

先端研究基盤共用促進事業シンポジウム2020

原子・分子の顕微PFの取組と成果、今後の展望

2021年1月27日

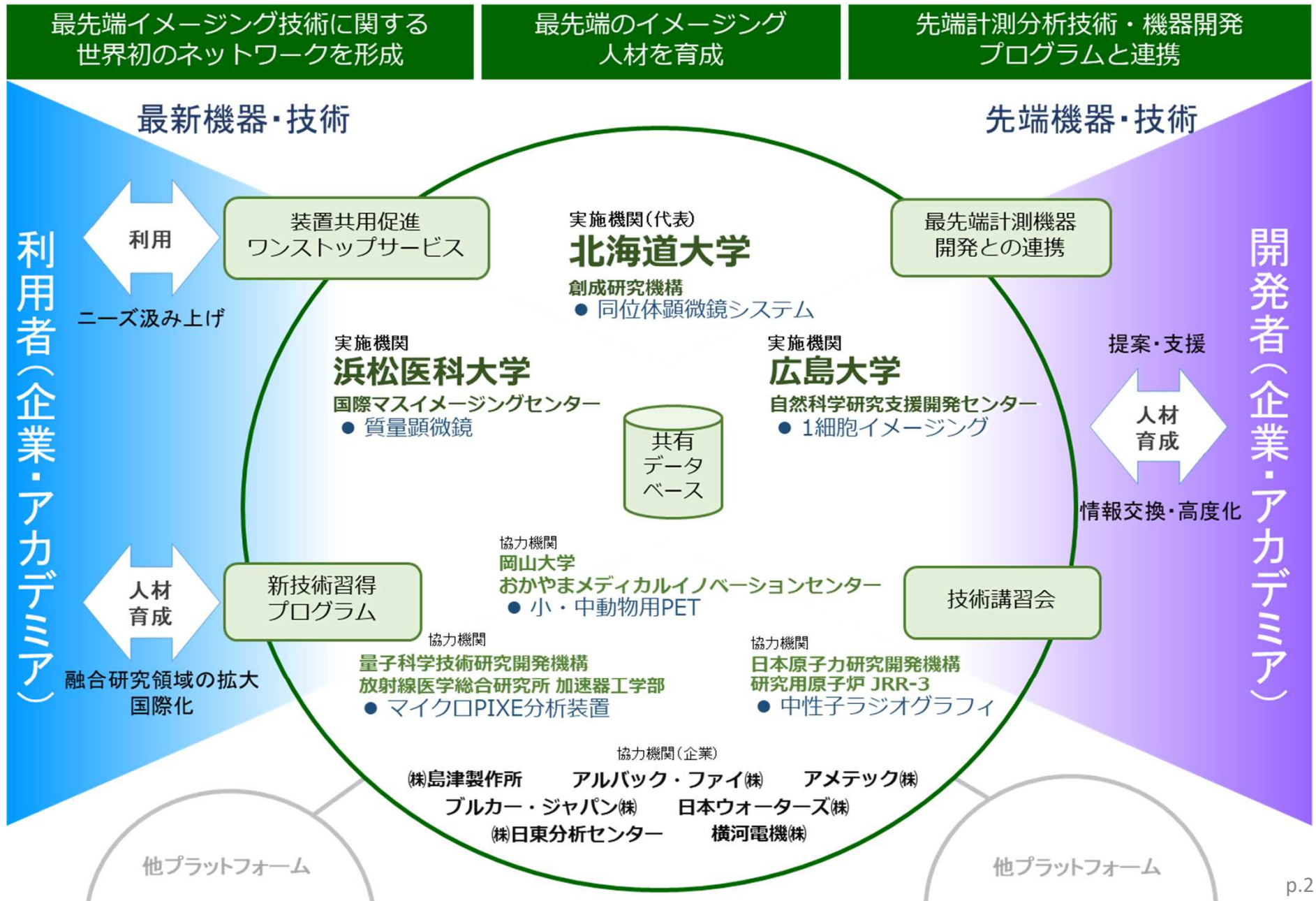
実施機関

北海道大学(代表)、 浜松医科大学、 広島大学

協力機関

岡山大学おかやまメディカルイノベーションセンター、
量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所、 日本原子力研究開発機構 研究用原子炉JRR-3、
株式会社島津製作所、 アルバック・ファイ株式会社、 アメテック株式会社、
ブルカージャパン株式会社 ダルトニクス事業部、 日本ウォーターズ株式会社、
株式会社日東分析センター、 横河電機株式会社

事業概要



北海道大学 創成研究機構

はやぶさ



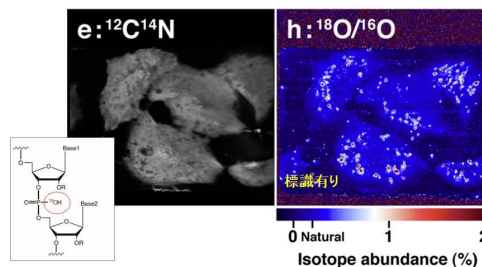
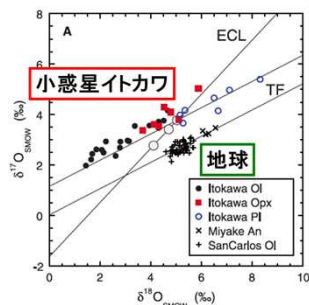
©JAXA

太陽系・生命の起源と進化の解明

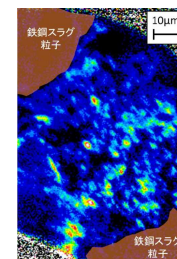
はやぶさ2 予定



©JAXA



安定同位体¹⁸Oで標識したRNAの細胞内への取込み動態を示し、次世代創業に貢献(企業)



安定同位体Dで標識した水を使いセメントの水和反応の進行速度を解明(企業)



● 同位体顕微鏡システム

○ 同位体顕微鏡システム用生体試料調製システム

● 形状測定レーザー顕微鏡システム

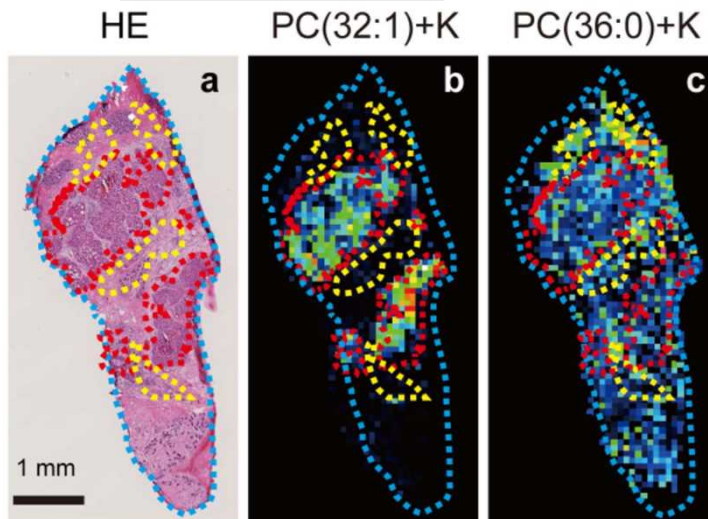


● 次世代同位体顕微鏡システム

<細胞レベル> 原子(同位体)イメージング

浜松医科大学 国際マスイメージングセンター

乳ガン組織において、フォスファチジルコリン (32:1)がガン部(赤)に、(36:0)が非ガン部(黄)に豊富であることを見出し、新しい早期診断マーカーの開発に成功。



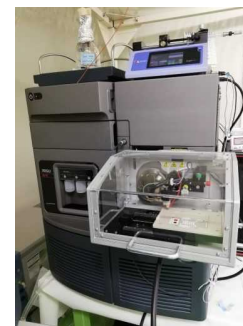
0% 100%



● 顕微質量分析装置β機



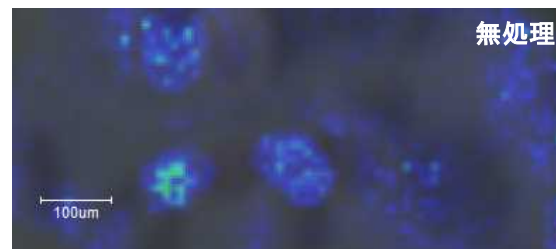
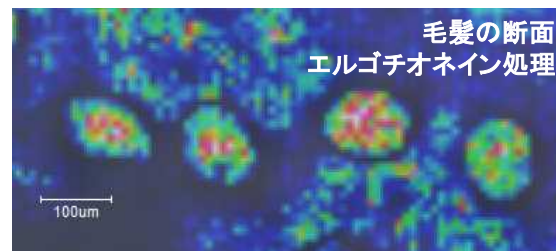
● FT-ICR質量分析計



● DESI型質量分析イメージング装置

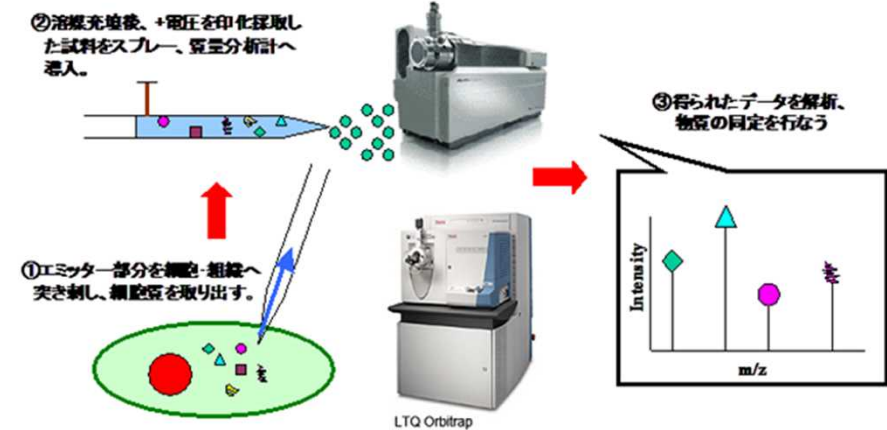
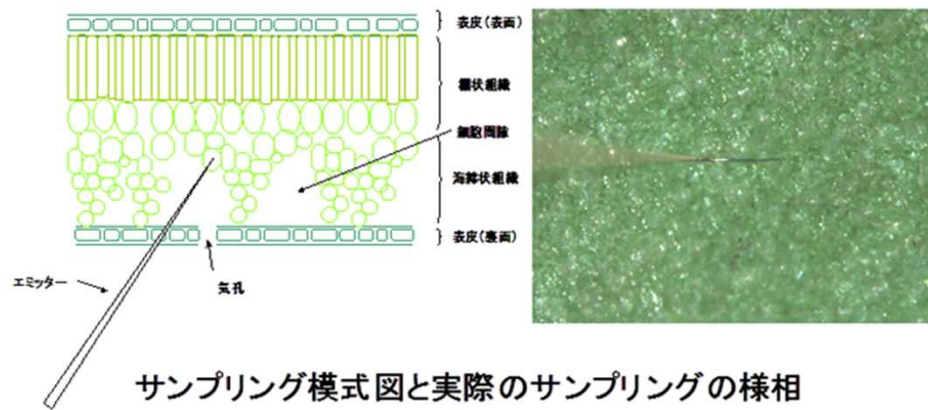


● DESI型質量分析イメージング装置



<臓器・組織レベル> 分子イメージング

広島大学 自然科学研究支援開発センター



生きた細胞1個1個のライブイメージング観察下、細胞内の小器官までを捕捉し高速分子解析することにより、多様な生物学研究に応用できる
新手法



- 3D-SIM超高解像度イメージングシステム
- サーマル電界放出形走査電子顕微鏡
- 共焦点レーザー走査型顕微鏡
- 質量顕微鏡システム
- 高速液体クロマトグラフ質量分析計
- 次世代シーケンサー
- 質量分析装置
- セルアナライザー

<一細胞>イメージング ~ 分子解析

共用体制(1/2)

● ワンストップ窓口

- 利用手続き:
 機関別だった
 年4回
 最長数ヶ月以上要した
- 広報活動(ウェブ、出展等):
 機関別を実施
- 成果公開:
 機関別に公開
- 利用アンケートとその対応:
 機関別を実施・対応

→ 参画3機関で統一し、
1申請で複数機関の利用を可能に
 → 随時募集
 待ち時間を1週間~最長3週間へ短縮

→ 6機関の活動を代表機関へ集約
 機関間の情報共有と協力関係が強化
利用者にPFの魅力のアピール

→ 参画3機関で成果データベースを運用
これまでの利用報告書計325件を
1箇所で公開しウェブで検索可能に

→ 参画3機関で実施、対応

○ 支援体制の強化 PFが呼び水となり、大学の支援・他外部資金により実施

- 各参画機関の支援により、大学教員が本事業に参加
- 大学発ベンチャー企業(株式会社プレッパーズ・分析受託)を起業

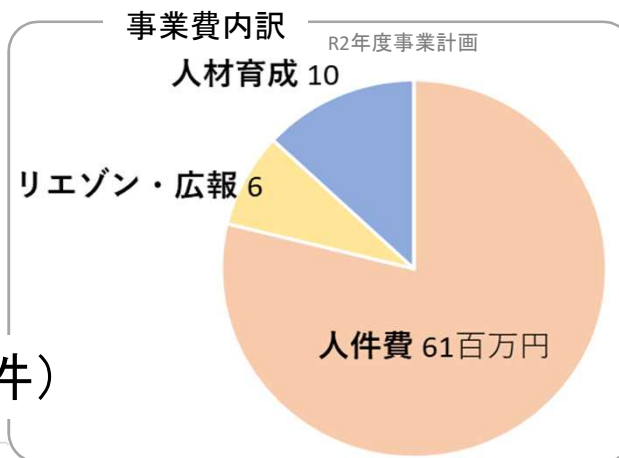
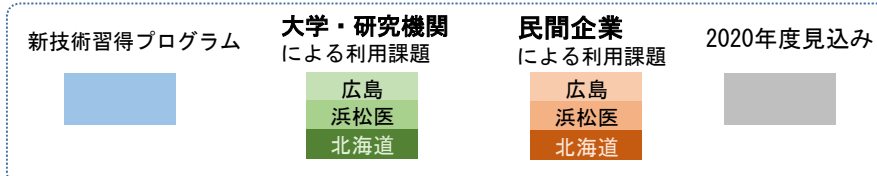
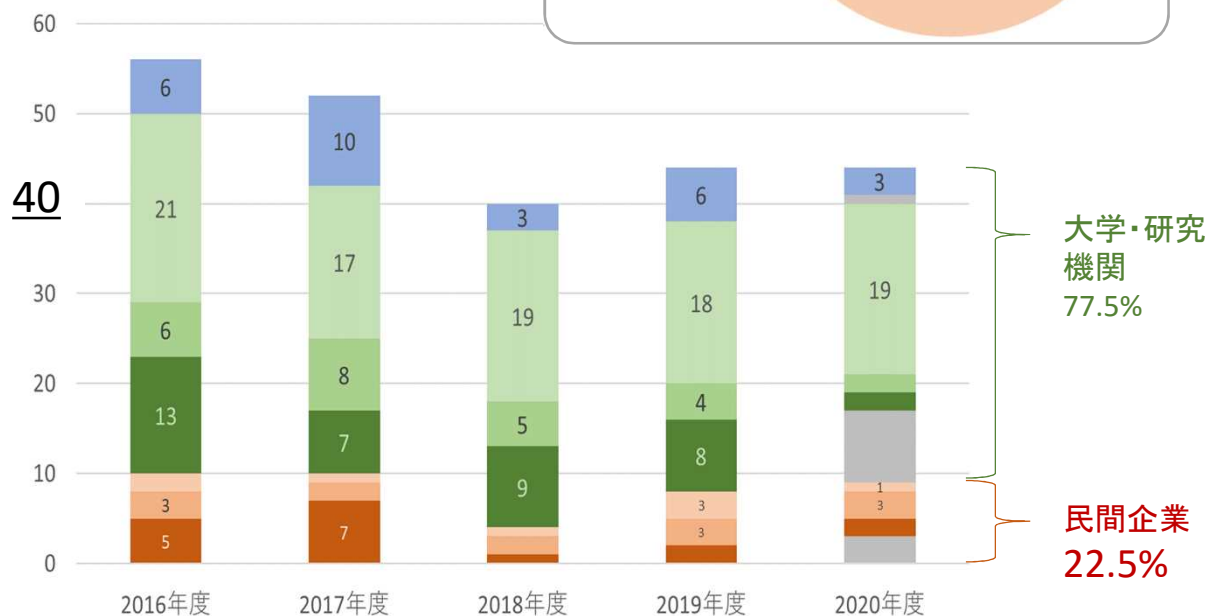


利用の流れ(パンフレットより)



進捗状況(外部利用実績)

● 利用課題実施件数(件)



● 利用が増えた分野、件数

- ・ 化学：分析化学関連
(測定手法等の開発) **10件**
- ・ 生物系：生物学
(オルガネラ等) **8件**
- ・ 工学系：材料工学
(薄膜等) **6件**
- ・ 工学系：土木工学
(コンクリート等材料) **5件**
- ・ 医歯薬：人間医工学
(再生医療用材料) **5件**

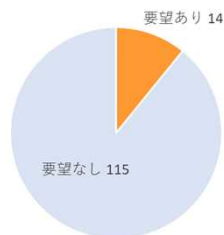
各利用課題を、科学研究費助成事業「審査区分表」中区分で分類し、本事業開始前と比較して増加の多い区分を挙げた。

共用体制(2/2)

● アンケート実施結果とその対応

2016~2019年度実施分 回答数:129件

問1: 本事業の分析装置について、改善すると良いと思われた点をお知らせ下さい。



要望あり(14/129件=11%)

- 装置性能・機能の向上への要望(7件)
- 混雑・修理のために使いたいときに使えない(4件)
- 新規装置導入への要望(3件)

要望なし

- 装置に対する好評価(6件)、無回答



- 利用料収入による技術開発、他の外部資金による装置導入により対応(次ページで説明)
- 大学発ベンチャー企業(分析受託)を起業し、支援体制を強化

問2: 本事業の人員の対応について、改善すると良いと思われた点をお知らせ下さい。



要望あり(11/129件=8%)

- もっと手厚くサポートして欲しい(6件)
- 人員が不足している(6件)

要望なし

- 現状で良い(12件)、アドバイス・サポートに感謝(22件)、無回答



- 本事業費が呼び水となり、大学側の支援により、対応教員等を兼担で強化

問3: 上記以外に、ご感想や改善を希望される点がありましたらご記入をお願いします。

- 利用料を安くして欲しい(11件)
- 事務手続きをもっと楽にして欲しい(4件)
- 消耗品準備や解析ソフト等の利便性を上げて欲しい(4件)
- 委託分析用の装置でも、できるだけ自分で操作させて欲しい(2件)
- 今後も共用事業を続けて欲しい(7件)



- 測定の効率化を利用者へ提案
- 手続きの簡便化、リエゾンによる支援
- 消耗品のまとめ購入、解析ツール・ソフトを開発
- 技術講習会への参加、技術習得プログラムの受講を推奨
- 本事業終了後の計画・展望を3機関で協議

3機関集まって検討、互いの良い点を参考に対応した

技術の高度化(1/2)

● ノウハウ・データの蓄積・共有

- ビデオマニュアル化に向けた動画素材を蓄積
- 解析結果データの精度管理。MALDI法測定による物質のイオン化の有無、マトリックス情報のデータ蓄積。【浜松医科大学】
- 測定の標準的プロトコル作成、総説として質量分析学会に報告。【浜松医科大学】
- ISO/TC201バイオWG において質量分析イメージング法における標準化を推進。【浜松医科大学】
- 測定データ解析用ソフトウェアを開発、公開。【北海道大学】



ビデオマニュアルより

○ 機器活用のための高度化、ユーザーの利便性向上 利用料、他外部資金により実施

機関	技術	ニーズ	高度化(資金)	状況
北海道大学	安定同位体イメージング	試料表面の研磨に熟練技術と時間を要する	研磨装置を導入(利用料収入による)	非熟練者でも半自動試料調製が可能となった
北海道大学	安定同位体イメージング	試料断面を測定したいが試料調製が難しい	大学内技術部に依頼し断面測定用試料ホルダを開発した(利用料収入による)	試料調製の困難を回避できるようになった
浜松医科大	質量分析イメージング	実験室が狭い	利用可能スペースの拡大(大学の支援による)	実験室を拡大した
浜松医科大	質量分析イメージング	質量分析イメージングの結果の交差検証をした	SynaptをLC-MSとして再構築(他の外部資金による)	装置を導入し共用、LC-MSIによる交差検証が可能になった
浜松医科大	質量分析イメージング	分子の開裂を抑制して質量分析イメージングを行いたい	ソフトイオン化であるDESIとQ-tofの組み合わせ(他の外部資金による)	装置を導入し共用、遊離脂肪酸の検出が可能になった
浜松医科大	質量分析イメージング	質量分析イメージングで目的分子を定量したい	DESI QqQを用いたSRM法による質量分析イメージングの実施(他の外部資金による)	装置を導入し共用、IMSで目的分子の定量が可能になった
広島大学	一細胞法	質量分析と同時に核酸解析を行いたい	核酸解析に応用できるツールの応用(他の外部資金による)	核酸解析ツールの開発完了、精度を検証中
広島大学	一細胞法	解析に時間がかかる	ハイブリット型質量分析計を供出(機関内からの配置換え)	測定の効率化が達成された

○ 利用者による高度化、新規技術開発を支援 利用者が実施

- 大学による利用課題: 「Matrix 蒸着を介さない新規なイオン化法による質量顕微鏡観察法の開発」(広島大学で実施)
- 大学による利用課題: 「3D-SIMを用いた細胞核内高次構造の解析手法」(広島大学で実施)
- 民間による利用課題: (非公開課題)(浜松医科大学で実施)

研究開発基盤の維持・発展

○ 民間との連携拡大 企業の協力、他外部資金により実施

- 新たに協力機関(民間)と共同研究、共同開発を実施
アメテック株式会社(2018年~)、横河電機株式会社(2018年~)、株式会社日東分析センター(2020年~)
- 大学発ベンチャー企業(株式会社プレッパーズ・分析受託)を起業、支援体制を強化
- 協力機関(民間)数を拡大
初年度計5社 → 現在計7社
- 協力機関(民間)による、人材育成の取組「技術講習会」への協力
株式会社島津製作所、ブルカージャパン株式会社 ダルトニクス事業部、
日本ウォーターズ株式会社、横河電機株式会社

● 将来に向けたソリューションの具体的な検討

- プラットフォーム間連絡協議会
他プラットフォームと今後の研究基盤維持発展について意見交換
- 本事業終了後の装置共用に向け、問題点とその対策を参画機関で検討

人材育成

● 専門スタッフ／技術者の育成

「技術講習会」を計30回開催

(対象: 技術指導研究員等、一般)

- ・技術指導員・装置メーカーによる座学・実演(計21回)
 - 「同位体顕微鏡システムによる球粒いん石分析の実演」
 - 「3D-SIM超解像度イメージングシステムセミナー」、ほか
- ・国内外エキスパートによる最新技術セミナー(計9回)
 - 「質量顕微鏡を用いたCADASILの原因不明血管沈着物の解明」
 - 「光学顕微鏡で分子を見る」、ほか



技術講習会(利用説明会)



技術講習会(分析実演)

● 技術指導研究員等のキャリアアップ・流動化

技術習得のための学会・講習会・セミナー等への参加を支援

本事業以前よりも参加機会が増えた

日本電子(株)による装置取扱教程修了書など取得

大学・研究機関へのキャリアアップ、民間企業へ就職



修了証・受講証

参画機関	異動先
浜松医大 技術支援員	国立大学 教授へ
北海道大 技術支援員	国立大学 准教授へ
浜松医大 技術支援員	私立大学 講師へ
浜松医大 技術支援員	国立大学 テニユアトラック助教へ
浜松医大 技術支援員	国立大学 助教へ
広島大 技術支援員	国立大学 特任助教に昇進
浜松医大 技術支援員	国立大学 研究職へ
北海道大 技術支援員	国立研究機関 技術スタッフへ
浜松医大 技術支援員	国立研究機関 研究職へ
浜松医大 技術支援員	民間企業へ
浜松医大 技術支援員	民間企業へ
浜松医大 技術支援員	民間企業へ

キャリアアップ

● 若手研究者等の支援

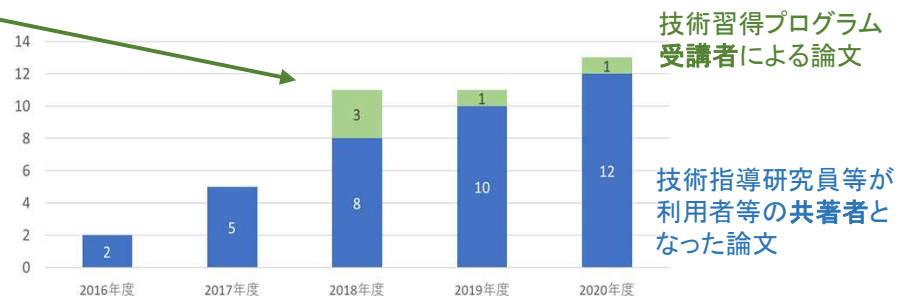
「技術習得プログラム」を計30件実施

(対象: 若手研究者、スタートアップ研究者、海外サバティカル研究者)



技術習得プログラム

人材育成の取組による論文数(報)

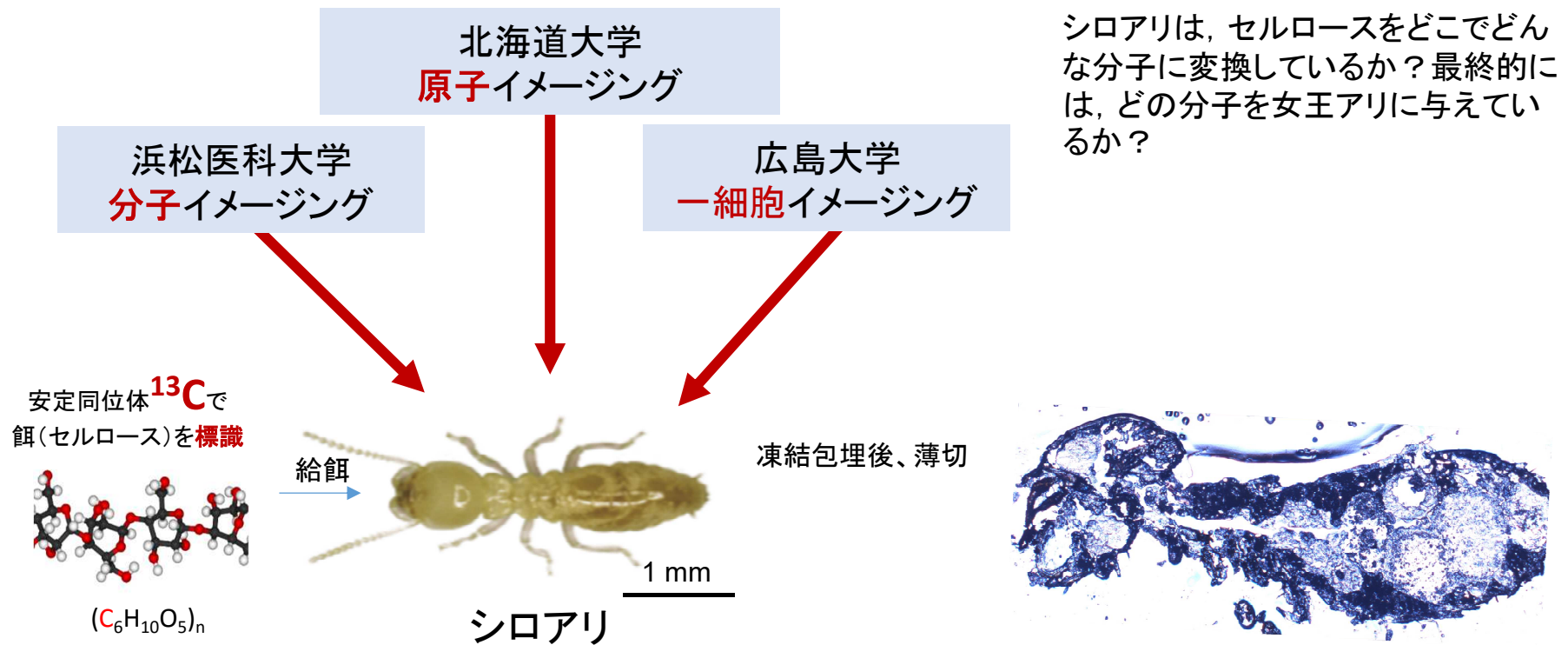


技術の高度化(2/2): 複合分析ソリューション

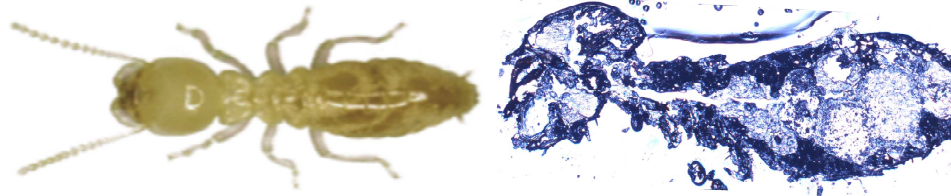
◎ 3機関による複合分析ソリューションを開発中

シロアリのセルロース消化・代謝機構の解明

背景: 大量の有機炭素資源は植物のセルロース, セルロースを食物資源に変換, シロアリは高いセルロース消化代謝能力を持つ, シロアリの代謝物は食料資源として有望.

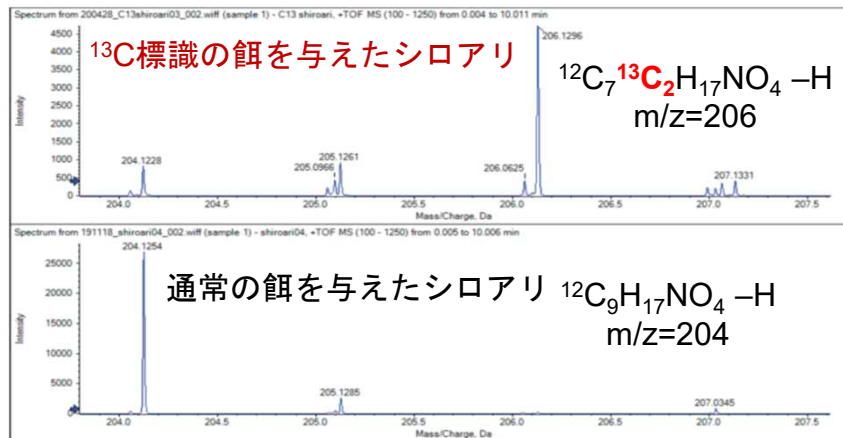


技術の高度化(2/2): 複合分析ソリューション



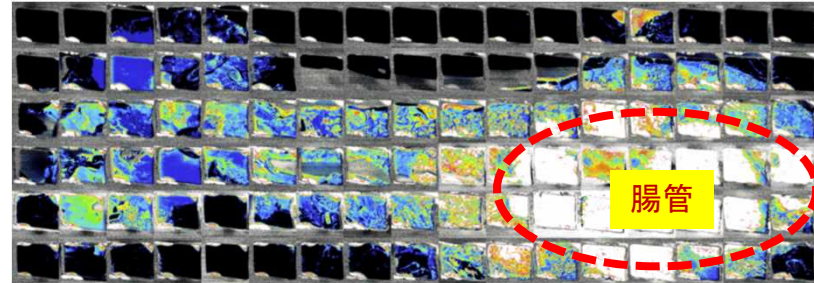
広島大学: **細胞**イメージング
腸管中のセルロース由来消化物質の分子同定

分子量100~600の20候補分子を検出, 5分子を同定
最強のピークは**アセチルカルニチン**

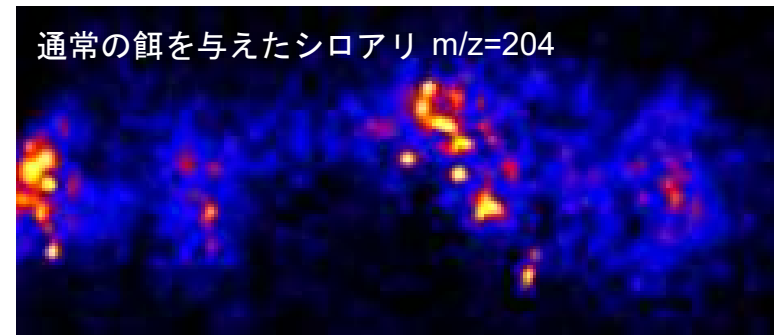
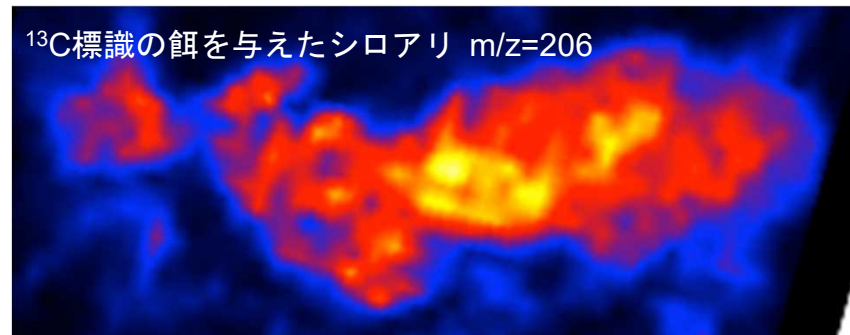


シロアリはセルロースを消化し, アセチルカルニチンを合成し, 全身(特に頭部)に代謝をしている.

北海道大学: **原子**イメージング
標識した原子(^{13}C)の分布を可視化



浜松医科大学: **分子**イメージング
アセチルカルニチンの分布を可視化



事業終了後の計画・展望

◎プラットフォーム維持・発展のための具体的な計画を検討

原子・分子の顕微イメージングプラットフォームのスマートプラットフォーム化

最先端研究装置による新しい分析は試行錯誤の繰り返しが必要。

「スマートプラットフォーム＝共用研究環境が利用者とICTで繋がるスマート化」で新しい生活様式に適応する。

現事業での問題点

A) 利用者と施設のコミュニケーションが不足

先端的な測定では、利用者と施設間に十分なコミュニケーションが必要であるため、利用者に対し施設訪問(測定同席)を強く推奨している。
しかし**利用者にとって時間的・金銭的負担が大きく**、更にコロナ禍によって**施設訪問そのものが困難**となった。

B) 施設側負担の増加

顕微PFは先端的イメージング分析手法をもつ複数施設の連携により、新しい研究開発を支援する体制を構築し、複合分野・異分野の利用拡大を推進してきた。
これらチャレンジングな分析は、試行錯誤による**共用マシンタイム増加**や**施設技術員等の負担増加**といった施設側の負担に繋がっている。
また、コロナ禍により施設技術員等の出勤が減っている。
更に利用を拡大するには対策が必要。

事業終了後

ICTの利活用による3つのスマート化に取り組む

A) コミュニケーション不足への対策

1. 人の移動をスマート化

- 利用相談の遠隔対応
- 測定に遠隔から同席

B) 施設側負担増加への対策

2. 分析装置をスマート化

- 装置自動化開発、導入
- 測定操作の遠隔対応
- 施設・装置の感染症研究対応

顕微PF協力機関が開発済、開発中
(一部装置の遠隔操作対応、自動試料採取)

1と2で問題解消を図り3を推進

3. 研究をスマート化

- 複合分析等ソリューションの開発・提案
- AIを用いた最適な分析法の提案

顕微PFによる複合分析ソリューション1号を開発中

健康・長寿推進、農業・水産業の競争力強化、国土インフラ整備など、

SDGs日本政府の取組に向けた研究開発支援を推進する。

科学技術イノベーションを担う人材を育成