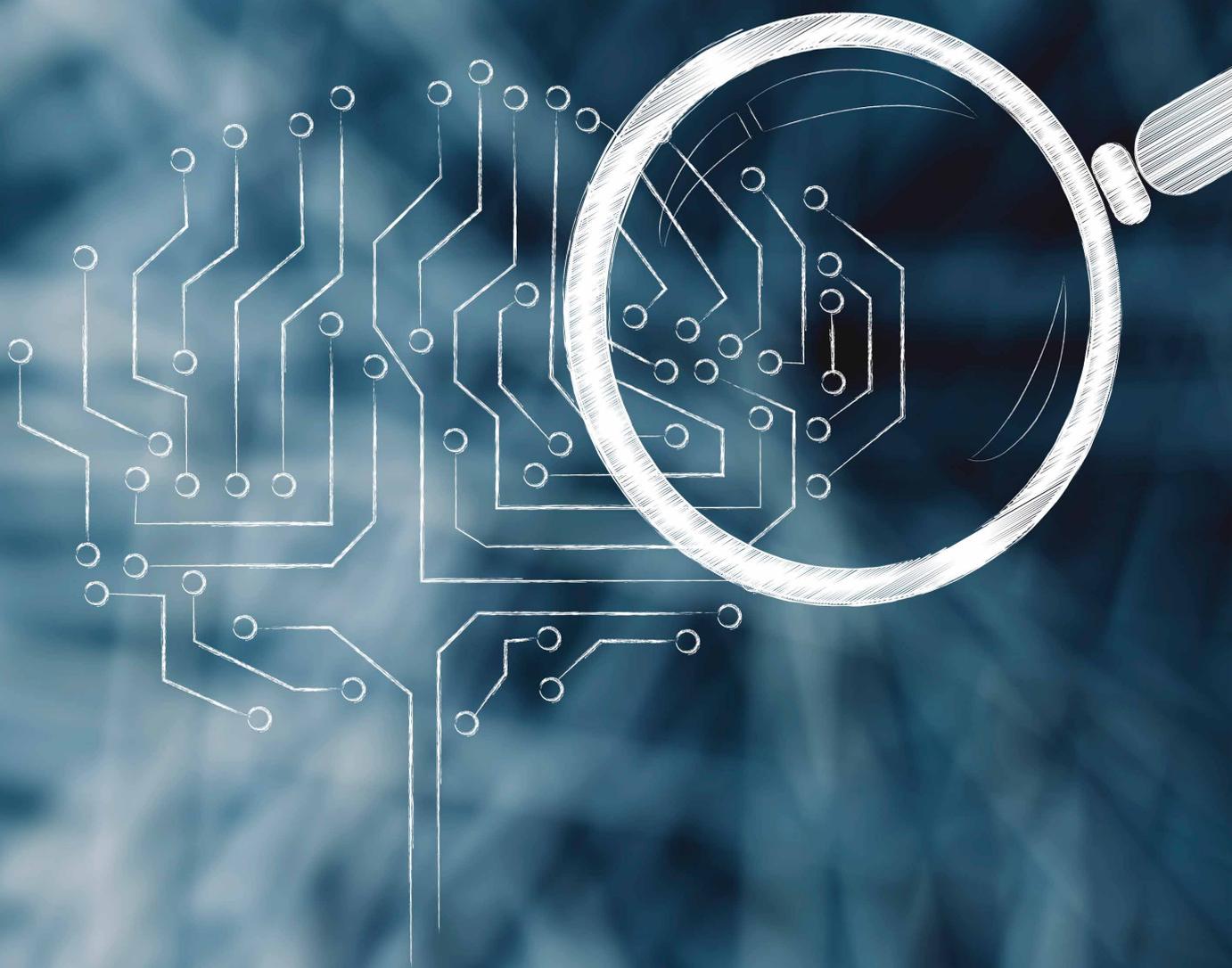




機械学習を用いた培地成分による細菌増殖の予測
應 蓓文 博士





機械学習を用いた培地成分による細菌増殖の予測

細菌の増殖は多くの化学成分の複雑な相互作用に依存しています。微生物学者たちは長い間培地成分に基づく細菌の増殖予測を試み、そのためにさまざまな数学的および計算モデルを使用してきました。筑波大学の應蓓文(イン・ベイウエン)博士と同僚は、機械学習の適用により細菌の増殖に対する培地成分の影響を理解することに成功しました。應(イン)博士らの研究は細菌増殖の予測に大きく貢献するものであり、生体システムを制御する複雑な動態の探索に機械学習が応用できることを示唆しています。

細菌増殖は微生物学の基本的な現象の一つです。細菌増殖の背後にある調節メカニズムを解明するために、既に多くの研究が行われたにもかかわらず、増殖の動態を予測することは依然として困難です。

細菌増殖は、多数の化学物質と生体分子およびそれらが細胞の内部環境と外部環境の両方でどのように相互作用するかによって決まります。単一の培地成分が増殖の動態へどのように影響するかは明らかではありません。

特定の培養条件での増殖予測には多数のパターンのインプットが含まれるため、ハイスループットの実験手法とデータサイエンスの技法を組み合わせることにより分析することが可能になります。機械学習により、単一の細胞内で数百万の生化学反応が同時に発生する可能性のある化学環境での増殖をモデル化できるようになります。機械学習は遺伝学や細胞イメージングなど、ライフサイエンスの多くの分野においてすでに活用されています。

筑波大学(日本)の應(イン)博士らは、まずハイスループット増殖アッセイで膨大なデータセットを収集し、次に機械学習アプローチを採用して培地成分が細菌増殖に影響

するかどうか、そしてどのように影響するかを予測しました。

應(イン)グループは2019年に細菌増殖の主要なパラメータに対する培地中の化学成分の影響を調べた論文を発表しました。主要パラメータの一つは増殖速度で、これは細胞の増殖の速さを表します。もう一つは最大菌体密度で、これは最終的な母集団のサイズがどれだけ大きいかを表します。

本研究ではハイスループット増殖アッセイと機械学習アルゴリズムを組み合わせた初めての試みであり、これにより、細菌集団増殖を培地の化学成分によってどのように寄与するのかを調べました。高い信頼性かつ高精度のデータセットを取得するために、ハイスループット増殖アッセイ、化学組成の組み合わせ、およびデータ処理の全てにおいて様々な工夫がされました。

應(イン)博士と同僚は細菌増殖研究に大腸菌細胞を選びましたは炭素、アンモニウム、金属イオン、ビタミン、アミノ酸など、細菌の増殖に日常的に使用される基本的な化合物を使用しました。彼らは実験室で一般的に使用されている範囲外の化学物質濃度を使用して、可能な限り広い範囲の増殖環境を生み出しました。一定のpHを維持するために、すべての組み合わせで同じ



濃度のリン酸緩衝液が使用されました。

この分野での最初の試みとしては、本研究で解析されたデータ数は評価すべであらう。13種類の化学成分で構成される225組み合わせに対応する計1,336個の増殖曲線が作成されました。増殖の各指標が化学物質の組み合わせに結びつけたビッグデータセットに対し、決定木学習を適用しました。これにより、増殖を決定に影響を与える13個の化学成分が持つ要因を特定することができました。

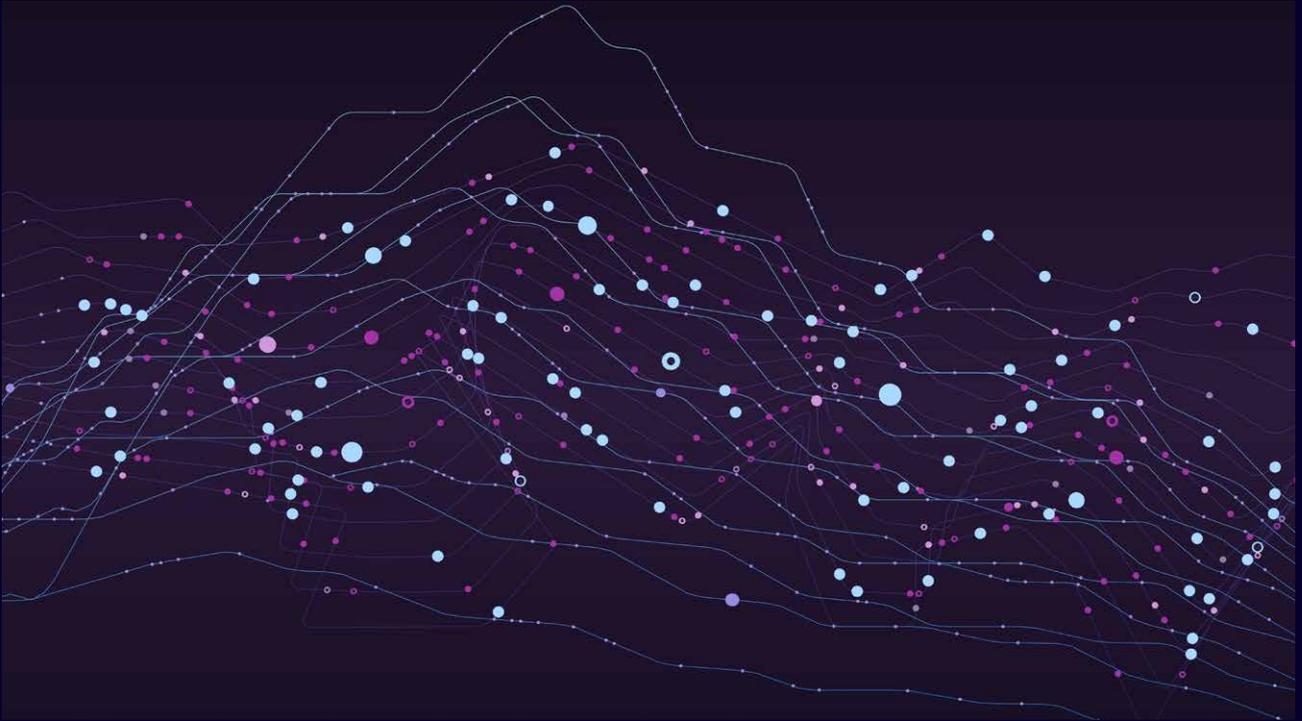
應(イン)博士と同僚は、調査対象の13の化学成分の中でアンモニウムイオンが増殖速度に最も大きな影響を与えることを発見しました。決定木に表示されたのはマグネシウム、硫酸塩、塩化物イオン、グルコースの四つの化学成分でした。さらに、彼女らはアンモニウムとマグネシウムが最適範囲外にある場合、つまり、過剰量のアンモニウムまたはマグネシウムの枯渇が細菌の増殖を停止させることを発見しました。

この発見により應(イン)博士は試験した細菌株の増殖

速度を決定する最優先要因が炭素源ではなく窒素源であると結論付けました。彼女は3つの化学成分(アンモニウム、マグネシウム、グルコース)が増殖速度と最大菌体密度の両方を決定する要因であることを推測しました。速い増殖または高い最大菌体密度のいずれかで予測される最適濃度は、グルコースでは同じでしたが、アンモニウムとマグネシウムでは異なっていました。應(イン)博士は、従来の微生物学実験や数理学モデリングを適用した場合、これらの発見はできなかったと考えています。

機械学習によって初めて観察されたメカニズムを検証するために、應(イン)博士らによってアンモニウムとグルコースに関する検証実験が行なわれました。実証されたアンモニウムとグルコース濃度は、それぞれ約63.2と22.4ミリモルでした。通常より高い濃度のアンモニウムは、増殖速度の増加と最大菌体密度の低下をもたらしました。最大菌体密度とはそれ以上の細胞増殖が停止する細胞密度です。一方、グルコースの濃度変化は増殖速度と最大菌体密度を同方向の変化をもたらしました。

應(イン)博士の研究は細菌培養の増殖分析に機械学



習を導入する最初の試みが報告されました。この研究は細菌の増殖に対する化学成分の影響を評価するための決定木学習の成功事例を示しました。このアプローチは研究者のノウハウや専門知識からの偏りを防ぐことが可能となり、細菌増殖に関する新たな発見を得ることができました。

この研究の最も興味深い発見はアンモニウムイオンが細菌増殖を決定する最も優位な要因であり、最大菌体濃度を決定したことでした。アンモニウムイオン中の窒素は、DNAとRNAの構成要素であるヌクレオチドの合成に不可欠な化学元素です。

また、マグネシウムは細菌の増殖速度と最大菌体濃度の共通的要因でした。マグネシウムは細胞内の酵素反応に必要な補因子であるため、細菌増殖にマグネシウムが必要であることは驚くべきことではありませんでした。

もう一つの興味深い発見は、細菌の増殖を決定する際

のグルコースが二次的な優先順位でした。これらの結果が、システム生物学分野での化学合成と代謝設計にも当てはめるかもしれません。

これらの結果は細菌増殖に関する研究に貴重なヒントを提供しましたが、今回テストされた化学成分は13種類に限られているため、細菌増殖への化学的影響を完全に理解するためにはまだ不十分です。

複雑な生体システムの基本原理をさらに理解するには、細胞増殖動態のビッグデータを機械学習アルゴリズムに繋ぐこと今後の研究には不可欠です。本研究により、機械学習がライフサイエンスの発展に本質的な発見に寄与することが示唆されました。

このSciPodは、Nature Scientific Reportsに掲載された論文「細菌の増殖を決定する化学物質の予測」の要約です。

このSciPodは、Nature Scientific Reportsに掲載された論文「細菌の増殖を決定する化学物質の予測」の要約です。

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43587-8>

詳細については、以下のWebサイトをご覧ください。<http://www.u.tsukuba.ac.jp/~ying.beiwen.gf/en/index.html>

もしくは應(イン)博士のメールへご連絡ください。
ying.beiwen.gf@u.tsukuba.ac.jp