

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 8年 4月 24日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関 名 国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所
 (旧)国立研究開発法人国立国際医療研究センター
 職 名 研究員
 研究代表者 志村まり

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。
 記

(課題番号: 25006)

1. 共同研究課題名	シンクロトロン X 線顕微鏡による細胞内変性タンパク質イメージング			
2. 共同研究目的	近年の先端技術により、X 線顕微鏡の分解能はミトコンドリアやウイルスレベルに至り、電顕レベルに迫りつつある。また、多種の X 線エネルギーを解析することで、従来のタンパク質や核酸以外に、金属、ミネラル、脂肪酸、糖質や薬剤などの細胞内小分子(代謝産物)イメージングが可能になりつつある。これらの先端技術を医学応用することで、未だ不明な点も多い糖尿病疾患解明に貢献する。			
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏名	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 志村 まり	国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 (旧 国立国際医療研究センター) 難治性ウイルス感染症研究部/ 理化学研究所併任	研究員	X 線顕微鏡測定解析、及び成果考察	
(分担研究者) 該当なし				
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	分子糖代謝制御分野	氏名	藤谷 与士夫

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

糖尿病マウス検体を対象に、シンクロトロン X 線顕微鏡を用いた細胞内分子 (タンパク質、元素、脂質、糖質など) の高分解イメージング技術を応用し、糖尿病の機序解明に貢献する。近年の技術開発より、多種の X 線エネルギーを解析することで、従来のタンパク質や核酸の解析以外に、元素 (ミネラル+金属)、脂肪酸、糖や薬剤などの生体小分子 (代謝産物) イメージングは技術的には可能となっているが、医学生物応用は未だ乏しい。既に本学共同研究者らと展開している膝島の蛍光 X 線による高分解イメージングでは、ヒト型糖尿病モデルマウスの発症経過において、膝島の鉄、亜鉛の著しい元素変動を認めた (Fukunaka A, Shimura M, Ichinose T, et al., *Scientific Reports*, 2023, 13, 3484, 2023.)。

本研究 2025~2026: 軟 X 線顕微鏡イメージング情報解析

(ア) 糖尿病モデルマウス組織切片準備:

- ① 細胞固定法の検討、凍結切片の検討 (本学研究者; 福中, 藤谷)。
- ② クライオミクロトームによる 1μ 以下の切片作成 (本学研究者; 福中, 藤谷; 協力研究者: 理研米倉)。

(イ) 軟 X 線顕微鏡スペクトロタイコグラフィ (SPring-8, BL07LSU) による、糖尿病発症前後での変性タンパク質の検出 (東大木村, 理研江川)

(ウ) 軟 X 線顕微鏡スペクトロタイコグラフィ及びデータの多変量解析 (SPring-8, BL07LSU) による、糖尿病発症前後での膝島細胞の代謝産物 (タンパク質、核酸、脂質や糖質) の検出と解析 (東大木村, 櫻井) 学会や論文発表により、国内外に成果発表 (志村, 藤谷)。

本年度は、軟 X 線による軽元素 (C, N, O) について、放射光 SPring-8 を用いた軟 X 線スペクトロタイコグラフィによる、組織構造解析及び吸収 X 線 (XAFS) による変性タンパク質の検出、並びに網羅的なタンパク質、核酸、脂質や糖質などの画像解析に向けた研究を展開した。

7. 共同研究の成果

使用した顕微装置は東大物性研の木村らと理研より作製、細胞レベルでの同解析を論文発表、プレスリリースを行なっている (2025 年, 右図参照)

(Sakurai K, et al, *Applied Physics Letter* 126, 043702, 2025)。

共同研究計画ア) のように、本学研究者らは糖尿病マウス (hIAPPtg) 及び WT マウスの膝島を含む膵臓組織の超薄切片 ($< 1\mu\text{m}$) の作成に成功した (下図)。次に、イ) 軟 X 線顕微鏡スペクトロタイコグラフィ測定を実施した。上述の細胞レベルでの解析経験を元に、糖尿病マウス (hIAPPtg) 及び WT マウスの膝島を含む膵臓組織領域について、炭素 (280-300eV)、窒素 (397-417eV)、酸素 (525-545eV)

ウルトラミクロトームで膵臓切片作成



軟 X 線で細胞内の「化学地図」を描く
—新開発の軟 X 線分光顕微鏡で窒素・酸素の化学状態を詳細に可視化することに成功—

発表のポイント

- ◆新たに開発した軟 X 線分光顕微鏡により、細胞内微細構造の化学状態の違いを元素特異的に可視化することに成功しました。
- ◆独自開発の軟 X 線用ミラーと高輝度軟 X 線を組み合わせ、窒素・酸素などの軟 X 線吸収スペクトルを高い空間分解能で調べることが可能になりました。
- ◆単純な顕微鏡像からは識別困難な様々な未知の微細構造も捉えられており、今後、生命科学や創薬研究などで新たな可能性を切り開くと期待されます。

新たに開発した軟 X 線分光顕微鏡 (左) と
細胞の窒素・酸素の化学状態イメージング結果 (右)。

概要

東京大学物性研究所の櫻井快博士課程学生 (同大学大学院工学系研究科物理工学専攻)、木村 隆志准教授と竹尾陽子助教、井上圭一准教授と實本俊輝特任研究員、吉見一慶特任研究員、原田慈久教授、理化学研究所放射光科学研究センターの志村まり研究員、高輝度光科学研究センターの大橋裕彦室長らによる研究グループは、化学状態の違いをもとに細胞内の微細構造を高分解能に観察できる、新たな元素イメージング技術を開発しました。

大型放射光施設 SPring-8 (注 1) から発振される高輝度軟 X 線に、独自開発の軟 X 線用ミラーであるウォルターミラー (注 2) を組み合わせ、さまざまな元素の軟 X 線吸収スペクトルの高空間計測を可能にしました (図 1)。また、細胞内部に存在する窒素や酸素の化学状態を観察し、多彩な微細構造を捉えられることを示しました。

の位相回復を試みた。結果、窒素、酸素での位相回復が可能となった。得られたデータにおいて、周囲膵臓組織や WT と相違する生体分子複合体を示唆する吸収 X 線スペクトル/マッピング像について、現在解析中である。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお, 論文の場合は, PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当なし

② この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし

③ 学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

該当なし

④ 本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

- オンラインでの議論
- 測定結果報告
- 学会時などでの対面での進捗報告