

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01796

研究課題名(和文) ウェットGA型高度並列進化計算による人工遺伝子回路および微生物ネットワークの設計

研究課題名(英文) Highly massive parallel evolutionary computation for designing artificial genetic circuits and microbe networks

研究代表者

山村 雅幸 (Yamamura, Masayuki)

東京工業大学・情報理工学院・教授

研究者番号：00220442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、これまでのウェットGA研究の成果を踏まえ、スパイラルの次の段階として計算モデルの応用を考え、合成生物学における人工遺伝子回路、および多種の微生物からなる生態系ネットワークの設計を試みてきた。結果的に、人工遺伝子回路の接続・大規模化に関する成果、微生物生態系のモデル化・分析・設計制御に関する成果をそれぞれ得ることができ、加えてデータ分析のための深層学習の基礎に関する成果を得た。特に、微生物生態系のモデル化・分析・設計制御は、テーマおよび手法の新規性に加えて、農林水産業・環境保全など広範な応用の可能性を持ち、今後の発展が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微生物生態系は、腸内細菌叢や皮膚常在菌のように人間生活を支える存在として最近注目を集めている。農業や環境保全でも微生物生態系は重要な役割を果たしている。本研究では、これまで生物にヒントを得てさまざまな計算手法を開発してきた経験を活かし、多摩川および中房温泉でのフィールド実験で得られたデータに基づいて、微生物生態系の構成原理や人為的介入手段の開発に役立つ基礎的知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Based on our Wet GA experience, we tried to establish a design principle for i) artificial genetic circuits in synthetic biology, and ii) ecological networks of micro-organisms. As a result, we published papers in i) cascading artificial genetic circuits for large scale synthetic biology systems, ii) modeling, analysis, design and controlling microbial ecological systems, and iii) improvements for deep learning method. Especially, we expect more development in ii) modeling, analysis, design and controlling microbial ecological systems, which is novel as a target and methodology and has wide application field such as agriculture and environmental science.

研究分野：システム生命科学

キーワード：ウェットGA 行動並列進化計算 人工遺伝子回路 微生物ネットワーク 合成生物学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命の「進化」という現象を工学的に利用する試みには、情報科学上の進化計算（遺伝的アルゴリズム：GA）、生命科学上のタンパク質工学（分子進化学）がある。これらは「変異と選択による最適解の発見」という大雑把な骨格は共有しているが、利用可能な資源・手段の制約や歴史的経緯などによって異なる探索戦略を発達させてきた。

進化計算は初期のナイーブな発想のレベルを抜け、確率論に基礎を置いた信頼性の高い近似最適手法となった。探索は(1)ランダムな初期集団から出発する。変異は(2)複数親の交叉を主に用いる。(3)適応度評価は自由にプログラムできる。一方、直列計算機が想定されており、比較的少ない集団サイズで多くの世代交代を重ねる(4)狭くて深い探索戦略の実装が続けられてきた。

タンパク質工学は生物学実験室ではよく普及した実験技術である。進化計算と対照的に、探索はすでに機能している単独のタンパク質、すなわち(1)単一の局所解から出発する。変異はDNAの実験操作時に自然に導入される。交叉でシャッフルをかけることもあるが(2)単独親の突然変異が基本である。実験技術として(3)適応度評価は困難であり、定量化できることはめったにない。一方、数多くの変異体を同時並列的に培養することは容易だが、世代交代を重ねることはほとんどなく、(4)広くて浅い探索戦略の実装が採用されてきた。

進化計算における探索の進捗状況は、現世代の個体分布として保持される。単独親の突然変異よりも、複数親の交叉の方が、個体分布に忠実なサンプリングができる。連続関数最適化では、多峰性の困難な地形において他の近似最適手法より優れた探索性能を見せるまでになっている。進化計算の経験からタンパク質工学の探索戦略を改善し、ランダム初期集団、複数親の交叉、より弱い選択圧で広くて浅い探索を行うウェット GA を提案した。これを並列計算機上で実装し、連続関数最適化よりも組合せ最適化の解決に適していることを明らかにした。なお、最近のタンパク質工学でもウェット GA によく似たプロトコルが採用されるようになってきている。

このように近年の情報科学と生命科学の両分野の技術革新によって、従来の探索戦略を方向づけてきた制約は絶対的条件ではなくなりつつある。暗黙の前提条件の見直しによって、異分野融合スパイラルの次の段階に入る条件が整ったと考える。次のステージは、困難な組合せ最適化を含む生物学的設計問題への応用であると考えた。

2. 研究の目的

生命にアイデアを得た進化計算の応用を通じて培われた探索戦略を、分子上に実装したウェット GA を提案し、タンパク質工学に応用してきた。タンパク質 tyrRS の基質改変をテストベッドとして、12 世代の理想的な集団分布の推移を実現した。改変されたタンパク質の活性は実際に耐えるレベルに達している。さらに、生物学実装を理想化して高度並列進化計算を提案し、その基本的性質を解析した。本研究はこれらの成果を踏まえ、スパイラルの次の段階として計算モデルの応用を考え、合成生物学における人工遺伝子回路、および多種の微生物からなる生態系ネットワークの設計を試みる（図 1）。高度並列進化計算は組合せ最適化に適しており、生物学実装も不可能ではないことから、進化計算の新たな展開を期待した。

3. 研究の方法

当初計画では、次のように 2 つの部分目標についてそれぞれ研究を進めた。

(1) 人工遺伝子回路の設計

(a) 計算：高度並列進化計算の実装

導入予定の計算サーバー上で、比較的並列度の低い単純化されたウェット GA 型高度並列進化計算を実装する。発振回路をベンチマークとして、まず 3 ~ 4 遺伝子の予備的研究成果を再現する。発振現象固有の周波数特性の一致を適応度評価に組み込むことで、高精度の回路設計を目指す。計算サーバー上での試験実装の結果を順次 TSUBAME 2.5 スーパーコンピュータに移殖する。引き続いて発振回路をベンチマークとして、遺伝子数を 5、7、10 と次第に増やして回路設計を試みる。規模拡大のどこかで、導入予定の計算サーバーでは計算量的に手に負えなくなる事態が予想される。TSUBAME 2.5 での計算により、並列度、計算量と得られる解の質の関係を調査する。

(b) 実験：遺伝子組換え実験による挙動確認

計算で得られた最適解候補について、実際に入手可能な遺伝子パーツの組合せによって生物学実装の

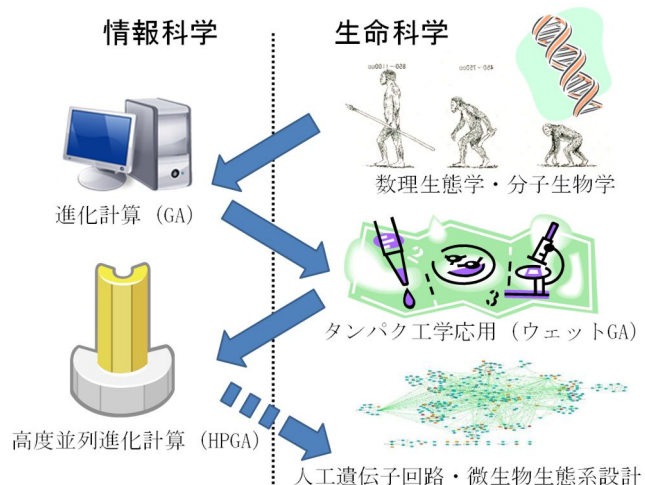


図 1 ウェット GA による異分野融合スパイラル

準備をする。適合するパーツが存在しなかった場合には、これを制約条件として進化計算の適応度評価に組み込んで再度最適化を行う。初年度に設計した3～4遺伝子規模の回路候補について、遺伝子組換え実験による実装を試み、その動的挙動について確認する。

(2) 微生物ネットワークの設計

(a) 計算：高度並列進化計算の実装

中房温泉のサンプルから得られるメタゲノム情報の精度をもとに、微生物の種ではなく属をベースとした粗視的な相互作用モデルを構築する。導入予定の計算サーバー上で人工遺伝子回路設計用実装したプログラムにネットワーク最適化問題を組み込む。相互作用ネットワークの設計を試みる。具体的には、概日周期的な振動現象を要求仕様とする。太陽光に相当する、周期的だが天候によってランダムに間歇しうる光刺激を与えて、よりロバストなネットワーク設計ができるかどうかまでを課題とする。

(b) 実験：メタゲノムデータの取得と分析

実験的に環境要因を変化させたときのメタゲノム情報（属分布）の変化を調べる。具体的には、環境要因として光刺激を考え、温泉マットへの外界からの光を遮断する装置をフィールドに設置して、LEDによる光刺激の強度に対する属分布の変化を測定する。設計したネットワークの生物学実装は本課題の範囲外とする。

研究の進展に従って、メタゲノム分析による微生物ネットワーク解析から、単独細胞の人工遺伝子回路だけでなく、微生物ネットワークにおいても外部からの制御が可能であることがわかった。このため、平成30年夏季にフィールド実験（中房温泉・多摩川）により検証を行うように計画変更した。しかし、平成30年夏には、フィールドである多摩川流域は異常気象などの影響で状態が安定しない状況が生じた。研究遂行上、フィールドとしてより安定した環境を選定することが不可欠であることから、新たな共同研究先の帯広畜産大学西田教授と協議して、同大学学生演習園場をフィールドとして、令和2年1月～12月にかけて通年で継続的なサンプル採取を行うように再び計画変更した。

4. 研究成果

公表済みの研究成果は次の3グループからなる。

人工遺伝子回路の接続・大規模化に関する成果

- (1) Takefumi Moriya, Tomohiro Yamaoka, Yuki Wakayama, Shotaro Ayukawa, Zicong Zhang, Masayuki Yamamura, Shinji Wakao, and Daisuke Kiga. Comparison between Effects of Retroactivity and Resource Competition upon Change in Downstream Reporter Genes of Synthetic Genetic Circuits, *Life* 2019, 9, 30; doi:10.3390/life9010030 (2019)

人工遺伝子回路のカスケード接続において、電子回路におけるインピーダンスマッチングのように後続の遺伝子回路が前段の遺伝子回路の動作に影響を与えることを、広範なシミュレーションおよび実験によって明らかにした。本研究では、大規模な遺伝子回路の設計製作のための基礎的知見となる重要な成果である。

微生物生態系のモデル化・分析・設計制御に関する成果

- (2) Akifumi Nishida, Vera Thiel, Mayuko Nakagawa, Shotaro Ayukawa, and Masayuki Yamamura, Effect of light wavelength on hot spring microbial mat biodiversity, *PLoS One*, 13(1): e0191650 (2018).

中房温泉のフィールド実験により、形成される微生物マットの構成が照射した可視光の波長によって変化する様子を観察してまとめた。本研究では、微生物生態系の構成原理および人為介入制御方法のための基礎的知見となる重要な成果である。

データ分析のための深層学習の基礎に関する成果

- (3) Yusuke Yanagita, Masayuki Yamamura, Gradient Masking is a Type of Overfitting, *International Journal of Machine Learning and Computing*, IJMLC 2018 Vol.8(3): 203-207 ISSN: 2010-3700 DOI: 10.18178/ijmlc.2018.8.3.688 (2018)
- (4) Motohiro Akikawa, Masayuki Yamamura, Materializing Architecture for Processing Multimodal Signals for a Humanoid Robot Control System, *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics*, Vol.25, No.3, pp.

前者は、深層学習における敵対事例の作用に関する理論解析、後者は深層学習をマルチモーダル入力に適用するためのアーキテクチャーの提案である。本研究では、フィールドからの環境メタゲノムや各種化学分析の大規模データを解析するための基礎的知見として重要な成果である。

次の2件の論文は本研究の成果として投稿中のものである。

- (5) Akifumi Nishida, Mayuko Nakagawa, Masayuki Yamamura, Determinism of microbial community assembly by drastic environmental change, PLoS One (under review).

微生物生態系の構成原理を提案し理論計算と実験により検証したもの。本研究では、微生物生態系のモデル化・分析・設計制御の発展として重要な成果である。

- (6) Shuuki Takizawa, Akifumi Nishida, Masayuki Yamamura, Alternative state transition control by regulating the spatial arrangement of organisms using a lattice model, Ecology (submitted).

2つの安定状態を持つ海洋生態系を例として、各安定状態の誘導、安定状態間の遷移などの介入制御を、地理的分布を明示した2次元生態系モデルに基づいて解析したもの。本研究では、微生物生態系のモデル化・分析・設計制御における、研究の次の段階として重要な成果である。

このように、本研究では、これまでのウェット GA 研究の成果を踏まえ、スパイラルの次の段階として計算モデルの応用を考え、合成生物学における人工遺伝子回路、および多種の微生物からなる生態系ネットワークの設計を試みてきた。結果的に、人工遺伝子回路の接続・大規模化に関する成果、微生物生態系のモデル化・分析・設計制御に関する成果をそれぞれ得ることができ、加えてデータ分析のための深層学習の基礎に関する成果を得た。特に、微生物生態系のモデル化・分析・設計制御は、テーマおよび手法の新規性に加えて、農林水産業・環境保全など広範な応用の可能性を持ち、今後の発展が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takefumi Moriya, Tomohiro Yamaoka, Yuki Wakayama, Shotaro Ayukawa, Zicong Zhang, Masayuki Yamamura, Shinji Wakao, and Daisuke Kiga.	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison between Effects of Retroactivity and Resource Competition upon Change in Downstream Reporter Genes of Synthetic Genetic Circuits	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 9-30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/life9010030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takefumi Moriya, Tomohiro Yamaoka, Yuki Wakayama, Shotaro Ayukawa, Zicong Zhang, Masayuki Yamamura, Shinji Wakao, and Daisuke Kiga	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparison between Effects of Retroactivity and Resource Competition upon Change in Downstream Reporter Genes of Synthetic Genetic Circuits	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/life9010030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Akifumi, Thiel Vera, Nakagawa Mayuko, Ayukawa Shotaro, Yamamura Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of light wavelength on hot spring microbial mat biodiversity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0191650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京工業大学循環共生圏農工業研究推進体
<https://symbiotic-ecosystems.info/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------