

レーザープラズマ電子加速とその応用

Laser-Plasma Electron Acceleration: From Fundamental Physics to Applications

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

細貝知直 T. Hosokai	金展 J. Zhan	顧彦珺 Y. Gu
武藤俊哉 T. Muto	水田好雄 Y. Mizuta	中野和美 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加速器の1000倍以上の強度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

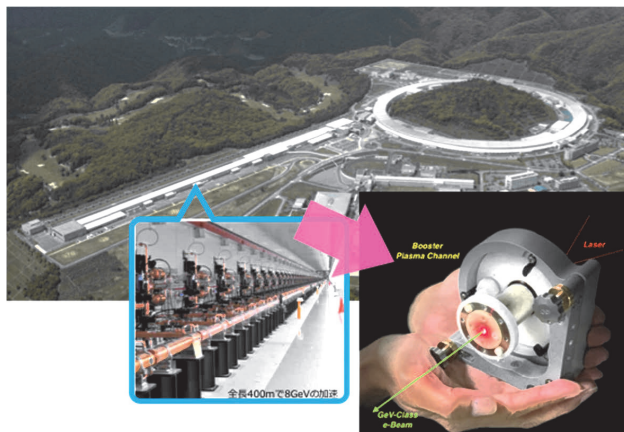
レーザープラズマ加速器の実現に向けた研究開発と高エネルギー電子ビームの利用開拓を行っています。

技術内容

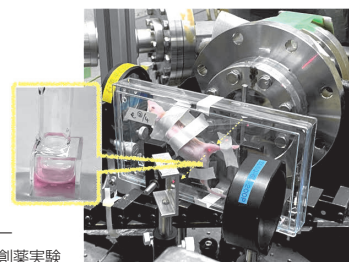
レーザー航跡場加速はGeV級の超高エネルギーの電子加速を卓上サイズで実現可能と期待されています。電子ビームの安定性/再現性、品質、制御性等の粒子加速器としての性能指標の向上がレーザープラズマ加速器実現への大きな課題です。相対論プラズマの挙動と電子加速機構の詳細な理解をベースに、レーザー加速実験を実施し、レーザープラズマ加速器の実現を目指します。同時に、レーザープラズマ加速器ならではのユニークなビームの特徴を利用する新しい研究テーマの開拓も行っています。

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ォスター
-5cmJJGeV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] Y. Gu et al. Scientific Reports, 14, 31162 (2024)
- [2] A. Rondepierre et al. Scientific Reports, 14, 12078 (2024)
- [3] K. Huang et al., Light: Science & Applications. 13, 84 (2024)
- [4] Z. Lei et al., Rev. Sci. Instrum. 95, 015111 (2024)
- [5] Z. Lei et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 033J01 (2023)
- [6] Z. Lei et al., High Power Laser Sci. Eng. 11, e91 (2023).

【特許 Patent】

- [1] 特願2023-152023「電子ビーム照射装置及び電子ビーム照射方法」
- [2] 特願2023-111362「電子ビーム発生装置、及び電子ビーム発生方法」
- [3] 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」
- [4] US 10,104,753 B2 (米国)
- [5] GB 2559676 B (英国)

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

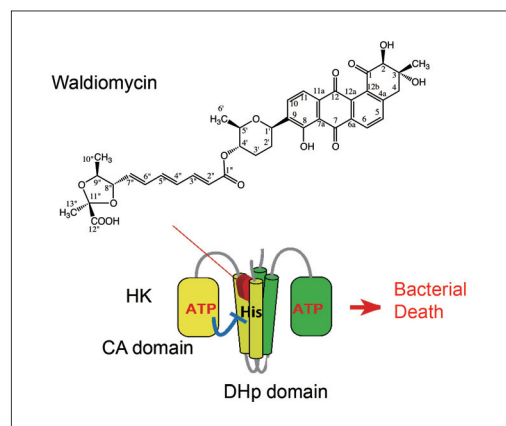
既存の複数抗生物質が効かない多剤耐性菌の院内感染あるいは市中での蔓延は、公衆衛生上の大きな問題となっています。これまでの抗生物質が改良されても、新たな耐性菌が直ちに出現する状況にあり、新しいコンセプトによる抗生物質の開発が望まれています。

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などの多剤耐性病原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。さらに、病原性と薬剤耐性を抑え込む次世代の機能性を目指しています。

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は環境シグナルに応答して、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、多剤耐性菌にも抗菌作用を示すことを明らかにしました。さらに、この特性を模倣し、合成した低分子化合物においても実現することにも成功しました。病原性、薬剤耐性に関わるHKを標的とすることで、病原性と薬剤耐性を抑え込む次世代型抗菌薬の開発を目指しています。



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] 化学と生物62 (2024) 480-489
 [2] J. Antibiot. (Tokyo) 77 (2024) 522-532
 [3] Biomolecules 12 (2022) 1321-1321
 [4] Anal. Biochem. 600 (2020) 113765-113765

- [5] 化学と生物57 (2019) 416-427
 [6] J. Antibiot. (Tokyo) 70 (2017) 251-258
 [7] J. Gen. Appl. Microbiol. 63 (2017) 212-221
 [8] J. Antibiot. (Tokyo). 66 (2013) 459-64

【特許 Patent】 [1] 特許第5686981号

RNAを標的とする低分子創成

Small molecules targeting functional RNAs

研究分野

Department

精密制御化学

Regulatory Bioorganic Chemistry

研究者

Researcher

堂野主税

C. Dohno

キーワード

Keyword

RNA、DNA、低分子、創薬

RNA, DNA, small molecule, drug development

応用分野

Application

創薬リード創出

drug lead development

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

創薬の主要な標的であったタンパク質に加えて、さまざまな機能をもったRNAが創薬標的として注目されています。創薬リード創成につながる、RNAを標的とする新しい低分子化合物の創成が求められています。

概要・特徴

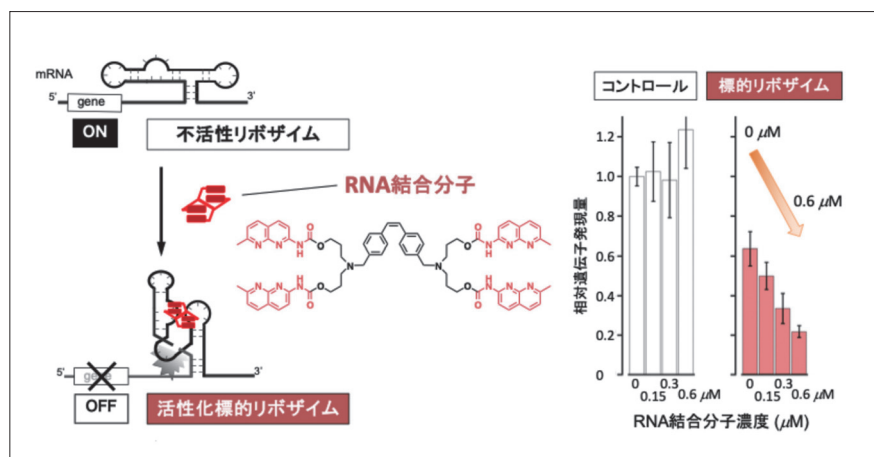
- 遺標的となるRNAの部分的な配列や構造を認識するRNA結合分子の設計と合成
- RNA結合分子が標的RNAに作用することで、関連する生理機能を調節できる

技術内容

- 標的RNAに特異的に結合する分子の創成
- RNA結合分子が標的RNAに作用するとその構造を変化させ、RNAに由来する生理機能も変化させる
- 酵素活性をもつリボザイムRNAを標的として、リボザイム活性を制御し、遺伝子発現量の調節に成功

社会への影響・期待される効果

- 標的RNAを調査する分子プローブ開発
- RNAを標的とする低分子創薬開発



【論文 Paper】

- [1] Restoration of Ribozyme Tertiary Contact and Function by Using a Molecular Glue for RNA, Dohno, C.; Kimura, M.; Nakatani, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 506-510.
- [2] A synthetic riboswitch that operates using a rationally designed ligand-RNA pair, Dohno, C.; Kohyama, I.; Kimura, M.; Hagihara, M.; Nakatani, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9976-9979.
- [3] Molecular glue for RNA: Regulating RNA structure and function through a synthetic RNA binding molecule, Dohno, C.; Nakatani, K. *ChemBioChem* 2019, 20, 2903-2910.

光による核酸機能制御

Molecular photoswitches for modulating DNA/RNA functions

研究分野

Department

精密制御化学

Regulatory Bioorganic Chemistry

研究者

Researcher

堂野主税

C. Dohno

キーワード

Keyword

photoswitch, RNA, DNA

photoswitch, RNA, DNA,

応用分野

Application

光核酸スイッチ、光薬理学

DNA/RNA photoswitch, Photopharmacology

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

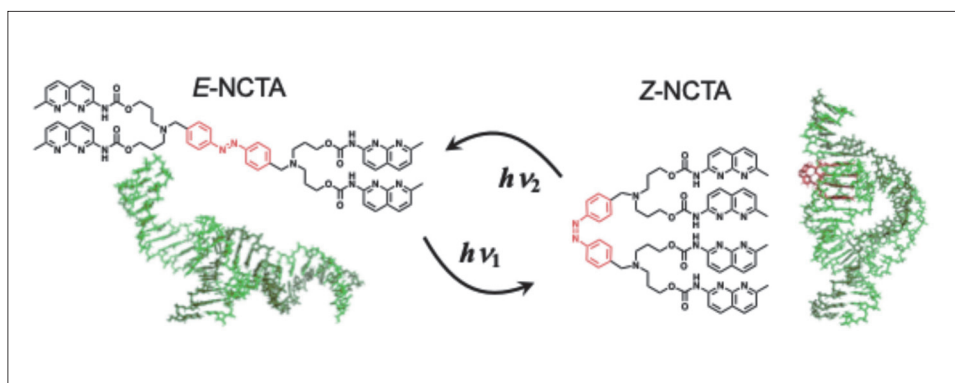
光は時空間的な制御が容易であるため、生体機能を制御する外部刺激として優れています。核酸のもつ様々な機能を光照射によって自在に制御することのできる分子創成を目指しています。

概要・特徴

- 光照射に応答して核酸に作用する、作用しなくなる分子の開発
- 光応答性分子の存在下、標的とする核酸機能のON/OFFを光によって時空間に制御することが可能

技術内容

- 核酸結合分子に光応答性の分子骨格を導入することで、光応答性の核酸結合分子の創成
- 光応答性核酸結合分子NCTA (図) を用いると、標的としたRNAの構造と機能を光によって制御できる
- 特定の場所、時間に限定した時空間的な制御に成功



社会への影響・期待される効果

- 任意の機能が光で制御される人工細胞系の構築
- 薬効を光で調節する光薬理学

【論文 Paper】

- [1] Photoswitchable molecular glue for RNA: reversible photocontrol of structure and function of the ribozyme, Dohno, C.; Kimura, M.; Fujiwara, Y.; Nakatani, K. *Nucleic Acids Res.* 2023, 51, 9533-9541.
- [2] Rational Design of a Photoswitchable DNA Glue Enabling High Regulatory Function and Supramolecular Chirality Transfer, Simeth, N. et al. *Chem. Sci.* 2021, 12, 9207-9220.

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。

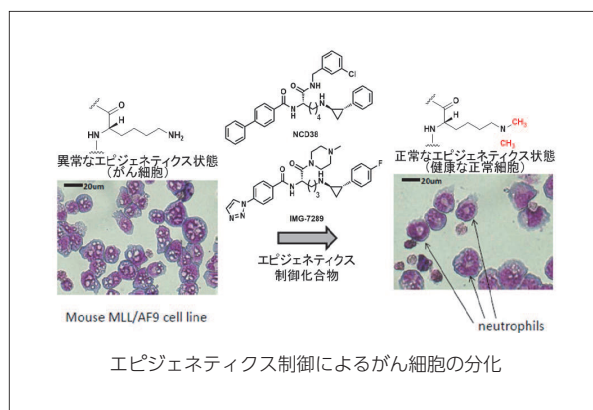
技術内容

- 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。



エピジェネティクス制御によるがん細胞の分化

【論文 Paper】

- [1] ACS Med. Chem. Lett. 16 (2025) 1299-1304
- [2] J. Med. Chem. 66 (2023) 15171-15188
- [3] ACS Med. Chem. Lett. 13 (2022) 1568-1573
- [4] ACS Catal. 10 (2020) 5383-5392
- [5] J. Am. Chem. Soc. 142 (2020) 21-26

【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 山崎聖司
K. Nishino S. Yamasaki
西野美都子
M. Nishino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与しています。

概要・特徴

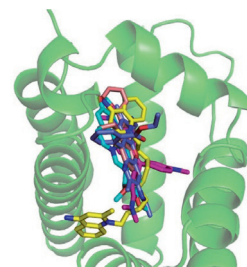
私達の研究室では、抗菌薬を効かせなくする病原細菌について、薬剤排出ポンプの機能と制御機構に着目し、細菌の適応能力を明らかにした上で、新たな感染症治療戦略の開発に取り組んでいます。

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。

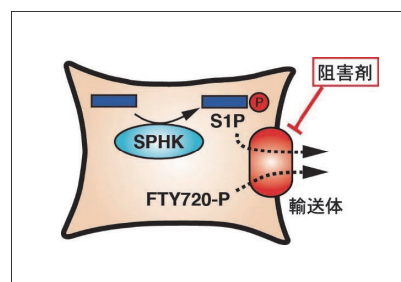
概要・特徴

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

全ての細菌とより良い共存・共生関係を構築するための新規手法の開発

Development of new methods for better coexistence and symbiotic relationships with all bacteria

研究分野

Department

生体分子応用科学
Biomolecular Science and Application

研究者

Researcher

山崎聖司
S. Yamasaki

キーワード

Keyword

細菌共存学、薬剤耐性菌、腸内細菌、健康管理
Bacterial Coexistence Science, Antibiotic Resistant Bacteria, Gut Bacteria, Health Management

応用分野

Application

細菌排出ポンプ阻害剤、細菌検出ナノデバイス、スマートヘルスケア
Bacterial efflux pump inhibitors, Bacteria Detection Nanodevices, Smart Healthcare

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

近年、薬剤耐性菌および腸内細菌に関する世間の注目度は非常に高まっています。さらに、抗生物質使用による腸内フローラの乱れの問題や、腸内フローラによる病原菌感染防御機構の存在等、両者は密接に関わっていることが明らかになりつつあります。

概要・特徴

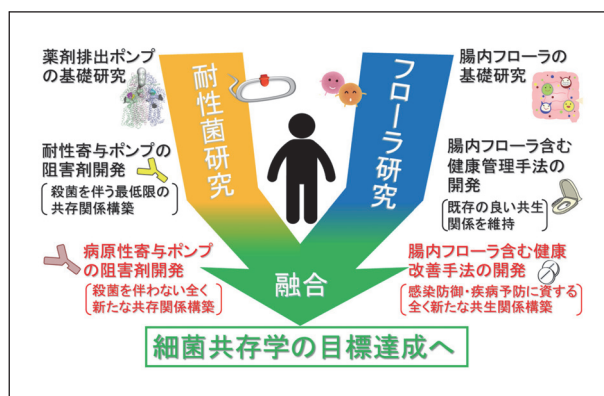
本研究分野では、ヒトに害を為す細菌・有用な細菌を含めた、全ての細菌とうまく「お互い攻撃し合うことなく共に生存していく(共存)」「共に助け合って生きていく(共生)」のために、常に両者を考慮しながら研究を進める新たな学問「細菌共存学」の開拓と発展に取り組んでいます。

技術内容

- 薬剤耐性に関わる細菌排出ポンプの機能解析技術を用いて、抗生物質との併用を想定した排出ポンプ阻害剤の開発を進めています。
- 病原性に関わる細菌排出ポンプを見出し、もはや抗生物質が不要となる全く新たな治療法の創出を目指しています。
- 大型の異分野融合・産官学連携研究の経験を活かして、腸内フローラ含む健康管理および改善手法の開発を進めています。

社会への影響・期待される効果

細菌関連の社会課題解決にとどまらず、生物に関する幅広い知識を有する薬学系の研究分野として、異分野融合型の研究を積極的に牽引・推進し、早期の社会実装を見据えた応用開発を速やかに進めていくことで、人々の健康維持・安心安全な社会の構築に大きく貢献していきます。



researchmap



【論文 Paper】

- [1] Biol. Pharm. Bull. 48 (2025) 230-233. Point mutation analysis of the drug efflux pump MexB in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.
- [2] 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.
- [3] Front. Microbiol. 14 (2023) 954304. Investigating multi-drug efflux pumps associated with fatty acid salt resistance in *Escherichia coli*.
- [4] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e00672-22. Spatial Characteristics of the Efflux Pump MexB Determine Inhibitor Binding.
- [5] Front. Microbiol. 11 (2020) 581571. Identification of Genetic Variants via Bacterial Respiration Gas Analysis.
- [6] Nature Commun. 9 (2018) 124. Multiple Entry Pathways within the Efflux Transporter AcrB Contribute to Multidrug Recognition.
- [7] Nature 500 (2013) 102-106. Structural Basis for the Inhibition of Bacterial Multidrug Exporters.
- [8] Nature 480 (2011) 565-569. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-Binding Pocket.