



柔軟でパフォーマンスに優れたアッセイプレート調製システム の提供方法

David Booth. Titian Software Ltd

化合物管理部門への要求は、さまざまな治療領域ごとに行われるアッセイのニーズや、製薬企業が CRO に求める特殊な要件などにより大きく左右されます。1 次、2 次スクリーニング、確認など化合物の研究開発の段階に応じたアッセイの種類もまたいくつか存在します。

多数のアッセイ技術およびアッセイプラットフォームが徐々に標準化されてきており、96、384、1536、2280 および 3456 などのウェルプレートを含む多種多様なプレートフォーマットがサポートされるようになりました[1]。各プロジェクトにおいて、濃度や量、希釈係数で良く用いられるパターンはそれぞれ異なりそうです。

各組織（およびそのサイト内で）の化合物管理チームが設置している、アッセイプレートを調製する機器の種類もまた多様性に富んでいます。例えば、可変スパンからマルチチップディスペンサー、固定ヘッドアレイディスペンサー、マイクロリットル分注からナノリットル分注、シリンジによる分注、超音波・音響波液体分注^[2]などです。

これら全種類の機器に共通の設定はありません。たいいていの機器では、Pipette script やグラフィカルな操作によるプログラミングなど、さまざまなプログラミング技術を備えた独自のユーザーインターフェイスを提供しています。アッセイタイプ用プロトコルは、通常は集中管理しておらず、ローカルで保存されています。また機器それぞれのタイプで、分注用の異なるパラメーターを有しています。デッドボリューム、最小容量と最大容量、分注スピードやチップクリーニングのパラメーターは柔軟に変更できないと、作製されたサンプルの品質が、アッセイ結果に影響を及ぼしかねません。

適切なサンプルの正しい選択と標準化されたフォーマットでサンプル収集を維持するという戦略は、アッセイプレート中のアリコートの利用可能性や品質^[3]、アッセイプレート作製効率に有意な影響を与えます。

アッセイプレートに対して、例えば個々のピッキング、計量および可溶化（乾燥している場合）、多段階分注が必要ななど、多くの要求がある場合、それらはサンプル数に応じて増大します。これは、サンプル同定やサンプルの移動確認、ワークフローをサポートするシステムが提供されていない限り、対処していないと、重大なエラーや不確実性を招き、追跡・修正するのに費用がかかってしまうという問題を引き起こしかねません。^[4]

プレートが作製され、容器内のサンプルを使い果たすと、それらの変更を記録するために在庫を調整する必要があります。通常の分注機が生成するデータでは、精密に加えられた変更を解析して解釈する必要があります。いったん、プレートが調整されるとアッセイで使用することができますが、アッセイデータ解析ツールで利用するためにウェルごとの情報も必要となるため、ウェルに関する情報の転送が求められます。これが自動的に行えると、転記エラーのリスクが排除されます。

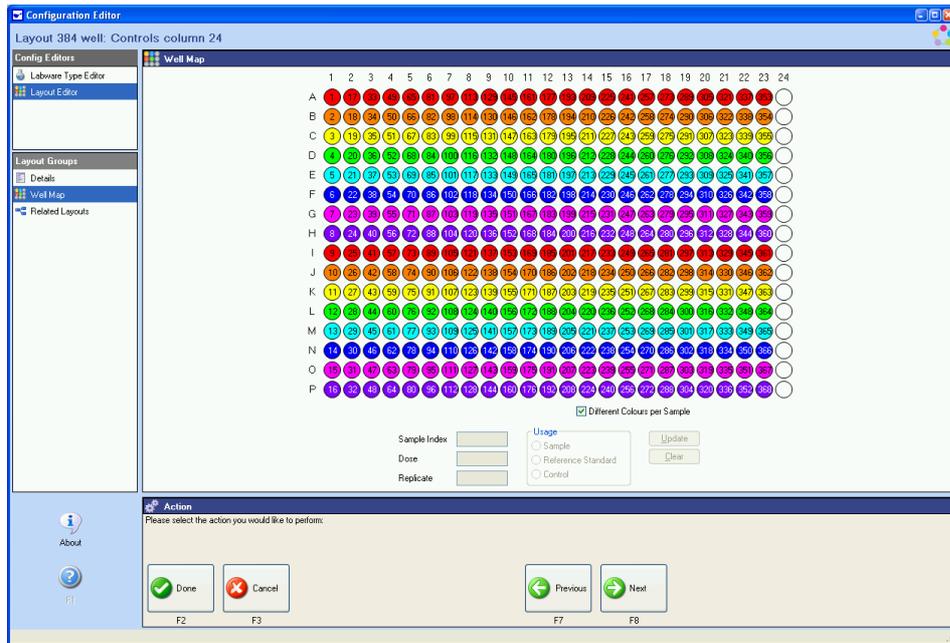
アッセイプレート作製のための Mosaic のアプローチ

Mosaic は、アッセイプレートの要求、管理および準備において一貫性、利便性および効率性を提供し、アッセイプレートの作製を支援します。

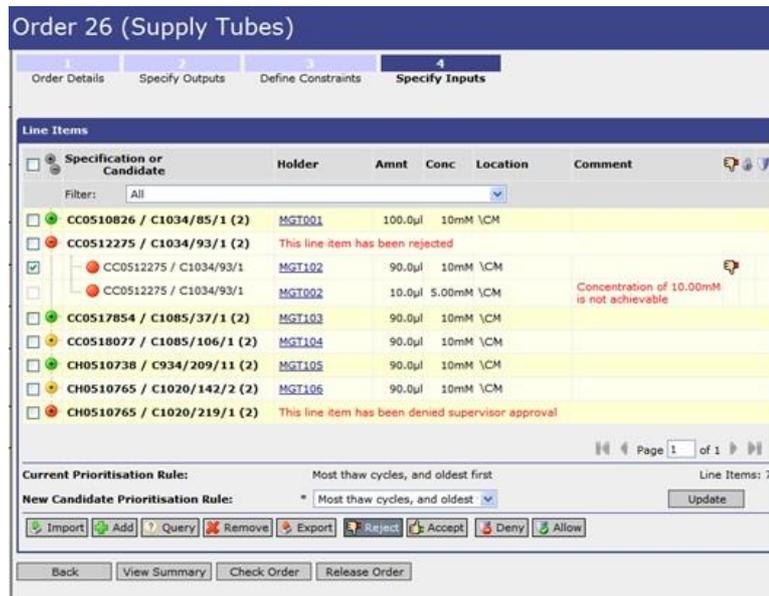
ユーザーにとって、先ず挙げられる Mosaic のメリットとは、包括的な Web ベースのサンプル出庫依頼システムということです。そのサンプル出庫依頼システムは、必要なサンプル・フォーマットに合ったサンプル出庫依頼タイプや、利用可能なサンプル・フォーマットを提供するように設定することができます。サンプル出庫依頼タイプは、アッセイ要件に正確に合致するように設定ができ、必要な場合にはパラメーターの仕様にある程度の柔軟性をもたせることができます。

The screenshot displays the Mosaic web interface for 'Order 192' (Kinase 2 RJF) by user 'Fry, Richard'. The interface is divided into a left-hand navigation menu and a main content area. The navigation menu includes sections for Orders, Fulfilment, Inventory, Lists/Sets, Reporting, Admin, and Help. The main content area features tabs for Status, Streams, Compounds, and Options. The 'Streams' tab is active, showing a table of assay streams with columns for '#', 'Summary', and 'Can have child streams'. Three streams are listed, each with a checkbox and a plus icon. Below the table are 'Move Up' and 'Move Down' buttons. A detailed configuration panel for 'Kinase IC50 10pt 10mM' is shown, with fields for Parent (0), Number of Copies (1), Destination Type (Despatch), Recipient (Fry, Richard), Delivery Location, Target Amount (20 µL), Top Concentration (10 mM), Solvent (100% DMSO), Plate Type (96 well, shallow, v-bottom polystyrene plate), Layout (10pt IC50 NC - 8 Compounds per Plate), Dilution Series (1:2 (10 doses)), Target (Kinase Panel), and Project (Kinase Panel IC50). An 'Apply Changes' button is at the bottom.

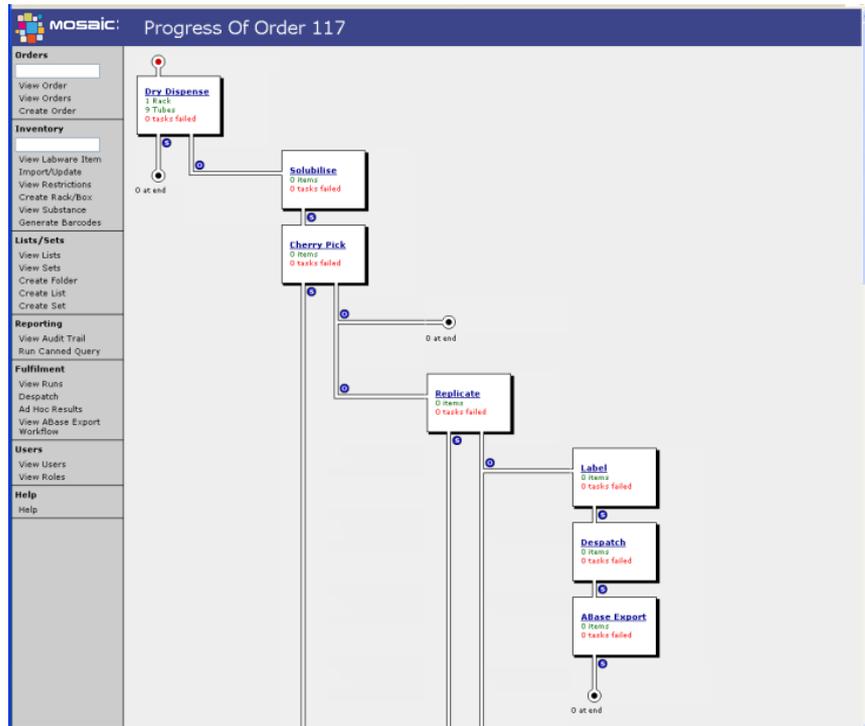
この例では、Mosaic はプレートを特定のプロジェクトやアッセイタイプに関連付けについて示しております。このスクリーンショットからも、異なるプレートタイプが収容されていることがわかります。またいくつかのアッセイでは、プレートタイプを標準値に固定しておくことが望ましいという場合があります。プレートレイアウトは Mosaic で管理され、特定のウェルとプレート領域が異なる目的で割り当てられます。プレートレイアウトは、Mosaic のレイアウトエディタを使用することで、ユーザーは容易に編集できます。



Mosaic 内の在庫管理およびサンプル出庫依頼機能により、サンプルの使用計画を立てられ、中間在庫を記録、サンプルの使用状況を追跡できます。依頼を履行するために、例えば、凍結/解凍サイクルが最も少ないサンプル、サンプルの有効期限に最も近いサンプル、特定のセットに属しているサンプルなどさまざまな基準の設定により、サンプル選択を制御できます。



サンプルが選択されると、Mosaic はユーザーのサンプル受領を補助します。また、自動倉庫を使用している場合、Mosaic は自動倉庫と連携してサンプルピッキングリストを転送し、保存された在庫を調整することができます。この要求はワークフローに変換され、各サンプルはピッキングから発送まで追跡されます。



サンプル収集と設定された運用ルールによっては、乾燥粉末ストックからサンプルを採取することが適切な場合があります。この場合のアッセイプレートへのワークフローには、計量する場所で行われる乾燥分注の工程を含んでいます。Mosaic は、ユーザーを適切な分注のステップへと導き、分注されたサンプルを照合します。測定された分注の重量が Mosaic によって記録され、この情報を使用して、目的とする濃度の溶液の提供・補正に必要な溶媒の量を計算します。

元のサンプルからマザープレートを調製する、最初のステップとして溶解を行うために、Mosaic は多数のリキッドハンドリング装置と連動することができます。機器が「オンライン」モードで完全に統合されている場合、プレートを作製するためにオペレーターはピペット操作のプロトコルを入力または編集する必要はありません。

Mosaic は、元の保管場所であるラックとサンプルを設置するプレート（または他の容器）を使用して、機器をどのように制御するかユーザーに指示し、その後、Mosaic は機器のプロトコルを確認します。Mosaic は、最小容量、デッドボリュームなど機器の性能と限界を認識したうえでの設定が行えるだけでなく、チップのクリーニングや交換などの処理も制御できます。

あまり頻繁に使用されない機器では、ピペット処理結果をファイルベースで交換することで、実際の結果を読み取るオプションもあります。これは「オフライン」によるデータ取得形態であり、この場合はピペッティング装置の設定は、オペレーターによって行われ、プロトコルは交換用ファイルフォーマットを使用しなければなりません。

準備が完了すると、新しいプレートの作製による元の容器からのサンプル削減量を反映して、Mosaic の在庫情報が更新されます。準備施設からサンプルの発送までの記録する仕組みが作動し、また必要な場合は出荷明細が記録され、依頼者がチェックすることができます。

アッセイでプレートを使用した後、Mosaic から得られるアッセイプレート情報を使用して、結果の解析が補助されます。このために、Mosaic はアッセイプレートのデータ（サンプルの物質、濃度、容積、ウェルの位置）を IDBS 社の 'ActivityBase' などのアプリケーションにエクスポートできます。

Mosaic は、電実験ノート（ELN）など他のシステムによるプレートのオーダーを、自動的に発行できる Ordering API（Applications Programming Interface）を有しています。これは非常に効率的なリンクを提供します。例えば、特定のアッセイにプレートが必要な場合、アッセイに必要なすべての標準設定を含むように Mosaic でオーダータイプを設定できます。これが実行されると、他のシステムがアッセイタイプ（＝オーダータイプ）を要求し、アッセイに必要なサンプルのリストを提供するように要求するだけで、Mosaic は発送を管理し、オーダーのステータスを更新します。

Mosaic のユーザーが経験した全般的なメリット

Mosaic を使用したユーザーからは、全般的にサンプル品質が改善した（例、プレート中の要求濃度に対する CV 値（変動係数）が低くなった）といった報告が相次いでいます。これらの一部は、溶解時の分注補正に起因するものの、大部分は迅速な処理時間が、プレートまたはラックラック全体での蒸発による変動の削減へ貢献したことによるものです。

Mosaic のワークフロー管理は、サンプルが途中で迷子になることを防ぎ、誤った配置を早期に検出、修正を可能にします。このような事態を修正するために費やす時間は通常、リソースの大部分を占有するため、これらのメリットは非常に重要となります。ワークフローイベントを記録する監査証跡は、価値ある裏付け証拠を提供するので、無駄となる再オーダーも回避できます。

Web ベースのサンプルのオーダーは、特にオーダータイプを、最も頻繁に行われるアッセイタイプに合わせて設定した場合、高い利便性が見込めます。プレートタイプとパラメーターを記録したオーダーテンプレートを使用することにより、アッセイ用プレートが標準化されるので、ベストプラクティスの獲得にも繋がります。

Mosaic は、より多くのプレート調整やリクエストにもより早く対応することを目的に、化合物管理部門にアッセイプレート調整を迅速化するサービスとして導入すると、一般的に 1 週間掛かっていた処理時間が 1 日へと短縮させることができます。

Mosaic は、サンプル調整の手間から依頼者から解放し、マルチサイトへの発送と受領までサポートするため、組織にとって費用対効果の高い統合集中管理サービスとなります。

参考文献：

1. ["High Throughput Screening , Methods and Protocols " William P Janzen. Humana Press ISBN 0-89603-889-0](#)
2. Overview of Liquid Handling Instrumentation for High-Throughput Screening Applications, Stewart Rudnicki, Sean Johnston, *Curr. Protoc. Chem Biol.* 1:43-54. © 2009 by John Wiley & Sons, Inc
3. Lipinski, C (2005). Compound precipitation from DMSO and the synergy between water uptake and freeze/thaw cycles. Oral Presentation at LRIG Meeting, January 2005
4. Harrison, WJ "The importance of automated sample management systems in realising the potential of large compound libraries in drug discovery". *J. Biomol. Screen* 2.203
5. Report: "Small-Scale Benchtop Automation Trends 2011" Dr. John W. Comley, HTSTech Ltd



製品お問合せ先

Tel:03-6417-6600 E-mail:ls-marcom@ctc-g.co.jp

伊藤忠テクノソリューションズ株式会社 流通・エンタープライズ事業グループ
ライフサイエンス事業部

〒141-8522 東京都品川区大崎1-2-2 アートヴィレッジ大崎セントラルタワー Tel:03-6417-6600 Fax:03-5434-0061 <http://ls.ctc-g.co.jp>
