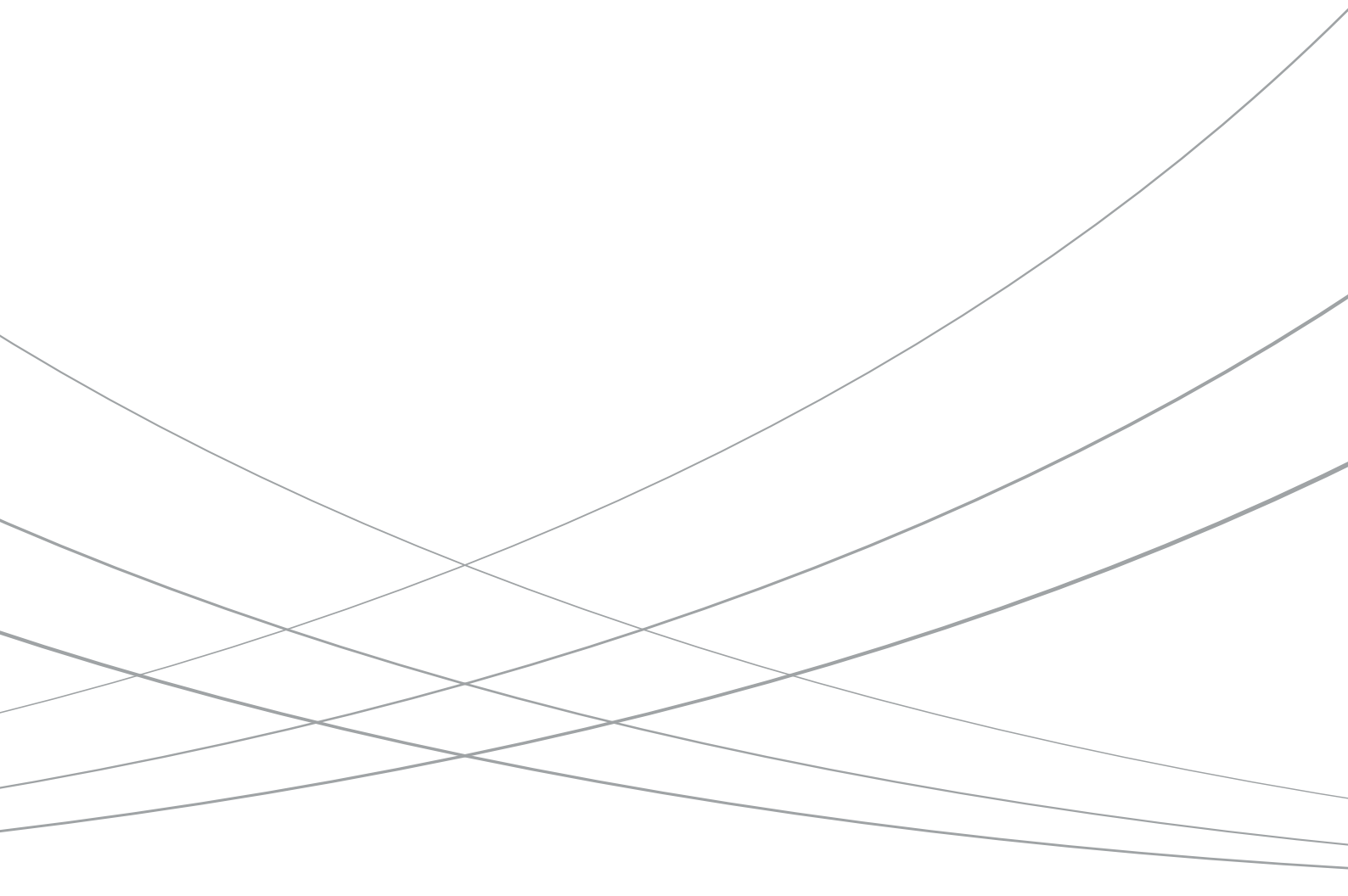
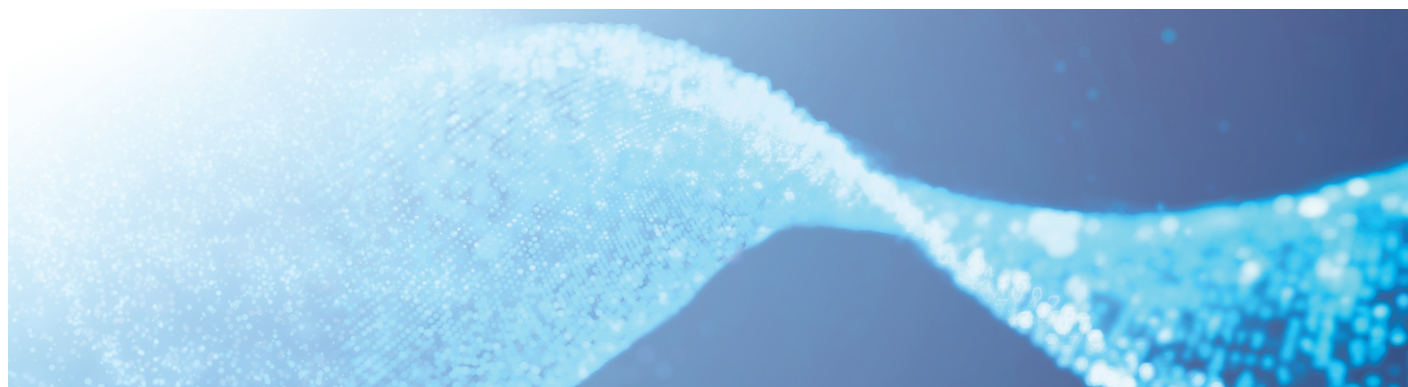


核酸医薬ソリューションガイド

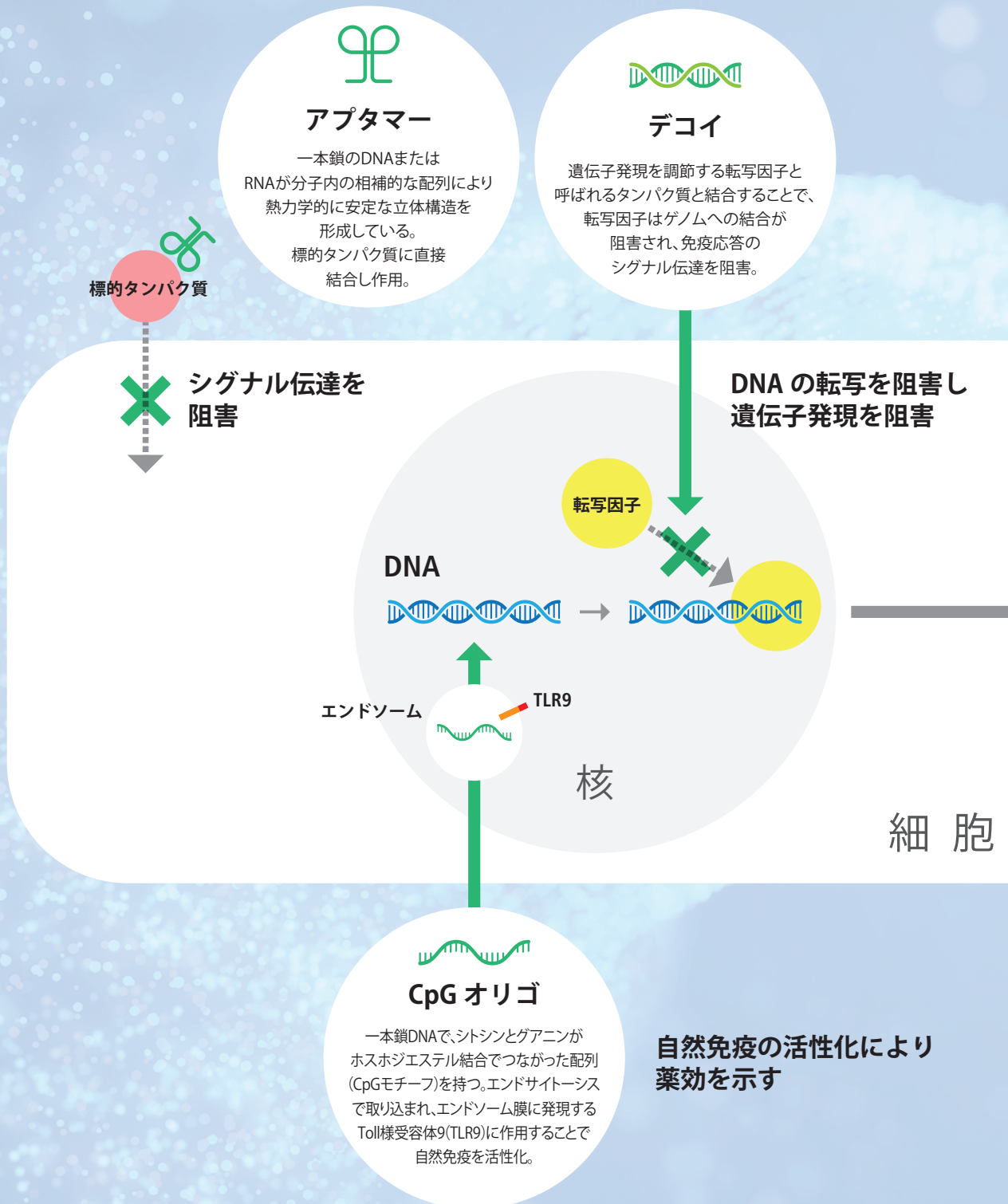


核酸医薬の種類と特徴

核酸医薬品は一般に、十数～数十塩基（修飾塩基も含む）が連結したオリゴ核酸で構成されます。タンパク質に翻訳されることなく直接生体に作用するもので、化学合成により製造されます。

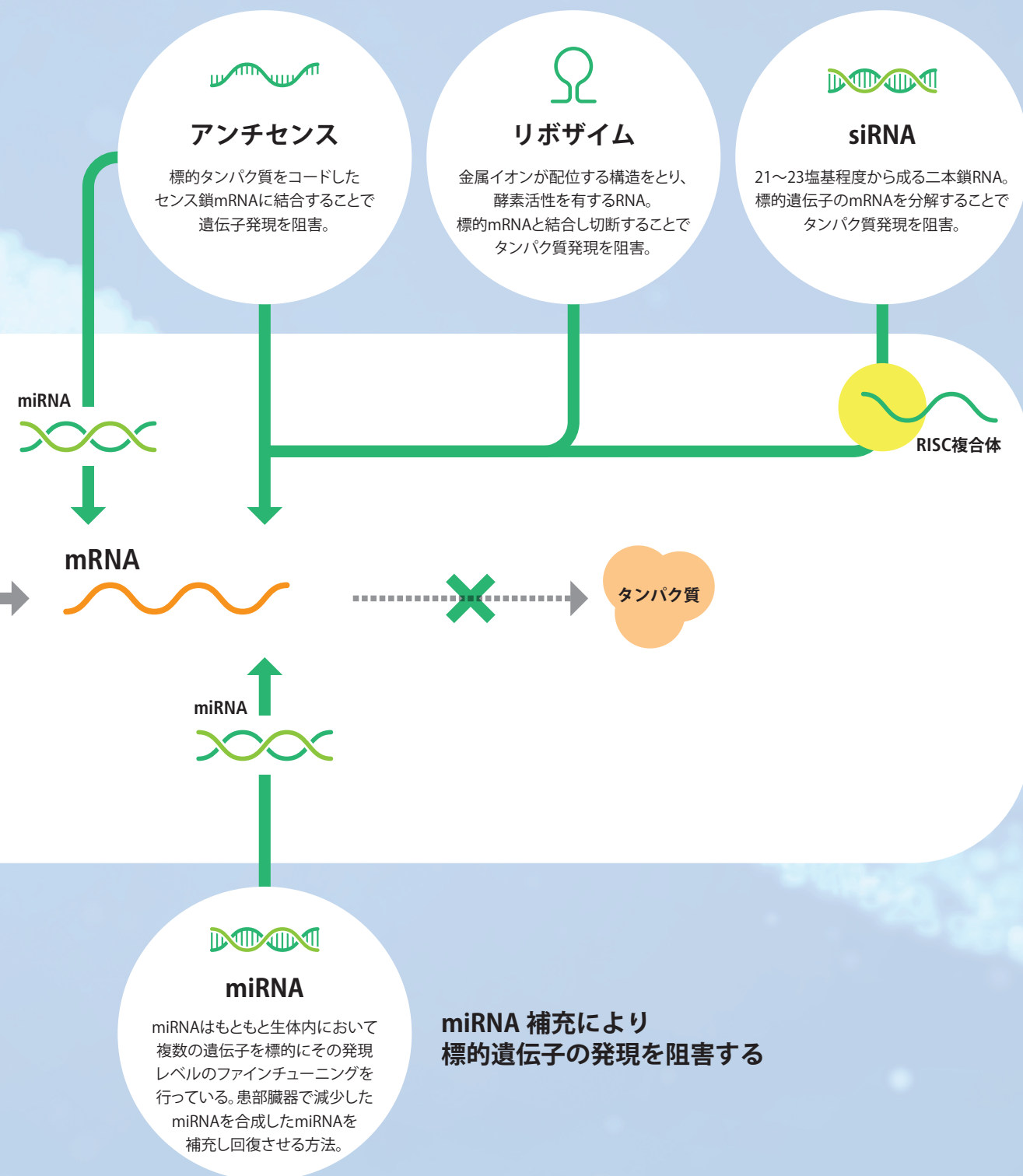
核酸医薬の特徴としては、特定の病気に絞った治療薬を創出することができること、膨大な数の候補化学物質の中から新薬候補を探索して研究するという従来法に比べ手間が省けることなどが挙げられます。核酸医薬はデザインしやすく

標的タンパク質との結合により機能を阻害する



化学合成できることが利点ですが、血液中、細胞中に豊富に存在する「エキソヌクレアーゼ」、「エンドヌクレアーゼ」により、投与後速やかに分解、排泄されることが実用化の上で大きな課題でした。この問題も、生体内での化学的安定性などの改善を目的に修飾核酸を導入する方法や、病巣部位へのターゲティングを行う DDS 技術 (Drug Delivery System) の技術開発により解決されつつあります。

標的 RNA との結合により遺伝子発現を阻害する



* すべての核酸医薬品に該当するわけではありません。

核酸医薬品ワークフロー

核酸医薬品の研究開発におけるワークフローは以下の通りです。核酸医薬関連の開発に欠かせない精製・特性解析・品質評価における



ターゲットの選定
修飾・改良



オリゴマー合成
・切り出し
・脱保護



精 製



特性解析
品質管理



薬物動態
D D S

不純物の分離

→核酸医薬品は主に化学合成により製造されますが、その合成目的のオリゴヌクレオチドの適切な分離・精製が大きな課題

T_m 測定と熱力学的パラメータ解析

→二本鎖 DNA および RNA が一本鎖に 50% 乖離するときの温 T_m 値が高いほど安定な二本鎖を形成している指標になります

配列確認

→品質管理の原則は「有効性と安全性」であり、オリゴヌクレオチド

分子量確認と定量、濃度確認

→合成されたオリゴヌクレオチドが目的成分であるか、さらにはとして挙げられます。

また、試料調製のための簡単な核酸の濃度やスペクトルの確

様々なソリューションを紹介します。

工程で伸長不良や保護基の除去不良などによる多くの不純物を生じるため、
となっています。

P. 6 – 9



度。
す。また、品質管理試験項目の1つです。

P. 10 – 13



オチドの配列は標的分子の認識そのものに関わっているため、重要な因子です。

P. 14 – 17



不純物の構造推定のために LC-MS による精密質量分析が重要な品質評価試験項目

確認には、紫外可視分光光度計が便利です。

P. 16 – 29



ターゲットの選定
修飾・改良

オリゴマー合成・
切り出し・脱保護

精
製

特性解析
品質管理

薬物動態
DDS

その他



精製



特性解析
品質管理

不純物の分離



イオン交換クロマトグラフィー (IEX) による オリゴヌクレオチド分析



click here



benefits

- 短鎖オリゴヌクレオチドを塩基単位で再現よく分離できます。
- 目的のオリゴヌクレオチドを、化学合成過程で使用される保護基などの不純物とも分離することができます。
- 高塩濃度や幅広い pH レンジの移動相を用いた分析が可能です。

測定方法と結果

試料	5'-TCTTGGTTACATGAAA-3' (16 mer)
	5'-TCTTGGTTACATGAAAT-3' (17 mer)
	5'-TCTTGGTTACATGAAATC-3' (18 mer)
	5'-TCTTGGTTACATGAAATCC-3' (19 mer)
	5'-TCTTGGTTACATGAAATCCC-3' (20 mer)

濃度、量 5 μmol/L、4 μL

前処理 上記の濃度に超純水で希釈しました。

測定条件 表1の通り

結果 20 mer を目的オリゴヌクレオチドと仮定し、伸長不良の不純物として 16 ~ 19 mer のものを用意しました。いずれも未修飾の一本鎖 DNA であり、化学合成品 (HPLC 精製) を使用しました。この 5 配列の混合溶液をイオン交換クロマトグラフィー (IEX) 分析した結果、各オリゴヌクレオチドが、塩基単位で鎖長ごとに分離されました (図 1)。

また、6 回繰り返し分析した場合の保持時間と面積の相対標準偏差 (%RSD) の結果はいずれも 1% 以下となり、良好な再現性が得られました (表 2)。

さらに、5 配列のうち 1 配列のみ脱塩精製品、そのほか 4 配列は HPLC 精製品を用いて、不純物を含む試料として混合溶液を作製しました。同様に IEX 分析した結果、目的のオリゴヌクレオチドが分離できていることに加え、遊離の保護基などの不純物や不完全長のオリゴヌクレオチド鎖などの不純物との分離も確認されました (図 2)。

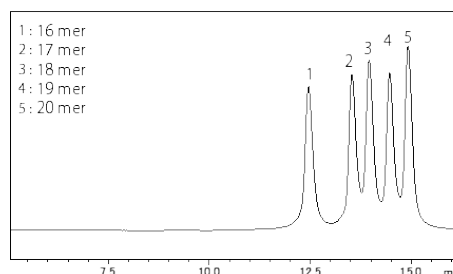


図 1 オリゴヌクレオチド混合試料のクロマトグラム

表 2 6 回繰り返し分析による各成分の相対標準偏差 (%RSD)

Length(mer)	保持時間	面積値
16	0.138	0.224
17	0.105	0.335
18	0.098	0.494
19	0.085	0.161
20	0.075	0.307

表 1 分析条件

System :	Nexera XS inert
Column :	Shim-pack Bio IEX Q-NP (100 mm × 4.6 mm I.D., 5 μm)
Mobile phase A :	10 mmol/L NaOH
Mobile phase B :	10 mmol/L NaOH containing 1 mol/L NaClO ₄
Flow rate :	0.8 mL/min
Time program :	25-32.5% (0-15 min) → 100% (15-20 min) → 25% (20-25 min)
Column temp. :	30 °C
Injection volume :	4 μL
Detection :	UV 260 nm (SPD-M40)、UHPLC standard cell
Vial :	Shimadzu 1.1 mL sample vial

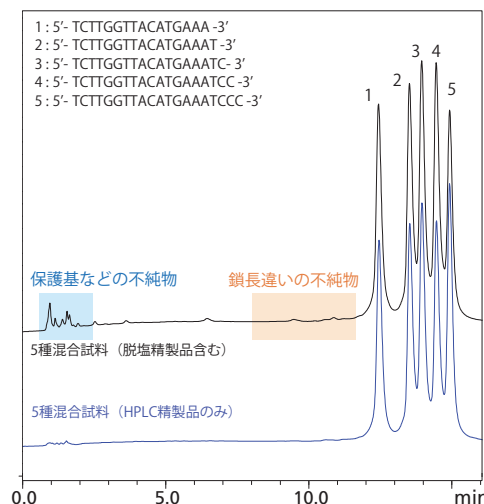


図 2 不純物を含むオリゴヌクレオチド混合試料のクロマトグラム

まとめ

Nexera XS inert および Shim-pack Bio IEX を用いることで、化学合成過程で生じる保護基などの不純物や不完全な合成により生じる鎖長の異なるオリゴヌクレオチドと、目的のオリゴヌクレオチドを再現性良く分離することができます。

Nexera XS inert

■装置の特長

タンパク質や糖鎖、核酸などを対象とした研究や、バイオ医薬品や中分子医薬品の多くは金属イオンとの相互作用による吸着が原因で、一般のHPLCシステムで信頼性の高いデータ採取が困難となる場合があります。また、高塩濃度や極端なpHの移動相を用いることで、一般のHPLCシステムにおいて腐食や耐久性の低下をもたらします。

Nexera XS inertでは、独自の技術ですべての移動相/試料通過流路の表面における金属イオンの露出を極限まで抑えました。金属イオン由来の吸着現象の抑制と共に、分離改善を目的とした高濃度の酸や塩を含む移動相の使用においても優れた耐久性を発揮し、分析条件を選びません。

EXPERIENCE NEFOUND CLARITY

Unconstrained Recovery and Sensitivity

金属材料への吸着による試料の損失を抑制し、優れた感度を実現します。

Clear Resolution without Restrictions

ピーク形状を改善し、優れたクロマトグラフィー分離を実現します。

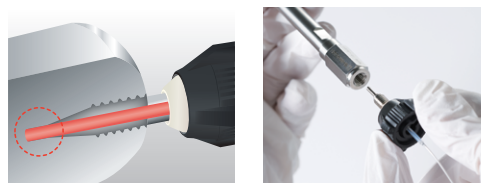
Assured Reliability and Reproducibility

金属吸着性の化合物に対し、信頼性の高いデータを再現性高く得ることができます。



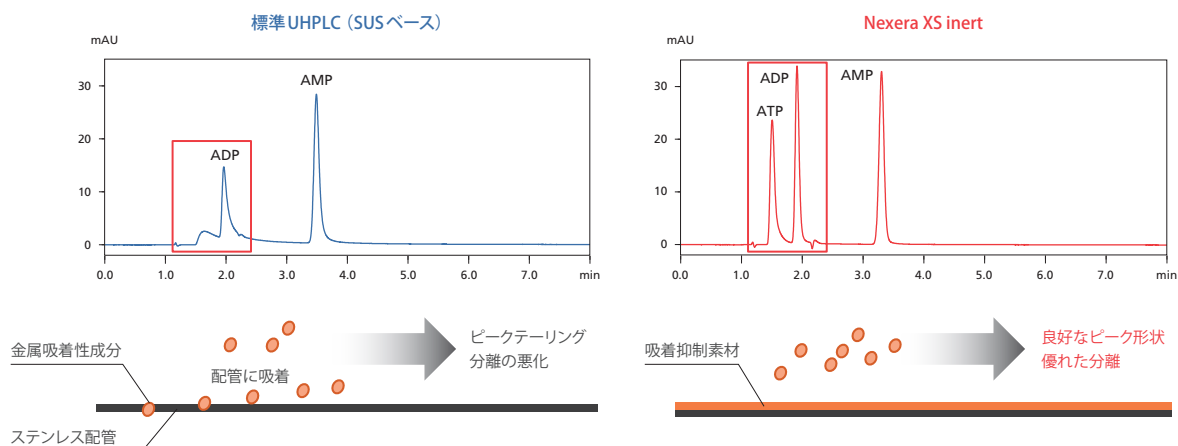
簡便で完璧な接続を可能にするフィンガータイト型フィッティング

Nexera XS inertは、配管接続に独自のフィンガータイト型フィッティングを採用しています。最大105 MPaまでの圧力に耐える接続が手締めで可能で、また接続部のデッドボリュームも作りません。誰でも簡単に、工具フリーでお使いいただけます。



ピーク形状と分離の改善

Nexera XS inertは、独自の技術でシステム内部表面における金属イオンの露出を極限まで低減しています。これにより、試料通過流路でのターゲット分子の吸着を抑え、ピーク形状を良好に保ち、優れた分離を提供します。



ターゲットの選定
修飾・改良

オリゴマー合成・
切り出し・脱保護

精製

特性解析
品質管理

薬物動態
DDS

その他



不純物の分離



逆相イオンペアクロマトグラフィーによる オリゴヌクレオチド分析

[click here](#)

benefits

- 短鎖オリゴヌクレオチドを塩基単位で再現よく分離できます。
- 高塩濃度や幅広い pH レンジの移動相を用いた分析が可能です。

測定方法と結果

試料	チミジル酸 (dTMP) 6、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、 30 mer (HPLC 精製品) の計 14 配列混合溶液
濃度、量	5 μmol/L、1 μL
前処理	上記の濃度に超純水で希釈しました。
測定条件	表 1 の通り
移動相条件 検討の結果	イオンペア試薬は 10、20、50、100 mmol/L の Triethylammonium acetate (TEAA) pH 6.0 および 5、10、20 mmol/L の Di-n-butylammonium acetate (DBAA) pH 6.0 を検討した結果、TEA よりアルキル鎖の長い DBA の方が、保持を強める効果が高く、いずれも濃度増加につれて疎水的相互作用により保持が強くなり、隣接ピーク間の分離が改善する傾向が見られました。有機溶媒はアセトニトリルとメタノールの 2 種を検討した結果、アセトニトリルよりもプロトン性溶媒であるメタノールの方が溶出力が低い上、シャープなピークが得られました。
カラム温度 検討結果	20 mmol/L DBAA (pH 6.0) およびメタノールを用い、20-50 °C の範囲でカラム温度条件を検討した結果、温度が上昇するにつれ全体的な保持が早まる傾向が見られました。保持時間の変化は、加温により移動相の粘性が下がり、拡散係数が増大したためと考えられますが、その変化率は鎖長によらずほぼ一定でした。一方理論段数は、温度上昇に伴う大幅な向上が見られました。これにより、分離度も温度上昇に伴い向上したと考えられます。
分離結果	以上の検討結果から、表 1 の分析条件を用いて 14 配列の dTMP 混合試料を分析した結果、短い鎖長の dTMP から順に溶出し、塩基単位で鎖長ごとに分離されました (図 1)。また、6 回繰り返し分析した場合の保持時間と面積の相対標準偏差 (%RSD) の結果はいずれも 0.2% 以下となり、良好な再現性が得られました (表 2)。

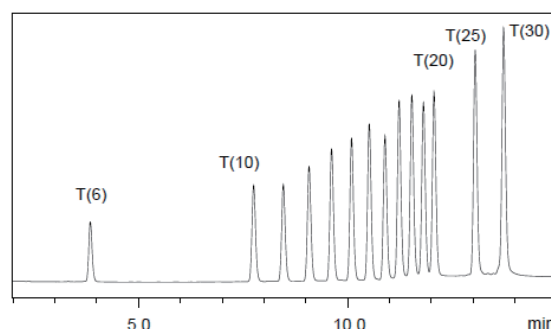


図 1 14 配列の dTMP 混合試料のクロマトグラム

表 2 6 回繰り返し分析による各成分の相対標準偏差 (%RSD)

試料	保持時間	面積値
T(6)	0.113	0.069
T(10)	0.096	0.066
T(15)	0.054	0.032
T(20)	0.041	0.042
T(25)	0.027	0.091
T(30)	0.036	.0177

表 1 分析条件

System :	Nexera XS inert
Column :	Shim-packScepter C18-120 [metal free] (100 mm × 2.1 mm I.D., 3 μm)
Mobile phase A :	20 mmol/L DBAA pH 6.0
Mobile phase B :	20 mmol/L DBAA pH 6.0 / Methanol = 20 : 80
Flow rate :	0.35 mL/min
Time program :	48-68% (0-12 min) → 100% (12-15 min) (B Conc.) → 48% (15-20 min)
Column temp. :	50 °C
Injection volume :	1 μL
Detection :	UV 260 nm (SPD-M40)、UHPLC standard cell
Vial :	Shimadzu 1.1 mL sample vial

まとめ

カラム温度や移動相組成、グラジエント条件を最適化することで、30 mer までの短鎖オリゴヌクレオチドを塩基単位で鎖長ごとに再現性良く分離することができます。

Nexera XS inert

■装置の特長

正しい分析結果にたどり着くためには、多大な検討やデータ処理が必要となります。Nexera XS inert は目的に応じた様々なシステムを構築でき、分析業務をサポートします。また、得られたデータの迅速な解析に貢献するソフトウェアの機能も充実しています。

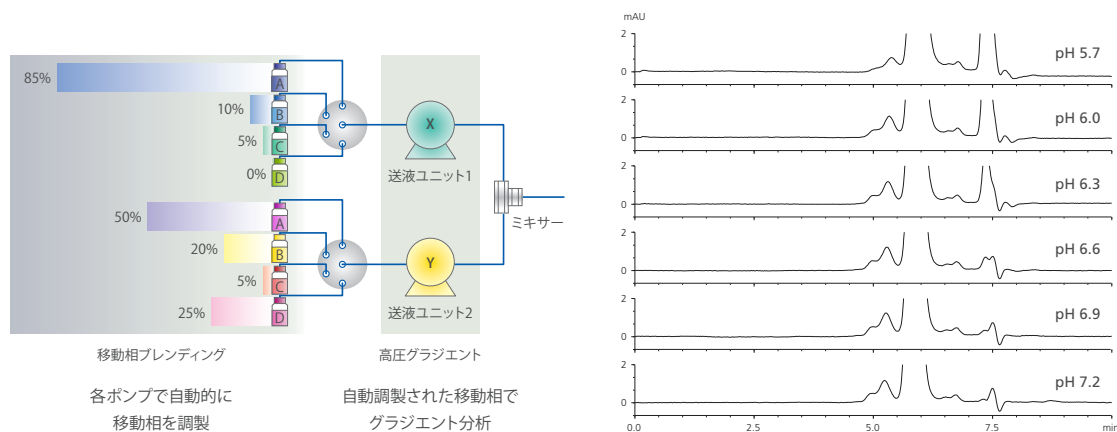
分析条件の開発を自動化 ～メソッドスカウティング～

LC分離条件の検討には、カラム、移動相やカラム温度など膨大な組み合わせの条件を検討する必要があり、大きな負担となります。Nexera メソッドスカウティングシステムは、複数の移動相条件とカラムを自動で切り換え分析するメソッドスカウティング機能により、移動相の pH や塩濃度などの条件最適化を自動化でき、効率的にメソッド開発を進めることができます。

従来法



メソッドスカウティングシステム + LabSolutions MD



移動相の pH をモニター ～ pHM-40 ～

pH モニター pHM-40 は移動相の pH を常時モニターし、移動相の pH 変化をリアルタイムで測定し、記録することができます。



ターゲットの選定
修飾・改良

オリゴマー合成・
切り出し・脱保護

精製

特性解析
品質管理

薬物動態
DDS

その他



Tm 解析



核酸医薬品の Tm 解析



click here



- 中線法と微分法の2つの解析方法から融解温度 (Melting Temperature; Tm) の算出が可能です。
- 8連マイクロセルにより平行に複数試料の解析が可能です。
- Tm 測定のみならず、熱力学的パラメータ解析が可能です。

測定方法と結果

試料	M13 primer
Forward	5'-CGACGTTGTAAACGACGGCCAGGA-3'
Reverse	5'-TCCTGCCGTCGTTTACAACGTCG-3'
濃度、量	260 nm における吸光度が 0.5 ~ 1、塩濃度を 100 mmol/L となるよう調製し、光路長 1 mm のセルに 35 μL 添加。
前処理	Forward と Reverse を等量混合し 95 °C で 10 分以上加熱後 2 °C /min の速度で降温することでアニーリング。
測定条件	表 1 の通り
結果	中線法と微分法の2種類の計算方法で算出した結果を表 2 に示しました。 中線法では前遷移領域、後遷移領域で選択された区間ごとにそれぞれ接線を引き、2本の接線の中線と吸光度曲線との交点を Tm 値 (融解温度) として計算されます。図 1 のように前遷移領域と後遷移領域を任意に設定し、Tm 値を求めました。 微分法では設定された区画内で設定されたポイント数毎に 1 次微分演算を行い、その最大値を示す位置が Tm 値 (融解温度) と計算されます。図 2 のように判定領域を任意に設定し、Tm 値を求めました。

表 1 測定条件

分光光度計:	UV-2600i
仕様付属品:	TMSPC-8
セル:	8連マイクロセル 光路長 1 mm
測定波長:	260 nm
校正用測定波長:	320 nm
温度範囲:	25 ~ 95 °C
温度間隔:	1 °C
昇温速度:	1 °C / min

表 2 Tm 解析結果

計算方法	Tm 値 (°C)	
	昇温	降温
中線法	77.75	77.31
微分法	77.92	77.85

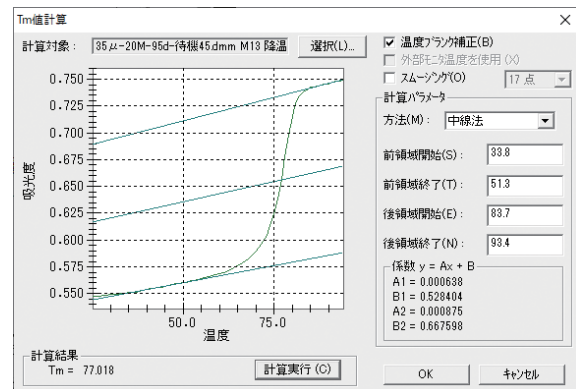


図 1 中線法による解析例

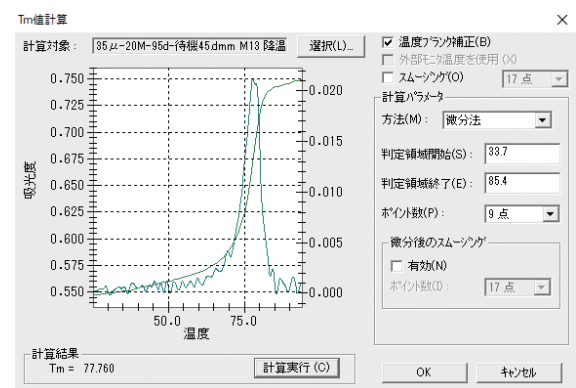


図 2 微分法による解析例

まとめ

Tm 解析ソフトウェアは、品質評価や安定性評価で実施される二本鎖 DNA や RNA の Tm 値の算出にご利用いただけます。また、この様々な濃度 (C) において算出した Tm 値を利用することで、より詳細なハイブリダイゼーション解析が可能となります。

UV-2600i+TMSPC-8

■装置の特長

TM解析システム TMSPC-8は、TMSPC-8を分光光度計と接続し、昇温・冷却により核酸のTm値を測定する装置です。昇降温速度は±0.1、0.2、0.5、1、2、5℃の12段階から選択できます。8連マイクロセルは光路長10mm（最小試料量100μL）と1mm（最小試料量10μL）の2種類あり、8種類の試料をバラレルに同時測定可能です。



■Tm解析ソフトウェア

図3のような典型的な融解曲線では、吸光度が大きく変化する遷移領域を挟んで、低温側（前遷移領域）と高温側（後遷移領域）に二本鎖、一本鎖に対応した領域があり、Tm（融解温度）は二本鎖、一本鎖のモル分率が等しくなる温度として定義されます。融解曲線からTmを計算するには、前遷移領域および後遷移領域におけるベースライン（接線）を最小二乗法により求め、2本の接線の中線と吸光度曲線との交点を求めることになります。この方法は中線法と呼ばれています。具体的には、以下「中線法による解析」を参照ください。また、吸光度曲線に対して、設定した温度領域で各ポイントの一次微分を計算し、その最大値を示す温度をTm値とする方法を微分法と呼びます。

Tm解析システム付属のソフトウェアでは、中線法においては、前遷移領域、後遷移領域それぞれにおけるベースラインの始点および終点の計4点、微分法では温度領域の2点を設定するだけで、簡単にTm値を算出することができます。なお、緩衝液のみの測定でも吸光度が温度に依存して変化するため、Tm解析ソフトウェアには、緩衝液のデータを予め試料のデータから差し引く温度ブランク補正機能や、260nmと320nmの2波長で測定を行い、2つの吸光度の差を求める2波長補正機能が搭載されており、解析の精度を高めるのに役立ちます。

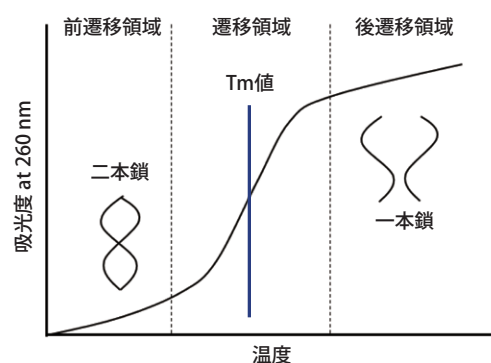


図3 核酸の融解曲線

■中線法における解析

二本鎖と一本鎖の間に単純な二状態的な平衡関係が成立していると仮定して解析することが可能です。以下、二状態的取り扱いについて述べます。観測される吸光度 Abs は二本鎖、一本鎖のモル分子吸光係数をそれぞれ ϵ_{ds} 、 ϵ_{ss} とすると、下式で表すことができます。

$$Abs = (\epsilon_{ds} \alpha + \epsilon_{ss} (1-\alpha)) CL$$

ここで、Cは核酸総濃度（total strands concentration）、Lは光路長、 α は二本鎖のモル分率を表します。Tm値は α が1/2になる温度として定義されます。なお、厳密な二状態的取り扱いでは、 ϵ_{ds} 、 ϵ_{ss} は温度によらず一定値をとりますが、実際には一定値にはならず、温度（T）に比例して、変化するため、Tに比例する項を導入する必要があります。

$$\epsilon_{ds} = a_{ds} + b_{ds}T$$

$$\epsilon_{ss} = a_{ss} + b_{ss}T$$

Tm解析ソフトウェアでは、これらの数式を用いて、以下の手順でTm値を算出しています。

1. 前遷移領域および後遷移領域において、ベースラインの始点と終点を決める。
2. 回帰計算により、 a_{ds} 、 b_{ds} 、 a_{ss} 、 b_{ss} を自動計算。
3. これら2つのベースラインの中線を自動で計算し、中線と吸光度曲線の交点をTm値として算出。



熱力学的パラメータ解析



核酸医薬品の熱安定性解析



click here



- Tm 値を用いて薬物活性の指標である Gibbs の自由エネルギーの変化量を求められます。
- エントロピーやエンタルピーなどの熱力学的特性が得られます。
- 8 連マイクロセルを装備する TMSPC-8 では効率良く、測定ならびに解析が可能です。

測定方法と結果

試料	M13 primer
Forward	5'-CGACGTTGATAAACGACGGCCAGGA-3'
Reverse	5'-TCCTGGCCGTCGTTTTACAACGTCG-3'
濃度、量	2、5、9、12、20、40、60 μmol/L に調製。 2、5 μmol/L : 光路長 10 mm セルに 100 μL 添加。 9 ~ 60 μmol/L : 光路長 1 mm セルに 10 μL 添加。
前処理	5 mol/L NaCl を含む 66.7 mmol/L のリン酸緩衝液を用いて上記の濃度に調製。Forward と Reverse を等量混合し 95 °C で 10 分以上加熱後 2 °C /min の速度で降温することでアニーリング。
測定条件	表 1 の通り
結果	濃度の異なる 7 種類の試料の Tm 測定を行い、エンタルピー変化 ΔH°, エントロピー変化 ΔS°, Gibbs の自由エネルギー変化 ΔG° を求めました。 温度と吸光度の変化をプロットし (図 1: 光路長 1 mm セル使用時の 9 ~ 60 μmol/L のプロット)、得られた曲線から各濃度における Tm 値を算出しました (表 2)。さらに各濃度の Tm 値から ΔG°, ΔH°, ΔS° を算出しました (表 3)。

表 1 分析条件

分光光度計:	UV-2600i
仕様付属品:	TMSPC-8
セル:	8 連マイクロセル 光路長 10 mm 8 連マイクロセル 光路長 1 mm
測定波長:	260 nm
校正用測定波長:	320 nm
温度範囲:	15 ~ 90 °C
温度間隔:	1 °C
昇温速度:	1 °C / min

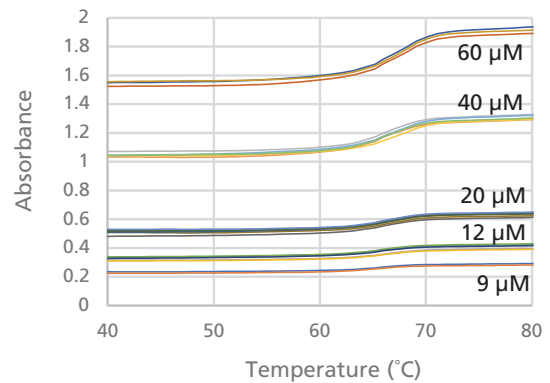


図 1 光路長 1 mm セル使用時の 9 ~ 60 μmol/L の温度と吸光度の変化をプロット

表 2 各濃度の Tm 解析結果

No.	濃度 C (μmol/L)	Tm (°C)
1	2	62.9
2	5	64.5
3	9	65.0
4	12	66.3
5	20	66.8
6	40	67.7
7	60	68.2

表 3 Tm 値から算出された ΔG°, ΔH°, ΔS°

Factor	Value
ΔH°	-622 kJ/mol
ΔS°	-1792 J / (mol · K)
ΔG°	-107 kJ/mol

まとめ

分光光度計と TMSPC-8 を組み合わせたシステムを用いて得られた Tm 値から熱力学的な指標であるエンタルピー変化やエントロピー変化、Gibbs の自由エネルギー変化を算出しました。これにより、核酸医薬品の活性指標が得られ、より効果的な創薬開発の一助になることが期待されます。

UV-2600i+TMSPC-8

核酸医薬品の活性指標 ～熱力学的パラメータ解析～

核酸医薬品の活性を確認する上で Gibbs の自由エネルギーが 1 つの指標になります。

Gibbs の自由エネルギーは非膨張仕事量で、核酸においてはこれが二本鎖間の結合に使われる最大の仕事量を表し、負の値が大きくなるほど二本鎖の結合力が強いといえます。

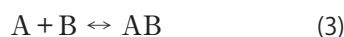
Gibbs の自由エネルギー変化は熱力学的に、また統計力学的に以下の式で記述されます。

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT\ln K \quad (2)$$

この K は平衡定数、R は気体定数、 ΔG° は Gibbs の標準自由エネルギーです。

核酸の平衡定数を考える場合、二本鎖のうちセンス鎖 A とアンチセンス鎖 B が 1:1 で会合する 2 分子間の平衡反応として記述できます。



二本鎖の状態モル分率を α 、核酸の全濃度を C とすると、完全解離したときの A、B の濃度 [A]、[B] は C/2 になるため、平衡定数は以下のように表すことができます。

$$K = \frac{2\alpha}{c(1-\alpha)^2} \quad (4)$$

温度が T_m の時は平衡状態にあり、 $\alpha=1/2$ 、 $\Delta G=0$ になることから、

(2) 式に代入すると以下の関係式が成り立ちます。

$$\Delta G^\circ = RT_m \ln \frac{4}{c} \quad (5)$$

ΔG° は標準状態の Gibbs の自由エネルギーで、1 atm、25 °C での値です。

また、(1) 式に (5) 式を代入すると以下の関係式が得られます。

$$\begin{aligned} \frac{1}{T_m} &= -\frac{R}{\Delta H^\circ} \ln \frac{4}{c} + \frac{\Delta S^\circ}{\Delta H^\circ} \\ &= \frac{R}{\Delta H^\circ} \ln \frac{c}{4} + \frac{\Delta S^\circ}{\Delta H^\circ} \end{aligned}$$

以上より、縦軸に T_m 値の逆数 ($1/T_m$) を、横軸に $\ln (C/4)$ をプロットして得られた直線の傾きから標準状態のエンタルピー変化 ΔH° が、またこれと y 切片から標準状態のエントロピー変化 ΔS° が求められます。

故に、二本鎖生成における ΔH° 、 ΔS° を求めるには種々の濃度 (C) の試料を用意し、それぞれの試料の T_m を求め、 $\ln (C/4)$ に対して $1/T_m$ をプロットすれば良いことが分かります。

TMSPC-8 付属のソフトウェアでは、各濃度における T_m 値を算出できます。

この方法で解析を行なうときは、核酸濃度 (C) をできるだけ広く (数十倍以上) とる必要があります。光路長 10mm と 1mm のセルを併用することで、幅広い濃度範囲の資料が測定可能になります。また、最小の必要試料量が 10 μ L と少量で測定できます。

結合力の強さを示す Gibbs の自由エネルギー変化 ΔG° だけでなく、どのような関数が支配的なのかを知ることで、より効果的な創薬開発につながります。



配列確認



MALDI-TOF MS による迅速かつ 簡易な配列確認



click here



- 最小限の前処理かつ卓上で迅速な糖鎖プロファイリングが可能です。
- 高いメンテナンス性、低いランニングコストでご利用いただけます。
- 核酸やタンパク質、高分子の分析にも適しています。

測定方法と結果

試料	5'-CTGAGACACTGAAGGTAGGA-3'
濃度、量	100 pmol/mL、10 μ L
前処理	1N 塩酸で活性化した後、水で洗浄した約 200 μ L スラリーの陽イオン交換樹脂 (Dowex 50w 100-200 mesh, Dow chemical) を、Empty microspin column (BioRad) に加え、軽く遠心して溶液を除去しました。その後、試料 10 μ L を上述で準備した Dowex 陽イオン交換樹脂カラムに添加し、遠心してカラムの素通り画分を回収しました。
質量分析	回収した溶液のうち 1 μ L を MALDI ターゲットプレートに搭載し、マトリックス溶液 (0.5 μ L) を積層して乾燥させた後、正イオンモードで測定を行いました。
結果	MS 測定を行った結果、m/z 6214.5 に 1 価イオンが検出されました (図 1)。 ISD (In source decay) 測定を行った結果、図 2 に示すような合成核酸の ISD スペクトルが得られました。核酸のポジティブイオンモード測定における ISD では、w シリーズの開裂が優先的に生じる (図 3) ため、非常にシンプルなスペクトルが得られます。 この ISD スペクトルのフラグメントイオンを帰属することで、核酸の配列情報を容易に得ることが可能です。

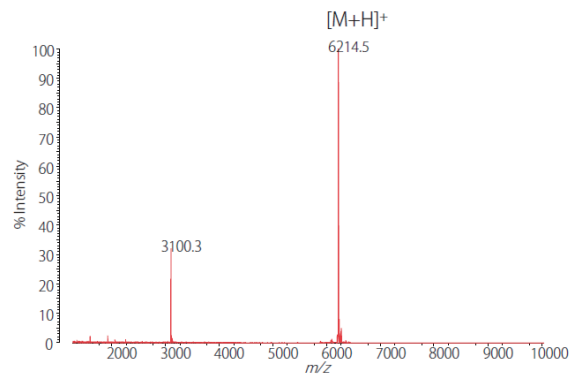


図 1 合成核酸の MALDI-TOF マススペクトル

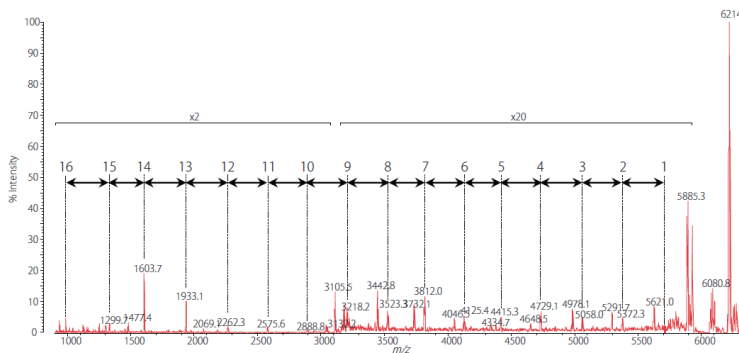


図 2 合成核酸の MALDI-TOF マススペクトルと帰属された開裂イオン

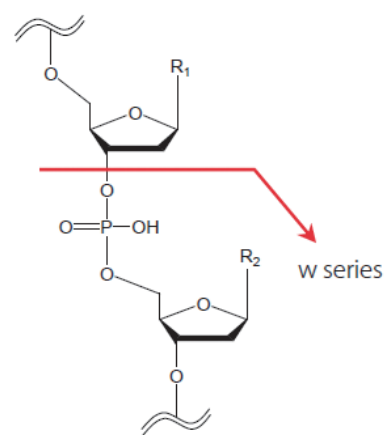


図 3 合成核酸の正イオンモード ISD における開裂部位

まとめ

ポジティブイオンモード専用卓上 MALDI-TOF MS “MALDI-8020” を用いることで、合成核酸の分子量確認や配列確認を容易に行うことが可能です。

MALDI-8020

■装置の特長

MALDI-8020 はコンパクトな設置面積のリニアモード MALDI-TOF 質量分析計です。ペプチド、タンパク質、ポリマーやオリゴ核酸などの品質管理やプロファイリングの用途で用いられます。装置性能を長時間保つために、卓上型でも大口径のイオン光学系を使用し、イオン減汚染リスクを低減しています。また、真空を落とすことなくイオン引出電極のクリーニングが行える、UV レーザーによる迅速な自動イオン源クリーニング機能 (TrueClean) を搭載しています。また、データ等を一元管理でき、21 CFR Part11 の厳守を支援するツールを提供します。

- リニアモード (正イオン) MALDI-TOF
- 200Hz 固体レーザー、355 nm
- 迅速なサンプル導入のためのロードロックチャンバー
- UV レーザーによるイオン源クリーニング機能
- コンパクトな設置面積の卓上型
- 静かな運転音 (< 55dB)



用途に応じて選択可能な試料プレート

スライドガラス型試料プレート FlexiMass シリーズは、ユーザーの実験フローに応じて異なるタイプのプレートを選択することが可能です。

ディスプレイ型の FlexiMass-DS は、そのままの状態ですぐに使い、プレート洗浄の手間やキャリーオーバーのリスクがありません。ルーチン業務において簡便にお使いいただけます。再利用可能なステンレス製の FlexiMass-SR は、試料調製において消耗品の費用や、より長期間の使用を想定した場合に最適です。

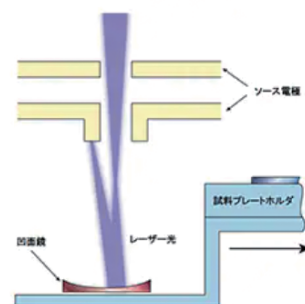


自動イオン源クリーニング機能 TrueClean

大口径のイオン光学系は、長期間にわたるイオン源汚染のリスクを低減します。

装置性能を長期間維持することにより、堅牢性の高いプラットフォームを提供します。

また、稼働時間をさらに長くするために、装置の真空を落とすことなくイオン引出電極のクリーニングを行えるよう UV レーザーによる迅速な (<10 min) 自動イオン源クリーニング機能 TrueClean を搭載しました。



高品質・低ランニングコスト

性能強化と長寿命化につながる部品の選択と構成部品数のスリム化を通じて、コンパクトな設置面積と優れたパフォーマンスの両立を可能とした信頼性と堅牢性の高いプラットフォームを作り上げました。また、シンプルな装置デザインは、保守部品の交換および日々のメンテナンスにかかるコストを低減し、長期にわたる分析の品質維持に貢献します。

データベースによる管理

MALDI-8020 は MALDI Solutions によって制御され、測定データに含まれるパラメータや試料リストからなるすべての情報は、一元管理された堅牢な Microsoft SQL データベースに保存されます。このシステムは、装置管理者によりユーザーごとに異なる役割を与えることが可能で、データベースへのアクセスや装置の操作などの権限を管理できます。



配列確認と分子量確認



四重極飛行時間型質量分析計 LCMS-9030 と MALDI-TOF MS によるオリゴ核酸の分析



click here



- 信頼性の高いオリゴ核酸のキャラクタリゼーションが行えます。
- LC-ESI-Q-TOF により精密質量測定および理論値との比較が行えます。
- MALDI-ISD により配列情報が得られます。

■ 実験と結果

試料	図 1 に示す糖成分の構造が異なるホスホロチオエート化した 2 種類の核酸 LNA-Oligo (m/z 6711.6731) S-Oligo (m/z 6431.7240)
濃度、量	10 pmol/mL、1 μ L
前処理	上記の濃度に超純水で希釈しました。
分子量確認	LCMS-9030 を用いた負イオンモードの精密質量測定を行いました。 ESI には 50 mmol/L の HFIP、10 mmol/L の DIPEA およびアセトニトリルからなる溶媒を、0.2 mL/min の流速で適用しました。 QTOF の測定質量範囲は m/z 500 から 3000 に設定しました。 ESI スペクトルのデコンボリューションは LabSolutions Insight の ReSpect で行いました。
結果	[M-4H] ⁴⁻ から [M-6H] ⁶⁻ に分布したオリゴ核酸の多価イオンが観測されました (図 2 の挿入図)。ESI スペクトルのデコンボリューションにより LNA-oligo は質量として 6711.6733 が (図 2)、S-Oligo は 6431.7241 が得られました。
内部配列情報解析	MALDI-8030 を用いた負イオンモード ISD (In source decay) 測定を行いました。 3-HPA (3-hydroxypicolinic acid) とクエン酸アンモニウムをマトリックス及び添加剤として用いました。 マトリックス溶液と試料はステンレス製の MALDI プレート上に積層しました。 本装置での MS 測定から ISD への移行操作は、レーザー照射を強くするのみで、非常に迅速かつ容易です。
結果	ISD により得られた配列を示すラダー状のシグナル (図 3) 中の a および w のフラグメントイオンは、平均分子量を示していません。 2 つの試料において、ほぼ全ての w イオンを検出することができましたが、3' 末端側の 1 から 2 つ目のユニットに該当する w イオンは、マトリックス由来の夾雑信号と重複し帰属できませんでした。 一方 a イオンは、S-Oligo では、2 つの 5' 末端ユニットを除いたすべてが検出されましたが、LNA-Oligo では、内部配列由来のみ検出されました。この場合、これらの a イオンは w イオンによる配列情報を補う役割として用いられます。

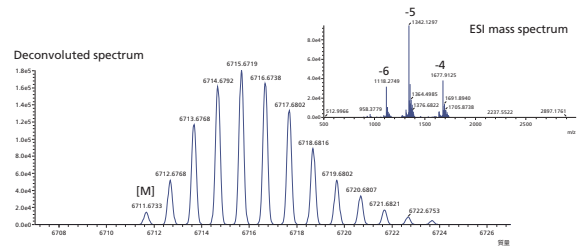


図 2. LNA-Oligo の精密質量測定

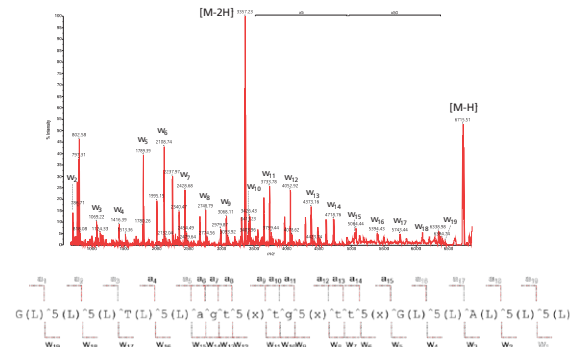


図 3. LNA-Oligo の ISD および a、w イオンの帰属

LNA-Oligo	G(L)^5(L)^5(L)^T(L)^5(L)^a^g^t^5(x)^t^g^5(x)^t^t^5(x)^G(L)^5(L)^A(L)^5(L)^5(L)	
S-Oligo	g^5(x)^5(x)^t^5(x)^a^g^t^5(x)^t^g^5(x)^t^t^5(x)^g^5(x)^a^5(x)^5(x)	
Legend	N(L): LNA [*] (A, T, G) 5(L): LNA [*] (5-mC DNA) *LNA: Locked Nucleic Acid	(small character): DNA 5(x): 5-methyl dC ^ : Phosphorothioated

図 1 オリゴ核酸の配列

■ まとめ

汎用的な CID を用いた ESI-MS/MS では、完全な内部オリゴ配列が得られることは稀です。MALDI-ISD を用いる事で、MS/MS 能力のない MALDI-TOF MS であっても、容易に核酸のシーケンス解析が可能です。LCMS-9030 の精密質量分析と合わせることで、より確度の高い核酸医薬品分析が行えます。

LCMS-9030 / MALDI-8030

■装置の特長

LCMS-9030 は、四重極型と飛行時間型という2種類のイオン質量分離機構を持つQ-TOF型質量分析計です。高分解能かつ高精度なESI質量分析計が核酸の精密質量測定を可能にする一方で、ESI-MSを用いたルーチンの核酸配列分析は依然として難しいのが現状で、これらの汎用的なESI-MS/MS技術を用いても完全な内部オリゴ配列が得られることはまれです。その理由としてESI-MS/MSにて用いられるCollision-induced dissociation (CID) ではオリゴ核酸の内部配列帰属に有効なフラグメントイオンが得られにくい事が挙げられます。一方、MALDI-TOF MSを用いたIn Source decay (ISD) は、装置としては高性能ESI-MSのような精密質量測定のための十分な仕様を有していませんが、核酸のシーケンス解析を行う有用な方法として報告されています¹⁾。

参考文献

1) Shimizu H, Jinno F, Morohashi A, Yamazaki Y, Yamada M, Kondo T, Asahi S. *J Mass Spectrom.* 2012 Aug;47(8):1015-22.



LCMS-9030

▶ TOFの新技术

UFgrating (特許JP5772967)

島津独自の高精度加工技術で製造された、直交加速部からのイオン射出に用いる高強度微細格子電極で、高感度と高質量精度を実現します。さらに、強電場でのイオン射出によりターンアラウンドタイムを抑制させることで、高分解能を実現しています。



UFaccumulation (特許JP6237907)

コリジョンセルにイオンを蓄積し、コリジョンセルからのイオン排出と直交加速部からのイオン射出を同期させることで、イオンの利用率を向上させます。

UF-FlightTube (特許出願中)

ヒーター・温度センサーの数・配置の最適化とロバストな制御方式での高精度温度コントロールにより、高い質量精度を実現します。

iRefTOF (特許JP5629928, 5862791)

電位分布を最適化した理想的なリフレクトロン (ideal Reflectron) で、高分解能と高感度の両立を実現します。

キーテクノロジー

LCMS-9030のTOF部では、優れた質量精度および高感度と高分解能の両立を実現するために、UFgratingとiRefTOFといった島津独自の特許技術が使われています。“UFgrating”とは、非常に強い強度を持つ当社が独自開発した格子状電極です。イオン熱運動の質量精度への悪影響を抑えるために、直交加速部からのイオン射出に用いる電極です。従来の電極と異なり、その機械的強度の高さから、従来より高い引出電界を印加しても電極の変形がなく、イオンを正確にフライトチューブ (UF-FlightTube) へと誘導することが可能です。iRefTOFでは、イオン反射時の軌道の発散や飛行時間の広がりを最大限に抑制しつつ、エネルギー収束性を従来よりも高める理想的な電位分布を、独自の電極形状により実現しています。

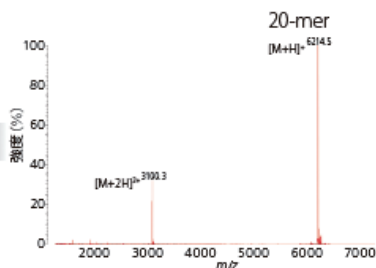
In-source decay (ISD) による内部配列解析

下図に示すようなISDによる開裂によって、MS/MS能力のないMALDI-TOF MSであっても容易にシーケンス解析が可能です。



MALDI-8030

ISDによる開裂





分子量確認



MALDI-TOF MS の負イオンモードによる 嚢胞性線維症の遺伝子型判定



click here



- 負イオンモードで、オリゴヌクレオチドの塩付加体を排除して分析可能です。
- PCR 後の臭化エチジウムゲル検出の代替物として、良好な質量精度をもって適用可能です。

測定方法と結果

試料	5'-ATCTTTGGTTT-3' (野生型 / 正常 CFTR 遺伝子) 平均分子量: m/z 3656.43 5'-ATTGGTGT-3' (Phe508del CFTR 変異遺伝子) 平均分子量: m/z 2758.85
濃度、量	100 μmol/L、1 ~ 10 μL
前処理	試料は上記の濃度に超純水で希釈しました。 3-HPA マトリックスは 70% アセトニトリル水で 5 mg/mL に調製したクエン酸アンモニウムにて 45 mg/mL に調製しました。 MALDI ターゲット上にスポットする前に、試料: マトリックス = 1:2 の割合で混合しました。
正イオンモード	試料 10 μL を Dowex 陽イオン交換樹脂カラムに添加して遠心し、カラムの素通り画分のうち 1 μL を MALDI ターゲットプレートにスポットしました。
負イオンモード	脱塩は実施せず、試料 1 μL を MALDI ターゲットプレートにスポットしました。
分析	MALDI 分析は、脱塩及び非脱塩試料を用いてそれぞれ正及び負イオンモードで MALDI-8030 により実施しました。
結果	嚢胞性線維症の種々の遺伝子型を代表するオリゴヌクレオチドの負イオンモードスペクトルを示します (図 1)。それぞれ、被験体が両親から正常な CFTR 遺伝子を受け継いでいる野生型 (図 1A)、両親から変異型 Phe508del CFTR 遺伝子を受け継いでいるホモ接合体 (図 1B)、1 つの正常 CFTR 遺伝子と 1 つの変異 Phe508del CFTR 遺伝子 (ヘテロ接合体) を受け継いでいる (図 1C)、を想定したデータです。 図 1 の A) および B) の挿入図は、正イオンモード分析で得られたオリゴヌクレオチドピークを示します。 このように、正イオンモードでは、脱塩 (陽イオン交換) を行っても少量のナトリウムおよびカリウム付加体が検出されます。これに対し負イオンモードで得られたスペクトルは、塩付加物を含まず分子関連イオンが明瞭に認識できることから、脱塩操作が不要であると考えられます。図 1A) ~ C) の強いシグナルで見られるように、オリゴヌクレオチドの検出が MALDI-TOF MS を用いて良好に行われたことが示されました。 また、正常な CFTR オリゴヌクレオチドとヘテロ接合体における Phe508del CFTR 変異オリゴヌクレオチドの分離が可能であることから (図 1C)、野生型、ホモ接合体およびヘテロ接合体に由来する 3 種類の産生物から全ての遺伝子型決定が容易に可能であることが示唆されました。

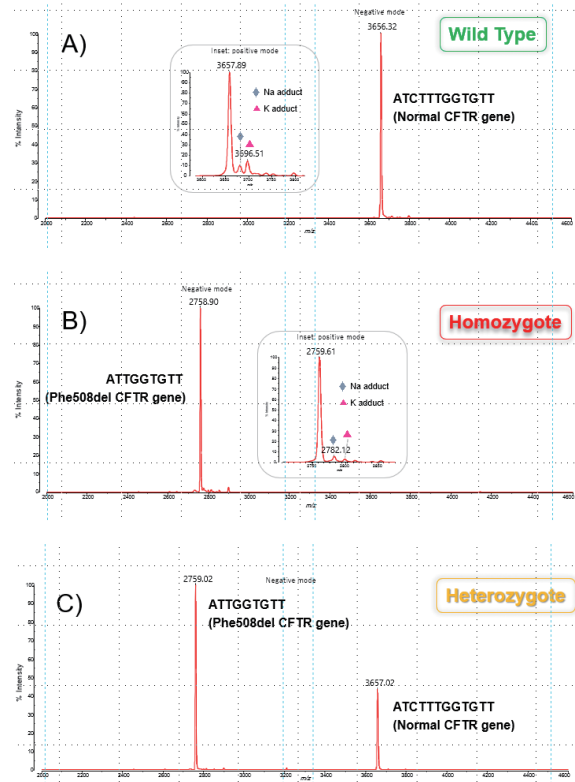


図 1 嚢胞性線維症の 3 つの異なる遺伝子型を表すオリゴヌクレオチドのマススペクトル

まとめ

卓上型両極性装置 MALDI-8030 は、合成オリゴヌクレオチドの検出および質量分離が簡便に行えます。また、負イオンモード分析では、オリゴヌクレオチドの分析において必要な試料の脱塩という前処理操作をせずとも良好なシグナルを得ることができます。分析ワークフローも単純で、ゲル電気泳動による分析よりも高速な分析が可能です。

MALDI-8030

■装置の特長

MALDI-8030 は、コンパクトな設置面積と優れたパフォーマンス、ネガティブモードにも対応した高い汎用性により、品質管理（QC）から臨床研究分野まで、幅広いユーザーニーズを満たすデュアルモードの卓上型 MALDI-TOF 質量分析計です。ペプチド、タンパク質、ポリマーやオリゴ核酸などの品質管理やプロファイリング用途の測定において、MALDI-8030 の高いスループットとフレキシブルな分析能力が威力を発揮します。

- リニアモード（正イオン）MALDI-TOF
- 200Hz 固体レーザー、355 nm
- 迅速なサンプル導入のためのロードロックチャンバー
- UV レーザーによるイオン源クリーニング機能
- コンパクトな設置面積の卓上型
- 静かな運転音（< 55dB）



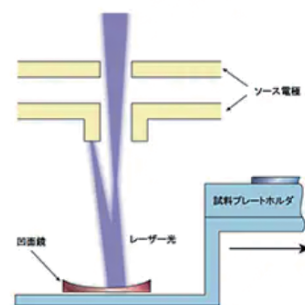
用途に応じて選択可能な試料プレート

スライドガラス型試料プレート FlexiMass シリーズは、ユーザーの実験フローに応じて異なるタイプのプレートを選択することが可能です。ディスプレイ型の FlexiMass-DS は、そのままの状態ですぐに使い、プレート洗浄の手間やキャリーオーバーのリスクがありません。ルーチン業務において簡便にお使いいただけます。再利用可能なステンレス製の FlexiMass-SR は、試料調製において消耗品の費用や、より長期間の使用を想定した場合に最適です。



用途に応じて選択可能な試料プレート

大口径のイオン光学系は、長期間にわたるイオン源汚染のリスクを低減します。装置性能を長期間維持することにより、堅牢性の高いプラットフォームを提供します。また、稼働時間をさらに長くするために、装置の真空を落とすことなくイオン引出電極のクリーニングを行えるよう UV レーザーによる迅速な（<10 min）自動イオン源クリーニング機能 TrueClean を搭載しました。



高品質・低ランニングコスト

性能強化と長寿命化につながる部品の選択と構成部品数のスリム化を通じて、コンパクトな設置面積と優れたパフォーマンスの両立を可能とした信頼性と堅牢性の高いプラットフォームを作り上げました。また、シンプルな装置デザインは、保守部品の交換および日々のメンテナンスにかかるコストを低減し、長期にわたる分析の品質維持に貢献します。

データベースによる管理

MALDI-8030 は MALDI Solutions によって制御され、測定データに含まれるパラメータや試料リストからなるすべての情報は、一元管理された堅牢な Microsoft SQL データベースに保存されます。このシステムは、装置管理者によりユーザーごとに異なる役割を与えることが可能で、データベースへのアクセスや装置の操作などの権限を管理できます。

ターゲットの選定
修飾・改良

オリゴマー合成・
切り出し・脱保護

精製

特性解析
品質管理

薬物動態
DDS

その他



分子量確認と定量



四重極飛行時間型質量分析計 LCMS-9030 を
用いた核酸医薬品の分子量確認と定量性の確認



click here



- 高分解能マスペクトルから、より正確な分子量確認を行うことができます。
- 質量較正を行うことなく、長時間、安定した質量精度を実現します。

測定方法と結果

試料	5'-mG-mC*-mC*-mU*-mC*-dA-dG-dT-dC*-dT-dG-dC*-dT-dT-dC*-mG-mC*-mA-mC*-mC*-3' m: 2'-O- (2-メトキシエチル) ヌクレオシド (2'-MOE) * : C と U の 5 位のメチル化体 D : 2'-デオキシヌクレオシド Monoisotopic mass: 6431.7239
濃度、量	1 ~ 1000 ng/mL, 5 μL
前処理	上記の濃度に超純水で希釈しました。
測定条件	HPLC と MS は表 1 に示す条件で行いました。HFIP (1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluoro-2-propanol) と DIPEA (N, N-diisopropylethylamine) を用いた移動相を使用しました。
結果	scan モードのデータから抽出したマスペクトル (図 1) では m/z 1071.6, 918.4, 803.5 などの多価イオンが検出されました。 これらの多価イオンに対してデコンポリューションを行いました。デコンポリューションスペクトル (図 2) に示されるように、monoisotopic mass は 6431.72 であることが確認されました。その質量誤差は 3 mDa (0.05 ppm) でした。 MRM モードによる検量線作成では、1 ~ 1000 ng/mL の範囲で直線性を示し、寄与率 (R^2) は 0.996 でした (図 3 の挿入図)。図 3 に MRM モードでの代表的なクロマトグラムを示します。プリカーサイオンは 8 価の m/z 803.4626、プロダクトイオンは m/z 94.9358 (PSO^2) をモニターイオンとして使用しました。

表 1 測定条件

[HPLC conditions] (Nexera™)	
Column :	Shim-pack Scepter™ C18(75 mm × 2.0 mm I.D., 1.9 μm)
Mobile phases :	A) 50 mmol/L HFIP and 10 mmol/L DIPEA B) Acetonitrile
Gradient Program	85% (0-0.5 min) - 15% (0.5-6 min)
Flow rate :	0.2 mL/min
Column Temp. :	50 °C
Injection volume :	5 μL
[MS conditions] (LCMS-9030)	
Ionization:	ESI(Negative mode)
Probe Voltage:	-3 kV
Mode:	フルスキャン (m/z 500-3000)
	MRM(803.4626>94.9358)
Nebulizing gas flow:	3.0 L/min
Drying gas flow:	10.0 L/min
Heating gas flow:	10.0 L/min
DL Temp.:	250 °C
Heat Block Temp.:	400 °C
Interface Temp.:	350 °C

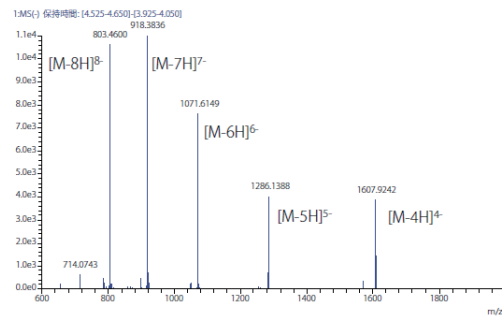


図 1 核酸医薬品のマスペクトル

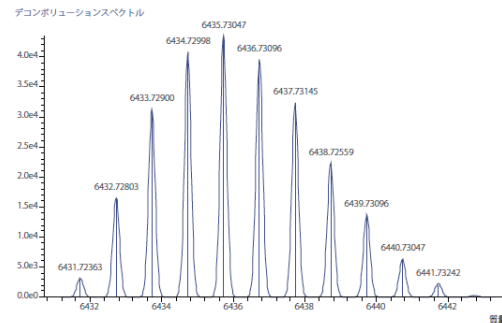


図 2 デコンポリューションスペクトル

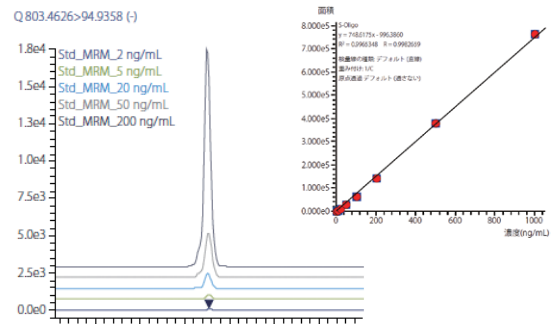


図 3 核酸医薬品の MRM クロマトグラムと検量線

まとめ

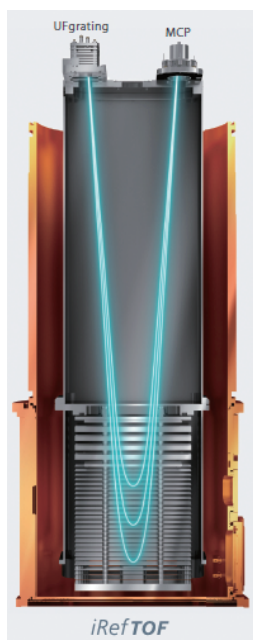
Q-TOF 型質量分析計 LCMS-9030 を用い、精密質量分析では誤差 0.05 ppm で分子量確認ができました。また 1 ~ 1000 ng/mL の範囲で直線性を確認できました。

LCMS-9030

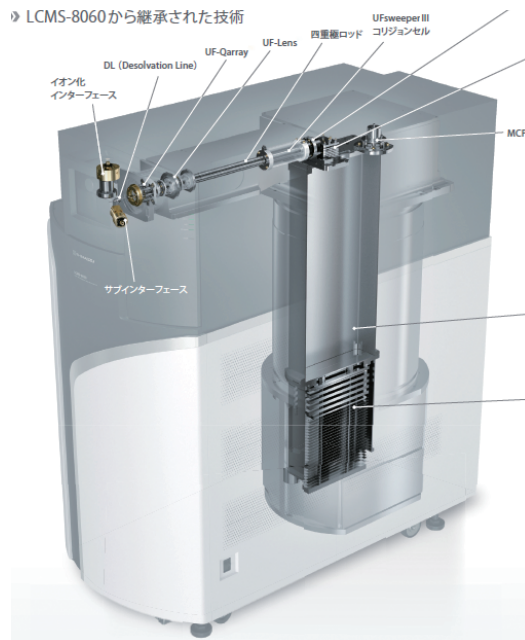
■装置の特長

LCMS-9030 は、四重極型と飛行時間型という2種類のイオン質量分離機構を持つ四重極飛行時間 (Q-TOF) 型質量分析計です。イオンの利用効率を向上させる技術、高強度な微細格子電極を製造する加工技術、高精度温度コントロール、電位分布の最適化など、様々な箇所に当社独自の技術が搭載され、常に安定した質量精度を保ちながら、高感度、高分解能を両立したデータ取得が可能です。

核酸医薬品の分子量は20塩基で6000以上となるため、分子量確認には、Q-TOF型質量分析計のような高精度質量分析計が用いられます。



▶ LCMS-8060から継承された技術



▶ TOFの新技術

UFaccumulation (特許 JP6237907)

コリジョンセルにイオンを蓄積し、コリジョンセルからのイオン射出と直交加速部からのイオン射出を同期させることで、イオンの利用効率を向上させます。

UFgrating (特許 JP5772967)

高純独自の高精度加工技術で製造された、直交加速部からのイオン射出に用いる高強度微細格子電極で、高感度と高質量精度を実現します。さらに、強電場でのイオン射出によりリターンアラウンドタイムを抑制させることで、高分解能を実現しています。



UF-FlightTube (特許出願中)

ヒーター・温度センサーの数・配置の最適化とロボタな制御方式での高精度温度コントロールにより、高い質量精度を実現します。

iRefTOF (特許 JP5629928, 5862791)

電位分布を最適化した理想的なリフレクトロン (ideal Reflectron) で、高分解能と高感度の両立を実現します。

シンプル設計のイオン化ユニット

LCMS-9030 は、標準装備の ESI イオン化ユニットに加えて、APCI と DUIS イオン化ユニットをそれぞれオプションとして取り揃えています。ESI イオン化ユニットと DUIS イオン化ユニットのプロープは、LCMS-8060 と同じく Heated ESI を採用しています。

ESI (標準)



APCI (オプション)



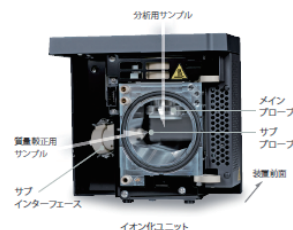
DUIS (オプション)

エレクトロスプレーイオン化 (ESI) と大気圧イオン化 (APCI) を同時に行うイオンソース



Calibrant Delivery System (CDS)

LCMS-9030 では、質量較正用試料をメインプロープとは別のサブプロープから導入することができます。サブプロープはオプションであるサブインターフェースに搭載されています。サブインターフェースは各イオン化ユニット (ESI/APCI/DUIS) にワンタッチで装着することができます。分析用と質量較正用の2つのプロープを備えることで、流路の汚染を気にすることなく、分析と質量較正を行うことが可能となります。



ターゲットの選定
修飾・改良

オリゴマー合成・
切り出し・脱保護

精製

特性解析
品質管理

薬物動態
DDS

その他



分子量確認と定量



トリプル四重極型質量分析計を用いた 核酸医薬品の定量性と分子量確認



click here



- 1台で高感度定量と分子量確認が可能です。
- メンテナンスが簡単のため、分析のダウンタイムを最小限にとどめることが可能です。

測定方法と結果

試料	5'-mG-mC*-mC*-mU*-mC*-dA-dG-dT-dC*-dT-dG-dC*-dT-dC*-mG-mC*-mA-mC*-mC*-3' m: 2'-O- (2-メトキシエチル)ヌクレオシド (2'-MOE) *: CとUの5位のメチル化体 D: 2'-デオキシヌクレオシド 平均分子量: 6436.39
濃度、量	1 ~ 300 ng/mL, 2 μL
前処理	上記の濃度に超純水で希釈しました。
測定条件	上記の20塩基の2'-MOE修飾オリゴヌクレオチドについて、イオンペア試薬を用いた逆相クロマトグラフィーを行い、表1に示す条件にて検量線作成及び分子量を評価しました。
結果	図1にMRMモードでの代表的なクロマトグラムと検量線を示しました。検量線は1~300 ng/mLの範囲で良好な直線性を示し、寄与率(R ²)は0.998でした。 スキャンモードで測定したマスクロマトグラム(図2)はマスクロマトグラムは6価、7価、8価のイオンを選択しました。図3に示すマススペクトルからは5~8価のイオンが検出されました。目的のマススペクトルの多価イオン解析(図4)から、推定分子量は6436.37と算出され、理論値(6436.39)とほぼ誤差のない結果が得られました。

表1 測定条件

[HPLC conditions](Nexera)
Column: 市販のC18 Column (50 mm × 2.1 mm I.D., 2.5 μm)
Mobil phases: A) 50 mmol/L HFIP and 10 mmol/L DIPEA B) Acetonitrile
Gradient Program: B Conc. 5%(0.0-0.5 min) - 15%(0.5-3 min)
Flow rate: 0.2 mL/min
Column Temp.: 60 °C
Injection volume: 2 μL

[MS conditions](LCMS-8060)
Ionization: ESI(Negative mode)
Probe Voltage: -4 kV
Mode: フルスキャン(m/z500 - 2000) MRM(m/z803.5 > 95.0)
CID gas: 330 kPa
Nebulizing gas flow: 3.0 L/min Drying gas flow: 8.0 L/min
Heating gas flow: 12.0 L/min DL Temp.: 300 °C
Heat Blok Temp.: 450 °C Interface Temp.: 250 °C

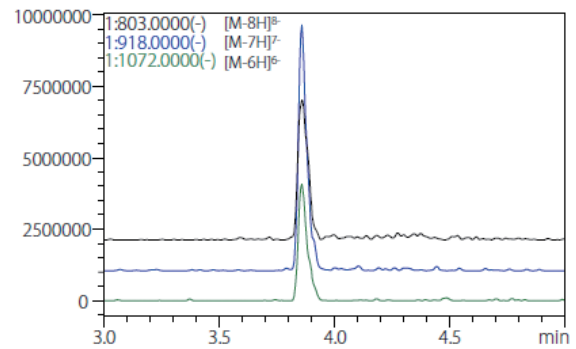


図2 核酸医薬品のマスクロマトグラム

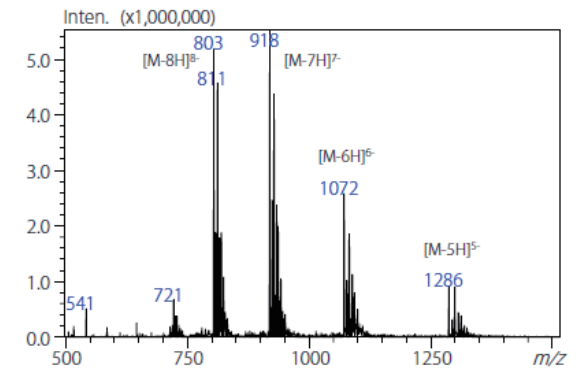


図3 核酸医薬品のマススペクトル

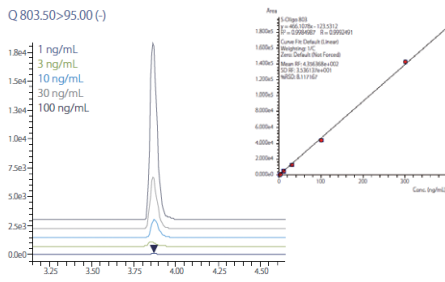


図1 核酸医薬品のMRMクロマトグラムおよび検量線

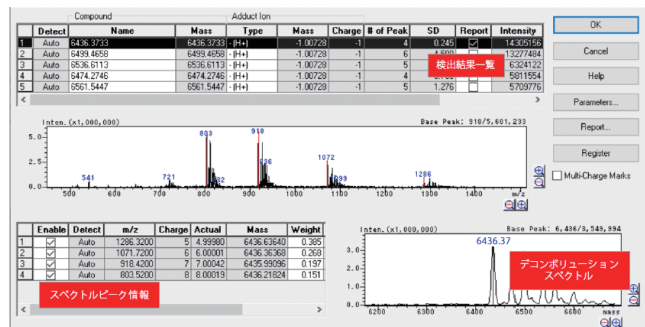


図4 他価イオン解析結果

まとめ

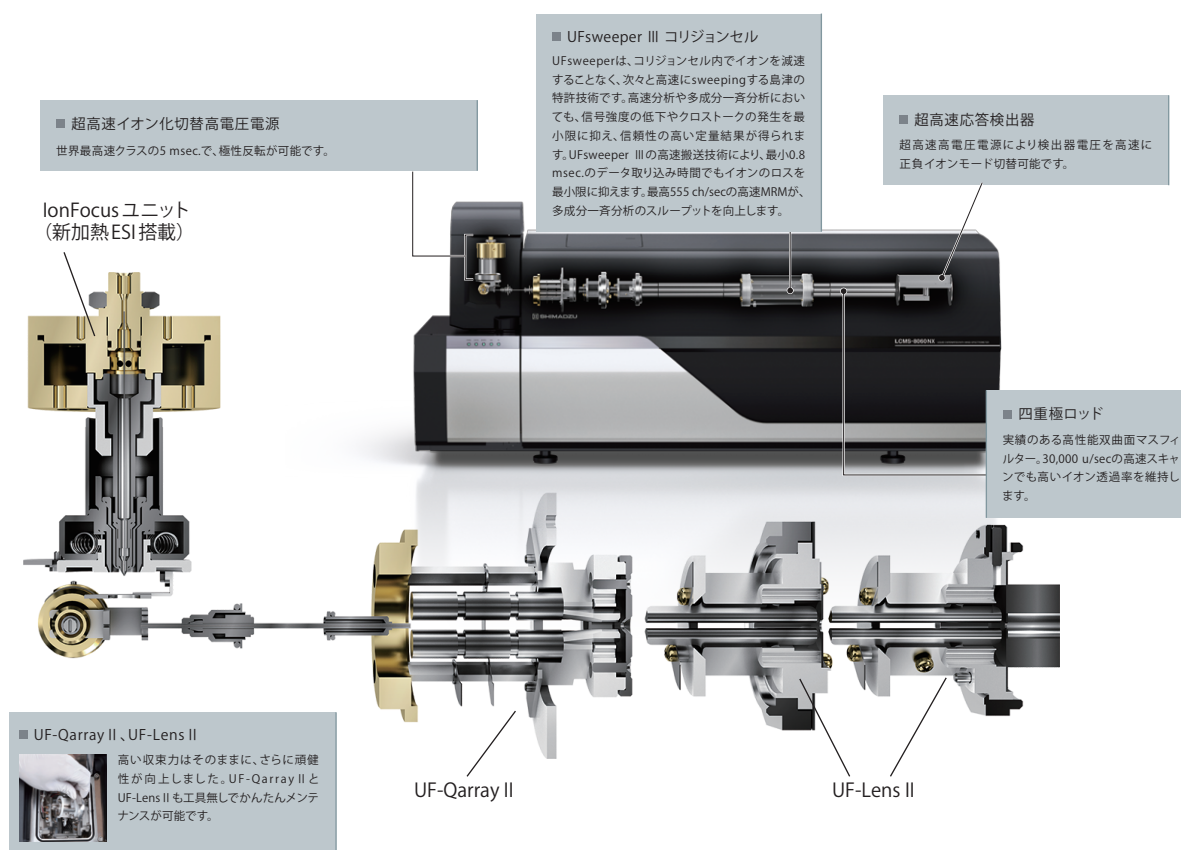
高速・高感度のトリプル四重極型質量分析計を用いた核酸医薬品の分子量推定および定量分析が可能です。

LCMS-8060NX

■装置の特長

LCMS-8060NX は、LCMS-8060 が誇る世界最高レベルの感度と測定速度は維持しながら、操作性と頑健性をさらに向上させた島津製作所トリプル四重極質量分析計の集大成となる装置です。

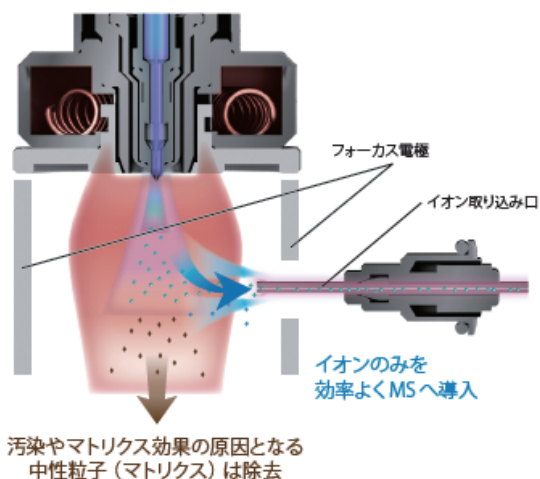
近年の働き方改革やコスト削減ニーズの高まりを受け、LC-MS システムへの要求も多様化し、高感度性能に加えて頑健で高い操作性を備えた高効率なシステムが求められています。そこで LCMS-8060NX は、新たに開発したイオンのみを効率よく質量分析計に導入し、不要な溶媒は除去する独自の新しいイオン源 IonFocus ユニット (特許第 6593548 号、US10546740) を採用しました。加えて、形状や印加電圧を見直すことでさらに汚染に強くなった UF-Qarray II や UF-Lens II といった新技術を搭載し、装置ダウンタイムを最小化し、ユーザの業務効率を向上させます。



Ion Focus

LC/MS のイオン化法として広く用いられている ESI (Electrospray ionization) 法では、試料に高電圧を印加しつつ細管から噴霧し、乾燥させることでイオン化します。このように発生したイオンを装置内部に取り込み質量分離を行います。このとき乾燥が不十分な溶媒が装置内部に入ると、汚染により感度低下を引き起こす場合があります。汚染を緩和するために、イオンスプレーの位置をイオン取り込み口から離すと、汚染原因となる中性粒子だけでなく、分析対象のイオンも取り込みづらくなり、感度が低下するという問題がありました。

IonFocus ユニットは、このような課題を解決するために新規設計されたもので、イオン輸送用のフォーカス電極によりイオンのみを効率的に質量分析計に取り込むことができます。これにより、不要な溶媒や汚れ成分は除去することができ、高感度分析と高い装置頑健性を両立することができます。





分子量確認と定量



siRNA 型オリゴヌクレオチドの四重極飛行時間
型質量分析計による分子量確認と定量



click here



- 1 台で高感度定量と分子量確認が可能です。
- メンテナンスが簡単なため、分析のダウンタイムを最小限にとどめることが可能です。

測定方法と結果

試料	5'-pU CGAAGUAUCCGCGUACG dTdT-3' 平均分子量: 6646.0 5'-pC GUACGCGGAUACUUCGA dTdT-3' 平均分子量: 6669.0
濃度、量	1 ~ 10000 fmol/L, 10 μ L
前処理	上記の濃度に超純水で希釈しました。
測定条件	表 1 の通り
結果	AS-Oligo と SS-Oligo における検量線は、1 fmol ~ 10000 fmol の範囲で良好な直線性を示し (図 1)、寄与率 (R ²) は AS-Oligo が 0.997、SS-Oligo が 0.995 でした。検出限界は 1 fmol、定量下限は 5 fmol でした。MRM (Multiplexed reaction monitoring) による分析では、SIM を上回る感度が得られませんでした。SS-Oligo と AS-Oligo 各 100 fmol の混合溶液の SIM クロマトグラムを図 2 に示しました。イオンペーククロマトグラフィーにより、それぞれ 6.88 分と 6.94 分に溶出し、分離度 R は 0.3 でした。質量スペクトル (図 3、4) からは、両試料ともに、4 価 ~ 9 価のイオンが検出されました。ソフトウェア LabSolutions のデコンボリューション機能により分子量計算を行った結果、AS-Oligo と SS-Oligo の推定分子量は 6645.0 と 6667.2 であり、平均分子量との誤差は 1.0 Da と 1.8 Da でした。

表 1 測定条件

[HPLC conditions] (Nexera™)	
Column:	市販の C18column(100 mm \times 2.1 mm I.D., 1.7 μ m)
Mobile phases:	A) 200 mM HFIP*1 and 7.5 mM TEA*2/water B) Methanol
Gradient Program:	B conc. 4%(0 min) - 20%(8.0 min)
Flow rate:	0.2 mL/min
Column Temp.:	75 $^{\circ}$ C
Injection volume:	10 μ L
[MS conditions] (LCMS-8060)	
Ionization:	ESI(Negative mode)
Probe Voltage:	-3 kV
Mode:	Q3scan(m/z500-1800)
	SIM m/z 1666.0(SS), m/z1659.9(AS)
Nebulizing gas flow:	3.0 L/min
Drying gas flow:	5.0 L/min
Heating gas flow:	15.0 L/min
DL Temp.:	250 $^{\circ}$ C
Heat Block Temp.:	500 $^{\circ}$ C
Interface Temp.:	350 $^{\circ}$ C

* 1 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol
* 2 Triethylamine

まとめ

トリプル四重極型 LCMS-8060 を用い siRNA 型オリゴヌクレオチドの SIM による定量分析を行った結果、得られる質量スペクトルは低分解能であるものの、デコンボリューション機能により数 Da の誤差範囲内で分子量が確認できました。

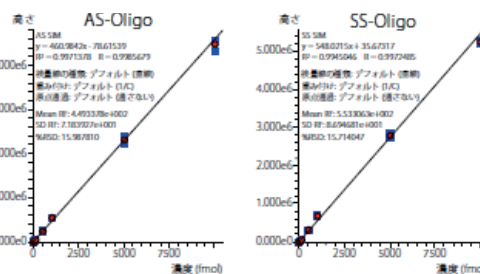


図 1 SIM クロマトグラムから得られた検量線

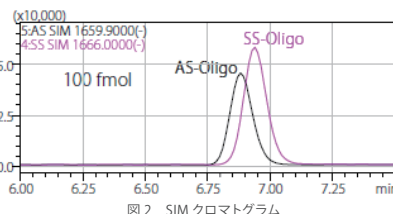


図 2 SIM クロマトグラム

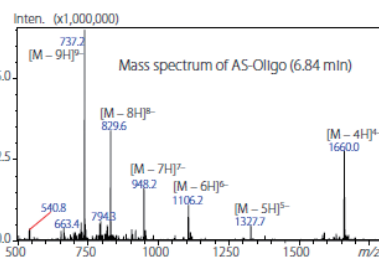


図 3 AS-Oligo のマススペクトル

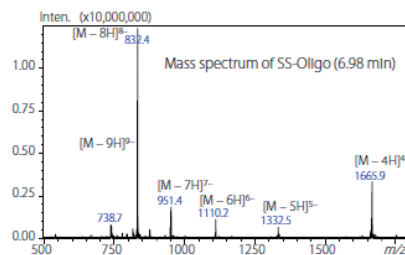


図 4 SS-Oligo のマススペクトル

LCMS-8060NX

■装置の特長

LCMS-8060 は、高速・高感度を兼ね備えたトリプル四重極型の質量分析計です。

質量範囲は m/z 2 ~ 2000 で、LabSolutions LCMS ソフトウェアのデコンボリューション機能を用いることで核酸医薬品の分子量推定を行うことが可能です。原薬の分子量確認には MALDI-TOF 型や Q-TOF 型の LC/MS などの精密質量分析が用いられます。

一方、薬物の血中動態解析などの定量分析では、高感度でダイナミックレンジの広いトリプル四重極型質量分析計が汎用されています。

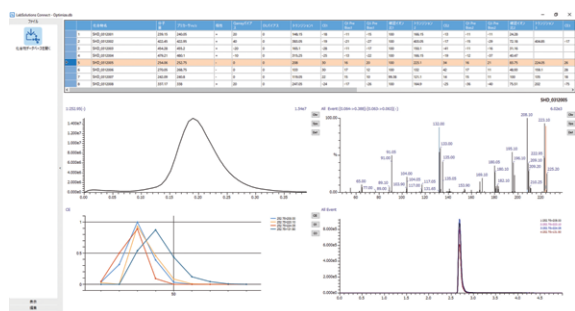


分析とデータ解析を効率化するソフトウェア LabSolutions Connect MRM / LabSolutions Insight

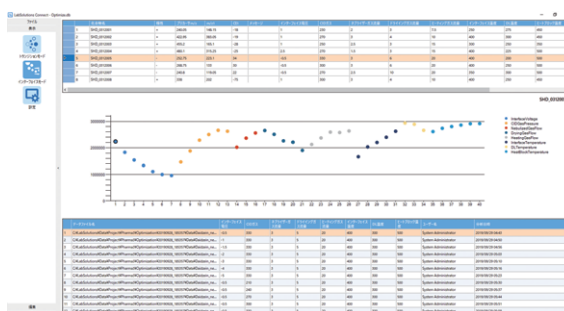
全自動最適化で MS 条件の最適化にかかる手間を削減

MRM パラメータ（プリカーサイオン m/z 、プロダクトイオン m/z 、各種電圧など）とインターフェイスパラメータ（ガス流量、温度条件）を自動で最適化できます。極性、アダクトイオン、価数も考慮して網羅的に探索することで、測定したい成分が最も高感度で測定できる MS 条件を 1 回の最適化で得ることができます。

また、上記の最適化結果は、データブラウザ機能でグラフィカルに確認することができます。MRM パラメータの最適化結果画面では、クロマトグラム、スペクトル、各種電圧を同時に確認できます。インターフェイスの最適化結果画面では、各パラメータ変更時における、シグナル強度の変化を確認することができます。



MRM 最適化
プリカーサイオン、プロダクトイオン、各電圧の最適化結果をグラフィカルに確認できます。



インターフェイス最適化
各インターフェイスパラメータを変更することで感度がどれくらい変化したかをグラフィカルに確認できます。

ターゲットの選定
修飾・改良

オリゴマー合成・
切り出し・脱保護

精製

特性解析
品質管理

薬物動態
DDS

その他



定量とスペクトル確認



二本鎖 DNA の定量測定 ～ TrayCell や Nano Stick を用いた微量測定～



- 最速 29,000 nm/min の超高速スキャンでスペクトル取得が可能です。
- TrayCell (Hellma Analytics 社製) や Nano Stick (SINCO 社製) を利用することで試料容量最小 3 μ L から測定可能です。
- バイオメソッド内の核酸定量機能を用いることで、核酸濃度の定量値が表示されます。

測定方法と結果

試料	二本鎖 DNA
濃度、量	1 ~ 300 ng/mL、2 μ L
前処理	上記の濃度に超純水で希釈しました。
測定条件	表 1 の通り
TrayCell を用いた二本鎖 DNA の測定方法	二本鎖 DNA を調製し 27.5、55、110、220、440 ng/ μ L の標準試料を用意しました (希釈溶液には超純水を用いました)。また未知濃度試料は、同じ DNA をエタノール沈殿にて調製しました。TrayCell は 2 種類の蓋を使い分けることで 1.0 mm と 0.2 mm の光路長に変更することができます。今回は光路長 1.0 mm の蓋を使用し、4 μ L 滴下して表 1 の条件で測定しました (図 1)。
Nano Stick を用いた二本鎖 DNA の測定方法	二本鎖 DNA の標準試料および未知試料は上記 TrayCell と同様に調製し、測定条件も上述同様に表 1 の通り行いました。Nano Stick の光路長は 0.5 mm で、試料容量は 3 μ L で測定しました (図 2)。
結果	TrayCell および Nano Stick を使用し測定したときの検量線と UV スペクトルの結果を図 3 および図 4 に示します。どちらの結果も高い直線性のある検量線が得られ、440 ng/ μ L の試料を 10 回繰り返し測定を行い相関関数や CV 値を算出した結果精度よく測定できていることを確認しました。

表 1 測定条件

波長 (検量線):	260 nm、320 nm
波長範囲:	220 nm ~ 330 nm
スキャンスピード:	低速
サンプリングピッチ:	1.0 nm

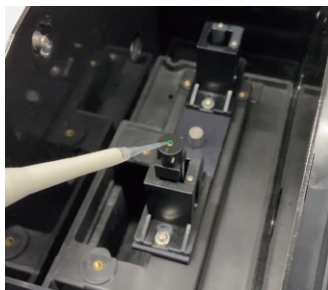


図 1 TrayCell の外観



図 2 Nano Stick の外観と使用手順

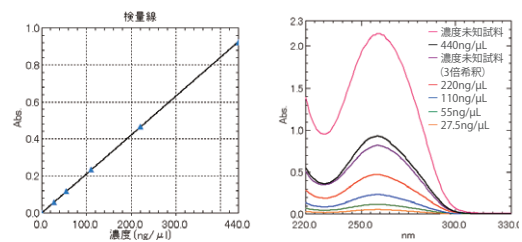


図 3 TrayCell での測定結果

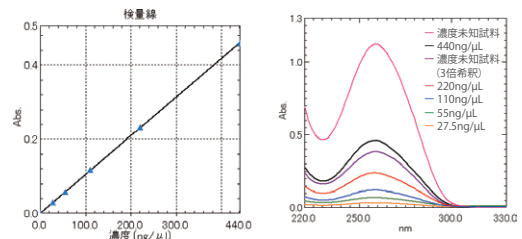


図 4 Nano Stick での測定結果

まとめ

紫外可視分光光度計 UV-1900i と TrayCell および Nano Stick を用いることで数 μ L オーダーの微量試料でも精度よく簡単に測定できることを確認しました。

UV-1900i

■装置の特長

紫外可視分光光度計 UV-1900i は、省スペース設計かつ人間工学に基づいたハードデザインを採用しています。カラータッチパネルを搭載し、「一目で状態・使い方が分かる」を実現したユーザーインターフェース (UI) を採用しています。また、バイオメソッド内に 1. 核酸定量、2. Lowry 法、3. BCA 法、4. CBB (Bradford 法)、5. Biuret 法、6. UV 吸収法の 6 種類の測定条件が内蔵されており、目的に応じて簡単に測定ができます。操作パネルのスクリーンショット機能も備えており、パソコンに接続しなくても測定結果を簡単に抽出することができます。10 mm 角形セルは約 4 mL の試料容量が必要ですが、TrayCell や Nano Stick を使用することで 2 μ L ~ 4 μ L 程度の微量測定が可能です。



様々なニーズを満たす高い性能

高速スキャン	最速 29,000 nm/min でスペクトル取得が可能です。短時間の化学反応追跡などに効果を発揮します。UV-1900i では特定波長における吸光度変化に加えて、短時間でのスペクトル取得が可能となったため、より詳細な挙動を調べることが可能です。
低い迷光	0.5% 以下 (198 nm) の低迷光により、紫外域でも 1 Abs 以上で正確な測定が可能となり、高い濃度の試料でも正確に定量できるようになりました。
高い再現性 繰り返し精度	0.0002 Abs 以下の高い測光繰り返し精度によって、測定結果のばらつきが抑えられるため、より正確な定量分析やより低濃度の試料の検出が可能です。
多彩な測定モード	フォトメトリック、スペクトル、定量、カイネティクス、タイムコース、バイオメソッドの 6 種類の測定モードが搭載されています。

薬局方、GLP/GMP、FDA 21 CFR Part 11 などの規制に完全対応

JP、USP、EP に準拠した装置バリデーション機能	JIS の 9 項目だけでなく、日本薬局方 (JP)、米国薬局方 (USP)、欧州薬局方 (EP) で規定されている検査が可能です。当然のことながら、各薬局方が求める仕様にハードウェアとしても準拠しています。また、検査条件の保存が可能のため、一度条件を保存してしまえば都度それを呼び出すだけで簡単に検査を行うことができます。検査結果も保存可能なので、管理性に優れています。
クラス最高レベルの分解 1 nm	クラス最高レベルの分解 1 nm を達成するとともに、ツェルニー・ターナーマウントの分光器の採用によりコンパクトで明るい光学系を実現しています。USP/EP で求められている波長分解性能を余裕をもってクリアできます。
セキュリティ機能 UP	外部制御に関するセキュリティ機能が追加され、規制対応がより強化されました。「Administrator」、「Developer」、「Operator」の 3 段階の権限レベルを、使用ユーザーに設定することができます。
規制・ガイドラインに対応	FDA 21 CFR Part 11、PIC/S GMP ガイドラインなどの ER/ES 規制対応に必要なユーザー管理、権限管理、データのオーディットトレイルなどデータの完全性の確保 (データベース管理) に対応可能です。また、データベースによるデータ管理、ユーザー管理を行い厚労省 ER/ES 指針などの規制に対応します。1 台の PC でデータを安全に管理し、ER/ES 対応を行いたいお客様に最適な構成です。 * 取得データは LC/GC 等のデータとともにサーバ上で一元管理することも可能です。



定量とスペクトル確認



BioSpec-nano による二本鎖 DNA の定量



click here



- 抽出した二本鎖 DNA 濃度の測定や、精製度の確認にご利用いただけます。
- 試料容量最小 1 μL から測定可能です。
- 低キャリアオーバーを実現した自動ワイピング機能を搭載しています。

測定方法と結果

試料	二本鎖 DNA
濃度、量	表 1 の通り
前処理	表 1 に示す濃度に Tris-EDTA (TE) buffer を用いて調製しました。
測定条件	測定は各光路長 (表 1) においてそれぞれ 10 回ずつ測定し、260 nm における OD (Optical Density、光学純度、光路長 10 mm 換算の吸収度) を求めました。
光路長 0.2 mm における分析結果	基準値に対する測定値の相関係数は 0.999 と良好でした (図 1)。250 ng/ μL 以上の時、測定再現性は CV 値 (%) が 1.4% 以下 OD 誤差 (%) が -5.4% ~ 2.8% でした。
光路長 0.7 mm における分析結果	基準値に対する測定値の相関係数は 0.999 と良好でした (図 2)。70 ng/ μL 以上の時、測定再現性は CV 値 (%) が 1.4% 以下 OD 誤差 (%) が -8.6% ~ 4.4% でした。
光路長 5 mm セルにおける分析結果	基準値に対する測定値の相関係数は 0.999 と良好でした (図 3)。70 ng/ μL 以上の時、測定再現性は CV 値 (%) が 0.6% 以下 OD 誤差 (%) が -1.6% ~ 3.6% でした。

表 1 分析条件

光路長	試料濃度	試料量
光路長 0.2 mm	50 ~ 3700 ng/ μL	1 μL
光路長 0.7 mm	15 ~ 1000 ng/ μL	2 μL
光路長 5 mm セル (オプション)	2 ~ 150 ng/ μL	2 mL

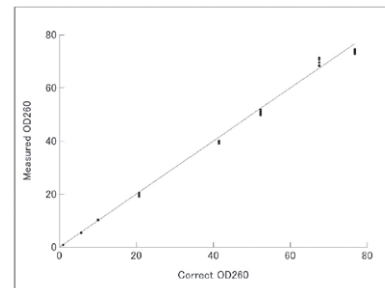


図 1 光路長 0.2 mm における分析結果

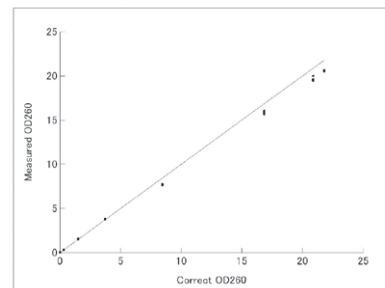


図 2 光路長 0.7 mm における分析結果

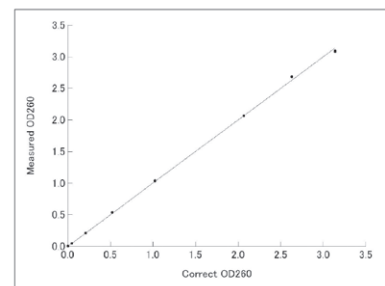


図 3 光路長 5 mm セルにおける分析結果

まとめ

光路長 0.2 mm、0.7 mm においてそれぞれ 1 ~ 2 μL の試料量で簡便かつ優れた測光値直線性、測定再現性、測光値正確さを示す核酸定量が行えます。

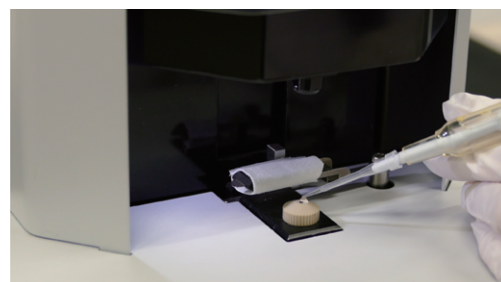
BioSpec-nano

■装置の特長

BioSpec-nano は、セル（キュベット）を使用せず、最小 1 ~ 2 μL の微量試料が測定できるため、核酸やタンパク質など貴重な生体試料の測定に最適です。

測定は滴下位置（ターゲット）に試料を滴下し、スタートボタンを押すだけで開始されます。また、自動ワイピング機能により測定後の試料拭き取りも不要です。スタンダードタイプ分光光度計（セル測定、ダブルビーム）との高い相関性も保持しつつ、高い再現性と測定精度も実現しています。光路長は、試料濃度に合わせて 0.2 mm と 0.7 mm を選択することが可能です（オプションで光路長 5 mm のセル（試料量 2 mL）を使用した測定も可能です）。

また、BioSpec-nano は、核酸定量、タンパク質定量、指定波長の OD 値表示と様々な定量モードを搭載し、1 台で多様な用途に対応可能です。



マイクロピペットを手にもったまま、次々と試料測定できます。

自動ワイピング機能による拭き忘れ防止

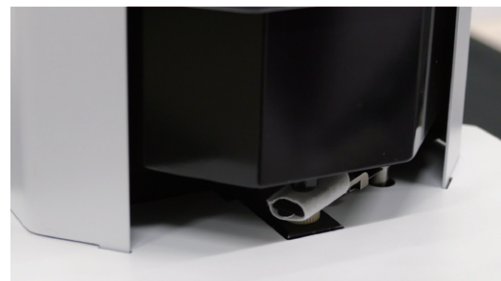
光路長 0.7 mm、578 ng/ μL の二本鎖 DNA 3 μL を測定後、ワイピング操作 1 回行った後、TE buffer を測定することでキャリアオーバー (%) を調べました（式 1）。

試料または TE buffer 測定後は必ずワイピング操作を 1 回行うよう設定しました。

二本鎖 DNA 測定 → ワイピング → TE buffer → ワイピングを 1 セットとし 60 セット行った結果、キャリアオーバー (%) は 0.3% 以下に保たれ、自動ワイピングを用いた時の試料場の試料残量は非常に低いことを確認しました。

キャリアオーバー (%)

$$= 100 \times \frac{[\text{TE buffer 時の核酸濃度}]}{[\text{二本鎖 DNA 時の核酸濃度}]} \dots \text{式1}$$



光路長設定 / 測定 / 拭き取りまで自動です。

各種試料に適用可能な様々な定量モード

- | | |
|--------------|--|
| 定量モード | : RNA、dsDNA、ssDNA、OligoDNA などの定量に使用します。核酸濃度、OD 比（OD 260/280、OD 260/230）を計算します。 |
| ラベル化核酸定量 | : Cy3 などによりラベル化された核酸（RNA、dsDNA、ssDNA、OligoDNA）の定量に使用します。核酸濃度、ラベル濃度、ヌクレオチド濃度、ラベル化率を計算します。 |
| タンパク質定量 | : 280nm の吸光度からタンパク質の濃度を求めます。また、核酸同様ラベル化されたタンパク質についてはラベル濃度とラベル化率を求めることが可能です。 |
| 指定波長の OD 値表示 | : 最大 8 波長まで、任意に指定した波長の OD 値を表示することが可能です。 |

TORAST-H シリーズ

島津ジーエルシーが最新の技術を取り入れ実使用に近い条件で性能評価・検証したハイエンド消耗品シリーズの名称です。

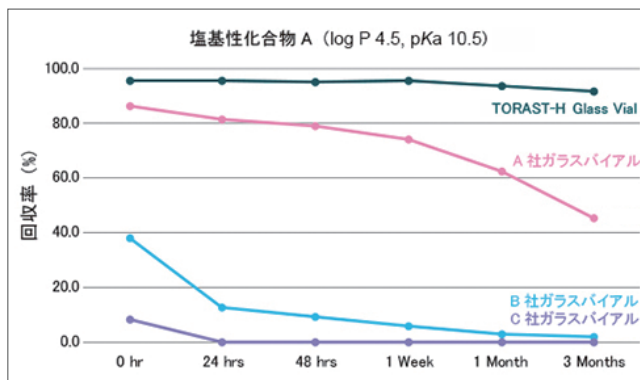
低吸着ガラスバイアル TORAST-H Glass Vial



- 世界最高峰の低吸着性能（塩基性、酸性、中性すべてに対して）
- 機能性を追求したデザイン（小容量バイアル、梱包）
- 万全な品質管理（品質証明書付き、Lot 管理）

長期保存にも適した低吸着性能 ～ 3ヶ経っても吸着が極めて少ない～

分析後の試料をバイアルにいれたまま長期保存すると、試料が容器に吸着し、再現性が低いことがあります。TORAST-H Glass Vial は分析における低吸着性能を極めた結果、保存容器としても世界最高峰の性能に行き着きました。



	0 hr	24 hrs	48 hrs	1 Week	1 Month	3 Months
TORAST-H Glass Vial	96.0%	95.7%	95.4%	95.6%	93.7%	91.9%
A 社ガラスバイアル	86.6%	81.4%	79.2%	74.4%	62.4%	45.5%
B 社ガラスバイアル	38.1%	13.0%	9.6%	5.9%	3.1%	2.2%
C 社ガラスバイアル	8.5%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

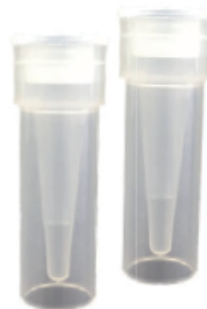
※ポリプロピレン (PP) バイアル (コントロール) 0 時間の面積値を 100% とし、各面積値を比較しました。
3 ヶ月後の PP バイアルの回収率は 89% となり、TORAST-H Glass Vial の回収率を下回りました。

品名	仕様	キャップタイプ	スリット	容量	入数	P/N
TORAST-H Glass Vial (品質証明書、 PTFE / シリコンセプタム キャップ付き)	透明ガラス、ラベル付き (広口径 9-425)	スクリュー型	無	1.5 mL	100	370-04300-01
			有			370-04300-02
	無		370-04300-03			
	有		370-04300-04			
	透明ガラス、ラベル付き (広口径 9-425)		無	150 μ L		370-04301-01
			有			370-04301-02
	褐色ガラス、ラベル付き (広口径 9-425)		無	370-04301-03		
			有	370-04301-04		
Screw Cap for TORAST-H Glass Vial	PTFE / シリコンセプタム (広口径 9-425)	無	-	370-04310-01		
		有		370-04310-02		

特殊コーティング ポリプロピレン 製バイアル TORAST-H Bio Vial

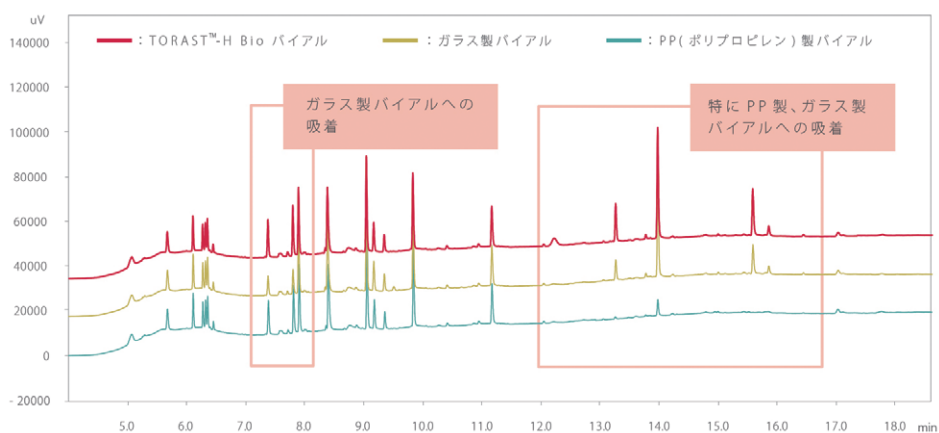


- 使い勝手が良いユーザーフレンドリーな設計



Myoglobin (≒ 1.9 pmol/mL) のトリプシン消化物による吸着試験

保持時間が、約 7 ~ 8 分に検出される極性の高いペプチドは主にガラス製バイアルへ、また約 12 ~ 16 分に検出される疎水性の高いペプチドは主に PP 製バイアルへ吸着している現象が、それぞれ確認されました。



フラッシュ遠心にそのまま使用できる外形設計



品名	仕様	スリット	容量	入数	P/N
TORAST-H Bio Vial	PP バイアル	有	300 μ L	100	370-04350-00

当社 i-Series でお使いいただく際は、右記の特殊バイアル検出板 (P/N : 228-51891-03) をご使用ください。



TORAST-H シリーズ

島津ジーエルシーが最新の技術を取り入れ実使用に近い条件で性能評価・検証したハイエンド消耗品シリーズの名称です。

低吸着マイクロピペット用チップ / プレート

TORAST-H Tip/ TORAST-H 96well 500RU

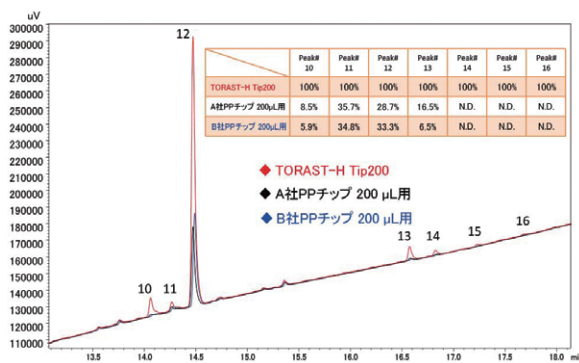


- 万全な品質管理

ミオグロビン (≒ 8.5 pmol/μL) のトリプシン消化物による吸着試験

試料調製時に使用するマイクロピペット用チップのほとんどは PP 製であることから、低濃度試料におけるチップへの疎水的吸着を抑制する必要があります。

そこで島津ジーエルシーでは、PP 製 200 μL 用チップ表面に非イオン性の親水性基を化学結合させた低吸着チップ (TORAST-H Tip 200) をご用意しています。

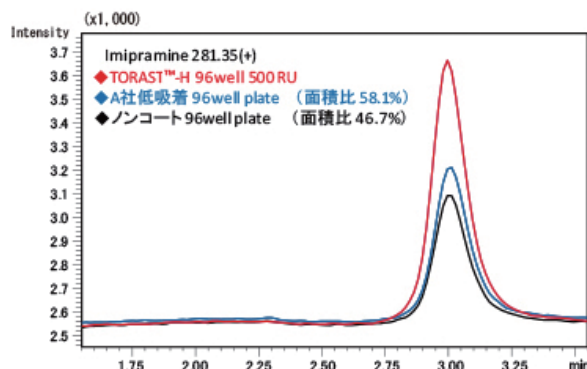


保持時間が約 14 ~ 18 分に検出される疎水性の高いペプチドは市販の PP 製チップへ吸着していますが、TORAST-H Tip では顕著な吸着抑制が確認されました。

低吸着 well plate の使用による高再現性の実現

ウェル内表面に非イオン性の親水基を固着化した低吸着 96well plate があります。

疎水性の高い塩基性化合物の一つとしてイミプラミンがあります。ここでは LC/MS によるイミプラミンの 96well plate への吸着結果を示しました。TORAST-H 96well 500 RU はノンコート 96well plate や他社の低吸着 96well plate と比較しても顕著な吸着抑制効果を示しました。またノンコート well plate と比較して吸着のバラつきを評価した結果 TORAST-H 96well 500 RU は高い再現性を示しました。



対象	ばらつき
TORAST-H 96well 500 RU	CV : 5.3%
ノンコート 96well plate	CV : 18.7%

分析前の試料・試薬の定量：分析天びん

AP W-AD Series with Automatic Door



- 高速応答・高安定性の実現
- スマートオートドアによる計量作業性の向上
- データ信頼性を確保する LabSolutions Balance



標準装備の可動式風防内部プレートとイオナイザによる安定性・応答性の向上

ひょう量室内は体積が小さいほど対流や気流の影響を抑えることができます。最小表示 0.01 mg 機種は、本体に可動式風防内部プレートを標準装備。様々な容器や試料に応じて上下に動かすことで、どなたでも安定したひょう量作業が可能です。また、ひょう量室内で静電気による影響を排除できる無風タイプのイオナイザ STABLO-AP を標準装備。簡単にすばやく除電が可能。再現性や作業効率があップします。



オートドアとタッチレスを搭載、自動学習機能で開閉範囲を調節可能

開閉時間は約 1 秒。試料やスパチュラを手に持ったまま作業が可能。そのため、測定時間の短縮につながります。自動学習機能付きのオートドアは、全屏の開閉範囲を自由に設定できます。外気の影響を最小限に抑え、作業効率を上げます。

また、タッチレスで操作キーに触れることなく非接触で計量作業が可能となりました。マルチファンクションモード設定で、左右のタッチレスセンサに手をかざしている時間によって計 4 種類の実行させたい機能を割り振ることができます。本体に触れることなく安全に使用することができ、有毒物質の取り扱いなどに最適です。手袋をはめた状態でもスムーズに作業が可能です。



LabSolutions Balance による ER/ES 関連規制対応

多くの分析機器がデータの信頼性を確保するためにデータ改ざん防止や測定条件・操作履歴の保管ができるようになっています。LabSolutions Balance は電子天びんに関するこの課題をクリアする画期的なソフトウェアです。

>> [島津天びんが分かる!動画ページ](#)

AP W-AD シリーズの仕様概要

形名	AP225W-AD	AP135W-AD	AP225WD-AD	AP125WD-AD	AP324W-AD	AP224W-AD
P/N	S321-76000-13	S321-76000-10	S321-76000-12	S321-76000-11	S321-76000-03	S321-76000-02
ひょう量	220 g	135 g	220 g / 102 g	120 g / 52 g	320 g	220 g
最小表示	0.01 mg		0.1 mg / 0.01 mg		0.1 mg	
最小計量値 ^{※1}			20 mg ^{※2}		200 mg	

※1 USP41 準拠。当社工場にてひょう量の約 5% (または 5 g) の分銅で試験した代表値です。最小計量値は据付環境に影響されるため、実際の使用環境にて測定する必要があります。
 ※2 W-AD シリーズ (0.01 mg 機種のみ) の測定条件は、右記のとおりです。・可動式風防内部プレートは最下端の位置・皿回り構成は、シールドプレートを使用。

>> [分析天びんの詳細な仕様はこちら](#) AP シリーズカタログ

本文中に記載されている会社名、製品名、サービスマークおよびロゴは、各社の商標および登録商標です。
なお、本文中では「TM」、「®」を明記していない場合があります。
本誌に掲載されている製品は、医薬品医療機器法に基づく医療機器として承認・認証を受けておりません。
治療診断目的およびその手続き上での使用はできません。
*良好な状態でご使用いただくために取扱説明書をお読みにになり、正しくお使いください。
トラブル解消のため補修用部品・消耗品は純正部品をご採用ください。
外観および仕様は、改良のため予告なく変更することがありますのでご了承ください。

株式会社 島津製作所

分析計測事業部 604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1

東京支社 101-8448 東京都千代田区神田錦町1丁目3
(03) 3219-(官公庁担当)5631・(大学担当)5616・(会社担当) 5622

関西支社 530-0012 大阪市北区芝田1丁目1-4 阪急ターミナルビル14階
(06) 6373-(官公庁・大学担当)6541・(会社担当) 6556

札幌支店 060-0807 札幌市北区北七条西2丁目8-1 札幌北ビル9階 (011)700-6605

東北支店 980-0021 仙台市青葉区中央2丁目9-27 プライムスクエア広瀬通12階 (022)221-6231

郡山営業所 963-8877 郡山市堂前町6-7 郡山フコク生命ビル2階 (024)939-3790

つくば支店 305-0031 つくば市吾妻3丁目17-1
(029)851-(官公庁・大学担当)8511・(会社担当) 8515

北関東支店 330-0843 さいたま市大宮区吉敷町1-41 明治安田生命大宮吉敷町ビル8階
(048)646-(官公庁・大学担当)0095・(会社担当) 0081

横浜支店 220-0004 横浜市西区北幸2丁目8-29 東武横浜第3ビル7階
(045)311-(官公庁・大学担当)4106・(会社担当) 4615

静岡支店 422-8062 静岡市駿河区稲川1丁目1-1 伊伝静岡駅南ビル2階 (054)285-0124

名古屋支店 450-0001 名古屋市中村区那古野1丁目47-1 名古屋国際センタービル19階
(052)565-(官公庁・大学担当)7521・(会社担当) 7531

京都支店 604-8445 京都市中京区西ノ京徳大寺町1
(075)823-(官公庁・大学担当)1604・(会社担当) 1603


神戸支店 650-0033 神戸市中央区江戸町9-3 栄光ビル9階 (078)331-9665

岡山営業所 700-0826 岡山市北区磨屋町3-10 岡山ニューシティビル6階 (086)221-2511

四国支店 760-0017 高松市番町1丁目6-1 高松NKビル9階 (087)823-6623

広島支店 732-0057 広島市東区二葉の里3丁目5-7 GRANODE広島5階 (082)236-9652

九州支店 812-0039 福岡市博多区冷泉町4-20 島津博多ビル4階
(092)283-(官公庁・大学担当)3332・(会社担当) 3334

島津コールセンター (操作・分析に関する電話相談窓口)  0120-131691
IP電話等: (075) 813-1691

<https://www.an.shimadzu.co.jp/>