

ら、インビボ光イメージング技術の生物学への応用について解説した。さまざまな可視化分子プローブは、がん研究のみならず発生学から免疫学まで幅広いライフサイエンス研究分野で応用が可能である。近年、共焦点レーザー顕微鏡などの機器開発が進み、さまざまな生体組織でイメージングが可能になった。しかし、現状ではせいぜい150 μmの深さの組織までしか観察ができず、深部観察を可能にする新たな技術革新に大きな期待が寄せられている。中でも2光子励起顕微鏡は、低侵襲で組織深部の微細構造や機能を観察できる装置であり、特に神経科学分野において急速に発展してきた。現在では生きたままの動物の脳を使った脳組織深部の神経細胞の可視化が可能である(図3)。さらに神経科学分野以外の免疫学や骨代謝学においてもその応用が進み、例えば骨における破骨細胞前駆細胞の動態を可視化することが可能になってきた⁷⁾。今後、さまざまな研究分野で2光子励起顕微鏡を用いたインビボイメージングが応用されると期待される。

謝辞

本稿をまとめるにあたってお世話になりました、北海道大学電子科学研究所の根本知己先生、自然科学研究機構基礎生物学研究所の野中茂紀先生、理化学研究所脳科学研究センターの宮脇敦史先生に厚く御礼申し上げます。

- 1) Ehata, S., Hanyu, A., Fujime, M., Katsuno, Y., Fukunaga, E., Goto, K., Ishikawa, Y., Nomura, K., Yokoo, H., Shimizu, T., Ogata, E., Miyazono, K., Shimizu, K., & Imamura, T. (2007) *Cancer Sci.*, 98, 127–133.
- 2) Katsuno, Y., Hanyu, A., Kanda, H., Ishikawa, Y., Akiyama, F., Iwase, T., Ogata, E., Ehata, S., Miyazono, K., & Imamura, T. (2008) *Oncogene*, 27, 6322–6333.
- 3) Zhang, G.J., Safran, M., Wei, W., Sorensen, E., Lassota, P., Zhelev, N., Neuberg, D.S., Shapiro, G., & Kaelin, W.G. Jr. (2004) *Nat. Med.*, 10, 643–648.
- 4) Hanyu, A., Kojima, K., Hatake, K., Nomura, K., Murayama, H., Ishikawa, Y., Miyata, S., Ushijima, M., Matsuura, M., Ogata, E., Miyazawa, K., & Imamura, T. (2009) *Cancer Sci.*, 100, 2085–2092.
- 5) Urano, Y., Asanuma, D., Hama, Y., Koyama, Y., Barrett, T., Kamiya, M., Nagano, T., Watanabe, T., Hasegawa, A., Choyke, P.L., & Kobayashi, H. (2009) *Nat. Med.*, 15, 104–109.
- 6) Sakaue-Sawano, A., Kurokawa, H., Morimura, T., Hanyu, A., Hama, H., Osawa, H., Kashiwagi, S., Fukami, K., Miyata, T., Miyoshi, H., Imamura, T., Ogawa, M., Masai, H., & Miyawaki, A. (2008) *Cell*, 132, 487–498.
- 7) Ishii, M., Egen, J.G., Klauschen, F., Meier-Schellersheim, M., Saeki, Y., Vacher, J., Proia, R.L., & Germain, R.N. (2009) *Nature*, 458, 524–528.

今村 健志¹⁾²⁾³⁾, 羽生 重紀²⁾³⁾, 疋田 温彦²⁾³⁾
 (1)国立大学法人愛媛大学 大学院医学系研究科 システムバイオロジー部門 統合生体情報学講座 分子病態医学分野, 2)JST CREST, 3)財団法人癌研究会 癌研究所生化学部)

In vivo optical imaging of cancer

Takeshi Imamura¹⁾²⁾³⁾, Aki Hanyu²⁾³⁾, and Atsuhiko Hikita²⁾³⁾

(¹)Department of Molecular Medicine for Pathogenesis, Ehime University, Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan; (²)Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Agency (JST), Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan; (³)Division of Biochemistry, The JFCR Cancer Institute, 3-8-31, Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan)

細胞骨格・細胞接着・細胞内輸送の協調的作用による神経細胞移動の制御機構

はじめに

個体発生における組織構築には、細胞骨格の再編成、細胞接着および細胞内輸送の動態調節など、多くの細胞内現象が統合的に制御されることが必要である。大脳皮質形成において、神経前駆細胞から産生された神経細胞は、複雑な形態変化を示した後、放射状突起に沿って長い距離を移動する。この移動は、大脳皮質の6層構造の形成に必要であり、様々な脳疾患とも関連が深い。神経細胞移動の細胞生化学的な研究は遅れていたが、近年、移動の初期段階に起こる複雑な形態変化は、c-jun N-terminal kinase (JNK) や cyclin-dependent kinase5 (Cdk5) などによる微小管およびアクチン細胞骨格の動態調節に依存し、放射状突起に沿った神経細胞の長距離移動には、Rab5 および Rab11 による細胞接着分子 N-カドヘリンの細胞内輸送が必要であることが明らかとなった。本稿ではこれらの知見を中心に神経細胞移動の機構を細胞生化学的な観点から概説したい。

1. 神経細胞移動研究の歴史

脳は、特定の領域(層、神経核など)に配置された神経細胞が軸索および樹状突起を伸ばし、互いに連結して神経回路を形成することにより機能する。このように複雑な構造を示す脳は、発生過程をさかのぼると1層の神経上皮か

ら形成される。神経上皮細胞から産み出された神経前駆細胞は、自己増殖を行うとともに、主に非対称分裂によって神経細胞を産生する。神経前駆細胞は脳室近辺（脳室帯および脳室下帯）に限局して存在することから、誕生した神経細胞は最終配置部位まで適切に移動しなければならない。この神経細胞の移動は、哺乳類に特異的な大脳皮質の6層構造を始めとした脳の形態形成に必要であり、その破綻はてんかんや精神遅滞を伴う滑脳症などの重篤な脳奇形を引き起こすことが知られている。さらに近年、失読症や統合失調症といった高次脳機能疾患の原因候補遺伝子が神経細胞移動に関与することも報告されており、神経細胞移動は、脳が高次機能を発揮するための構造的基盤の形成に必要である可能性が示唆されている。

1960年代から1970年代にかけて行われた解剖学／組織学的な研究により、発生期大脳皮質の神経細胞は、中間帯の深部において多極性の形態を示した後、双極性のロコモーション細胞へと変換し、放射状突起と呼ばれる長い突起に沿って、中間帯から皮質板の表層近くまで移動することが示唆された^{1,2)} (図1)。これらの観察は、近年のスライス培養系を用いたタイムラプス解析によって裏付けられ、さらに現在では、神経細胞は移動中に軸索を形成すること、移動の最終段階において先端突起は樹状突起へと成熟する場合があることも明らかとなりつつある。すなわち、神経細胞の移動は、細胞体が特定の層や神経核へと適切に配置されるために必要なだけでなく、神経回路網の基盤となる軸索や樹状突起の形成といった神経成熟の過程にも深く関与していると考えられる。

神経細胞移動を制御する分子について、主に1990年代に行われたヒトの脳疾患や突然変異マウスを用いた遺伝学的な解析により、微小管制御因子 (Lis1, doublecortin (DCX)), アクチン結合タンパク質 (filamin A), 細胞内キナーゼ (Cdk5), 細胞外タンパク質 (reelin) およびその受容体 (ApoER2, VLDLR) と受容体に結合するアダプター分子 (Dab1) が大脳皮質の層構造形成に関与することが報告された³⁾。2000年代に入り、簡便に個体への遺伝子導入を行える「子宮内エレクトロポレーション法」が複数のグループによって開発され、2003年には移動神経細胞の形態変化を制御する分子が初めて同定された⁴⁾。さらに、この手法を用いて、1990年代に遺伝学的な解析によって同定された分子が神経細胞移動のどの過程に関与するのかについても詳細な解析が行われ、多段階の神経細胞移動を制御する分子機構が少しずつ明らかとなってきた。本稿では、特に過去10年に行われてきた研究成果を中心に、神

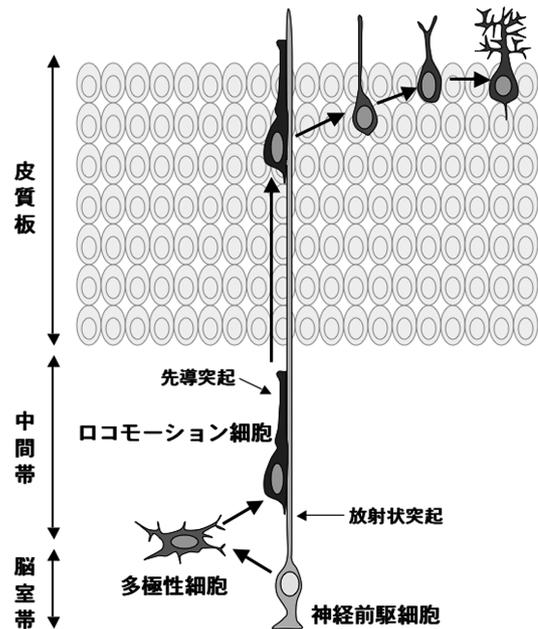


図1 大脳皮質形成における神経細胞の移動と形態変化

発生期の脳皮質は成体とは異なる層構造を示し、神経前駆細胞の細胞体が存在する脳室帯（このひとつ表層にある脳室下帯にも少し分化の進んだ神経前駆細胞が存在する）、誕生した神経細胞が複雑な形態変化を示す中間帯、放射状突起に沿って移動する神経細胞と移動を終了して成熟した神経細胞が存在する皮質板などから構成される。神経前駆細胞は放射状突起と呼ばれる非常に長い突起をもち、脳室近辺（図の下側）で誕生した神経細胞は、複雑な形態変化を示した後、放射状突起に沿って表層（図の上側）に向かって、後方に軸索を伸ばしながら移動する（軸索は図中に示していない）。移動の最終段階において、神経細胞は放射状突起から離脱し、樹状突起を成熟させながら移動を終了する。

神経細胞の複雑な形態変化および放射状突起に沿った長距離移動（ロコモーション移動）の制御機構を以下に解説する。

2. 多極性細胞の形態制御

脳室近辺に存在する神経前駆細胞は、他の増殖細胞と同様、サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase: CDK) 依存的に分裂を行う。ここから誕生した神経細胞は、CDK 阻害タンパク質 p27^{kip1} などの働きにより細胞周期から離脱して G₀ 期に入り、中間帯の深部において多極性の形態を示す (図1)。多極性細胞は、アクチン線維を豊富に含む複数の突起をもち、これらの突起を頻繁に伸長・退縮させるが、細胞体の位置はほとんど動かない。子宮内エレクトロポレーション法を用いた *in vivo* ノックダウン法によって p27^{kip1} の発現を抑制すると、多極性細胞の突起内のアクチン線維の量が減少し、突起が異常に細く

なったことから、 $p27^{kip1}$ は細胞周期からの脱出のみならず、 G_0 期の神経細胞の形態変化にも関与していることが示唆された⁵⁾。さらに、 $p27^{kip1}$ もしくはそのファミリー分子である $p57^{kip2}$ の機能抑制により、神経細胞の表層への移動が阻害された^{5,6)}。これらの表現型は、ロックダウン効果が弱く神経分化した後に $p27^{kip1}$ のタンパク質量を減少させるロックダウンベクターを導入した場合でも確認できたことから、CDK 阻害タンパク質が G_0 期の細胞において細胞周期制御とは異なる役割を果たしていると考えられる。

G_0 期で活性化する特殊な CDK である Cdk5 によって、

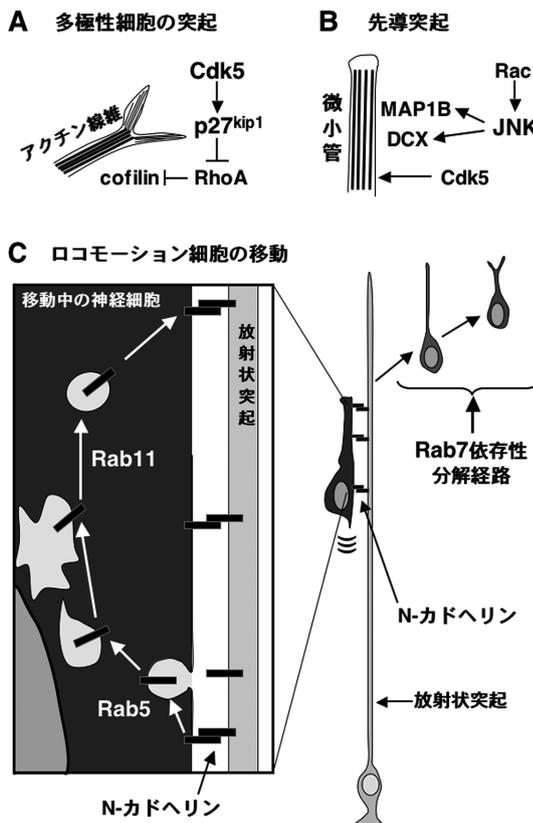


図2 細胞骨格・細胞接着・細胞内輸送による神経細胞移動の制御

A. 多極性細胞の突起はアクチン線維を豊富に含み、アクチン線維の動態は、Cdk5-p27^{kip1} 経路による RhoA の活性阻害とアクチン結合タンパク質 cofilin の活性上昇によって制御されている。B. Rac1 によって活性化した JNK は、MAP1B および DCX のリン酸化を介して微小管の動態を調節することにより、先導突起の形態を制御している。Cdk5 も先導突起の形成に必要な。C. 先導突起を形成したロコモーション細胞は、N-カドヘリン依存的に放射状突起に接着する。N-カドヘリンが、Rab5 依存的なエンドサイトーシス経路および Rab11 依存的なリサイクリング経路によって前方へと運ばれることによって、ロコモーション細胞は表層に向かって移動する。

$p27^{kip1}$ は 10 番目のセリン残基がリン酸化される。このリン酸化により、 $p27^{kip1}$ はプロテアソーム依存性のタンパク質分解から逃れて安定化する^{5,7)}。Cdk5 および $p27^{kip1}$ は、低分子量 G タンパク質 RhoA の機能抑制を介して、アクチン結合タンパク質 cofilin の 3 番目のセリン残基 (Ser3) のリン酸化を抑制する。Ser3 のリン酸化は cofilin のアクチン線維結合活性を抑制することから、 $p27^{kip1}$ は cofilin の活性を促進することによって突起内のアクチン線維の再編成を促進し、多極性細胞の形態を制御していることが示唆される⁵⁾ (図 2A)。神経細胞において $p27^{kip1}$ がどのようにして RhoA の活性を抑制しているのかについての詳細は分かっていないが、少なくとも線維芽細胞では $p27^{kip1}$ は RhoA と直接結合し、RhoA とその活性化因子 (RhoGEF) との相互作用を阻害する⁸⁾。また、 $p27^{kip1}$ のロックダウンによる神経細胞移動の阻害効果は、さらにドミナントネガティブ体の RhoA を共発現させることによりレスキューされることから、 $p27^{kip1}$ が神経細胞移動を促進するための主要な下流経路は、RhoA の活性抑制であると考えられる⁹⁾。

3. 先導突起の形成機構

Cdk5 は、多極性細胞の形態制御だけではなく、神経極性の獲得¹⁰⁾、先導突起の形成⁵⁾、ロコモーション移動¹¹⁾ といった、神経細胞移動の多くの段階に関与する。Cdk5 は微小管制御因子である DCX や Ndel1 もリン酸化するが、DCX もしくは Ndel1 結合タンパク質 Lis1 の機能抑制は、Cdk5 の機能抑制と同様、多極性細胞からロコモーション細胞への変換に異常を起こす。また、ヒトにおける DCX もしくは Lis1 の変異は滑脳症を引き起こすことから、ヒトの滑脳症は、微小管の制御異常によって神経細胞移動の適切な形態変化が阻害されることが主要な原因のひとつである可能性が示唆される。

DCX は JNK によってもリン酸化される¹²⁾。Cdk5 とはリン酸化部位が異なるが、どちらの場合もリン酸化されると DCX の微小管結合能が低下する。JNK は、神経細胞移動の形態変化に関与することが示された初めての分子であり、その機能阻害は先導突起の形成と神経細胞移動を抑制する⁴⁾ (図 2B)。また、同時期に Ken Jacobson のグループによって、JNK がケラトサイトなど非神経細胞の移動を制御していることも報告されている。Cdk5 と同様、JNK も複数の微小管関連タンパク質を制御することが知られており、DCX 以外にも MAP1B や MAP2 をリン酸化して、その微小管結合能を低下させる^{4,13)}。移動神経細胞において、Cdk5 と JNK がどのように使い分けられているのかについ

ては未解明な点も多いが、Cdk5によるDCXのリン酸化は核近傍で見られるのに対して、JNKによるDCXのリン酸化は神経突起の先端部に強いことが示唆されている。また、JNKの機能抑制を行ってもp27^{kip1}のリン酸化には変化がみられず、多極性細胞の形態にもあまり影響がないことから、多極性細胞の形態制御に関しては、JNK経路よりも、Cdk5-p27^{kip1}経路によるアクチン細胞骨格の再編成が重要であると考えられる。

4. ロコモーション移動のメカニズム

子宮内エレクトロポレーション法の普及により、2000年代には神経細胞移動に関与する分子が数多く報告され、それらの分子が神経細胞移動のどの段階に関与するかについても明らかとなりつつある。その結果、1990年代に遺伝学的な手法により同定された分子も含めて、ほとんどの分子が神経細胞移動の初期段階に起きる形態変化（特に多極性細胞からロコモーション細胞への変換）に関与することが分かってきた。言い換えると、多くの分子の機能抑制は移動の初期段階を阻害してしまい、神経細胞移動の大半を占める放射状突起に沿ったロコモーション移動のメカニズムは、実はほとんど分かっていないことが浮き彫りとなってきた。この理由のひとつとして、多くの研究が細胞骨格制御分子をターゲットにしていたため、微小管やアクチン細胞骨格の適切な制御が必須である細胞の形態変化に表現型が出やすかったことが挙げられる。しかし、ごく最近、細胞内の膜輸送経路や細胞接着の重要性に着目した研究成果が報告され、ロコモーション移動のメカニズムの一端が明らかとなってきた¹⁴⁾(図2C)。

細胞膜からのエンドサイトーシスは形態や分子の違いから数種類に分類されるが、dynaminおよびRab5は、クラスリン依存性エンドサイトーシスを含む多くのタイプのエンドサイトーシスに関与することが知られている。移動神経細胞においてこれらの分子の機能抑制を行うと、神経細胞移動が強く阻害される。Rab5をノックダウンした神経細胞の一部は先端突起が過剰に分岐するなどの異常形態を示したが、その大部分は形態的には正常であり、放射状突起に沿って先端突起を伸ばすことができる。しかし、これら形態的に異常が見られないRab5ノックダウン細胞も、表層へ移動することができない。*in vitro*において、Rab5ノックダウン細胞は、細胞表面のN-カドヘリンの量が増加し、放射状突起のマーカーを発現する細胞との相互作用も亢進していたことから、Rab5ノックダウン細胞は放射状突起と異常に強く接着してしまったために移動が妨げら

れたと考えられる¹⁴⁾。実際、子宮内エレクトロポレーション法を用いてN-カドヘリンを過剰発現させると、神経細胞移動が遅延する¹⁵⁾。

これらの結果は、細胞内輸送の適切な制御が細胞移動に必須であることを*in vivo*で示しただけでなく、ロコモーション細胞がどのようにして放射状突起と接着し、その上を移動するのかを分子レベルで理解することにも貢献した。ロコモーション細胞が放射状突起に沿って移動することは1972年にすでに観察されていたが²⁾、その分子機構は40年近くの間、謎に包まれていた。2010年に報告された上記の研究¹⁴⁾により、N-カドヘリンの機能抑制は放射状突起に沿った神経細胞移動を阻害すること、N-カドヘリンをノックダウンした細胞の多くは放射状突起に接着することができないことが示され、ロコモーション細胞はN-カドヘリン依存的に放射状突起に接着し、その上を移動していくことが示唆された。上述の通り、N-カドヘリンを過剰発現した細胞もやはり表層への移動が抑制されるが、N-カドヘリンのノックダウンとは異なり、N-カドヘリン過剰発現細胞は放射状突起には接着できるが、その後の移動ができなくなる¹⁵⁾。よって、この結果もN-カドヘリンがロコモーション細胞と放射状突起をつなぐ細胞接着分子として機能することを支持していると考えられる。

Rab5は、細胞膜からのエンドサイトーシスと初期エンドソームへの輸送に関与することが知られているが、細胞内には初期エンドソームを起点とした多くの輸送経路が存在する。代表的なものとして、初期エンドソームから細胞膜へと直接リサイクルされる経路、直接ではなくリサイクリングエンドソームを介して細胞膜へと戻る経路、後期エンドソームを介してリソソームへと輸送される経路などが挙げられる。これらの輸送経路は、それぞれ異なるRabファミリー低分子量Gタンパク質によって制御されていることが知られており、それぞれ、Rab4(直接のリサイクリング経路)、Rab11(リサイクリングエンドソームを介したリサイクリング経路)、Rab7(リソソームへ向かう分解経路)が主要な制御分子である¹⁶⁾。これらのうち、Rab11の機能抑制は神経細胞移動を抑制するが、Rab7の機能抑制は移動の最終段階のみに影響し、Rab4の機能抑制は目立った表現型が見られない。さらに、Rab11の機能抑制は、リサイクリングエンドソームを介したN-カドヘリンの輸送を阻害することから、Rab5およびRab11によってN-カドヘリンが移動方向へと輸送されることにより、あたかもN-カドヘリンという「足」を前へ踏み出すようにして、神経細胞が放射状突起の上を「歩いて」いる

ことが示唆された¹⁴⁾(図 2C)。

おわりに

これらの研究成果により、移動の初期段階における多段階の形態変化に加えて、ロコモーション移動のメカニズムも少しずつ明らかとなってきた。しかし、ロコモーション細胞のみで活性化するプロモーターが知られていない以上、多くの分子の機能抑制は移動の初期段階を阻害してしまうという障壁を越えることは困難である。ごく最近、大脳皮質のスライス培養系を用いて、タイムラプス顕微鏡下で移動中のロコモーション細胞を観察している途中に、様々な分子に対する機能阻害剤を添加するという実験系が報告され、ロコモーション移動に関わる分子を直接探索することが可能となってきた¹¹⁾。このような新技術を駆使することにより、神経細胞移動の制御機構を細胞生化学的な観点からより深く理解し、近い将来、様々な脳疾患とも関連する大脳皮質形成のメカニズムが分子および細胞レベルで明らかにされることを期待する。

- 1) Stensaas, L.J. (1967) *J. Comp. Neurol.*, **129**, 71–84.
- 2) Rakic, P. (1972) *J. Comp. Neurol.*, **145**, 61–83.
- 3) Kawauchi, T. & Hoshino, M. (2008) *Dev. Neurosci.*, **30**, 36–46.
- 4) Kawauchi, T., Chihama, K., Nabeshima, Y., & Hoshino, M. (2003) *EMBO J.*, **22**, 4190–4201.
- 5) Kawauchi, T., Chihama, K., Nabeshima, Y., & Hoshino, M. (2006) *Nat. Cell Biol.*, **8**, 17–26.
- 6) Itoh, Y., Masuyama, N., Nakayama, K., Nakayama, K.I., & Gotoh, Y. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 390–396.
- 7) Kotake, Y., Nakayama, K., Ishida, N., & Nakayama, K.I. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 1095–1102.
- 8) Besson, A., Gurian-West, M., Schmidt, A., Hall, A., & Roberts, J.M. (2004) *Genes Dev.*, **18**, 862–876.
- 9) Nguyen, L., Besson, A., Heng, J.I., Schuurmans, C., Teboul, L., Parras, C., Philpott, A., Roberts, J.M., & Guillemot, F. (2006) *Genes Dev.*, **20**, 1511–1524.
- 10) Ohshima, T., Hirasawa, M., Tabata, H., Mutoh, T., Adachi, T., Suzuki, H., Saruta, K., Iwasato, T., Itoharu, S., Hashimoto, M., Nakajima, K., Ogawa, M., Kulkarni, A.B., & Mikoshiba, K. (2007) *Development*, **134**, 2273–2282.
- 11) Nishimura, Y.V., Sekine, K., Chihama, K., Nakajima, K., Hoshino, M., Nabeshima, Y., & Kawauchi, T. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 5878–5887.
- 12) Gdalyahu, A., Ghosh, I., Levy, T., Sapir, T., Sapoznik, S., Fishler, Y., Azoulai, D., & Reiner, O. (2004) *EMBO J.*, **23**, 823–832.
- 13) Kawauchi, T., Chihama, K., Nishimura, Y.V., Nabeshima, Y., & Hoshino, M. (2005) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **331**, 50–55.
- 14) Kawauchi, T., Sekine, K., Shikanai, M., Chihama, K., Tomita,

K., Kubo, K., Nakajima, K., Nabeshima, Y., & Hoshino, M. (2010) *Neuron*, **67**, 588–602.

15) Shikanai, M., Nakajima, K., & Kawauchi, T. (2011) *Commun. Integr. Biol.*, **4**, (in press).

16) Kawauchi, T. (2011) *Small GTPases*, **2**, 36–40.

川内 健史

(慶應義塾大学医学部解剖学教室, JST さきがけ)

The *in vivo* cell biology of cortical neuronal migration and morphological changes

Takeshi Kawauchi (Department of Anatomy, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan; PRESTO, JST)

ショットガンプロテオミクスの新潮流

1. はじめに

ヒトゲノム完全解読に高性能 DNA シークエンサーの開発が必須であったように、プロテオーム (タンパク質の総体) 解析にはペプチドシークエンサーである質量分析計 (MS) の果たす役割は極めて大きい。近年の MS の進化は著しく、高性能化が目覚ましいスピードで進行している。それにも関わらず、高等生物のプロテオーム一斉解析はいまだに実現していない。これは、プロテオーム試料が有する「途方もなく複雑で、しかもダイナミックレンジの広い」性質に応えられるだけの性能をまだ MS が有していないからである。しかし、様々な工夫や新しい周辺技術の開発により、そのゴールに我々は着実に近づいている。最前線のプロテオーム解析用 LC-MS システムについて解説するとともに、筆者らが進めている新しいシステムについても紹介する。

2. ショットガンプロテオミクス

タンデム MS を用いてペプチドのアミノ酸配列を決定する試みは 2–30 年前からすでに行われており、例えば Hunt らは 90 年代前半にキャピラリー LC と高速原子衝撃イオン化タンデム MS を組み合わせたシステムを用いた MHC クラス I ペプチドの配列決定を報告している¹⁾。タンデム MS 内に導入されたペプチドは衝突誘起解離 (collision-induced dissociation, CID) により断片化されるわけであるが、この反応では、主にアミド結合の C-N 間で切断が起