

異物排出トランスポーターの構造・機能・制御と生理的役割

山口 明人

(大阪大学・産業科学研究所・教授)

【研究の概要等】

異物排出トランスポーターの結晶構造を世界で初めて決定することに成功し、異物認識の構造的基盤を解明した実績の上に立ち、異物排出の普遍性、その発現機構と生理的役割を全面的に解明することを目指す。異物排出トランスポーターは生物界に広く分布し、かつ一つの細胞の中に多種類の異物排出トランスポーターがある。本研究では、病原細菌であるサルモネラ菌を中心的に取り上げ、サルモネラ菌の全9種類の異物排出トランスポーターの構造決定を試みると共に、異物排出機構の多様性と共通性を解明する。さらに、異物排出トランスポーター遺伝子の発現制御機構について、とくにインドールなどの本来サルモネラ菌では産生されず、他の菌の代謝産物であるものをサルモネラ菌が感知して異物排出トランスポーターを発現させるメカニズムを解明する。また、異物排出トランスポーターとサルモネラ菌の病原性との関連性を解析し、全く新しい創薬ターゲットとして異物排出トランスポーターを確立する。

【当該研究から期待される成果】

異物排出タンパクが原因となる多剤耐性菌感染症が大きな問題となっている。私たちは本研究に先立つ基盤研究（S）において、大腸菌をモデルとして、世界で初めて細菌の異物排出遺伝子の網羅的発現クローニングを行い、20種類もの潜在的耐性因子が存在することを明らかにした。また、異物排出遺伝子の中には、細菌の病原性に必須な遺伝子も発見されている。本研究では、主たる対象をサルモネラ菌に移し、発現制御機構と共に病原性との関連を深く解析する。これにより、単に排出を阻害するばかりでなく、菌を殺さずに、病原性だけを無くし、菌との共存を図る事により、薬剤耐性問題の最終的解決を図る抗菌剤の開発にもつながると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Murakami, S., Nakashima, R., Yamashita, E., Matsumoto, T. and Yamaguchi, A. Crystal structures of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism. *Nature* **443**(7108), 173-179 (2006)
- ・ Hirakawa, H., Inazumi, Y., Masaki, T., Hirata, T. and Yamaguchi, A. Indole induces the expression of multidrug exporter genes in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* **55**(4) 1113-1126 (2005)

【研究期間】 平成19年度－23年度

【研究経費】 18,000,000 円
(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/cmb/>