

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03436

研究課題名(和文)呼吸鎖と酸化的リン酸化の代替経路を用いたミトコンドリア異常症の病態発症機構解明

研究課題名(英文) Insights on the mechanism of mitochondrial diseases

研究代表者

北 潔(Kita, Kiyoshi)

長崎大学・熱帯医学・グローバルヘルス研究科・教授

研究者番号：90134444

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリアは独自のDNA(mtDNA)を持っており、酸化的リン酸化やATP産生をはじめとする生命維持に不可欠な遺伝子がコードされる。希少病であるミトコンドリア病はmtDNAの変異が発症の原因とされるが解析方法が限られていることから発症機構は未解明であった。本研究では、新規解析ツールとして寄生虫トリパノソーマ由来のAOX(末端酸化酵素)と、ATP合成を担うASCT(酢酸:コハク酸CoA転移酵素)を用いた。各種阻害剤によりミトコンドリア病様状態を設定した細胞実験において、AOXが酸化的リン酸化の部分的パーツとして機能し、ASCTがATP産生を担うことで細胞の生存を維持することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミトコンドリア病の発症は、ミトコンドリア機能の破綻と関連するとされるがその発症分子機構は未解明である。ATP量の回復による病態回復例はあるが、ATPはエネルギー代謝の最終産物であるため「エネルギー代謝経路全体」と「ATP合成の回復」を分けてそれぞれの重要性を解析することは不可能であった。本研究は世界で初めて、トリパノソーマ原虫由来代替エネルギー代謝酵素ASCT及びAOXをミトコンドリア病発症機構の解析に応用することを着想した。これにより、ミトコンドリア機能の「呼吸鎖上流経路」と「ATP合成」の個別解析が可能となる。また、本手法は他のミトコンドリア関連疾患にも応用可能な強力なツールと期待される。

研究成果の概要(英文)：In eukaryotic cells, most of intracellular ATP is synthesized by oxidative phosphorylation (OXPHOS) and ATP synthase. In mitochondrial diseases, it is generally accepted that OXPHOS is defective, however, it is still unclear which function(s) of OXPHOS affects the disease development. In Trypanosomatid, AOX functions as terminal oxidase and ATP is synthesized by ASCT (acetate:succinate CoA transferase). We have engineered mitochondrial alternative energy metabolism pathways in HeLa cells and analyzed the effect of rescuing deficit in OXPHOS induced by specific inhibitors. TAO or ASCT expressing cells become Antimycin A or Oligomycin A resistant, and restored oxygen consumption rate or ATP levels, respectively. In conclusion, we provide a proof-of-concept that non-canonical trypanosomal alternative energy metabolism pathways can be successfully engineered in HeLa cells, and used as tools to study in detail the molecular mechanism of mitochondrial diseases.

研究分野：寄生虫学 生化学

キーワード：ミトコンドリア病 呼吸鎖 酸化的リン酸化 代替経路 代謝

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは、20 億年前に α プロテオ細菌が真核細胞に共生し、その結果誕生した細胞小器官の一つであると考えられている。そして、共進化の過程で細菌由来 DNA の大部分が真核細胞の核に転移したため、現在の mtDNA は共生初期の細菌が持っていた DNA の 1 割程度しか残っていないにも拘らず、mtDNA の健全な複製、修復そして転写は生命の維持に必要不可欠である。

哺乳類細胞は、一細胞あたり mtDNA を複数コピー持ち、変異型 / 健常型 mtDNA の割合 (変異率) がある一定以上蓄積すると、ミトコンドリア病とよばれる多様な疾患が引き起こされる。mtDNA の変異が原因とされる主なミトコンドリア異常症としては、ミトコンドリア脳筋症、糖尿病、老化、パーキンソン病やアルツハイマー病等が挙げられる [1, 2]。mtDNA の変異は点変異型・欠失型が報告されており、変異率により組織特異的に病態が発症する (図 1)。小児期発症のミトコンドリア脳筋症の疫学調査 (2002 年) では、MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) の症例が 31.4% と最も多く、ロイシンの tRNA 遺伝子の m.A3243G 点変異が MELAS 患者の 8

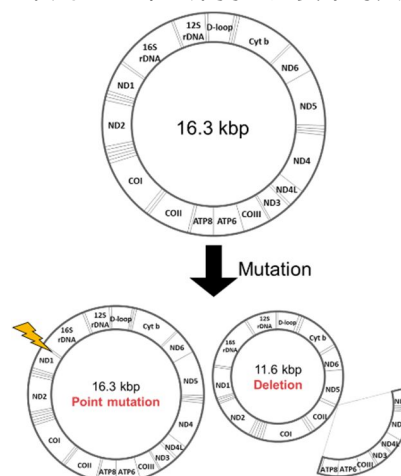


図 1 ミトコンドリア病でよく見られる mDNA の変異 : 点変異型 (左) 大欠失型 (右)

割を占めた。MELAS に続き KSS (Kearns Sayre 症候群) の症例がミトコンドリア脳筋症の 21.5% で、mtDNA の単一大欠失によって引き起こされる [3]。各病型は希少疾患に属し、病態発症の分子機構が明らかでは無く、根本的な治療方法も存在しない。mtDNA の変異が、酸化的リン酸化の酵素活性に影響を及ぼす事から病態発症の原因の一つはミトコンドリアの機能低下だと考えられている。

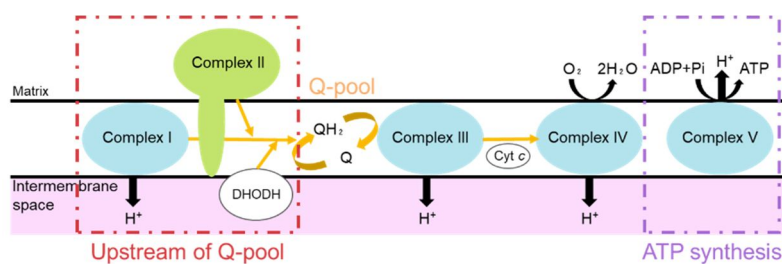


図 2 ヒトのミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の模式図。

ミトコンドリアの主要機能は酸化的リン酸化による ATP (Adenosine triphosphate) 合成であり、NADH やコハク酸などの基質から酸素への電子伝達を行う呼吸鎖と ATP 合成酵素から構成されている (図 2)。さらに、呼吸鎖はユビキノ (Q プール) を挟んで、「上流経路」と「下流経路」に分けられる。呼吸鎖では、電子伝達経路の複合体 I、III と IV の段階で、水素イオン (H^+) がマトリックス側から膜間スペースに輸送され、 H^+ の濃度勾配が形成される。それによって生じる電気化学ポテンシャルを利用し、複合体 V が ATP を合成する。呼吸鎖上流経路には TCA 回路、ピリミジン生合成、脂質代謝、硫黄代謝等の重要な機能が関与し、Q プールを介して、下流経路に繋がっている (図 2)。ヒトの mtDNA は、複合体 I、III、IV、V のサブユニットを合計 13 種類、tRNA を 22 種類、12S 及び 16S リボソーム RNA をコードしている。MELAS ではロイシン tRNA 遺伝子の点変異、KSS では複合体 I、IV、V のサブユニット遺伝子の欠失により、「ATP 合成」だけでなく「呼吸鎖上流経路」の機能破綻が予想される。上記を踏まえ、ミトコンドリア異常症の病態発症機構として、呼吸鎖上流経路、ATP 合成、呼吸鎖上流経路及び ATP 合成の 3 つの破綻のパターンが考えられる。しかし上記のパターンを個別に解析し、病態発症機構と

の関係の詳細に理解する事は困難であった。そこで本研究では、「どのミトコンドリア機能の破綻が、多様な病態発症の原因となっているのか？」という問いに答えるためのツールを開発する。

研究代表者らはこれまでに、アフリカ睡眠

病を引き起こすトリパノソーマ (*Trypanosoma brucei*) 血流型は酢酸：コハク酸 CoA 転移酵素 (ASCT) とサクシニル CoA 合成酵素 (SCS) が共役して ASCT/SCS サイクルを形成し、基質レベルのリン酸化で ATP を合成している事を明らかにした (図 3) [4]。さらに、哺乳類複合体 III-IV に匹敵する機能 (キノールオキシダーゼ) を単一ペプチドからなるシアン耐性末端酸化酵素 (AOX) が担っている事を明らかにしている (図 4) [5]。変異型ミトコンドリアにおいて、複合体 I 以外の呼吸鎖上流経路を担う酵素は正常であっても、呼吸鎖下流経路の複合体 III や IV の障

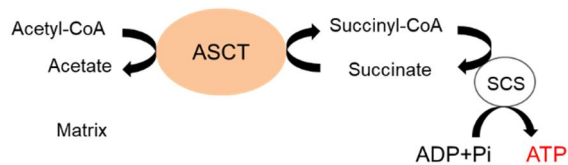


図 3 ASCT は SCS と共役し、基質レベルのリン酸化で ATP を合成する。

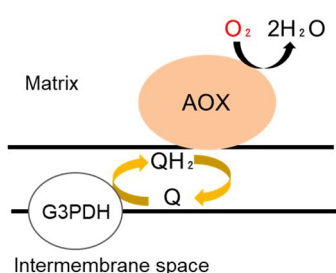


図 4 AOX はキノールの酸化を行うことでヒトの呼吸鎖下流経路の機能を担う。

害・欠失により電子伝達が阻害され、呼吸鎖上流経路も破綻した状態になる。AOX により呼吸鎖下流経路を代替する事により電子伝達が再開し、呼吸鎖上流経路のみを回復させる事が可能である。また、ASCT による ATP 合成は酸化的リン酸化非依存的である事から、呼吸鎖上流経路の回復なしに ATP 合成のみを回復させる事が可能である。したがって、「呼吸鎖上流経路」と「ATP 合成」の機能を切り離す事が可能となり、エネルギー代謝における役割を個別に解析する事ができる。

2. 研究の目的

mtDNA の変異が引き起こすミトコンドリア機能の破綻は、様々なミトコンドリア病の病態と関係づけられてきたが、未だに「原因」か「結果」なのかは明らかでない。ATP 量の回復により病態の回復がみられたとの報告はあるが、ATP はエネルギー代謝の最終産物であるため、エネルギー代謝経路全体と ATP 合成の回復を分けて解析することは難しく、どちらの回復が真に重要であるかを示した例はない。したがって、本研究ではミトコンドリア機能の「呼吸鎖上流経路」と「ATP 合成」の個別解析を行いそれぞれがどのように病態発症に関与しているかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 寄生原虫由来代替代謝酵素 ASCT と AOX のヒト細胞発現系構築

本研究では、各種呼吸鎖複合体阻害剤を処理したヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞に ASCT と TAO をそれぞれ発現させる系を構築し、ミトコンドリア内の：「呼吸鎖上流経路」、「ATP 合成」をそれぞれ回復させ、酸化的リン酸化に関する複数のパラメータの詳細な解析を行った。そのためにまず、哺乳類細胞発現用にコドン最適化された AOX 及び ASCT の合成遺伝子を準備した。なお、両酵素をミトコンドリアに局在させるために、pTurboGFP-mito ベクターを用いて GFP を ASCT もしくは AOX と置き換えた。これによって、各酵素の N 末端にシトクローム c 酸化酵素サブユニット VII のミトコンドリア移行シグナルが付加される。

(2) ASCT 発現 HeLa 細胞の Oligomycin A (複合体 V; ATP 合成酵素阻害剤) 耐性試験

ASCT/SCS サイクルはトリパノソーマの増殖に必要な ATP 合成の機能を補っている[6]。HeLa 細胞に強制発現させた ASCT が ATP 産生能を維持しているかを調べるために、Oligomycin A を

処理し ATP 合成を阻害した条件下での細胞の生存を試験した。

(3) ASCT 発現 HeLa 細胞の総 ATP 産生量の測定

ASCT/SCS サイクルの分子活性(K_{cat})は約 200 ATP s⁻¹ であり、複合体 V の K_{cat} に匹敵する。HeLa 細胞内での ASCT の ATP 産生能を調べる為に、Oligomycin A 存在下で長期間培養した ASCT 発現 HeLa 細胞の総 ATP 産生量を測定した。

(4) AOX 発現 HeLa 細胞の Antimycin A (複合体 III 阻害剤) 耐性試験

先行研究より、AOX をマウスに発現させた研究の結果、致死量のシアン (複合体 IV 阻害剤) に対し耐性になり AOX 単独で呼吸鎖下流経路の機能を補える事が示されている[7]。HeLa 細胞内で AOX の機能が保たれていることを確認する為に、Antimycin A 存在下における HeLa 細胞の生存を試験した。

(5) 細胞外フラックスアナライザーを用いた AOX 活性の測定

Antimycin A 存在下で長期間培養した AOX 発現 HeLa 細胞に対し、細胞外フラックスアナライザーを用いて酸素消費速度 (Oxygen Consumption Rate; OCR) を測定することでミトコンドリア機能への寄与を評価した。アッセイプレートの 4 つのポートには各種阻害剤として、Oligomycin A、FCCP (脱共役剤)、Antimycin A、Ascofuranone (AOX 阻害剤) を添加し、からの順に添加するよう設定し OCR を測定した。

4. 研究成果

(1) 寄生原虫由来代替代謝酵素 ASCT と AOX のヒト細胞発現系の構築

pTurboGFP-mito ベクターを骨格に、コドン最適化を行った ASCT もしくは AOX をコードするプラスミドを HeLa 細胞に強制発現させ、ウエスタンブロット法によりその発現を調べた。その結果、ASCT と AOX が HeLa 細胞で発現することが明らかになった。

さらに、免疫染色法により ASCT と AOX の細胞内局在を観察したところ、どちらもミトコンドリアに局在することが示された。

(2) ASCT 発現 HeLa 細胞の Oligomycin A 耐性試験

ASCT の発現が確認された HeLa 細胞と、pTurbo-空ベクターをトランスフェクトしたコントロール細胞を用意し、それぞれの培地に Oligomycin A を終濃度 10 μ M で添加した。コントロール細胞群は 1 週間ほどで死滅し、ASCT 発現細胞群はわずかに減少した。その後 Oligomycin A の濃度を 2 μ M まで下げ培養を継続したところコントロール細胞群は増殖しなかったが、ASCT 発現細胞群では増殖が見られた (図 5)。この結果から、ASCT 発現 HeLa 細胞の Oligomycin A 耐性が示された。

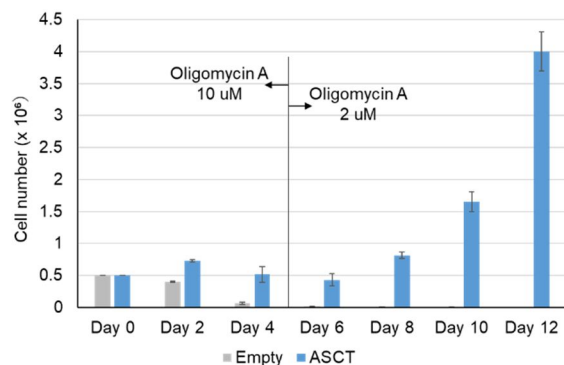


図 5 ASCT 発現 HeLa 細胞は Oligomycin A 耐性である。

(3) ASCT 発現 HeLa 細胞の総 ATP 産生量の測定

HeLa 細胞で発現した ASCT の ATP 産生能を調べる為に、Oligomycin A 存在下でセレクション・培養した ASCT 発現 HeLa 細胞と、pTurbo-空ベクターをトランスフェクトした Oligomycin A 未処理のコントロール細胞の総 ATP 産生量を測定した。その結果、Oligomycin A により複合体 V 阻害条件下にある ASCT 発現 HeLa 細胞群の総 ATP 産生量は、コントロール細胞群と同等であった(図 6)。HeLa 細胞で強制発現させた ASCT の ATP 産生能が維持されていることが明らかになった。

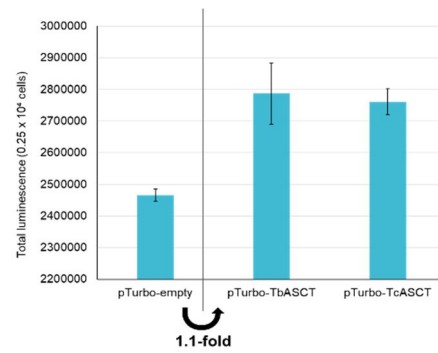


図 6 HeLa 細胞で発現する ASCT は ATP 産生能を維持している。

(4) AOX 発現 HeLa 細胞の Antimycin A 耐性試験

AOX の発現が確認された HeLa 細胞と、pTurbo-空ベクターをトランスフェクトしたコントロール細胞を用意し、それぞれの培地に Antimycin A を終濃度 10 μ M で添加した。コントロール細胞群は 5 日ほどで死滅し、AOX 発現細胞群はわずかに減少した。その後 Antimycin A の濃度を 1 μ M まで下げ培養を継続したところコントロール細胞群は増殖しなかったが、AOX 発現細胞群では増殖が見られた(図 7)。この結果から、AOX 発現 HeLa 細胞の Antimycin A 耐性が示された。

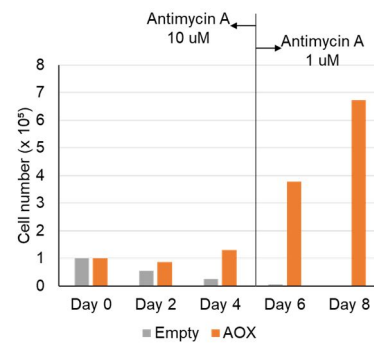


図 7 AOX 発現 HeLa 細胞は Antimycin A 耐性である。

(5) フラックスアナライザーを用いた AOX 活性の測定

Antimycin A 存在下でセレクション・培養した AOX 発現 HeLa 細胞と、pTurbo-空ベクターをトランスフェクトしたコントロール細胞の酸素消費速度 (Oxygen Consumption Rate; OCR) を細胞外フラックスアナライザーで測定した。両細胞群とも Oligomycin A 添加により OCR は大きく低下し、FCCP (脱共役剤) の添加により回復が見られた。Antimycin A 添加後、コントロール細胞群の OCR は急激に低下したが、AOX 発現細胞群は変化が見られず Antimycin A への耐性が確認された。最後に Ascofuranone (AOX 阻害剤) を添加したところ、コントロール細胞群には変化が見られなかったが、AOX 発現 HeLa 細胞群の OCR はベースラインまで低下した(図 8)。このことから、AOX は HeLa 細胞内でも機能を維持しており、AOX 発現 HeLa 細胞群の Antimycin A 耐性は完全に AOX に依存していることが明らかになった。

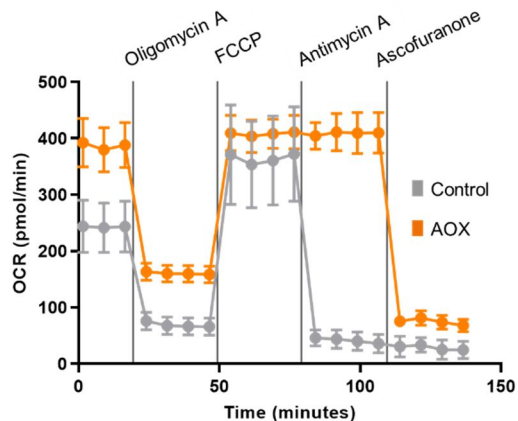


図 8 AOX 発現 HeLa 細胞の Antimycin A 耐性は AOX に依存する。

<引用文献>

- [1] Chinnery, in *GeneReviews*®, M. P. Adam *et al.*, Eds. (Seattle (WA), 1993); [2] Giannoccaro *et al.*. *Mov Disord* 32, (2017); [3] 古賀. *脳と発達* 42, (2010); [4] Mochizuki *et al.*, *Biochim Biophys Acta Bioenerg.*, (2020); [5] Shiba *et al.*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, (2013); [6] Millerioux *et al.*. *J Biol Chem* 287, 17186-17197 (2012); [7] El-Khoury *et al.*. *PLoS Genet* 9, e1003182 (2013)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Endah Dwi Hartuti, Takaya Sakura, Mohammed S. O. Tagod, Eri Yoshida, Xinying Wang, Kota Mochizuki, Rajib Acharjee, Yuichi Matsuo, Fuyuki Tokumasu, Mihoko Mori, Danang Waluyo, Kazuro Shiomi, Tomoyoshi Nozaki, Shinjiro Hamano, Tomoo Shiba, Kiyoshi Kita, and Daniel Ken Inaoka	4. 巻 22
2. 論文標題 Identification of 3,4-Dihydro-2H,6H-pyrimido[1,2-c][1,3]benzothiazin-6-imine Deriva	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7236 ~ 7250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22137236	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Rajib Acharjee, Keith K. Talaam, Endah D. Hartuti, Yuichi Matsuo, Takaya Sakura, Bundutidi M. Gloria, Shinya Hidano, Yasutoshi Kido, Mihoko Mori, Kazuro Shiomi, Masakazu Sekijima, Tomoyoshi Nozaki, Kousuke Umeda, Yoshifumi Nishikawa, Shinjiro Hamano, Kiyoshi Kita, and Daniel K. Inaoka	4. 巻 22
2. 論文標題 Biochemical Studies of Mitochondrial Malate: Quinone Oxidoreductase from <i>Toxoplasma gondii</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7830 ~ 7845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22157830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Keith Kiplangat Talaam, Daniel Ken Inaoka, Takeshi Hatta, Daigo Tsubokawa, Naotoshi Tsuji, Minoru Wada, Hiroyuki Saimoto, Kiyoshi Kita, Shinjiro Hamano	4. 巻 65
2. 論文標題 Mitochondria as a Potential Target for the Development of Prophylactic and Therapeutic Drugs against <i>Schistosoma mansoni</i> Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e00418-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/aac.00418-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sotaro Yamasaki, Mitsuo Shoji, Megumi Kayanuma, Vladimir Sladek, Daniel Ken Inaoka, Yuichi Matsuo, Tomoo Shiba, Luke Young, Anthony L Moore, Kiyoshi Kita, Yasuteru Shigeta	4. 巻 1862
2. 論文標題 Weak O ₂ binding and strong H ₂ O ₂ binding at the non-heme diiron center of trypanosome alternative oxidase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics	6. 最初と最後の頁 148356 ~ 148364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbabi.2020.148356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mochizuki Kota, Inaoka Daniel Ken, Mazet Muriel, Shiba Tomoo, Fukuda Keisuke, Kurasawa Hana, Millerioux Yoann, Boshart Michael, Balogun Emmanuel O., Harada Shigeharu, Hirayama Kenji, Bringaud Frederic, Kita Kiyoshi	4. 巻 1861
2. 論文標題 The ASCT/SCS cycle fuels mitochondrial ATP and acetate production in Trypanosoma brucei	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics	6. 最初と最後の頁 148283 ~ 148283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbabi.2020.148283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Enkai Shigehiro, Inaoka Daniel Ken, Kouguchi Hirokazu, Irie Takao, Yagi Kinpei, Kita Kiyoshi	4. 巻 75
2. 論文標題 Mitochondrial complex III in larval stage of Echinococcus multilocularis as a potential chemotherapeutic target and in vivo efficacy of atovaquone against primary hydatid cysts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102004 ~ 102004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2019.102004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsuganezawa Keiko, Sekimata Katsuhiko, Nakagawa Yukari, Utata Rei, Nakamura Kana, Ogawa Naoko, Koyama Hiroo, Shirouzu Mikako, Fukami Takehiro, Kita Kiyoshi, Tanaka Akiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Identification of small molecule inhibitors of human COQ7	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115182 ~ 115182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.115182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Araki Yasuko, Awakawa Takayoshi, Matsuzaki Motomichi, Cho Rihe, Matsuda Yudai, Hoshino Shotaro, Shinohara Yasutomo, Yamamoto Masaichi, Kido Yasutoshi, Inaoka Daniel Ken, Nagamune Kisaburo, Ito Kotaro, Abe Ikuro, Kita Kiyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 Complete biosynthetic pathways of ascofuranone and ascochlorin in Acremonium egyptiacum	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 8269 ~ 8274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819254116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Pang Yu, Yamamoto Hayashi, Sakamoto Hirokazu, Oku Masahide, Mutungi Joe Kimanthi, Sahani Mayurbhai Himatbhai, Kurikawa Yoshitaka, Kita Kiyoshi, Noda Nobuo N., Sakai Yasuyoshi, Jia Honglin, Mizushima Noboru	4. 巻 26
2. 論文標題 Evolution from covalent conjugation to non-covalent interaction in the ubiquitin-like ATG12 system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 289 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-019-0204-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 林下瑞希、小笠原絵美、武田弘資、八谷早紀、稲岡健ダニエル、北潔
2. 発表標題 Trypanosoma brucei由来シアン耐性酵素TA0のミトコンドリア病研究への応用
3. 学会等名 第九十回日本寄生虫学会・第三十二回日本臨床寄生虫学会・合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林下瑞希、小笠原絵美、武田弘資、八谷早紀、稲岡健ダニエル、北潔
2. 発表標題 寄生原虫トリパノソーム由来エネルギー代謝因子を用いたミトコンドリア呼吸鎖機能破綻の解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mohammed S. O. Tagod, Takaya Sakura, Eri Amalia, Takahiro Sasagawa, Osumi Yukiko, Matsui Hiroki, Masuda Ayuna, Yukiko Miyazaki, Tomoo Shiba, Hiroyuki Saimoto, Kiyoshi Kita, Daniel Ken Inaoka
2. 発表標題 Co-crystal structure analysis of Ferulenol derivatives in complex with human dihydroorotate dehydrogenase: a therapeutic target for cancer cells living under tumor microenvironment
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bundutidi M. G, Ando Y., Matsuo Y., Nakatani Y., Kiel H., Cook G. M., Sakura T., Hamano S., Hirayama K. and Kita K., Inaoka D. K.
2. 発表標題 Expression of trypanosomal acetate: succinate CoA transferase is sufficient to develop resistance to the ATP synthase inhibitor bedaquiline in Mycobacterium smegmatis
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第47回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林下瑞希、小笠原絵美、武田弘資、八谷早紀、稲岡健ダニエル、北潔
2. 発表標題 寄生原虫 Trypanosoma 由来エネルギー代謝酵素を用いた代替エネルギー代謝経路の構築とミトコンドリア病研究への応用
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第47回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Talaam Keith Kiplangat, Yuichi Matsuo, Acharjee Rajib, Tetsuo Yamashita, Kawano Tetsuro, Endah Dwi Hartuti, Tomoyoshi Nozaki, Shinjiro Hamano, Kiyoshi Kita, and Daniel Ken Inaoka
2. 発表標題 Characterization of putative sulfide:quinone oxidoreductase from an intestinal parasite Schistosoma mansoni
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第47回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Acharjee R., Talaam K. K., Hartuti E. D., Matsuo Y., Sakura T., Gloria B. M., Hidano S., Kido Y., Mori M., Shiomi K., Sekijima M., Nozaki T., Umeda K., Nishikawa Y., Hamano S., Kita K. and Inaoka D. K.
2. 発表標題 Biochemical studies of mitochondrial malate:quinone oxidoreductase from Toxoplasma gondii
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第47回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林下瑞希、小笠原絵美、武田弘資、八谷早紀、稲岡健ダニエル、北潔
2. 発表標題 Trypanosoma 由来エネルギー代謝因子を用いたミトコンドリア病発症 機構の解明
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会 第46回討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲岡健ダニエル、Talaam Keith Kiplangat、松尾祐一、川野哲郎、 Endah Dwi Hartuti、野崎智義、濱野真二郎、北潔
2. 発表標題 寄生虫はどうやって高濃度硫化水素環境に適応しているのか？
3. 学会等名 第13回蠕虫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 望月恒太、稲岡健ダニエル、Zannatul Ferdoush、大森惇子、福本晋也、濱崎めぐみ、濱野真二郎、平山健二、北潔
2. 発表標題 フィラリアのミトコンドリアを標的にした生化学的解析
3. 学会等名 第13回蠕虫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田洪敦士、関まどか、稲岡健ダニエル、麻田正仁、北潔
2. 発表標題 肝蛭のミトコンドリア呼吸鎖におけるPlumbaginの作用機序の解明
3. 学会等名 第13回蠕虫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井一男、稲岡健ダニエル、松尾祐一、北潔
2. 発表標題 Biochemical study of kinetoplastid Coq7, an essential enzyme from ubiquinone biosynthesis pathway
3. 学会等名 第27回分子寄生虫学ワークショップ第17回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志波智生、稲岡健ダニエル、北潔、原田繁春
2. 発表標題 回虫成虫複合体IIを標的にした特異的な抗線虫薬の創出
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲岡健ダニエル、宮崎幸子、志波智夫、斎本博之、Amalia Eri、城戸康年、坂井千香、Moore Anthony L.、原田繁春、北潔
2. 発表標題 がん微小環境におけるピリミジン生合成経路
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北潔
2. 発表標題 感染症の現状と課題、そして対策
3. 学会等名 第7回アフリカ開発会議ポストフォーラムin 熊本（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北潔
2. 発表標題 創薬標的としてのミトコンドリア - 寄生虫からがん細胞まで -
3. 学会等名 京都大学学際融合教育研究推進センター第9回生理化学ユニットシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北潔
2. 発表標題 薬剤ターゲットとしてのミトコンドリアー寄生虫からがん細胞までー
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2020 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	稲岡 健ダニエル (Inaoka Ken Daniel) (10623803)	長崎大学・熱帯医学研究所・准教授 (17301)	
研究 分担者	小笠原 絵美 (Ogasawara Emi) (70778274)	大阪大学・理学研究科・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------