

研究者・技術者の皆さまへの公開セミナー / 田中プロジェクトより
～日米がん研究の最前線～

質量分析で医療・創薬に貢献する
mass spec. contrib. to drug discov. & diagnos.



「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、**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/>

最先端プロの1テーマ “田中プロジェクト: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/>>

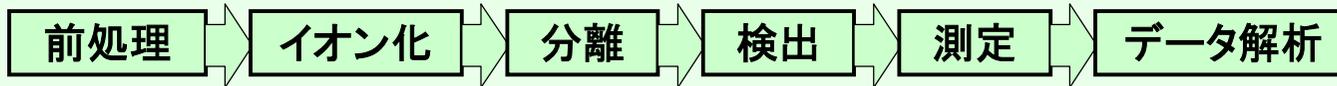
mass Spectrometer for drug discovery and diagnostics

— 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

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

....

δ企業

α企業

....

連携

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)



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.

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

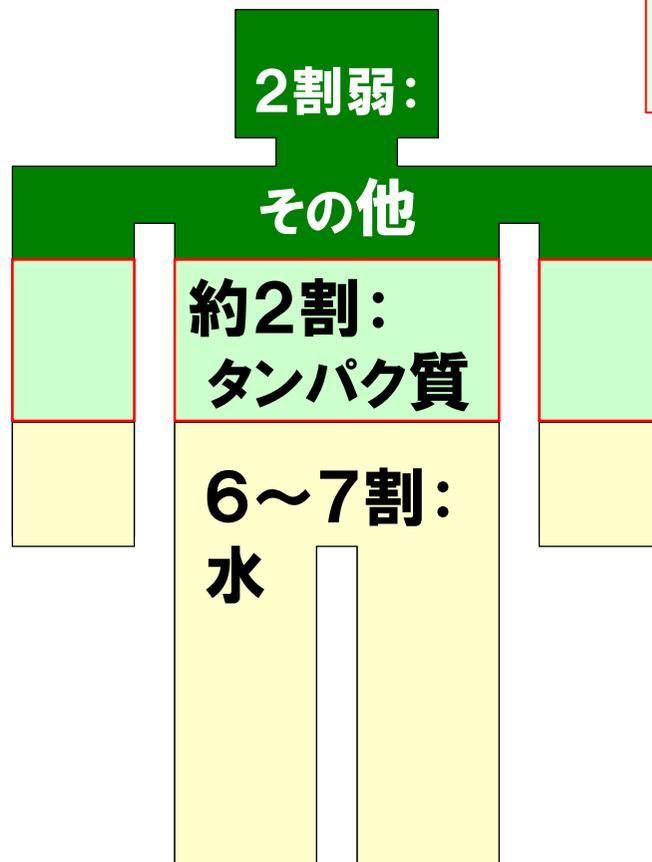
これまでのタンパク質研究Proteomicsは？ 解釈を単純化して言えば...

- (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



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

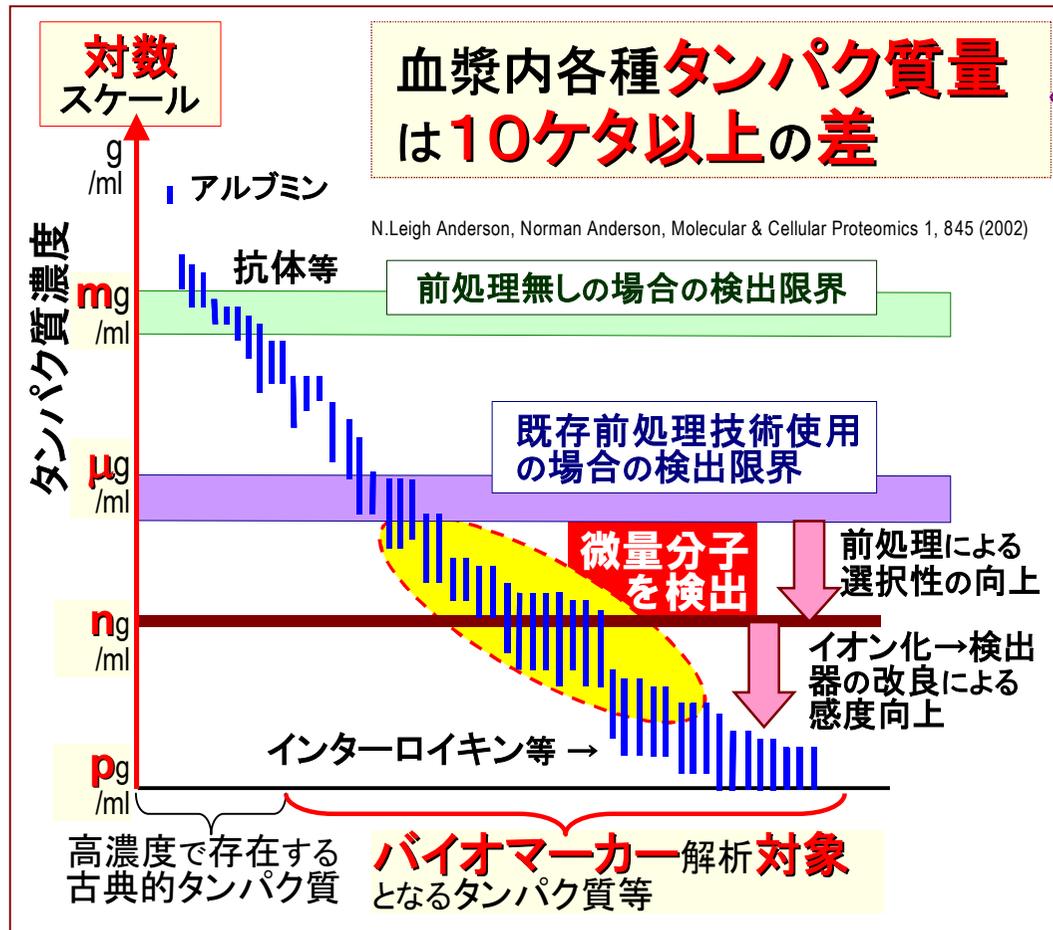
Q. がん等の**病気**になると？

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
(可能性が高い)

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**

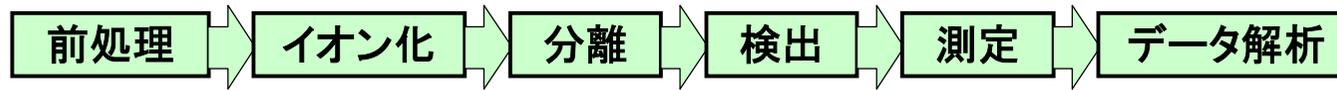
質量分析のダイナミックレンジは**3~4ケタ**

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**>

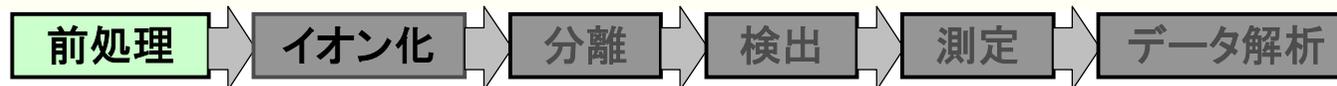
多量にある**既知化合物**を「**無視**」できる**方法**を**発明・採用**し、極々**微量**の「**候補**」を高**感度**で**検出**する方法の**開発**が**不可欠**

開発すべき次世代MS(質量分析)システムとは..... <島津担当>



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

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

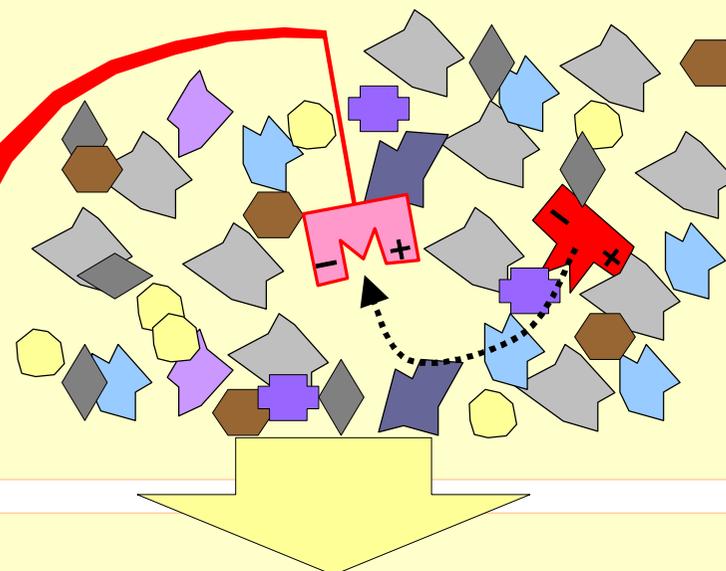


前処理

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

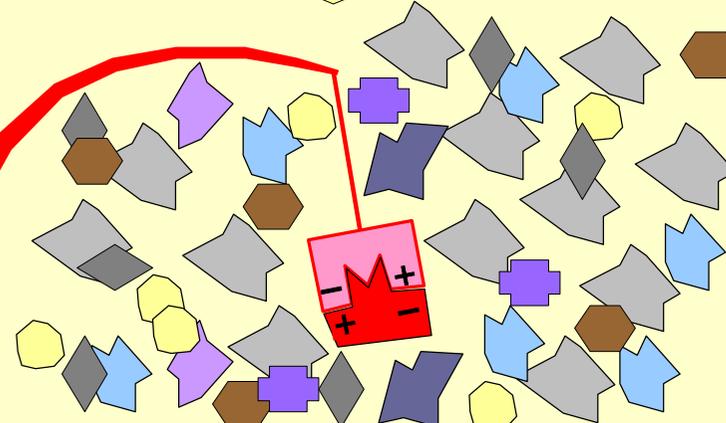
特に **病気関連**化合物は **微量** 「世界人口数十億から1人を見つけ出す」ような状況

多種多量から効率的に 例: **Fishing**

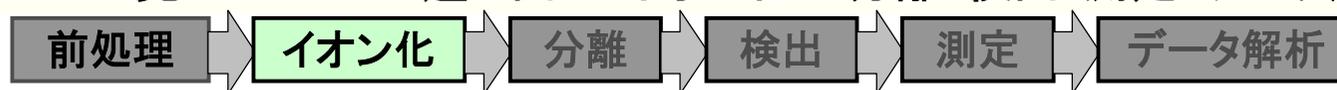


いわば **「鯛を選んで鯛だけ釣る」**

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



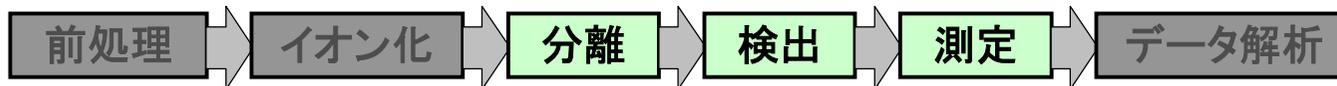
イオン化

(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

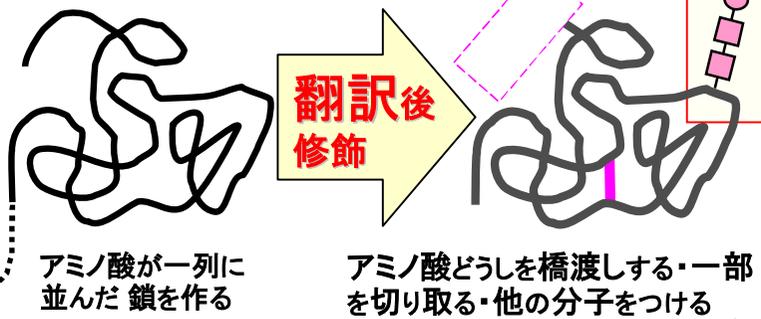
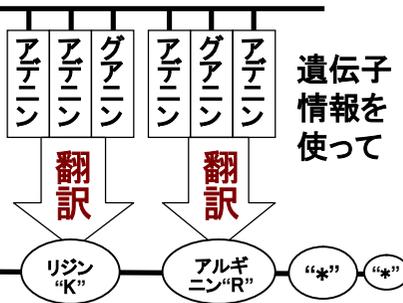
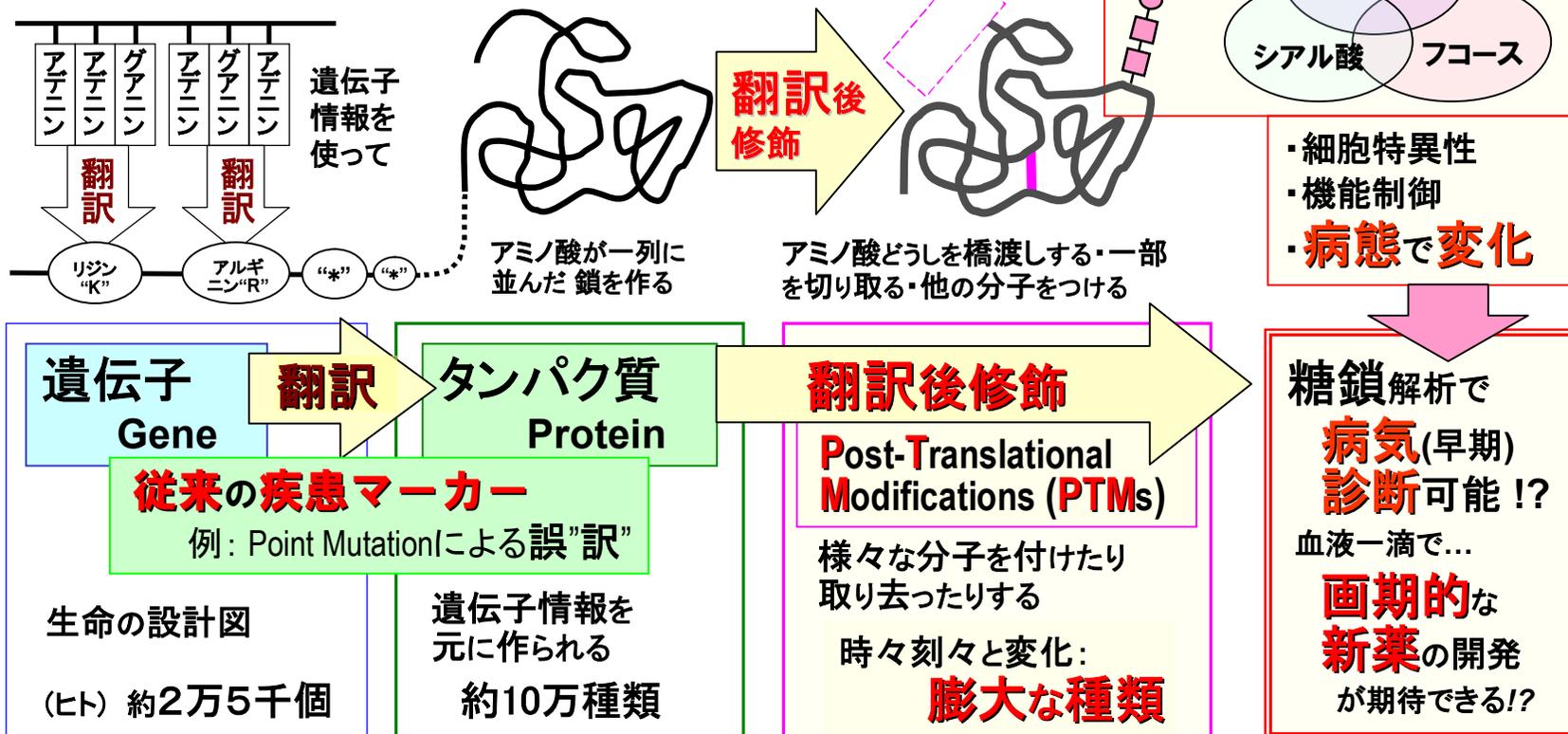
前処理 × **イオン化** 両方で **従来よりも** 選択性 × 感度を **10,000倍高める**



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



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

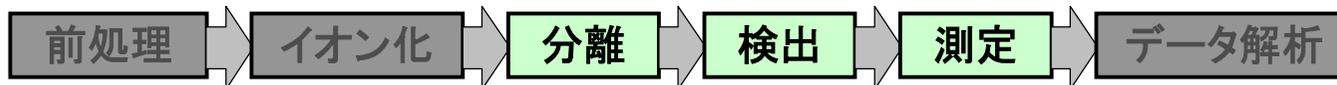
Post-Translational Modifications (PTMs)

様々な分子を付けたたり取り去ったりする

時々刻々と変化:
膨大な種類

分離 → 測定 / 次世代MSシステム開発

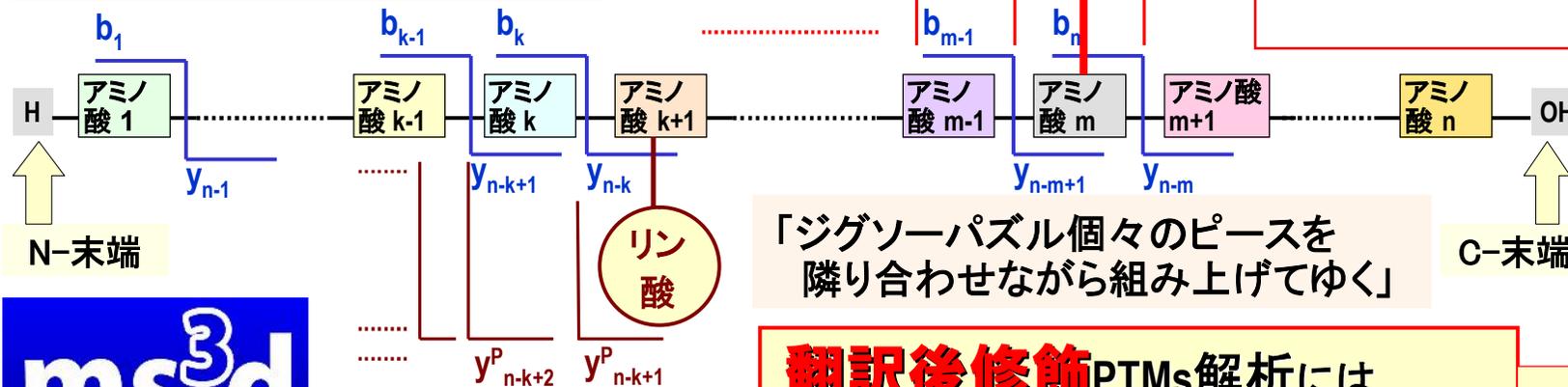
<島津担当>



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... (MSⁿ):
更に壊して中身を調べる

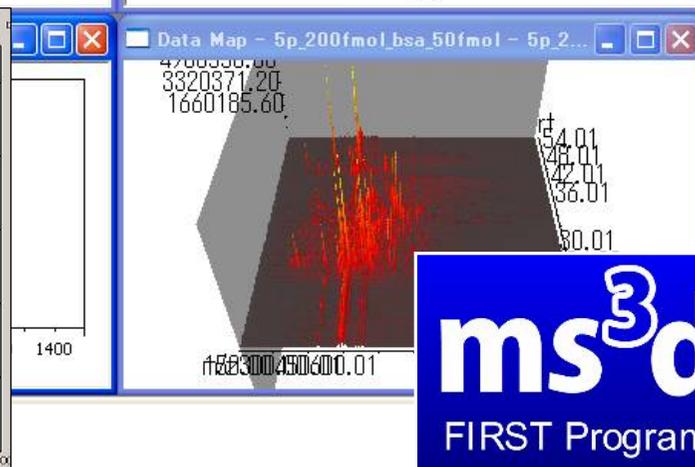
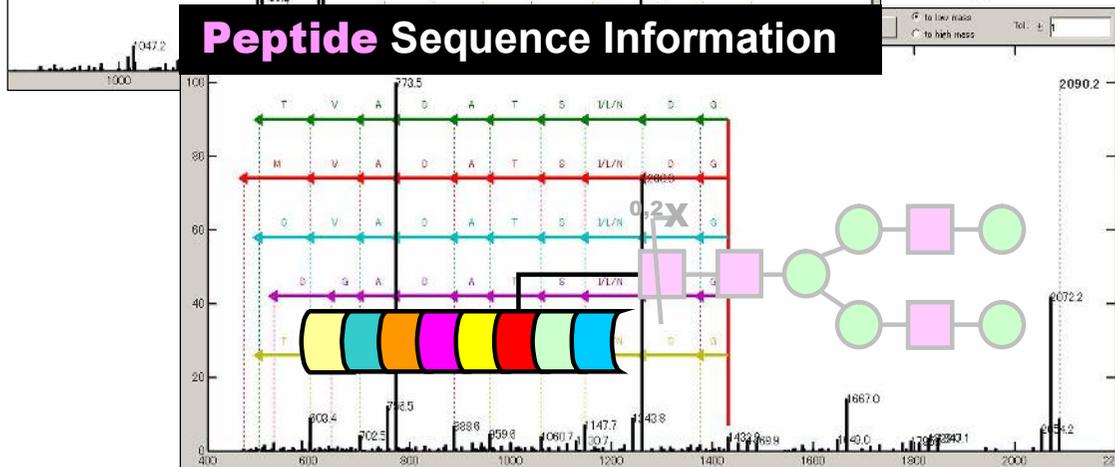
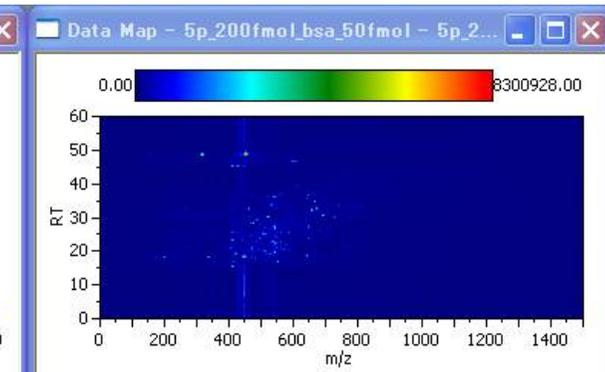
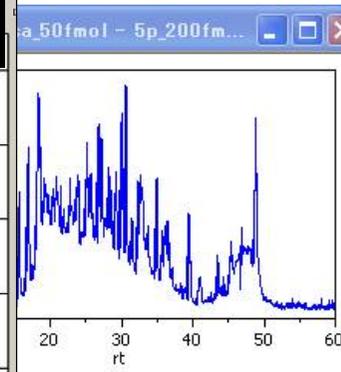
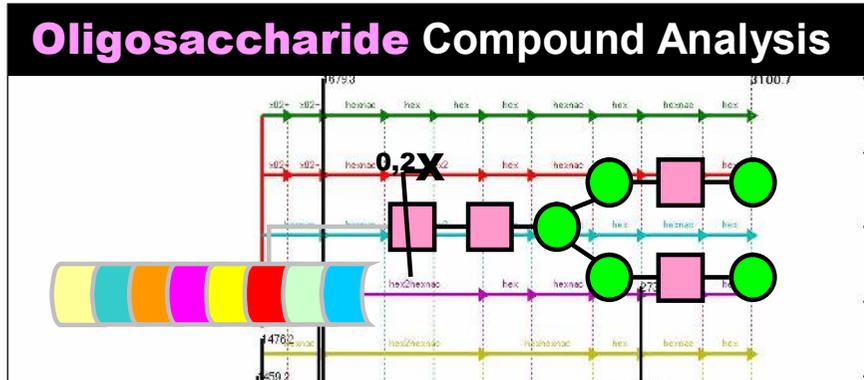
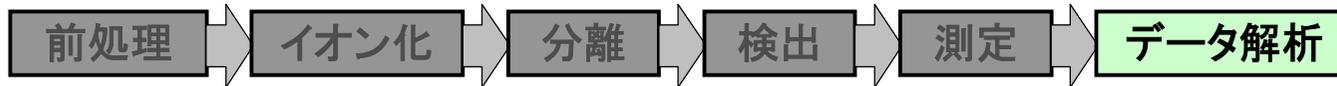


「ジグソーパズル個々のピースを隣り合わせながら組み上げてゆく」

翻訳後修飾PTMs解析にはMS/MS/MS... (MSⁿ) が不可欠

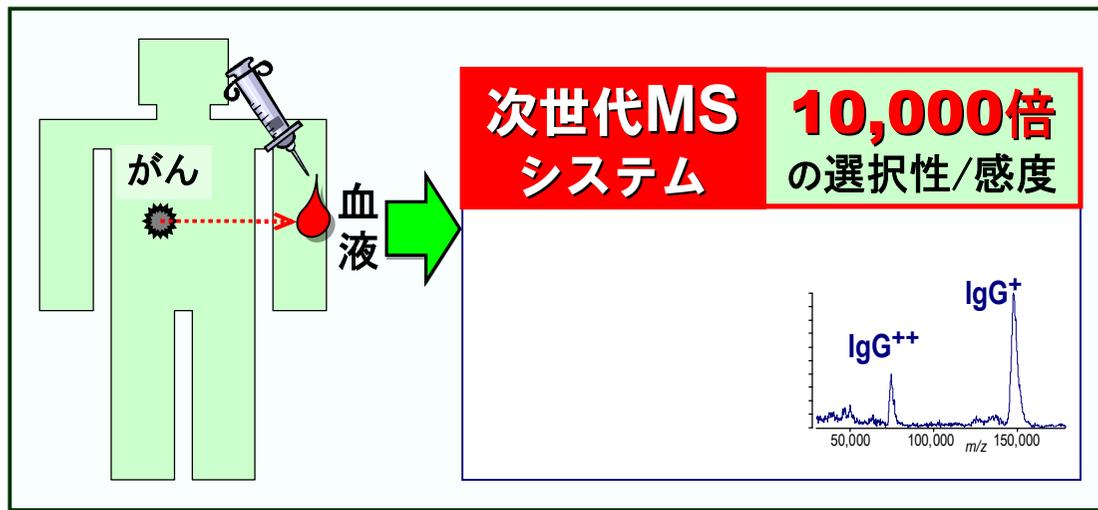


ハードウェア 分離 → 検出 → 測定 で得られるのは、データの羅列



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

アルツハイマー病の解明にも貢献



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

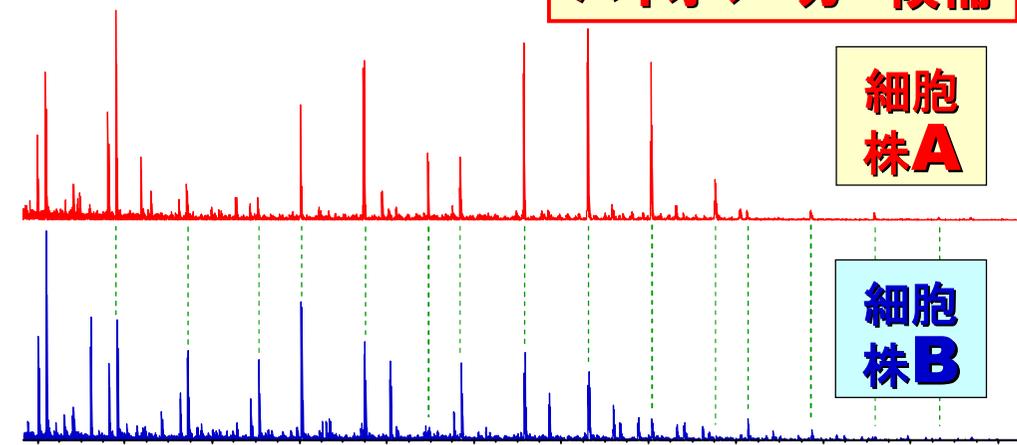
等への幅広い**貢献**を目指す

最先端プロ 初年度の成果は --- ほんの一部のみ紹介

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



HER2発現細胞株の**違い**が**糖鎖差異**をもたらす

HER2だけか？
タンパク質の**5割**以上が**糖鎖付加**

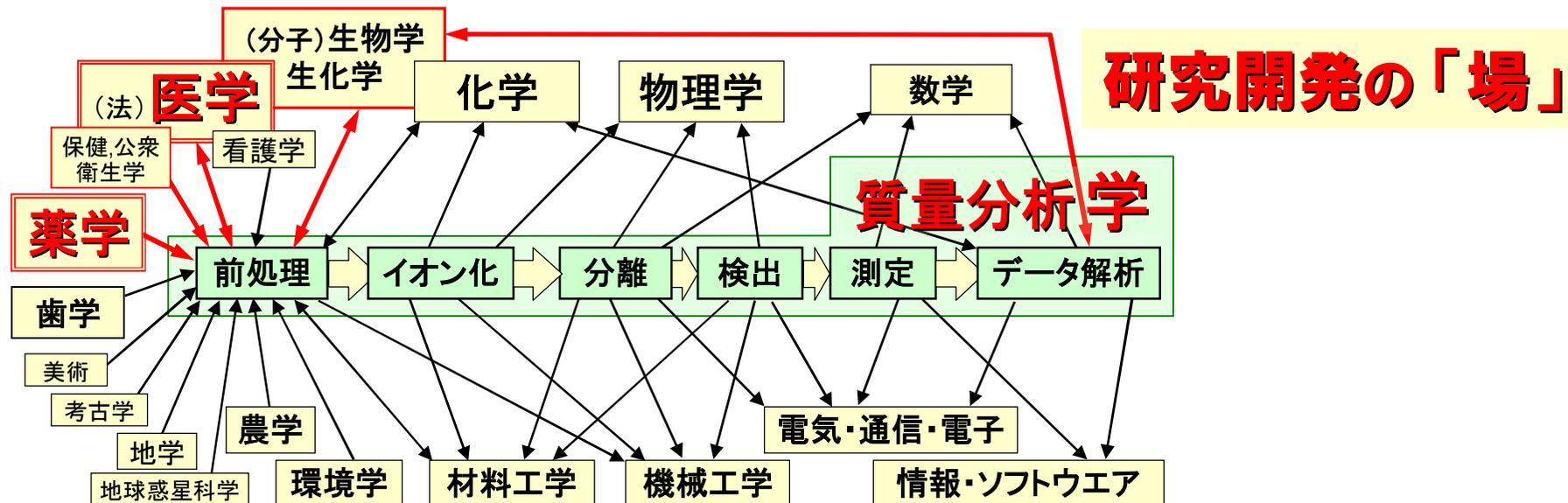
読売新聞2011/9/9

日経新聞 2011/9/9
1000倍高感度

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**)、バイオ燃料の解析(**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