

2021年6月24日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立研究開発法人理化学研究所
国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）

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

生命科学実験をロボットなどの機器を用いて自動化し、人が行うよりも大幅に効率化したり、実験の再現性を向上させたりする試みが、世界的に始まっています。実験の自動化において、さまざまな種類の機器を連携させ、複数の実験を並列に実行することができれば、さらなる効率化が可能です。このため、どの機器で、いつ、どの手順を実行するかを決定するためのスケジューリング手法が研究されてきました。しかし、生細胞や不安定な生体分子を扱う実験の中には、素早く行わなくてはならない手順があり、このような時間制約は、これまで十分に考慮されていませんでした。

本研究では、こういった時間制約のある実験手順を複数の機器で効率よく実行するためのスケジューリング問題に対して、混合整数計画問題として数理的に定式化した上で、分枝限定法を用いて解を求める方法を開発しました。この方法では、シミュレーションにより、時間制約を満足させながら全体の実行時間が最小となるようなスケジュールを決定することが可能です。

さらに、あらかじめ決められた実験プロトコルや実験室の構成に基づいたスケジューリングだけでなく、シミュレーション結果を、実行時間を短縮する実験プロトコルや実験室の構成の設計にも利用できることを示しました。

本手法により、異種・多数のロボットに実験を効率よく実行させることが可能となり、ロボット実験施設の実現に向けた基盤技術となることが期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

尾崎 遼 准教授

理化学研究所 生命機能科学研究センター バイオコンピューティング研究チーム

高橋 恒一 チームリーダー

研究の背景

生命科学の研究現場では、従来、実験操作を人の手で行ってきました。しかし近年、ある研究室で成功した実験を、別の研究室で行っても同じ結果が得られないという実験再現性の問題や、生命科学が扱う問題の複雑化に伴い、大量の処理操作が要求されるという実験の大規模化の問題が顕著になっています。また、昨今のコロナ禍により、研究現場においても無人化、遠隔化の必要性が高まっています。このように、実験操作の自動化による、再現性の向上、効率化、無人化の推進が世界的に取り組まれています。

実験室には多種多様な実験機器があり、一つの実験を完了するためにはこれらを適切に組み合わせて使用する必要があります。実験を自動化する際に、単に人が行っていた実験手順をそのままロボットなどの機器に実行させるだけでなく、複数のロボットと機器を連携させ、多数の実験手順を同時並列的に処理することができれば、効率やコストの面で大幅に有利になると見込まれます。このため、一連の実験手順を、異種・多数の機器に適切に割り当てるためのスケジューリング手法が研究されてきました。一方で、生細胞や不安定な生体分子を扱う生命科学実験では、ある一定時間内に一連の作業を完結させなければならないというような時間制約^{注1)}があり、このような特性を考慮したスケジューリング手法は、これまで十分研究されてきませんでした。

研究内容と成果

本研究では、生命科学実験において、時間制約のある実験手順を複数の異なる機器で自動化する際の機器の割り当てを、スケジューリング問題として定義しました。この問題を、古典的なスケジューリング問題の一つであるジョブショップ問題^{注2)}に基づいて、混合整数計画問題^{注3)}として定式化し、分枝限定法^{注4)}を用いてスケジューリングする手法を開発しました（参考図）。

本手法の有用性を検証するために、実際の生命科学実験を模したいくつかの実験に対して、シミュレーションを行いました。対象とした実験には、時間制約の特徴を考慮し、例えば、酵素反応などのようにサンプルを長時間放置すべきでない実験手順を含めました。また、ある実験手順に先立って複数の実験手順を完了させる必要があるような、枝分かれ構造を持つ実験も取り扱いました。その結果、本手法は、時間制約を満足させつつ全体の実行時間を最小化するスケジュールを決定できることが分かりました。

さらに、本手法を用いると、実行時間を短縮する実験プロトコルや、設置する機器の配置や台数といった実験室の構成を設計することも可能です。例えば、最近では、複数の実験手順を一台で実行可能な大型装置が使われることがあります。一方、実験手順のうちの一部を別の機器で実行できる場合、これらの装置群をうまく連携させることで、実験の実行時間を短縮できる場合があります。本手法でシミュレーションをしたところ、複数の実験を同時並列的に処理する場合には、こうした連携によって実行時間を短縮できることが示されました。また、ある実験を処理する際に、ボトルネックとなるような機器の台数を変化させると、実行時間を改善できる場合があること、一方で、一種類の機器の台数のみを増やしても、ある段階で実行時間の改善効果が飽和してしまうことが分かりました。

今後の展開

本研究グループは、世界中の研究者からインターネットを介して送信する生命科学実験プロトコルを、異種・多数のロボットが集中的かつ同時並列的に実行するロボット実験センターの実現を目指しています。このような実験センターにおいて、今回開発したスケジューリングアルゴリズムを用いれば、実験のニーズに合わせて、ロボットの数や配置などを最適設計したり、それとは逆に、実験プロトコルの内容を、ロボット実験センターで効率よく実行されるように調整したりすることもでき、生命科学実験とロボット技術とのコ・デザイン（協調設計）が可能になります。

参考図

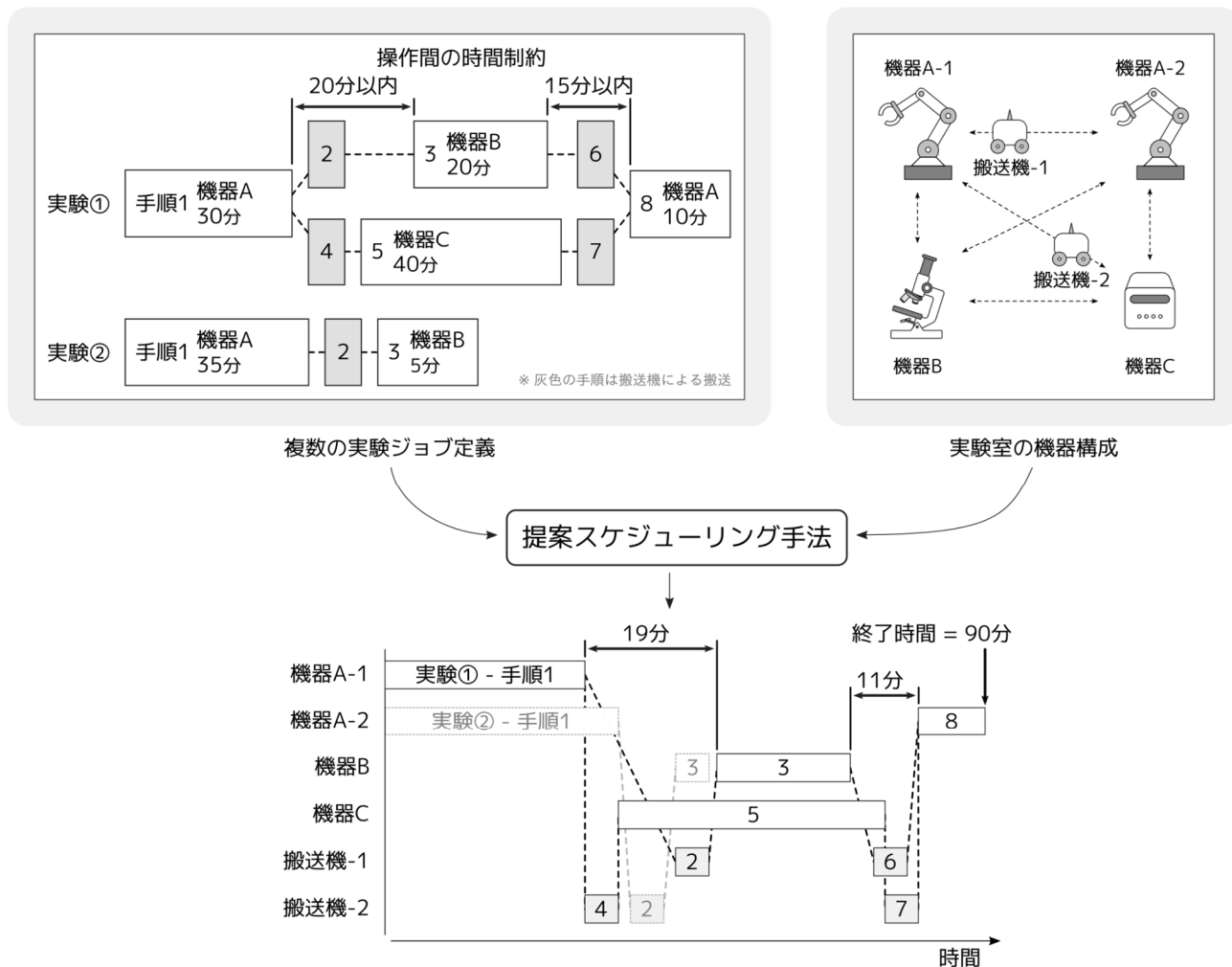


図 本研究により提案したスケジューリング手法の概要

(左上) 実験プロトコルの定義。実験は複数の実験手順によって構成されます。長方形で示すそれぞれの実験手順には、それを処理する機器の種類と実行時間が設定されています。点線は実験手順間の前後関係を示します。また、実験手順間に時間制約が存在する場合があります。

(右上) 実験室の機器構成。実験室には異種・複数の機器が設置されており、搬送機は各機器間でサンプルを搬送します。

(下) 提案スケジューリング手法は、実験定義と実験室の機器構成を読み込み、時間制約を満たしつつ全体の実行時間が最小となるように、各実験手順に対する機器の割り当てと実行タイミングをスケジューリングします。横軸は時間、縦軸は機器を表しており、長方形の長さはそれぞれの実験手順の実行時間を示しています。

用語解説

注1) 時間制約

ここでは、ある実験における二つの実験手順の間の経過時間の上限や下限のことを意味する。細胞培養や酵素反応、DNA シーケンシングなど、時間経過に伴いサンプルが変質してしまうような実験においては、実験試料を5分以上室温で放置できないなどの時間制約を、スケジューリングに反映させる必要がある。本研究では上限のみを考慮した。

注2) ジョブショップ問題

古典的なスケジューリング問題の一つ。複数の手順から構成される仕事（ジョブ）を、複数台・複数種類の機械に処理させる状況を想定する。それぞれの手順の処理が可能な機械と実行時間が与えられる時、全体の実行時間が最小になるように、各手順をどの機械にどのような順序で処理させるかを割り当てるスケジュールを発見することがジョブショップ問題の目的となる。

注3) 混合整数計画問題

目的関数が線形関数で、すべての制約条件が線形の等式もしくは不等式で与えられる最適化問題を線形計画問題と呼び、そのうち、一部の変数が整数、その他の変数が実数である問題を混合整数計画問題と呼ぶ。本研究では、全体の実行時間を目的関数とした。

注4) 分枝限定法

線形計画問題などの組合せ最適化問題における厳密解法の一つ。元の問題を、小規模な問題に分割する分枝操作と、その中から最適解が得られる見込みのない問題を間引く限定操作を繰り返すことで、最適解を見つけるアルゴリズムである。

研究資金

本研究は、科学技術振興機構（JST）未来社会創造事業の探索加速型「共通基盤」領域（運営統括：長我部信行）における研究開発課題「ロボティックバイオロジーによる生命科学の加速」（研究開発代表者：高橋恒一）による研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Optimal scheduling for laboratory automation of life science experiments with time constraints

（時間制約のある生命科学実験の自動化のための最適スケジューリング手法）

【著者名】 Takeshi D. Itoh, Takaaki Horinouchi, Hiroki Uchida, Koichi Takahashi, Haruka Ozaki

【掲載誌】 SLAS Technology

【掲載日】 2021年6月25日

【DOI】 10.1177/24726303211021790

問い合わせ先

【研究に関すること】

尾崎 遼（おざき はるか）

筑波大学医学医療系／人工知能研究センター 准教授

URL: <https://sites.google.com/view/ozakilab-jp>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

理化学研究所 広報室

E-mail: ex-press@riken.jp

科学技術振興機構広報課

TEL: 03-5214-8404

E-mail: jstkoho@jst.go.jp

【JST事業に関すること】

庄司 真理子（しょうじ まりこ）

科学技術振興機構未来創造研究開発推進部

TEL: 03-6272-4004

E-mail: kaikaku_mirai@jst.go.jp