

# 異物排出の構造的基盤解明と 阻害剤の開発

Studies on the structural basis of multidrug exports and the development of their inhibitors

研究分野

生体防御学

研究者



山口 明人  
A. Yamaguchi  
中島 良介  
R. Nakashima  
櫻井 啓介  
K. Sakurai

## ▶ キーワード Keyword

異物排出ポンプ、多剤耐性、X線構造解析、ポンプ阻害剤  
multidrug exporter, multidrug resistance, X-ray crystallography, efflux pump inhibitor

## ▶ 応用分野 Application

医薬品開発  
drug development

## ▶ 目的・期待される効果

- タンパク質による異物認識という生命現象の原理を解明する
- 治療薬の存在しない多剤耐性菌感染症を克服する抗菌薬を開発する

研究開発段階

基礎

実用化準備

実用化

## 研究内容

### ▶ 概要

異物排出ポンプによる異物認識機構は現代生物学の大きな謎です。また、異物排出ポンプの過剰発現による多剤耐性菌感染症には未だ有効な治療薬がありません。私たちは、世界で初めて異物排出ポンプの結晶構造を決定した実績に基づき、**異物認識機構の解明と、多剤耐性菌感染症を克服するポンプ阻害剤の分子標的創薬を目指します。**

### ▶ 技術内容

多剤耐性菌感染症の元となるグラム陰性菌異物排出ポンプは、細胞膜と外膜という2枚の膜を貫通する複合体です。私たちはX線結晶構造解析を手段として複合体全体構造の解明を目指しています。これまでに、2枚の膜を貫通するタンパク構造というのは今まで解かれた例がありません。私たちはこの前人未踏の困難な技術的課題に挑戦します。さらに、細菌の主要異物排出タンパクをユニバーサルに阻害できる化合物の探索を、構造を元にして、化合物データベースからのバーチャルスクリーニングと、実際の有機合成を組み合わせ、**ポンプ分子標的創薬を強力に推進しています。**これまで、抗菌剤が分子標的創薬された例は無く、抗菌薬の分子標的創薬という世界初の技術的達成を目指します。

### ▶ 特長(優位性)

異物排出ポンプによる多剤耐性菌感染症は今日の化学療法にとって大きな脅威となっています。現在のところ、感染が判明してもそれに対処する抗菌薬が全く存在しません。私たちは、加藤研究室との共同研究により、**構造に基づく分子標的創薬の成果として、全く新しい有力な異物排出タンパク阻害剤を有機合成しました、従来の抗菌薬との組み合わせで多剤耐性緑膿菌を征圧できることを示しました。**私たちの研究室は、異物排出ポンプと阻害剤の結合構造を決定した世界で唯一の研究室です。この優位性を生かし、新規阻害剤の改良・開発を目指していきます。

### 【論文 Paper】

- [1] Murakami, S. et al. Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. *Nature* 419, 587–593 (2002)
- [2] Murakami, S. et al. Crystal structure of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism. *Nature* 443, 173–179 (2006)
- [3] Nakashima, R. et al. Structures of the multidrug exporter AcrB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. *Nature* 480, 565–569 (2011)
- [4] Nakashima, R. et al. Structural basis for the inhibition of bacterial multidrug exporters. *Nature* 500, 102–106 (2013)
- [5] Yamaguchi, A. et al. Structural basis of RND-type multidrug exporters. *Frontiers in Microbiology* 6, doi:10.3389 (2015)