

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）

加藤 修雄（大阪大学産業科学研究所 特任教授）

松田 知己（大阪大学産業科学研究所 准教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

これまでの研究期間では、臨床の現場で大きな問題となっている多剤耐性菌異物排出ポンプの立体構造を基質との複合体で決定することで、その輸送機構を解明する課題を進めてきた。また、RND型異物排出ポンプ複合体の結晶構造決定とタンパク質動態解析を行い、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た研究も推進してきた。本研究チームは多剤耐性排出ポンプについて、多くの結晶構造解析に成功し有用な知見を得て阻害剤の開発への道を拓いた。構造情報を基に阻害剤スクリーニングでヒット化合物を取得し、製薬企業との共同研究に漕ぎ着けたが、最も有効であったリード化合物に重大な生物学的副作用が発生するという困難にも直面した。

本チームがこれまでに得た構造情報を基に、1年追加支援では、(1) 緑膿菌の MexY の構造決定、(2) 新たに得られた MexY 特異的阻害剤と MexY との結合構造の決定、(3) 新規 MexY 特異的阻害剤からの構造展開を行い、MexB も同時に阻害する広域阻害剤リード化合物の創出を目的に研究が行われた。

MexY の構造解析においては、結晶構造解析で得られた構造は単量体で、且つ、一部の部位がディスオーダーしていた。RND 型ポンプは三量体を形成していると思われることから、三量体の安定性を確保することやクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析を行うなど多角的な試みを行っているが、かなり苦戦を強いられている状況にある。類縁の大腸菌 ArcD の解析も進めているが、困難を克服して本命の MexY の構造解析に集中していただきたい。

一方、異物排出ポンプの新たな阻害剤開発についても、効果的な薬効を出せるような阻害剤スクリーニングの進捗が芳しくなく、共同研究を行っている製薬企業の医薬品化学の研究者ともさらなる議論を行う必要があると思われる。また、天然化合物ライブラリーの活用や、単一化合物による広域阻害剤でなく現在までに得られている2つの化合物の投与等についての検討も望みたい。ただ、これまでの研究期間および1年追加支援において可能なことは、概ね全て実施してきたと思われる。目指した汎用性の高い新薬創出は、ハードルが相当高く時間もかかるが、地道に複合体構造決定を続け可能性を絞っていく必要があるのかもしれない。最終目標までは道半ばではあるが、1つの重要な機能分子に焦点を当てて、厳格な研究を推進してきた姿勢は高く評価できる。

以上