



Master's Lectures – 26

呼吸鎖が繋ぐもの

長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科
教授・研究科長 東京大学名誉教授

きた きよし
北 潔
KITA Kiyoshi

はじめに

私は小さい頃は機械いじりが好きで、ゲルマニウムラジオを組み立てたりしていましたので、大学は電子工学系をめざしていました。東大紛争で学生が安田講堂に立てこもった1969(昭和44)年に、東京都立小石川高校を卒業しました。東京大学の入試がなく複数の有名大学を受験しましたが、全てが「サクラチル」と言う電報で終わりました。唯一合格した、お茶の水駅付近の予備校に通いだしたのが、「呼吸鎖」を50年以上研究するきっかけとなりました。当時は、まだ学生と機動隊の衝突が現在の駅前の交番や明治大学付近で頻繁に起こっていましたが、その中で私は集中力を高めるため、授業が終わると毎日のように「○○○屋」と呼ばれる道場で鍛錬を積んでいました。さすが本屋の街・神田の名に違わず「鍛錬のご褒美」の中には、広辞苑や新刊書、文庫本がありました。その中に岩波新書も並んでいて、江上不二夫先生の「生命を探る」をたまたま手にしたのです。パラパラとめくってみると第一章に「生命力説から古典的生化学まで」とありました。大学で耳鼻科の医師だった父方の親類から「最近生化学という分野が出てきて、大変に面白そうですよ」と何度か聞いた事が頭の隅に残っていて、「よし、今日はこれだ」と手にして帰り、一気に読みました。というよりは目を通したといった方が正しいでしょう。最初のパスツールの辺りはある程度理解できましたが、生物が苦手だった私にアミノ酸、核酸、酵素など次々に頭が痛くなるような言葉が出てきて、第2章あたりからはほとんど字面を追うという状態でした。しかし「生化学」とは何かという点については、非常

に明確なメッセージが伝わってきました。私は内容が理解できないままに、とにかく一晩で「読破」し、将来のテーマを「生化学」と決めました。予備校の先生とも相談し、志望先も東京大学理科二類にしました。子供の頃に不老長寿の薬を創りたいと考えていたことを思い出したのも理由のひとつです。

I. 大腸菌の呼吸鎖

教養時代はスポーツ愛好会というサークルでサッカーに明け暮れていましたが、なんとか薬学部に進学し、水野伝一教授の主宰する微生物薬品化学教室で生化学の研究をはじめることになりました。卒業論文に関して、「大腸菌のチトクローム b_1 の精製を下さい」と当時助教授だった安楽泰宏先生にテーマをいただいた時から、私の呼吸鎖との切っても切れない縁がはじまりました。チトクローム(辞書では通常「シトクロム」と書きますが、あえてここでは「チトクローム」とします)を発見したケイリン(David Keilin 1887-1963)は寄生虫学者であり、ウマに寄生するウマバエの生活環と呼吸器の観察からエネルギー代謝のキーワードのひとつ、「チトクローム」を発見した研究者でした。エネルギー代謝と寄生虫の研究は、もともと深い関係にあったのです。

チトクローム b_1 については、大学院生の山登一郎先輩の指導のおかげで精製までこぎつけ、その吸収極大の波長からチトクローム b_{556} と名づけました。そして、私の最初の論文として米国の科学誌 J. Biol. Chem. に公表することができました¹⁾。この時は、このチトクローム b_{556} が複合体 II (コハク酸-ユビキノ還元酵素) の構成成分で疎水性の膜へのアンカーの部分であると、夢にも思っていませんでした。そして、大腸菌の

呼吸鎖が酸素の供給に対応して変動し、酸素が充分ある時は末端酸化酵素としてチトクローム *bo* 複合体を、また低酸素の条件では、酸素に高親和性の性質を持つチトクローム *bd* 複合体を誘導し、環境の変化に適応していることを見出しました(図 1)。チトクローム *bo* 複合体が、プロトンポンプ活性を持つことを示すリポソームへの再構成実験など、今考えてもなかなか冴えていたと思います。もっとも、これは笠原道弘先生の厳しく、しかし丁寧な指導のおかげでした。この二つの酸化酵素は、ユビキノンの還元型であるユビキノールを酸化するキノール酸化酵素ですが、これが後にトリパノソーマのミトコンドリアに局在するシアン耐性酸化酵素の研究につながるとは、当時はこれも全く気がついていませんでした。

大腸菌の研究を進めているうちに、呼吸鎖の変動を通して、エネルギー供給の維持を図る戦略を真核生物も用いているのではないかと考えたのが、寄生虫に関心を持ったきっかけでした。そして、安楽先生の薦めもあり、生活環の中で環境の酸素分圧が大きく変わる回虫の研究を進めていた順天堂大学寄生虫学教室の大家裕教授の門をたたきました。

II. 寄生虫のエネルギー代謝

宿主体内の低酸素分圧環境に生息する寄生虫のエネルギー代謝は、宿主の代謝とは大きく異なっていて、独自の代謝系を用いて環境に適応しています。寄生虫

の特徴は、その生活環において、宿主外の自由生活性と宿主内寄生の少なくとも二つの時期を持つことであり、多くの場合、自由生活性のステージの代謝は好氣的です。例えば、代表的な寄生虫である回虫の受精卵の発生には酸素が必要で、幼虫ミトコンドリアの呼吸鎖電子伝達系は、哺乳類とほぼ同一です(図 2)²⁾。またアフリカ睡眠病の病原体であるトリパノソーマでは、ベクターのツェツェバエ中の原虫ミトコンドリアは、哺乳類型であることが判っていますし、中間宿主である貝から遊出して水中を泳ぎ、宿主に侵入する住血吸虫のセルカリアは、やはり酸化的リン酸化によって ATP を合成しています。これに対して宿主内に寄生している時期においては、寄生虫の種類、寄生環境また寄生様式によって、それぞれ特異的な系を発達させていますが、ほとんどの寄生虫は、宿主内では酸素を利用しません。すなわち酸化的リン酸化以外の系を用いて ATP を合成しています。

さらに、エネルギー代謝に関わるオルガネラも極めて多様なものになっています。例えば、マラリア原虫のミトコンドリア DNA は、6 千塩基対と哺乳類の 3 分の 1 程度で、最も小さな直鎖状のミトコンドリア DNA です³⁾。コードされている遺伝子もチトクローム *b* およびチトクローム *c* 酸化酵素のサブユニット I と III の 3 種のみで、リボソーム RNA は分断されていて tRNA はありません。また、マラリア原虫には 35 千塩基対の DNA を持つアピコプラストというオルガネラがあり、その配列は葉緑体のものに似ています。一方、ミトコ

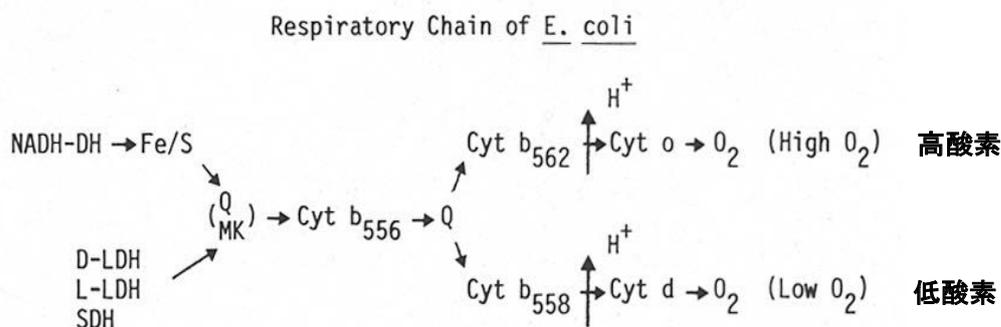


図 1 大腸菌における呼吸鎖変換による酸素適応機構

大腸菌は、酸素に対して親和性の異なる 2 種の末端酸化酵素を使い分けてエネルギー代謝の恒常性を維持している。「DH (dehydrogenase)」はそれぞれの基質の脱水素酵素。「Cyt」はチトクローム。

ンドリアを持たないとされていた腫トリコモナスは、ヒドロゲナーゼを用いる嫌気性細菌に類似した代謝系を含む、ミトコンドリアと祖先を共有するヒドロゲノソームと呼ばれるオルガネラを持っていることが判ってきました。このように寄生虫は、宿主と同じ好氣的呼吸鎖に加え、細菌や植物の系を取り込んで自分のものとし、さらに代謝系を進化させて宿主内の環境に適応し、生活環を維持しているのです。

Ⅲ. 薬剤標的としての 寄生虫ミトコンドリア呼吸鎖

ウイルスや細菌と異なり、寄生虫は真核生物の病原体です。その性質は宿主であるわれわれ哺乳類と似ており、そのため臨床で用いることのできるワクチンは、皆無ですし（現在 WHO が承認しているマラリアワクチンはまだ完成品ではありません）、良く効く薬剤の多くは同時に強い副作用を示します。いわゆる「魔法の弾丸」が作りにくいのです。寄生虫が新しい機能を進化させ、寄生適応している例は数多く見られますが、大家教授のもとで高宮信三郎先輩に手ほどきを受けつつ研究を始めた回虫成虫の嫌氣的呼吸鎖は、その代

表例です。そして、これが格好の薬剤標的になるのです。回虫は、宿主の小腸という酸素分圧の低い環境に生息していますが、サイズが大きく生化学的解析が容易であり、またその生活環の中で環境が大きく変化することから、寄生虫学領域だけでなく、さまざまな分野の研究者によって研究が進められてきました。私たちは、成虫ミトコンドリアの呼吸系が好氣的代謝を行っている幼虫ミトコンドリアの哺乳類型呼吸鎖から大きく変動し、酸素の代わりにフマル酸を使う「フマル酸呼吸」が誘導されることを見出しました（図 3）。フマル酸呼吸では、好氣的環境でコハク酸酸化を触媒する複合体 II に代わって逆反応のフマル酸を還元する別の複合体 II（フマル酸還元酵素）が発現され、末端酸化酵素として機能するのです。この 2 種の複合体 II のスイッチに関して Parasitology Today（現在の Trends in Parasitology）に総説を書いたところ、それを説明した図が表紙に載っていたので、びっくりした記憶があります（図 4）。これによって低酸素条件下でも複合体 I における共役部位が駆動され、形成されたプロトン駆動力で ATP 合成酵素を用いて ATP を合成できるのです。すなわち、ここを抑えることによって寄生虫のエネルギー代謝という最も重要な生命機能を

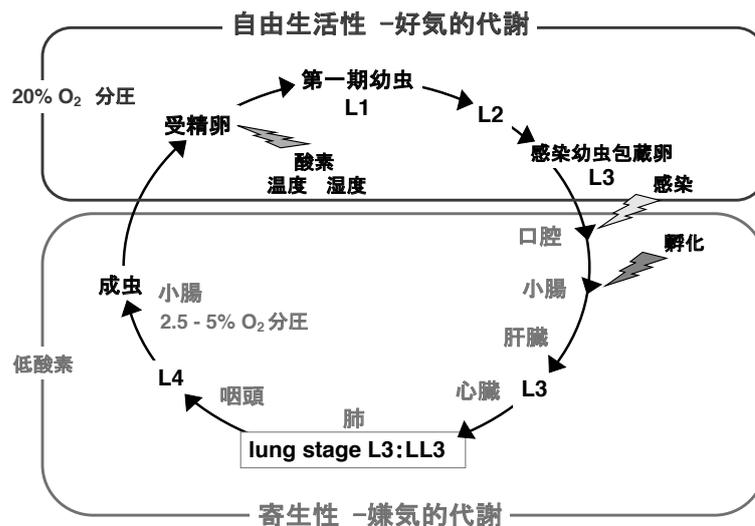


図 2 回虫の生活環

ブタ回虫は、自由生活性である受精卵から感染幼虫包蔵卵 L3 までは外界で好氣的代謝を営んでいるが、宿主の体内に侵入した後は、外界と比較して低酸素の環境下で嫌氣的代謝を作動させる。特に成虫が棲息する宿主小腸内の酸素分圧は 2.5 から 5% 程度で ATP 合成に酸素を使えない。

断ち切ることができるのです。この研究の方向性は、小島莊明先生が「一緒に新しい研究室を作りませんか」と東京大学・医科学研究所（医科研）・寄生虫研究部の助教授として誘ってくださったことによって、一気に進みました。特に医科研は、北里研究所と距離的にも非常に近く、ここで大村智先生のグループと抗寄生

虫薬に関する創薬の共同研究を開始することができました。微生物の産生する生理活性物質を地道に研究されてきた大村先生が、2015年にノーベル賞を受賞され、本当にうれしく思いました。共同研究の中で複数の非常に興味深い化合物を見出しましたが、中でも宮寺浩子さんが進めた複合体 II の強力な阻害剤であるアトペ

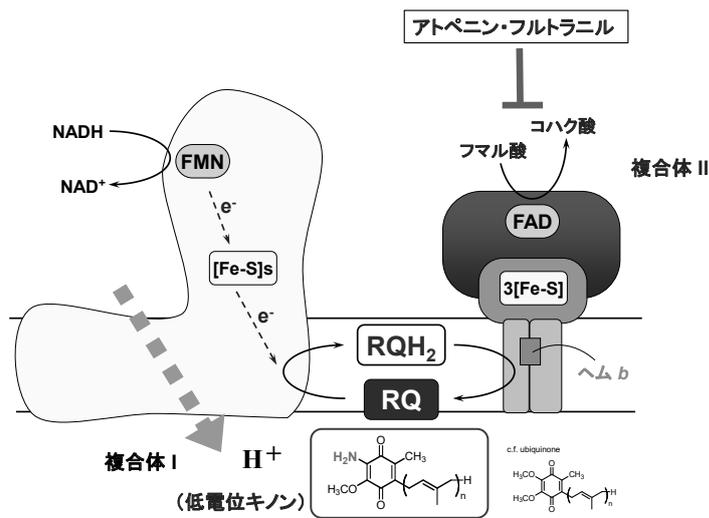


図3 回虫成虫ミトコンドリアのフマル酸呼吸

NADH からの還元力は、低電位のロドキノンによって複合体 II に伝達されフマル酸をコハク酸に還元する。この電子伝達に共役して複合体 I のプロトンポンプが作動し、形成されたプロトン駆動力を用いて ATP 合成酵素により酸素がなくても ATP を合成することができる。また、アトペニンやフルトラニルは回虫の複合体 II を阻害し、抗寄生虫薬のターゲットとなる。

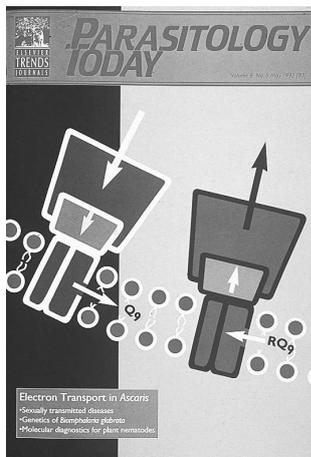


図4 Parasitology Today の表紙

「Electron-transfer complexes of mitochondria in *Ascaris suum*. Kita, K. (1992) Parasitol. Today 8, 155-159」の掲載号の表紙。発刊まで私も知らなかった。

ニンは抗寄生虫薬としてばかりでなく、がんや虚血後の再灌流時の傷害に対する薬剤として、非常に有望な天然化合物です⁴⁾。また回虫の複合体IIについては、実際に成虫の筋肉からミトコンドリアを大量に調製して複合体IIを精製し結晶化を試みました。当時は、膜タンパク質の結晶化は可溶化や精製に用いる界面活性剤の選択肢も少なく非常に困難でしたが、東大薬学部大学院生として参加していた清水洋成さんの努力により高解像度の立体構造が得られました⁵⁾。宿主哺乳類のモデルとしてブタの複合体IIの結晶を得て比較したところ、回虫に特異的なポケットが見つかり、ここをターゲットして創薬研究を進めました(図5)。その中で日本農薬との共同研究で見出したフルトラニルとその誘導体は極めて高い選択性を示し、家畜の抗寄生虫薬として国際特許も取得して開発を進めています。

この項ではもう一つだけ紹介したいと思います。それは眠り病とも呼ばれるアフリカ睡眠病の薬剤として開発中のアスコフラノンです(図6)。これは1972年に東大・農学部の田村学造先生のグループが、抗がん・

抗ウイルス作用を示す化合物として見出した糸状菌が産生する化合物です。このアスコフラノンは、試験管の中では病原体のトリパノソーマを1、2分で死滅させ、感染したヤギを一晩で完治させます。この経緯に関しては「眠り病は眠らない(岩波科学ライブラリー)」や「ビヨンドエジソン(ポプラ社・最相葉月著)」に詳しく述べられています。アスコフラノンの標的はミトコンドリア呼吸鎖の末端酸化酵素でチトクローム *b₀* 複合体同様に還元型ユビキノンに酸化するキノール酸化酵素でした。哺乳類ミトコンドリアの末端酸化酵素の強力な阻害剤であるシアンが全く阻害できないことから「シアン耐性酸化酵素」とも呼ばれていました。当時東大・薬学系研究科に在籍していた原田繁春先生と志波智生さん(その後、お二人とも京都工芸繊維大学に異動されました)の指導のもと、化学が専門だった大学院生の城戸康年さんが、2013年にアスコフラノン誘導体との共結晶解析から、その極めて低い濃度での阻害メカニズムを明らかにしました⁶⁾。

また、国費留学生として東大の私の研究室にブラジ

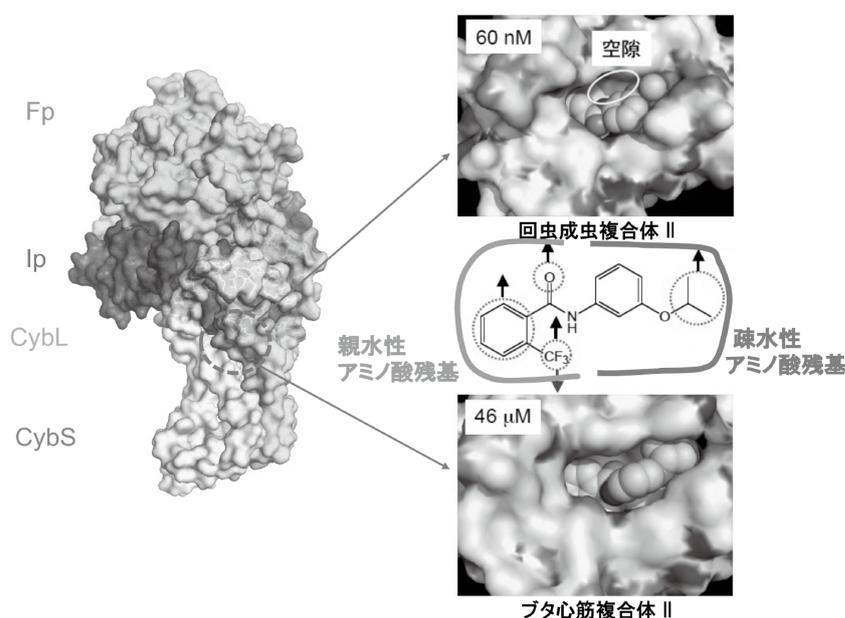


図5 回虫とブタの複合体IIの立体構造

キノール結合部位である疎水性ポケットに結合しているフルトラニルは、左側を親水性アミノ酸残基、右側を疎水性アミノ酸残基に囲まれている。また、回虫とブタとを比較すると、回虫のほうに隙間があり、ここを埋めるような化合物が特異性を高めることが予想できる。実際に図中に示す IC_{50} も1,000倍近く異なる。

(図5は巻末にカラーで掲載しています)

ルから来日し、現在も長崎大学・熱研の教授として共に研究を続けている稲岡健ダニエルさんが、アスコフラノンがヒトのピリミジン合成系酵素のジヒドロオロト酸脱水素酵素を nM レベルの低濃度で阻害することを偶然見出しました。トリパノソーマなど単細胞の寄生虫である原虫の酵素が良い標的となることが判り、ヒト細胞の培養系で毒性を示さなかった点からキノ骨格を持つ negative control として、卒業した学生が冷蔵庫に残っていたアスコフラノンを用いたところ非常に低濃度でも阻害したのです。それ以来、冷蔵庫やフリーザーは、あまり整理しない方が良いのではと考えるようになりました。これでなぜ抗がん剤や抗ウイルス剤候補として見つかったのかが明らかになりました。すなわち、ウイルスやがん細胞など増殖が早い場合は、十分な核酸合成が必要ですが、ここを阻害することによって増殖を抑制するのです。実際に高病原性ウイルスの増殖を抑える結果が得られています。さらに、効果的な薬剤がなく北海道のキタキツネの 50% 近くが感染しているエキノコックスの複合体 II を阻害することもわかってきました。北海道立衛生研究所の八木斤平(当時)さんや孝口裕一さんのグループとの共同研究で、大学院生だった遠海重祐さんがエキノコックスの

ミトコンドリア呼吸鎖が、格好の薬剤標的であることを動物実験で証明することができました^{2, 7)}。

ミトコンドリアばかりではありません。細菌の呼吸鎖も有望な薬剤ターゲットになります。ちょうど本稿を書き上げる直前の 8 月 28 日に「結核菌の複合体 II が有望な薬剤標的」との Gregory Cook(オタゴ大学)たちとの国際共同研究の論文が、ACS Infectious Diseases に accept されました。学部 4 年生の時に開始した細菌の複合体 II の研究がここまで進んだのはうれしい限りです。

IV. 寄生虫学研究から感染症への展開

前項で述べたように基礎研究を基盤として抗寄生虫薬の開発を進めてきましたが、1998 年に本郷の医学系研究科国際保健学専攻の生物医化学教室に異動した頃からスピードアップしました。アスコフラノンに関しては実用化を考えた場合、大量に安定な供給が重要ですが、キッコーマンとの共同研究の結果、生合成経路を明らかにすることができました⁸⁾。その結果、全遺伝子を安全な微生物で発現させて培養により合成できるようになり、帯広畜産大学・原虫病研究所の皆さ

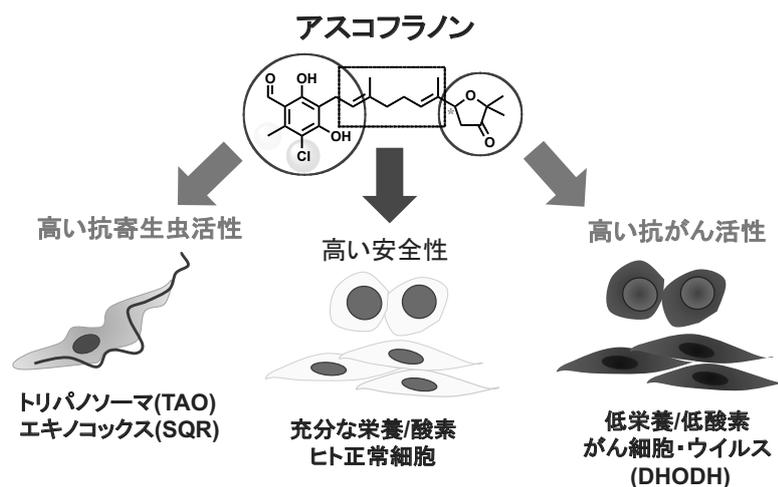


図6 アスコフラノンとその効果

アスコフラノンは糸状菌が産生する天然化合物。芳香環・リンカー・フラノン環から構成される。標的は異なるが、高い抗寄生虫活性とウイルスや微小環境下のすい臓がんなどある種のがん細胞の特異的に増殖抑制する。

(図6は巻末にカラーで掲載しています)

んと共同研究によって、動物のトリパノソーマ症であるナガナ病の感染・治療実験をケニアで進めています。

そして、東京大学在職中の2015年に新設された長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科 (School of Tropical Medicine : TMGH) の研究科長として長崎大学とのクロスアポイントの立場で、東京・長崎間を往復するようになり、さらに加速しました。特に抗マラリア薬として開発中だったヘム生合成初期段階の前駆体である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) (図7) が、試験管内で新型コロナウイルスの増殖を完全に抑制する事を熱帯医学研究所との共同研究で見出しました⁹⁾。そして長崎大学病院の感染症専門チームとの特定臨床研究では、PCRによるウイルス数の測定では明確にはならなかったものの、感染者に対して咳、倦怠感、食欲、味覚異常では明らかに効果を示しました。さらに後遺症にも顕著な効果が見られました⁹⁾。メカニズムに関してはまだまだ検討が必要ですが、病原体の持つグアニン4重鎖 (G4) 構造に5-ALAの産物であるプロトポルフィリンIXやヘムが結合し、複製や転写などの病原体の増殖に必要な生理機能を阻害し増殖を抑制していると考えています。多くの病原体

がG4構造を持つことから、作用スペクトルの広い抗感染薬になると期待しています。

大学院生の時、チトクローム *b*₅₅₆ が大腸菌複合体IIの膜へのアンカーサブユニットとわかり、複合体のアセンブリーにヘムが必須である事を証明するために、5-ALAを合成できない欠損変異株を用いて実験を行いました。その増殖には、5-ALAの添加が必要で当時数mgが5万円以上する5-ALAを安樂先生にお願いして購入していただいたのですが、それから50年後にまた5-ALAを用いた研究を進める事になり、「歴史は繰り返す」を実感しています。もちろん、現在健康増進や血糖降下のサプリメントとして提供されている5-ALAは発酵で生産されていますので、高純度で低価格です。最近、慢性疲労症候群の症状改善効果も明らかになりました。

V. 寄生虫研究の楽しさ

私が順天堂大学に移って寄生虫の研究を始めた時、多くの友人から「何故、今ごろ寄生虫なんだ?」と言われたものです。今、私は「本当に寄生虫の研究をはじめて良かった」と感じています。寄生虫の研究は楽しく、

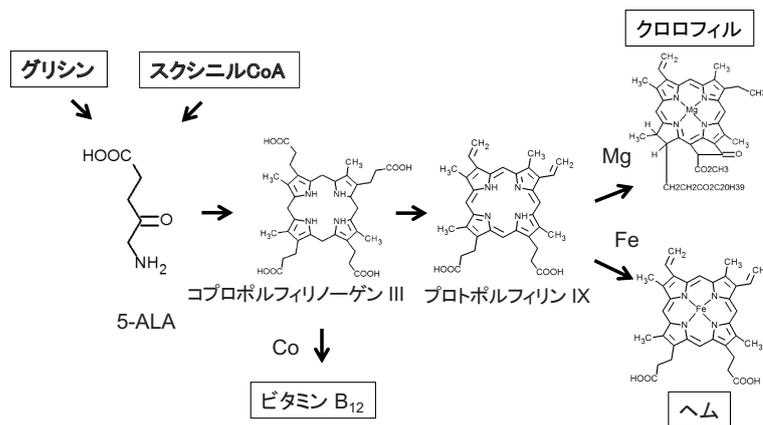


図7 5-ALAからヘムの生合成経路

5-ALAは、ミトコンドリアでグリシンとスクシニル CoA から合成される天然のアミノ酸でヘム合成の最初の中間体である。5-ALAは、ミトコンドリア外に輸送され、細胞質においてコプロポルフィリノーゲン III となる。これにコバルトが結合するとビタミン B₁₂ になる。コプロポルフィリノーゲン III は再びミトコンドリアに運ばれ、プロトポルフィリノーゲン IX からプロトポルフィリン IX に変換される。ここに鉄が結合すると赤色のヘムとなる。一方、マグネシウムが結合すると光合成の重要な構成成分である緑色のクロロフィルとなる。これが5-ALAが肥料として利用される理由である。

また思いがけないハプニングの連続です。何といても大勢の仲間や友だちができます。私は、30代も後半になるとそんなに新しい友だちができるとは考えていませんでしたが、全く逆でした。医科研時代、寄生虫の研究をさらにレベルアップするにはどうしても研究費が必要と、小島先生を代表者としてスタートした特定領域研究「マラリア制圧の分子論的展開」は、田邊和裕さん、堀井俊宏さん、綿矢有佑さんと何年もかけて立ち上げた寄生虫学分野ではじめての大型研究プロジェクトでした。みんな研究歴から性格まで大きく異なりましたが、本当に仲良く議論し合って作り上げました。長兄的存在だった田邊さんが亡くなったのは本当に残念ですが、田邊さんのマラリア原虫ゲノム解析の論文がNature Geneticsの表紙を飾ったのは、今でも励みになっています。また、寄生虫の研究をはじめた時は、まさか結晶学の専門家と友だちになるとは思ってもみませんでした。それが今は40代になってから知り合った

原田先生のおかげで、自分たちが興味を持った寄生虫のタンパク質とその薬剤候補の結合の様子を立体構造レベルで観ることができるようになったのです。

寄生虫の研究をしてきて、もうひとつのうれしいことは、世界中の現実を自分の目で観て、そしてその土地の人々と交わることができる点です。私は国際協力事業団(JICA、現在の国際協力機構)による、臨床検査の近代技術移転と熱帯感染症の研究プロジェクトのチームリーダー兼専門家として、南米のパラグアイに1984年から約2年、家族とともに滞在しました(図8)。そこで現地の風土病であるシャーガス病やリーシュマニアなどさまざまな寄生虫症に冒されている人々がいることを知りました。しかも、真の意味での治療薬はありません。現在進めている基礎研究に基づいた抗寄生虫薬の開発は、パラグアイでの経験がそのきっかけとなっています¹⁰⁾。実験室でしか研究を行ってこなかった私をパラグアイに送り出してくださった大家先生、そ



図8 パラグアイにて(1984-1985, 2024)

A パラグアイ国厚生省中央研究所(Laboratorio Central y Medicina Tropical.LACIMET)。首都アスンシオンの日本大使館の近くに位置し、日本政府の支援により臨床検査部門と熱帯病病院からなる厚生省直轄の施設が作られた。写真は脱稿直後にトキソプラズマ症の共同研究でパラグアイに滞在した時に撮影したもの。現在は建物も増え、現地スタッフで着実に運営されている。

B 皮膚リーシュマニアの患者。サシチョウバエの吸血時に単細胞の寄生虫であるリーシュマニアが感染する。潰瘍が治った後にも瘢痕が残り、また鼻粘膜で再発する事があるのでブラジルの移住者の間では「森林梅毒」とも呼ばれていた。

(図8は巻末にカラーで掲載しています)

してサントリーの宣伝部でウキスキーのキャッチコピーを担当していた作家の開高健さんに感謝しています。私がパラグアイに行きたいと思ったのは、彼の著作のひとつ「もっと広く! - 南北両アメリカ大陸縦断記・南米編」(朝日新聞社)の中に、昼から森の中で赤ワインを飲みながらアサドと呼ばれる焼肉料理を楽しむ南米の人たちのことが書いてあったからなのです。

VI. 呼吸鎖が繋ぐもの

このように多くの方々支援を受けて研究を進めてきましたが、その中で新たな教育・研究のギアチェンジの時が2回ありました。最初は、医科研から本郷への異動です。それまで実験一筋でやってきた寄生虫の研究に「教育」が加わりました。「生化学・分子生物学」、「寄生虫学」などの基礎生命科学から「栄養学」、「熱帯医学」、「国際保健学」、「実習」などの講義を行うことによって、私自身も新たな視点を持つことができました。

そして2015年の長崎大学への異動がその2回目です。私は、寄生虫の研究からもうひとつ新しい生物学を期待しています。それは人々、国々そして「世界を繋ぐ生物学」です。最近では全てが競争原理に基づく様相を呈しています。世界各地で紛争も絶えません。決して競争が悪いとは思いませんが、これが嵩じると「自分さえ良ければ」になってしまいます。私たちの研究室では周囲の人に気を配りながら研究を進めて行くことをもっとも大切にしたいと考えてきました。これは途上国の人々が未だに苦しんでいる寄生虫感染症の研究を行ってきた私たちの研究グループにとっては当然のことであり、科学先進国であるわが国は、世界中の皆が等しく現代科学の恩恵を受けるべく努力すべきと思っています。

寄生虫の研究とその仲間たちは本当に「楽しく、和やか」です。もちろん、簡単に良い実験結果は出ませんし、材料の準備だけで1年以上かかってしまうものもあります。しかし、本気で戸をたたき教を乞うと寄生虫は最後はにっこりとヒントを見せてくれます。回虫のフマル酸還元酵素のcDNAのクローニングを行った頃は、まだゲノムの情報は皆無で、良い抗体がない場合は degenerated primer を用いた PCR で、なん

とか探し当てるしか方法はありませんでした。農工大から参加していた大学院生の倉持利明さん(現目黒寄生虫館館長)が本当に根気よく諦めずに実験し、私が「今回ダメだったらテーマを変えよう」と思っていた最後の実験で釣り上げたたった1個のクローンから回虫の研究が一気に進みました。一緒に戸をたたき共同研究者もどんどん増えてきました。国も中南米から中国、東南アジア、アフリカとほぼ地球全域です。地球規模の課題、とくに健康についての問題を解決する「グローバルヘルス」をさらに推進する基盤ができつつあります。しかも「みんな」で。30年ほど前から大学院生や若手を中心にワークショップやフォーラムを企画し、このように重要で面白い寄生虫の研究の科学的レベルを楽しく向上できる様に努力してきました。本年8月の千葉での参加者は、平均年齢も低く(お子さんもいました)、しかもさまざまな国からの留学生も参加し、英語はもちろん、複数の留学生が流暢な日本語でレベルの高い研究を紹介しました(図9)。

おわりに

以上、紹介してきましたように、この「今」に導いてくれたのが、薬学部4年の時に安楽先生からいただいた「呼吸鎖」の研究であり、順天堂大学でスタートし、医科研・本郷(順天堂大も東大も本郷にあります)で大きく進展し、長崎でさらに開花しつつある「寄生虫」の研究です。この長い間、多大なお世話をいただいた皆様に心より感謝すると共に、長崎大学のめざす「プラネタリーヘルス」¹⁾を支える重要な柱の一つとしての「グローバルヘルス」を世界中の皆さんと進めていきたいと考えています。

謝 辞

本稿はこれまでお世話になった国内外の多くの皆様のおかげで執筆することができました。心より感謝いたします。できるだけ多くの方を紹介したかったのですが、誌面の関係で全てのテーマに触れることができず、多くの皆様の紹介ができていません。特に長崎大学の皆様には、現在大変にお世話になっていますが、ここはこれまでの活動の紹介である Master's Lectures の

趣旨に免じてご理解いただければと思います。以上の皆様については後日、別の機会に紹介させていただきたいと考えていますのでお許しください。

補 遺

本稿では研究を中心に紹介しましたので長崎大学におけるTMGHの教育・研究や日本の科学研究振興に関わる活動、GHIT(グローバルヘルス技術振興基金 Global Health Innovative Technology Fund)、DNDi(Drugs for Neglected Diseases initiative)、AMED(日本医療研究開発機構)など国際保健やグローバルヘルスに関わる仕事には触れていません。これに関しては「モダンメディア記念特集号(2018年通巻750号)」¹⁰⁾で紹介していますので、関心のある方はこちらをご覧ください。

文 献

- 1) Kita K, Yamato I, Anraku Y, Purification and properties of cytochrome *b*₅₅₆ in the respiratory chain of aerobically grown *Escherichia coli* K12. J. Biol. Chem.1978;253:8910-8915
- 2) 北 潔. 寄生虫の生活環と薬剤ターゲット. 実験医学. 2021;39:86-94
- 3) 邊洋一, 北 潔. 寄生虫のミトコンドリアDNA. 蛋白質核酸酵素. 2005; 50(14):1817-1821
- 4) Miyadera H, Shiomi K, Ui H, et al, Atpenins, potent and specific inhibitors of mitochondrial complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase). Proc. Natl. Acad. Sci. USA.2003;100:473-47
- 5) 稲岡健ダニエル, 大森惇子, 北 潔. 回虫成虫フマル酸還元酵素の構造・機能相関と特異的阻害剤の分子設計. 酵素工学ニュース. 2013;69:6-9
- 6) 北 潔, 志波智生, 齋本博之, 他. 微生物からの贈り物アスコフラノン. MEDICHEM NEWS. 2014;24:44-50
- 7) Enkai S, Kouguchi H, Inaoka K D, et al, Killing Two Birds with One Stone: Discovery of Dual Inhibitors of Oxygen and Fumarate Respiration in Zoonotic Parasite, *Echinococcus multilocularis*. Antimicrob. Agents Chemother. 2023;67: e014282
- 8) Araki Y, Awakawa T, Matsuzaki M. et al, Complete biosynthetic pathways of ascofuranone and ascochlorin in *Acremonium egyptiacu*. 2019;116: 8269-8274
- 9) 北 潔, 今村恭子. ヘム生合成初期中間体5-アミノレブリン酸(5-ALA)の抗感染症作用 -マラリアと新型コロナウイルスについて. 実験医学. 2023;41:195-201
- 10) 北 潔, モダンメディア. 地球規模の感染症研究をめざして. 2018;64(5):38-43
- 11) <https://www.plh.nagasaki-u.ac.jp>(引用 2024/9/1)



図9 第30回 分子寄生虫学ワークショップ (MPW) ・
第20回 分子寄生虫・マラリア研究フォーラム (MPMRF) 合同大会

MPWは1992年に、MPMRFは2002年に第一回が開催され2014年の帯広での大会から合同開催となった。通常3泊4日の合宿形式で、朝から晩まで寄生虫について最新の研究結果を紹介し、厳しく議論した後に夜は楽しくさらに続ける。今年は千葉(リソルの森)で開催した。写真でもわかるように参加者の国籍、年齢は多様だが大学院生や若手研究者が一段と増えている。

(図9は巻末にカラーで掲載しています)

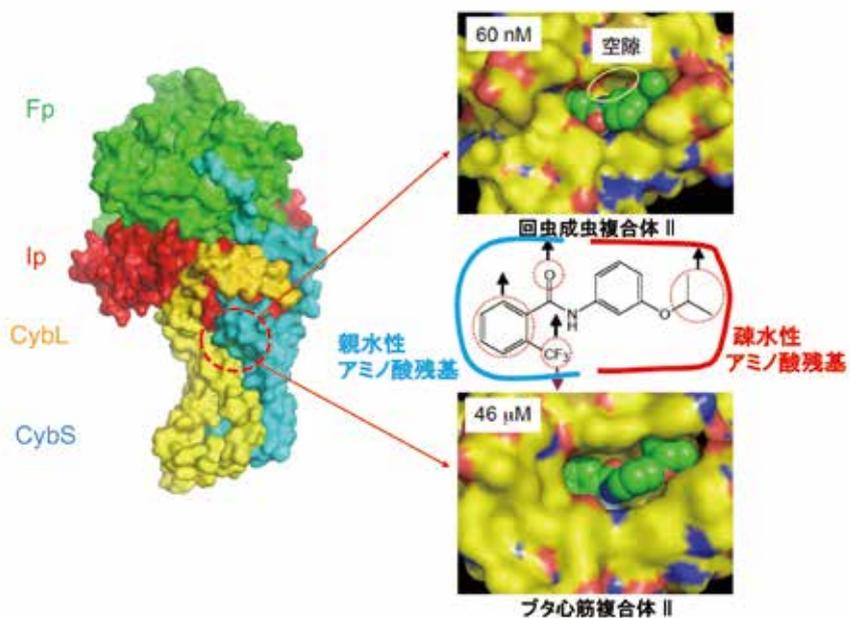


図5 回虫とブタの複合体 II の立体構造

キノン結合部位である疎水性ポケットに結合しているフルトラニルは、左側を親水性アミノ酸残基、右側を疎水性アミノ酸残基に囲まれている。また、回虫とブタとを比較すると、回虫のほうに隙間があり、ここを埋めるような化合物が特異性を高めることが予想できる。実際に図中に示す IC₅₀ も 1,000 倍近く異なる。

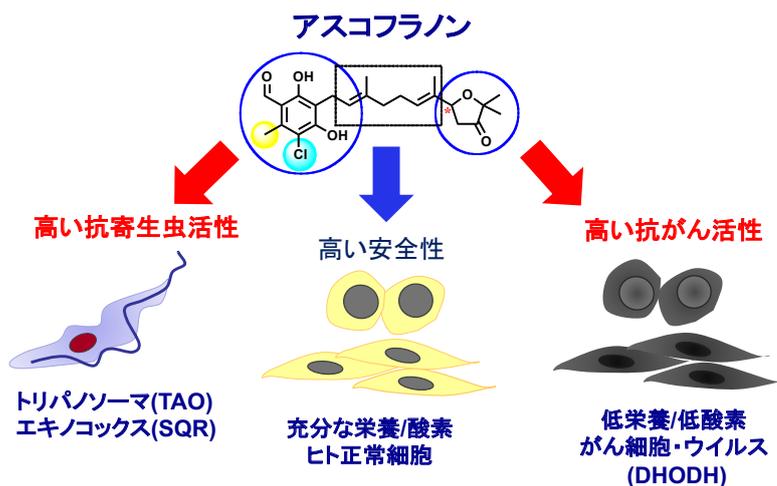


図6 アスコフラノンとその効果

アスコフラノンは糸状菌が産生する天然化合物。芳香環・リンカー・フラノン環から構成される。標的は異なるが、高い抗寄生虫活性とウイルスや微小環境下のすい臓がんなどある種のがん細胞の特異的に増殖抑制する。

A**B**

図8 パラグアイにて (1984-1985, 2024)

- A パラグアイ国厚生省中央研究所 (Laboratorio Central y Medicina Tropical.LACIMET)。首都アスンシオンの日本大使館の近くに位置し、日本政府の支援により臨床検査部門と熱帯病病院からなる厚生省直轄の施設が作られた。写真は脱稿直後にトキソプラズマ症の共同研究でパラグアイに滞在した時に撮影したもの。現在は建物も増え、現地スタッフで着実に運営されている。
- B 皮膚リーシュマニアの患者。サシチョウバエの吸血時に単細胞の寄生虫であるリーシュマニアが感染する。潰瘍が治った後も瘢痕が残り、また鼻粘膜で再発する事があるのでブラジルの移住者の間では「森林梅毒」とも呼ばれていた。



図9 第30回 分子寄生虫学ワークショップ (MPW) ・
第20回 分子寄生虫・マラリア研究フォーラム (MPMRF) 合同大会

MPWは1992年に、MPMRFは2002年に第一回が開催され2014年の帯広での大会から合同開催となった。通常3泊4日の合宿形式で、朝から晩まで寄生虫について最新の研究結果を紹介し、厳しく議論した後に夜は楽しくさらに続ける。今年は千葉(リソルの森)で開催した。写真でもわかるように参加者の国籍、年齢は多様だが大学院生や若手研究者が一段と増えている。