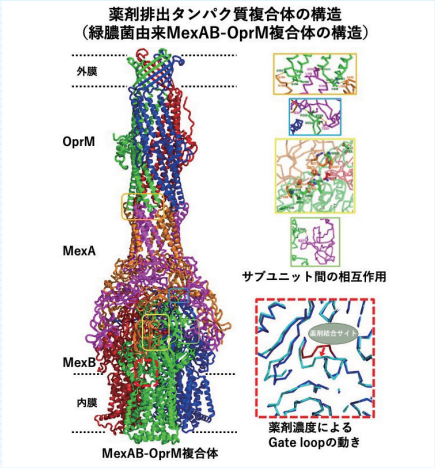
多剤耐性化に関わる薬剤排出タンパク質複合体の構造基盤

蛋白質研究所　附属蛋白質次世代構造解析センター
准教授　山下　栄樹

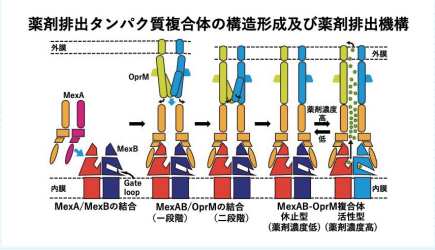
特徴・独自性

グラム陰性耐性菌が発現する一つの原因として、菌体にとって毒物である抗菌剤を薬剤排出タンパク質複合体が菌体外に排出し抗菌剤を効かなくすることが挙げられる。薬剤排出タンパク質複合体は環境の異なる膜にある2種類の膜タンパク質と1種類のタンパク質から構成されている。これまでに、各構成タンパク質の構造は明らかにされていたが、菌体内で働いている形である複合体での構造が明らかにされていなかったので、これら3種類のタンパク質がどのように連携して複合体を形成し、菌体内に侵入してきた抗菌剤を排出しているのかが解明されていなかった。我々のグループは、菌体内で働いている形である薬剤排出タンパク質複合体の構造及び薬剤結合型の構造を決定し、決定した構造から複合体の構造形成に必須のアミノ酸残基や薬剤の排出過程の鍵となる動きを見出し、変異体解析により実証した。



研究の先に見据えるビジョン

本研究成果により、抗菌剤の菌体外への排出を抑える化合物の設計が容易になり、これまでにない新しい仕組みに基づく多剤耐性菌に対する抗菌剤の開発に繋がることが期待される。特に、今回の研究では、緑膿菌における薬剤排出の最も主となる複合体分子の構造を解明したので、この複合体の阻害剤ができれば、これまで排出されていた抗菌薬が菌体内で作用することになり、多剤耐性緑膿菌の特効薬となる可能性がある。



特　許

論　文　Tsutsumi K., Yonehara R., Ishizaka-Ikeda E., Miyazaki N., Maeda S., Iwasaki K., Nakagawa A. and Yamashita E., Structures of the wild-type MexAB-OprM tripartite pump reveal its complex formation and drug efflux mechanism., Nat Commun.,10, 1521, 2019

参考URL　http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/supracryst/research/theme/

キーワード　構造生物学、X線結晶構造解析、電子顕微鏡解析、多剤耐性菌、薬剤排出タンパク質

研究分野以外の関心分野・テーマ　AI、材料、エネルギー