

課題番号: LS045  
助成額: 159百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日  
～平成26年3月31日

# 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

村上 聡 東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授  
Satoshi Murakami



専門分野  
構造生物学  
蛋白質結晶学

キーワード  
構造生物学 / X線結晶構造解析 / 膜輸送と輸送タンパク質 / 生体膜・チャネル・トランスポーター・能動輸送

WEBページ  
<http://www.xtal.bio.titech.ac.jp/top-j.html>

## 研究背景

多剤耐性化は化学療法に立脚する現代医療における最大の脅威のひとつである。この問題の主因の1つが多剤排出トランスポーターによる薬剤の能動的排出である。我々は世界初となる大腸菌由来多剤排出トランスポーターの結晶構造解析に成功している。より詳細で多様な構造情報のほか、生理的役割などの解明が求められていた。

## 研究目的特色

緑膿菌など病原性最近由来のものや、構造未知の多剤排出トランスポーター、さらには多剤排出トランスポーター転写制御因子の結晶構造を行うことで、基質認識や排出機構の多様性、生理的役割についての知見を広げることが主目的とした。これにより排出現象の本質的理解を目指し、さらに阻害への応用展開も目指した。

## 実績

代表論文: J Biol Chem., 289, 10680-90, (2014)  
特許出願: 特願2013-119320「電気泳動可視化装置、電気泳動槽、電気泳動可視化システム、電気泳動可視化方法、分離対象混合物の分析方法、分離対象混合物の分離方法および分離物の製造方法」(2013年)  
TV: BSフジ「ガリレオX」計算+化学 コンピューターが描く生命現象  
[http://web-wac.co.jp/program/galileo\\_x/gx131222](http://web-wac.co.jp/program/galileo_x/gx131222)

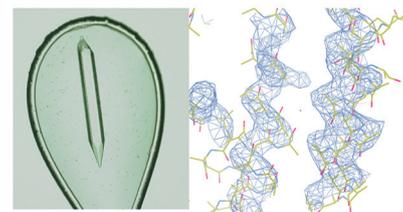
## 研究成果

### 病原菌由来多剤排出トランスポーターの結晶解析

報道に頻出の院内感染菌由来の多剤排出トランスポーターの構造を明らかにした。これまで構造が得られている大腸菌由来 AcrB や緑膿菌由来 MexB と違い明らかに異なる薬剤の選択性を示す事が知られている。当該研究分野では、脂溶性基質の認識について理解が進んでいるが、親水性基質の認識についてはその詳細な理解が進んでいなかった。本成果により、より詳細な排出機構の理解が進むと期待される。(論文未発表故に詳細を示すことができない。)

### 新奇ファミリーに属する多剤排出トランスポーターの結晶構造

現在、細菌由来多剤排出トランスポーターのほぼ全てのファミリーの構造解析が完了したが、未知の構造を持つものが残されている。その構造解析にこのほど成功した。(論文未発表故に詳細を示すことができない。)



結晶と結晶解析の結果得られた電子密度図(膜貫通部)

### 大腸菌多剤排出トランスポーターと新薬リネゾリドとの複合体構造解析

21世紀になり上市され、最後の切り札と言われているリネゾリドと AcrB との複合体構造解析に成功した。

## 2020年の 応用展開

排出トランスポーターの詳細な構造を利用して、阻害剤の開発や回避剤の設計、開発が進むと考えられる。しかし、それらに対する耐性化出現も危惧されるが、その場合、逐次

的に対応する選択以外に、本研究など基礎研究により本質的に現象を理解することで、根源からこの問題を克服する事ができると期待される。