NEDO

14 バイオものづくり

お手元のスマホでも
ご覧いただけます。

ラボオートメーション・機械学習を活用した培地組成の最適化

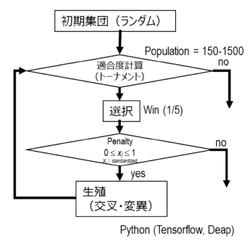
Microbial medium optimization using lab-automation and machine learning

北見工業大学

研究開発の概要 Research Highlights

培地AI解析の手順（データ収集～AI解析～提案）

データ収集･解析技術を組合せた
新システム　網羅的･高速解析が特徴



- 最適培地組成
- 阻害成分の特定
- 培養方法の提案
- 育種株の栄養要求性変化

効率的なデータ収集 / DXによる効率化 / 培養工学との融合による理解

ラボオートメーション	少量多検体培養・ハイスループット評価	学習･AI解析	最適化アルゴリズム	解釈･戦略策定	Output
自動培地調合	酸素供給･攪拌の最適化 迅速測定系の活用 （プレートリーダー）	深層学習モデル 培養基材DB	ベイズ最適化 遺伝的アルゴリズム	最適な初期培地	

培地最適化に関する研究開発期間の大幅短縮

One factor at a time (OFAT)
= One-by-one method

Experiment × 6 …

- 実験的に決める方法では時間がかかりすぎる。
- 成分同士の相互作用を考慮できない = 真の最適値にたどりつかない

Statistical method (PBD,CCD,RSM)
often published

PBD (Factor reduction) → Experiment → CCD-RSM (Optimize 3-4 factors) → Calc. → Experiment → Calc. → Validation …

Abbr.:
PBD, Placket - Burman Design;
CCD, Central Composite Design
RSM, Response Surface Methodology

応答曲面法で扱う因子数は3-4が限界 = 因子削減や最適化の繰り返しが必要

Our method
Deep learning supported (OA-DL-BO/GA)

OA-DL-BO/GA (Optimize all factors) → Learning → Calc. → Validation

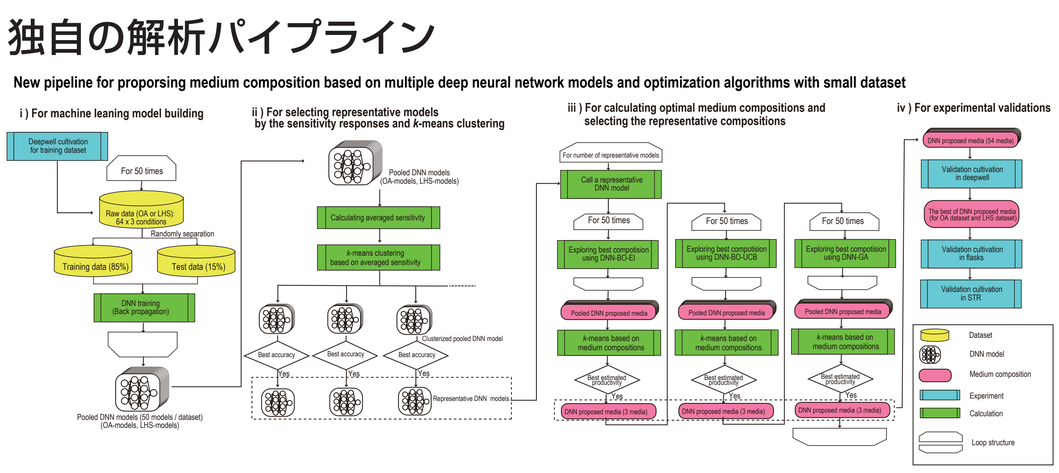
Abbr: OA, orthogonal array; DL, deep learning; BO, Bayesian optimization; GA, genetic algorithms

- 全ての成分の一斉最適化が可能
- トータルの開発期間を短縮

Yoshida et al. J. Biosci. Bioeng. 135: 127-133 (2023)
Kobayashi et al. Biosci. Biotech. Biochem. 87: 1068 - 1076 (2023)

研究開発期間

独自の解析パイプライン



コリネ型細菌の高密度培養の設計例 Konishi. J. Biosci. Bioeng. 137: 396-402 (2024)

～ジャー流加培養(2L)～　流加培養で菌体収率が2倍以上

コリネ型細菌

60 g/L(OD_{600}=260) at 22h
XV = 80 g (V_0 = 1[L])

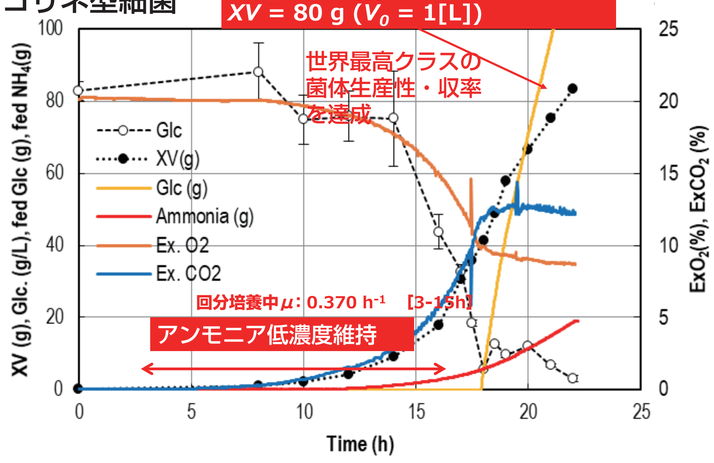


Table. Summary of cultivation data and the reference.

	This study		Keifer et al. 2021(*)			
Carbon source	Glucose		Bio-based lignocellulosic acetate			
Cultivation type	Constant feed[a]	Batch	pH-coupled feed C/N feeding ratio			2 step[b]
			15	10	5	
Tank size (L)	2	←	42	←	←	←
Initial volume (L)	1	←	10	←	←	←
Process time (h)	22	22	25.6	27.9	22.8	28.9
Biomass (g/L)	60	28	17.7	69.8	46.5	80.2
Feed rate (g_{-glc}/h)	28.4	-	ND	ND	ND	ND
Final Volume (L)	1.4	1	12	15.4	14.2	14.8
Max biomass produced (g)	84	28	212.4	1075	660	1186
Adjusted Max. biomass (g/L_{ini})	84	28	21.24	107.5	66.0	119
Carbons source consumed (g)	205	80	661	3510.9	1880.3	3366.6
$Y_{X/S}$ ($g_{-DCW}/g_{-carbon\ sources}$)	0.41	0.35	0.321	0.306	0.351	0.353
Specific growth rate (/h)	0.37	0.346	0.36	0.38	0.38	0.39
Volumetric productivity (g/L_{ini}/d)	91.6	30.5	19.9	92.5	69.5	98.6

ND indicates no data.

[a] 500 g/L of glucose was fed at 56.8 ml/h of the feeding rate. 14% ammonia was used as pH adjuster.

[b] The C/N ratios were set at 10 during 10 to 22 h and 15 during after 22 h.

* Keifer, D., Tadele, L. R., Lil ge, L., Hankel, M., and Hasman, R . (2022) High-level recombinant protein production with Corynebacterium glutamicum using acetate as carbon source, Microbial Biotechnol. **15**, 2744-2757.

油脂酵母の流加培養法の設計

油脂生産性を最大化

Runs	Run11	Run12	Run13	Ref.1	Ref.2
Species	*L. starkeyi*	←	←	←	←
Strain	**Smart cell**	←	NBRC 10381	NBRC10381	ATCC 56304
Fed type	Exp.	Exp.	Exp.	Pulse	Pulse
End time	120	96	102	120	255
Initial Vol. [L] Vol. -> vol.	1	1	1	1	5
Final Vol [L]	2.66	1.87	1.89	1.35	4.5
Consumed Sugar [g:]	829.2	533.6	576.5	450	1060.7
P [g/L] Sugar -> sugar	68.1	70.1	46.6	35	38
PV [g]	181.1	131.4	81.1	47.25	179.9
Oil productivity [$g/L_{-initial}$/d]	**36.2**	**32.7**	19.8	9.45	3.36
$Y_{P/S}$ [$g_{-Lipids}/g_{-Glc}$]	**0.22**	**0.24**	0.14	0.11	0.17
X [g_{-DCW}/L]	101.3	114.2	119.6	67.5	62
XV[g_{-DCW}]	269.1	213.9	226.4	91.13	296.6
Cell productivity [$g_{-DCW}/L_{-initial}$/d]	**53.8**	**53.5**	53.3	18.2	5.58
$Y_{X/S}$ [g_{-DCW}/g_{-Glc}]	0.32	0.36	0.39	0.20	0.28
Oil content [%, w/w]	67.2	61.4	37.1	51.8	60.6
References	This study	←	←	1	2

1. Amza R. A., Kahar A., Juanssilfero A., Miyamoto N., Otuska H., Kihira C., Ogino C. Kondo A. (2019) High cell density cultivation of *Lipomyces starkeyi* for achieving highly efficient lipid production form sugar under low C/N ratio. Biochem. Eng . J. **149**, 107236.
2. Probst K.V., Vadlani P.V. (2017) Single cell oil production by *Lypomyces starkeyi*: Biphasic fed-batch fermentation strategy providing glucose for growth and xylose for oil production. Biochem. Eng. J. **121,** 49-58.

希望するビジネスマッチング Matching Requests

- 培地組成に起因する培地組成に関する課題解決に向けた共同研究
- 機械学習･人工知能による培地最適化に関する人材育成（人材育成型共同研究）
- バイオものづくり拠点との連携サポート（阪大･大工大･京大拠点等）

■オンラインコンテンツ

詳しい情報はこちら→
https://biofoodeng.er.kitami-it.ac.jp/bioprocess/

お問い合わせ先	北見工業大学工学部 小西 正朗 Email：konshim@mail.kitami-it.ac.jp
NEDOプロジェクト名	カーボンリサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術の開発