

氏 名	渡辺 一樹
授 与 学 位	博士 (工学)
学 位 記 番 号	博甲第 224 号
学位授与年月日	令和 7 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学位論文題目	深層学習および数理最適化アルゴリズムを用いたハイスループット培地組成最適化手法の開発
論文審査委員	主査 教 授 小西 正朗 教 授 八久保 晶弘 准教授 邱 泰瑛 教 授 菅野 亨 教 授 齋藤 徹

学位論文内容の要旨

微生物の発酵による物質生産技術は適用範囲を拡大しており、その重要性は年々高まっている。微生物による物質生産において、培地組成が培養効率に与える影響は多大である。近年では、機械学習を用いて、様々な培地組成で培養した際の目的代謝産物の収率との関係を学習させた数理モデルを用いて最適な培地組成を予測する技術が発達しており、様々な培養系における収率向上が報告されている。しかし、機械学習モデル構築には多量の実験データが必要という課題がある他、培養実験は実験間のデータ変動や実験者に起因する実験誤差が大きいという課題がある。そこで、申請者の研究グループでは、ディープウェルプレートを用いた少量・多検体培養にて学習データを一斉に取得し、機械学習による培地最適化のプロセスを迅速化する手法を開発した。しかし、申請者の更なる検討にて、一度の少量・多検体培養による実験データで深層学習モデルを構築した場合、学習の実行ごとに結果が大きく変動し、正しい結果が得られないリスクがあることを明らかにした。そこで、本研究では機械学習を適用した培地最適化技術をより安定的に適用し、迅速に高性能な培地が設計できるように新たな培地最適化手法を考案した。

大腸菌による緑色蛍光タンパク質(GFP)発現系を用いて、GFP 発現を向上する培地の設計を課題とし、機械学習の予測不安定性を克服する手法開発に取り組んだ。一つの学習データセットから複数回の深層学習モデル構築を実施し、それらの感度解析結果を指標に k-means 法によってモデルをクラスタリングした。更に、各クラス中で最高精度を示したモデルを選抜し、それぞれに最適化アルゴリズムを適用した。このスキームにより、一度の探索で広範なパターンの最適化培地候補を得た。これらをディープウェルプレートによる小スケール・多検体培養で一度に検証したところ、GFP 蛍光強度が 2.13 倍に向上する培地組成が見出され、迅速性と汎化性を両立した新しい培地最適化手法を開発することができた。本手法の更なる効果検証として、乳酸菌によるヒアルロン酸発酵生産量の向上を目的とした培地最適化を実行した。その結果、ヒアルロン酸生産効率が向上し、既往研究の生産性に匹敵する発酵効率を短期間で達成した。本研究の成果は微生物種を問わず様々な培養系に適用可能であることが示され、微生物発酵プロセスの構築に要する期間を飛躍的に短縮可能であると考えられた。

審査結果の要旨

審査対象者は、微生物バイオプロセス開発でボトルネックとなっている培地組成の最適化について、深層学習モデルおよび数理最適化アルゴリズムを駆使し実験量および手戻りが少ない新規方法論を考案し、その効果について実験的に評価した。緑色蛍光タンパク質(GFP)を生産する組換え大腸菌の培養における GFP 蛍光の最大化問題をモデルとして、概念検証を行った。直交計画法、ラテン超方格法を用い 19 成分を含む 64 種類の培地を用いて組換え大腸菌を培養し、学習用データセットを作成した。それらを用いて複数の深層学習による予測モデルを作成し、特徴量重要度解析の結果を指標に代表モデルを選定した。さらに、その代表モデルを用いた数理最適化により、最適解を複数提案させた。提案された培地を調製し、再度実験的に GFP 蛍光を評価することで、学習データの最大値の 1.4 倍の蛍光強度が得られる培地組成を見出した。さらに実用化されている乳酸菌によるヒアルロン酸生産に新規方法を適用し、培地改良が可能であることを示した。改良された培地を用いた繰り返し回分培養により、ヒアルロン酸生産の効率化が可能であることを示した。その結果、新規手法の有用性を結論付けた。

以上の成果は、微生物バイオプロセス開発の基盤技術として、新規性および有用性があることを確認した。したがって、審査対象論文は博士（工学）の学位論文として認定できることが確認された。