

環境とバイオテクノロジー
2020 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

芝井 厚

理化学研究所 生命機能科学研究センター
研究員

自動培養装置と機械学習による細胞状態のフィードバック制御系の開発

§ 1. 研究成果の概要

本研究の目的は、実験室内で培養されている生細胞の状態をリアルタイムに観察しながらその培養環境を動的に自動制御することにより、細胞を所望の状態に向けて動的に制御する技術の開発である。例えば、細菌は実験室内で抗生物質などのストレスを添加するとそれに耐性を持つ一部の細胞が優先してくることで集団として進化し、状態が変わる。しかしながら培養条件をこまめに調節し続けるのは人手では困難である。そこで本研究では近年普及しつつあるラボオートメーション技術を用いて、細胞の状態に合わせて培養条件を自動フィードバック制御する系を、細菌の遺伝型、酵母の遺伝型／表現型、培養細胞の表現型を実証用の制御対象として構築することを試みる。細胞の挙動はそれ自体動的かつ複雑であるため、培養条件の制御系に機械学習の要素を取り入れて細胞状態との関係を学習・予測する。

本年度は、研究期間の2年目として、1年目に立ち上げた大腸菌の複数薬剤耐性進化の制御系を用いて動的制御の有効性を実証する実験を行った。クロラムフェニコール、カナマイシン、ノルフロキサシンの3種の抗生物質に対する耐性に対応する3次元空間において、祖先株大腸菌のプロファイルから放射状に広がるよう複数の進化目標を設定し、それぞれの目標に近づくよう環境制御実験を実施した。その結果、複数薬剤に同時に強くなる場合を含めいずれも設定した目標に近づいていくような進化の軌跡を実現することができた。また本年度はそのように細菌用に構築した進化制御系を実装できる自動培養装置に、真核生物である出芽酵母を供することを試みた。細菌に抗生物質を与えると同時に同様に酵母に抗真菌薬を投与し、その自動植え継ぎによる適応進化実験を実施した。その結果、細菌のときと同様のセットアップで薬剤耐性菌を取得可能であることが確認できた。