

異物排出トランスポーターの構造・機能とその制御に関する研究 Studies on the Structure, Function and Regulation of Xenobiotic Exporters

山口 明人

大阪大学産業科学研究所

Akihito YAMAGUCHI

Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

異物（薬物）排出トランスポーターは生物界に広く分布しており、細胞レベルの生体防御機構として働いている。ガン細胞や病原細菌で、何らかの原因により異物排出トランスポーターが過剰発現すると、多剤耐性という化学療法上大変やっかいな問題を引き起こす。今日、院内感染の多剤耐性緑膿菌がしばしば新聞紙上ににぎわわせているが、これも異物排出タンパクがその大きな原因である。特に、細菌の異物排出トランスポーターには有効な薬剤がまだ存在しない。私は、異物排出トランスポーターが今日のように大きな問題になるはるか以前からこの一群のトランスポーターの研究を行ってきた。

1. **テトラサイクリン排出トランスポーター (TetA):**最初の薬剤排出トランスポーター TetAが S.B.Levyにより発見されたのは1980年のことで、私とその研究を始めたのは1981年である。当時は排出によって耐性化する抗生物質はテトラサイクリンただ一つだった。私は研究室の仲間たちとこの TetAをタンパク工学的に徹底的に研究し、とうとうタンパク質を構成する全アミノ酸残基を一つずつシステインに置換した完全Cys走査変異体を完成して膜貫通トポロジーを詳細に決定した。シンポーターの研究を代表するものがLacYならアンチポーターの研究を代表するのはTetAと言われるまでやった。そのうち、90年頃から細菌でも薬剤排出トランスポーターが続々と発見され、TetAの研究はそれらのモデルとして注目されるようになった。流行が後からついてきてくれたという感じがしている。

2. **異物排出トランスポーターのポストゲノム研究:**阪大産研で研究室を持ち、それまでのTetA一本槍から、異物排出トランスポーター全般に研究を拡大した。ゲノム解析が完了した大腸菌の推定異物排出遺伝子全てをクローニングし強制発現させて、何らかの薬物・毒物を排出するタンパクが20種類あることを決定した。大部分はふだん発現していないが、発現誘導する仕組みとして新しく二成分情報伝達系を発見した。これら一連の研究は当時大学院生だった西野邦彦君と一緒にやったが、西野君は後にこの研究で米国においてYoung Scientist Awardを受賞した。その後も、誘導物質としてのインドールの発見、異種細菌間センシングなど、異物排出遺伝子の発現誘導を巡っては興味深いメカニズムが次々と発見されている。

3. **異物排出トランスポーター AcrB構造決定:**AcrBは大腸菌の主要異物排出トランスポーターであり、その特徴はきわめて幅広い化合物を排出することにある。このような異物認識の基礎を解明するにはトランスポーターの分子構造に関する知見が必要である。私は、村上聡君を研究室に迎えて異物排出トランスポーター構造決定に取り組み、2002年に世界で初めてその構造決定に成功した。また、2006年には基質結合型構造を決定した。その結果、異物の認識は脂質二重層からの異物の取り込みとマルチサイト結合によるということが明らかになった。

4. **異物排出トランスポーターの生理的役割:**薬物・毒物を排出する以外にも重要な役割を果たしていることがわかってきた。まず、病原菌の病原性発現に必須の役割を担っている。また、動物細胞ではこのホモログが、疎水性情報伝達分子の分泌にも重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。異物排出トランスポーターは分泌輸送型情報伝達という新しい学問分野を開く鍵であると共に、トランスポーターオリエンテッドの創薬という薬学の未来をも開く鍵でも考えている。