

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 富塚 江利子

本研究はヒトミトコンドリア呼吸鎖酵素である複合体 II (コハク酸- ユビキノン酸化還元酵素) の機能を明らかにするため、ヒト疾病における複合体 II の役割の解析および複合体 II の機能的変化の解析を行ない、疾病治療への応用を期待し研究を行なったものであり、下記の結果を得ている。

1. 複合体 II 活性欠損を示すミトコンドリア病患者の病因を明らかにする目的で遺伝子変異解析を行ない、複合体 II Fp サブユニットの二種類の遺伝子変異があることを見い出した。さらにヒト複合体 II は二種類の Fp アイソフォーム(Fp^I, Fp^{II})が存在するが、本患者において Fp^{II} アイソフォームの発現異常を見い出した。また、複合体 II の活性測定を行ない、それらが複合体 II 活性低下原因であることを突き止めた。このことより、疾病における Fp アイソフォームの重要性を示した。
2. ヒト複合体 II の機能的変化の検出と、その Fp サブユニットのリン酸化との関係を知るために、哺乳類ミトコンドリア、特にヒト培養細胞ミトコンドリアにおける二種類の複合体 II 活性、コハク酸- ユビキノン還元酵素(SQR)とフマル酸還元酵素(FRD)の活性の検出を行ない、哺乳類においても複合体 II は二種類の活性、SQR と FRD を有することを示した。それらの活性はヒトがん細胞において培養環境変化により、低栄養および低酸素下において複合体 II 活性は SQR が減少し、FRD が上昇することを示した。これより、低酸素環境に生育する回虫の NADH-フマル酸還元系をヒトがん細胞が有している可能性が示された。さらに、ヒトミトコンドリアにおける Fp サブユニットのリン酸化を検出し、リン酸化・脱リン酸化酵素処理により Fp のリン酸化量が変化し、さらに複合体 II の活性変化が生ずることを示した。また、Fp リン酸化部位の探索を行ない、いくつかのリン酸化候補アミノ酸部位の変異により、複合体 II 活性の変化が起こることを示した。これらより、複合体 II の活性変化と Fp のリン酸化との関連性が示された。
3. 抗蠕虫薬で寄生虫の NADH-フマル酸還元系を標的とするパモ酸ピルビニウムはグルコース欠乏がん細胞特異的に抗がん作用を有することが報告されていることから、がん細胞における複合体 II の機能と寄生虫の低酸素における複合体 II との関連性が考えられた。そこで、このパモ酸ピルビニウムの寄生虫および宿主である哺乳類に

以上、本論文はヒト複合体 II が TCA 回路の一酵素としての機能だけではなく、低栄養・低酸素環境下のがん細胞において、フマル酸還元酵素として機能していることを示し、それらは Fp サブユニットのリン酸化修飾に関係しており、タンパク質のリン酸化による複合体 II の機能制御の可能性を示した。また、複合体 II の機能的変化が抗がん剤の標的となる可能性を示した。本研究によってヒト複合体 II には SQR と FRD という二種類の活性があり、環境変化によりその機能的変化が生じることが示され、がんを始めとするさまざまな疾病に関わる複合体 II の役割を知る上で大きな進展となったと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。