

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：82626  
研究種目：若手研究  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K20409  
研究課題名（和文）微生物エピゲノム変化の解明に向けたPacBioメチル化データ解析技術の開発  
  
研究課題名（英文）Bioinformatics methods for PacBio methylation data towards microbial differential epigenome analysis  
  
研究代表者  
齋藤 裕（Saito, Yutaka）  
  
国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員  
  
研究者番号：60721496  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：細菌や真核微生物のエピゲノム研究では、6mAを含む様々な種類のDNAメチル化を検出可能なPacBioシーケンサーが広く使用されている。PacBioによる配列決定では、ポリメラーゼがメチル化部位に遭遇すると、その塩基を取り込むために長い時間を費やし、その時間はinter pulse duration (IPD)と呼ばれる値として測定される。PacBioメチル化解析のためのバイオインフォマティクス手法では、メチル化検出やメチル化率推定などの様々な下流タスクにIPDを用いるための機械学習モデルがいくつか開発されてきた。本研究では、これらの機械学習モデルの改良を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
本研究で開発した微生物エピゲノムデータ解析技術により、病原菌や環境細菌叢におけるエピゲノム研究を加速できる。これにより、人類の健康や環境問題の解決などに貢献できると期待される。

研究成果の概要（英文）：In epigenome studies for bacteria and eukaryotic microorganisms, PacBio sequencers are widely used due to its ability to detect various types of DNA methylation including 6mA. When the polymerase encounters a methylated site during sequencing, it spends a longer time for incorporating the base, which is measured as a kinetics feature called inter pulse duration (IPD). In bioinformatics methods for PacBio methylation analysis, several machine learning (ML) models have been developed for using IPD for various downstream tasks e.g. methylation detection and methylation fraction estimation. In this study, we improved these ML models.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：エピゲノム DNAメチル化 PacBio 微生物 バイオインフォマティクス

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細菌や真核微生物のエピゲノム研究では、6mA を含む様々な種類の DNA メチル化を検出可能な PacBio シーケンサーが、Illumina シーケンサーよりも広く使用されている。しかし、PacBio メチル化データを解析するためのバイオインフォマティクス技術は発展途上であり、特に、メチル化をサンプル間で比較して変化を検出する解析には確立された手法が存在しなかった。

### 2. 研究の目的

PacBio による配列決定では、ポリメラーゼがメチル化部位に遭遇すると、その塩基を取り込むために長い時間を費やし、その時間は inter pulse duration (IPD) と呼ばれる値として測定される。PacBio メチル化解析のためのバイオインフォマティクス手法では、メチル化検出やメチル化率推定などの様々な下流タスクに IPD を用いるための機械学習モデルがいくつか開発されてきた。本研究では、学習データの拡充や新しいモデル構造の導入により、これらの機械学習モデルの改良を行った。

まず、メチル化部位周辺の配列コンテキストを特徴量として、メチル化部位の IPD を予測する positive control model と呼ばれる機械学習モデルに着目した。このモデルは、PacBio が提供する公式データ解析ツール kineticstools [1] で使用されている。オリジナルの positive control model は、36 種類のモチーフと 11 種類の生物種からなる限られたサイズの教師データで学習されている。そこで、我々は NCTC3000 コンソーシアムや REBASE データベースから収集した大規模なデータを取り込み、教師データを拡張した。

次に、6mA のメチル化率を推定するために、畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いて、単一分子の 2 値分類に基づく新たな機械学習モデルを開発した。単一分子に基づくメチル化率推定は、IPD のガウス混合モデル (GMM) に基づく従来のメチル化率推定法と比較して、必要なリード数を低減し、より多くの情報を取り込むことが可能であると期待できる。

### 3. 研究の方法

#### (1) 教師データを拡張した positive control model

kineticstools では、メチル化部位の IPD 値を予測するために positive control model を使用している。このモデルの教師データを拡張するために、NCTC3000 と REBASE からデータを収集した。REBASE は、各生物種のゲノムにおける制限酵素およびメチル基転移酵素と、その認識配列モチーフをまとめている。また、対応する PacBio のデータを用いて、各ゲノムでメチル化されているモチーフの割合も提供している。通常、制限修飾 (R-M) 系のモチーフは完全にメチル化されているので、これらのモチーフ部位とその IPD 値は positive control model の教師データとして使用できると考えられる。そこで、制限酵素のモチーフのうち 95%以上メチル化されているモチーフを、各生物種における R-M 系のモチーフとして収集した。この基準により、421 種類の生物種、468 種類のモチーフについて教師データを取得して、オリジナルの kineticstool で使用されている教師データ (11 生物種、36 モチーフ) を大幅に拡張することができた。

さらに、信頼性の高い教師データを得るために、使用するゲノム位置の選定を行った。具体的には、421 生物種の PacBio データを kineticstools により解析し、信頼できる IPD 値を得るために以下の基準でゲノム位置を選定した。(1)修飾スコアが 40 より大きく、完全にメチル化されていると考えられる。(2)リードカバレッジが 40 以上である。(3) IPD 比が 6 以下であること。これは、極端に高い IPD 値をもつゲノム位置では、シーケンス中に「ポリメラーゼ休止」が起こり、誤って IPD 値を増加させたと考えられるためである。

拡張された学習データを用いて、オリジナルの positive control model と同様に、gradient boosting regressor (GBR) に基づく機械学習モデルを構築した。特徴量として one-hot encoding で表現された配列コンテキストを用い、回帰対象はそのゲノム位置における IPD 値である。パラメータ設定は、弱予測器の数: 50、学習率: 0.15、木の深さの最大値: 12、損失関数: 2乗誤差とした。モデル性能は 5-fold の交差検定により評価し、kineticstools のオリジナルの positive control model と比較した。

#### (2) メチル化率推定のための CNN モデル

CNN を用いて、各分子のメチル化状態を予測する 2 値分類器を構築した。メチル化率は、分子群におけるメチル化確率の平均値として推定した。教師データとして、EcoGII 処理データを正例、それに対応する全ゲノム増幅 (WGA) データを負例として用いた。また、別の研究から取得したデータをテストデータとして用いた。特徴量には、予測対象となるゲノム位置周辺の配列コンテキストを one-hot encoding によって符号化した後、1 の値を IPD や pulse width などの値に置き換えることで、PacBio シーケンサーから得られる塩基取り込み速度の情報を利用できるようにした。CNN のネットワーク構造として、先行研究 [2] で用いられたものと類似の構造を採用した。シグモイド関数を用いた出力層では、0.5 を閾値として、各分子が陽性 (メチル化) か陰性 (非メチル化) かを分類する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 教師データを拡張した positive control model

IPD 予測値に対する配列コンテキストの影響を示す特徴量の重要度解析を行った (図 1)。その結果、予測対象のゲノム位置の周辺(-3,8)の範囲に重要度が集中し、ポリメラーゼが 12 bp の範囲で DNA と相互作用するというこれまでの報告と一致した。

交差検定によって、提案手法の予測精度をオリジナルの positive control model と比較した (図 2)。提案手法は、オリジナルの positive control model の予測精度を上回り、教師データの拡張の有効性が実証された。

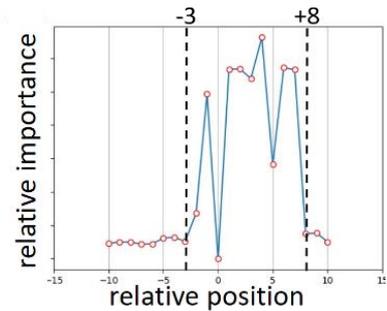


図 1. positive control model における特徴量の重要度解析

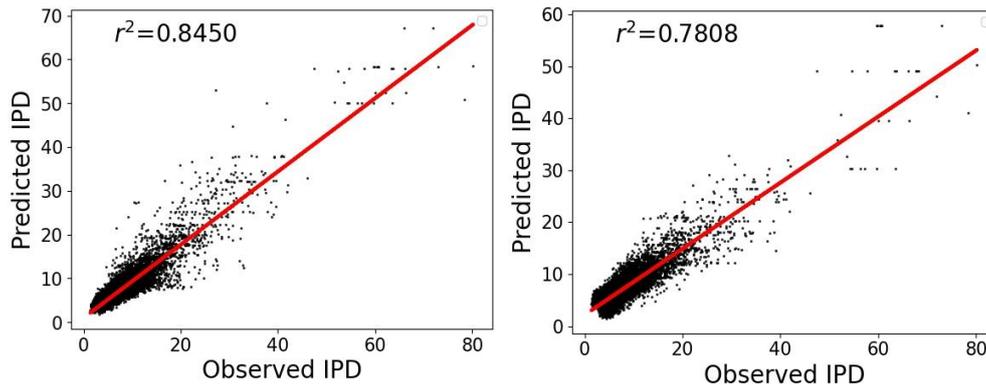


図 2. 提案手法 (左) とオリジナルの positive control model (右) の比較

##### (2) メチル化率推定のための CNN モデル

まず、メチル化分子 (EcoGII) と非メチル化分子 (WGA) の 2 値分類における CNN モデルの性能を評価した (図 3)。次に、CNN モデルによるメチル化率推定の精度評価を行った (図 4)。ここでは、テストデータ中の EcoGII と WGA のデータを異なる比率で混合することで様々なメチル化率をシミュレートし、ベンチマークデータとして使用した。今後、我々の CNN モデルの性能を、kineticstools で用いられている GMM モデルなどの既存手法と比較するとともに、メチル化変化解析への拡張を行っていく予定である。

	Accuracy	MCC	Sensitivity	Specificity
On test set	0.9251	0.8521	0.9555	0.8970

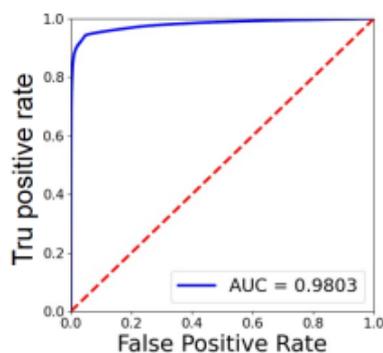


図 3. CNN モデルによる 2 値分類の予測精度

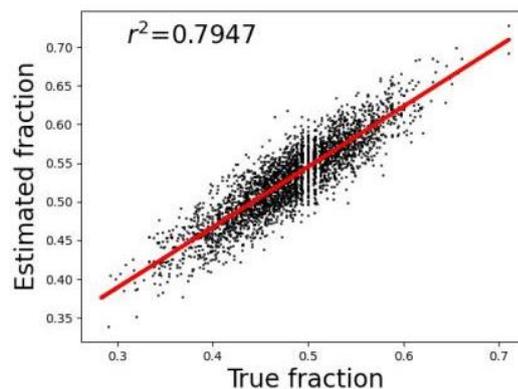


図 4. CNN モデルによるメチル化率推定の精度

参考文献 :

- [1] <https://github.com/PacificBiosciences/kineticsTools>
- [2] Tse et al. *PNAS*, 118, 5, e2019768118. 2021.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Inagaki Yuki, Kushige Hiroko, Saito Yutaka, Mori Nobuhito, Takayama Yuzo, Kumagai Yutaro, Mitsuyama Toutai, Kida Yasuyuki S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Adipose-derived mesenchymal stem cells differentiate into heterogeneous cancer-associated fibroblasts in a stroma-rich xenograft model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84058-3	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 Kurumida Yoichi, Saito Yutaka, Kameda Tomoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Predicting antibody affinity changes upon mutations by combining multiple predictors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76369-8	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 Lee Jong-Hun, Saito Yutaka, Park Sung-Joon, Nakai Kenta	4. 巻 27
2. 論文標題 Existence and possible roles of independent non-CpG methylation in the mammalian brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 DNA Research	6. 最初と最後の頁 dsaa020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/dnares/dsaa020	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 Nguyen Thuy Duong, Saito Yutaka, Kameda Tomoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 CodonAdjust: a software for in silico design of a mutagenesis library with specific amino acid profiles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Protein Engineering, Design and Selection	6. 最初と最後の頁 503 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/protein/gzaa013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 齋藤 裕, 北川 航, 亀田 倫史.	4. 巻 78
2. 論文標題 放線菌におけるタンパク質生産量向上のための新規コドン最適化技術.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 412-413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 齋藤 裕	4. 巻 1
2. 論文標題 機械学習による生体分子の機能改良	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JSBi Bioinformatics Review	6. 最初と最後の頁 12~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11234/jsbibr.2020.2	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 齋藤 裕	4. 巻 79
2. 論文標題 ゲノムは遺伝子を単語とする文章である (か?)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakato Ryuichiro, Wada Youichiro, Nakaki Ryo, Nagae Genta, Katou Yuki et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epigenetics & Chromatin	6. 最初と最後の頁 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13072-019-0319-0	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 該当する

1. 著者名 Saito Yutaka, Kitagawa Wataru, Kumagai Toshitaka, Tajima Naoyuki, Nishimiya Yoshiyuki, Tamano Koichi, Yasutake Yoshiaki, Tamura Tomohiro, Kameda Tomoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Developing a codon optimization method for improved expression of recombinant proteins in actinobacteria	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44500-z	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 梅津 光央, 齋藤 裕, 亀田 倫史, 津田 宏治.	4. 巻 36
2. 論文標題 機械学習が道先案内するタンパク質の進化分子工学.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO INDUSTRY	6. 最初と最後の頁 55-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Irumagawa Shin, Kobayashi Kaito, Saito Yutaka, Miyata Takeshi, Umetsu Mitsuo, Kameda Tomoshi, Arai Ryoichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Rational thermostabilisation of four-helix bundle dimeric de novo proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86952-2	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 Tajima Naoyuki, Kumagai Toshitaka, Saito Yutaka, Kameda Tomoshi	4. 巻 113
2. 論文標題 Comparative analysis of the relationship between translation efficiency and sequence features of endogenous proteins in multiple organisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 2675 ~ 2682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2021.05.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Hideki, Saito Yutaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Evolving protocols for Transformer-based variant effect prediction on multi-domain proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Briefings in Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 bbab234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bib/bbab234	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Godai, Saito Yutaka, Seki Motoaki, Evans-Yamamoto Daniel, Negishi Mikiko, Kakoi Kentaro, Kawai Hiroki, Landry Christian R., Yachie Nozomu, Mitsuyama Toutai	4. 巻 7
2. 論文標題 Machine learning approach for discrimination of genotypes based on bright-field cellular images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Systems Biology and Applications	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-021-00190-w	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 該当する

1. 著者名 Saito Yutaka, Oikawa Misaki, Sato Takumi, Nakazawa Hikaru, Ito Tomoyuki, Kameda Tomoshi, Tsuda Koji, Umetsu Mitsuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine-Learning-Guided Library Design Cycle for Directed Evolution of Enzymes: The Effects of Training Data Composition on Sequence Space Exploration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 14615 ~ 14624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c03753	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58件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 22件)

1. 発表者名 Tomoyuki Ito, Hafumi Nishi, Thuy Duong Nguyen, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda, Hikaru Nakazawa, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Application of next-generation sequencing analysis in the directed evolution for creating antibody mimic.
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Biophysical Society (BPS 2021). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nguyen Thuy Duong, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 CodonAdjust: a software for in silico design of a mutagenesis library with specific amino acid profiles.
3. 学会等名 PEGS Boston Virtual 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen Thuy Duong, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 CodonAdjust: a software for in silico design of a mutagenesis library with specific amino acid profiles.
3. 学会等名 Antibody Engineering & Therapeutics Europe 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河田 早矢, 伊藤 智之, 西 羽美, 来見田 遥一, Nguyen Thuy Duong, 中澤 光, 齋藤 裕, 亀田 倫史, 津田 宏治, 梅津 光央.
2. 発表標題 進化分子工学における大規模遺伝子配列解析を利用した機能タンパク質の探索.
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会2021.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yutaka Saito, Wataru Kitagawa, Toshitaka Kumagai, Naoyuki Tajima, Yoshiyuki Nishimiya, Koichi Tamano, Yoshiaki Yasutake, Tomohiro Tamura, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Developing a codon optimization method for improved expression of recombinant proteins in actinobacteria.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2020年年会, 第9回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2020).
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideki Yamaguchi, Yutaka Saito.
2. 発表標題 Evolutionary training protocols for deep representation learning of multi-domain proteins.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2020年年会, 第9回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2020).
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuzo Fukunaga, Hideki Yamaguchi, Yutaka Saito.
2. 発表標題 深層表現学習によるタンパク質の指向性進化と自然進化の関連解析.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2020年年会, 第9回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2020).
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuzo Fukunaga, Hideki Yamaguchi, Yutaka Saito.
2. 発表標題 深層表現学習によるタンパク質の指向性進化と自然進化の関連解析.
3. 学会等名 生命情報科学若手の会 第12回研究会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen Thuy Duong, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 CodonAdjust: a software for in silico design of a mutagenesis library with specific amino acid profiles.
3. 学会等名 第20回 日本蛋白質科学会年会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichi Kurumida, Keisuke Ikeda, Yusuke Nakamichi, Kaito Kobayashi, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Evaluating self-assembly propensity of tetra-peptide using MD and machine learning.
3. 学会等名 第20回 日本蛋白質科学会年会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaito Kobayashi, Tomoshi Kameda, Shin Irumagawa, Ryoichi Arai, Yutaka Saito, Takeshi Miyata, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Evaluation of the protein stability by molecular dynamics simulation.
3. 学会等名 第20回 日本蛋白質科学会年会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichi Kurumida, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Predicting antibody affinity changes upon mutations by combining multiple predictors.
3. 学会等名 The 19th Annual PepTalk. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yutaka Saito, Misaki Oikawa, Hikaru Nakazawa, Takumi Sato, Tomoshi Kameda, Koji Tsuda, and Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Can machine learning guide directed evolution of functional proteins?
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of the Biophysical Society (BPS 2020). (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomoshi Kameda, Kaito Kobayashi, Shin Irumagawa, Ryoichi Arai, Yutaka Saito, Takeshi Miyata, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Evaluation of the protein stability by molecular dynamics simulation.
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of the Biophysical Society (BPS 2020). (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichi Kurumida, Keisuke Ikeda, Yusuke Nakamichi, Kaito Kobayashi, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Evaluating self-assembly propensity of tetra-peptide using MD and machine learning.
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of the Biophysical Society (BPS 2020). (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaito Kobayashi, Tomoshi Kameda, Shin Irumagawa, Yutaka Saito, Takeshi Miyata, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Evaluation of the protein thermal stability by molecular dynamics simulation.
3. 学会等名 The 19th Annual PepTalk. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoyuki Tajima, Wataru Kitagawa, Yutaka Saito, Yoshiyuki Nishimiya, Koichi Tamano, Yoshiaki Yasutake, Tomohiro Tamura, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Developing a sequence design method for increasing the expression of recombinant proteins in actinobacteria.
3. 学会等名 The 19th Annual PepTalk. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichi Kurumida, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Predicting antibody affinity changes upon mutations with machine learning.
3. 学会等名 Antibody Engineering & Therapeutics. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaka Saito, Misaki Oikawa, Hikaru Nakazawa, Takumi Sato, Tomoshi Kameda, Koji Tsuda, and Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Machine-learning application for directed evolution of functional proteins
3. 学会等名 The 11th Protein & Antibody Engineering Summit (PEGS Europe 2019). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Thuy Duong, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 CodonAdjust: a software for in silico design of a mutagenesis library with specific amino acid profiles.
3. 学会等名 The 11th Protein & Antibody Engineering Summit (PEGS Europe 2019). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaka Saito, Misaki Oikawa, Hikaru Nakazawa, Teppei Niide, Tomoshi Kameda, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Machine-Learning-Guided Mutagenesis for Directed Evolution of Recombinant Proteins.
3. 学会等名 The American Institute of Chemical Engineers Annual Meeting 2019 (AIChE 2019). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Thuy Duong, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 CodonAdjust: a software to design codon nucleotide compositions for generating mutagenesis libraries.
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology (ICSB 2019). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaka Saito, Misaki Oikawa, Hikaru Nakazawa, Teppei Niide, Tomoshi Kameda, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Machine-learning-guided mutagenesis platform for evolution: from GFP to YFP.
3. 学会等名 The 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCChE 2019). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoshi Kameda, Yutaka Saito, Misaki Oikawa, Hikaru Nakazawa, Teppei Niide, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Machine-learning-guided mutagenesis for directed evolution of fluorescent proteins.
3. 学会等名 The 33rd Annual Symposium of the Protein Society. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島 直幸, 北川 航, 齋藤 裕, 西宮 佳志, 玉野 孝一, 安武 義晃, 田村 具博, 亀田 倫史.
2. 発表標題 放線菌における遺伝子配列改変による発現調節の解析.
3. 学会等名 第34回 日本放線菌学会大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 裕, 及川 未早来, 中澤 光, 亀田 倫史, 津田 宏治, 梅津 光央.
2. 発表標題 機械学習と実験の融合によるタンパク質の高機能化.
3. 学会等名 第71回 日本生物工学会大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島 直幸, 北川 航, 齋藤 裕, 西宮 佳志, 玉野 孝一, 安武 義晃, 田村 具博, 亀田 倫史.
2. 発表標題 放線菌における遺伝子配列改変による発現調節の解析.
3. 学会等名 第71回 日本生物工学会大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaka Saito, Misaki Oikawa, Hikaru Nakazawa, Teppei Niide, Tomoshi Kameda, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Machine-learning-guided mutagenesis for directed evolution of fluorescent proteins.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2019年年会, 第8回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2019).
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島 直幸, 熊谷 俊高, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 Comparative analysis of the relationship between translational efficiency and sequence features of endogenous proteins of multiple organisms using ribosomal profiling data.
3. 学会等名 日本進化学会 第21回大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 裕.
2. 発表標題 人工知能と実験の融合による生物工学研究.
3. 学会等名 公益社団法人日本技術士会神奈川県支部 第80回CPD講座「ここまで進んだ医療・生命科学へのAIの活用」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中澤 光, 及川 未早来, 齋藤 裕, 亀田 倫史, 津田 宏治, 梅津 光央.
2. 発表標題 機械学習支援によるタンパク質の効率的進化学.
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020年度大会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichi Kurumida, Keisuke Ikeda, Yusuke Nakamichi, Kaito Kobayashi, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Evaluating self-assembly propensity of tetra-peptide using MD and machine learning.
3. 学会等名 第4回LLPS研究会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Thuy Duong, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 CodonAdjust: a software to design codon nucleotide compositions for generating mutagenesis libraries.
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会 (MBSJ 2019).
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 来見田 遥一, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 Evaluating aggregation propensity of tetra-peptide using MD and machine learning.
3. 学会等名 第57回 日本生物物理学会年会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 来見田 遥一, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 複数の予測器の組み合わせによる抗体変異体の結合力変化の予測.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2019年年会, 第8回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2019).
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Thuy Duong, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 CodonAdjustment: an algorithm to optimize codon nucleotide compositions for mutagenesis library by using non-linear optimization.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2019年年会, 第8回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2019).
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川 未早来, 齋藤 裕, 亀田 倫史, 中澤 光, 二井手 哲平, 津田 宏治, 梅津 光央.
2. 発表標題 AIが導くタンパク質の進化: 指向性が強い変異体は必要か?
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島 直幸, 熊谷 俊高, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 リボソームプロファイリングを用いた複数生物の内在性タンパク質の翻訳効率に関する配列特徴量の解析.
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 来見田 遥一, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 機械学習を用いた抗体変異体の結合力変化の予測.
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoyuki Ito, Hafumi Nishi, Thuy Duong Nguyen, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda, Hikaru Nakazawa, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Deep sequencing analysis in the directed evolution of antibody mimics.
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakiya Kawada, Yoichi Kurumida, Tomoyuki Ito, Hikaru Nakazawa, Hafumi Nishi, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Deep sequencing analysis in the directed evolution of antibodies.
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoichi Kurumida, Keisuke Ikeda, Yusuke Nakamichi, Atsushi Hirano, Kaito Kobayashi, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Evaluating self-assembly propensity of tetra-peptide using MD and machine learning.
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideki Yamaguchi, Yutaka Saito.
2. 発表標題 Evotuning protocols for Transformer-based variant effect prediction on multi-domain proteins.
3. 学会等名 The 29th International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology and The 20th European Conference on Computational Biology (ISMB / ECCB 2021). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakiya Kawada, Tomoyuki Ito, Hafumi Nishi, Yoichi Kurumida, Thuy Duong Nguyen, Hikaru Nakazawa, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Discovery of functional proteins by next-generation sequencing analysis in directed evolution.
3. 学会等名 The 26th Symposium of Young Asian Biological Engineers' Community (YABEC 2021). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Thuy Duong Nguyen, Tomoyuki Ito, Hafumi Nishi, Hikaru Nakazawa, Yutaka Saito, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Directed evolution of non-immunoglobulin scaffold proteins against a cancer marker.
3. 学会等名 PEGS Boston Virtual 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Godai Suzuki, Yutaka Saito, Motoaki Seki, Daniel Evans-Yamamoto, Mikiko Negishi, Kentaro Kakoi, Hiroki Kawai, Christian R Landry, Nozomu Yachie, Toutai Mitsuyama.
2. 発表標題 Machine learning approach for discrimination of genotypes based on bright-field cellular images.
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会 (MBSJ 2021).
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideki Yamaguchi, Yutaka Saito.
2. 発表標題 Evotuning protocols for Transformer-based variant effect prediction on multi-domain proteins.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2021年年会, 第10回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2021).
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 裕.
2. 発表標題 生体分子設計のインフォマティクス.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2021年年会, 第10回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2021).
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 吾大, 齋藤 裕, 光山統泰.
2. 発表標題 機械学習によって明視野細胞画像から遺伝子型の違いを判別できるか.
3. 学会等名 第30回 日本バイオイメージング学会学術集会 シンポジウム「様々な手法で見る生体試料」.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 智之, 齋藤 裕, 及川 未早来, 亀田 倫史, 中澤 光, 津田 宏治, 梅津 光央.
2. 発表標題 機械学習支援なタンパク質進化における学習データが影響を与える指向性.
3. 学会等名 日本生物工学会北日本支部 2021年度第1回若手シンポジウム.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoichi Kurumida, Yutaka Saito, Yusuke Nakamichi, Keisuke Ikeda, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 Prediction of peptide aggregation tendency by combination MD simulation and machine learning.
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会 シンポジウム「タンパク質の液液相分離 計測、制御、応用」.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鬼塚 智大, 山口 秀輝, 齋藤 裕.
2. 発表標題 抗体医薬品の多要素の最適化にむけたマルチタスク学習手法の開発.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2021年年会, 第10回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2021).
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福永 秀蔵, 山口 秀輝, 齋藤 裕.
2. 発表標題 配列空間における適応度地形のトランスロケーションを用いた変異効果予測の精度向上.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2021年年会, 第10回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2021).
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口 秀輝, 齋藤 裕.
2. 発表標題 Protein language modelsによるzero-shot機能予測および配列探索.
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2021年年会, 第10回 生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2021).
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideki Yamaguchi, Yutaka Saito.
2. 発表標題 Accurate prediction of variant effects by efficient incorporation of evolutionary information into Transformer-based deep learning.
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoyuki Ito, Hafumi Nishi, Thuy Duong Nguyen, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda, Hikaru Nakazawa, Koji Tsuda, Mitsuo Umetsu.
2. 発表標題 Application of next-generation sequencing analysis in the molecular evolution of antibody mimics.
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Thuy Duong Nguyen, Yutaka Saito, Tomoshi Kameda.
2. 発表標題 A novel computational method to assess mechanical stability of proteins with high accuracy.
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 来見田 遥一, 齋藤 裕, 亀田 倫史.
2. 発表標題 機械学習を用いたタンパク質改良法の高速化.
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会.
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------