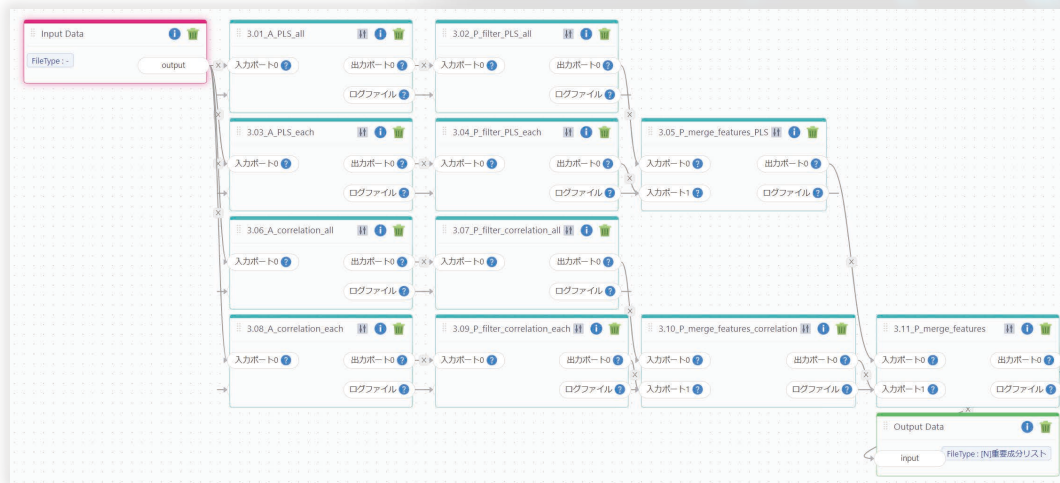


培養最適化支援ソフトウェア

Software for Supporting Optimization of Cell Culture Conditions

CellTune



培養最適化支援ソフトウェア

CellTune

AIが拓く、次世代の培養最適化

低コストかつ高品質なバイオプロダクションを達成するためには、最適な培地組成・培養環境などのパラメータ最適化が重要です。しかしながら、膨大な組み合わせ数が発生するため、全パラメータの最適値を求めることは困難です。

培養最適化支援ソフトウェア CellTuneは、最適化すべき培地成分を統計解析で抽出し、選択した成分に対して最適条件値*を提案します。経験とノウハウに依存しない、AIによる培養最適化手段を提供します。

統計解析に深い知識がなくても解析結果を取得可能

統計解析を実行する各プログラムを、ワークフローに沿って連結させた状態（解析レシピ）で提供します。ユーザーは、使用する解析レシピの選択と解析パラメータ値（閾値など）の設定をするだけで、重要成分抽出などの解析結果を取得することが可能です。

人にはイメージしづらい最適条件を提案

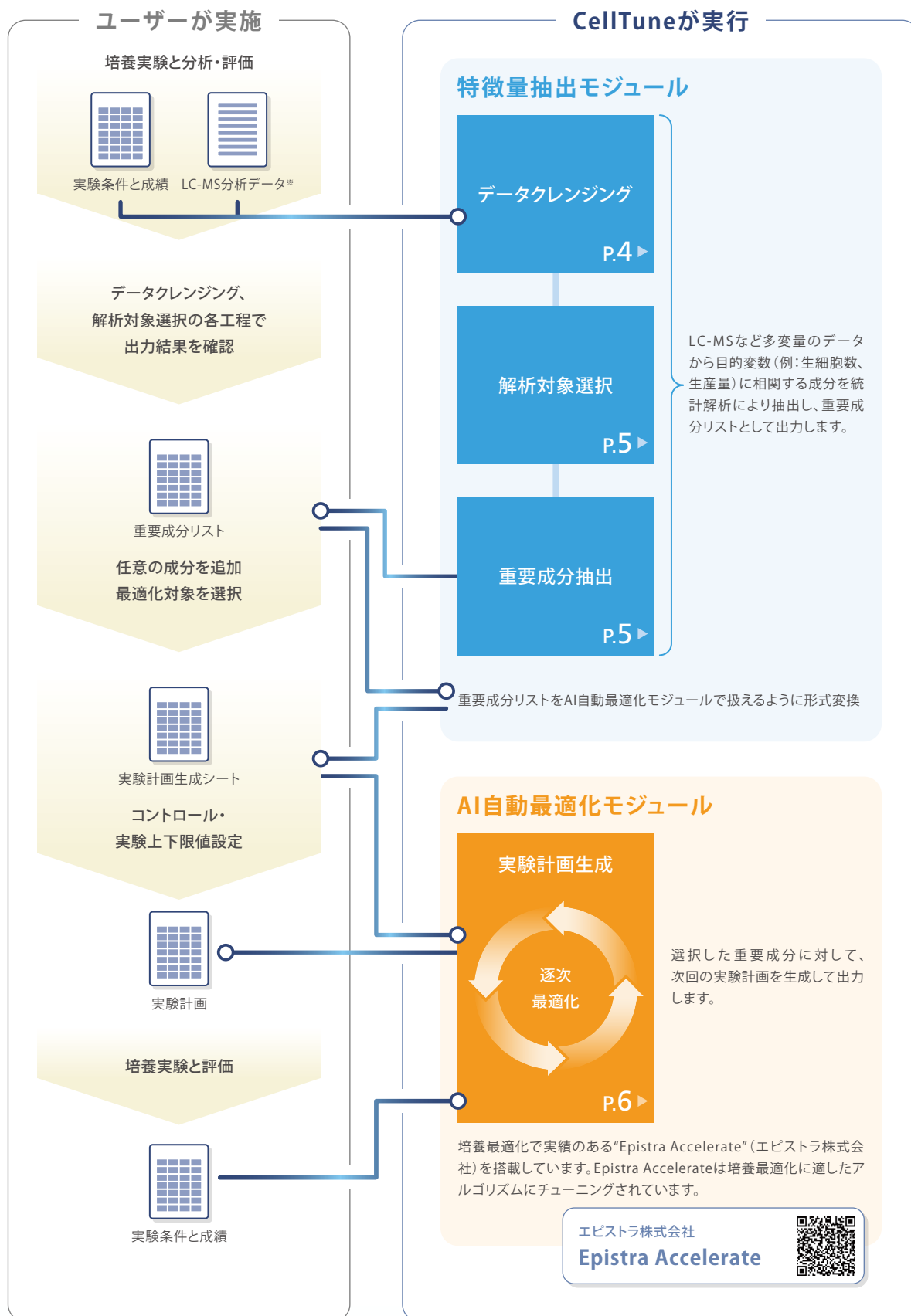
人にはイメージしづらい4次元以上の成分最適化が可能です。また、人が実験点を設定する場合、検討範囲内で等間隔に設計するなど、一定の法則に従うことが一般的です。CellTuneでは、有望な領域において重点的に実験点を生成し、真の最適解発見を支援します。

少ない培養実験数で効率的に最適条件を探索

培養実験と成績の評価を行い、CellTuneにインプットすることで、成績の予測モデルが生成されます。データを蓄積する度に予測モデルが更新され、予測の精度が向上します。これにより、効率的に最適化実験を進めることが可能です。

*培地成分だけでなく、培養温度や振とう速度など培養環境パラメータの最適化も可能です。

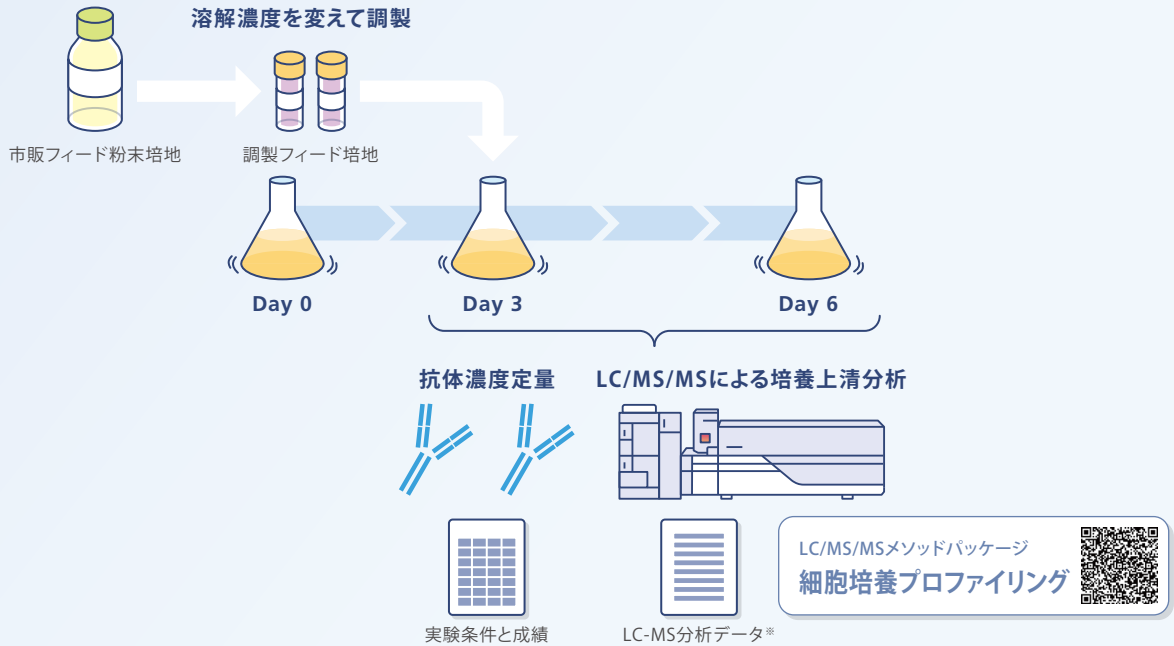
CellTuneによる培養最適化



※ LabSolutions Insightから出力したデータ

培養実験と分析・評価

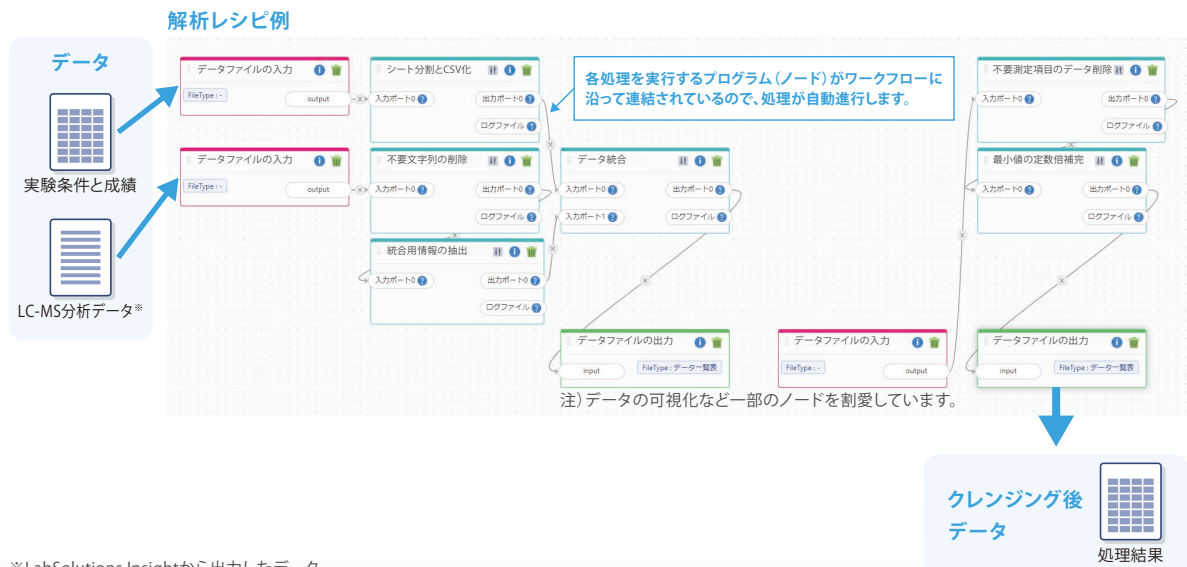
CellTuneを用いた抗体生産用フィード培地組成の逐次最適化実験の実施例をもとに、培養最適化フローを紹介します。抗体生産用の市販フィード培地をコントロールとして、組成改良による生産量向上を試みました。特徴量抽出モジュールを用いて、コントロール培地に添加する成分の選抜を行いました。



統計解析に深い知識がなくても解析結果を取得可能

データクレンジング 解析レシピにより、データの前処理・解析を自動化

「実験条件と成績」、「LC-MS分析データ」の2種類のデータに対して、サンプルIDと培養経過時間で紐づけて1つのシートにデータ統合します。その後、欠損データなどの補完を実行して出力します。

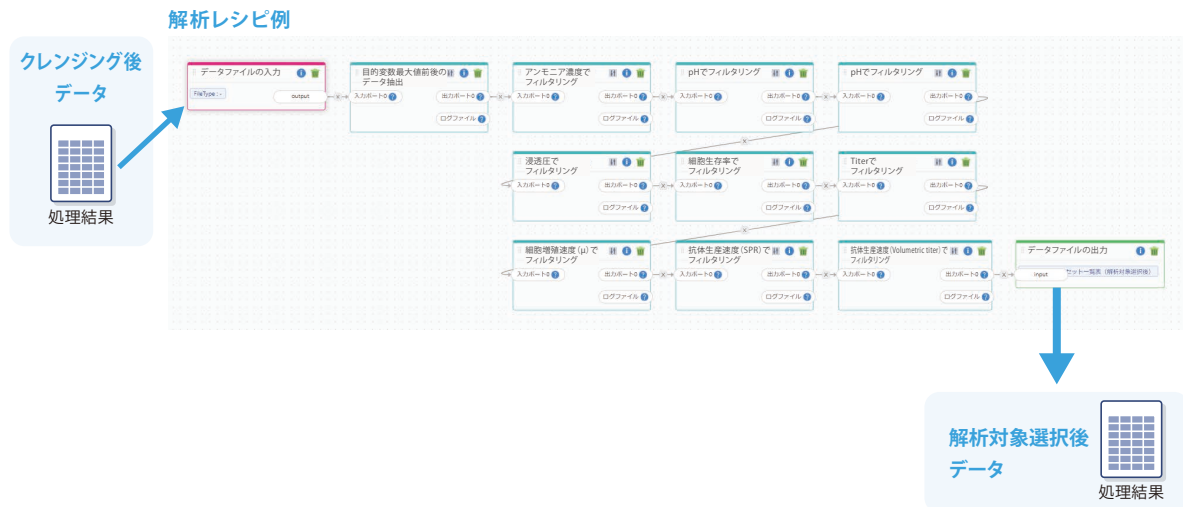


*LabSolutions Insightから出力したデータ

解析対象選択

細胞培養特有の計測パラメータで、解析データ範囲選択が可能

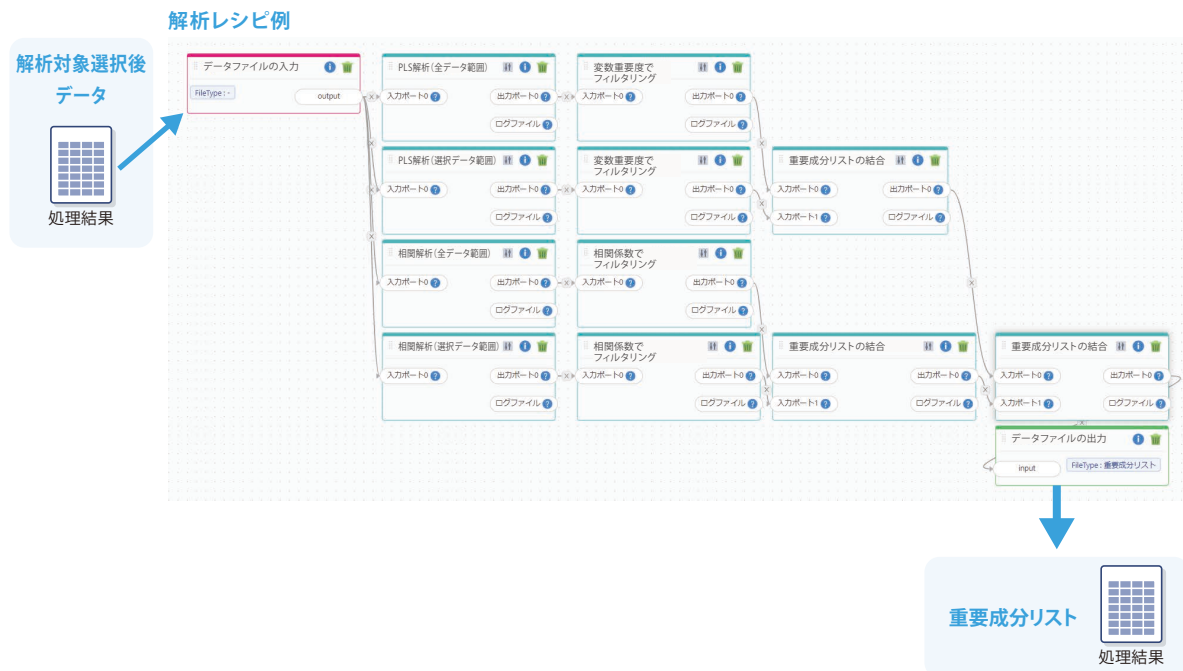
クレンジング後のデータに対して、解析するデータ範囲を選別して重要成分抽出を効率化します。



重要成分抽出

2種類の統計解析で、重要成分を抽出可能

データに対して、PLS (部分的最小二乗回帰) と相関解析を実施し、選択された各重要成分リストに対して、和集合または積集合をとり出力します。

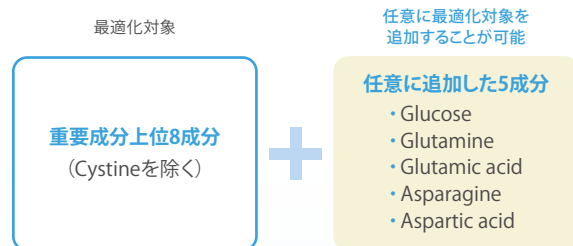


重要成分リスト出力例

substance_name	Vip: day5	Vip: day6
Histidine	1.36354	1.328939
Cystine	1.358055	1.327764
Tryptophan	1.357963	1.316705
Phenylalanine	1.351867	1.341002
Tyrosine	1.351663	1.331608
Methionine	1.350939	1.33506
...
Thymine	0.801899	1.011638

Vip (Variable importance for prediction) : 変数重要度を表すスコア

重要成分リスト上位8成分に加え、GlucoseやGlutamineなどの5成分を任意に追加し、計13成分を最適化対象としました。



人にはイメージしづらい最適条件を提案

実験計画生成

AI自動最適化モジュールにより、多成分の実験計画を一括生成

一般的には1種の成分を最適化してから、次の成分の最適化を検討しますが、AI自動最適化モジュールを用いることで、多成分の一括最適化が可能です(本ソフトウェアでは8成分以内を推奨します)。以下は選抜した13成分に対して実験計画を生成した例です。

変数 (実際は変数名で表記されます)

ID	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	control?	note
category															
lower	0.5	12.8	32	10.6	8.7	80	0.5	3.7	14.9	9	10	3.7	2.8		
upper	1.35	24.96	54.4	29.77	14.837	120	1.45	10.635	28.992	14.37	14.5	7.152	5.46		
1	0.5	12.8	32	10.6	8.7	80	0.5	3.7	14.9	9	10	3.7	2.8	TRUE	
2	1.15	24.32	54.4	28.705	9.138	80	0.65	10.27	21.575	9.895	14	6.243	4.76	TRUE	
3	1	22.4	38.4	23.38	10.453	88	0.65	8.445	27.508	14.37	13.5	6.607	4.9		
4	0.95	14.08	38.4	19.12	8.7	80	0.5	8.445	26.767	10.79	14	6.425	4.9		
5	1.35	23.68	36.8	25.51	14.837	80	0.6	10.635	26.025	11.685	14	5.88	4.76		
6	1.1	22.4	49.6	29.77	13.063	96	0.85	8.81	23.058	9	14	6.425	5.04		
7	1.2	24.96	52.8	26.575	11.33	80	0.85	8.445	28.992	11.685	14	6.607	5.18		
8	1.25	23.04	40	26.575	10.015	120	1.45	9.54	21.575	12.58	14.5	6.425	5.18		
9	1.2	24.96	41.6	15.925	10.453	96	0.6	8.81	28.25	13.475	14.5	5.517	4.34		
10	1.3	24.96	46.4	28.705	13.522	80	0.65	7.35	23.8	9.895	14	7.152	4.9		
11	1.2	22.4	44.8	27.64	9.577	80	0.9	9.905	28.992	9.895	14.5	6.788	5.46		
12	0.9	23.68	44.8	21.25	13.522	80	0.5	9.175	27.508	9	14.5	6.97	4.34		

TRUE:各サイクル間比較用に設定したコントロール条件

小数点以下3桁までの実験条件を生成できるので、培養条件のファインチューニングが可能

少ない培養実験数で効率的に最適条件を探索

実験計画生成

高性能な予測領域に対して重点的に実験点を選択して、実験計画生成

出力された実験計画に基づき、培養実験と評価を実施します。実験条件と成績をCellTuneにインプットし、AI自動最適化モジュールでデータを更新すると、次の実験計画が生成されます。このサイクル(逐次最適化)を繰り返し実行します。

実験計画

	成分X	成分Y	成分Z	成績
条件1	A mM	D μM	G μM	
条件2	B mM	E μM	H μM	
条件3	C mM	F μM	I μM	

計画に基づき実験

培養実験



培養評価と記録

実験条件と成績

	成分X	成分Y	成分Z	成績
条件1	A mM	D μM	G μM	75
条件2	B mM	E μM	H μM	50
条件3	C mM	F μM	I μM	85

実験計画生成

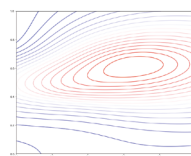
AI自動最適化
モジュール

CellTuneにインプット

逐次
最適化

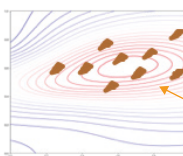
高性能な培養条件領域を重点的に選択

実験条件と成績を基に、AI自動最適化モジュール内で成績の予測モデルが生成されます。続いて、好成绩領域付近でユーザーが指定した数の実験点を選択され、実験計画を出力します。



予測モデルの生成イメージ

赤色:良いと予測される領域
青色:悪いと予測される領域

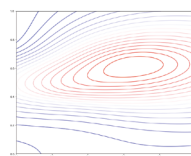


実験点の生成イメージ

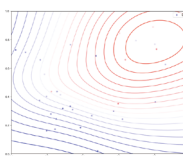
実験点を選択

逐次最適化を繰り返す度に 予測モデルが更新され、予測精度が向上

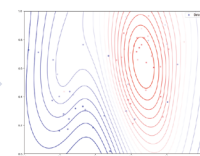
逐次最適化を繰り返し実行し、実験条件と成績をCellTuneにインプットすると、ソフトウェア内部の予測モデルが更新されます。



1サイクル目



2サイクル目



3サイクル目

3サイクルの逐次最適化実施で、約40%の抗体生産量向上※

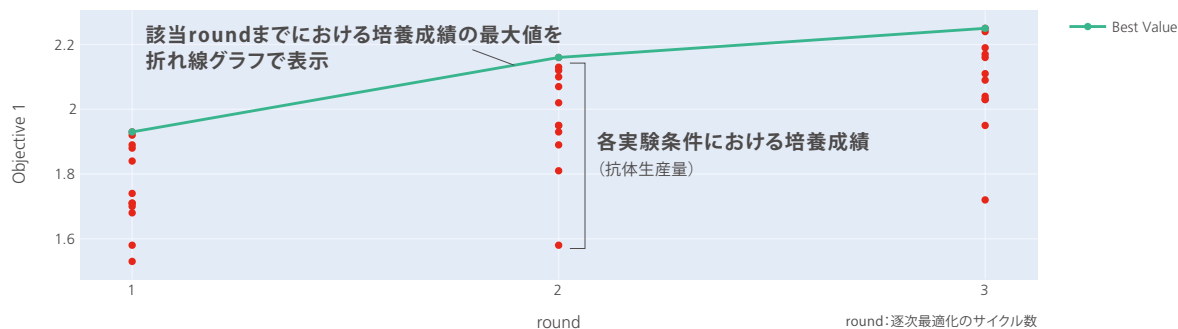
抗体生産用のフィード培地組成をCellTuneで改良しました。「実験条件と成績」、「LC-MS分析データ」から重要成分(改良するフィード培地組成)を抽出し、選択した13成分に対して培地への添加濃度を検討しました。

抗体生産量を培養成績として逐次最適化を実行した結果、3サイクルの逐次最適化で約40%の向上が認められ、効率的なフィード培地組成の改良が実行できました。

ヒストリープロットで全培養実験の成績を一覧

ヒストリープロットでは横軸に逐次最適化のサイクル数、縦軸に全培養実験の成績の値(ここでは抗体生産量)をプロットして可視化します。また、成績の最大値の変化を折れ線グラフで表示し、培養成績のヒストリーを一覧することが可能です。

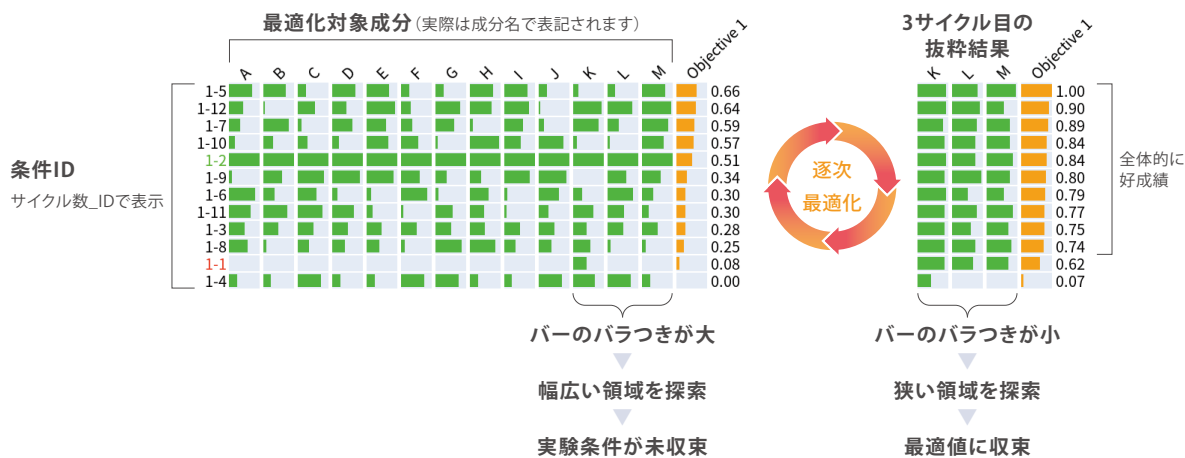
ヒストリープロット



サマリープロットで最適化の進捗を視覚的に把握

各変数の実験条件値と培養成績が相対値としてバーグラフで表示されます。各変数でのバーグラフのバラつきを指標に最適化進捗を視覚的に把握します。

サマリープロット



他社事例

AI自動最適化モジュールには、エピストラ社の“Epistra Accelerate”を採用しています。以下の他社事例があります。

<https://www.epistra.jp/interview>

2年かかっていた研究開発を数週間に。

AIで構造タンパク質を高生産する条件を短期間で発見。



再生医療用細胞レシピをAIで探索。

熟練者と同等以上の効率を達成。



※本適用事例での結果であり、製品が保証する範囲ではありません。

製品構成

目的に応じて、必要なモジュール構成のみで稼働させることが可能です。後からモジュールを追加することも可能です。CellTuneは、マルチデータ解析プラットフォーム PLUS ALGO™で稼働します。別途ご準備をお願いします。

P/N	特微量抽出モジュール	AI自動最適化モジュール	説明
241-11700-91	○	○	重要成分抽出後に最適化実験を実行する場合
241-11700-92	×	○	すでに最適化対象となる変数が定まっている場合
241-11700-93	○	×	マーカー探索など重要成分抽出のみが必要な場合



サポート契約 (エピストラ株式会社)

培養最適化のコンサルティングで実績のあるエピストラ株式会社によるサポートプランを準備しています。お客様の課題設定に合わせた、きめ細かいサポートをご提供します。

プラン	サポート内容 (CellTuneに限る)			
	導入時説明	Q&A対応*	カスタマイズ	コンサルティング
インスタレーション (必須)	○	×	×	×
シルバープラン (必須)	×	○	×	×
ゴールドプラン	×	○	○	○ <1課題>40時間/月
プラチナプラン	×	○	○	○ <複数課題>80時間/月

*オンラインでの対応になります。お客様の課題解決をサポートする専任チームによるコンサルティングは含まれません。

スポットでのサポートにも対応しています。詳細は右記までお問い合わせください。

お問い合わせ先
エピストラ株式会社
<https://www.epistra.jp/inquiry>



カスタム培地作成サービス (島津ダイアグノスティクス株式会社)

島津ダイアグノスティクス (株) で長年培った経験と技術を活かし、ご要望にお応えできる高品質な培地を提供いたします。特定成分の濃度最適化実験を加速するために、該当成分のみを取り除いた基礎培地の提供や、お客様オリジナル組成の培地の製造を承ります。詳細は下記までお問い合わせください。

お問い合わせ先 cellculture@sd.c.shimadzu.co.jp

カスタム培地製造



注意事項

お客様は、自己利用のためにのみ本ソフトウェアを使用し、第三者の利益のために本ソフトウェアを使用すること[※]はできません。
※第三者にサービスを提供するために本ソフトウェアを使用することを含みますが、これらに限られません。

PLUS ALGOは、株式会社島津製作所またはその関係会社の日本およびその他の国における商標です。

本文書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・認証等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。

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。

製品情報 価格お問合せ



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 (官公庁担当) (03) 3219-5631
(大学担当) (03) 3219-5616
(会社担当) (03) 3219-5622

つくば支店 (官公庁・大学担当) (029) 851-8511
(会社担当) (029) 851-8515
北関東支店 (官公庁・大学担当) (048) 646-0095
(会社担当) (048) 646-0081

名古屋支店 (官公庁・大学担当) (052) 565-7521
(会社担当) (052) 565-7531
京都支店 (官公庁・大学担当) (075) 823-1604
(会社担当) (075) 823-1603

広島支店 (082) 236-9652
九州支店 (官公庁・大学担当) (092) 283-3332
(会社担当) (092) 283-3334

関西支社 (06) 4797-7230
札幌支店 (011) 700-6605
東北支店 (022) 221-6231
郡山営業所 (024) 939-3790

横浜支店 (官公庁・大学担当) (045) 311-4106
(会社担当) (045) 311-4615
静岡支店 (054) 285-0124

神戸支店 (078) 331-9665
岡山営業所 (086) 221-2511
四国支店 (087) 823-6623

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