダクターゼファミリーに属するタンパク質であることから、Yap1中に存在する6個のシステイン残基との相互作用を介したYap1の機能制御モデルが想定される。現在、システイン残基を種々置換した変異型Yap1を用いた解析を進めている。

Oxidative stress response in yeast.

○Yoshiharu Inoue, Shingo Izawa, Akira Kimura (Res. Inst. Food Sci., Kyoto Univ.)

【Key words】 oxidative stress, *Saccharomyces cerevisiae*, glutathione, thioredoxin, Yap1