

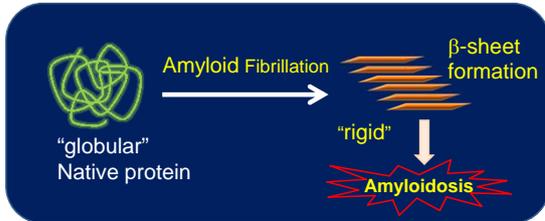
# アミロイドーシス疾患の診断・治療に向けた赤外自由電子レーザーの応用

川崎 平康<sup>1</sup> 築山 光一<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京理科大学 研究推進機構 総合研究院 赤外自由電子レーザー研究センター

<sup>2</sup>東京理科大学理学部第一部化学科・大学院総合化学研究科

## アミロイドーシス疾患とは



正常なタンパク質分子が遺伝子変異などによりコンフォメーション変化を起こし、不溶性のβシート構造を持つアミロイド線維を形成することにより発症に至る。アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病などの脳神経系難病も含まれる。

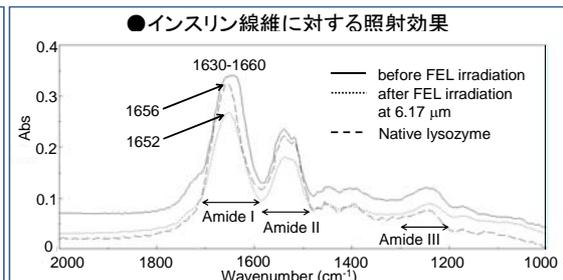
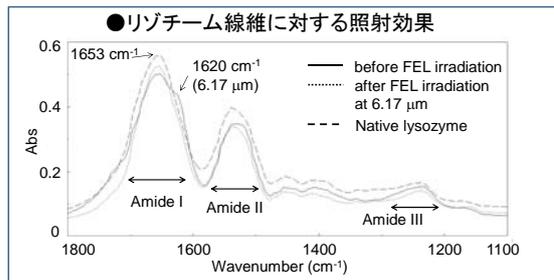
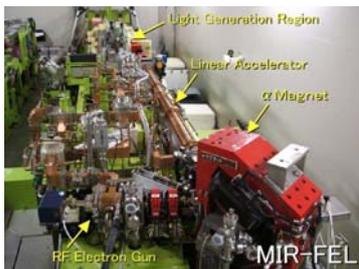


発病の原因分子(amyloid fibril)を壊すことが病気の早期治療につながることを期待される

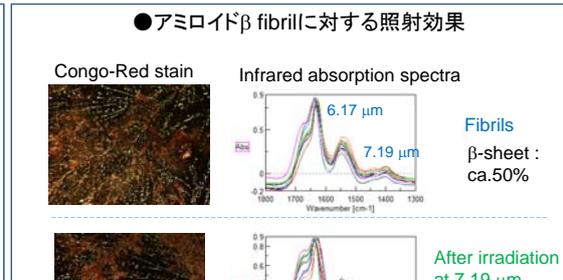
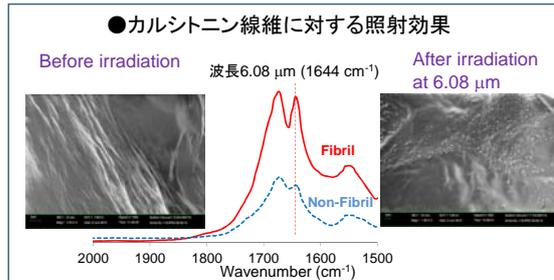
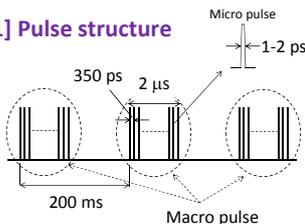
アミロイドタンパク	全身性/局所性	主な発現臓器
免疫グロブリン軽鎖・重鎖	全身性	中枢神経系を除く全ての臓器
血清アミロイドA	全身性	中枢神経系を除く全ての臓器
トランスサイレチン	全身性	心臓、目
アポリポタンパクA	全身性	腎臓
リゾチーム	全身性	腎臓
フィブリノーゲンα	全身性	腎臓
アミロイドβ	局所性	脳組織、中枢神経系
カルシトニン	局所性	甲状腺
ラクトフェリン	局所性	角膜
ゲルソリン	全身性	角膜
シスタチンC	全身性	皮膚
ガレクチン7	局所性	皮膚

Sipe JD et al., *Amyloid* (2014), 21, 221-224.

## 赤外自由電子レーザー発生装置

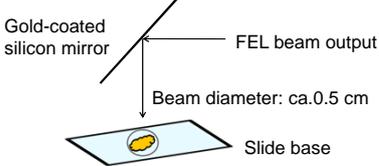


## [1] Pulse structure

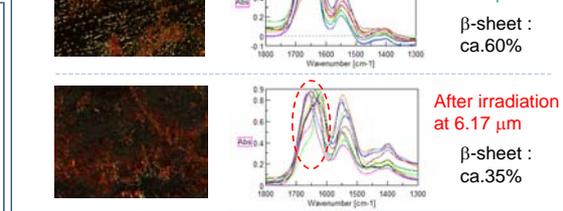
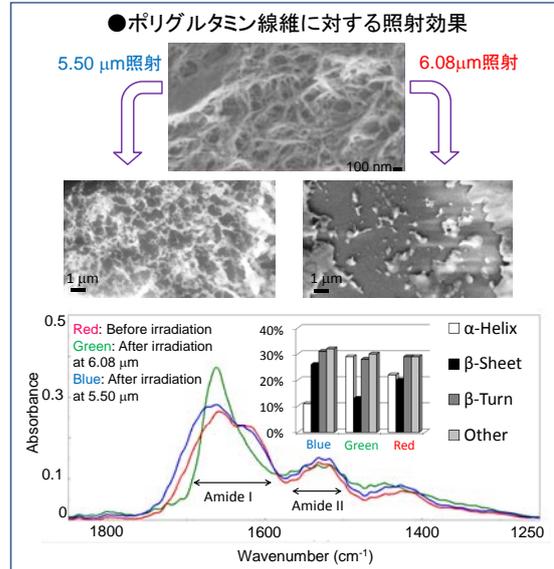
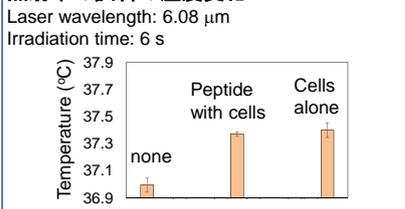


## [2] Power energy per one macro pulse: 8 ~ 10 mJ at 5 - 10 μm wavelengths

### レーザー照射方法

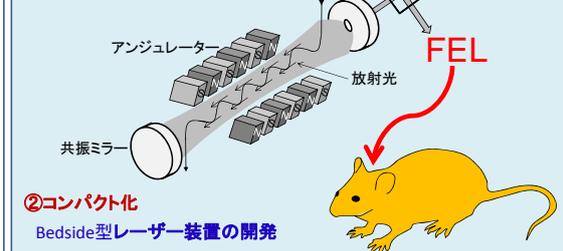


### 照射中の試料の温度変化



## [将来計画]

### ①モデル動物への適用



### ②コンパクト化 Bedside型レーザー装置の開発

(Ref.)  
 1) Kawasaki T, Ohori G, Chiba T, Tsukiyama K, Nakamura K, *Lasers Med. Sci.*, 31, 1425-1431 (2016).  
 2) 川崎平康 日本レーザー医学会誌 36 (2), 119-122 (2015).

[結論] いずれの線維体もアミロイド波長でのFEL照射によってβ-sheet構造が減少し非線維構造へと変換されることが示された。様々なアミロイド線維を解離させる方法として赤外自由電子レーザーの利用方法が期待される。

# 東京理科大学 赤外自由電子レーザー研究センター

千葉県野田キャンパスにある東京理科大学・赤外自由電子レーザー研究センター（FEL-TUS；Free Electron Laser at Tokyo University of Science）は、赤外波長領域に発振波長を有する自由電子レーザーの「光利用」に重点を置き、外部ユーザーに門戸を広げるため本格的に装置稼働している数少ない研究施設である。平成21年度より文部科学省「先端研究施設共用促進事業」の支援を受け、「赤外自由電子レーザー共用による先端計測分析技術研究拠点形成」を目標に掲げ共用促進事業を積極的に展開している。今年度より「光ビームプラットフォーム形成事業」の実施機関の一つとして採択され、産業界及び学界の研究者への利用支援体制の強化に向けて更なる取り組みを行っている。また同じく実施機関である立命館大学SRセンターとの連携研究も積極的に推進している。本発表では、生命医学分野のユーザー利用成果、及び、材料科学分野におけるデータ標準化へ向けた取り組みについて紹介する。

## 施設の具体的な共用装置

- 中赤外自由電子レーザー発振装置：5-10  $\mu\text{m}$ の波長領域で可変、ピコ秒マイクロパルス発振、約10 mJのマクロパルスエネルギー出力
- フーリエ変換赤外吸収スペクトル測定装置及び赤外顕微鏡（日本分光製）：生体組織切片や複合材料等のFEL照射物のin situ解析が可能
- デジタルマイクロスコープArea PIII-FX (SK-Electronics)：高倍率レンズ(270-2700倍)、1200万画素CCDカメラによる 固体、液体試料の顕微鏡観察が可能
- 可視紫外分光光度計（1滴測定システム）：200～1000 nmの紫外・可視領域の吸収スペクトルのスキヤニング、波長1点測定、数 $\mu\text{L}$ の液滴でタンパク質濃度や核酸濃度の計測が可能

## 統計データ、利用実績等

MIR-FEL 年間稼働時間 1500～1800 時間/年 外部ユーザによる研究課題数 4～6 件/年

研究課題：材料科学及び生命科学の研究課題が増加傾向にある

### 先端計測関連

FEL&質量分析による構造解析（島津製作所）  
FEL&新規分光法による表面・界面解析（大日本印刷）

### 生命科学・医療応用関連

歯周病菌のFELによる失活実験（私立学校法人）  
FEL照射によるタンパク質凝集構造の変換（群馬大学）  
FEL照射による毛髪成分のダメージ解析（化粧品企業）

### 材料科学関連

赤外多光子吸収による同位体分離（太陽日酸） 赤外多光子吸収による新規化合物の合成（国立大学法人）  
FEL照射による金属有機化合物の反応制御（国立大学法人） FEL照射による高分子アブレーション（レジスト関連企業）

## 利用研究事例

### 放射光施設との連携による学術成果

ユーザー：群馬大学・保健学研究科  
連携施設：立命館大学SRセンター

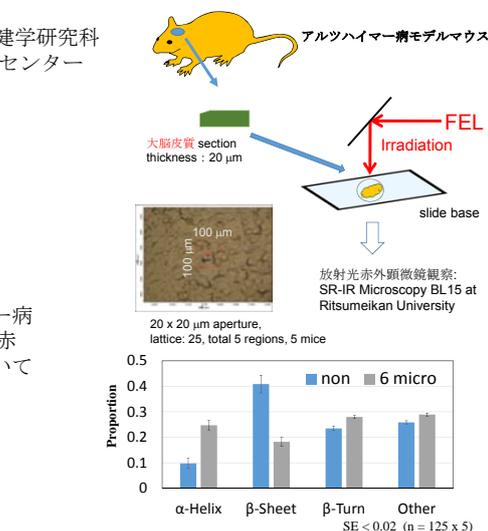
事業実施年度  
平成28年度  
成果公開有償利用課題

分野：バイオ・医療技術

実施内容：アルツハイマー病原因物質(アミロイド $\beta$ )を赤外自由電子レーザーを用いて分解するための基礎研究

現到達状況：論文投稿中

社会への波及効果：  
難疾患の新規治療方法として医療分野での技術革新につながる効果が見込まれる。



結論：波長6ミクロンの赤外レーザーによって脳切片中のアミロイド線維を縮退させることができる。

### 高分子材料のアブレーションパラメーター標準化の取り組み

ユーザー：半導体用レジスト関連企業

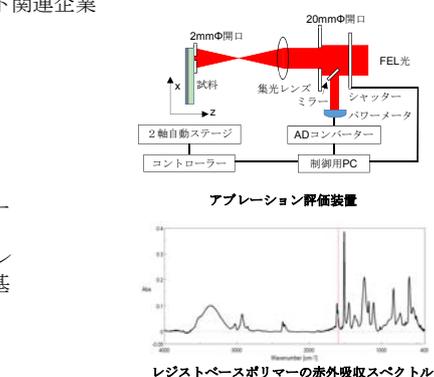
事業実施年度  
平成28年度  
成果公開有償利用課題

分野：半導体微細加工材料

実施内容：シングルナノメートル領域の微細加工材料のIR-FELによる新規選択的アブレーション技術開発のための基礎研究

現到達状況：測定系の構築

社会への波及効果：  
半導体微細加工技術におけるシングルナノメートル領域の欠陥対策として有益な基礎技術となる。



波数1.596 $\text{cm}^{-1}$ のFELアブレーションによるレジストベース樹脂の除去スポット。

結論：レジストポリマーのアブレーション装置を構築し、基板に損傷を与えずに選択的レジストポリマーのアブレーションが可能であることを見出した。