

顕微質量分析装置の開発状況と、  
今後のプロトタイプの開発・  
改良について

岡崎統合バイオサイエンスセンター  
瀬藤光利

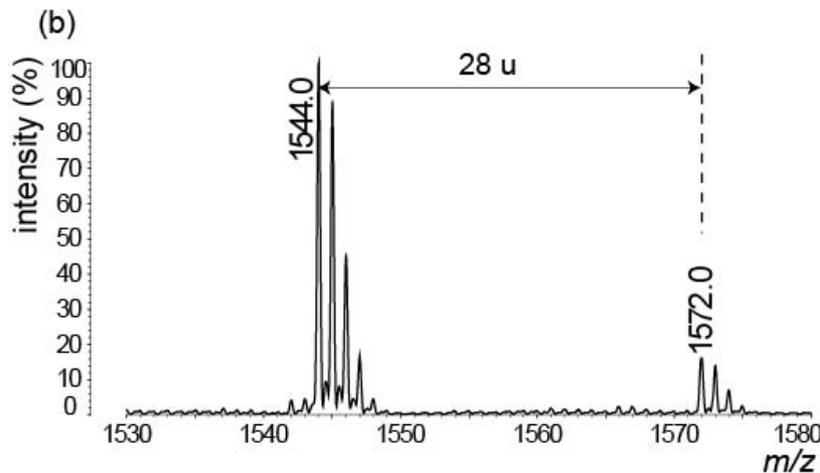
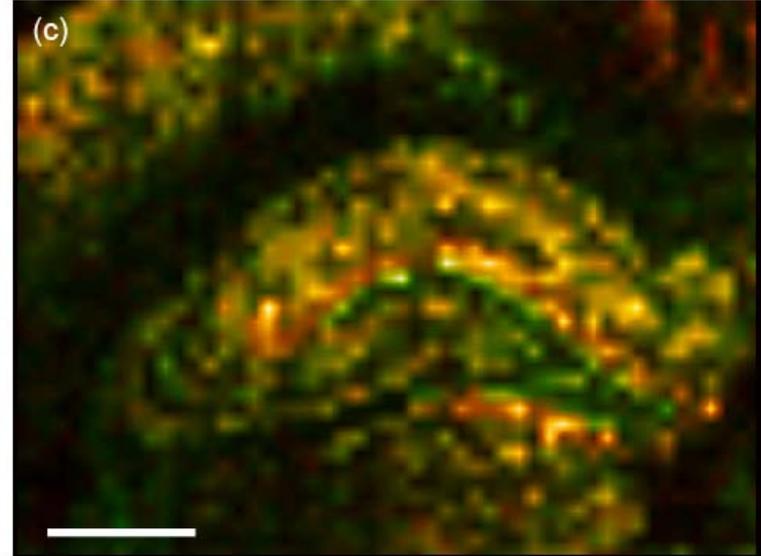
- 現在の進捗状況
- 今後の技術的課題
- 今後プロトタイプを改良するにあたり、効果的な方策およびその効果

# 現在の進捗状況

2005	2006	2007	2008	2009
真空型 QITimager				
	大気圧型 IT-TOFimager			
		大気圧型 DIT-TOFimager		
			大気圧型 DIT-MTOFimager	

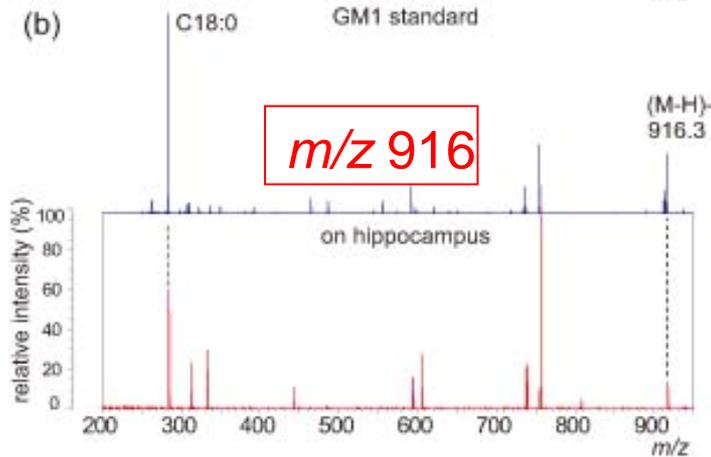
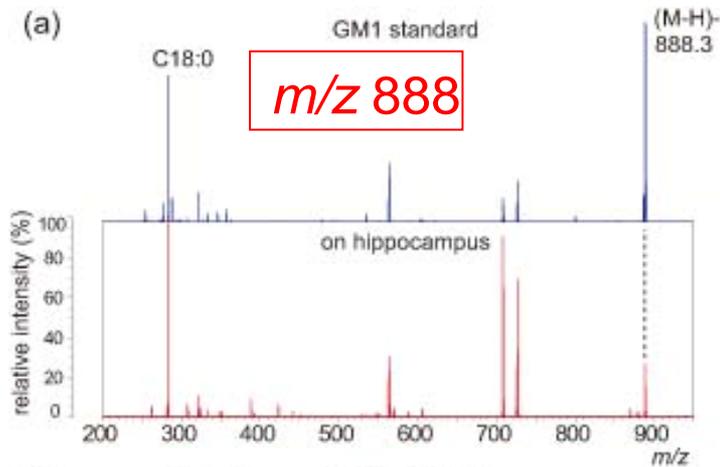


# 真空型QITimager SENTAN 2005-2006

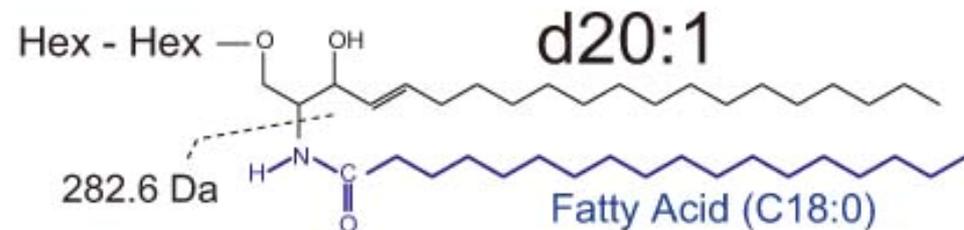
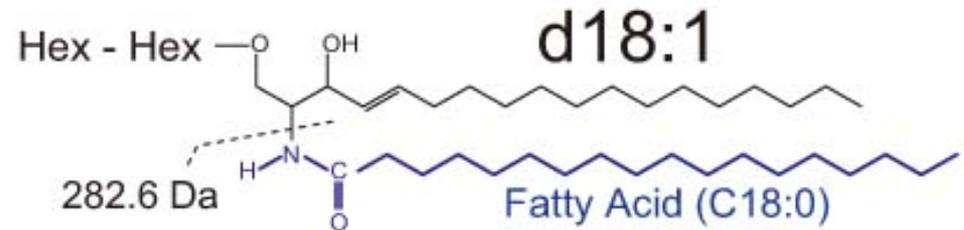


- (a) Photograph of imaging region  
(b) Accumulated mass spectrum ( $m/z$  1530-1580)  
(c) Imaging of  $m/z$  1544 and 1572  
G:  $m/z$  1544, R:  $m/z$  1572  
(data interval: 100 mm)  
Bars: 1 mm  
DAQ time: 2.3 hr

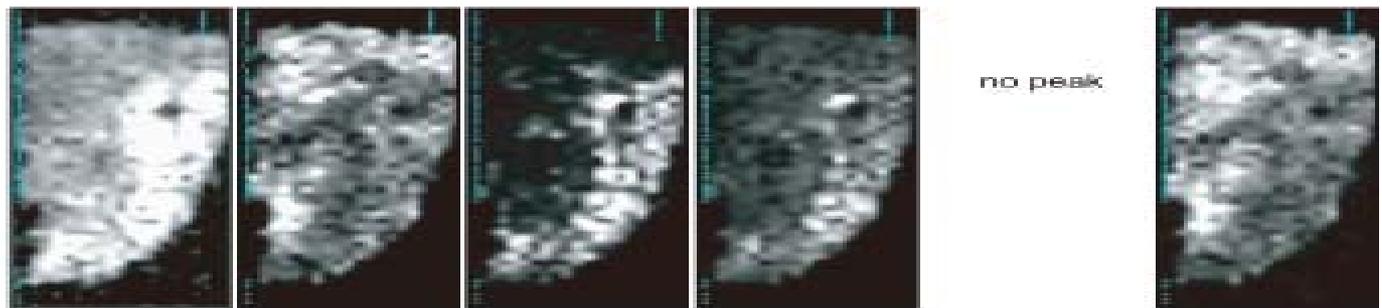
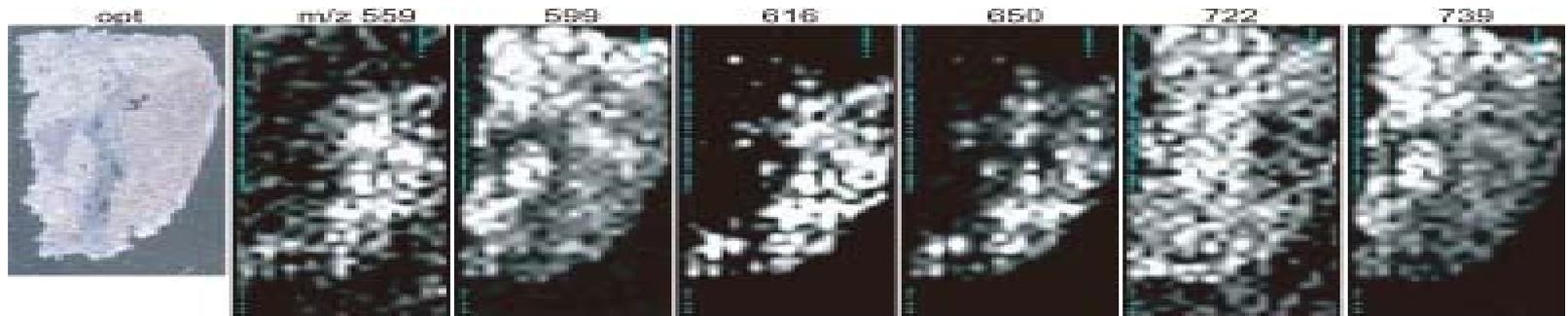
# 真空型QITimager SENTAN 2005-2006



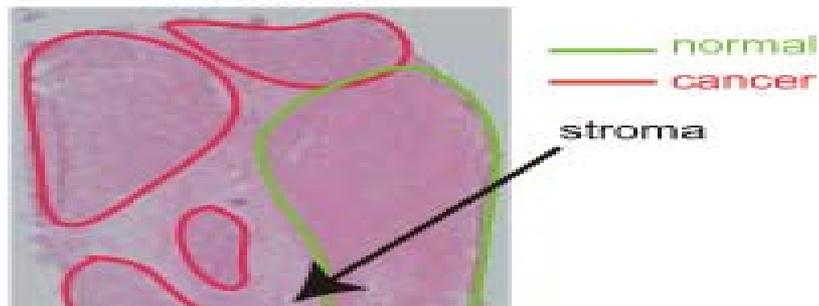
(c)



# 大腸がん肝転移 脂質



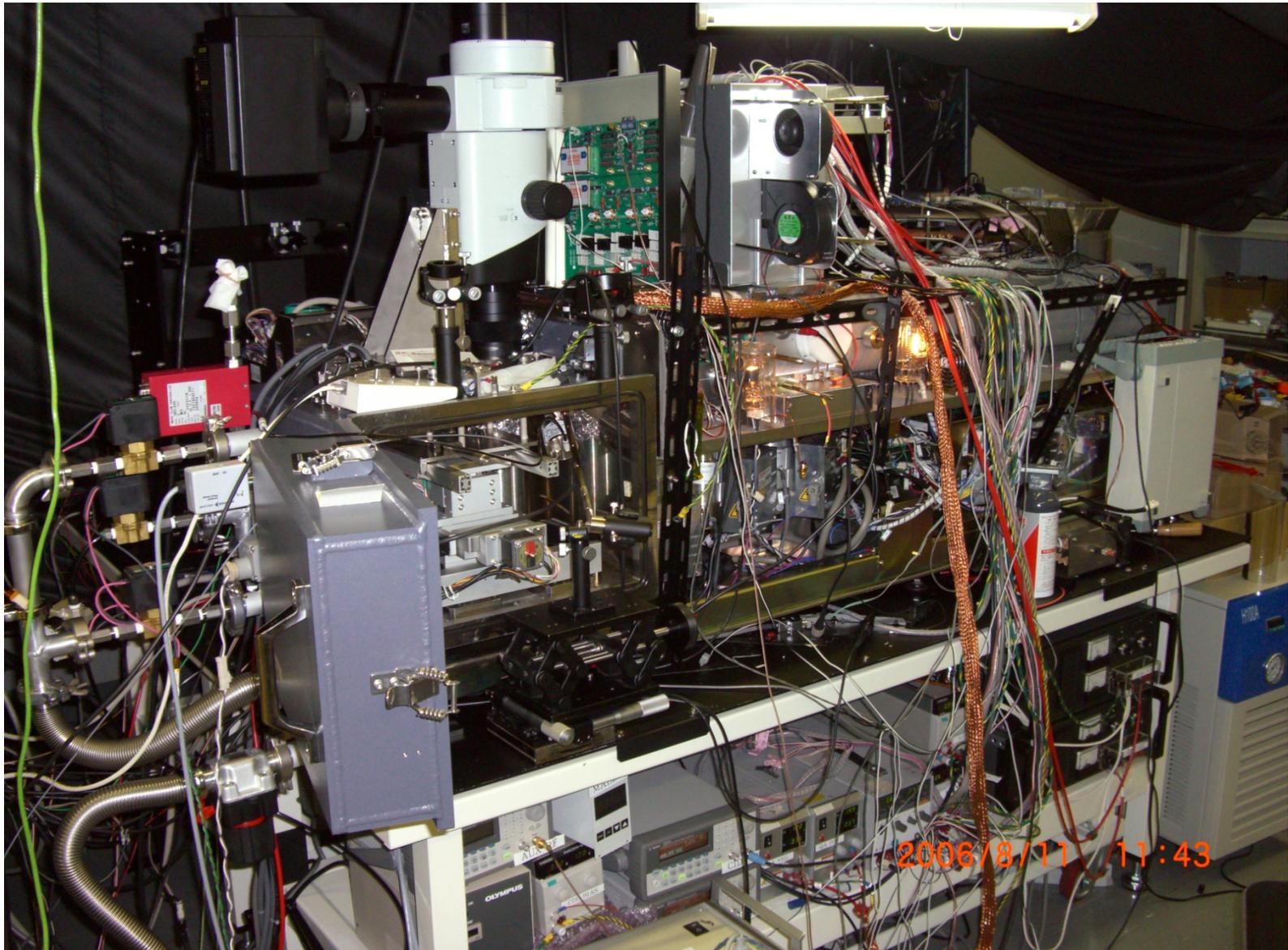
HE stained



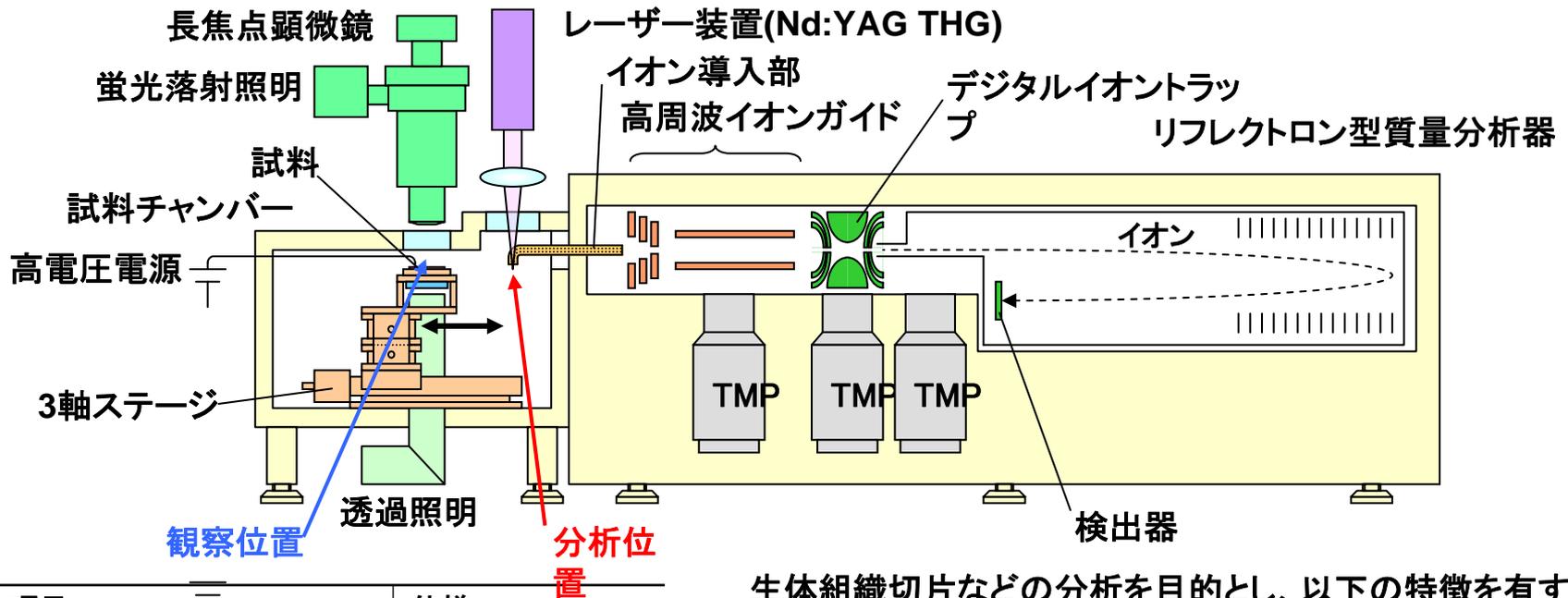
# 現在の進捗状況

2005	2006	2007	2008	2009
真空型 QITimager				
	大気圧型 IT-TOFimager			
		大気圧型 DIT-TOFimager		
			大気圧型 DIT-MTOFimager	

# 大気圧ITimger SENTAN 2005-2007



# 大気圧ITimger SENTAN 2005-2007

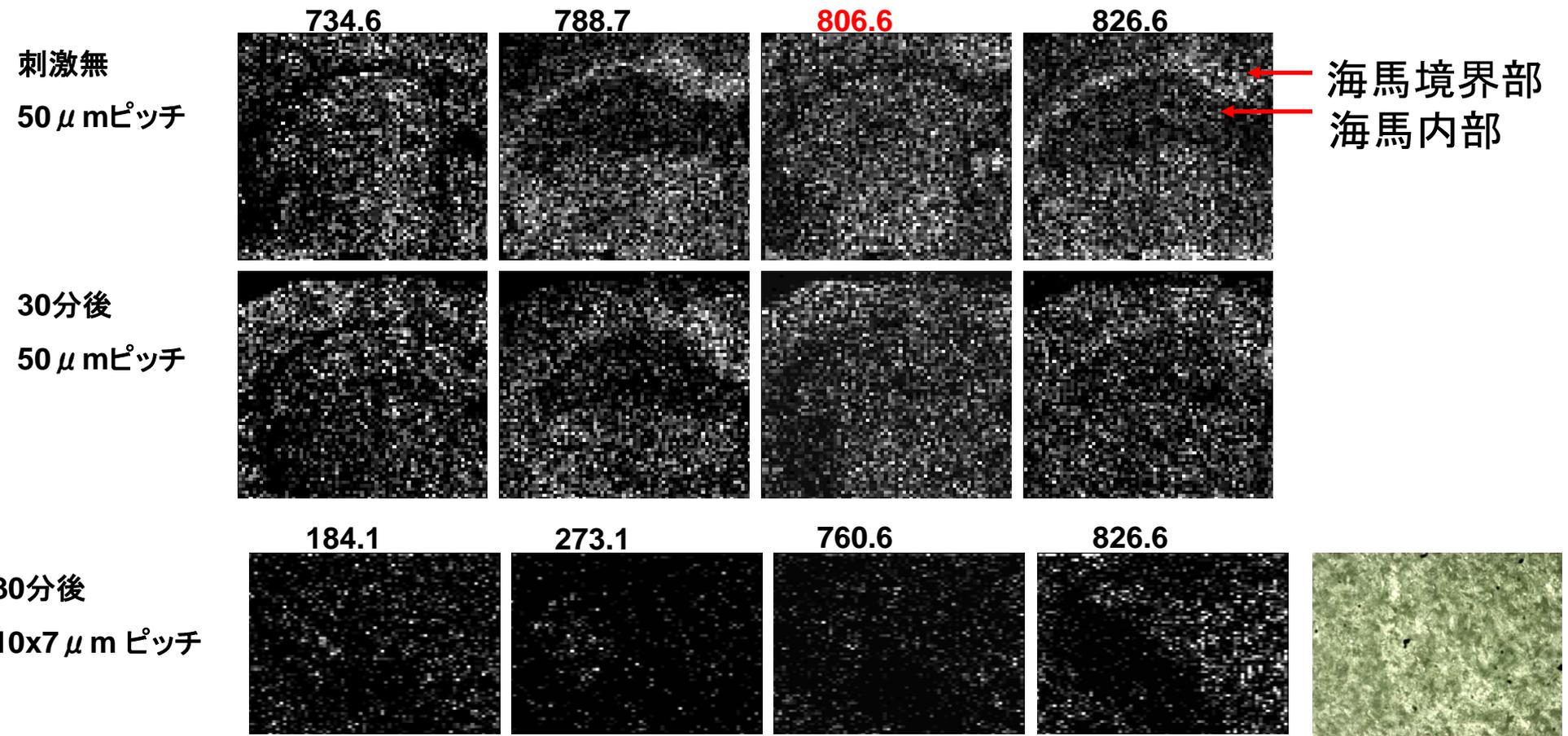


項目	仕様	
試料保持部	設定雰囲気	1Pa~大気圧, ガス置換
	印加電圧	0~±5kV
	試料プレート寸法	76×26mm
試料移動機構	照準精度	<10 μm
	分析面積	24×24mm
顕微鏡	倍率	対物20倍相当(可変)
	観察方法	明視野観察、蛍光観察
レーザー	波長	355nm
	繰り返し周波数	~5kHz
分析	感度	1fmol
	質量範囲	m/z 50~10,000

生体組織切片などの分析を目的とし、以下の特徴を有する

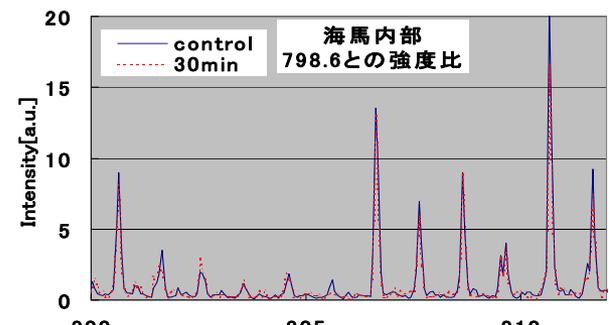
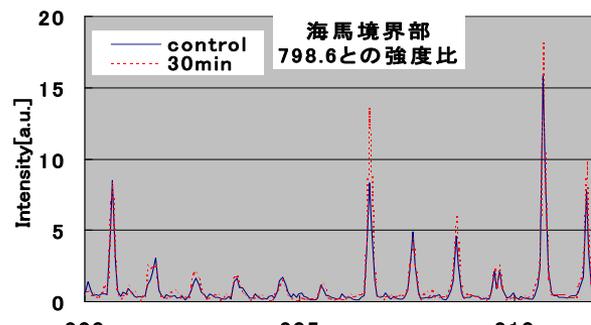
- ・大気圧下MALDI → 生の生体組織が分析可能  
ハイスループット・ソフトイオン化
- ・高解像度顕微鏡観察 → 高い位置精度で局所微小質量分析  
微小レーザー集光径 高空間分解能MSイメージング
- ・イオントラップによるMS<sup>n</sup>分析 → 高い同定精度  
DITによる高プリカーサ分離能

# 大気圧ITimger SENTAN 2005-2007



薬物刺激有無でのスペクトル強度比較  
(798.6との比:海馬内部および境界部)

806.6の強度  
→海馬境界部で2倍程度に増強  
イメージングでは影が消えて一様に



# 成果

- 論文発表 29本
  - 学会発表 45件
  - うち国際学会招待講演5件
- 「生体解析のための新しい顕微鏡法の開発」  
日本学術振興会141委員会  
榊奨励賞を受賞
- 特許出願 12件
- AXIMA-QITドライバーソフトウェア配布  
日本経済新聞  
(2006年5月1日  
2006年9月29日)
- 『日経バイオテクオンライン版』6月  
Nature (Japan)  
分子イメージング特集 9月



# グーグル検索でのヒット数

質量イメージング	1840
マスイメージング	1810
顕微質量分析	32300
イメージング質量分析	57800
質量分析顕微鏡	192000
質量顕微鏡	271000

自分たちの作った言葉が流行していく！

# 今後の技術的課題

ITをDITにすること

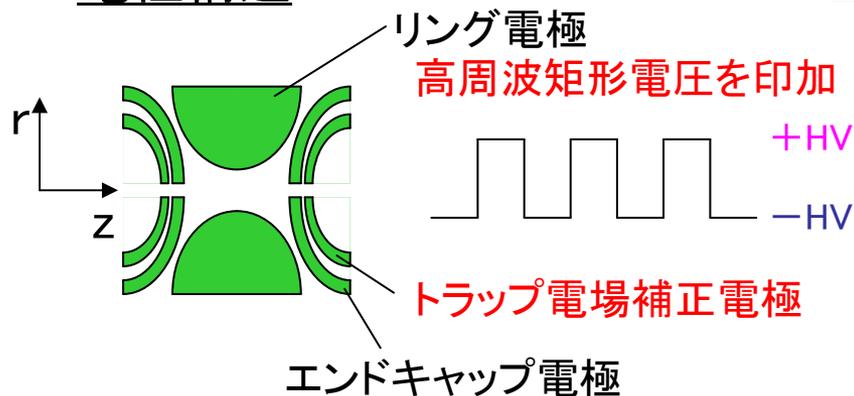
TOFをMultiturn TOFにすること。

2005	2006	2007	2008	2009
真空型 QITimager				
	大気圧型 IT-TOFimager			
		大気圧型 DIT-TOFimager		
			大気圧型 DIT-MTOFimager	

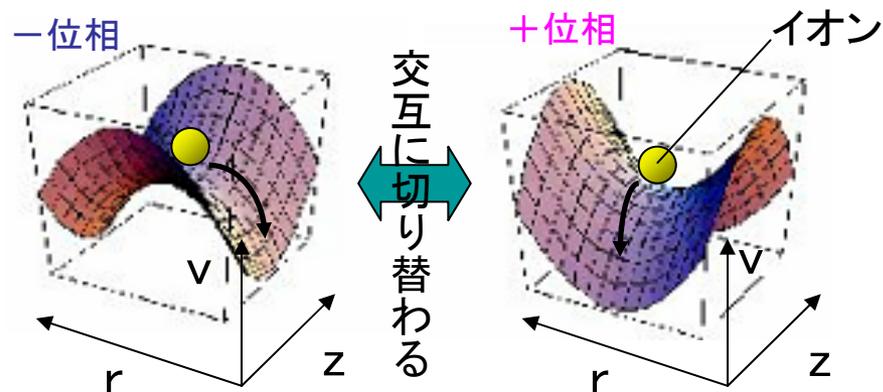
# 要素技術 DITの特徴

DITとは高周波矩形電圧にてイオンを空間中に閉じ込める装置

## 電極構造



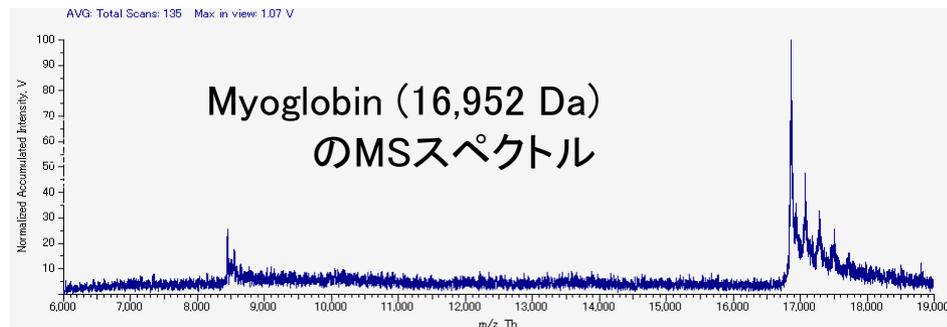
## DIT中のポテンシャル形状

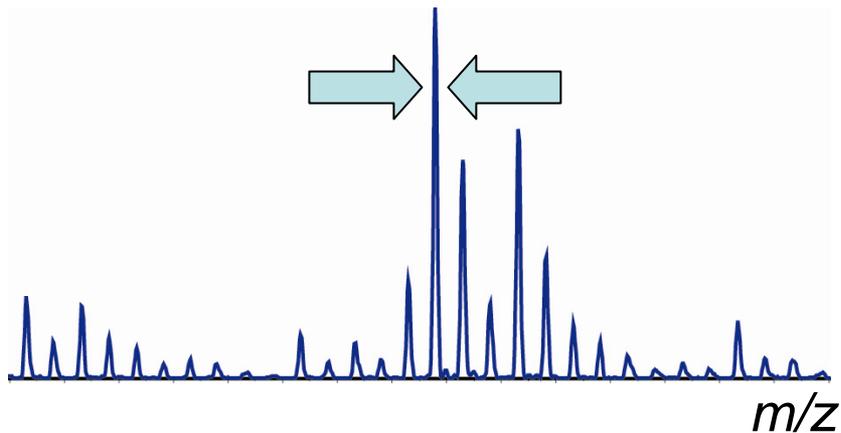


従来のイオントラップと比べ....

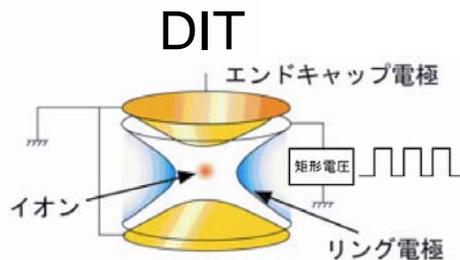
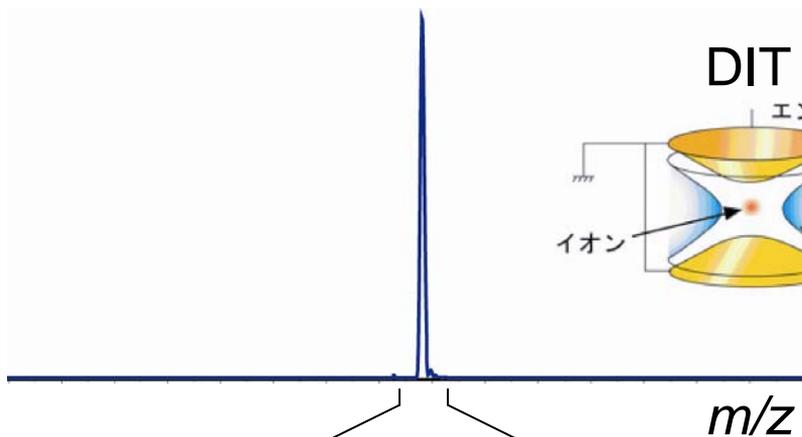
- ・高質量イオンの検出が容易  
⇒ **生体高分子の分析**
- ・高いプリカーサ分離能が実現可能  
⇒ **高精度の同定**

## 高質量イオンの分析例

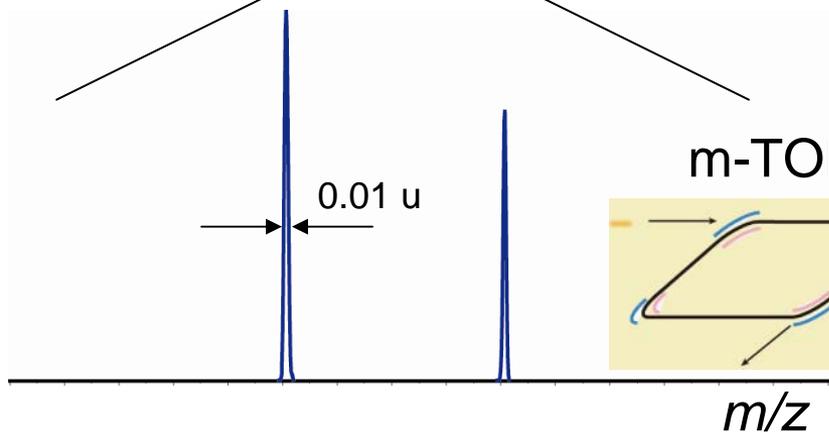




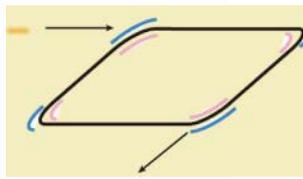
※一つのピークに幾つかの物質が混ざっている可能性がある。  
 たとえば同じ48の質量のものが  
 炭素12が4個か  
 酸素16が3個か区別できない。



マルチターンTOFによる高質量分解能を実現することで区別が可能になる。



m-TOF 炭素4個は  $12.0000 \times 4 = 48.0000$   
 酸素3個は  $15.9949 \times 3 = 47.9847$



$R = 100,000$  で  $m/z$  10000  
 ピーク半値幅は  $0.01u$

今後プロトタイプを改良するにあたり、  
効果的な方策およびその効果

ハードウェア； Multiturn化によるMSの高分解能化  
マトリクス改良による顕微の高分解能化  
イオン搬送部のデジタル化による高感度化

ドライバー； データ転送方式の改良による高速化

ソフトウェアとデータベース；  
実はここが大問題。  
欧米に比較して非常に弱いところ

# ソフトウェア、データベースの問題点

ソフトウェアはすでにBIOMAPでLinuxベースのオープンソース体制を取っているが、De novoで同定するソフトウェアは信頼できるものがまだ世の中に存在しない。

一方でメタボロームのMSやMS/MSのデータベースが無いので、解釈不能なものも多い。経験豊富な研究者が手計算で時間をかけて解析しているが一般的な生体からのシグナルでさえこの状況なので、病気などの異常からのシグナルはより困難。

しかし、ゲノムと同じで一度解けてしまえばあとはほとんどが同じで、個別のSNP様の研究に入っていくことができるはずである。

そこで、全国大学共同利用機関（岡崎）や島津、理研、中核大学等に複数設置し、全国の大学や企業に共同利用設備として公開、一定の期間の後にはデータを公開することでMS/MSデータベースの構築と同定の省力化、効率化を図るネットワークを作成するとよいのではないか。

その際のデータベースはEST、wikipediaやyoutubeのような自由投稿や編集によるデータベースも一案である。

# 謝辞

島津製作所 吉田所長

理化学研究所 鈴木先生

癌研究所 野田所長

三菱化学生命科学研 関谷所長

JST 先端計測 澤田総括

岡崎統合バイオサイエンスセンター

永山センター長