



FIRSTの成果を早期診断に活かす

中心研究者：島津製作所シニアフェロー 田中最先端研究所所長 田中耕一

プロジェクト の目標

(当初計画書)

平成25年度末までに、.....タンパク質濃度などの生物学情報の選択性・検出感度.....従来性能比最大**1万倍**の世界最高性能を有する次世代**MSシステムを開発**する.....実証するためのツールとして、従来では計測不能だった生物学情報を新たに取得し、**診断**、創薬などへの応用研究**課題の解決**あるいは解決への道を拓く

3年半の 成果

乳がん・前立腺がん・アルツハイマー病 早期発見への手がかりが得られた

これまでより **1万倍**以上の**性能向上**が得られた

Q1.「なぜ **1万倍** が必要？」

Q2.「なぜ **1万倍** が可能になった？」

「最先端研究開発支援 **FIRST**プログラム」とは？

Funding Program for World-Leading **I**nnovative **R**&**D** on
Science and **T**echnology



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/>

＜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**



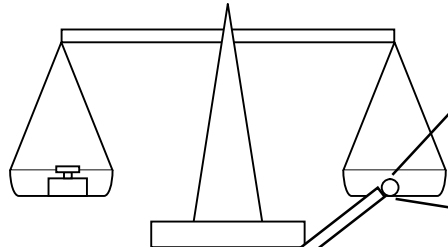
mass **s**pectrometer for **d**rug **d**iscovery and **d**iagnos**t**ics

— 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 —

質量分析とは？①：目に見えない分子の質量を分析する

Q3.「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

質量分析は

0.001g

$\frac{1}{1\text{億}}$

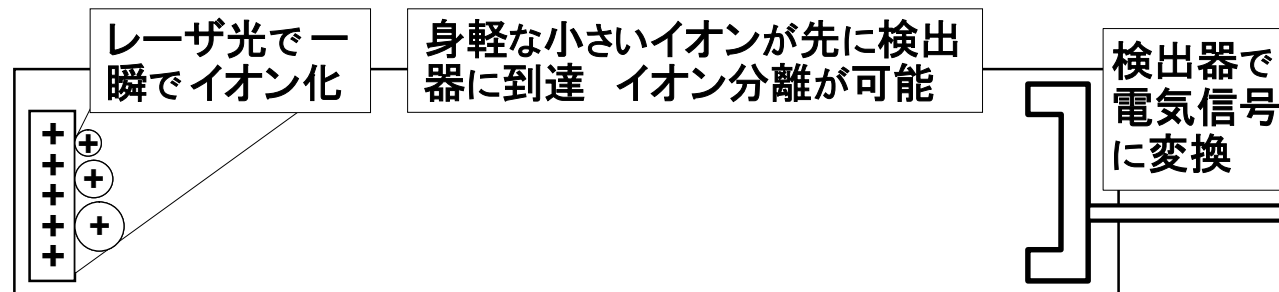
$\frac{1}{1\text{億}}$

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、天秤量りは無理。可能にする1つの方法は
イオン(+, -)にして、 $+\leftrightarrow+$ 反発を利用し、**飛行**させる。

分子は極小(飛行時間: $\sim 1/10,000$ 秒)。高精度機械
部品(ミクロン単位)と、高感度・高速検出・測定装置:
電気回路($\sim 1/1,000,000,000$ 秒の精度)が不可欠。



30年前の「ソフトレーザ
脱離法」発見に用いた
電気回路

当時の世界一
の回路
富士通・東芝・
ソニー 他

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？②：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>

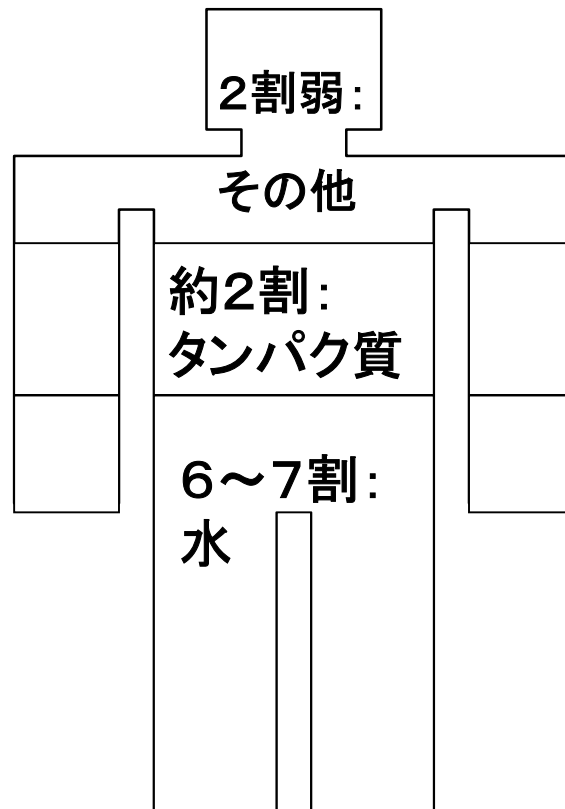
年代測定、地球外生命探索、等々

“はやぶさ”が持ち帰った
微粒子の分析も

普段 目立たないが 重要

すなわち、「縁の下の方持ち」・「裏方の仕事」をしている

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

ヒトのタンパク質は 10万種類以上 と言われている。しかも 膨大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。特に病気の初期は極微量。それを「見る」ことができれば、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。その「見る」ために、~1万倍の性能向上が必要条件。←

「なぜ 1万倍が必要？」への答え

質量分析とは？ ③： 見たい化合物を選び出 前処理して イオン化し、 分離 検出 測定 データ解析 する

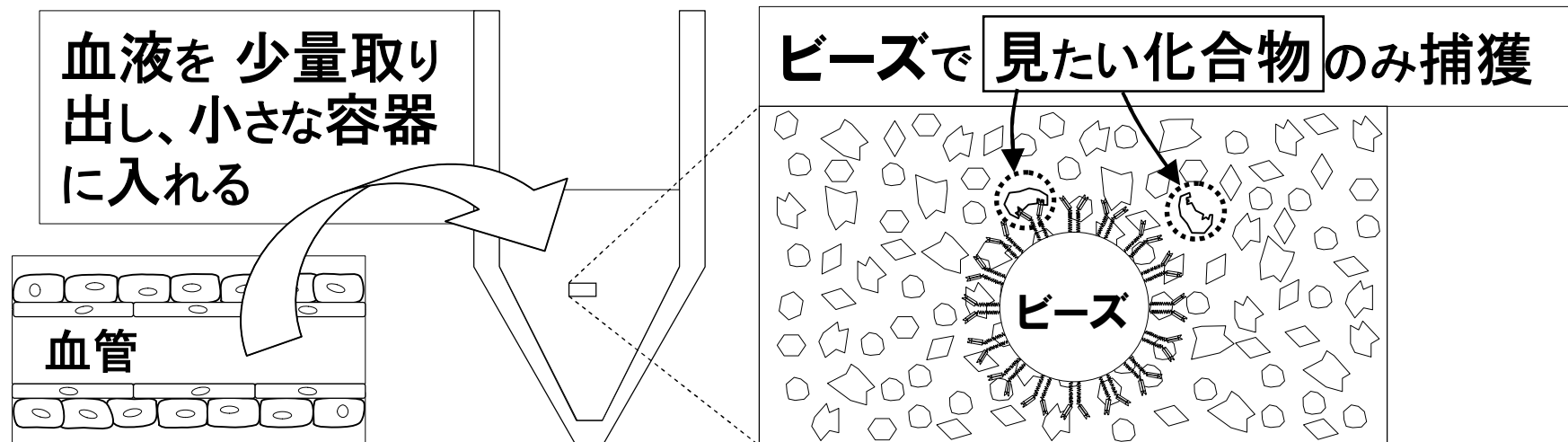
前処理 → イオン化 → 分離 → 検出 → 測定 → データ解析

ここから、**FIRST**で得られた具体的な成果説明になります

前処理 新規抗体ビーズによる高選択性 (数10～10万倍)

前処理 → イオン化 → 分離 → 検出 → 測定 → データ解析

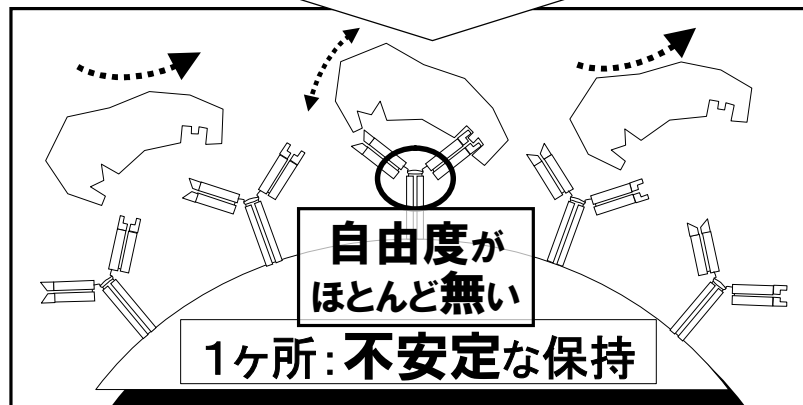
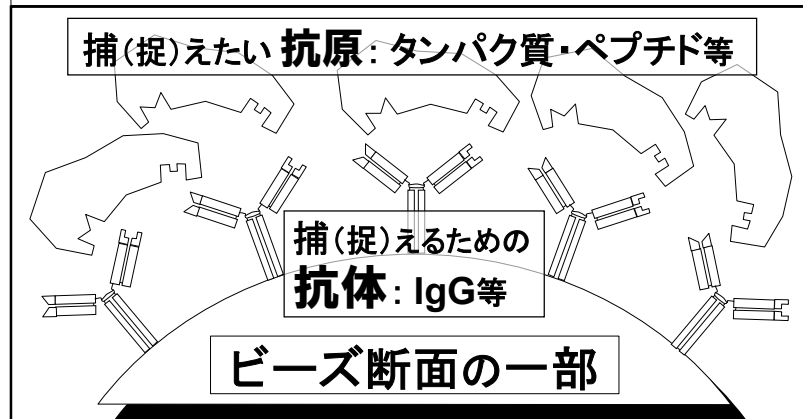
血液の中にもタンパク質が沢山。血管を大河に例えると、何万匹もいる当り前の魚(雑魚)は無視(針・餌に食いつかない)、数匹しかいない珍しい魚(例:クニマス)を選び出して捕(捉)える(釣る)ことに似ている。超高選択性が必要。



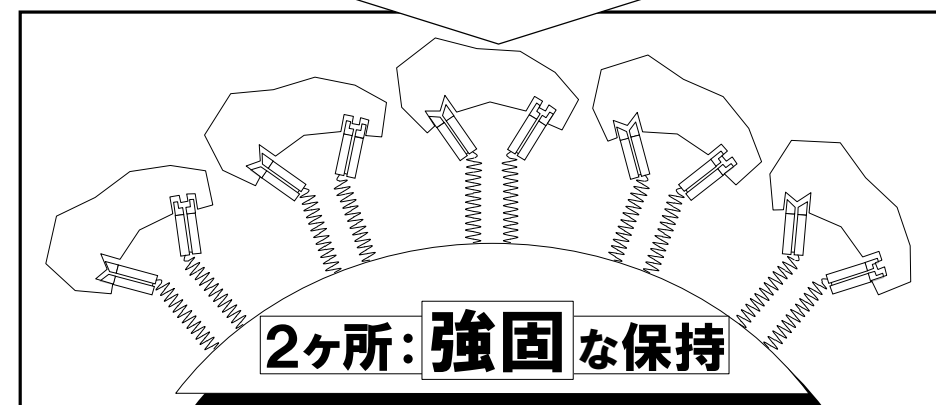
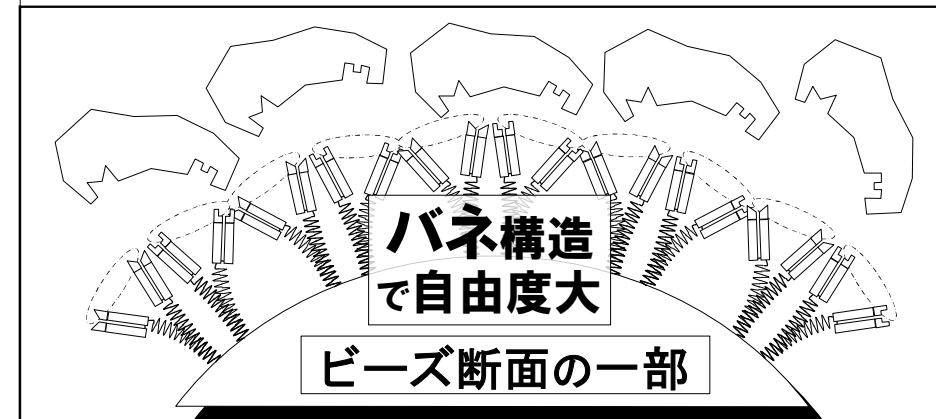
前処理 新規抗体ビーズによる高選択性 (数10~10万倍)

「(捕らえたい物:タンパク質・ペプチド等)抗原・(捕らえるための)抗体反応」を利用

従来抗体ビーズ法



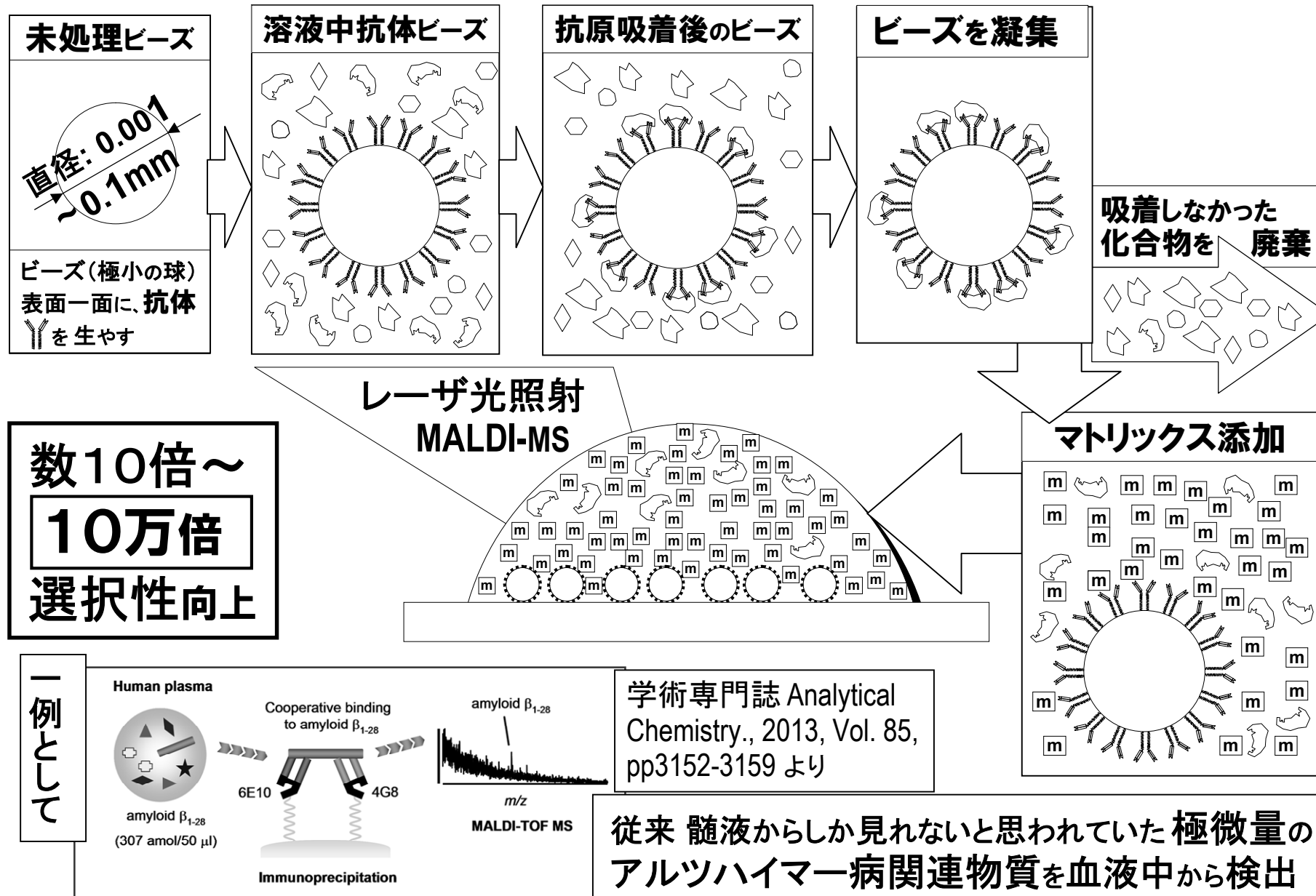
「新規抗体」ビーズ法



小さい容器に入っているのは、血液(血清)と目に見えない沢山の茶色いビーズ

この「新規抗体」ビーズを用い、質量分析で計測する手順は、

前処理 新規抗体ビーズによる高選択性 (数10~10万倍)



前処理で 超微量選出はできた。しかし、これらは ミクロ・ナノ 目には見えない世界。微量の「魚」を見えるようにするため、超高感度手法も 同時開発しなければならない。

イオン化 効率向上による高感度化 (100~1万倍)



分子を全てイオン化できる訳ではない。従来方法では 100~10,000個に1個 (効率:<1%)ほど。効率向上のため、様々な化合物に対し、イオン化促進剤:マトリックスを開発した。

Rapid Comm. Mass Spectrom.,
2012, Vol. 26, pp2454

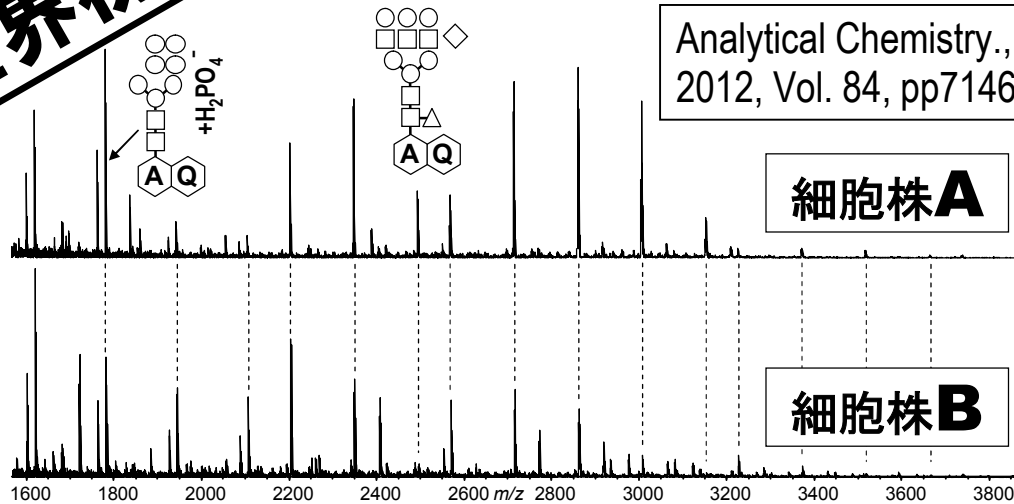
多くの疾患・老化に関連していると言われているリン酸ペプチドを、イオン化促進剤AQ/CHCAを用いることにより、最大 **1万倍** の感度向上が達成できた。

乳がん関連タンパク質HER2糖鎖プロファイル解析

世界初

バイオマーカー候補

Analytical Chemistry.,
2012, Vol. 84, pp7146

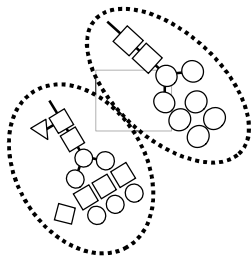


乳がん基礎研究：
HER2発現細胞株の違い
が糖鎖差異をもたらす
同じ乳がんでも違いを
見分けられるのでは?!

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・糖質・脂質)

HER2タンパク質
構造は既知？

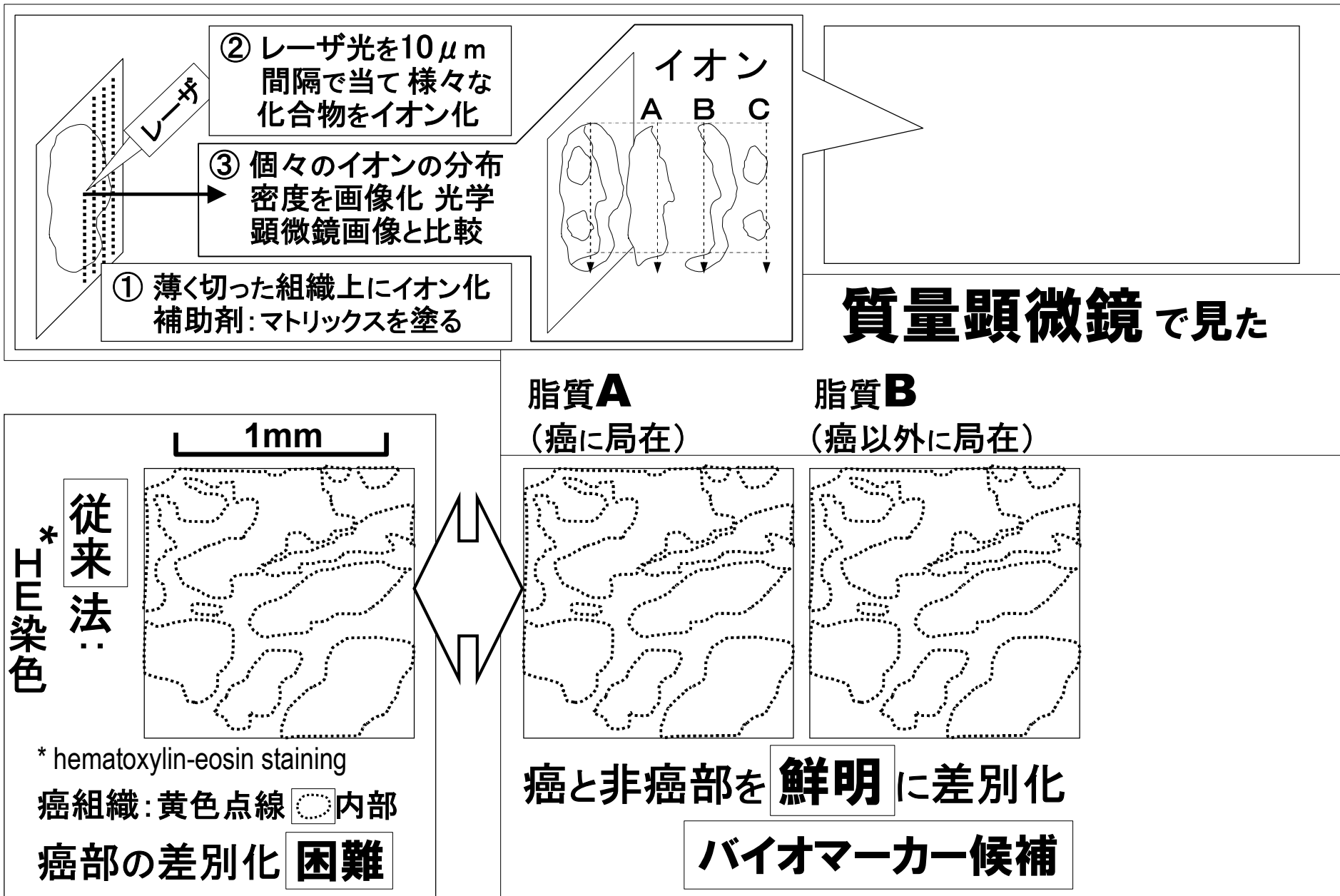


ハーセプチン
(バイオ医薬)

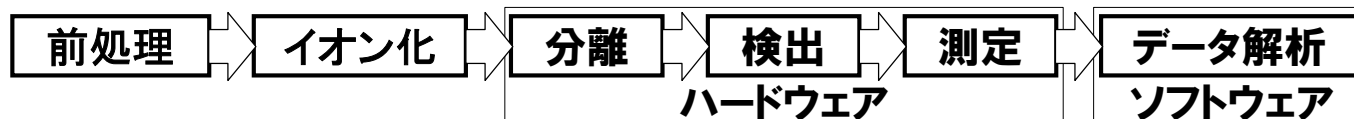
癌遺伝子HER2遺伝子産物HER2タンパク質
は 上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子
受容体。ヒト乳癌細胞において、HER2タンパク
質の高発現が認められているものもある。

抗体医薬の一種ハーセプチンは、HER2タン
パク質に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用
細胞とした抗体依存性細胞障害作用により 抗腫
瘍効果を発揮する。 (Wikipediaより)

ミクロンレベルで 乳がん組織のイメージング化成功



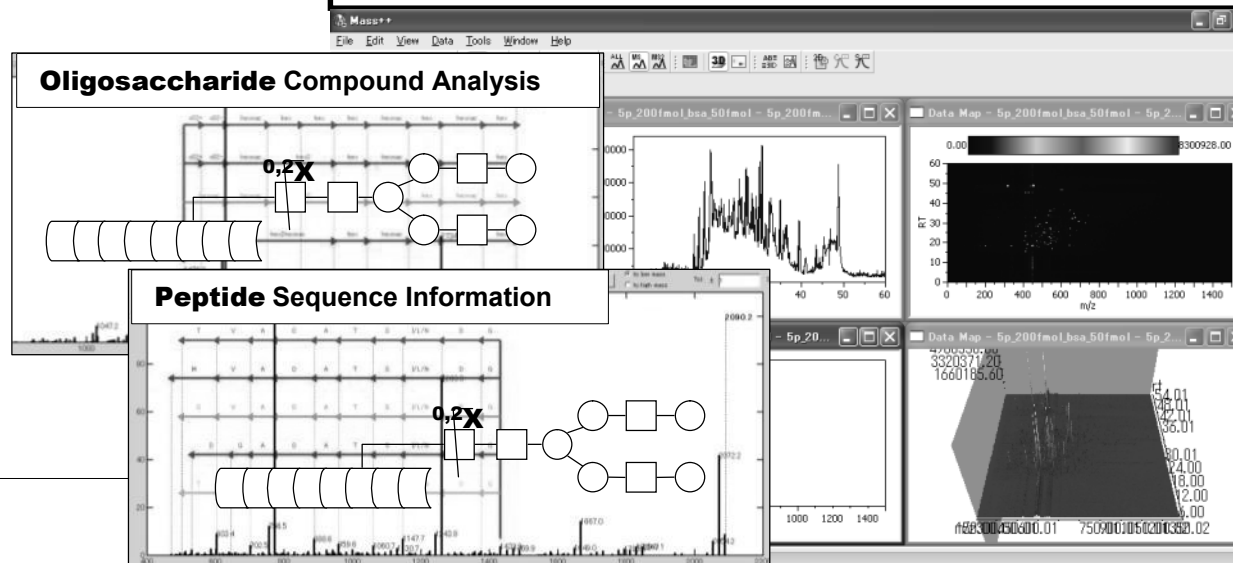
構造情報までも高速・高精度入手 ハード(>10倍)・ソフト



もの作りの現場



フリーソフトで世界標準を目指す



丸のままの分子測定のみでは、全体の高さが分かるだけ。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** <<http://www.first-ms3d.jp/achievement/software>>を開発した。

>1万倍 高選択性・高感度次世代質量分析システムを用いることにより **期待される効果・将来性** は、

期待される効果・将来性 ①

(超)早期診断 や 病気のメカニズム解明

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

医療費・保険料
の低減

健康・長寿社会

これら実現への貢献

医療機器等を用いた診断へ
の応用

PET/CT
合成画像

創薬への応用

例：抗体医薬

早期発見できても、治療
が不十分だったら、、、

期待される効果・将来性 ②

質量分析応用分野全体に対する幅広い貢献

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

LC-MS

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

MALDI-MS

その他

年代測定、地球外生命 探索、等々

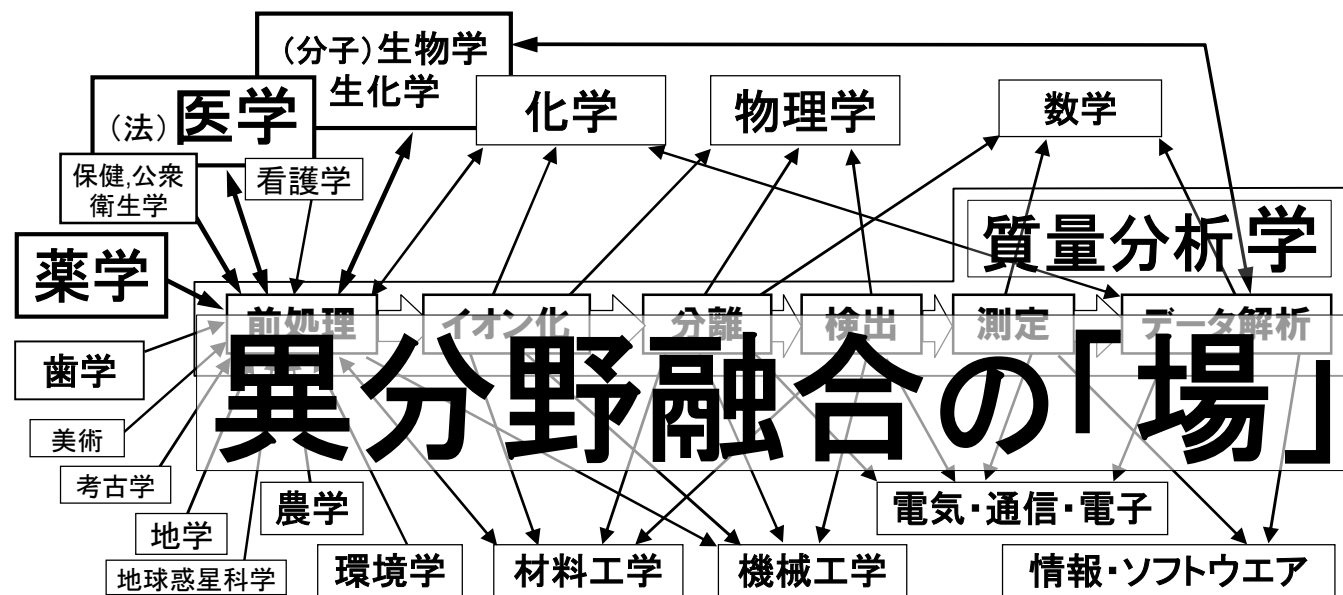
GC-MS

期待される効果・将来性 ③

「今回の成果は、**日本** だからこそできた！」

異分野融合の手法が、他の学術・産業界の参考になるのでは!?

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



専門外の仲間同士で **分かり易くコミュニケーション**する努力、
異分野の**知恵**を活かせる場が **1万倍**性能向上**成果**を生んだ

「なぜ **1万倍**が可能？」への答え

1人の天才よりも、**もの作り(チームワーク)**から生まれる**独創**の**現場**が



最先端研究開発支援FIRSTプログラム/内閣府



FIRSTの成果を早期診断に活かす

中心研究者：島津製作所シニアフェロー 田中最先端研究所所長 田中耕一

さらなるイノベーションに向けて、

