

イオンチャネルのスクリーニングにプレートリーダーのシンプルさをご提供致します。

型式

システム

IonFlux 16 システム (機器, PC, ソフトウェア)	P/N 950-0013
IonFlux HT システム (機器, PC, ソフトウェア)	P/N 950-0014
温度制御アップグレード (IF-16 or IF-HT)	P/N 950-0018

プレート

IonFlux 16 プレート (8 プレート/バック, 96ウェルフォーマット)	P/N 910-0044
IonFlux HT プレート (8 プレート/バック, 96ウェルフォーマット)	P/N 910-0045



日本総代理店

im Inter Medical co.,ltd.
株式会社 インターメディカル

<本社> 〒464-0850 名古屋市千種区今池三丁目40番4号
TEL(052)731-8000 (代)/FAX(052)731-5050
website : <http://www.intermedical.co.jp/>
E-mail : info@intermedical.co.jp

※製品は、各社の登録商標、商標です。

ION FLUX™

ハイスループット・オートパッチクランプシステム

IonFluxは、シンプル・低コスト ・ハイスループットをご提供する、初めてのオートパッチクラ ンプシステムです。

IonFluxシステムは、イオンチャンネルの創薬や研究において、高処理能力と解決策を提供します。完全に統合され「プレートリーダーのシンプルさ」で使い易く、優れたパッチクラ
ンプの性能を発揮します。Fluxionの商標であるウェルプレートマイクロ流路技術により、
ピペット動作が不要であり、細胞の継続的な記録を可能にします。素早い化合物の追加や、
継続的な洗浄は、リガンドゲート・ボルテージゲート型、両方の研究を可能にします。

全アプリケーションに対応
IonFluxには、様々なアプリケーションに対応するため、2種類の構成
があります。

IonFlux HT は、64チャンネルの独
立したアンプを搭載し、イオンチ
ャネルをターゲットとするハイス
ループットスクリーニング用にデ
ザインされています。

IonFlux 16は、16チャンネルの独
立したアンプを搭載し、イオンチ
ャネル研究や分析に最適です。



IonFlux 仕様

	IonFlux HT システム	IonFlux 16 システム
システム仕様		
スループット/日	8000 データポイント	2000 データポイント
チャンネル数	64	16
記録構成	アンサンブル	アンサンブル
化合物アプリケーション時間	<100ms	<100ms
プレートフォーマット		
プレートタイプ	384ウェル, SBS7フォーマット	96ウェル, SBS7フォーマット
データポイント数	512 (64チャンネル x 8化合物)	128 (16チャンネル x 8化合物)
化合物パターン数/プレート	256 (32パターン x 8化合物)	64 (8パターン x 8化合物)
実験パターン数/プレート	32	8
システムの共通仕様 IonFlux 16 and IonFlux HT		
機器仕様		
寸法 (幅x奥行x高さ)	20" (50 cm) X 20" (50cm) X 10" (25 cm)	
アンプ	最大サンプリングレート 20 kHz 容量・リーク・シリーズ抵抗補正	
温度制御	周辺温度から 40°Cまで	
記録フォーマット	20 セルアンサンブル・シングルセル	
ソフトウェア		
操作機能	プロトコルエディタ、ランテーブル、アッセイ開発モード、 記録可視化、解析、データエクスポート	
オペレーティングシステム	Windows 7, XP, Vista	
外部互換性		
分注の自動化	ほとんどの分注器に対応, 開発用SDKあり	
マルチプレクサ	1台の分注器あたり4台まで	

IONFLUXソフトウェア - 直感的なデザインで生産性を向上

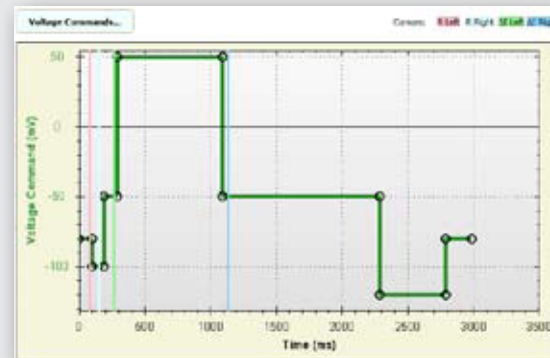
IonFlux ソフトウェア

IonFluxのソフトウェアは、複雑なイオンチャネル実験の設定・実行・分析を簡単に行うことが可能です。シンプルなグラフィカルインターフェースと、直感的なワークフローで、ユーザーは直ぐに使い始め、生産性を向上することが可能です。

Setup モジュール

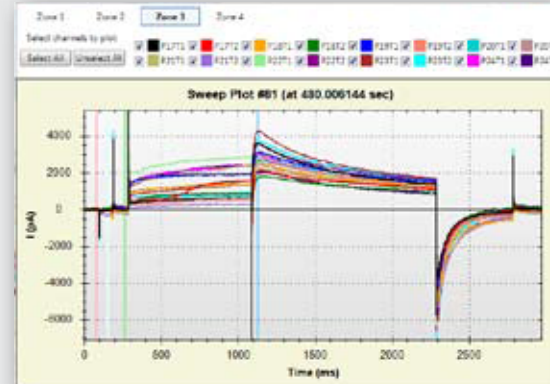
Setupモジュールは、プレートの配置や化合物の識別を、素早く構成することが可能です。

実験の順序は、シンプルなグラフィカルインターフェースを使って作成し、電圧プロトコルや化合物を加えるタイミングも、簡単に制御可能です。



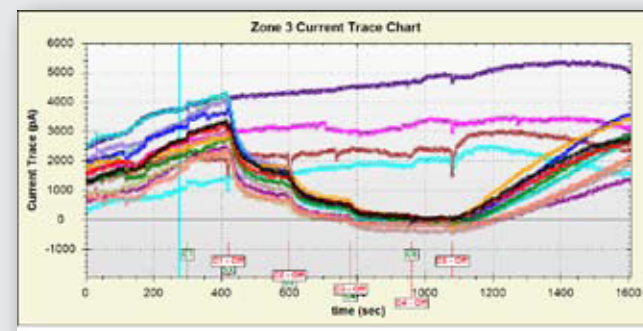
Runtime モジュール

Runtimeモジュールは、実験を視覚化する事が可能で非常に便利です。実験中にリアルタイムで、掃引線を確認可能です。R-tとI-tのグラフは、全ての記録チャンネルで表示されます。



Data Analysis モジュール

Data Analysisモジュールは、現在の特性と化合物の薬理作用を、再検討したり分析するのを容易にします。データは、一般的なデータベースソフトウェアに、エクスポートすることが可能です。



イオンチャネルは重要ですが、創薬標的クラスには不十分で、新薬開発につながるターゲットの4分の1に過ぎません。

Nature Reviews Drug Discoveryより引用

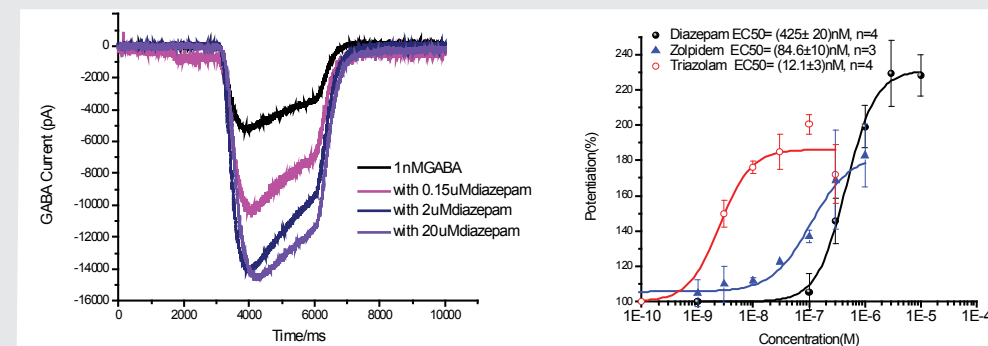
「創薬標的は魅力的であるにも関わらず、イオンチャネルは十分に活用されていない標的クラスのままです。それはパッチクランプ電気生理学が、高度なテクニックを必要とし、低処理能力という性質の為です」

IonFluxは、自動化された電気生理学へ、測定可能な解決法を提供出来る初めての機器です。データポイントあたり低コスト、実験の柔軟性、省スペースにより、IonFluxシステムは、あらゆるイオンチャネル研究と創薬のニーズにお答えできます。

痛みと不安

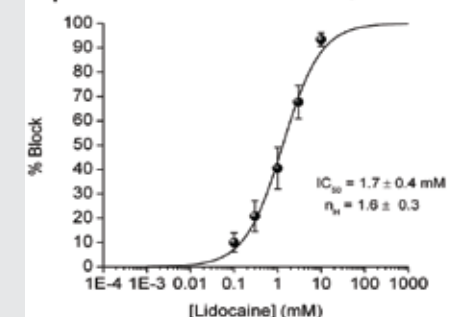
ジアゼパムと他2つのアロステリックモジュレーターによる、GABAへの反応変化

IonFluxシステムを使って、ジアゼパムと他のGABAポジティブなアロステリックモジュレーターの特徴が、明らかにされました。製薬会社は、気分障害や慢性痛の治療を改善する為に、この標的クラスを開発しようとしています。



局所麻酔薬と抗不整脈化合物

Nav_v1.7 Lidocaine Concentration-Response Curve



リドカインの様なナトリウムチャネルブロッカーは、幅広い数の指示薬に渡って開発されています。

IonFluxシステムで得られたデータは、効果的なナトリウムチャネルブロッカーとして、局所麻酔薬の機能的特性の解析を実証しています。ここで示すNav1.7は、化合物の濃度を増加する事によって抑制されます。

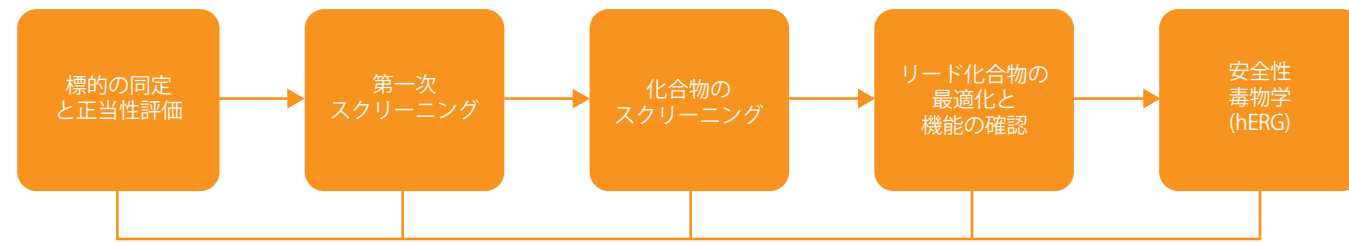
イオンチャネルの研究について

イオンチャネルの研究では、心循環系・代謝系・神経系統を通して発生する、重大な生物学的過程を理解する事が、決定的な意味を持ちます。マニュアルパッチクランプの技術は、個々の細胞から電流を記録するためによく利用されますが、これらの実験はより小さなデータ量に限定されます。IonFlux 16システムは、各研究室の予算に合う金額で、オートパッチクランプの利便性と処理能力を提供する、初めての機器です。IonFluxは、以下を含む幅広い範囲のイオンチャネル研究に、利用可能です。

- イオンチャネルの機能発現
- 化合物のプロファイリング
- ミュータントやセルラインのスクリーニング
- 初代細胞からの記録
- 一過性トランスフェクション

イオンチャネルの創薬と薬剤開発について

イオンチャネルは、創薬の標的（ターゲット）の大分類となっています。痛み・てんかん・アルツハイマー病・心臓血管状態を含む多くの病状において、重要な役割を果たしています。パッチクランプの測定は、イオンチャネルの創薬に必須であるにも関わらず、マニュアルパッチクランプや第一世代のオートパッチクランプでは、スクリーニングの作業や原価目標のニーズに要求される様な、処理能力や柔軟性を提供する事は出来ません。IonFlux HTシステムは、どのオートパッチクランプシステムよりも、最も低コストで高速な処理能力をご提供します。



IonFlux アプリケーション

特徴

16・64チャンネルアンプが平行して測定可能なハイスループットデザイン
プレートリーダーのようにシンプル
小型卓上型で簡単に設置 自動分注器に対応
リガンド・ボルテージゲートのイオンチャネルに対応 完全洗浄により連続して記録が可能

利点

公表までの時間短縮 創薬と新薬開発を加速
マニュアルパッチクランプの技術は不要 実験のセットアップが簡単
研究室に必要なスペースの削減 自動分注機との統合が簡単
幅広い範囲のイオンチャネル研究やスクリーニング に対応可能な柔軟性

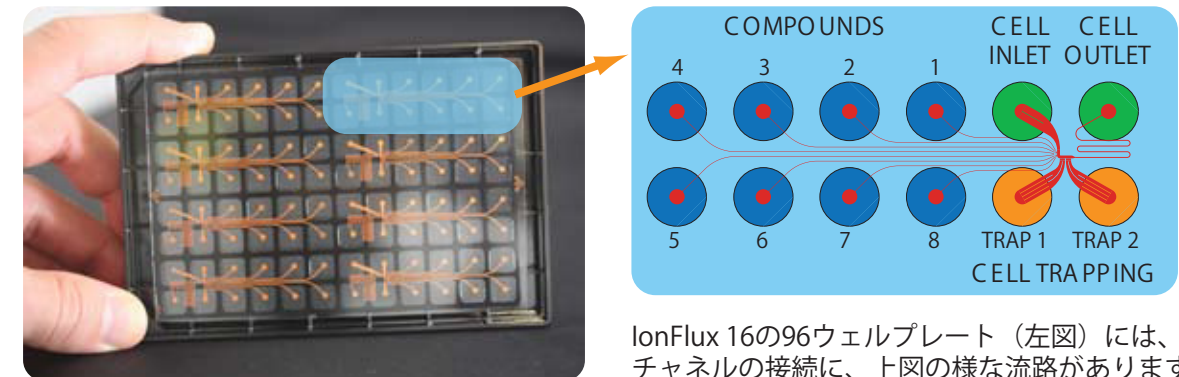
IonFluxプレートの構成

IonFluxのプレートは、ウェルプレートのマイクロ流路技術を、特徴とする消耗品です。幅広いイオンチャンネルのアプリケーションに合わせて、異なるプレートのデザインがあります。便宜上SBS標準のウェルプレートのフォーマットに統合されており、自動化された分注器に対応しています。

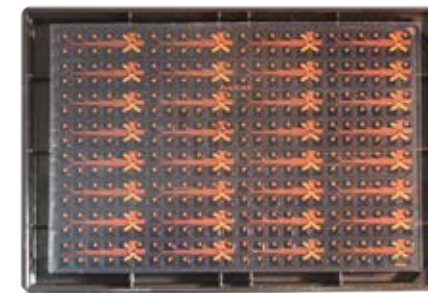
実験パターン

IonFluxのマイクロ流路のウェルプレートには、複数の実験パターンがあります。各実験パターンは、12個のウェルから構成されます。ウェルは全て、ウェルプレートの底面を流れるマイクロ流路の管を通して、お互いに繋がっています。1つのパターンの中には、2つのウェルは細胞捕捉、2つのウェルは細胞の注入と排水に使われます。残りの8つのウェルは、異なる濃度・化合物に使用されます。8つの化合物全てが、個別の実験パターンで捕捉された細胞に適用されます。

IonFlux 16のプレートは、96のウェルプレート形状に、各8つの実験パターンを含みますが、一方でIonFlux HTのプレートは、384のウェルプレート形状に、各32つの実験パターンが含まれています。



IonFlux 16の96ウェルプレート（左図）には、ウェルの内容物やチャンネルの接続に、上図の様な流路があります



IonFlux HTの384ウェルプレート（左図）には、32の「実験パターン」があります。

	IonFlux HT / 384ウェル	IonFlux 16 / 96ウェル
プレートプラットフォーム	SBSスタンダード 384ウェルプレート	SBSスタンダード 96ウェルプレート
ウェル容量	100µL	250µL
実験パターン数	32	8
化合物数 / 実験パターン	8	8
記録数 / 実験パターン	2	2
細胞数 / 記録	20	20
化合物テスト数 / プレート	256	64
データポイント数 / プレート	512	128

IONFLUXシステム構成 - 最適なシステムをご提供

IonFluxシステムは、全ての研究室にはそれぞれ独特のニーズがある事を、十分に理解してデザインされました。IonFluxが処理能力・自動化・予算において、お客様の明確な必要条件に合う様に、異なる2つのシステムがあります。

IonFlux HTシステム



- 優れたハイスループットシステム
- データポイント当り低価格
- 自動分注器に対応
- 卓上型コンパクトサイズ

IonFlux HT システムは、現在入手出来るオートパッチクランプシステムの中で、最も高い処理能力があります。64のパッチクランプアンプが並行動作し、1日に8,000データポイント取得することが可能です。代表的アプリケーションとしては、創薬スクリーニング・薬理学・心臓病・安全性スクリーニング (hERG) です。

IonFlux 16システム



- イオンチャンネル研究やアッセイ開発のアプリケーションとして理想的
- マニュアルパッチクランプシステムと同価格で、オートパッチクランプのパフォーマンス
- パッチクランプの専門的技術は不要

IonFlux 16 システムは、個々の研究室の為にデザインされた、世界初のマルチチャンネルのオートパッチクランプシステムです。並行動作する16のパッチクランプアンプを、搭載しています。代表的なアプリケーションは、イオンチャンネルの機能発現・ミュータントスクリーニング・薬物のプロファイリングです。

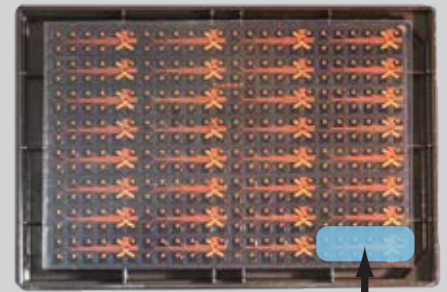
動作原理

ウェルプレートマイクロ流体工学

IonFluxは、SBS標準ウェルプレートの底にある、ミクロンスケール（マイクロンの基準）の流体チャンネルを埋め込める、革新的なウェルプレートマイクロ流路（登録商標）の技術を駆使しています。このアプローチにより、今研究室にある機器と同様に、ウェルプレートを使う様な感覚で、便利さを提供します。同時に、イオンチャンネルの研究を行う為の、高度な機能性と柔軟性を提供します。

1. 細胞と化合物は、ウェルプレートに加えます

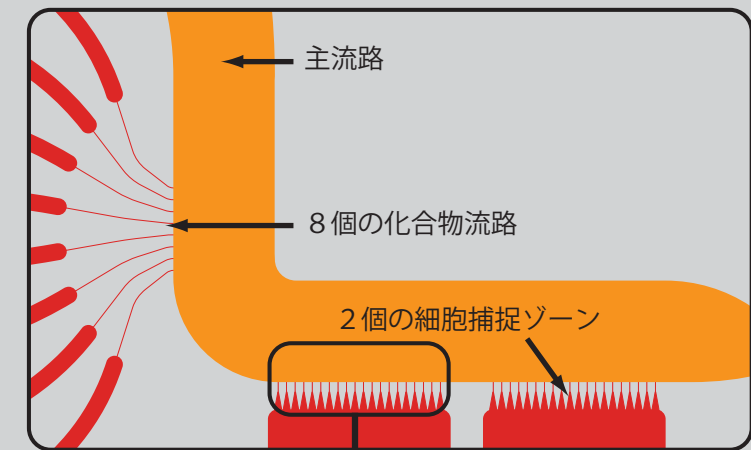
各IonFluxプレートには、一連の「実験パターン」が含まれています。各「実験パターン」は、12個のウェルで構成され、8個の化合物用ウェル、2個の捕捉用ウェル、そして2個の注入・排出用ウェルがあります。細胞は注入用ウェルに、細胞内液は捕捉用ウェルに入れ、8種類の化合物或いは一連の濃度を、化合物用のウェルの中に入れます。



実験パターン

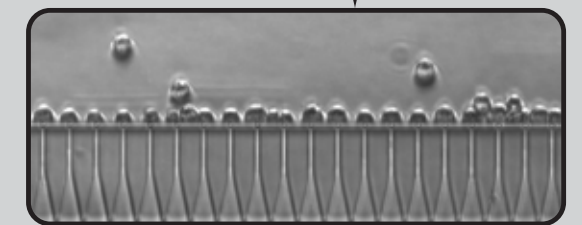
2. 細胞はアンサンブルアレイで捕捉されます

細胞は、機器からの圧力で主流路を流れます。20個の細胞のアンサンブルが、パッチピペットに似た小さな流路に捕捉されます。「実験パターン」につき、20個の細胞群が2セットあり、両方が8つの化合物の同じグループにさらされます。データの信頼性をより高める為に、8データポイントを、正副2つ提供しています。



3. 電流は、各アンサンブルから記録されます

機器からの電極が、20個の細胞アンサンブルそれぞれに接触する様に、流体の中に置かれます。別々のパッチクランプアンプを使って、20個の細胞のグループから、電流が測定されます。全ての20個の細胞を流れる電流の平均値を求めるので、この方法は高い成功率を達成します。化合物は、間にある物全てを洗い流し、全ての細胞に適用されます。このシステムは、高速作動するイオンチャンネルからの記録を容易にする、連続記録法を使用しています。



創薬と研究における極めて重要なアプリケーション

リガンドゲート型イオンチャネル

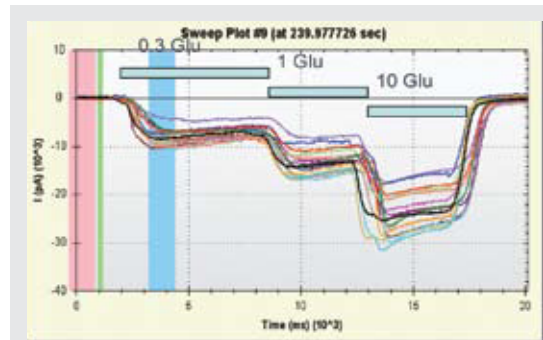
IonFluxシステムに採用されているマイクロ流路のウェルプレート技術は、非常に柔軟性があります。全てのプレートに渡って化合物を、同時に加える事が可能で、処理能力が大幅に向上します。(LGIC標的のプレート1枚につき8分、化合物のインキュベーション・タイムによって決定されます)。継続的な灌流は又、リガンドの洗浄を定期的改善し、例えばNMDA受容体の様な挑戦的な標的の研究を可能にします。

このアプリケーション・クラスの優位点:

- 連続的な灌流
- 優れた洗浄 (洗浄段階につき>50xの量の交換)
- 実験計画の柔軟性は無限 (ピペット交換は不要で、多くのアプリケーションが繰り返し可能)
- アンサンブル・レコーディングによる優れた一貫性

代表的なアプリケーション:

- GABA受容体アゴニストのスクリーニング
- NMDA受容体のスクリーニング
- ニコチン性受容体の研究
- P2Xブリン受容体の薬理学



NMDA受容体からの電流反応が、増加するリガンド濃度の機能として、表示されています。NMDAは、受容体の活性化によって、細胞の健康が損なわれる為、挑戦的な測定です。結果として、洗浄は高速かつ完璧でなければなりません。表示されているデータは、IonFluxの特有なプロトコルによって可能です。
: 待ち時間もなく、緩衝液と一緒にまとめて洗浄された、3回の連続するアゴニスト濃度が適用されています。E50は、化合物の反応変化を評価する為に、各アンサンプルから測定されます。

ボルテージゲート型イオンチャネル

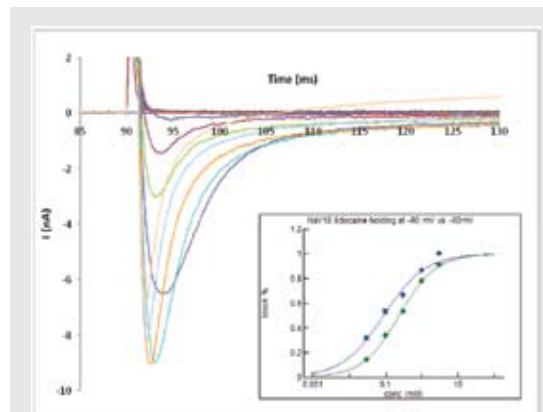
ボルテージゲート型イオンチャネルは、興奮性細胞の活動電位の形・持続期間・頻度を決定する要因です。この重要な生理学的機能により、創薬において激しく追跡されている標的ですが、また、ボルテージゲート型イオンチャネルは、例えば分泌上皮細胞の様な、非興奮性細胞の重要な生理学機能もコントロールしています。

このアプリケーション・クラスの優位点:

- 連続的な灌流により、優れた集中したクランプ
- アンサンブル・レコーディングによる高い成功率
- 化合物オフ率の測定
- リーク抵抗とシリーズ抵抗の補正機能有り

代表的なアプリケーション:

- 化合物効率スクリーニング
- 化合物プロファイリング (IC50%濃度判定)
- ミュータントスクリーニング
- 行動研究の(反応)メカニズム
- ナトリウム (Nav) とカリウム (Kv) チャネル



-120mVから20mVの電圧ステップの増加に反応し、スイープはこのNav1.8ボルテージゲート型ナトリウムチャネルの、電流と電圧の関係を決定するのに使われていました。実験では、アンサンプルテストの90%が2nAを超える最大電流である事を実証しており、通常弱電流の振幅に悩まされる標的に対しても、高い成功率を実現できます。挿入図: 異なる電圧における、リドカインブロッカーのIC50のシフトは、状態依存性の薬理学である事を実証しています。

hERGの毒性と安全性スクリーニング

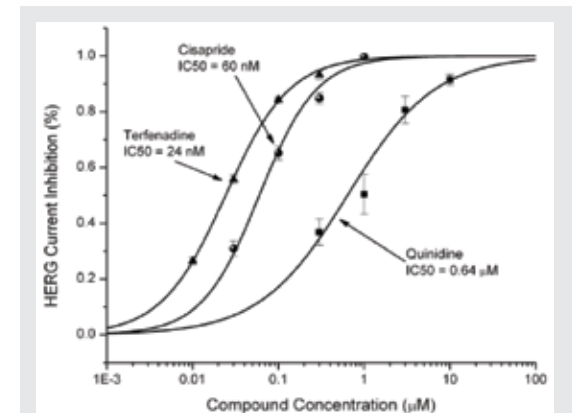
生体内のテストの困難さや費用により、hERGは、引き続き潜在的な心臓病障害の、重要な指標としての役割を果たしています。創薬過程の初期に、手の届く価格で分析が出来る事は、製薬産業において極めて重要です。IonFluxシステムは、困難な化合物 (低い溶解性 / 高い親油性) への対応能力や、処理能力、成功率、そしてコストにおいて、他に類を見ないほど、hERG化合物のプロファイリング作業に適しています。

このアプリケーション・クラスの優位点:

- 連続的な灌流によって、優れた集中クランプ
- アンサンプル・レコーディングによる高い成功率
- 温度コントロール

代表的なアプリケーション:

- hERGの安全性プロファイリング (IC50の研究)
- hERGの傾向の化合物スクリーニング
- 生理的温度でのhERGの研究



用量反応のデータ (濃度関数としてのhERG電流抑制) は、3つの異なる既知のhERGブロッカー化合物として表示されています: シサプリド、テルフェナジン、そしてキニジンです。ヒルファンクシオンのフィットが、文献値に十分一致する、IC50 (50%抑制濃度) の値を産み出します。とりわけ重要なのは、この実験で24nMのIC50値を持つと示された、テルフェナジンの様な脂溶性の化合物です。

温度依存性の効果

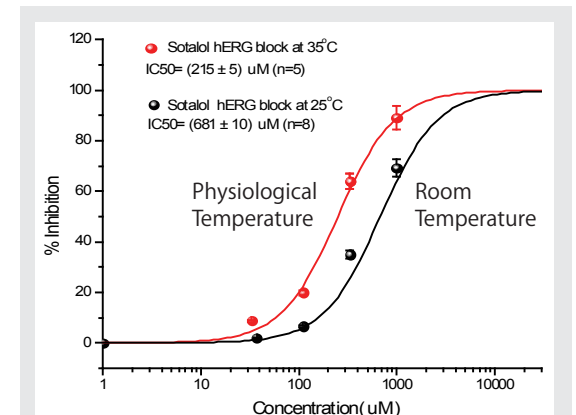
温度は、薬理的な反応と同様に、イオンチャネルの反応速度にも、影響を与える恐れがあります。これは、生理的温度では測定するのが困難な為、新薬開発過程の初期段階で行なわれる事はめったにありません。唯一のマイクロ流路デザインが、生理的温度における、ハイスループットの実験を可能にします。

このアプリケーション・クラスの優位点:

- 優れた温度制御で、溶液交換中に温度変化はなし
- 異なる実験間において、温度を一定に保つことで、反応の一貫性を向上
- シール段階の後に、温度を上昇させることで、成功率を上昇させることが可能
- 30~60秒の素早い温度平衡化時間

代表的なアプリケーション:

- 医薬品の安全性保証
- ナトリウムチャネルの反応速度 (Nav1.1~1.8)
- カリウムチャネルの反応速度 (Kv1.1~11.1)
- 膜のポレーター活動



医薬品安全性保証のアプリケーションでは、候補となる化合物のhERGの活性における、温度の影響を見極める事が重要です。上記でテストされているDL-ソタロールにとって、IC50は室温の値と比較すると、実験が生理的温度 (この件では35°C) で実施された時とでは、相当量の変化があります。IonFluxの機器で観測された変化は、現在の文献値と適合しています。