

組織切片の形態観察、生体分子の分布とその同定を可能にする顕微質量分析装置

チームリーダー 小河 潔 ((株)島津製作所 基盤技術研究所先進技術開発室・室長)

サブリーダー 瀬藤光利 (浜松医科大学分子解剖学部門・教授)

Keyword 質量分析イメージング、顕微鏡、脳、タンパク質、脂質

タイプ 実証・実用化タイプ

開発課題名 顕微質量分析装置の実用化開発

■ 参画機関: 浜松医科大学、慶應義塾大学

■ 開発期間: 機器開発タイプ:平成16~20年度、ソフトウェア開発タイプ:平成21~23年度、実証・実用化タイプ:平成21~23年度

課題概要

質量分析とレーザーによって病気の原因物質を見て取る「顕微質量分析装置」を開発し、実用化を進めている。この装置は、試料切片を高解像度で形態観察するとともに、未知の物質分布を生体内から発見すると同時に構造解析できるという、既存の装置にない新性能を有する。脂質、糖鎖、薬物や、未知の物質等を単一細胞レベルで対象にすることができる。この手法は患者の病理組織における異常原因をその場で観察することができるため、迅速な診断や医薬、治療法の開発に貢献する。

得られた開発成果の概要

開発の背景／経緯

我々は、生体組織から採取した試料を顕微鏡下で観察し、見たものを直接質量分析する顕微質量分析装置を開発した。この装置により、生体内の未知の物質分布を発見すると同時に構造解析できるという、既存の装置にない計測・分析・解析が可能となった。

開発の成果

大気圧下で、組織切片に対して直接レーザー照射することにより、様々な質量の物質とその存在量をシグナルとして検出した。

さらにレーザーをスキャンし、各測定点において検出されたシグナルの強弱から物質の分布強度を示す二次元画像を世界最高水準の高い空間分解能で観察できる顕微質量分析法の

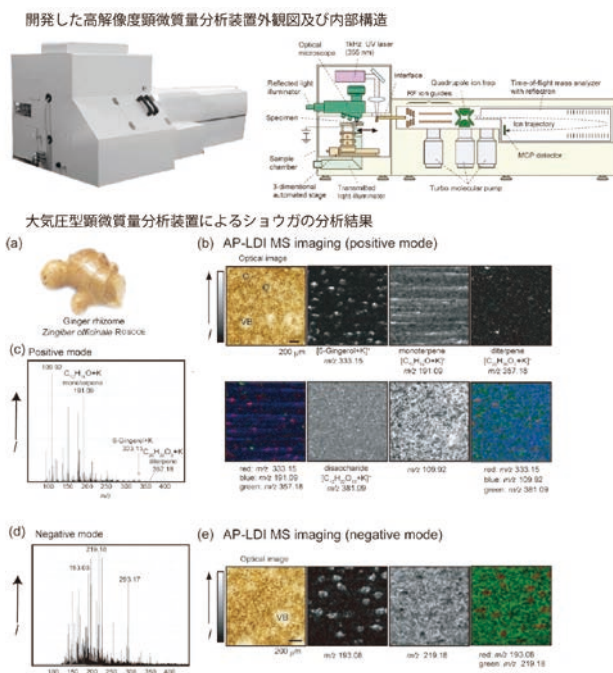


図1 顕微質量分析装置 Harada, T. et al. Anal. Chem. 2009, 81 (21), pp 9153-9157

開発に成功した。

さらに、レーザー照射により組織切片から生成する特定の分子のイオンを、イオントラップを用いて選択し、物質を断片化することで物質の構造を特定することも可能にした。

開発した装置は、これまで真空下で行っていたレーザーイオン化を大気圧下で行えるように改良し、“生のまま試料を観察する”ことを可能にした(図1)。

組織切片の直接測定を可能にしたのはハードウェア製作だけではない。組織切片の厚さを薄く調整、蛋白質の消化処理、導電性を有する特殊フィルムの使用、イオン化のために使用するマトリックスの溶解溶媒の組成を改良、新規ナノマトリックスの合成、マトリックス溶液の塗布方法や、より簡便なマトリックス蒸着方法の開発、データ処理およびイメージングソフトウェアの作成や改良等、様々な関連技術の開発を行った。これらの開発によって初めて高空間分解能の質量分析イメージングが可能となった。図2は、ヒトの大腸ガン

を免疫不全マウスに移植した病態モデルの組織切片に本装置を適用した例で、疾病部での代謝物の蓄積の違いを明確にした。これらの成果をもとに、2013年に質量顕微鏡として商品化に成功した。(図2)



図2 イメージング質量顕微鏡
(製品名「iMScope」) 外観

病理組織を観察しながら、その場で原因物質を明らかに

我々の装置は、医学生物学研究、製薬業界のみならず、物性分析などのモノづくり分野に貢献する。

■医学への応用

これまでに、顕微質量分析装置を病理組織試料の解析へ応用し、ある重篤な疾患の病理組織における特異的な脂質蓄積などを発見している。まさに既存の分析手法では解き明かすことが不可能だった現象を顕微質量分析装置によって明らかにしており、現在では多くの医学・臨床研究分野の研究者に使われ始めている。

研究の先生方から解析依頼および共同研究のお話をいただいている。

■薬物動態の解析への期待

顕微質量分析装置では生体内に存在する薬剤とその代謝物の検出も可能であり、開発中の新薬の動態を可視化できる方法として製薬企業から期待されている。また加工食品の物性分析や電子素子の欠陥分析などのモノづくり産業からも大きな反響をいただいている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

国際特許33件を含む56件。主要特許は以下の通り。

1. 日本国特許4766549、「レーザー照射質量分析装置」、出願人：(株)島津製作所、大学共同利用機関法人自然科学研究機構、国立大学法人大阪大学
2. 日本国特許4863692「イメージ質量分析装置」、出願人：大学共同利用機関法人自然科学研究機構、(株)島津製作所
3. 日本国特許4998473、「質量分析装置」、出願人：(株)島津製作所
4. 日本国特許05141816、「質量分析装置」、出願人：(株)島津製作所、国立大学法人浜松医科大学

【発表論文等】

以下の論文等英文原著54件を含む81件。関連教科書1件。

1. Yao, I. et al. Proteomics, 2008, 8, 3692-3701
2. Taira, S. et al. Anal. Chem., 2008, 80 (12), pp 4761-4766
3. Shimma, S. et al. Anal. Chem., 2008, 80 (3), pp 878-885
4. Yao, I. et al. Cell, 2007, 130, 943-957
5. Ikegami et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007, 104 (9) 3213-3218
6. 瀬藤光利編「質量顕微鏡法—イメージングマスマススペクトロメトリー実験プロトコール」シュプリンガー・ジャパン 2009.
7. Harada, T. et al. Anal. Chem. 2009, 81 (21), pp 9153-9157
8. Setou, M Ed. Imaging mass spectrometry, Springer 2010.
9. Kubo, A et al., Anal Bioanal Chem. 2011, 2011, 400, (7), 1895-1904,