結晶構造解析より明らかになった膜輸送体による 薬剤の能動的排出機構

村上 聡

東京工業大学 大学院生命理工学研究科
〒226-8503 神奈川県横浜市緑区長津田町 4259

Molecular Mechanism of Multi-drug Efflux Transporter Revealed by the Crystal Structures

Satoshi Murakami

Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology
4259, Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama 226-8503, Japan

Membrane transport in cell is a fundamental biological process that is mediated by various channels, pumps and transporter proteins. AcrB is the major multidrug efflux transporter in gram-negative bacteria, which confer multidrug tolerance and resistance. AcrB transports a wide variety of drug or toxic compounds directly out of the cells driven by proton motive force. We solve the crystal structures of AcrB-substrate complex. The AcrB-drug complex consists of asymmetric three protomers, each of which has a different conformation corresponding to one of the three functional states of the transport cycle. Bound substrate was found in the periplasmic domain of one of the three protomers. The voluminous binding pocket is aromatic and allows multi-site binding. The structures show that drugs are presumably exported by a three-step functionally rotating mechanism in which drugs undergo ordered binding change.

Key words : membrane transport / membrane protein / x-ray crystallography / multi-drug resistance

1. はじめに

自己複製能を持った利己的な有機物質の塊が、膜をまとった時が細胞の起源、あるいは生命の起源であるとするなら、そのとき以来、細胞は自己と非自己を隔てる細胞膜を介して外界との関わりを物質や情報のやりとりを通して行ってきたといえる。そのため細胞膜中や、細胞膜表面には多くの膜蛋白質が存在し、種々の生理的に重要な反応が行われている。細胞膜は主に脂質によって構成されるため、その中

央付近は誘電率が低く、イオンや、極性物質を透過させることが出来ない。透過障壁である細胞膜を介した物質の輸送、すなわち膜輸送は極めて基本的な生理現象であり、それは細胞膜に存在する種々のチャネル、ポンプや、トランスポーター（膜輸送体）と呼ばれる膜蛋白質を介して行われる。一般にチャネルとポンプは、イオンを輸送し、トランスポーターは栄養素や薬剤等の有機物質を輸送すると類別されている（この頃は曖昧である）。また、チャネルは受動的なイオンの流入を司り、ポンプとトランスポーターは、細胞のエネルギーを使って能動的輸送を行う。

例えば細胞の生育に必要な糖やアミノ酸などの有用物質を細胞内に積極的に取り込むためのトランス

ポーターは多く知られている。それによって輸送される糖などの親水性基質は、トランスポーターの分子内部にある透過経路を経て細胞内に取り込まれるため細胞膜を直接透過する必要がない。一方、疎水性の有機物質は単純拡散により細胞膜に分配され、その後細胞質に拡散してゆく事ができるため、細胞にとって異物となるような薬物や毒物のような有害物質が細胞内に入ってきた場合、それらを細胞質から細胞外へと膜を介して排除するトランスポーターも多く存在する。これらは異物排出型トランスポーターと呼ばれ、今では古細菌からヒトの細胞に至るまで広く生物界に分布する最も基本的な生体防御機構であると認知されている。

このような排出トランスポーターが細胞膜に大量に存在したなら、その細胞は薬剤や細胞毒性を持つ有機物質に対して抵抗性を示すようになる。これが薬剤耐性化の主因である。薬剤耐性化するなわち薬が効かなくなる現象は、化学療法に立脚する現代の医療現場で深刻な問題の一つとなっている。一般には院内感染などに見られる病原性細菌による抗生物質耐性化や、末期がん・再発がんに見られる抗がん剤耐性化などとして知られている。最近でも多剤耐性緑のう菌による院内感染が新聞紙上等でしばしば報じられるなど、薬剤耐性化はいまや社会問題の一つとなっている。薬剤耐性化のメカニズムには幾つかが知られているが、ここで見られる薬剤耐性化には細菌の細胞膜に存在する薬剤排出トランスポーターという膜蛋白質が大きな役割を担っている。薬剤の多くは細胞の中に入るか細胞膜のごく近傍で効果を発揮するが、その薬剤の分子をこの薬剤排出トランスポーターが、細胞内や細胞膜から能動的に排出することで薬剤耐性化が起こる。

さらに、この問題が複雑なところは一種類の薬剤排出トランスポーターが、化学構造の異なる多種多様な薬剤を排出することができる点である。つまり、一種類の薬剤排出トランスポーターにより多くの種類の薬剤がどれもこれも効かなくなるのである。酵素科学の教えるところでは、ある蛋白質はある特定の基質の立体構造を厳密に認識することから、時に“鍵と鍵穴”の関係に例えられるが、この多剤排出トランスポーターはその例外であり、極めて曖昧な基質認識特性を持ち、種々の薬剤を排出することができる。しかし、何でもかんでも排出してしまうという訳ではなく、糖やアミノ酸などの有用物質を誤って排出することはなく、細胞にとっての異物のみを見分ける厳密さも兼ね備えているといえる。

このような細胞の表面で行われている物質輸送に関わる膜蛋白質の立体構造を詳細に観察し、これら

Fig. 1 Proposed model of the AcrA-AcrB-TolC complex. AcrB cooperates with membrane fusion protein AcrA and outer membrane channel TolC. This complex can transport substrate not only from cytoplasm but also from periplasm to medium.

の現象がどのような構造的基盤によりおこっているのか本質的に理解できれば、上に述べた生物学上の謎の解明や、臨床現場の問題克服に繋がることが期待できる。

2. 多剤排出トランスポーターの結晶構造

多剤排出トランスポーターのような膜蛋白質の立体構造を原子レベルで決定するには、X線結晶構造解析が最も有力な手法の一つである。そのため先ず対象となる蛋白質を大量に純化し、結晶化する必要がある。膜蛋白質に関しては疎水性の高さ故に結晶化が極めて困難とされ、さらにトランスポーターは、ある程度の大きさを持つ物質を輸送するという働きの上から分子ゆらぎが大きいとされ、結晶化は不可能ではないかとの悲観論が支配的で、著者らの研究以前には、原子レベルでの構造解析例はただの一つも無かった。著者らは、院内感染等で問題となっている緑のう菌や、セラチア菌と同じくグラム陰性細菌であり、諸々の分子生物学的手法が確立している大腸菌の持つ最も強力な薬剤排出トランスポーターであるAcrB蛋白質に着目し、結晶化および構造解析に着手した。AcrBは、RND (Resistance Nodulation cell division) ファミリーに属するトランスポーターで、抗生物質、消毒剤、抗がん剤、色素性毒素や、界面活性剤など、構造に関連性のない多種多様な物質を、膜を介したプロトン濃度勾配の駆動力を用いて細胞外へと排出する大腸菌の持つ薬剤抵抗性の主

因である。

我々は2002年に世界初となる大腸菌主要多剤排出トランスポーターAcrBの3.5Å分解能でのX線結晶構造解析に成功した^{1, 2)}。この解析により、アミノ酸約千個余りからなるAcrB分子は同じ蛋白質分子3個が合体したもの（三量体）であることが明らかになったほか、12本ある膜貫通ヘリックスの配置や、基質取り込み口の発見など、多くの新しい知見が明らかとなった。また共役して機能する外膜チャンネルTolC³⁾との直接的相互作用を示唆し、AcrA-AcrB-TolCの新規複合体モデルを提唱した（Fig. 1）。多剤排出トランスポーターとして世界初の構造解析であるというばかりでなく、膜を介して分子を輸送する膜輸送体としても世界初の解析例となった。その後さらに研究を発展させ、AcrB三量体と、基質である抗生物質や抗がん剤とをそれぞれ結合させた状態で構造解析を行う事に成功し、どのような仕組みでAcrB三量体が多種多様な薬剤を認識し、そしてそれらを排出するのかという作動メカニズムを詳細な立体構造を基に明らかにした^{4, 5)}。

3. 基質結合状態の構造～多様な薬剤を認識する仕組み

AcrB三量体構造を詳しく見ると、構成する3つの単量体はそれぞれ構造が少しずつ異なることが分かった（Fig. 2）。すなわちAcrB分子は、同じ蛋白質分子が3個結合したものであるが、構造は非対称的であった。この非対称性はAcrBの機能を考える上で極めて重要な情報を含み、三量体に含まれるそれぞれの単量体が異なる役割を持って機能する可能性を示唆した（後述）。さらに、AcrBにより様々な薬剤が認識されるしくみを明らかにするため、多種多様な基質との共結晶化を試み、抗生物質であるミノサイクリンと、抗がん剤であるドキソルビシンとそれぞれ結合した状態の結晶構造を明らかにした（Fig. 2, 3）。

驚いた事に、これらの薬剤分子はいずれもAcrB三量体のうち一つだけに結合し、三つの単量体はそれぞれが異なる構造および基質結合状態をとることが分かった。薬剤が結合しているこの単量体を“結合型”と名付けた（Fig. 2）。また、基質は細胞膜からペリプラズムに突き出た水溶性部分の下層にあたるポータードメイン中に存在する基質結合ポケットの中に見出された。ポータードメインは、4つのサブドメイン、PN1, PN2, PC1とPC2から構成され、基質結合ポケットはこれらのサブドメインに囲まれた隙間に存在する。三量体各々に基質結合ポケットは存在するが、結合型のみでは、サブドメインが互い距

Fig. 2 Crystal structure of the AcrB-drug complex. Three protomers are individually coloured. (a): Ribbon representation viewed from the side parallel to the cytoplasmic membrane plane. The minocycline molecule is shown in CPK representation. The extra-membrane (periplasmic) headpiece is at the top, and the transmembrane region is at the bottom. (b): Top view from distal side of the cell. An inclined helix is highlighted in the dotted circle.

離をとることで基質結合ポケットが拡張し、薬剤を結合させるのに十分な容積を持っていた。この空洞のもう一つの特徴は、空洞内に多くの芳香族アミノ酸が突き出しており、疎水性の高い環境を作り出していることである。この薬剤結合ポケットが結合型では拡張しているので、芳香族アミノ酸の間に隙間ができ、脂溶性に富む薬剤分子はこれらに挟まれるような形で芳香族-芳香族相互作用と少しばかりの水素結合を用いて結合していることが分かった（Fig. 3）。また、違う種類の薬剤に対しては、同じポケット内に結合するものの、結合する芳香族アミノ酸の

Fig. 3 Closeup view of multi-drug binding pocket in AcrB. Four sub-domains in the porter domain, PN1, PN2, PC1 and PC2 comprise the pocket. Drug molecules and key residues for substrate binding are shown in a ball-and-stick representation. Chemical bonds for drug binding are drawn as dotted lines. (a) AcrB-Minocycline complex. (b) AcrB-Doxorubicin complex.

組み合わせが異なっており、いわば拡張した同じポケット内の異なる結合部位に存在した。ポケット内でのアミノ酸側鎖の組み合わせを考えると、極めて多様な基質結合部位を形成させることが可能であり、これが多基質認識のメカニズムであると理解できた。このような仕組みは「マルチサイト型」認識と呼ばれ、黄色ブドウ球菌由来の多剤結合型転写因子 QacR などで見いだされた多剤認識様式である⁶⁾。AcrB に含まれる他の二つの単量体の基質結合ポケットは、結合型のそれが拡張していたのに対して、収縮している (Fig. 4)。この状態ではポケット内の芳香族アミノ酸はそれら同士が芳香族-芳香族相互作用により結合する構造をとる。これは、一般的な球状水溶性蛋白質分子の中心部分に良く観察される疎水性コアと同じ構造であり極めて安定な状態といえる。しかしこのようなコンフォーションではポケット内に

Fig. 4 Cut view of the porter domain from the distal side of the cell.

Phenylalanine residues including those in the substrate binding pocket are shown in the ball-and-stick representation. The difference Fourier map ($F(\text{drug}) - F(\text{native})$) of bound minocycline is depicted by a cage contour at 3σ on the “binding” protomer. Cross indicate the steric hindrance at the exit of the expanded multi-drug binding pocket. Arrow indicate the pathway from shrunken multi-drug binding pocket to the outside of the AcrB molecule through the opened exit.

基質を結合させる隙間は存在せず、基質に対する低親和性の状態に対応することが示唆された。つまり、このポケットは内に含むアミノ酸側鎖の複数の組み合わせにより多様な基質認識に対応し、且つ拡張と収縮という単純な構造変化によりそれら全ての基質の親和性を調節することができるというメカニズムであることが分かった。

4. 基質透過経路

AcrB が三量体で存在する時に形成される機能上重要な構造体として、三量体の中心に存在する“中央ヘリックス”が挙げられる。この中央ヘリックスを形成する三本のヘリックスのうち一本が他の二本に比べると大きく傾き、隣の結合型単量体に挿入されるような構造を持つことが分かった (Fig. 2 b の破線楕円)。上述の通り、結合型の持つ薬剤結合ポケットは拡張しているが、それ故にポケットに綻びが生じる。これは基質透過経路の出口となりうる隙間とな

Fig. 5 Close up views of the entrance for substrate incorporation in three different transport states, viewed from slightly diagonally below to the side of the molecule. Three protomers are superposed using the least-squares superposition. The movable “valve” region above TM8 and PC2 subdomain are represented by a deep colour, and the remaining main chain tracings are more transparent. The entrances for substrate are indicated as dotted circle.

るが、その部分に三量体に含まれる隣の単量体のヘリックスが塞ぐような形で倒れ込んでおり、薬剤結合ポケットを閉じていることが分かった (Fig. 4, ×印)。しかも、このヘリックスの傾斜は、同時に自分自身の薬剤結合ポケットの出口となる部分を大きく開けることにもなる (Fig. 4, 矢印)。また、上述の通りこの単量体の薬剤結合ポケットは収縮し、基質に対して低い親和性を示している。これら二つの事象を考え併せると、まさにこれは薬剤を放出する状態に相当すると示唆される。そのためこの単量体を“排出型”と名付けた (Fig. 2, 4, 赤い単量体)。“中央ヘリックス”は、チャンネルのような形状を持つが、そこを基質が通るのではなく、基質結合ポケットから出口へと向かう基質透過経路を制御する“弁”であると理解できた。

さらにこの排出型において、結合基質がポケットから解離する際、その出口だけでなく仮に入口も開いていたとするならば、基質の細胞質側への逆流が起こる可能性が残る。しかし AcrB には、基質の取り込み口部分にももう一組の“弁”が存在する (Fig. 5)。すなわち排出型では基質取り込み口の弁が閉じる一方で、出口弁のみが開き、ポケットの基質に対する親和性が低下する。この機構により基質は間違いなく細胞の内から外へと輸送される (Fig. 6,

Fig. 6 The novel drug translocation pathway for AcrB. Bound minocycline in the “binding” protomer is shown in a CPK representation. The inner cavities inside the periplasmic region of AcrB viewed from the side parallel to the membrane plane as Fig. 2 A. The chicken-wire presentation is the solvent accessible inner cavity of the AcrB. For clarity the “access” protomer is removed. Arrows indicate the substrate translocation pathways from inside of the cell (on the “binding” protomer) and the to outside of the cell (on the “extrusion” protomer).

矢印)。残る一つの単量体は、結合型と排出型との中間的な構造を有している。開かれた基質取り込み口と、未だ閉じている基質結合ポケットを持つ。そのため、これは基質の排出のあと、次なる基質を取り込み、その後結合させる前の段階にあると考えられ、“取込型”と名付けた (Fig. 2, 3)。

このように、それぞれの構造的特徴が基質の結合および輸送状態を決め、協調的に働いている巧妙な仕組みが明らかとなった。すなわち、①細胞の内側方向から AcrB 内部に薬剤を取り込むためのパーツである“取込型”、②薬剤を結合するための状態で、実際に薬剤が観測されたパーツである“結合型”、③薬剤を細胞外に排出するための状態を持つパーツである“排出型”、が存在することが判明した。さらに、この三つのパーツの役割はいつも同一ではなく、薬剤を取り込んだ後に、それを結合させ、その後それを排出する、といったように、構造変化に伴い互い役割を変化させることにより、細胞の内側より外側への一方方向の輸送を達成させているという仕組みが示唆された。

5. プロトンエネルギーとの共役機構

先述の全ての構造変化は、細胞膜を介して存在す

る水素イオン濃度勾配によって駆動されることが知られている。AcrBの細胞膜貫通部分には機能上極めて重要な荷電性アミノ酸が存在する (Fig. 7)。これらは、2つのアスパラギン酸 Asp407, Asp408 と、ひとつのリジン Lys940 から成る。これらは、膜貫通部分のほぼ中央に位置し、近接して存在する。これらの残基は部位特異的変異により著しくその機能が失われることから機能上の重要性が示唆されてきたが⁷⁾、今回の解析により水素イオン濃度勾配を捉え、構造変化のエネルギーとして利用するメカニズム解明にヒントが与えられた。構造上アミノ酸側鎖のコンフォメーションも非対称的であり、結合型と取込型ではこれら3つのアミノ酸がお互い静電的に結合する配置をとるが、排出型ではこの結合がはずれ、リジン Lys940 は45度ほど回転して隣にあるヘリックス TM11にあるスレオニン Thr978 と相互作用している。この場合、2つのアスパラギン酸 Asp407, Asp408 に配位する塩基性アミノ酸は無く、空っぽになる。X線結晶解析でプロトンを観察するのは不可能に近く、今回の結果ではそれを観察することは出来ないが、おそらくはプロトンがそこに結合していると考えられる。すなわち、膜貫通部位に存在するこれらの荷電性アミノ酸がプロトン化を受けた時に、“中央ヘリックス”に傾斜したヘリックスをつユニークな構造を有する“排出型”へと構造変化する。また、このプロトンが外れ細胞質側へと放出された時に、取込型のコンフォメーションに戻る。このプロトン化・脱プロトン化により、リジン残基を含む第4および第10ヘリックスを中心として周辺のヘリックス配置が大きく変化する。このコンフォメーション変化がきっかけとなり、第8ヘリックスなどを介して上に述べたペリプラズムドメインの種々の構造変化として、伝搬されると考えている。

6. 機能的回転を伴う基質輸送メカニズム

上述のような秩序だった構造および状態の変化は、それぞれ一つずつ位相をずらしながら回帰的に進行するので、あたかも回転しているように見える。このような回転を伴って機能する蛋白質として、ATP (アデノシン三リン酸) 合成酵素に見られる回転触媒説がよく理解されている^{8~10)}。筆者は、この疑似三回対称性を持つ ATP 合成酵素三量体にも非対称的に一つだけ基質 (ATP) が結合するという点において AcrB と多くの共通点があることに気が付き、Boyer の提唱した回転触媒機構との類推により¹⁰⁾、AcrB の機能にも回転が伴うことを提唱した。しかし、ATP 合成酵素の持つ γ サブユニットのような物理的回転を

Fig. 7 Structure with a slab ($\sim 23\text{\AA}$) of the transmembrane domain viewed from the periplasmic side. The side chains of three functionally essential charged residues, Asp407, Asp408 and Lys940, and functionally important residue Thr978 are shown in a ball-and-stick representation. Colours of the protomers are also the same as in Fig. 1. The label Roman numbers indicate the transmembrane helix numbers.

担う中心軸に当たるサブユニットが AcrB には存在しない点で両者は大きく異なる。両者とも三つのユニットが、秩序だって構造変化を転位させてゆくのであるが、その時 ATP 合成酵素では物理的な回転運動を伴うが、一方 AcrB については物理的な回転運動を伴うことはないと考えられるため、著者は AcrB によるこの作動メカニズムを、機能的回転メカニズムと名付けた (Fig. 8)^{4,5)}。構造や、機能は大きく異なるが、同じく擬似三回対称性を持つこの両者は、類似したメカニズムを使い回しているという分子進化上の共通性を感じる。

7. 膜輸送～相互アクセス機構

Jardetzky は 1960 年代にトランスポーターとは、I；蛋白質分子の内部に基質が通りうる経路が存在し、II；この経路が細胞膜を隔てて細胞質側に開いている状態と、細胞外側に開いている状態の二つの異なるコンフォメーションが存在すること。そして、III；その経路の途中に基質の結合部位が存在すること、と定義している¹¹⁾。これは現在、細胞膜を介して、“内向き構造”と“外向き構造”とが相互変換し、それと同時に基質に対する親和性が逆転すると考える、「相互アクセスモデル」(Fig. 9)として広く受け入れられている。

2002 年以降多くのトランスポーター・ファミリー

Fig. 8 Schematic illustration of the proposed “functionally rotating ordered multi-drug binding change mechanism” mediated by AcrB. Arrangements in the left panels correspond to those in Fig. 2. (a) Top view from the distal side of the cell. (b) View from the side parallel to the membrane plane. The entrance and exit within each protomer are depicted as red flaps. The drug binding pocket and translocation pathway are represented as a dotted line. Drugs are illustrated as hexagons.

Fig. 9 Alternating access mechanism of transporter families. (from left to right) Schematic illustration of MFS, ABC and RND transporter families. In the case of the RND, only two monomers (“Binding” and “Extrusion”) in the trimer are depicted. In each transporter, the inward-facing and outward-facing conformations are illustrated left and right, respectively.

の構造解析がなされてきたが、これらの立体構造は、相互アクセスモデルを考える上での大きな示唆を与えた。細菌の持つトランスポーターとして最も主要なファミリーをなすMFS型 (Major Facilitator Superfamily) トランスポーターや、ABC型 (ATP Binding Cassette) トランスポーターでも同様のV字型立体構造が細胞膜内に観察された (Fig. 9)^{12, 13}。つまり、V字型と逆V字型とに構造変化することで、基質透過経路が細胞質側へと開いたり、逆にペリプラズム側 (細胞の外側) へと開いたりと変化する。またどちらかの構造の時に基質に対して親和性が高く、逆向きに成ったときに親和性も逆転するなら、膜を介した物質輸送が達成すると考えられている。つまり、細胞の内に対して開いた時に基質に対する親和性が高く、細胞の外に対して開いた時に親和性が下がる

なら、細胞の内から外への輸送 (異物などの排出) が起こり、親和性がこの例と正反対なら、逆に外から内への輸送 (栄養物などの取り込み) となる。しかし、AcrBの膜貫通部分には、V字、逆V字型の構造は存在しないが、ペリプラズムドメインの中に存在する (Fig. 6, 9)。すなわち取込型、結合型の場合は細胞質の内側へ向いた逆V字型のコンフォメーションであり、排出型の時は、細胞外へと開いたV字型のコンフォメーションといえる。このように相互アクセスモデルに対応する両方の結晶構造が明らかになったのは、この例が最初であるが、AcrBではさらに、三量体のなかにこれら両方の状態が同時に存在しており、且つ、順序よく転換してゆくことで、方向性を持った基質輸送が可能であることが判明した。このように相互アクセスモデルの機構を膜外ド

メインに持つ膜輸送体はきわめて例外的であるが、AcrB がペリプラズム空間で薬効を発揮するペニシリン系の薬剤をも排出輸送する活性をもつ事を鑑みれば、この能動輸送のポンプ機構本体は膜内ではなく膜外にあるほうが効果的であるともとれ、生物、あるいは生体分子の多様性とともな合理性を感じる⁵⁾。

9. 終わりに

本稿では、主にグラム陰性細菌の多剤耐性化を引き起こす RND 型トランスポーターの構造と機能について述べた。また他のトランスポーターにも共通して働く相互アクセスモデルについてもふれ、細胞膜を介して物質を輸送するメカニズムについて概説した。このように最近では膜蛋白質の詳細な立体構造に基づいて、膜輸送など、細胞膜と膜蛋白質が織りなす様々な生理現象が原子レベルで調べられるようになった。今後は、これらの基礎学問的な知見の蓄積と相まって、これらの立体構造情報に基づく合理的薬剤設計など、応用面での展開も期待されている。市販薬の実に 6~7 割は細胞膜や膜蛋白質を第一ターゲットとするという報告もあり、膜蛋白質の原子レベル分解能の構造機能解析の重要性は今後も高まる一方である。

謝 辞

本研究は、大阪大学産業科学研究所の中島良介助教、松本崇研究員、大阪大学蛋白質研究所の山下栄樹助教との共同研究として、大阪大学産業科学研究所の山口明人教授の研究室にて行われた。大型放射光施設 SPring-8, BL41XU, BL44XU の利用は本研究の要であり、関係諸先生がたに感謝したい。また様々なご指導、ご協力を賜った諸先生方にも感謝したい。本研究は、(独) 科学技術振興機構・戦略的国際科学技術協力推進事業、文部科学省・科学研究費補助金・基盤研究 (A) の一部として行われた。

文 献

- 1) Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Yamaguchi A : *Nature*, **419**, 587 (2002)
- 2) Murakami S, Yamaguchi A : *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **13**, 443 (2003)
- 3) Koronakis V, Sharff A, Koronakis E, Luisi B, Hughes C : *Nature*, **405**, 914 (2000)
- 4) Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Matsumoto T, Yamaguchi A : *Nature*, **443**, 173 (2006)
- 5) Murakami S : *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **18**, 459 (2008)
- 6) Schumacher MA, Brennan RG : *Res. Microbiol.*, **154**, 69 (2003)

- 7) Guan L, Nakae T : *J. Bacteriol.*, **183**, 1734 (2001)
- 8) Abrahams JP, *et al.* : *Nature*, **370**, 621-628 (1994)
- 9) Noji H, Yasuda R, Yoshida M, Kinoshita K Jr. : *Nature*, **386**, 299 (1997)
- 10) Boyer PD : *FASEB J.*, **3**, 2164 (1989)
- 11) Jardetzky O : *Nature*, **211**, 969 (1966)
- 12) Abramson J, Smirnova I, Kasho V, Verner G, Kaback HR, Iwata S : *Science*, **301**, 610 (2003)
- 13) Locher KP, Lee AT, Rees DC : *Science*, **296**, 1091 (2002)

(Received 8 February 2010 ;

Accepted 10 February 2010)

著者略歴

村上 聡 (むらかみ さとし)

- 1997 年 3 月 大阪大学大学院理学研究科博士後期課程修了
- 1998 年 10 月 大阪大学産業科学研究所 助手
- 2004 年 12 月 同 助教授 (法改正により 2007 年から准教授)
- 2008 年 4 月 東京工業大学大学院生命理工学研究科教授
- 2002 年~2006 年 (独) 科学技術振興機構 さきがけ研究者
- 2004 年~2010 年 連合王国ケンブリッジ大学 客員研究員