



高橋 恒一 *Takahashi Koichi*

理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー
2020年より未来社会創造事業 研究開発代表者

特集

OVERVIEW

AI搭載ロボットで生命科学研究加速 発見プロセスの全自動化を目指す

生命科学研究の現場で、AIを搭載したロボットを活用する「ロボティックバイオロジー」が脚光を浴びている。さまざまな実験に適用することで、研究全体を加速させるものとして期待されているからだ。理化学研究所生命機能科学研究センターの高橋恒一チームリーダーは、科学的発見のプロセス全体を自動化する「AIロボット駆動科学」の実現を目指している。

熟練研究者の「匠の技」伝授 生産性の飛躍的向上見込む

細胞培養といった生命科学の実験では、研究者の時間の大半が単純作業に費やされると言われている。研究者の作業に実験結果が依存しているのみならず、熟練研究者の「匠の技」や「暗黙知」といったノウハウや知識が属人化され、他の実験室で再現することが困難という課題が浮上していた(図1)。この課題を解消するものとして注目されているのが「ロボティックバイオロジー」、すなわちロボットによる生命科学系実験の自動化である。

この研究に取り組んでいるのが、理化学研究所生命機能科学研究センターの高橋恒一チームリーダーだ。ロボティックバイオロジーが目指すのは、実験現場における熟練研究者の匠の技や暗黙知をデータ化してロボットに伝授すること。さらに、生命科学実験を工程ごとに分解し、個々の工程をロボット、機器に自動で配分する「プログラミング」により、実験全体のプロセスを最適化することだ。

ロボティックバイオロジーを実現できれば、多くの研究者が日々単純作業に時間を費やす状態から解放され、研究の生産性の飛躍的な向上が見込まれる。「それだけではなく、実験の過程において再現性を確保できる上に、人の手が入らないので研究不正の問題の解決にもつながります」と高橋さんは語る。加えて、実験をプログラム化することで遠隔地へ実験プロトコルを転送することも可能になり、さまざまな拠点で同じ実験を同じ品質で再現できるようになると期待される。

自動作曲から計算生物学へ ベンチャー招聘が第3の転機

高校時代、音楽家を目指していた高橋さんはコンピューター音楽に出

図1 ロボティックバイオロジーによる生命科学の加速



機器間の仲介作業を研究者が担う従来プロセス(上)から、個々の工程をロボット、機器に自動で配分する「プログラミング」によって実験全体プロセスを最適化することを目指す(下)。

合い、当時その研究を行っていた岩竹徹教授(現・名誉教授)が教壇に立つ慶應義塾大学へ進学した。岩竹先生の研究室で自動作曲AIの開発に取り組む中で、大学2年次に転機を迎えた。「自分は生命を作っている、ということに気づいたので。プログラム自身が生命を持ち、自ら作曲を行う。そうした状況を実現するには『生命とは何か』を理解しなければならぬと考えました」。そこで、大学3年次にシステムバイオロジーの先駆者

である富田勝教授(現・名誉教授)の研究室に移籍した。

第2の転機を迎えたのが、同研究室で細胞の働きをコンピューターでシミュレーションする「E-Cellプロジェクト」に参加したことだ。そこで開発した「E-Cell System」は、米国ゲノム科学研究所(現 J・クレイグ・ヴェンター研究所)との共同プロジェクトを経て完成。世界初の全細胞シミュレーションの実現はさまざまな科学雑誌にも取り上げられ、世

界的にも注目を集めることとなる(図2)。「結果、私は計算システム生物学の研究を続けることになり、以来20年以上この分野に携わっています」と高橋さんは笑う。

2015年に、産業技術総合研究所の技術移転ベンチャーである、ロボティック・バイオロジー・インスティテュート(RBI)にCIO(最高情報責任者)として招聘された。これが第3の転機となり、計算システム生物学に加え、現在に至るラボの自動化の研究に踏み出したきっかけとなった。RBIは「ライフサイエンス実験の精度や再現性向上を実現するためのロボットシステム開発」をミッションに掲げ、生命科学実験用のヒューマノイドロボットシステムの実用化を目指して設立されたスタートアップ企業である。

高橋さんは、より精緻な細胞シミュレーションモデルの実現に取り組んできたものの、なかなか実現に至らず、常にもどかしい思いを抱えていたという。実現できなかった理由の1つに、人の手による実験ではモデリングに必要なデータの量、精度を共に得られなかったことがある。「そこでロボットが実験を行えば、高品質かつ大量の実験データを取得可能となり、この難題も解決できると考えました」と説明する。

21年より本格研究へ移行 移植は3段階のステップで

ロボティックバイオロジーの目標は、AIロボットの活用による研究・実験の自動化にとどまらない、ラボ全体の自律化の実現だ。これまでも実験の自動化が行われているが、生命科学系実験プロセス全体を見渡した場合、機器間の仲介作業や機器のオペレーションを人間が担っているケースはまだ多い。「対して、私たちが目指している自律化とは、生命科学実験における一連のプロセスを人間の手を介在させることなく、

図2 E-Cellプロジェクト



全細胞シミュレーションを究極のゴールに定めたプロジェクトは、15年に20周年を迎えた。写真は「E-Cell Sprint 2014」での集合写真(前列一番右が高橋さん)。

出典:高橋恒一、内藤泰宏、佐野ひとみ、E-Cell プロジェクト20周年、KEIO SFC JOURNAL、2015、Vol.15、No.1、p.40-62。(図5)

AIロボット自らが行うというものです」と高橋さんは強調する。

研究を推進していくにあたり高橋さんは、18年にJSTの未来社会創造事業の「共通基盤」領域へ「ロボティックバイオロジーによる生命科学の加速」で応募し、採択された。「社会実装によって世の中を変えていく研究をしたいと考える中で、JSTは事務局の手厚いサポートを始めとして、その実現に向けて共にリスクを抱え、伴走してくれる事業者である

と感じたのが応募の決め手となりました」と応募理由を語る。

探索研究を経て、21年1月より本格研究へ移行。ロボット実験センターのプロトタイプ・ラボを整備し、異種のロボットや実験機器を相互に連携させるネットワークシステムや実験プロトコル共通記述言語の開発に取り組んでいる。また、オミックス解析、再生医療を皮切りにさまざまな分野でのロボット実験の実証を推進している。では、いわゆる

図3 提案スケジューリング手法の概要

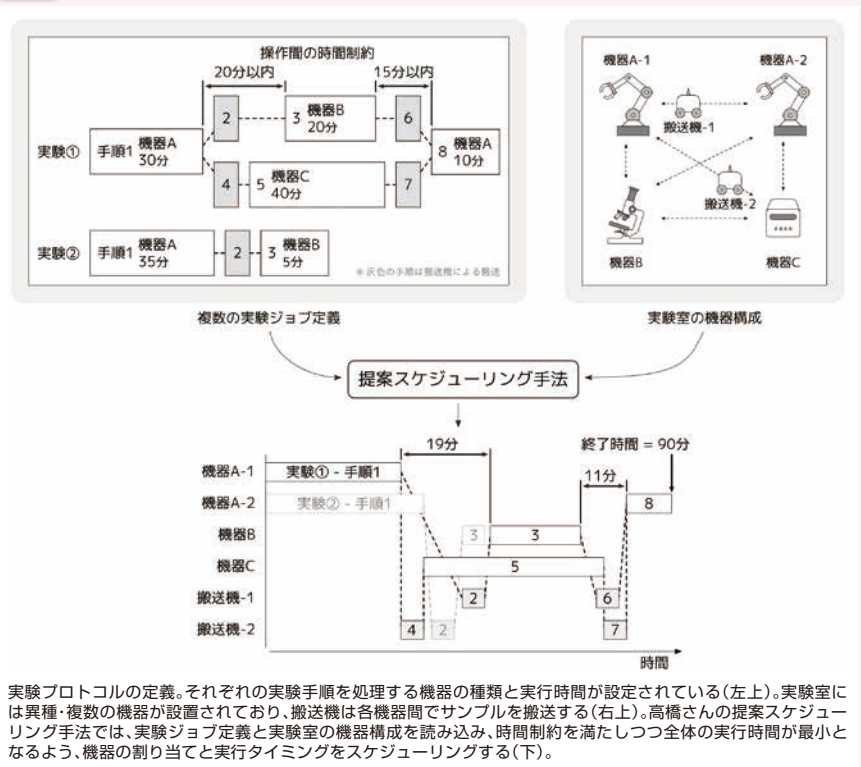
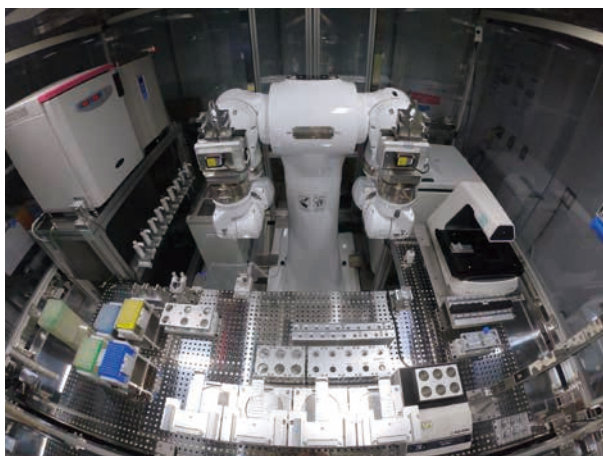


図4 汎用ヒト型ロボットLabDroid「まほろ」



RBIにより開発された「まほろ」は、2本のロボットアームでピペットの使用やインキュベーターの扉の開け閉めなどの実験操作を行うことができる。人間の実験担当者が持つ匠の技を再現できるのが強みだ。

「匠の技」を、AIやロボットにどのように移植しているのか。具体的には、3段階のステップを通じて行う。

初めに、実験ノートなどに記載されている実験手順をプログラムの形式に書き直し、ロボットを制御できるようにする。しかし、溶液を滴下する速さや細胞が乗ったプレートを傾ける角度など、ノートには書かれて

いない細かな情報があるため、次にこれらの情報を基にプログラムを人間の動きに近づけていく。しかし、実験の内容によってはロボットにとっての最適な動きと、人間の最適な動きが異なるケースは少なくない。そのため最後に、ロボット自身に最適値を決めさせる。

時間制限下の実験手順開発 最適条件は試行錯誤で探索

高橋さんは、これらの技術を基に社会実装に向けて取り組み、成果を上げている。その1つが「生命科学実験の効率的な自動化を実現するスケジューリング手法の開発」である。実

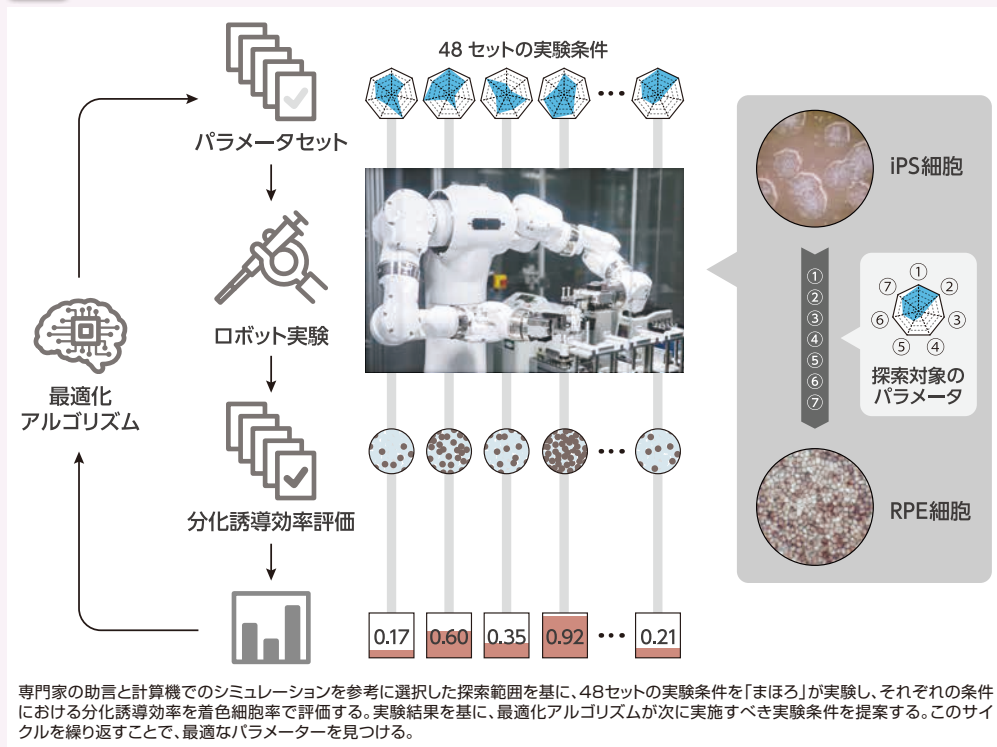
験の自動化では、さまざまな種類の機器を連携させ、複数の実験を同時並行することが求められている。しかし、生細胞や不安定な生体分子を扱う実験の中には、素早く行わなくてはならない手順があり、従来のスケジューリング手法では、このような時間制約は十分に考慮されていなかったという。

そこで、時間制約のある実験手順を複数の機器で効率よく実行するために、複数の手順から構成される仕事を、複数台・複数種類の機械に処理させる状況を想定した「ジョブショップ問題」に基づいて数理的に定式化した。さらに、元の問題を小規模な問題に分割する分枝操作と、その中から最適解が得られる見込みのない問題を間引く限定操作を繰り返すことで、最適解を見つけるアルゴリズム「分枝限定法」を用いて、解を求める方法の開発に成功した。この方法を用いてシミュレーションすると、時間制約を満足させながら全体の実行時間が最小になるスケジュールを提案できるようになった(図3)。

スケジューリングの最適化だけでなく、実験内容や頻度に応じた最適なロボットや機器の台数、配置を設定するための基本情報も得られるようになってきているという。「施設の構造、機器の台数・配置が決まっているラボでも、施設を最大限に有効活用した実験を事前に把握できます。将来的に、大規模ロボットラボを実現するための1つの基礎技術を確立できました」と高橋さんは語る。

もう1つの成果が「細胞培養の条件検討を自律的に探索するロボット・AIシステムの開発」である。この研究では、細胞培養分野における自律実

図5 iPS細胞からRPE細胞への分化誘導の自律実験戦略とワークフロー



専門家の助言と計算機でのシミュレーションを参考に選択した探索範囲を基に、48セットの実験条件を「まほろ」が実験し、それぞれの条件における分化誘導効率を着色細胞率で評価する。実験結果を基に、最適化アルゴリズムが次に実施すべき実験条件を提案する。このサイクルを繰り返すことで、最適なパラメータを見つける。

験の実証に取り組んだ。具体的には、はんよう汎用ヒト型ロボットラボドロイドLabDroid「まほろ」(図4)にAIソフトウェアを組み合わせたシステムを開発し、iPS細胞から網膜色素上皮細胞(RPE細胞)へ分化誘導する際の最適なパラメーターを探索させた。

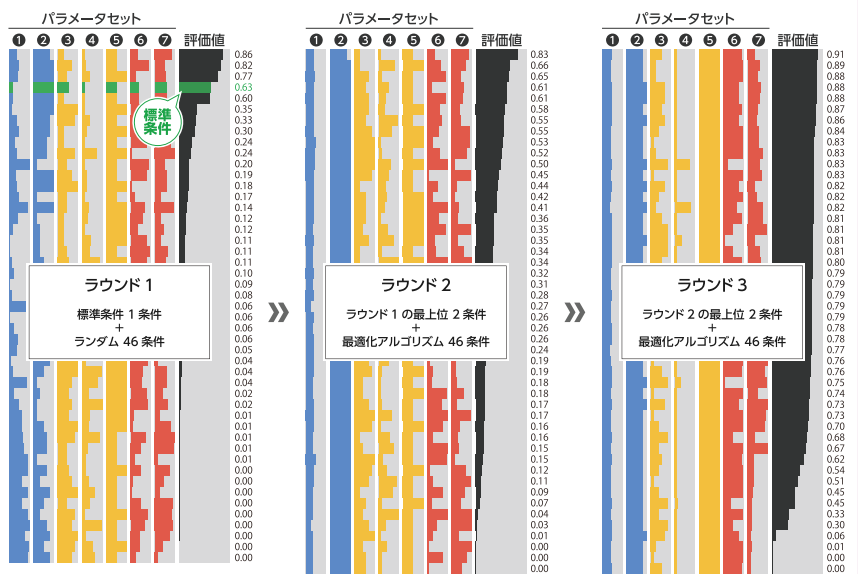
まず、iPS細胞からRPE細胞への分化誘導工程を5つの工程に分け、各工程に必要な手順をまほろへ実装。さらに、分化誘導効率を向上させるために必要な試薬の濃度や処理時間などのさまざまなパラメーターを適切に設定し、最適な組み合わせを導き出すアルゴリズムとして「バッチベイズ最適化」を採用した。さらに、これを適用するために必要な探索範囲を定め、最大化させたい値である「評価値」を分化誘導効率がかかる「着色細胞率」に設定した。

バッチベイズ最適化は1ラウンド当たりの条件を複数化したもので、この研究では48条件を実験・評価し、その評価を基に48条件を新たに計画するという一連の流れを3回繰り返した。これらの取り組みにより、iPS細胞からRPE細胞への分化誘導効率を高める培養条件を人間の介入なしに自律的に発見し、細胞培養分野における自律実験が可能であることを実証した(図5、6)。

大規模実験センターを構想「科学の在り方を変えたい」

高橋さんの最終目標は、第5の科学、すなわち「AIロボット駆動科学」の実現だ。AI駆動科学とは、AI自ら仮説を立てて検証を行う、科学的発見のプロセス全体を自動化するというものだ。海外企業や研究機関もAIロボット駆動科学の実現を目指す中、早い段階からこの分野の重要性に気づき、研究を開始した高橋さんはプロトタイプを完成させつつある。「しかし、プロトタイプができて終わりではありません。コンピューターが誕生から進化し続けているように、

図6 実証実験の結果



ラウンド1~3におけるパラメータセット(実験条件)と評価値である着色細胞率。ラウンド1の緑色は標準条件を示す。ラウンド3において最も高い評価値である91パーセントを獲得した。

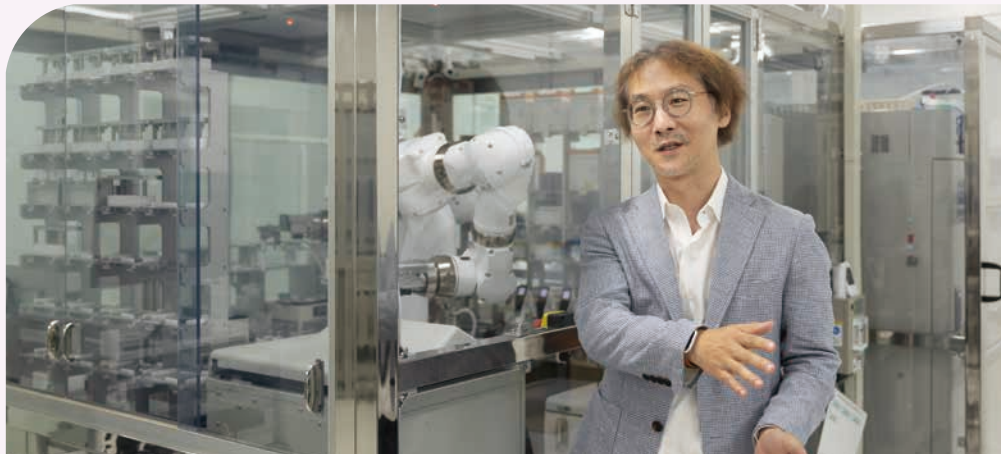
私の研究も『誕生』のゴールが見えてくると共に、やっとスタート地点に近づいてきました」と語る。

プロジェクトの出口に向けて、2つの大きな方向性を考えていると高橋さんは強調する。1つ目は、産業化に向けた大規模なロボット実験センターの実現だ。バイオ実験が高度化する中で、先端研究現場で作った実験プロトコルは「暗黙知の塊」なので、簡単には産業化できない。「AIロボットでこれを突破し、産業化を推進する中核を担う産業インキュベ-

ション施設を構想しています」。

2つ目は、科学の在り方を変えていくことだ。「AIロボットを使って、サイエンスの現場で探索している範囲をより広く、より深くしたいと考えています。バイオ分野以外のさまざまな科学分野の研究の進め方も変えていきたいです」。企業などがDXで業務改善やビジネスモデルの創出を試みる中、研究開発にも新たな風が吹き込まれつつある。高橋さんのプロジェクトの今後に注目していきたい。

(TEXT: 佐宗秀海、PHOTO: 石原秀樹)



実験の自律化で科学者の研究が変わり、成果の活用も広がっていく。そんなパラダイムシフトの場を作っていけたらと思います。