

もたらすもの——1生細胞分析の夢—— 1ピコL試料の直接分子群分析が

升島 努
（のぶ ぬぶ）
広島大学大学院
医歯薬学総合研究科
分子治療解析・
デバイス学研究室 教授

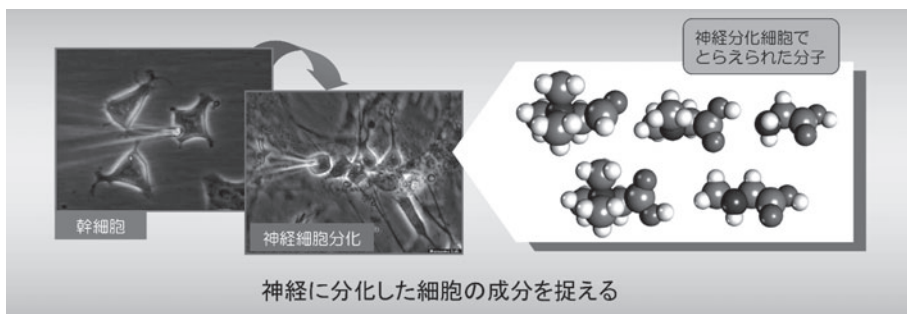
＜夢＞ 小さな一滴の、そのまた百万分の一、わずか1ピコリッター（1pL）という、髪の毛の先端にちょっと付いたホコリ位の試料に含まれる分子を、簡単にそして網羅的に検出したい、それも出来るだけすばやく、そう長い間夢見ていたこととなります。

＜細胞1ケの分子分析＞ 生命のユニットである細胞をずっと見つめていました。平成元年に薬学の教授になった時、今までの物理的な研究展開を180度転換して、それなら生命現象をやろう、細胞の生きている姿をやろうと決め、顕微鏡にビデオカメラを付け、当時始まったばかりの画像解析法を駆使して、世界で始めてアレルギーの瞬間を可視化して喜んでいました。生命動態は面白い。しかし、いくら可視化できても、分子のメカニズムが見えていない。そんな批判をそのうち聞くようになりました。たった1分の映像のために、教室では半年も時には一年もかけて実験を重ねます。しかし…。悔しさを感じながら、それがまた大きなバネになりました。

＜夢の提言＞ 1999年、細胞研究を始めて10年目の4月、アムステルダム郊外の海辺の避暑地にての、来る二千年紀に向かったの計測ミレニアムシンポジウムに招かれました。日頃の思いを込め、細胞の挙動をビデオ観察しながら、細胞が変化した瞬間、その成分を質量分析（マスペクトロメトリー）で分子解析できたら『ビデオ・マスペクトロスコープ』（造語）を初めて提言しました。少しずつアプローチしていたことをベースに、二千年紀の分析法はこれだと思ったのです。細胞には見ていると実は個性があり、同じ視野の中の細胞も同じ振る舞いはしません。だから細胞1ケでその状態も見ながら分子変化が追跡できないとだめなのです。“生命現象のつづさな観察とその分子解析を同時に”，これは生命科学の夢でもあるでしょう。しかし、その後色々と試みましたが、どれも不満足。1細胞という限界に教室の皆が苦しみました。やはり細胞一個は僅かすぎる、無理かな～、そう思いながら、でも何か方法が…としぶとく考えていました。

＜1生細胞分析の道＞ 大学の運営職から解き放され、よーしまた研究だと思っていた2007年夏、質量分析計が高価で大学で買えない事が、分析科学が更に発展しない原因だと、価格破壊の質量分析計を作って日本に沢山供給する気でいました。その試験に分子をいつもイオン化して導入する必要がありますが、金コートしたキャピラリーチップに試料を数μL入れて、その尖った先を質量分析計の入り口に数ミリまで近づけ、その間に電場をかけると、見えない霧が数十分間も発生し、とても簡単に効率よく分子がイオンになって質量分析計に入ります。これをナノスプレーイオン化と言います。マイクロキャピラリーでもあるこのチップ、それならこれを細胞に差し込み、成分を吸い上げて、直接質量分析計にナノスプレーイオン化で試料導入してみよう。その時高感度であることを何となく感じていたので、そう指示しました。すると細胞成分そのままでは粘性もあり無理だけど、普通行うように、そのまま後ろから溶媒を入れてスプレーさせると低分子中心に、低いけれど沢山ピークが見えることがわかりました！“1生細胞の網羅的分子検出が可能となった瞬間”です。出来てしまうと、誰でもできる

コロブスの卵の様なものでした。ここに至るまでに8年もかかったのです。この方法では各成分の分離は出来ませんが、数分間は捕捉した細胞成分の沢山のピークが出続けます。これが大きな事で、最初の数秒で成分全体の分子スペクトルをとった後、残りの時間で、比較する細胞などとのスペクトル差分から、差の大きな分子を片っ端から質量分析計の前段で選んで、その分子の壊れ方のスペクトル (MS/MS スペクトル) パターンから、分子の構造も同定できるのです。iPS 細胞で細胞分化とともに増えてきた成分、がん細胞に特異的な成分、植物の葉と茎の成分の違い、薬物の細胞内での代謝される様子やその局在、細胞1ヶで合成分子の毒性の簡単直接評価などなど、応用は無限に広がります。大きく変動した分子が何かを次々に1細胞で初めて網羅的に追跡・同定できる様になったのです。しかも、捕捉する瞬間までの細胞の動きも観察しての上です。生命科学の夢へ少し近づけたのかと思います。最近では、細胞内の小器官 (顆粒や液泡など) や膜成分も直接捕らえられるようになりました。



<ピコ滴分子探索> 長く我々を苦しめたその僅かな細胞1ヶの体積は、冷静に計算すると直径 $10\mu\text{m}$ で 1pL (10^{-12}L) と超微量です。それを数分間も検出できるのです。驚異かもしれません。そこで更に発想を伸ばしました。1pL あればいいなら、合成中の液をちょっと取り、発酵中の液をちょっと、血液1滴でも唾液でも、いや汗でも無痛診断が出来ないかと。出来るのです。最近では、指先の指紋の山の部分にある汗腺1ヶから刺激で出てくる 1nL (ナノリットル 10^{-9}L) の汗をこのチップで捉え、アミノ酸など25成分を同定しました。無痛診断法の確立へ一歩でも近づきたいと思っています。日本で生まれたこの新技術は、きっと産業や生命科学をスピードアップする、そう思って改良を続けています。秋から、創薬、食品、化学、バイオの順にクロズドのフォーラムを作り、できるだけ日本の企業の皆様のスーパーツールとしてお役に立てるような体制と情報提供を進めます。理研・阪大の国家プロジェクトにも入ることになり、皆様の1細胞分析センターにもなりたく思います。

<大学の使命> 他人のつけた道筋の延長でなく、「それは不可能と言われている夢を「可能」にする」、それは支えて下さっている皆様に、守られている国立大学がすべき恩返しだと思っています。しかし地方大学は今や振り回され疲弊しています。大きな夢をしたたかにあきらめずに形にできる存在で居たい、そうすれば、すべての基盤技術である新分析法により、産業や社会が大きく発展してもらえるに違いない、そう思うのです。



略歴

- 1972年 広島大学理学部物性学科卒業、修士、博士課程経て
- 1980年 広島大学医学部 総合薬学科 薬品分析化学教室 助手採用
その後、同講師、助教授を経て
- 1986年 米国ユタ大学 化学科客員准教授 (2年間 併任)
- 1989年 広島大学医学部 総合薬学科 薬品分析化学教室 教授
- 2002年 組織変更により現職 現在に至る

主な要職・受賞歴

- 2005年 広島大学 学長補佐
- 2009年 日本分析化学会 副会長
同 日本薬学会 物理系薬学支部会 副副会長
- 2004年 大学発ベンチャー (株)HUMANIX 代表取締役 兼任
1細胞分析用ナノスプレーチップ 新衝撃吸収ボディー電気自動車開発 (地元企業の皆様と)
- 2008年 平成20年度 日本分析化学会 学会賞
「ダイナミックイメージング分子探索分析法の創成と展開」

主な研究領域

1. 1細胞可視化分子動態分析法の開発
2. 次世代分子診断法の開発
3. 未知生命現象の分子動態解明
(物理分野では「X線光音響効果」の発見者 (1985年))