

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）平成22年度フォローアップに係るヒアリング
（次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献）

1. 日時 平成23年9月16日（金）13：30～14：00

2. 場所 中央合同庁舎4号館1階 共用123会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

梶田 直揮 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究
開発支援プログラム担当）

4. 説明者

田中 耕一 株式会社島津製作所田中最先端研究所所長（中心研究者）

臼井 勲 科学技術振興機構イノベーション推進本部（研究支援統括者）

辻本 豪三 京都大学大学院薬学研究科教授

5. 議事

【川本参事官】

これより研究課題「次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献」の平成22年度フォローアップに係るヒアリングを始めさせていただきますと思います。

本日の総合科学技術会議側の出席者については、お手元に座席表でお配りしたとおりでございます。このヒアリングにつきましては非公開で行いますが、後日、今後の研究発表あるいは知的財産権等に支障がないということを確認させていただいた上で、議事について概要を公表させていただきますと思います。

時間配分につきましてはあらかじめご連絡しておりますが、研究課題側からのご説明を10分、その後、質疑応答で20分、合計30分を予定しております。時間厳守でよろしく願いいたします。

す。説明に当たりましては終了3分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。質疑応答を重視するというので、時間が来ましたら説明の途中であっても、そこで終了をお願いしたいと思います。質疑応答につきましては終了3分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。それでは、説明をよろしくお願いいたします。

【説明者】

それでは、説明させていただきます。私はこの研究課題の研究支援機関である科学技術振興機構研究支援統括の臼井でございます。よろしくお願いいたします。

本日は、中心研究者の島津製作所田中フェロー、それから共同提案者の京都大学薬学研究科辻本教授にお越しいただいております。

説明につきましてはお手元の資料に沿って進めてまいります。まず初めに研究の進捗状況と成果につきまして田中フェローからお話いただき、その後、研究推進体制、研究支援体制につきましては私のほうから説明させていただくという手順でいきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。それでは、田中フェロー、お願いします。

【説明者】

島津製作所の田中でございます。よろしくお願いいたします。

実は昨日まで質量分析学会が開かれておりました。発表内容の概略をあらかじめ報道機関の方々にお伝えしたところ、ある発表のみが非常に強く皆さんに伝わってしまいました。本日は、できるだけ網羅的にかつ客観的に話したいと思っております。よろしくお願いします。

このパワーポイントですが、左側に2009年8月の申請時、この時はまだ3,000億の話でしたが、その時の4年余りで行いたいという計画のヒアリング資料を縮小・張りつけしております。それに対して右側は2010年度の1年間で実際に得られた成果を書いております。少し変わった比較ですが、私たちが2年前のヒアリングの時に何を目標していたかということをお話しすることによって、今年1年間でどれだけできたかを良く比較できると思ひまして、こういう対比をさせていただきました。なお、細かく書かれておりますが、赤い文字を追っていただければ、大体、要点はお伝えできると思ひます。

では早速、内容ですが、一番上に書かれているとおり、質量分析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、データ解析するという手順をほぼ皆行います。2009年8

月に説明を差し上げましたのは、例えば人間の体の中には10万種類ほどタンパク質があります。その中には微量しかない、本当にあるかどうか分からない、そういったものもたくさんあります。それを選び出して検出します。そのためにフィッシングという例えを書きました。

例えば大海の中にたくさんいる雑魚ではなく、非常に珍しい魚のみをつり上げます。そのために従来使われていたのが抗体ですが、形はYの形をしておりまして、そのくびれの部分が実は余り動くことができません。従いまして、腕に例えますと腕の先の手の平で掴む、しかも、腕は動かないという状態だったのが、私たちが開発した方法は肩の部分ぐるぐる回すことができます。そして、いわば面や三次元で掴むことができます。こちらで計測したところ、実際に作ったもので結合能力が2桁以上向上しました。極めて大きな向上になりました。これはまだプルーフ・オブ・コンセプトです。実際にこれでフィッシングできるかどうかはまだ十分わかりません。ただ、1年目でこういった最初の難関を乗り越えることができたことは非常に良かったと思います。これは世界初の成果です。

次のページですが、今度はイオン化の方です。せっかく微量を選べたにもかかわらず、それをちゃんと目に見える信号にできなければなりません。そのためにはイオンの形にしなければなりません。私たちは4年間で感度を3桁高めるとしていたのですが、実は1年目だけで、一部の物質ですが感度を1,000倍に高めることができるようになりました。これはリン酸ペプチドです。よく病気に関係していると言われていました。それと次の欄にあります糖ペプチド、これに関しては最大30倍高感度になりました。また、感度が上がった、上がったというのは実際にはS/Nが上がったという事です。信号を増やすだけでなくノイズを減らすということで、これで10倍上がった部分もあります。こういったことは実は加速・強化予算でも同じようなことが別の化合物で行われておりますので、こういった相乗効果というのは非常によかったなと思います。ありがとうございます。

次にハードウェアの部分です。分離・検出・測定の部分です。私達はタンパク質の特に翻訳後修飾という部分をしっかり解析しなければなりません。そのためには壊して、更に壊して見るMSのn乗という装置をちゃんとつくらなければなりません。そういった装置は従来から一応ありました。でも、そういう詳細な分析だけでなく高速に分析することも必要であり、それが従来は別々の装置でしかできなかったものを1台にまとめて開発することができました。これも1台にまとめたという点では世界初です。それを来月には京大に据えつける予定になっております。順調に進んでおります。

さらにデータ解析、いわばソフトウェアですが、当初はオープンイノベーションを目指していたのですが、そこまでは残念ながらいきませんでした。ただし、フリーのソフト、すなわち皆さんからお金をいただかずに使用できる、そういった基本ソフトを開発することができました。これを基に色々な解析ができると思います。

また、がんに関してですが、HER2という有名な乳がん関連タンパク質に関して、ある患者さんと別の患者さんで違いがあることが判るようになりました。こういう違いが薬の開発やがんの予後を見るために非常に役立つと考えられます。これも世界初であります。先週は色々な新聞で報道されましたが、これは学会で12件、発表したうちのたった2件ぐらいの話でありまして、その12件、全体を通してみますと若手・女性研究者を中心とした発表となっておりますので、そういった若手が活躍しているということは非常に良かったと思います。

また、これは京都大学の方ですが、まず、私たちは4年余りのうちの最初の1年間で基礎となる道具をたくさん開発します。それを実際の病気の解明あるいは薬の開発につなげることで、こちらの方は予算の大幅な削減により、残念ながらテーマを絞らなければならないということになりました。しかし、着実に実際の病気の解明に向けて進行しております。

【説明者】

それでは、研究推進体制についてご説明させていただきます。

この研究課題では、島津製作所と京都大学が共同事業機関となりまして、島津製作所の中には新しくこのために田中最先端研究所が昨年4月に設立されております。ここでは先ほどお話の前処理からソフトウェアまで含めたグループが研究されています。もう一つ、京都大学の方は薬学研究科の中に最先端創薬研究センター、これも昨年4月に設立されております、ここでサブテーマ2と3の研究が進められています。それに対してJSTは支援機関という形で、JSTと京都大学と島津製作所のこの三者の間で共同研究のための契約を結びまして、支援しているところでございます。

また、研究推進委員会、これは研究推進のための基本的なところを議論する場、それから推進会議、これは研究の進捗状況などを報告し合う場、こういう会議を定期的に行っておりまして、全体がうまくいくように進めているところでございます。

次に支援体制についてですが、私たちは支援機関としまして、うちのメンバーを京都に一人、派遣しており、島津製作所の最先端研究所の中に部屋をいただきまして、そこに常駐しており

ます。また、そのメンバーは京都大学の中にある支援室の中にも机を置かせていただきまして、週に一回程度はそちらにも参っております。こんな形で支援を進めております。また、ご質問にお答えしながら補足させていただきます。

【川本参事官】

ありがとうございました。それでは、これから質疑応答のほうに移らせていただきたいと思います。これからの進行につきましては、奥村先生、よろしくお願いします。

【奥村議員】

本日はおいでいただきありがとうございます。それでは、私から最初に若干質問させていただきたいのですが、ただいまご報告いただきましたように、1年でこれだけ進展が大きかったということで、大変喜ばしいと思いますが、この勢いでいきますと何か終わりにいくまでにもう少しターゲットが上げられるとか、目標を変えるとか、何かそういうことがあり得るのかどうかというご感触のようなもので結構なので、後ほどお願いしたい。

それから、2つ目は最初の分析技術関係で随分新しい知見も出ているようです。しかも世界トップのレベルで。一方、知的財産の出願が既にご提出いただいている紙を見ますと出ていないですね、数の上で。それで、これは一体どういうことなのかと、何か理由があるならご説明をお願いしたいと。

それから、3つ目はサブテーマ2になるのでしょうか、病気との関係でこれだけの感度を持つ分析装置ができて、その機能を生かすように、今、たまたま乳がんの話が一つ出ましたけれども、アルツハイマーという極めて難しい病気もとらえた、その病気の原因との関係がどういう道筋で生かせるのか、この3つをお聞かせいただけませんかでしょうか。

【説明者】

今の感度といいますか、目標に関してですが、これは加速・強化資金をお預かりすることになった時点で、私たちは1,000倍から1万倍に目標を上げております。ただし、感度はあくまで標準の試料に対してこれだけ上がったということになりますので、実際の本当にがんに関連するようなものに対して、どれだけいっかはまだ分かっておりません。

今回、乳がんHER2の糖鎖を解析できるようになったのは、まだ、従来の方法を使っておま

して、これに新しいツール、既に開発したものを生かして、さらに微量で解析できるようにすれば、例えば乳がんになりかけのときにどうすればいいかというような判断がうまくつけられる、そうなればいいと思います。まだ、これからです。実際の応用、本当に病気に役立つ、貢献する、そういった病気の診断に役立つとか、薬の開発に役立つというのは、まだまだ、これからたくさんやらなければならないことが多いと思います。

【説明者】

今のことに関連してですが、確かに感度の向上によって見えなかったものが見えてきているというのは事実なのですが、一方で、我々は色々ながんを当初は挙げていたわけですが、予算の削減で乳がんに絞りました。ただ、乳がんの中でもいろいろながんの種類がありまして、それを一つ一つやっていくということと、血液だけではなくてむしろ尿中とか、そういうところにも手を広げていくという意味では、もう少し深掘りをしていきたいと考えております。もちろん、もしそれがクリアされるようでしたら、他の部位のがん、すなわち横への展開ということもやっていきたいというふうに考えているところです。

【奥村議員】

分かりやすく素人なので教えていただきたいのですが、感度との関係でどのくらい上がると、どういうものが見えるのかとお考えなのか、例えば今の感度で乳がんのある種のもは見えるかもしれないというお話だったのですが、例えば、今、他の部位のがんのお話が出ましたけれども、つまり、今の感度でそういうふうにして横展開していくとそれなりに効果があるのか、さらに10倍、100倍、1,000倍上げて初めてそういう世界が開けてくるのか、そのあたりはどんな感じになるのでしょうか。

【説明者】

これは正直に申し上げてやってみないとわからないということで、今、HER2に関してはたまたまやってみてうまくいった、それは確かです。何故、こういった糖鎖、これだけ有名なHER2というタンパク質でありながら、今までこういう糖の鎖の違いを見分けられなかったかは、従来、そういうものがうまくイオン化できなかつたからと考えられます。

がんに限らず、色々な病気、人間の命にかかわるようなものをどれだけ早い段階で見られる

かというのは、やってみないとわかりません。従来は無理と思われていたものが、感度が1,000倍になる事によって、全くごみと一緒にいいますか、ノイズに隠れていたのも見え始めたという段階です。これを一つの成功例として、こういうことができるんだということを例えば新聞報道でしていただきましたので、それをもとに様々な研究機関とできれば、この枠の中でおさまれば広げていきたいと思えます。乳がんに関係するのは別にHER2だけではありません。まだまだ、たくさんあります。

【奥村議員】

ありがとうございます。

【説明者】

実際に1,000倍になった方法を例に取り上げますと、これだけ感度が上がったことを私たちが初めて証明したということですが、今回用いた化合物は残念ながらよく知られたものです。また、私たちがこれだけ大規模に人とお金を預かってやれたからこそ見つけ出せた、ある意味、地道な解析の結果出てきたものなので、そういう点で特許にまだなり得ないもので構築した部分はあります。これから、こういうものをもとに道具を組み合わせ、いわばプロトコルといえますか、やり方としてそういう特許になるものは多分、出てくると思います。ここでは初年度の報告ということで上がっていませんが、次年度は既に始まっております。その中でそういうものをもとに、さらに深めた特許というものは順次、出てきておりますし、論文等もこの学会を一つの契機にして、たくさん出てきております。それらは残念ながら22年度の成果として挙げることはできませんでした。

【奥村議員】

ありがとうございます。

【相澤議員】

今日、伺いまして、最初に申請時のプロポーザルと、現時点で得られた成果で対比してやっていたのを私は多少、胸を痛めつつ伺っておりましたが、当初の予算規模から大きな変更があって、そして、そこに加速という形で少し追加するようなこと、こういうプロセスを経

て、それを見事に展開されてこられたので、ほっとしているところが、まず第一印象でありますので、むしろ、私も感謝を申し上げたいと思います。

そこで、具体的なことをお伺いしたいのですが、プルーフ・オブ・コンセプトとして出されているコンセプトは、何についてのコンセプトかということがちょっとわかりにくかったのでお尋ねいたします。これは可変抗体がヒンジのところで分子回転する回転の自由度を持つようにデザインできて、その結果がアフィニティに影響する、強く結合すると。これがコンセプトでしょうか。

【説明者】

これまで例えば先のほうを変えたりするということがよくあったのですが、このヒンジ部は固定でなければならないというような常識があったのかもしれませんが。共同研究者のコンセプト、アイデアというのは腕を回せるようにしてもいいじゃないか、そのためにポリエチレングリコールを用いて、それがいわばバネのような形になって、人工の関節を入れたような形、そういう考えはいわばコロンブスの卵的なものかもしれません。それが実際に、マイルドな状態で有機合成できました。単なるアイデアだけでなく、実際に実験結果として実現できたということで、そういう点ではプルーフ・オブ・コンセプトになります。

結合能力が高まったとしても、例えば雑魚ばかり捕まえてはまずいので、これからは捕まえる部分の特異性をいかに高めていくかということをやって、初めて例えば非常に薄い状態のものを拾ってくるということができるようになると思います。

【相澤議員】

それで、論文として出されたところで、今のヒンジ部のところで自由回転、回転度が増したという、その実験事実はつかんでおられるのでしょうか。

【説明者】

そういう力学的なものはありません。これは表面プラズモン共鳴という方法を用いて、抗体が抗原を捕まえた状態になると光の屈折率が変わるという現象を利用して見たものです。あと、これは質量分析を用いて私たちだからできたのですが、このヒンジ部がちゃんと順序よくつながっているということも確認しました。三次元的にどう動いているかまでは確認しており

ませんが、ちゃんとつながって、しかもこちらの想定どおり、こういうふうにごるごる回転できなければ、2桁、場合によっては5桁、結合能力が上がるということにはなり得ないという、他には考えられないという状況になりました。

【相澤議員】

いずれにしても非常に重要な分子を合成されたので、大変素晴らしいと思います。

【説明者】

これは、実は抗体医薬にも展開できるものであります。今までの抗体医薬はいわば人工的なものを一切含まないような形で、それをこういうふうにご合力を100倍、何万倍、上げると、微量でしかも非常によく効く薬ができるかもしれません。そこまで私たちは目指していませんが、多分、製薬メーカーさんはそこにすごく興味を持たれると思います。

【相澤議員】

それで、全体の感度の問題ですが、感度としてはイオン化のプロセス以降で1,000倍に達するように、各ステップが感度を上昇しているように見えるのですね。そこで今の前処理の段階のこの新しい抗体を使ったことによって、それはトータルの感度にどう影響したのか。一つの解釈としてはS/Nに相当するノイズ部分を選択性が上がったということで減少させて、結果として感度にも影響しているという、こういう解釈でよろしいのかと。

【説明者】

この可変抗体自身は単独で評価しております。まだ、感度といいますか、ノイズをどれだけ減らすかの評価は行っておりません。それはこれからです。そういったものを組み合わせると、例えば2桁のノイズを減らす、それとイオン化効率を3桁上げる。これで既に10万倍になりますが、それにさらに装置で10倍、感度が向上すれば、100万倍になります。それが全部掛け算でいけるとは思えませんが、そういったことをこれから証明していくことになると思います。

【相澤議員】

そういたしますと、これから色々とターゲットを変えていかれるときに、やはり抗体の部分

が選択性を決めるところがあるので、感度だけでは私はこのプロジェクトは目的を達成しにくいのではないかと思います。ですから、ノイズの部分と見るか、選択性のほうを向上するか、どちらかのところでやっていかないと、非常に複合系のサンプルに対して適応できるには難しいのではないかと思います。結局は抗体のところを中心に、選択性を前処理の段階で非常に高いところまで達すると、そういうストラテジーと考えてよろしいのでしょうか。

【説明者】

まず、できる限り100%の効率で非常に微量なものを捕まえてきたとしても、それをイオン化できなければ無駄になります。そういったときのために、実は加速・強化の予算を使わせていただいて、今回、ご紹介したリン酸ペプチド、糖ペプチド以外のそういうさまざまなものに対して感度を上げるように、いわゆる網羅的にどんな化合物がきても大丈夫という状況にできる限り近づけるようにしております。

【奥村議員】

分かりにくいかもしれませんが、こういった分野で世界的な競合相手というんでしょうか、何か情報をつかんでいますでしょうか。

【説明者】

こういった何か生物的なものをとらまえてきて、微量なものをとらまえてきて解析するというのは世界中で行われております。特に質量分析装置の開発では、欧米のほうが進んでおりますが、こういうようにシステムを一つの研究課題の中で何十億とかけてやるということはありませんし、もう一つ、私が前から申し上げています日本の総合力、さまざまな学術の分野の人が集まって、一つの目的のためにチームとして異分野融合といいますか、そういうようにやっていく能力は、日本の方が圧倒的に優れていると思います。それでこういう場を利用して、欧米にはできない、ほかの分野からいろいろなアイデア、可変抗体自身も他の分野からアイデアをいただいたわけですので、そういったものを組み合わせてやっていくことによって、今はもしかしたら総合力では劣っているかもしれませんが、こういった場あるいはチームを作ったことによって、4年後にはできれば世界の誰も追いつけないものをつくり上げたいと思います。

【奥村議員】

病気との関係あるいは創薬との関係、マーカー等を含めて、この高感度な分析という面では、先生のところのチームが今、世界で一番と思ってよろしいのでしょうか。

【説明者】

どの面から、どの切り口からいっても世界一とは残念ながら言えません。ただ、微量のものを拾い上げて、それを効率高く、1,000倍とか1万倍にできるのはうちだけだと思います。

【奥村議員】

高感度からそういうものを見ていくという道筋では世界で一番進んでいると。

【説明者】

はい。拾ってきて高感度に検出する点についてはそう思います。

【奥村議員】

ありがとうございます。

【川本参事官】

事務局のほうから1点、教えていただきたいのですが、研究支援体制、科学技術振興機構の方で田中先生が中心研究者である課題の他に、合原先生とか岡野先生とか片岡先生、外村先生、5課題があつて、かなり幅広い分野にまたがって、それについてすべて白井さんが研究支援統括者としておられるわけです。ここについて、そこがうまく機能しているとすれば、一人でそういったものを全てカバーされているとすれば、どうやってそこをうまく運営されているのかをちょっと教えていただきたいし、逆に田中先生にお聞きしたほうがいいのかもしれませんが、そういった体制の中で特に問題は生じていないのかと。

【説明者】

皆さん、JSTの方々がいらっしゃる場で言うのも変ですが、私にとってはこういう体制を組んでいただいて非常にありがたい。例えばこういう成果のウェブ掲載を今お願いすれば、10分

後にはウェブに載っている、それはすごくありがたいです。

【説明者】

前のほうのご質問についてご説明させていただきます。私自身は実はJSTで約30年前から基礎研究の世話役を担当しておりまして、ERATO、さきがけ、CRESTとの色々な経験を持っております。このFIRSTプログラムではJSTは5人の先生方から研究支援機関担当としてのご指名を頂戴しました。初め、いろいろ中心研究者の先生方とご相談しておりましたが、それぞれ皆さん方はやっぱりJSTに期待するところが違います。

田中フェローの場合は京都ということもあるのですが、一人、是非とも研究の支援をやった経験者を何しろ派遣して欲しいと。そのメンバーが田中フェローのもとで島津さんという組織と京都大学さんという組織で、中心研究者のご意見をもとに、島津さんの事務方と色々やってみたり、京大の方にお邪魔したりと、こういうやり方でこの場合はやっております。

それ以外にも研究課題によって色々なやり方が実はありまして、それに向けてそれぞれの体制を組みます。

もう一つ、私がいつもやれるのかという議論ですが、もちろん、私が細かいところまで全部はとてもできません。ただ、うちの内部で毎週FIRST連絡会をやっておりまして、それぞれのプロジェクトの担当者が必ず1人本部にもおります。

今日も来ておりますが、うちの本部の担当者と現場にうちから派遣している人たちが一緒になって、中心研究者の研究をサポートする、その全体の調整、まとめみたいなことを私がやるみたいな形で実はやっております。もしかしたら、このプログラムをつくった時の内閣府の方の研究支援担当機関、研究支援統括者に期待することを十分できたかどうかというのは色々あるかと思えます。しかし、それぞれプロジェクトの本部にいる担当者と現場に派遣したメンバー、それに私がいるという体制も、案外いいことがありまして、あるプロジェクトでの経験を他のプロジェクトにも生かせるケースもありまして、そういう意味では、一人の人間がやっていることのプラスもあるという感じがしますが、おっしゃるように全部できているかどうかということについては、皆さん方のご評価を頂戴するしかないと思えます。

【川本参事官】

よろしいでしょうか。ありがとうございました。以上をもちましてヒアリングを終了させて

いただきます。

—了—