

ピコ液体の精密流体制御による極微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質量分析イメージングの創成

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、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。本研究プロジェクト(2022~2024 年度)では、提案者が発明した、微小体積の溶媒の流動を活用する抽出—イオン化法(t-SPEI: tapping-mode scanning probe electrospray ionization)を発展させるために、精密流体制御技術の開発とシングルセル MSI の実現を目指した。

【2022 年度】先端開口径が数 μm のキャピラリープローブの作製技術の構築と、MSI のための計測システムの構築を主に実施し、関連技術の特許出願した。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 細胞を用いて、MSI と蛍光イメージングの同時計測に成功した。また、FRC と日本質量分析学会との共催で講演会を開催した。Purdue 大学の Julia Laskin 博士らをお招きし、大気圧サンプリングイオン化法に関する意見交換を実施した。

【2023 年度】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。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、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。また、疾患組織の高精細 MSI を検討した。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、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した。精細胞の成熟段階に依存して、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。

【2024 年度】t-SPEI による 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、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。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、進藤英雄教授らとのマウス網膜組織の高精細 MSI の共同研究で、網膜中の脂質分布を $5\ \mu\text{m}$ のピクセルサイズで可視化することに成功し、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(IMSIS 2024、ドイツ)において招待講演を行った。更なる高空間分解能のシングルセル MSI を実現するために、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-SPEI ユニットの再設計、制御プログラムの開発を行った。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。

以上のように、本研究プロジェクトでは、t-SPEI の装置開発から異分野融合研究まで一貫して実施し、世界に先駆けてシングルセル MSI を実証することに成功した。

研究業績リスト

I 査読論文

Advances in Mass Spectrometry Imaging for Visualization of Cellular Information in Biological Tissues

Yoichi Otsuka

Proteome Letters 7(2), 53–62 (2022).

DOI:10.14889/jpros.7.2_53

Shape-Dependent Conduction Regime in Self-Doped Polyaniline

Jiannan Bao, Yoichi Otsuka, Hiroshi Ohoyama, Takuya Matsumoto

J. Phys. Chem. C. 126, 8029–8036 (2022).

DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c10929

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)

DOI:10.1039/d2an01953a

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, 4011–4019 (2024)

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, 275–286 (2025)

DOI:10.1007/s00216-024-05641-x

II 国際会議等における発表

Direct extraction and ionization of biological tissues with picoliter solvent for the visualization of multimolecular crowding biosystems

Yoichi Otsuka

Second International Symposium on Chemistry for Multimolecular Crowding Biosystems

2022 年 1 月 26 日

Zoom

Development of scanning probe electrospray ionization for mass spectrometry imaging of tissues

Yoichi Otsuka

Workshop on ion chemistry and plasmas

2022 年 8 月 31 日

Zoom

Mass spectrometry imaging of biological tissues with picolitre charged solvents

Yoichi Otsuka

ALC ' 22

2022 年 10 月 19 日

万国津梁館

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 年 6 月 4 日-8 日

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

2023 年 8 月 20 日-23 日

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 年 10 月 23 日-25 日

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 年 12 月 7 日

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 年 12 月 15 日

Kyoto International Conference Center

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 (IMSIS 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

Capillary vibration dynamics in scanning probe electrospray ionization

Sun Mengze、Otsuka Yoichi、Ote Nijiho、Shimma Shuichi、Toyoda Michisato

第 69 回応用物理学会春期学術講演会

2022 年 3 月 26 日

Zoom

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質量分析イメージングの溶媒選択性

大手 虹歩、大塚 洋一、孫 夢沢、新聞 秀一、豊田 岐聡

第 70 回質量分析総合討論会

2022 年 7 月 22 日

福岡国際会議場

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、新聞 秀一、木岡 秀隆、大谷 朋仁、坂田 泰史

第 70 回質量分析総合討論会

2022 年 7 月 23 日

福岡国際会議場

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おけるプローブ振動周波数の影響

孫 夢沢、大塚 洋一、大手 虹歩、新聞 秀一、豊田 岐聡

第 70 回質量分析総合討論会

2022 年 7 月 22 日

福岡国際会議場

マルチターン飛行時間型質量分析計を用いた土壤中ガスの連続測定

鈴木 舜也、当真 要、中山 典子、本堂 敏信、河井 洋輔、大塚 洋一、古谷 浩志、豊田 岐聡

第 70 回質量分析総合討論会

2022 年 7 月 22 日

福岡国際会議場

極致イメージング質量分析法による多次元分子夾雑情報の把握

大塚 洋一

分子夾雑の生命化学 成果とりまとめシンポジウム

2022 年 9 月 17 日

福岡アイランドシティフォーラム

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高空間分解能質量分析イメージング

大塚 洋一、孫 夢沢、岡田 茉樹、豊田 岐聡

第 83 回応用物理学会秋季学術講演会

2022 年 9 月 20 日

東北大学川内北キャンパス

生体組織を可視化する質量分析イメージング

大塚 洋一

大阪大学豊中地区研究交流会

2022 年 11 月 4 日

大阪大学会館アセンブリーホール

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 年 5 月 15 日-17 日

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 年 8 月 31 日

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 年 9 月 4 日-9 日

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 年 9 月 30 日

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 年 9 月 22 日

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 年 11 月 14 日-16 日

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 年 11 月 28 日

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・豊田岐聡

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・豊田岐聡

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・新聞秀一・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・新聞 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 日-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

直接抽出ーイオン化法「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 日-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

ピコリットルの液体で調べる生体組織の多次元化学分布情報

大塚 洋一

生産と技術, 74, 76-80 (2022).

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