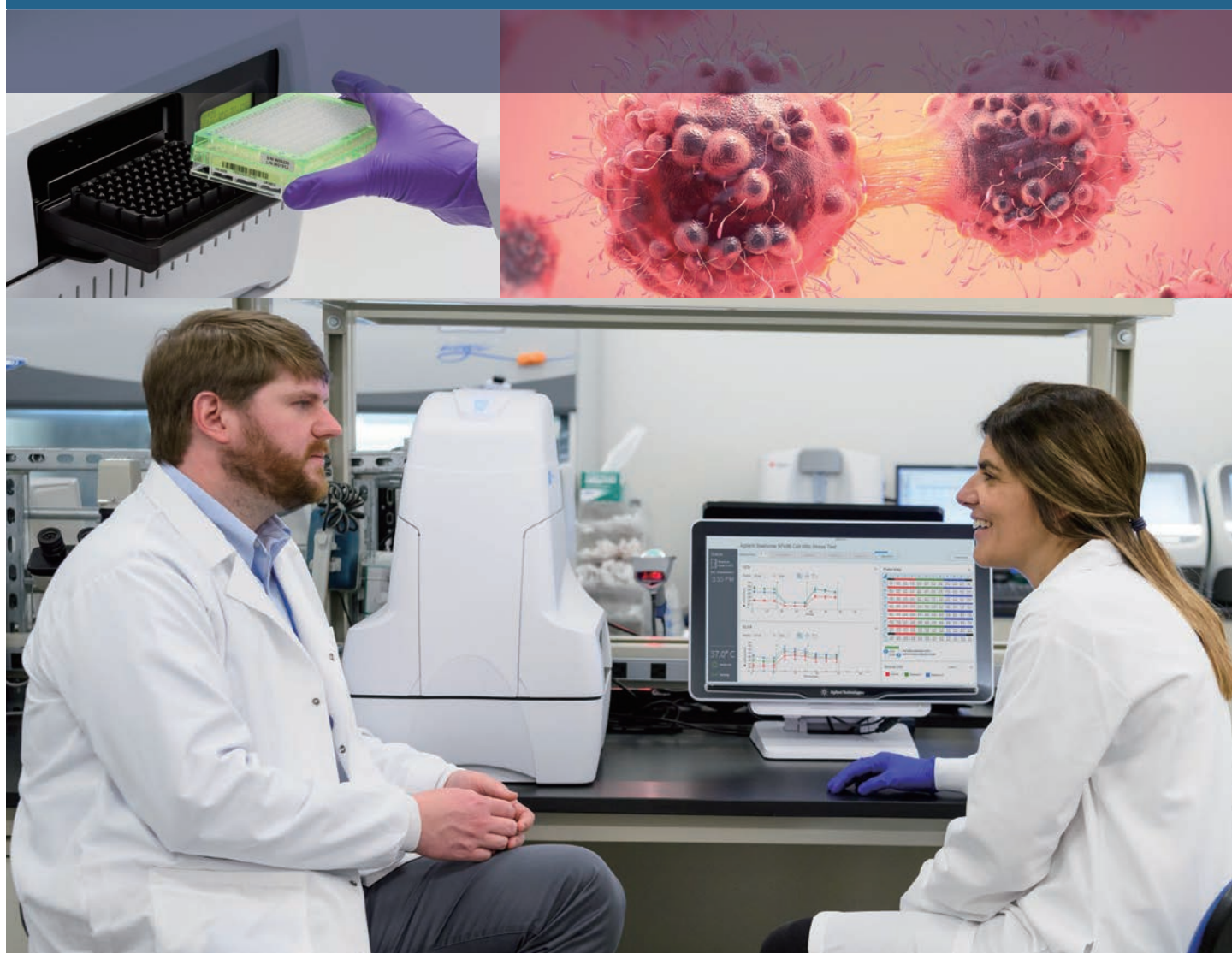


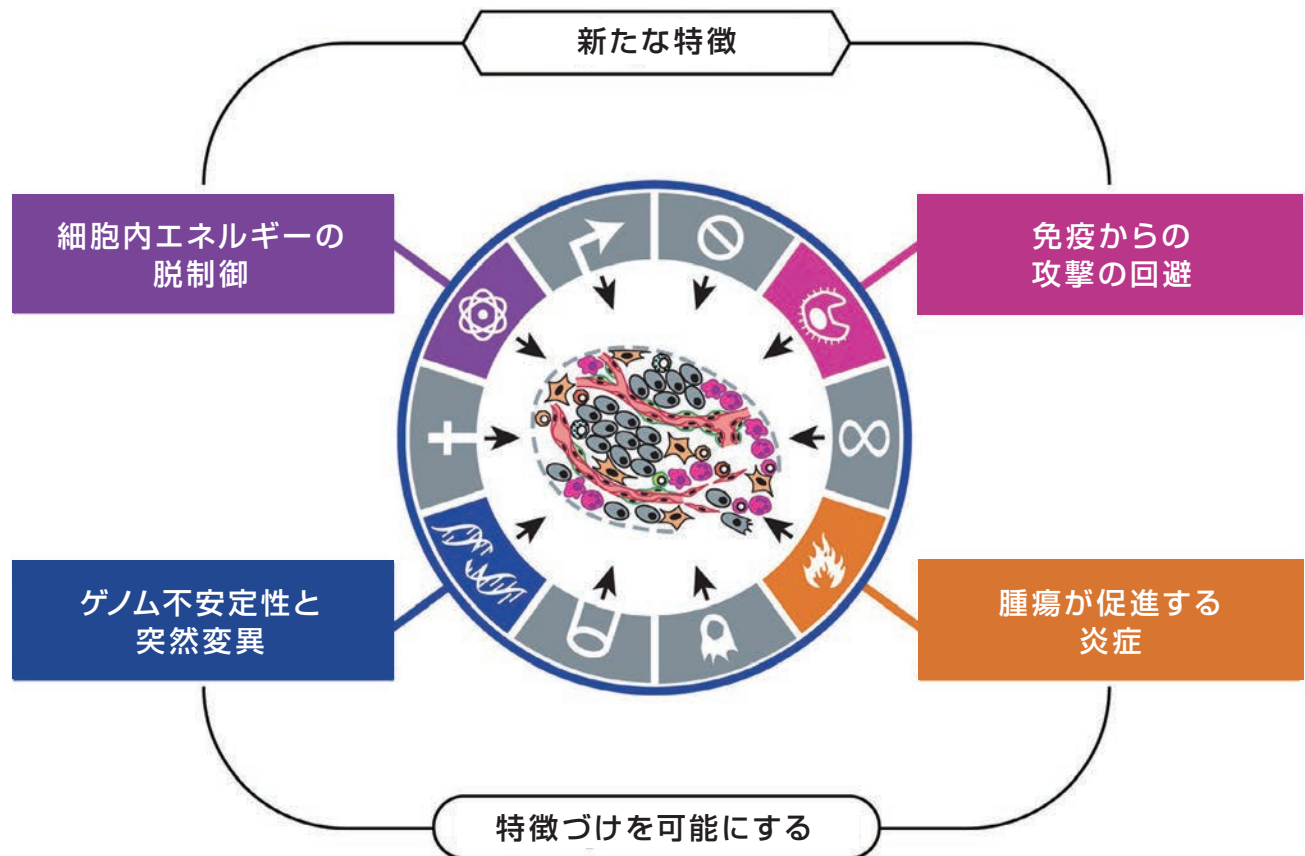
Agilent Seahorse XF Live-Cell Metabolism Solutions for Cancer Research



Agilent Seahorse XF 細胞外フラックスアナライザー
がんアプリケーション特集

代謝リプログラミングは がんの顕著な特徴であり、 他の全特徴の重要な駆動装置である

治療のターゲティングのために代謝の傾向性を利用する



がんは、正常な細胞機能に影響を与える遺伝的变化に関連した多様な疾患の集合体であり、代謝のリプログラミングは治療的介入における重要なターゲットであることが明らかになってきています。がん細胞は、多くの腫瘍形成のプロセス -- 迅速な増殖、生存、浸潤、そして転移 - に必要なエネルギーを生成するために代謝経路に大いに依存しており、これらのプロセスをサポートするために、自身の代謝をリプログラムします。

今日、研究者達は、がん生物学への自身の理解をさらに深めるために、各種の細胞ベースのアッセイ（例えば遺伝子とRNAの発現、タンパク質定量、フローサイトメトリー、質量分析）を用いています。リアルタイムな機能的計測を用いて、細胞代謝のダイナミックな性質およびがん細胞が適応・生存するためにどのように代謝をリプログラムするのかを調査することは、代謝の傾向性を明らかにします。これらの代謝の傾向性は、次いで治療のターゲティングのために活用することができます。

がん研究における Agilent Seahorse XF 細胞解析ソリューション

リアルタイムな機能的計測を行う

Agilent Seahorse XF プラットホームは、酸化的リン酸化速度と解糖速度の直接的な同時計測を、生きた細胞でリアルタイムに行います。この技術を使用して、異なる代謝基質や阻害剤に反応したがん細胞の表現型の評価を行うことが可能です。

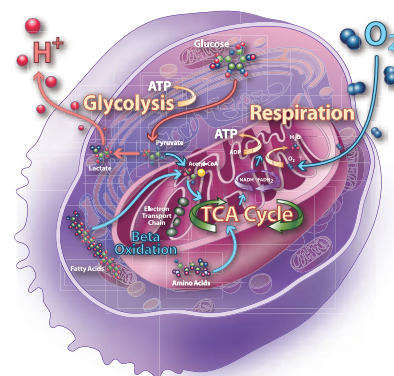


Agilent XF 細胞解析の特長

- 生細胞
- リアルタイム
- ラベルフリー
- ダイナミックなインジェクションポート
- 酸素消費速度と解糖速度の同時計測
- 定量的な解糖速度を提供
- 定量的な ATP 産生速度を計測

がん研究者は Agilent XF 細胞解析テクノロジーを用いて
このような研究を行っています：

- 腫瘍形成の表現型の代謝的な駆動装置
- がん細胞の悪性度および可塑性
- 腫瘍微小環境における基質利用
- 薬剤候補のターゲット同定の情報を与える代謝の脆弱性
- がん細胞の生存



がん細胞の依存性と適応戦略は 解糖系を超えてゆく

がんの脆弱性を駆動する代謝表現型の多様性を計測する

がんは代謝性疾患のひとつであり、しばしば上方制御された解糖系を伴う「ワールブルグ効果」によって特徴づけられます。しかしながら、代謝の表現型はかなり多様であり、その代謝表現型はがんの増殖、脆弱性および治療に対する耐性の重要な予測因子として役立ちます。Agilent の細胞解析は、がん細胞の進行と増殖を駆動しているがんの脆弱性を明らかにする、機能的な生細胞代謝の直接的な計測を提供します。

がんの代謝表現型と脆弱性は非常に多様である

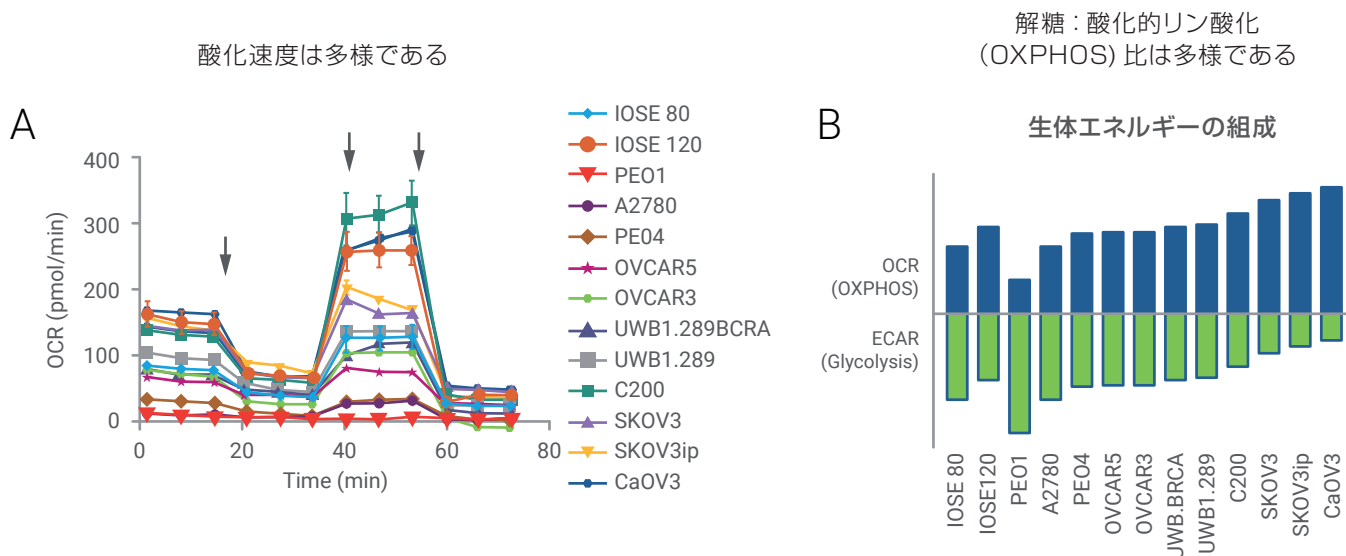


Figure 1. 13 種類の卵巣癌細胞株の生体エネルギープロファイリングにより、生体エネルギープロファイルの多様性が明らかになった。
Dar, S., et al. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. Sci Rep. 2017. 7 (1): 8760.

がん細胞の代謝プロファイルは、増殖をサポートするために生体エネルギー要求の変化を反映する

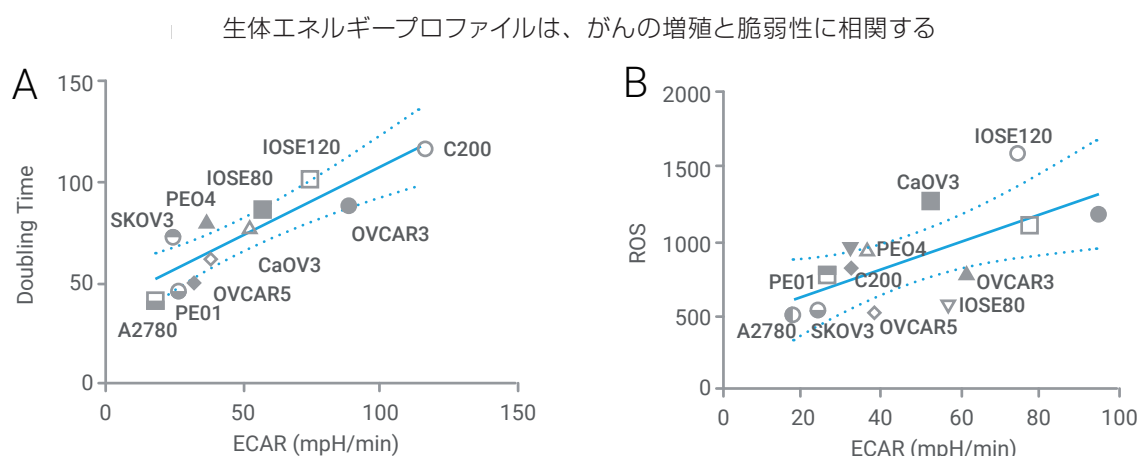


Figure 2. 卵巣癌細胞株の生体エネルギー表現型は、倍加時間と酸化ストレスの機能的な表現型と相関する。
Dar, S., et al. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. Sci Rep. 2017. 7 (1): 8760.

がん細胞はダイナミック

代謝の迅速な変化は、化学療法抵抗性の重要な戦略である

がん増殖は、かなりの生化学的エネルギーを要求する迅速で動的なプロセスです。結果として、がん細胞は主要な代謝経路である解糖系または酸化的リン酸化の一方または両方に依存する、代謝の変化を示します。経路を切り替える一部のがん細胞の能力は、がん細胞の適応を駆動する重要な戦略です。Agilent の細胞解析製品は、2 つの主要な代謝経路の同時計測を生きた細胞でリアルタイムに行うことを可能にします。

がん細胞は、代謝の可塑性を通して適応し生き残るために、迅速に代謝を利用する

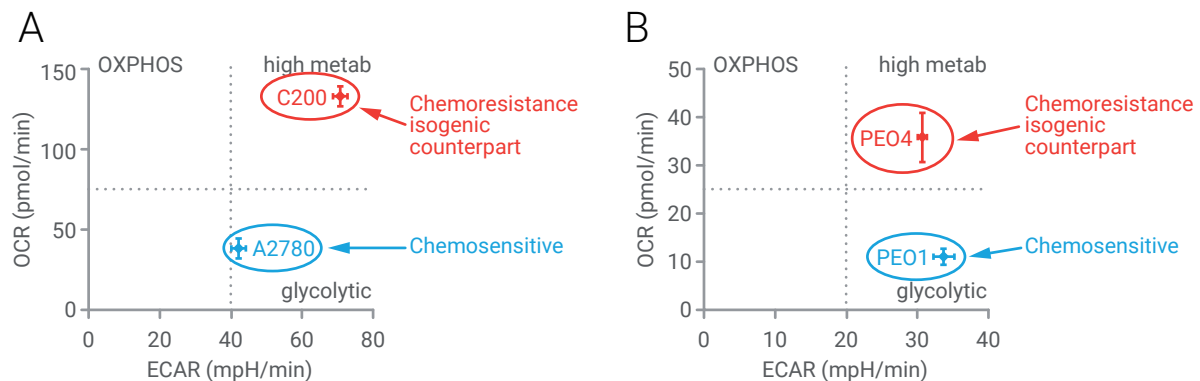


Figure 3. 化学療法感受性のある卵巣癌細胞株 (A2780 と PEO1) は、解糖系の表現型を示した。一方、それらの化学療法耐性の同遺伝子型の対応物 (C200 と PEO4) は、酸化的リン酸化または解糖系の間を切り替える能力 (可塑性) を伴い、非常に代謝活性のある表現型を示した。
Dar, S., et al. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. Sci Rep. 2017. 7 (1): 8760.

代謝の脆弱性は、化学療法抵抗性の治療のターゲットを明らかにする

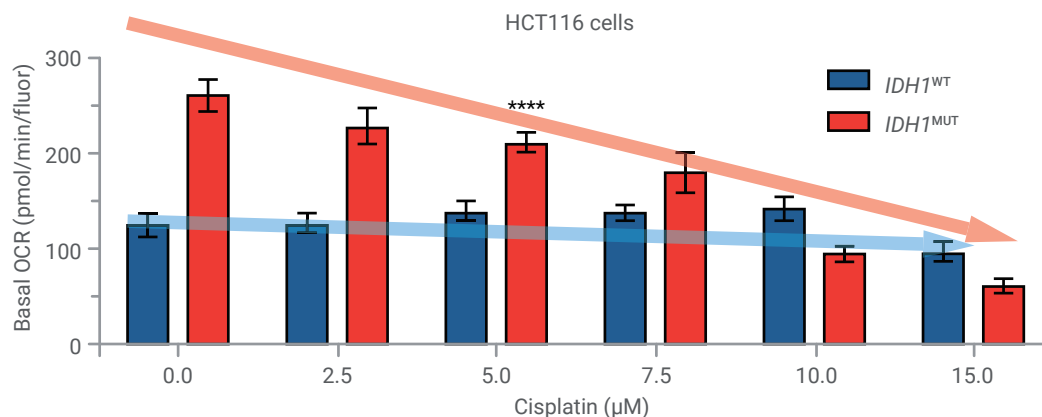


Figure 4. Agilent Seahorse XF 解析は、IDH1^{MUT} 細胞のシスプラチンに対する化学療法感受性の増加が、酸化的リン酸化代謝の脆弱性の増強によることを明らかにする。IDH1^{MUT} HCT116 細胞のシスプラチン処理は、用量依存的にそれらの酸素消費速度 (OCR) を減少させた。
Khurshed, M., et al. IDH1-mutant cancer cells are sensitive to cisplatin and an IDH1-mutant inhibitor counteracts this sensitivity. FASEB J. 2018. fj201800547R.

がん細胞の基質依存性を発見する

がん微小環境を腫瘍の栄養状態に適合させるために、がん細胞は脂質またはアミノ酸代謝に変化を加えるか、同化および異化プロセスの間のバランスをシフトさせる可能性があります。これらのプロセスは、代謝の計測を介して直接解析することができます。

Agilent 細胞解析テクノロジーと代謝表現型のタイピングにより、どのように以下の知見が提供されるかを理解しましょう：

- 燃料と微小環境を含む細胞依存度
- 薬剤候補のターゲット同定に情報を与える代謝の脆弱性
- 抗がん剤の開発と有効性

Agilent Seahorse XF テクノロジーは、 抗腫瘍性薬剤と放射線増感剤の潜在的なターゲットとメカニズムを明らかにする

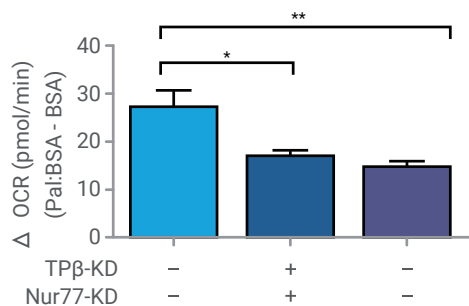


Figure 5. Agilent Seahorse XF Analyzer は、低グルコース状態の下で脂肪酸酸化 (FAO) に適応している悪性黒色腫細胞における、Nur77 と TPβ の重要な役割を明らかにする。FAO 適応が悪性黒色腫細胞の生存性を容易にするので、Nur77 は悪性黒色腫の潜在的治療のターゲットとして関係することが示される。Li, X. X., *et al.* Nuclear Receptor Nur77 Facilitates Melanoma Cell Survival under Metabolic Stress by Protecting Fatty Acid Oxidation. *Mol Cell*. 2018. 69 (3): 480-492 e7.

Agilent Seahorse XF テクノロジーは、全細胞と単離ミトコンドリアにおいて、 乳酸塩取込み阻害剤と抗腫瘍性薬剤の2つのメカニズムを区別する

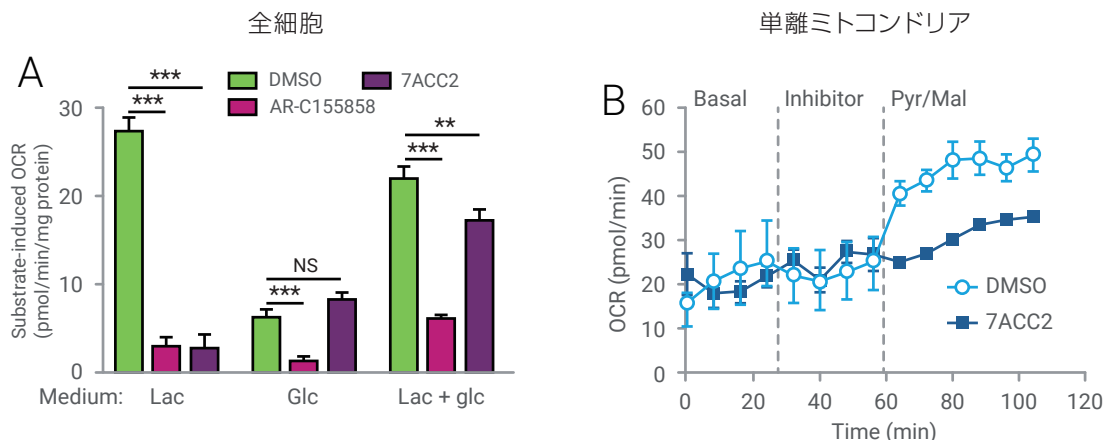
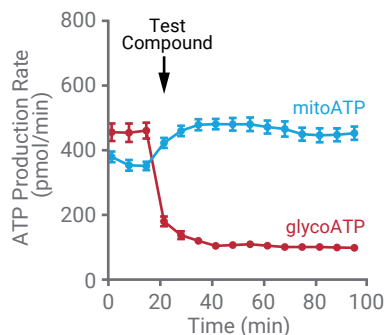
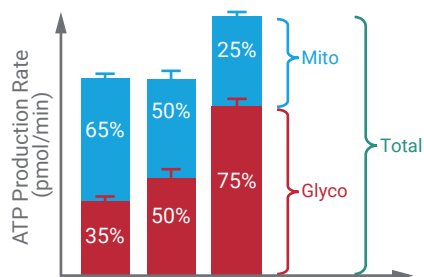


Figure 6. Seahorse XF Analyzer は、化合物 7ACC2 が乳酸塩阻害剤 AR-C155858 とは異なりグルコースの酸化的代謝を妨げる一方、乳酸塩使用をブロックするタスクを遂行することをまず決定した (6a, 全細胞)。Seahorse XF Analyzer は、単離ミトコンドリアを用いた場合、7ACC2 がミトコンドリアピルビン酸塩キャリアの阻害を介して乳酸塩取込みを阻害するように機能すること、そしてこれが新しいメカニズムであることを明らかにする (6b, 単離ミトコンドリア)。Corbet, C., *et al.* Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects. *Nat Commun*. 2018. 9 (1): 1208.

がんの計測のためのゴールドスタンダードアッセイ

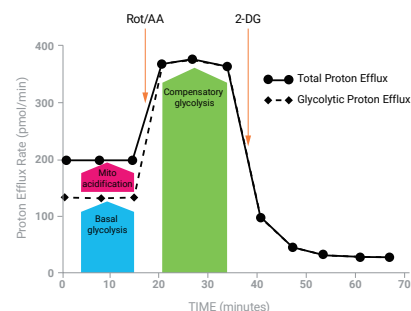
XF リアルタイム ATP Rate キット

(型式 : 103592-100・103591-100)



XF Glycolytic Rate キット

(型式 : 103344-100・103346-100)

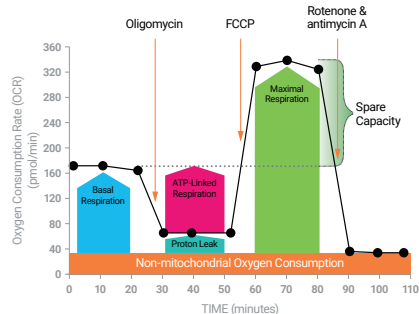


何が興味の細胞機能を駆動しているのかという包括的な絵図を得るために、がんの脆弱性、可塑性、代謝表現型を、酸化的リン酸化と解糖の同時計測によって見出しましょう。

さあ、XF Glycolytic Rate アッセイと XF リアルタイム ATP Rate アッセイで定量を。

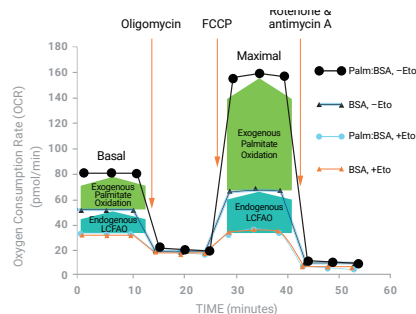
XF ミトストレスキット

(型式 : 103015-100・103010-100)



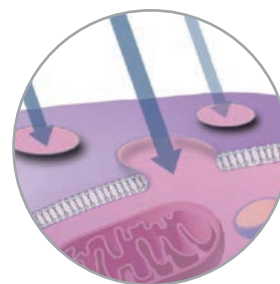
XF パルミチン酸塩-BSA 脂肪酸酸化評価試薬セット

(型式 : 102720-100)



XF 細胞膜透過処理試薬 (PMP)

(型式 : 102504-100)



XF ミトストレスキットとXF パルミチン酸塩-BSA脂肪酸酸化評価試薬を用いて、燃料と基質の利用を評価します。

単離ミトコンドリアを用いて行う予定だったアッセイを、ミトコンドリアを実際に単離することなく行えます。



Agilent Seahorse
XFe96 Analyzer

Seahorse XF リアルタイムアッセイは、依存度、癌遺伝子、治療のターゲティング等を研究するためのツールを提供します。

腫瘍微小環境をモデル化：

- XF[®]24、XF[®]96 アナライザーは低酸素チャンバーに適合します。
- XF[®]96 アナライザーはスフェロイド 3D オプションを提供します。

XF論文データベース

Agilent Seahorse XFを利用した研究成果論文はこちらからご覧いただけます。

www.agilent.com/publications-database/

Cell Reference Database

Agilent Seahorse XFを利用した論文を、研究分野・細胞種・アッセイ別にソート可能です。

www.agilent.com/cell-reference-database/

Webinars

Agilent Seahorse XFのWebinarはこちらからご覧いただけます。

www.agilent.com/en-us/training-events/eseminars/seahorse-xf-technology-webinars

※ご注意：本パンフレットに掲載の製品・サービスは、すべて研究・実験用です。人・動物の診断あるいは治療等の臨床用途に使用することはできません。



XFシリーズ日本総代理店：

プライムテック株式会社

www.primetech.co.jp

本社：〒112-0002 東京都文京区小石川1-3-25 小石川大国ビル2F

Phone (03) 3816-0851 (代表) Fax. (03) 3814-5080

大阪営業所：〒564-0063 大阪府吹田市江坂町1-12-4 第2江坂ソリトン9F

Phone (06) 6310-8077 (代表) Fax. (06) 6310-8081

E-mail : sales@primetech.co.jp

製造元：



Agilent Technologies