

解剖学（細胞生物学分野）

1 構 成 員

	平成 24 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）	1 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	3 人	
大学院学生（うち他講座から）	14 人	(12 人)
研究生	5 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）	4 人	
合計	31 人	

2 教員の異動状況

瀬藤 光利（教授）（H20.1.1～現職）

池上 浩司（准教授）（H20.8.1～H23.7.31 助教；H23.8.1～現職）

早坂 孝宏（助教）（H20.1.1～H20.3.31 特任研究員；H20.4.1～現職）

木村 芳滋（助教）（H21.4～H23.7.31 特任研究員；H23.8.1～現職）

堤 弘次（特任助教）（H21.4～H23.7.31 特任研究員；H23.8.1～現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 23 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	21 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	112.37	
(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）	8 編	(6 編)
そのインパクトファクターの合計	10.04	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	5 編	(4 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	0.00	
(6) その他（レター等）	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(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. Matsumoto J, Sugiura Y, Yuki D, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Zaima N, Kunii Y, Wada A, Yang Q, Nishiura K, Akatsu H, Hori A, Hashizume Y, Yamamoto T, Ikemoto K, Setou M, Niwa SI: Abnormal phospholipids distribution in the prefrontal cortex from a patient with schizophrenia revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 400(7):1933-43. 2011 [3.841]
2. Chansela P, Goto-Inoue N, Zaima N, Sroyraya M, Sobhon P, Setou M : Visualization of neuropeptides in paraffin-embedded tissue sections of the central nervous system in the decapod crustacean, *Penaeus monodon*, by imaging mass spectrometry. *Peptides.* 34(1):10-8. 2012. [2.654]
3. Yuki D, Sugiura Y, Zaima N, Akatsu H, Hashizume Y, Yamamoto T, Fujiwara M, Sugiyama K, Setou M : Hydroxylated and non-hydroxylated sulfatide are distinctly distributed in the human cerebral cortex. *Neuroscience.* 193:44-53. 2011. [3.215]
4. Shrivastava K, Hayasaka T, Sugiura Y, Setou M : Method for Simultaneous Imaging of Endogenous Low Molecular Weight Metabolites in Mouse Brain Using TiO₂ Nanoparticle in Nanoparticle-Assisted Laser Desorption/Ionization-Imaging Mass Spectrometry. *Anal Chem.* 83(19):7283-9. 2011. [5.874]
5. Waki ML, Onoue K, Takahashi T, Goto K, Saito Y, Inami K, Makita I, Angata Y, Suzuki T, Yamashita M, Sato N, Nakamura S, Yuki D, Sugiura Y, Zaima N, Goto-Inoue N, Hayasaka T, Shimomura Y, Setou M : Investigation by Imaging Mass Spectrometry of Biomarker Candidates for Aging in the Hair Cortex. *PLoS One.* 6(10):e26721. 2011. [4.411]
6. Chansela P, Goto-Inoue N, Zaima N, Hayasaka T, Sroyraya M, Kornthong N, Engsusophon A, Tamin M, Chaisri C, Sobhon P, Setou M. Composition and Localization of Lipids in *Penaeus merguensis* Ovaries during the Ovarian Maturation Cycle as Revealed by Imaging Mass Spectrometry. *PLoS One.* 7(3):e33154. 2012 [4.411]

インパクトファクターの小計

[24.406]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. Koizumi S, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Doi K, Setou M, Namba H : Imaging mass spectrometry evaluation of the effects of various irrigation fluids in a rat model of postoperative cerebral edema. *World Neurosurg.* 77(1):153-9. 2012

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. Enomoto H, Sugiura Y, Setou M, Zaima N : Visualization of phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine and sphingomyelin in mouse tongue body by matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 400(7):1913-21. 2011. [3.841]
2. Miyamura N, Nakamura T, Goto-Inoue N, Zaima N, Hayasaka T, Yamasaki T, Terai S, Sakaida I,

- Setou M, Nishina H : Imaging mass spectrometry reveals characteristic changes in triglyceride and phospholipid species in regenerating mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 408(1):120-5.2011.[2.595]
3. Zaima N, Goto-Inoue N, Hayasaka T, Enomoto H, Setou M : Authenticity assessment of beef origin by principal component analysis of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric data. *Anal Bioanal Chem.* 400(7):1865-71.2011.[3.841]
 4. Zaima N, Sasaki T, Tanaka T, Cheng XW, Onoue K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Enomoto H, Unno N, Kuzuya M, Setou M : Imaging mass spectrometry-based histopathologic examination of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis.* 217(2):427-32.2011.[4.086]
 5. Kubo A, Ohmura M, Wakui M, Harada T, Kajihara S, Ogawa K, Suemizu H, Nakamura M, Setou M, Suematsu M : Semi-quantitative analyses of metabolic systems of human colon cancer metastatic xenografts in livers of superimmunodeficient NOG mice. *Anal Bioanal Chem.* 400(7):1895-904.2011.[3.841]
 6. Beck G, Sugiura Y, Shinzawa K, Kato S, Setou M, Sakoda S, Sumi-Akamaru H : Neuroaxonal dystrophy in calcium-independent phospholipase A2 deficiency results from insufficient remodeling and degeneration of mitochondrial and presynaptic membranes. *J. Neurosci.* 31 (31):11411-11420.2011[7.271]
 7. Kaneko Y, Obata Y, Nishino T, Kakeya H, Miyazaki Y, Hayasaka T, Setou M, Furusu A, Kohno S : Imaging mass spectrometry analysis reveals an altered lipid distribution pattern in the tubular areas of hyper-IgA murine kidneys. *Exp Mol Pathol.* 91(2):614-21.2011.[2.986]
 8. Asakawa H, Ikegami K, Setou M, Watanabe N, Tsukada M, Fukuma T. Submolecular-Scale Imaging of α -Helices and C-Terminal Domains of Tubulins by Frequency Modulation Atomic Force Microscopy in Liquid. *Biophys J.* 101(5):1270-6.2011[4.218]
 9. Valdes-Gonzalez T, Goto-Inoue N, Hayasaka T, Ishiyama H, Setou M, Taki T : Imaging Technology of Complex Lipid Molecular Species by a Combination of TLC-Blot and MALDI-TOF ?Special Reference to Human Brain Ganglioside Molecular Species. *J Glycom Lipidom.* 1(2):104. 2011[0]
 10. Yamada M, Yao I, Hayasaka T, Ushijima M, Matsuura M, Takada H, Shikata N, Setou M, Kwon KH, Ito S. Identification of oligosaccharides from histopathological sections by MALDI imaging mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 402(5):1921-30.2012[3.841]
 11. Berezniuk I, Vu HT, Lyons PJ, Sironi JJ, Xiao H, Burd B, Setou M, Angeletti RH, Ikegami K, Fricker LD. Cytosolic carboxypeptidase 1 is involved in processing of alpha-tubulin and beta-tubulin. *J Biol Chem.* 287(9):6503-17.2012[5.328]
 12. Yang H, Sugiura Y, Ikegami K, Konishi Y, Setou M. Axonal gradient of arachidonic acid-containing phosphatidylcholine and its dependence on actin dynamics. *J Biol Chem.* 287(8):5290-300. 2012[5.328]
 13. Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Testosterone Deficiency Accelerates Neuronal and Vascular Aging of SAMP8 Mice: Protective Role of eNOS and SIRT1. *PLoS ONE.* 7(1):e29598. 2012[4.411]

14. Lee JE, Silhavy JL, Zaki MS, Schroth J, Bielas SL, Marsh SE, Olvera J, Brancati F, Iannicelli M, Ikegami K, Schlossman AM, Merriman B, Attié-Bitach T, Logan CV, Glass IA, Cluckey A, Louie CM, Lee JH, Raynes HR, Rapin I, Castroviejo IP, Setou M, Barbot C, Boltshauser E, Nelson SF, Hildebrandt F, Johnson CA, Doherty DA, Valente EM, Gleeson JG. CEP41 is mutated in Joubert syndrome and is required for tubulin glutamylation at the cilium. Nat Genet. 44(2):193-9.2012.[36.377]

インパクトファクターの小計 [87.964]

(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. Konno A, Setou M, Ikegami K. : Chapter three - Ciliary and Flagellar Structure and Function—Their Regulations by Posttranslational Modifications of Axonemal Tubulin. Int Rev Cell Mol Biol. 294:133-170.2012[4.954]
2. Goto-Inoue N, Hayasaka T, Zaima N, Setou M : Imaging mass spectrometry for lipidomics. Biochim Biophys Acta. 1811(11):961-9. 2011 [5.084]
3. 稲見勝朗、瀬藤光利 : Imaging Mass Spectrometry (質量顕微鏡法) Medical Science Digest、2012年1月38巻1号 p5-6
4. 瀬藤光利、牧田一平 : 質量顕微鏡法を用いた老化の研究 適応医学、2011年12月15巻2号 p8-13
5. 瀬藤光利 : 生物物理の最前線 質量顕微鏡法の新展開 パリティ、2011年12月26巻12号 p56-60
6. 瀬藤光利 : 序論—分子イメージングの最先端の特集にあたって—最新医学、2011年66巻10号 p2289-2291
7. 紺野在、瀬藤光利 : 質量分析イメージングの応用 ケミカルエンジニアリング、2010年56巻5号 p 64-69

インパクトファクターの小計 [10.038]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. 稲見勝朗、瀬藤光利 : Imaging Mass Spectrometry (質量顕微鏡法) Medical Science Digest、2012年1月38巻1号 p5-6

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

1. 瀬藤光利 : 生命の本質が見えてきた 化学のブレークスルー 化学、2011年5月号別冊 p27-31
2. 齋藤祐介、早坂孝宏、尾上健児、瀧澤義徳、梶原茂樹、小河潔、瀬藤光利 : 高解像度質量顕微鏡を用いた薬物動態の解析 J Mass Spectrom Soc Jpn、2011年8月59巻4号 p79-84

3. 瀬藤光利 : Campus & Conference 探訪記 The 1st International NanoBio Imaging Workshop 実験医学、2011年9月号 29巻14号 p2317-2319
4. 瀬藤光利 : 化学のブレークスルー ー革新論文から見た10年の進歩と未来 生命の本質が見えてきた、化学同人、2011年10月 p227-229
5. Hameed S, Sugiura Y, Kimura Y, Shrivastava K, Setou M : Nanoparticle-assisted Laser Desorption/ionization [nano-PALDI]-based Imaging Mass Spectrometry [IMS] and its Application to Brain Science. *Nanomedicine and the Nervous System*. 2012;97-118.

4 特許等の出願状況

	平成23年度
特許取得数（出願中含む）	10件

1. 出願番号：2006-140991 登録日：2011/4/28 特許番号：4732951 タイトル：MALDI用サンプル調整方法及び質量分析装置 発明人：竹下健悟、吉田佳一、瀬藤光利
2. 出願番号：2005-247134 登録日：2011/6/24 特許番号：4766549 タイトル：レーザー照射質量分析装置 発明人：小河 潔、吉田 佳一、島津 光三、瀬藤 光利、新聞 秀一、豊田 岐聡
3. 出願番号：2007-530965 登録日：2011/7/8 特許番号：4775821 タイトル：質量分析装置 発明人：瀬藤光利、新聞秀一
4. 出願番号：2009-523451 登録日：2011/11/11 特許番号：4858614 タイトル：レーザー脱離イオン化質量分析装置 発明人：出水秀明、瀬藤光利
5. 出願番号：2005-319495 登録日：2011/11/18 特許番号：4863692 イメージ質量分析装置 発明人：小河 潔、竹内貞夫、原田高宏、上野良弘、井上藤男、瀬藤光利
6. 出願番号：2006-043237 登録日：2011/11/18 特許番号：4866098 タイトル：質量分析装置 発明人：竹内 貞夫、小河 潔、吉田 佳一、瀬藤 光利、新聞 秀一
7. 出願番号：2011-100492 出願日：2011/4/28 タイトル：質量分析データ処理方法及び装置 発明人：松浦正明、牛嶋大、涌井昌俊、瀬藤光利、梶原茂樹、小河潔
8. 出願番号：2011-105426 出願日：2011/5/10 タイトル：大動脈瘤モデル動物 発明人：海野直樹、田中宏樹、眞野勇記、佐野真規、財満信宏、瀬藤光利、佐々木健
9. 出願番号：2011-184318 出願日：2011/8/26 タイトル：糖尿病性心血管合併症の予防・治療剤発明人：平野賢一、安井洋子、池田善彦、瀬藤光利、財満信宏
10. 出願番号：13/305535 出願日：2011/11/28 タイトル：質量分析データ処理方法及び装置 発明人：瀬藤光利、梶原茂樹

5 医学研究費取得状況

	平成23年度	
(1) 文部科学省科学研究費	11件	(3,020万円)
(2) 厚生労働省科学研究費	2件	(2,525万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件	(0万円)

(4) 財団助成金	1 件	(300 万円)
(5) 受託研究または共同研究	8 件	(6,370 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	3 件	(280 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、1,610 万円 (継続)
2. 瀬藤光利 (代表者)、新学術領域、脂質マシナリーの可視化、620 万円 (新規)
3. 瀬藤光利 (代表者)、特別研究員奨励費、神経軸索の成長と誘導を制御する機能分子群のプロテオーム解析、90 万円 (継続)
4. 瀬藤光利 (分担)、挑戦的萌芽研究、Premetastic Niche を標的にした新しい癌治療戦略の構築、65 万円 (継続)、代表者 今野弘之
5. 瀬藤光利 (代表者)、特別研究員奨励費、ナノパーティクル及び量子ドットを用いたイメージングマススペクトロメトリー法の確立、40 万円 (継続)
6. 瀬藤光利 (分担)、循環腫瘍細胞の統合型オミックス解析による生物学的性状、病態診断に関する研究 (挑戦的萌芽研究)、10 万円 (継続)、代表者 前川真人
7. 瀬藤光利 (分担)、基盤 (C)、顕微質量分析による口腔癌の予後および転移マーカーの研究・分子病理診断法の開発、5 万円 (継続)
8. 池上浩司 (代表者)、新学術領域、ポリグルタミン酸化修飾イメージングの基盤技術開発、270 万円 (新規)
9. 池上浩司 (代表者)、基盤 C、チューブリンポリグルタミン酸化修飾による一次繊毛構造・機能調節機構とその破綻、160 万円 (新規)
10. 井上菜穂子 (代表者)、若手 (B)、新規リポドミクス解析手法の確立、80 万円 (継続)
11. 堤 弘次 (代表者)、若手 (B)、ポリグリシン化による微小管の機能制御、70 万円 (継続)

(2) 厚生労働科学研究費

1. 瀬藤光利 (代表者)、医療機器開発推進研究事業、循環腫瘍細胞観察可能なナノ粒子質量顕微鏡開発に関する研究、2,500 万円 (新規)
2. 瀬藤光利 (分担)、原発性中性脂肪蓄積心筋血管症に対する医師主導型治験へのアプローチ、25 万円 (継続)、代表者 大阪大学 平野賢一

(4) 財団助成金

1. 瀬藤光利 (代表者)、第 43 回内藤記念科学奨励金、繊毛関連疾患におけるポリグルタミン酸付加酵素の役割についての質量顕微鏡を用いた研究、300 万円 (新規)

(5) 受託研究または共同研究

1. 瀬藤光利 (分担)、顕微質量分析装置の実用化開発 (JST)、2,828 万円 (継続)、代表者 小河 潔 (島津製作所)
2. 瀬藤光利 (分担)、質量顕微鏡法における空間特異的情報検出ソフトウェアの開発 (JST)、1,846 万円 (継続)、代表者 松浦正明 (癌研究会)

3. 瀬藤光利(代表者)、クラスターSIMS を用いた質量電子顕微鏡の開発に関する調査研究(JST)、250万円(新規)
4. 瀬藤光利(代表者)、質量顕微鏡を用いた薬剤の標的分子の同定(大塚製薬株式会社)、181万円(新規)
5. 瀬藤光利(代表者)、質量顕微鏡によるアンチエイジングシーズのスクリーニング(ライオン株式会社)、175万円(継続)
6. 瀬藤光利(代表者)、TLC-Blot/MALDI TOF MS による Glyco-and Lipidomics の研究(大塚製薬株式会社)、90万円(継続)
7. 早坂孝宏(代表者)、顕微質量分析装置の活用・普及促進(JST)、770万円(新規)
8. 早坂孝宏(代表者)、エントロピー顕微鏡法の応用開発(JST)、230万円(新規)

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	10件	14件
(2) シンポジウム発表数	1件	6件
(3) 学会座長回数	0件	6件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	9件	9件
(6) 一般演題発表数	10件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

- (1) Setou M, Saito Y, Hayasaka T, Onoue K and Takizawa Y, Imaging Mass Spectrometry (IMS). A Novel Imaging Tool to Visualize the Spatial Distribution of Drug in Whole-body Sections, 4th Asia-Pacific Regional Meeting of ISSX (APISSX), Taiwan (China) , 2011 Apr.
- (2) Ikegami K, Analysis of Polymodification-performing Enzymes with Raster Image Correlation Spectroscopy, IMB-Olympus Microscopy Suite Opening Ceremony, Live Cell Imaging Seminar, Singapore (Singapore) ,2011 May
- (3) Setou M, Spatial Metabolomics revealed by Mass Spectrometry Imaging, International Congress on Analytical Science, Kyoto (Japan) ,2011 May
- (4) Setou M, Clinical Application of Imaging Mass Spectrometry, NanoBio Imaging International WS 2011, Daejeon (Korea) ,2011 June
- (5) Setou M, QBio with Imaging Mass Spectrometry, RIKEN CDB-QbiC, Kobe, 2011 June
- (6) Setou M, Development and Application of Mass Microscope, The 10th China-Japan Joint Seminar on Histochemistry and Cytochemistry (CJJSHC), Beijing (China) ,2011 Oct
- (7) Setou M, Mass Spectrometry Imaging of Cell Regulations, The 5th International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, Okinawa (Japan) ,2011 Oct
- (8) Setou M, Medical application of imaging mass spectrometry, The 17th IUPAB International Biophysics Congress, Beijing (China) ,2011 Nov

- (9) Setou M, Cell Biology with Mass Spectrometry Imaging, Seminar at National Institute of Biological Sciences, Beijing (China) , 2011 Nov
- (10) Setou M, Axonal distribution of lipids revealed by imaging mass spectrometry, Advanced research areas for the future breakthrough in neuroscience, Okazaki (Japan) , 2012 Mar
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
- (1) Setou M, A Stress-MAPK-Microtubule Polyglutamylation Pathway Tunes Intraflagellar Transport, The 51st Annual ASCB Meeting, Denver (USA) ,2011 Dec
- 5) 一般発表
- 口頭発表
- (1) Tanaka H, Zaima N, Yamamoto N, Suzuki M, Mano Y, Saito T, Unno N, Setou M, Insufficient lymph drainage causes abnormal lipid accumulation and degenerates vein wall, 23rd International Congress of lymphology, Copenhagen (Danmark) ,2011 Sep
- ポスター発表
- (1) Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Sano M, Konno H, Unno N, Setou M, Changes of lipid molecules in perivascular tissues due to incompetence of lipid drainage by lymphatic vessel cause vein wall thickening, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Chicago (USA) ,2011 Apr
- (2) Goto-Inoue N, Hayasaka T, Zaima N, Setou M, Imaging mass spectrometry for glycomics, ALC'11 8th International Symposium on Atomic Level Characterizations, Souel (Korea) ,2011 May
- (3) Hayasaka T, Goto-Inoue N, Zaima N, Shrivasa K, Kashiwagi Y, Yamamoto M, Nakamoto M, Setou M, Application of Nanoparticles for Imaging Mass Spectrometry, ALC'11 8th International Symposium on Atomic Level Characterizations, Souel(Korea),2011 May
- (4) Shrivasa K, Hayasaka T, Sugiura Y, Setou M, Simultaneous Imaging Low Molecular Weight Metabolites in Mouse Brain Using TiO₂ Nanoparticles in Nano-PALDI-IMS, 59th Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Denver (USA) ,2011 June
- (5) Yuuki D, Sugiura Y, Zaima N, Akatsu H, Fujiwara M, Sugiyama K, Setou M, Distinct Distribution of Hydroxylated and Non-hydroxylated Sulfatide in Human Cerebral Cortex, 59th Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Denver (USA) ,2011 June
- (6) Kimura Y, Oktay I. Kaplan, Hameed S, Kunitomo H, Iino Y, Oliver E. Blacque, Setou M, Tubulin polyglutamylation in the sensory cilia is flexibly regulated in the environmental stresses, 18th International C. elegans Meeting, Los Angeles CA (USA) ,2011 June
- (7) Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Suzuki M, Mano Y, Saito T, Unno N, Setou M, Arachidonoyl phosphatidylcholine - lysophosphatidylcholine pathway by lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 is associated with progression of atherosclerosis, 2011 Asian Society of Vascular Surgery, Taipei (China) ,2011 Oct
- (8) Ohata K, Konishi Y, Tsuchiya R, Ikegami K, Setou M, The Role of Tubulin Polyglutamylation on

The Regulation of Neuronal Cytoskeleton, The 51st ASCB, Denver (USA) ,2011 Dec

- (9) Ikegami K, Masaike T, Nishizaka T, Setou M, Three-dimensional analysis of airway cilia motility, The 51st ASCB, Denver (USA) ,2011 Dec

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 瀬藤光利、分子と細胞のイメージング、第43回日本臨床形態分子学会総会・学術集会、大阪、2011年9月

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 瀬藤光利、田中宏樹、財満信宏、海野直樹、今野弘之、腹部大動脈瘤と外膜の脂肪細胞化、第100回日本病理学会総会、横浜、2011年4月
2. 瀬藤光利、質量顕微鏡を用いた老化の研究、第15回日本適応医学会学術集会、浜松、2011年6月
3. 田中宏樹、財満信宏、瀬藤光利、海野直樹、動脈硬化病変における Arachidonoyl phosphatidylcholine の局在: 質量顕微鏡法による解析、Seminar for Vascular Protection Strategy 2011、名古屋、2011年7月
4. 瀬藤光利、質量顕微鏡の原理と臨床応用、第38回日本トキシコロジー学会学術年会、横浜、2011年7月
5. 瀬藤光利、質量顕微鏡による精神疾患研究、第6回日本統合失調症学会、札幌、2011年7月
6. 瀬藤光利、質量顕微鏡を用いた分子病理学、第30回分子病理学研究会"瀬戸内シンポジウム"、倉敷、2011年7月
7. 瀬藤光利、質量分析法と顕微鏡法の統合バイオ、Genomic Sciences Research Complex (GSC) セミナー、横浜、2011年8月
8. 瀬藤光利、質量顕微鏡法の開発と応用、日本顕微鏡学会第55回シンポジウム、高松、2011年10月
9. 瀬藤光利、質量顕微鏡法の開発、細胞システムコロキウム、埼玉、2011年10月
10. 瀬藤光利、質量顕微鏡法、第5回骨・軟骨フロンティア、東京、2011年11月
11. 瀬藤光利、Imaging Mass Spectrometry (質量顕微鏡法) と電子顕微鏡との接点、第12回医学生物学電子顕微鏡シンポジウム、浜松、2011年11月
12. 瀬藤光利、質量分析計を用いた最新のバイオマーカー、第32回日本臨床薬理学会年会、浜松、2011年12月
13. 瀬藤光利、イメージングマスマスペクトロメトリーで診る循環器、第5回 The Heart 研究会、大阪、2012年3月14日
14. 瀬藤光利、Biochemical Mapping with MALDI Imaging Mass Spectrometry、2012春季 第59回応用物理学関係連合講演会、東京、2012年3月14日

3) シンポジウム発表

1. 瀬藤光利、治療におけるバイオマーカー探索から臨床応用へ、第 61 回日本電気泳動学会シンポジウム・第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、宇部市、2011 年 5 月
2. 瀬藤光利、細胞生物学のためのイメージング技術最前線、第 63 回日本細胞生物学会大会、札幌市、2011 年 6 月
3. 瀬藤光利、分子と細胞のイメージング、第 43 回日本臨床形態分子学会総会・学術集会、大阪、2011 年 9 月
4. 早坂孝宏、質量顕微鏡の開発と応用、第 43 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会、大阪、2011 年 9 月
5. 瀬藤光利、イメージングマススペクトロメトリーの展開、第 36 回日本医用マススペクトル学会年会、大阪、2011 年 9 月
6. 瀬藤光利、健康寿命をのばす秘訣—より長く生き生きと、暮らしの中のサイエンス カガクで健康美 健康美づくりを支える科学・化学、横浜、2011 年 10 月

4) 座長をした学会名

1. 瀬藤光利、質量顕微鏡法による動脈硬化病変の解析、第 4 回 静岡県血栓と血管フォーラム、浜松、2011 年 4 月
2. 瀬藤光利、分子と細胞のイメージング、第 43 回日本臨床形態分子学会総会・学術集会、大阪、2011 年 9 月
3. 瀬藤光利、イメージングマススペクトロメトリーの展開、第 36 回日本医用マススペクトル学会年会、大阪、2011 年 9 月
4. 瀬藤光利、オーム研究と解析技術／神経、第 84 回日本生化学会大会、京都、2011 年 9 月
5. 瀬藤光利、質量顕微鏡法の開発と応用、日本顕微鏡学会第 55 回シンポジウム、高松、2011 年 10 月
6. 瀬藤光利、感覚器、第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会、山梨、2012 年 3 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：The Royal Society of Chemistry Series Editor
2. 瀬藤光利：Analytical Bioanalytical Chemistry Invited Editor
3. 瀬藤光利：Finland Turku Bioimaging Institute Advisory Board
4. 瀬藤光利：日本解剖学会 評議員
5. 瀬藤光利：日本医用マススペクトル学会 理事
6. 瀬藤光利：日本細胞生物学会 評議員
7. 瀬藤光利：日本脳科学会 評議員
8. 瀬藤光利：学振「マイクロビームアナリシス」第 141 委員会委員
9. 早坂孝宏：学振「マイクロビームアナリシス」第 141 委員会企画幹事
10. 瀬藤光利：USA NSF Grant (2 回) 外部評価委員
11. 瀬藤光利：Dutch National Grant 外部評価委員

12. 瀬藤光利 : England MRC Grant 外部評価委員
13. 瀬藤光利 : Swiss SystemsX Grant 外部評価委員
14. 瀬藤光利 : 日本学術振興会 外部評価委員
15. 瀬藤光利 : Harvard Faculty supporting letter 外部評価委員
16. 瀬藤光利 : 学振「マイクロビームアナリシス」第 141 委員会 ALC'13 Program Committee Vice-Chair
17. 早坂孝宏 : 学振「マイクロビームアナリシス」第 141 委員会 ALC'13 Program Committee Vice-Chair
18. 瀬藤光利 : Mass Spectrometry Editorial Advisory Board

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）	1 件	2 件

(1) 国内の英文雑誌の編集

Mass Spectrometry（日本質量分析学会）、役割（Editorial Advisory Board）

(2) 外国の学術雑誌の編集

The Royal Society of Chemistry(英国王立化学協会、England)、役割（Series Editor）

Analytical Bioanalytical Chemistry(Spring Heidelberg,Germany)、役割（Invited Editor）

Pubmed 登録有、IF=3.841

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Analytical Chemistry(4 回, USA), Journal of Proteomics(2 回, Netherland), Nature Photonics(1 回, England), Journal of Neurochemistry(1 回, England), Expert review of Molecular Diagnostics(1 回, England), Journal of Proteome Reserch(1 回, England), Rapid Communications In Mass Spectrometry(1 回, England), Cytoskeleton(1 回, England)

9 共同研究の実施状況

	平成 23 年度
(1) 国際共同研究	7 件
(2) 国内共同研究	26 件
(3) 学内共同研究	11 件

(1) 国際共同研究

1. テーマ：ペプチダーゼ CCP1 の生化学および生理学的機能解析

相手機関：Albert Einstein College of Medicine（アメリカ合衆国）

研究期間：2011 年 4 月～

様式：資料交換、データ交換、データ解析

研究成果等：Journal of Biological Chemistry

- 研究経費：上原記念生命科学財団（研究奨励金）
2. テーマ：一次繊毛における TTLLs の機能解析
相手機関：University of California, San Diego（アメリカ合衆国）
研究期間：2010年8月～
様式：資料提供
研究成果等：Nature Genetics
研究経費：科学研究費補助金（基盤研究C）
 3. テーマ：表皮に存在するアシルセラミドの局在解析
相手機関：University of California San Francisco
研究期間：2008年12月～
様式：資料の交換
研究成果等：なし
 4. テーマ：エビの代謝物解析
相手機関：Mahidol University
研究期間：2009年9月～
様式：資料の交換、研究者の派遣
研究成果等：Peptide、PLoS ONE
 5. テーマ：ASA ノックアウトマウスの硫酸化糖脂質局在解析
相手機関：University of Ottawa
研究期間：2010年1月～
様式：資料の交換
研究成果等：なし
 6. テーマ：線虫(C.elegans)プロスタグランジンの機能解析
相手機関：Max Plank Institute（ドイツ）
研究期間：2011年1月～
様式：資料の交換
研究成果等：特になし
 7. テーマ：線虫(C.elegans)の神経再生とチューブリン翻訳後修飾の関連に関する研究
相手機関：University of San Francisco, San Diego（アメリカ合衆国）
研究期間：2011年11月～
様式：資料の交換
研究成果等：特になし

(2) 国内共同研究

1. テーマ：AFMによる微小管表面観察
相手機関：金沢大学
研究期間：2009年6月～
様式：資料提供

- 研究成果等：Biophysical Journal
2. テーマ：TTLL1KO マウスの咳症状解析
相手機関：京都大学
研究期間：2009年1月～
様式：資料提供
研究成果等：特になし
 3. テーマ：繊毛運動の三次元解析
相手機関：学習院大学
研究期間：2009年12月～
様式：資料提供、研究者派遣、データ交換、データ解析
研究成果等：特になし
 4. テーマ：TTLL1KO マウスの呼吸器感染試験
相手機関：東京大学
研究期間：2011年9月～
様式：資料提供
研究成果等：特になし
 5. テーマ：新規ポリグルタミン酸化修飾ターゲット NRD の解析
相手機関：京都大学
研究期間：2011年7月～
様式：資料交換、データ交換、データ解析
研究成果等：特になし
 6. テーマ：中性脂肪蓄積心筋血管症の解析
相手機関：国立循環器病センター
研究期間：2008年10月～
様式：データ解析
研究成果等：New England Journal of Medicine
 7. テーマ：中性脂肪蓄積心筋血管症の解析
相手機関：大阪大学医学部
研究期間：2008年10月～
様式：データ解析
研究成果等：New England Journal of Medicine
 8. テーマ：ラビット脊髄損傷モデルの質量顕微鏡による解析
相手機関：北海道大学医学部
研究期間：2010年2月～
様式：データ解析
研究成果等：なし
 9. テーマ：質量顕微鏡による脳解析
相手機関：ライオン会節機械者

- 研究期間：2009年12月～
様式：データ解析、研究者受け入れ
研究成果等：Neuroscience
10. テーマ：質量顕微鏡による過酸化脂質の可視化
相手機関：北里大学薬学部
研究期間：2010年1月～
様式：データ解析
研究成果等：なし
11. テーマ：CHKB KO マウスの脂質解析
相手機関：国立精神・神経医療研究センター神経研究所
研究期間：2011年2月～
様式：試料の受託解析
研究成果等：なし
12. テーマ：光を用いた新規3次元イオン化法の検討
相手機関：浜松ホトニクス
研究期間：2009年12月～
様式：試料の提供、データ交換
研究成果等：なし
13. テーマ：質量顕微鏡法における空間特異的情報検出ソフトウェアの開発
相手機関：がん研究会、島津製作所、慶應義塾大学、関西医科大学
研究期間：2009年10月～2012年3月
様式：データの交換、開発ソフトウェアの解析情報の交換
研究成果等：Analytical and Bioanalytical Chemistry
14. テーマ：顕微質量分析装置の実用解発
相手機関：島津製作所、慶應義塾大学
研究期間：2009年4月～2012年3月
様式：データの交換、試料の提供、研究者の派遣
研究成果等：多数あり
15. テーマ：TLC-Blot/MALDI TOF MS による Glyco- and Lipidomics の研究開発
相手機関：大塚製薬株式会社（費用：大塚製薬株式会社）
研究期間：2010年4月～
様式：資料の交換、研究者の派遣
研究成果等：J Neurochemistry
16. テーマ：質量顕微鏡法によるヒト統合失調死後脳の解析
相手機関：福島県立医科大学
研究期間：2008年4月～
様式：試料の交換、研究者の派遣
研究成果等：Analytical and Bioanalytical Chemistry

17. テーマ：質量顕微鏡法によるヒト統合失調死後脳の解析
相手機関：さわらび会福祉村病院
研究期間：2008年4月～
様式：試料の交換、データ解析
研究成果等：なし
18. テーマ：顕微質量分析装置の活用・普及促進
相手機関：がん研究会、慶應義塾大学、関西医科大学
研究期間：2011年11月～2014年3月
様式：他機関から研究者の派遣
研究成果等：なし
19. テーマ：表皮に存在するアシルセラミドの局在解析
相手機関：首都大学東京
研究期間：2011年8月～
様式：研究者の派遣
研究成果等：なし
20. テーマ：質量顕微鏡を用いたラット遅発性神経細胞死の解析
相手機関：東京大学
研究期間：2011年6月～
様式：データ解析、研究者の派遣
研究成果等：なし
21. テーマ：クラスターSIMSを用いた質量電子顕微鏡の開発に関する調査研究
相手機関：アルバック・ファイ株式会社
研究期間：2011年10月～
様式：調査内容の情報交換
研究成果等：なし
22. テーマ：光を用いた新規3次元イオン化法の検討
相手機関：浜松ホトニクス株式会社中央研究所
研究期間：2009年12月～
様式：試料の提供、データ交換
研究成果等：なし
23. テーマ：質量顕微鏡による Elo1v6 欠損マウスの脂質解析
相手機関：筑波大学
研究期間：2011年9月～
様式：データ解析、研究者の派遣
研究成果等：なし
24. テーマ：CHKBKO マウスの脂質解析
相手機関：国立精神・神経医療研究センター神経研究所
研究期間：2011年2月～

- 様式：試料の受託解析
研究成果等：なし
25. テーマ：ガンマ線照射による線虫(C.elegans)寿命変化に対する薬剤投与の影響
相手機関：国立遺伝学研究所
研究期間：2011年12月～
様式：研究者の派遣
研究成果等：なし
26. テーマ：飢餓によって誘導される鞭毛内輸送変化の制御機構
相手機関：九州大学
研究期間：2011年5月～
様式：研究者の派遣
研究成果等：なし

(3) 学内共同研究

1. テーマ：質量顕微鏡を用いた肝細胞癌の解析
相手機関：第二外科学講座
研究期間：2010年1月～
様式：資料交換、データ交換、研究者派遣
研究成果等：特になし
2. テーマ：質量顕微鏡を用いたクローン病の解析
相手機関：第二外科学講座
研究期間：2011年1月～
様式：資料交換、データ交換、研究者派遣
研究成果等：特になし
3. テーマ：質量顕微鏡を用いた乳癌 CTC の解析
相手機関：第一外科学講座
研究期間：2011年4月～
様式：資料交換、データ交換、研究者派遣
研究成果等：特になし
4. テーマ：血管系疾患の病理解析
相手機関：第二外科
研究期間：2008年4月～
様式：データ解析
研究成果等：Anal Bioanalytical and Chemistry、Atherosclerosis、Eur J Vasc Endovasc Surg
5. テーマ：質量顕微鏡法によるラット脊髄損傷の解析
相手機関：整形外科
研究期間：2010年4月～
様式：データ解析

- 研究成果等：なし
6. テーマ：質量顕微鏡を用いた肝臓がんの解析
 相手機関：第二外科
 研究期間：2010年1月～
 様式：データ解析
 研究成果等：なし
7. テーマ：質量顕微鏡法を用いた胎盤の解析
 相手機関：産婦人科
 研究期間：2010年7月～
 様式：データ解析
 研究成果等：Placenta
8. テーマ：質量顕微鏡法を用いた歯の解析
 相手機関：歯科口腔外科
 研究期間：2010年5月～
 様式：データ解析
 研究成果等：なし
9. テーマ：質量顕微鏡法を用いた内耳の解析
 相手機関：耳鼻咽喉科
 研究期間：2010年3月～
 様式：データ解析
 研究成果等：Audiology and Neurotology
10. テーマ：質量顕微鏡による歯周疾患の解析
 相手機関：歯科口腔外科
 研究期間：2011年9月～
 様式：試料の提供、研究者の派遣
 研究成果等：特になし
11. テーマ：質量顕微鏡による HCV 感染ヒト肝臓キメラマウスの脂質解析
 相手機関：感染症学講座
 研究期間：2011年7月～
 様式：試料の提供、研究者の派遣
 研究成果等：特になし

10 産学共同研究

	平成 23 年度
産学共同研究	8 件

1. 瀬藤光利（分担）、顕微質量分析装置の実用化開発（JST）、2,828万円（継続）、代表者 小河潔（島津製作所）
2. 瀬藤光利（分担）、質量顕微鏡法における空間特異的情報検出ソフトウェアの開発（JST）、1,846

- 万円（継続）、代表者 松浦正明（癌研究会）
3. 瀬藤光利（代表者）、クラスターSIMS を用いた質量電子顕微鏡の開発に関する調査研究（JST）、250 万円（新規）
 4. 瀬藤光利（代表者）、質量顕微鏡を用いた薬剤の標的分子の同定（大塚製薬株式会社）、182 万円（新規）
 5. 瀬藤光利（代表者）、質量顕微鏡によるアンチエイジングシーズのスクリーニング（ライオン株式会社）、175 万円（継続）
 6. 瀬藤光利（代表者）、TLC-Blot/MALDI TOF MS による Glyco-and Lipidomics の研究（大塚製薬株式会社）、90 万円（継続）
 7. 早坂孝宏（代表者）、顕微質量分析装置の活用・普及促進（JST）、770 万円（新規）
 8. 早坂孝宏（代表者）、エントロピー顕微鏡法の応用開発（JST）、230 万円（新規）

11 受賞

(3) 国内での授賞

早坂孝宏、瀬藤光利：6th J.Oleo Sci; Impact Award（論文タイトル；Imaging of metabolites by MALDI mass spectrometry）, 2011 年 6 月 2 日

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. テーマ：多次元オミックス解剖脳

（文部科学省科学研究費：若手 S）

成果：質量顕微鏡法を用いた疾患モデル脳におけるメタボローム解析、ヒトアルツハイマー脳を用いたメタボローム解析、神経細胞サブセラーレベルでのリポドーム解析、ナノ粒子を用いた新しい質量顕微鏡法の開発、更には翻訳後修飾異常モデル動物の解析を行った。疾患モデルにおけるリン脂質や脂質代謝物(プロスタグランジン)やの定量的質量顕微鏡解析では、脊椎損傷モデルラットを用いてリン脂質やプロスタグランジの時間空間的变化を解析した。また手術後脳浮腫モデルラットを用いてリン脂質の付加イオンの変化が生じることがわかった。ヒトのアルツハイマー脳を用いた解析では、糖脂質の水酸化の有無で局在に違いがあることを発見した。サブセラーレベルでの質量顕微鏡解析では、神経細胞の細胞体と神経突起における代謝産物の局差異に関する新しい知見を得た。ナノ粒子を用いた質量顕微鏡解析では二酸化チタンナノ粒子を用いて高感度のメタボローム解析に成功した。翻訳後修飾モデルの解析では、マウスや線虫の変異体を用いた解析によって神経組織の形成維持や神経細胞内の輸送と蛋白局在に関する多くの新しい知見を得た。

（瀬藤光利）

2. テーマ：循環腫瘍細胞観察可能なナノ粒子質量顕微鏡開発に関する研究

（厚生労働科学研究費補助金：医療機器開発推進研究事業）

成果：大腸癌と乳癌の循環腫瘍細胞の精製・回収手法を確立し、臨床検体を用いた循環腫瘍細胞の回収と質量顕微鏡法解析を行った。大腸癌と乳癌の原発巣組織の単一細胞化と腫瘍細胞回収手法を確立し、質量顕微鏡法解析した。循環腫瘍細胞と原発巣由来細胞中のリン脂質の観察が可能

であることを見出した。インジウム酸化スズを金属核とするナノ粒子を利用した質量顕微鏡法解析を行い、ナノ粒子質量顕微鏡法により単一細胞レベルで脂質分布を可視化できることを明らかにした。

(瀬藤光利、池上浩司、早坂孝宏)

3. テーマ：脂質マシナリーの可視化

(文部科学省科学研究費：新学術領域研究)

成果：統合失調症患者の死後脳を質量顕微鏡で解析し、前頭前皮質においてリン脂質の分布が異常であることを見出した。マウスの舌を質量顕微鏡で解析しスフィンゴ脂質の特徴的分布の可視化に成功した。動脈硬化症の標本を質量顕微鏡で解析し、新しい組織病理学的特徴を見出した。正常ヒト死後脳を質量顕微鏡で解析し、脳の灰白質と白質においてヒドロキシル化サルファチドと非ヒドロキシル化サルファチドの分布が大きく異なることを見出した。TLCブロット法と質量顕微鏡を組み合わせ、ヒト脳のガングリオシド分子種の分離・同定に成功した。下肢静脈瘤を質量顕微鏡で解析し、脂質の局所的な蓄積とリンパ管の消失を発見した。若年、中年、壮年期のヒトからの毛髪を質量顕微鏡で解析し、加齢に伴って変化する分子種の可視化に成功した。マウス精巣を質量顕微鏡で観察し、精巣の発達に伴う脂質分子種の分布変化を明らかにした。術後脳浮腫に対する様々な灌流液の効果を質量顕微鏡により評価し、効果のある液体を同定した。培養神経細胞を質量顕微鏡で解析し、神経軸索の基部と遠位部においてリン脂質の分子種の組成が大きく異なること、さらにはその脂質分子種の差違がアクチン繊維のダイナミクスにより生み出されていることを発見した。(瀬藤光利)

4. テーマ：ポリグルタミン酸化修飾イメージングの基盤技術開発

(文部科学省科学研究費：新学術領域研究)

成果：修飾を特異的に認識するモノクローナル抗体を作成し、抗体産生ハイブリドーマより免疫グロブリン重鎖、軽鎖双方の可変領域をクローニングした。DNA配列を解読した後、重鎖可変領域と軽鎖可変領域を連結し、さらにその下流に蛍光タンパク質を結合させ、修飾イメージングのプロープとして使用できる蛍光ScFvを作成した。(池上浩司)

5. テーマ：チューブリンポリグルタミン酸化修飾による一次繊毛構造・機能調節機構とその破綻

(文部科学省科学研究費：基盤研究C)

成果：脱グルタミン酸酵素の一つ細胞質カルボキシペプチダーゼ (CCP1) の自然発生ミュータント (pcd) マウスの網膜を解析し、視細胞の桿体錐体層においてチューブリンポリグルタミン酸化修飾が異常に亢進していることを見出した。pcd マウスとチューブリンポリグルタミン酸化酵素の一つチューブリンチロシンリガーゼ様タンパク質1 (TTLL1) ノックアウトマウスとの二重変異体を作成し、pcd 網膜視細胞桿体錐体層の異常ポリグルタミン酸化修飾亢進が抑制されることを見出した。この結果より、網膜視細胞の桿体および錐体ではTTLL1が主なポリグルタミン酸化酵素であることが明らかとなった。さらに pcd 網膜で観察される桿体錐体層の薄化および視細胞の脱落が、二重変異体では観察されず視細胞桿体錐体の構造が正常であることを見出した。これによりチューブリンポリグルタミン酸化の異常亢進が網膜視細胞桿体錐体の構造異常の原因になることが示された。(池上浩司)

6. テーマ：ポリグリシン化による微小管の機能制御

(文部科学省科学研究費：若手 B)

成果：本研究の目的はポリグリシン化とよばれる機能未知のユニークな翻訳後修飾による微小管機能制御機構を明らかにすることである。微小管グリシン化酵素の一つである TTLL8 を欠損したマウスの精子鞭毛では、チューブリンのグリシン化が大きく減少していたが、軸糸の微細構造は正常であった。また、精巣、精子、気管上皮、繊毛を持つ組織での TTLL8 の発現と局在を調べるための抗体を作成し、ウェスタンブロット、免疫染色に使用可能であることを確認した。

(堤 弘次)

7. テーマ：顕微質量分析装置の実用化開発

(独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業、実証・実用化タイプ)

成果：我々が開発してきた顕微質量分析装置の実証実用化のため、様々な試料を用いた解析を検討してきた。この装置によって医学、薬学、農学、工学のあらゆる分野への応用が可能であることが明らかになった。医学応用では、ヒト毛髪解析から 20 代と 50 代で発現が変化する加齢マーカーを発見した (Waki et al. PloS ONE)。薬学応用ではマウスモデルに投与した薬物の体内動態を高解像度イメージングによって明らかにした (Saito et al. Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan)。農学応用では、異物混入食品モデルから顕微鏡観察によって識別されない異物を検出可能であることを示した。工学応用では、ゴム製品の劣化に応じた検出シグナルの変化と製造工程における材料混合の不均一性を明らかにした。他にも顕微質量分析装置に最適なマトリクスを探索し、検出感度の向上と検出分子の増加に成功した。

(瀬藤光利、早坂孝宏、井上菜穂子、堤弘次、木村芳滋、正木紀隆、紺野在、Saira Hameed、Vu Thi Hang、Faryal Ijaz)

8. テーマ：質量顕微鏡法における空間特異的情報検出ソフトウェアの開発

(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)

成果：本プロジェクトで開発したソフトウェア SPeakD1 を用いて、ラット脳の質量顕微鏡データにおける膨大な物質情報から組織の各部位を特徴づける物質を抽出することに成功した。また、マウス網膜において、実際には局在をしているにも関わらず、従来の解析法ではあまりにも微量であったために検出が困難であった幾つかの物質についても、本プロジェクトで開発したソフトウェア SPeakD3 を用いて新規に検出することに成功した。(瀬藤光利、早坂孝宏、正木紀隆)

9. テーマ：クラスターSIMS を用いた質量電子顕微鏡の開発に関する調査研究

(独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業、調査研究)

成果：MALDI 法と比較して、SIMS を用いた質量分析イメージング法は、世界的に開発が遅れている。我々は SIMS をベースとした質量分析イメージング装置の開発を計画しており、本プロジェクトにおいて調査を行ってきた。装置は組織上の分子を網羅的に検出する必要があるため、TOF-SIMS をベースとすることが適している。よって TOF-SIMS を用いて、生体組織を対象とした分子イメージングを試みたところ、MALDI 法と同様に、良好な質量スペクトルを取得するために試料前処理が重要な開発要素であることを明らかにした。また鮮明なイオンイメージを構築するためには、試料表面をスパッタリングし、質量スペクトルを積算することも有効な手段であることが分かった。今後も調査を継続し、数年後には専用装置を製作・完了するとともに手法の規格化を行う予定である。

(瀬藤光利、早坂孝宏、正木紀隆)

10. テーマ：顕微質量分析装置の活用・普及促進

(独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業、成果の活用・普及促進タイプ)

成果：本プロジェクトでは機器開発タイプにおいて開発した顕微質量分析装置を全国のユーザーに開放し、装置の活用と普及促進を目指している。利用に先立ってユーザーに装置の原理と応用例について説明し、研究者の課題を解決するための利用方法を検討してきた。これまでに利用を開始したユーザーは4名である。顕微質量分析装置から取得されるデータは膨大であるため、我々が開発した専用ソフトウェアの利用が必要になる。ソフトウェアを駆使した統計学的な解析方法についてもサポートしてきた。これらの成果は、ユーザーによって学会発表や学術論文といった形で報告される予定である。

(早坂孝宏、瀬藤光利、正木紀隆)

11. テーマ：エントロピー顕微鏡法の応用開発

(独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム フィージビリティスタディ【FS】ステージ)

成果：核磁気共鳴分光法 (MRS) データ及びポジトロン断層法 (PET) データから情報エントロピーを計算するソフトウェアを開発し、データの変化を俯瞰することを可能にした。従来これらのデータの読影は特殊な技量を要していたが、本ソフトウェアによって病態情報の素早い判定が可能になると期待している。脳の MRS データを解析した結果からは物質情報が空間的に変動している様子を可視化することに成功し、PET データからは脳のどの箇所においてトレーサーが蓄積し易いかという情報を可視化することに成功した。(早坂孝宏、正木紀隆)

12. テーマ：質量顕微鏡法によるターゲット薬物の同定

(大塚製薬株式会社)

成果：質量顕微鏡は、生体組織に質量分析を適用した新しい可視化技術であり、生体物質の観察を行いながら目的分子の同定を行うことができる。本試験ではこの技術の応用し、優れた抗精神作用を示すクロザピンと、クロザピンと分子構造が類似したオランザピンのイオンイメージの取得・検討を行なった。ラット脳におけるそれら分子の分布を質量顕微鏡によってパイロット的な検討を行なったところ、高用量 (3 mg/kg) のオランザピンを投与したラット脳において、イオンイメージを構築することに成功した。しかし、そのシグナルは弱く、オランザピンの詳細な動態までを明確にするほどの十分なシグナル強度を得ることが難しかった。今後は、検出感度の向上を目的とした試料前処理の改良や測定条件の最適化を行い、その上でクロザピンイメージの取得が必要とされる。

(瀬藤光利、早坂孝宏)

13. テーマ：TLC-Blot/MALDI TOF MS による Glyco- and Lipidomics の開発

(大塚製薬株式会社)

成果：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世界に先駆けて迅速に進めることが出来ると考えた。今年度の成果として、精神疾患患者及び健常者のヒト死後脳から抽出した総脂質を2次元

TLC で展開し、TLC-blot MALDI へ適用することにより、各リン脂質および糖脂質の分子種組成を迅速に解明する手法を確立することができた。

(井上菜穂子、早坂孝宏、瀬藤光利)

14. テーマ：質量顕微鏡による脳解析

(ライオン株式会社)

成果：高齢化社会が急速に進展する我が国においてアンチエイジングに効果がある食品素材を開発することは予防医学の観点からも非常に重要である。特にアルツハイマー病は世界的にも問題となっているにもかかわらず、その治療法だけでなく予防法も確立されていない。本研究では質量顕微鏡法を用いてアルツハイマー病患者脳における脂質代謝を正常脳と比較することにより、将来的に予防可能な食品素材の開発を目的とした。各対象群の脳皮質から凍結組織切片を作製し、質量顕微鏡法を用いて脂質分布を解析した。その結果を対照群間で比較したところ、酸化スルファチドは灰白質に強く発現することを明らかになった。脂肪酸の α -2炭素部位における酸化は、スルファチドの半分で見られており、近年の遺伝子解析から酸化スフィンゴ脂質がミエリンシートの安定性に関係することが明らかにされていた。しかしながら、その分布については明らかにされておらず、本研究の成果が初めての報告になった (Yuki et al. American Society for Mass Spectrometry 2011 and Yuki et al. Neuroscience 2011)。今後、この脂質代謝異常を明らかにすることにより、アルツハイマー病を始めとした各脳精神神経疾患を予防する食品素材の開発が期待される。(瀬藤光利、早坂孝宏、井上菜穂子)

15. テーマ：微小管修飾異常による小脳変性の分子基盤

(上原記念生命科学財団：研究奨励金)

成果：pcd マウスの脳を解析し、小脳においてチューブリンポリグルタミン酸化修飾が異常に亢進していることを見出した。pcd マウスと TTLL1 ノックアウトマウスとの二重変異体を解析し、pcd マウス脳における異常ポリグルタミン酸化修飾亢進が抑制されることを見出した。さらに pcd マウス小脳で観察されるプルキンエ細胞の変性が、二重変異体では阻止されることを見出した。これによりチューブリンポリグルタミン酸化の異常亢進が小脳プルキンエ細胞変性の原因になることが示された。(池上浩司)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. テーマ：質量顕微鏡法における空間特異的検出ソフトウェアの開発

質量顕微鏡法により取得される膨大なデータセットに対する半自動解析を可能にするソフトウェアを共同研究機関とともに新規開発した。開発したソフトウェアは情報抽出ソフトウェア (IMSC: Imaging Mass Spectrometry Convolution)、空間特異的情報検出ソフトウェア (SPeAD: Spatial Peak Detector) のうち領域特異的ピーク検出ソフトウェア、細胞特異的ピーク検出ソフトウェア、空間特異的ピーク検出ソフトウェアの合計 4 つである。これらのソフトウェアの導入により、これまで手作業で行われてきた解析を半自動的に行うことが可能になり、解析時間を大幅にたん出することに成功した。

2. テーマ：脂質マシナリーの可視化

ヒト脳を質量顕微鏡で観察し、灰白質と白質において脂質のヒドロキシル化レベルが異なるこ

とを見出した。年齢層の異なるヒトからの毛髪を質量顕微鏡で解析し、加齢に伴って変化する分子種の検出に成功した（新聞報道）。培養神経細胞を質量顕微鏡で解析し、神経軸索の基部と遠位部においてリン脂質の分子種の組成が大きく異なることを発見し、subcellular レベルでの質量顕微鏡観察に成功した（JBC 発表）。

3. テーマ：チューブリンポリグルタミン酸化修飾による一次繊毛構造・機能調節機構とその破綻
University of California San Diego との国際共同研究により繊毛病の一種であるジュベール病においてポリグルタミン酸化修飾酵素の細胞内局在が異常になることを Nature Genetics に発表した。また国際総説雑誌 Int Rev Cell Mol Biol に繊毛とチューブリン翻訳後修飾に関する長編英文総説を執筆した。
4. テーマ：微小管修飾異常による小脳変性の分子基盤
Albert Einstein College of Medicine との国際共同研究により、チューブリンの新しい翻訳後修飾である 3 化を発見した（JBC 発表）。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. テーマ：質量顕微鏡法における空間特異的情報検出ソフトウェアの開発
質量顕微鏡法は我々の開発により日本国内でも広く実践されるようになってきた。しかしながら、その解析手法は研究者の手作業に頼らざるを得ず、膨大なデータセットを扱うために多くの場合において1ヶ月もの解析時間を要する。我々が開発したソフトウェアは空間情報に基づくシグナル群を半自動的に抽出する点において高い独創性を有しており、国際的にも先進的な開発と言える。さらに解析目的に応じたシグナル群の抽出手法は多様であり、応用性にも富んでいる。本開発により基礎生物学的な試料の解析のみならず、病理試料への応用によりソフトウェアの有用性が実証されることが期待される。
2. テーマ：脂質マシナリーの可視化
大脳の灰白質と白質においてヒドロキシル化脂質の組成が異なるという知見は、皮髄境界の新しいマーカーを提示できた点で大きな意義がある。毛髪から加齢に伴って変化する分子種を検出できたことは、加齢分子マーカーの提示に繋がるという観点から、独創性、応用性の面で非常に大きな発見になった。軸索基部と先端部における脂質組成の違いを検出できたことは、subcellular レベルで分子の分布をとらえる細胞生物学のスケールで質量顕微鏡技術を利用できた点で、学術的に非常に大きな前進となった。
3. テーマ：チューブリンポリグルタミン酸化修飾による一次繊毛構造・機能調節機構とその破綻
チューブリンポリグルタミン酸化修飾の異常と繊毛機能異常との関連を、国際共同研究により実証できたことは学術的に大きな前進となった。さらに今後、酵素をターゲットとした治療法の確立に結びつくことなどが期待できる。
4. テーマ：微小管修飾異常による小脳変性の分子基盤
新しいチューブリン翻訳後修飾である 3 化を発見できたことは、微小管の翻訳後修飾制御、それによる微小管安定性やモーター分子との相互作用の制御に新しい可能性を提示するという意味で、基礎科学の面で、独創的かつ今後の発展性が非常に大きい。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 記事タイトル：メディカルフォト研究センター発足、新聞名：中日新聞、報道年月日：2011年4月3日
2. 記事タイトル：加齢で変化する毛髪分子の特定、新聞名：中日新聞、報道年月日：2011年10月25日
3. 記事タイトル：髪分子の年齢変化分析、新聞名：静岡新聞、報道年月日：2011年10月26日
4. 記事タイトル：加齢による毛髪変化 皮膚内分子の増減が原因、新聞名：科学新聞、報道年月日：2011年11月4日