

THE OBESITY-METABOLISM LINK

Cell Metabolism Assays
for
**Obesity &
Diabetes
Research**

細胞外フラックスアナライザー

肥満・糖尿病アプリケーション特集

 *Seahorse Bioscience*

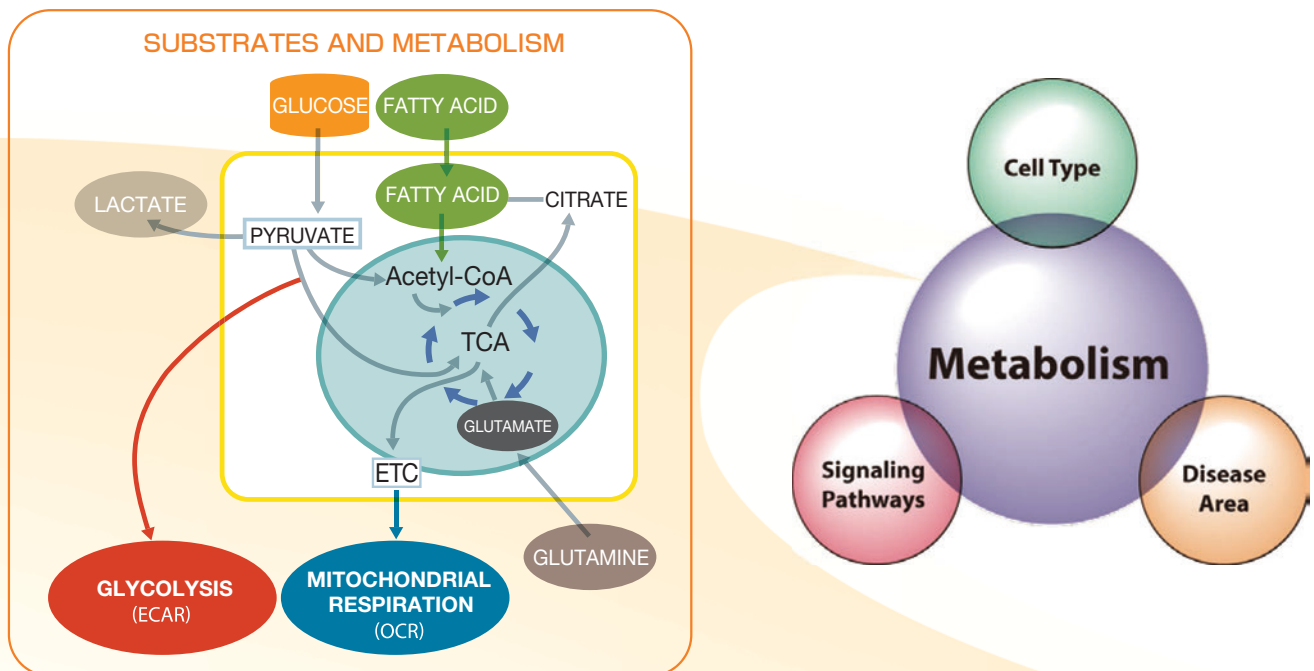
XFによる機能的な代謝測定

メタボリックシンドロームと代謝の関係

メタボリックシンドロームは現在、全世界的な問題であり、多くの人々にとって健康に対する重大なリスクとなっています。世界の主要な死因や機能障害の一つとして、メタボリックシンドロームにはインスリン抵抗性、肥満、非アルコール性脂肪肝、循環器疾患や炎症などが含まれます。研究の関心が、特定の細胞種や組織、器官、特定の疾患領域、特定のシグナル伝達経路であるかどうかにかかわらず、多くの研究から代謝とメタボリックシンドロームの関係は明らかにされています。

ミトコンドリア機能障害は、メタボリックシンドロームの共通論旨として報告されてきています。代謝プロファイルや代謝変化の研究は、browning、基質や栄養利用、炎症への理解をもたらします。これらの代謝パラダイムは、トランスレーショナルおよび治療候補のための機会に導きます。

XFテクノロジーは、機能的な代謝と臨床疾患をもたらす異常性とを関連づけるメカニズムを評価するための能力を提供します。

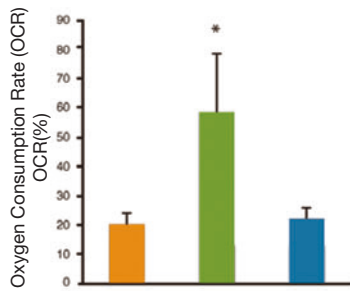


代謝リプログラミングの ゴールドスタンダードアッセイ

代謝と Browning (褐色化)

過剰な白色脂肪組織は健康に有害な影響をきたす一方で、褐色脂肪組織は概ね有益です。

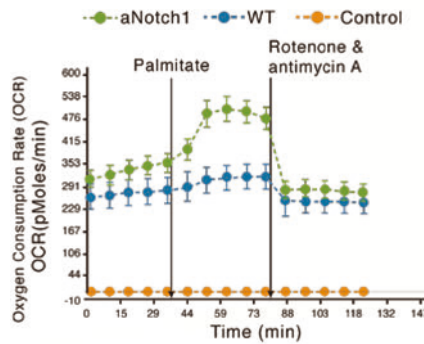
誘導型の褐色脂肪細胞 (beige(ベージュ), brown-in-white, または brite(ブライト) 脂肪細胞 (いずれも褐色と白色の間) としても知られる) は、肥満や糖尿病、代謝疾患などに有望な治療法を提示します。XFテクノロジーは、上記のような脂肪細胞のbrowningに関連した実験の条件と指標を評価する系として使用されています。XFミトストレステストは、ミトコンドリア機能の重要な指標である Basal respiration (基礎呼吸)、Proton leak (プロトンリーク)、ATP linked respiration (ATP産生関連呼吸)、Maximal respiration (最大呼吸)、Spare respiratory capacity (予備呼吸能) を評価し、XF解糖ストレステストは、解糖機能の主要な指標である、Glycolysis (基礎解糖)、Glycolytic capacity (総解糖能)、Glycolytic reserve (予備解糖能) の評価を行います。



C2C12細胞由来脂肪細胞

Sharma A *et al.*, (2014) PLoS One. ①

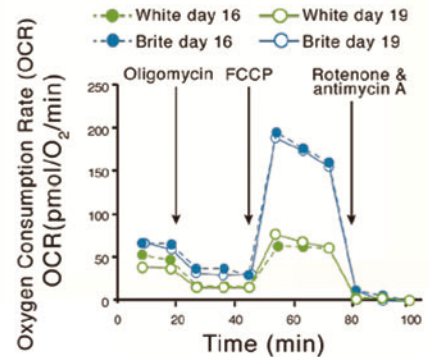
骨形成タンパク6 (BMP) 刺激した細胞における外来性パルミチン酸酸化の有意な増加をXFテクノロジーが明らかにした事例。



マウス白色脂肪細胞

Bi P *et al.*, (2014) Nat Med. ②

Notchシグナリングの抑制が脂肪酸酸化を増加させることをXFテクノロジーが明らかにした事例。



Rosiglitazone欠乏白色および brite hMADS*脂肪細胞

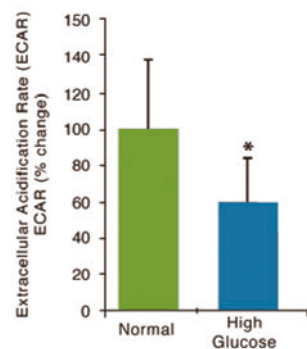
Loft A *et al.*, (2015) Genes. Dev. ③

hMADS由来brite脂肪細胞におけるrosiglitazone刺激と代謝プロファイル(表現型)の関係をXFミトストレステストが明らかにした事例。

* hMADS: human multipotent adipose-derived stem cells (ヒト脂肪組織由来多能性幹細胞)

代謝と基質選択性

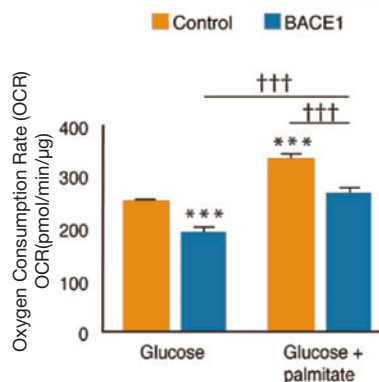
栄養は細胞のホメオスタシスの維持に重要であり、代謝に大きな影響を与えます。代謝性疾患はストレスへ導く様々な栄養素を異常に処理する可能性があります。XFテクノロジーはこれらの試験を行い、解析し、理解するための能力を提供します。



ウシ網膜周皮細胞

Trudeau K *et al.*, (2011) Invest Ophthalmol Vis Sci. ④

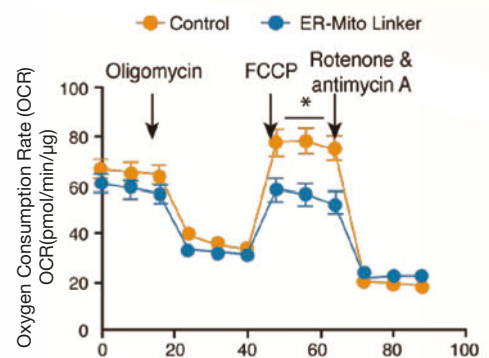
ハイグルコースに対する解糖能の低下をXFテクノロジーが明らかにした事例。



マウス筋芽細胞

Hamilton DL, *et al.*, (2015) Nat Med. ⑤

β -site APP clearing enzyme 1 (BACE1) に誘導されるグルコース酸化の低下をXFテクノロジーが明らかにした事例。



マウス肝細胞

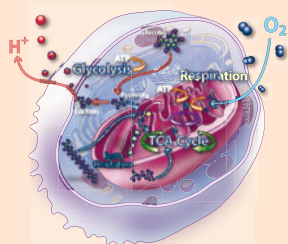
Arruda *et al.*, (2014) Nat Med. ⑥

小胞体 (ER) とミトコンドリアの相互作用の増加による予備呼吸能の抑制をミトストレステストが明らかにした事例。

世界で最も進んだ代謝解析装置

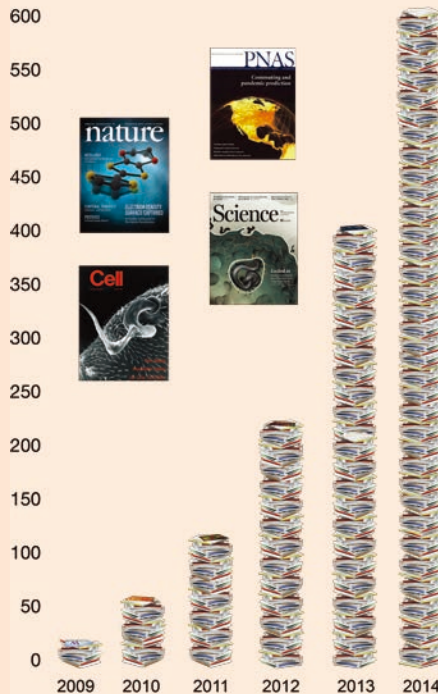
XFが使用された論文は、NatureやCellなどの一流紙を含み1500報以上報告されています。

XFの用途には代謝表現型やリプログラミングの同定があり、治療において代謝変化を標的とすることがどの程度有効であるかを評価するために使用されています。



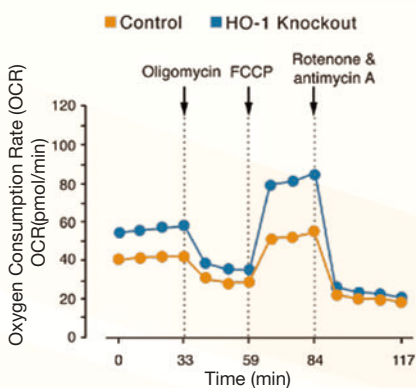
Glycolysis
ECAR (Extracellular Acidification Rate)

Mitochondrial Respiration
OCR (Oxygen Consumption Rate)



代謝と炎症

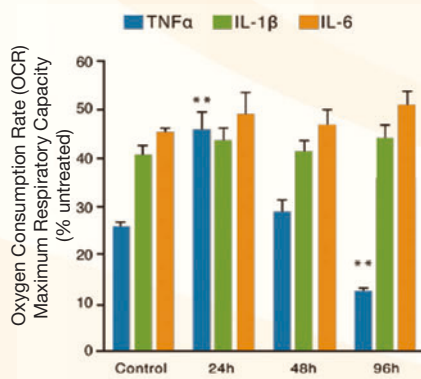
慢性炎症や他の免疫学的影響が代謝性疾患と関連付けられています。XFテクノロジーは代謝性疾患と慢性炎症を関係づけるのに使用されています。



マウスマクロファージ

Jais KA et al., (2014) Cell. ⑦

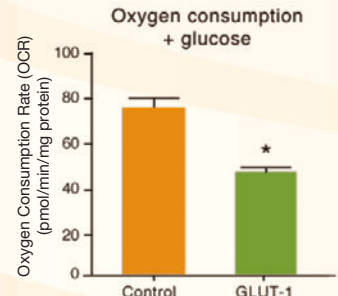
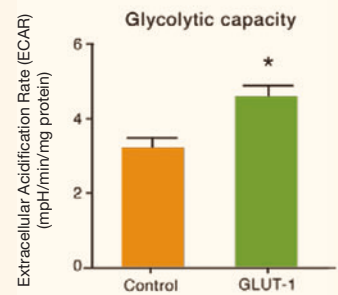
ナイーブマクロファージの代謝プログラミングに、ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)遺伝子が要求されることをXFミトストレステストが同定した事例。



3T3-L1 脂肪細胞

Hahn et al., (2014) Am J Physiol Endocrinol Metab. ⑧

ループス患者由来のCD4陽性T細胞の代謝の特徴をリアルタイムの活性化が明らかにした事例。



マウスマクロファージ

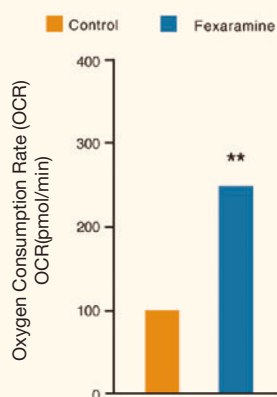
Freemerman et al., (2014) J Biol Chem. ⑨

グルコーストランスポーター1 (GLUT1) の過剰発現がマクロファージにおける解糖能を増加させることと、その反対にミトコンドリア呼吸を低下させることを、XF解糖ストレステストが明らかにした事例。

代謝の主要な指標を計測

糖尿病治療のトランスレーショナルリサーチ

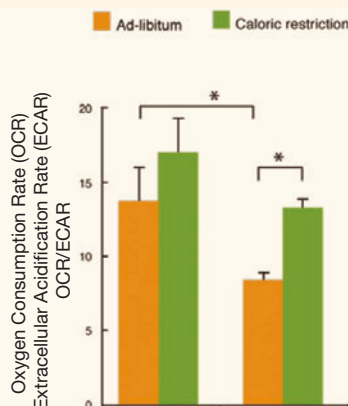
有望な治療法の研究は、肥満や糖尿病、他の代謝性疾患に対し、必要とされる治療法や治療薬をもたらす可能性があります。XFテクノロジーは、疾患の進行や治療候補を包括的に調べるために必要なツールを提供します。



マウス間質血管細胞群

Fang S et al., (2015) Nat Med.¹⁰

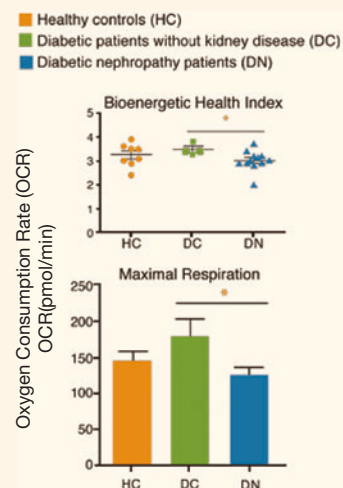
ファルネソイドX受容体アゴニストであるFexaramineによる治療がミトコンドリア呼吸を増加させることをXFテクノロジーが明らかにした事例。



ラット筋線維

Chen et al., (2015) J Immol.¹¹

中年期のラットの筋肉におけるカロリー制限が代謝を改善することをXFテクノロジーが明らかにした事例。



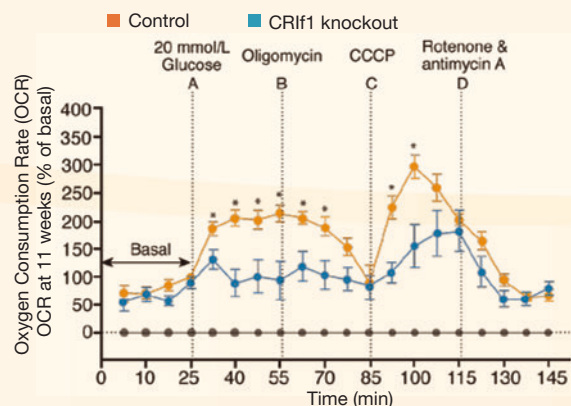
ヒト末梢血単核細胞

Czajka A et al., (2015) Ebiomedicine.¹²

糖尿病性腎症患者におけるミトコンドリア最大呼吸の低下と患者のBioenergetic Health Index (BHI)が相関することを、XFミトストレステストが明らかにした事例。

代謝と膵島細胞

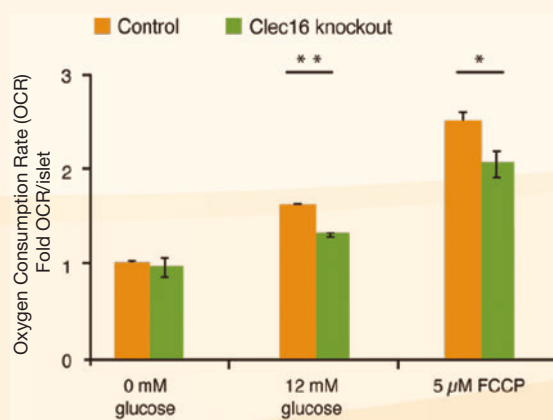
いかなる実験においても、生体内環境をより模倣できる細胞系モデルを用いることは重要です。メタボリックシンドロームに関連した生体内条件を最もよく示すために、XFテクノロジーを様々な細胞種と組み合わせた実験が行われています。



マウス膵島細胞

Kim YK et al., (2015) Diabetologia.¹³

単離膵島細胞の酸化的リン酸化機能のためのミトコンドリア内膜タンパク(CR1f1)要求性をXFテクノロジーが明らかにした事例。



マウス膵島細胞

Soleimanpour SA, et al., (2014) Cell.¹⁴

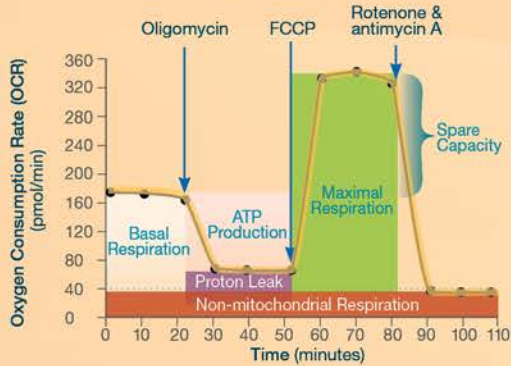
膵島細胞における正常なグルコース利用に対する糖尿病感受性遺伝子Clec16aの要求性をXFテクノロジーが明らかにした事例。

GOLD STANDARD METABOLIC ASSAYS

MEASURING THE KEY PARAMETERS OF CELL METABOLISM

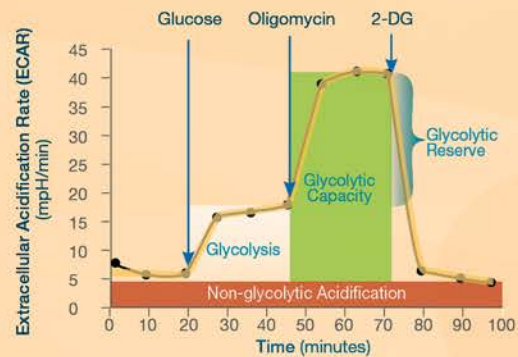
XF Cell Mito Stress Test Profile

Mitochondrial Respiration



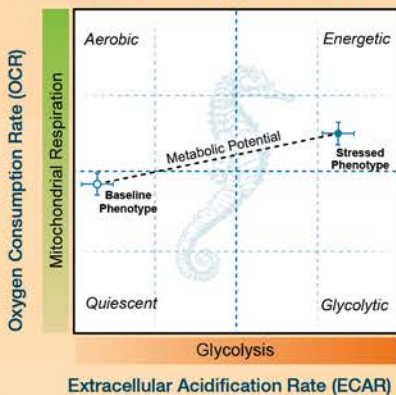
XF Glycolysis Stress Test Profile

Glycolytic Function



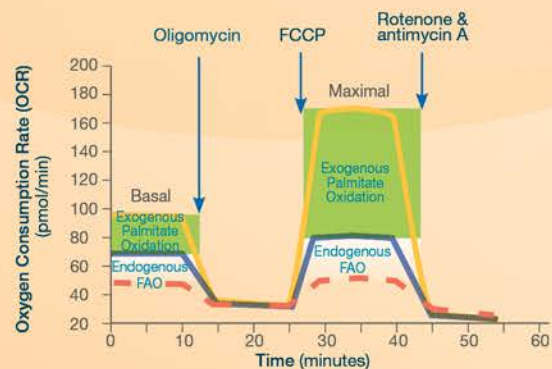
XF Cell Energy Phenotype Test

Metabolic Phenotype & Potential



XF Fatty Acid Oxidation Assay Profile

Exogenous & Endogenous Fatty Acid Oxidation



[References]

- 1 doi:10.1371/journal.pone.0092608. [PubMed] 24658703
- 2 doi:10.1038/nm.3615. [PubMed] 25038826
- 3 doi:10.1101/gad.250829.114. [PubMed] 25504365
- 4 doi:10.1167/iov.11-7934. [PubMed] 21979999
- 5 doi:10.1007/s00125-014-3269-x. [PubMed] 24849570
- 6 doi:10.1038/nm.3735. [PubMed] 25419710
- 7 doi:10.1016/j.cell.2014.04.043. [PubMed] 24995976
- 8 doi:10.1152/ajpendo.00422.2013. [PubMed] 24595304
- 9 doi:10.1074/jbc.M113.522037. [PubMed] 24492615
- 10 doi:10.1038/nm.3760. [PubMed] 25559344
- 11 doi:10.1152/ajpendo.00508.2014. [PubMed] 26032513
- 12 doi:10.1016/j.ebiom.2015.04.002. [PubMed] 26288815
- 13 doi:10.1007/s00125-015-3506-y. [PubMed] 25660120
- 14 doi:10.1016/j.cell.2014.05.016. [PubMed] 24949970



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：

Seahorse Bioscience

A part of Agilent Technologies