

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出
2020 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書

榊原 康文

慶應義塾大学 理工学部
教授

深層学習を用いたゲノムスタイル特徴抽出と DNA 配列 de novo 設計と合成

§ 1. 研究成果の概要

本研究は、ゲノムスタイルという新しい視点をゲノムサイエンスの分野に導入し、元の遺伝情報は保持したままゲノムの書き方を変換する方式を開発する。DNA 配列を設計する人工知能手法を開発し、長鎖 DNA を細胞に導入する技術の開発、導入した DNA を発現して機能を検証する技術の開発を組み合わせて、三つのステップからなる開発を実施する。

DNA 配列変換器(DNA-CycleGAN と呼ぶ)の本格的な開発に着手し、遠縁となる枯草菌と大腸菌の間で、オーソログ遺伝子の DNA 配列変換を達成した。これによって、遺伝子のオーソログ関係を教師信号として与えることなく、オーソログの遺伝子集合から遺伝子集合への DNA 配列変換を行う DNA 配列変換器の枠組みを構築できた。一方で、テストデータ配列の変換は成功に至らず、汎化性能の問題に直面した。この問題の解決に向けて、学習データの拡充と DNA 配列変換器のアーキテクチャーの改良を行った。

ゲノムスタイルという新しいゲノム特徴量を用いたメタゲノム配列ビンニング手法の開発では、既存の代表的ビンニングツールを精度で上回ることに成功した。そして、ゲノムスタイルに基づくビンニングツールを github 上で公開して、広く世界中の研究者に使用可能とした。

枯草菌を用いた DNA 合成プラットフォームの構築を開始した。2020 年度は、取得された DNA を接合伝達で放線菌に速やかに再導入できる新たな枯草菌システムを構築するために、枯草菌、放線菌、大腸菌で複製できる 3 者間プラスミドベクターを構築した。

PET 分解酵素群の機能発現検証を行う実験系の確立を行った。具体的には、発現量の少ない酵素であっても安定的に高感度で評価することを可能とした。これにより、反応スケールは 1.5mL チューブを使用することで、並列して 100 サンプルを同時にスクリーニング可能となった。

§ 2. 研究実施体制

(1) 榊原グループ

① 研究代表者: 榊原 康文 (慶應義塾大学理工学部 教授)

② 研究項目

- DNA 配列変換の深層学習アルゴリズムの開発と DNA 配列設計.
- 挿入欠失のある DNA 配列変換と機能分析器を加えた学習への拡張.
- ゲノムスタイルの分子生物学的解釈とメタゲノムビンニングツールの開発.

(2) 片岡グループ

① 主たる共同研究者: 片岡 正和 (信州大学工学部 准教授)

② 研究項目

- 長鎖 DNA プラスミド全合成手法の開発.
- 放線菌プラスミドの再設計と全合成.

・多様な GC 含量放線菌プラスミドの枯草菌での複製, 安定性, 遺伝子発現の解析.

(3) 宮本グループ

① 主たる共同研究者: 宮本 憲二 (慶應義塾大学理工学部 教授)

② 研究項目

・PET 分解酵素群の遺伝子配列再設計と機能検証.

・人工 PET 分解菌メガプラスミドの設計と構築.

【代表的な原著論文情報】