

# 次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献 (3/3)

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

— 血液1滴から 早期診断・創薬の手がかりを得るために —

## 「創薬・診断への貢献」は、

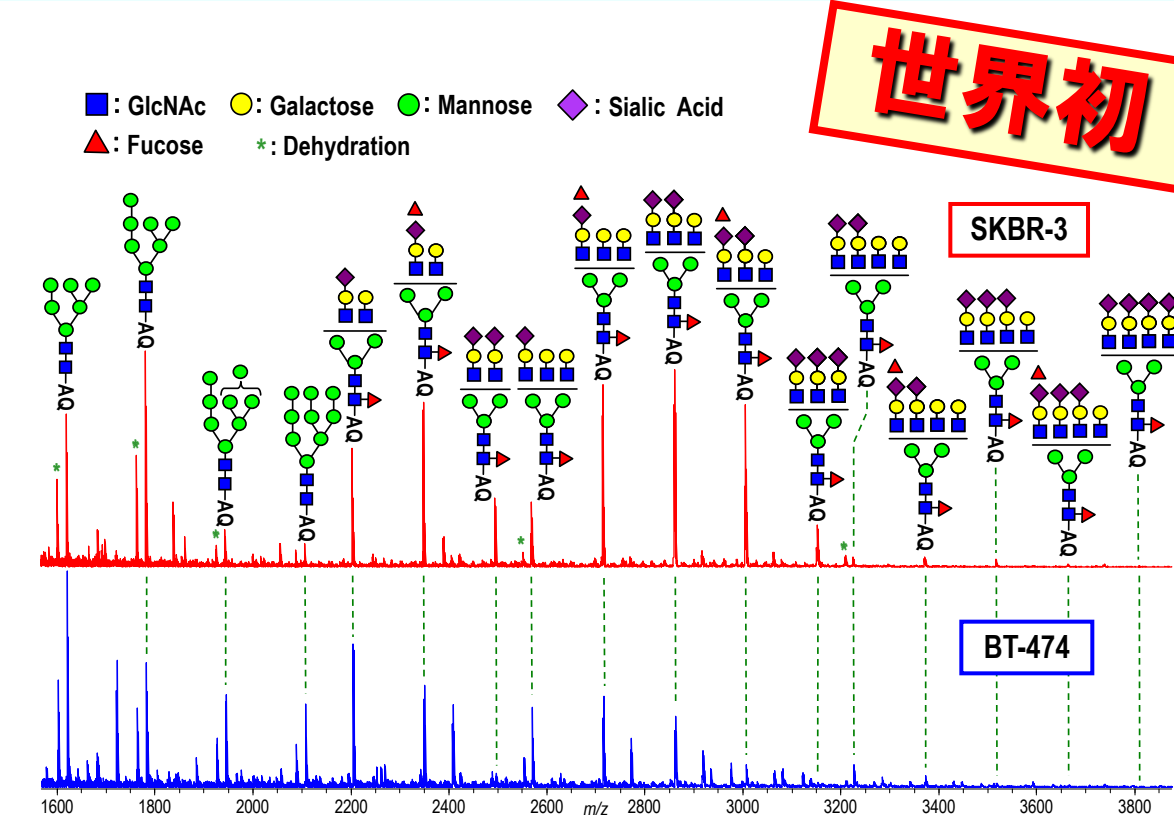
### がんの早期・簡易診断 メカニズム解明への貢献

#### がん関連タンパク質の違いを見分ける

HER2は、乳がん関連の糖タンパク質(糖鎖が付加)として良く知られています。アミノ酸配列は既知ですが、糖鎖構造に関してはこれまで十分な知見がありませんでした。

本PJで開発した最大1万倍高感度マトリックス3-AQ/CHCAにより、乳がん細胞(株)が異なると糖鎖も異なる事を見られるようになりました。

これを元に、がんのメカニズム解明・投薬の適切さ判断等に貢献できる、と期待されます。



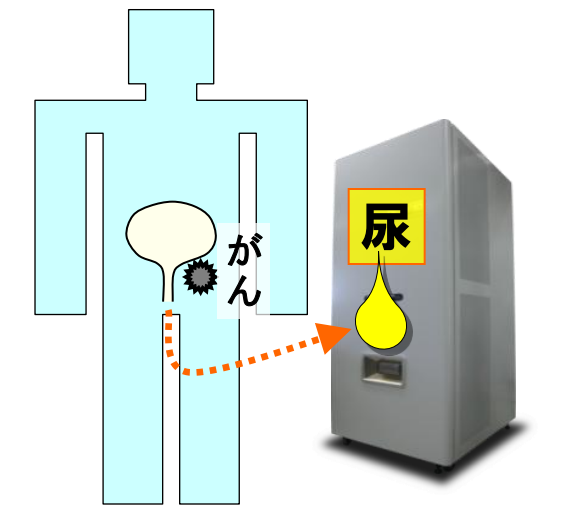
**世界初**

#### 前立腺がん・肥大を尿で診断へ

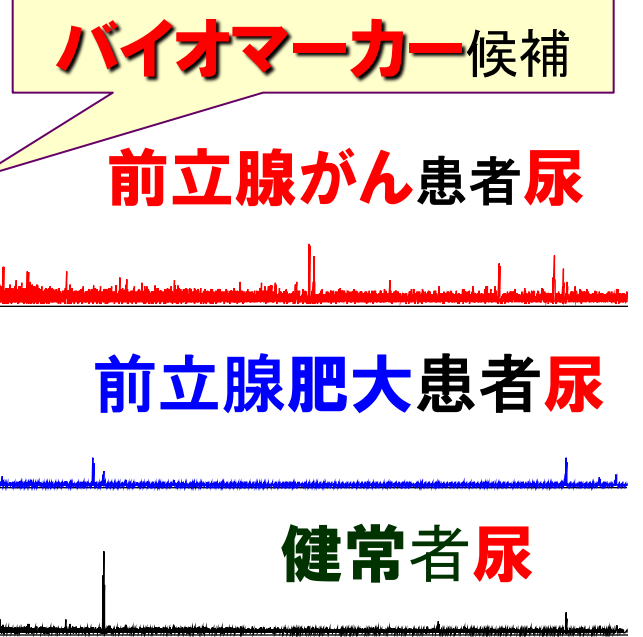
現在 前立腺がんの診断は、主に血液を用いて行われています(例:血中PSA値)が、その正確性が議論されています。

本PJでは、独自手法によって採取・前処理した尿を測定する事により、前立腺がん患者に多く存在するペプチドを見つけ出しました。

この方法により、前立腺がんを(非侵襲性の)尿を用いて早期診断できる可能性が高まりました。



**世界初**

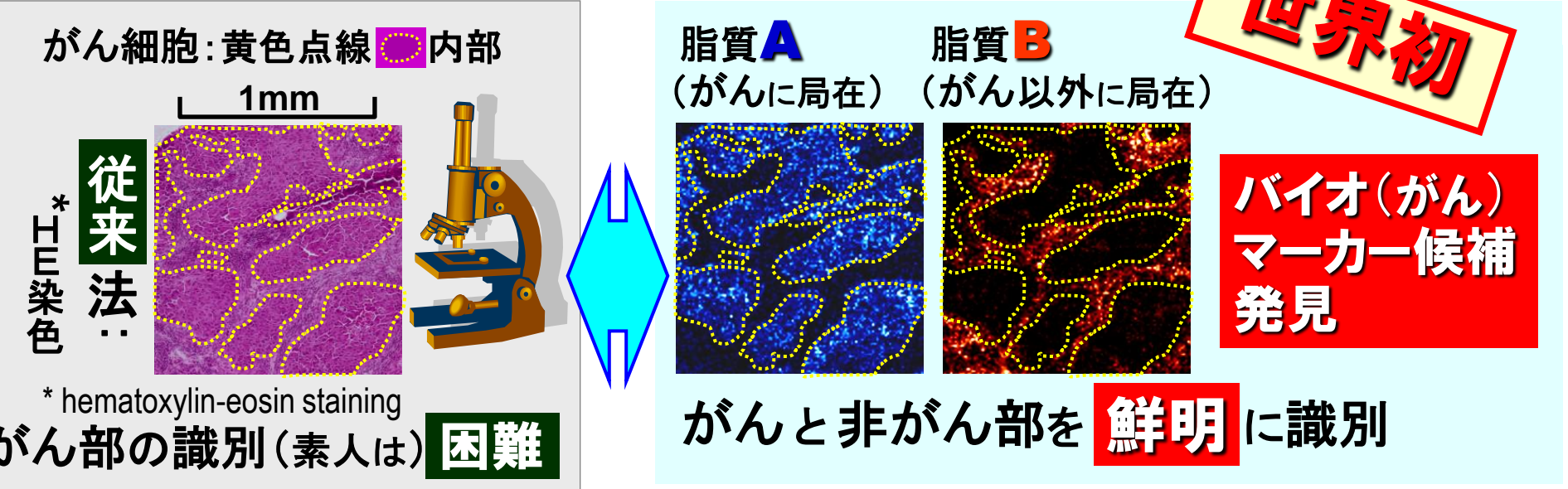
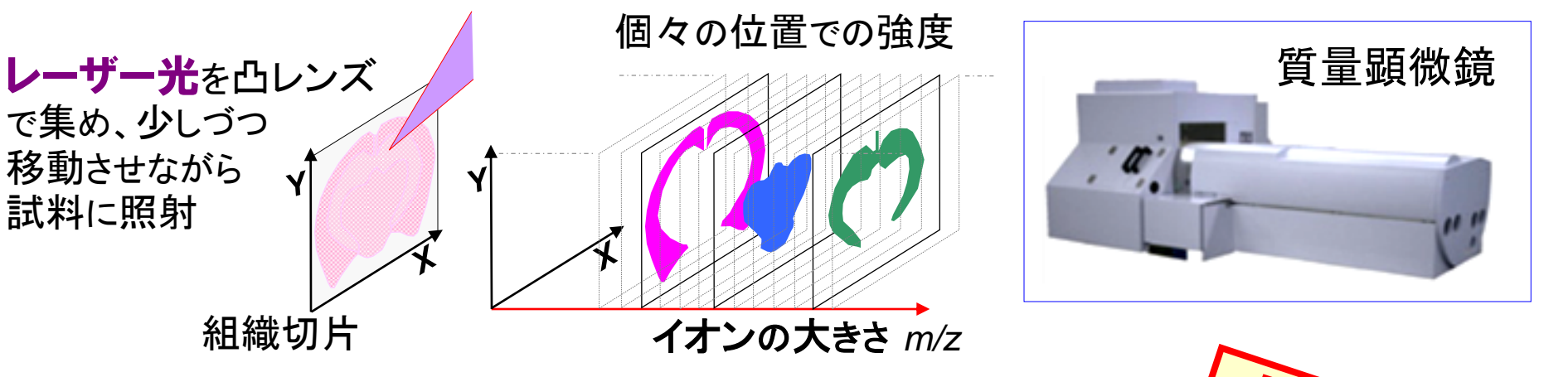


#### ミクロンレベルで乳がん組織イメージングに成功

これまで がん細胞を見分けるためには、特殊な染料(HE)を用い、光学顕微鏡画像で細胞の形態やコントラストの違いを見る という、エキスパートの力量に頼る判別方法が主に使われていました。

レーザー光は レンズで数μmまで絞る事が可能です。これを組織切片に照射・イオン化(右図上)、各々の"点"におけるイオン質量データを測定、レーザー光を少しづつ移動(ラスタースキャン)させ、各々のイオン量の強弱を個々の点におけるイオン発生量の濃淡として画像化(ピンク・青・緑のスライス画像 参照)できます。

右図下(左)は、がん細胞を含む組織切片(従来のHE染色後)画像です(黄色点線内が がん細胞)。右図下(右側)は、「質量顕微鏡」による個々のイオン質量画像であり、脂質Aと脂質Bに相当します。脂質Aが がん細胞に局在していることが(世界で初めて)明らかになりました。この基礎研究成果を元に、がん細胞の診断とメカニズム解明・がん治療への貢献が期待されます。

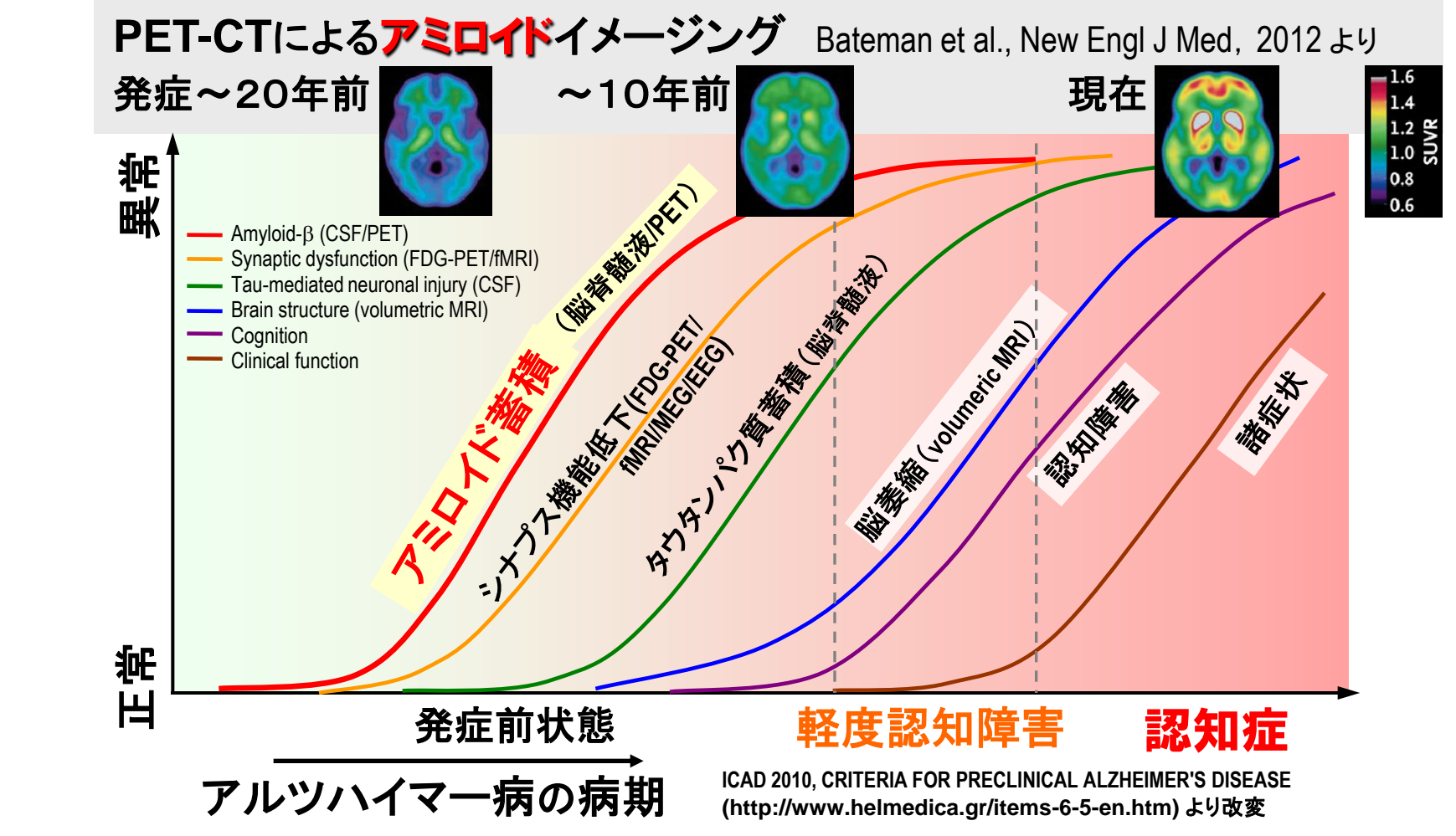


**世界初**

がん部の識別(素人は)困難

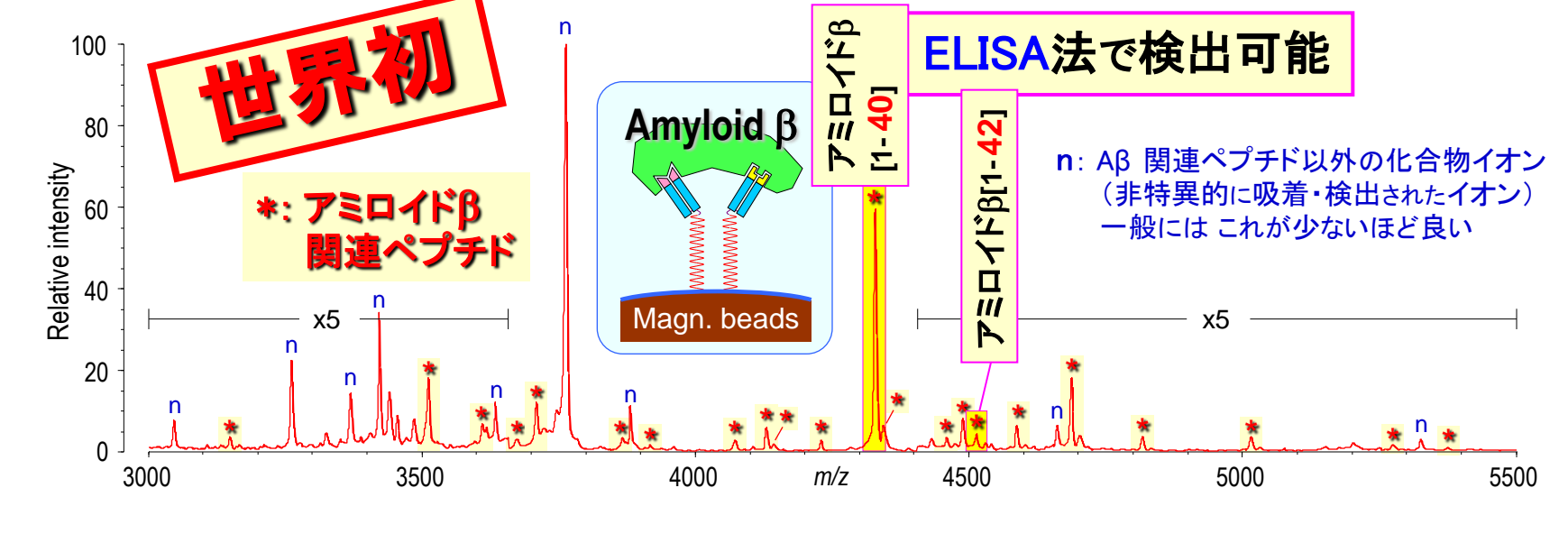
### アルツハイマー病診断への貢献

アルツハイマー病の原因と考えられるアミロイドβ(Aβ)は、認知症が明確になるよりも10年以上前から蓄積し始める、と言われていています。



現在 アルツハイマー病診断は、主に脊髄液中Aβ[1-40],[1-42]量を指標に行われていますが、採取は高齢者では容易ではありません。Aβは 血液中にも存在しますが、その量は~1/50、血液は脊髄液よりも~100倍多量のタンパク質を含んでいると言われていています(脊髄液よりも検出が~5000倍困難)。

下図は、新規抗体ピース法を用い 血液中からAβ関連ペプチド群を検出した1例です。従来のELISA法で検出可能なものだけでなく、更に多種類・微量のものまで検出できています。侵襲度の高い脊髄液ではなく、血液からの早期診断に繋げることが期待できる結果です。



**世界初**

ELISA法で検出可能

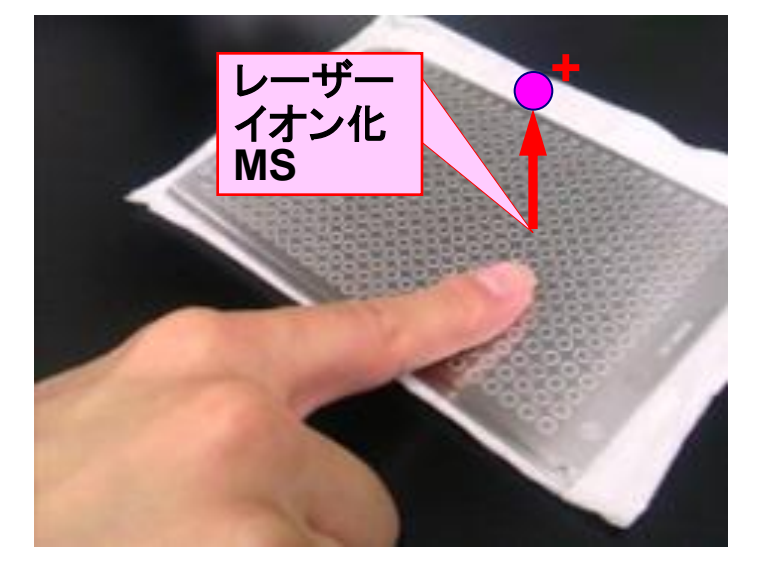
### より手軽な健康診断に向けて その他 診断への試行

日本では、既に様々な学校・公的団体・企業で健康診断が行われており、更に進んで先制医療にも繋がるコホートプロジェクトが進んでいます。

国民が より健康で長生きできるためには、健康診断を手軽(体に負担をかけず)に受けられる新技術の開発が不可欠です。そのための1つの要素が「より非侵襲で検査を行える」ことであり、本PJでの試行を1つご紹介します。

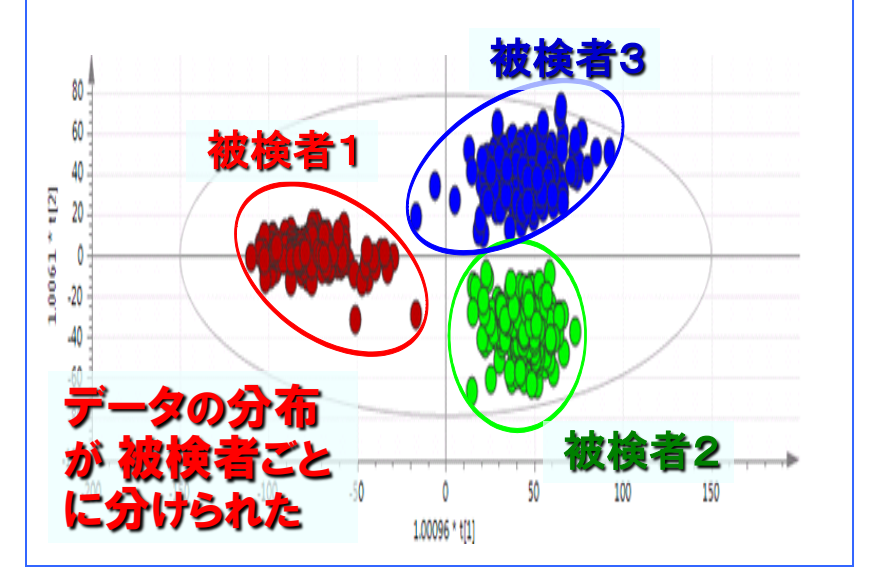
右図は、汗・皮脂由来 生体体表成分(アミノ酸、タンパク質、脂質類、代謝物、等)を採取するため、通常の試料搭載用プレートに指を押し当てている写真です。

今回は試行であるため、被検者3名のみですが 1年間モニタリングを行い、多変量解析(PCA(主成分分析)、OPLS-DA(直交部分最小二乗による判別分析))により、各被検者に特徴的な質量ピークが存在



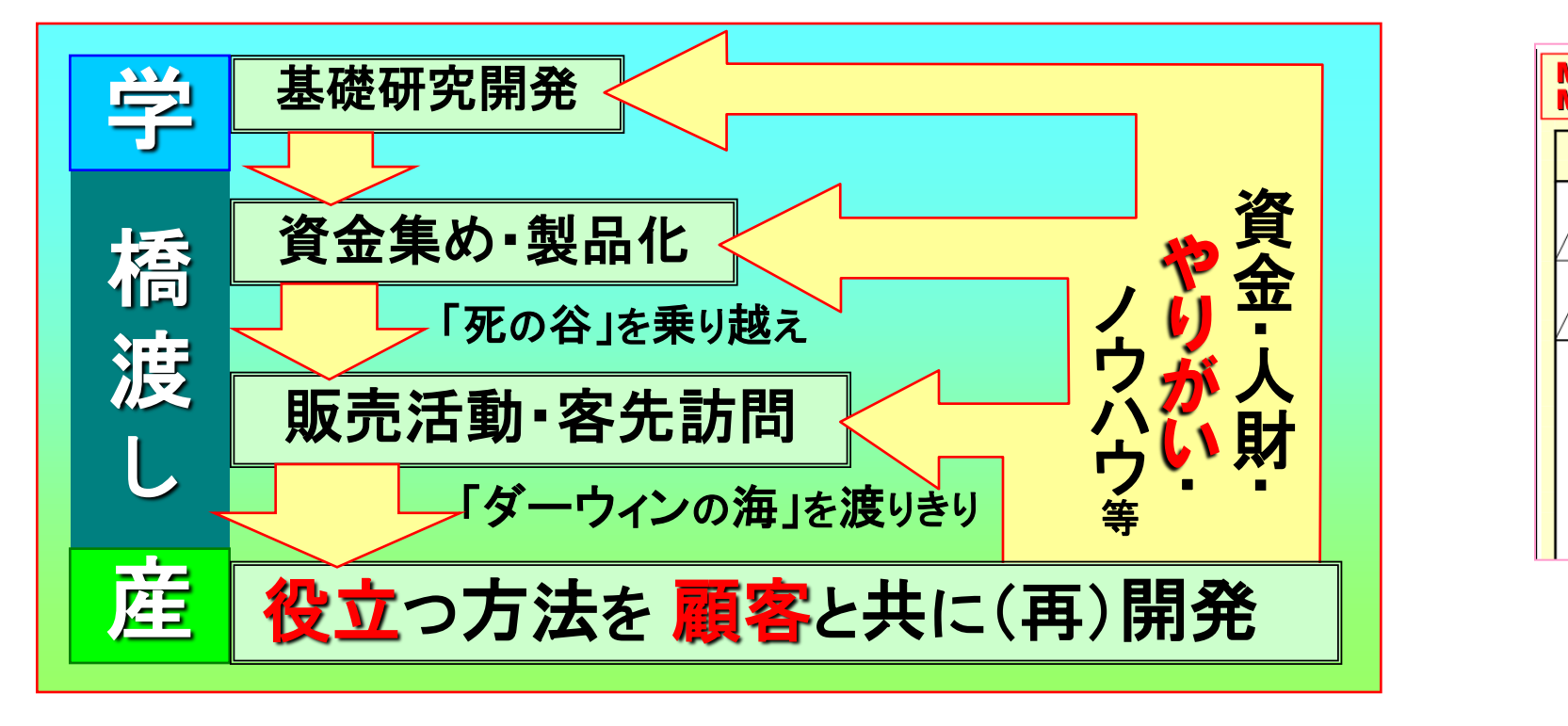
する事が示唆されました。これらは事前の仮説等で想定・見つけ出す事が極めて困難であり、多変量解析によって初めて発見できました。

本方法を発展・応用することにより、将来的には体表成分と健康状態、服用薬物など身体内部状況との相関を見出す事が期待できます。



多変量解析後の分離状況表示例

産 SHIMADZU 学 京都大学医学部 官 JST 独立行政法人 科学技術振興機構

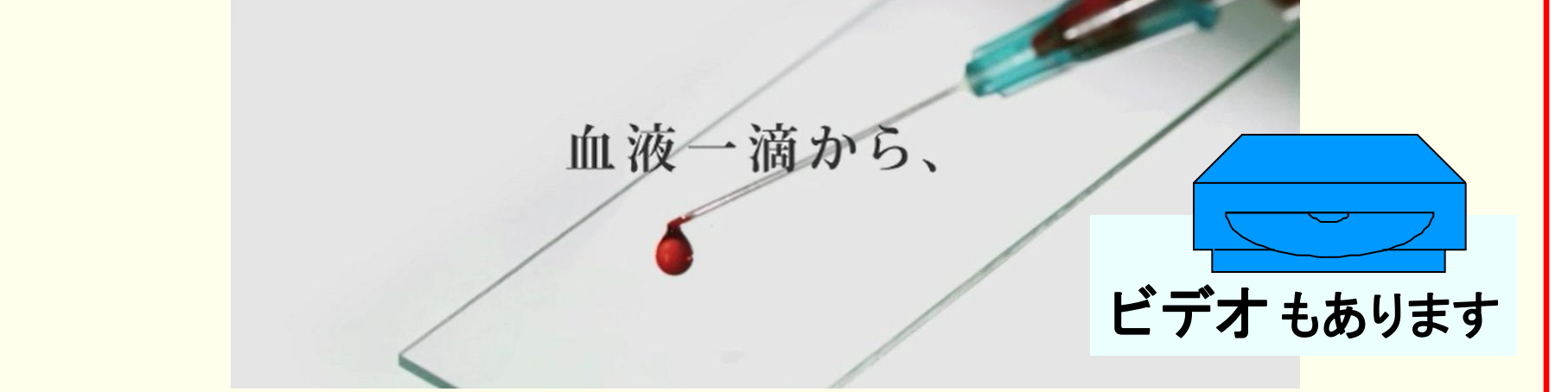


謝辞: 本研究は、日本学術振興会の最先端研究開発支援プログラムより、助成を受けたものである

### 成果まとめ 今後 期待される効果

1万倍以上の高選択性・高感度を用い、体と財布に負担の少ない(超)早期診断、病気のメカニズム解明さらには創薬への応用へ

乳がん・前立腺がん・アルツハイマー病以外の水平展開



国民の負担軽減、健康・長寿社会実現への貢献 コホートへの展開・先制医療へ

質量分析応用全体に対する幅広い貢献 質量分析とは? ①: 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? ③: 学術・技術との関係 参照

若手・女性/研究者・技術者が活躍・成果を容易に生み出せるシステム・環境の水平展開

Technical reports and data tables including 'Mutation Mass Shifts (1/2: Nominal Mass)', 'Amino Acid Table', and 'Monosaccharide List for Mass Spectrometry (MS, MS/MS and MS\*) (1/2)'. It also features a 'MALDI-MS Technical Reports' section with images of laboratory equipment.