

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation,
“Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”

研究開発課題名：(日本語) 生きた患者由来組織中の脂質組成を同定できる振動分光顕微鏡の開発

(英語) Development of vibrational microspectroscopy to determine lipid species in live tissues derived from disease patients

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院理学系研究科フotonサイエンス研究機構・
特任研究員・長島優

所属 役職 氏名：(英語) Institute of Photon Science and Technology, The University of Tokyo・
Project Researcher・Yu Nagashima

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

<和文>

本年度は、自発ラマン分光顕微鏡と非線形ラマン分光顕微鏡の開発、脂質およびタンパク質のデータベース作成のための基礎技術の開発、混合物のラマンスペクトルの信号解析プログラムの作成を行った。

自発ラマン分光顕微鏡を製作し、生検組織の測定を行うための、試料調整法・基板・観察時の励起波長の最適化を行っていた。励起波長としては、可視光に比べると 785nm の近赤外域の波長が、自家蛍光のバックグラウンドを回避することができ、S/N 比を改善する意味で望ましいことが分かった。自発ラマン分光顕微鏡測定用の基板としては、蛍石が基板自体の自家蛍光とラマン散乱光が小さいため、S/N 比を改善することが分かった。また製作した顕微鏡を用いて、脂質代謝異常症の生検検体に蓄積した異常脂質のイメージングを行った。

半導体連続波グリーンレーザーを光源にして、チタンサファイアフェムト秒レーザーを自作した。自作したフェムト秒レーザーを光源にして、位相コントラスト CARS (coherent anti-Stokes Raman scattering) 顕微鏡を開発した。開発した顕微鏡を用いて、ハロゲン化有機化合物を対象に低波数側のラマンスペクトルの試験測定を行った。

標準脂質・精製タンパク質を対象に、自発ラマン分光法によるスペクトルを測定し、データベースを作成している。タンパク質については、網羅的な測定を行うためのラマン分光測定用プロテインアレイの基板および固定剤の開発を進めている。

独立成分分析を用いた混合物ラマンスペクトルの信号解析プログラムを作成した。混合した標準脂質サンプルの実測データを用意し、実際に作成したプログラムを用いて、個々の分子種由来の信号へ線形分解を行った。また、測定に用いる基板とその上の試料のスペクトルを分離する上でも、このプログラムは有効であることを確認した。

<英文>

In this fiscal year, we have newly developed spontaneous Raman microspectroscopy and nonlinear Raman microspectroscopy. We are also developing basic technologies for comprehensive spectral measurement of biomolecules and their analysis.

We developed sample preparation protocols for tissues from disease patients. For spontaneous Raman microspectroscopy, near infrared light source (wavelength of 785nm) avoided excessive autofluorescence from biological samples compared to visible light sources such as 488nm and 532nm. We found that fluorite plate was best for spontaneous Raman microspectroscopy, because it generated less fluorescence and it had no prominent Raman shifts in vibrational range of our interest. Using spontaneous Raman microspectroscopy, we imaged abnormal lipid accumulation within biopsy samples from patients with abnormal lipid metabolism.

We developed a home-made Ti:S (titanium sapphire) oscillator using semiconductor continuous wave green laser as a pump. Using this as a light source, we newly developed a phase-contrast CARS (coherent anti-Stokes Raman scattering) microspectroscopy. For a test measurement, we measured, using this technique, Raman shifts of halogenated carbon hydrates in lower frequency region.

We determined fixing reagents and plate materials for protein arrays plate for Raman spectroscopy. We newly developed a computer program for linear decomposition of Raman spectra

measured in mixture of substances. We demonstrated a process of decomposition separating spectra of a few lipids and base plates of measurement array.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
該当無し

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. “Spatially localized Raman shifts within amyloid beta aggregates in vitro”, Yu Nagashima, Atsushi Iwata, ポスター, 2016 分子分光国際シンポジウム, 2016/7/8, 国内.
2. 「金層堆積プラズモニクメンブレンの作製と光学特性評価」, 口頭, 遠藤 達郎, 長島 優, 岩田 淳, 山田 憲嗣, 応用物理学会, 2016/9/13-16, 国内.
3. 「TNF- α 阻害薬使用に伴い 生じた末梢神経障害に対し免疫グロブリン大量療法が奏功した 2 例の検討」, ポスター, 勝又淳子, 成瀬紘也, 長島 優, 関 大成, 前川理沙, 日出山拓人, 清水潤, 海田賢一, 椎尾 康, 神経免疫学会, 2016/9/29, 国内.
4. “Spatial distribution of Raman shifts within amyloid beta aggregates in vitro”, ポスター, Yu Nagashima, Atsushi Iwata, Society of Neuroscience(北米神経科学会), 2016/11/16, 国外.
5. “Spatial distribution of Raman spectra within amyloid beta aggregates in vitro”, ポスター, Yu Nagashima, Atsushi Iwata, 第 7 回新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム, 2017/3/10, 国内.
6. 「神経変性疾患検査への応用を指向したポリマー製フォトニック結晶の作製」, 口頭, 遠藤 達郎, 長島 優, 岩田 淳, 第 6 回光科学異分野横断萌芽研究会, 2016/8/16, 国内.

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「パーキンソン病患者の歩行障害を改善する眼鏡型ウェアラブル装置の開発」, 長島 優, 大田区医工連携マッチング会, 2017/2/21, 国内.

- (4) 特許出願
該当無し