

質量分析とは? ①: 目に見えない分子の質量を分析する

Q. 「質量を量る」?

A. 例: 天秤はかり

0.001g (砂粒1つ) ほどの重さまで量れる

タンパク質の様な分子1つ1つの重さを量る

こんなに小さいから、天秤で量ることは無理。1つの方法はイオン+/-にして、+と+が反発する事を利用し、引っ張る・飛ばす。

質量分析とは? ②: イオンを作り 飛ばして測る

分子は**極小**だから、飛行時間はあつ! という間(~1/10,000秒)。しかも、極小の現象を見るため、**高精度の機械部品**(ミクロン単位)と、**高感度・高速**の検出・測定装置: **電気回路**(~1/1,000,000,000秒の精度)が不可欠になる。

レーザー光で一瞬でイオン化

30年前「ソフトレーザ脱離法」発見に用いた電気回路

身軽な小さいイオンが先に検出器に到達 イオン分離が可能

検出器で電気信号に変換

測るのはタンパク質だけではない。遺伝子やもっと小さい分子も。

質量分析とは? ③: 様々な分野で役立っている

医学・薬学・ライフサイエンス
疾病診断、臨床、法医学、麻薬捜査、ドーピング、毒物検知、遺伝子解析、タンパク質解析、糖鎖解析、代謝解析、薬物動態・合成反応の最適化・薬効・安全性、天然物分析、等々

化学合成品・工業・新素材
プラスチック等製品検査、金属・無機物・半導体分析、香料分析、ナノテク素材分析、添加物・不純物・触媒・合成品確認、工程等モニタリング、等々

環境分析
大気・水・土壌・室内汚染物質分析、環境ホルモン分析、等々

その他
火星探査車「キュリオシティ」にも搭載
http://ssed.gsfc.nasa.gov/sam/samiam.html

年代測定、地球外生命探索、等々

“はやぶさ”が持ち帰った微粒子の分析も

NASAのWebsiteより

QUADRUPOLE MASS SPECTROMETER

ヒトの体は?

タンパク質は極めて重要

Q. ガン等の病気になると?

A. 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

それを量ることにより

病気の早期診断、新薬の開発、等が行える(可能性が高い)

例: [医学]疾患マーカー、[薬学]薬物動態

タンパク質は千差万別
水を除いた人の体の半分以上を形作っているタンパク質は、10万種類以上ある、と言われている。しかも、膨大な量ある物から極微量の物まで。多量あるタンパク質は既知、微量の物は未知の場合が多い。特に病気の初期・早期は微量。それを「見る」事ができれば、未知の現象を知る事ができる。病気の解明や早期診断にも役立つはずである。

質量分析とは? ④: タンパク質: 巨大分子をイオンに

タンパク質は、水素・炭素・窒素・酸素等の原子が沢山(1,000個以上)つながってできている(水素の100倍以上の大きさ)固体なので、さらに分子同士がお互い手をつないでいる。それを壊さずに丸のままイオン化するのは至難のわざだった。

それを可能にしたのが「ソフトレーザ脱離法」である。ポイントはイオン化を助けるための補助剤: **マトリックス**を開発した事である。

M: 試料
U: 超微粉末
G: グリセリン
C: 正イオン
A: 負イオン

レーザー光

マトリックス

真空中

分析対象物

その方法は、発明から30年経った現在も改良が続けられている。
→ **イオン化効率向上による超高感度化(100~1万倍)** 参照

「ソフトレーザ脱離法」
2002年ノーベル化学賞
受賞論文より

質量分析とは? ⑤: 学術・技術との関係

質量分析MSとは、見たい化合物を選び出し(前処理)てイオン化し、分離・検出・測定・データ解析する

異分野融合の「場」

質量分析学

前処理 → イオン化 → 分離 → 検出 → 測定 → データ解析

医学 薬学 歯学 農学 地球惑星科学 環境学 材料工学 機械工学 電気・通信・電子 情報・ソフトウェア

新規抗体ビーズによる超高選択性(数10~10万倍)

前処理 → イオン化 → 分離 → 検出 → 測定 → データ解析

血液の中にもタンパク質が沢山。血管を大河に例えると、何万匹もいる当り前の魚(雑魚)は無視(針・餌に食いつかない)、数匹しかいない珍しい魚(例: クニマス)を選び出して捕(捉)える(釣る)ことに似ている。超高選択性が必要。しかし 実際にはミクロ・ナノ 目には見えない世界。その微量の「魚」を見えるようにするため、超高感度の手法も 同時開発しなければならぬ。

従来の抗体ビーズ法 v.s. 「新規抗体」ビーズ法

捕(捉)えたい抗原: タンパク質・ペプチド等

捕(捉)えるための抗体: IgG等

ビーズ断面の一部

見たい化合物

この血液を約1cc取り出し、ビーズで捕獲

血管: 血液の流れ

従来の抗体ビーズ法: 1ヶ所: 不安定な保持

「新規抗体」ビーズ法: 2ヶ所: 強固な保持

この「新規抗体」ビーズを用い、質量分析で計測する手順は、

未処理ビーズ → 溶液中抗体ビーズ → 抗原吸着後のビーズ → ビーズを凝集

直径: 0.001 ~ 0.1mm

吸着しなかった化合物を廃棄

レーザー照射 MALDI-MS

マトリックス添加

数10倍~10万倍 選択性向上

Human plasma

Cooperative binding to amyloid P₁₋₂₈

amyloid P₁₋₂₈

Immunoprecipitation

学術誌 Analytical Chemistry (2013) 発表

極微量のアルツハイマー病 関連物質を血液中から検出。

イオン化効率向上による超高感度化(100~1万倍)

前処理 → イオン化 → 分離 → 検出 → 測定 → データ解析

分子を全てイオン化できる訳ではない。従来の方法では、100~10,000個に1個ほど(効率は1%以下)。その効率を高めるため、様々な化合物に対し、イオン化補助剤: **マトリックス**を開発した。

リン酸ペプチド*は、多くの疾患・老化に関連していると言われている。マトリックスAQ/CHCAを用いる事により**最大1万倍の感度向上**が達成できた。

リン酸ペプチド: アミノ酸が列をなしてつながった化合物の中で、一般に大きさが1万より小さい物がペプチド、大きい物をタンパク質とよぶ。ペプチドにリン酸が付加した物がリン酸ペプチド。

ミクロンレベルで乳がん組織のイメージング化成功

従来方法HE染色(がん部を黄色で囲う)

バイオマーカー候補

質量顕微鏡で見えた、ある脂質の局在

質量顕微鏡 鮮明に差別化

バイオマーカーとは?
疾患など体調の変化によって(量の増減を含め)変化する化合物(主に遺伝子・タンパク質)

構造情報までも高速・高精度で入手するハード・ソフト

前処理 → イオン化 → 分離 → 検出 → 測定 → データ解析

ハードウェア

ソフトウェア

Oligosaccharide Compound Analysis

Peptide Sequence Information

丸のままの分子測定のみでは、全体の大きさが分かるだけ。中身を知るために、一部を壊し どの様につながっているか? を分析する高速・高精度のハードウェアとソフトウェア(フリーソフト: 一般公開済み)を開発した。

期待される効果

- 1万倍以上の**高選択性・高感度**を用い、(超)早期診断や**病気のメカニズム解明**さらには**創薬への応用**
- 乳がん・前立腺がん・アルツハイマー病以外への水平展開
- 国民の負担軽減、健康・長寿社会実現への貢献
- 質量分析応用全体に対する**幅広い貢献**
- 質量分析とは? ③: 様々な分野で役立っている 参照
- 異分野融合の手法が他の学術・産業界の参考に
- 質量分析とは? ⑤: 学術・技術との関係 参照

産 SHIMADZU

学 京都大学医学部 国立長寿医療研究センター National Center for Geriatrics and Gerontology

ms3d FIRST Program

官 JST 独立行政法人 科学技術振興機構