

一細胞質量分析の最前線

近年、質量分析法を基盤とする一細胞レベルの分子解析は、分析化学および生命科学分野において急速な発展を遂げている。従来のバルク解析では、多数の細胞を平均化して評価するため、細胞ごとの分子組成の違いを捉えることは困難だった。これに対し、一細胞質量分析 (MS) は、単一細胞が有する代謝物や脂質などの分子情報を直接取得でき、細胞ごとの「個性」を評価できる点に大きな特徴がある。

一細胞 MS は、当初は細胞 1 個を測定単位とする技術として発展してきたが、近年ではその対象は細胞内部の空間構造へと拡張されつつある。すなわち、細胞全体を平均的に解析するのではなく、細胞質や核、オルガネラなどのサブセラー領域に着目した分析が現実的な研究対象となり始めている。Zhang らは、単一細胞質量分析イメージングにおいて、レーザー径の微小化やマトリックス塗布法の向上により、分解能が従来の数 μm から 1 μm 以下へと向上し、脂質や低分子代謝物のサブミクロン領域での可視化が可能になりつつあることを示した¹⁾。

一細胞 MS の性能向上は、深度方向においても顕著である。Momenzadeh と Meyer は、一細胞プロテオミクスにおいて、内径 20~50 μm 程度のキャピラリーカラムを用いた数 10~100 nL/min 程度の超低流量液体クロマトグラフィー分離と、高感度な Orbitrap 型 MS を組み合わせることで、従来数百種程度であった同定タンパク質数が数千種規模へ拡大したことを示した²⁾。また、トラップカラムによる試料ロス低減、data-independent analysis、キャリアチャネルを利用したシグナル増強戦略などにより、検出感度と定量精度が向上していると報告している。さらに近年では、メタボロミクス・プロテオミクス・ゲノム・トランスクリプトーム解析などを統合した一細胞マルチオミクス解析も徐々に広がりつつある³⁾。

このように、従来の一細胞 MS は限られた分子情報しか得られないものだったが、分析化学技術の進展により、より深く、より小さなスケールで生命現象を解析可能な実用的な技術へと発展しつつある。本分野の進展は、生命現象の理解を深化させるとともに、分析化学に新たな研究領域をもたらすものといえる。

- 1) H. Zhang, M. Ebbini, T. Duong, K. G. Selby, L. Li, K. H. Lu : *Anal. Chim. Acta*, **1382**, 344825 (2026).
- 2) A. Momenzadeh, J. G. Meyer : *Cell Genom.*, **5**, 100973 (2025).
- 3) R. Kumar, K. J. Zemaitis, J. M. Fulcher, L. Paša-Tolić : *Curr. Opin. Biotechnol.*, **87**, 103096 (2024).

〔徳島大学大学院医歯薬学研究所 川井 隆之〕

バルク溶液中の局所的分子異方性
可視化のための非線形散乱分光

短パルス光源を用いた分光研究は、分子ダイナミクスや時間分解測定、励起寿命評価の文脈において著しく発展してきた。特に非線形非弾性・弾性散乱過程として、hyper-Raman 散乱および hyper-Rayleigh 散乱を溶液系に適用し、分子の異方的構造を高精度に観測する手法が近年報告されており、ここで概説する。

Roke らは、電解質水溶液中における水の構造変化を評価するため、ピコ秒パルス光を用いた hyper-Raman 散乱測定を行った¹⁾。入射光および散乱光の偏光条件 (S 偏光および P 偏光の組み合わせ) に依存した強度変化を解析することで、単一分子レベルの自己相関散乱強度 (I_{SC}) と、水分子間の配向相関に起因する分子間コヒーレンス散乱強度 (I_{CC}) を分離して評価した (図 1)。偏光依存性を二次の分極率テンソル (hyperpolarizability) と結びつけることで、バルク水中の等方成分および非等方成分を分離し、イオンに水和した単一水分子状態と、水素結合を介した二量体様構造に由来するスペクトル成分の分離に成功している。これにより異なる電解質環境での水分子水素間結合距離や、水和による分子間相関が詳細に議論可能となった。

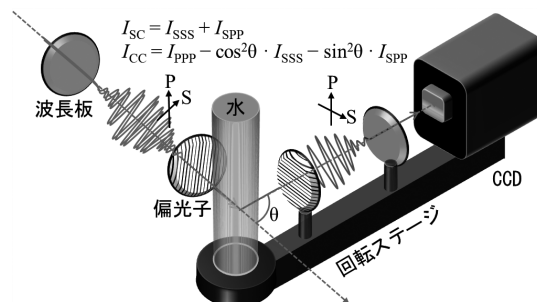


図 1 偏光分離回転ステージ分光系の模式図

一方、Rodriguez らは、直線偏光および円偏光を用いた hyper-Rayleigh 散乱測定により、散乱強度が溶液中のキラル分子の種類に依存して変化することを示した²⁾。特に、右巻きおよび左巻きのヘリカル分子に対して円偏光 hyper-Rayleigh 散乱を測定することで、一次の線形光学応答では現れない非対称な応答が観測された。また、非線形過程が焦点近傍に局在することから、低濃度・微小体積試料への適用にも有効であることが示唆されている。近年ではミリ秒オーダーの時間分解能が実証されていることに加え、散乱強度が結晶成長や分子凝集の進行に対して高い感度を持つことから、結晶成長や生体試料の動的変化等への展開が期待される³⁾。

- 1) M. Flór, D. M. Wilkins, M. de la Puente, D. Laage, G. Cassone, A. Hassanali, S. Roke : *Science*, **386**, eads4369 (2024).
- 2) D. Verreault, K. Moreno, É. Merlet, F. Adamietz, B. Kauffmann, Y. Ferrand, C. Olivier, V. Rodriguez : *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 257 (2020).
- 3) S. Van Cleuvenbergen, Z. J. Smith, O. Deschaume, C. Bartic, S. Wachsmann-Hogiu, T. Verbiest, M. A. van der Veen : *Nat. Commun.*, **9**, 3418 (2018).

〔スイス連邦工科大学ローザンヌ校 小山田 伸明〕