

東日本支部・温故知新 (17)

コンボリューショナルデータを活用したバイオ生産マネジメント

株式会社ちとせ研究所

庄野 暢晃*・笠原 堅・藤田 朋宏

国際社会では生物に立脚した経済活動としてバイオエコノミーという概念が提唱され、近年その普及は加速している。株式会社ちとせ研究所は『CULTIVATE THE EARTH』をスローガンに、生物の力を利用した事業および研究・開発を展開してきたバイオ企業であり、微生物、藻類、培養細胞、菌叢から農業や排水処理まで多岐にわたる分野でバイオエコノミーに貢献すべく日々奮闘し

ている。本稿ではバイオエコノミーの根幹となるバイオ生産の最適化を目指すプロジェクトについて概説する。

バイオ生産AI制御システムについて

バイオ生産の例として微生物発酵が挙げられ、製品としてはみそ、しょうゆ、酒類などの醸造品のほか、アミノ酸やビタミン類、食品加工用酵素や抗生物質などがある。さらに合成生物学の進展に伴い、単価の安い化成品の生産も始まっている。

しかし、重要なバイオ生産技術である微生物培養の技術発展は頭打ちになっており、1960-70年代にその基本形が確立されて以降、ほとんど変化しておらず、しかも属人的な要素が多く残っている。こうした現状に加え、国内では、技術者の高齢化や生産拠点の海外へのシフトなどのため、日本のバイオ生産を支えてきた『匠の技』が急速に失われつつある。

そこで我々は、匠の技を継承し、さらに超えていくために、多次元データとAIをベースとした『コンボリューショナルデータ（後述）を活用したバイオ生産マネジメ

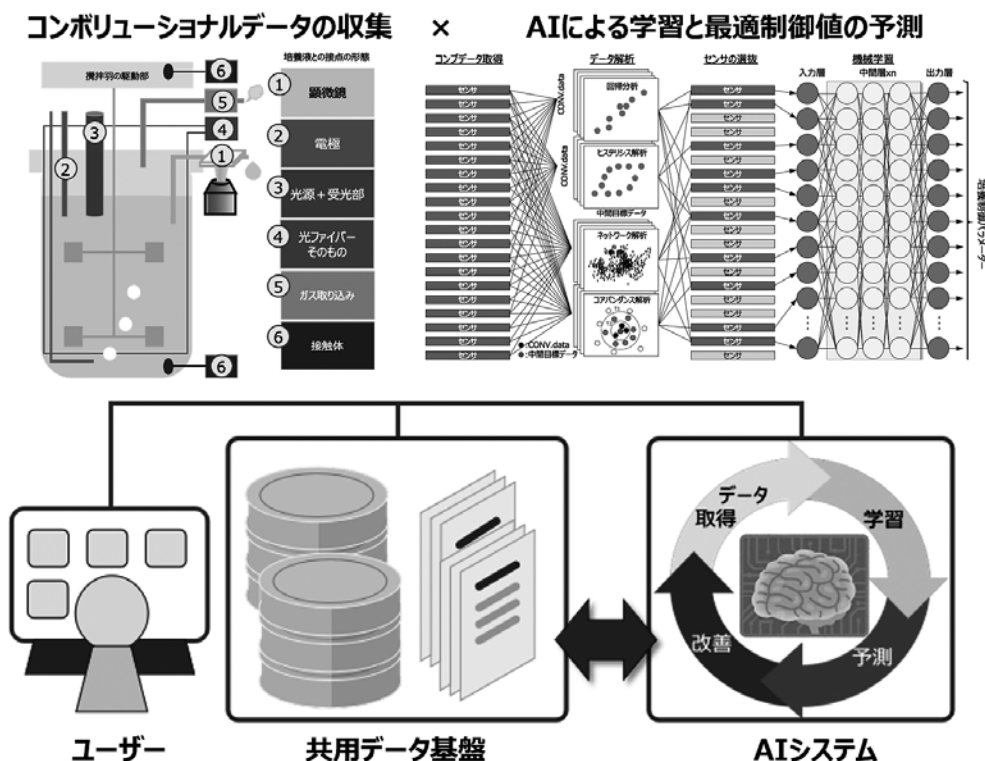


図1. 本事業の概要。データを取得するシステムを構築し、得られたデータをAIに学習させ、最適制御値を予測させる。学習用のデータは形式が整ったものが必要であり、協力機関とともに共用データ基盤を整備して、ここにデータを蓄積しておくことで、AIによる解析を各機関に提供することができ、AI開発の推進にもつながる。

ント』プロジェクト (NEDO) を開始した。

これまでバイオ生産が属人的な技術に頼ってきた大きな要因として、生物という複雑なシステムの中のかめ細かな情報を経時的に取得することが困難であることと、仮に大量のデータを集めたとしてもそれを適切に解釈し、時々刻々の変化に対してその時点の最適な培養制御値をリアルタイムに算出することが困難であることが挙げられる。そこで、このプロジェクトでは、培養中のさまざまな現象を詳細に記述できるセンサデータをリアルタイムで収集し、AIを活用して培養に最適な温度やpHなどの培養制御値を逐次予測することを目指している。さらに複数機関と連携したデータ共有基盤を構築し、これらの研究・開発を支える体制を整えている (図1)。

コンボリユーショナルデータとは

近年、ディープラーニングをはじめとした機械学習技術の急速な発展により、人間では到底処理できない複雑かつ大量のデータから有益なソリューションを導き出すことが可能となってきた。

こうした技術をバイオ生産に導入するにあたって、データを取得するためのセンサの要件も変わってくると考えられる。従来、バイオ生産に用いられてきたセンサは培養状態を人が理解することを前提に作られており、温度やpHなどの一次元の時系列データが主である。一方、AIに学習させるデータは、培養状態を反映する情報を豊富に含んでいればよく、そのデータを人が解釈し判断できることは必要条件ではない。我々はそのようなデータ (人による解釈・判断のために用いるのではなく、AIに学習させることに特化したデータ) を『コンボリユーショナルデータ』と名づけている。本プロジェクトではAI開発だけでなくコンボリユーショナルデータを取得するセンサの開発・実装も合わせて進めるといって他のAIプロジェクトにない特長を持つ。

コンボリユーショナルデータを取得するセンサ開発

バイオ生産の過程において微生物の代謝は時々刻々と変化する。特に培地中の特定の栄養素や溶存酸素の枯渇などに対して即座に代謝が切り替わり、数分後には培地成分の変化となって現れる。この変化を追うにはシンプルなデータを与える従来活用されてきたセンサ (温度、pH、溶存酸素、濁度など) だけでは不十分であり、経験豊かな技術者が五感で感じ取った変化も加味して判断してきた。これこそがコンボリユーショナルデータが継承し、さらに改善していくべき部分であると考えている。

経験豊富な培養技術者の視覚に相当するものにRGBセンサがある。ヒトの色覚は赤、緑、青に吸収極大を持

つ3種類のオブシンによって成り立っているが、RGBセンサはこれに相当するものである。一方、さらに波長分解能が高い分光装置を用いることで、匠の目を超えられる可能性がある。

培地の匂いもバイオ生産の状態を判断するのに有用な指標となってきた。センサとしては各種の揮発性の物質を特異的に検知する簡易なものが多数市販されている。しかし、人間の嗅覚を代替するにはさらに多数の臭い分子受容体が必要であり、近年では、匂い分子を吸着する多数の膜を用いたシステムなどさまざまな測定技術が開発されてきている。また、聴覚を代替するものとしては音センサや振動センサがあげられ、運転の異常検知や培地の性状などを捉えられる可能性がある。

最後に我々が開発した人の五感では捉えられないパラメータを捉えるセンサを紹介する。エネルギー代謝における NAD^+ や NADH などの酸化還元対に代表されるように生物にとって酸化還元状態は生存にきわめて重要な要素である。電位センサは電極表面で起きる酸化還元反応を捉え、培地中の各成分や溶存酸素などの動態を把握することができる。

一般に普及している酸化還元電位 (ORP) センサは白金電極上の酸化還元反応を計測するものであるが、白金電極は酸素との反応性が高く、他の物質の有無については計測値に反映されづらい。そこで、我々は多種類の導電体を測定電極として持つ電位センサ測定電極を持つ電位センサを開発した (特許第6606625号)。現在、さらなる性能の向上に取り組んでいるところである。

バイオ生産予測AIモデルの開発

各センサから得られたデータは培養状態に関わる豊富な情報を含んでいるが、多次元の時系列データであり、人間が適切に解釈することは難しい。これに対して我々は複合的なデータから適切な培養条件を予測するAIの開発を進めており、その中の2つのアプローチについて述べる。

1つ目のアプローチは最適培養条件を予測するモデルである。このモデルはpHや温度などの条件を振った実験結果から実際には行っていない条件での生産性を予測することができ、人が行うより少ない試験回数で最適条件にたどり着くことを目指している。

2つ目のアプローチは培養の状況に応じて時々刻々と温度やpHなどの条件を最適化するモデルである。増殖期や静止期などさまざまなフェーズのなかで、微生物の代謝は大きく変化する。本来これらの代謝変化によって最適な培養条件は変化するはずであるが、人間による判断では大まかな制御しかできない。本プロジェクトでは

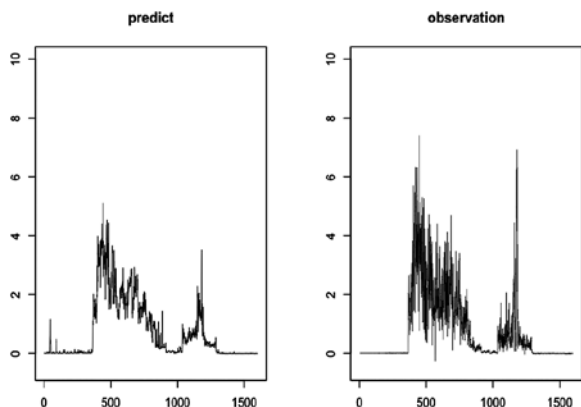


図2. 動的予測の事例. ある微生物関連プロセスのリアルタイム予測データ（左）と実測データ（右）. 挙動をリアルタイムに予測することが最適制御につながる.

リアルタイムに吐き出されるデータをAIに解析させることで、その後の生産性を最大化する最適制御値が逐次得られることを目指しおり、その前段階として培養動態

のリアルタイム予測を行うAIを開発している（図2）.

現在学習に用いているデータは少ないながらもこれらのモデル系を運用し発酵生産物の生産量を増やすことに成功しており、データの質・量の面でもAIの面でもさらなる改善を進めているところである.

おわりに

バイオエコノミーの中ではバイオ燃料やスマートセルなどが目を引く分野だが、その根幹にあるのがバイオ生産であり、古くからさまざまな発酵製品を生み出してきた長い歴史をもつプロセスである. こうした伝統的プロセスにAIという新しい技術を導入する温故知新の取組みにより、バイオエコノミーを支える新たな基幹技術が生まれることに期待している. その実現には、経験豊富な技術者を有する企業・機関と連携して現場の声を聞きながら開発を進めることが重要である. 興味をお持ちになった読者は是非このプロジェクトをフォローしていただきたい.