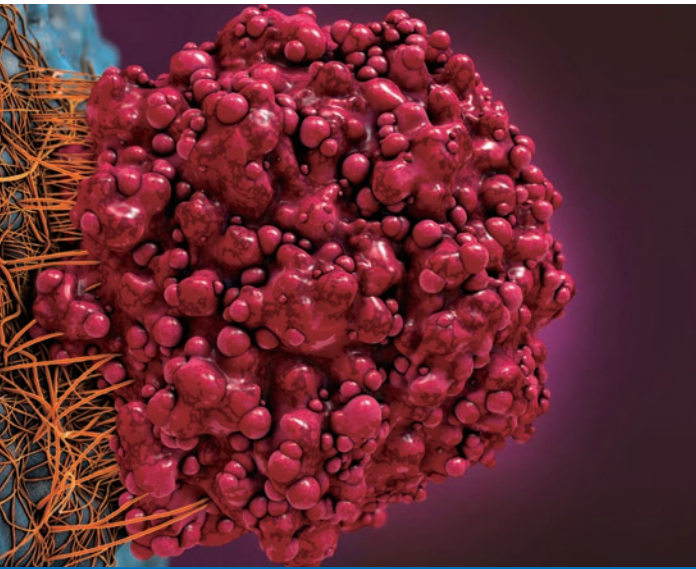


# timsTOF *flex*

- MALDI Guided SpatialOMx

# MALDI Guided SpatialOMx

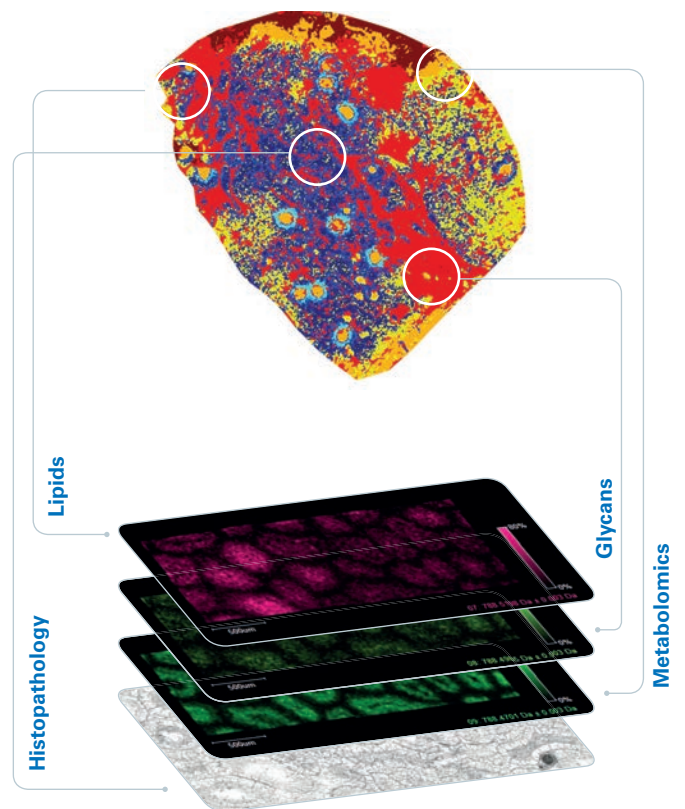


腫瘍の微小環境は非常に変化しやすい生態システムであり、固有の一時的な特徴を示します。ラベルフリーの MALDI イメージングおよび x-オミクスを使用して腫瘍の微小環境内の細胞伝達を解読することにより、薬剤耐性に関わるメカニズムの理解が向上し、組織学的診断の精度が増大します。

ラベルフリー MALDI イメージングにより、抗体やタグベースのイメージング技術より多くの分子が検出されます。脂質、糖鎖、代謝物、およびペプチドなどの広範囲にわたる発現分子をマッピングして空間的に有意な発現を発見します。それでは指向性のマルチオミクスアプローチを配備して腫瘍細胞の生態システム内の特定の部位における信号ネットワークを解読するのでしょうか。

timsTOF fleX を使用して腫瘍の微小環境に潜り込みましょう。timsTOF fleX は最良の x-オミクスのプラットフォームとイメージング用に設計された MALDI ソースとの組み合わせです。MALDI イメージングで得られた情報により、精選した細胞集合の x-オミクス解析から LC-MS アプローチのより大きな細胞特異性が得られ、将来の病理学に対する新しい SpatialOMx ベンチマークが確立されます。

timsTOF fleX は SpatialOMx の力を利用して、ピクセル当たりの情報を最大化します。



# インテリジェントピクセル

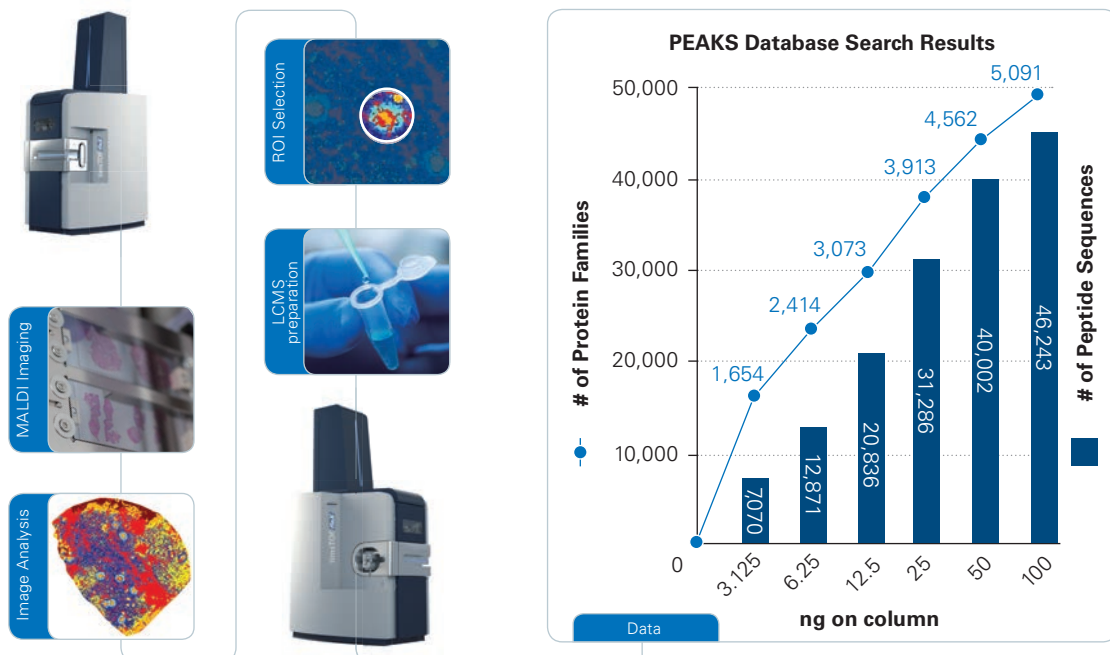
ピクセル当たりのインテリジェンスを最大化する

細胞の直径の平均はおよそ $10\mu\text{m}$ です。例えばレーザーマイクロダイセクションを使用すると、 $50\mu\text{m}$ のLCM組織片におよそ25の細胞が含まれます。これは、timsTOF fleXでのボトムアップ式のプロテオミクス解析に十分な量です。1つの装置に高空間分解能で高速のMALDIと高感度ESI解析の両方の能力があります。

ソフトウェアのボタンをクリックすると、究極の柔軟性と特異性がtimsTOF fleXのスタンダードとなります。

## SpatialOMx のワークフロー

SpatialOMxはMALDIイメージングとESIの使用の組み合わせであり、5次元を解き明かして標的化合物の分布を表示します。timsTOF fleXでは、MALDIソースを使用してサンプル内の分子の分布をマッピングし該当部位を同定します。LCMS用のサンプルの抽出と調製後に最高レベルで同定できるESIソースを使用します。



# ブルカーを選ぶべき理由

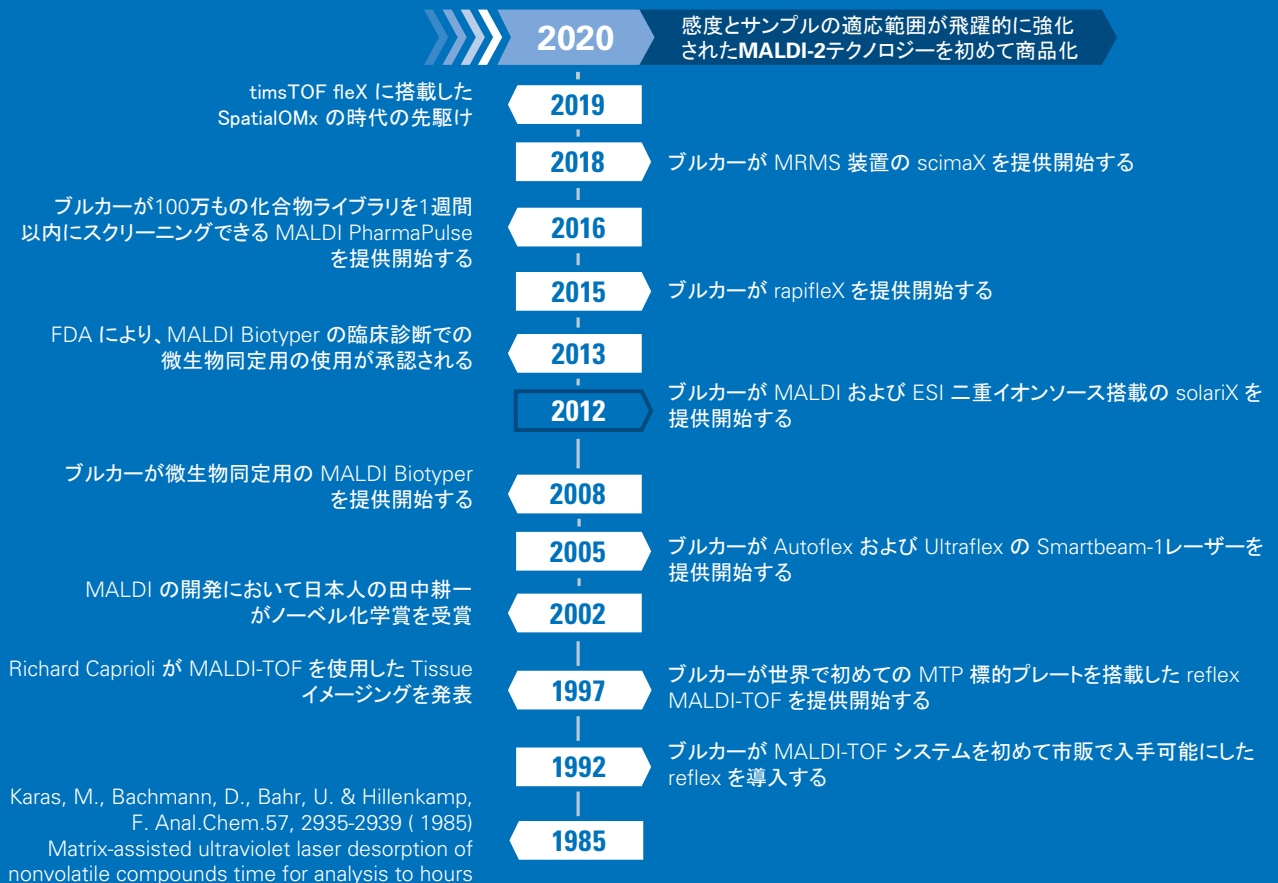
## timsTOF fleX – 最良の4D x-オミクスと MALDI イメージングシステム

1992年に refleX MALDI-TOF システムを導入してからブルカーは継続して技術の限界に挑み、広範囲にわたるアプリケーションを開発し、MALDI の市場で比類なきリーダーとなりました。MALDI イメージングでは空間的にスペクトルが収集され、2D マップとして投影される全ての位置で質量スペクトルが作成されます。

単一のデータセットには数百から数千の固有のラベルフリーのイオンイメージングが含まれることもあり、分子マーカの発見や特定部位の分子含有量の調査に使用できます。

ブルカーは当社の特許取得済み SmartBeam 3D 技術から SCiLS Lab 解析ソフトウェアまで、継続的に MALDI イメージングを進歩させてきました。timsTOF fleX はこの伝統を継続しており、オプションのズームモードで業界標準である20µm の空間分解能を5 - 15µm まで下げて動作します。

# MALDI の 25 年以上の歩み



## 専門家を信頼する

長年にわたり MALDI イメージングの最先端技術を提供することにより、ブルカーは、幅広い研究分野でのリファレンスリーダーが多く含まれている最大のイメージング顧客ベースを獲得しています。timsTOF fleX によって SpatialOMx が、どのようにして分子イメージングに不可欠な技術革新になったかについて、彼らが言わずにはいられないことが何かを知ってください。



**Prof. Richard R. Drake, Director, Proteomics Center, Medical University South Carolina, USA**

「timsTOF fleX は革新的な装置であり、これによって複数の分析機能がシナジー化されて新しい種類のオミクスワークフローの開発が可能になります。イメージング MS の場合、特に組織メタボロミクスやグリコミクスアプリケーションで、潜在的に形質転換が可能です。」



**Dr. Kristina Schwamborn, Senior Physician, Institute of Pathology, Technical University Munich, Germany**

「MALDI イメージング質量分析は顕微鏡法をはるかに超えており、ターゲット特有の試薬を必要とせずに、組織切片内の空間的分子配置で多数の分析対象物を並行して評価できます。サンプルは分析中無傷のままであるため、後で染色することや、DNA 分析に使用することさえできます。分析は高速であり、再現性があり、免疫組織化学のような他の標準的な病理学的手法より高価ではなくなっていることが、実証されています。このため、病理学に革命を起こす可能性があります。」



**Dr. Marten Snel, Head of SAHMRI Mass Spectrometry Core Facility, Australia**

「私の意見では、MALDI 対応可能な timsTOF fleX は、この分野での大きな前進です。TOF fleX イメージングが、SAHMRI での生物医学研究および臨床研究、特に低分子、脂質、薬剤イメージングで、非常に良い影響を与えることを確信しています。」

# 4D X-オミクスと病理学の間隙を埋める

## 組織内

厳密に組織特有なタンパク質の発現はあまり見られないが、一部の種類のタンパク質が優勢です（筋肉内の高分子量のモータータンパク質、脳内の小さなニューロペプチド、消化管内の消化酵素、腎臓内の輸送タンパク質、皮膚内のバリア機能に関するタンパク質）。各組織または臓器のプロテオームは、その主要な機能を示します。

## タンパク質の発現と細胞プロセスの調節

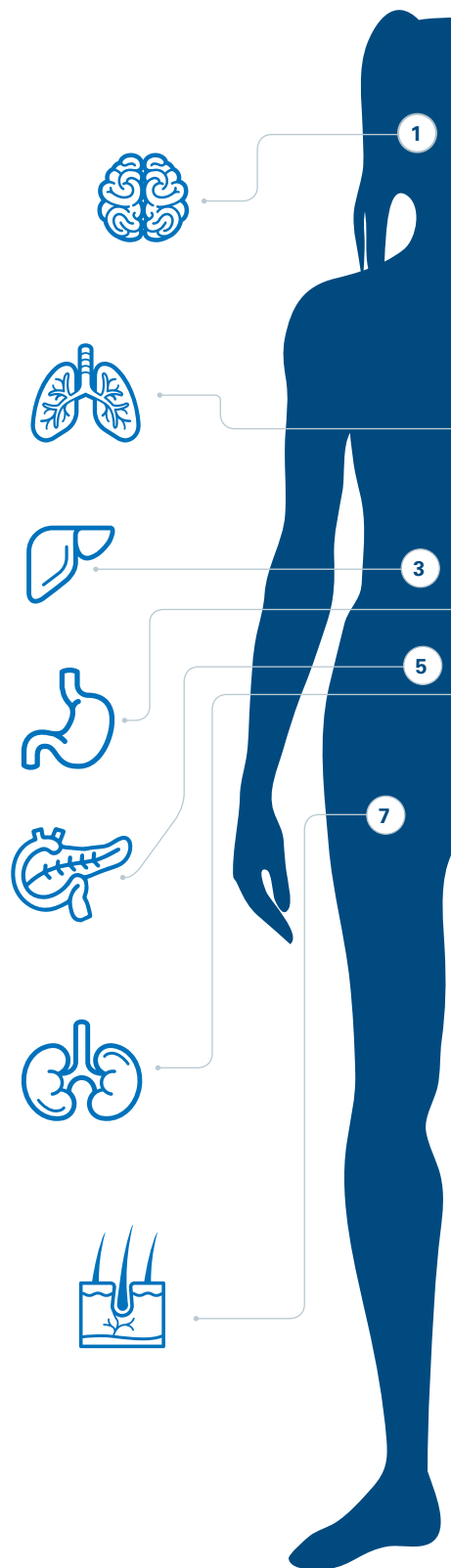
いかなる細胞内でも、生活、成長、機能的変化、そして死を調節するプロセスはペプチドとタンパク質によって導かれます。転写因子（一般的に50 - 100kDaの間）は遺伝子のテンプレート由来のタンパク質発現を起こしたり停止したりします。これらの発現は一般的な健康な細胞周期機能においても、ストレスがかかった時の反応においても、細胞の増殖、分化、またはアポトーシスに不可欠なプロテオミクスの方法を作ります。同様に、翻訳後修飾（例えばリン酸化、グリコシル化、メチル化）を生成する酵素は、タンパク質の位置決定、機能の活性および安定性を調節します。

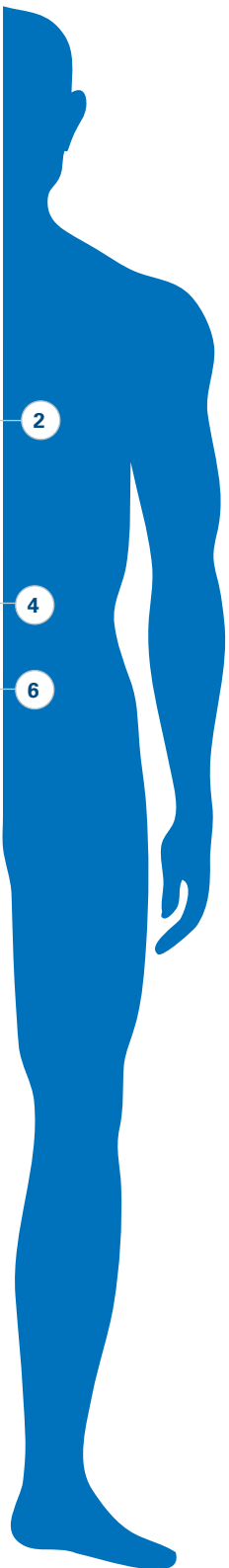
## ハウスキーピングプロセスについて

ハウスキーピングタンパク質は体全体の同等なレベルにおいて発現します。「発電所」細胞小器官タンパク質、例えば細胞に必要なATPに食物エネルギーを転換するミトコンドリアや、チューブリンとアクチンなどの高分子量の足場タンパク質は、細胞構造と規則的な細胞機能の両方の維持に必要です。

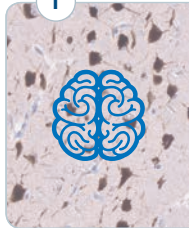
## そして、新薬の開発につながるようなプロテオミクス

製薬会社は様々なタイプのタンパク質を標的にします。タンパク質の局在、形態そして機能についてより深い知識があることがドラッグ設計と効能を改善します。代替的な、高親和性結合パートナーが酵素活性をさらに効果的に調節する可能性もあります。例として、シクロオキシゲナーゼ (COX) によるプロスタグランジンの生成を低減させることで痛みや炎症を減少させるNSAIDsや、HMG-CoA還元酵素と競合的に結合してコレステロールを減少させるスタチンがあります。mAbsなどの市販のバイオ医薬品は、多くの場合、高分子量で構造的に複雑であり、標的的特異性の細胞表面タンパク質です。





1



**脳** 非常に複雑でエネルギー集約的な臓器であり、運動、知覚、認識などの連携した高機能は、脳内で受信、処理、実行されます。神経タンパク質は、細胞と構造の間、ならびに軸索、樹状突起、シナプスなどの細胞内構造の間で特異的な発現パターンを示します。

2

**肺** 肺は主に呼吸に関与しています。空気と血液の間の  $O_2$  と  $CO_2$  の気体交換は、約3億個の肺胞内で起こります。肺細胞、気管支上皮、および内皮細胞は  $O_2/CO_2$  交換を促進し、肺胞マクロファージは吸入された微生物からの潜在的な感染に対して保護します。



3



**肝臓** 実質細胞（肝細胞および胆管細胞）および非実質細胞（類洞内皮細胞、クッパー細胞、および肝星細胞）で構成される肝臓は最大の内臓です。肝臓特異的タンパク質には、血漿タンパク質と胆汁タンパク質、そして代謝プロセス、グリコーゲン貯蔵、解毒に関連するタンパク質が含まれています。

4

**消化管組織** 胃腸管 (GIT) (食道、胃、小腸と大腸、直腸) は栄養分と水分を吸収し、有益な微生物のバランスを保ち、病原体から保護します。GITタンパク質は主に栄養素の分解、輸送と代謝、免疫反応、そして組織形態の維持に関与しています。



5



**膵臓** 膵臓は、外分泌と内分泌機能を両方持っています。外分泌コンパートメントの腺細胞は消化管に消化酵素を分泌し、ランゲルハンス島はインスリンや他のホルモンを分泌する膵臓機能を遂行します。多くの膵臓 mRNA は特殊な分泌タンパク質をコードします。

6

**腎臓** 腎臓の主な機能には、血液組成を調節して老廃物を排除することにより体の恒常性を維持することが含まれます。様々な細胞のタイプが、別個の機能の解剖学的副構造に組織されており、必須タンパク質が高濃度であることを示しており、例えば血液濾過に必要なタンパク質は糸球体で高い濃度です。



7



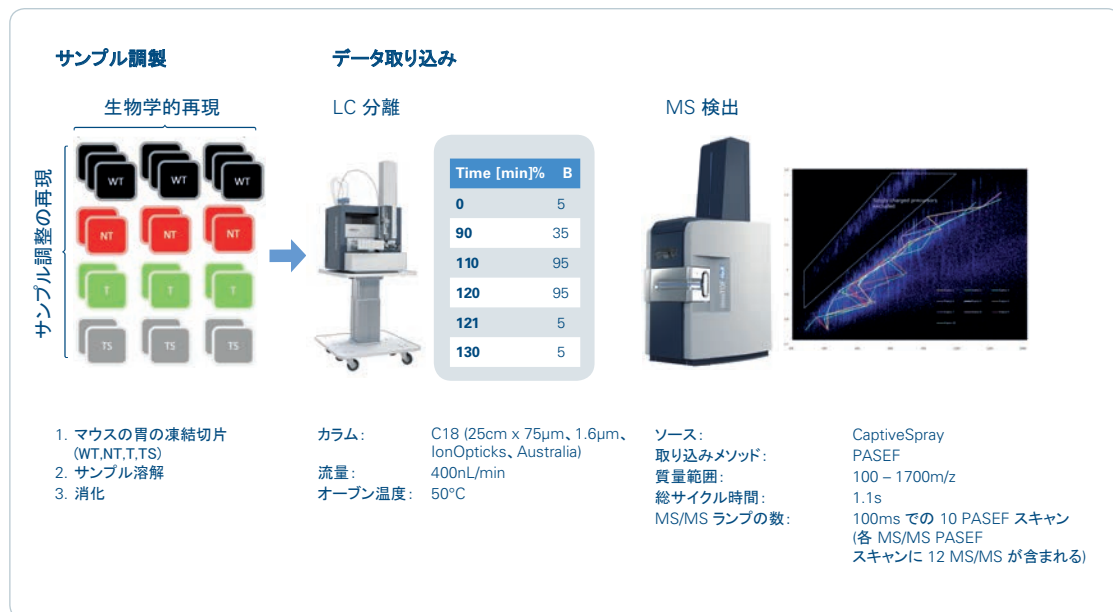
**皮膚** 皮膚 (表皮、真皮、皮下層) は感覚器官であり防護壁です。表皮の大部分は、物理的、化学的、生物学的な損傷から保護するケラチノサイトです。ほとんどのタンパク質機能は、うろこ状の細胞分化と角質化、色素沈着、発毛に関連します。

# 4D X-オミクスワークフロー – クリックするだけで十分

PASEF を搭載した timsTOF fleX でのラベルフリー定量: マウスの胃がんの組織サンプルでのプロテオーム変化の研究。

timsTOF fleX は、イオン分離を強化するトラップドイオンモビリティ spektrometry (TIMS) と、イオン利用効率およびデータ取り込み速度を改善するためのパラレルアキュムレーションシリアルフラグメンテーション (PASEF) との2つの独自技術の組み合わせを、提供します。タンパク質のラベルフリー定量に対する、PASEF を搭載した timsTOF fleX 質量分析計の性能は、マウス組織切片から抽出されたタンパク質で実証できます。手短かに言えば、90分グラジェントを使用して、サンプル当たり240ng のタンパク質から5000を超えるタンパク質グループを、高信頼度で同定および定量できます。timsTOF fleX で使用する最適化された PASEF 法は、ラベルフリー定量 (LFQ) の重要な前提条件である非常に高い技術的再現性をもたらしました。

さらに、プロセス全体 (組織調製、消化、データ取り込みを含む) は非常に再現性が高く、これは臨床関連試料へのプロテオミクスの適用できわめて重要です。腫瘍組織と非腫瘍組織のプロテオーム組成を比較すると、遺伝子オントロジー解析では、腫瘍でのミニ染色体維持タンパク質複合体 (MCM 複合体) が非腫瘍試料よりも豊富に示されました。MCM 複合体は、DNA 複製開始や DNA ポリメラーゼの補充に関与している複製前複合体 (プレ RC) の必須成分として示されています。様々な研究で、MCM 複合体の機能不全は、ゲノムの不安定性、細胞増殖の増加および様々ながんに関連付けられています。



ラベルフリー定量法を用いた単離マウス胃組織解析のワークフロー



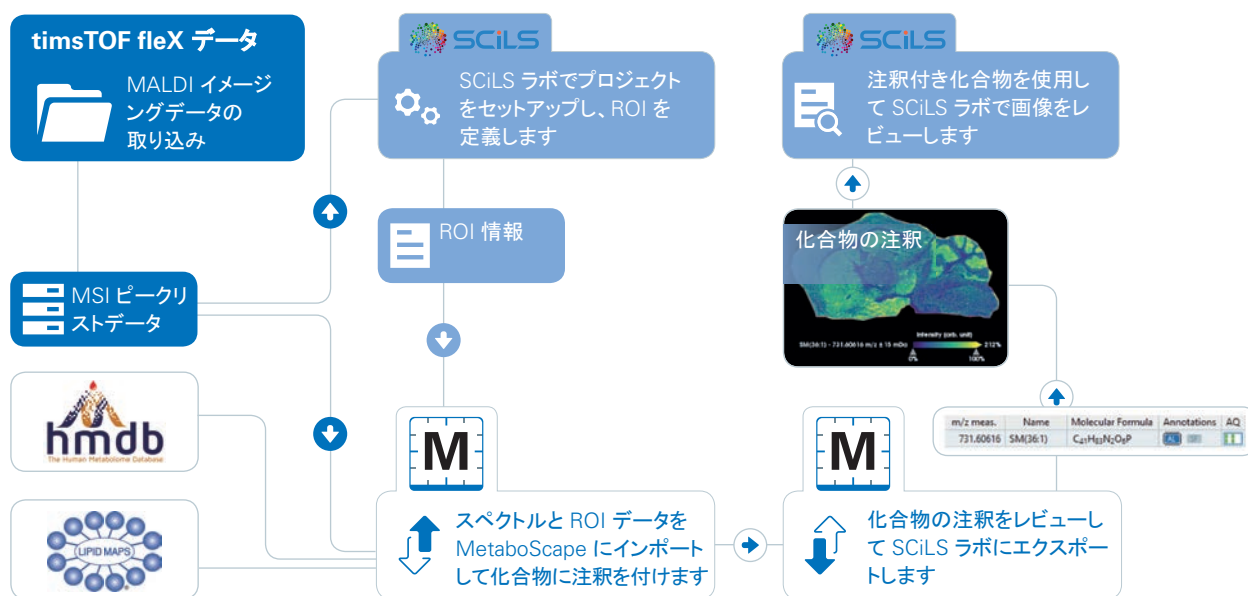
# SpatialOMx 自動化された分子 アノテーションのワークフロー

## SCiLS Lab - 業界をリードするイメージングソフトウェア

SpatialOMx では、自動代謝物アノテーションによる新しい質量分析イメージングワークフローが、SCiLS Lab および MetaboScape によってサポートされます: 関心部位が SCiLS Lab から MetaboScape に転送され、アノテーション付きピークリストが SCiLS Lab に読み込まれて化合物の空間分布が可視化されます。

- ベンダー中立な分析と可視化
- 組織から直接標的分子を定量
- 代謝物の自動アノテーションを行う新しい SpatialOMx ワークフロー

### 新しい種類の質量分析イメージングのワークフロー



新しい種類の質量分析イメージングのワークフロー: 組織の代謝物および脂質の自動注釈  
\*Lipid Maps および HMDB はブルカーの製品ではありません。

ブルカーの MALDI イメージングソリューションは、確立されたサンプル調製プロトコルによって構成されており、分析ワークフローまでのハードウェアとソフトウェアが完全に統合されたコントロールをカバーします。

- ☑ 部位特有の分子マーカーと生化学的変化を発見
- ☑ プロテオミクス、リポミクス、グライコミクス、無機化合物、臨床研究などの幅広い用途
- ☑ 創薬のための局在解析および定量
- ☑ 代謝経路を視覚的に調べることができます
- ☑ 分子変化を疾患に関連付けます

# MALDI-2 TECHNOLOGY

- ✔ MALDI-2により、通常はMALDIでイオン抑制されやすい化学物質群の分析が可能になります
- ✔ サンプル、マトリックス、分析対象物によって異なりますが、MALDIと比較して感度が最大2~3桁上昇します
- ✔ 物理的ハードウェアの交換は不要であり、ソフトウェアで1回クリックしてMALDIとMALDI-2を切り替えるだけです
- ✔ ユーザーに優しいソフトウェアソリューションであり、装置のキャリブレーションが簡単で、科学者によってテスト済みのメソッドによって測定が即座に開始されます

製薬 - これまで到達できなかった感度での細胞組織からの画像の作成機能により、毒物学を超えてPK/PDへ、さらにその先へ進みます。

代謝物 - これまでMALDI単独では検出できなかった代謝物群およびパスウェイが、画像化されます。



**Prof. Klaus Dreisewerd,**  
Leader Section Biomedical  
Mass Spectrometry,  
University of Muenster, Germany

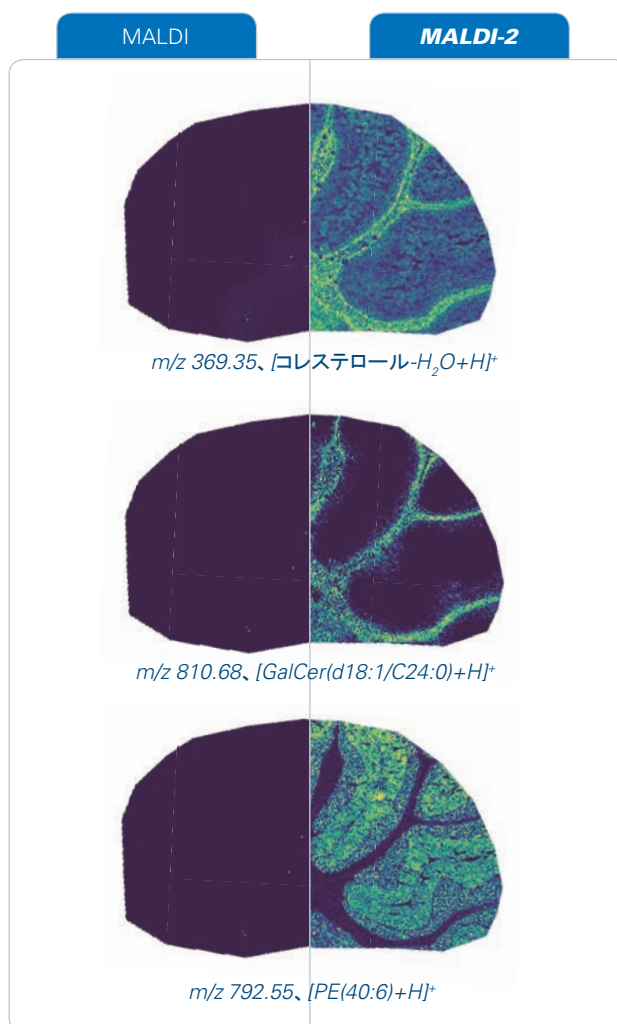
「これまで35年間、MALDIは多種多様なアプリケーション用の、比類のない迅速な分析ツールになってきました。当社ではMALDI-2を開発して、低分子や従来イオン化しなかった化学物質群も含めて、これらに対するはるかに高い感度を提供することによって、この技法を大幅に拡張しました。広範囲の比類のない機能により、MALDI-2を搭載したtimsTOF fleXはMALDIを、これまで利用できなかった新開地へ導きました。」

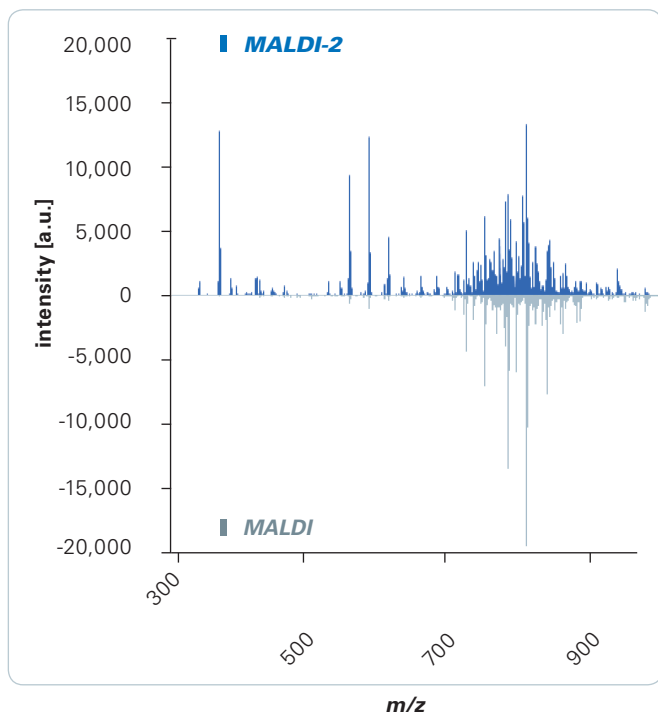
## 深度と感度の強化

SpatialOMxによりtimsTOF fleXは、日常的なオミクスや製薬の研究に生物学的背景を追加するためのまったく独自のソリューションになりました。

多くの研究者がspatialOMxを「そのまますぐに」活用できている一方で、非常に困難なワークフローに対処するカスタマーはそれ以上を求めます。低分子や脂質を中心に展開する研究では、通常MALDIの感度や分子の対象範囲の限界をテストします。

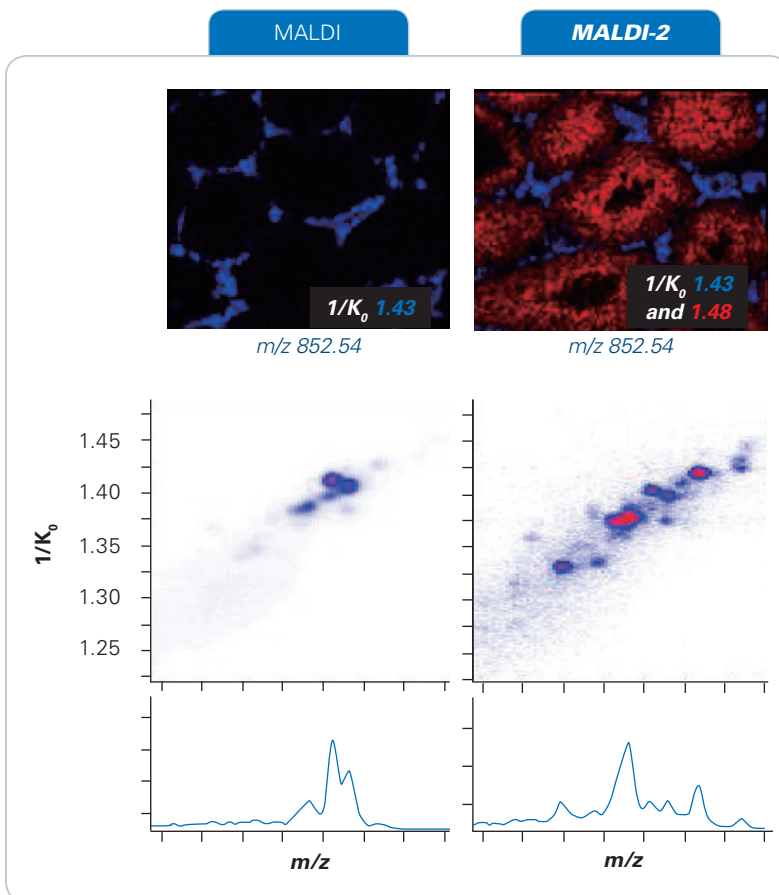
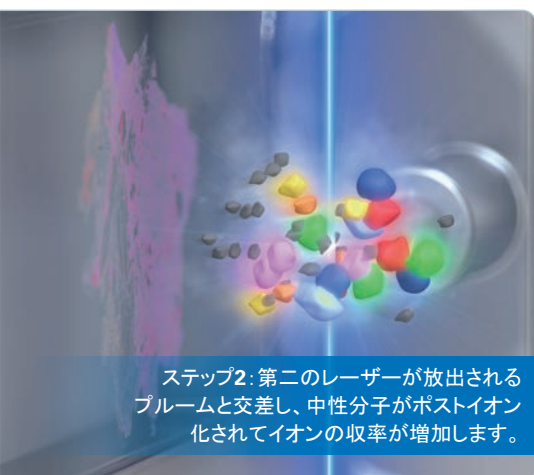
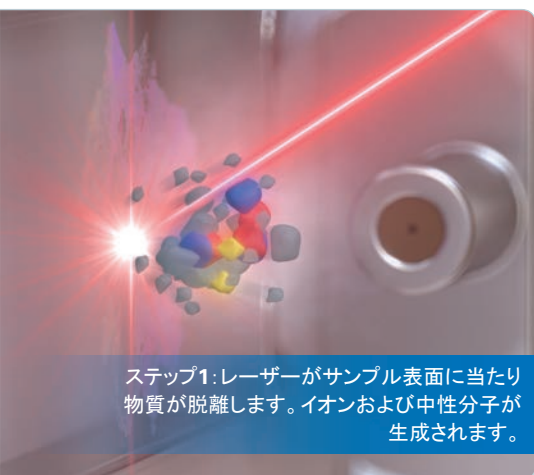
この答えがMALDI-2です。





最初はミュンスター大学 Klaus Dreisewerd グループで開発された、MALDI-2 はレーザーのポストイオン化を使用して MALDI 実験を強化および補強して、これまでどのプラットフォームでも見られなかった感度により、MALDI では通常曖昧な化学物質群に、手が届くようになりました\*。

ポストイオン化によりイオンの収率が大幅に増加し、イオンの抑制効果が低減されたため、スペクトルは一段と複雑になります。これに関連して、TIMS モビログラムの再構築機能割り当ては、ますます有用になっています。数多くの機能の発見に続いて、これらは1つではなく2つの独立した測定によっても説明されており、信頼できる同定が可能になっています。



\* 1. Soltwisch, J. et al. Mass spectrometry imaging with laser-induced postionization, Science, 2015, 348, 211-215.  
 2. Barré, F. P. Y. et al. Enhanced Sensitivity Using MALDI Imaging Coupled with Laser Postionization (MALDI-2) for Pharmaceutical Research, Anal.Chem., 2019, 91, 10840-10848.

# timsTOF *flex*

MALDI Guided SpatialOMx



## timsTOF flex ほど SpatialOMx を活かすものはない

PASEF を搭載した LC-MS/MS の、空間位置決定に適合した同定により、ラベルなしの組織でのマルチレベルゲノム発現が、同定および位置決定されます

## timsTOF flex は妥協なき結果を提供します

すべての4D OMICS は、実績のある PASEF ワークフローから迅速な分子イメージング用の MALDI に素早くソフトウェア制御で切り替えたいというお客様の要望を叶えます

## timsTOF flex はお客様の業務効率を高めます

代謝物、脂質、糖鎖、ペプチドなどのラベルフリーマッピングにより、レーザー誘導の精度を使用して4D OMICS の深く掘り下げた研究を効率よく実行でき、お客様は重要な組織の領域に焦点を合わせることができます。

本製品は研究用です。臨床診断目的には使用できません。

### ● ブルカー・ジャパン株式会社

横浜営業所  
〒221-0022  
神奈川県横浜市神奈川区守屋町3-9  
TEL: 045-440-0471  
FAX: 045-453-1827  
www.bruker.com

### ダルトニクス事業部

大阪営業所  
〒532-0004  
大阪府大阪市淀川区西宮原1-8-29  
テラサキ第2ビル2F  
TEL: 06-6396-8211



詳細については、  
QRコードを  
スキャンしてください

JP\_LS 01\_07-2020