

2026年3月4日

報道関係者各位

北里大学  
科学技術振興機構 (JST)

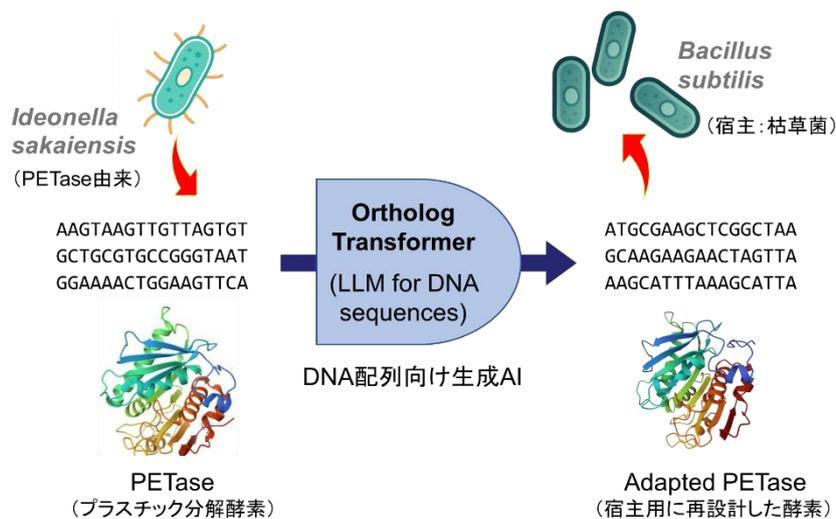
# DNA 言語に対する生成 AI 基盤モデルを開発 オーソログ進化パターンに基づく遺伝子配列再設計で 異種生物での高発現を可能に

～バクテリアのプラスチック分解能力を最大約 10 倍向上～

北里大学未来工学部データサイエンス学科の榊原康文教授、慶應義塾大学および信州大学との共同研究グループは、系統進化の過程で保持・分化してきたオーソログ（共通祖先に由来する遺伝子）の配列パターンを学習し、導入先の生物（宿主）に適した DNA 配列を生成する深層学習モデル「OrthologTransformer」を開発しました。45 種の細菌を対象とした大規模ベンチマーク（450 通りの種間変換）で、従来のコドン最適化を上回る性能を示し、プラスチック分解酵素 PETase を枯草菌（*Bacillus subtilis*）で発現させる実験では、反応生成物量が最大で約 10 倍向上しました。この研究成果は、2026 年 3 月 3 日付で国際学術誌『Nature Communications』に掲載されました。

## 研究成果のポイント

- ◆オーソログ (Ortholog) <sup>\*1</sup> 情報を学習する生成 AI「OrthologTransformer」により、同義置換だけでなく非同義変異や挿入・欠失も自然な範囲で取り入れた遺伝子配列の再設計が可能。
- ◆45 種の細菌・450 通りの種間変換で、宿主（ターゲット種）の天然オーソログに近い配列を生成し、従来のコドン最適化<sup>\*2</sup>や既存手法を一貫して上回る性能を確認。
- ◆PETase 遺伝子を枯草菌で発現させる実験で、コドン最適化と比べて反応生成物量が最大約 10 倍に向上。
- ◆ゲノム全体をデザインできるプラットフォームの構築に向けた生成 AI 基盤モデルを確立。



## 研究の概要

生成 AI「OrthologTransformer」で DNA 配列を再設計した  
プラスチック分解酵素を枯草菌に導入

## 研究の背景

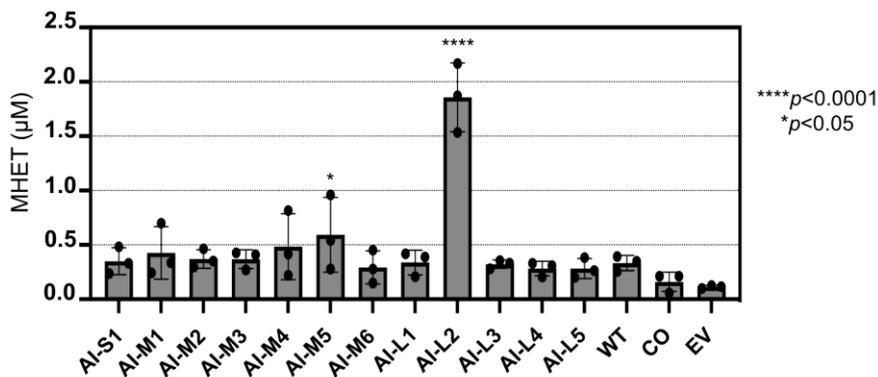
医薬品や酵素生産などに利用される「異種発現」では、遺伝子を本来とは異なる生物に導入してタンパク質を作らせます。しかし、生物種ごとに好んで使うコドン（DNA 上の 3 塩基配列）が異なるため、導入した遺伝子がうまく翻訳されず、発現量が低下することがあります。一般的な対策であるコドン最適化は、アミノ酸配列を変えずに同義コドンを置き換える手法ですが、翻訳速度や mRNA 構造などの文脈依存の要因や、自然界で生じる非同義変異・挿入欠失を取り込めないという限界があります。そこで本研究グループは、自然界のオーソログが示す進化的な適応パターンを学習し、宿主により適した遺伝子配列を生成できる AI モデルの開発に取り組みました。

## 研究内容と成果

本研究グループは、オーソログ遺伝子の大規模データベース（OMA）に登録された多数の遺伝子対を学習データとして、生成モデルアーキテクチャーのトランスフォーマー（Transformer）<sup>※3</sup>を用いた配列変換モデル「OrthologTransformer」を構築しました。入力としてある生物種の遺伝子配列を与えると、ターゲット生物種で自然に進化したオーソログに近い配列を出力します。同義コドンの置換に加えて、タンパク質機能を保ちやすい非同義変異や挿入・欠失も、自然なオーソログパターンに基づいて提案できる点が特徴です。

OMA データベースと既存公開深層学習モデルの両方に含まれる 45 種の細菌を対象に、各ターゲット種（宿主）につき 10 種のソース種（遺伝子配列の由来となる生物種）を用いた計 450 通りの種間変換を実施しました。その結果、OrthologTransformer が生成した配列は、従来の頻度ベースのコドン最適化や既存の深層学習手法よりも、ターゲット種の天然オーソログに対するコドンレベルの配列一致度が一貫して高く、アミノ酸配列の類似性も保たれることを確認しました。

さらに、プラスチック分解酵素 PETase (*Ideonella sakaiensis* 由来) を例に、枯草菌 (*Bacillus subtilis*) での発現実験を行いました。OrthologTransformer で再設計した PETase 遺伝子は、従来手法のコドン最適化設計の PETase 遺伝子 (CO) を導入した場合と比べて、PET フィルム分解で生じる生成物 (MHET) の生成量が最大で約 10 倍増加しました (図 1)。AI が提案した配列が実際の酵素生産・活性向上につながることを示す成果です。



【図 1】 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) で発現させた PETase (*Ideonella sakaiensis* 由来) による PET フィルム分解で生じる生成物 (MHET) の生成量。WT は改変なしの PETase 遺伝子、CO はコドン最適化、EV は空ベクターを示す。AI-S1~AI-L5 は OrthologTransformer で再設計した配列。

## 今後の展開

本手法は、工業微生物での酵素・タンパク質生産、バイオものづくり、合成生物学、環境分解酵素の開発など、幅広い応用が期待されます。従来は試行錯誤が必要だった宿主最適化を、進化に基づく生成 AI で効率化できる可能性があります。今後は、より多様な生物種や発現条件に対応できるようモデルを拡張し、実験検証と組み合わせた設計サイクルの高度化を進めます。さらに、真核生物にモデルを拡

張することで、非コーディング配列を含む mRNA の設計にも適用可能になり、医療分野への応用も期待されます。

### 論文情報

掲載誌：Nature Communications

論文名：Cross-species gene redesign leveraging ortholog information and generative modeling

著者：Manato Akiyama, Motohiko Tashiro, Ying Huang, Mika Uehara, Taiki Kanzaki, Mitsuhiro Itaya, Masakazu Kataoka, Kenji Miyamoto, Yasubumi Sakakibara（責任著者）

DOI：10.1038/s41467-026-69966-0

■本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST（課題番号：JPMJCR20S3）の支援を受けて実施しました。

### 用語解説

※1 オーソログ（Ortholog）：

異なる生物種に存在する遺伝子のうち、共通祖先に由来し、種分化に伴って対応関係がある遺伝子。同じ働きを持つことが多い。

※2 コドン最適化：

宿主が好んで使うコドン頻度に合わせて、アミノ酸配列を変えずに DNA 配列（同義コドン）を置き換える設計手法。

※3 トランスフォーマー（Transformer）：

自己注意（Self-Attention）機構により系列データの文脈を学習できる深層学習モデル。ChatGPT をはじめとする大規模言語モデルなどに幅広く応用されている。

### 問い合わせ先

#### ＜研究に関すること＞

北里大学 未来工学部 データサイエンス学科 人工知能研究室

教授 榊原 康文（さかきばら やすぶみ）

e-mail：sakakibara.yasubumi@kitasato-u.ac.jp

URL：<https://www.kitasato-u.ac.jp/fr-eng/laboratory/ai/>

#### ＜JST 事業に関すること＞

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

沖代 美保（おきしろ みほ）

TEL：03-3512-3524

e-mail：crest@jst.go.jp

#### ＜報道に関すること＞

学校法人北里研究所 広報室

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6422

e-mail：kohoh@kitasato-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5-3

TEL：03-5214-8404

e-mail：jstkoho@jst.go.jp