

## 人工知能を用いた細胞培養のための培地最適化手法を開発

細胞培養に用いる培地開発を効率化するための方法として、細胞培養の実験データを用いた機械学習により、細胞活性が最大となる培地成分を予測する手法を確立しました。人工知能を活用することで、従来よりも少ない労力で、細胞種や培養目的に応じた培地開発が可能となります。

細胞培養は医薬品生産や再生医療などの研究に必要な基盤技術です。細胞培養の良し悪しを決める要因は、培地（多種多様な栄養成分を含む溶液）の成分です。そのため、食品、医薬、バイオエネルギーや材料などの幅広い分野で、培地の最適化や新規開発が行われています。しかしながら、細胞種によって培養に適した培地は異なっており、目的に応じた培地の開発には膨大な時間と労力を必要とすることから、より効率的に培地を開発するための手法が求められてきました。そこで本研究では、培地最適化に人工知能（機械学習）を用いることで、従来よりも少ない労力で高性能な培地を開発する手法を確立しました。

具体的には、31種類の栄養成分を組み合わせた232種類の培地を作成し、それぞれの培地でヒト子宮頸がん由来の細胞を培養しました。これらの実験データを機械学習に適用し、細胞活性が最大となる培地の予測を行うとともに、予測精度を高めるために、アクティブラーニングを採用しました。その結果、市販培地よりも細胞活性の高い培地の最適化に成功しました。さらに、細胞培養の前期と後期において、細胞活性を最大化する培地組成が異なることを見だし、その培地成分を明らかにしました。

以上のことから、培地開発における人工知能の活用例として、効率的な培地最適化が可能であることが示されました。本研究手法は、あらゆる細胞種や培養目的に応じた培地開発に適用可能であり、細胞培養を基盤技術とする幅広い産業や学術研究に貢献すると期待されます。

### 研究代表者

筑波大学生命環境系

應 蓓文 准教授

## 研究の背景

ヒト細胞を含む哺乳動物細胞は、再生医療を含むさまざまな病気の治療や、バイオ医薬品の生産に用いることができるため、医学や薬学の分野で利用されています。その際、治療や医薬品の生産に必要な細胞量を確保するために、さまざまな栄養成分の混合液である培地の中で細胞を増殖させますが、細胞の増殖には、細胞が摂取する栄養が大きな影響を与えるため、培地を適切な栄養条件に設定する必要があります。しかしながら、培地に含まれる栄養成分は膨大なため、これらの組み合わせを検討するには、多大な時間と労力を必要とします。そこで、より効率的に高性能な培地を開発するための新しい手法の確立が望まれてきました。

## 研究内容と成果

本研究では、人工知能を用い、機械学習を取り入れた培地開発技術を確立しました。機械学習による細胞活性の予測と実際の培養実験による検証を繰り返すこと（すなわち、アクティブラーニング）をヒト細胞培養の培地最適化に初めて適用しました。

具体的には、まず、31種類の成分を異なる濃度で組み合わせ、計232種類の培地を作成しました。これらの培地で、ヒト子宮頸がん由来の細胞（HeLa-S3）を培養し、細胞活性を示す代謝産物であるNAD(P)Hの濃度を測定して、培地組成と細胞活性を関連付ける学習データを整備しました。このデータセットに機械学習を適用することで、培地組成から細胞活性を予測する学習モデルを構築しました。加えて、学習モデルの予測性能を向上させるために、アクティブラーニングを適用しました（参考図）。その結果、市販培地より細胞活性が1.8～2.2倍高い培地の開発に成功しました。また、細胞培養の前期と後期とでは、細胞活性を最大化する培地組成が異なることを発見しました。Hela細胞は、培養前期にはビタミン、後期にはアミノ酸を必要としており、同一細胞種でも、細胞の成長時期によって適切な培地構成は異なることが明らかになりました。このように、本研究では、細胞培養技術に機械学習を活用することで、培養中に細胞が必要とする化学成分を明らかにするとともに、従来よりも少ない労力で、より高性能な培地を開発する手法を確立しました。

## 今後の展開

本研究で開発した手法は、他の細胞種類や培養目的の培地開発、例えば、細胞濃度、細胞内物質の生産量、細胞の品質などを向上させるための培地の開発にも応用することができます。培地開発の効率化と標準化が進めば、医薬品開発や再生医療など、細胞培養を基盤技術とする幅広い産業における技術革新に貢献すると期待されます。

## 参考図

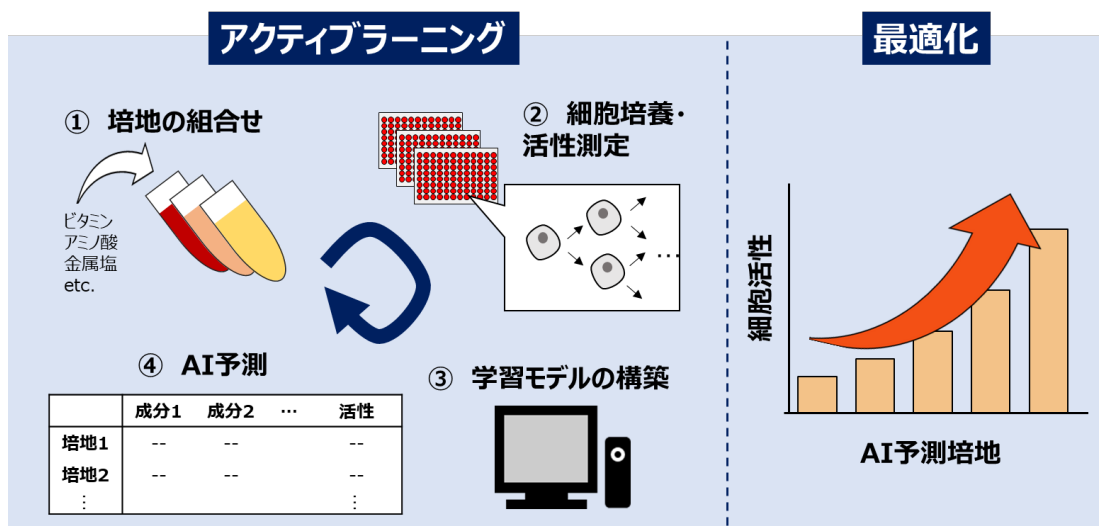


図 アクティブラーニングによる培地開発。①～④を繰り返すことで培地の成分が最適化される。

## 研究資金

本研究は、科研費挑戦的研究（萌芽）と基盤研究（B）の支援により実施しました。

## 掲載論文

- 【題名】 Employing active learning in the optimization of culture medium for mammalian cells  
(アクティブラーニングによる哺乳動物細胞の培地最適化)
- 【著者名】 Takamasa Hashizume, Yuki Ozawa, Bei-Wen Ying
- 【掲載誌】 npj Systems Biology and Applications
- 【掲載日】 2023年5月30日
- 【DOI】 10.1038/s41540-023-00284-7

## 問い合わせ先

### 【研究に関すること】

應 蓓文 (いん べいうえん)

筑波大学 生命環境系 准教授

URL: <https://www.u.tsukuba.ac.jp/~ying.beiwen.gf/index.html>

### 【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)