

第5期 第5回創発セミナー

アドバイザー会議「AI時代の研究の創造性について」

大隅基礎科学創成財団 理事
大谷清

大隅基礎科学創成財団は2022年3月14日午後5時から「AI時代の研究の創造性について」をテーマにオンラインZoom webinar形式による創発セミナーを開きました。

セミナーには財団のアドバイザー会議を兼ね、約110人が参加、財団理事の飯田秀利による総合司会のもと、大隅良典理事長の挨拶、財団評議員でJT生命誌研究館館長、京都大学名誉教授の永田和宏氏の司会による2つの講演と活発な討論がおこなわれました。

冒頭、大隅理事長から「財団は、基礎研究の支援、企業とアカデミアの新しい関係の構築、という2つを目的に活動を始めて5年目に入り、昨年度からは新たに微生物コンソーシアムを発足させて活動の場を広げてきた。アドバイザー会議も過去5回開き、財団への支援、助言をいただいていたが、今回は少し趣を変えて、基礎研究において先進的な活動を実践しているお二人のお話を聞き、今後の基礎研究のあり方について議論を深めていきたい」と挨拶がありました。

セミナーではまず、汎用ロボットとAIを駆使してライフサイエンス研究のDX（デジタル・トランスフォーメーション）化を推進中の夏目徹氏（産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門主席研究員）が「ロボットとAIが拓くライフサイエンスの未来」と題して講演、続いて実際にロボットとAIを活用してiPS細胞による再生医療に取り組んでいる高橋政代氏（株式会社ビジョンケア代表取締役社長）が「再生医療とロボティックバイオロジー」と題して講演した後、パネラーとして参加した財団アドバイザーの企業経営者やアカデミアの方々との間で活発な討論がもたれ、午後7時半に終了しました。以下にその要旨を報告します。

話題提供 1

ロボットとAIが拓くライフサイエンスの未来

産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門主席研究員
ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社取締役 CSO
夏目徹

ライフサイエンスは最も自動化が遅れている分野である。特に細胞培養ではピペット、インキュベーター、遠心分離など複雑で煩雑な作業の繰り返しで、過去30年、個人の経験やスキルという暗黙知に支配された属人的、労働集約型のベンチワークが続き、再現性が低く、時に捏造の温床にもなってきた。その中で若い研究者はルーチンワークに忙殺される「ピペット奴隷」とも言うべき日常を強いられ、創造的な仕事ができにくい立場に置かれてきた。

我々はこれらの問題を包括的に解決するために、煩雑で複雑な仕事を自動化するヒト型汎用ロボット「まほろ (MAHOLO)」を安川電機との共同研究で開発した。ライフサイエンスの実験プロトコル（詳細な実験計画）は多種多様で頻度が低いロングテール型で、専用ロボットでは自動化が難しい。「まほろ」は人がこれまで使ってきた機器、装置、ツールをその



まま使え、しかも装置類を変えることで様々な作業ができる。何よりも人の作業を数値化、可視化できるので熟練者の精度、再現性をも凌駕する最適化が可能になった。

実際、慶應義塾大学で抗がん剤として最も効果のある化合物をスクリーニングする作業で、それまで2人の研究員が2年間続けても1回も成功させられなかったのに対し、「まほろ」を使ってたった1回で成功した例が報告されている。またその理由は、ステム細胞（幹細胞）の培養において二律背反する要件を両立させる解を「まほろ」が人との協働で1週間で見つけ出し、再現性の難しかった作業を数値化、デジタル化することができたからである。

人の技術と経験をロボットに移すことの真の価値は、単に作業を自動化、無人化するだけでなく、技術と経験が数値化されることで作業のプロトコルの最適化、固定化、高度化が図られ、研究の生産性の向上と高い付加価値の創造につながることにある。ライフサイエンスにロボットとAIを実装したデジタル・トランスフォーメーション（DX）、ロボティック・バイオロジーの世界が開かれる。

現在、「まほろ」は産業技術総合研究所（産総研）、筑波大学、東京大学、慶應義塾大学、など日本国内で24台が稼働中だ。「まほろ」の社会実装・臨床実装の一例として、がんゲノム診断がある。がんに関わる遺伝子は300-400あると言われる。これを次世代シーケンサーで突き止めれば診断、治療に結びつけられる。がん以外にもさまざまな疾患の発症リスクの予測、診断に不可欠となりつつあるゲノム解析は、典型的な大量かつ定型的な作業が必要で、1検体につき人手で1.5ないし2日はかかると言われる。この作業に「まほろ」を活用すればゲノム解析の精度を確実に上げられる。

実例として肺腺がんの患者ではHARB2というがん抑制遺伝子に変異があることがゲノム診断で突き止められた結果、HARB2分子標的薬であるハーセプチンが奏功し、ステージIVであったにも関わらず全身のがんが消えるというような症例もある。がんが見つかり早期にゲノム診断を受けることが出来れば6-7割の人が適切な治療を受け治癒する可能性が示されつつある。このようなゲノム診断を新規罹患者100万人/年に届けるには、「まほろ」により検査員の人材育成や人件費という問題を克服するのみならず、熟練者の作業より変異箇所の検出精度が高いことから検査の精度と品質を保証することが可能となり、その結果臨床実装が実現した。

社会実装として期待されているもう一つの分野が再生医療だ。加齢黄斑変性症の治療にはiPS細胞から網膜色素上皮細胞（RPE）への分化誘導培養が必要になる。しかしその作業は高度な熟練を必要とするため、臨床応用が可能な高品質なRPE細胞を生産できる技術者の数は限られ、国内だけでも70万人という罹患者に対応するには限界があると考えられてきた。

詳細はご専門の高橋政代氏に譲るが、我々は熟練者の手技を数値化して「まほろ」に移し、分化誘導の最適条件の探索を試みた。最初の試みではロボットは熟練者の4割程度のパフォーマンスだったが、iPS細胞の分化誘導という長期で複雑な作業でもロボットで再現的に遂行することが可能であることが確認され、次に最適化を試みた。

具体的には顕微鏡画像からRPEの分化度をスコアリングし、そのスコアをもとにパラメータ最適化を自律的に行うAIを実装した。結果、185日で熟練者のスコアを超えるパラメータを発見した。その間のコマンド成功率は99.9%と極めて安定的であり、人非介入での最適化に成功した。ちなみに人がこの水準に到達するには数年はかかると言われる。人には不可能とも思える膨大な探索空間から最適条件を自律的に発見できた。

このようにロボットをライフサイエンス研究に使うと高品質なデータが大量に生み出され、このビッグデータをAIで処理させれば研究生産性を飛躍的に向上させることができる。ロボット

を核とした実験の自動化センターを作れば研究者がリモートで研究のプロトコルを指示し、ロボットが実験をして結果を戻すことも可能になる。さらにこれらのプロトコルがクラウド上に数値化、可視化、蓄積されたデータとして共有されれば最適化作業がさらに高速で繰り返され、時には組み合わせられて多くの研究者に再利用されるであろう。これを、我々はサイエンスのオープン化と呼んでいる。

実際、東京医科歯科大学の浅原弘嗣教授の研究室ではクロマチン免疫沈降（CHIP）という難度が高く長時間の作業（17時間）を「まほろ」を使って行えるようなプログラムを作り、学内外の研究者に開放した。その結果、多くの研究者から実験依頼を受注、高い評価を受けている。このようにサイエンスのオープン化はすでに始まっている。

サイエンスのリモート化も始まっている。「まほろ」をつくば研究センターに導入した大手製薬企業のアステラスでは、新型インフルエンザに家族が感染して在宅看病を余儀なくされた研究者がリモートで研究を続けて成果を上げた。高橋政代氏の理研ラボでも年末年始の休暇中の無人の研究室で「まほろ」が実験を続けていた。

ロボットセンターができれば子育てしながら研究ができるようになり、会議等で忙しく研究現場に関われなくなった研究者もまた自身のアイデアでの研究を諦める必要がなくなる。何よりも大学院生などの若い人たちが「ピペット奴隷」から解放されて自由に活躍できるようになる。いわばサイエンスのフラット化につながる。

私たちは、ロボットとAIによりライフサイエンスのオープン化とフラット化や「在宅研究」を推進し、各研究室、研究機関が自前の研究インフラを持つ必要のない「ラボ・レス」の未来世界を目指している。

注

クロマチン免疫沈降：Chromatin Immunoprecipitation（CHIP）タンパク質に対する抗体をもちいてDNAとタンパク質との相互作用を研究する方法で、特定のタンパク質（転写因子など）が結合するDNA上の部位と配列を明らかにする方法

網膜色素上皮細胞（RPE, Retinal Pigment Epithelium）：網膜の外側に位置するシート状の単層細胞で網膜の視細胞を維持するための重要な働きをする。加齢黄斑変性症はこの異常が原因とされている。

話題提供 2

網膜再生医療とロボティックバイオロジー

株式会社ビジョンケア代表取締役社長
高橋政代

バイオロジー、特に不安定でヘテロな細胞を扱う細胞培養では、再現性の低さが問題となる。これを克服するためにヒューマノイド（ヒト型汎用）ロボットと人間でチームを作り、細胞培養の安定性、再現性を得ることができた。これをもとに網膜再生医療臨床研究の細胞製造にロボットを組み入れたので、その経験をお話したい。

再生医療では細胞を毎回、正確に作ることに至難の技だ。初期のiPS細胞応用の一層の網膜色素上皮(RPE)細胞でも、シートにするまでの工程には10ヶ月かかり、熟練した技術者でないと難しかった。これからの網膜再生ではiPS細胞から網膜細胞を立体構造として再生しなければならない。しかも臨床に応用するには均質な細胞を大量に作れることが重要になる。



そこで我々は天才的な技術者の匠の技、暗黙知をロボットに移せば、人に代わるのではないかと発想し、夏目先生たちが開発したヒト型汎用ロボット「まほろ (MAHORO)」を使い、チームを組んで全ての作業の暗黙知を数値化していった。たとえば液の攪拌の仕方、インキュベータの扉の開け方、初心者がやると泡だらけになってしまう iPS 細胞の培地交換まで、匠の技、習慣を数値化してロボットに実装していった。

iPS 細胞から網膜上皮細胞に分化誘導するプロトコルの 7 ポイントの条件を振った 2900 通り以上の条件の中から、まず 48 の条件 (6 wellx8) を設定して調べた。人がやると間違いやすいこの作業も「まほろ」は完全にこなした。そこで次に AI を実装して次の 48 条件を選ぶことを繰り返し分化誘導の最適条件を探索させると、人が最適と選んだ条件より高い割合で網膜色素上皮細胞が作れるようになった。これは驚きだった。また AI の画像判断で培養した細胞の一部を最適な時期に採取し、新たな別の培養容器に移す継代 (passage) も「まほろ」で完全自動化できた。

「まほろ」ロボットはまさに熟練した技術者の頭脳と技を兼ね備えた「スーパー研究員」だ。これまで作業に従事していた研究員は「今までより一つ上位の仕事をする自分に気づいた」と感想を漏らしている。その一方で熟練技術者は「自分のテクニックとアタマを奪われた私はこれからどうすべきか」を考え始めている。

「まほろ」を臨床に使うため細胞製造室に移した。ロボットを再生医療の臨床研究に使うのは初めてだったが、プロトコルに変更はなく、ピペットやディッシュも人と同じものを使い人と同じ仕事をする、と説明して委員会の承認も得た。ロボットを再生医療の現場に利用する成果は大きい。さまざまな記録もログとして残る。今ではオルガノイドを安定させるためには最初から「まほろ」を使うべきだと思うほどだ。

注

オルガノイド (Organoid) : 試験管の中で幹細胞から作る 3 次元の組織構造として形成されるミニチュアの臓器

【パネル討論と主な論点】

お二人の話題提供を受け、パネリストとして財団アドバイザーの企業経営者やアカデミアの方々に参加して討論が持たれた。その中でロボティクス・バイオロジーの課題と可能性が浮かび上がった。そのいくつかを紹介する。

1. 消耗品の精度

ロボットで現状、トラブルの多いのがピペットやチップなどの不良。大量消費型の消耗品だけに製造段階の金型の精度が悪く、結果として傾いたりするとそれだけでロボットが止まってしまう。

2. 人材

ロボットを使える人材が決定的に不足している。日本には匠の技がたくさんあるのに、それを伝承できないでいる。最大の原因は匠の技を数値化してロボットに移せる人材が少ないことだ。ロボットと協働できるハイブリッド人材を数多く養成する必要がある。

3. 導入・運営経費

「まほろ」は 1 台数億円する。研究の二極化が進む日本では、研究費に乏しい地方大学の研

究者は高価なロボットに手を出せない。解決策として国が資金を拠出してロボット・シェアリング・センターを作り、地方からでも安い外注費でリモートで使えるようにすれば日本のライフサイエンス全体の水準を上げられる。

4. 「ロボット・ネイティブ世代」

若い研究者は抵抗なくロボティクス・バイオロジーに馴染み、ルーチンワークから解放されて、感覚、感度の高い研究ができるようになる。逆に実際にモノに触って実験を進める「現場感覚」が失われる恐れがあるので、手を動かし現場・現実に触れる機会を与える必要がある。

5. 失敗とセレンディピティ

研究には「失敗の研究」が大事と言われる。人が言う「失敗」はロボットにはない。失敗と思うのは人の心で、機械は失敗とは捉えない。セレンディピティはロボットが代替する作業とは異なる場面で起きる。クラウド上のデータから新しい創造的な研究が生まれる。ロボットと AI を組み合わせれば日本の基礎研究全体のレベルを上げていくことができる。

注

セレンディピティ (Serendipity) : 偶然と賢明さによって、探していたものと異なるものや想外のものを発見すること