

# 分子イメージング先端研究センター 分子解剖学研究部門

## 1 構 成 員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	0人
講師（うち病院籍）	0人（ 0人）
助教（うち病院籍）	0人（ 0人）
助手（うち病院籍）	0人（ 0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	2人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	0人（ 0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	3人

## 2 教員の異動状況

瀬藤 光利（教授）（H20. 1. 1～現職）

早坂 孝宏（特任助教）（H20. 1. 1～20. 3. 31 特任研究員；20. 4. 1～現職）

井上業穂子（特任助教）（H20. 1. 1～20. 3. 31 特任研究員；20. 4. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	0編（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	0
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	0編（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（ 0編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	0

#### 4 特許等の出願状況

	平成19年度
特許取得数（出願中含む）	0件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成19年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (470万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	3件 (4,025万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

瀬藤光利（代表者）若手（A）多次元メタボロミクス脳解剖 470万円

(5) 受託研究または共同研究

瀬藤光利（代表者）JST先端計測分析技術・機器開発「顕微質量分析装置の開発」3,855万円（継続）

瀬藤光利（分担者）JST先端計測分析技術・機器開発「質量分析用超高感度粒子検出技術」120万円（継続）代表者 独立行政法人産業総合研究所 大久保雅隆  
千寿製薬株式会社，委託分析，50万円

#### 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

瀬藤光利（代表者）JST先端計測分析技術・機器開発「顕微質量分析装置の開発」3,855万円（継続）

#### 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	2件	8件
(3) 学会座長回数	0件	0件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	2件	5件
(6) 一般演題発表数	0件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Setou M: Ubiquitin ligase for synaptic tuning, Japanese-French Frontiers of Science Symposium, Paris (France), Jan 2008.

Setou M : Mass Microscopic Analysis of Scrapper Mutant Mice, The 38<sup>th</sup> Seriken/Sokendai International Conference -stock and flow of functional molecules in synapse-, Okazaki (Japan), Mar 2008

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

瀬藤光利：質量イメージング法の医科学への応用，第3回統合脳プロテオミクス・大阪大学蛋白質研合同研究発表会，2008年1月，岡崎

瀬藤光利：グルタミン酸シグナルとその破綻の質量顕微鏡解析，東北大学セミナー，2008年1月，仙台

瀬藤光利：質量顕微鏡法の産業応用，横浜NMR構造生物学研究会，2008年1月，横浜

瀬藤光利：Ubiquitin ligase for synaptic tuning，第二回日仏先端科学シンポジウム，2008年1月，フランス

瀬藤光利：顕微質量分析装置の開発，国際高等研究所研究プロジェクト「高度計測技術の発展と埋没」質量分析装置の現状と将来プログラム，2008年3月，京都

瀬藤光利：ジョジョに奇妙な脳科学，第5回自然科学研究機構シンポジウム，2008年3月，東京

瀬藤光利：SCRAPPER-dependent ubiquitination of active zone protein RIM1 controls synaptic vesicle release，第85回生理学会大会，2008年3月，東京

瀬藤光利：質量顕微鏡法の創薬応用，日本薬学会第128回年会，2008年3月，横浜

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

瀬藤光利：日本細胞生物学会 評議員

瀬藤光利：日本学術振興会「原子構造体・クラスタービームテクノロジー」委員会 委員

瀬藤光利：日仏先端科学シンポジウム プランニング・グループ・メンバー (PGM)

瀬藤光利：日本医用マススペクトル学会 評議員

瀬藤光利：第56回日本質量分析討論会 実行委員

瀬藤光利：日本顕微鏡学会第64回学術講演会 実行委員

瀬藤光利：6<sup>th</sup> International Symposium on Atomic Level Characterizations for New Materials and Devices 実行委員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	1件

(2) 外国の学術雑誌の編集

Surface and Interface Analysis (John Wiley & Sons Inc., USA), Editorial Board IF:1.036

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

瀬藤光利：6回，Applied Surface Science( 1 回，Netherlands)，Neuroscience( 1 回，Netherlands)，Genes to Cells( 1 回，Japan)，FEBS letter( 1 回，Germany)，Analytical Chemistry( 2 回，U.S.A)

## 9 共同研究の実施状況

	平成19年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	6件
(3) 学内共同研究	0件

### (2) 国内共同研究

三菱化学生命科学研究所（連携研究員およびJSTでの委託研究）  
 東京工業大学（客員准教授）  
 株式会社島津製作所（JSTでの委託研究）  
 大阪大学（JSTでの委託研究）  
 癌研究会（JSTでの委託研究）  
 生理学研究所

## 10 産学共同研究

	平成19年度
産学共同研究	1件

1. 千寿製薬株式会社，2008年1月から3月，委託分析，50万円

## 11 受賞

### (3) 国内での受賞

瀬藤光利，平成20年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞，2008年3月

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

<若手A：多次元メタボロミクス脳解剖>

本研究では質量分析イメージングを用いて動物モデルからヒトの脳におけるメタボロミクスを解明することを目的とした。平成19年度は目標達成に向けて知見の蓄積に努め，以下の3点の業績を発表した。まず新規ルミネセンス顕微鏡法の開発により個々の細胞のルミネセンスを可視化することを可能とした (S. Asai, 2008, Neuroscience Letters)。2つ目として蛋白質翻訳後修飾のうちグリシン付加を行う酵素がTTLL10であることを明らかにし，さらに免疫沈降法とタンデム質量分析の融合により，TTLL10の基質がNAPIであることを明らかにした (K. Ikegami, 2008, FEBS Letters)。3つめとしてユビキチンリガーゼであるSCRAPPERが活性帯にあるタンパク質RIM1に直接結合し，SCRAPPER依存的なユビキチン-プロテアソーム系がRIM1を介したシナプス小胞の放出確率の調節に寄与していることを明らかにした。その成果はCell誌の表紙となった (I. Yao et al., 2007, Cell)。さらには質量分析イメージングを用いてSCRAPPERノックアウトマウスと正常マ

ウスとの比較を行い、タンパク質の発現が橋／髄および視床下部において増加し、線条体および大脳皮質において減少する結果を得た。以上、我々が目標に掲げている発達、加齢、記憶学習や飢餓、飽食、睡眠といった様々な生理応答による多次元メタボロームの変化の可視化を達成する上での基礎的な知見を蓄積できた。

#### <JST先端計測分析技術・機器開発：顕微質量分析装置の開発>

顕微質量分析装置は組織切片を観察し、その組織切片へレーザーを直接照射することによって切片上に存在する生体分子を同定する機能、それらを組み合わせた装置である。顕微質量分析装置の開発に向けて2004年10月に我々の研究室を中心とした開発チームが発足した。昨年までに我々はMALDI-QIT-TOF MSを顕微質量分析装置として用いて、マウス由来の臓器を中心に組織切片上から生体分子を同定し、さらにはその分布を明らかとしてきた。そもそも組織中には塩が混在することから、通常の質量分析のような高感度測定には問題があった。このような問題を解決するため、我々は質量分析前の組織切片に対する処理方法を検討した。具体的には組織切片の厚さ、タンパク質消化処理方法、観察及び導電性を維持するための特殊フィルム、マトリックス溶解溶媒の組成、マトリックス溶液の塗布方法についての検討を行った。これらの検討によって上記の成功がもたらされたのである。最近では生物学的、病理学的なサンプルへの検討に力を入れている。大腸癌組織切片の解析では、癌部位における生体分子の特異的な蓄積が明らかとなった。さらにこの生体分子について多段階質量分析を行った結果、Sphingomyelinであることが判明した。この結果は、他の研究によって明らかにされてきた結果を支持すると同時に、我々が開発してきた顕微質量分析装置を用いた生体試料からの直接分析方法が、生体上において起こっている現象を正確に捕えることに有用であることを証明した。今後は生体への様々な刺激によってもたらされる変化について顕微質量分析装置を用いて解析していくことを予定している。

また、これらの検討と同時に独自に開発してきた顕微質量分析装置プロトタイプ機は2号機まで作成され、現在の規格ではMALDIイオン化部を大気圧環境にすることができるようになっている。これによって”生のまま試料を観察する”ことが可能になった。これまでは組織切片上から縦横の2次元イメージを作成し、様々な生体分子の分布を明らかとしてきたが、大気圧MALDIによりさらに時間軸を加えた3次元での生体試料の変化を解析することが可能であり、その解析結果が期待されているところである。

#### <JST先端計測分析技術・機器開発：質量分析用超高感度粒子検出技術>

我々が開発した生体試料からのイオン高効率検出条件をマウス網膜切片に対して適用し、島津製作所製AXIMA-QIT-TOF MSを用いた測定を行った。その結果、phosphatidylcholineを始めとした多種の脂質類の衝突誘起解離による質量スペクトラムを取得することに成功した。現在、産総研へ提供するマウス網膜切片の準備を急いでいるところであるが、我々の取得した衝突誘起解離による質量スペクトラムと比較することにより、本プロジェクトで開発している超高感度粒子検出技術の方が格段に高い感度を取得できることを証明できると考えている。

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

顕微質量分析装置の開発自体が特筆すべき新技術である。これまでに生体分子の局在を明らかにする手法としてはGFPや抗体を用いたタンパク質を対象とした顕微鏡観察が主であったが、これらは生体分子そのものを観察していないことから、常にアーティファクトの問題が付きまとっていた。しかしながら本装置による解析では生体分子自体を解析していることから、そのアーティファクトの問題がなく、さらにはタンパク質に限らず、これまで解析が不可能であった脂質の分布までを明らかにすることができる。また原理的にはMSn解析が可能であり、実際にMS/MSおよびMS/MS/MS解析を行うことにより生体分子の同定までも可能であることを示している点で革新的な新技術といえる。なおこれらの業績により平成20年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞している。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

観察と質量分析イメージングは近年開発された技術であるが、測定対象の観察と同時測定に重点を置く顕微質量分析装置の開発は国際的に見ても独創性がある。質量分析イメージングについては現在、欧州、米国、そして我々の3研究室が主導となって開発が進められている。その開発は今後も継続され、質量分析装置の開発・発展とともに、さらなる高空間分解能および高感度検出が可能となり、これまで明らかにされなかった様々な生体分子の分布解析が行われるようになることが予想される。またこの技術は病理学的サンプルを始め、薬物代謝や工業用材料など多彩な応用性を持っていることから、今後さらなる発展が見込まれている。

### 15 新聞、雑誌等による報道

1. 日本経済新聞（朝刊）2007年9月7日
2. 神経伝達物質の放出調節－シナプスに壊し屋たんぱく質－  
日刊工業新聞（朝刊）2007年9月7日
3. 「スクラッパー」米学術誌に現る!!  
朝日新聞（夕刊）2007年9月7日
4. 「世界一の漫画家、荒木さんに描いてもらいたかった」瀬藤光利インタビュー  
Quick Japan2007年9月7日
5. 脳内の"壊し屋"蛋白質発見－脳梗塞や神経精神疾患など治療薬開発に新視点提供－  
科学新聞2007年9月14日
6. 体内物質の分布画像化-アルツハイマー病など原因究明に期待-  
日本経済新聞2008年3月19日
7. 「質量」濃度分布も測定－ラット実験アルツハイマー病因子分析－  
中日新聞（朝刊）2008年3月19日
8. アルツハイマー病因子－脳内リン脂質分布解明－  
中日新聞（夕刊）2008年3月19日
9. 体内物質の分布画像化，アルツハイマー病など原因究明に期待  
日経NET2008年3月19日

10. 毎日新聞2008年 3月19日
11. 東海愛知新聞2008年 3月19日
12. 中部経済新聞2008年 3月19日