Letter to the Editor

第16回日本質量分析学会中部談話会開催報告
イメージング質量顕微鏡による高速MSイメージング

High Throughput MALDI MS Imaging Using Imaging Mass Microscope

緒方是嗣

Koretsugu OGATA

株式会社島津製作所分析計測事業部

新しいイメージング質量顕微鏡の性能とMSイメージングにおける課題と解決法を報告する。

1. 新しい質量顕微鏡iMScope™ QT*1

質量分析イメージング法 (Mass Spectrometry Imaging: MSI) は、生物の組織中における生体分子の分布情報をその位置情報を保持したまま、明らかにする新しい分析技術である¹⁾。本技術により今まで知られることのなかった脂質や代謝物の分布情報が次々と明らかにされてきた^{2), 3)}。目的物質の位置情報を取得するために試料を直接分析できる技術として、MSIの装置は、目的によりイオン源と質量分析計の組み合わせを変えることができる。イメージング質量顕微鏡は、顕微鏡で観察している「もの」の中身が知りたいという要求にこたえたものである。2013年に発表された、顕微鏡とイオン源の両方を搭載したMSイメージング装置であるiMScope TRIOとiMScope QTの違いを中心に示す。

イメージング質量顕微鏡は、顕微鏡観察から測定までのスムーズな操作性というユニークな特徴を有する。iMScope QTは、Q-TOF型のLCMS-9030と組み合わせるためのイメージングMALDIイオン源として開発された⁴⁾。LCMS-9030の質量分解能は30,000と従来機と比較し3倍の分解能をもつ。顕微鏡による光学イメージと高精度・高解像度の質量分析イメージを融合できるイオン源をもつMALDI-Q-TOF型質量分析計を構成でき (図1)、従来では分離できなかった質量差のイメージを高速に測定できた⁴⁾。一回の測定で可能な分析点数は100万点を超えるが、これも一晩で測定できる。

MSIでは選択した物質の分布情報を得ることが可能であるが、相対量で分布を描いており、組織間でイオン化効率が異なる場合など、比較が難しい。このため化合物の信号強度と絶対量を紐づけるためには、連続切片から定量したい部位をレーザーマイクロダイセクション等で切り出して成分抽出し、その抽出液をLCMSによって定量することが必要である。本装置はユーザー自らがMALDI測定とLCMSとを切り替えられるため、今までより簡単にMSIにおける分布情報とLCMSによる定量情報の両方を得ることが可能となる⁴⁾。

2. MSイメージングソリューション

MALDI-MSイメージングを行うためには、前処理、MS分析、データ解析の3ステップがあり、各ステップで抱えている課題が結果の信頼性に直接影響を与える。マトリックス供給する前処理には、大きく蒸着と溶液噴霧があるが、それぞれ一長一短あるものの、噴霧環境の制御と塗布条件の固定化などが前処理の再現性に影響を与える。2段階蒸着法は、蒸着のみでは検出できない化合物の測定の際に、高い空間分解能を維持したままでのイメージングを実現できる技術⁵⁾である。

図1. iMScopeQT概観 (転載⁴⁾).
a) iMScope QT, b) LCMS-9030.

*連絡先: kogata@shimadzu.co.jp

*1 本製品は研究用です。医薬品医療機器法に基づく医療機器として承認・認証等を受けておりません。治療診断目的およびその手続き上での使用はできません。

(Received December 17, 2020; Accepted January 9, 2021)

図2. マトリックス塗布条件の違いによるイメージング結果の比較⁴⁾. スケールバー：100 μm .
a, b-1)：マトリックス塗布前光学画像, -2)： m/z 611 GSSG, a-2)：スプレーのみ, b-2)：2段階蒸着法.

この2段階蒸着法について、マウス肝臓中のGSSG（酸化型グルタチオン， m/z 611）の測定を通じて、感度高く5 μm での高空間分解能を実現できるかを辺縁部での滲みを評価対象として検証した。これにより、GSSGを肝臓組織からほとんど滲みなく検出することができた（図2 b-2)）。スプレーのみで前処理した場合のMSイメージング像を拡大してみると、100～150 μm 程度のわずかなサンプル外への滲み（図2 a-2)）があるが、2段階蒸着法により滲みのない像が観察された。イメージング質量顕微鏡により光学画像情報を利用し、かつ高速なレーザ照射により取得したMSイメージング像は、滲みのない前処理と、高速かつ高解像度のMSイメージングシステムにより実現された。

本装置のもととなる質量顕微鏡の開発は浜松医科大学、慶應義塾大学などとの共同研究ならびにJSTの支援を受けて実施したものである。開発にあたり、測定用サンプルを提供いただいた関係の諸先生方をはじめ、本製品の開発に関し、ご助言ご協力をいただいた関係者の皆様に対し、ここに深く謝意を表する。

文 献

- 1) R. M. Caprioli, T. B. Farmer, and J. Gile, *Anal. Chem.*, **69**, 4751–4760 (1997).
- 2) M. L. Waki, K. Onoue, T. Takahashi, K. Goto, Y. Saito, K. Inami, I. Makita, Y. Nagata, T. Suzuki, M. Yamashita, N. Sato, S. Nakamura, D. Yuki, Y. Sugiura, N. Zaima, N. Goto-Inoue, T. Hayasaka, Y. Shimomura, and M. Setou, *PLoS ONE* **6**, e26721 (2011).
- 3) A. Kubo, M. Ohmura, M. Wakui, T. Harada, S. Kajihara, K. Ogawa, H. Suemizu, M. Nakamura, M. Setou, and M. Suematsu, *Anal. Bioanal. Chem.*, **400**, 1895–1904 (2011).
- 4) 緒方は嗣, 竹下建悟, 寺島健太, 山本卓志, 脇 華菜, 笠松郷志, 原田高宏, イメージング質量顕微鏡iMScopeQTによる生体分子の解析, 島津評論, **77**, 69–77 (2020).
- 5) S. Shimma, Y. Takashima, J. Hashimoto, K. Yonemori, K. Tamura, and A. Hamada, *J. Mass Spectrom.*, **48**, 1285–1290 (2013).
- 6) S. Schulz, M. Becker, M. R. Groseclose, S. Schadt, and C. Hopf, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **55**, 51–59 (2019).