

機械学習を用いた神経伝達物質の一分子識別

¹阪大産研

○小本祐貴¹, 大城敬人¹, 鷹合孝之¹, 吉田剛¹, 鷲尾隆¹, 谷口正輝¹

Single-molecule discrimination of neurotransmitters with machine learning

○Yuki Komoto¹, Takahito Ohshiro¹, Takayuki Takaai¹, Takeshi Yoshida¹, Takashi Washio¹, Masateru Taniguchi¹

¹ *The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University, Japan*

【Abstract】 Single molecule conductance measurement with the Break Junction (BJ) method attracts attention for discriminating biomolecules such as DNA and peptides. Discrimination of neurotransmitters is expected in a biomolecule where a new detection method with BJ method. Discrimination between neurotransmitter serotonin and dopamine is essential for understanding nerve actions. However, these two neurotransmitters cannot be identified by conventional technique. In this study, we aimed to identify serotonin and dopamine using the BJ method.

In the experiment, single-molecule signals were detected by the BJ method. Single-molecule signals of serotonin and dopamine cannot be distinguishable by conventional conductance histogram analysis. The signals were classified using a support vector machine. As a result, we succeeded in discrimination with accuracy of 0.7 by using machine learning. Adding standard deviation of current to features improves discrimination accuracy. Machine learning was able to detect differences in behavior of molecules due to structures.

【序】 金属電極を破断させることにより生じたナノギャップに架橋した分子を流れる電流を計測するブレイクジャンクション(BJ)法は単分子の伝導度を測定する最も一般的な手法である[1]。BJ法のひとつである Mechanically Controllable Break Junction (MCBJ)法では、弾性基板の金属細線を、基板を押し曲げることにより破断させナノギャップを形成させる。近年では、MCBJ法はDNAシーケンサーとしての利用が期待され研究がなされている。BJ法は単一DNAという極微量を直接計測できるため、高速、低検出限界、修飾塩基の直接読み込みなど多様な利点を実現するシーケンス手法として期待される。また、MCBJ法はDNAだけでなくペプチドの識別検出が報告されている。MCBJ法は幅広い生体分子の識別法として期待されている[2]。

新たな検出法が期待される生体分子に神経伝達物質がある。Fig.1に示すセロトニンとドーパミンはよく知られた神経伝達物質であるが、ニューロン付近での濃度が低く検出が難しい。さらに、従来、生体分子の検出で広く使われるCVでは、ピークの重なりが大きく2分子の識別も難しい。これらの神経伝達物質を低濃度で識別可能な新たな分析手法として単分子計測が期待される。

従来の単分子計測の解析では、伝導度ヒストグラムを作成し平均的な伝導度のみを解析する。伝導度ヒストグラムが重なる場合、分子種を識別することは難しい。単分子計測の識別精度向上には、単分子シグナルの有する情報の損失の小さい解析法があ

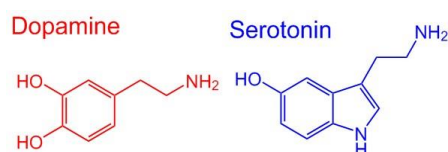


Fig.1 Molecular Formula of dopamine and serotonin.

る。本研究では MCBJ 法の解析に機械学習を適用することによる、伝導度ヒストグラムによらないセロトニンとドーパミンの識別手法の開発を目的とした。

【実験】 MCBJ 基板上にドーパミン、セロトニン 1 μ M 水溶液を滴下した。その後、ピエゾにより基板を押し曲げ、金接合を破断させ生じたギャップ間隔を一定に保ちながら、電流測定を行った。得られた電流トレースからシグナルを抽出した後、従来通りの電流ヒストグラム作成による単分子伝導度決定法と、機械学習を用いた識別の二通りの解析を行った。機械学習を用いた識別では、サポートベクターマシンを分類器とし、9 割のシグナルを分類器の学習用とし、残りの 1 割のシグナルを分類に用いた。

【結果・考察】 MCBJ 法によりドーパミンとセロトニンの単分子シグナルを得た。得られたシグナルから作成した電流ヒストグラムを Fig.2 に示す。得られた電流ヒストグラムは極めて似通っており、従来の単分子伝導度を決定する手法ではドーパミンとセロトニンの識別ができないことが明らかとなった。

続いて、得られたシグナルを、機械学習を用いて分類した。得られたシグナルは電流の標準偏差と、時間方向に 10 分割し、区間ごと平均した電流を特徴量として、分類を行った。標準偏差を特徴量に加えなかった場合と加えた場合の双方の分類結果を Table 1 に示す。電流ヒストグラムでは判別することのできないセロトニンとドーパミンを精度 0.7 以上で分類することに成功した。標準偏差を特徴量に加えることにより、分類精度が向上した。セロトニンはドーパミンと比較して、電流の標準偏差が大きく、1 つのシグナルにおける電流変化が大きい。環構造の大きいセロトニンの方が、ドーパミンよりもギャップ中で多様な構造をとると考えられる。機械学習は電流の変化の振る舞いを識別に用いることができ、分子種による違いを捉えることが可能であると考えられる。機械学習を用いることにより、従来の電流ヒストグラムの作成では判別できない 2 種の分子を分類することに成功した。

本研究は、従来の手法では識別できない神経伝達物質のセロトニンとドーパミンを単分子レベルで識別することに成功した。本研究の機械学習を利用した単分子識別法は、従来の手法と異なり、平均的な単分子伝導度のみならず、ギャップ内における分子の挙動の差異に起因すると考えられる伝導度の変化を検出可能であると明らかにした。

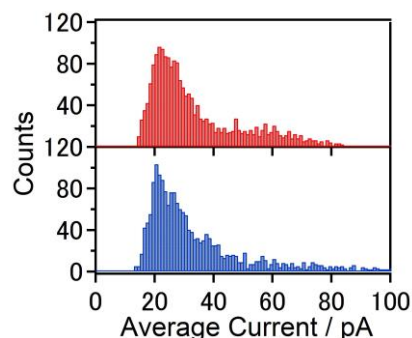


Fig.2 Current histograms of dopamine (top) and serotonin (bottom) measured with MCBJ method.

Table 1 Confusion matrices of classifying of serotonin and dopamine

Features		Predicted molecule			
		Without standard deviation		With standard deviation	
		serotonin	dopamine	serotonin	dopamine
True molecule	serotonin	0.73	0.27	0.74	0.25
	dopamine	0.38	0.61	0.27	0.72
F-measure		0.72		0.75	

【参考文献】

- [1] Y. Komoto *et al.*, *Sci. Rep.* **6**, 26606 (2016).
- [2] M. Di Ventra and M. Taniguchi, *Nat. Nanotechnol.*, **11**, 117(2016).