

レーザープラズマ駆動高エネルギー電子加速の研究開発

R&D on laser-plasma-driven electron acceleration

研究分野
Department量子ビーム物理
Beam Physics研究者
Researcher

細貝知直	金 展	Y. グー
T. Hosokai	J. Zhan	Y. Gu
水田好雄	中野和美	
Y. Mizuta	K. Nakano	

キーワード
Keywordレーザー加速、プラズマ、超短パルスレーザー、極短電子バンチ
laser-driven particle acceleration, plasmas, ultra-short pulse lasers, ultra-short electron bunches応用分野
Application高エネルギー加速器、卓上加速器、超高速イメージング、医療、材料、創薬
high-energy accelerators, table-top accelerators, ultra-fast imaging, medicine, materials, drug discovery

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

高強度レーザーとプラズマとの相互作用で電子を加速するレーザープラズマ加速は従来の高周波加速の1000倍以上の超高加速電場を生成可能であることから、キロメートルサイズの高エネルギー加速器を卓上サイズにまで小型化可能と期待されています。

概要・特徴

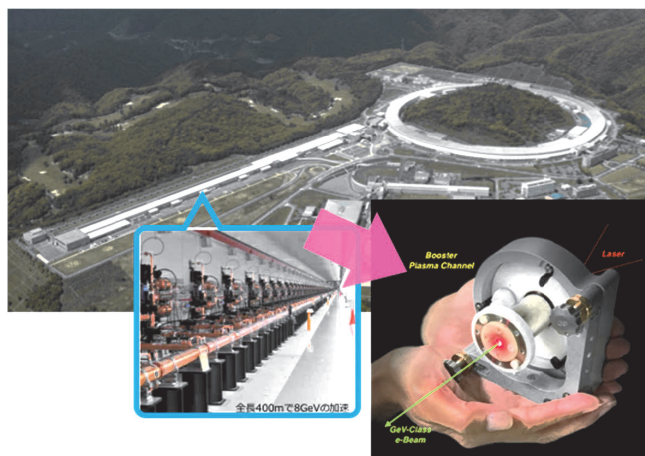
レーザープラズマ加速器の実現に向けた研究開発と高エネルギー電子ビームの利用開拓を行っています。

技術内容

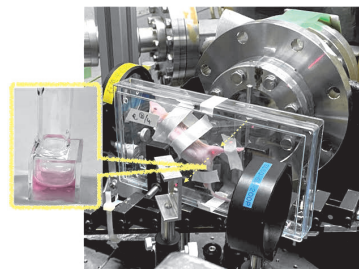
レーザー航跡場加速はGeV級の超高エネルギーの電子加速を卓上サイズで実現可能と期待されています。電子ビームの安定性／再現性、品質、制御性等の粒子加速器としての性能指標の向上がレーザープラズマ加速器実現への大きな課題です。相対論プラズマの挙動と電子加速機構の詳細な理解をベースに、レーザー加速実験を実施し、レーザープラズマ加速器の実現を目指します。同時に、レーザープラズマ加速器ならではのユニークなビームの特徴を利用する新しい研究テーマの開拓も行っています。

社会への影響・期待される効果

レーザープラズマ加速による高エネルギー電子ビームをドライバーにしたXUV領域の自由電子レーザーの発振を目指して研究開発を進めています。並行して、体内深部ビーム創薬など、高エネルギー電子ビームの新奇応用を開拓しています。



開発中のプラズマフースター
— 5cm JJ GeV級レーザー加速装置



高エネルギー電子ビーム創薬実験

【論文 Paper】

- [1] Z. Lei et al., Rev. Sci. Instrum. 95, 015111 (2024).
- [2] Z. Lei et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 033J01 (2023).
- [3] N. Pathak et al., Phys. Plasmas, 28, 053105 (2021).
- [4] N. Pathak et al., Phys. Plasmas, 27, 1033106 (2020).
- [5] A. Zhidkov et al., Phys. Rev. Res., 2, 013216 (2020).
- [6] Z. Jin et al., Scientific Reports, 9, 20045 (2019).

【特許 Patent】

- [1] 特許第6873465号「電子ビーム照射装置及び電子ビーム照射装置の作動法」
- [2] US 10,104,753 B2 (米国)
- [3] GB 2559676 B (英国)
- [4] 特許第6319920号「光導波路形成法」
- [5] 特許第5611699号「電子ビームパルス出射装置」

多剤耐性細菌の情報伝達を阻害する新規抗菌薬の開発

Development of novel antibiotics targeting signal transduction of multi-drug resistant pathogens

研究分野
Department生体分子反応科学
Biomolecular Science and Reaction研究者
Researcher岡島俊英 内海龍太郎
T. Okajima R. Utsumiキーワード
Keyword多剤耐性菌、二成分情報伝達系、ヒスチジンキナーゼ
Multi-drug Resistant Bacteria, Two-component Signal Transduction System, Histidine Kinase応用分野
Application多剤耐性菌感染症治療薬、新規抗生物質
Drug for Infection of Multi-drug Resistant Bacteria, Novel Antibiotics

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

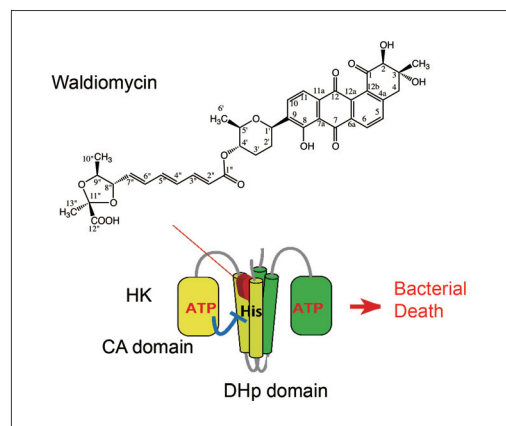
既存の複数抗生物質が効かない多剤耐性菌の院内感染あるいは市中での蔓延は、公衆衛生上の大きな問題となっています。これまでの抗生物質が改良されても、新たな耐性菌が直ちに出現する状況にあり、新しいコンセプトによる抗生物質の開発が望まれています。

概要・特徴

細菌の情報伝達系を阻害することによってMRSAやVREなどの多剤耐性菌にも抗菌作用を示す新規な薬剤を開発することに成功しました。

技術内容

細菌の主要な環境応答システムである二成分情報伝達系(TCS)は、細胞膜に存在するヒスチジンキナーゼ(HK)と転写因子レスポンスレギュレーター(RR)から構成されています。HKは環境シグナルに反応して、自己のHis残基をリン酸化し、そのリン酸基をRRへ転移します。リン酸化RRは遺伝子発現を制御し、各種の重要な生理過程に関与します。TCSはヒト細胞に存在せず、動植物病原菌の病原性、増殖、薬剤耐性等にも関与するため、抗菌薬の新規かつ重要な標的と考えられています。これまでに我々はHKに特異的に作用する阻害剤を放線菌から発見し、特許化しています。そのひとつwaldiomycinは、HKの自己リン酸化部位周辺の保存領域に対して特異的に結合します。その結果、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)やVRE(バンコマイシン耐性腸球菌)等の多剤耐性菌の情報伝達を阻害して、抗菌作用を示すことを明らかにしました。



社会への影響・期待される効果

Waldiomycinは広範なTCSを同時に阻害するため、抗菌特性を示すばかりでなく、同時に薬剤耐性や病原性も抑え込むマルチな機能性をもつ次世代型抗菌薬のシードとなり得ます。

【論文 Paper】

- [1] Biomolecules 12 (2022) 1321-1321
- [2] Anal. Biochem. 600 (2020) 113765-113765
- [3] 化学と生物 57 (2019) 416-427
- [4] J. Antibiot. (Tokyo) 70 (2017) 251-258
- [5] J. Gen. Appl. Microbiol. 63 (2017) 212-221
- [6] J. Antibiot. (Tokyo). 66 (2013) 459-64

【特許 Patent】

- [1] 特許第5686981号

遺伝子の迅速検査技術

Development of rapid, accurate, and cost effective technology for gene analysis

研究分野
Department精密制御化学
Regulatory Bioorganic Chemistry研究者
Researcher中谷和彦
K. Nakataniキーワード
Keyword遺伝子、ウイルス、診断
genome, virus, diagnosis応用分野
Application遺伝子検査キット
diagnosis kit for genetic analysis

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

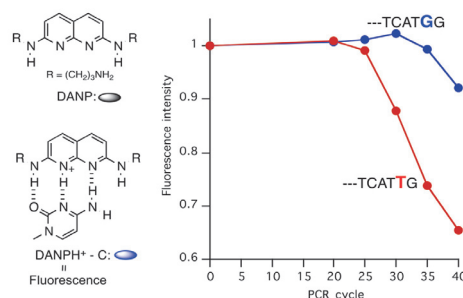
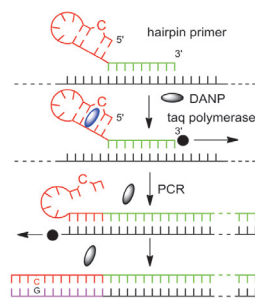
実用的な迅速且つ高精度なウイルス検出を目指し、簡便な遺伝子検出法の開発を行います。

概要・特徴

DNAのシトシンバルジに特異的に結合し蛍光を発する低分子リガンド(DANP)を化学修飾したプライマーを用い、特徴的な蛍光強度変化から遺伝子検査を行うヘアピンプライマーPCR法を開発しました。

- 遺伝子を迅速、簡便、安価に検査、検出する技術
- 基本はポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いる
- ウイルスの迅速な確定検査技術としての実用化を検討中

ヘアピンプライマーPCR法



技術内容

PCRのプライマー3'側にシトシンバルジをもつプライマーを使います。低分子リガンドDANPはシトシンバルジに結合すると蛍光を発します。PCR前はプライマーが大量に有るため、DANPの結合により蛍光強度が高い。PCRが進行するとプライマーのヘアピン構造が解消し、DANPが結合することができず蛍光強度が低下します。PCR前と後の蛍光強度により、PCRの進行(プライマーの消費)度合い、即ち、検査する遺伝子の量や存在の有無が判ります。

社会への影響・期待される効果

- コスト従来比1/10
- 従来技術に比べて圧倒的な簡便性
- ウイルス増殖を待つ必要の無い、初期感染時期での検査が可能

【論文 Paper】

- [1] Secondary Structure-Inducible Ligand Fluorescence Coupled with PCR, Takei, F.; Igarashi, M.; Hagihara, M.; Oka, Y.; Soya, Y.; Nakatani, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 7822-7824.
- [2] Competitive Allele-specific Hairpin Primer PCR for Extremely High Allele Discrimination. Takei, F.; Igarashi, M.; Oka, Y.; Koga, Y.; Nakatani, K. ChemBioChem 2012, 13, 1409-1412.

【特許 Patent】

- [1] 特開2008-125425
- [2] 特願2010-054658号
- [3] 特願2012-51551号

核酸標的低分子創薬基盤技術開発

Development of research tools and molecules accelerating research toward small-molecule drugs targeting nucleic acids

研究分野
Department精密制御化学
Regulatory Bioorganic Chemistry研究者
Researcher中谷和彦
K. Nakataniキーワード
Keyword低分子、核酸、DNA、RNA、創薬
small molecule, nucleic acids, DNA, RNA, drug development応用分野
Application創薬リード創出、スクリーニング技術
drug lead development, screening technology

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

ヒトゲノムの3/4を占める非翻訳RNAなど、機能を有する核酸を標的とした低分子創薬に大きな期待が寄せられています。欧米の研究速度に負けない、創薬研究の加速を支援します。

概要・特徴

- 標的を標識せずに、化合物ライブラリーを混ぜるだけの簡便な「蛍光ディスプレイメントアッセイ」。
- 既に創薬企業2社が採用。
- 表面プラズモン共鳴 (SPR) を使った、標的DNA・RNA結合分子の探索技術
- 世界で唯一無二のハンチントン病 (CAGリピート)、脆弱X症候群 (CGGリピート) 結合分子開発実績

技術内容

- 1) HTS対応蛍光ディスプレイメントアッセイ
- 2) 疾病関連DNA、RNA結合分子探索・開発技術
- 3) 創薬候補低分子に結合するRNAの探索

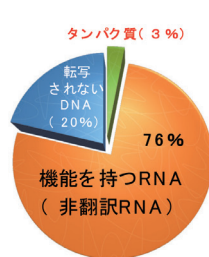
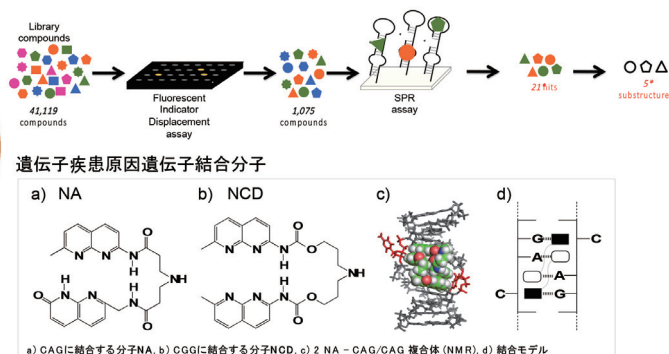


図1 ヒトゲノム30億塩基対の行方

蛍光ディスプレイメントアッセイ (HTS)



社会への影響・期待される効果

- 核酸を標的とした低分子創薬開発
- 企業における核酸標的低分子創薬の加速、参入障壁低減

【論文 Paper】

- [1] Scanning of guanine-guanine mismatches in DNA by synthetic ligands using surface plasmon resonance assay, Nakatani, K.; Sando, S.; Saito, I. Nat. Biotechnol. 2001, 19, 51-55.
- [2] Small-molecule ligand induces nucleotide flipping in (CAG)_n trinucleotide repeats, Nakatani, K.; Hagihara, S.; Goto, Y.; Kobori, A.; Hagihara, M.; Hayashi, G.; Kyo, M.; Nomura, M.; Mishima, M.; Kojima, C. Nature Chemical Biology 2005, 1, 39-43.

【特許 Patent】

- [1] PCT/IB2017/054932 (平成29年8月12日) 他

エピジェネティクスの化学的制御に基づいた
医薬品創製

Development of therapeutic agents based on epigenetics

研究分野
Department複合分子化学
Complex molecular chemistry研究者
Researcher鈴木孝禎
T. Suzukiキーワード
Keywordエピジェネティクス、阻害剤
epigenetics, inhibitor応用分野
Application医薬品、生物試験用試薬
therapeutic agents, reagents for biological studies

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

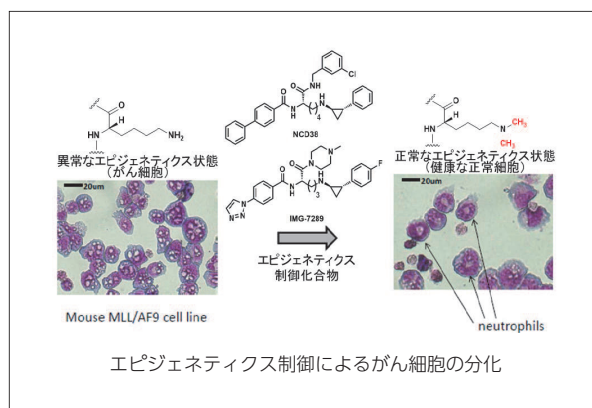
DNAの塩基配列に依存しないで遺伝子の発現を制御する機構「エピジェネティクス」の異常は、がんなどの疾病に関与する。エピジェネティクスをコントロールする化合物は、抗がん剤などの治療薬として応用することが期待できます。

概要・特徴

疾患に関与するエピジェネティックタンパク質の阻害剤を創製し、それらの阻害剤が疾患細胞を正常細胞に変化させることを示しました。

技術内容

- 標的誘導型合成やフォーカスライブラリーのスクリーニングなどの独自の創薬手法を用いて、エピジェネティック阻害剤を創製しました。
- エピジェネティック阻害剤は、疾患細胞中の異常なエピジェネティクス状態を正常なエピジェネティクス状態に変えることで、疾患細胞を正常細胞に分化させる作用(例：白血球細胞を好中球などの正常細胞に分化させる作用)を示しました。
- 動物実験(マウスがんモデル、マウスうつ病モデル)においても、エピジェネティック阻害剤は、少ない副作用で、高い治療効果を示しました。



社会への影響・期待される効果

がんは、1981年以降死因の第1位であり、最近では、総死亡数の約3割を占めています。また、認知症の患者数は約500万人ですが、その数は増加の一途をたどり、2025年には730万人に達すると予測されています。さらに、うつ病などの精神疾患の患者数も約500万人であり、精神疾患による自殺者の増加は著しく、それに伴う損失額は年間2.7兆円と推定されています。これらの疾患治療は、喫緊の課題です。

これらの疾患には、エピジェネティクスの異常が関与していることが分かっており、エピジェネティック阻害剤は、これらの疾患の根本治療に役立つと期待されます。

【論文 Paper】

- [1] J. Med. Chem. 66 (2023) 15171-15188
- [2] ACS Med. Chem. Lett. 13 (2022) 1568-1573
- [3] ACS Catal. 10 (2020) 5383-5392
- [4] J. Am. Chem. Soc. 142 (2020) 21-26
- [5] J. Med. Chem. 62 (2019) 5844-5862

【特許 Patent】

- [1] 特許第6238908号
- [2] 特願2018-08464「ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤」
- [3] 特願2019-106166「KDM5C阻害剤及び抗うつ剤」

多剤耐性菌感染症を克服するための創薬研究

Drug Discovery to Overcome Multidrug-Resistant Bacterial Infections

研究分野
Department生体分子制御科学
Biomolecular Science and Regulation研究者
Researcher

西野邦彦 K. Nishino	山崎聖司 S. Yamasaki
西野美都子 M. Nishino	田口厚志 A. Taguchi

キーワード
Keyword多剤耐性、化学療法、細菌感染症
multidrug resistance, chemotherapy, bacterial infection応用分野
Application感染症治療
treatment of infection

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

世界中で抗菌薬で治療することができない薬剤耐性菌による感染症が問題となっている。薬剤排出ポンプは抗菌薬を細菌の中から外へ排出することで、細菌多剤耐性化に関係しています。

概要・特徴

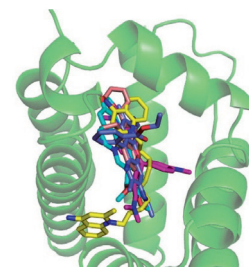
私達の研究室では、抗菌薬を効かせなくする病原細菌について、薬剤排出ポンプの機能と制御機構に着目し、細菌の適応能力を明らかにした上で、新たな感染症治療戦略の開発に取り組んでいます。

技術内容

ポストゲノム解析を駆使して、これまでに細菌ゲノムに潜む数多くの薬剤排出ポンプと、その制御ネットワークを同定してきました。これらの同定された因子は、多剤耐性を克服する新たな薬のターゲットとして期待されています。さらには、病原性発現と多剤耐性の両方に関与する制御因子の構造を明らかにしました。薬剤排出ポンプや制御因子に対する阻害剤を用いることによって病原性を軽減させながら、細菌の多剤耐性化を抑制する新たな感染症治療が可能になります。

社会への影響・期待される効果

- 世界中で問題となっている多剤耐性菌感染症の克服
- 感染症新規治療戦略の確立



薬剤排出ポンプ制御因子による抗菌薬認識

【論文 Paper】

- [1] Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 100 (2024) 57-67. Changes in the expression of mexB, mexY, and oprD in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates.
- [2] Front. Microbiol. 14 (2023) 954304. Investigating multidrug efflux pumps associated with fatty acid salt resistance in Escherichia coli.
- [3] J. Biol. Chem. 299 (2023) 104892. Functional and structural characterization of Streptococcus pneumoniae pyruvate kinase involved in fosfomycin resistance.
- [4] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e00672-22. Spatial Characteristics of the Efflux Pump MexB Determine Inhibitor Binding.
- [5] Front. Microbiol. 13 (2022) 839718. Identification of Bacterial Drug-Resistant Cells by the Convolutional Neural Network in Transmission Electron Microscope Images.
- [6] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e02392-21. Proximal Binding Pocket Arg717 Substitutions in Escherichia coli AcrB Cause Clinically Relevant Divergencies in Resistance Profiles.
- [7] Front. Microbiol. 11 (2020) 581571. Identification of Genetic Variants via Bacterial Respiration Gas Analysis.
- [8] Commun. Biol. 2 (2019) 340. Phylogenetic and Functional Characterisation of the H. influenzae multidrug efflux pump AcrB.
- [9] Nature Commun. 9 (2018) 124. Multiple Entry Pathways within the Efflux Transporter AcrB Contribute to Multidrug Recognition.
- [10] Nature Commun. 4 (2013) 2078. The Crystal Structure of Multidrug-Resistance Regulator RamR with Multiple Drugs.
- [11] Nature 500 (2013) 102-106. Structural Basis for the Inhibition of Bacterial Multidrug Exporters.
- [12] Nature 480 (2011) 565-569. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-Binding Pocket.
- [13] Mol. Microbiol. 59 (2006) 126-141. Virulence and Drug Resistance Roles of Multidrug Efflux Systems of Salmonella enterica Serovar Typhimurium.
- [14] Science 307 (2005) 864. Bacterial Multidrug Exporters: Insights into Acquisition of MDR.

脂溶性生理活性物質の輸送体の同定と
輸送体を標的とした創薬

Discovery of a drug that is targeting a novel lipid mediator transporter

研究分野
Department生体分子制御科学
Biomolecular Science and Regulation研究者
Researcher西 毅
T. Nishiキーワード
Keyword免疫抑制剤、リンパ球、輸送体、阻害剤、脂質メディエーター
immunosuppressant drug, lymphocyte, transporter, inhibitor, lipid mediators応用分野
Application自己免疫疾患治療、がん転移抑制、感染症治療
treatment of autoimmune diseases, suppression of tumor cells metastasis, treatment of infection

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

脂溶性の生理活性物質（脂質メディエーター、ステロイドホルモン、ビタミン等）の細胞内外での輸送機構が様々な細胞機能に必須であることがわかってきました。

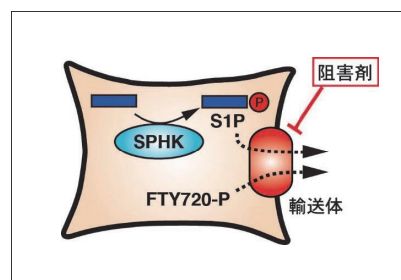
概要・特徴

我々は生理活性脂質であるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) をモデルとして、細胞外への放出輸送体 SPNS2 や MFSD2B を同定し、これら輸送体の活性を測定する細胞系を開発しました。S1P 輸送体の阻害剤はこれまでに無い新しい作用機序で副作用の少ない免疫抑制剤や抗がん剤のターゲットとして有効であると考えられます。

S1P を細胞内に蓄積する細胞を構築し、そこに輸送体を発現させることで輸送活性を測定できる系を確立しており、この系を用いて阻害剤のスクリーニングが可能です。またこの系は、新しい輸送体や異なる生理活性脂質の輸送系の探索にも応用可能です。

技術内容

S1P はヒトでは免疫細胞の血管移行に中心的な役割を果たします。そのため S1P 受容体は免疫抑制剤の開発の標的となり、FTY720 などの薬が開発されました。しかし、受容体の多様性などから依然として副作用が存在し、S1P 受容体の欠損マウスは胎生致死となります。我々は S1P の細胞外への供給に関わる輸送体を同定し、この輸送体の欠損マウスでは他に顕著な異常を示すことなく、血液中へのリンパ球の移行のみが特異的に抑制されることを見いだしました。このことからこの輸送体の阻害剤がこれまでに無い新しい作用機序で副作用の少ない免疫抑制剤や阻害剤のターゲットになります。測定系が確立しており阻害剤の探索はすぐにでも開始できます。



社会への影響・期待される効果

- 副作用の少ない免疫抑制剤の実現
- トランスポーターオリエンティッドな新しい作用機序を持つ創薬の実現

【論文 Paper】

- [1] Science 323, 524-527 (2009)
- [2] J Biol Chem. 286, 1758-1766 (2011)
- [3] PLoS ONE 7(6): e38941 (2012)
- [4] J Lipid Res 57: 2088-2094 (2017)
- [5] Sci.Rep. 8 (1), 1-11(2018)

【特許 Patent】

- [1] 特許第5373346号スフィンゴシン 1-リン酸の新規トランスポーター分子