

ピコ液体の精密流体制御による極微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高次連携によって生理機能が維持される。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微量を獲得する分析技術は、バイオマーカーの探索や、病気の診断や治療法の研究開発において重要である。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一イオン化法 (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、上下に振動するキャピラリープローブを介して、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。3 年間の本研究プロジェクトでは、精密流体制御技術の開発と極微量 MSI の実現を目指した。

2024 年度は、2023 年度の研究内容の論文発表を進めた。t-SPESI のプローブの振動周波数が MSI に及ぼす影響と、MSI を安定化するための振動周波数の設定方法の指針に関して、論文発表を行った。また、進藤英雄教授（国立国際医療研究センター）らとの共同研究である、マウス精巣組織の高精細 MSI の論文発表を行った。本論文は、論文誌のカバーアートに採用された。樺山一哉教授（大阪大学放射線科学基盤機構）との共同研究である、シングルセル MSI の計測結果について、データ解析を進めると共に、論文投稿を行った（査読中）。また、進藤英雄教授らとマウス網膜組織の高精細 MSI の共同研究を実施し、網膜中の脂質分布を 5 μm のピクセルサイズで可視化することに成功した。本成果は、指導学生が、応用物理学会学術講演会にて講演奨励賞を受賞した。また、MSI の国際会議 (IMESIS 2024、ドイツ) において招待講演を行った。

昨年度までに開発を行った、倒立型顕微鏡が組み込まれたシングルセル MSI の計測システムでは、顕微鏡ステージが大きく、イオンを質量分析装置に効率的に導入する事が困難であった。イオンの高感度計測は、高空間分解能の MSI を実施するために必要不可欠であることから、新たな計測システムの開発を進めた。小型の倒立型顕微鏡を導入すると共に、試料ステージや t-SPESI ユニットの再設計、制御プログラムの開発を行った。アルミニウム製フレームラック（長さ 50cm、幅 60cm、高さ 87cm）に高電圧電源、自動ステージ用コントローラ、PC、フィードバックコントローラ、データ収集装置などの電子機器を含めることに成功した。イオン輸送管の長さを 270 mm から 120 mm へと約 55% 短縮し、イオンの検出感度を二倍以上に増加することに成功した。今後は本システムを用いて、疾患特異的な生体成分の変化を細胞スケールで可視化することを目指す。

研究業績リスト

I 検討論文

Probe oscillation control in tapping-mode scanning probe electrospray ionization for stabilization of mass spectrometry imaging
Mengze Sun, Yoichi Otsuka, Maki Okada, Shuichi Shimma, Michisato Toyoda
Analyst, 149 (2024) , 4011–4019
DOI:10.1039/D4AN00712C

Improved Ion Detection Sensitivity in Mass Spectrometry Imaging using Tapping-Mode Scanning Probe Electrospray Ionization to Visualize Localized Lipids in Mouse Testes

Yoichi Otsuka, Maki Okada, Tomomi Hashidate-Yoshida, Katsuyuki Nagata, Makoto Yamada, Motohito Goto, Mengze Sun, Hideo Shindou, Michisato Toyoda
Analytical and Bioanalytical Chemistry, 417 (2025) , 275–286
DOI:10.1007/s00216-024-05641-x

II 国際会議等における発表

High-Spatial-Resolution Mass Spectrometry Imaging of Phospholipid Biosynthesis-Impaired Mouse Testis via Tapping-Mode Scanning Probe Electrospray Ionization
Yoichi Otsuka・Maki Okada・Tomomi Hashidate-Yoshida・Katsuyuki Nagata・Makoto Yamada・Motohito Goto・Mengze Sun・Hideo Shindou・Michisato Toyoda

The 72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics

2024年6月2日-6日

Anaheim Convention Center・Anaheim・CA

Mass Spectrometry Imaging of a Single HeLa Cell by Tapping-mode Scanning Probe Electrospray Ionization

Yoichi Otsuka・Kazuya Kabayama・Ayane Miura・Masatomo Takahashi・Kosuke Hata・Yoshihiro Izumi・Takeshi Bamba・Koichi Fukase・Michisato Toyoda

International Mass Spectrometry Conference 2024

2024年8月17日-23日

MELBOURNE CONVENTION AND EXHIBITION CENTRE・AUSTRALIA

Mass Spectrometry Imaging of LPLAT8 Knockout Mouse Retina by Tappingmode Scanning Probe Electrospray Ionization

Mengze Sun · Yoichi Otsuka · Katsuyuki Nagata · Hideo Shindou · Akiyoshi Hirayama · Michisato Toyoda

International Mass Spectrometry Conference 2024

2024年8月17日-23日

MELBOURNE CONVENTION AND EXHIBITION CENTRE · AUSTRALIA

High-Spatial-Resolution Mass Spectrometry Imaging of Phospholipids in Biosynthesis-Impaired Mouse Tissues via Tapping-Mode Scanning Probe Electrospray Ionization

Yoichi Otsuka · Maki Okada · Mengze Sun · Tomomi Hashidate-Yoshida · Katsuyuki Nagata · Makoto Yamada · Motohito Goto · Hideo Shindou · Michisato Toyoda

2nd Annual Conference on Mass Spectrometry Imaging and Integrated Topics (IMSI 2024)

2024年9月9日-12日

Münster university

Development of tapping-mode scanning probe electrospray ionization for mass spectrometry imaging of tissues and cells

Yoichi Otsuka · Mengze Sun · Yang Zhou · Michisato Toyoda

Japanese-German Research Symposium · Advancement and Application of Methods for Proteoform-Centric Proteomics Advancement and Application of Methods for Proteoform-Centric Proteomics

2024年11月16日-17日

Kyoto International Community House

III 国内会議等における発表

タッピングモード走査プローブエレクトロスプレーイオン化法による LPLAT8-KO マウス網膜の質量分析イメージング

孫夢沢 · 大塚洋一 · 長田克之 · 進藤英雄 · 平山明由 · 豊田岐聰

第72回質量分析総合討論会 (2024)

2024年6月10日 - 12日

つくば国際会議場 エポカルつくば

t-SPESI-質量分析イメージングによる高分子フィルム用光安定剤の光劣化反応生成物の可視化

秋山毅・大塚洋一・孫夢沢・平山明由・豊田岐聰

第 72 回質量分析総合討論会 (2024)

2024 年 6 月 10 日 - 12 日

つくば国際会議場 エポカルつくば

Mass Spectrometry Imaging of LPLAT8 Knockout Mouse Retina by Tapping-mode Scanning Probe Electrospray Ionization

Mengze Sun・Yoichi Otsuka・Katsuyuki Nagata・Hideo Shindou・Akiyoshi Hirayama・Michisato Toyoda

第 72 回質量分析総合討論会 (2024)

2024 年 6 月 10 日 - 12 日

つくば国際会議場 エポカルつくば

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ヒト拡張型心筋症組織の質量分析イメージング

大塚洋一・新間秀一・木岡秀隆・大谷朋仁・坂田泰史

第 72 回質量分析総合討論会 (2024)

2024 年 6 月 10 日 - 12 日

つくば国際会議場 エポカルつくば

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を用いたヒト心臓疾患組織の質量分析イメージング

大塚 洋一・新間 秀一・木岡 秀隆・大谷 朋仁・坂田 泰史

第 85 回応用物理学会秋期学術講演会

2024 年 9 月 16 日-20 日

朱鷺メッセ

High-Spatial-Resolution Mass Spectrometry Imaging of Mouse Retina by Improved Tapping-mode Scanning Probe Electrospray Ionization

Mengze Sun・Yoichi Otsuka・Maki Okada・Katsuyuki Nagata・Hideo Shindou・Michisato Toyoda

第 85 回応用物理学会秋期学術講演会

2024年9月16日-20日

朱鷺メッセ

迅速抽出-イオン化法 “t-SPESI” の開発と生体組織・細胞の質量分析イメージングへの展開

大塚洋一

第18回メタボロームシンポジウム

2024年10月23-25日

鶴岡メタボロームキャンパス

大気圧サンプリングイオン化技術 「t-SPESI」 の開発と脂質イメージングへの応用

大塚洋一

岐阜大学学術講演会

2024年11月1日

岐阜大学

直接抽出-イオン化法 「t-SPESI」 の開発と疾患組織の脂質イメージングへの展開

大塚 洋一・岡田 茉樹・孫 夢沢・橋立 智美・長田 克之・進藤 英雄

第97回日本生化学会大会

2024年11月6-8日

パシフィコ横浜ノース

技術融合による大気圧サンプリングイオン化法の開発と質量分析イメージングへの応用

大塚洋一

第86回イオン反応研究会

2024年11月12日

大阪公立大学 杉本キャンパス

大気圧サンプリングイオン化法 t-SPESI の開発と脂質の質量分析イメージング

大塚洋一

プローブ顕微鏡×質量分析セミナー

2024年11月29日

大阪大学フォアフロント研究センター

IV 著書

該当なし

V 受賞と知的財産

該当なし

VI その他研究業績、発表文献

該当なし