

医療イノベーションにマスマス 役立つMSとなるために



～次世代質量分析で創薬・診断に貢献する～

医療イノベーション推進室 特別顧問・島津製作所フェロー 田中耕一

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. 質量分析**MS**の「**場**」とは？

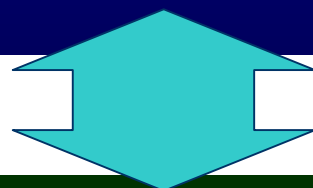
いずれも医療イノベーション関連を中心にして

「**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** 選定

分析・計測が活きる！

[illegible]

医療・創薬関連が多い

: その他分析・計測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

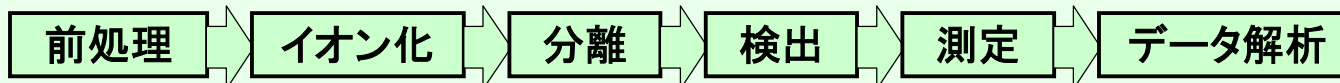
— 血液一滴から 様々な病気の診断と
創薬・治療の手がかりを得るために —

「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...

13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

2010年3月から 4年強のプロジェクト

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...

20ページから



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

Mass Spectrom. for Drug Discov. & Diagnos.

本MSプロの波及効果・
「隠れた」目的とは...

22ページから

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

医療イノベーション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を単純化して言えば...

(生体内)タンパク質を系統的・包括的に研究する学術

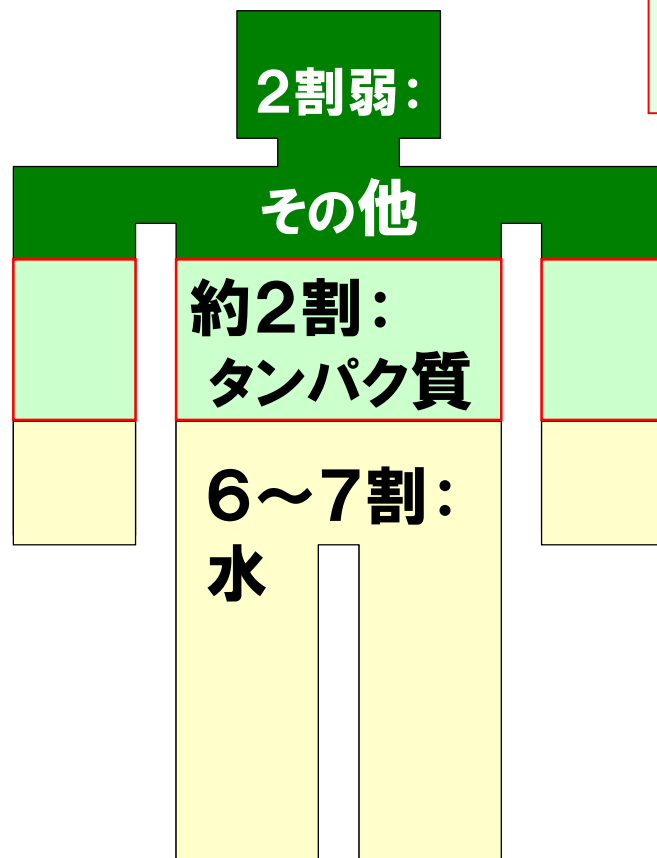
- ・ (翻訳後修飾まで含めると) 何10万種類以上もあるタンパク質を、**量の多い**方から**順々**に調べていった
- ・ 世界中の研究者・技術者により、ある程度**十分**な**知見**が得られた
- ・ それらを基に、**的**を**絞**ったり **適切**な**仮説**が構築できるようになってきた

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

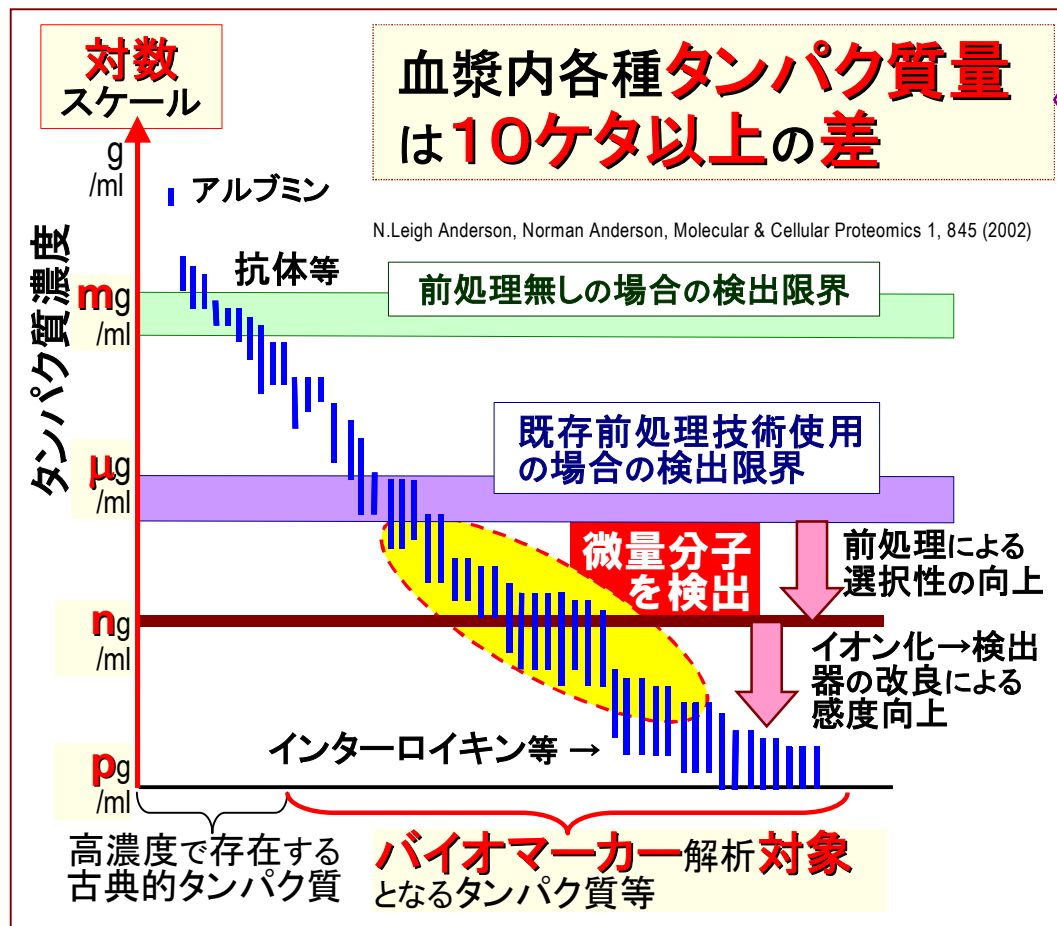
それを(質量分析で)
量ることにより

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なく、主に国民への**分かり易い説明**をする
(説明責任・アウトリーチの)ために 良く用いています

副産物・利点は後ほど

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**

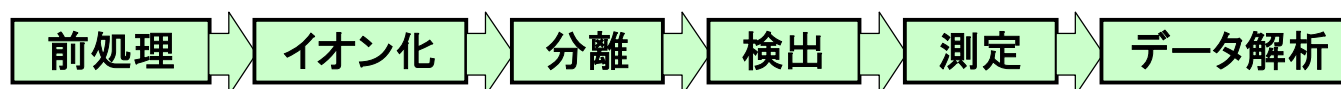
タンパク質は **病気**に関連しているが **微量**しか存在しない **未知の現象**を**観測**しなければならない

<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.....

開発すべき次世代MS(質量分析)システムとは.....



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

日経エレクトロニクス 2月6日号より

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

10万種類以上 存在量も千差万別

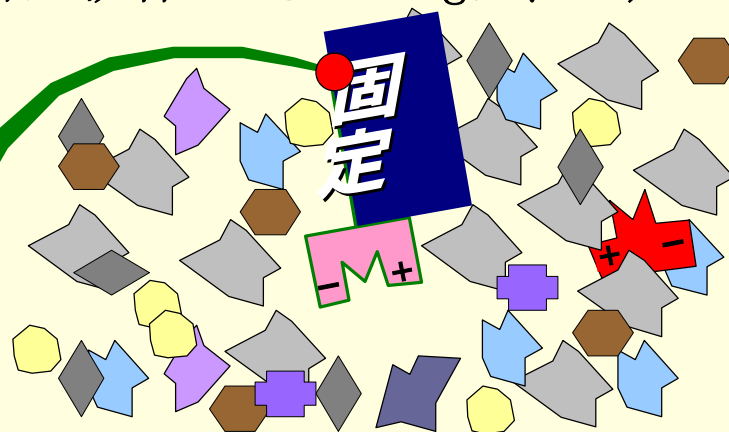
特に **病気関連**化合物は **微量**

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

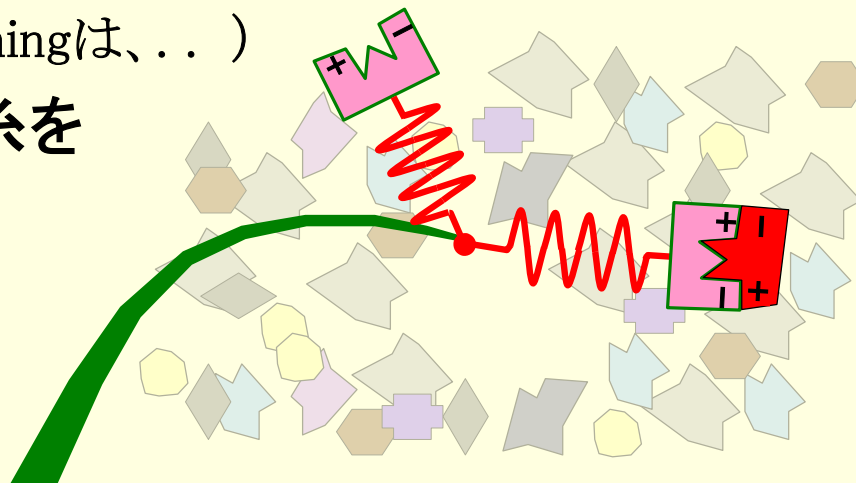
(従来の抗体によるFishingは、...)



(「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



従来抗体

v.s.

「可変抗体」

抗原結合
部位

点で捕捉

ほとんど固定

ヒンジ部

Fab
領域

Fc
領域

球面(体積)で捕捉

フレキシブル

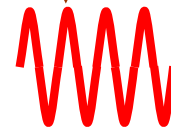
ヒンジ部

非タンパク質ヒンジ部

ポリエチレン
グリコール

PEG_n : $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_n$

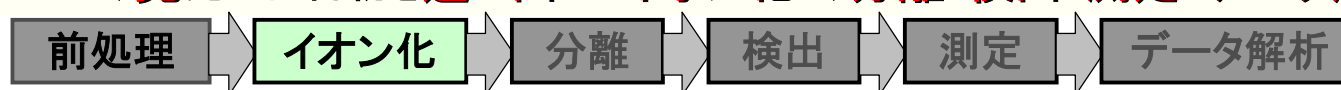
「人工」関節に相当する



バネ状構造

結合能力が2ケタ以上向上

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



例1: 様々な**ペプチド**を
高感度化

最大 **>1,000倍**

例2: **乳がん**関連タンパク質
HER2 糖鎖構成解析

世界初

細胞
株**A**

細胞
株**B**

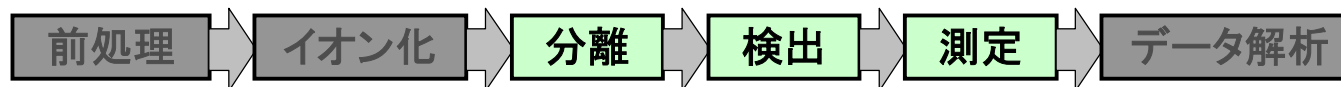
前処理

×

イオン化

両方で **従来よりも** 選択性 × 感度を **10,000倍高める**

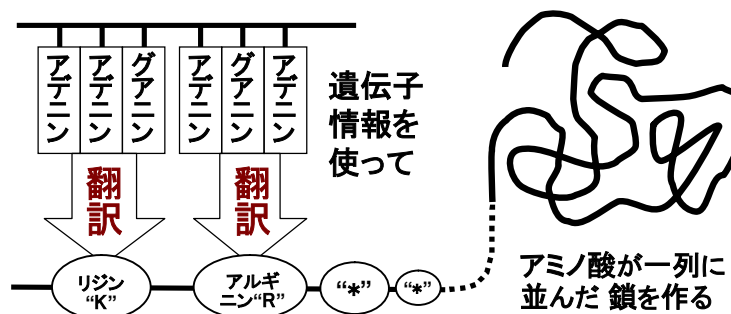
折角できたイオンを、大きさごとに分けなければ...



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

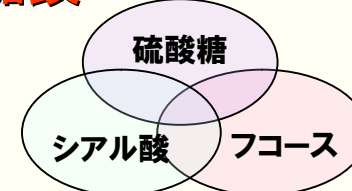
遺伝子 → タンパク質 → **翻訳後修飾**



翻訳後修飾

アミノ酸どうしを橋渡しする・一部を切り取る・他の分子をつける

糖鎖の多様性(一例)



- ・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!?**

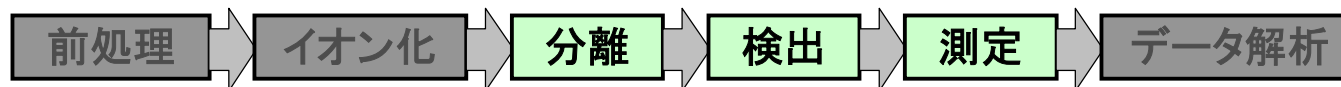
血液一滴で...

**画期的な
新薬**の開発
が期待できる!?

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

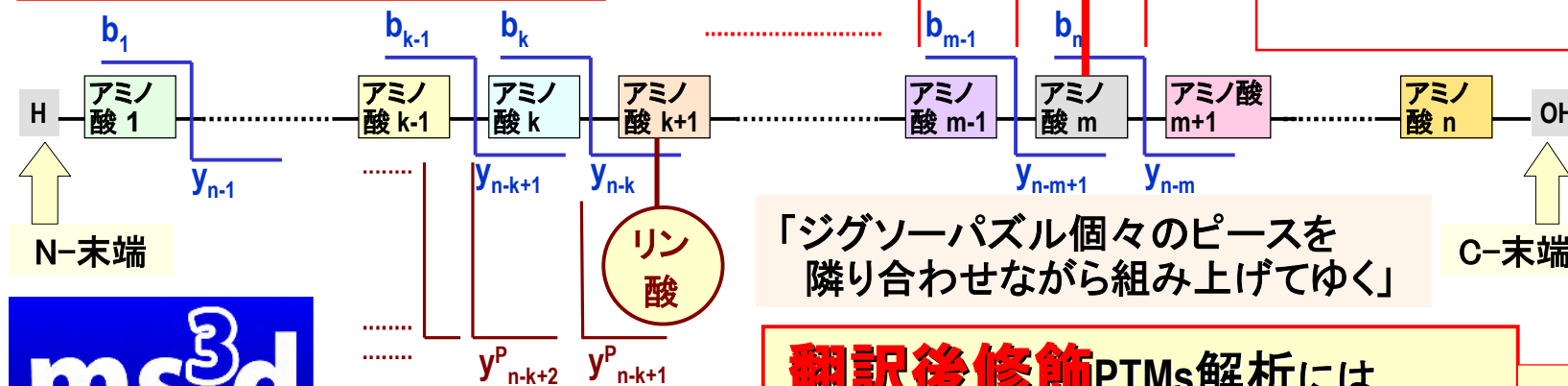
主な関連学術: 化学, 物理, 数学, 工学



MS (Mass Spectrometry):
化合物全体の重さを測定

MS/MS: マスマス役立つ
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



MALDI- MS^n 装置

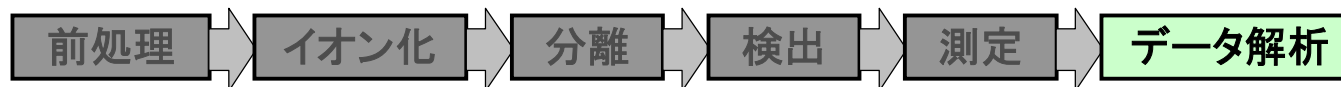
「ジグソーパズル個々のピースを
隣り合わせながら組み上げてゆく」

**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？

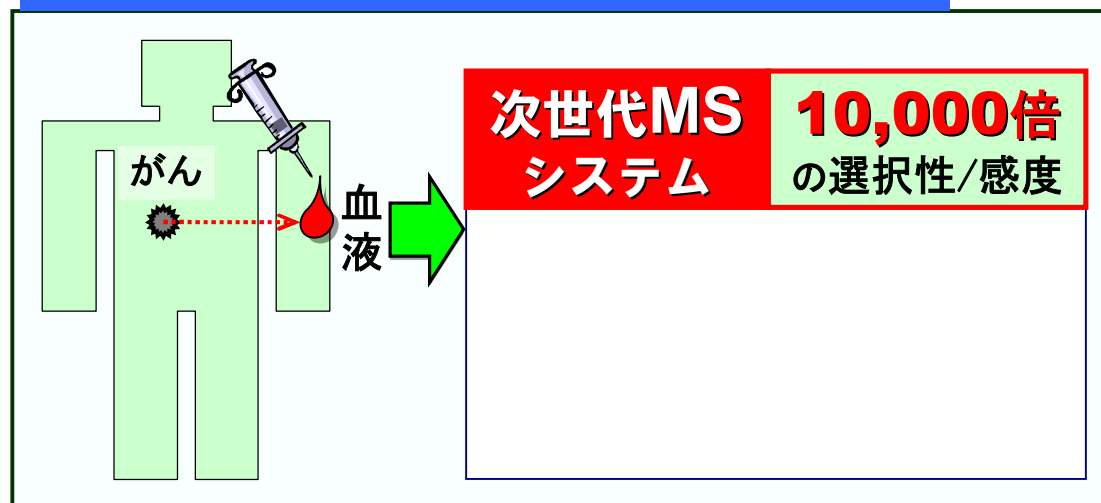


中身を知るためには、(既知化合物を元に構築される) **データベース**や**解析ソフト**の手助けが重要
複雑な構造解析にコツコツ取り組む日本の特徴を活かしながら、**フリーソフト**を構築
世界標準を目指す

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



**次世代MSシステム
等の活用によって**

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

分子プローブの開発 →
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

アルツハイマー病も

最先端MSプロ成功時の直接・(長期の)波及効果

* **アルツハイマー根本治療薬**が完成できれば

* 健康保険料・医療費を低減
させることにつながる

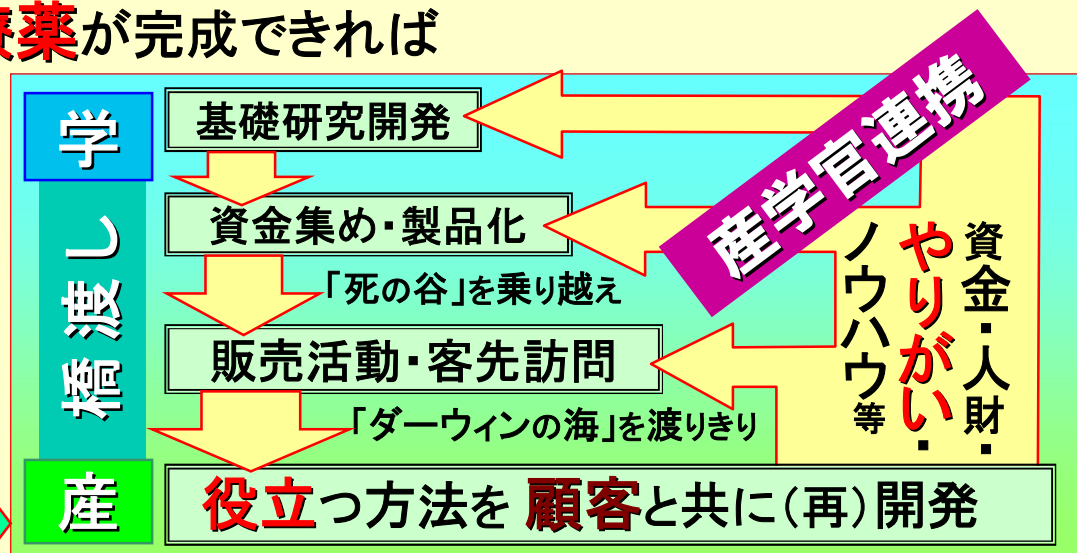
当然のことだが、

* **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

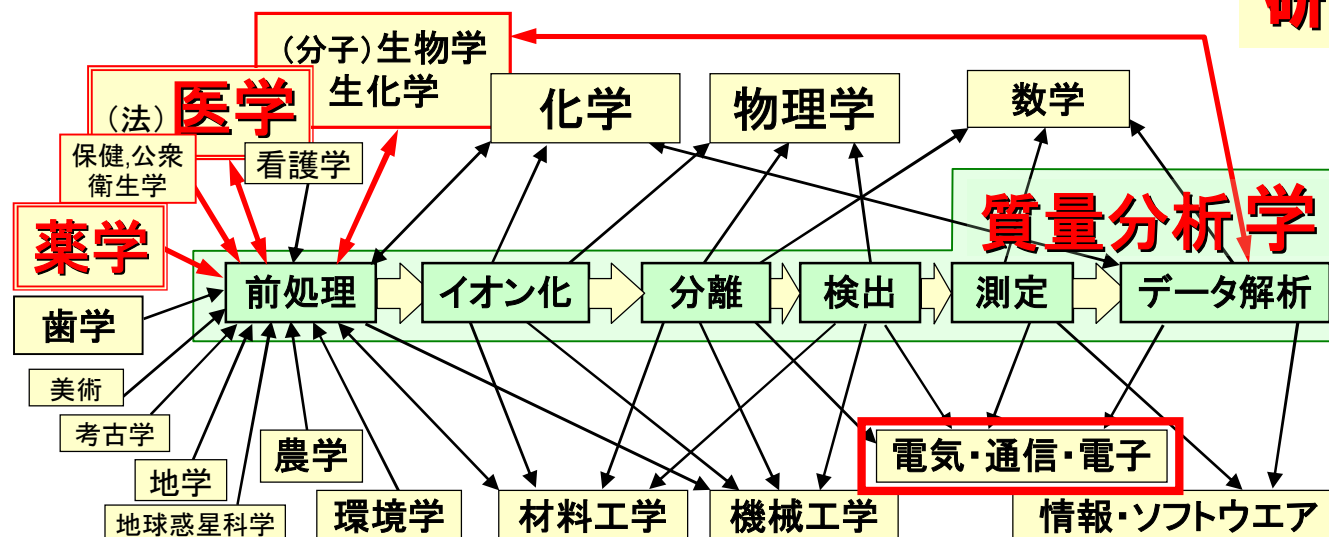
- ・ **日本で最先端分析機器を開発することによる貢献**

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

- ・ **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

研究開発の「場」



最先端MSプロの波及効果 ⇒ 医療イノベーションの「場」

日経エレクトロニクス
2012年 2月6日号

(目次ページ)

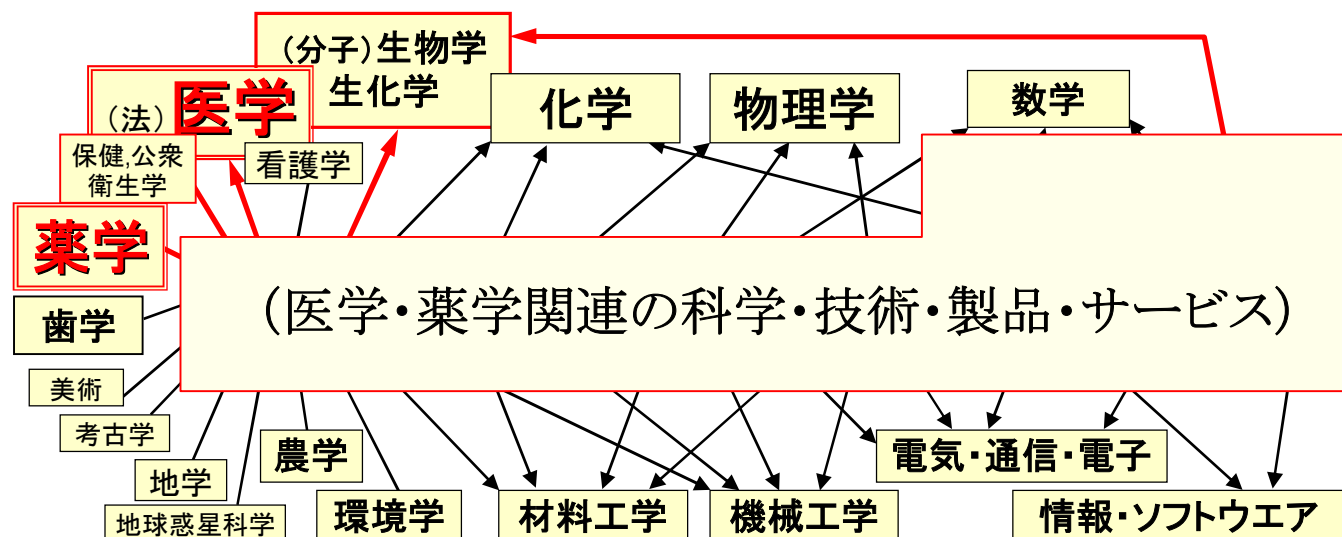
その他参考資料

田中の大学での専門:
アンテナ工学/電気工学

電子情報通信学会誌 2007年9月号
「対談ー**アンテナ**を張るー」

<http://www.ieice.org/jpn/books/kaishikiji/index.html>

(田中インタビュー見出し)



一所懸命も
大切だが、
専門外
他所で賢明
になれる機会
も大切