

Seahorse XF テクノロジーを用いた ターゲット同定と検証により 疾患生物学に関する洞察を得る

Authors

George W. Rogers
Heather Throckmorton
Sarah E. Burroughs
Agilent Technologies, Inc

Abstract

機能障害性の代謝が、がん・免疫疾患・神経変性・糖尿病・肥満を含む多くの異なる疾患状態と関連していることは、今ではよく受け入れられています。従って、代謝を調節する遺伝子・タンパク質・経路に注目することは、広範囲の疾患に対する新しい治療ターゲットを開発するための有望な方法です。Agilent Seahorse XFテクノロジーは、生細胞においてエネルギー代謝を計測し、細胞機能に直接関係する重要な情報を提供します。このApplication Noteでは、Seahorse XFアッセイによって算出される重要な計測基準が、これらの治療薬開発領域においてどのように細胞の表現型と機能を予測するかについての事例の概要を提供します。

Introduction

エネルギー代謝は、かつては単に「ハウスキーピング」機能であると思われていましたが、最近教科書から抜け出し、アカデミック・臨床研究そして創薬の最前線へと戻ってきました。この復活は、代謝が今、正常および疾患状態双方の多くの重要な細胞機能の重大な因子として認識されているからです。このように、エネルギー代謝は、がん・免疫機能障害・心血管疾患・神経変性疾患に関連した薬剤ターゲットを見つけるための有望な領域です。代謝計測のための技術的発展にともなう疾患における代謝の重要性は、治療薬開発のための重要な機会を示してきました。これはまた、糖尿病や肥満のような「従来の」代謝性疾患における機会も提供します。

代謝を研究するための従来のアッセイには、酵素活性、タンパク質レベル、定常状態のATPレベル、グルコースや乳酸塩のような代謝基質の濃度が含まれます。しかし、これらのエンドポイント計測はしばしば、ダイナミックかつ迅速に変化する細胞過程である代謝の、静的な見解に帰着します。Agilent Seahorse XFテクノロジーは、生細胞における2つの主要なATP産生経路：ミトコンドリア呼吸と解糖の、カイネティック活性（すなわち速度）を計測します。ミトコンドリア呼吸は酸素消費速度（OCR）により計測され、酸化的リン酸化（OXPHOS）を介したミトコンドリア機能の定量的な計測基準となります。解糖は、細胞外酸化速度（ECAR）によって示されます。ECARの派生物であるProton Efflux Rate（PER）もまた、解糖速度の定量的な計測として容易に算出されます。よく知られた活性調節因子の賢明なアプリ

ケーションを用いて、エネルギー代謝の特異的な側面を調査するための標準化されたアッセイが開発されました。Seahorse XFテクノロジーを用いた文献（> 5000の査読された出版物¹⁾の内容は、これらの重要なXFアッセイの指標（標準アッセイから誘導される）が、特異的なプロセス・疾患状態と関連した代謝の細胞表現型と機能に関する有用な指標であることを示してきました：

1. OCR：酸素消費速度、ミトコンドリア呼吸の直接的な計測。正常およびストレスを与えた条件で計測されるとき、ミトコンドリア機能および/または呼吸能における障害を明らかにする可能性があります。
2. ECAR：乳酸塩流出と関連する細胞外酸化速度。増加は細胞の活性化と増殖を示唆します。この計測基準は、解糖の定量的な計測である glycoPER を導き出すのに用いられます。
3. OCR/ECAR比：がん細胞におけるワールブルク効果ならびに増殖・化学療法抵抗性・脂肪褐色化のような正常な細胞状態の代謝の変化を検出するために用いられる代謝表現型の計測。

このApplication Noteは、Seahorse XFアッセイの特異的な指標が、細胞機能障害と疾患に関連した特異的な代謝の状態を決定するためにどのように用いられるかについて、いくつかの事例をハイライトしています。また、これらの指標が、関連した遺伝子とタンパク質の機能を検証するためにどのように用いられるかについても示します。

生体エネルギーのバランスは、がん細胞の脆弱性と依存度を明らかにする

極めて利用しやすい生体エネルギーバランス計測は、OCR/ECAR比です。これはエネルギー産生のためのミトコンドリア (酸化的) vs. 解糖系の相対的な利用の定性的な計測です。比がより高いほどより酸化的であり、より低いほどより解糖的です。OCRとECARは Seahorse XFアッセイの全てのウェルで計測され、OCR/ECAR比としてプロットされるか、XF Energy Mapにプロットされます。細胞種または行っている実験の介入 (例えば薬剤処理、遺伝子操作) を比較したとき、エネルギーマップ上のOCR vs. ECARプロットと算出したOCR/ECAR比は、明瞭な生体エネルギー的様相を示します。OCR/ECAR比は、異なるがん細胞株にわ

たって非常に多様で、がんの脆弱性と依存度を同定することができます。最近の研究は、11種類の卵巣がん細胞株と2種類の不死化した卵巣表層上皮細胞株が、明確に異なる生体エネルギープロファイルを持つことを示しました (Dar et al. 2017)。親細胞株が相対的な酸化的および解糖の活性において非常に多様であるだけでなく (Fig.1A)、著者らはOCR/ECAR比を介して重要ながん脆弱性を分類することができました。これらの比は、化学療法感受性のある細胞が解糖にかなり依存し、逆に、化学療法耐性の細胞はエネルギー産生のために更にミトコンドリアの活動を行うことを明らかにしました (Fig.1B)。

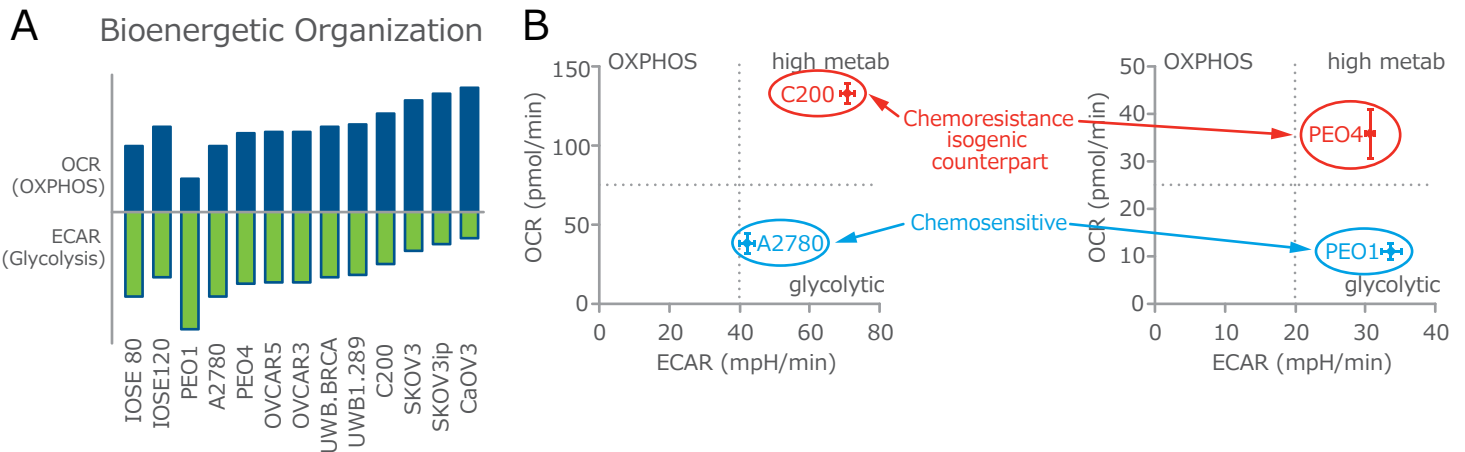


Figure 1 : OCR vs. ECARは、卵巣がん細胞株の間の異なる生体エネルギー表現型を明らかにする。 A) OCRのECARに対する比によってx軸に沿ってランク付けされた細胞株の棒グラフ。B) 卵巣がん由来細胞株のエネルギーマップ。化学療法耐性の卵巣がん細胞は、類似した化学療法感受性の細胞株 (右下の四分区間) と比較してミトコンドリア活性の増加を反映し、右上四分区間に現れる (Dar et al. 2017)。

がん細胞の代謝のリプログラミングは、間質細胞における前転移性微小環境の生成にも関係してきました (La Shu et al. 2018)。ここでは、それぞれ Agilent Seahorse XF Cell Mito Stress Test (MST) と XF Glycolytic Rate Assay (GRA) で計測されたように、基底のOCRと基底のECAR 双方の非常に著しい変化は、ヒト成人皮膚線維芽細胞 (HADF) 株の表現型が悪性黒色腫エクソソーム microRNA によって変化させられたことを

示します。間質細胞の代謝の調節は、転移の進行を促進する前転移性ニッチの生成に寄与する可能性があります (Fig.2)。悪性黒色腫エクソソーム microRNAと転移との相関性はとても予見的なので、がん研究生物学者のスタンダード・ツールとされてきました (Svedman et al. 2018, Tengda et al. 2018, Bastos and Melo 2018)。

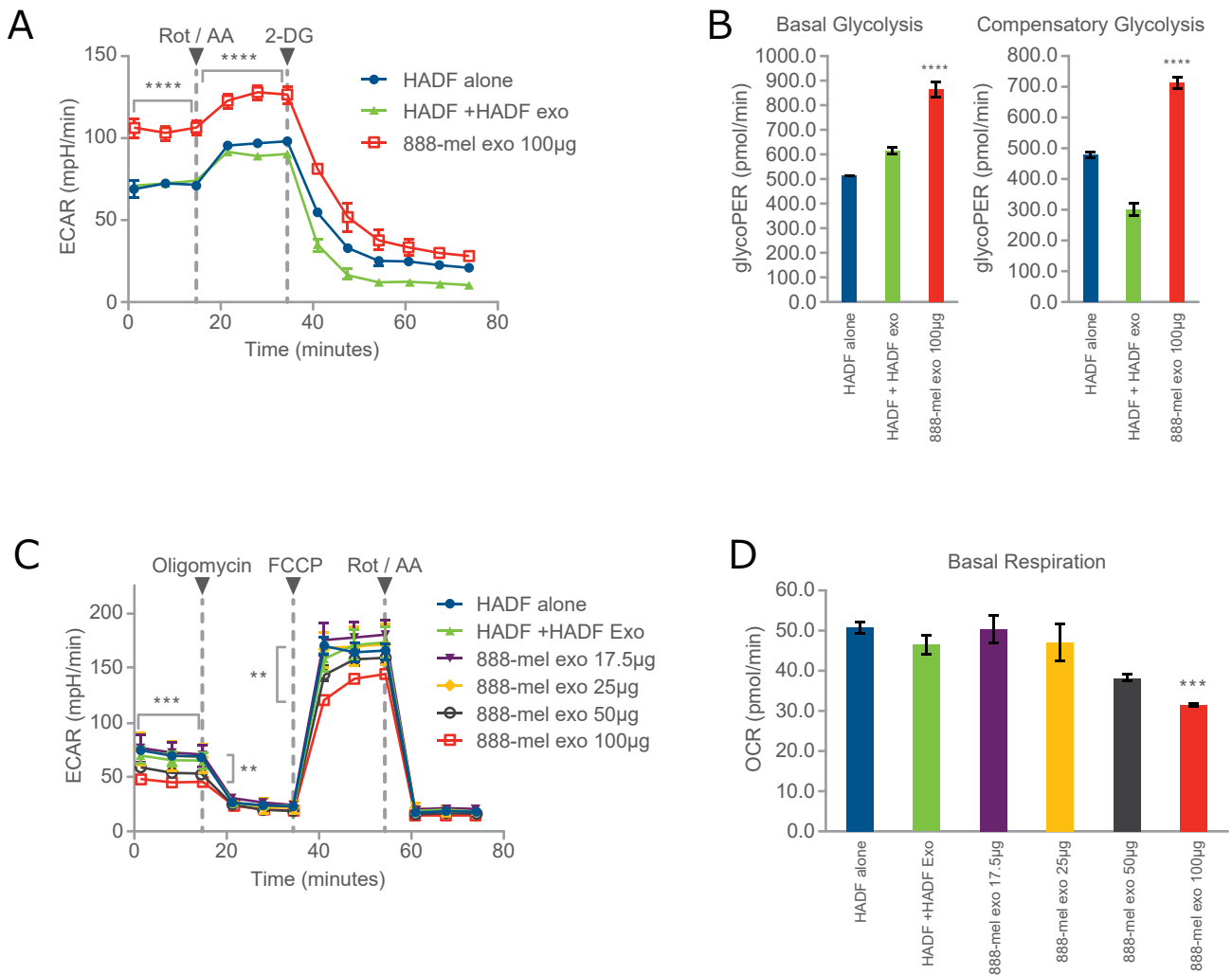


Figure 2 : 悪性黒色腫エクソソームmiRNAによって誘発される代謝の変化。 A、B) Seahorse XF Glycolytic Rate Assayは悪性黒色腫エクソソームmiRNAによって駆動される解糖の増加を明らかにする。C、D) Seahorse XF Cell Mito Stress Testは悪性黒色腫エクソソームmiRNAの存在下において、基底のミトコンドリア呼吸の減少を検出する (Figは (La Shu et al. 2018) より適応)。

代謝計測は、免疫細胞の運命と機能をモニターし、予測する

機能的な解糖の計測とOCR/ECAR比率は、免疫細胞機能のモニタリングのために特に重要で、免疫細胞活性化の早期の指標となる可能性があります。活性化に応じて増殖する多くの細胞種は、高分子合成の開始素材を提供するために、解糖を増加させます (Almeida, L., et al. 2016, Boothby, et al, 2017, Lunt, S.Y, et al. 2011)。Gubser et al. (2013) によって示されたように、免疫細胞活性化は、細胞機能を駆動するエネルギー代謝の明確に定義された例を提供します。細胞活性化に伴って、ECARは適切な抗体によるT細胞への刺激後、数分で増加します (Fig.3)。この活性化は、Agilent Seahorse XF のリアルタイム活性化アッセイを用いて、容易に計測することができます (Swain et al. 2018)。

T細胞活性化に関し、細胞がCD3/CD28抗体を添加することによって活性化される前に、ベースラインECAR速度が確立されます (Fig.3A)。この方法により、適切な活性化剤を使った細胞への刺激に応じて酸性化 (ECAR) の頑健な増加が検出され、この活性化剤の効果は典型的なマーカー(例えばCD69、IFN- γ)に必要とされる数時間あるいは数日の代わりに、数分で検出可能でした。この反応はグルコースの存在に依存するので (Fig.3B)、このECARの増加は直接解糖に起因しています。Gubser, et. al.は、よく受け入れられた直交性アッセイで以前に示したように (Gubser et al. 2013)、解糖がヒトT細胞活性化のために必要であることを証明しました。

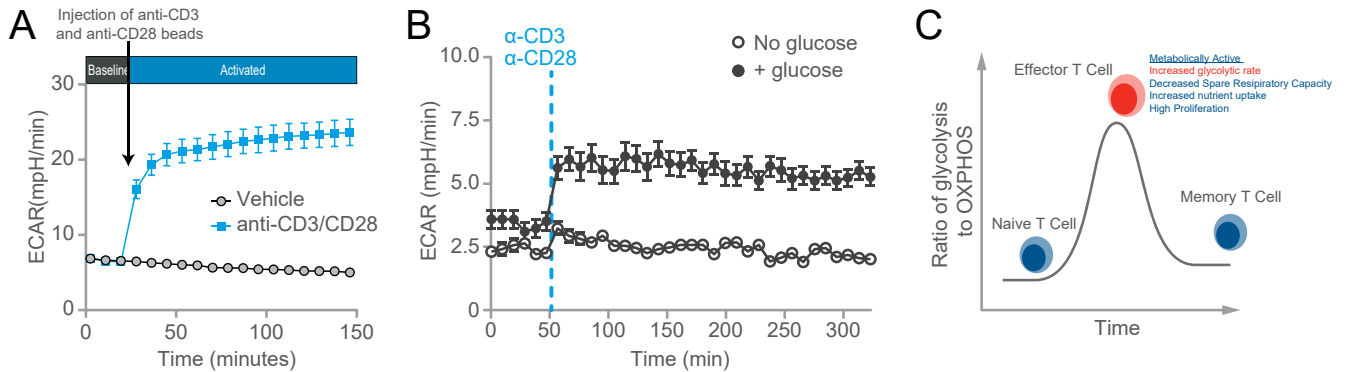


Figure 3 : T細胞活性化のリアルタイム計測。 A) XF T細胞活性化アッセイは、 α -CD3と α -CD28抗体による活性化に応じて、酸性化 (ECAR) が迅速に増加することを明らかにする。B) グルコースはT細胞活性化のために必要であり、したがって、ECARのこの増加と解糖を直接関連づける (Gubser et al. 2013)。C) ナイブT細胞が表現型をエフェクター、次いでメモリーT細胞に変化する時の、解糖 (ECAR) の酸化的リン酸化 (OCR) に対する比-時間として示される代謝シフト ((Chi 2012) より適応)。

CD4+ 細胞、T_{reg} 細胞、マクロファージ、単球、樹状細胞を含む、多くの他の免疫細胞種が活性化に応じて類似した代謝のプログラムを示すように、免疫細胞のこの機能はほぼ全体に見られるようです (Guak et al. 2018; Dominguez-Andres et al. 2017; Wang et al. 2018)。一度活性化されると、ミトコンドリアおよび解糖によるエネルギー産生間の平衡は、エフェクター細胞への増殖と分化 (解糖速度の増加) を通して T 細胞運命を制御します (Almeida, L., et al. 2016, Boothby, et al, 2017, Lunt, S.Y, et al. 2011)。T 細胞はまた、主にミトコンドリアの酸化的代謝 (OXPHOS) に逆戻りする可能性を持ち、メモリー T 細胞として生存能力を持ち続けます (Fig.3C と (Chi 2012; Kim 2018))。

がんの細胞種と同様に、これらの代謝プログラムの変化は、一般的に細胞のシグナル伝達または機能、もしくは双方の変化と関連しています。Gubser et al. はまた、ヒトエフェクターメモリー (EM) CD8+ T 細胞を前もって PI(3)K、Akt または mTORC1 の阻害剤 (それぞれ LY294002、Akti-1/2、rapamycin) で処理し、続いて XF T 細胞活性化実験 (Fig.4) を行うことによって、細胞シグナル阻害の影響を調査しました。

この研究は、EM CD8+ T 細胞の即初期の解糖のスイッチが mTORC1 の阻害には非感受性であるが、Akt 活性と mTORC2 シグナル伝達には依存していることを証明しました。これらの結果は、Ndfip1 欠損 T_{reg} 細胞が、mTORC1 発現レベルの上昇と解糖速度の大幅な増加を含むような、代謝の活性を変化させることを示す更なる研究へと導きました (Layman et al. 2017)。

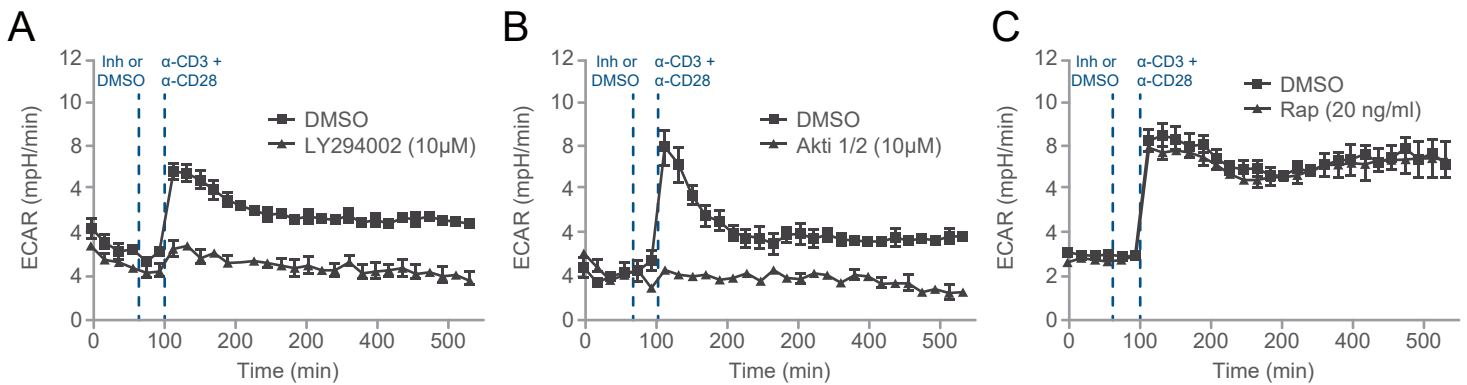


Figure 4 : 活性化のために必要な上流のシグナル伝達イベントを探索するための XF リアルタイム T 細胞活性化アッセイ。 LY294002、Akti-1/2 または Rap で前もって処理された T 細胞が Agilent Seahorse XF リアルタイム T 細胞活性化アッセイで用いられた。これにより、EM CD8+ T 細胞の即初期の解糖のスイッチが PI3K/mTORC2 (a) および Akt (b) 活性に依存し、mTORC1 (c) の阻害に非感受性であることを示した。Fig は (Gubser et al. 2013) より適応した。

ミトコンドリア機能の計測は、神経細胞の健康状態にウィンドウを提供する

Seahorse XF Cell Mito Stress Test と各指標は、*in vitro* で神経変性疾患を調査するための頑健な計測基準として広く採用されてきました。ニューロンでは、ミトコンドリアは膜イオン (Na^+ と Ca^{2+}) 勾配、および、神経伝達とシナプス可塑性の維持のために重要です (Raefsky and Mattson 2017)。ニューロンは、限定された解糖能を持ち、それゆえ、適当なミトコンドリアの生体エネルギー状態は、ニューロンが環境課題に適応的に機能し応答することを可能にする、多くの異なる ATP 感受性のプロセスにとって重要です (Herrero-Mendez A. et al. 2009)。従って、OCR によって計測されるように、ミトコンドリア呼吸の速度は神経細胞機能と健康状態の極めて高感度な指標です (Oliveira, J.M.A. 2011)。XF Cell Mito Stress Test を使用することによって、基底・ATP 産生・最大呼吸・予備呼吸能を含むミトコンドリアの健康状態と機能に関するいくつかの標準的で重要な指標は、同じ細胞を用いて迅速に評価することができます (Fig.5)。

ミトコンドリアの変化は、パーキンソン病 (PD) の発病と長い間関連付けられてきました。ロイシンリッチリピートキナーゼ 2 (LRRK2) のグリシンからセリンへの変異 (G2019S) は、PD の最も一般的な遺伝子的な原因で、複数のモデル系でミトコンドリアの機能と形態を損なうことが示されてきました (Ryan, B.J, et al. 2015, Yue, M. et al. 2015)。Schwab と同僚は XF Cell Mito Stress Test を用いて、ミトコンドリア呼吸が LRRK2 G2019S iPSC 由来ドーパミン作動性およびグルタミン酸作動性ニューロンにおいて減少することを証明しました (Schwab et al. 2017)。特に、ATP 産生、最大呼吸および予備呼吸能の指標での減少が非常に明確でした (Fig.5)。LRRK2 G2019S において、これらの指標の減少は、ドーパミン作動性ニューロンに本来備わった異なるサーチュインと生体エネルギー状態の欠陥を示しており、このことが PD におけるドーパミン作動性ニューロンの損失の根底にある可能性があります。

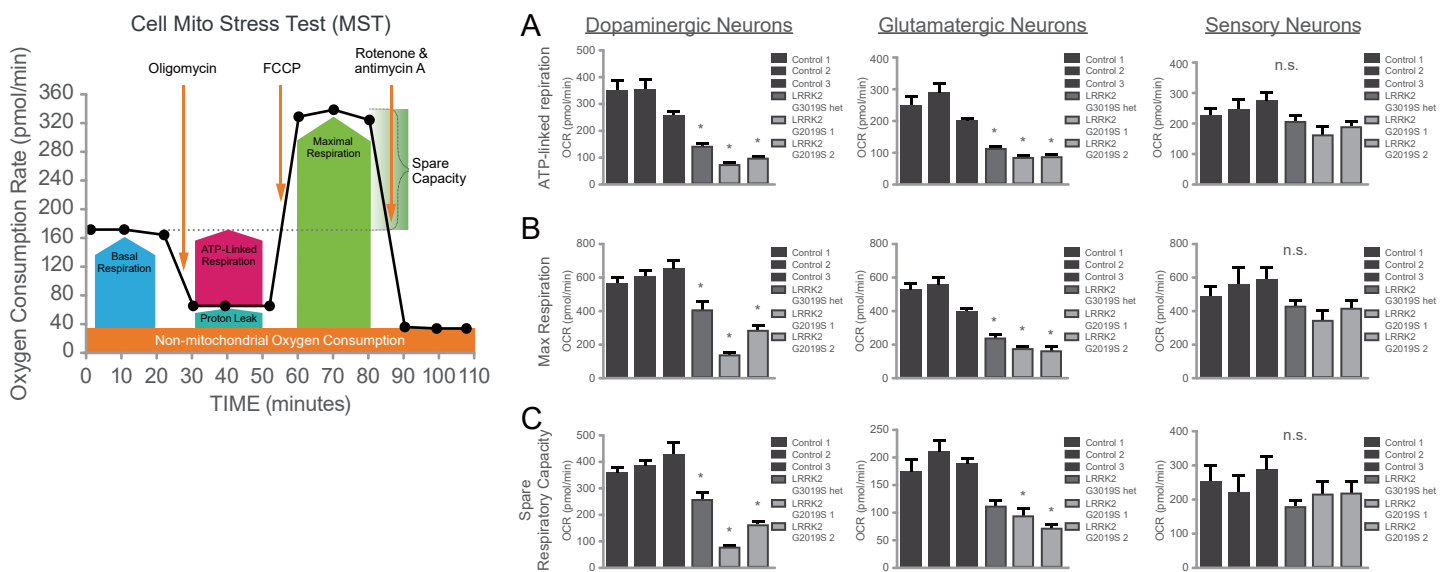


Figure 5 : Agilent Seahorse XF Cell Mito Stress Test は、ニューロンにおけるミトコンドリア障害を検出する。 左) XF Cell Mito Stress Test アッセイ・デザインと標準的なアウトプット指標。右) XF Cell Mito Stress Test を用いることにより、LRRK2 G2019S iPSC 由来ドーパミン作動性およびグルタミン酸作動性の培養がそれぞれのコントロール培養と比較して (A) ATP 産生、(B) 最大呼吸、(C) 予備呼吸能の減少を示すことが明らかになった。注：LRRK2 G2019S iPSC 由来感覚ニューロンは、突然変異の影響を受けない (Schwab et al. 2017)。

糖尿病と心血管疾患モデルにおけるミトコンドリアの機能障害の計測

AMPK は細胞生体エネルギー代謝の優れたセンサーであり、したがって II 型糖尿病 (T2DM) と他の関連する代謝性疾患の治療のための潜在的な薬剤ターゲットです (Hardie, Schaffer, and Brunet 2016)。AMPK に対する新しい合成化合物の最近の調査において、L6 細胞の処理によって基底 OCR の減少が起こり (Fig.6)、これは更にグルコース消費の増加、糖新生の減少と相関し、AMPK の間接的な活性化をもたらしました (Zhou et al. 2017)。

糖尿病性心筋症もまた、ミトコンドリアの機能の変化によるものと考えられてきました (Galloway, C.A., et al, 2015)。一般的に、心臓の細胞は代謝的に柔軟性があり、エネルギー産生のために脂肪酸と炭水化物の両方を酸化します。しかしながら、T2DM においては心臓がもっぱら脂肪酸を利用することによってこの柔軟性が失われ、糖尿病性心筋症を促進します。下記の例では、使用されたモデル系においてピルビン酸塩にサポートされた呼吸 (OCR) の減少と脂肪酸酸化の嗜好へのシフトが起こることを証明するために、XF Cell Mito Stress Test が用いられました (Vadvalkar et al. 2017)。これらの変化は、mitochondrial pyruvate carrier 2 (MPC2) タンパク質のアセチル化度と関連していました。XF Cell Mito Stress Test を用いて、著者らはダブル・アセチル化を模倣した K19Q/K26Q (QQ) がピルビン酸塩に依存する細胞の基礎呼吸および最大呼吸速度を低下させることを証明しました (Fig.7)。

DMSO	Oxygen consumption rate ^a (%)	
	100.0 ± 1.6	
Compd.	10µM	20µM
4aa	92.9 ± 0.9*	90.4 ± 1.4*
4bq	54.0 ± 1.5***	47.5 ± 2.3***
4bv	56.9 ± 1.8***	54.6 ± 2.1***
Berberine	91.9 ± 4.4*	75.0 ± 2.8***

Figure 6 : L6 筋管細胞の酸素消費速度 (OCR) を阻害する既知の AMPK 活性調節因子 (Zhou et al. 2017)。

Summary

- がん細胞における酸化的リン酸化と解糖のバランスの変化は、OCR/ECAR 比によって計測され、この計測基準は細胞表現型または活性の変化の簡便な指標です。用いることのできるアッセイには、Seahorse XF Cell Energy Phenotype Test、XF Cell Mito Stress Test、XF Glycolytic Rate Assay が含まれます。
- 免疫細胞の活性化は解糖機能 (ECAR または PER) の急激な増加によって特徴づけられ、XF リアルタイム免疫細胞活性化アッセイでリアルタイムにモニタリングすることができます。
- 酸化的リン酸化 (OCR) の速度は、ミトコンドリア機能と健康状態の極めて高感度な指標で、Seahorse XF Cell Mito Stress Test を用いて定量的に計測することができます。
- 基底、最大、予備の呼吸容量は Seahorse XF Cell Mito Stress Test によってレポートされるミトコンドリア機能の重要な計測基準であり、シグナル伝達、酵素活性、基質輸送、ETC/OXPHOS 活性の機能障害を検出することができます。

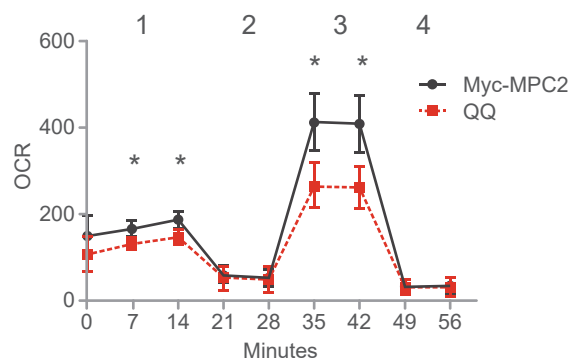


Figure 7 : Seahorse XF Cell Mito Stress Test を用いた MPC2 バリエーションの評価。OCR によって計測されるように、ダブル・アセチル化を模倣した (QQ) はピルビン酸塩に依存するミトコンドリア呼吸を減少させる (Vadvalkar et al. 2017)。

References

1. Agilent Publications Database (<https://www.agilent.com/publications-database/>) copyright 2015-2019, Agilent Technologies
2. Almeida, L., Lochner, M., Berod, L., Sparwasser T. (2016) Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation, *Sem Immunol* 28: 514-524
3. Bastos, N. and S. A. Melo. 2018. 'Quantitative Analysis of Precursors MicroRNAs and Their Respective Mature Micro RNAs in Cancer Exosomes Overtime.' in Shao-Yao Ying (ed.), *MicroRNA Protocols* (Springer New York: New York, NY).
4. Boothby, M. and Rickert, R.C. 2017. 'Metabolic Regulation of the Immune Humoral Response', *Immunity*, 46: 743-55
5. Chi, H. 2012. 'Regulation and function of mTOR signaling in T cell fate decisions', *Nat Rev Immunol*, 12: 325-38.
6. Dar, S., J. Chhina, I. Mert, D. et al. 2017. 'Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells', *Sci Rep*, 7: 8760.
7. Dominguez-Andres, J., R. J. W. Arts, R. Ter Horst, et al. 2017. 'Rewiring monocyte glucose metabolism via C-type lectin signaling protects against disseminated candidiasis', *PLoS Pathog*, 13: e1006632.
8. Galloway, C.A., and Yoon, Y. 2015. 'Mitochondrial Dynamics in Diabetic Cardiomyopathy', *Antioxid Redox Signal*, 22: 1545-1562.
9. Gubser, P. M., G. R. Bantug, L. Razik, et al. 2013. 'Rapid effector function of memory CD8 T cells requires an immediate-early glycolytic switch', *Nat Immunol*, 14: 1064-72.
10. Guak, H., S. Al Habyan, E. H. Ma, H., et al. 2018. 'Glycolytic metabolism is essential for CCR7 oligomerization and dendritic cell migration', *Nat Commun*, 9: 2463.
11. Hardie, D. G. B. E. Schaffer, and A. Brunet. 2016. 'AMPK: An Energy-Sensing Pathway with Multiple Inputs and Outputs', *Trends in cell biology*, 26: 190-201.
12. Herrero-Mendez A., Almeida A., Fernandez E., Maestre C., Moncada S., Bolanos J.P. 2009. 'The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1', *Nat Cell Biol*, 11: 747-752
13. Kim, J. 2018. 'Regulation of Immune Cell Functions by Metabolic Reprogramming', *J Immunol Res*, 2018: 12.
14. La Shu, S., Y. Yang, C. L. Allen, et al. 2018. 'Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts by melanoma exosome microRNA favours a pre-metastatic microenvironment', *Sci Rep*, 8: 12905-05.
15. Layman, A. A. K., G. Deng, C. E. O'Leary, S. Tadros, R. M. Thomas, J. M. Dybas, E. K. Moser, A. D. Wells, N. M. Doliba, and P. M. Oliver. 2017. 'Ndfip1 restricts mTORC1 signalling and glycolysis in regulatory T cells to prevent autoinflammatory disease', *Nat Commun*, 8: 15677.
16. Lunt, S.Y., and Vander Heiden, M.G. 2011. 'Aerobic Glycolysis: Meeting the Metabolic Requirements of Cell Proliferation', *Ann Rev Cell Dev Biol*, 27: 441-464.
17. Oliveira, J.M.A. 2011. Techniques to Investigate Neuronal Mitochondrial Function and its Pharmacological Modulation. *Current Drug Targets*, 12, 762-773
18. Raefsky, S. M., and M. P. Mattson. 2017. 'Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance', *Free Rad Biol Med*, 102: 203-16.
19. Ryan, B.J., Hoek, S., Fon, E.A., and Wade-Martins, R. 2015. 'Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease', *Trends Biochem. Sci.*, 40: 200-210.
20. Schwab, A. J., S. L. Sison, M. R. Meade, et al. 2017. 'Decreased Sirtuin Deacetylase Activity in LRRK2 G2019S iPSC-Derived Dopaminergic Neurons', *Stem Cell Rep*, 2017 Dec 12;9(6):1839-1852.
21. Svedman, F. C., W. Lohcharoenkal, M. Bottai, et al. 2018. 'Extracellular microvesicle microRNAs as predictive biomarkers for targeted therapy in metastatic cutaneous malignant melanoma', *PLOS ONE*, 13: e0206942.
22. Swain, P., Y. Kam, K. Caradonna, G.W. Rogers, and B.P. Dranka. 2018. "Rapid, real-time detection of T cell activation using an Agilent Seahorse XF Analyzer. Agilent Application Note No.5991-7740EN.
23. Tengda, L., Long S., et al. 2018. 'Serum exosomal microRNAs as potent circulating biomarkers for melanoma', *Melanoma Research*, 28: 295-303.
24. Vadvalkar, S. S., S. Matsuzaki, C. A. Eyster, et al. 2017. 'Decreased Mitochondrial Pyruvate Transport Activity in the Diabetic Heart: ROLE OF MITOCHONDRIAL PYRUVATE CARRIER 2 (MPC2) ACETYLATION', *J Biol Chem*, 292: 4423-33.
25. Wang, F., S. Zhang, R. Jeon, et al. 2018. 'Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity', *EBioMedicine*, 30: 303-16.
26. Yue, M., Hinkle, K.M., Davies, P., et al. 2015. 'Progressive dopaminergic alterations and mitochondrial abnormalities in LRRK2 G2019S knock-in mice', *Neurobiol. Dis.* 78: 172-195.
27. Zhou, S., Y. Duan, J. Wang, et al. 2017. 'Design, synthesis and biological evaluation of 4,7,12,12a-tetrahydro-5H-thieno [3',2':3,4]pyrido[1,2-b]isoquinolines as novel adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase (AMPK) indirect activators for the treatment of type 2 diabetes', *Eur J Med Chem*, 140: 448-64.

※本文書に記載の製品は、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。

●お問合せ先 (Seahorse XFシリーズ 販売店) :



プライムテック株式会社

東京都文京区小石川 1-3-25 小石川大国ビル2F
Phone: [東京] 03-3816-0851 [大阪] 06-6310-8077
<http://www.primetech.co.jp/> sales@primetech.co.jp

●製造元 :



Agilent

rev01 (202107E)