

質量分析で医療・創薬に貢献する

mass spec. contrib. to drug discov. & diagnos.



質量分析を一例としながら、分析・計測全てに対して
その可能性・将来性を探る...

本日の内容

1. **最先端**研究支援**プロ**グラムとは？

2. **最先端****プロ**1テーマ **MSプロ**とは？

3. 最先端**MSプロ** 初年度**成果**は？

4. 質量分析**MS**の「**場**」とは？

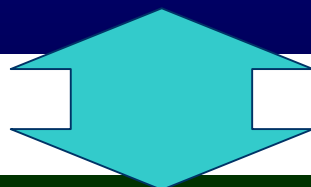
5. **若手**が伸びられる「**場**」とは？

「最先端 研究開発支援FIRSTプログラム」とは？

Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology

世界のトップを目指した先端的研究を推進し、日本の国際競争力強化と研究成果の社会還元を図ることを目的として、平成21年度補正予算において国が創設。“研究者最優先”の研究支援制度として、研究課題に取り組む中心研究者30人が、それぞれ自身の研究支援を担当する機関を指名できるという、まったく新たな仕組みが導入されている。

<http://www.jst.go.jp/first/>



「最先端・次世代研究開発支援プログラム」とは？

若手・女性研究者等を対象とした支援策

総額400億円を用い、研究者・研究課題としてグリーン・イノベーション141件、ライフ・イノベーション188件が選定された

分析・計測が活きる！

[illegible]

医療・創薬関連が多い

：分析・計測の活躍が期待できるテーマ

最先端プロの1テーマ“MSプロ”とは？

＜研究課題名＞ 次世代**質量分析**システム開発と**創薬・診断**への**貢献** <<http://www.first-ms3d.jp/>>

mass **S**pectrometer for **d**rug **d**iscovery and **d**iagnos**t**ics

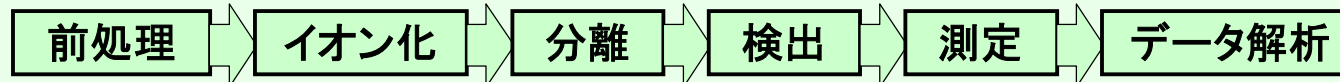
— 血液一滴から 様々な病気の診断と
創薬・治療の手がかりを得るために —

「次世代質量分析 システム開発と創薬・診断への 貢献」体制

開発すべき次世代MS(質量分析)システムとは....

12ページから

島津グループ: 次世代質量分析システムの開発



α企業

....

δ企業

田中最先端研究所

A大学

C大学

....

連携

~40億円の資金を国民から預かって

京大グループ: 創薬・診断への貢献

京大がん研究G

B大学

β企業

京大アルツハイマー研究G

D大学

....

JST (独法)

科学技術振興機構

(研究支援・政府
への報告等)

開発すべき創薬・診断への貢献とは...

23ページから



Mass Spectrom. for Drug Discov. & Diagnos.

医療・創薬の進展に役立つ**MS**システムを
産学官連携で開発

本MSプロの波及効果・
「隠れた」目的とは...

28ページから

最先端プロでの研究開発内容概略をお話しする前に ライフサイエンス・質量分析MSを取り巻く現状は？

創薬・診断へ結びつける基礎固め アプローチ方法に関して

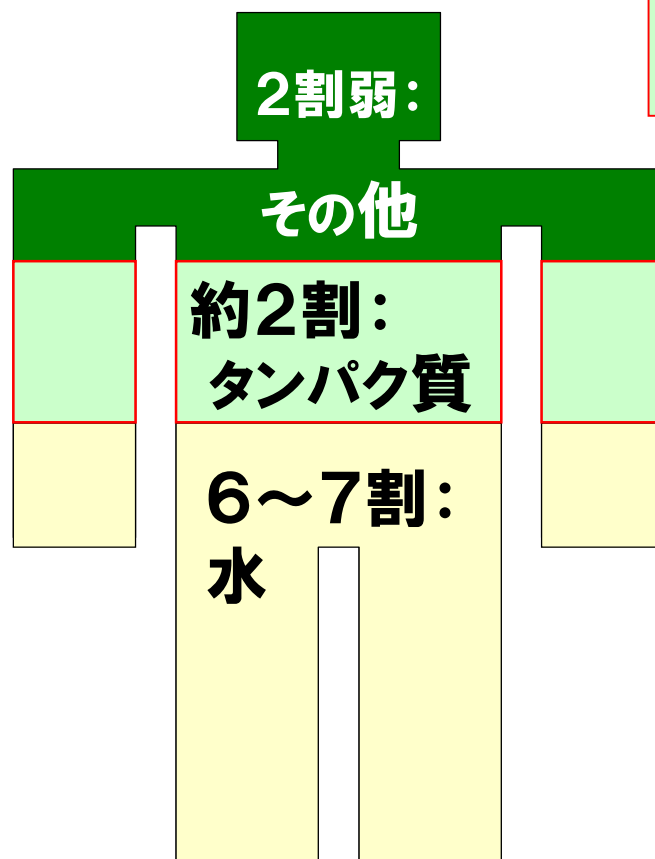
これまでの**Proteomics**は？ 解釈を単純化して言えば...

- (翻訳後修飾まで含めると) Min.何10万種類もあるタンパク質を、**量の多い**方から**順々**に調べていった
- 世界中の研究者・技術者によって、ある程度**十分**な**知見**が得られた
- それらを基に、**的**を**絞**ったり **適切**な**仮説**が構築できるようになってきた

これら**現状解釈**をもとに、私たちは **最先端**
“MSプロ” **研究・開発**を開始することにした

ライフサイエンス・質量分析MSを取り巻く現状は？

ヒトの体に占める**タンパク質**の割合は？



タンパク質は 極めて重要

Q. がん等の**病気**になると？

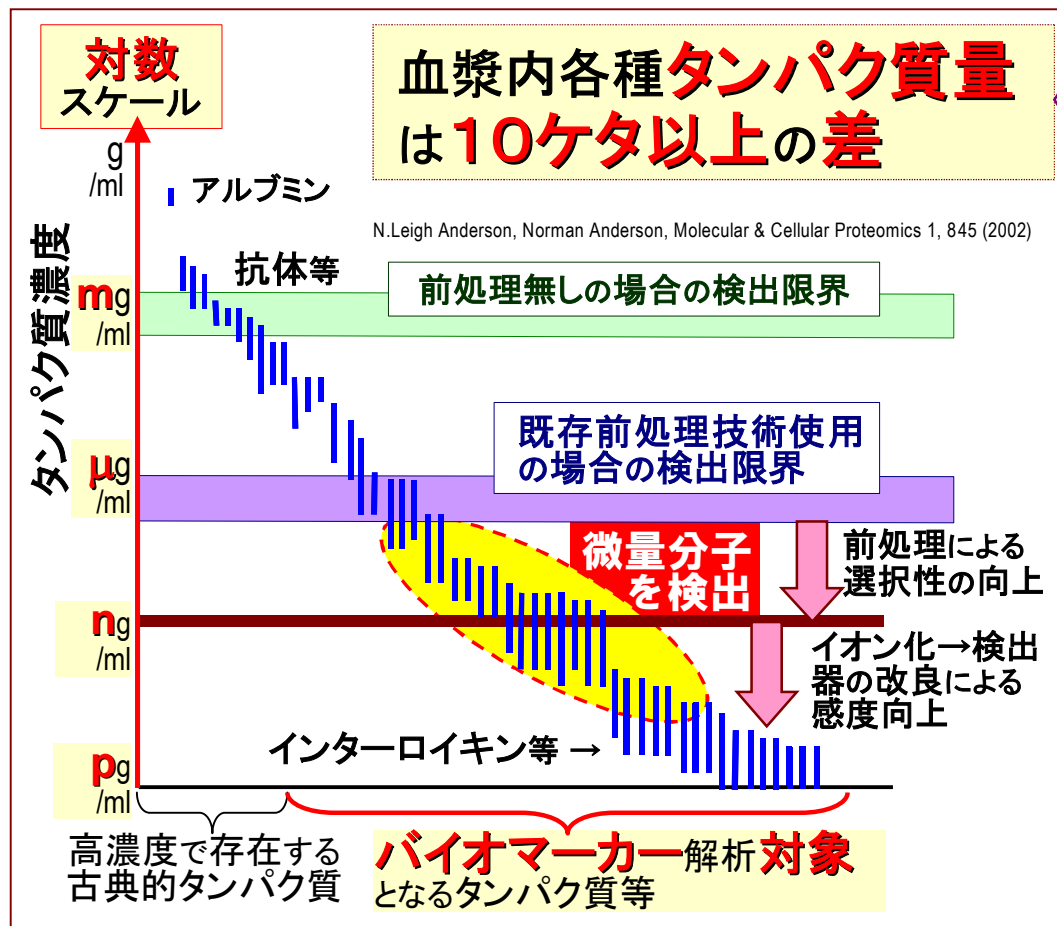
A. 例えば、今までに無かった
タンパク質が作られたり、
量が**増えたり減**ったりする

それを(質量分析で)
量ることにより

病気早期診断・新薬の開発
等が行える(可能性高い)

註) 上記は、専門化向けの厳密な説明ではありません。国民へ分かり易く説明する(説明責任・アウトリーチの)ために 良く用いている説明です

ライフサイエンス・質量分析MSを取り巻く現状は？



質量分析のダイナミックレンジは**3～4ケタ**

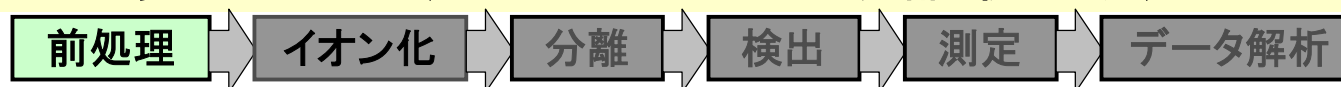
タンパク質は **病気**に関連しているが **微量**しか存在しない **未知**の**現象**を**観測**しなければならない

<問題点を解決するための必要条件>

多量にある**既知化合物**を「**無視**」できる**方法**を**発明・採用**し、**極々微量**の「**候補**」を高**感度**で**検出**する方法の開発が不可欠

これら問題点を具体的に解決するため、「私達」は.....

質量分析MSとは、**見たい**化合物を**選**び**出**して**イオン化**し、**分離・検出・測定・データ解析**する

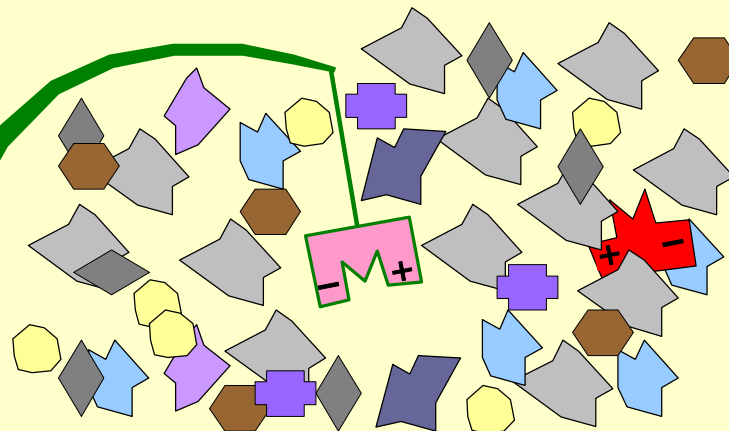


前処理

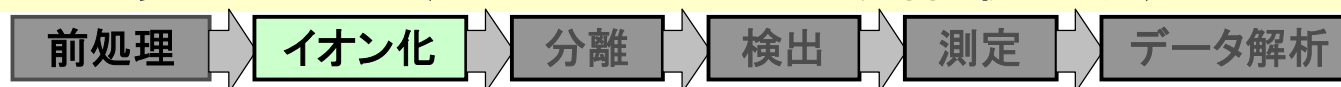
人間の体の中には タンパク質だけでも **>10万種類**
存在量も **千差万別**

特に **病気関連**化合物は **微量** 「世界人口
数十億から1人を見つけ出す」ような状況

多種多量から効率的に 例: **Fishing**



質量分析MSとは、**見たい**化合物を**選**び**出**して**イオン化**し、**分離・検出・測定・データ解析**する



イオン化 (折角Fishingした)微量タンパク質を感度高く検出するためには、
高効率イオン化が
不可欠

まだ**一部**の**化合物**
だが、**>100倍感度**

向上を達成**済み**

それを出来る限り**幅広**
く展開する

定量性・再現性も
向上させる

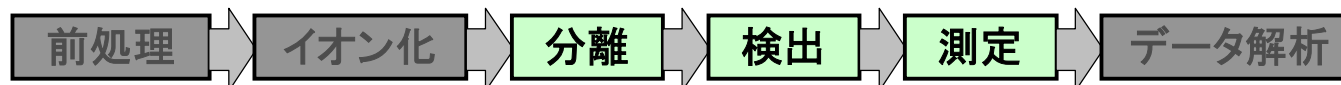
新規開発法
での**検出**:
50 atto mol

従来法で
の**検出**:
1 femto mol

20倍感度向上

前処理 × **イオン化** 両方で **従来よりも** 選択性 × 感度を **10,000倍高める**

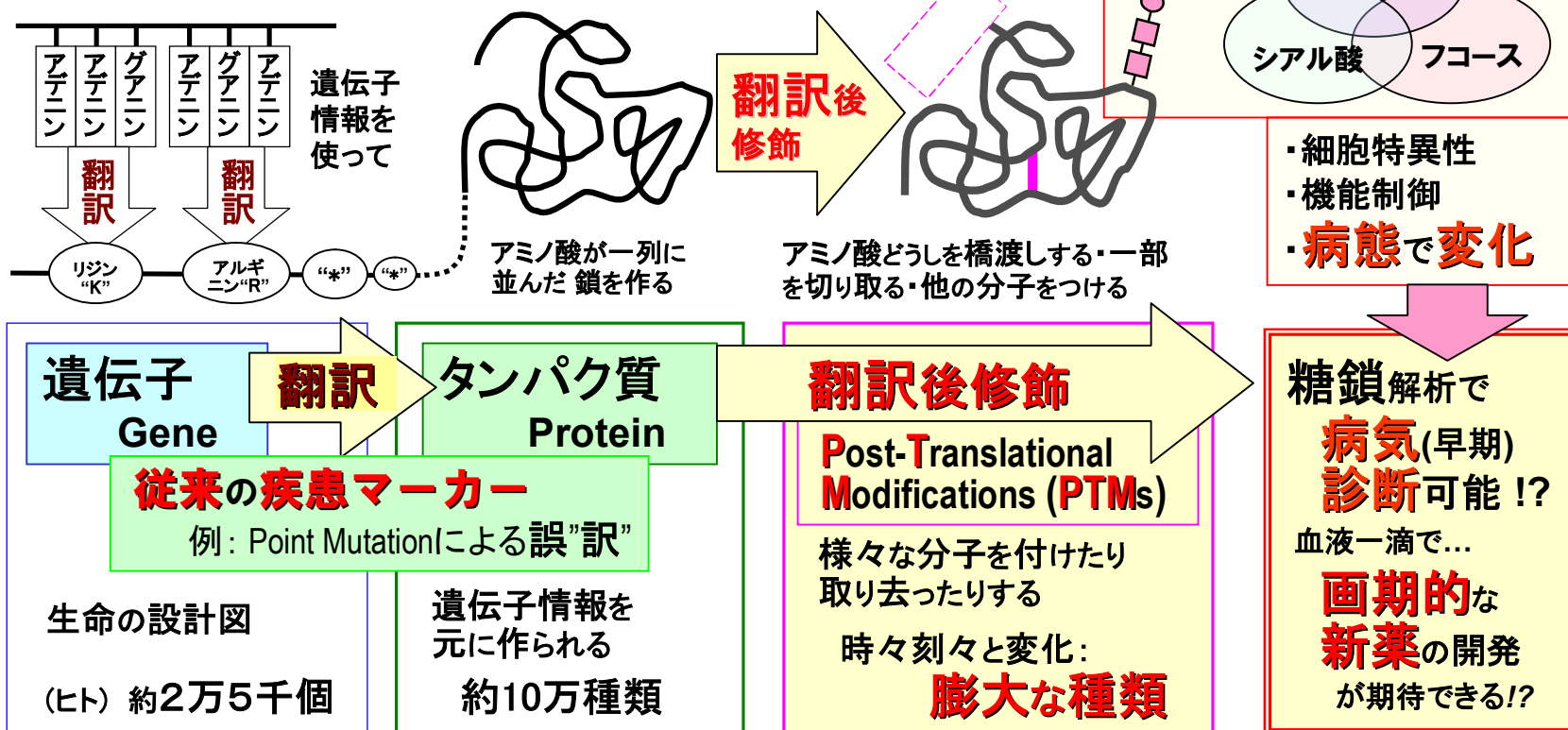
折角できたイオンを、大きさごとに分けなければ...



Q.タンパク質は(20種類以上ある)アミノ酸の鎖 その**重さだけを調べれば良いのか?**

A. 化合物を丸のままイオン化するだけでは**見分けが着き難い** 壊して中身を知るべき

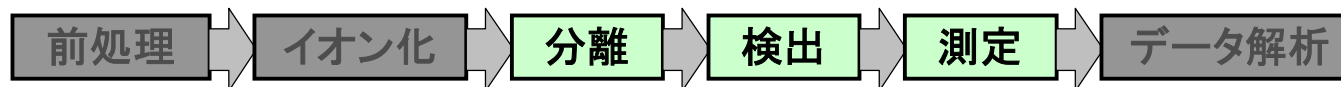
遺伝子 → タンパク質 → **翻訳後修飾**



複雑な中身のデータを得る方法は?

分離 → 測定 / 次世代MSシステム開発

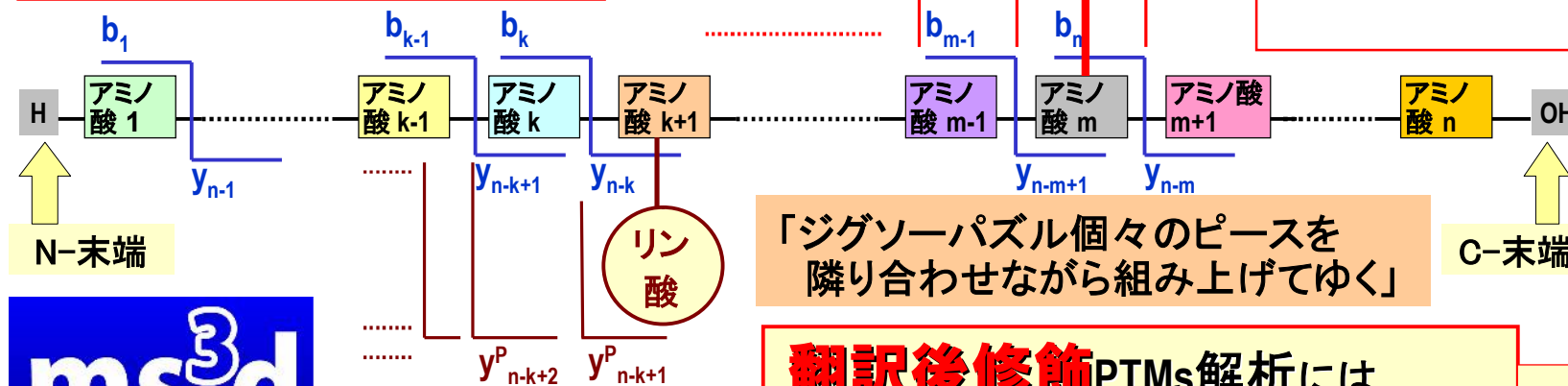
<島津担当>



MS (Mass Spectrometry):
化合物全体の重さを測定

MS/MS:
壊して中身を調べる

MS/MS/MS... (MS^n):
更に壊して中身を調べる

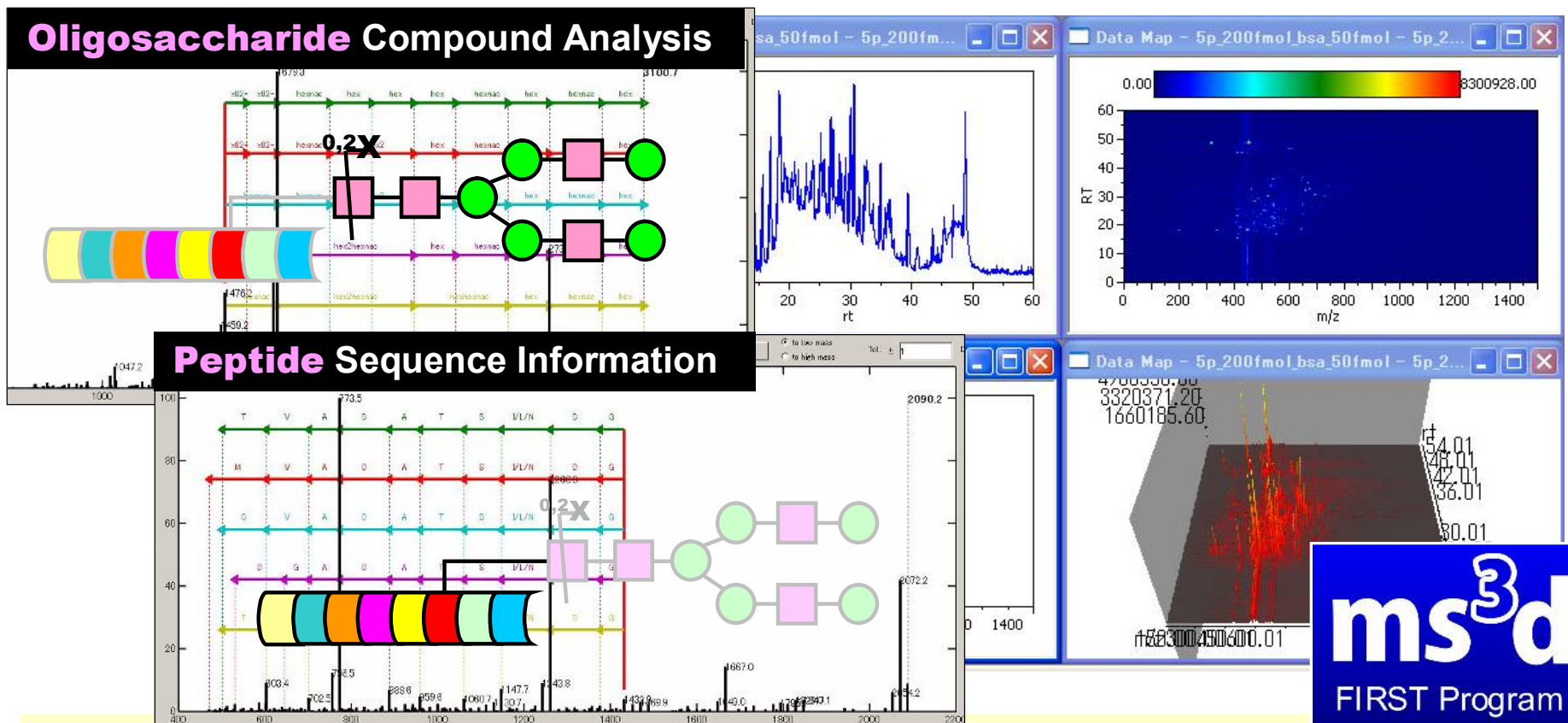
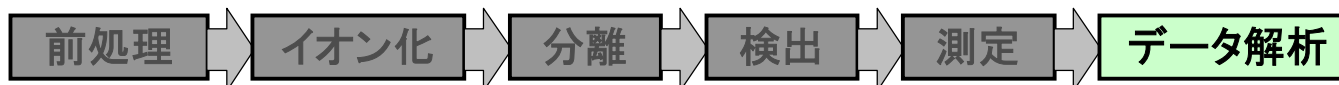


「ジグソーパズル個々のピースを隣り合わせながら組み上げてゆく」

**翻訳後修飾PTMs解析には
MS/MS/MS... (MS^n) が不可欠**



ハードウェア 分離 → 検出 → 測定 で得られるのは、データの羅列
では、そのデータから複雑な中身を知るための情報を どうやって得るのか？

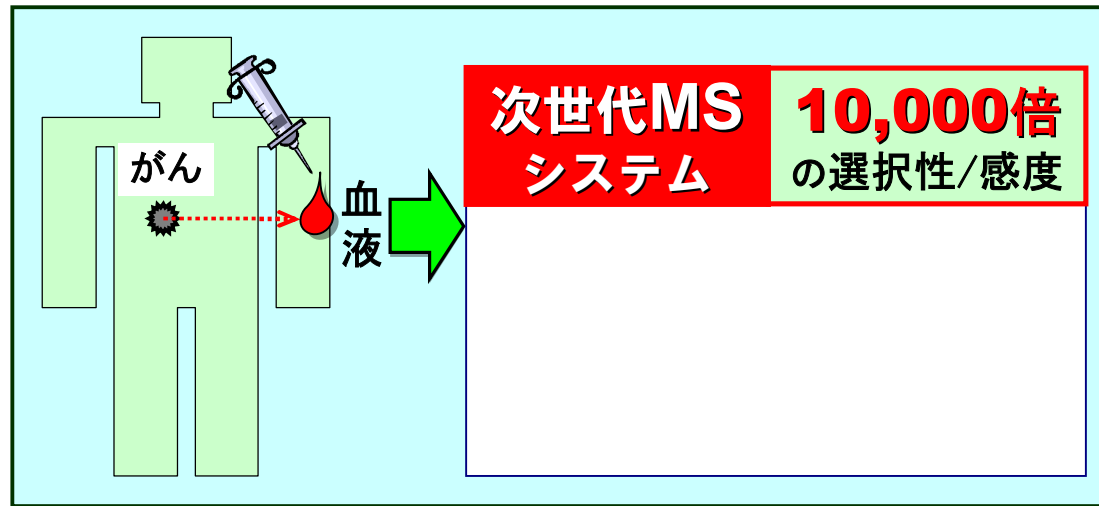


中身を知るためには、(既知化合物を元に構築される) **データベース**や**解析ソフト**の手助けが重要
複雑な構造解析にコツコツ取り組む日本の特徴を活かしながら、**フリーソフト**を構築
世界標準を目指す

これら次世代MSシステムを主に前半で開発 創薬・医療に貢献

次ページから

がんの個別化医療に向けて



バイオマーカーの発見

がん早期発見
マーカーの同定
予後・転移・治
療反応性予測

分子プループの開発 →
分子Imagingによる早期診断

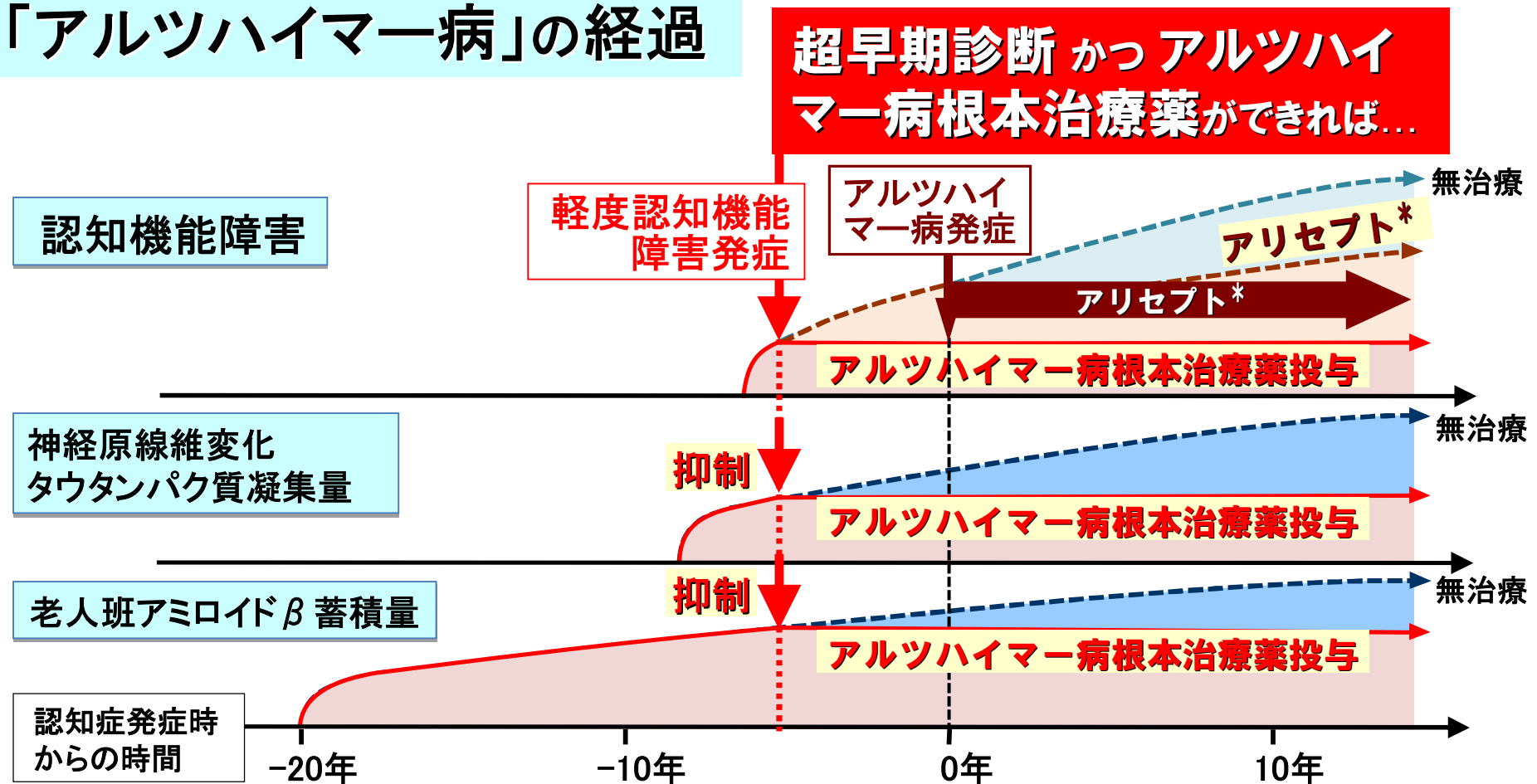
創薬標的分子の開発

がん細胞を狙い撃ち
抗体・核酸医薬

副作用の少ない
分子標的医薬

等への幅広い**貢献**を目指す

「アルツハイマー病」の経過



メカニズム解明のために、(次世代)質量分析システムを活用

最先端MSプロの成果詳細は...

第59回**質量分析総合討論会**

<<http://www.mssj.jp/index-jp.html>>

2011年9月13日(火)～9月15日(木)

ホテル阪急エキスポパークにて

第36回日本**医用**マススペクトル学会
年会との共同プログラム

Int. MS
Conf.
2012
京都
でも



最先端MSプロ成功時の直接・(長期の)波及効果

国プロ: 国民からの貴重な資金を預かって研究

* **アルツハイマー根本治療薬**が完成できれば → **1兆円**

* 健康保険料・医療費を低減させることにつながる

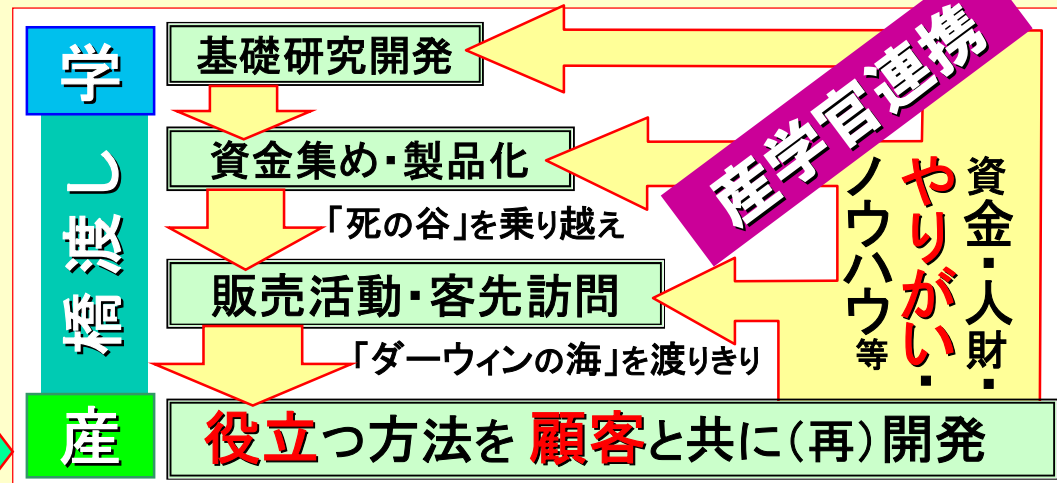
当然のことだが、

* **健康**で**長生き**

* **生き甲斐**のある生涯を

それだけでなく、

* **日本**の中で **良い循環**を →



・ MS要素技術の 波及効果

MSは **先端的基礎研究・産業の進展**に幅広く貢献している

MSで扱う分析対象物・カテゴリーは、タンパク質・糖質・脂質・核酸・ビタミン・代謝物等の生体関連化合物・疾患診断・天然物や合成薬品の薬効/不純物確認(**ライフサイエンス**)、検死・薬物乱用/ドーピング確認・テロ防止(**国民の安全**)、バイオ燃料解析(**エネルギー**)、金属・セラミック・無機化合物・プラスチック・半導体・**ナノテクノロジー**を含めた新素材等の化成品検査(**もの作り**)、隕石(**フロンティア**)・化石・文化財等の年代・由来・真贋測定、土壌・上下水道・大気の汚染度合い診断(**環境診断**)、等々、極めて広範囲に渡っている。

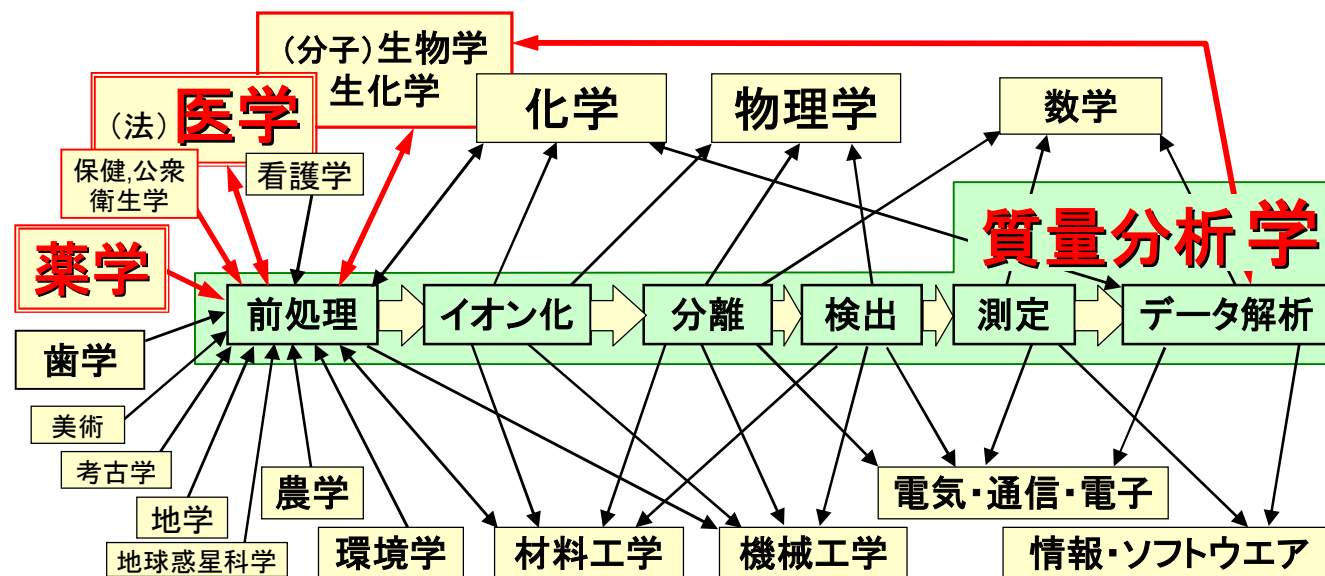
最先端MSプロの波及効果 MS研究・開発の「場」

- ・ **異分野融合・学術創生への貢献**

MSの現「場」は、異分野融合が必須 独創的な発見から新たな学術も創生

- ・ **日本で最先端分析機器を開発することによる貢献**

世界で初めて見ることによって**画期的な発見・発明**が行える可能性大



**研究・開発
の現「場」**

- ・ **日本の製造業・チームワークを活かした
独創性を育て 国際競争力強化**

チームワークの現場を 独創を生み出す**場**であると**再評価**する**キッカケ**になれば

もの作りの現「場」は、**独創性**
を發揮できる**「場」**でもある

本プロジェクトの隠れた目的

20**09**/9/28 読売新聞

質量分析**MS**は「**伸び盛りの若い**」科学・技術

- ・ 理論の未確立部分が多い
- ・ 従来の理論・常識がひるがえされることが 頻繁に起きる
- ・ **若手活躍**による**進展**が 大いに期待できる

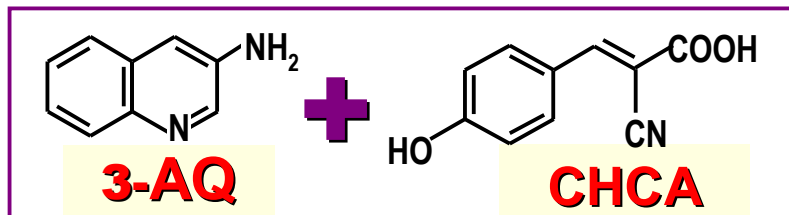
**若手の成果が
既に幾つも**

20**10**/6/14 日経新聞

の研究集団を作る。そこに自分で考えて、動ける人に集まっていきたい。このプログラムでは自由な発想を妨げない**場**を作って、若手研究者に、とんでもない発見をしてもらいたい。

本プロジェクトの隠れた目的 若手の可能性を引き出す

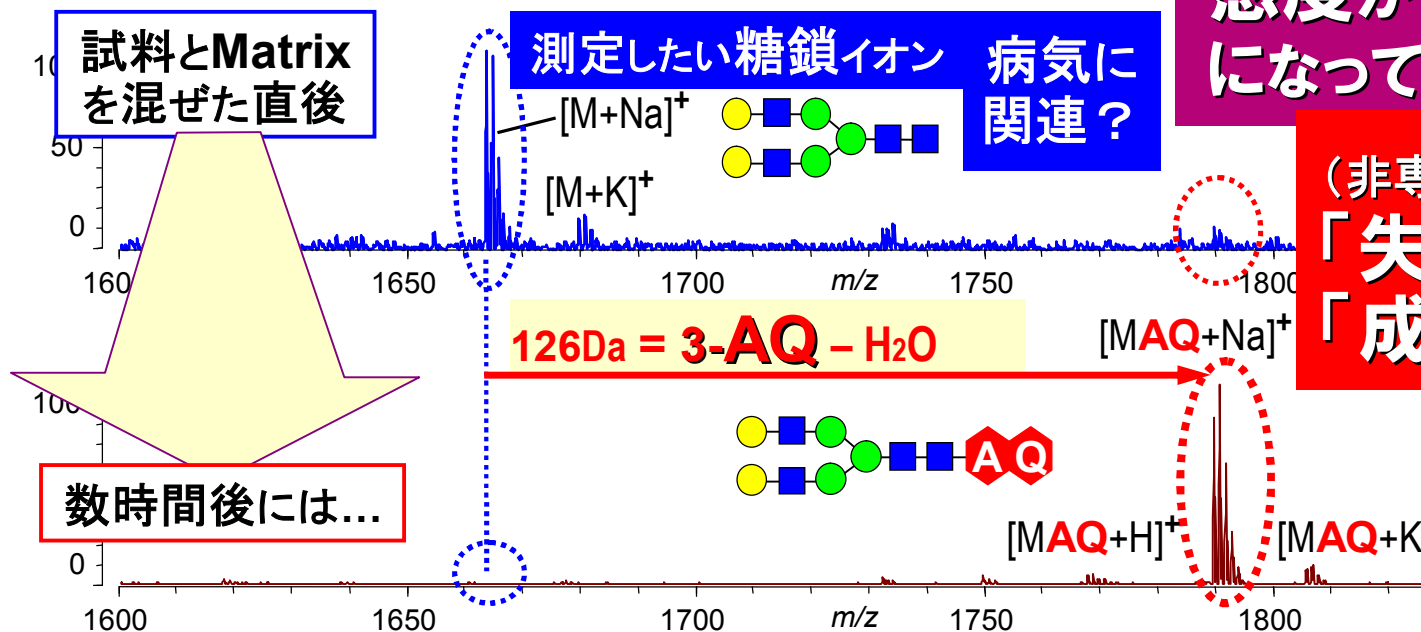
<http://www.first-ms3d.jp/topics/researches>



液状になる

イオン化支援Matrix: **3-AQ/CHCA** (イオン液体)

化学反応の場合: 失敗を作ってしまった! が感度が 500~1万倍になってしまった!



(非専門家の) 若手は、「失敗・欠点」を「成功・利点」に!

素人だからこそできる
発見・発想

電子情報通信学会 2007年9月号「対談—アンテナを張る—」<http://www.ieice.org/jpn/books/kaishikiji/index.html>

25年前の田中の発明も、失敗を新発見に... 若手の田中は「先人に育てて頂いた」
(これからの)先人の役割: 若手が挑戦し 失敗を乗り越え 伸びられる「場」を作ること

最先端研究開発支援プログラム

<研究課題名> 次世代**質量分析**システム開発と**創薬・診断**への**貢献** <<http://www.first-ms3d.jp/>>

mass **S**pectrometer for **d**rug **d**iscovery and **d**iagnos**t**ics

— 血液一滴から 様々な病気の診断と 創薬・治療の手がかりを得るために —

「国民との科学・技術対話」推進のために

次世代の若手と共に 日本で
富(かさ)と知恵と遣り甲斐を増進するために
物質的・精神的