

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポーターの構造機能解析
研究機関・部局・職名	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授
氏名	村上 聡

【研究目的】

構造や作用が異なる多種多様な薬剤に対して耐性を示す多剤耐性菌は院内感染や市中感染で拡がりを見せ、临床上の大きな問題となっている。その原因の主要な責任蛋白質である多剤排出トランスポーターは、細胞内から細胞外へと薬剤を、細胞膜を介して排出しそれを無効化する膜蛋白質である。研究代表者らは世界にさきがけ、大腸菌由来多剤排出トランスポーターの結晶構造解析を2002年に成功させ、次いで2006年基質複合体の結晶解析を通して多剤認識とその排出メカニズムに迫った。本研究課題では目的として、上記の成功でつかんだ優位性を生かし、①临床上問題となっている病原性細菌由来の多剤排出トランスポーターの立体構造を解析し、さらにその阻害剤のスクリーニングを行うこと、②これまで構造が未知の新規トランスポーターファミリーの構造解析を行うこと、③多剤排出トランスポーターの発現制御に関わる因子の立体構造解析およびその機能解析を通じた排出トランスポーターの本来の生理的役割の解明、を主なテーマとし、さらに、これらの研究を通して膜蛋白質をはじめとするチャレンジングなターゲット蛋白質の研究力の基盤整備とその啓発、流布を目的とした。

【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルを回すことで合理的阻害剤設計を行うことが研究の眼目であると研究代表者は主張しており、そのためには研究計画①、③、⑤で十分な成果があって、それに基づいて更なる工夫を凝らして、研究計画②、④に有効な成果が得られると判断する。構造生物学研究は、時間がかかる点は理解しているが、それにしても説得力のある形での成果が出ていな

い。当初から間口をあまり広げずにもっと焦点を絞って研究を遂行することが望まれた。

② 目的の達成状況

- ・ 所期の目的が
(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題は、薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルを回すことで合理的阻害剤設計を行うことを目的に、具体的には 1) 緑膿菌や、インフルエンザ菌等病原性細菌由来の多剤排出トランスポーターの高分解能構造解析、2) 既知の阻害剤候補を基にした化合物ライブラリーを利用した阻害剤の合理的検索と、複合体構造解析、3) 立体構造未知の多剤排出トランスポーターファミリーの結晶構造解析、4) 薬剤排出トランスポーターファミリーの転写制御因子の立体構造、5) たんぱく質の研究手法開発という魅力的な目的をかかげている。一部の研究目標については結晶構造の解析を完了するなど一定の成果が得られたものも見られるが、多くの研究目標については研究の中途段階であり、その成果を判断する材料が極めて不十分である。また、論文発表に至ったものも極めて限られている。構造生物学の研究が時間を要するものである事は理解するが、所期の目的達成については極めて遅れていると言わざるをえず、今後の研究において更なる進展が見られることを期待したい。

③ 研究の成果

- ・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

- ・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

- ・ 当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

トランスポーターの阻害剤設計については、基質輸送に関する透過経路計算の結果は得られ、その成果に関しては評価できるものと考えられる。しかし、研究の最大目的が薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルであり、この点についてはまだ評価できる段階には至っていない。膜タンパク質の結晶化は確定した手法がないので、そのアイディアは先進性、優位性ある手法と思われるがそれがどれくらい先進性、優位性ある手法なのかは、手法の独創性が不明確なので、論文発表に至ったものが極めて限られていることから考えても評価することは困難である。

④ 研究成果の効果

- ・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

- ・ 社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

多剤排出トランスポーターの基質認識の機構解明の意義と価値は大変大きく、世界的な競争が見られるのは事実であり、研究代表者がそのために先ず結晶構造解析のために有効な結晶育成に成功したことは関連する研究分野の進展に大きな寄与があることは確かである。薬剤排出は院内感染にとどまらず、ヒトと病原菌の関わりに直結している。本研究課題の成果は社会的・経済的課題の解決に関わるものである。そのためには、本課題終了後も研究を継続し、一刻も早い研究の完成が望まれる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルを回すことで合理的阻害剤設計を行うことが研究の眼目であると研究代表者が主張するならば、①、③、⑤に焦点を絞った研究計画、研究実施体制、研究実施マネジメント、および助成金の使い方をもっと早い段階からすべきであった。当初の研究計画が総花的であり、結果として、最終年度までに修正を行い、一部の研究目標では一定の成果は得られたものの、本プログラムに見合った成果が得られたとは言い難い。論文発表の形になったものも限られている。研究代表者は新たに研究費を獲得した (HFSP) のことであり、今後の研究において更なる進展が見られることを期待したい。