

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 異物排出輸送の構造的基盤解明と阻害剤の開発
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

山口 明人（大阪大学産業科学研究所 特任教授）

主たる共同研究者

樋口 雄介（大阪大学産業科学研究所 助教）

松田 知己（大阪大学産業科学研究所 教授）

3. 事後評価結果

○評点:

A 優れている

○総合評価コメント:

本研究課題では、（１）臨床の現場で大きな問題となっている多剤耐性菌に着目し、異物排出ポンプの立体構造を基質との複合体で決定して、その輸送機構を解明すると同時に、（２）RND 型異物排出複合体の結晶構造決定とタンパク質動態解析を行い、（３）RND 型多剤排出ポンプに対する新規ユニバーサル阻害剤の開発を目的として研究が進められた。

研究チームは、多剤耐性排出ポンプについて、多くの構造解析を行い、大腸菌多剤排出ポンプ AcrB ならびに緑膿菌多剤排出ポンプ MexB と、これらの狭域阻害剤 ABI-PP との結合構造決定に成功し、構造に基づく阻害剤の分子設計を可能にした。そして有力な広域阻害剤 H31 とその関連化合物を得ており、この化合物は、臨床分離多剤耐性緑膿菌株ライブラリに対しても、既知抗菌薬との併用で抗菌力を復活させる効果があった。また、LMNG 結合型 MexB の構造解析を行い、ArcA/ArcB/TolC 三者複合体のタンパク質動態解析から鍵と鍵穴の関係といわれる酵素-基質関係とは異なる多剤排出の分子機構を提唱した。研究代表者のグループが行った構造解析の結果、多剤耐性排出ポンプに関する多くの有用な知見が得られ、阻害剤の開発への道を拓いた。その結果、製薬企業との連携も進み、創薬研究が具体的に進行していることは、高く評価する。

一方、MexB や ArcA は研究開始時点で既に構造は解析されていたものの、MexY はまだ解析が完了していないのは惜まれる。ArcA/ArcB/TolC の三者複合体については、クライオ電子顕微鏡による解析が他グループから報告されたが、分解能も低く有用性に限界があるので、是非とも X線結晶構造解析による高分解能解析の達成を期待したい。

また、前述した創薬のスクリーニングで獲得したヒット化合物については、早期に知財も確保して、製薬企業との共同研究に漕ぎ着けた。しかしこのリード化合物は外膜障害作用を有する化合物であったため、副作用の可能性から医薬品応用への展望は拓けなかったが、この経験を生かしてさらなる創薬研究の展開を期待したい。実際、グラム陰性細菌・異物排出輸送体の広域阻害剤は、社会的要請の高い薬剤であり、その開発は臨床医学的にも非常に重要である。また当初の計画である、MexY と ArcA/ArcB/TolC の結晶構造解析に向けては、引き続き集中して解析を行い、その上で、哺乳動物細胞に副作用を与えない多剤耐性克服薬の開発に挑むことを期待する。