Ⅱ　分子イメージングの最新動向

5. 質量分析イメージングの最新動向
――質量顕微鏡法について

武井　史郎／矢尾　育子　浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター光イメージング研究室

顕微鏡の始まりは，16世紀末にオランダの眼鏡研磨技師のヤンセン親子が発明し，ドレッベルが改良した複式顕微鏡とされる。17世紀には，医学生物学の分野で顕微鏡は盛んに用いられるようになり，現代に至るまでに大いなる発展を遂げてきた。この発展により，細胞の微細構造や三次元構造の可視化，生体内における多種多様な因子の特異的な可視化が可能となった。一方で，既存の方法とは一線を画すアプローチによって，質量顕微鏡法が誕生した。本稿では，質量顕微鏡法の概要と最近の動向について紹介する。

質量顕微鏡法とは

質量顕微鏡法はその名の通り，質量分析による分析方法と顕微鏡レベルでの観察を組み合わせた，比較的新しいイメージング法である。イメージング質量分析（imaging mass spectrometry：IMS），あるいは質量分析イメージングとも称される。この手法では，標本の指定範囲を任意の解像度で走査，質量分析を行うことで，光学画像に対応した各部位での質量分析結果が二次元情報として得られる。特に，標本の観察を人の目が認識できる解像度を超える顕微鏡レベルの解像度（おおむね100 μm以下）で走査を行えることが，質量顕微鏡法の名前の由来である。質量分析と形態学的解析とを組み合わせる概念は，1997年にCaprioliらによって初めて提唱された[1]。2001年にStoeckliらが，組織内でのタンパク質を初めて可視化したことにより，質量顕微鏡法は大いに発展した[2]。その後，質量顕微鏡法は空間および質量解像度の両面で発展を続け，現在では医学研究を含めたさまざまな分野で適用されている。

質量顕微鏡装置に装備される質量分析システムとして，マトリックス支援レーザー脱イオン化（matrix-assisted laser desorption/ionization：MALDI）法が主流である。MALDI法は，熱エネルギーの発生が少ないために，タンパク質のような生体高分子の検出をも可能としている。また，二次イオン質量分析（secondary ion mass spectrometry：SIMS）法は，これまで工業分野など非生物試料を対象とした分析に用いられてきたが，近年では生体分子を対象とした質量顕微鏡法に取り入れられつつある。MALDI法は解像度において最小約3 μmであるのに対し，SIMS法は最小数百nmまでの高い解像度での解析が可能であるが，熱エネルギーの発生によって高分子物質がイオン化の前に断片化されることがあるため，タンパク質のような生体高分子には不向きである。質量顕微鏡法においては，研究者の目的に応じて分析法が選択されるが，近年はそれぞれの短所を克服するための技術的な研究も推進されている。

質量顕微鏡法による実験の流れ

図1に，MALDI法による動物組織を用いた質量顕微鏡法の流れを示す。質量顕微鏡法においては，対象因子そのものを直接計測するため，実験処理中での変性や分解を防ぐために新鮮凍結切片を用いることが多い。約10 μmの厚さで作成した新鮮凍結切片は，専用の導電性スライドグラスに貼り付け，マトリックスと呼ばれるイオン化補助剤を微細な結晶となるように塗布する。質量顕微鏡装置では，10 μm以下の微小口径レーザー光で物質のイオン化と測定を行い，各物質の質量電荷比（m/z）を検出する。切片全体を走査することにより，各部位で検出された全物質のマススペクトル（MSスペクトル）が得られ，それぞれのm/zにおける組織内分布を表示させ

〈0913-8919/14/￥300/ 論文 /JCOPY〉