

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 ホルヘ ヘスス モラレス フレイテス

Trypanosoma cruzi はシャーガス病の病原体となる原虫で、ラテンアメリカの国々の公衆衛生において問題となっている。180-200 万人が感染しており、1000 万人が感染の危機にさらされている。*T. cruzi* の呼吸鎖は宿主であるヒトとは異なり、コハク酸の酸化反応に依存していることがわかっている。そこで本研究では *T. cruzi* の呼吸鎖複合体□を調べた。すると *T. cruzi* の複合体□は 12 個のサブユニットから構成されることがわかり、Fp 及び分断した Ip サブユニットを含む 6 個の親水性のサブユニットと、CybL、CybS サブユニットを含む 6 個の疎水性のサブユニットから構成されていた。*T. cruzi* の複合体□のすべてのサブユニットの遺伝子は他のトリパノソーマ類である *T. brucei* や *L. major* でも見つかっていることから、トリパノソーマ類共通にこのような複合体□を持つと考えられる。*T. cruzi* の複合体□について Fp におけるコハク酸の結合部位や、Ip, CybL 及び CybS におけるキノン結合部位に重要なアミノ酸残基は保存されているが、これらのそれぞれの基質に対する親和性は哺乳類の複合体□に比べてかなり低いことがわかった。

さらに、キノン結合部位の阻害剤の中でアトペニン A5 のみが *T. cruzi* の複合体□を μM 単位の濃度で阻害し、原虫の増殖も阻害するということがわかった。よって複合体□が原虫のエネルギー代謝に重要であると考えられる。*T. cruzi* の複合体□はこのようにユニークな構造的、生化学的な特徴をもつため、シャーガス病の薬剤標的となる可能性がある。

この研究は呼吸鎖複合体□の多様性や進化における知見を深めることに貢献するとともに、シャーガス病やリューシマニア症などの途上国で問題となっている疾患に対する薬剤開発においても貢献する可能性があると考えられる。以上より本研究は学位取得に値するものである。