

課題名：多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポーターの構造機能解析

氏名：村上聡

機関名：東京工業大学

1. 研究の背景

院内感染菌などで見られる多剤耐性菌は、これまで広く用いられてきた抗生物質や抗菌剤などほとんどの薬剤が効かない。これは化学療法に立脚する現代医療の大きな脅威である。我々は、世界に先駆けてこの問題の原因蛋白質である多剤排出トランスポーターの結晶構造を解明した。いま病原菌由来蛋白質の立体構造と機能をより詳細に解析し、その働きを止める新薬の開発が切望されている。

2. 研究の目標

臨床の場で問題となっている病原菌由来の多剤排出トランスポーターの詳細な立体構造解析を行い、その構造に基づいて薬剤排出を阻害する新薬候補化合物の探索を行う。さらに候補化合物と排出トランスポーターを結合させた状態で構造解析および機能解析を行い、より高い薬効を持つ化合物へとチューンし、新薬開発の糸口を掴む。

3. 研究の特色

多剤排出トランスポーターの結晶構造解析を世界で初めて成功させた実績の上に立ち、世界的に優位な地位を継続させ、病原菌由来蛋白質のより詳細な構造機能解析を行うことで、多剤排出トランスポーターを阻害する新薬候補を得ることが出来ると考えている。また、解析に必要な病原菌由来蛋白質の結晶は既に得られており実現性が高い。

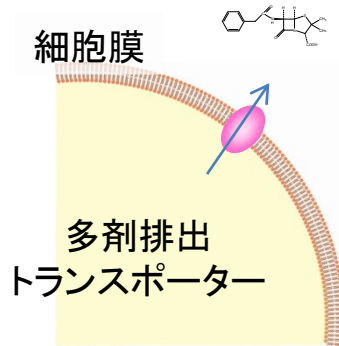
4. 将来的に期待される効果や応用分野

院内感染などに見られる多剤耐性化問題の克服へ向け、門戸が開かれることが期待できる。本研究は、多剤排出トランスポーターによる多剤認識と排出の原理解明という基礎学問的イノベーションであるばかりでなく、その成果がそのまま医薬イノベーションの応用に繋がる特色を持つ。

薬が効かない多剤耐性菌は多剤排出トランスポーターという蛋白質を持ち、それで菌体外へ薬剤を排除している。

↓
排除する機構を本質的に理解出来れば排出されない新薬や排出を抑える新薬を創成し難治感染症を克服

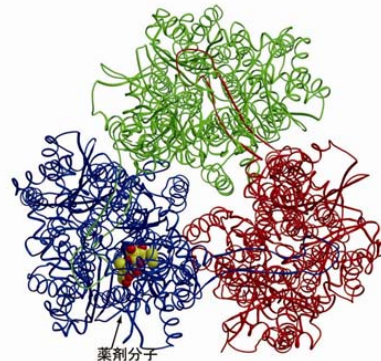
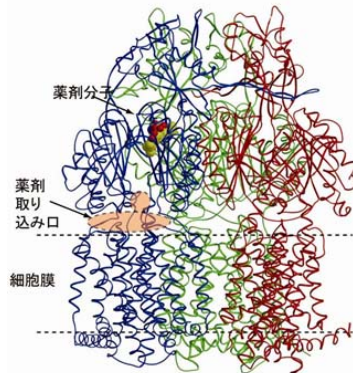
問題点



薬剤が細胞外に排出され効かなくなってしまう。



原因蛋白質



- S. Murakami *et al.*, *Nature* 419, (2002)
- S. Murakami *et al.*, *Nature* 443, (2006)

本研究

病原菌由来など薬剤排出トランスポーターの構造を複数明らかにして、基質認識の構造基盤を比較
薬剤排出トランスポーターによる多基質認識機構を本質的に理解
その構造情報を使い排出される薬剤、排出されない薬剤のファーマコフォアを明らかにして、薬剤開発の糸口を提供