

# 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

異物排出タンパク、多剤耐性、X線構造解析  
multidrug exporter, multidrug resistance, X-ray crystallography

## ▶ 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

異物排出タンパクは、化学構造上関連性の無い多種類の薬物・毒物を認識し排出します。それでいて、有用な栄養物や中間代謝産物は排出しません。この異物認識機構は現代生物学の大きな謎であり、本研究では、タンパク構造の解明によってその謎を解き明かします。同時に、構造に基づく異物排出タンパク阻害剤の開発を進め、異物排出タンパクが原因となる多剤耐性菌感染症の克服を目指します。

### ▶ 技術内容

X線結晶構造解析を手段として、異物排出タンパク全体構造の解明を目指します。グラム陰性細菌異物排出タンパクは細胞膜（内膜）と外膜2枚の膜を貫通する3種類のタンパク質からなる3者複合体構造であり、この複合体の全体構造は未知です。膜タンパク質のX線結晶解析は可溶性タンパクの結晶解析より遙かに困難ですが、さらに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る強力に推進します。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）

異物排出タンパクが原因となる多剤耐性緑膿菌は、病院での院内感染と死者が新聞紙上を賑わすなど大きな社会問題となっています。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。異物排出タンパク阻害剤が実用化されれば、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ます。私たちの研究室は、世界ではじめて、異物排出タンパクのX線結晶構造を決定し、その後も世界の異物排出タンパク研究を常にリードしてきました。複合体全体構造の解明と、有用な阻害剤の開発は、まさに私たちにしかなしえない課題であると確信しています。

### 【論文 Paper】

- [1] Nakashima, R. et al. Structural basis for the inhibition of bacterial multidrug exporters. Nature 500, 102-106 (2013)