

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング
（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24年12月3日（月）13:00～14:00

2. 場所 中央合同庁舎4号館4階 共用第4特別会議室

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

青木 玲子 総合科学技術会議議員

大西 隆 総合科学技術会議議員

有信 睦弘 東京大学 監事（外部有識者）

石出 孝 三菱重工株式会社 技術本部 先進技術研究センター長（外部有識者）

佐藤 正明 東北大学大学院医工学研究科 教授（外部有識者）

松井 良夫 独立行政法人物質・材料研究機構 外部連携部門 連携コーディネーター（外部有識者）

松木 則夫 独立行政法人産業技術総合研究所 四国センター 所長（外部有識者）

倉持 隆雄 内閣府政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

河内 幸男 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シニアフェロー（中心研究者）

佐藤 孝明 株式会社島津製作所基盤技術研究所ライフサイエンス研究所長

石田 秋生 独立行政法人科学技術振興機構上席主任調査員（研究支援統括者）

5. 議事

【事務局】

それでは、定刻になりましたので、ただいまからF I R S Tの中間評価の田中課題についてのヒアリングを開始させていただきます。本日は、田中中心研究者始め皆様方にはご参加いただきましてありがとうございます。

本日の出席者でございますけれども、お手元にお配りしております座席表のとおりでございます。

それから、本日の配付資料、お手元の一覧のとおりでございますので、過不足等あれば事務局のほうにお申し付けいただきたいと思えます。

このヒアリングに当たりましての注意事項を冒頭ご説明させていただきます。非公開で行いますけれども、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公開いたします。説明に当たりましての時間の関係でございますけれども、研究課題側からの説明を15分、質疑応答を35分でよろしくお願ひします。時間厳守をお願いいたします。

説明に当たりまして、課題全体の研究の進捗度合いと目標の達成見通しについて、国際的な優位性とサブテーマの役割、相互関係も含めて簡潔で明瞭なご説明をお願いしたいと存じます。

説明では、終了5分前に予鈴を鳴らさせていただきます、終了時間に本鈴を鳴らします。時間がまいりましたら途中であっても説明を終了していただきたいと存じます。質疑応答でございますけれども、終了3分前にベルを鳴らさせていただきますと思えます。

これから、研究課題側からのご説明をお願いしたいと思いますけれども、田中課題につきましては、ご案内のとおりさ10月25日に最先端研究開発支援推進会議におきまして取りまとめた調査検討結果の指摘を踏まえてのヒアリングという位置づけにしております。調査検討結果につきましては、お手元にお配りしておりますので、お目通しいただきたいと思えます。概要を簡単にかいつまんでご説明させていただきますと、本調査検討結果におきましては、田中プロジェクトから辻本元教授を除外する。それから、田中プロジェクトの継続実施を既定路線とするのではなくて、プロジェクトの実施の是非をゼロベースから検討するという2点での基本的なスタンスのもとで検討をしたということでございます。具体的には辻本元教授が指導してきた2つの研究テーマはテーマとしては廃止する。2つ目はプロジェクトの全体構成としては田中リーダーが指導する研究テーマを実施する上で不可欠な研究課題と位置づけられたものに限定をして研究課題を再整理する。3つ目はプロジェクトの執行機関については島津製作所と科学技術振興機構とする。4つ目はプロジェクトの研究実施推進体制はプロジェクトの最終的な研究目標を達成する上で必要な体制に再構築をするというご決定をいただいているところでございます。

それでは、研究課題側からの説明をお願いしたいと思います。よろしくお願ひします。

【説明者】

中心研究者の田中耕一です。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」に関し、前半は研究開発の進捗状況、後半は見直し後の新体制構築に関して述べさせていただきます。よろしくお願いいたします。

次の2ページ目、まずは成果に関して。左側に申請時、予算確定前における計画。右側に2年あまりで得られた成果を対比しながらご紹介します。

3ページ、まずは島津での成果です。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、となります。まずは、前処理とイオン化に関して。血液、あるいは尿の中には数千、数万の化合物が混ざっております。病気の早期診断のためには、仮説をもとにごく微量のバイオマーカーを選び出さなければなりません。島津ではこのように可変抗体というものを開発し、従来よりも100倍、あるいは10万倍、強力でそういったものを集められる方法を開発しました。これはProof of Conceptでありませんが、次のページには実例、これは世界初です。

このページ、実際に行ったものとして、抗体ビーズ法では、血液中から実際のアルツハイマー病関連物質のみを釣り上げることに成功しました。また、混ざったままの試料を分離し、100倍高感度に測定できるようにしました。

次に、5ページ目です。イオン化に関してです。病気に幅広く関連しております、例えばリン酸ペプチド、糖ペプチド、こういったものに対し、最大1万倍という非常に高感度化することができました、等々の成果を上げることができました。

6ページ、その他さまざまな化合物に関しても最大100倍高感度化できました。一番下で、タンパク質の中身、C-末端の配列を見る方法も大幅に高性能化できました。

7ページ目、これは分離・検出・測定、ハードウェアの成果です。高速・高感度、2台の機能を合わせた装置として世界初です。既に乳がん、前立腺がん研究に活躍しております。9ページ、11ページの成果の中に含まれております。

次に8ページ、データ解析、ソフトウェアの成果です。世界標準を目指すフリーソフトの暫定版を昨年でもう既に公開し、世界の人々に使われ始めております。世界標準を目指しております。

9ページです。ここからは従来のサブテーマ、2、3、京大の成果です。乳がんに関しては、世界初のバイオマーカー候補を既に幾つも発見しております。文部科学省/JSTのプロジェクトで開発したこの右下にあります質量顕微鏡、これを用い、それだけではなく私たちの新たなアイデアを取り入れて、この下の真ん中にありますこの黒のバックに青色の画像、こういうふうにかんの部分を鮮明に見ることができるようになりました。

次に、10ページ目、前立腺がんに関しても、世界初を幾つも発見しております。従来は血液中からだったのですが、なんと尿の中から、しかも前立腺肥大との区別も可能と考えられます。極めて画期的な成果が得られました。

11ページ、アルツハイマー病、サブテーマ3のほうです。これでも成果が上がっていた

わけですが、結果として基礎的な研究が中心になりました。それに対し、島津では従来の、危険で痛い思いをして取りだす髄液からの検査ではなく、なんと血液中から関連物質検出に今現在成功しております。

12ページは、いわばベンチマークとの比較、主に島津の成果になりますが、左側、前処理、選択性では100倍から10万倍。右側、イオン化、高感度化では最大1万倍。これからは実際の患者さん、あるいは健常者の検体を用いて、掛け算でさらなる高性能化を証明する。そういったことが求められておりますし、私たちぜひとも行いたいと思っております。

13ページは、言葉でのまとめ、成果です。選択性、感度に関しては、現時点で既に当初目標を達成済み、または大幅に凌駕することができました。ハードウェアに関しても世界初を含むツールを揃えることができました。アルツハイマー病は髄液ではなく血中からのバイオマーカー検出に成功しました。京大でもなんと尿から前立腺がんのバイオマーカー候補を見つけられました。若手も順調に育っております。すなわち当初より大幅に優れた成果が得られましたので、それらを用いていち早く医療に貢献したいと考えておりました。

そういったときに、残念ながら京大で不祥事が発生しました。14ページです。皆さんにもご迷惑をおかけして本当に申し訳ございません。推進会議で決定された文章を抜粋させていただきました。選択と集中、加速・強化を求められたと解釈しております。それらを実現するためのキーワードは以下の5つです。医療へぜひとも貢献する。バイオマーカーの候補を検証しなければならない。そのためには患者さん、健常者の検体、量、質ともに豊富な機関とダイレクトにアクセスする。それから、従来日本ではいわゆる基礎研究は優れている、製品化も優れている、でもその間のステップが残念ながらあまり取り込まれなかったがために、せつかくの知識が生きていない状況を改善するために、両者を同時進行で行わなければならないという、この5つのキーワードを挙げられると思います。

それを具体的に図にしてみました。サブテーマ2、3を中止した後は、島津がすべての研究開発の中心となります。残り1年あまりを進行します。これまでの乳がん、前立腺がん、アルツハイマー病、これらで得られた成果の中からMS開発に資するものみに選択と集中を行い、医学部と長寿研で新たにゼロベースから取り組む。検証、有用性の実証を行い、出口としては、MSシステムの確立を行い、医療への早期応用のための加速・強化を行うという流れ図になります。

具体的なテーマを列記しました。MS開発に必要不可欠なもの、16ページです。国民への成果還元に近いものをゼロベースで見直した結果、概ねこのようになりました。ここに書き切れなかったテーマを含め、実際には半分以下になっております。かなりの部分を中止しました。選択と集中のためにサブテーマ1、次世代MS開発の成果を大いに活用できる研究に的を絞る。創薬、食道がんなどは中止します。1年後にまとまった成果が期待できる研究開発のみを候補としました。

17ページ、同じ表ですが、ここでは加速・強化のために、ということで、診断に近く健常人・患者の検体豊富な京大医学部、長寿研に島津から直接委託します。今まで薬学部を

通していたのですが、これからは直接。加速するためにはぜひとも必要です。特に、学における若手研究者、さまざまな既存資産を最大限活用する。薬学部ではなく医学部で行うこととなります。次に、がんについて補足させていただきます。特に、この小川先生のところは赤字で太くなっている部分、尿中から前立腺がんのバイオマーカー候補を複数発見しました。前立腺肥大との差別化も可能と考えられました。従来、PSA、私も1年ごとに検査していますが、これは血液中からです。しかも有用性を疑問視されているという不確かなものでありますが、それをこの新たな方法を用いることによって、こういった差別化、明確化ができるというふうに期待しております。そのほか、松田先生のところでは、健常者、これは1万人という極めて大規模の検体がありますので、そういったことをぜひとも有用性確認に使いたい、加速したいと考えております。

次に、アルツハイマー病に関して、19ページですが、こちらは長寿研のバイオバンクと、ながはまコホートは健常者の検体、そういった貴重なサンプルを活かし、アルツハイマー病の世界初の血液中からの早期診断を目指します。これまでは髄液中からでした。

20ページです。研究推進に関する旧と新の体制を図示しました。左側に書かれている青文字、従来の京大では実際にFIRSTで雇用されていた人12名、右下、赤文字、新体制では従来よりも半分に減る予定です。新体制が発足するまでに残念ながら去っていった若手が何人もおります。極めて残念ですが、今、こういう状況になっています。

次に、産学官連携に注目して図を書きました。特に京都大学に対しては、島津からの常駐者を倍以上、密接なコミュニケーション、支援、それからチェック体制を新たに構築します。あくまでこれからの話ですが、プロジェクト終了後の社会還元については、乳がん、前立腺がん、アルツハイマー病だけでなく、タンパク質の解析能力を活かして幅広く貢献可能です。当初、目的になかった前立腺がんの研究が進展できたのは、水平展開の一例です。ハード、ソフトの全世界展開も期待しております。試薬メーカーとの共同開発もこの終了後の話になりますが、社会還元に向けて行われると考えられます。

予算に関してです。まず、経費Aですが、旧サブテーマ2、3については総額311百万円の残り予算があります。その総額に対し、選択と集中の観点から京大未執行分の4割強まで半分以下まで圧縮しました。残り1年強でぜひとも医療に貢献する。加速・強化するための予算を加え、最終的に経費Aで2,700万円請求しないということにしました。

最後ですが、経費A、B、C、合計で3,300万減額します。今までの3年間に国民から預かった30億円と世界初を多数含む画期的な成果を十二分に活かし、若手を活かすためにも残り1年あまり研究開発を新体制で今まで以上に頑張りたいと思います。新しい体制になることによって私の予測では、今まで京都大学で行っていたものの2、3倍のスピードでこれはかなりスピードアップできると思います。若手が実際には論文の8、9割を占めておりますので、そういった若手をさらに活かして、最後まで頑張りたいと考えております。よろしく願いいたします。

【事務局】

それでは、質疑応答に入りたいと思いますので、以下の進行を大西先生、よろしくお願いいたします。

【有識者議員】

それでは、35分という枠の中で質疑応答したいと思います。ご質問のある方は、よろしくお願いいたします。

最初に私のほうから、今、おっしゃっていただいた中で、若手が6人ほど既にほかに移ったというお話がありましたが、その辺の事情をお話しいただいて、その人たちがほかに行ったということが今後の研究にどういう影響があるのかということの説明をいただきたいというのと、最後に、新体制で選択と集中によってスピードアップが図られる、そこは主にどういう点がスピードアップの要因になるかというのを少し補足して説明していただけたらと思います。

【説明者】

いろいろなところから人が抜けてしまったということがあるのですが、一番多かったのは、アルツハイマー病の部分です。このアルツハイマー病は、ページ戻りまして、11ページをご覧くださいればわかりやすいのですが、このように京都大学で行われていたのは、主に基礎的な研究、それでバイオマーカー候補等がいろいろ見つかりました。でも、残念ながらそれがすぐに診断に結びつくかということ、つかない。今回、こういうこともありましたし、そこで島津で見つかったものを活かそうとなり、京都大学で行っていたもの、残念ながらそれらの成果を出した人たちが去らざるを得なかったという部分があります。それ以外にも何人かおられます。

それと次に、加速・強化に関してですが、今回、この残った予算を有効に活用しようといったときに、従来の幾つも並行して行っていた基礎研究を止めて、そこに使っていたお金を実際にもうこれは確実に診断に結びつきそうだという幾つかのテーマ、実際の表としては16ページ、17ページに載っておりますが、こういうところに絞って、そこに人とお金、資産、ノウハウ、そういったものを集中投資することによって、従来、その基礎研究で試行錯誤していた部分が、かなりショートカットされました。しかもこれまでは薬学部を通して医学部をお願いしていたということで、コミュニケーション等々もかなり弱い部分があったのですが、これからは直接島津がコミュニケーションの中心になって、例えばこの装置開発のためにいろいろ私たちしか持っていないノウハウというものもありますので、私自身も例えば今までは月に1回行けるか行けないかだったのですが、週に1回は必ず行くようになりますし、それからどこかに書いておりますが、島津の人材も今までより2倍以上に配置するというので、それで2倍、3倍の成果が出ることは私は確実だと考えております。

【有識者議員】

2点質問させてください。まず、マーカーの候補物質が幾つか高感度に見つかっているという事実があるわけですね。それが、候補からバイオマーカーになる、なるというかバイオマーカーとして認定するには、いわゆる疫学的な研究がいますよね。そこはむしろこのMSシステムとは別に、疫学的な研究で微量な候補マーカーがまさにマーカーであると認定しないとイケないと思うのですが、このプロジェクトの期間中、あと1年ちょっとしかありませんけれども、検出された候補が、マーカーとして認定できるものというのがあるのかなのかというのが1点です。これは主に病院側の仕事になると思います。それと候補でこのプロジェクトは終わるのか。

それから、2点目は全然違うのですが、若手のことが先ほどありましたけれども、ご提出いただいたものを拝見しますと、研究者の構成を書いているページが、補足資料(6)の1ページ目に、研究者の各サブテーマ単位で、何名の研究者がどのテーマにかかわっているかという一覧表があって、その中にポスドクがあればその人数を記載するようになっていますが、これを拝見しますと、ポスドクの数というのが全部ゼロと書いてあるんですよ。どのテーマもゼロになっていまして、一方、11ページを拝見しますと、ポスドクの将来の進路設計はこれから具体的に進めていくという記述があって、ポスドクが何名ぐらいが働いているのかというのは、見えにくいんですけども、それを教えていただけますでしょうか。以上、2点お願いします。

【説明者】

まず、最初にバイオマーカーの件について、私のほうからお話しさせていただきます。今、確かにあるのは候補としての位置づけです。ですので当然、いわゆる疫学的と先生は今おっしゃられましたけれども、少なくともマススペクトロメトリーを使って、あるいは使わなくてもライザーとか、ほかの系で認定されるためには少なくとも100人ぐらいは間違いなく見る必要があります。例えばアルツハイマー病に関しましては、100例以上のサンプルが髄液、血清も含めて揃っておりますので、そういうところからとりあえず検証ができるのではないかと思います。

さらに、私もほかの遺伝子のこととか、スニップのこととかでPMDAの方々とも随分お話ししたことがありますけれども、本当に認めていただくとするためには、やはり保険の点数までいくためにはやはり千人程度、米国等では1万人等ということなのですけれども、今は本当に有用であって、この診断をすることによって新たな産業も含めるとか、あるいはとにかく患者さんにとってプラスになるということであるならば、私は100人ぐらいの程度でもいいのではないかと考えております。このあたりは実際に診断会社で保険の点数を取るということに随分ご経験のある先生方ともお話をしております、どれぐらいの数でどれぐらいのことをやればいいのかということは、今後、PMDAの先生方ともご相

談しながら、我々が今開発しておりますマススペクトロメトリーが診断用のマススペクトロメトリーとして何とかして、新しい診断システムとして日本初ということができないだろうかということをも夢というか、実現させたいと思っておりますので、そのあたりはかなりきっちりと専門の方々、あるいはそれを専門とする企業の方々と密に話しておりますので、チャレンジングではありますが、候補で終わらないように頑張りたいと思います。

【説明者】

具体的にどこかで数値を上げていたと思いますが、この中で行う範囲というのは、100名から200名ぐらいです。でも、本当のバイオマーカーとなるまでは、それは1年半ではとても行きませんので。

実際にこの補足資料の(6)なのですが、これは6月末現在でちょっと古い情報で申し訳ありません。実際に、このポストク、私は若手と申し上げましたのは、総合科学技術会議で話題になったときに、若手は45歳までとおっしゃられていましたので、それも含めて、かなりちょっと上、実際には客員研究員という立場、そういうものも含んでおまして、そういうところでちょっとすれ違いがあったものと思います。申し訳ありません。

【有識者議員】

新しい体制ではどのくらいですか。大体で結構ですから。

【説明者】

特任助教で6名です。厳密な意味、狭い意味でのポストクは残念ながらありません。京都大学の肩書きのつけ方で、特任となっております。

【外部有識者】

テーマをいろいろ絞り込んで、一番気になっていたのは、特に検体等々に関する部分なんですけれども、その絞り込みによって、一応ながはまコホートとそれからもう一つのところでの協力関係はそのまま引き続き得られるということなんです。実際には検体の処理等々について言うと、テーマを絞り込んだからと言って、大幅にそれに比例してかかる手間暇が減るようには思えないんですね。そういう点については、一応特に問題はないと考えていいわけですか。

【説明者】

私は問題ないと思っています。なぜかと言いますと、前処理の方法とかハイスループトに持っていく方法論というのは、この2年、3年の間にかなり確立しつつありますので、いわゆる多検体を評価しながら方法論も開発するということではなくて、かなりの部分は方法論的なものは開発できていますので、あとは多検体処理をルーチン化してきっちり

としたデータベース化していくことだと思いますので、極端に問題はないと思っております。むしろ最初スタートしたときよりも早く、例えばながはまコホートのサンプルにしても、数千検体をどれぐらいできるかと言うと、もうそんなにかからなくても2、3カ月あればできるというところまで来ていますので、このあたりに関しては特に問題ないと思っております。

【説明者】

補足させていただきます。尿のサンプル、前立腺がん、前立腺肥大の話を多少詳しくコミュニケーションしているのですが、彼らの話では、尿というのは血液から比べると明らかに処理が楽です。まず、塩を除いて、その後実際に私たちが開発したフィッシング、可変抗体ですね、ある意味、多少前処理をした段階で釣り上げて、それを質量分析に持ってくるということになりますので、非常に簡単にできます。乳がんのほうは血液を扱いますので時間、手間暇はかかります。

【外部有識者】

これまでの方法との違いをお聞きしたいんですけども、特に高感度のイオン化法のところなんですけど、何倍という数値は出ているんですけども、具体的にブレイクスルーになった技術と言いますか、それがどういうものなのか。最後のところ拝見すると、赤外レーザーを使ったというのは見えるんですけど、そのあたりのイオン化の技術、こういったものが今回のブレイクスルーになっているのか、お知らせいただければと思うんですけど。

【説明者】

私自身、長年質量分析を行っていて、誤解がよくあるということで説明が難しいのですが、質量分析というのは、例えばタンパク質が10個あったら10個とも100%の効率でイオン化できるかと言ったら、残念ながらそうではありません。私たちが高感度、高感度と言っても、分子の数にすると1万とか100万とかそういう数がある初めて見える状態になっています。それよりももっと昔に戻って、私たちが開発する前は、例えば1億とか数十億とかいうのでやっと見える状態だったのを私たちは幸か不幸か欧米ではあまり取り組まれていない、このMALDI、レーザーでイオン化するという方法を用いています。従来では感度が低いと思われていたのは、残念ながらそういうイオン化効率が悪かったものです。これを私たちが一つのアイデアで、MALDIというのは実際には水に溶けやすいものをイオン化する、そういう基礎能力を持っていたのを、それを私たちが新たにアイデアを取り入れて、そしてそういう底上げの状態を確立できました。実際には欧米では、疎水性のものは例えばアトモールという非常に高感度にできているのですが、水に溶けやすいものはその千倍とか1万倍たくさんなければならなかったのに対し、私たちはそれぐらいのレベルまで持ってきたということで、それで従来よりも1万倍ということができました。私たちがイオン

化効率を上げるために、新たにマトリックスを開発した、ということです。マトリックスというのはイオン化を助ける補助剤になります。それを私は長年やっておりますし、若手の部下、いわばフレッシュなアイデア、それを組み合わせることによって、こういった桁違い、3桁、4桁違う効率を上げました。でも、残念ながらまだ1個を見いだすところまではいっていません。ですから、まだまだ感度は上げられると思います。今の状態でもかなり行っているのですが。

【外部有識者】

もう1点、今回の事項報告書の資料の4ページのところに、サブテーマ1の初期目標の達成見通しのところに記載されている事項なんですけれども、実資料測定では必ずしも最大能力を達成できていないけれども、血漿試料ではという表記があつて、血漿というのと実試料というのではどういう区別をされているのか。ちょっとわからなかったんですが、血漿も実試料に近いようなものだと思いますが。

【説明者】

私たちが、アルツハイマー病に関連するもので実際に測った実サンプルに近いものは、標準で売られている健常者の血清、血漿のサンプルです。それを本当に患者さん、あるいはボランティアの健常人に広めるとそのところにやはり前処理をもう少し工夫するところが出てくるだろうということで、そこはまだ未知の部分がありますので、そういう点で、まだだというふうに申し上げました。

【外部有識者】

わかりました。ありがとうございます。

【有識者議員】

ご説明、ありがとうございます。6月までの成果のまとめの部分とそれからその次のところへの研究展開、これを分けてお伺いいたします。まず島津で進められている次世代MSシステム開発の目標値が6月までに達成されたということですが、それぞれについて、目標値は達成されているけれども、今後、この本体のシステム開発というのはどういうところに焦点を合わせて進めていくのかということをお伺いしたいと思います。

それから、このシステムの中で前処理というのが大変重要なことだと思っております。この前もお伺いいたしましたけれども、ここで対象となっている検体が血液、尿、それから組織という表現がところどころにあります。組織の場合はこの測定システムにかけるにはどういう状態でサンプルとするのかという、ここもちょっとお伺いしたい。その場合に、それぞれで前処理が100倍以上の感度に向上するということは、すべてのサンプルについてということなのかどうかということも伺いしたいと思います。

あとはバイオマーカーについての質問です。6月までの段階で、バイオマーカーの候補を定めたというところでありますけれども、それぞれが最終的にどの段階まで来ているかということは、必ずしも明確でなかったかと思います。そこがどこまで来ていて、それを今後京大医学部を中心として開発されていくときに新たな候補をさらに検索するのか。今まで絞り込まれてきたものを焦点を当てて進めていくのかどうか、そのあたりのところが、先ほどのご説明ではわかりにくかったかと思いますので、以上システム全体のことについてのことと、バイオマーカーについてお伺いしたいと思います。

【説明者】

システムに関しましては、特に前処理の部分は、もう既に例えば乳がん、前立腺がん、あるいはアルツハイマー病に対して、これは釣り上げるためのいわば釣針と餌をその化合物ごとにオーダーメイドでつくらなければなりません。そのための試行錯誤を今やっている最中です。それがベストなものが見つかるか、ある程度絞れてきたのですが、それをやり続けなければなりませんので、今現在でも実際に島津から京大にはりついているような人間はそういったところで頑張っております。

イオン化に関しましては、これから特に来年度に向けて、新たに島津から配置するものは特にイオン化の人間が多いのですが、これはそういった生のサンプルに対してどれぐらい感度が上がるか。実際、測ったサンプルというのはあくまで標準サンプルですので、ある程度純度の高いものであったわけです。それをある程度汚いもの、ごみが混ざっている状態でどれだけ測れるかというのは、これもまた試行錯誤しなければなりませんので、その部分で特にサンプルがある京大、または長寿研に実際に行ったり、来たりして、そういうところを改良しなければならない。

ハードウェアに関しては、これは実際に測ってみてどういうふうな測り方が一番よいデータを出すかということハードウェアの中身まで改良する必要も出てきます。さらに、実際に出てきたデータをソフトウェアでどう解析していくかという、そういうすべてのステップにわたってシステムをチューンナップしていかなければならないということで、まだまだやるべきことがあります。

血液とか尿以外に組織のサンプルに関してですが、これは大体2つのテーマがありまして、まず乳がんに関して、これは世界初のバイオマーカーが見つかったといいますが、これは残念ながら細胞株で行いました。これはまだまだそれが病気に反映しているとは言えませんので、それに対して例えば乳がんの患者さんの生検、バイオプシー等を利用する。それが組織の利用になります。乳がんには4つの対処方法があるようですが、その例えば一番手ごわいものに対してどう対処していくべきか。どの抗がん剤を使えばいいか、そういったところに適応できるかということを検討していかなければならない。それが、組織のテーマの一つ目であって、もう一つは、実際の組織の見方として、表示されていたのは、9ページの真ん中下に、黒地に青い、こういうふうに見える質量顕微鏡自身、10年ぐ

らい前に基礎を開発するのを私も手伝ったのですが、これは別のテーマで開発しました。ところが、これを実際に私たちのアイデアを含んでやってみますと、どんどん新しいものが見つかってきます。がんにこういう化合物が局在していることを新たに見つける。分析装置というのは今まで見えなかったことを見つけ出すための道具であって、それから新たな発想が得られますので、それで得られた仮説をもとにそのがん化のメカニズムを今解明しようとしているところです。

バイオマーカーに関しましては、今、実際に何をやっているかと言いますと、その化合物を実際に同定することができまして、実際につかまえるときは、一番最初にありました新規抗体を用います。従来の抗体といいますのは、例えば血液とか液体の流れの中で、浮いたボールを片手でつかまえるような形になっています。Yの形になって、Yのうちの片方の腕しか使っていません。新規抗体は、腕の長さとか形とかを自由自在に設計できますので、今はその腕を両方使って、しっかりとつかまえることができる。100倍、10万倍という全く桁違いの効率、結合力が得られたのは、片手ではなく両手でつかんだからです。今現在、釣り上げるための相手の患者さんや健常人の検体を待つ段階まで来ております。

前立腺がんに関してはそういう感じになっていて、アルツハイマー病は今その部分で少し遅れていますが、そういった開発を行っているところです。もう一つ、乳がんに関しては、開発は進んでいるのですが、残念ながら存在量が少ない。特に血液中ではあまりにも少ないので、さらなる高感度化が必要だという段階になっています。

【有識者議員】

確認ですけれども、候補として上がっているバイオマーカーをこれ以上拡大するのではなく、その中から絞り込んでその感度を上げていくということによろしいですか。

【説明者】

それに関しましては、多検体の評価をさせていただきますので、実際に質量分析等のデータを採っていくと、そういうプロファイリングが出てきます。例えばこういう患者さんにはこういうプロファイリングがなぜかしら見つかるということは必ず出てきますから、しかも例えばながはまコホート等をやっておりますと、恐らくそういうマススペクトロメトリーのあるパターンとある疾患の未病状態とが関連する可能性もありますので、それは一緒にこういう目標の仕事をしながら、ソフトウェアの開発等も一緒になりながら、もし何か見つければ、それはそれでこのプロジェクトとしての成果だと思っておりますので、改めてそれを積極的には探しには行きませんが、結果として見つかる可能性は高いと考えております。

【説明者】

あくまでオプティミスティックなことばかり申し上げましたが、この幾つか見つかって

いるバイオマーカー候補がすべてこける場合ももちろんゼロではありません。そういったときのためにせっかくこの検体を提供していただく中で、限られた範囲ですが、やはりほかの候補も同じ眼で見れば見つかる場合がありますので、それを捨てるのはちよっともったいないということで、そういったところも限られた範囲ではありますが、行わせていただきたいと思います。

【有識者議員】

今のご説明で、今後の展開における京大との関係なんですが、なぜこれだけ3つそれぞれに分かれて、共同の研究を進めなければいけないのかが理解に苦いところですが、今のご説明でその意図を十分に理解することができました。

【説明者】

同じ道具を使って、あちらこちらに水平展開できるということで、いろいろな部品は揃っているのです。それをどうつなげていくかによって、それぞれにオーダーメイドで例えば前立腺がん、乳がん、アルツハイマー病以外のものにも適用できることはありますが、今のところ3つに的を絞っているというふうになります。

【有識者議員】

これからは薬学ではなくて医学の先生とご一緒されるということなので、ぜひ今後ご検討いただきたいのは、やはりマーカー、この方法ですとごく微量検出できますよね。そのごく微量で検出することが要するに患者さんにとってどういうメリットがあるのかという説明を、それを仮にマーカーで認められた場合ですけれども、やはりおっしゃっていく必要があるのではないかと。

例えば、アルツハイマー病は別のところで伺った話によると、既にアルツハイマー病として臨床的に症状が認められるときには、もう決定的に遅い。前駆症状はるか昔に何年も前にそういうものが既に出ているといわれている。今回のごく微量の検出機器を使うと、本当の初期を見つけられるのであれば、これは非常に大きなインパクトが私はあると思います。ですから、患者目線に立った、高感度という極めて優れた技術を患者さんの目線に立って、どういうふうに翻訳してものが言えるかということとはぜひお医者さんと共同して外へ発信されるときには言っていただきたい。

【外部有識者】

これも半分コメントですけれども、研究テーマの集中と選択ということで絞り込んでおられますが、ここに書いてある説明は基本的に言うに必要な条件的な説明になっていて、もともと指摘された今回の質量分析器に関して、やはり必要不可欠な内容のテーマがこれで選ばれているということの内容がいまひとつスッとわからないという形になっていますの

で、それがわかるような書き方にしていただけると、工夫をしていただけるといいかと思
いますけれども、ちょっとご検討いただければと。

【有識者議員】

検討してください。

【説明者】

わかりました。再度計画書を出すときにそういったものを配慮してということで、説明
不足だったということで申し訳ありません。

【外部有識者】

少し教えていただきたいんですが、イオン化技術のところ、紫外のレーザーから赤外
のレーザーに変えて、検出感度を上げるようなことが書かれて、そのところの説明がち
よっと先ほどご質問があったと思うんですけども、されてないような気がするんですけ
れども。

【説明者】

赤外レーザーを購入して、実際に紫外とは違うものができるか。これは加速・強化の
予算を使わせていただいて行ったことなのですが、今、いろいろ行って、実際に赤外
を用いることによって感度が上がるというよりも、今までレーザーという劇的なものを与
えると壊れる部分があったのを、それをソフトにイオン化することができるということは、
いろいろ結果が得られているんですが、ここにたくさんあげたものすごく感度が上がった
というふうなことまでは残念ながらまだ見つけられておりませんので、ここではそういう
点で省かせていただきました。

【外部有識者】

先ほどのアルツハイマー病、乳がん、前立腺、検体を100から200ぐらい、この期間の中
でやられて、どのぐらいの率かどうかわかりませんが、だとすればマーカーとして
大丈夫だろうというような形になるんですか。具体的には。

【説明者】

100例と申しましたのは、とにかく統計学的に、スタティスティカルにシグニフィカント
であるというデータを出すためには最低限100人ぐらい必要であろうということで、実際には
やはり1,000人ぐらいはやはりやらないとPMDAの方もイエスと言わないと思ってお
りますので、そこはこれまで保険の点数を幾つも取ってきた診断会社の人たちともお話し
しながら、どうやればいいのかというのは、これは本当に患者さんにとって、早ければ早

いほどいいのならば、そういうことも臨床試験としてやればいいですし、そこは、私はケースバイケースだと思っています。

ただ、今回の尿中のバイオマーカーに関しては、非常に面白いマーカーだと思いますので、そのあたりの検証をしたいと思います。

【外部有識者】

8 ページ目のソフトについて簡単にお伺いしたいんですけども、今後島津さんが実施、維持、発展させていくと思うんですけども、島津さんだけでやられようとしているのか。それともどちらかと一緒にこのソフト開発をやられようとしているのかということが一つと。競合されるようなソフトがあるのかどうかと、それに対して打ち勝つためにどのような戦略をお考えかと、この2点についてお伺いしたいんですが。

【説明者】

詳しく書いてなかったこと、申し訳ありません。ここの部分で実際にソフトとして扱えるデータは、主だった質量分析メーカーほぼ全部扱えるようになっていきます。そういったユニバーサルなソフトは多分他にはありません。そういうことで、このMass++というものの優位性がまず一つを挙げられると思います。

【外部有識者】

Mass++を開発されて維持されるのは島津さんがやられているんですか。それとも学会でやられている、これはどういう位置づけのソフトなんでしょうか。

【説明者】

もともとはJST/CRESTとエーザイさんの共同で始められました。それがバージョンの1.0になります。私たちはそれを引き継いで、2.0、それ以降を開発しております。今後、開発するに当たって、このコアになる部分、それをいわばこの装置の中に組み込んで、開発していく予定ですが、それ以外にも2.0以降に、それはソースコード等を公開するなりして、ほかの方にも使っていただける、それをコアに使っていろいろなユーザー自身が開発できるようなソフト、その2つの道になると思います。

【有識者議員】

それでは、いろいろご質問があつて、お答えしていただきましたので、中間評価のヒアリングとしては、以上とさせていただきます。

全体としては、途中の不祥事を踏まえて、私どもの出した調査検討結果を踏まえて体制の修正をしていただいて、新たな体制のもとで、ターゲットを絞って期間までに成果を出す、展望を出していただいたと思います。ちょっと展望のところが少し強く書き過ぎてい

るような印象もありましたけれども、お答えの中でその辺も説明していただいたと思いますので、どうもありがとうございました。

それでは、以上でヒアリングを終わりにさせていただきます。

【事務局】

ありがとうございました。本研究課題のヒアリングはこれで終了させていただきたいと思います。

今日、ご質問があった事項で、別途ご回答いただけるものがもしあれば、明日までにお願いをしたいと思います。

それから、先生方をお願いをしたいのは、近日中に中間評価の取りまとめを予定しております。今日の評価につきましては、事務局のほうにご提出をいただけると幸いです。よろしくお願ひします。

【有識者議員】

どうもありがとうございました。