

Case 1 2次元電気泳動の完全自動化を実

オンリーワンの計測機器開発を推進

日本では、科学技術立国として、優れた人材の養成・確保を図るとともに、研究者の独創的な研究開発の支援、および促進がなされている。そうした最先端の研究開発を支える基盤として重要なのが、研究データなどを精密に測定するためのオリジナルな計測技術や、その技術を可能にするために設計された計測機器だ。病院での検査装置として、一般の人も身近に、最先端の計測技術や計測機器の恩恵を受けている。

ところが、こうした計測技術や計測機器は、外国製のものに依存する度合いが高い。日本の最先端の科学的研究成果は、外国製の計測機器に支えられているというのが現状だ。この背景を踏まえて、産と学・官の連携による計測技術や計測機器およびその周辺システムの開発を推進するために、JSTは2004年度から「先端計測分析技術・機器開発事業」を開始した。最先端の研究ニーズに応える“オンリーワンの機器”を日本で開発することで、計測機器の海外依存の度合いを減らし、日本の将来の創造的・独創的な研究開発に役立てることが期待されている。

この事業は、今年度新たに設立された「研究成果展開事業」の1プログラムとなり、先端計測分析技術・機器開発プログラムと名称を変えている。

プログラムは、次の4つのタイプで実施されている。

計測分析機器の性能を飛躍的に向上させる独創的な要素技術の開発を目的とする「要素技術タイプ」、要素技術をもとにして、機器のプロトタイプ開発とその実証までを目的とする「機器開発タイプ」、プロトタイプの機器を実用可能な段階まで仕上げることを目的とする「プロトタイプ実証・実用化タイプ」、計測分析のためのアプリケーションなどソフトウェアの開



チームリーダー
シャープ株式会社
鵜沼 豊
うぬま・ゆたか

発を行う「ソフトウェア開発タイプ」。

今回は、「プロトタイプ実証・実用化タイプ」のなかから、成果が大きな実を結んだ2つの事例を取り上げる。

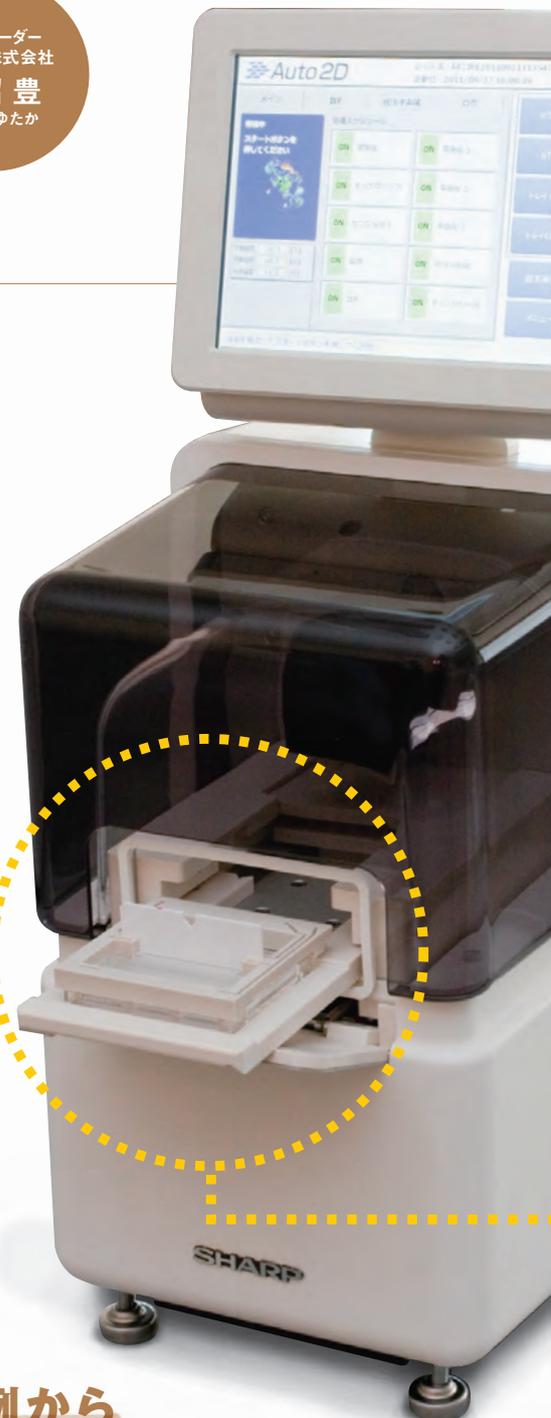
たんぱく質を全自動で分離できる装置の開発

数万種類の遺伝子情報をもとに合成される数十万種類のたんぱく質(ヒトの場合)。そのたんぱく質のわずかな変化が、体調の異常や疾病の引き金となる。近年、その微細な変化をとらえて病気予防につなげる研究や、全たんぱく質の構造や機能の情報からたんぱく質の相互作用などを理解しようとする「プロテオミクス」(*)とよばれる研究が盛んになり、世界中で注目されている。

*プロテオミクス

たんぱく質を網羅的に研究する分野のこと。たんぱく質を意味する英語「プロテイン」と、遺伝子を網羅的に研究する分野「ゲノミクス」という言葉から名づけられた。病気や成長など、人間の生命現象の解明のために、ゲノミクスよりも多くの情報を得ることができるかもしれないといわれている。

シャープ株式会社研究開発本部健康システム研究所と、熊本大学大学院生命科学研究所が共同で開発したのは、2次元電気泳



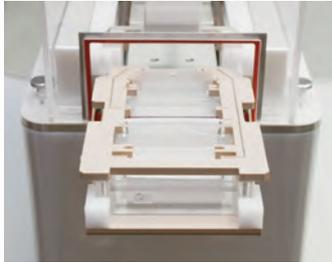
プロトタイプ実証・実用化タイプの開発事例から

オンリーワンの計測分

世界トップの研究を支える最先端計測分析技術・機器及びその周辺システムの開発を推進する研究成果展開事業(先端計測分析技術・機器開発

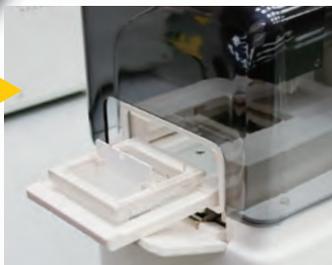
現した、たんぱく質分析装置

転写工程まで自動化する試作機



今回開発された機器「Auto2D」(左)は、たんぱく質の分離までを自動的に行う。この後、ウェスタンブロットングという技術で、シートに転写し、たんぱく質を同定することになる。次の課題として、ここまでは自動的に行う機器の試作機(上)が開発されている。

トレイ(下の写真)にあるチップに試料をつけてスイッチを押せば、後は等電点での分離、分子量の大きさによる分離の2段階を、わずか100分で自動的に行ってくれる。誰にでも簡単に扱うことができる機器だ。



動法(**)により、一度に数千種類のたんぱく質を分離することのできる装置だ。これまで手作業で2日間かかっていた2次元電気泳動法が、この装置では完全に自動化され、従来の10分の1の時間(約100分間)で、しかも従来よりも高精度に分離できる。

この装置により、プロテオミクス分野の基礎・応用研究を大きく発展させることが期待されている。

**2次元電気泳動法

たんぱく質のもつ物理的、および化学的性質の違いを利用して分離する技術。まず、等電点(たんぱく質のもつ電気化学的な性質)により分離を行い、次に分子量の大きさに分離する。

この装置の開発リーダーであるシャープの鵜沼豊さんは、「2次元電気泳動法は、結果が視覚的にとらえやすく、研究者が比較的使いやすい手法です。ただし、従来は手作業で行っていたため、非常に洗練されたテクニックが必要で、分析する人の技術や熟練度によって結果が変わってしまうという欠点がありました」という。また、手作業の場合、熟練した研究者が数日かけて作業する必要があるのも難点だった。

「装置の開発に当たっては、誰がやっても短時間で再現性のよい結果が出るように、手作業のところをすべて自動化して、しかも結果が出るまでのスピードを速めることを考えました」

熊本大学・荒木准教授との産学連携の成果

この装置の開発では、シャープがこれまでに培ってきた技術力と同時に、開発のサプリーダーである熊本大学の荒木令江准教授の存在が大きかった。

実はこの装置は、JSTの先端計測分析技術・機器開発プログラムに応募・採択された2009年以前から、シャープと荒木さんにより、着々と研究が進められていた。両者の出会い

は05年、さらにシャープが開発に着手したのは03年までさかのぼる。

03年はヒトゲノムの解読が完了した年だ。当時、バイオ事業へ参入しようとしていたシャープでは、ゲノムの次にターゲットとなる技術分野に着手すべきだと考えた。「そこで目をつけたのがたんぱく質でした」と鵜沼さん。ゲノムが解読された次は、ゲノムによって合成されるたんぱく質の研究が盛んになることが予想されたからだ。

「たんぱく質の分析装置を開発しようと準備を進めていたときに、荒木さんがたんぱく質と疾病の関係について、情熱的に研究なさっていると聞きました。そこで、私たちの開発のお話をすると、『こういうものが本当に欲しかった』と仰ってくださいました」と鵜沼さんは振り返る。

荒木さんはこの開発において、機器に必要な性能や使い勝手に関してのアドバイス、機器を実際に使用しての評価を行っている。

開発されたたんぱく質分析装置は、従来の手作業による手法と比べてたんぱく質の分離性能が向上したため、これまでわからなかったたんぱく質のわずかな違いも検出できるようになった。開発の過程で荒木さんは、特定のたんぱく質がリン酸化したり分解されたりする現象が、がんの悪性化に関連していることを突き止めるなど、数々の発見もしている。

この2次元電気泳動法は、その扱いの難しさや作業時間の長さから、研究の進展のスピードを決める要因の1つとなっていた。全自動化するためには、「やわらかいゲルを機械が扱うことや、ミクロンオーダーでの精度が要求されることなどの難しさがありました」と鵜沼さんはいう。「それでも、この機器を使えば、誰にでも簡単に2次元電気泳動法ができるという、新しい流れを作ろうとしたのです。そうしなければ、世界で勝てませんから」

難しさゆえにこれまで誰も挑戦しなかった技術を実現し、世界に類を見ないオンリーワンの装置を完成させた。現在はさらに一歩先に進んで、分離したたんぱく質を同定するために必要とされる「ウェスタンブロットング」という作業までを自動で行う、グレードアップした装置(写真右上)の開発を行っている。

析機器を開発せよ!

プログラム)。2004年からスタートしたこの事業により、その成果が続々と生まれている。

Case 2 個別化医療の実現を視野に入れ

“迅速な検出”の基盤技術となった SmartAmp法の開発

人間の遺伝情報は、約30億個の塩基対で構成されていて、遺伝子における塩基配列は個人ごとにわずかに異なる。この配列の違いを「遺伝子多型」とよぶが、とくに1塩基の違いをSNP(スニップ:Signal Nucleotide Polymorphism/一塩基多型)という。遺伝子の個人差による違いは、病気のかかりやすさや、薬の効きやすさなどに影響していると考えられている。そこでSNPの研究によって、患者一人ひとりの体質に合った治療を行う「個別化医療」の実現を目指した研究が進められ、大きな期待がかけられている。

バイオテック株式会社と理化学研究所、そして株式会社ダナフォームによって開発されたのが、迅速にSNPを検出できる装置だ。

今回開発された装置を使うと、このSNPをわずか30分程度で、簡単に調べることができる。

「簡便でスピーディーなSNP検出装置の開発ストーリーのきっかけとなったのは、ダナフォームの三谷康正さんのSmartAmp法の開発です」と、このプログラムのチームリーダーであるバイオテック株式会社の長倉誠社長は言う。

SNPを調べるために現在よく使われているのは、PCR(ポリメラーゼ連鎖反応)法をもとにした技術だ。これは、血液からDNAを精製し、そのなかから目的とする塩基配列部位を増幅させ、目的のSNPを検出するという3つのステップで構成されている分析法だ。精度は高いがとにかく時間がかかるので、多数の患者の体質を調べるために実施するのは難しい。作業が煩雑であるうえに、結果が出

るまでに1時間半から長ければ数日程度かかってしまうのだ。また、これを行うためには高額なPCR装置や海外製のキット試薬が必要になる。

一方、三谷さんが理化学研究所の林崎良英領域長との共同研究で開発したSmartAmp法は、血液1滴を前処理薬と混ぜて加熱処理した後、そのまま増幅試薬に添加して60℃で反応させると、30分ほどで結果が出るという、簡便で迅速な方法だ。この簡便・迅速性を実現するためには、PCR法よりも強い増幅酵素を使うなど、いくつかの新技术の開発が必要だった。

SmartAmp法は2007年に三谷さんらによって英国の科学雑誌『Nature Methods』に論文が発表され、大きな反響をよんだ。

JSTの先端計測分析技術・機器開発プログラムでは、09年から、このSmart Amp法によるSNP検出装置の開発に、長倉さんがチームリーダーとなって、理化学研究所、ダナフォームとともに当たっている。

医療用を目指して「無理な注文」を解決

長倉さんは、この装置の開発のゴールを「最先端の研究用に作る事」ではなく、「医療現場で使えるものを作る事」に設定していた。研究用機器では医療現場で使えず、「個別化医療」に役立てることができないためだ。

そして、医療用での認可を目指すために、プログラムのサブリーダーをつとめる理化学研究所の石川智久さんはユーザーの立場に立って、長倉さんに「無理な注文」をしたのだという。

その無理な注文とは、「医療現場に持っていけるように“小さく”、誰にでも扱えるような“簡単”なもので、結果は“早く”、しかも“正確”に出て、“低価格”な機械にする」ということだった。

この注文に対して長倉さんは、「無理な注文といっても、これらのテーマは、三谷さん、石川さん、私たちバイオテックの3者での共通認識でしたから、これらの宿題を解決しなければならぬことは十分に理解していました」という。

もちろん、「無理な注文」が簡単に解決したわけではない。「低価格」がとくに難しかったです。結局、装置の中に入れる道具の数を少なくする方向で考えました。測定するのではなく、CCDカメラを使って(***)画像で見えるようにする工夫もしました。これで装置もシンプル化ができます。ところが、CCDカメラのレンズでは四隅がうまく見えないといった問題が出てきました。ただ、この2年間でほとんどの宿題は解決しました」と長倉さん。

***CCDカメラを使う

今回開発されたSNP検出装置では、LEDを光源にした蛍光測定で遺伝子型を判定する。その測定を、特殊な測定器ではなくCCDカメラで行うことで簡便化が図られている。

こうして完成した迅速SNP検出装置は、(独)医薬品医療機器総合機構によって、一般医療機器(クラスI)としての届出が受理された。やがて販売も開始される予定だ。

国際標準化も目指した純日本製の装置

迅速SNP検出装置は、使われている基



チームリーダー
バイオテック株式会社

長倉 誠
ながくら・まこと



た、迅速SNP検出装置

分担開発者
株式会社ダナフォーム
三谷康正
みに・やすま



本的要素技術であるSmartAmp法、そして装置そのものも日本で開発された純国産品だ。

現在、研究現場で主にSNPの検出に使われているPCR法をベースにした方法や装置は、外国製のものが大きなシェアを占めている。しかし、性能や簡便さなどを考えると最先端の研究現場でも、この新たに開発された純国産のSmartAmp法とそのための装置が、現在の方法にとって代わる可能性があるのは明らかだ。

「でも、国内で認められるだけではだめです。私たちが目指すのは国際標準化です。そうでなければ、マーケットは広がりません」と長倉さんと石川さん。そのためには「戦略と人脈が必要だ」と強調する。

石川さんは、この装置の開発にあたって、陰のプロデューサー役も務めている。国際標準化に当たっての戦略を描いたり、人脈

作りを精力的に行ったりするのも、石川さんの大きな役割だ。

「たとえば、国際規格に申請するには、最低5カ国で装置のテストを行い、推薦してもらうことが必要です。そのためには、テストするための国際チームを作るという戦略が必要になります。国際標準化のためのアドバイスを受けられる人脈をもつことも重要です」と石川さん。

石川さんらはこの装置の国際標準化を見据えて、08年にアメリカでSmartAmp法の講演を行い、人脈を作ってきた。

「以前にバイオテックさんと開発した薬物トランスポーターの高速スクリーニング装置を紹介したことをきっかけに、アメリカで人脈を築いていました。そのときに作った信用にもとづいて、SmartAmp法の良さを説明してきました。すると、興味をもってくれる人も現れ、新しい人脈ができました。信頼関係はビジネスをするためにもとても大切です」

一方で、長倉さんは「日本にはいい技術はありますが、国際的な戦略を描いたり、人脈を築いたりして、プロデュースする人材が少ない」と残念がる。

医療費・研究費の海外流出を防ぐ 国産の装置を

長倉さんが、日本製にこだわるのはなぜだろうか。

「医療現場で外国の技術や機械を使うということは、日本の医療費の一部が外国に流れるということです」と長倉さんはいふ。

三谷さんもSmartAmp法の開発の理由の1つを次のように語る。

「PCR法を使うと、この技術の特許を持っている海外の会社にロイヤリティ(特許使用料)を支払わなければなりません。また、PCR法を使った検出キットを国内で開発しても、やはりその会社にロイヤリティを払わないといけません。何とか、それに代わる国産の技術を開発してやろうと思いました」

迅速かつ簡便にSNPを検出できる装置。左の箱の中の青白く光っている部分が、前処理した血液とDNA増幅用の試薬を入れるプレート。上部にあるヒーターで60℃に加熱して反応させ、下部にあるLED光源で照らして、上部のCCDカメラでその蛍光を測定する。使いやすさと低価格を実現するために、とてもシンプルな構造となっている。

医療に限らず、最先端の研究に使われる測定装置類は、ほとんどが外国製だ。医療費だけでなく、研究費もまた外国に流れているのだ。

日本で生まれたいいアイデアが日本で認められずに、海外で製品化されるということも起きている。

たとえば、ヒトゲノムの解読をやろうと最初に言い始めたのは当時、東京大学教授で理化学研究所ゲノム科学総合研究センター長だった和田昭允博士である。ところがその後、アメリカは国家戦略としてばく大な予算を付けてヒトゲノム解読に乗り出した。その結果、日本は後れを取り、ゲノム解読に使われるシーケンサー装置もアメリカの会社で開発が進んでしまった。石川さんは「わが国としては苦しい歴史です」と述べて、JSTの事業の意義を語ってくれた。

オンリーワンの計測機器を開発することは、オンリーワンの研究を支えるためだけでなく、日本製の計測分析技術や機器を、世界標準として使えるように価値を高め、医療費や研究費を海外に流出させることを防ぐためにも必要なのだ。日本の機器が海外でシェアを広げれば、外貨の獲得にもつながる。

今回紹介した2つの例のほかにも、研究成果展開事業(先端計測分析技術・機器開発プログラム)では、数々の“日本発オンリーワン”の成果が生まれてきている。これらをもとに、測定装置の海外依存から脱却し、多くの日本製測定装置が国際標準となつて、世界を席卷する日の来ることを期待したい。■

サプリーダー
理化学研究所
石川智久
いしかわ・としひさ

