

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 異物排出トランスポーターの構造機能解析

2. 研究代表者名： 山口 明人（大阪大学産業学研究所 教授）

3. 研究概要

異物排出トランスポーターは21世紀の病原細菌多剤耐性の主因である。本研究では、異物排出トランスポーターのX線結晶構造解析を進め、その構造をもとにタンパク工学的手法を用いて異物認識排出機構を解明し、多剤耐性を克服する創薬につなげる。異物排出トランスポーターライブラリの中から、主要3類型全ての構造を決定し、分子生物学的、物理化学的解析と併せて、トランスポーター複合体の解離会合、異物輸送機構を全面的に解明し、阻害剤・回避剤の分子設計を目指す。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

異物排出トランスポーターは生物界に広く分布し、細胞の生体防御を担う最も基礎的な装置である。しかしながら、病原細菌や癌細胞でこのたんぱく質の発現が上昇すると、多剤耐性というやっかいな問題を生じる。本研究課題では、(1)異物排出トランスポーターの分子構造を決定して、異物を認識する機構を解明するとともに構造に基づいて蛋白工学的解析を行い排出輸送機構を解明する、(2)異物排出トランスポーターの発現調節機構を解明する、(3)動物細胞で、情報伝達分子の分泌を担う全く新しい排出トランスポーターを検索し解析する、という3つの方向で研究を進める。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

異物排出トランスポーターの立体構造解析の成果の上に立って、機能解析を進めているが、構造生物学と分子生物学が組み合って相乗的な成果を挙げている。この分野で世界を一步リードしている研究である。

4 - 3. 今後の研究に向けて

AcrBにおけるプロトン輸送と異物排出のカップリングをより明確にする研究が進展することを期待している。基質が結合した複合体の構造解析は、機能解析の本質に迫る重要な展開であろう。

4 - 4. 戦略目標に向けての展望

今後、創薬に向かったの研究が進むことも期待している。

4 - 5 . 総合的評価

見事な成果を挙げていると、評価委員のいずれもが高く評価している。