

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	薬剤排出ポンプによる細菌多剤耐性化・病原性発現制御機構の解明と新規治療法開発
研究機関・ 部局・職名	大阪大学・産業科学研究所・准教授
氏名	西野邦彦

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	109,000,000	109,000,000	0	109,000,000	109,000,000	0	0
間接経費	32,700,000	32,700,000	0	32,700,000	32,700,000	0	0
合計	141,700,000	141,700,000	0	141,700,000	141,700,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	100,000	28,182,141	22,751,649	23,998,678	75,032,468
旅費	0	1,204,987	1,864,420	2,282,728	5,352,135
謝金・人件費等	0	4,826,056	10,065,624	7,712,495	22,604,175
その他	0	768,417	2,426,389	2,816,416	6,011,222
直接経費計	100,000	34,981,601	37,108,082	36,810,317	109,000,000
間接経費計	0	3,257,805	11,419,146	18,023,049	32,700,000
合計	100,000	38,239,406	48,527,228	54,833,366	141,700,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
StepOnePlusリアルタイムPCRシステム	米国ライフテクノロジーズ社 StepOnePlus-01	1	4,999,900	4,999,900	H23/ 4/25	大阪大学
MyiQ2リアルタイムPCR解析システム	米国バイオラットラボラトリス社製 170-9790J1,170-Q390EX	1	2,814,000	2,814,000	H23/ 7/28	大阪大学
ウルトラマイクロームシステム	オーストリア国ライカマイクロシステムGmbH社製 UC7i.EM FC7	1	16,170,000	16,170,000	H23/ 12/16	大阪大学
ABI PRISM3100-Avant to 3130 システムアップグレード保守タイプ	米国ライフテクノロジーズ社 4396844-BA01	1	4,095,000	4,095,000	H24/ 5/14	大阪大学
マイクロプレートリーダー	スイス国テカン社インフィニットM200PRO	1	2,733,885	2,733,885	H24/ 10/25	大阪大学
マイクロプレートリーダー	スイス国テカン社インフィニットM200PRO	1	2,257,500	2,257,500	H24/ 12/21	大阪大学
QuantStudio3DデジタルPCRシステム	米国ライフテクノロジーズ社QS3D-01LP	1	4,536,000	4,536,000	H25/ 3/25	大阪大学
Liquidator96ch手動卓上型ヒパッティングシステム	米国レイニン社製 LIQ-96-200	1	1,653,750	1,653,750	H25/ 6/11	大阪大学
ProFlexPCR System 3x32well 4484073	ライフテクノロジーズ	1	1,275,750	1,275,750	H25/ 7/24	大阪大学

様式20

ACQUITY UPLC H-Class System-Japan	米国ウォータース社製	1	4,987,500	4,987,500	H25/ 11/13	大阪大学
卓上型超遠心機	米国ベックマン・コールター社製 Optima MAX-TL	1	3,927,000	3,927,000	H26/ 1/27	大阪大学

5. 研究成果の概要

薬剤排出ポンプは、これまで抗菌薬を排出する細菌多剤耐性化の原因として注目されてきた。本研究では、これらの薬剤排出ポンプが、薬剤耐性だけでなく、宿主免疫回避等の病原性を発揮する上で、重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、スクリーニングの結果得られた排出ポンプ阻害剤には、細菌の薬剤抵抗性と病原性の両方を同時に軽減する効力があることが分かった。さらには、早期診断に役立つため、微細加工技術を駆使して、新しい薬剤感受性測定デバイスを開発した。これらの研究成果は、細菌の多剤耐性化を克服しながら、病原性を軽減させることのできる全く新しい治療法開発につながる。

課題番号	LS080
------	-------

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	薬剤排出ポンプによる細菌多剤耐性化・病原性発現制御機構の解明と新規治療法開発
	Roles of drug efflux pumps in bacterial multidrug resistance・virulence and development of novel therapeutic strategies
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	大阪大学・産業科学研究所・准教授
	Osaka University, Institute of Scientific and Industrial Research, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	西野 邦彦
	Kunihiko Nishino

### 研究成果の概要

(和文): 薬剤排出ポンプは、複数の抗菌薬を認識し細胞外に排出することで、細菌多剤耐性化の原因となっており、感染症治療を困難なものにしている。本研究では、病原細菌の多剤耐性化と病原性における薬剤排出の役割について解析を行った。これまでに分かっていた薬剤排出ポンプの誘導機構、多剤認識機構、阻害機構や生理機能が明らかになった。また、細菌薬剤感受性の新しい早期診断法を開発した。本成果は、細菌の多剤耐性化を克服しながら、病原性を軽減させることのできる全く新しい治療薬開発に役立つものと期待できる。

(英文): Multidrug efflux is an obstacle to the successful treatment of infectious diseases, and it is mediated by multidrug pumps that recognize and export a broad spectrum of chemically dissimilar toxic compounds. In this study, we analyzed the roles of efflux pumps in bacterial multidrug resistance and virulence. Novel mechanisms of drug efflux regulation, multidrug recognition, efflux inhibition, and physiological functions were discovered. In addition, we develop new method for measuring the drug susceptibility of bacteria. These results should promote novel strategies that could counteract the contribution of efflux pumps to drug resistance and virulence.

## 様式21

1. 執行金額 141,700,000 円  
(うち、直接経費 109,000,000 円、 間接経費 32,700,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

これまでの研究から、病原細菌には薬物・毒物を排出する数十個もの薬剤排出ポンプが存在していることが分かってきた。しかし、その大部分は通常の条件下では発現していない。菌の生育段階や、環境感知応答システム等の多彩な制御性の働きによって排出ポンプの発現が誘導されてくることを私達は見いだしてきた。このことは、これらの薬剤排出ポンプが実際には何らかの生理的基質の輸送体であることを物語っている。さらには、サルモネラが実際に宿主の中で毒性を発揮するためにも薬剤排出ポンプの存在が必須であることも見出した。此処にいたって、細菌の薬剤排出ポンプによる細菌多剤耐性化と病原性発現制御機構を明らかにすることが極めて重要な課題になってきた。また、薬剤排出ポンプの生理機能を理解することが大切な課題である。細菌にも情報伝達のシステムが存在することが明らかになってきたが、それら情報伝達と排出系の関係についてはほとんど分かっていない。

そこで本研究では、これら未説明の問題を明らかにする目的で、多剤耐性化における薬剤排出ポンプと制御ネットワークの役割について解析を行うとともに、メタボローム解析等の手法により、薬剤排出ポンプの生理的基質を同定し、病原性や毒性との関連について調べる。また、微細加工技術を駆使して、細菌多剤排出活性を簡便に迅速に測定することのできるデバイスを開発する。さらに開発されたデバイスを用いて、薬剤排出ポンプ阻害剤の評価を行う。薬剤排出ポンプが抗菌薬耐性のみならず病原性発現に関与する点から考えると、排出ポンプは新規薬剤の魅力的なターゲットである。本計画では、病原細菌を用いて、薬剤排出ポンプ阻害剤が細菌多剤耐性化と病原性の両方を克服する効果があるかどうかを検証する。よい阻害剤を見つけることができれば、細菌の多剤耐性化を克服しながら、病原性を軽減させることのできる全く新しい治療法開発に役立つ。

### 4. 研究計画・方法

本研究では、細菌多剤耐性化と病原性発現における薬剤排出ポンプの機能解析を行うことにより、薬剤排出ポンプによる細菌機能制御の仕組みを解明する。感染症克服を目指し、薬剤排出ポンプの阻害剤の効果についても検証する。得られた研究成果について、研究機関の一般公開での講演や高校での特別授業等により、国民との科学・技術対話を進める。主なテーマは以下の通りである。

#### ① フェノタイプマイクロアレイを用いた薬剤排出ポンプのフェノーム解析

申請者は、現在までに数多くの薬剤排出ポンプを同定し、これらが細菌の薬剤耐性化に関与していることを明らかにしてきた。一方で、薬剤排出ポンプは薬物といった異物の輸送のみならず、病原性発現にも関係していることを見出した。このことから、薬剤排出ポンプは異物排出以外に、重要な生理的機能を担っていることが考えられる。薬剤排出ポンプの基質を決定するためには、輸送体自身が担う機能を明らかにしておくことが重要である。本計画では、排出ポンプ遺伝子欠損株がもつ現象を網羅的に解析するために、フェノタイプマイクロアレイを用いて、フェノーム解析をする。2000 種類の環境下での野生株と欠損株の生育の違いを網羅的に解析することで、薬剤排出ポンプ遺伝子機能をシステムティックに解明する。

#### ② 薬剤排出ポンプのトランスクリプトーム解析

近年、細菌においても細胞間情報伝達の存在が明らかになってきた。インドールがそのような細胞間情報伝達に関与していることを明らかになりつつあるが、情報伝達物質による薬剤排出ポンプの制御についてはほとんど分かっていない。本計画では、薬剤排出ポンプの制御ネットワークを網羅的に解析するために、環境シグナル存在下や細胞感染時における薬剤排出ポンプの遺伝子発現状態を、マイクロアレイを用いてゲノムワイドに解析を行う。同時に野生株と薬剤排出ポンプとの間で、遺伝子発現状態の違いがあるかを検証し、細胞間情報伝達への排出ポンプの関与について明らかにする。また、薬剤排出ポンプ制御の詳細を明らかにするために、Ram 制御因子の結晶構造解析を行う。

#### ③ 薬剤排出ポンプのディファレンシャルメタボローム解析

これまでの研究より、薬剤排出ポンプがサルモネラの病原性に関係があることを見出している。しかし、薬剤排出ポンプがどこまでの範囲の基質を認識することができるのか、また、病原性に関与する基質は何であるのかが、よく分かっていない。そこで、本計画では、質量分析機を用いた、薬剤排出ポンプのディファレンシャルメタボローム解析を行い、これまでに知られていない薬剤排出ポンプの基質を網羅的に決定するとともに、病原性に関与する輸送体排出基質を同定する。

#### ④ 宿主環境中での薬剤排出ポンプの生理機能の解明

これまで、主に細菌自身における排出ポンプ機能を中心に解析を進めてきたが、排出ポンプの病原性における役割を明らかにする上で、細菌だけでなく宿主との相互作用について理解する必要性が出てきた。そこで、本計画では、培養細胞等に病原細菌を感染させて *in vivo* で細菌薬剤排出ポンプの機能解析を進め、病原性における薬剤排出ポンプの役割を解明する。

#### ⑤ 薬剤排出ポンプ活性測定デバイスの開発

これまでのところ、薬剤排出活性を簡便かつ迅速に検出する手法は確立していない。本計画では、薬剤排出活性を1細胞レベルで高感度に検出する新規手法を開発する。微細加工技術を駆使し作成された、フェムトリッターチャンバーや、マイクロ流路を用いて、多種類の細胞の薬剤排出活性を同時に短時間で計測する系を開発する。

#### ⑥ 薬剤排出ポンプ阻害剤による細菌生育の人工的制御法開発と新規治療法確立の試み

薬剤排出ポンプは多剤耐性化に関与し臨床的に問題となっていることから、その阻害剤検索は日米製薬企業も注目している。薬剤排出ポンプを阻害することにより、細菌の病原性および薬剤

耐性化が軽減される可能性がある。本計画では、臨床分離株を用いて排出ポンプ阻害剤が病原細菌の薬剤耐性と病原性におよぼす影響について検証し、無毒化による菌との共存を可能にする全く新しい抗菌薬の創出を目指す。

これらの研究を通して、薬剤排出ポンプによる細菌多剤耐性化と病原性発現における生理機能を明らかにして統合的に理解すると同時に、耐性菌感染症克服のための新規治療戦略確立を目指す。また、病原性発現機構に介入して菌を殺さずに発病を防ぐ阻害剤を検索し、細菌との共存を図ることにより、多剤耐性菌の出現を防ぎつつ治療する新しい抗菌薬の創出を目指す。

## 5. 研究成果・波及効果

### ① フェノタイプマイクロアレイを用いた薬剤排出ポンプのフェノーム解析

サルモネラは食中毒原因菌であり、近年、多剤耐性化が問題となっている。これまでに、本菌には少なくとも9個の薬剤排出システムが存在することを実験的に証明してきた。しかしながら、これまでの測定は、主要な抗菌薬を選択した上での実験であったため、これら排出システムがどれ程の種類の化合物の輸送に関係しているのかは分かっていなかった。

サルモネラ薬剤排出システムの基質を網羅的に解析する目的で、Biolog社のフェノタイプマイクロアレイを用いて、約2000種類の異なる状況下で、野生株と排出遺伝子欠損株の呼吸活性を測定した。その結果、サルモネラ薬剤排出遺伝子欠損株は多くの構造的に関連性のない65種の化合物に対して感受性化していることを見出した(論文6)(図1)。具体的には、オキサシリン等のβ-ラクタム系抗菌薬、シプロフロキサシン等のキノロン系抗菌薬、ジョサマイシン等のマクロライド系抗菌薬、テトラサイクリンやリファマイシン等の多くの抗生物質に対して、排出ポンプ欠損株が感受性を示すことが分かった。また、

アクリフラビンをはじめとする色素やSDS等の界面活性剤も排出ポンプの基質であることが分かった。これらの他にも、プロメタジン(抗ヒスタミン薬)、ケレリトリンといった植物アルカロイド(プロテインキナーゼC阻害剤)、アミトリプチリンのような抗うつ薬、クロルプロマジンやチオリダジンといった抗精神病薬、チニダゾールといった抗寄生虫薬や亜テルル酸塩等の抗生物質には属さない化合物が、排出ポンプの基質であることが新たに分かった。今回のフェノタイプマイクロアレイ解析により、薬用石

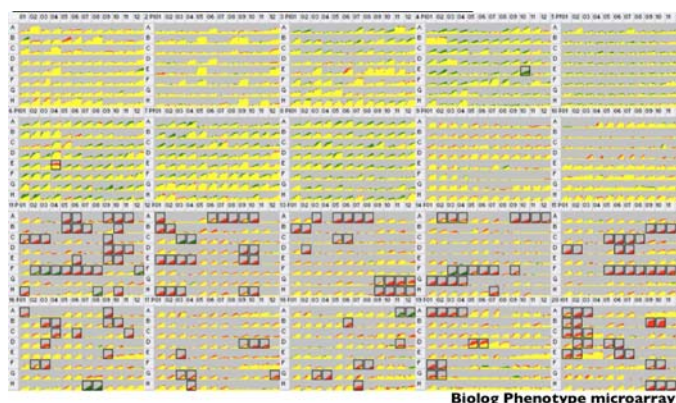


図1. 薬剤排出ポンプのフェノーム解析. フェノタイプマイクロアレイを用いて、サルモネラ野生株(赤)と排出ポンプ遺伝子欠損株(緑)の呼吸活性を調べた。両者に差がない場合は、黄色となるが、数多くのウェルにおいて、欠損株の呼吸活性が低下していることが分かった。この場合、相対的に野生株の活性が高いため、赤で表示される。

鹼や化粧品等に含まれる消毒剤であるトリクロサンもサルモネラの排出ポンプ基質であることが分かり、詳細な解析から、AcrAB、AcrEF、EmrE という3つの排出ポンプが、サルモネラのトリクロサン耐性に関与していることが明らかになった(論文28)。また、ペリプラズムに存在するタンパク質AcrAは、内膜のポンプAcrBだけではなく、AcrDとも複合体を形成して、サルモネラの薬剤耐性化に関与していることを明らかにした(論文9)。

また、フェノタイプマイクロアレイに追加して、様々な化合物に対する排出ポンプ遺伝子欠損株の感受性を測定した結果、広域な抗菌スペクトルを有するチゲサイクリンが、排出ポンプによって認識され、排出されることが判明した。チゲサイク

リンは、グリシルサイクリン誘導体に分類される新規抗生物質であり、テトラサイクリン耐性の原因となるテトラサイクリン排出ポンプおよびリボソーム保護による耐性化を克服しているが、本研究により、サルモネラAcrABおよびAcrEF薬剤排出システムがチゲサイクリンおよびテトラサイクリン系抗菌薬への耐性化に重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらに、AcrAB制御因子であるRamAの過剰発現およびRamRの変異によって、AcrAB依存的にチゲサイクリンへの耐性が上昇することが分かった。サルモネラにおけるチゲサイクリンへの耐性には、外因性のテトラサイクリン耐性決定因子である*tet*遺伝子は関与せず、内因性の排出ポンプであるAcrABおよびAcrEFが主要な役割を果たしていると考えられる。

これら排出ポンプがどのようにして、構造的に異なる複数の薬剤を認識して排出しているのかは、不明であったが、排出ポンプAcrBとリファンピシンおよびエリスロマイシン結合型の分子構造をもとに、排出ポンプの変異体を用いた解析から、多剤認識機構を明らかにした。また、基質は、入り口から、近位ポケット、遠位ポケット、出口へと2つの異なるポケットを経由して、順番に輸送されるペリスタポンプ排出機構を解明した。この2つの異なる結合ポケットの存在が、排出ポンプのスペクトルの拡大に寄与していることが分かった(論文7)(図2)。

② 薬剤排出ポンプのトランスクリプトーム解析

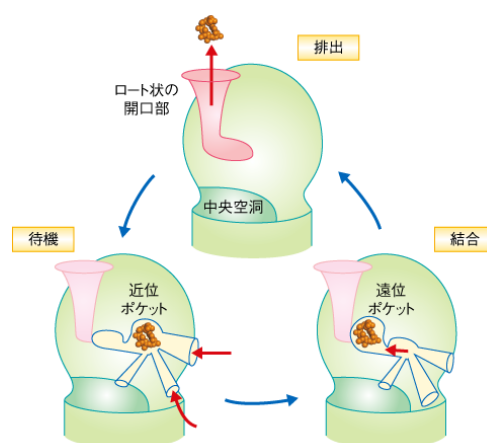


図2. 薬剤排出ポンプによる薬物の輸送. 抗菌薬は近位ポケット→遠位ポケット→出口、とペリスタポンプ排出機構により輸送される。

近年、細菌においても情報伝達システムの存在が明らかになってきた。細菌が産生するインドールが細胞間情報伝達に関与していることを明らかになりつつあるが、情報伝達物質による薬剤排出ポンプの制御についてはほとんど分かっていなかった。環境中に存在するどのような物質が、情報伝達系を介して、薬剤排出ポンプの発現誘導に関係するのかを、マイクロアレイを用いて解析を行った。その結果、腸内細菌が産生するインドールや、宿主が産生する胆汁酸によって、薬剤排出ポンプが誘導されるという新機構を明らかにした(論文2、17、27)。その誘導は制御因子 RamA/RamR を介しており、マイクロアレイ解析から、本制御系は、薬剤排出ポンプだけではなく、サルモネラ細胞侵入に関わる遺伝子群 SPI-1 や運動性に関与する遺伝子発現もコントロールしていることを明らかにした(論文11、14)(図3)。

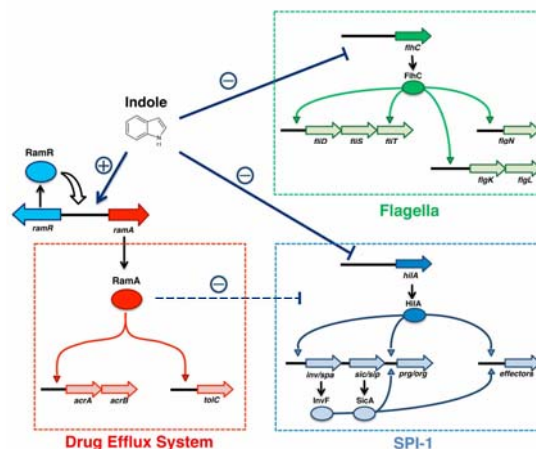


図3. インドールによるサルモネラ遺伝子発現制御ネットワーク. 腸内細菌が産生するインドールによって、サルモネラ薬剤耐性遺伝子が誘導され、鞭毛合成や細胞侵入性に関与する遺伝子の発現が抑制されることが分かった.これには RamA/RamR 制御因子が関係していることが明らかになった.

その後、キノロン系抗菌薬耐性のサルモネラ分離株の解析から、RamR をコードしている遺伝子や RamR が結合する DNA の配列に変異が入ると、RamR による薬剤排出ポンプの抑制機能が低下し、その結果、サルモネラが多剤耐性化することが分かった。しかしながら、RamR 自身がどのような化合物を直接認識しているのかは不明であった。そこで私達は、RamR タンパク質を精製し、Biacore を用いて解析した結果、クリスタルバイオレット、デカリニウム、ベルベリン、エチジウムブロマイド、ローダミン6Gといった化合物が本タンパク質に結合していることを明らかにした。これらの化合物はいずれも、RamR に結合することでタンパク質の構造を変化させ、その結果、薬剤排出ポンプ AcrB の発現を誘導することが分かった。これら化合物と制御因子 RamR の複合体共結晶化に取り組み、基質結合型 RamR タンパク質の結晶構造を分解能 1.6 Å で解くことに成功した(図4)(論文16)。複数の化合物を、制御因子がマルチサイト結合を介して認識し、薬剤排出ポンプを誘導していることが明らかになった。さらには、RNA シャペロンや small RNA により膜輸送体が誘導されるという、これまで全く知られていなかった新規膜輸送体制御機構を発見し、複数の論文として発表した(論文1、13)。膜輸送体制御機構の詳細が明らか

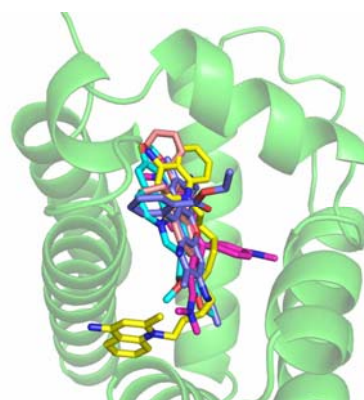


図4. RamR 薬剤排出ポンプ制御因子と誘導シグナル分子の複合体結晶構造. 5つの抗菌性化合物が薬剤排出ポンプ制御因子によって認識されることを発見した。



かになることで、出現が上昇傾向にある難治性細菌感染症に対する阻害剤の開発や分子生物学的診断法の開発等に役に立つものと考えられる。

### ③ 薬剤排出ポンプのディファレンシャルメタボローム解析

細菌薬剤排出ポンプが本来輸送している生理的基質を同定する目的で、薬剤排出ポンプのディファレンシャルメタボローム解析を行った。薬剤排出ポンプ遺伝子発現株と欠損株を培地中で生育させ、培養上清と細菌内に含まれる成分について、HPLC によって分離した後、低分子化合物や蛋白質等の構成の違いについて検証した。サルモネラの MacAB ポンプと、大腸菌 MdtEF ポンプについて以下の知見が得られた。

サルモネラ MacAB 薬剤排出ポンプは、これまでマクロライド系抗菌薬の排出に関与していることを報告してきたが、マウス感染実験の結果から病原性に関与していることが分かり、その発現量がマクロファージ内で増大することを明らかにしている。発現株と欠損株について、培養上清ならびに菌体内の蛋白質を二次元電気泳動により解析を行い、LC-MS/MS により蛋白質を同定し、MacAB 生理機能の解析を行った。その結果、MacAB ポンプはリボースの代謝に関与していることが明らかになった。ADP-リボースはサルモネラをはじめとする多くの細菌において病原性発現に関与していることが知られており、このことが MacAB によるサルモネラ病原性発現に深く関係していることが示唆される。

腸内等の病原細菌感染部位は、酸素濃度が低く嫌氣的であることが多いが、本環境における薬剤排出ポンプの制御と生理的役割については、これまで知られていなかった。そこで、嫌氣的環境下における大腸菌薬剤排出ポンプ生理機能の解析を進めた。嫌氣的条件において MdtEF ポンプが誘導され、これに伴い細菌が多剤耐性化するのに加えて、細菌細胞内からインドールレッド等の毒物を細胞外に排出することにより自身を保護しているという新たな薬剤排出蛋白質の生理機能を明らかにした。本研究により、細菌が生存している生理環境下における多剤排出蛋白質発現誘導とその生理機構が明らかになった(論文8)(図5)。

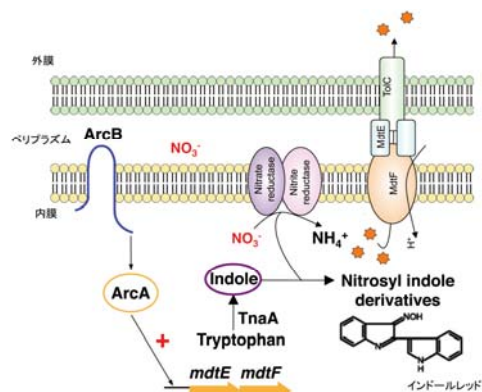


図5. 嫌氣的環境下における薬剤排出ポンプの役割. 嫌氣的環境下においては、硝酸塩呼吸の結果、毒性の強いインドールレッド等の化合物が菌体内で発生する。これら毒物から自身を保護するため、薬剤排出タンパクが毒物の細胞外放出に関与していることを明らかにした。

### ④ 宿主環境中での薬剤排出ポンプの生理機能の解明

病原細菌は、貪食されたマクロファージ、樹状細胞内で生存、増殖することができる宿主の殺菌機構を回避する種々の特徴を有している。宿主細胞はサイトカインの産生によりマクロファージを活性化して細胞内殺菌能を亢進させるなどして、細菌に対する防御を発揮する。このような宿主

が保有している殺菌機構に対して、細菌薬剤排出ポンプがどのような役割を担っているのかを調べた。排出ポンプ欠損株は野生株に比べTNF- $\alpha$ 産生誘導能が高いことが分かった。この産生誘導は、ポンプ遺伝子を発現させることで抑えられ、細菌の薬剤排出ポンプには宿主が持つ殺菌機構から回避するための機能が備わっていることが考えられる。この産生誘導能の差はMyd88ノックアウトマウスから採取したマクロファージでは見られないことから、排出ポンプによる細菌の変化がToll-like receptorにより認識していることが示唆される。さらには、様々な生物に保存されている感染防御システムである抗菌ペプチドに対する耐性に、細菌薬剤排出ポンプが深く関与していることも見出した。

#### ⑤ 薬剤排出ポンプ活性測定デバイスの開発

多剤耐性菌の迅速検出のため、微細デバイスを応用した検査キット開発に取り組んだ。これまでの細菌多剤排出活性測定法は、いずれも時間がかかるものであったが、マイクロ流路を用いることで、15分程の短時間に高感度で細菌の抗菌薬排出活性を測定することに成功した(論文4、10、23)。本方法は、将来、臨床分離株の抗菌薬排出活性を迅速に測定することのできる検査キットや、排出蛋白阻害剤のスクリーニングデバイスとしての応用が高く期待される。確立したマ



図6. マイクロデバイスを用いた薬剤感受性試験。迅速に細菌の薬剤感受性を測定することに成功した。

イクロ流路を用いた抗菌薬排出活性測定系をさらに発展させ、院内感染で問題となっている多剤耐性緑膿菌の抗菌薬感受性を3時間で測定することのできるデバイスを開発した(図6)。また、マイクロドロプレット型超微小溶液チャンバーを用いることにより、15分で細菌一細胞の抗菌薬排出活性を測定できる方法を開発した(論文12、18)。本方法は細菌感染症の早期診断・治療に役立つと考えられる。現在、臨床検査室で使用することのできる新しい細菌薬剤感受性キット開発につなげるため、複数の病院検査室と共同研究を進めている。

#### ⑥ 薬剤排出ポンプ阻害剤による細菌生育の人工的制御法開発と新規治療法確立の試み

薬剤排出ポンプが細菌の薬剤耐性化と病原性の両方に関与していることから、排出ポンプは、新たな創薬ターゲットとして期待される。化合物データベースからスクリーニングして得られた複数の薬剤排出ポンプ阻害候補化合物が、細菌の薬剤感受性におよぼす影響について調べた結果、これらの化合物は、いずれも細菌の抗菌薬抵抗性を軽減させることが分かった。また、細菌の細胞侵入性の解析から、薬剤排出ポンプ阻害剤は、抗菌薬と併用しなくても、単独で、細菌の病原性を軽減させることが明らかとなった。これら阻害剤について、HeLa細胞を用いた毒性試験を実施し、毒性の低い化合物の選定を行った。

阻害剤と薬剤排出ポンプの共結晶構造も明らかになり、複数の薬剤排出ポンプ変異体を用いて、

阻害剤効果の解析をした結果、阻害剤の結合サイトを同定することに成功した。この情報は、さらに効果の高い阻害剤を開発にすることにも役立つ(論文15)。

これら得られた研究の成果については、研究機関においてサイエンスカフェ等の一般公開での講演や高校での特別授業等により説明を行った。積極的に国民との科学・技術対話を実施し、本研究に対する理解が深まるように心がけた。

これらの研究成果は、薬剤排出ポンプ機能の基礎的理解を深めるだけでなく、新たな阻害剤の分子設計や、多剤耐性菌感染症の早期診断を可能にするものであり、細菌の多剤耐性化問題を克服するのに大変有益であると考えられる。多剤耐性菌感染症克服のために重要なものであり、本成果に基づき、さらに研究を継続することで、細菌の多剤耐性化を克服しながら、病原性を軽減させることのできる全く新しい治療薬開発に役立つものと期待できる。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計 28 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 21 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. K. Nishino, S. Yamasaki, M. Hayashi-Nishino, A. Yamaguchi. (2011) Effect of overexpression of small non-coding DsrA RNA on multidrug efflux in <i>Escherichia coli</i>. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i>, 66, 291–296.</li> <li>2. E. Nikaido, I. Shirosaka, A. Yamaguchi, K. Nishino. (2011) Regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in <i>Salmonella enterica</i> serovar typhimurium in response to indole and paraquat. <i>Microbiology</i>, 157, 648–655.</li> <li>3. Y. Matsumoto, K. Kaihatsu, K. Nishino, M. Ogawa, N. Kato, Yamaguchi A. (2012) Antibacterial and antifungal activities of new acylated derivatives of epigallocatechin gallate. <i>Front. Microbiol.</i> 3: 53.</li> <li>4. R. Iino, K. Nishino, H. Noji, A. Yamaguchi, Y. Matsumoto. (2012) A microfluidic device for simple and rapid evaluation of multidrug efflux pump inhibitors. <i>Front. Microbiol.</i> 3: 40.</li> <li>5. Y. Shan, Q. Pan, J. Liu, F. Huang, H. Sun, K. Nishino, A. Yan. (2012) Covalently linking the <i>Escherichia coli</i> global anaerobic regulator FNR in tandem allows it to function as an oxygen stable dimer. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 419: 43–48.</li> <li>6. K. Nishino. (2012) Physiological role of bacterial multidrug efflux pumps. <i>Yakugaku Zasshi</i> (in Japanese) 132: 45–50.</li> <li>7. R. Nakashima, K. Sakurai, S. Yamasaki, K. Nishino, A. Yamaguchi. (2011) Structures of the multidrug exporter AcrB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. <i>Nature</i> 480: 565–569.</li> <li>8. Y. Zhang, M. Xiao, T. Horiyama, Y. Zhang, X. Li, K. Nishino, A. Yan. (2011) The multidrug efflux pump MdtEF protects against nitrosative damage during the anaerobic. <i>J. Biol. Chem.</i> 286: 26576–26584.</li> <li>9. S. Yamasaki, S. Nagasawa, M. Nishino, A. Yamaguchi, K. Nishino. (2011) AcrA dependency of the AcrD efflux pump in <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium. <i>J. Antibiot.</i> (Nature Publishing Group) 64: 433–437.</li> <li>10. Y. Matsumoto, K. Hayama, S. Sakakihara, K. Nishino, H. Noji, R. Iino, A. Yamaguchi. (2011) Evaluation of multidrug efflux pump inhibitors by a new method using microfluidic channels. <i>PLoS One</i> 6: e15847.</li> <li>11. Giraud, E., S. Baucheron, I. Virlogeux-Payant, K. Nishino, and A. Cloeckaert. (2013) Effects of natural mutations in the <i>ramRA</i> locus on invasiveness of epidemic fluoroquinolone-resistant <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium isolates. <i>J. Infect. Dis.</i> 207, 794–802.</li> <li>12. Iino, R., K. Hayama, H. Amezawa, S. Sakakihara, S. H. Kim, Y. Matsumoto, K. Nishino, A. Yamaguchi, and H. Noji. (2012) A single-cell drug efflux assay in bacteria by using a directly accessible femtoliter droplet array. <i>Lab Chip</i> 12, 3923–3929.</li> <li>13. Hayashi-Nishino, M., A. Fukushima, and K. Nishino. (2012) Impact of Hfq on the intrinsic drug resistance of <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium. <i>Front. Microbiol.</i> 3, 205.</li> <li>14. Nikaido, E., E. Giraud, S. Baucheron, S. Yamasaki, A. Wiedemann, K. Okamoto, T. Takagi, A. Yamaguchi, A. Cloeckaert, and K. Nishino. (2012) Effects of indole on drug resistance and virulence of <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium revealed by genome-wide analyses. <i>Gut Pathog.</i> 4, 5.</li> <li>15. Nakashima, R., K. Sakurai, S. Yamasaki, K. Hayashi, C. Nagata, K. Hoshino, Y. Onodera, K. Nishino, and A. Yamaguchi. (2013) Structural basis for the inhibition of bacterial multidrug exporters. <i>Nature</i> 500, 102–106. (DOI 10.1038/nature12300)</li> <li>16. Yamasaki, S., E. Nikaido, R. Nakashima, K. Sakurai, D. Fujiwara, I. Fujii, and K. Nishino. (2013) The crystal structure of multidrug-resistance regulator RamR with multiple drugs. <i>Nature Commun.</i> 4, 2078. (DOI: 10.1038/ncomms3078)</li> <li>17. Blair, J. M. A., A. Cloeckaert, K. Nishino, and L. J. V. Piddock. (2013) Alternative explanation for indole-induced antibiotic tolerance in <i>Salmonella</i>. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 110, E4569 (letter).</li> <li>18. Iino, R., Y. Matsumoto, K. Nishino, A. Yamaguchi, and H. Noji. (2013) Design of a large-scale</li> </ol>
----------------	--

	<p>femtoliter droplet array for single-cell analysis of drug-tolerant and drug resistant bacteria. <i>Front. Microbiol.</i> 4, 300.</p> <p>19. Yamaguchi, M., Y. Terao, Y. Mori-Yamaguchi, H. Domon, Y. Sakaue, T. Yagi, <u>K. Nishino</u>, A. Yamaguchi, V. Nizet, and S. Kawabata. (2013) <i>Streptococcus pneumoniae</i> invades erythrocytes and utilizes them to evade human innate immunity. <i>PLoS One</i> 8, e77282.</p> <p>20. Yamasaki, S., S. Nagasawa, A. Fukushima, M. Hayashi-Nishino, and <u>K. Nishino</u>. (2013) Cooperation of the multidrug efflux pump and lipopolysaccharides in the intrinsic antibiotic resistance of <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> 68, 1066-1070.</p> <p>21. Hayashi, K., A. Fukushima, M. Hayashi-Nishino, and <u>K. Nishino</u>. (2014) Effect of methylglyoxal on multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. <i>Front. Microbiol.</i> 5, 180.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 5 件</p> <p>22. <u>西野邦彦</u>. (2011) 細菌の薬剤排出タンパクと生存戦略. <i>感染・炎症・免疫</i> 41: 335-338.</p> <p>23. <u>西野邦彦</u>. (2011) 抗菌薬排出トランスポーター. <i>検査と技術</i> 39: 677-684.</p> <p>24. <u>西野邦彦</u>. (2011) 薬剤排出ポンプによる細菌多剤耐性化・病原性発現制御. <i>化学療法の領域</i> 27: 1495-1503.</p> <p>25. <u>西野邦彦</u>. (2013) 薬剤排出トランスポーターの機能と制御 (Regulation and function of drug efflux transporters). <i>化学療法の領域 (Antibiotics &amp; Chemotherapy)</i> 29, 81-89. 2013年1月号 (第29巻 第1号) (2012年12月25日発行)</p> <p>26. <u>西野邦彦</u>. (2013) 薬剤排出ポンプの生理機能解明 (Physiological functions of drug efflux pumps). <i>薬学研究の進歩 (Advances in Pharmaceutical Sciences)</i> 29, 27-31.</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <p>27. Baucheron, S., <u>K. Nishino</u>, I. Monchaux, S. Canepa, M. C. Maurel, F. Coste, A. Roussel, A. Cloeckert, and E. Giraud. (2014) Bile-mediated activation of the <i>acrAB</i> and <i>tolC</i> multidrug efflux genes occurs mainly through transcriptional derepression of <i>ramA</i> in <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i>, in press. (doi: 10.1093/jac/dku140)</p> <p>28. Rensch, U., <u>K. Nishino</u>, G. Klein, and C. Kehrenberg. (2014) <i>Salmonella</i> Typhimurium multidrug efflux pumps EmrAB and AcrEF support the major efflux system AcrAB in decreased susceptibility to triclosan. <i>Int. J. Antimicrob. Agents</i>, in press.</p>
<p>会議発表 計 107 件</p>	<p>専門家向け 計 98 件</p> <p>1. <u>西野邦彦</u>. 多剤排出ポンプによる細菌機能制御. 日本薬学会第131年会(静岡・2011年3月29日)</p> <p>2. 山崎聖司、長澤沙弥、西野美都子、山口明人、西野邦彦. サルモネラ菌薬剤排出ポンプ AcrD の機能における AcrA の役割. 日本薬学会第131年会(静岡・2011年3月30日)</p> <p>3. <u>Nishino, K.</u> Multidrug efflux pumps and development of therapeutic strategies to control infectious diseases. The Uehara Memorial Foundation Symposium 2011(東京・2011年6月8日)</p> <p>4. <u>西野邦彦</u>. 細菌多剤耐性化・病原性発現におけるトランスポーターの役割. 第6回トランスポーター研究会年会(仙台・2011年6月11日)</p> <p>5. 松本佳巳、<u>西野邦彦</u>、山口明人. 排出ポンプ阻害薬と外膜透過性亢進薬の有用性. 第59回日本化学療法学会総会(札幌・2011年6月23日~25日)</p> <p>6. Yamasaki, S., E. Nikaido, K. Sakurai, R. Nakashima, A. Yamaguchi, and <u>K. Nishino</u>. The regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in <i>Salmonella</i>. JSPS-INRA collaborative project meeting (Nouzilly, France・2011年6月25日)(自ら企画した国際会議)</p> <p>7. Nikaido, E., I. Shirosaka, A. Yamaguchi, <u>K. Nishino</u>. Regulation of AcrAB multidrug efflux pump in <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium in response to indole and paraquat. 4<sup>th</sup> Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (Tours, France・2011年6月27日~29日)</p> <p>8. Yamasaki, S., S. Yamasaki, S. Nagasawa, M. Hayashi-Nishino, A. Yamaguchi, and <u>K. Nishino</u>. Role of AcrA on the function of the AcrD multidrug efflux pump in <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium. 4<sup>th</sup> Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (Tours, France・2011年6月27日~29日)</p>

9. Yamasaki, S., S. Yamasaki, A. Ono, K. Hayashi, A. Fukushima, Y. Matsumoto, M. Hayashi-Nishino, K. Sakurai, R. Nakashima, A. Yamaguchi, and K. Nishino. Development of novel therapeutic strategies to tackle multidrug-resistant pathogens. 4<sup>th</sup> Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (Tours, France・2011年6月27日～29日)
10. Tanaka, A., S. Kageyama, K. Nishino, T. Noda, and T. Yoshimori. Analysis of autophagy against *Salmonella* using *Salmonella* mutants. 第63回日本細胞生物学会(札幌・2011年6月27日～29日)
11. Yamasaki, S., S. Nagasawa, M. Hayashi-Nishino, A. Yamaguchi, K. Nishino. AcrA dependency of the AcrD efflux pump in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo, Japan・2011年9月9日)
12. Nishino, K. Drug resistance and virulence roles of bacterial multidrug efflux pumps. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo・2011年9月9日)
13. Matsumoto, Y., K. Nishino, A. Yamaguchi. Effect of efflux pump inhibition versus outer membrane permeabilization to antimicrobial activities of ciprofloxacin and erythromycin against *Pseudomonas aeruginosa*. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo, Japan・2011年9月9日)
14. Matsumoto, Y., K. Nishino, A. Yamaguchi. Antibiotic augmenting activities of Phe-Arg-B-Naphtylamide based on its membrane permeabilizing effects. American Society for Microbiology 51st ICAAC Meeting (Chicago, IL, U. S. A.・2011年9月18日)
15. 山崎優、二階堂英司、城阪郁江、櫻井啓介、中島良介、山口明人、西野邦彦. サルモネラ異物排出トランスポーターAcrB 発現制御ネットワーク解析. 第84回日本生化学会大会(京都・2011年9月24日)
16. 山崎聖司、西野林美都子、山口明人、西野邦彦. Small RNAによる細菌多剤耐性化メカニズムの解明. 第84回日本生化学会大会(京都・2011年9月24日)
17. Nishino, K. The roles of drug efflux pumps in bacterial multidrug resistance and virulence. Seminar at Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium・2011年10月7日)
18. Hayashi-Nishino, M., R. Nakashima, K. Sakurai, A. Yamaguchi, and K. Nishino. Development of novel therapeutic strategies to tackle multidrug-resistant pathogens. France-Japan Workshop (Bio-inspired approaches: Micro- & Nano- Architectures, Materials & Imaging) (Bordeaux, France・2011年10月11日～12日)
19. Yamaguchi, A., R. Nakashima, K. Sakurai, S. Yamasaki, K. Nishino. Peristaltic mechanism of multidrug efflux transport. France-Japan Workshop (Bio-inspired approaches: Micro- & Nano- Architectures, Materials & Imaging) (Bordeaux, France・2011年10月11日～12日)
20. Yamasaki, S., E. Nikaido, K. Sakurai, R. Nakashima, A. Yamaguchi, K. Nishino. The regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in *Salmonella typhimurium*. JSPS-INRA collaborative project meeting (Nouzilly, France・2011年10月14日)(自ら企画した国際会議)
21. 葉山浩平、松本佳巳、西野邦彦、山口明人. マイクロデバイスをを用いた迅速多剤耐性緑膿菌(MDRP)検出法. 第60回日本感染症学会東日本地方学術集会・第58回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会(山形・2011年10月27日)
22. Nakashima, R., K. Sakurai, S. Yamasaki, K. Nishino, A. Yamaguchi. Peristaltic mechanism of multidrug efflux transporter AcrB revealed by the crystal structure of AcrB with high-molecular-weight drugs. 7<sup>th</sup> Handai Nanoscience and Nanotechnology International Symposium (Osaka, Japan・2011年11月10日)
23. Hayashi-Nishino, M., A. Yamaguchi, K. Nishino. Immuno-electron tomography for elucidation of localization of the multidrug efflux pumps in *Salmonella*. 7<sup>th</sup> Handai Nanoscience and Nanotechnology International Symposium (Osaka, Japan・2011年11月11日)
24. 山崎聖司、中島良介、櫻井啓介、西野邦彦、山口明人. 新たな共結晶構造から明らかになった異物排出タンパク AcrB の多剤認識機構. 第64回日本細菌学会関西支部総会(大阪・2011年11月19日)
25. 山崎聖司、中島良介、櫻井啓介、西野邦彦、山口明人. 細菌異物排出トランスポーターの機能解析. 第33回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム(岡山・2011年11月24日)
26. 大野愛子、尾島学、西野美都子、山口明人、西野邦彦. サルモネラ薬物排出トランスポーターの生理機能解析. 第33回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム(岡山・2011年11月24日)
27. 中島良介、櫻井啓介、山崎聖司、西野邦彦、山口明人. 異物排出タンパク AcrB に存在する基質結合マルチサイトの解明. 平成23年度日本結晶学会年会及び総会(札幌・2011年11月24日)

日～25日)

28. 葉山浩平、松本佳巳、西野邦彦、山口明人. マイクロデバイスを用いた迅速多剤耐性緑膿菌(MDRP)検出法. 第59回日本化学療法学会西日本支部総会第54回日本感染症学会中日本地方学術集会・合同学会(奈良・2011年11月25日)
29. 松本佳巳、葉山浩平、榊原昇一、飯野亮太、野地博行、西野邦彦、山口明人. マイクロデバイスを用いた簡易迅速多剤耐性緑膿菌検出法. 第40回薬剤耐性菌研究会(群馬・2011年12月1日～2日)
30. Yamasaki, S., E. Nikaido, K. Sakurai, R. Nakashima, A. Yamaguchi, K. Nishino. Mechanism of multidrug recognition by the RamR regulatory protein required for the induction of the AcrAB multidrug efflux pump. 15<sup>th</sup> SANKEN International Symposium / 10<sup>th</sup> SANKEN Nanotechnology Symposium (Osaka, Japan・2012年1月12日)
31. Nishino, K., E. Nikaido, I. Shirosaka, S. Yamasaki, K. Sakurai, R. Nakashima, and A. Yamaguchi. Regulation of the AcrAB xenobiotic transport system in response to environmental signals. 第85回日本細菌学会総会(長崎・2012年3月27日～29日)
32. Matsumoto, Y., K. Nishino, A. Yamaguchi. Outer membrane permeabilizing effects of Phe-Arg-β-Naphtylamide on *Pseudomonas aeruginosa*. 第85回日本細菌学会総会(長崎・2012年3月27日～29日)
33. Hayashi-Nishino, M., A. Yamaguchi, K. Nishino. Immuno-electron tomography for elucidation of localization of the multidrug efflux pump in *Salmonella*. 第85回日本細菌学会総会(長崎・2012年3月27日～29日)
34. Yamasaki, S., R. Nakashima, K. Sakurai, K. Nishino, A. Yamaguchi. Structures of the multidrug exporter AcB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. 第85回日本細菌学会総会(長崎・2012年3月27日～29日)
35. Yamasaki, S., K. Nishino, R. Nakashima, K. Sakurai, A. Yamaguchi. Peristaltic drug export mechanism of the AcrB multidrug efflux pump. ASM American Society for Microbiology 112<sup>th</sup> General Meeting (San Francisco, U. S. A.・2012年6月16日～19日)
36. Fung, K., Y. Zhang, K. Nishino, A. Yan. Up-regulation of multidrug efflux pumps during the bacterial stress response to host physiological conditions. 3<sup>rd</sup> ASM Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens in Animals, Humans, and the Environment (Aix-en-Provence, France・2012年6月26日～29日)
37. Nikaido, E., E. Giraud, S. Baucheron, S. Yamasaki, A. Wiedemann, K. Okamoto, T. Takagi, A. Yamaguchi, A. Cloeckaert, K. Nishino. Effects of indole on drug resistance and virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium revealed by genome-wide analyses. 3<sup>rd</sup> ASM Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens in Animals, Humans, and the Environment (Aix-en-Provence, France・2012年6月26日～29日)
38. Giraud, E., S. Baucheron, I. Virlogeux-Payant, K. Nishino, A. Cloeckaert. Effects of natural mutations in *ramRA* locus on invasiveness of epidemic fluoroquinolone-resistant *Salmonella typhimurium* isolates. 3<sup>rd</sup> ASM Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens in Animals, Humans, and the Environment (Aix-en-Provence, France・2012年6月26日～29日)
39. Nishino, K., K. Hayashi, S. Yamasaki, S. Yamasaki, Y. Matsumoto, M. Hayashi-Nishino, A. Yamaguchi. Development of novel therapeutic strategies to tackle multidrug-resistant pathogens. New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences (Tokyo, Japan・2012年9月27日)
40. Yamasaki, S., E. Nikaido, A. Yamaguchi, K. Nishino. Effects of indole on drug resistance and virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium revealed by genome-wide analyses. New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences (Tokyo, Japan・2012年9月27日)
41. Yamasaki, S., K. Nishino, R. Nakashima, K. Sakurai, A. Yamaguchi. Structures of the multidrug efflux pump AcrB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences (Tokyo, Japan・2012年9月27日)
42. 山崎優、櫻井啓介、中島良介、山口明人、西野邦彦. サルモネラの薬剤排出ポンプ AcrAB の制御因子 RamR と基質の相互作用及び X 線結晶構造解析. BIA Symposium 2012 (東京・2012年7月20日)
43. 山崎優、二階堂英司、城阪郁江、中島良介、櫻井啓介、山口明人、西野邦彦. サルモネラの薬

- 剤排出ポンプ AcrAB の転写調節因子 RamR と基質の相互作用および X 線結晶構造解析. 第 10 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(京都・2012 年 8 月 7 日)
44. 山崎優、二階堂英司、櫻井啓介、中島良介、山口明人、西野邦彦. サルモネラ薬剤排出ポンプ AcrAB の制御機構の解析—転写調節因子 RamR と基質の相互作用及び X 線結晶構造解析—. 第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会(西宮・2012 年 10 月 20 日)
45. 松本佳巳、榊原昇一、飯野亮太、野地博行、西野邦彦、山口明人. マイクロデバイスを用いた簡易迅速感受性測定法. 第 41 回薬剤耐性菌研究会(下呂・2012 年 10 月 25 日)
46. 林克彦、中島良介、櫻井啓介、山崎聖司、長田親弘、星野一樹、小野寺宜郷、西野邦彦、山口明人. 結晶構造に基づくグラム陰性菌多剤排出ポンプ阻害剤開発に向けた研究. 第 50 回日本生物物理学会年会(名古屋・2012 年 9 月 22 日~24 日)
47. 櫻井啓介、山崎優、中島良介、山口明人、西野邦彦. サルモネラ薬剤排出ポンプ AcrAB 制御因子 RamR と基質の相互作用及び X 線結晶構造解析. 平成 24 年度日本結晶学会年会及び総会(仙台・2012 年 10 月 26 日)
48. 山崎優、二階堂英司、城阪郁江、櫻井啓介、中島良介、山口明人、西野邦彦. 多剤耐性制御因子 RamR による抗菌薬認識機構の解明. 大阪大学産業科学研究所 第 68 回学術講演会(大阪・2012 年 11 月 22 日)
49. Hayashi, K., R. Nakashima, K. Sakurai, S. Yamasaki, C. Nagata, K. Hoshino, Y. Onodera, K. Nishino and A. Yamaguchi. Crystal Structures of Bacterial Multidrug Efflux Pumps with a Specific Inhibitor. 8<sup>th</sup> Handai Nanoscience and Nanotechnology International Symposium (Osaka, Japan・2012 年 12 月 10 日~11 日)
50. 山崎優、二階堂英司、中島良介、櫻井啓介、山口明人、西野邦彦. サルモネラの薬剤排出ポンプ AcrAB の転写調節因子 RamR の X 線結晶構造解析及び機能解析. 第 85 回 日本生化学会大会(福岡・2012 年 12 月 14~16 日)
51. Nishino, K. Regulatory networks of bacterial multidrug resistance. Oxford University Special Workshop on Bio-Nanomaterials Devices (Osaka・2012 年 12 月 21 日)
52. Nishino, K. Development of novel therapeutic strategies to tackle multidrug-resistant pathogens. 16<sup>th</sup> SANKEN International Symposium / 11<sup>th</sup> SANKEN Nanotechnology Symposium (Osaka, Japan・2013 年 1 月 22 日~23 日)
53. Yamasaki, S., E. Nikaido, R. Nakashima, K. Sakurai, A. Yamaguchi, K. Nishino. The crystal structure of multidrug resistance regulator RamR reveal the mechanism of multiple drugs recognition. 16<sup>th</sup> SANKEN International Symposium / 11<sup>th</sup> SANKEN Nanotechnology Symposium (Osaka, Japan・2013 年 1 月 22 日~23 日)
54. Yamasaki, S., K. Nishino, R. Nakashima, K. Sakurai, A. Yamaguchi. Structures of AcrB Multidrug Efflux Pump Reveal the Peristaltic Drug Export Mechanism. 16<sup>th</sup> SANKEN International Symposium / 11<sup>th</sup> SANKEN Nanotechnology Symposium (Osaka, Japan・2013 年 1 月 22 日~23 日)
55. Hayashi, K., R. Nakashima, K. Sakurai, S. Yamasaki, C. Nagata, K. Hoshino, Y. Onodera, K. Nishino, A. Yamaguchi. The Crystal Structures of Bacterial Multidrug Efflux Pumps with a Specific Inhibitor in the Common Inhibitory Narrow Pit. 16<sup>th</sup> SANKEN International Symposium / 11<sup>th</sup> SANKEN Nanotechnology Symposium (Osaka, Japan・2013 年 1 月 22 日~23 日)
56. Nishino, K. MDR efflux pumps and bacterial virulence. Workshop on MDR Efflux Pumps and *Salmonella* (Ghent, Belgium・2013 年 3 月 5 日)
57. Yamasaki, S., E. Nikaido, K. Sakurai, R. Nakashima, A. Yamaguchi, K. Nishino. Crystal structures of RamR–bile acid complexes from *Salmonella enterica*. ISIR-INRA project meeting (Nouzilly, France・2013 年 3 月 7 日)
58. Hayashi, K., R. Nakashima, K. Sakurai, S. Yamasaki, C. Nagata, K. Hoshino, Y. Onodera, K. Nishino, A. Yamaguchi. Structural study on inhibitor specificity of bacterial multidrug efflux pumps. The Gordon Research Conference on Multi-Drug Efflux Systems (Ventura, CA, U.S.A.・2013 年 3 月 17 日~22 日)
59. Nishino, K. Regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. 第 86 回日本細菌学会総会(千葉・2013 年 3 月 18~20 日)
60. 松本佳巳、榊原昇一、飯野亮太、野地博行、山口明人、西野邦彦. Easy and rapid detection of



bacterial drug-resistance using micro device. 第86回日本細菌学会総会(千葉・2013年3月18～20日)

61. 林克彦、中島良介、櫻井啓介、山崎聖司、長田親弘、星野一樹、小野寺宜郷、西野邦彦、山口明人. RND型多剤排出ポンプ阻害剤開発の基本概念. 第133回日本薬学会総会(神奈川・2013年3月27～30日)

62. 山崎優、二階堂英司、中島良介、櫻井啓介、山口明人、西野邦彦. 細菌多剤耐性化に関与する転写制御因子 RamR と多剤との共結晶構造解析. 第133回日本薬学会総会(神奈川・2013年3月27～30日)

63. Nishino, K. Regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Symposium Salmonella and Salmonellosis I3S 2013(Saint Malo, France・2013年5月27日～29日)

64. Matsumoto, Y., S. Sakahihara, R. Iino, K. Nishino. Simple and rapid determination of antibiotic susceptibility using microfluidic device and a microscope. The 28th International Congress of Chemotherapy and Infection (Yokohama・Japan・2013年6月5日～8日)

65. Yamasaki, S., S. Baucheron, E. Giraud, E. Nikaido, S. Yamasaki, K. Hayashi, R. Nakashima, K. Sakurai, A. Cloeckaert, K. Nishino. Regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. 5<sup>th</sup> Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (Ghent, Belgium・2013年6月30日～7月3日)

66. Baucheron, S., K. Nishino, S. Canepa, M.C. Maurel, F. Coste, I. Monchaux, A. Cloeckaert, E. Giraud. Bile-mediated activation of the *acrAB* and *tolC* efflux genes occurs mainly through transcriptional derepression of *ramA* in *Salmonella typhimurium*. 5<sup>th</sup> Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (Ghent, Belgium・2013年6月30日～7月3日)

67. Yamasaki, S., K. Nishino, R. Nakashima, K. Sakurai, and A. Yamaguchi. Peristaltic drug export mechanism of the multidrug exporter AcrB. 5<sup>th</sup> Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (Ghent, Belgium・2013年6月30日～7月3日)

68. Hayashi, K., R. Nakashima, K. Sakurai, S. Yamasaki, K. Nishino, and A. Yamaguchi. Inhibitor-bound structures of bacterial major multidrug efflux transporters, AcrB and MexB. 5<sup>th</sup> Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (Ghent, Belgium・2013年6月30日～7月3日)

69. 松本佳巳、西野邦彦、榊原昇一、飯野亮太. 有効な抗菌薬を迅速に選ぶための簡易感受性測定法. 新技術説明会(東京・2013年7月19日)

70. Nishino, K. Function and regulation of bacterial multidrug efflux pumps. Joint Meeting of ISIR and BioTechnology Institute at University of Minnesota (St. Paul, USA・2013年8月22日)

71. Nishino, K. Function and regulation of bacterial drug efflux systems. Special Seminar at Center for Pharmaceutical Biotechnology, University of Illinois at Chicago (Chicago, USA・2013年8月23日)

72. 西野邦彦. サルモネラ多剤排出トランスポーターAcrAB 制御因子 RamR と基質の相互作用. 第86回日本生化学会大会(横浜・2013年9月13日)

73. Matsumoto, Y., S. Sakahihara, R. Iino, K. Nishino. The new rapid method to determine antibiotic susceptibility via microscopy using a novel microfluidic device. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013 (Denver, USA・2013年9月10日～13日)

74. 林克彦、中島良介、櫻井啓介、山崎聖司、西野邦彦、山口明人. RND型多剤排出トランスポーターAcrB、MexB と阻害剤の複合体結晶構造. 第86回日本生化学会大会(神奈川・2013年9月11日～13日)

75. 松本佳巳、榊原昇一、飯野亮太、野地博行、西野邦彦、山口明人. マイクロデバイスと顕微鏡を用いた簡易迅速感受性測定法. 薬剤耐性菌研究会(静岡・2013年10月17日)

76. 西野邦彦. サルモネラの異物認識による排出制御機構. 第42回薬剤耐性菌研究会(静岡・2013年10月18日)

77. Nishino, K. The crystal structure of multidrug resistance regulator RamR with multiple drugs. Technologies for Medical Diagnostic and Therapy Symposium 2nd Committee Meeting for G3 (Taipei, Taiwan・2013年10月21日～22日)

78. 櫻井啓介、中島良介、山崎聖司、林克彦、西野邦彦、山口明人. RND型薬剤排出トランスポーターの阻害活性の構造的基礎. 第51回日本生物物理学会年会(京都・2013年10月28日～30日)

79. 林克彦、中島良介、櫻井啓介、山崎聖司、西野邦彦、山口明人. 大腸菌多剤排出トランスポー

	<p>ター複合体 AcrAB の結合比決定. 第 51 回日本生物物理学会年会(京都・2013 年 10 月 28 日～30 日)</p> <p>80. 松本佳巳、<u>西野邦彦</u>. 顕微鏡判定を用いた感受性測定法の迅速化. 第 60 回日本化学療法学会東日本支部総会(東京・2013 年 10 月 31 日)</p> <p>81. 松本佳巳、<u>西野邦彦</u>. 専用のマイクロ流路チップ(DSTM)と顕微鏡を用いた簡易迅速 MIC 測定法. 第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会(大阪・2013 年 11 月 7 日)</p> <p>82. <u>西野邦彦</u>. 多剤耐性制御因子の構造解析. 第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会(大阪・2013 年 11 月 8 日)</p> <p>83. <u>西野邦彦</u>. サルモネラの異物認識による排出制御機構. 第 66 回日本細菌学会関西支部総会(大阪・2013 年 11 月 16 日)</p> <p>84. 山崎聖司、中島良介、櫻井啓介、林克彦、長田親弘、星野一樹、小野寺宜郷、<u>西野邦彦</u>、山口明人. 異物排出トランスポーターの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明. 第 66 回日本細菌学会関西支部総会(大阪・2013 年 11 月 16 日)</p> <p>85. <u>西野邦彦</u>. 細菌の異物認識機構と排出制御. 第 36 回日本分子生物学会年会(神戸・2013 年 12 月 4 日)</p> <p>86. Yamasaki, S., E. Nikaido, R. Nakashima, K. Sakurai, D. Fujiwara, I. Fujii, <u>K. Nishino</u>. The crystal structure of multidrug resistance regulator RamR with multiple drugs. The 14th RIES-Hokudai International Symposium Mou (Hokkaido, Japan・2013 年 12 月 11 日～12 日)</p> <p>87. Yamasaki, S., E. Nikaido, R. Nakashima, K. Sakurai, D. Fujiwara, I. Fujii, <u>K. Nishino</u>. The crystal structure of multidrug resistance regulator RamR with multiple drugs. The 17th SANKEN International Symposium / The 2nd International Symposium of Nano-Macro Materials, Devices, and System Research Alliance Project (Osaka, Japan・2014 年 1 月 21 日～22 日)</p> <p>88. Yamasaki, S., <u>K. Nishino</u>, R. Nakashima, K. Sakurai, A. Yamaguchi. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-binding Pocket. The 17th SANKEN International Symposium / The 2nd International Symposium of Nano-Macro Materials, Devices, and System Research Alliance Project (Osaka, Japan・2014 年 1 月 21 日～22 日)</p> <p>89. Hayashi, K., R. Nakashima, K. Sakurai, S. Yamasaki, <u>K. Nishino</u>, A. Yamaguchi. Structural Basis of Bacterial Major Multidrug Efflux Transporter Inhibition. The 17th SANKEN International Symposium / The 2nd International Symposium of Nano-Macro Materials, Devices, and System Research Alliance Project (Osaka, Japan・2014 年 1 月 21 日～22 日)</p> <p>90. <u>西野邦彦</u>. 細菌の異物排出と制御. 愛知学院大学薬学部・医療生命薬学研究所第 2 回サイエンスフォーラム(名古屋・2014 年 3 月 17 日)</p> <p>91. 山崎聖司、中島良介、櫻井啓介、林克彦、長田親弘、星野一樹、小野寺宜郷、<u>西野邦彦</u>、山口明人. 多剤排出トランスポーターの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明. 第 87 回日本細菌学会総会(東京・2014 年 3 月 26 日～28 日)</p> <p>92. <u>西野邦彦</u>. サルモネラ薬剤排出制御因子 RamR による異物認識機構. 第 87 回日本細菌学会総会(東京・2014 年 3 月 26 日～28 日)</p> <p>93. 松本佳巳、山口明人、<u>西野邦彦</u>. The new rapid method to determine antibiotic susceptibility via microscopy with a novel microfluidic tip. 第 87 回日本細菌学会総会(東京・2014 年 3 月 28 日)</p> <p>94. 山岸純一、川井真好、<u>西野邦彦</u>、賀来満夫. 無核細胞検出系を用いた生薬由来 DNA ジャイレース阻害剤のスクリーニング. 第 87 回日本細菌学会総会(東京・2014 年 3 月 26 日～28 日)</p> <p>95. 酒寄夏希、<u>西野邦彦</u>、賀来満夫、山岸純一. <i>Acinetobacter baumannii</i> のキノロン耐性機構. 第 87 回日本細菌学会総会(東京・2014 年 3 月 26 日～28 日)</p> <p>96. 徳永亮、川井真好、<u>西野邦彦</u>、賀来満夫、山岸純一. 無核細胞検出系を用いた生薬由来 DNA ジャイレース阻害剤の探索. 日本薬学会第 134 年会(熊本・2014 年 3 月 28 日)</p> <p>97. 照沼修、<u>西野邦彦</u>、賀来満夫、山岸純一. アシネトバクターのキノロン耐性メカニズム. 日本薬学会第 134 年会(熊本・2014 年 3 月 28 日)</p> <p>98. <u>西野邦彦</u>、Aixin Yan. 細菌による異物認識と排出制御. 日本薬学会第 134 年会(熊本・2014 年 3 月 30 日)</p> <p>一般向け 計 9 件</p> <p>99. <u>K. Nishino</u>, S. Yamasaki, M. Hayashi-Nishino, A. Yamaguchi. Development of novel therapeutic strategies to tackle multidrug-resistant pathogens, Washington DC, USA, 2011 年 2 月 20 日 (Family Science Days), The American Association for the Advancement of Science 2011 Annual Meeting</p>
--	---

	<p>100. <u>西野邦彦</u>. マルチコンポーネント型薬剤排出蛋白質の機能解明. 新学術領域研究「過渡的複合体」公開シンポジウム(東京・2011年7月20日)</p> <p>101. <u>西野邦彦</u>. オープンラボ-細菌の多剤耐性機構. 大阪大学第52回まちかね祭(大阪・2011年11月4日)</p> <p>102. 山崎優、二階堂英司、城阪郁江、櫻井啓介、中島良介、山口明人、<u>西野邦彦</u>. サルモネラ異物排出トランスポーターAcrB発現制御ネットワーク解析.大阪大学産業科学研究所第67回学術講演会(大阪・2011年11月22日)</p> <p>103. <u>西野邦彦</u>. 薬はなぜ効かなくなるか -多剤耐性菌感染症の克服に向けて-. 大阪大学産業科学研究所 第68回学術講演会(大阪・2012年11月22日)</p> <p>104. <u>西野邦彦</u>. 感染症克服に向けた検査・薬効評価技術. 平成24年度 第4回産研テクノサロン バイオサイエンスへの応用展開(大阪・2013年2月1日)</p> <p>105. <u>西野邦彦</u>. 細菌の多剤耐性メカニズム. 大阪大学いちょう祭産業科学研究所一般公開(大阪・2013年5月2日～3日)</p> <p>106. <u>西野邦彦</u>. スーパーサイエンス講義「薬はなぜ効かなくなるのか? -多剤耐性菌のお話-」スーパーサイエンスハイスクール西大和学園中学校・高等学校(奈良・2013年6月15日)</p> <p>107. <u>西野邦彦</u>. 薬剤排出ポンプによる細菌多剤耐性化・病原性発現制御機構の解明と新規治療法開発. 最先端研究開発支援プログラム FIRST シンポジウム「科学技術が拓く2030年」へのシナリオ(東京・2014年2月28日)</p>
<p>図書 計3件</p>	<p>1. はじめの一歩のイラスト感染症・微生物学、羊土社、本田武司編 / <u>西野邦彦</u>、亀井克彦、熊ノ郷淳、児玉年央、清水少一、勝二郁夫、高松漂太、本田武志、牧本清子、丸山治彦、三浦聡之、森康子 著、「感染症の治療-抗微生物薬」担当、ISBN 978-4-7581-2023-4、2011年7月20日発行</p> <p>2. 薬学用語辞典、東京化学同人、日本薬学会編 / <u>西野邦彦</u>、青木伸、青木隆、赤澤祐子、秋澤宏行、東純一、厚味巖一、阿部芳廣、天ヶ瀬紀久子、荒川秀俊、荒川義弘、他210名著、「微生物学分野」担当、ISBN9784807906772、2012年3月23日発行</p> <p>3. Nishino, K. (2013) Multidrug efflux pumps and development of therapeutic strategies to control infectious diseases. <i>Chembiomolecular Science</i>, Part3, 269-279. Edited by Masakatsu Shibasaki, Masamitsu Iino and Hiroyuki Osada (Springer), ISBN 978-4-431-54037-3</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計1件</p>	<p>(取得済み) 計0 (H22)件 (出願中) 計1件 出願番号:特願 2011-200036 発明者: 松本佳巳、葉山浩平、榊原昇一、<u>西野邦彦</u>、山口明人、野地博行、飯野亮太 発明の名称:細菌の抗菌薬感受性の分析に使用するマイクロデバイスおよびそれを使用する分析方法 出願人: 国立大学法人大阪大学 出願日:2011年9月13日</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>1. 大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム <a href="http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next">http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next</a></p> <p>2. 大阪大学大型教育研究プロジェクト支援室・最先端・次世代研究開発支援プログラム <a href="http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html">http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html</a></p> <p>3. 大阪大学産業科学研究所・感染制御学研究分野 <a href="http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mid/Site/Welcome.html">http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mid/Site/Welcome.html</a></p> <p>4. 大阪大学産業科学研究所・感染制御学研究分野内・最先端・次世代研究開発支援プログラム研究紹介 <a href="http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mid/Site/NEXT_Program.html">http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mid/Site/NEXT_Program.html</a></p>
<p>国民との 科学・技術 対話の実 施状況</p>	<p>1. 日本薬学会第131年会での発表内容は、講演ハイライトとして取り上げられ、報道機関用に冊子が配布された。私達の取り組んでいる研究内容を国民に向け公開することができた(報道機関用・第131年会講演ハイライト pg. 56「耐性菌はやりくり上手? ~小さなゲノムをフル活用! ~」)。</p> <p>2. 国際的な一般向けの講演として、米国ワシントンDCにおいて開催されたAmerican Association for the Advancement of Science (AAAS) Annual Meeting のFamily Science Daysに、最先端・次世代研究開発支援プログラムでの研究内容について発表を行った。会場には科学者のみならず、家族での来場もあり、約100名の来場者に研究内容を紹介することができた。(2011年2月20日)</p> <p>3. 大阪大学産業科学研究所第67回学術講演会において、来所者に研究内容説明を行った(参</p>

	<p>加者 約 50 名)。(2011 年 11 月 22 日) また、その様子をウェブサイトで公開した。  <a href="http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/info/20111122_report_ni.html">http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/info/20111122_report_ni.html</a></p> <p>4. 大阪大学第 52 回まちかね祭の期間に、オープンラボを実施。研究内容について、来所者に説明を行う(参加者 約 10 名)。(2011 年 11 月 4 日) また、その様子をウェブサイトで公開した。  <a href="http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/info/20111104report_n.html">http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/info/20111104report_n.html</a></p> <p>5. 最先端・次世代開発支援プログラムの研究内容を大阪大学ウェブサイトにて公開。(2011 年 6 月 11 日)          概要:<a href="http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/jisedai2010/kunihiko_nishino.html">http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/jisedai2010/kunihiko_nishino.html</a>          詳細:<a href="http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mid/Site/NEXT_Program.html">http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mid/Site/NEXT_Program.html</a></p> <p>6. 国民との科学・技術対話の新たな試みとして、最先端・次世代研究開発支援プログラムによる研究成果について Twitter による発信を開始。(2011 年 8 月 8 日～2014 年 3 月 31 日)  <a href="https://twitter.com/#!/nishinolab">https://twitter.com/#!/nishinolab</a></p> <p>7. 大阪大学いちょう祭産業科学研究所一般公開において、来所者に研究室案内と研究内容説明を行った。(2012 年 4 月 30 日～5 月 1 日)(対象:小学生以下・中高生・大人、参加者 53 名)</p> <p>8. 大阪大学産業科学研究所第 68 回学術講演会において、来所者に研究内容説明を行った。(2012 年 11 月 22 日)(対象:大人、参加者 28 名)</p> <p>9. 大阪大学中之島サイエンスカフェ もっと見たい！情報科学と生命科学からのアプローチにおいて、来場者に研究内容説明を行った。その様子は、YAHOO! JAPAN や医療介護 CB ニュースにおいて紹介された。(2013 年 3 月 21 日)(対象:小学生以下・中高生・大人、参加者:39 名)</p> <p>10. 大阪大学いちょう祭産業科学研究所一般公開において、来所者に研究室案内と研究内容説明を行った。(2013 年 5 月 2 日～5 月 3 日)(対象:小学生以下・中高生・大人、参加者 72 名)</p> <p>11. スーパーサイエンスハイスクール西大和学園中学校・高等学校において、スーパーサイエンス講義「薬はなぜ効かなくなるのか？-多剤耐性菌のお話-」を行った。(2013 年 6 月 15 日)(対象:中高生・大人、参加者 105 名)</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 5 件</p>	<p>1. 日経バイオテク ONLINE、2011 年 12 月 7 日、「異物排出たんぱく質 AcrB の機能性回転ペリスタポンプ機構を解明 Nature 誌に発表」、  <a href="https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20111207/158288/">https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20111207/158288/</a></p> <p>2. 日経産業新聞、2012 年 7 月 3 日、「多剤耐性菌、15 分で検出 院内感染調査へ応用期待」</p> <p>3. YAHOO! JAPAN ニュース、2012 年 3 月 22 日「細菌を殺さない」新たな抗菌薬の研究紹介-大阪大主催サイエンスカフェ(<a href="http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20130322-00000000-cbn-soci">http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20130322-00000000-cbn-soci</a>)</p> <p>4. 医療介護 CB ニュース、2012 年 3 月 22 日「細菌を殺さない」新たな抗菌薬の研究紹介(<a href="http://www.cabrain.net/news/article/newsId/39481.html">http://www.cabrain.net/news/article/newsId/39481.html</a>)</p> <p>5. RND 型多剤排出たんぱく質の阻害剤結合構造を決定. 日経バイオテクオンライン。(2013 年 7 月 1 日) (<a href="https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20130701/169302/?ST=academic">https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20130701/169302/?ST=academic</a>)</p>
<p>その他</p>	<p>1. 多剤排出タンパク質の発現にブレーキを掛ける機構を解明！-細菌の抗菌薬抵抗性制御への戦略的治療へ光-. 阪大広報課プレスリリース(2013 年 6 月 25 日) (<a href="http://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/ResearchRelease/2013/06/20130626_1">http://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/ResearchRelease/2013/06/20130626_1</a>)</p> <p>2. 情報伝達システムによる細菌膜輸送体制御機構を解明-細菌の病原性と抗薬抵抗性制御へ戦略的治療光-. 大阪大学産業科学研究所第 6 回定例記者会見(2013 年 12 月 17 日)</p>

## 7. その他特記事項

1. Microbiology に掲載された論文の研究成果が、大変重要な発見であるとして、英国の微生物学会 (SGM) が発行する Microbiology Today にハイライト論文として取り上げられることとなった(平成 23 年度掲載)。

(研究内容に関連した受賞)

1. 山崎聖司(大阪大学大学院薬学研究科修士課程) 第 85 回日本細菌学会総会優秀ポスター賞(2011 年 3 月 29 日)発表内容: Structures of the multidrug exporter AcrB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. S. Yamasaki, R. Nakashima, K. Sakurai, K. Nishino, A. Yamaguchi.
2. 西野邦彦、大阪大学功績賞(研究部門)(2011 年 8 月 1 日)
3. 山崎聖司(大阪大学大学院薬学研究科修士課程) 第 64 回日本細菌学会関西支部総会最優秀発表賞(2011 年 11 月 19 日)発表内容: 新たな結晶構造解析から明らかになった多剤排出タンパク AcrB の多剤認識機構. 山崎聖司、中島良介、櫻井啓介、西野邦彦、山口明人.

4. 山崎優(大阪大学大学院薬学研究科修士課程)第85回日本生化学会大会 鈴木絃一メモリアル賞.(2012年12月16日)発表内容:山崎優、二階堂英司、中島良介、櫻井啓介、山口明人、西野邦彦. サルモネラの薬剤排出ポンプ AcrAB の転写調節因子 RamR の X 線結晶構造解析及び機能解析.
5. 山崎優(大阪大学大学院薬学研究科修士課程)第10回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 若手研究者奨励賞. 日本薬学会物理系薬学部会 (2012年8月7日)発表内容:山崎優、二階堂英司、城阪郁江、中島良介、櫻井啓介、山口明人、西野邦彦. サルモネラの薬剤排出ポンプ AcrAB の転写調節因子 RamR と基質の相互作用および X 線結晶構造解析.
6. 山崎聖司(大阪大学大学院薬学研究科博士課程) 112th American Society for Microbiology General Meeting 'Outstanding Student Poster' and 'Student Grant Award'. (2012年6月16日) 発表内容:Yamasaki, S., K. Nishino, R. Nakashima, K. Sakurai, A. Yamaguchi. Peristaltic drug export mechanism of the AcrB multidrug efflux pump.
7. 西野邦彦、大阪大学 総長顕彰(研究部門) (2013年8月2日)
8. 山崎聖司(大阪大学大学院薬学研究科博士課程)第87回日本細菌学会総会 優秀発表賞.(2014年3月28日) 発表内容:山崎聖司、中島良介、櫻井啓介、林克彦、長田親弘、星野一樹、小野寺宜郷、西野邦彦、山口明人. 多剤排出トランスポーターの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明.
9. 林克彦(大阪大学大学院薬学研究科修士課程)薬友会賞若手奨励賞. 大阪大学薬友会・大学院薬学研究科 (2014年3月1日)
10. 山崎聖司(大阪大学大学院薬学研究科博士課程)日本学術振興会 育志賞. 日本学術振興会 (2014年2月24日)