

生命科学分野におけるラボラトリーオートメーションの概況と ヒト型ロボットの可能性

田原-新井 悠也, 加藤 月, 神田 元紀, 尾崎 遼

1 はじめに

生命科学分野では近年、研究の効率化や実験結果の再現性向上を目指し、生命科学実験をロボットなどの機器を用いた実験自動化（ラボラトリーオートメーション、LA）の潮流が世界的に活発になっている。本稿では、生命科学分野におけるLAの現状とヒト型ロボットの活用可能性について概説する。さらに、近年注目されている異種機器連携（オーケストレーション）を実現するための技術として重要な研究要素について解説する。

2 生命科学分野におけるLA*1

2.1 チューブワークとディッシュワーク

生命科学の研究対象は、低分子代謝産物（生体内で作られる分子量2000以下の化合物）や生体高分子といったマイクロなスケールから、細胞や生体組織といった中程度のスケール、さらには、個体や生態系といったマクロなスケールまで多岐にわたる。例えば、これまでに自動化がなされた実験だけでも、DNA配列の決定¹⁾、細胞培養の自動化²⁾、蚊に感染したウイルス検出³⁾、ショウジョウバエ幼虫のトラッキング・移動⁴⁾、マウスの静脈注射⁵⁾と、扱う対象や目的は多岐にわたる。中でも、生命科学分野で広く実施されるのは、マイクロから中程度のスケールを対象とした実験で、ここではプラスチック製のチューブ・ディッシュ・マルチウェルプレートといったラボウェア（実験器具: labware）が用いられる。チューブは核酸・タンパク質・糖鎖といった、いわゆる生体高分子の抽出・精製や生化学反応を行うための容器として用いられる。その過程では、マイクロリットルからミリリットルオーダーの量の溶液をマイクロピペットで移動・分注・混合する操作が頻繁に使用される。一方で、ディッシュやマルチウェルプレートは細胞を固体培地や液体培地にて培養し、細胞の形態や応答を観察するために使用される。このように、「チューブワーク」と「ディッシュワーク」の自動化が生命科学分野のLAの主要な課題である。なお、実験内容の頻繁な変更や暗黙知の存在、そしてウェットラボ環境でのロボット使用の

ハードルの高さも自動化の課題であるが、本稿では扱わない。

2.2 チューブワークの自動化：サーマルサイクラーや自動分注機を用いたアッセイ

チューブワークの自動化例としては、サーマルサイクラーや自動分注機が挙げられる。PCR（polymerase chain reaction）アッセイでは、数十年前には温度の異なる温浴の間でDNAや酵素の入ったチューブを何度も移動させる手動操作が必要であったが、サーマルサイクラーの開発によって反応温度のコントロールが自動化された。自動分注機（automated pipetting system; liquid handling robot）は、UFOキャッチャーや3Dプリンターのようにレール上をXYZ方向に動くアーム（直角座標型ロボット）にマイクロピペットを装着した機械であり、液体の分注という生命科学実験の主要操作を自動化する。自動分注機は高スループットスクリーニング（HTS, high-throughput screening）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay）、次世代シーケンシング（NGS, next generation sequencing）のライブラリ調製、化学発光アッセイ（chemiluminescent assays）といった様々なアッセイやサンプル処理が可能であり、検体検査・創薬研究・基礎研究まで幅広い用途で使用されている。

2.3 ディッシュワークの自動化：細胞を用いたアッセイ

細胞培養や細胞アッセイ（cell-based assay）に用いられるため、ディッシュワークも様々なロボットや機器によって自動化されている。ディッシュワークは主に細胞培養で用いられるため、特有の実験手順をもつ。細胞は増殖や分化など刻一刻とその状態を変化させるため、リアルタイムに結果を解釈しながら実験操作を行う必要がある。細胞培養における主要な実験操作には、細胞の観察・培地の交換・細胞の継代が挙げられる。細胞の観察は、細胞をインキュベーターから取り出し、顕微鏡などで細胞を目視したり撮像したりすることで細胞の状態を観察・評価する操作である。培地交換は、ディッシュに入った古い液体培地を吸い出し、新しく液体培地をいれる操作である。細胞継代は、細胞数が増殖により、設定

*1 生命科学分野におけるLAのより詳細な紹介については日本語総説を参照いただきたい⁶⁾⁷⁾。

した至適細胞密度を迎えた際に、細胞を回収し、適切な細胞の濃度となるよう希釈したうえで新しいディッシュに細胞を播種する操作である。細胞培養の自動化は工業的な要請に応えた自動細胞培養装置が複数の企業から販売されている。これらの装置は特に大量培養を目的としており、その構成は大量のプレートを格納できるインキュベーター・細胞観察のための顕微鏡システム・培地の温度調整装置、分注や揺動をする装置が一体となっているものが多い⁸⁾⁹⁾。

3 ヒト型ロボットとIAへのヒト型ロボットの導入

生命科学実験ではその実験手順の複雑化に伴い、様々な専用自動化機器が開発されてきた。一方で、多くの実験プロトコルで共通する手順を自動化するため、様々な汎用的な自動化機器も同時に開発されてきた。その一例がヒト型ロボットである。生命科学実験では人間の実験者が扱うことを前提とした様々な器具が使用されている。例えば、微量液体のハンドリングを行うマイクロピペットや、プラスチックディッシュの底面に接着した細胞を剥がすシリコン製のスクレイパーと呼ばれる器具である。こうした人間用の器具を用いた実験手順をロボットシステムで自動化するには、人間の手や動きを模倣できるヒト型ロボットが有用である。この特性により、専用の自動化機器や器具が開発されていない実験においても人間が利用する既存の機器・器具や実験プロトコルをそのまま利用できる。また、ヒト型ロボットはチューブやディッシュを移動する際に専用のレールを必要とせず、インキュベータなどの装置から直接取り出すことができる。

以上のように、ヒト型ロボットには従来の自動化機器にはないメリットが存在する。続いてヒト型ロボットの導入がもたらす具体的な事例を紹介する。

3.1 ヒト型ロボットによる臨床サンプルのクロマチン免疫沈降の自動化

クロマチン免疫沈降 (ChIP-seq) 解析は、特定のタンパク質がゲノム上でどこに結合しているかを調べるアッセイであるが、この実験には多段階の複雑なチューブワークが必要である。特に臨床的に重要な FFPE (ホルマリン固定パラフィン包埋) 組織サンプルに対する ChIP-seq は、結果を薬剤感受性や副作用などの臨床情報と関連付けられるメリットがあるものの、FFPE から抽出される DNA や RNA の品質が低いため実施が困難であった。Kaneko らは、汎用ヒト型ロボット「まほろ (Maholo)」(図 1) を利用して、臨床的に重要な FFPE 組織サンプルを対象としたゲノムワイドクロマチン解析技術を開発した¹⁰⁾。特に、RCRA ChIP-seq という手法を開発し、ヒストン修飾や CTCF 転写因子の結合部位を



図 1 汎用ヒト型ロボット LabDroid まほろ
(写真提供：RBI 株式会社)

高精度かつ安定した結果で得ることに成功した。この技術により、FFPE 組織を用いた ChIP-seq 解析を大量に行うことが可能となり、様々な疾患の機序の解明に繋がると期待される。

3.2 AI 駆動ヒト型ロボットシステムによる細胞分化誘導条件の最適化

再生医療における細胞培養や分化誘導は、経験とスキルに依存するディッシュワークであり、最適条件の確立には数年かかることもある。Kanda らは、AI 駆動のロボットシステムを用いて細胞培養条件を自律的に最適化する試みを報告した¹¹⁾。このシステムでは、汎用ヒト型ロボット「まほろ (Maholo)」を用い、2億通りの実験条件の組み合わせからバッチベイズ最適化を用いて最適条件を探索し、iPS 細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導の効率を手動操作に比べて 88% の向上させることを達成した。特に、人間では数年かかる最適化作業をわずか 111 日で実現している。ここで用いられた実験器具や消耗品は生命科学実験において一般的に使用されるものであった。

3.3 ヒト型協働ロボットによる実験室における効率化と精密操作の実践

ヒト型協働ロボットは、専用のブース内で動作する「まほろ」とは異なり、人間の実験者と同じ空間で協働して実験することを目指したヒト型ロボットである。これまでに無人搬送車 (AGV) に搭載されたヒト型協働ロボットを「ICHIRO」が開発された。ICHIRO は、クリーンベンチ内に実験に必要な試薬やサンプルを運搬し、細胞培養実験を行うことができる。頭部に二つのカメラ、両手首に LED 付きカメラを搭載しており、白黒の円筒形のマーカーやチップ先端を対象とした画像認識に基づく位置補正を行う。これにより、人のように目で見ながら両手を協調させて動作できる。例えば、細胞数計測の準備の際に行われるスライドグラスへの分注操作において、ICHIRO はスライドグラスのわずか 1 mm ほどの隙間に正確に溶液を分注できる¹²⁾。

4 ヒト型ロボットを含む複数種類の機器を連携させるための主要な研究要素

現代の生命科学研究では、ゲノム編集、DNA シーケンシング、質量分析、iPS 細胞培養、ハイスループットアッセイといった高度で複雑な実験手順を伴う実験プロトコルが用いられるようになってきている。これに伴い、これらの実験プロトコルに特化した専用自動化機器が次々と開発されてきた。一方で、自動分注機やヒト型ロボットといった汎用自動化機器も積極的に開発され、さまざまな種類の実験を柔軟に実行できる利点がある。しかし、専用か汎用かを問わず、単一の機器で一連の実験手順を完結できることは稀であり、複数の異なる種類の機器を連携させて使用する必要があるのが現状である。

近年、自動化実験室において、複数種類の機器を連携させて一連の実験手順を完了させる「異種機器連携（オーケストレーション）」がラボオートメーションの重要なトレンドとなっている。これを実現するための重要な要素として、ここでは特に二つの要素を取り上げて解説する。ひとつは処理したい実験手順を各機器に効率よく割り当てるためのスケジューラーである。もうひとつは異なる機器間でサンプルや試薬を搬送するための搬送系である。現状の「自動化実験室」ではスケジューラー

と搬送系の役割を人間のオペレーターが担うことが多い。しかし、品質安定化、コスト削減、生産性向上、大規模化を進めるためにはこれらの要素も自動化することが今後の競争力につながると考えられる。以下では、LAのさらなる発展を見据え、スケジューラーと搬送系の研究課題について紹介する。

4・1 スケジューラー

LAでは、複数の実験を同時に進行させるため、それらの実行時間や順番などを管理（スケジューリング）する必要がある。スケジューリングは、人間のラボで実験者同士が話し合っって時間を調整するように、機器間で作業を最適化する役割を果たす。スケジューラーの実装されていない自動化システムでは人間がスケジューリングを行うが、スケジューラーを導入することで、これを自動的に行う事ができる。ヒト型ロボットを使用する場合、複数の実験を一台で担うことが多いため、特にスケジューリングの研究が重要となる。

生命科学実験では、ある実験手順の開始時刻が他の手順によって規定される場合が多く、これらの依存関係を考慮しつつ、実験リソースの競合を避けるためのスケジューリングが必要である（図2）。例えば、ある種の細胞培養実験では、インキュベーション後に特定の試薬

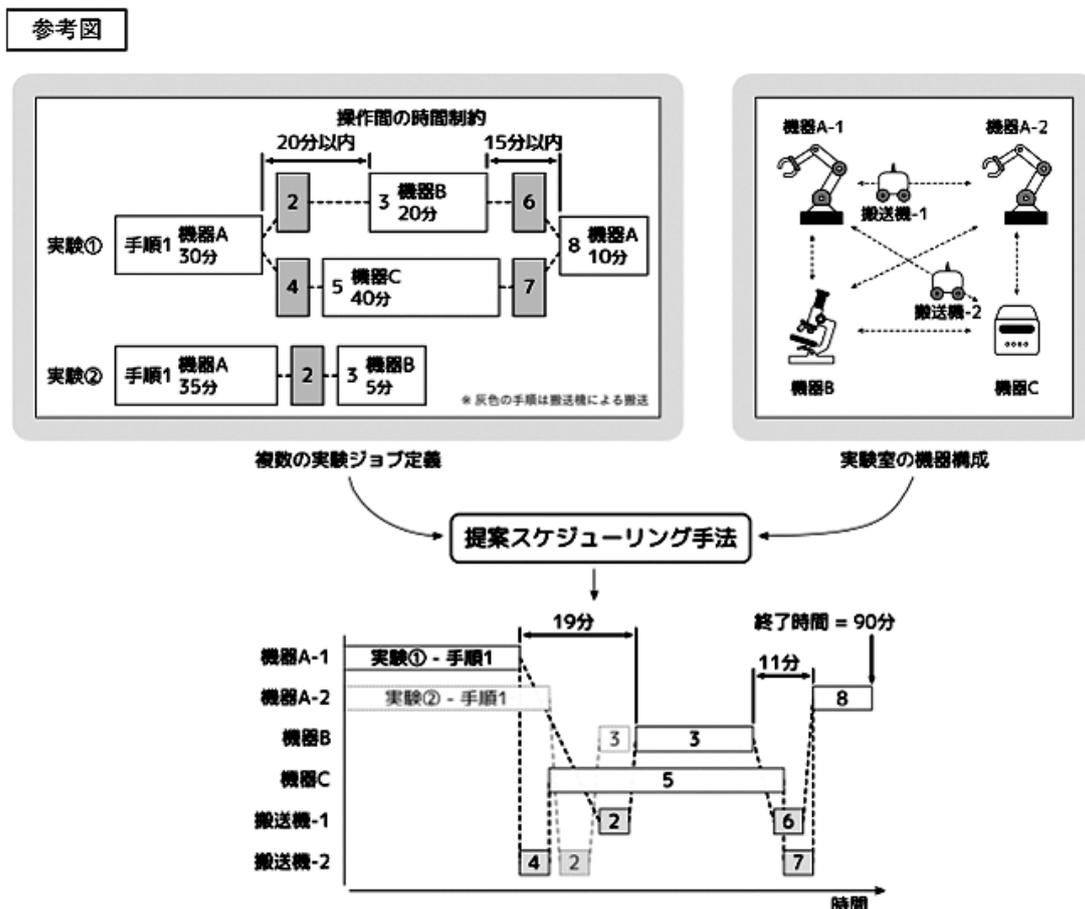


図2 スケジューリングの概念図
文献14)より引用。

を一定時間内に添加する必要があり、そのタイミングを厳密に管理しなければならない。また、複数の実験を同時に進行させる場合には、実験手順の間に生じる待ち時間が実験全体の効率に大きく影響を与えるため、この待ち時間を最小限にするスケジューリングが求められる。スケジューラーは、こうした依存関係を考慮した効率的なスケジュールを自動で作成することを目的としている。

スケジューリングは、静的スケジューリング (static scheduling) と動的スケジューリング (dynamic scheduling) に大別される。静的スケジューリングでは、事前にスケジュールを生成し、実行中に変更しないが、動的スケジューリングでは、事前に予測できない遅延や条件分岐に対応して実行中にスケジュールを変更する。

例えば、Itoh らは、時間制約を持つ複数の装置を使用したスケジューラーを提案した¹³⁾¹⁴⁾。混合整数計画法 (MIP) を用いて、実行時間を最小化する最適なスケジュールを生成している。これにより、生命科学実験の複雑な依存関係をスケジューリング問題に落とし込みつつ、それを満たす効率的なスケジュールを作成することに成功した。

生命科学実験におけるスケジューリングは、複雑な依存関係とダイナミックな状況変化を伴うため、今後も研究が進んでいくと考えられる。例えば、静的スケジューリングをより発展させることによって行われる実験の時間的見積もりを立て、実際の実験では動的なスケジューリングによって実験の進行状況に応じた実験を行うような方向性や、はじめからスケジューリングを行うことを前提として実験プロトコルを記述する方向性などが考えられる。逆に、スケジューリングの結果を元に実験プロトコルを改変する方向性も考えられる。いずれにせよ、実用的な LA を実現するためには、スケジューラーが重要な研究要素である。

4.2 搬送系

異なる機器間でのサンプルや試薬の搬送は人間のオペレーターが担っていた。例えば、下水中のウイルス RNA 検出実験において、自動分注機で調製された抽出液の入ったマルチウェルプレートを用いたヒト型ロボットで処理する際には、人による搬送が前提となっている¹⁵⁾。一方で、搬送も自動化することでヒトへの依存性を減らし、さらなる効率化や結果の安定化が期待できる。

複数の自動実験装置、機器間でサンプル移動させる場合、搬送系が重要な役割を果たす。生命科学分野においてサンプルはプラスチック製のマイクロチューブやマルチウェルプレート、ディッシュに収められているため、これらの搬送が必要となる。搬送系には、レールを使ったもの、スカラロボットなど固定させたものを実験

台の上や側面に載せたもの、リニアモーターを用いて浮かせたトレイ平行移動させるもの¹⁶⁾、移動ロボットなど様々な種類が存在する。

近年、ヒト型ロボットと搬送系を連携させる事例も増えている。例えば、CO₂ インキュベーターとヒト型ロボットをレールで接続することで、ヒト型ロボットの届く範囲の外に置かれた CO₂ インキュベーター内のサンプルをヒト型ロボットの実験に供することができるようにしたものがある¹⁷⁾。また、ICHIRO では、ヒト型ロボットを AGV (automatic guided vehicle, 無人搬送車) に搭載し、実験作業だけでなく、ラボウェアやサンプルの搬送も担わせている¹²⁾。化学分野の LA においても、AGV や AMR (autonomous mobile robot, 自律型移動ロボット) を用いた複数の機器の連携例がある¹⁸⁾。加えて、搬送のみを担当する自走式ロボットに実験室内や実験室間でのサンプルの搬送をさせるという方向性も報告されている¹⁹⁾。

生命科学分野の LA において、どの種類の搬送系が最適かは、現時点では結論はでていない。今後、事例を蓄積することで、実験室の規模や機器の種類、連携量に応じた最適な搬送系の選択基準が形成されると期待している。

5 まとめ

LA とヒト型ロボットの導入は、生命科学研究および医療分野における実験効率の向上と再現性の確保に大きく寄与している。なお、本稿では触れなかったが、ヒト型ロボットは化学分野のナノ粒子製造など、生命科学以外の分野でも応用が進んでいる²⁰⁾。ヒト型ロボットの柔軟性と高い操作精度は、多様な実験ニーズに対応できるだけでなく、従来の手法では実現困難であった新たな実験アプローチを切り開く可能性を秘めている。特に分析化学とラボラトリーオートメーションの融合の観点からは、これまでの分析化学における主要な焦点であった測定器や測定原理に関する研究開発に加え、試料調製・前処理・データ取得までの一貫通なワークフローを見越した分析測定法や機器開発を期待したい。より多くの研究者や開発者が自動化を前提とした研究開発を頭の片隅に置くことで、さらなる技術革新と効率化が進み、AI やロボットの後押しを受けて分野全体が加速することが見込まれる。

文 献

- 1) J. M. Rothberg, W. Hinz, T. M. Rearick, J. Schultz, W. Mileski, M. Davey, J. H. Leamon, K. Johnson, M. J. Milgrew, M. Edwards, J. Hoon, J. F. Simons, D. Marran, J. W. Myers, J. F. Davidson, A. Branting, J. R. Nobile, B. P. Puc, D. Light, T. A. Clark, M. Huber, J. T. Branciforte, I. B. Stoner, S. E. Cawley, M. Lyons, Y. Fu, N. Homer, M. Sedova, X. Miao, B. Reed, J. Sabina, E. Feierstein, M. Schorn, M. Alanjary, E.

- Dimalanta, D. Dressman, R. Kasinskas, T. Sokolsky, J. A. Fidanza, E. Namsaraev, K. J. McKernan, A. Williams, G. T. Roth, J. Bustillo : *Nature*, **475**, 348 (2011).
- 2) K. Ochiai, N. Motozawa, M. Terada, T. Horinouchi, T. Masuda, T. Kudo, M. Kamei, A. Tsujikawa, K. Matsukuma, T. Natsume, G. N. Kanda, M. Takahashi, K. Takahashi : *SLAS Technol*, **26**, 209 (2021).
 - 3) P. Shi, L. D. Kramer : *Expert Rev. Mol. Diagn.*, **3**, 357 (2003).
 - 4) J. Yu, S. Dancausse, M. Paz, T. Faderin, M. Gaviria, J. W. Shomar, D. Zucker, V. Venkatachalam, M. Klein : *Elife*, **12**, (2023), doi: 10.7554/eLife.86585.
 - 5) CHUGAI DIGITAL | 中外製薬 : “深層学習×ロボティクス×創薬研究 Preferred Networks 社との協働で目指したエシカルな実験手法 -異なる分野の知見の融合 | CHUGAI DIGITAL | 中外製薬” (Accessed: Aug. 20, 2024). [Online]. Available: <https://note.chugai-pharm.co.jp/n/n0d36b33fb6ec>.
 - 6) 堀之内貴明 : 生物工学, **101**, 368 (2023).
 - 7) 堀之内貴明 : 生物工学, **100**, 441 (2022).
 - 8) 日立ハイテック : “細胞自動培養装置 iACE2 (ACC-200) : 日立ハイテック” (Accessed: Aug. 21, 2024). [Online]. Available: <https://www.hitachi-hightech.com/jp/ja/products/healthcare/treatment/regenerative-medicine/>.
 - 9) 川崎重工株式会社 : “再生医療の普及拡大に向けた新型の細胞自動培養システム「AUTO CULTURE」を開発” (Accessed: Aug. 21, 2024). [Online]. Available: <https://www.khi.co.jp/pressrelease/detail/20180320_2.html>.
 - 10) S. Kaneko, T. Mitsuyama, K. Shiraiishi, N. Ikawa, K. Shozu, A. Dozen, H. Machino, K. Asada, M. Komatsu, A. Kukita, K. Sone, H. Yoshida, N. Motoi, S. Hayami, Y. Yoneoka, T. Kato, T. Kohno, T. Natsume, G. v. Keudell, V. Saloura, H. Yamaue, R. Hamamoto : *Cancers*, **13**, 2126 (2021).
 - 11) G. N. Kanda, T. Tsuzuki, M. Terada, N. Sakai, N. Motozawa, T. Masuda, M. Nishida, C. T. Watanabe, T. Higashi, S. A. Horiguchi, T. Kudo, M. Kamei, G. A. Sunagawa, K. Matsukuma, T. Sakurada, Y. Ozawa, M. Takahashi, K. Takahashi, T. Natsume : *Elife*, **11**, e77007 (2022).
 - 12) 松本佳子 : 製剤機械技術学会誌, **31**, 298 (2022).
 - 13) T. D. Itoh, T. Horinouchi, H. Uchida, K. Takahashi, H. Ozaki : *SLAS Technol*, **26**, 650 (2021).
 - 14) T. D. Itoh, T. Horinouchi, H. Uchida, K. Takahashi, H. Ozaki : “生命科学実験の効率的な自動化を実現するスケジューリング手法を開発”, (2021), (Accessed: Aug. 20, 2024). [Online]. Available: <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210625/pdf/20210625.pdf>.
 - 15) S. Hayase, Y. A. Katayama, T. Hatta, R. Iwamoto, T. Kuroita, Y. Ando, T. Okuda, M. Kitajima, T. Natsume, Y. Masago : *Sci. Total Environ.*, **881**, 163454 (2023).
 - 16) Beckhoff Automation GmbH, Co K. G., Hülshorstweg, Verl 33415, and Germany : “XPlanar” (Accessed: Aug. 19, 2024). [Online]. Available: <https://www.beckhoff.com/ja-jp/products/motion/xplanar-planar-motor-system/>.
 - 17) M. Sasamata, D. Shimojo, H. Fuse, Y. Nishi, H. Sakurai, T. Nakahata, Y. Yamagishi, H. Sasaki-Iwaoka : *SLAS Technol*, **26**, 441 (2021).
 - 18) B. Burger, P. M. Maffettone, V. V. Gusev, C. M. Aitchison, Y. Bai, X. Wang, X. Li, B. M. Alston, B. Li, R. Clowes, N. Rankin, B. Harris, R. S. Sprick, A. I. Cooper : *Nature*, **583**, 237 (2020).
 - 19) H. Liu, N. Stoll, S. Junginger, K. Thurow : *Int. J. Adv. Rob. Syst.*, **10**, 288 (2013).
 - 20) S. Dembski, T. Schwarz, M. Oppmann, S. T. Bandesha, J. Schmid, S. Wenderoth, K. Mandel, J. Hansmann : *Sci. Rep.*, **13**, 11440 (2023).



田原-新井 悠也 (TAHARA-ARAI YUYA)
筑波大学医学医療系生命医科学域バイオインフォマティクス研究室; 筑波大学グローバル教育院ヒューマニクス学位プログラム。(〒305-8571 茨城県つくば市天王台1丁目1-1 健康医科学イノベーション棟307)。筑波大学生命環境学群生物学類学士課程。学士(理学)。《現在の研究テーマ》研究自動化。



加藤 月 (KATO AKARI)
理化学研究所 生命機能科学研究センター(〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3)。北海道大学大学院生命科学院。博士(薬科学)。《現在の研究テーマ》生命科学の自動化開発。



神田 元紀 (KANDA GENKI N.)
理化学研究所 生命機能科学研究センター(〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3)。大阪大学大学院生命機能研究科。博士(理学)。《現在の研究テーマ》ラボラトリオートメーション。



尾崎 遼 (OZAKI HARUKA)
筑波大学医学医療系生命医科学域バイオインフォマティクス研究室; 筑波大学人工知能科学センター。(〒305-8571 茨城県つくば市天王台1丁目1-1 健康医科学イノベーション棟307)。東京大学新領域創成科学研究科情報生命科学専攻博士後期課程。博士(科学)。《現在の研究テーマ》バイオインフォマティクスおよび研究自動化。《趣味》Perfumeのライブに行くこと。