

COVID-19 PCR 検査ラボラトリーにおける官民連携の取り組み、およびロボットシステムの導入

矢野 誉和

シスメックス株式会社 LS 事業本部 ラボアッセイ事業部：神戸市西区室谷 1-1-2 (〒 651-2241)

COVID-19 PCR 検査における取り組み

当社は、兵庫県神戸市に本社を置く、臨床検査機器、試薬を製造・販売するメーカーである。主力製品は、ヘマトロジー、血液凝固検査、尿検査分野である。遺伝子検査分野においては受託アッセイサービスも実施している。国内では、研究用 乳がん組織遺伝子発現解析受託アッセイサービス Curebest™ 95GC Breast (シスメックス株式会社：以下、シスメックス) (早期乳がんの再発関連遺伝子解析) や高感度遺伝子変異測定 OncoBEAM™ 受託測定サービス (シスメックス) (リキッドバイオプシー検査) などの研究用受託アッセイを実施している。また、神奈川県川崎市では、子会社の株式会社 理研ジェネシスが遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用) OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム (シスメックス) (がんゲノム検査) や研究

受託解析などのサービスを提供している。

2020 年 4 月、新型コロナウイルス感染が拡大した第 1 波の中、神戸市から官民連携での COVID-19 PCR 検査ラボラトリー設立について打診いただき、当社の有形・無形の資産を活用し、地域における安心・安全の実現に貢献したいという思いで受諾した。神戸市が検体採取、株式会社エスアールエル (以下、エスアールエル) (現 H.U.フロンティア株式会社) が検体輸送および業務管理、当社が PCR 検査と検体管理を担う官民連携のスキームで、神戸医療産業都市 (ポートアイランド) 内の衛生検査所「シスメックス BMA ラボラトリー」(以下、BMA ラボラトリー) に COVID-19 PCR 検査ラボラトリーを設立した (2020 年 6 月稼働)。このような官民連携による COVID-19 PCR 検査ラボラトリーの設置は全国初の取り組みであった (図 1)。COVID-19 PCR 検

協業の経緯および 3 者の役割

十分な検査体制を確保するため、
神戸市からシスメックスに協力依頼



エスアールエル*の参画を得て
新たな PCR 検査体制の確立が可能に



*現 H.U.フロンティア株式会社

官民連携による新たな PCR 検査機関の設置は全国初

図 1. 官民連携による COVID-19 PCR 検査ラボラトリーの設立 (2020 年 5 月 18 日神戸市長臨時会見資料より)



- ・コンタミネーション回避のための室内圧制御
各エリアの気圧を調整することで、各工程に適した一定方向の空気の流れを実現
- ・感染性物質の取扱いに対する安全配慮
バイオセーフティーレベル（以下、BSL）2+ の基準を満たした安全性

※「病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver.2.9.1」において、新型コロナウイルス感染症の疑いがある患者由来の検体の取扱いは、BSL 2+ で行うことが記載されている。

図2. BMA ラボラトリー内 COVID-19 PCR 検査ラボラトリーの概要

査ラボラトリー（図2）の構築にあたっては、感染症検体を取り扱うために必要な BSL 2+への対応，安全衛生管理，精度管理のポイントについて，神戸市環境保健研究所（現：神戸市健康科学研究所）からご指導いただいた。

COVID-19 PCR 検査の受託実績

神戸市からは，市内の学校，幼稚園・保育所，介護・障害入所施設などの福祉施設，酒類を提供する飲食店などの検査を受託している。濃厚接触者の検査は神戸市が実施しており，当社は濃厚接触者の周囲の群の「念のため」検査を実施している。例えば，学校のクラス単位での一斉検査などである。なお，2021 年 9 月からは一部の濃厚接触者の検査にも受託を拡張した。

当社で受託している検査は，①神戸市から受託す

る行政検査，②医療機関から受託する臨床検査，③企業から受託する社員検診であり，神戸市，兵庫県の地域社会を中心に受託している。また，自社，子会社，取引先の従業員に対する検査も実施している。感染者または濃厚接触者が発生した場合に，その周囲の群に対する「念のため」検査を実施することでクラスターを未然に防ぎ，確実に事業継続できる環境を整えている。1 日当たりの受託件数の推移は図3のとおりであり，2021 年 5 月の第 4 波および 9 月の第 5 波の際には 1 日の受け入れが 500 検体に上る日もあった。

当社では，セグメント別に陽性率をモニタリングしている（図4）。医療機関からは，感染疑い，手術前，入院前など，医師が必要と判断した場合に出検されており，陽性率は～10%となっている。企業・学生検診は，海外渡航前，営業活動前，講義前の陰

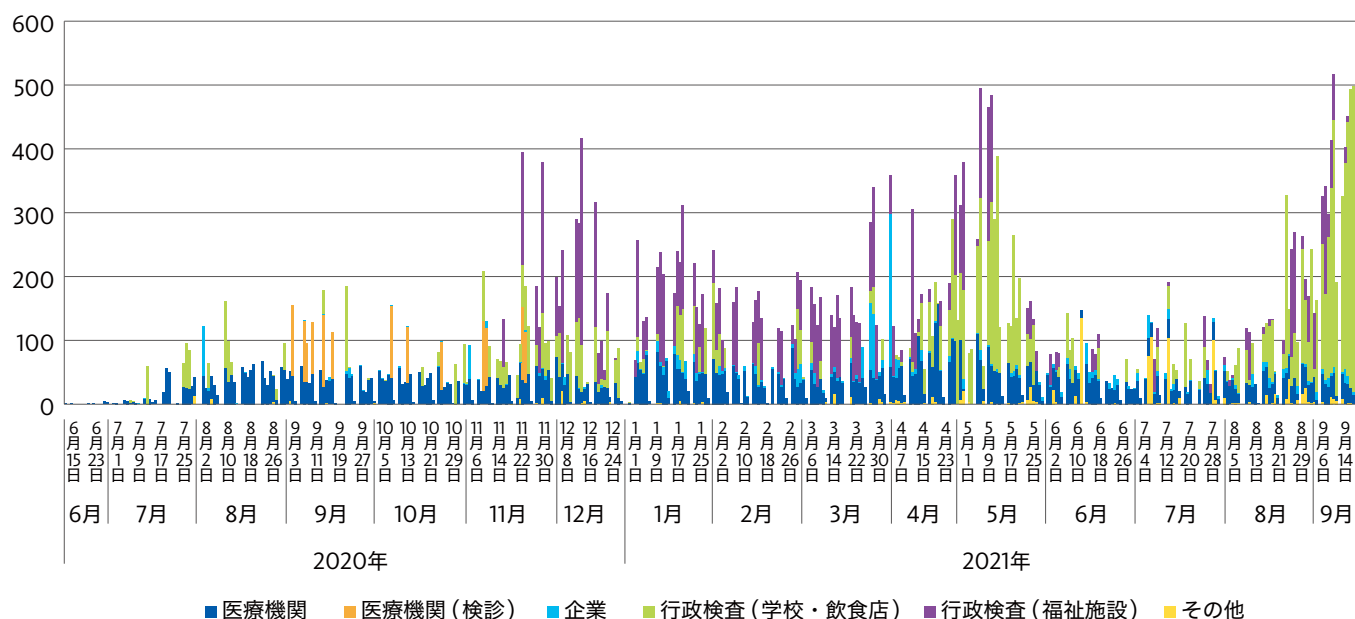


図3. 当社受託件数推移（～2021年9月19日）

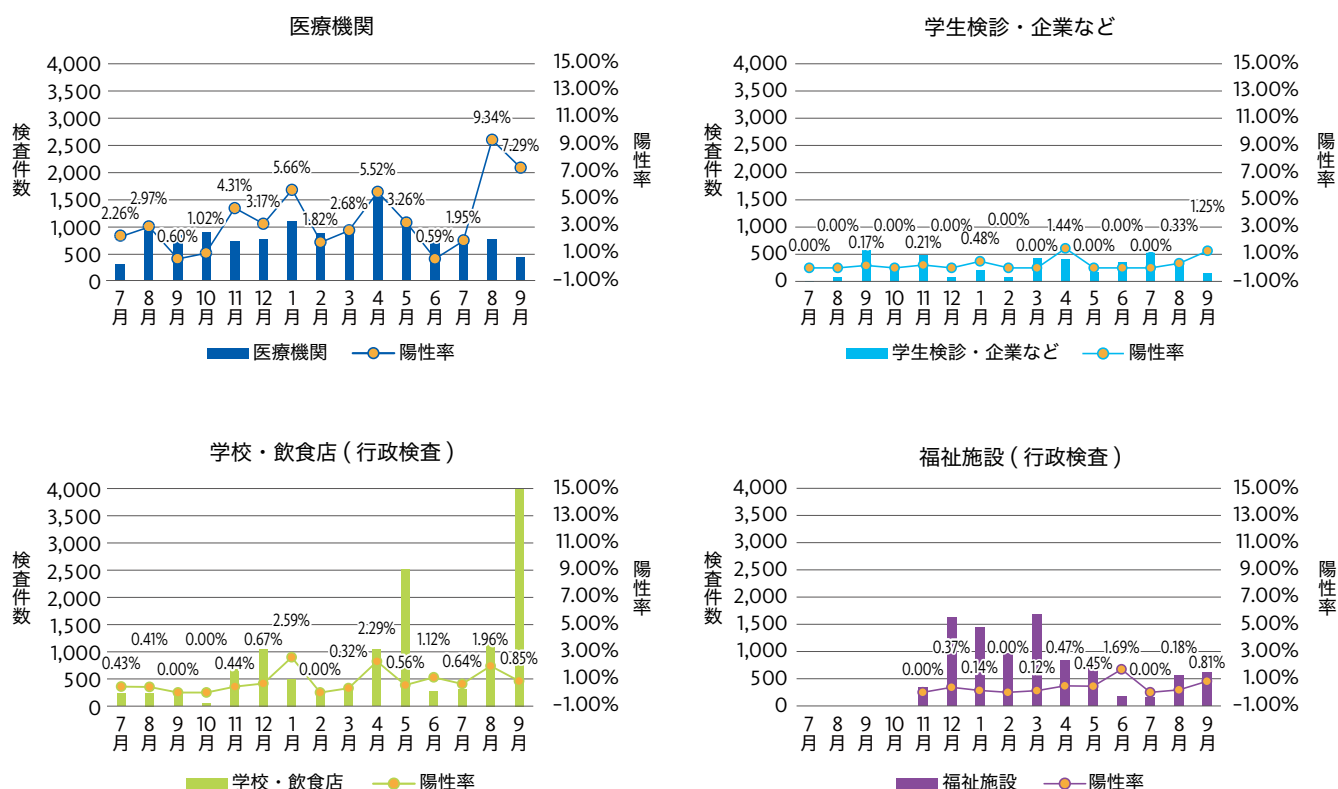


図4. 当社受託検査におけるセグメント別陽性率の推移（～2021年9月19日）

性確認検査の目的で、陽性率は極めて低い。行政検査（学校・幼稚園・保育園、福祉施設、飲食店など）は、濃厚接触者の周囲の群の「念のため」検査であり、濃厚接触者を適切に特定できていれば本来陽性率は極めて低いはずの群であるが、陽性率は～3%となっている。新型コロナウイルスの感染力の高さをあらためて実感する結果となっている。

当社の COVID-19 PCR 検査の特徴

当社の COVID-19 PCR 検査では、SARS コロナウイルス核酸キット DetectAmp™ SARS-CoV-2 RT-PCR キット（シスメックス）を使用しており、その特長は、内部標準物質（B2M：Beta-2-microglobulin）による検体毎の精度管理と感度の高さ（アプライドバイオシステムズ 7500 Fast Dx（ライフテクノロジーズジャパン株式会社）使用時、最小検出感度 8 copies/test）である。また、検査工程毎の技術者認定制度を構築し、技能認定されたオペレーターが検査を実施する。検体のチューブ移し替えや PCR の 96 穴プレートへのサンプル添加など検体の取り扱いリスクの高い工程では、QC 担当者と作業者の 2 名体制でダブルチェックを実施する。適切に各検査工程の記録を取り、責任者がレビューする。製薬企業からの Clinical Trial Assay の受託も可能な品質保証

体制を有している。さらに、公的な外部精度管理サーベイにも参加して第 3 者間比較も実施している。

ただし、品質や高感度を実現する検査であるが故に、検体受領から結果報告までに時間を要する（50 検体を検査する場合、用手法で約 4 時間）。

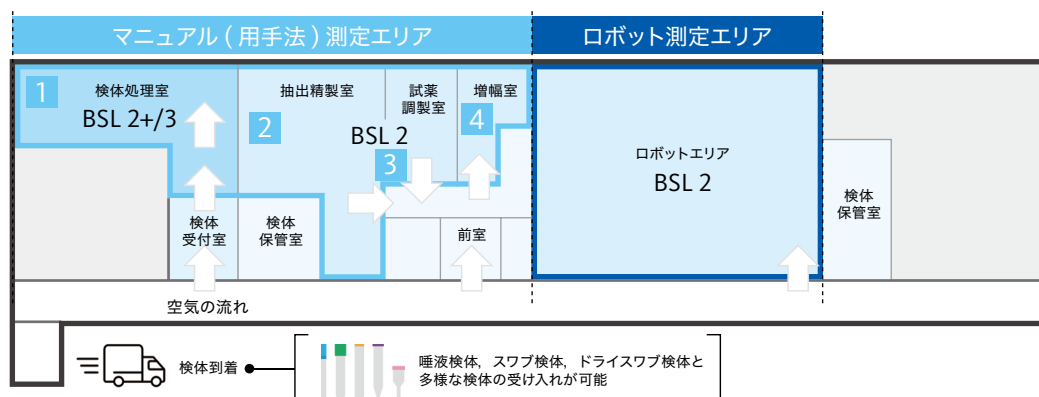
COVID-19 PCR 検査ラボラトリーの拡張

新型コロナウイルス感染が続いた結果、ラボラトリー面積や設備に制約のある BMA ラボラトリーでは検査能力の拡充に限界があることがわかってきた。そこで、BMA ラボラトリーからシスメックス研究開発センター（以下、研究開発センター）（神戸市西区）（図 5）内に移転し、機能を拡張した（2021 年 5 月稼働）（図 6）。

- ・ラボラトリー面積を 200m² から 400m² に拡張。
- ・検体不活化工程（検体処理室）のスペースを拡張。以前は検体処理室が狭く窮屈で、オペレーターの作業性が悪かった。移転先ではスペースを広げ、作業性を改善し、さらに安全キャビネットなどの設備を増強することで、検査能力を拡充した。
- ・作業動線の改善。以前は、既存の設備をそのまま COVID-19 PCR 検査に転用したことから抽出工程と PCR 工程の作業動線が交差し、運用上の課題があった。移転先では、基本的には検査の動線



図 5. 研究開発センター



1 検体不活化

安全キャビネット内にて検体を MGEasy Nucleic Acid Extraction Kit（研究用：シスメックス）の Mix 溶液に添加する。



2 核酸抽出

MGEasy Nucleic Acid Extraction Kit を用いて、検体中のウイルス RNA を抽出する。



3 PCR 反応液調製・サンプル添加

①PCR 反応液調製および分注

必要量の Reaction mix と Enzyme mix を混合して PCR 反応液を PCR 用プレートへ分注する。



②陰性コントロールおよびサンプル添加

陰性コントロールおよび検体より抽出した RNA サンプルを PCR 用プレートの各ウェルに添加する。



③陽性コントロール添加

コンタミネーションを避けるため、ラボ内に設置した陰圧ブース内にて、陽性コントロールを PCR 用プレートに添加する。



4 PCR 測定

①PCR 反応

コントロールおよび RNA サンプルを添加した PCR 用プレートをリアルタイム PCR 装置にセットし、PCR 反応を開始する。



②増幅曲線から陽性／陰性を判断

解析は SARS コロナウイルス核酸キット DetectAmp SARS-CoV-2 RT-PCR キットの添付文書に従い実施する。



結果報告

測定結果を報告する。

検体番号	検体名	検体種別	検体状態	検体採取日時	検体採取場所	検体採取者	検体検出結果	検体検出日時	検体検出場所	検体検出者
1000001	唾液	唾液	陽性	2022/01/01	1000001	1000001	陽性	2022/01/01	1000001	1000001
1000002	唾液	唾液	陰性	2022/01/01	1000002	1000002	陰性	2022/01/01	1000002	1000002
1000003	唾液	唾液	陰性	2022/01/01	1000003	1000003	陰性	2022/01/01	1000003	1000003

図 6. 研究開発センター内 COVID-19 PCR 検査ラボラトリーの概要

が一方向に流れるように設計した。

- ・検体処理室から抽出精製室への検体の引渡しのためにパスボックスを設置したり、入退室管理を手書きの記録からカードキーでの運用に変更したり、

移転を機にこれまでの運用課題を改善した。

さらに、BSL 3 にも対応可能な設備を新設することで、将来起こりうるパンデミックなどの有事にも対応可能な体制を有している。

運用上の課題

COVID-19 PCR 検査ラボラトリーの運用上の問題は、用手法に依存する工程が多く、検査の量および質はヒトに因るところが大きいため、検査数の急激な増加に対応できないことである。また、感染性検体を扱うというリスクの高い業務に携わる従業員の身体的、精神的負担も大きい。課題は、検査の量および質をヒトに依存しない体制、従業員が安心して検査従事できる体制を構築することである。

自動 PCR 検査ロボットシステムの導入

地域連携の取り組みとして、神戸市、川崎重工業株式会社、株式会社メディカロイド、当社で協業し、自動 PCR 検査ロボットシステムを開発した。本ロボットシステムの導入により、検体投入から、検体容器開栓・分注、核酸抽出、PCR 試薬調製まで自動化され、PCR 検査の省力化、大量処理を実現する。前述の運用上の課題を解決するために、研究開発センター内の COVID-19 PCR 検査ラボラトリーに自動 PCR 検査ロボットシステム（図 7～9）を導入し、2021 年 9 月に本格稼働させた。本ロボットシステ

ムは、当社での検査の特徴に合わせて、以下の点を実現している。

- ・ラボラトリーでの運用・検査規模に合うように検体は 48 検体毎のバッチ処理
- ・引き続き併用する用手法検査との整合性を確保するためにアプライドバイオシステムズ 7500 Fast Dx を継続使用
- ・ウイルスゲノム解析を実施している神戸市に行政検査の残余検体を引き渡すため、元検体および中間精製物の RNA を保管

本ロボットシステムの構成およびワークフローを図 10、11 に、特長を図 12 に示す。処理能力は 1 日最大 1,000 検体で、測定時間は検体投入から PCR 装置の結果出力まで約 140 分である。測定前には検体受付、システム登録など、また測定後には PCR 結果の目視確認、報告書作成などを実施するため、検体を受理してから結果報告までの時間は約 3 時間である。用手法と比較して検査の TAT を短縮できる。本ロボットシステムを導入することで、今後発生しうる検査数の急増に備えておきたい。



図 7. 自動 PCR 検査ロボットシステム 全体



図8. 自動 PCR 検査ロボットシステム 開栓分注ユニット

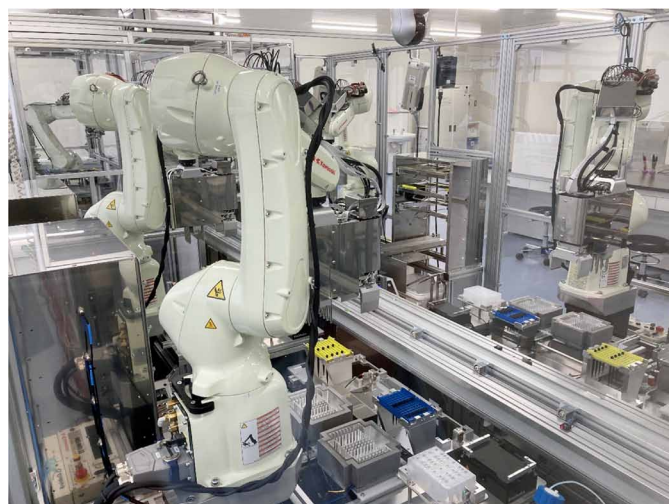


図9. 自動 PCR 検査ロボットシステム 核酸抽出ユニット

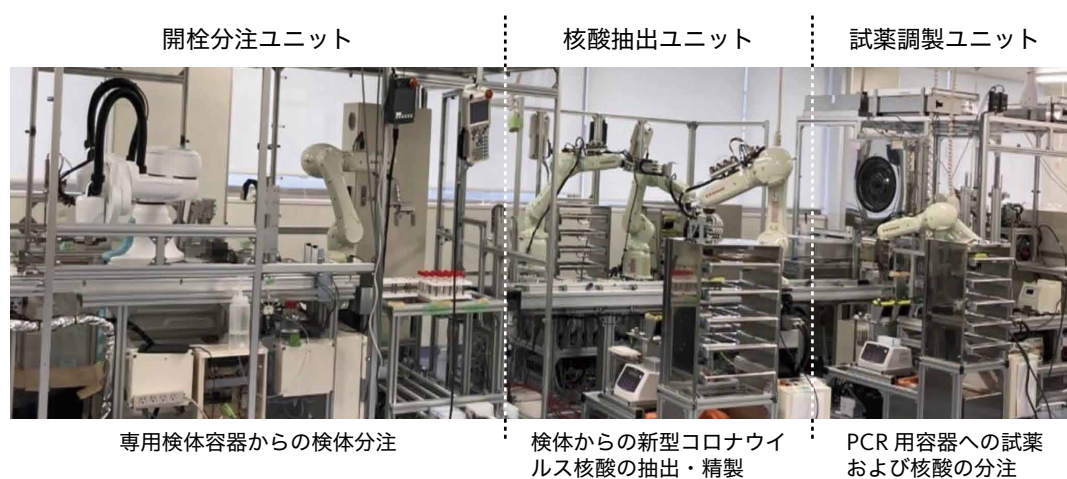


図10. 自動 PCR 検査ロボットシステムの構成

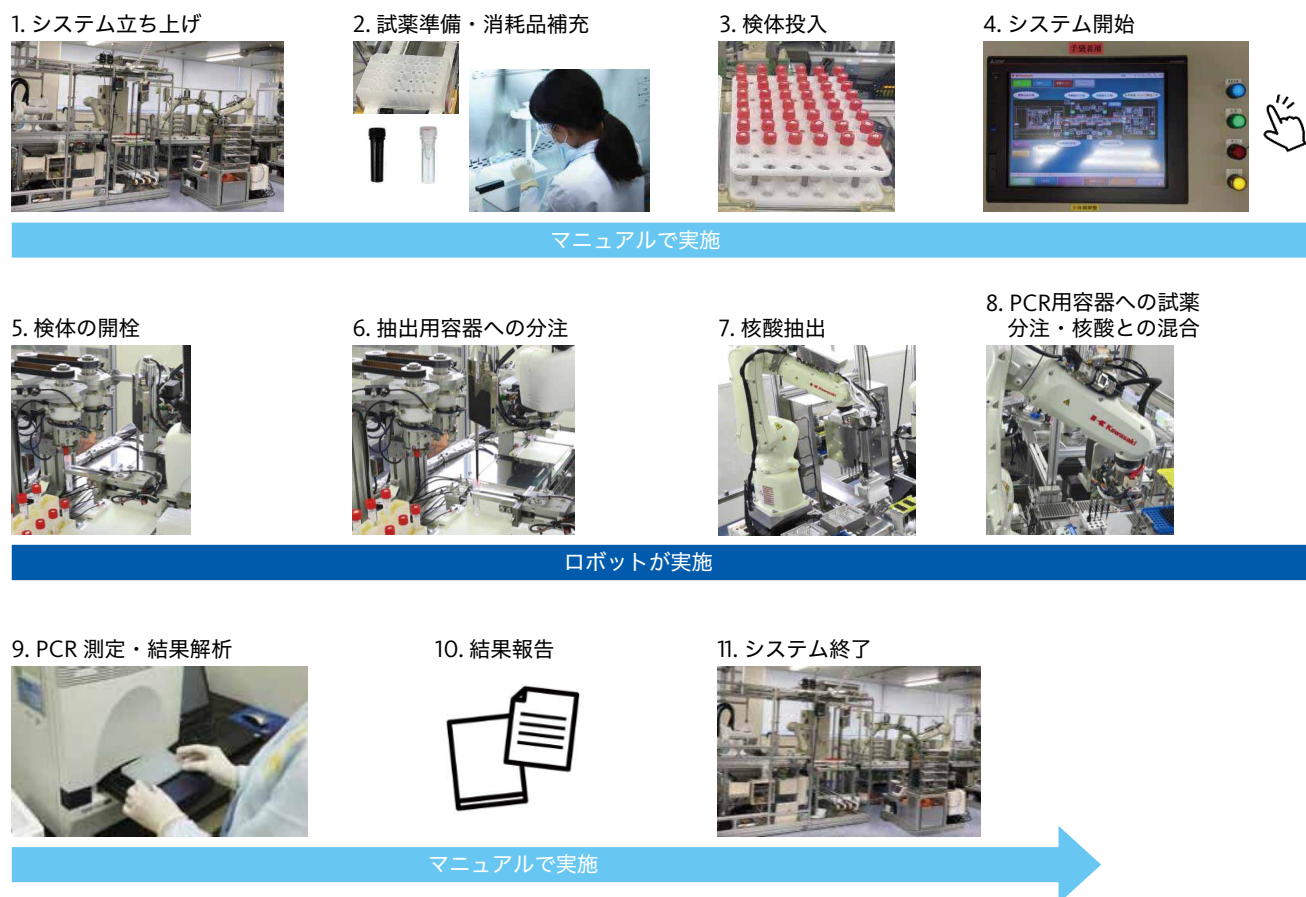


図 11. 自動 PCR 検査ロボットシステムのワークフロー

A. バーコードによる検体管理・追跡

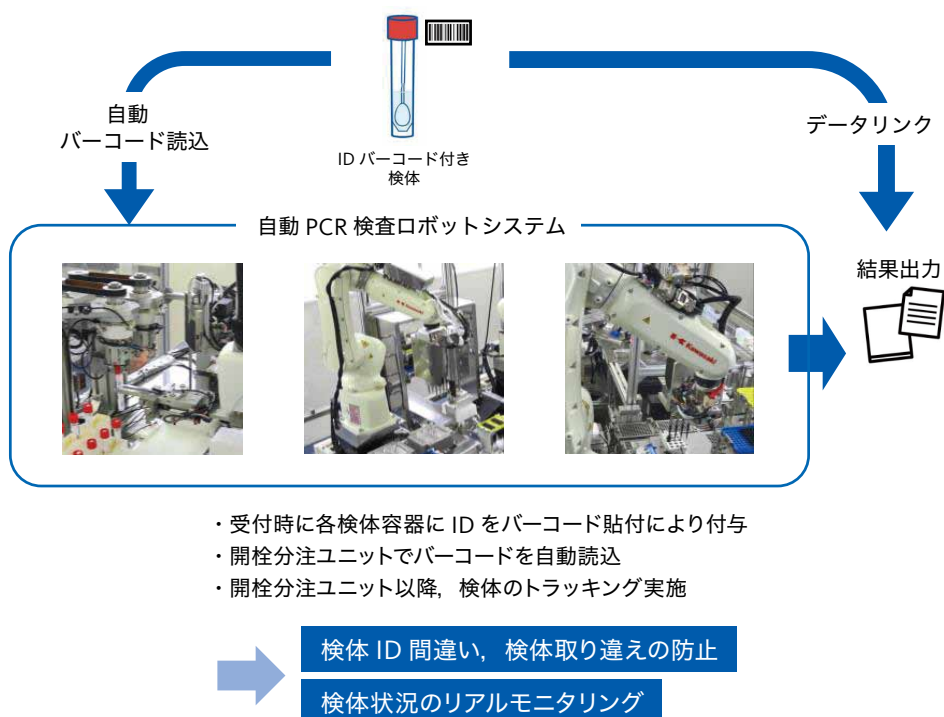
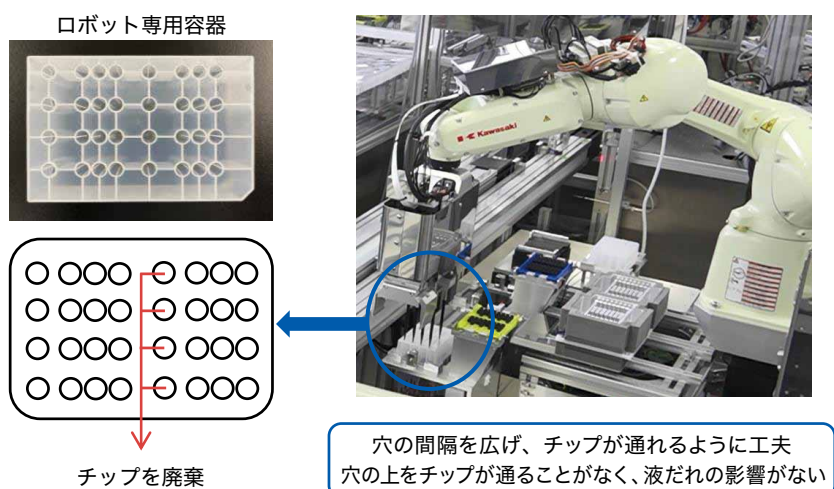


図 12. 自動 PCR 検査ロボットシステムの特長

B. コンタミネーション防止動作



- ・検体に触れた（汚染された）チップは、ウェルの上を通過しない設計
- ・検体吸引後、エアギャップをいれることで液だれ防止
- ・開栓分注ユニット内を陰圧に保持（-2.5 Pa）
- ・チップ廃棄場所にカバーを設置し検体飛散防止

→ **コンタミネーションリスクを低減**

C. ユニット間のシームレスな連携



- ・各ユニットがネットワークを通じて連携、最適なタイミングでロボットが動作を行う

→ **無駄のない動作**

D. 空吸い・つまり異常検知

- ・検体量が少ない検体や粘性の高い検体への対応として、検体吸引時の空吸いおよび詰まりを検知する機能を搭載
- ・チップ内の圧力のモニタリングにより検知可能

→ **多様な性状の検体への対応**

E. 再検査用核酸の保管機能

- ・検査用の核酸だけでなく、再検査用の核酸を別途保管する機能を搭載

→ **再検査への対応**

図 12. 自動 PCR 検査ロボットシステムの特長（続き）

考 察

今後の展望として、新型コロナウイルスの PCR 検査は以下ようになっていくのではないかと考える。

①自動化、時間短縮

抽出工程が簡略化できる PCR 検査手法や、LAMP 法を用いた検査手法が普及しており、検査の時間短縮が進んでいる。また、抽出工程から全自動で測定できる自動化システムも普及している。今後も、自動化、時間短縮に向けた技術革新は進むであろう。さらに、ウイルス不活化性能を有する検体輸送液を用いることで、検体搬送・検査従事者の感染リスクを低減させるだけでなく、検体受理後の不活化工程を省略して検査を効率化することが標準的になるのではないかと考える。

② PCR 検査と抗原検査のハイブリッド

ワクチン接種が進むことで重症化リスクが低減すると、日常のスクリーニング検査において、安価で迅速な抗原検査がさらに普及するものと考えられる。特に自動化システムを用いる抗原定量検査は大量にスクリーニングする際に現状の一部の PCR 検査を置き換える可能性がある。抗原検査が陽性または判定保留の場合に臨床所見を考慮したうえで PCR 検

査により再検を実施するなど、ハイスループットの抗原検査と高感度な PCR 検査をハイブリッドさせた運用が普及していく可能性がある。

③変異型への迅速な対応

検査、治療薬、ワクチンのいずれにおいても、継続的な変異型への対応が必要である。当社では、検査で使用している PCR 試薬が新興の変異型に対応しているかについて in silico 解析を定期的に行っており、さらに必要に応じて詳細解析も行っている。

当社の使命は、COVID-19 PCR 検査を通じて医療の提供と人々の健康の実現に貢献することである。新型コロナウイルス感染が早期に収まり、往来やコミュニケーションが制限されないポストコロナの明るい未来を信じながら、本ロボットシステムを活用して、今日、明日の PCR 検査に取り組んでいきたい。

遺伝子変異解析セット（がんゲノムプロファイリング検査用）
OncoGuide™ NCC オンコパネル システム：医療機器製造
販売承認番号 23000BZX00398000

SARS コロナウイルス核酸キット DetectAmp™ SARS-CoV-2 RT-PCR キット：体外診断用医薬品製造販売承認
番号 30300EZX00036000