

# 次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献 (1/3)

Development of the next generation mass spectrometry system, and contribution toward drug discovery and diagnostics

http://www.first-ms3d.jp

―― 血液1滴から 早期診断・創薬の手がかりを得るために ――

まず、「質量分析とは何か？ 理解したい！」方々のために、

## 質量分析とは？ ①：様々な分野で役立つ

**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、タンパク質解析、毒物検知、遺伝子・糖鎖・代謝解析、薬効・安全性・薬物動態の確認、合成反応の最適化、天然物分析、等々  
 本プロジェクトはタンパク質解析で早期診断を目指しているが、質量分析自身は様々な分野に応用できる手法である

**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、ナノテック素材分析、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** 例：PM2.5, 農薬分析  
 大気・水・土壌・室内汚染物質分析、環境ホルモン分析、等々

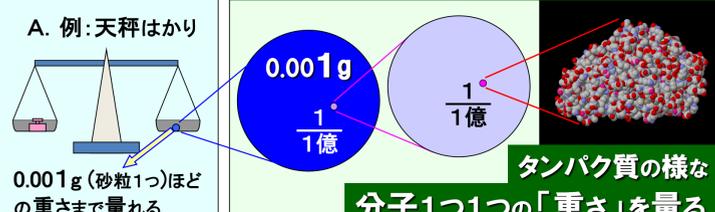
**その他**  
 火星探査車“キュリオシティ”にも搭載  
<http://ssed.gsfc.nasa.gov/sam/samiam.html>  
 年代測定、地球外生命 探索、等々  
 “はやぶさ”が持ち帰った微粒子の分析も



普段 目にする事はないが 重要 すなわち、「縁の下の力持ち」「裏方の仕事」をしている

## 質量分析とは？ ②：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

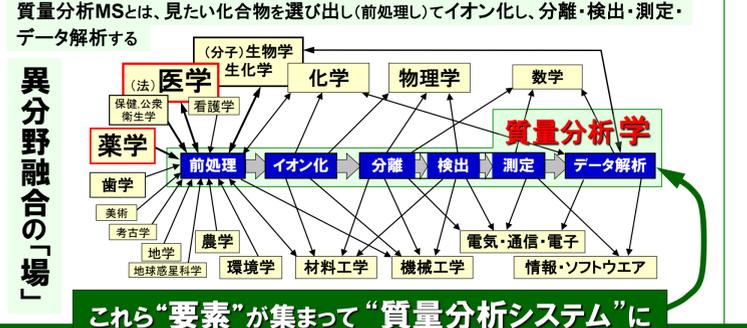


0.001g (砂粒1つ)ほどの重さまで量れる

質量分析 (Mass Spectrometry: MS) は

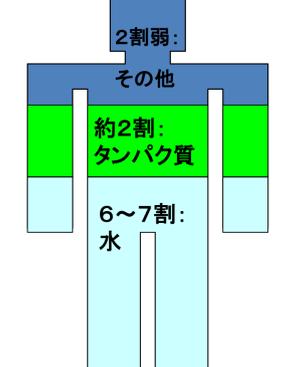
タンパク質の様な分子1つ1つの「重さ」を量る

## 質量分析とは？ ③：学術・技術との関係



「タンパク質と疾患・早期診断の関係(基本)を理解したい！」方々のために、

## ヒトの体は？ タンパク質は極めて重要



2割弱：その他  
 約2割：タンパク質  
 6~7割：水

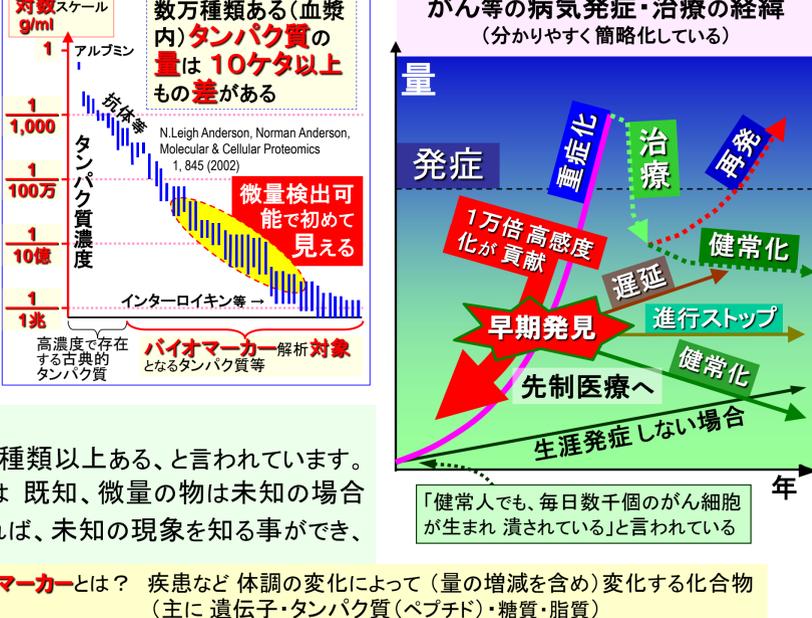
Q. タンパク質は極めて重要  
 Q. ガン等の病気になると？  
 A. 今までに無かったタンパク質が作られたり、量が増えたり減ったりする(場合が良く見受けられる)

それを量ることにより  
 病気の早期診断、新薬開発、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、とされています。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く、特に病気の初期・早期は微量です。それを「見る」事ができれば、未知の現象を知る事ができ、病気の解明や早期診断にも役立つはずと期待できます。

## 1万倍の高感度・微量が量れるようになると



対数スケール  
 1g/ml  
 1,000  
 100万  
 10億  
 1兆

数万種類ある(血漿内)タンパク質の量は10ケタ以上もの差がある  
 N. Leigh Anderson, Norman Anderson, Molecular & Cellular Proteomics 1, 845 (2002)

微量検出可能で初めて見える  
 インターロイキン等

がん等の病気発症・治療の経緯 (分かりやすく簡略化している)

発症 → 重症化 → 治療 → 再発 → 健康化

1万倍高感度化が貢献  
 早期発見 → 先制医療へ → 健康化

進行ストップ → 健康化

生涯発症しない場合

「健康人でも、毎日数千個のがん細胞が生まれ潰されている」と言われている

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(ペプチド)・糖質・脂質)

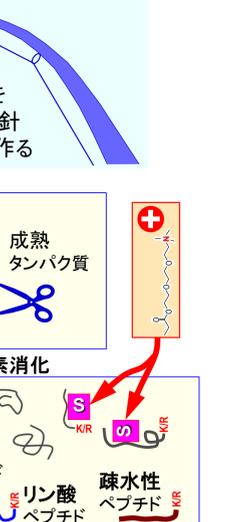
## (診断用)「質量分析システム」に必要な



例えば、血液中には数万~10数万種類の化合物が含まれており、それら全てを一度に見る事は困難です。既に分かっている多量のものは無視し、見たいものだけ「釣り上げる」方法が効率的です。

血管を大河に例えると、前処理とは 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)ことに似ています。

しかし 実際には 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りません。→ **イオン化** へ



血管：血液の流れ

見たい化合物

珍しい「魚」(例：タンパク質)のみを釣り上げるため 針とエサを 特別に作る

成熟タンパク質

酵素消化

糖ペプチド

疎水性ペプチド

リン酸ペプチド

タンパク質は、(アミノ酸等から比べると)巨大です。部品に分解(例：酵素消化)して 一部のみを見れば十分な場合もあります。

分子は、必ずしもイオンになり易いとは言えません。必要な部分に、予め電気(+、-)を帯びさせることも、「前処理」の1つです。



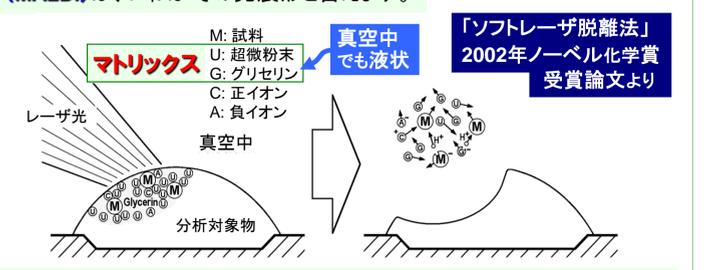
常温で固体(・液体)の試料分子に何らかのエネルギー(例：瞬時に多量の熱)を与え、たとえ気化・ガス化できたとしても、**イオン化**も達成している、とは限りません。しかも、**イオン化効率**は **100個~10万個に1個**できる程度です。

その(特に見たいもののイオン化)効率を**劇的に高める**ために(レーザーでイオン化する場合)試料と混ぜる**「イオン化補助剤」**が**マトリックス**です。

## 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)つながった(水素の1万倍以上の大きさ)固体で、分子同士が手をつないでいる中でも 切れ易い部分があるため、壊さずに丸のまま(ソフトに)イオン化するのは至難のわざでした。

それを初めて可能にしたのが「**ソフトレーザー脱離イオン化法**」です。現在 幅広く用いられている**マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)**は、いわばその発展形と言えます。



「ソフトレーザー脱離法」  
 2002年ノーベル化学賞受賞論文より

真空中でも液状

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ます。  
 → **マトリックス液状化による超高感度化(100~1万倍)** 参照

## 全ての質量分析(方法)は、下記の4つの要素技術(いわば質量分析に必要な部品 他の用途にも水平展開可能)から成り立っている



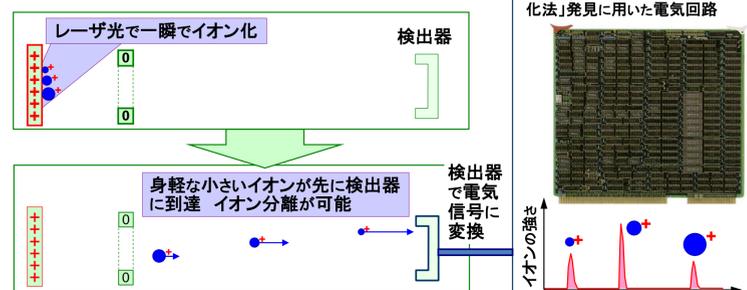
イオン化で様々な大きさのイオンができますが、それらが一度にまとめて見えたとしても 分かり難い場合が多いと言えます。

まず、大きさ(小ささ)の順に **分離**し、目に見えないイオンを**検出**し 電気信号にして 電気回路で **測定**する必要があります。

## 質量分析とは？ ⑤：イオンを作り 飛ばして測る

イオンは極めて小さいため、天秤で量ることは無理です。1つの方法は イオン+ -にして、+ +が反発する事を利用し、引っ張る・飛ばす事を行います。

分子は**極小**(極めて身軽)だから、飛行時間は あっ！ 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・超高速測定**が可能な検出装置：**電気回路**(~1/1,000,000,000秒の精度)が不可欠になります。



レーザー光で一瞬でイオン化

検出器

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

イオンの強さ

イオンの大きさ

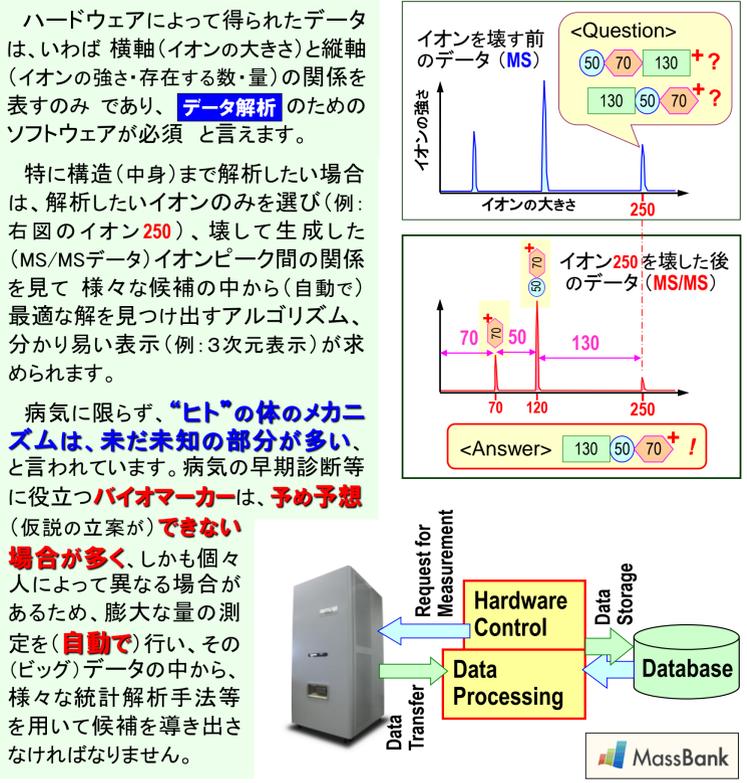
30年前「ソフトレーザー脱離イオン化法」発見に用いた電気回路



ハードウェアによって得られたデータは、いわば 横軸(イオンの大きさ)と縦軸(イオンの強さ・存在する数・量)の関係を表すのみであり、**データ解析**のためのソフトウェアが必須 と言えます。

特に構造(中身)まで解析したい場合は、解析したいイオンのみを選び(例：右図のイオン**250**)、壊して生成した(MS/MSデータ)イオンペア間の関係を見ても 様々な候補の中から(自動で)最適な解を見つけ出すアルゴリズム、分かり易い表示(例：3次元表示)が求められます。

病気に限らず、「**ヒトの体のメカニズム**は、**未だ未知の部分が多い**、とされています。病気の早期診断等に役立つ**バイオマーカー**は、**予め予想**(仮説の立案が)できない**場合が多く**、しかも個人によって異なる場合があるため、膨大な量の測定を(**自動**)で行い、その(ビッグ)データの中から、様々な統計解析手法等を用いて候補を導き出さなければなりません。



<Question>  
 50 70 130 +?  
 130 50 70 +?

イオンを壊す前のデータ (MS)

イオン250を壊した後のデータ (MS/MS)

<Answer> 130 50 70 +!

Request for Measurement

Hardware Control

Data Storage

Data Transfer

Data Processing

Database

MassBank