

細菌やがん細胞の多剤耐性を克服するヒント？

須藤龍彦

細胞からの毒性物質の排出は、生存にとって不可欠である。Multidrug and toxic compound extrusion (MATE) トランスポーターはあらゆる生物に普遍的に存在し、内在性の陽イオン性脂溶性物質や異物の排出に関与している。多剤耐性菌やがん細胞ではこのトランスポーターにより薬剤が排出され、薬物の治療効果を著しく下げている。この活性を阻害できる分子に対する期待は高いが、薬剤探索は成功していない。そこで、このトランスポーターの活性発現の分子構造基盤をあきらかにし、多剤耐性を克服する道筋をつけることを試みた論文を紹介し、我々の阻害剤探索研究を考えるヒントにしたい。

紹介論文

“Structural basis for the drug extrusion mechanism by a MATE multidrug transporter.”

Tanaka Y., et al. and Nureki O. RIKEN ASI and Dept. Biophysics. and Biochemistry, The Univ. Tokyo. Japan. *Nature* 496, 247-251 (2013)

要旨

MATE ファミリーに属するトランスポーターは、生命を構成する3ドメイン(古細菌、細菌、真核生物)に広く保存され、水素イオンあるいはナトリウムイオンの電気化学的勾配を使って異物を膜外に排出している。この一群のトランスポーターは、病原菌やがん細胞の多剤耐性の原因となって、抗生物質や抗がん剤の治療効果を著しく下げている。それ故、MATE 阻害剤は永きに渡り医療現場で待たれている。今回、*Pyrococcus furiosus* 由来のH⁺作動性のMATE トランスポーターの二つの遷移状態の結晶化、抗生物質 norfloxacin や阻害剤候補であるペプチドとの共結晶化に成功した。N-lobe の Asp41 のプロトン化が膜貫通領域 TM1 の湾曲を誘導し、基質を細胞外に押し出すことが明らかになった。さらに、マクロ環状ペプチドが中央の裂け目に結合し、阻害活性を発揮することも明らかになった。N-lobe の穴を埋める活性が最も高いペプチドが、MATE トランスポーターの阻害剤開発のきっかけになるかもしれない。

参考文献

Ref.1: Omote H. et al. “The MATE proteins as fundamental transporters of metabolic and xenobiotic organic cations” *TRENDS in Pharmacological Sciences* 27, 587-593 (2006).