

人工遺伝子回路設計のための統合開発環境

— Synergetica: 人工生命システムを誰でも設計できる世界へ —

1. 背景

人工遺伝子回路とは遺伝子発現の相互作用ネットワークの構成要素(遺伝子回路パーツ)を切り出し、それらを組み合わせることで人為的に遺伝子発現のタイミングや発現量を設計した遺伝子発現制御ネットワークのことである。

人工遺伝子回路を実際に構築するためには生物実験や長鎖 DNA 合成など多大な時間的・金銭的成本がかかる工程を踏む必要があるため事前の入念なシミュレーション、検討が不可欠である。具体的には、人工遺伝子回路のトポロジーを設計したら、適切な遺伝子発現強度パラメータの調整や遺伝子回路パーツ選択をシミュレーションと共に繰り返し実施した後、パラメータに合った配列を設計する最適化プロセスが存在する(図 1)。

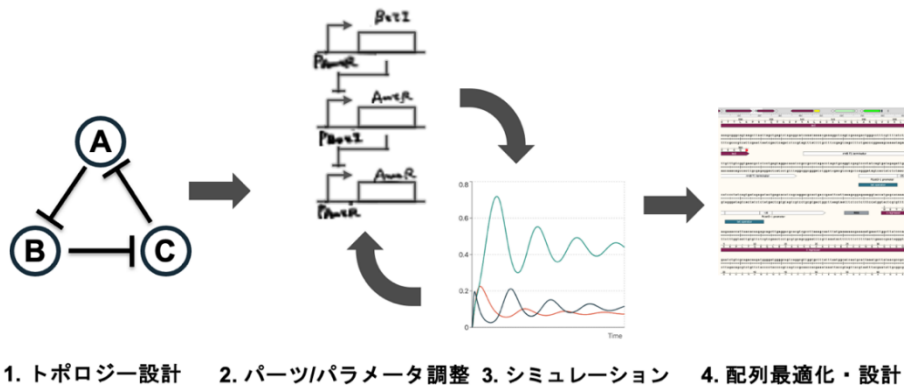


図 1: 人工遺伝子回路を設計するためのワークフロー

一方で、人工遺伝子回路の設計環境は未整備な点が多く残されている。例えば、デファクトとなる人工遺伝子回路の動作シミュレータが存在せず、適宜シミュレータを自作していたり、具体的な配列設計のために必要なツールが散在しており、それらを横断的に活用しようとするのが極めて煩雑な操作が伴う。加えて、既存ツールの多くは UI/UX に対する検討やドキュメント整備、継続的なメンテナンスが十分ではないという課題もある。こうした要因が人工遺伝子回路の設計効率を著しく低下させ、結果として設計者の増加を阻み、技術や開発コミュニティの発展を鈍化させる大きな要因になっていると懸念している。

2. 目的

このような現状において、人工遺伝子回路開発をより効率的に行い、生命体の高度な設計手法の開発を世界的に加速させるためには、人工遺伝子回路の設計・シミュレーションなど全ての工程を一つのツールで行うこと快適な統合開発環境 (IDE) の作成が急務である。よって本プロジェクトでは、プログラミングにおける Visual Studio Code のような、先端研究レベルでデファクトになりうる人工遺伝子回路のための IDE の開発を目標とする。更に UI/UX を工夫することによって、非専門家も人工遺伝子回路構築に取り組みたいくなるようなツールに仕上げ、人工遺伝子回路という概念に触れるための媒体となり社会へ普及させることを目指す。

3. 開発の内容

本プロジェクトで開発した「Synergetica」は、①人工遺伝子回路を直感的に設計するノードベースの回路エディタ、②YAML 形式のコードによる回路設計を可能にするコードベースの回路エディタ、③回路の動作を時間経過とともに可視化するシミュレータ、④パラメータをもとに DNA 配列を生成するジェネレータ、⑤ユーザー独自のパーツを扱えるようにするパーツカスタマイズ機能が搭載された End to End のデスクトップアプリケーションである(図 2)。

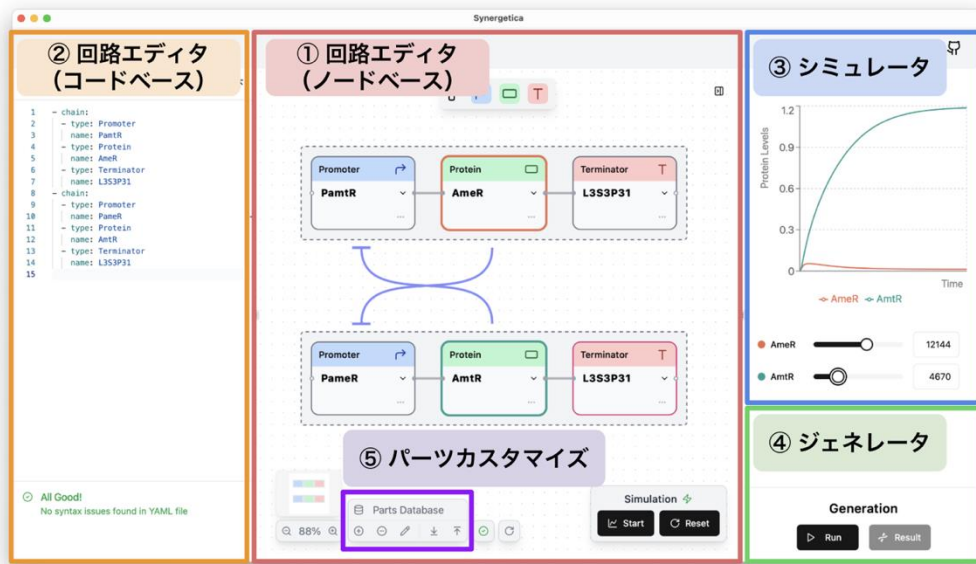


図 2: デスクトップアプリの画面上における各機能の配置

以下に機能別の概要を示す。詳細は Synergetica のドキュメントを参照されたい。

3.1. 回路エディタ(ノードベース)

図 2 の画面上部のパレットからプロモータやプロテインなどのパーツをドラッグ&ドロップして配置すると、パーツ同士が自動的に接続されてチェーンが形成される。配置したパーツをクリックするとポップアップウィンドウが開き、パーツ名を選択できるようになっている(図 3)。相互作用するパーツが回路内に含まれている場合には、自動で矢印を描画し、見やすさを保つためにパーツの上下左右に用意したハンドルを使って矢印の端点を動的に切り替える(図 4)。専門家に馴染みがある形状をベースにカード型へ UI のデザインを刷新し、非専門家にも理解しやすくなるように工夫している。さらに画面左下には、回路全体を概観するミニウィンドウや拡大縮小率、バリデーション結果の表示、回路のリセットボタンなどを配置し、操作性の向上を図っている。

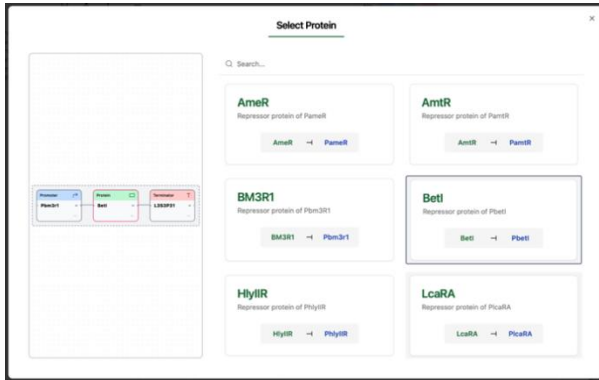


図 3: パーツ選択画面

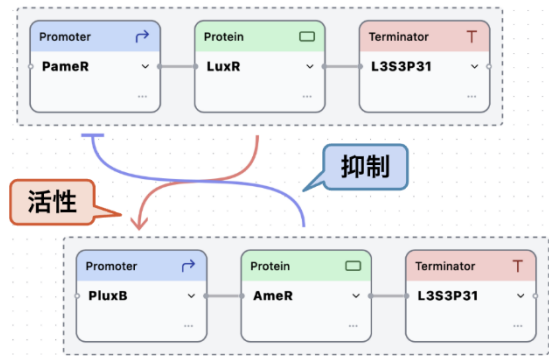


図 4: 相互作用の表示

3.2. 回路エディタ(コードベース)

YAML ベースの独自 DSL を設計し、チェーンに含まれるパーツを簡潔に表現できるようにしている(図 5)。スキーマバリデーションを用いて、生物学的に成立する回路かどうかをチェックし、エラーがあればコードエディタ上で箇所をハイライトしてメッセージを表示する。ノードベースへ変換する際には、部分的な記述でも反映できるように制約を緩やかにしたスキーマを用いており、記述中のコードも随時ビジュアルに確認できる。ノードベースのエディタからコードへの反映は変更ごとに実行するのではなくデバウンス処理でまとめて行い、パフォーマンスを確保している。インポート・エクスポート機能によって YAML ファイルを入出力でき、回路の共有にも利用できる。

```

1 - chain:
2   - type: Protein
3     name: AmeR
4   - type: Terminator
5     name: L3S3P31

```

❗ Validation Errors
• Line 2: Chain must start with Promoter(s).

図 5: YAML ベースの DSL とエラー表示

3.3. シミュレータ

正しく設計された回路の動作を、タンパク質発現量の変化として時間経過とともに可視化する機能である。Python の FastAPI で微分方程式を動的に生成し、オイラー法で解を求め、WebSocket 通信を介してフロントエンドへ結果を送信する。スライダーでタンパク質発現強度などのパラメータを調整すると即座に再計算が行われ、結果がグラフに描画される。同じ名称のパーツが複数ある場合にはナンバリングして個別にスライダーを用意し、グラフ表示ではこれらをまとめて示す仕様になっている(図 6)。回路に変更があった場合は整合性を保つため、自動的にシミュレーションがリセットされる。

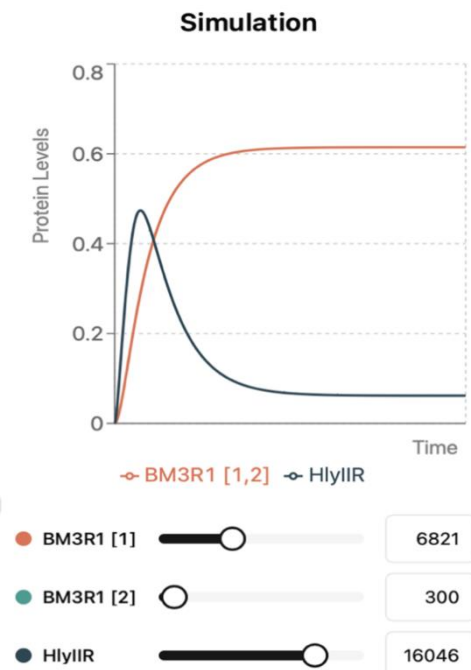


図 6: シミュレーション結果のグラフとパラメータ調節のスライダー

3.4. ジェネレータ

シミュレーションで用いたパラメータを基に、DNA 配列文字列を生成する機能である。Transformer ベースの深層学習モデルを組み合わせた遺伝的アルゴリズムで最適化を重ね、回路に対応する DNA 配列を算出する仕組みになっている。生成処理が開始されると画面右下に実行中であることを示すポップアップが表示され、キャンセルボタンで途中停止できる。生成が完了すると結果をポップアップで確認でき、回路ビューとの対応がわかるようチェーン ID を記載してテーブルに並べ、ボタンを押せば生成配列をファイルにエクスポートすることも可能である(図 7)。

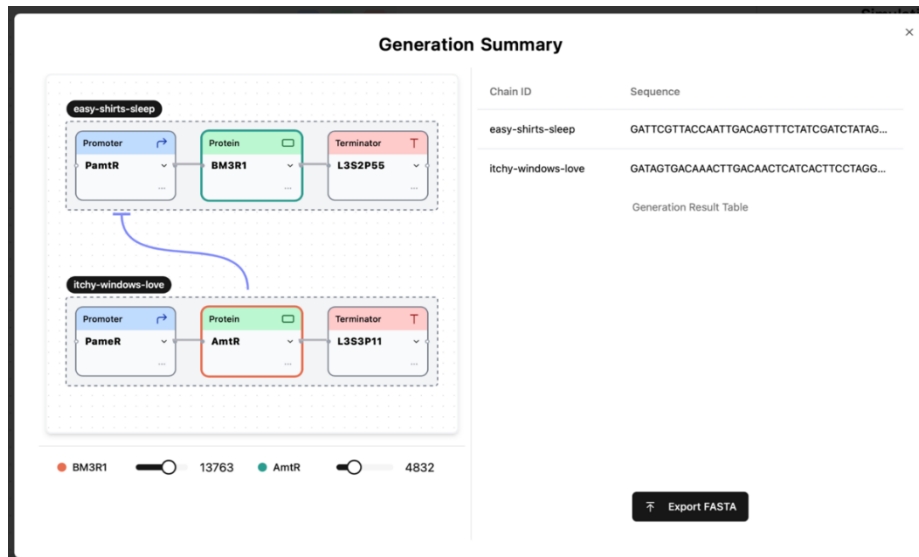


図 7: DNA 配列生成結果の表示画面

3.5. パーツカスタマイズ

研究室独自のパーツを Synergetica に登録して利用できるようにする機能である。フォームにパーツのメタデータを入力して追加・編集・削除し、誤ったデータが入力されそうな場合はスキーマバリデーションでエラーを検出する。既存のパーツ情報を流用して新規パーツを簡単に登録できるようにしており、登録内容を JSON 形式でまとめてインポート・エクスポートすることで、設定を他者や別の環境に共有することもできる(図 8)。

4. 従来の技術(または機能)との相違

Synergetica は非定常的なタンパク質発現パターンを設計する人工遺伝子回路設計支援ツールとして、回路の概形設計、数理シミュレータ、配列最適化機能を搭載した世界初のツールである。

Synergetica は UI/UX 向上に徹底的にこだわり、先発ツール比較しても抜きん出て快適なツールとなっ

#	name	type	Hill coefficient	Ymax	Ymin	K
1	AmeR	Repress	1.4	3.8	0.2	0.09

図 8: 遺伝子回路パーツ登録フォーム

ている。さらに、Synergetica を使用するためには Docker 環境さえ用意すればよいのである。

また、Synergetica の開発は生物学的に限りなく精密である、ということよりも、動くものをできる限り簡単に作れる、こと焦点を当てて進められた。この開発思想により、ユーザーは込み入った設定など煩わしい操作や込み入った知識がなくてもインストール後、すぐに、直感的に。人工遺伝子回路をデザインできるツールとなっている。

5. 期待される効果

Synergetica が実現する人工遺伝子回路の概形設計から配列生成までの一連の流れの効率化は、計算機科学における高級言語およびそのコンパイラの開発に対応する。これらの登場によって、ソフトウェア開発が急速に普及し、IT 産業全体が大きく発展した。これとのアナロジーで、人工遺伝子回路デザインの「高級言語」や「コンパイラ」に相当するツールを開発することにより、人工生命システムを誰もが容易にデザイン可能になり、STEMデザインの民主化、業界の勃興、発展の起点となることを期待する。

6. 普及(または活用)の見通し

本プロジェクトの次の到達点は、Synergetica を用いて設計した人工遺伝子回路配列の品質向上のため、生物実験を伴う生物学的な妥当性の評価を実施し、組み込むことである。また中長期的には、Synergetica を中心として、非アカデミックユーザの人工遺伝子回路のDNA 配列の入手、駆動実験を実施できるインフラ整備を主体的に推進し、本当に誰でも簡単に人工遺伝子回路設計ができる世界を構築する。様々なバックグラウンドの人工遺伝子回路エンジニアが誕生することで、アカデミアからは生まれることのなかった様々な応用例が繁茂し、人々が遍在する人工生命システムと共生する世界が到来すると見通している。

7. クリエータ名(所属)

- ・ 奥田 宗太(早稲田大学 大学院先進理工学研究科 電気・情報生命専攻)
- ・ 須賀 幹太(早稲田大学 大学院先進理工学研究科 電気・情報生命専攻)
- ・ 外尾 航季(早稲田大学 大学院先進理工学研究科 電気・情報生命専攻)