

研究代表者氏名	山口 明 人			研究組織	3 人	
所属機関・部局・職	大阪大学・産業科学研究所・教授			所属機関所在地	大阪府	
研究課題名	細菌異物排出タンパク遺伝子資源のポストゲノム解析と新しい耐性機構の解明					
研究の概要等	<p>大腸菌のゲノム解析によると、異物排出タンパクをコードしていると推定される遺伝子が 37 種類存在した。私たちは、これら全てをマルチコピープラスミドにクローニングし、大腸菌の主要異物排出タンパク AcrAB 欠損大腸菌において発現させ、実際に異物を排出するかどうかを測定した。その結果、19 種類の遺伝子が何らかの薬物・毒物を排出する輸送体をコードしていることが明らかになった。その内訳は、MFS 型が 11 種類、SMR 型が 2 種類、RND 型が 5 種類、ABC 型が 1 種類であった。ATP を加水分解して異物を排出する ABC 型輸送体がグラム陰性細菌で同定されたのはこの MacAB が初めてである。MacAB はマクロライド抗生物質特異的排出タンパクで、4 回膜貫通型、ABC カセット 1 個を持ち、外膜チャネル TolC と共同して抗生物質を外膜の外側に直接排出している。RND 型の排出タンパク 5 種類はすべて、同一の外膜チャネル TolC と共同して排出しているが、驚くべきことに、MacAB も同じ TolC を外膜チャネルとして要求する。加えて、MFS 型の 2 種類の排出タンパクがやはり TolC と共同することがわかった。これらの排出タンパクは、TolC と恒久的な複合体を作っているのではなく、異物を排出するときだけに一時的に TolC と結合すると考えられる。</p> <p>これだけ多数の異物排出タンパクが潜在的な多剤耐性因子として染色体に元々存在することは化学療法の将来にとって大きな脅威である。さらに、これらの遺伝子の発現制御を研究したところ、細菌の環境応答システムである二成分情報伝達系により発現制御されることがわかった。二成分情報伝達系は 30 数種類知られており、そのうちいくつかは、それぞれ複数の異物排出タンパク遺伝子を制御する。このメカニズムによる抗生物質耐性化はまだ臨床的には報告されていない。本研究は、細菌の薬剤耐性遺伝子資源を、実際に臨床的に見いだされる以前にゲノム情報を基盤に研究する典型例としたいと考えている。</p>					
当該研究課題と関連の深い論文・著書（研究代表者のみ）	<p>1. Nagakubo, S., Nishino, K., Hirata, T., and Yamaguchi, A. The putative response regulator BaeR stimulates multidrug resistance of <i>Escherichia coli</i> via a novel multidrug exporter system, MdtABC. <i>J Bacteriol.</i> 184 : 4161-4167 (2002)</p> <p>2. Nishino, K., and Yamaguchi, A. EvgA of the two-component signal transduction system modulates production of the YhiUV multidrug transporter in <i>Escherichia coli</i>. <i>J Bacteriol.</i> 184 : 2319-2323 (2002)</p> <p>3. Nishino, K., Yamaguchi, A. Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in <i>Escherichia coli</i>. <i>J Bacteriol.</i> 183 : 5803-5812 (2001)</p> <p>4. Kobayashi, N., Nishino, K., Yamaguchi, A. Novel macrolide-specific ABC-type efflux transporter in <i>Escherichia coli</i>. <i>J Bacteriol.</i> 183 : 5639-5644 (2001)</p> <p>5. Nishino, K., and Yamaguchi, A. Overexpression of the response regulator evgA of the two-component signal transduction system modulates multidrug resistance conferred by multidrug resistance transporters. <i>J Bacteriol.</i> 183 : 1455-1458 (2001).</p>					
研究期間	平成 13 年度～ 17 年度（ 5 年間）					
研究経費 （ 15 年度以降は内約額）	平成 13 年度 千円 19,700	平成 14 年度 千円 20,000	平成 15 年度 千円 20,000	平成 16 年度 千円 20,000	平成 17 年度 千円 15,200	合計 千円 94,900
ホームページアドレス	構築中					