

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		細菌薬剤耐性化と感染現象における排出蛋白質役割の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Roles of bacterial efflux pumps in drug resistance and infection			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)ニシノ	名)ミツコ	研究期間 B	2009～ 2010年
	漢字 CB	西野	美都子	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	Nishino	Mitsuko	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学産業科学研究所・特任助教			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>依然、微生物感染症によって年間約 1500 万人が命を落としており、薬剤耐性菌による感染症は、院内感染を中心に世界各国で大きな問題となっている。特に、複数の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌に対しては、有効な治療法が存在しないという深刻な状況であり、細菌の多剤耐性に寄与する薬剤排出ポンプが注目されている。これまでに、薬剤排出ポンプの詳細な構造および薬剤排出機構が明らかとなってきた。しかしながら、薬剤排出ポンプが本来担う生理的役割の全貌は解明されておらず、排出ポンプが幅広い基質認識と基質選択性とを両立させる仕組みについても明らかにされていない。以上のように、細菌の薬剤排出ポンプに関して未だ不明な点が多いことは、新規治療薬の開発を遅らせる大きな要因となっている。</p> <p>サルモネラ薬剤排出ポンプ AcrD はマルチコンポーネント型に分類されているが、共役する膜融合蛋白質(MFP)については不明であった。そこで、通常培養条件下で唯一、常に発現している RND 型排出ポンプ AcrB に着目し、その機能に必要な MFP である AcrA の遺伝子欠損株を作製した。解析の結果、AcrD 過剰発現による多剤耐性化には AcrA が必須であり、サルモネラ排出ポンプ AcrD は、MFP として AcrB の遺伝子近傍にコードされている AcrA を利用していることが明らかとなった。これは、AcrA が RND 型薬剤排出システムの MFP として多面的な役割を果たしていることを示すものである。</p> <p>本研究成果は、日本薬学会第 131 年会の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!～」)。これらの研究成果は従来、予測が困難だった薬剤耐性菌の出現予測に役立つだけでなく、適切な抗菌薬を適切な時期に投与し、能動的に対処するための有用な情報になりうると期待される。</p>					
キーワード FA	細菌	感染	薬剤耐性	排出蛋白質	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Indole Enhances Acid Resistance in <i>Escherichia coli</i>							
	著者名 ^{GA}	H. Hirakawa, M. Hayashi-Nishino, A. Yamaguchi and K. Nishino	雑誌名 ^{GC}	Microb. Pathog.					
	ページ ^{GF}	90~94	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	49
雑誌	論文標題 ^{GB}	AcrA Dependency of the AcrD Efflux Pump in <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium							
	著者名 ^{GA}	S. Yamasaki, S. Nagasawa, M. Hayashi-Nishino, A. Yamaguchi and K. Nishino	雑誌名 ^{GC}	J. Antibiot.					
	ページ ^{GF}	433~437	発行年 ^{GE}	2	0	1	1	巻号 ^{GD}	64
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Multidrug efflux pumps belonging to the resistance-nodulation-cell division (RND) family play major roles in the intrinsic and elevated resistance of Gram-negative bacteria to a wide range of compounds. RND efflux pumps require two other proteins to function: a membrane fusion protein (MFP) and an outer membrane protein. A recent study demonstrated that *Salmonella enterica* serovar Typhimurium has five RND efflux systems: AcrAB, AcrD, AcrEF, MdtABC, and MdsABC. Most RND efflux system genes also code for an MFP in the same operon; however, an MFP gene is not located near *acrD*, and the MFP, with which AcrD functions, remains to be studied in detail. The aim of this study was to investigate the requirement of an MFP for the AcrD efflux system in this organism. When overproduced, AcrD significantly increased the resistance of the *acrB* mutant to oxacillin, cloxacillin, nafcillin, carbenicillin, sulbenicillin, aztreonam, sodium dodecyl sulfate, and novobiocin. The increase in drug resistance caused by AcrD overproduction was completely suppressed by deleting the MFP gene, *acrA*, or the multifunctional outer membrane channel gene, *tolC*. Although the overexpression of *acrD* did not confer drug resistance to the Δ *acrAB* strain, co-overexpression of *acrD* with *acrA* increased the multidrug resistance of this mutant. Our results indicate that the AcrA MFP and TolC outer membrane protein, in addition to their roles in the AcrB efflux system, are required for the function of the AcrD efflux pump in *S. enterica* serovar Typhimurium.