

機械学習による培地最適化では学習データの相対値補正が重要

機械学習による細胞培養に用いる培地の最適化手法に関して、4つの異なるモデルにより検討し、市販培地よりも高い細胞濃度が得られる培地の作成に成功しました。また機械学習においては、学習データに対する相対値補正を行うことが、優れた結果をもたらすことが明らかになりました。

細胞培養は、生命科学などの基礎研究から医療、エネルギー、素材開発など幅広い分野に利用される基盤技術です。細胞を培養する培地（さまざまな栄養成分で構成される溶液）は、培養結果の決定要因となるため、目的に応じた培地を選択することが不可欠です。近年、培地の最適化に機械学習が用いることで、従来の経験則に縛られず、より少ない労力で高性能な培地を開発する試みが注目されています。しかし具体的な報告事例は少なく、ノウハウが不足しています。そこで本研究では、機械学習を用いた培地開発を複数のモデルで実施し、培地最適化のポイントを探索しました。

31種類の栄養成分をさまざまな濃度で組み合わせた培地で、ヒト子宮頸がん由来の細胞を培養して細胞濃度を測定し、得られた結果を学習データとして、4つの異なる機械学習モデルに適用しました。アクティブラーニング（機械学習と実験検証の繰り返し）を実施したところ、市販培地より細胞濃度が高くなる培地の作成に成功しました。また、機械学習においては、学習データに対する相対値補正を行うことが重要であることが明らかになりました。さらに、遺伝子発現解析により、培地最適化による細胞内遺伝子発現の調整メカニズムも明らかになりました。

本研究成果は、人工知能を用いた培地開発に関する知見をもたらし、より効果的な活用方法を示すものです。これにより、細胞培養DX化を実現することができ、幅広い産業および学術研究に貢献すると期待されます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

應 蓓文 准教授

研究の背景

培養細胞が生産する物質は、抗体医薬品やワクチンなどとして、私たちの社会を支えています。そのような細胞の利用にあたっては、必要な細胞数や生産量を確保するために培養を行うことが必須です。培養にはさまざまな栄養成分から成る培地を使用しますが、その成分構成や濃度組成によって細胞の増殖結果は大きく左右されます。そのため、目的に応じて適切な培地（栄養条件）を選択することが求められ、場合によってはその最適化が必要となります。培地を構成する成分が膨大であることから、近年、機械学習を用いて効率的に高性能な培地を開発する試みが注目されています。しかし、このような手法には、高度な実験操作や適切なデータ取得、情報工学に関する知識などが必要であり、具体的な先行事例やノウハウが不足していました。

研究内容と成果

本研究では、異なる4つの機械学習（ML）モデルで培地の最適化を実施しました。まず、31種類の栄養成分を異なる濃度で組み合わせた計209種類の培地を作成し、それぞれの培地でヒト子宮頸がん由来の細胞（HeLa-S3）を培養して、規定時間経過後に細胞数を測定しました。これにより、培地組成と培養結果が関連付けられたデータセットを取得できました。次に、このデータセットを機械学習に適用し、学習データの相対値補正の有無（実測データ、補正データ）と培養時間の違い（通常モード、時短モード）の組み合わせにより、培地組成から細胞濃度（数）を予測することができる4つのMLモデルを構築しました。これらのMLモデルを用いて、細胞濃度がより高くなるような培地を予測し、予測結果の値が優れていた培地を実際に作成して検証実験を行いました（アクティブラーニング）。検証実験の結果はMLモデルの次の学習に適用され、更新されたMLモデルを用いて再度、予測、検証を行うというサイクルを4回繰り返しました（参考図左）。その結果、市販培地で得られる細胞濃度を超える培地の開発に成功しました。全てのMLモデルで優れた培地が得られましたが、特に補正データを用いたMLモデルで、アクティブラーニングによる最適化の効果が著しく発揮されました（参考図右）。

また、最適化した培地と市販培地で培養された細胞の全遺伝子の発現状態を調べました。遺伝子発現解析の結果、最適化培地を用いた場合、がん細胞増殖に関わる経路の遺伝子群が応答を示していることが分かりました。これは、最適化された培地が細胞状態の変化を促し、細胞培養の効率が向上したことを示唆しています。

今後の展開

本研究で用いた方法論はさまざまな細胞培養に応用可能であり、より効率的な、抗体医薬品やその他の有用物質の生産などへの活用が期待されます。本研究成果は、評価指標（予測対象）の定量化やデータ取得の高速化などにおける、さらなる技術の開発やノウハウの蓄積に資すると考えられます。

参考図

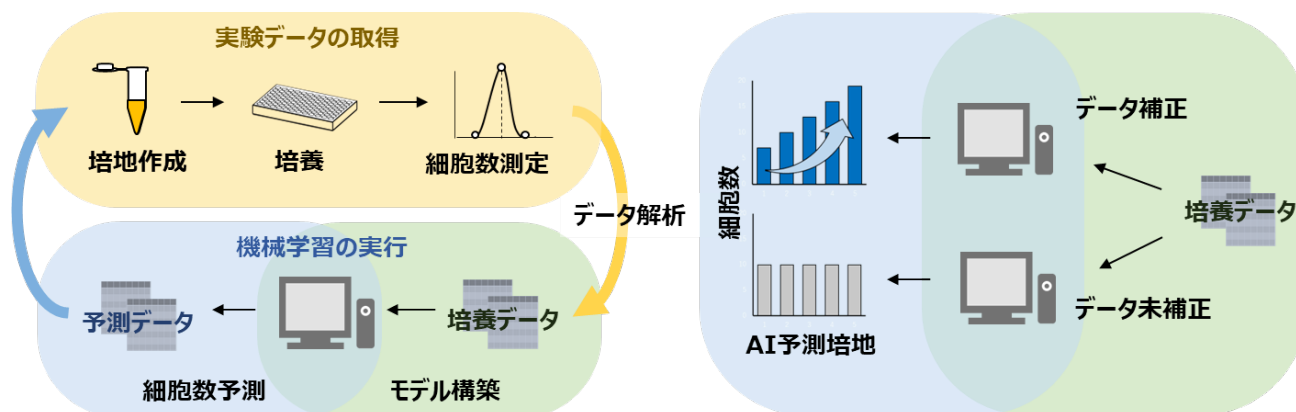


図 機械学習モデルの最適化サイクル（左）と、データ補正の有無によるモデルの違い（右）

研究資金

本研究は、科研費挑戦的研究（萌芽）の支援により実施しました。

掲載論文

【題名】 A data-driven approach for cell culture medium optimization
(細胞培養培地最適化のためのデータ駆動型アプローチ)

【著者名】 Yuki Ozawa, Takamasa Hashizume, Bei-Wen Ying

【掲載誌】 Biochemical Engineering Journal

【掲載日】 2024年11月23日

【DOI】 10.1016/j.bej.2024.109591

問い合わせ先

【研究に関すること】

應 蓓文 (いん べいうえん)

筑波大学 生命環境系 准教授

URL: <https://www.u.tsukuba.ac.jp/~ying.beiwen.gf/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

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