

ピコ液体の精密流体制御による極微量質量分析イメージングの創成

大塚洋一

挑戦的個人研究部門 ピコ液体の精密流体制御による極微量質量分析イメージングの創成

我々の体を構成する種々の器官では、細胞が機能的・構造的に階層化され、細胞内外の化学反応の伝達によって恒常性が維持される。生体組織を構成する細胞ネットワークの豊富な化学分布情報を直接的に計測し、細胞の状態を精密に示す特徴量を獲得する分析技術は、疾病機序の究明においても重要であると考えられる。質量分析イメージング（MSI: mass spectrometry imaging）は、生体組織や細胞に内在する化学成分群の分布を可視化するための有効な一つの分析技術である。

提案者はこれまでに、微小体積の溶媒の流動を活用する抽出—イオン化法（t-SPESI : tapping-mode scanning probe electrospray ionization）を開発し、生体の多次元化学分布情報計測への適用を進めてきた。t-SPESI では、上下方向に振動するキャピラリプローブを介して、極微量の溶媒を試料に供給し、局所領域の成分抽出とソフトイオン化を高速に実施する。本研究では、精密流体制御技術の開発と、極微 MSI の実現を目指している。

2023 年度は、前年度に開発した技術をブラッシュアップし、計測を安定化した。樺山一哉教授（大阪大学放射線科学基盤機構）から提供を受けた、HeLa 細胞の MSI と、多次元脂質分布情報に基づく細胞種の識別を実施した。脂質の種類により、細胞中の脂質分布が異なることが可視化され、複数の脂質イオンの強度情報の多変量解析により、二種類の HeLa 細胞を識別出来ることを検証した。これらの研究成果の一部は、国内会議と国際会議にて発表を行った。

また、t-SPESI による MSI を疾患組織に適用することを目指して、マウス精巣組織の高精細 MSI を検討した。試料の微小領域から生成されるイオンを、質量分析装置に高効率に導入するためのイオン輸送管を開発した。進藤英雄博士（国立国際医療研究センター）より提供を受けた、野生型マウスと、リン脂質代謝酵素のノックアウトマウスから摘出された精巣組織切片を用いて、ピクセル間距離 5 μm の MSI を実施した。また、MSI を実施した組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色し、細胞の形態を観察した。染色された生体組織において、t-SPESI による細胞の顕著な変形や破壊が認められず、同一の組織切片の脂質分布情報と、精細胞の分化段階との関係を検証することができた。精細胞の成熟段階に依存して、特定の DHA 含有リン脂質が、精巣内の特定の領域に局在化することを見いだした。また野生型マウスと比較して、ノックアウトマウスでは、DHA 含有リン脂質の信号強度と局在性が大きく減弱することを見いだした。これらの研究成果の一部は、国内会議と国際会議にて発表を行った。

研究業績リスト

I 査読論文

Solvent effects of *N,N*-dimethylformamide and methanol on mass spectrometry imaging by tapping-mode scanning probe electrospray ionization

Yoichi Otsuka, Nijiho Ote, Mengze Sun, Shuichi Shimma, Osamu Urakawa, Shinichi Yamaguchi, Tomoya Kudo, Michisato Toyoda

The Analyst 148(6) 1275–1284 2023 年 3 月

DOI:10.1039/d2an01953a

II 国際会議等における発表

Mass spectrometry imaging of single cells by tapping-mode scanning probe electrospray ionization (poster)

Yoichi Otsuka, Kazuya Kabayama, Ayane Miura, Koichi Fukase, Michisato Toyoda

71st ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics

2023/6/4–6/8

George R. Brown Convention Center, Houston, Texas

Control and Utilize Periodic Motions for the Development of Time-of-flight Mass Spectrometer and Ambient Sampling-Ionization Technique (oral)

Yoichi Otsuka,

AOMSC 2023

August 20–23, 2023

ICC JEJU, Seogwipo, JejuSpecial Self-Governing Province, Korea

Mass Spectrometry Imaging of Single Cells by Tapping-mode Scanning Probe Electrospray Ionization (oral)

Yoichi Otsuka, Kazuya Kabayama, Ayane Miura, Koichi Fukase, Michisato Toyoda

International Mass Spectrometry Imaging Society 2023

2023/10/23–10/25

Centre Mont Royal, Montreal, Quebec, Canada.

High Resolution Mass Spectrometry Imaging of HeLa Cells by Tapping-Mode Scanning Probe Electrospray Ionization (poster)

Mengze Sun, Yoichi Otsuka, Maki Okada, Shuichi Shimma, Michisato Toyoda

2023/12/7

東京工業大学

Sampling and Ionization with Ultralow Volume Solvent for Multidimensional
Chemical Distribution Information of Tissues and Cells(oral)

Yoichi Otsuka,

MRM2023/IUMRS-ICA2023 Grand Meeting

2023/12/15

Kyoto International Conference Center

Ⅲ 国内会議等における発表

タッピングモード走査型プローブエレクトロスプレーイオン化法による単一細胞の質量分析イメージング（ポスター発表）

大塚 洋一、樺山 一哉、三浦 彩音、深瀬 浩一、豊田 岐聡

第 71 回質量分析総合討論会

2023/5/15-5/17

大阪国際会議場

直接抽出ーイオン化法による生体組織・細胞の高精細質量分析イメージング（口頭発表）

大塚洋一

SIMS 研究会 16

2023/8/31

極微抽出ーイオン化法による生体の多次元化学分布情報計測（（口頭発表）

大塚洋一

植物学会第 87 回大会

北海道大学

2023/9/4-9/9

極微抽出ーイオン化技術の開発と 1 細胞質量分析イメージングへの応用（口頭発表）

大塚洋一

大阪大学理学研究科附属フォアフロント研究センター「光 x 質量分析」プロジェクト研究
交流会

大阪大学

2023/9/30

走査型プローブエレクトロスプレーイオン化法を用いた HeLa 細胞の高空間分解能質量分析イメージング（口頭発表）

大塚 洋一、樺山 一哉、三浦 彩音、深瀬 浩一、豊田 岐聡

第 84 回応用物理学会秋季学術講演会

2023/9/22

熊本城ホール

極微抽出—イオン化法による組織・細胞の多次元化学分布情報（口頭発表）

大塚洋一

第 61 回生物物理学会年会

名古屋国際会議場

2023/11/14-11/16

走査型プローブエレクトロスプレーイオン化法（t-SPESI）による組織・細胞の脂質イメージング（口頭発表）

大塚洋一

走査型プローブ顕微鏡セミナー～SPM で拓くナノスケールの世界～

京都大学

2023/11/28

IV 著書

質量分析イメージング法の原理と応用

大塚洋一

医学のあゆみ、287 (9), 619-625 (2023)

V 受賞と知的財産

岡田茉樹, 大塚洋一, 孫夢沢, 松本涼太, 進藤英雄, 橋立智美, 豊田岐聡

t-SPESI 質量分析イメージングによるマウス精巣組織の疾患関連脂質の可視化

学生ポスター優秀賞 日本分析化学会近畿支部

2023 年 6 月

VI その他研究業績、発表文献

該当なし