

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21年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助教（うち病院籍）	2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）	6人（6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）	3人
合 計	15人

2 教員の異動状況

瀬藤 光利（教授）	（H20. 1. 1～現職）
小西 慶幸（准教授）	（H20. 11. 1～現職）
池上 浩司（助教）	（H20. 8. 1～現職）
財満 信宏（助教）	（H20. 10. 1～現職）
早坂 孝宏（特任助教）	（H20. 1. 1～20. 3. 31 特任研究員；H20. 4. 1～現職）
井上菜穂子（特任助教）	（H20. 1. 1～20. 3. 31 特任研究員；H20. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	19編（0編）
そのインパクトファクターの合計	102.52
(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）	6編（6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)	1編 (1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

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Setou M, Hayasaka T, Shimma S, Sugiura Y, Matsumoto M: Protein denaturation improves enzymatic digestion efficiency for direct tissue analysis using mass spectrometry, Applied Surface Science, 255, 1555-1559, 2008.
2. Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sugiura Y, Zaima N, Nakanishi H, Ohishi K, Nakanishi S, Naito T, Taguchi R, and Setou M: MALDI-QIT-TOF-based imaging mass spectrometry reveals layered distribution of phospholipid molecular species in mouse retina, Rapid Communications in Mass Spectrometry, 22 (21), 3415-3426, 2008.
3. Goto-Inoue N, Hayasaka T, Sugiura Y, Taki T, Li Y-T, Matsumoto M, Setou M: High-Sensitivity Analysis of Glycosphingolipids by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Quadrupole Ion Trap Time-of-Flight Imaging Mass Spectrometry on Transfer Membranes, J Chromatogr B, 870, 74-83, 2008.
4. Ikegami K, Horigome D, Mukai M, Livnat I, MacGregor GR, Setou M: TLL10 is a protein polyglycylase that can modify nucleosome assembly protein 1, FEBS Letters, 582 (7), 1129-1134, 2008.

インパクトファクターの小計 [10.58]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Mukai M, Ikegami K, Sugiura Y, Takeshita K, Nakagawa A, Setou M: Recombinant mammalian tubulin polyglutamylase TLL7 performs both initiation and elongation of polyglutamylation on β -tubulin through a random sequential pathway, Biochemistry, 48 (5): 1084-93, 2009.
2. Moritake S, Taira S, Sugiura Y, Setou M, Ichihara Y: Magnetic Nanoparticle-based Mass Spectrometry for the Detection of Biomolecules in Cultured Cells, Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 9 (1): 169-76, 2009.
3. Ageta H, Asai S, Sugiura Y, Goto-Inoue N, Zaima N, Setou M: Layer-specific sulfatide localization in rat hippocampus middle molecular layer is revealed by nanoparticle-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry, Medical Molecular Morphology, 42 (1): 16-23, 2009.
4. Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, Sakata Y, Matsuyama G: Triglyceride deposit cardiomyopathy, The New England Journal Medicine, 359 (22) 2396-2398, 2008.
5. Nishiguchi M, Ueno Y, Toyoda M, Setou M: Design of a new multi-turn ion optical system "IRIS" for a time-of-flight mass spectrometer, The Journal of Mass Spectrometry, 44 (5): 594-604, 2008.

6. Kahyo T, Ichikawa S, Hatanaka T, Yamada M, Setou M: A novel chalcine polyphenol inhibits the deacetylase activity of SIRT1 and cell growth in HEK293T cells, *Journal of Pharmacological Sciences*, 108(3): 364-371, 2008.
7. Yamada M, Toba S, Yoshida Y, Haratani K, Mori D, Yano Y, Mimori-Kiyosue Y, Nakamura T, Itoh K, Fushiki S, Setou M, Wynshaw-Boris A, Torisawa T, Toyoshima YY, Hirotsune S: LIS1 and NDEL1 coordinate the plus-end-directed transport of cytoplasmic dynein, *The EMBO Journal*, 27(19), 2471-2483, 2008.
8. Sugiura Y, Shimma S, Konishi Y, Yamada M, Setou M: Imaging Mass Spectrometry technology and the application on ganglioside study; Visualization of Age-dependent Accumulation of C20-Ganglioside Molecular Species in the Mouse Hippocampus, *PLoS ONE*, 3(9): e3232, 2008.
9. Yao I, Sugiura Y, Matsumoto M, Setou M: In situ proteomics with imaging mass spectrometry and principal component analyses in the Scrapper-Knockout mouse brain, *Proteomics*, 8(18): 3692-3701, 2008.
10. Yamada M, Konishi Y, Kakinoki B, Ikegami K, Setou M: Enhancement of Trk signaling pathways by a cholestane amide conjugate, *Journal of Pharmacological Science*, 108(1): 131-4, 2008.
11. Yang H, Takagi H, Konishi Y, Ageta H, Ikegami K, Yao I, Satou S, Hatanaka K, Inokuchi K, Seog D-H, Setou M: Transmembrane and Ubiquitin-like Domain-containing Protein 1 (Tmub1/HOPS) Facilitates Surface Expression of GluR2-containing AMPA Receptors, *PLoS ONE*, 30; 3(7): e2809, 2008.
12. Kahyo T, Mostoslavsky R, Goto M, Setou M: Sirtuin-mediated deacetylation pathway stabilizes Werner syndrome protein, *FEBS Letters*, 582, 2479-2483, 2008.
13. Hosokawa N, Sugiura Y, Setou M: Spectrum Normalization Method Using an External Standard in Mass Spectrometric Imaging, *Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan*, 56(3), 77-81, 2008.
14. Taira S, Sugiura Y, Moritake S, Shimma S, Ichiyanagi Y, Setou M: Nanoparticle-assisted laser desorption/ionization based mass imaging with cellular resolution, *Analytical Chemistry*, 80(12): 4761-6, 2008.
15. Asai S, Takamura K, Suzuki H, Setou M: Single-cell imaging of c-fos expression in rat primary hippocampal cells using a luminescence microscope, *Neuroscience Letters*, 434, 289-292, 2008.

インパクトファクターの小計 [91.94]

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 森田剛文, 高山達也, 今野弘之, 大園誠一郎, 瀬藤光利: 質量顕微鏡によるメタボローム解析からみた腎癌周囲環境, *泌尿器外科*, 21(11), 1473-1480, 2008年.

2. 小泉慎一郎, 早坂孝宏, 井上菜穂子, 池上浩司, 山本清二, 難波宏樹, 瀬藤光利: 多段階質量顕微鏡法の臨床化学研究 ―脳神経外科領域応用の考察―, 臨床化学, Vol.37No.4, 354-360, 2008年.
3. 小西慶幸, 瀬藤光利: 質量顕微鏡の開発, 化学と工業, Vol.61, 1041-1043, 2008年.
4. 瀬藤光利, 松本峰男, 小西慶幸: 分子イメージングを用いた先端研究とその実用化 Advanced Research Using Molecular and Its Utilization, 月刊BIOINDUSTRY, Vol.25No.11, 110-116, 2008.
5. 池上浩司, 瀬藤光利: タンパク質ポリグルタミン酸化酵素とポリグリシン化酵素の発見, 実験医学, Vol.26No.15, 95, 2008.

インパクトファクターの小計 [0.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 原田高宏, 竹内貞夫, 出水秀明, 古橋治, 竹下健吾, 小河潔, 吉田佳一, 星川裕, 瀬藤光利: 顕微質量分析装置による生体組織分析, 島津評論, 64 (3.4), 139-146, 2008.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

瀬藤光利, 質量顕微鏡法 イメージングマスマスペクトロメトリー実験プロトコール, 2008年.

4 特許等の出願状況

	平成20年度
特許取得数 (出願中含む)	2件

1. 出願番号：US12/297160

発明の名称：質量分析用試料調整方法

発明者：瀬藤光利, 新聞秀一, 杉浦悠毅, 古田大, 原田高宏

特許内容：質量分析イメージングで感度を向上させる試料調整方法

2. 出願番号：PCT/JP2009/001492

発明の名称：質量分析装置

発明者：小河潔, 瀬藤光利

特許内容：切片を切削する機能をもつイメージング質量分析装置

5 医学研究費取得状況

	平成20年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (1,750万円)
(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	3件 (9,411万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (1,077万円)

(6) 奨学寄附金その他（民間より）	1件 （400万円）
--------------------	------------

(1) 文部科学省科学研究費

1. 瀬藤光利（代表者），若手（S），多次元オミックス脳解剖，1,410万円（新規）
2. 小西慶幸（代表者），若手（B），キネシンによる神経極性の認識機構，180万円（新規）
3. 財満信宏（代表者），若手（B），質量顕微分析を用いた疾患組織検査方法の確立，160万円，（新規）

(3) 他政府機関による研究助成

1. 瀬藤光利（代表者），顕微質量分析装置の開発（JST），9,124万円（継続）
2. 瀬藤光利（分担），海洋深層水分離加工技術より製した分離水による創傷ケア製品開発（NEDO），163万円，代表者 五州薬品，藤井 侃（新規）
3. 瀬藤光利（分担），質量分析用超高感度粒子検出技術（JST），124万円（継続）
代表者 産業技術総合研究所・大久保雅隆

(5) 受託研究または共同研究

1. 瀬藤光利（代表者），受容体動態の分子病理についての共同研究，三菱化学生命科学研究所，895万円
2. 瀬藤光利（代表者），TLC-Blot/MALDI TOF MSによるGlyco- and Lipidomicsの研究開発，大塚製薬，182万円

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

1. 瀬藤光利（代表者），顕微質量分析装置の開発，科学技術振興機構（JST），9,124万円（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	5件	9件
(2) シンポジウム発表数	4件	7件
(3) 学会座長回数	2件	6件
(4) 学会開催回数	5件	5件
(5) 学会役員等回数	1件	5件
(6) 一般演題発表数	1件	

(1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
 1. 瀬藤光利：実行委員，ISNM2008 and Asian Core Symposium-Nano and Biomedical Molecular Science（岡崎，日本），2008年2月，約300人
 2. 瀬藤光利：実行委員，ALC08，（金沢，日本），2008年10月，300人
 3. 瀬藤光利：運営委員，39th NIPS international Symposium（岡崎，日本），2008年11月，200人

4. 瀬藤光利：運営委員，7th OIB Symposium（岡崎，日本），2008年11月，200人
5. 瀬藤光利：プログラマネージャー，文部科学省 日仏先端科学（FoS）シンポジウム，（東京，日本），2009年1月，200人

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Mitsutoshi Setou：Behavioral analysis of ubiquitin ligase SCRAPPER knockout mice, Days of Molecular Medicine 2008, stockholm (Sweden), May 2008
2. Mitsutoshi Setou：Mass Imaging of Dynamic Metabolomics in Kainate signaling, Gordon Research Conferences Molecular and Cellular Neurobiology, Hong Kong (China) June 2008
3. Mitsutoshi Setou：Nanoparticle-assisted laser desorption/ionization (Nano-PALDI) based mass imaging with cellular resolution, The 2nd CRC Research Cluster Symposium on Structure and Function of Bio-interface, 北海道（日本），October 2008
4. Mitsutoshi Setou：Human Brain Pathology with Mass Spectrometry Imaging, Stanley Center Seminar, (Cambridge, UK) December 2008
5. Mitsutoshi Setou：Human Pathology with Mass Spectrometry, VA seminar サンフランシスコ (U. S. A), December 2008

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Mitsutoshi Setou：Mass Microscopic Analysis revealed the dynamic Property of Plasma Membrane Lipids Component, 9th Asia-Pacific Microscopy Conference, Jeje island (Korea), November 2008
2. Mitsutoshi Setou：Synergy of Imaging and Mass Spectrometry, 39th NIPS international Symposium & 7th OIB Symposium, 岡崎(日本), November 2008
3. Mitsutoshi Setou：Nanoparticle-Assisted Laser Desorption/Ionization Based Mass Imaging with Cellular Resolution for Medical Application, ISNM2008 and Asian Core Symposium-Nano and Biomedical Molecular Science, 岡崎(日本), February 2009
4. Mitsutoshi Setou：Developing the New System for mass Microscopy Based on a QIT-TOF System, Pittcon2009, Chicago(U.S.A), March 2009

4) 国際学会・会議等での座長

1. 瀬藤光利：実行委員，ALC08，（金沢，日本），2008年10月
2. 瀬藤光利：プログラマネージャー，文部科学省 日仏先端科学（FoS）シンポジウム，（東京，日本），2009年1月

5) 一般発表

口頭発表

1. Yoshiyuki Konishi and Mitsutoshi Setou: The β 5-L8 region of Kinesin links tubulin tyrosination to polarized trafficking in neurons, Neuroscience 2008 the 38th annual meeting of the Soci-

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 瀬藤光利：主催者，第一回質量顕微鏡法（イメージングマススペクトロメトリー）講習会，浜松，2008年3月
2. 瀬藤光利：実行委員，第56回質量分析総合討論会，つくば，2008年5月
3. 瀬藤光利：実行委員，日本顕微鏡学会 第64回学術講演会，京都，2008年5月
4. 瀬藤光利：シンポジウム企画実施，第31回日本神経科学大会，質量分析技術の発展と神経科学への応用，東京，2008年7月
5. 瀬藤光利：オーガナイザー，第40回日本臨床分子形態学会，質量イメージングワークショップ，福岡，2008年10月

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 瀬藤光利：質量顕微鏡法の応用，日本睡眠学会第33回定期学術集会，福島，2008年6月
2. 瀬藤光利：質量分析顕微鏡の開発と医学応用，近畿大学公開シンポジウム，大阪，2008年6月
3. 瀬藤光利：質量顕微鏡によるメタボローム解析，第26回内分泌代謝サマーセミナー，常滑，2008年7月
4. 瀬藤光利：顕微質量分析装置の開発，JST計測技術俯瞰ワークショップ，東京，2008年10月
5. 瀬藤光利：質量顕微鏡法による細胞内分子イメージング，日本薬学会関東支部学術講演会 東京，2008年11月
6. 瀬藤光利：生体材料のMSイメージング，近畿化学協会フォーラム，京都，2008年11月
7. 瀬藤光利：顕微鏡法による血管の観察 日本顕微鏡学会 バイオメディカルニューマイクロスコープ分科会，東京，2009年3月
8. 瀬藤光利：質量顕微鏡法の開発と応用，情報と細胞機能研究会，京都，2009年2月
9. 瀬藤光利：質量顕微鏡法による大動脈瘤の解析，GCOE生体防御医学研究所，博多，2009年2月

3) シンポジウム発表

1. 瀬藤光利：夢の質量分析装置，第56回質量分析総合討論会，つくば，2008年5月
2. 瀬藤光利：Dynamic In situ Metabolomics by Mass Microscopy, Neuroscience 2008 東京，2008年7月
3. 瀬藤光利：分子イメージングによる生体組織解析，2008分析展「同位体顕微鏡の今と未来」幕張，2008年9月
4. 瀬藤光利：新しい質量分析技術『質量顕微鏡法』の開発とその人類遺伝学応用，日本人類遺伝学会大会，横浜，2008年9月
5. 瀬藤光利：質量イメージングによるメタボローム動態の可視化，第三回メタボロームシンポ

ジウム, 山形, 2008年10月

6. 瀬藤光利: 質量顕微鏡でメタボロームを見る, 特定領域Gプロテイン・膜輸送複合体合同若手ワークショップ, 神戸, 2009年1月
7. 瀬藤光利: 質量顕微鏡法で見えてきた加齢分子機構の一端, 三菱化学生命科学研究所 公開シンポジウム, 東京, 2009年3月

4) 座長をした学会名

1. 瀬藤光利: 実行委員, 第56回質量分析総合討論会, つくば, 2008年5月
2. 瀬藤光利: シンポジウム企画実施, 第31回日本神経科学大会, 質量分析技術の発展と神経科学への応用, 東京, 2008年7月
3. 早坂孝宏: 医用マスペクトル学会東海支部, 名古屋, 2008年7月
4. 早坂孝宏: 第5回NEFRE, 宮崎, 2008年9月
5. 瀬藤光利: オーガナイザー, 第40回日本臨床分子形態学会, 質量イメージングワークショップ, 福岡, 2008年10月
6. 井上菜穂子: オーガナイザー, 第40回日本臨床分子形態学会, 質量イメージングワークショップ, 福岡, 2008年10月

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 瀬藤光利 日本医用マスペクトル学会理事
2. 瀬藤光利 日本細胞生物学会評議員
3. 瀬藤光利 日本脳科学会評議員
4. 瀬藤光利 学振「原子構造体・クラスタービームテクノロジー」委員会委員, 幹事
5. 瀬藤光利 学振「マイクロビームアナリシス」第141委員会幹事

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	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Proteomics (Germany) 1回, Analytical Chemistry (U.S.A) 2回, FEBS (England) 1回, Biochemical and Biophysical Research Communications (U.S.A) 1回, Rapid communication mass spectrometry (England) 1回, Neuroscience Research (Netherlands) 1回, Journal Of Chromatography B: Analytical Technologies In The Biomedical And Life Science (Netherlands) 1回, Genes to Cells (England) 1回, Applied Surface Science (Netherlands) 1回, Neurobiology of Aging (U. S. A) 1回

9 共同研究の実施状況

	平成20年度
(1) 国際共同研究	0件

(2) 国内共同研究	3件
(3) 学内共同研究	0件

(2) 国内共同研究

- | | |
|--|--|
| <p>1. テーマ：顕微質量分析装置の開発
 (費用：科学技術振興機構 (JST))
 様式：資料の交換, 研究者の派遣</p> | <p>相手機関：島津製作所等
 研究期間：2004年12月～2009年3月
 研究成果等：Analytical Chemistry等</p> |
| <p>2. テーマ：質量分析用超高感度粒子検出技術
 (費用：科学技術振興機構 (JST))
 様式：資料の交換, 研究者の派遣</p> | <p>相手機関：産業技術総合研究所
 研究期間：2004年12月～2009年3月
 研究成果等：Rapid Communications in Mass Spectrometry等</p> |
| <p>3. テーマ：中性脂肪蓄積心筋血管症の解析
 国立循環器病センター
 様式：試料解析</p> | <p>相手機関：大阪大学病院,
 研究期間：2007年12月～現在進行中
 研究成果等：New England Journal of Medicine</p> |

10 産学共同研究

	平成20年度
産学共同研究	2件

1. テーマ：受容体動態の分子病理についての共同研究
機関名：三菱化学生命科学研究所（費用：三菱化学生命科学研究所）
研究期間：2008年8月～2009年3月 様式：資料の交換, 研究者の派遣
研究成果等：Proteomics等
2. テーマ：TLC-Blot/MALDI TOF MSによるGlyco- and Lipidomicsの研究開発
機関名：大塚製薬株式会社（費用：大塚製薬株式会社）
研究期間：2008年6月～2009年3月 様式：資料の交換, 研究者の派遣
研究成果等：なし

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4月

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 顕微質量分析装置の開発

独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 先端計測分析技術・機器開発事業)

本研究プロジェクトでは質量分析によって直接生体分子の分布をみる顕微質量分析装置（質量顕微鏡）の開発を行っている。この装置によってタンパク質, 脂質, 糖鎖, 核酸に加え, 未知の物質などを観察可能である。装置は顕微鏡レーザー照準システム, 試料環境制御2次元走査システム, イオン搬送システム, デジタル駆動イオントラップと高分解能マルチターン飛行時間型質量分析, データ取得システムから構成される。レーザー照準精度 (1 μ m), レーザースポット径

(5 μ m), 位置分解能 (1 μ m), 感度 (10amol), 質量分解能 (100,000), イオン分解能 (5,000) を実現した。また質量顕微鏡による高感度イオン検出技術の開発を進め, ナノ微粒子マトリックスを応用することによる既存マトリックスでは検出不可能な分子の検出に成功した。さらにTLC (薄層クロマトグラフィー) により分離した試料をPVDFメンブレンへ転写し, 高感度に観察する技術を開発した (TLC-Blot/MALDI TOF MS)。

(瀬藤光利, 早坂孝宏, 井上菜穂子)

2. 質量分析用超高感度粒子検出技術

(独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 先端計測分析技術・機器開発事業)

本学が所有する質量顕微鏡により生体試料の観察を行い, 同試料を共同研究先である産業技術総合研究所へ提供した。産業技術総合研究所には共同開発している質量分析用高感度超伝導粒子検出器を設置している。この装置に既存のマトリックス支援レーザー脱離イオン源を装備して同試料を測定することにより, 我々の所有する質量顕微鏡との感度比較を行った。質量顕微鏡では低分子領域の測定を得意としていることに対して, 高感度超伝導粒子検出器では高分子領域からのシグナル検出が可能であることが示された。特に提供したカエル網膜の組織切片での測定結果は, 網膜に分布するロドプシンと思われるシグナルを検出しただけでなく, モノマーからトライマーまでの多量体情報が得られることを明らかにした。

(瀬藤光利)

3. 多次元オミックス脳解剖

(文部科学省科学研究費: 若手S)

質量顕微鏡法を用いてオミックス解析を行うための実験系の確立を行った。ブルカーダルトニクス社MALDI-TOFを用いて脳内の脂質や糖脂質といったメタボローム解析を行い, その可視化に成功した (Ageta et al., Medical Molecular Morphology, Sugiura et al., PLOS one, Hosokawa et al., J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.). これらの結果を論文として発表する一方で, この手法について質量顕微鏡法として教科書を出版した。この組織内代謝物の2次元分布を可視化する手法として様々な分野への応用が期待される。また, 質量顕微鏡法により我々が作製した翻訳後修飾酵素, SCRAPPERノックアウトマウスのプロテオーム解析を行い, 野生型マウスとノックアウトマウスの比較により脳内の領域特異的なタンパク質分布の変化をみいだした。結果について論文として発表した (Yao et al., Proteomics)。

(瀬藤光利, 小西慶幸, 池上浩司, 財満信宏, 早坂孝宏, 井上菜穂子)

4. 質量顕微鏡を用いた疾患組織検査方法確立への試み

(文部科学省科学研究費: 若手B)

質量顕微鏡による疾患組織検査方法の確立への試みとして, 1 代謝物イメージング, 2 多変量解析方法の検討を行った。代謝物イメージングはメダカ切片上で, 脳, 鰓, 目, 肝臓において特徴的に分布する代謝物とその同定に成功し, ヒト組織解析への応用のための基礎的な測定条件方法を確立した。また, 人工的に誘導したマウスの脂肪肝を質量顕微鏡で分析したデータに多変量解

析（主成分分析）を適用することにより、疾患において特徴的に増減する物質を見出すことに成功した。

（財満信宏）

5. 「TLC-Blot/MALDI TOF MSによるGlyco- and Lipidomicsの開発」（大塚製薬）

本共同研究はTLC-BlotとMALDI-TOF質量分析計を用いた糖鎖及び脂質の網羅的解析法の確立を目的として行なわれた。TLC-Blotと質量分析による生体成分の解析法の開発により、今後重要視される糖鎖、脂質の網羅的解析法の確立を迅速に進めることが出来ると考えた。今年度はまず方法論を確立し、従来の手法よりも高感度・ハイスループットな脂質解析手法としてTLC-Blot-MALDI MS法を確立した。

（井上菜穂子，早坂孝宏，瀬藤光利）

6. 「海洋深層水分離加工技術より製した分離水による創傷ケア製品開発」

（平成20年度地域資源活用型研究開発事業）

これまでの研究において、「海洋深層水由来の等張液」の細胞機能保持延長に係る生理活性効果が認められた。これらの効果の究明を目的に、我々は海洋深層水の有機成分解析を担当した。従来の海洋深層水の分析報告では、主に無機塩類が中心で微量な有機成分についての報告は殆んど無いため、海洋深層水に含まれる有機成分等の分析を行ない作用機序の解明の手掛りとするを目的とし研究を行った結果、海洋深層水から、ある種のアミノ酸が優位に存在していることを明らかにした（特許出願中）。

（井上菜穂子，早坂孝宏，瀬藤光利）

7. チューブリン翻訳後修飾による受容体動態制御（三菱化学生命科学研究所）

チューブリン翻訳後修飾の一つポリグリシン化修飾について、修飾酵素の候補としてTTLL10を同定した。本研究では、チューブリンに対する酵素活性を見出すことはできなかったが、他の基質としてNAP1を同定することにより、世界で初めてポリグリシン化酵素を発見するに至った。成果はFEBS Letters誌に掲載されるとともに、世界中の著名科学者が参加しているFaculty of 1000に紹介された（池上，瀬藤）。

チューブリン翻訳後修飾の一つポリグルタミン酸化について、脳内で β チューブリンの修飾を担っているTTLL7の酵素学的特性を明らかにした。本研究では、TTLL7がグルタミン酸化開始活性のみならず、十分なポリグルタミン酸鎖伸長活性を有していることを、in vitroの再構成系と質量分析計を使用して明らかにした。成果はBiochemistry誌に掲載された（池上，瀬藤）。

さらに、上記翻訳後修飾の概要について総説を執筆し、実験医学誌に掲載された（池上，瀬藤）。

（池上浩司，財満信宏，小西慶幸，瀬藤光利）

8. キネシンによる神経極性の認識機構

（文部科学省科学研究費：若手B）

キネシンのモーター領域に様々な変異を導入することで、軸索認識に関わる領域の同定に成功

した。野性型と両極局在型変異体キネシンに結合する因子を直接比較することで輸送極性を決定する因子の同定を行った。その結果、認識性の違いがチューブリンそのものに対する結合性が上昇することが明らかになった。チューブリンの翻訳後修飾に対する認識性の違いについて解析を行った結果変異型キネシンはチロシン化に対する認識が低下していることが明らかになった。

(小西慶幸)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 質量分析によって直接生体分子の分布をみる質量顕微鏡を開発した。装置開発に関連して特許を2件出願した。Analytical Chemistry誌で発表した論文が、ACSで2008年1月から5月までの間に最もアクセスされた論文として取り上げられた。
2. 高感度超伝導粒子検出器の開発により、既存の装置では検出不可能だった高分子領域でのシグナル検出を可能にした。さらにはソフトイオン化法との連結により多量体として存在するタンパク質の検出にも成功した。
3. 質量顕微鏡法により様々な生体物質の可視化に成功すると共に、これらの手法についてまとめ、教科書として発表した。(質量顕微鏡法：イメージングマスマスペクトロメトリー実験プロトコル)
4. 高感度・ハイスループットな脂質解析手法としてTLC-Blot-MALDI MS法を開発し、論文として発表した。(Goto-Inoue et al., J Chromatogr B)
5. 本研究によって海洋深層水中に含まれるアミノ酸の組成を明らかにした。ミネラル等無機塩類を除去した後の残渣となる海洋深層水はこれまで廃棄されてきたが、新たな資源としての活用方法について提示することができた。(特許出願中)
6. 発達した近年の科学界にあって、新しい物質として世界で初めてポリグリシン化酵素を同定したことは、非常に特筆すべき業績に挙げられる。これは、初めてのリン酸化酵素、アセチル化酵素、ユビキチン化酵素を同定したのと同等の意義があり、将来に渡って修飾酵素の第一発見者として科学史に名を残したことになる。
7. 神経極性の認識がチューブリンの翻訳後修飾を介して起こることを発見した。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 質量顕微鏡法は一度の測定により多数の物質の組織上における分布を明らかにすることができ、様々な解析に応用が可能である。特にイメージング手法が存在しなかった脂質については、脂肪酸構成の違いまで明らかに出来る点では非常に独創性が高いといえる。この手法の開発によってタンパク質や核酸の視点から論じられてきた生命現象に対して新たな視点を見出しており、国際

的に注目を浴びている。また本プロジェクトで開発された装置は新たにJSTの支援を受け、生物学や医学のみならず、薬学、工学、農学、考古学の分野への応用が期待されており、商品化へ向けての開発を継続している。

2. 超高感度質量分析用検出器は高分子領域でのシグナル検出という点で独創性を有している。この技術は国際学会などでも発表しており、国際的にも非常に注目を集めている。JSTからも高く評価されており、要素技術開発からさらに機器開発へのステップアップなどを経た産業への応用を検討されている。
3. 質量顕微鏡法を様々な組織観察に応用することで、薬剤代謝や疾患の原因などで、これまでなかった観察が出来る可能性がある。
4. 本研究の独創性は、疾患解析に質量顕微鏡を導入するという点にある。今後、本手法を疾患組織に応用することにより、ノンターゲティングでの疾患解析が可能になり、疾患の新規病態の解明や発症機構の解明につながる事が期待される。
5. IMS (Imaging mass spectrometry) 技術とTLC-Blotの技術をくみあわせることで、新しい技術革新を行った。本プロジェクトで確立した手法を用いて、Tulane大学のYu-Teu Li博士との国際的な共同研究を含め、現在さまざまなヒト試料の解析を行っており、今年度の同プロジェクトの研究内容となっている。
6. 海洋深層水中に含まれるアミノ酸の組成を明らかにすることで、生理的作用を解明するという点で独創的である。現在特許出願中であり、特許出願後は実際に海洋深層水中のアミノ酸の生理活性機能を生かした商品開発に協力する予定である。
7. チューブリンの翻訳後修飾の中でも、ポリグリシン化、ポリグルタミン酸化を研究しているのは国内では当研究室のみであり、海外に目を向けても、フランスに2グループ、アメリカに1グループあるのみである。この観点から、そもそも研究対象自体に高い独創性がある。さらに、本年度世界で初めてポリグリシン化酵素を同定するなど、まさにワールドオンリーワン、かつワールドナンバーワンの状況にあり、世界の先駆的立場を築いており、非常に高い国際競争力を持っていると言える。今後の発展には大きな可能性があり、たとえば、神経変性疾患などにおける修飾の異常、酵素活性の異常、酵素遺伝子発現の異常などの発見、さらには修飾酵素群がそれらの疾病に対する新しい創薬ターゲットになりうるなど、医学的応用の可能性も含まれている。
8. 細胞内の物質輸送の決定機構についてこれまでにない新しい知見を得ることが出来た。さらに研究を継続することで、神経細胞の極性決定の機構が明らかになると考えられる。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 記事タイトル：マンガで先端科学
新聞名：読売新聞 報道年月日：2008/4/4
2. 記事タイトル：アルツハイマー病，パーキンソン病 脳内因子 世界初，分布を解明
新聞名：静岡新聞 報道年月日：2008/4/4
3. 記事タイトル：ダイエットは遺伝子の傷治す！？
新聞名：毎日新聞 報道年月日：2008/7/22
4. 記事タイトル：てんかん原因解明に光
新聞名：中日新聞 報道年月日：2008/8/7
5. 記事タイトル：アルツハイマー関連物質 脳内の分布を可視化
新聞名：日経産業新聞 報道年月日：2008/10/15