



見えない物を見る Nano-PALDIイメージング質量分析

福島大学 食農学類 食品科学コース
教授 平 修

2024年6月6日



研究室HP

従来技術とその問題点

既に実用化されているイメージング質量分析は、化学物質（有機物）によるマトリックス支援型レーザー脱離イオン化（MALDI）法等があるが、マトリックスに起因するノイズが発生し低分子領域が測定しにくい、高精細な画像が取得しにくい等の問題があり低分子イメージングには向いていない。

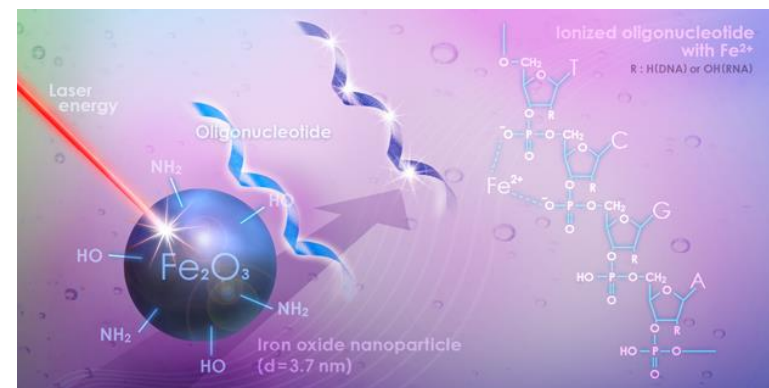
また特殊な装置が必要、操作が煩雑という誤解も多く広く普及していない。

新技術の特徴・従来技術との比較

Nano-Particle Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry (Nano-PALDI MS)

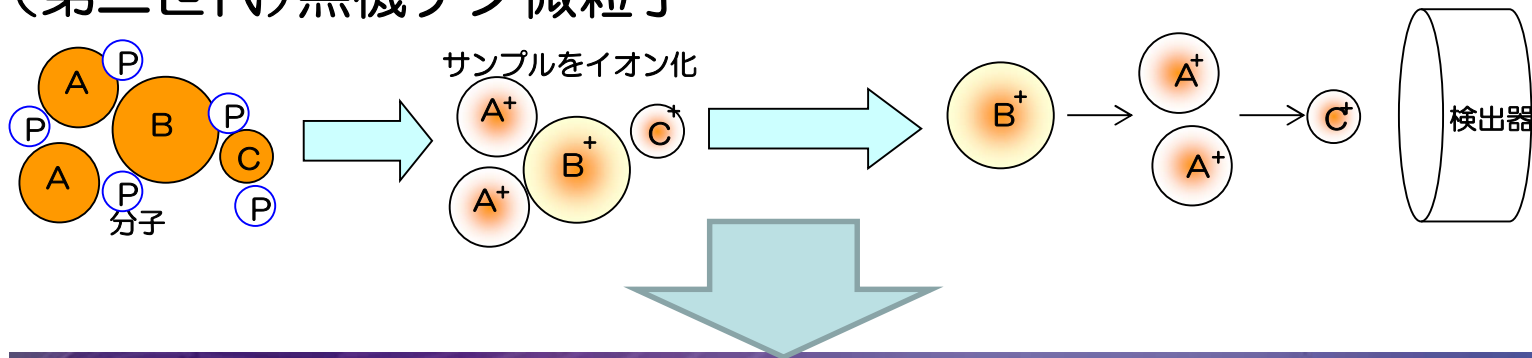
ナノ微粒子を用いることで

- 従来技術の問題点であった低分子を低ノイズで測定することに成功した。
- 高精細な画像の取得に成功した。



最新ナノテクノロジーを用いて、ナノ微粒子を設計する

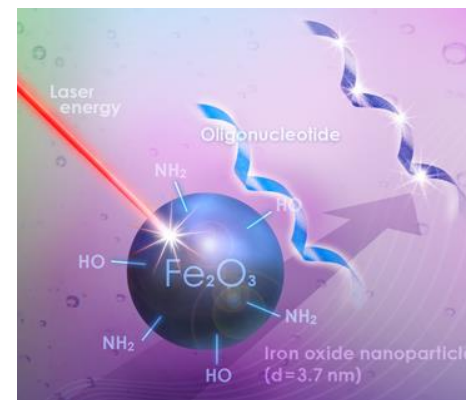
(第三世代)無機ナノ微粒子



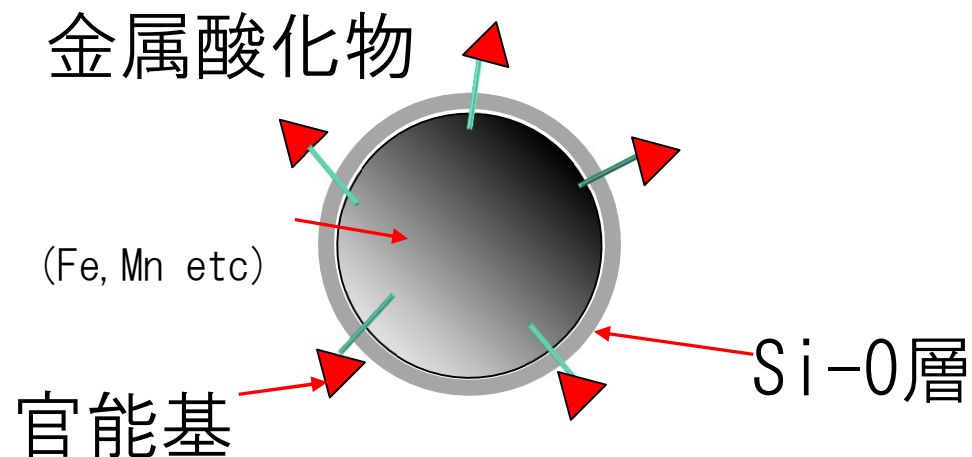
Nano-Particle Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry (Nano-PALDI MS)

設計指針

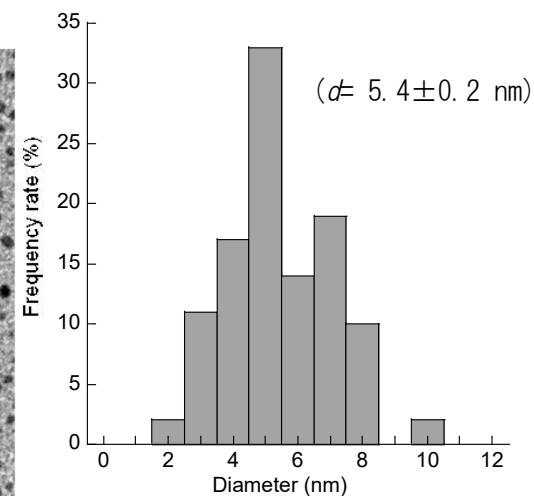
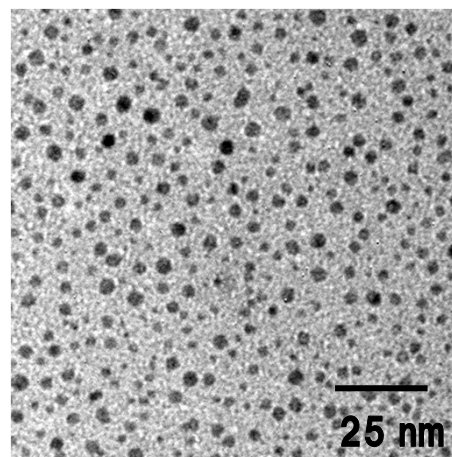
- 粒径制御
- コア成分の検討
- 表面修飾の検討



S. Taira et al. *Anal Chem.* (2008, 2011)など

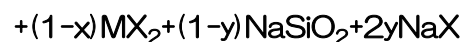
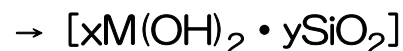


(大きさ) TEM

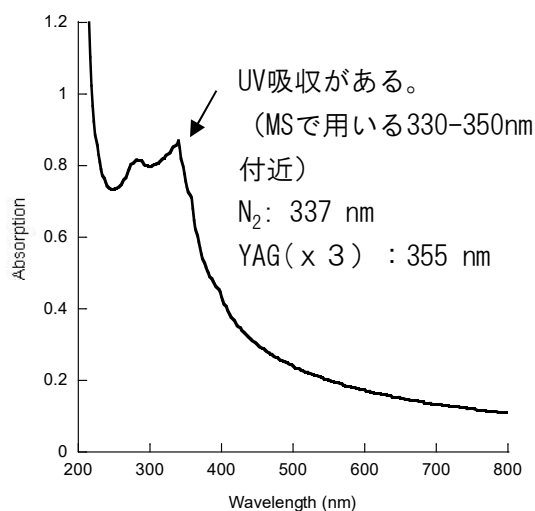


アルカリ湿式沈殿法

2種類の溶液を混合するのみ

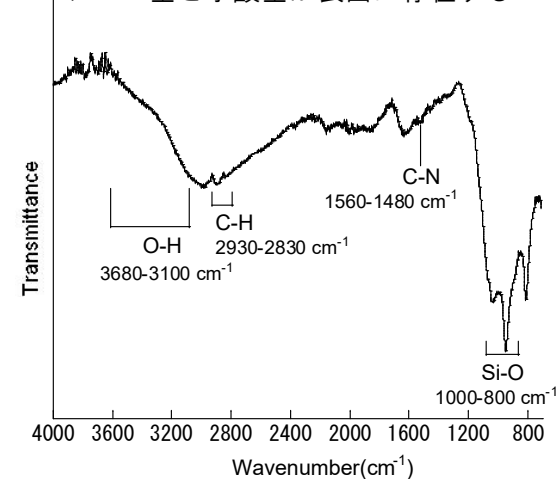


光吸収 (UV absorbance)



表面状態 (FT-IR)

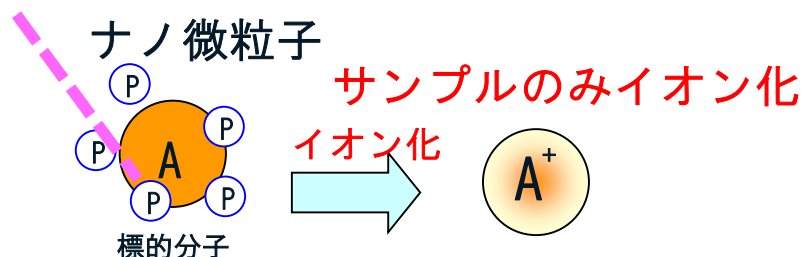
アミノ基と水酸基が表面に存在する



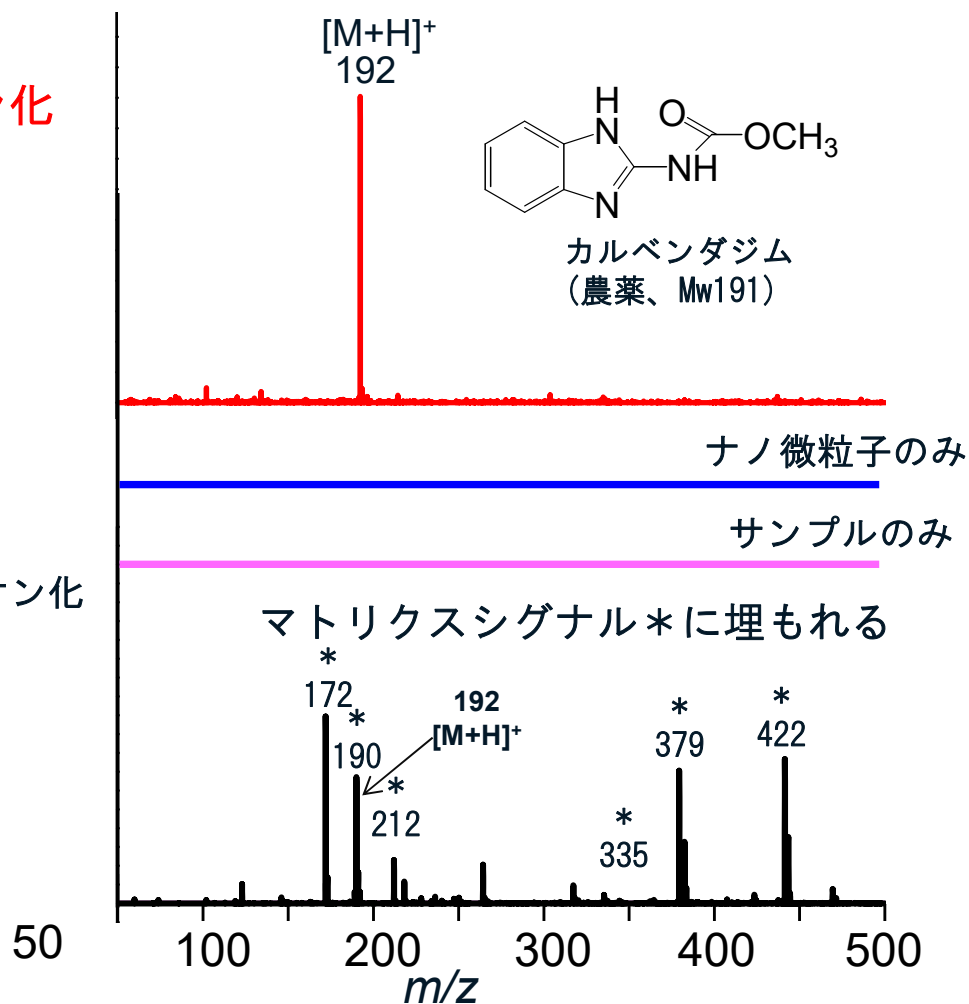
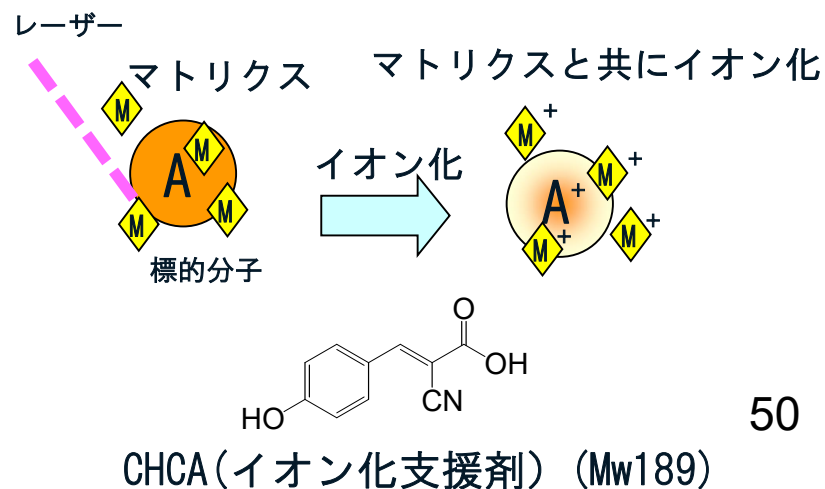
S. Taira et al *Anal. Chem.* (2011)

S. Moritake, S. Taira et al. *J. NanoSci. Nanotechnol.* (2009)

ナノ微粒子が物質のイオン化を支援する。 (Nano-Particle Assisted Laser Desorption/Ionization: Nano-PALDI)



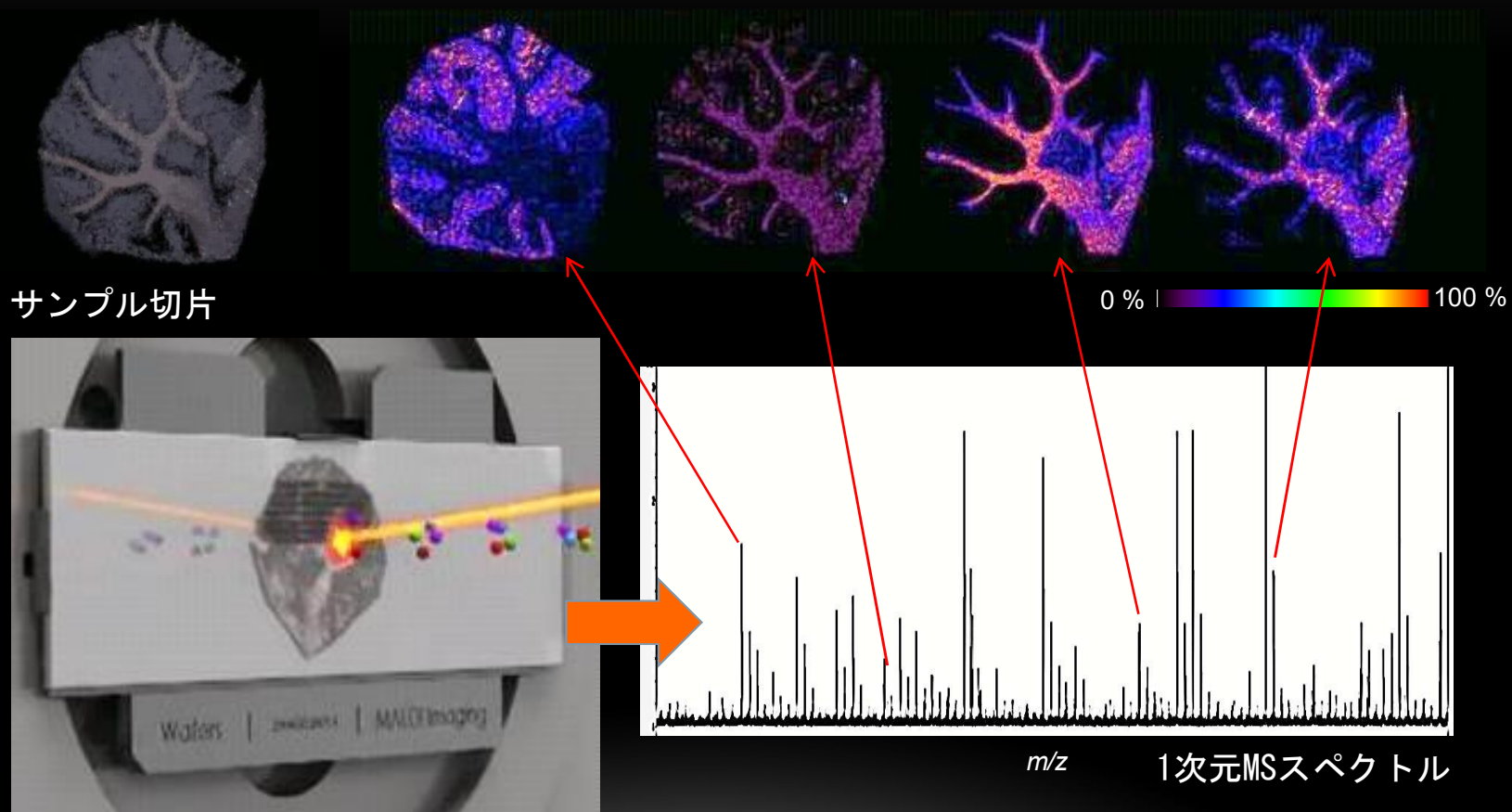
Nano-PALDI MSは
低分子測定に適した
新しい質量分析法である。



イメージングMS

直接観察が利点

一枚の切片から、
抗体、蛍光物質を必要とせず、
複数の物質の局在を解明



2次元 MALDI MS

S. Taira et al. *Anal. Chem.* (2008)

M. Stoeckli et al. *Nature. Med.* (2001)

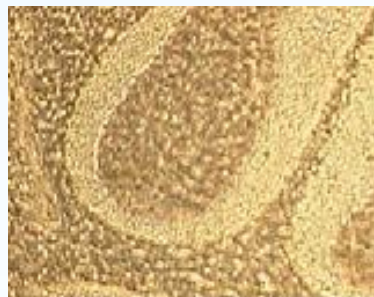
Nano-PALDI イメージング質量分析は高精細な画像の取得が可能

Nano-PALDI 15 μm (空間分解能: 現在は5 μm まで可能)

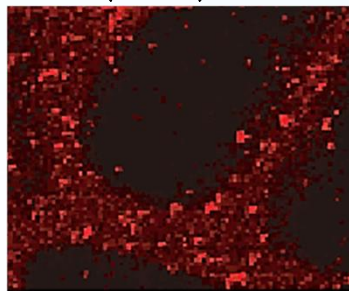
HE 染色像



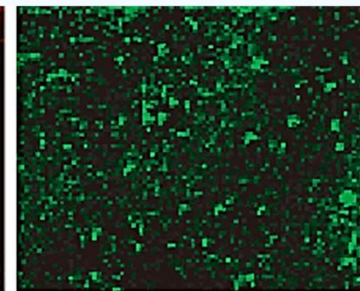
ナノ微粒子塗布後の
マウス小脳の光学像



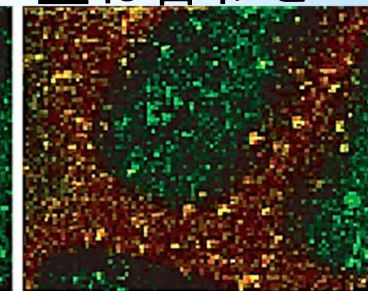
m/z 850. 8
GalCer (C24h:0)



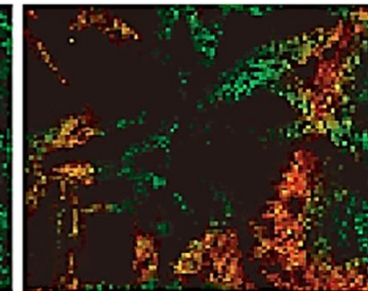
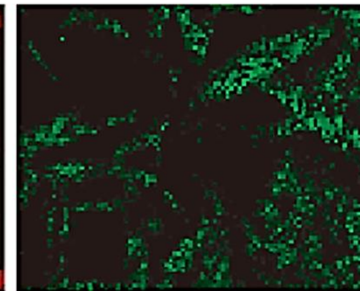
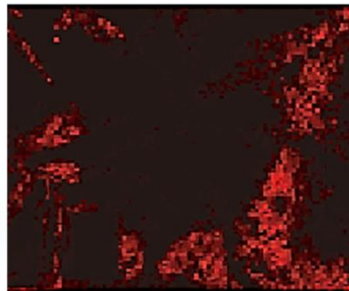
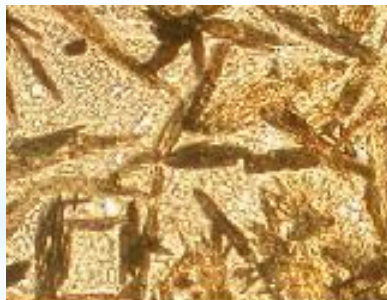
m/z 820. 7
PC(1-alk 38:3)



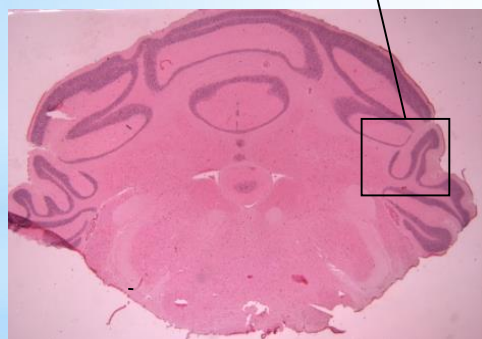
重ね合わせ



有機マトリクス塗布後の光学像



既存MALDI 100 μm



HE 染色像(マウス小脳)

想定される用途

- 食品成分の見える化による
高付加価値化、販促資料への使用
- 薬物動態の可視化
- 生体内成分動態の可視化
- 毛髪のような微細なサンプルの見える化



イメージング
×
風評被害払拭
×
ブランド化

福島のお米

コシヒカリ
天のつば
福、笑い
里山のつば

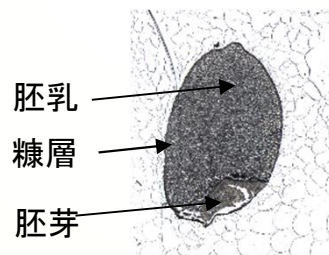
二日酔い防止
肝機能改善

代謝活性
美肌効果

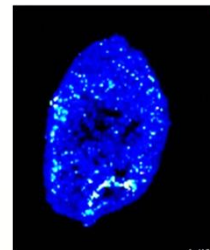
更年期障害改善

癌予防

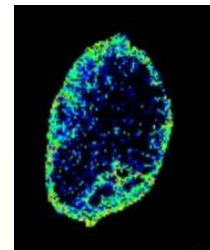
福島県産米



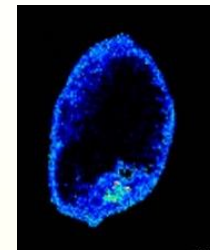
アルギニン



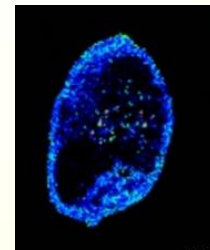
ビタミンE



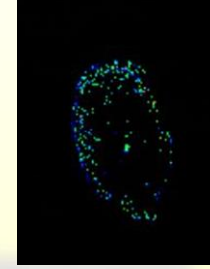
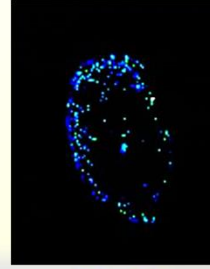
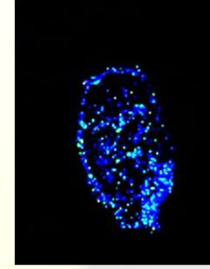
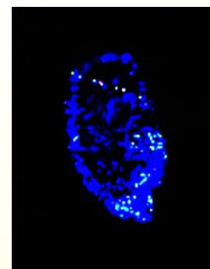
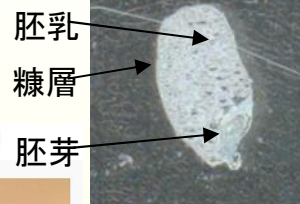
オリザノール



フィチン酸



他県産米



あんぽ柿

美味しいだけでなく

- 肌つやがよくなる
- 食欲増進
- 酔いにくい

と言われている

あんぽ柿は福島県特産です。

震災以降、他県も「あんぽ柿」という商品名で売り出しました。

現在も、福島県産を嫌う傾向が残っています。



あんぽ柿の イメージング質量分析

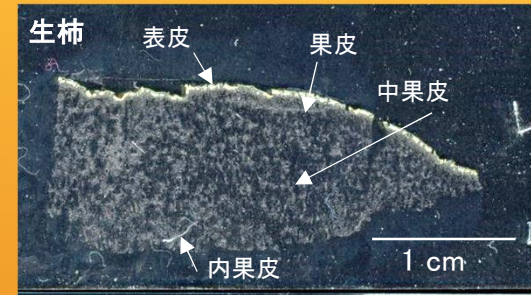


生柿

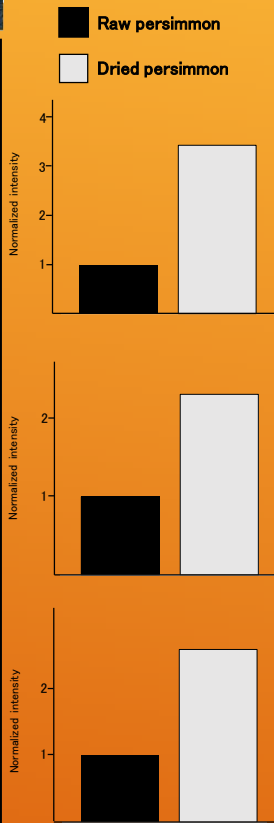
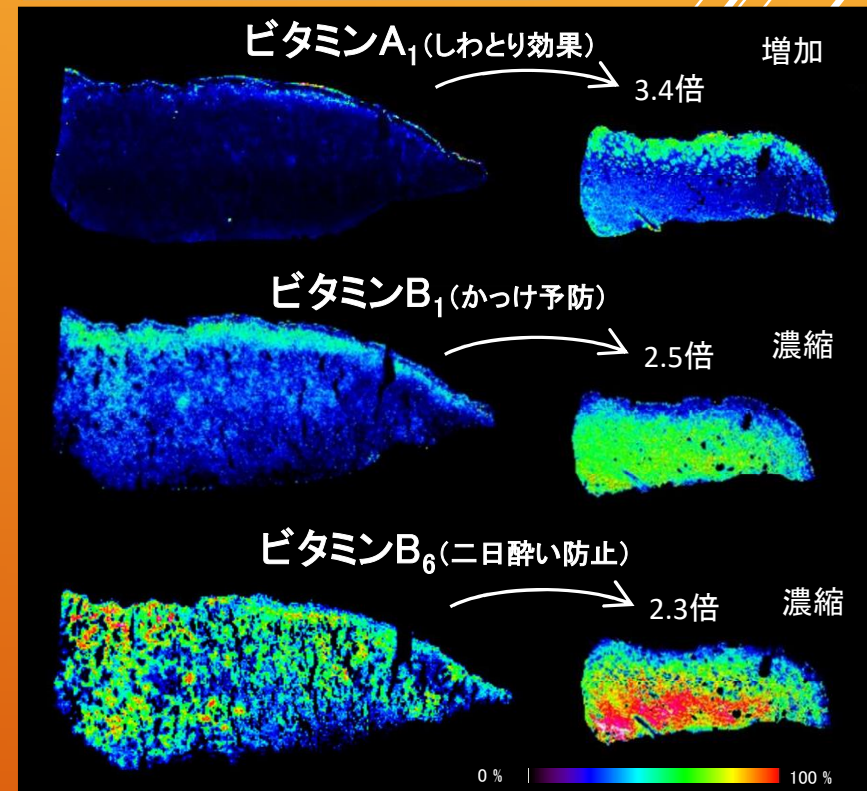
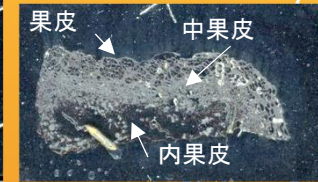


あんぽ柿

- 肌つやがよくなる
→VA1
- 食欲増進
→VB1
- 酔いにくい
→VB6



あんぽ柿



食と健康を評価する新しい方法

毛髪分析

S. Taira*, H. Shikano, N. Takahashi

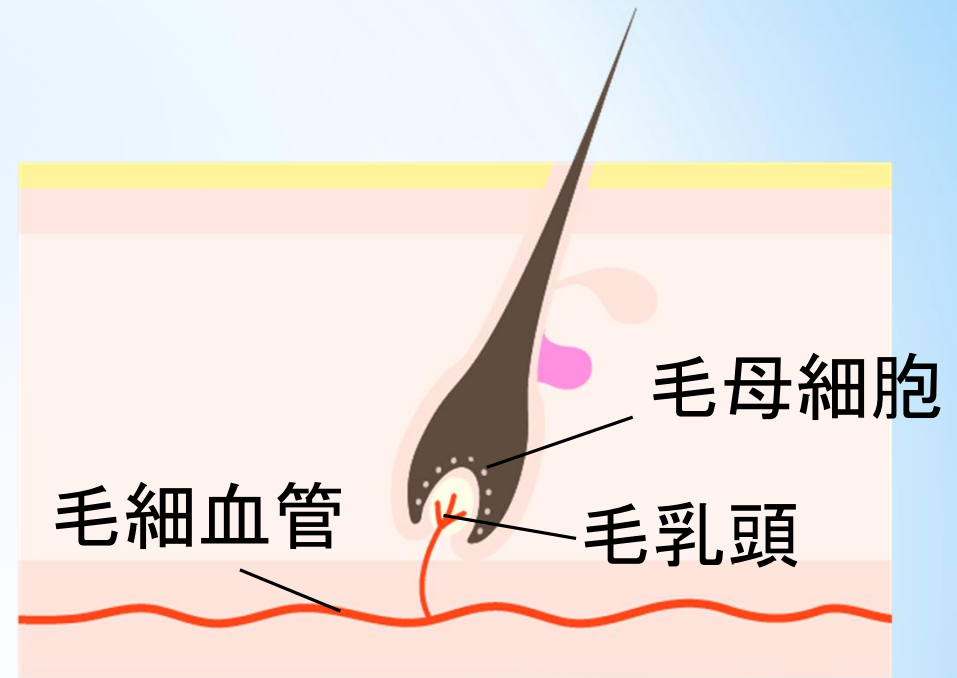
‘Analysis of hair components by nanoparticle-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging’ *Arabian Journal of Chemistry* 15, 104205 (2022) (IF 6.212)



毛髪に刻まれる情報

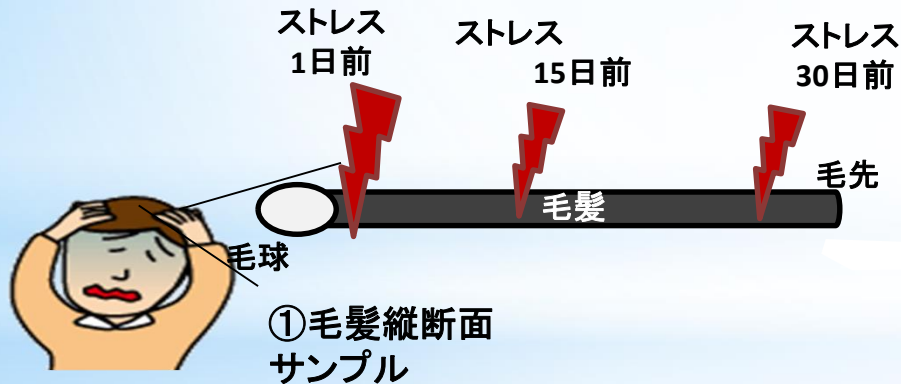
毛髪(毛幹)は毛母細胞が日々押し出されて(伸びて)形成されていく。その際、毛細血管より生体成分(ストレスマーカー)が含まれると考えられる。

日々の生活情報が刻まれる。

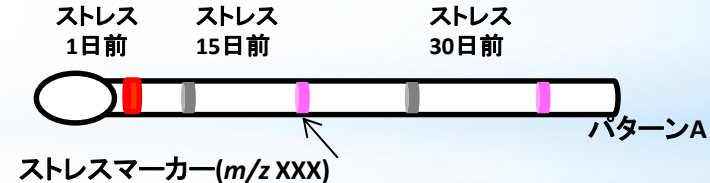


毛髪縦情報

縦断面に沿って分析すると
時間軸に沿って生活情報をトレースすることができる。



イメージングMSでストレスマーカーを経時的に表す

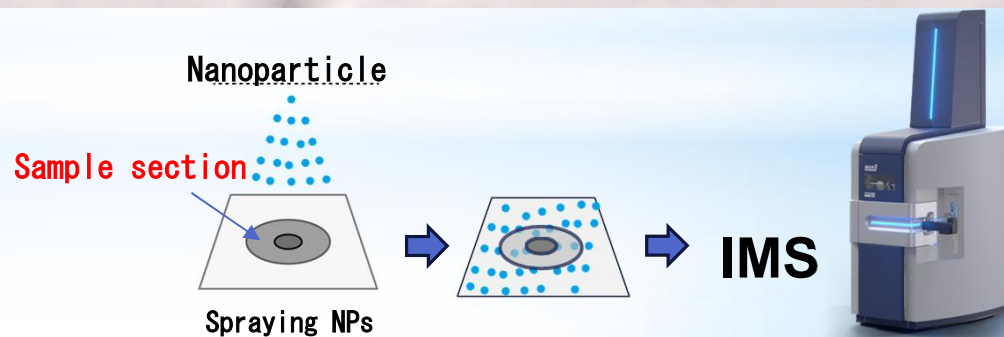
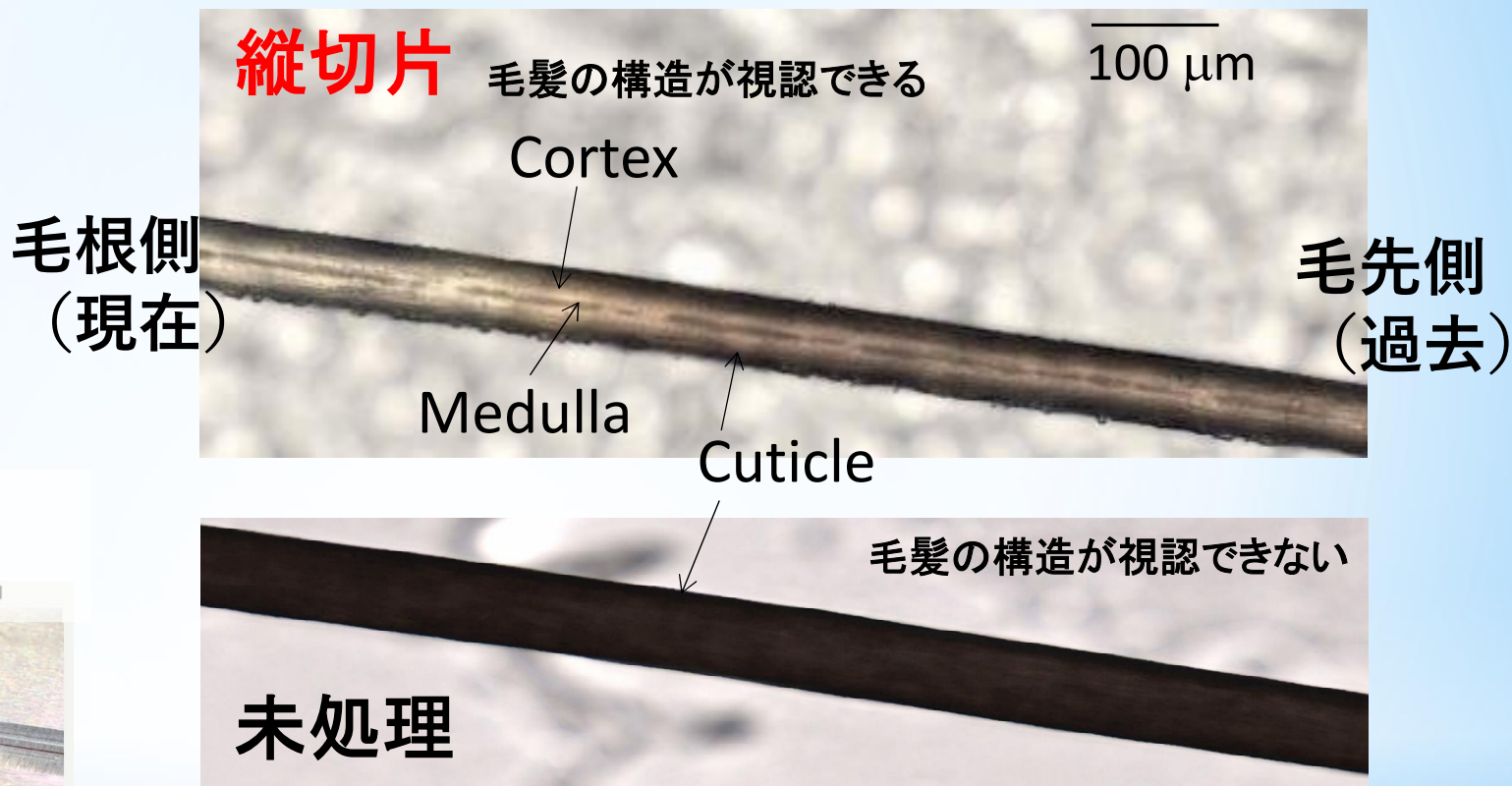
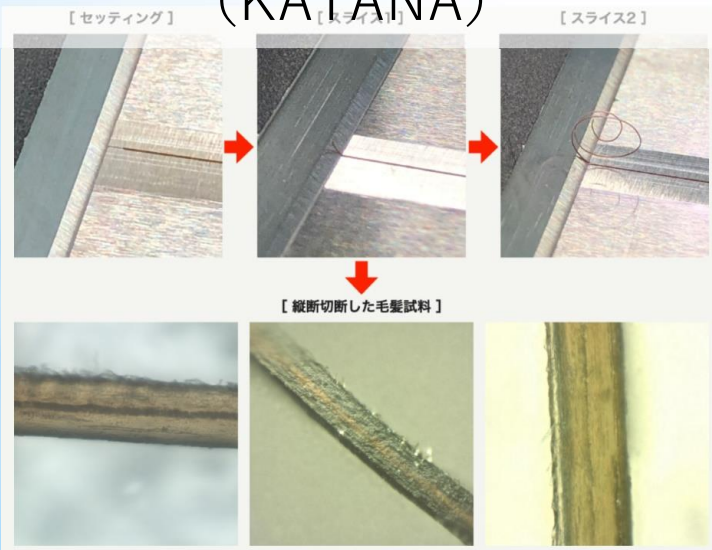


縦断面の毛髪切片が必要
ストレスマーカーを決めることが必要

・毛髪切片作成：輪切りか縦断面か → 時間軸を理解するため縦断面



毛髪縦断面切削装置
(KATANA)

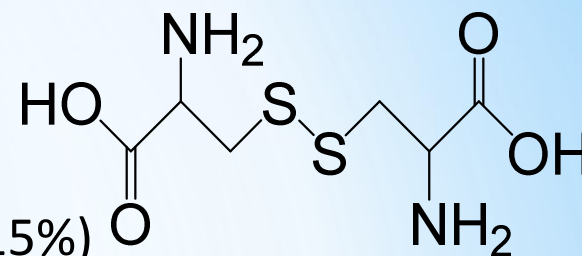


Nano-PALDI毛髪イメージング

極小サンプルをバックグラウンドが少なく
高精細にイメージできた

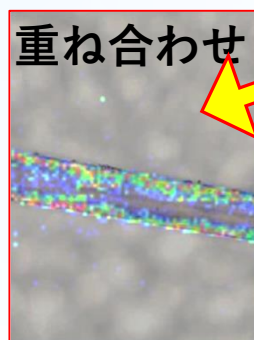
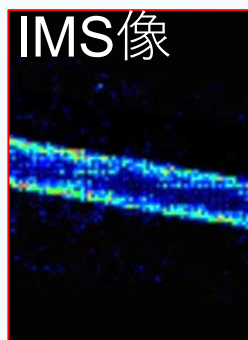
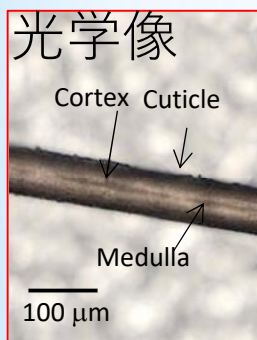
【Cystine】

毛髪主要成分(15%)

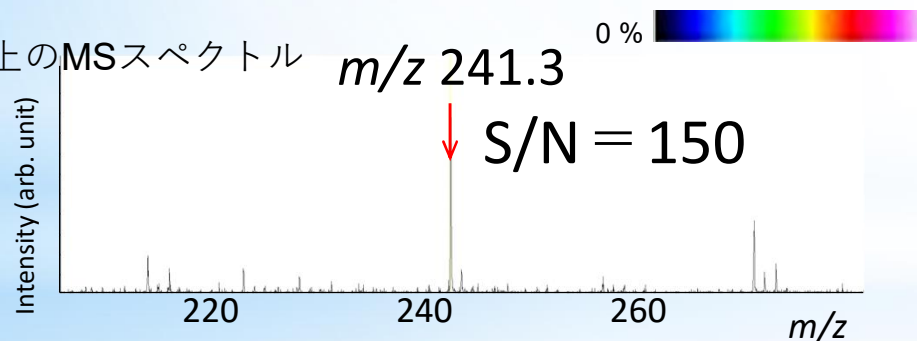


Exact Mass: 240.02

Nano-PALDI



毛髪上のMSスペクトル



原寸大

X10



いかに細くて極小なサンプルか

MS imaging comparison of sample borderline by nano-PALDI (a-d) and MALDI (e-h). Optical image of hair fiber (a and e), MS image of protonated cystine (m/z 241.6) by nano-PALDI (b) and MALDI (f), merged images (c and g), and mass spectrum of hair section by nano-PALDI (d) and MALDI (h).

新しいうつマーカ－の発見

うつマウスにテアニンを飲ませた



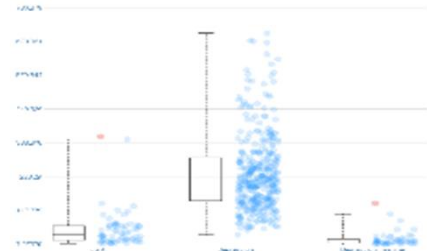
← 5% テアニン

- ・ テアニンを飲むとうつ度合いが低い
- ・ 新しいうつマーカ－を発見した



← 水道水

SD + Theanine → decrease



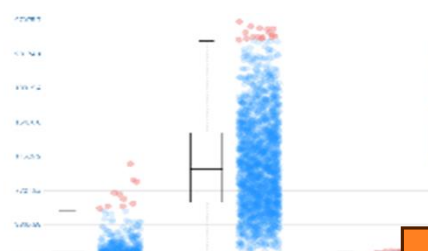
Healthy SD(depression) SD+theanine

corticosterone
 m/z 347.174



500 μ m

SD + Theanine → decrease



Healthy SD(depression) SD+theanine

Compound X



zoom

毛根側

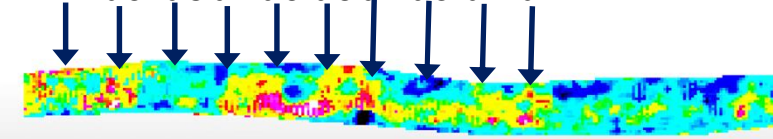
毛先側



Body hair from depression mouse

100 μ m

d10 d9 d8 d7 d6 d5 d4 d3 d2 d1



Compound X

In early stage, X was imaged

~d8

d1



Corticosterone m/z 347.174

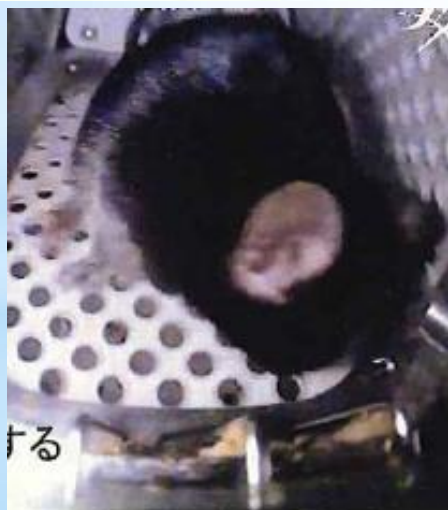
When corticosterone is imaged, it's already severe.

マウスの体毛成分を網羅的解析

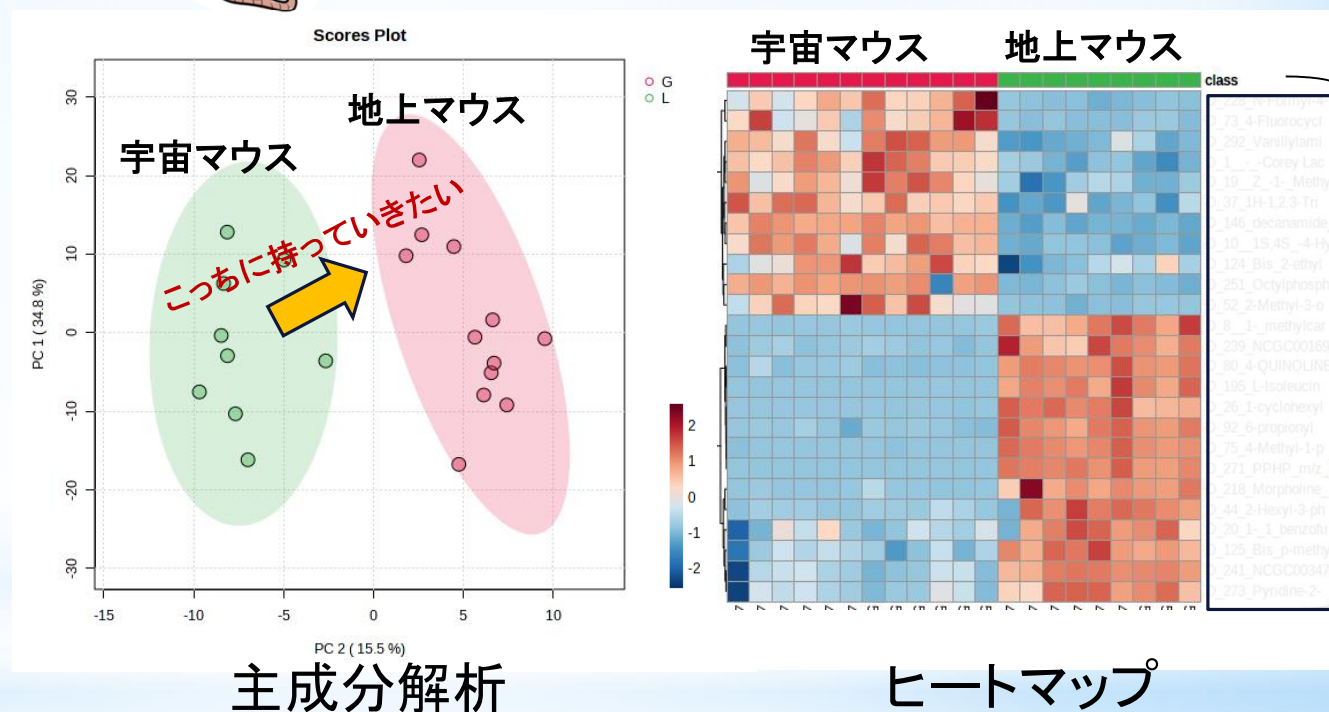


ISS

軌道上飼育



宇宙ストレス物質の発見
予防する食品開発→新宇宙食開発



変化物質

宇宙滞在マウスは生体内成分の構成比が
地上マウスと逆転

【最終的に目指す製品・サービス】

非侵襲的に心理的ストレスマーカー発現を把握

メンタルヘルスチェックの高度化に向けた
毛髪一本のイメージング質量分析技術開発

- (1) 日々のメンタルヘルスチェック
- (2) 妊婦、産後うつを発症前診断
- (3) 乳幼児のストレス診断(物言えぬ者)
- (4) 宇宙(JAXA連携)
- (5) その他



髪の本毛一本から宇宙でのストレス解明に挑む

平修
たいらしゅう
福島大学 食農学類 教授

JAXA
宇宙航空研究開発機構

福島大学 食農学類 教授 平修

【プロフィール】
2007年4月〜現在 福島大学 食農学類 教授
2019年4月〜2020年3月 福島大学 食農学類 教授(コース長)
2018年4月〜2019年3月 福島大学 食農学類 教授(コース長)
2017年4月〜2018年3月 福島大学 食農学類 教授
2009年4月〜2013年3月 北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科 助教
2009年4月〜2009年5月 (株)東成日 研究開発部 主任研究員
2005年〜2008年 (株)三菱化学学生物科学研究所 副主任研究員
2004年〜2005年 産業技術総合研究所 生物機能部門 特別研究員

【経歴】
2007年4月〜現在 福島大学 食農学類 教授
2019年4月〜2020年3月 福島大学 食農学類 教授(コース長)
2018年4月〜2019年3月 福島大学 食農学類 教授(コース長)
2017年4月〜2018年3月 福島大学 食農学類 教授
2009年4月〜2013年3月 北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科 助教
2009年4月〜2009年5月 (株)東成日 研究開発部 主任研究員
2005年〜2008年 (株)三菱化学学生物科学研究所 副主任研究員
2004年〜2005年 産業技術総合研究所 生物機能部門 特別研究員

【受賞】
2020年4月 福島大学 食農学類 教授(コース長)
2019年4月〜2020年3月 福島大学 食農学類 教授(コース長)
2018年4月〜2019年3月 福島大学 食農学類 教授(コース長)
2017年4月〜2018年3月 福島大学 食農学類 教授
2009年4月〜2013年3月 北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科 助教
2009年4月〜2009年5月 (株)東成日 研究開発部 主任研究員
2005年〜2008年 (株)三菱化学学生物科学研究所 副主任研究員
2004年〜2005年 産業技術総合研究所 生物機能部門 特別研究員

【研究テーマ】
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発

【研究テーマ】
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発

【研究テーマ】
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発
毛髪一本のイメージング質量分析技術の開発

実用化に向けた課題

- 現在、ストレスバイオマーカー探索についてヒトでも適用できる物質の絞り込みができています。しかし、バイオマーカーの合成経路が未解明である。
- 今後、ヒト毛髪データを取得し、ストレス等に対する適用に向けて条件設定、バイオマーカー探索を行っていく。

企業への期待

- 質量分析なのでイオン化しないものは測定できないが誘導体化することで克服できると考えている。
- また、食品の高付加価値化を狙っている企業、薬物動態分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は目的成分の可視化の他、網羅的解析（オミクス）も可能なため小さな差異も見つけることができ特許取得の際により企業に貢献できると考えている。
- 本技術の導入にあたり必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能。
- 本格導入にあたっての技術指導等

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : イメージング質量分析用薄切片の作製方法、
及び生体表面における対象物質の局在解析方法
 - 出願番号 : 特願2020-182791
 - 出願人 : 福島大学
 - 発明者 : 平 修、鹿野 仁美、新田 洋司
-
- 発明の名称 : マトリックス支援レーザー脱離イオン化法における二価金
属のイオン化剤、二価金属の質量分析方法、
及びキレート剤の使用
 - 出願番号 : 特願2022-139475
 - 出願人 : 福島大学
 - 発明者 : 平 修、鹿野 仁美

産学連携の経歴

- 2019年-2021年 JST A-step(本格型)事業に採択
- 2021年 JST A-step(トライアウト)事業に採択

福島大学装置外部利用制度

高速イメージング装置 (rapifleX)

33000円~/回

異性体イメージング装置 (tims)

50000円~/回

サンプル送付で、オンラインで測定・解析
できます



お問い合わせ先

福島大学

研究・地域連携課 横島 善子

T E L 0 2 4 - 5 4 8 - 5 3 4 5

e-mail chizai@adb.fukushima-u.ac.jp