

「先端的異分野融合を核とした構造生命科学の飛躍に向けて」

# 質量分析システム開発を通して 異分野融合に貢献する



(株)島津製作所 田中最先端研究所 田中耕一

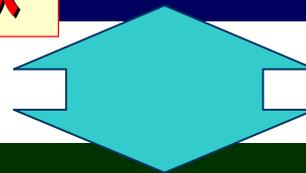
# 「最先端 研究開発支援FIRSTプログラム」とは？

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。

**若手・女性研究者育成にも貢献**

<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？

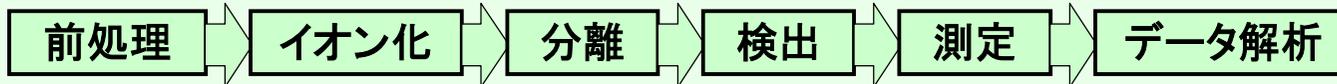
**若手・女性研究者等を対象とした支援策**

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



# 「次世代質量分析 システム開発と創薬・診断への貢献」体制

## 島津グループ: 次世代質量分析システムの開発



田中**最先端**研究所

A大学

C大学

....

○企業

α企業

....

**連携**

Mass Spectrom. for Drug  
Discov. & Diagnos.

**ms<sup>3</sup>d**  
FIRST Program

## 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**

科学技術振興機構  
(研究支援・政府  
への報告等)

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

**4年後: 1万倍**の高性能  
を目指す

**初年度**成果:  
(一部で)**1千倍**高感度!

# 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

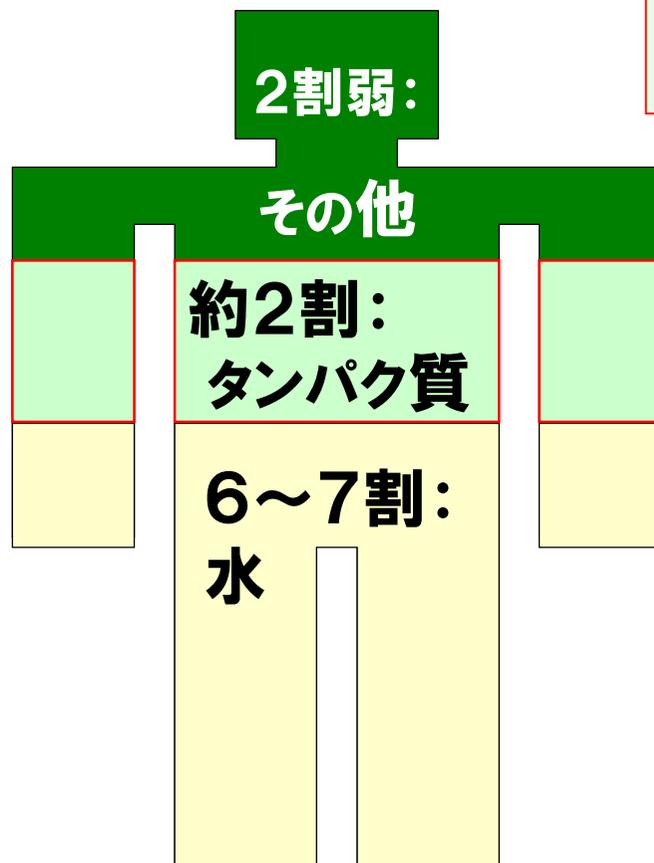
これまでの**Proteomics**は？ 解釈を単純化して言えば...

- (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 構造生命科学からも多くの貴重な知見が
- 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



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**

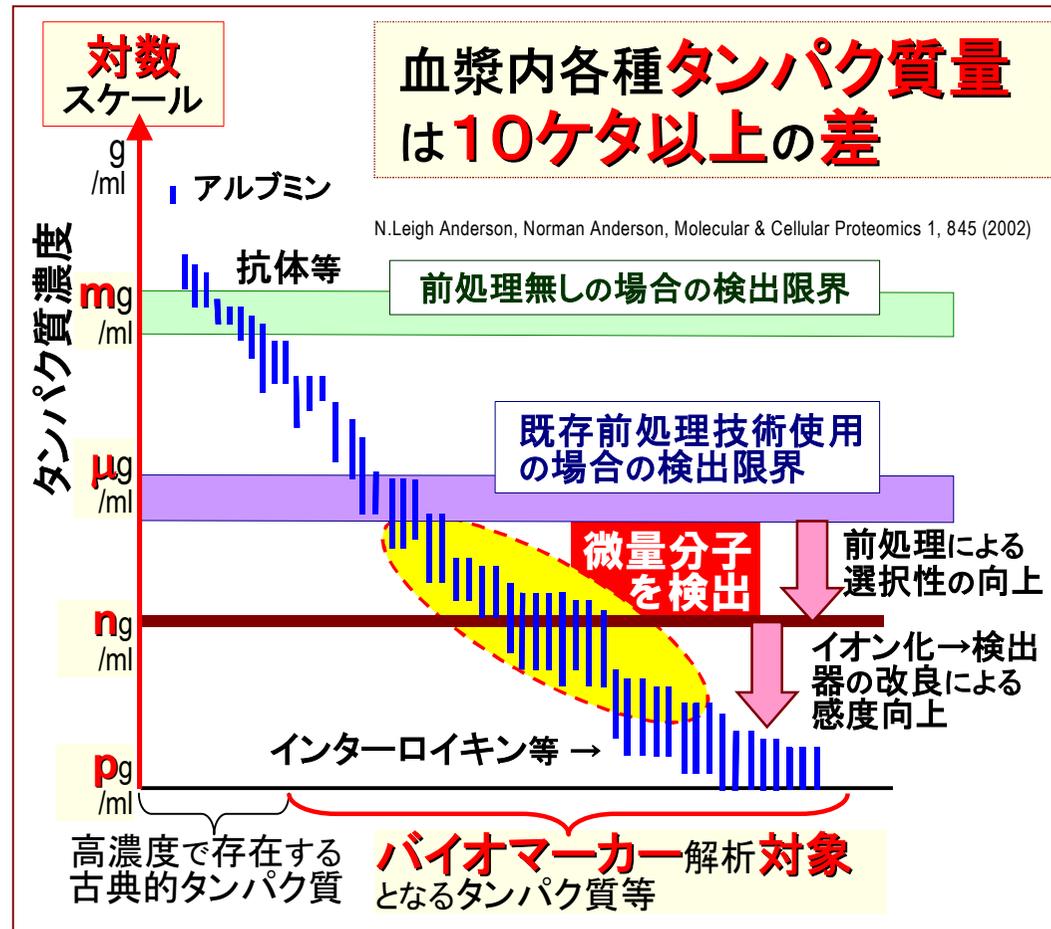
Q. がん等の**病気**になると？

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)

# ライフサイエンス・質量分析MSを取り巻く現状は？



血漿内各種タンパク質量は**10ケタ以上の差**

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.....

# 前処理：抗体で釣り上げる場合

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

イオン化

分離

検出

測定

データ解析

## 前処理

人間の体の中にはタンパク質だけでも

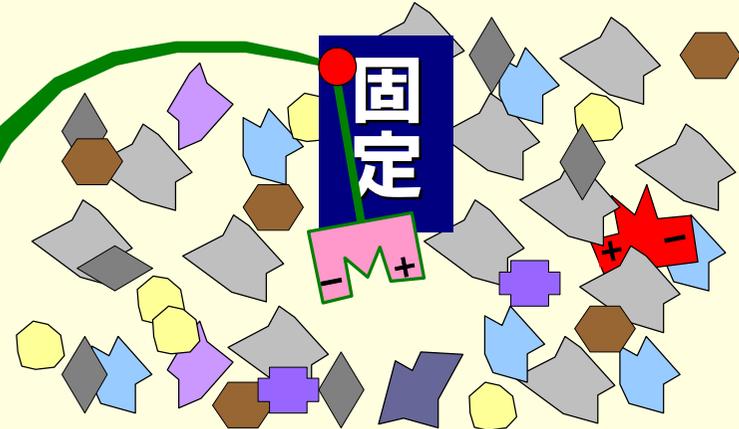
(従来の抗体によるFishingは、...)

**10万種類以上 存在量も千差万別**

特に**病気関連**化合物は**微量**

例えば「大海の数十億匹の中から未知の1匹を釣り上げる」ため

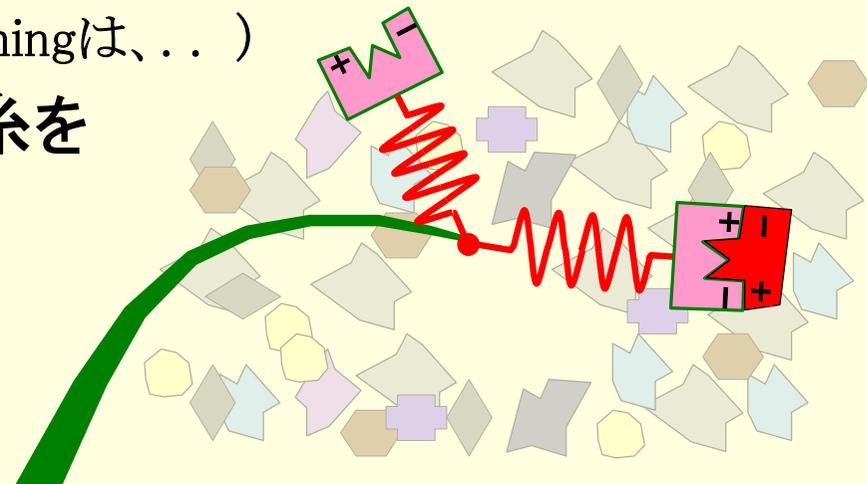
最適な針と餌を選んで **Fishing**



(「可変抗体」によるFishingは、...)

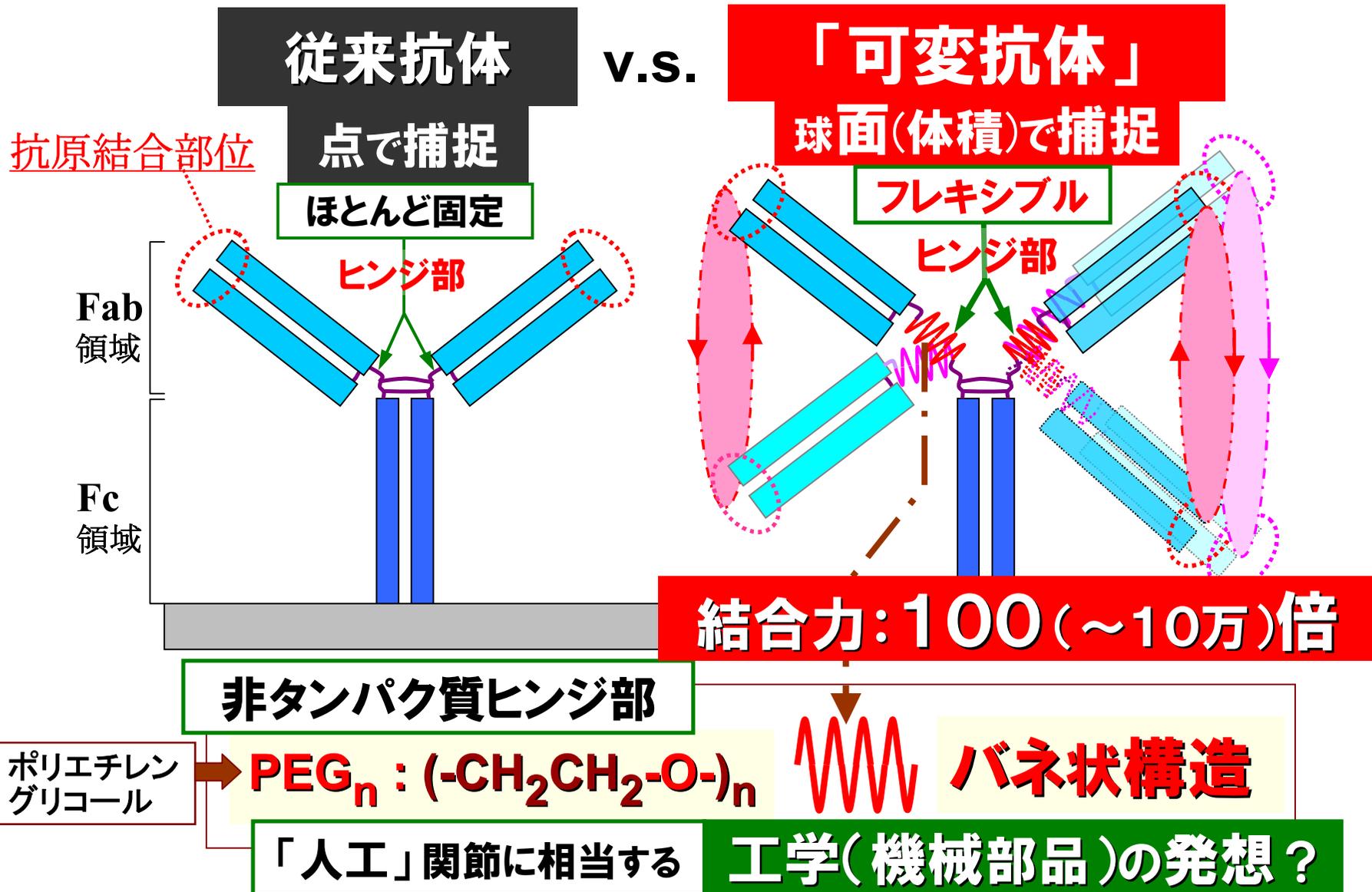
静かな流れのない大海に釣り糸を垂らしジッと待つ**だけ**よりも

**回転**させたり **伸び縮み**させた方が、**魚を捕まえ**易い

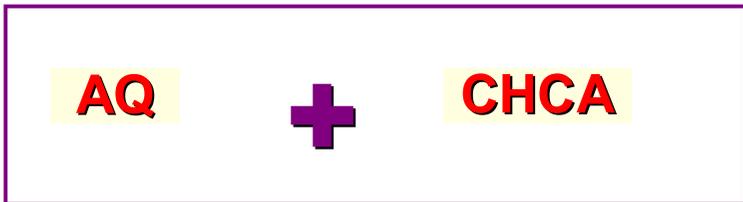
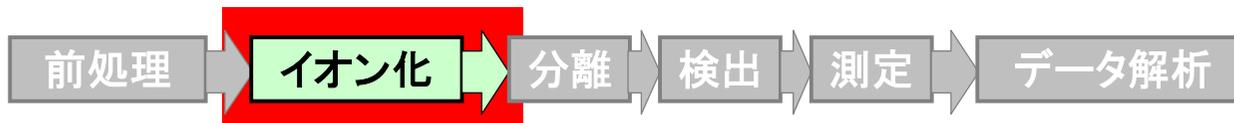


# 前処理：従来抗体 v.s. 「可変抗体」

Proc. Jpn Acad. Ser.B Vol.87 p603 (2011)



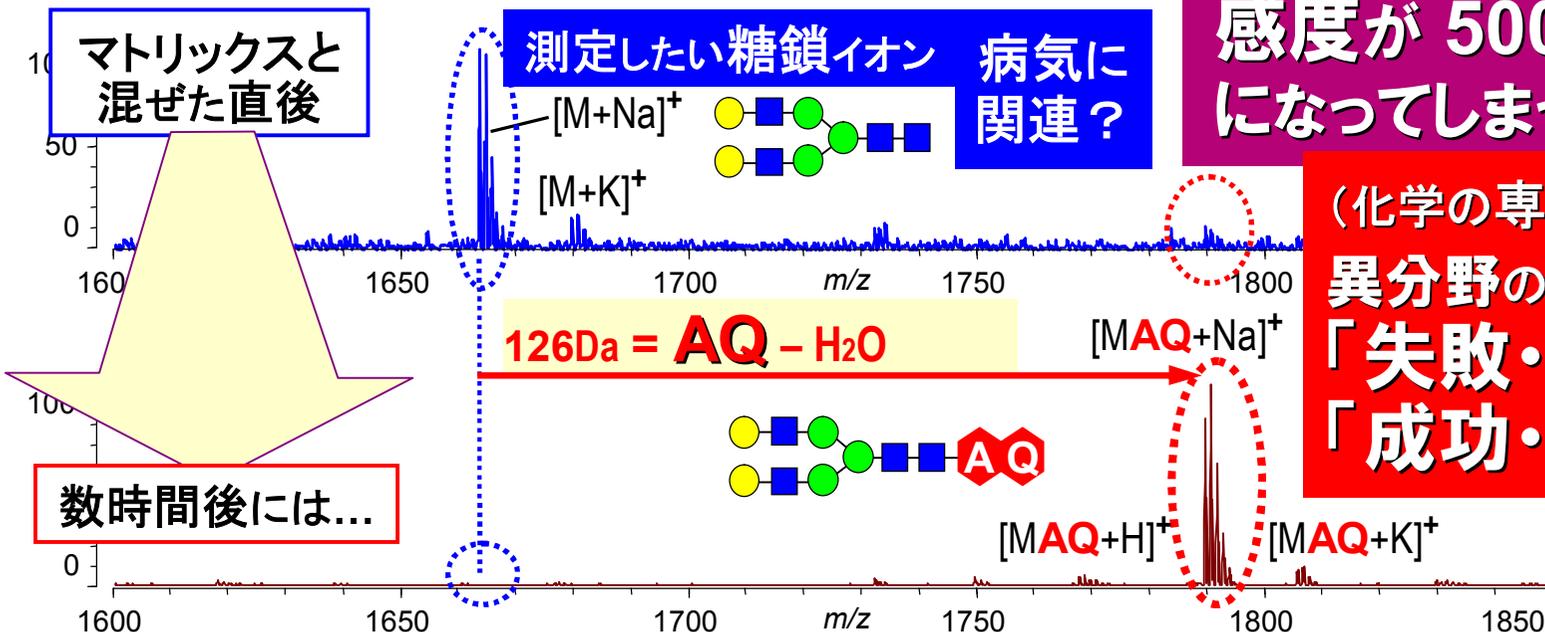
# イオン化: 若手・女性 研究者の可能性を引き出す



液体になる

イオン化支援マトリックス: AQ/CHCA (イオン液体)

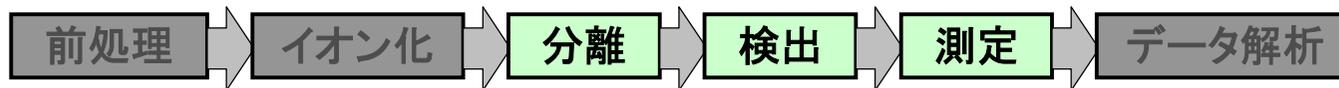
化学反応の場合: 失敗を作ってしまった! が感度が 500~1万倍になってしまった!



(化学の専門家ではない異分野の) 若手は、「失敗・欠点」を「成功・利点」に!

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

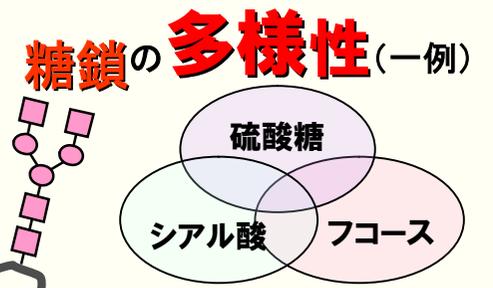
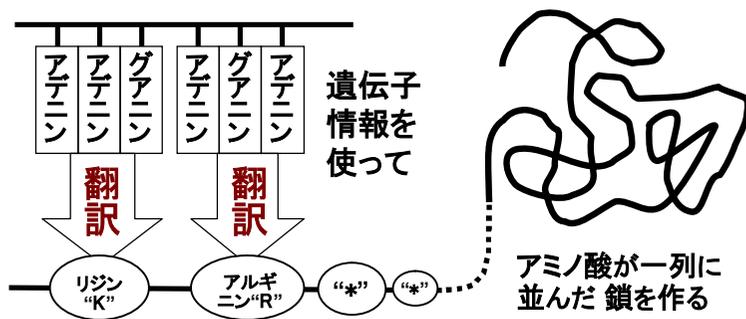
# 分離 → 測定



**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



- ・細胞特異性
- ・機能制御
- ・病態で**変化**

**遺伝子 Gene** → **翻訳** → **タンパク質 Protein**

**従来の疾患マーカー**  
例: Point Mutationによる誤"訳"

生命の設計図  
(ヒト) 約2万5千個

遺伝子情報を元に作られる  
約10万種類

**翻訳後修飾**  
**Post-Translational Modifications (PTMs)**

様々な分子を付けたり取り去ったりする

時々刻々と変化:  
**膨大な種類**

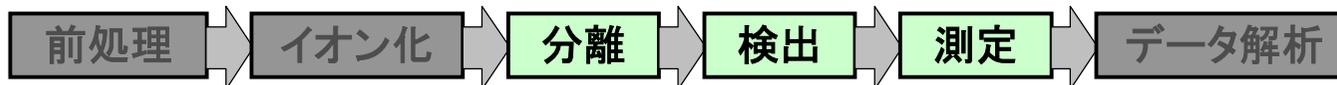
糖鎖解析で  
**病気(早期)診断可能!?**  
血液一滴で...

**画期的な新薬**の開発が期待できる!?

X線回折解析やNMRでは、これらの違いを見ることが困難?

## X線回折・NMR等が活躍

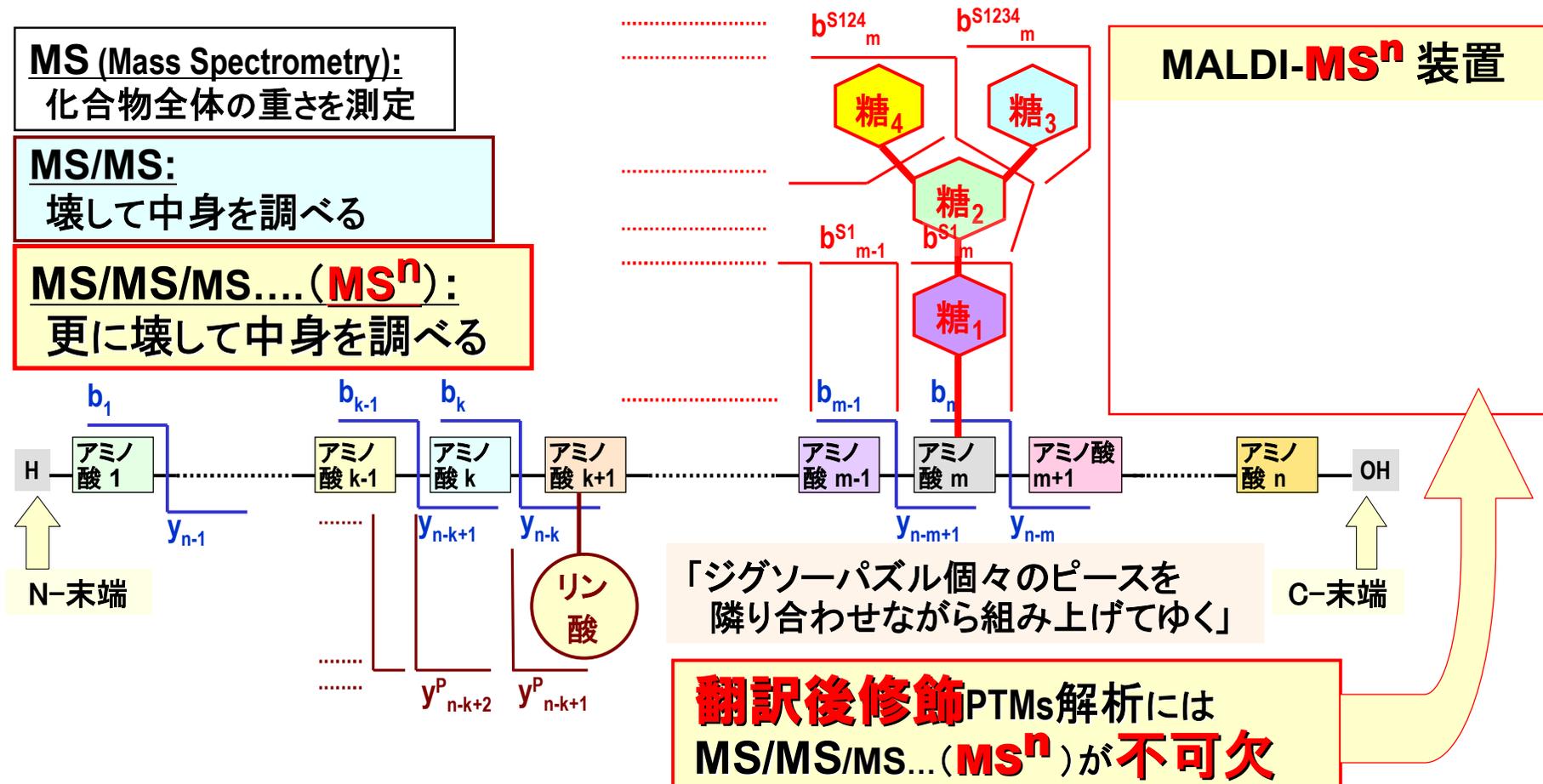
# 分離 → 測定



**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

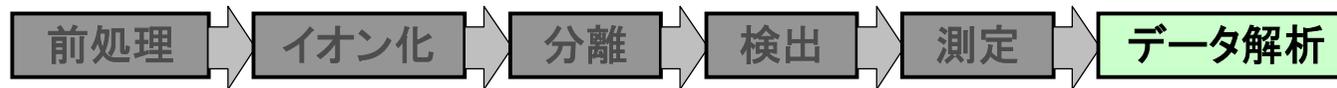
**MS/MS/MS... (MS<sup>n</sup>):**  
更に壊して中身を調べる



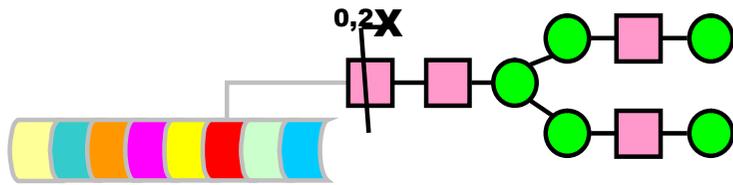
複雑な構造解析と日本の研究開発の将来性に関しては最後に...

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？

# データ解析



## Oligosaccharide Compound Analysis



## Peptide Sequence Information

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、**世界標準**を目指す

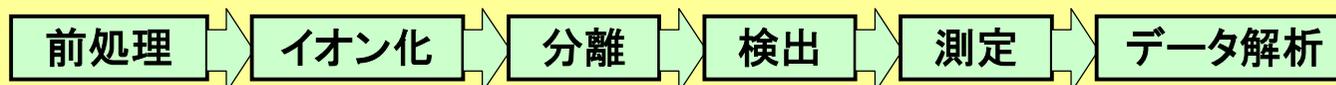
これら次世代MSシステムを開発 創薬・医療に貢献

**フリーソフト公開済み**

# ライフサイエンス(タンパク質測定)に役立つ 代表大型装置

日本における装置研究開発メーカー・大学は？

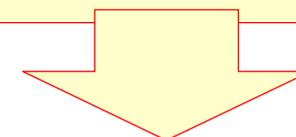
## 質量分析MS



## X線解析

## NMR

**MS**研究開発が**日本**で**盛**んなのは... その解釈も含めて



## ・ 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・大気汚染度合い診断(**環境診断**)、等々。

## ・ 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り**画期的**な発見・**発明**が行える可能性大

→ JST「先端計測**分析**技術・機器開発プログラム」参照

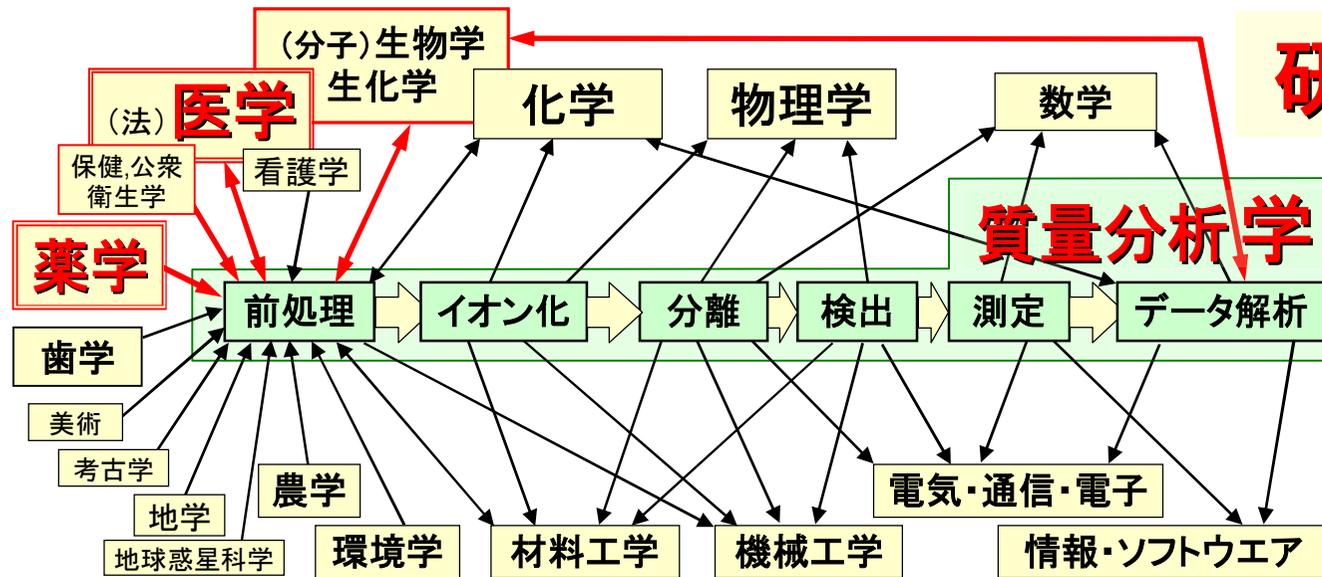
## ・ 異分野融合・学術創生への 貢献

**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

次ページ  
参照



研究開発の「場」

X線回折・NMR  
は、これほど**複雑**  
・**異分野融合**  
ではない？

**異分野**の人々が集まり、**異**なる意見をお互い尊重しあう **チーム**

日本が得意な**ものづくり**：自動車・ロボット・家電・デジタルカメラ・鉄道・  
(太陽)電池・航空機・水処理等は、**異分野融合**の成果が活かしている  
もっと**活かせる**のでは？！ 例：自動車は？ ガソリン・ピストン・電気回路・ソフト...