

## 中赤外自由電子レーザーを用いたプロテオミクス応用研究

内藤 康秀, 栗津 邦男

大阪大学大学院 工学研究科自由電子レーザー研究施設光量子プロセス工学講座  
(〒573-0128 大阪府枚方市津田山手2-9-5)

### Application of Mid-Infrared Free-Electron Laser to Proteomics Research

Yasuhide NAITO and Kunio AWAZU

Department of Photon Processing Engineering, Institute of Free Electron Laser,  
Graduate School of Engineering, Osaka University, 2-9-5 Tsuda-Yamate, Hirakata, Osaka 573-0128

(Received July 10, 2003)

As an emerging field of molecular biology, proteomics gives a great impact on pharmaceuticals, medicine and life science. The objectives of proteomics include protein identification and quantification, profiling of expression dynamics and localization, mapping of post-translational modifications, and probing of protein-ligand interactions. Because of tremendous complexity and diversity of protein world, proteomics requires high-throughput analytical technologies, which basically consist of gel electrophoresis, in-gel digestion, mass spectrometry and bio-informatics based on genome database. There are two aspects in which mid-infrared free-electron laser (MIR-FEL) can facilitate proteomics study: being used as a desorption laser in matrix-assisted laser desorption / ionization (MALDI) and as an activation laser in infrared multi-photon dissociation (IRMPD). This commentary article describes how MIR-FEL can be of benefit to proteomics, and indicates an ideal approach utilizing MIR-FEL to the goal of proteomics.

**Key Words:** Mid-infrared free-electron laser (MIR-FEL), Proteomics, Mass spectrometry, Matrix-assisted laser desorption / ionization (MALDI), Infrared multi-photon dissociation (IRMPD)

#### 1. 緒 言

プロテオミクスとは、それぞれの生物種が生命を維持するのに必要な最小限の染色体の一組(ゲノム)から発現した全蛋白質群(プロテオーム)を扱う学問的体系であり、蛋白質の世界を網羅的かつ詳細に解析することを一つの目的としている。ゲノムは生命の「設計図」にたとえられるが、「設計図」に基づいて作られ、生命活動のさまざまな役割を担う蛋白質群は「分子機械」になぞらえることができる。蛋白質の世界から生命活動の本質を捉えようとするプロテオミクスは、分子生物学の究極の挑戦であるとともに、蛋白質の働きの異常によって引き起こされる疾病を分子レベルで解明し、新薬の開発に効果的に繋がる研究として期待を集めている。このような大規模な蛋白質解析が可能になった背景には、ゲノムを構成する全塩基配列の解析によって蛋白質アミノ酸配列に関する膨大なデータが集積された結果、蛋白質の同定に不可欠な蛋白質データベースを手にしたポストゲノム時代の現状がある。また、二次元ゲル電気泳動(蛋白質の混合物を分子サイズと等電点の違いによって分離する技法)や質量分析に代表される分析技法の飛躍的進歩に依るところも大き

い。個々の遺伝子は細胞周期中の定められた時期に適切に翻訳され、予定されていた量の蛋白質が発現し、これを必要とする小器官や細胞膜などの部位に輸送される。この過程を通して蛋白質はリン酸化などの化学修飾(翻訳後修飾)を受けるとともに、他の蛋白質や生理活性物質などのさまざまな基質分子と会合して機能を獲得する。さらに翻訳後修飾や会合の変化によって異なる機能を発揮するなど、複雑なダイナミクスを辿る。細胞マップ・プロテオミクスと呼ばれる研究領域では、発現量の経時変化や局在化情報を含めた蛋白質動態のプロファイリングが行われる。また機能プロテオミクスと呼ばれる研究領域は、翻訳後修飾および分子間相互作用の解析による蛋白質機能のメカニズム解明を目標としている。これらの研究は蛋白質自体を対象にした高度の分析技術が基盤になっている。一つの遺伝子は異なる選択的スプライシング(蛋白質コード領域を選択する機構)の受け方により多種類の蛋白質を発現する。これに翻訳後修飾のバリエーションを加えると、分析対象となるべき分子種は莫大な数になるため、プロテオミクスにおける分析技術は第一に高スループットであることが望まれる。また、全ての細胞にみられるハウスキーピング蛋白質群(生物種や器官

などによる特徴的な差異を持たない遺伝子をハウスキーピング遺伝子と称するが、その発現による蛋白質は大量に発現する一方で、発現量は微量であるが非常に生理活性の高いインターロイキンなどの蛋白質も存在し、細胞中における各種の蛋白質の発現量の隔たりは $10^{10}$ 桁にも及ぶ。したがってプロテオミクスが真価を発揮するためには、高い検出感度と広いダイナミックレンジを有する蛋白質分析技術が要求される。さらに、代表的な翻訳後修飾である糖鎖修飾(glycosylation)には複雑な不同性(heterogeneity)があり、極めて困難な分析的課題を提示する。これらプロテオミクスの要望に全て完全に応えることのできる分析技法は、未だ実現には至っていない。そこでプロテオミクス研究の実際の作業と並行して、プロテオミクスのツールとなる分析技術の改良研究が精力的に進められているのが現状である。

この解説では、プロテオミクスに関連した分析技術の中でも特に基盤となる質量分析について、その高度化を目指すうえで中赤外自由電子レーザー(MIR-FEL)が果たす役割を、将来への期待も含めて概観する。質量分析では、(1)試料のイオン化、(2)イオンのフラグメント化、の二つの局面でレーザーの用途がある。それぞれの用途において、プロテオミクス応用の困難な課題の克服に向けてMIR-FELがどのように寄与している(し得る)かを論じてみたい。

## 2. マトリックス支援レーザー脱離イオン化(MALDI)におけるMIR-FELの利用

MALDI(matrix-assisted laser desorption/ionization)は1980年代の後半に鳥津製作所の田中耕一氏らが発明したレーザーソフトイオン化法を起源とし、F. HillenkampとM. Karasによって現在の形<sup>2)</sup>に改良されてから急速に普及した、高分子・難揮発性試料に極めて有効なイオン生成法である。これによって初めて質量分析による蛋白質の分子量測定が可能となり、現在のプロテオミクス興隆に至るバイオマススペクトロメトリーの飛躍的進歩の礎が築かれた。

MALDIにおいて、マトリックスとはその中に試料分子を拡散、点在させるとともに、光エネルギーを効率良く熱に変換する媒質である。田中氏らが発明したレーザーソフトイオン化法では、グリセロール中に懸濁させたコバルト超微粒子(粒径数十ナノメートル)をマトリックスにしているが、今日では通常、吸光度係数の大きい有機酸の多結晶をマトリックスとして用いる。またMALDIにおいてレーザーは空間的、時間的に局在化した極限の高エネルギー供給源であり、レーザーとマトリックスの組合せは熱的に不安定な高分子を分解することなく気化しイオン化する技法、いわゆるソフトイオン化の鍵となる急速加熱状態を実現する。すなわち、通常の条件下では高分子の熱分解速度定数は気化速度定数よりも大きいので、高分子試料を加熱すると気化に優先して熱分解が進行し、この過程で分子量情報は失われてしまうが、極限の高温条件下では熱分解速度と気化速度の大小関係が逆

転するため、このような高温状態を瞬時に創成すれば、熱分解するよりも速く凝集相の分子を気相中に引き出すことができる。また、高分子のみからなる固相試料には強い凝集力が作用するが、試料高分子をマトリックス中に分散させることによって高分子間の凝集力は弱まるので、気化速度が熱分解速度を上回る臨界温度を下げるができる。脱離過程で生成する高密度気体の電氣的平衡が破れている場合に(例えばアルカリハライド添加などにより、そのような状況を意図的に作り出すことは可能である)、試料高分子はイオンとして出現する。マトリックス化合物による凝集相中の酸化還元反応、および気相中のプロトン移動反応は、試料分子の電荷獲得(プロトン付加または脱プロトン)を促進してイオン化効率の向上をもたらす。

$N_2$ レーザーはMALDIに必要とされる条件(パルス幅<200 ns, フルエンス $>10^2$  J/m<sup>2</sup>)を充たし、比較的安価で操作性にも優れている。 $N_2$ レーザー波長(337 nm)を強く吸収するa-cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA)や3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid(sinapinic acid)などのマトリックスを用いるUV-MALDIは、飛行時間型質量分析(time-of-flight mass spectrometry, TOFMS)との組合せによって代表的なプロテオミクスのツールとなっている。UV-MALDIを活用したプロテオミクスのアプローチをFig. 1に示した。電気泳動は高分解能であり、翻訳後修飾について知見を与えることもできるが、実際には一つのスポットに多数の蛋白質が存在するため、スポット中の蛋白質同定には質量分析が有効である。データベース検索技術などの生物情報科学に高度に依存した現在のプロテオミクスでは、蛋白質自体の分子量は補足的な情報であり、蛋白質を酵素消化して得られるポリペプチド断片の質量(ペプチドマスフィンガープリント, PMF)測定が蛋白質同定の決め手になる。これはペプチド質量が蛋白質分子量よりも精度良く測定できる(低い質量電荷比ほど測定精度は高くなる)ためである。従来はゲル電気泳動のスポットから蛋白質を溶出後、酵素処理を行いペプチドとするのが一般的であったが、現在は分画したゲルを酵素処理し、ゲ

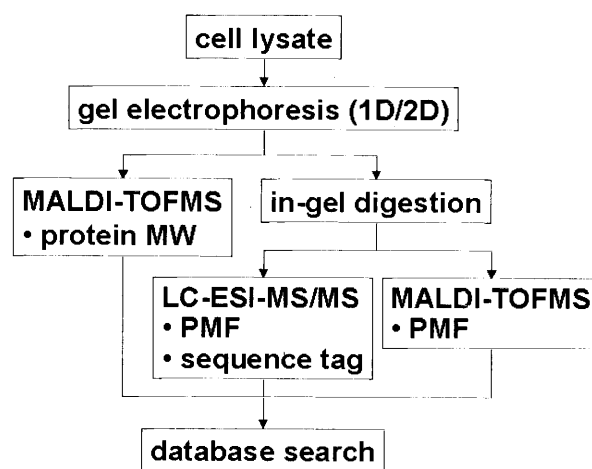


Fig. 1 Flow chart of the conventional proteomics approach (bottom-up approach).

ル中で蛋白質を消化してペプチドとして溶出する方法(インゲル消化法)が普及しつつある。これは一連の処理を自動化する際や、ゲルに蛋白質が強く吸着して溶出が困難な場合に適している。しかし、ゲルから蛋白質消化物を回収できる割合は、蛋白質消化効率にペプチド溶出効率を乗じた値となる。低いペプチド回収率は微量蛋白質の高感度検出を目指す上で重大な障害になり、また、ペプチドとして回収できなかった部分配列に含まれている翻訳後修飾情報は失われてしまう。このようなゲル電気泳動およびインゲル消化法にともなう問題点が存在する一方で、膜蛋白質などの不溶性蛋白質はゲル電気泳動の適用自体が困難である。さらに、試料分子をマトリックス中に拡散させることがMALDIによる高効率イオン化の前提条件であるため、不溶性蛋白質は質量分析においても困難な対象である。

MIR-FELを用いたMALDIにプロテオミクス応用が期待するものは、上述の標準的なアプローチが抱える諸問題の克服である。まず、ゲル上のスポットから直接に蛋白質分子をイオン化して、蛋白質検出感度の向上と翻訳後修飾情報の復元を達成することであり、さらには蛋白質機能を解析する上で特に重要である不溶性蛋白質や蛋白質複合体をイオン化することであり、究極的には生体組織や細胞から直接に蛋白質分子や蛋白質複合体をイオン化することである。MIR-FELはMALDI用レーザーとして十分なパルス出力を発生し、さまざまな化学結合の共鳴吸収波長が分布する中赤外域を広くカバーする。MIR-FELの波長可変性によってMALDIに広汎な基質選択性を付与できれば、従来のマトリックスの枠にとらわれない様々な媒質中、例えば電気泳動用ゲルおよびその転写膜、不溶性蛋白質を溶液にする際の可溶化剤、人工脂質二重層(リポソーム)、さらには細胞膜脂質などでの試料のイオン化が期待できる。これは測定可能な蛋白質の種類を拡大するだけでなく、解析スループットの飛躍的な向上をもたらしはるべきである。MIR-FELをイオン化に活用した具体例として、Vanderbilt大学のグループによるポリアクリルアミド(PA)ゲル中ペプチドの直接検出の試みがある。その実験では、ペプチドを拡散させたゲルにMIR-FEL(5.5~6.3  $\mu\text{m}$ )を照射し、生成したイオンをTOFMSによって分析している<sup>3)</sup>。この場合のイオン化プロセスは、基本的にはマトリックス不在のレーザー脱離イオン化(LDI)であるが、PAの赤外吸収波長にFELをチューニングしたときイオン量が最大になったことから、PAをマトリックスにしたMALDI(MIR-FEL-MALDI)とも位置付けられる。現時点ではこの方法による検出質量上限は分子量1万を超える蛋白質領域に至っていないが、MIR-FELビーム走査によるゲル電気泳動蛋白質スポットからの直接質量分析に可能性を見出すことができる。

MIR-FELをMALDI用レーザー光源とする場合、マイクロパルス時間構造が問題となる。我々はマイクロパルス幅5 ps、マイクロパルス周期45 ns、マイクロパルス幅15  $\mu\text{s}$ のMIR-FELマイクロパルス照射によって、レーザー脱離イオン化によるフマル酸分子イオン生成が可能であることを見出しているが、このときのマイクロパルスのピーク強度を計算

すると $6 \times 10^9 \text{ W/cm}^2$ になり、個々のマイクロパルスによってイオン化が引き起こされている可能性もある<sup>4)</sup>。しかしピコ秒レーザーによるMALDIはこれまでほとんど検討されておらず、マイクロパルストレインによる熱的効果がMALDIプロセスにもたらす影響も予測がつかない。TOFMSに用いられる遅延引き出しにおいて、イオン引出し電圧パルスの遅延時間は100 ns程度であり、この値がMALDIプロセスの時間スケールの基準になると考えられる。マイクロパルス幅はこれと同程度以下であることが望ましい。Vanderbilt大学における実験で用いられたMIR-FELはマイクロパルス幅1 ps、マイクロパルス周期350 psであり、ポッケルセルによってパルス幅5  $\mu\text{s}$ のマイクロパルスから100 ns幅のマイクロパルストレインが切り出されている。この場合、マイクロパルス周期がMALDIプロセスの時間スケールよりも遥かに短く、イオン化機構において個々のマイクロパルスは独立して扱えない。すなわち、マイクロパルス間で持ち越される熱的エネルギーの蓄積が影響するはずである。事実、我々の照射フルエンス(10 J/cm<sup>2</sup>)に比べてVanderbilt大学の照射フルエンス(0.4~8 J/cm<sup>2</sup>)は低いにもかかわらず、我々の結果と対照的に、試料分子の熱分解で生じた多数の低質量フラグメントイオンが観測されている。

パルス時間構造の問題以外にも、MIR-FEL-MALDIには赤外レーザーを用いたMALDI(IR-MALDI)に共通した問題点がある。IR-MALDIは、MALDI開発の当初より試みられており、Er:YAGレーザー<sup>5)</sup>やCO<sub>2</sub>レーザー<sup>6)</sup>などを用いて行われ、IR用マトリックスもsuccinic acidなどいくつか提案されている。しかしこれまでの研究で、IR-MALDIの質量スペクトル品位はUV-MALDIよりも劣ることが分かっている。UVとIRの吸光度の違いから、UV-MALDIではレーザー光がマトリックス結晶の表面付近で吸収されて深部まで届かないのに対し、IR-MALDIではマトリックス結晶の深部までレーザー光が到達し、より大きな体積が一度に気化(バルクアブレーション)するため試料の消耗が激しく、信号積算を繰り返して感度を改善することが困難なためである。MIR-FEL-MALDIも同様に到達深度の問題を抱えており、さらにマイクロパルスの時間特性による熱的効果もバルクアブレーションを助長するため、UV-MALDIを超える質量スペクトル品位は得られていない。

MIR-FEL-MALDIが抱えるパルス時間構造とバルクアブレーションの問題を克服するため、我々はMIR-FELとN<sub>2</sub>レーザーを同一スポットに同時に照射するMALDI法(FEL/UV-MALDI)を考案した<sup>7)</sup>。N<sub>2</sub>レーザー、MIR-FELともに単体ではMALDIにおける急速加熱条件に満たない強度に調整し、それぞれが電子励起と振動励起の役割を担う。MALDIの初段階である急速加熱を緻密に制御することが狙いである。これにより、N<sub>2</sub>レーザーが作用するマトリックス結晶表面の領域のみ気化し、試料の急激な消耗は免れる。また、気相における化学イオン化に寄与する電子励起した分子種や電離種も大量に発生し、イオン化効率の向上が見込まれる。過剰エネルギーを極限に抑えたイオン生成条件を達成するとともに、FELの波長制御により選択的振動励起を行い、基質選択的イオン化の実現

を目指している。この方法によってMALDIプロセスに選択的振動励起の効果を付与できる証拠が得られつつある<sup>8)</sup>。

### 3. イオンのフラグメント化におけるMIR-FELの利用

質量分析による分子構造解析では、分子内の化学結合が切断されて生じる破片のイオン(フラグメントイオン)の質量から構造情報を得るため、フラグメントイオン生成効率やフラグメントパターンが重要になる。特にポリペプチドの質量分析では、ペプチド主鎖が一定の規則で切断されたフラグメントイオンの質量を、アミノ酸配列の決定に用いる重要な情報としている。質量分析装置内で特定の前駆イオンを選択し、その前駆イオン由来のフラグメントイオンを質量分析する方法を、タンデム質量分析またはMS/MSと呼ぶ。MS/MSにおける代表的なフラグメントイオン生成法として、前駆イオンを電場によって加速し、適当な圧力で不活性ガスを充たした領域(衝突セル)に入射して、衝突にともなうエネルギー変換を利用してイオンを解離させる衝突誘起解離法(collision induced dissociation, CID)が挙げられる。ポリペプチドのCIDでは、イオンの加速エネルギー領域の高低により切断される分子結合に違いが見られる。低エネルギー領域(<数百eV)では、一回の衝突でイオンに蓄えられる内部エネルギーは解離に不十分なため、複数回の衝突を経て解離エネルギーに達していると考えられる(多重衝突活性化)。この場合、結合エネルギーの低いアミノ酸残基間が優先的に切断されるため、比較的単純なフラグメントパターンとなり、完全な配列情報を得にくい。一方、高エネルギー領域(>数keV)では、一回の衝突で解離エネルギー以上の内部エネルギーを獲得するため、各アミノ酸残基間の結合が満遍なく切断され、情報量の多いフラグメントパターンを与える傾向がある反面、散乱によるイオンの損失が著しいためフラグメントイオン収率が低下する欠点もある。MS/MSによってポリペプチドの部分配列を取得し、PMFに部分配列情報を加えてデータベース検索を行えば、蛋白質の同定精度を向上できる。この手法はペプチドシーケンスタグ法と呼ばれている。しかし、蛋白質分子のような高質量イオンを前駆イオンとした場合、CIDによるフラグメント化は非常に困難である。衝突によって内部状態の活性化に利用できるエネルギーは、重心座標系での衝突エネルギー $E_{cm}$ であり、

$$E_{cm} = \frac{m_n}{m_i + m_n} E_{lab} \quad (1)$$

で与えられる。ここで $m_i$ は前駆イオンの質量、 $m_n$ は衝突標的分子の質量、 $E_{lab}$ は前駆イオンの実験室座標系での並進運動エネルギーである。前駆イオンの質量が大きくなるに従い(1)式の分母が大きくなり、利用できるエネルギーは小さくなる。

赤外多光子吸収によるフラグメント化(infrared multiphoton dissociation, IRMPD)では、超高真空中に保たれたイオントラップによって閉じ込められたイオンに、IRレー

ザーを照射して活性化・解離する<sup>9)</sup>。IRMPD用レーザーには通常CO<sub>2</sub>レーザーが用いられる。赤外波長域の光子がイオンを振動励起するエネルギーは小さいが、超高真空中では衝突によるエネルギー緩和過程が存在しないので、短時間に多量の赤外光子を吸収したイオンは解離に必要な内部エネルギーを獲得できる。ポリペプチドのIRMPDでは、低エネルギーのCIDと共通するフラグメントパターンが生成する。IRMPDにおいて内部状態の活性化に利用できるエネルギーは前駆イオンの質量に依存しないので、蛋白質分子を前駆イオンとするMS/MSも原理的に可能である。質量分析の構造解析能力を高めることにより、蛋白質混合物を質量分析の試料としてMS/MSによって個々の蛋白質イオンを解析する、プロテオミクスの新しいアプローチ(トップダウンアプローチ)が提案されている<sup>10)</sup>(Fig. 2)。従来のボトムアップアプローチでは、ゲル電気泳動による蛋白質混合物の分離精製とインゲル酵素消化に数日を要するが、トップダウンアプローチではこれらの分析ステップを省略できるので、スループットの大幅な向上が期待できる。分析ステップの簡略化は蛋白質試料損失の低減につながり、発現量の僅少な蛋白質の検出に有利である。さらに翻訳後修飾も損なわれることなくMS/MSによって詳細に解析できるようになる。このアプローチを成就させる鍵は、蛋白質イオンを効果的にフラグメント化する技法であり、IRMPDはその有力な選択肢の一つである。しかし現行のCO<sub>2</sub>レーザーを光源としたIRMPDを蛋白質イオンに用いた場合、ペプチド主鎖の構造上脆弱な部分や結合エネルギーの低い翻訳後修飾のみが優先的に切断されるため、構造情報の乏しいフラグメントパターンしか得られていない。波長可変中赤外

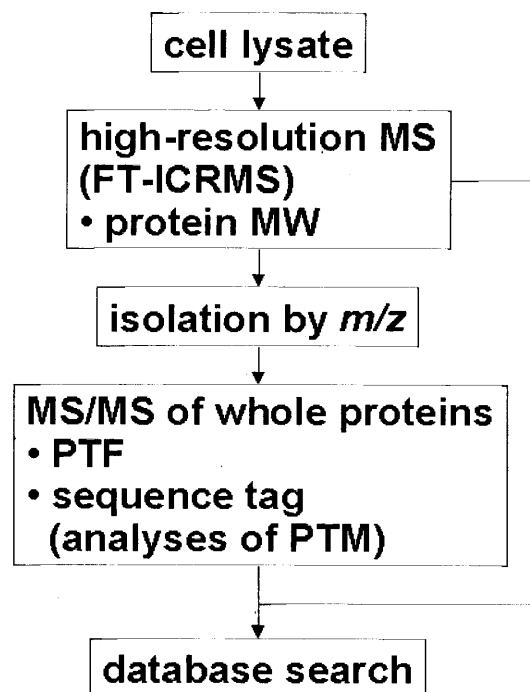


Fig. 2 Flow chart of the top-down approach, which is oriented to a higher throughput and detail analyses of post-translational modifications (PTMs).

レーザーをフラグメント化の光源にすることで、例えば蛋白質に内含されるアミド結合の赤外吸収波長(5.9~8.1 μm)を用いて活性化効率を上げ、より情報量の多いフラグメントパターンが得られれば、プロテオミクスのトップダウンアプローチを大きく前進させることができる。

このような波長可変赤外レーザーを用いるフラグメント生成の研究は黎明期にあり、ごく最近、比較的単純な系(プロトン架橋されたアミノ酸二量体など)を対象にしてOPO(光パラメトリック共振器)<sup>11)</sup>やMIR-FELを用いて行われた基礎研究例がようやく現れた段階である。オランダのFOM研究所とアメリカの国立高磁場研究所、フロリダ大学の国際共同研究グループは、メチルエステルなどのプロトン架橋二量体イオンをイオントラッピングし、これに波長可変範囲5~250 μmのMIR-FELを照射して、フラグメント生成効率の波長依存性を調査している<sup>12)</sup>。赤外域における波長可変性は、単にフラグメント化における活性化効率向上を期待させるだけでなく、フラグメント生成効率の波長依存性およびフラグメントパターンの波長依存性によって、気相イオンの赤外吸収特性をプロファイリングする新しい分光学的手法の可能性を示唆している。MIR-FELを用いたフラグメント化から気相イオンとしての蛋白質の赤外吸収特性を調査し、蛋白質分子の気相コンフォーマーを大規模解析する構想もある。これはプロテオミクスを超越して、蛋白質化学の立場からも発展が期待される研究である。

#### 4. 総括

プロテオミクスの概念が登場してから既に10年近く経過したが、その完結すら予測できない壮大なプロジェクトになっている。ゲノミクスに比べるとプロテオミクスの対象は遥かに多種多様であり、分析技術が担う役割はより一層重大である。プロテオミクス応用におけるMIR-FELの用途として、MALDIのイオン化用レーザーとフラグメントイオン生成における解離用レーザーがあり、用途に応じたセットアップが必要になる。これまでにIR-MALDIはEr:YAGレーザーを、IRMPDはCO<sub>2</sub>レーザーを主に用いて行われているが、その標準的なレーザー使用条件に基づいて、MIR-FELを用いた場合に推奨される使用条件を見積もってみた(Table 1)。MIR-FELのチューニングによって様々な応用を期待できるが、中赤外域において標的となるチューニング波長についてFig. 3にまとめた。MIR-FELを駆使することによって実現が期待されるプロテオミクスの理想的なアプローチをFig. 4に示す。プロテ

Table 1 Conditions of MIR-tunable laser for MALDI and dissociation methods.

	MALDI	IRMPD
Repetition ratio (Hz)	~10	< 1
Irradiation period	< 200 ns (pulse width)	> 10 μs (total time)
Exposed area (cm <sup>2</sup> )	< 10 <sup>-2</sup>	~1
Intensity (W/cm <sup>2</sup> )	> 10 <sup>8</sup>	NA
Energy (mJ)	NA	> 100 (cumulative)

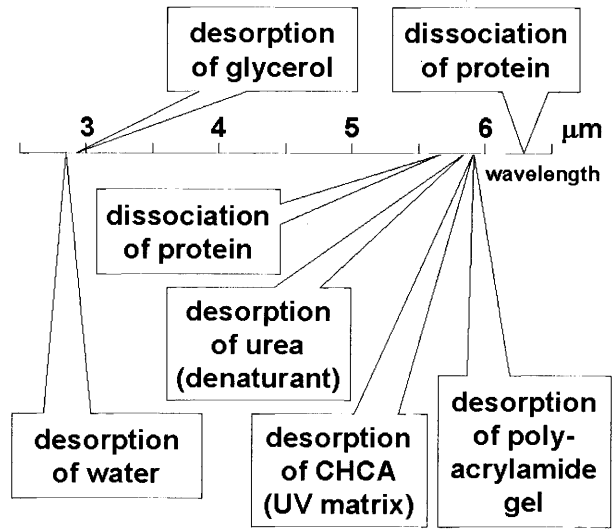


Fig. 3 Useful MIR wavelengths for innovating proteomics technologies.

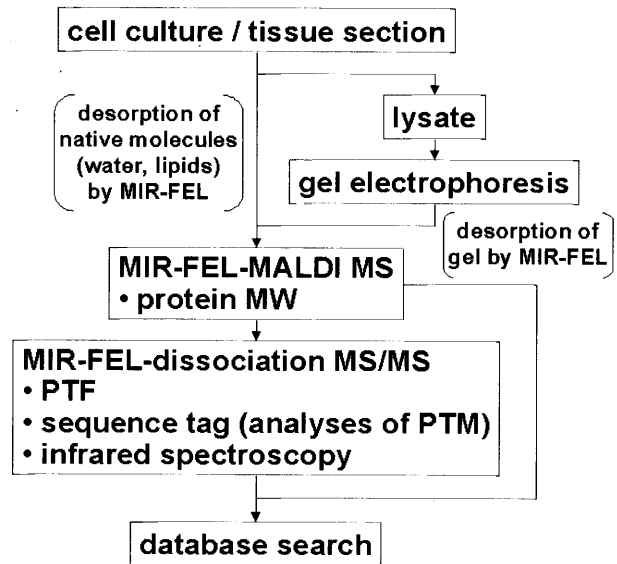


Fig. 4 Flow chart of an ideal proteomics approach utilizing MIR-FEL.

オミクスの分析的課題に対するMIR-FELの有用性について、質量分析に関わる応用に限定して述べてきた。これまでに取り上げた用例の多くは構想の域にあり、プロテオミクスの発展に寄与するMIR-FELの活用法についてはさらに議論すべきであろう。本解説がこうした議論の一助になれば幸甚である。

#### 謝辞

本研究は、文部科学省の知的クラスター創生事業「光量子プロセスによる生体分子制御技術の創生」の一環として推進されている。

#### 参考文献

- 1) K. Tanaka, H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, and T. Yoshida: Rapid Commun. Mass Spectrom. 2 (1988) 151.
- 2) M. Karas and F. Hillenkamp: Anal. Chem. 60 (1988) 2299.

- 3) M. B.-Knorr, D. R. Ermer, K. E. Schriver, and R. F. Haglund: *J. Mass Spectrom.* **37** (2002)254.
- 4) 内藤 康秀, 佐々木 理江, 部谷 学, 粟津 邦男: *レーザー研究* **31** (2003)219.
- 5) A. Overberg, M. Karas, U. Bahr, R. Kaufmann, and F. Hillenkamp: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **4** (1990)293.
- 6) A. Overberg, M. Karas, and F. Hillenkamp: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **5** (1991)128.
- 7) 内藤 康秀, 粟津 邦男: *レーザー研究* **31** (2003)16.
- 8) 鈴木(吉橋)幸子, 内藤 康秀, 石井 克典, 粟津 邦男: *レーザー研究* (2003) in this issue.
- 9) R. L. Woodin, D. S. Bomse, and J. L. Beauchamp: *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978)3248.
- 10) F. W. McLafferty, E. K. Fridriksson, D. M. Horn, M. A. Lewis, and R. A. Zubarev: *Science* **284** (1999)1289.
- 11) H.-B. Oh, K. Breuker, S. K. Sze, Y. Ge, B. K. Carpenter, and F. W. McLafferty: *PNAS* **99** (2002)15863.
- 12) D. T. Moore, J. Oomens, G. Meijer, G. von Helden, L. van der Meer, J. Valle, J. R. Eyler, and A. G. Marshall: *51st ASMS Conf., Montreal, June, (2003).*

---

## レーザーワード

---

### プロテオミクス (proteomics)

「遺伝子 (gene) の情報の集合体であるゲノム (genome : 染色体上の全遺伝子情報) を扱う学問」という意味で用いられる「ゲノミクス (genomics)」に対応して造られた、「ゲノムから発現した全蛋白質群 (プロテオーム : proteome) を扱う学問」という意味の造語。「-ome」とは集団, 塊りを意味する接尾辞。生命活動全体を捉えるため, 「細胞内分子機械」である蛋白質の発現の動態 (細胞や組織内での局在, 発現量, 発現の時系列) を, 翻訳後修飾や蛋白質相互作用を

含めて分子レベルで研究する学問領域, またはそれによって得られた知識や事実の総体を指して「プロテオミクス」と称する。プロテオームを同定することを一つの目的としているが, その重要な技術要素として, 二次元ゲル電気泳動法, 液体クロマトグラフィーやキャピラリー電気泳動などの液相分離法, 質量分析法, バイオインフォマティクスが挙げられる。

(内藤 康秀)

---