

生物実験のばらつきを学習した AI により高性能な無血清培地を開発

AI（人工知能）による機械学習を用いた培地最適化において、生物学的変動を学習したモデルを開発しました。このモデルを活用し、市販品と比較して約 1.6 倍の細胞濃度を達成する高性能な無血清培地の作成に成功しました。

細胞培養は、医薬品製造、再生医療、食品、素材など、多様な分野で活用される基盤技術です。この細胞培養の良し悪しを決める重要な因子は培地（さまざまな栄養成分で構成される溶液）です。そのため、培養の目的に応じた培地の最適化が不可欠です。近年、効率的な培地最適化のために、AI（人工知能）による機械学習が用いられています。しかしながら、学習データとなる細胞培養における実験データには、細胞のゆらぎや実験操作と機器のノイズに起因としたバラつき（生物学的変動）が生じ、機械学習の予測精度を著しく低下させます。そこで本研究では、生物学的変動を考慮した機械学習モデルを構築し、これにより最適培地を探索しました。

多様な培地で CHO-K1（チャイニーズハムスター卵巣由来）細胞を培養し、細胞濃度を測定するとともに、生物学的変動の程度を定量化しました。培地組成、生物学的変動、細胞濃度を学習データとして統合し、複数アルゴリズムを組み合わせた機械学習モデルに適用し、さらに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、市販品と比較して約 1.6 倍の細胞濃度を達成する無血清培地の作成に成功しました。また、この培地は CHO-K1 に特化していたことから、本研究手法は細胞ごとの栄養ニーズを精密に捉えられることが明らかになりました。

本研究成果は、医薬品製造や再生医療のための効率的な培地開発に貢献すると期待されます。また生物学的変動は生物実験においては避けられない事象であり、多くの生物系研究においても有用な手法であると考えられます。

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

細胞培養は、医薬品製造、再生医療、食品、素材など、幅広い分野で中核的な役割を担っています。細胞培養を行うにあたり、目標とする細胞数や生産量を達成するためには、培養条件の調整が不可欠です。その中でも特に重要な因子は、培地（さまざまな栄養成分で構成される溶液）です。そのため、培養の目的に応じた培地の最適化や、新規開発が精力的に行われてきました。特に無血清培地（動物由来の血清を含まない細胞培養用培地）の最適化には膨大な時間や労力を必要とすることから、近年では AI（人工知能）による機械学習が注目されています。しかしながら細胞培養における実験データには、個々の細胞の品質の違い、人的エラー、機器のノイズなどを起因としたバラつき（生物学的変動）が生じるため、機械学習の予測精度を著しく低下させ、安定した培地開発におけるボトルネックとなっています。そこで本研究では、生物学的変動を考慮した機械学習モデルを構築し、これにより最適培地を探索しました。

研究内容と成果

本研究では、生物学的変動に対応可能な機械学習モデルを構築し、バイオ医薬品の主要な生産者である CHO-K1（チャイニーズハムスター卵巣由来）細胞に特化した培地の最適化を試みました（参考図）。まず、57 種類の栄養成分をさまざまな濃度で組み合わせた計 140 種類の培地を調製し、これらの培地で CHO-K1 細胞を培養して細胞濃度を測定しました。この際、生物学的変動の差を定量化するため、ラボ調整標準培地と市販標準培地も培養に使用しました。ラボ調整標準培地では培地混合時の人的エラー、市販標準培地では細胞品質の違いや機器のノイズに起因する生物学的変動を定量化できます。培地組成、生物学的変動、細胞濃度を統合させたデータセットを機械学習に適用し、細胞濃度を予測するためのモデルを構築しました。このモデルは、予測精度を最大化するために 4 つの異なる機械学習アルゴリズムを組み合わせたアンサンブル型です。さらに培地探索の効率性を高めるために、遺伝的アルゴリズム（交叉や変異の導入）を活用し、局所最適を回避するためのフェイクデータをモデルに反映させました。計 7 回のアクティブラーニング（モデル改善と実験検証を繰り返す反復学習）を経て、最終的に市販培地と比較して約 1.6 倍の細胞濃度を達成する培地の開発に成功しました。

また、この最適化された培地は CHO-K1 細胞に特異的であり、別の細胞株（HeLa 細胞）や異種生物（大腸菌）では有効性が見られなかったことから、本手法は細胞種ごとの栄養ニーズを精密に捉えた培地開発を可能にすることが示されました。

今後の展開

本研究で確立した手法は、さまざまな細胞種や培養目的に応じた培地開発、例えば、バイオ医薬品生産や再生医療に特化した培地開発を可能にします。また、生物学的変動は生物実験においては避けられない事象であることから、細胞培養に限らず、再現性や予測性が課題とする多くの生物系研究・開発領域においても有用であると考えられます。

参考図

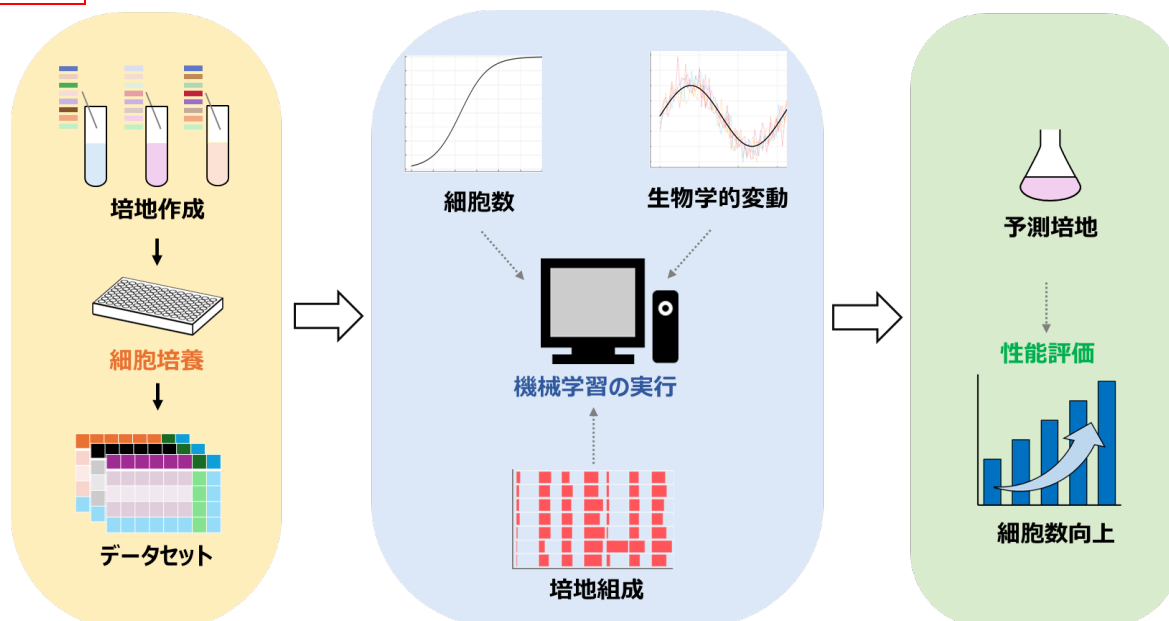


図 生物学的変動に配慮した培地最適化戦略の概要。細胞培養実験によりデータセットを取得し（左）、3つの要因（細胞数、生物学的変動、培地組成）を学習させたモデルを構築し（中央）、細胞数が最大となる培地を得た（右）。

研究資金

本研究は、科研費・挑戦的萌芽の支援により実施しました。

掲載論文

- 【題 名】 Biology-aware machine learning for culture medium optimization
(生物学を考慮した機械学習による培地最適化)
- 【著者名】 Takamasa Hashizume, Bei-Wen Ying
- 【掲載誌】 *New BIOTECHNOLOGY*
- 【掲載日】 2025 年 7 月 25 日（オンライン先行公開）
- 【DOI】 10.1016/j.nbt.2025.07.006

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