

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 マーダウィ プリヤンカ パラナガマ

ミトコンドリアの呼吸鎖複合体Ⅱから発生する活性酸素種 (ROS)の発癌への関与が明らかになりつつあり、ROS 発生のメカニズムを理解することは非常に重要な課題となっている。本研究はこれまでの報告から、呼吸鎖複合体Ⅱ (コハク酸-ユビキノン還元酵素) からの ROS 発生と複合体Ⅱのフマル酸還元酵素活性 (FRD)に相関性が存在するとの仮説に基づいている。そこで、複合体Ⅱが FRD として機能していることが明らかとなっている回虫 *Ascaris suum* の成虫の複合体Ⅱをモデル生物として ROS の発生を調べた。この実験では複合体Ⅱの FRD 活性が成虫より低い L3 ステージの幼虫をコントロールとして用いた。それぞれのサンプルの筋肉から調製した垂ミトコンドリア粒子を用いて複合体Ⅱから発生する ROS を解析したところ、L3 ステージの幼虫に比べて成虫で非常に多量の ROS の発生が観察された。さらに、ヒト細胞について複合体Ⅱの FRD 活性が正常細胞よりも高いことが知られている大腸がん由来の細胞を用いてミトコンドリア、及び生細胞から ROS の発生を解析した。この実験ではヒト皮膚線維芽細胞を正常細胞コントロールとして用いた。その結果、癌細胞から ROS の発生が観察されたが、一方、ヒト正常細胞からは ROS の発生は見られなかった。以上の結果は、FRD 活性を持つ複合体Ⅱからは ROS がより多量に発生することを明確に示したものである。

この研究は呼吸鎖複合体Ⅱからの ROS 発生のメカニズムの理解に大きく貢献するものであり、臨床的にも複合体Ⅱから発生する ROS と発癌に関する研究の進展に極めて重要な発見であると考えられる。以上により、本研究は学位取得に値するものである。