

本研究はブタ回虫の宿主体内移行における環境の変化に適応したエネルギー代謝系の変動を、ミトコンドリア呼吸鎖の解析により明らかにし、さらにこの情報を基盤にして宿主である哺乳類には存在しない NADH-フマル酸還元系を標的とした新規薬剤開発を目的として、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 II に注目し、体内移行における複合体 II の変動の解析と複合体 II を標的とした Flutolanil 誘導体の構造活性相関解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ミトコンドリア呼吸鎖の酵素活性を調べた結果、NADH-フマル酸還元系を構成する NADH-RQ (NADH-ロドキノン酸化還元酵素)、QFR (キノール-フマル酸還元酵素) 活性はそれぞれヤングアダルト (YA) は成虫と同程度の値を示した。また、NADH-フマル酸還元系のもう一つの構成因子であるキノン種の解析の結果、YA において RQ のみが検出された。その複合活性である NADH-FR (NADH-フマル酸還元酵素) 活性は、YA は成虫の約 1/3 と低下していた。
2. YA のミトコンドリア呼吸鎖複合体 II のサブユニット組成の解析を行なった。その結果、CybS (シトクロム *b* 小サブユニット) は CybS^A (成虫型 CybS) のみが検出され、Fp (フラボタンパク質) サブユニットは Fp^A (成虫型 Fp) が肺ステージ L3 (LL3) より減少していることが示され、Fp^L (幼虫型 Fp) が優位に発現していることが明らかになった。YA の複合体 II は混合型複合体 II が優位に発現しており、さらに LL3 よりその割合が高いことが示された。
3. Flutolanil 誘導体の構造活性相関解析の結果、トリフルオロメチルベンゼン部位は主に阻害活性に、イソプロポキシベンゼン部位は主に特異性に重要であることが明らかになった。さらに結晶構造の解析結果より、回虫複合体 II に特徴的な空間があることがわかり、ここを埋めるような構造の化合物が選択性を向上させることが明らかになった。その結果、最終的に選択性が 20,000 倍まで向上した化合物を得られた。

以上、本論文は宿主体内移行におけるエネルギー代謝系の変動において、今まで情報のなかったステージである YA のミトコンドリア呼吸鎖の解析を行ない、YA のミトコンドリア呼吸鎖は成虫型への転換が完了していないことを明らかにした。さらに、Flutolanil 誘導体の解析より、構造活性相関の情報が得られ、選択性が 20,000 倍まで向上した化合物を得た。本研究は寄生虫学分野に、また低酸素適応機構の解明に重要な貢献をし、さらに薬剤開発における基礎研究の重要性を示したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。