１分子微小電流シグナルの機械学習識別法の開発
Development of Single-Molecule Tunnel-Current Nucleotide Identification By using Machine Learning method

阪大産研　○大城敬人，小本祐貴，**吉田剛・鷹合孝之・鷲尾隆**, 谷口正輝
ISIR-SANKEN, Osaka Univ. [1], JST-CREST [2], ○Takahito Ohshiro[1,2], Takeshi Yoshida[1,2], Takayuki Takaai[1,2], Takashi Washio[1,2] Masateru Taniguchi[1,2]

E-mail: toshiro@sanken.osaka-u.ac.jp

1. 緒言

高速・高精度かつ低コストに個人の遺伝情報を読み取ることのできる次世代 DNA シーケンサの開発は，近年世界中でしのぎを削っている．本研究室では，単分子 DNA 鎖を微小ギャップ電極によって電気計測する方法論を提案しており，これまでにトンネル電流を指標として，天然核酸塩基およびメチル化などの修飾核酸塩基をコンダクタンスの値の違いから識別可能であることを示している[1-5].

この方法は，１分子電気伝導度ヒストグラムを用いた確率統計処理を用いて塩基識別を行なえるが，コンダクタンス値が近接した核酸塩基種の場合には，ヒストグラム間の重なりがあることから，統計的に識別精度を高める必要がある．このヒストグラム重なりの要因の一つが，計測時に生じる計測ノイズと考えられる．また，その後の研究で明らかになってきた電極との相互作用などの波長方向の情報が識別に寄与できることがわかってきた．

本研究では，計測で得られたコンダクタンスの時間変化，すなわち電流—時間波形を，ブランクおよび試料でそれぞれ機械学習し，計測ノイズと試料シグナルを識別して解析することで，１分子電気伝導度のヒストグラムによらない，核酸塩基の識別能の向上を目指した．

2. 計測・実験条件

計測に用いる nano-MCBJ により作製した金ナノ接合を自己破断後，ピエゾ素子をもちいて電極間距離をトンネル電流測定可能な距離に制御し，電気計測を行った．試料となる核酸塩基を含む水溶液 1uM の濃度を用い，室温・大気圧下で計測を行った．

3. 結果・考察

約 1nm に制御した電極ギャップをもつナノ電極を用いて，電極付近を通り過ぎる 1 分子に流れるトンネル電流を計測した．このとき，核酸塩基(ﾓﾉﾏｰ及びダイマー)を含む溶液（試料）と溶媒のみ（ブランク）を同一デバイス，同一条件で測定を行った．

まず，ブランクで得られた電流—時間波形の電流値と時間をベクトル成分とする特徴量を用いて，溶媒におけるノイズの特徴を学習した．それぞれの電流—時間波形からノイズ除去を行った場合の識別能と，ノイズ除去を行わなかった場合の識別能を，F-measure を精度指標にして評価した．この F-measure の指標をもとに混同行列(予想判定と真答)を作成し，識別能について評価を行った．

その結果，識別精度が一様に向上し，特にコンダクタンスのヒスグラムでは識別が困難とされたＡとＣの 0.95 の高いＦ－measure の値を得られた．これはこれまでは、特徴量の時間成分を識別パラメータとして十分にくみ取れていなかったと考えられる．このように機械学習により，より高次元ベクトルで解析が可能となり，対象の塩基分子の特徴を含む波形情報を解析し，識別に有効な特徴量を得ることを有効であることが示された．

関連論文 [1] M. Di Ventra and M. Taniguchi, Nat. Nanotechnol., 11 (2016) 117. [2] M. Tsutsui, M. Taniguchi, K. Yokota, T. Kawai, Nat. Nanotechnol., 5 (2010) 286. [3] T. Ohshiro, K. Matsubara, M. Tsutsui, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, Sci. Rep., 2 (2012) 00501. [4] J Am Chem Soc. 2011 133, (2011) 9124. [5] T. Ohshiro, M. Tsutsui. K. Yokota, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, Nat. Nanotechnol., 9 (2014) 835.

© 2019年 応用物理学会