ゲノム言語モデル
genome Language Model

バイオ生成AI（gLM）の研究動向 Evo2と関連研究

東　光一
国立遺伝学研究所

Evo2：全生物ドメインのゲノム基盤モデル

New Results

Follow this preprint　Previous

Genome modeling and design across all domains of life with Evo 2

Posted February 21, 2025.

Garyk Brixi, Matthew G. Durrant, Jerome Ku, Michael Poli, Greg Brockman, Daniel Chang, Gabriel A. Gonzalez, Samuel H. King, David B. Li, Aditi T. Merchant, Mohsen Naghipourfar, Eric Nguyen, Chiara Ricci-Tam, David W. Romero, Gwanggyu Sun, Ali Taghibakshi, Anton Vorontsov, Brandon Yang, Myra Deng, Liv Gorton, Nam Nguyen, Nicholas K. Wang, Etowah Adams, Stephen A. Baccus, Steven Dillmann, Stefano Ermon, Daniel Guo, Rajesh Ilango, Ken Janik, Amy X. Lu, Reshma Mehta, Mohammad R.K. Mofrad, Madelena Y. Ng, Jaspreet Pannu, Christopher Ré, Jonathan C. Schmok, John St. John, Jeremy Sullivan, Kevin Zhu, Greg Zynda, Daniel Balsam, Patrick Collison, Anthony B. Costa, Tina Hernandez-Boussard, Eric Ho, Ming-Yu Liu, Thomas McGrath, Kimberly Powell, Dave P. Burke, Hani Goodarzi, Patrick D. Hsu, Brian L. Hie

Download PDF

Print/Save Options

Subject Area

パラメータサイズ：7B/40B
コンテキストサイズ：1Mbp

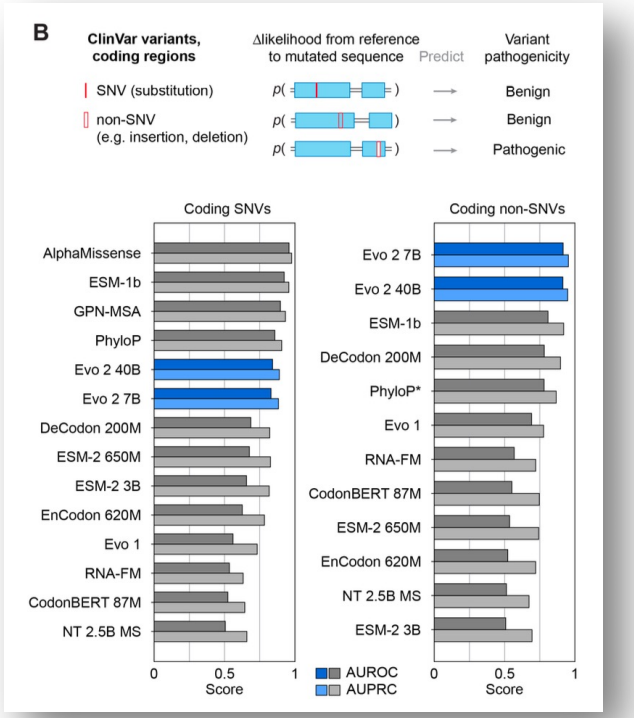
Evo1同様のHyenaアーキテクチャをベースに改良

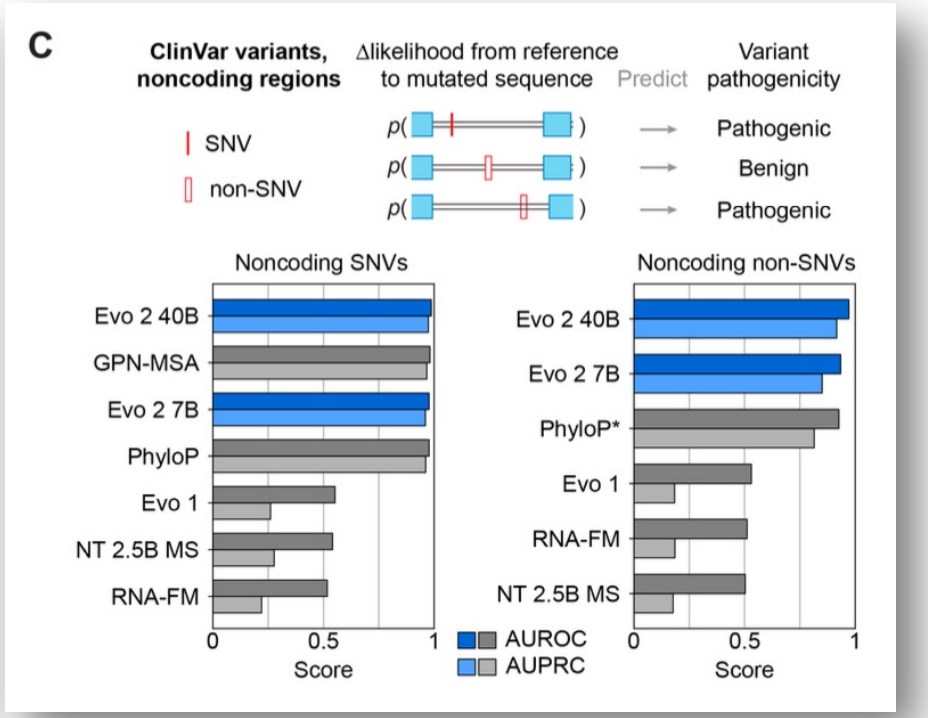
学習データ：OpenGenome2 dataset

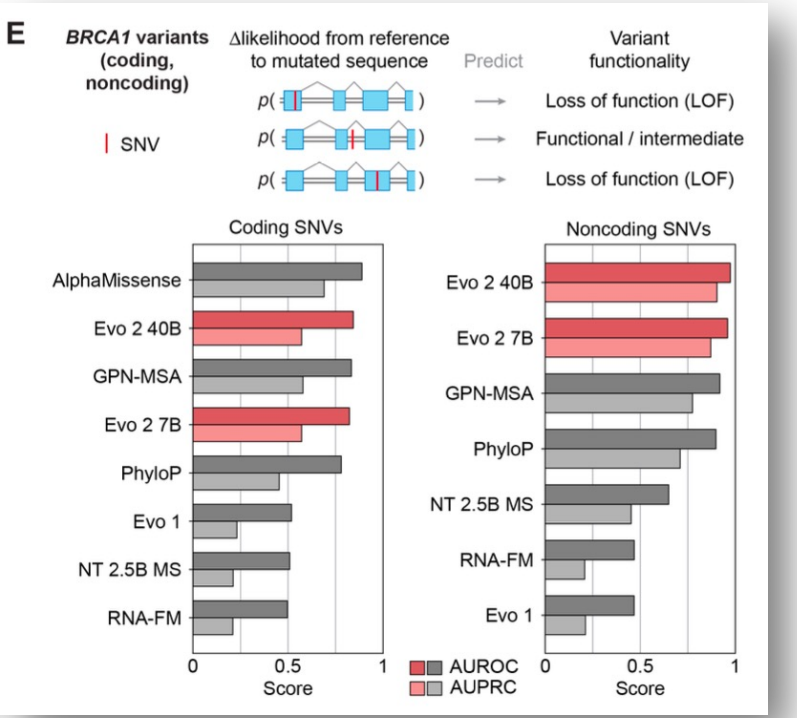
- Bacteria/Archaea: GTDB代表ゲノム約11万配列
- Eukaryotes: NCBI Genome. Mash距離でクラスタリングして代表ゲノムを抽出。追加のフィルタリングで最終的に15,032ゲノム
- Metagenome: NCBI, JGI IMG, MGnify, Tara Oceansなどのコンティグ、MAG
- オルガネラゲノム：NCBI Organella. 32,240ゲノム
- Evo1同様、配列先頭に系統タグを付加
- 合計8.84Tbp

NVIDIA DGX Cloudで数ヶ月の学習。
H100 GPU 2,000枚以上に相当。

Evo2：結果・ヒトバリアント影響予測







追加学習や回帰モデルの接続をいっさい使わない、ゼロショットの予測性能を評価。
つまり、DNA配列の尤度の数値のみで良性の変異か、有害な変異かを予測させる。（対数尤度差分をスコアとして利用）

バリアント効果予測に特化したモデル（AlphaMissenseなど）に匹敵する性能。non-SNV（indel等）、Noncoding領域の予測性能はトップ。

GWASの変異データセットで学習したわけではない。ヒトの配列は学習データに一本しかないはずなのに、こんなことができるのは不思議。
→ 学習データの配列多様性・進化的多様性を進化的制約の代理変数として利用し、適応度地形を高精度に近似している？
　あくまで進化史全体における期待値にすぎない点に注意（現存配列で議論する進化解析共通の課題）

BRCA1変異効果については、Functional/Intermediate/LOFといったクラス分類の追加学習を実施（Evo埋め込みを利用したシンプルなFFNN）

Evo2: “Likelihood = Fitness” について

From Likelihood to Fitness: Improving Variant Effect Prediction in Protein and Genome Language Models

Charles W. J. Pugh[1,2,3] Paulina G. Nuñez-Valencia[1,2,3]

Mafalda Dias[1,2,3,*] Jonathan Frazer[1,2,3,*]

[1]Centre for Genomic Regulation (CRG),
The Barcelona Institute of Science and Technology,
Dr. Aiguader 88, Barcelona 08003, Spain
[2]Barcelona Collaboratorium for Modelling and Predictive Biology
[3]Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

{mafalda.dias, jonathan.frazer}@crg.eu

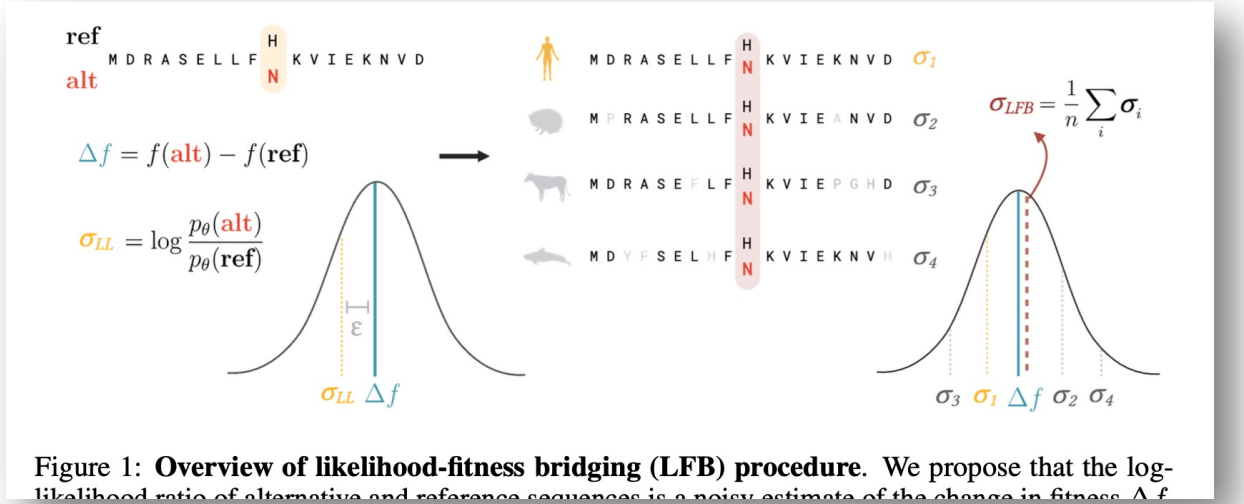
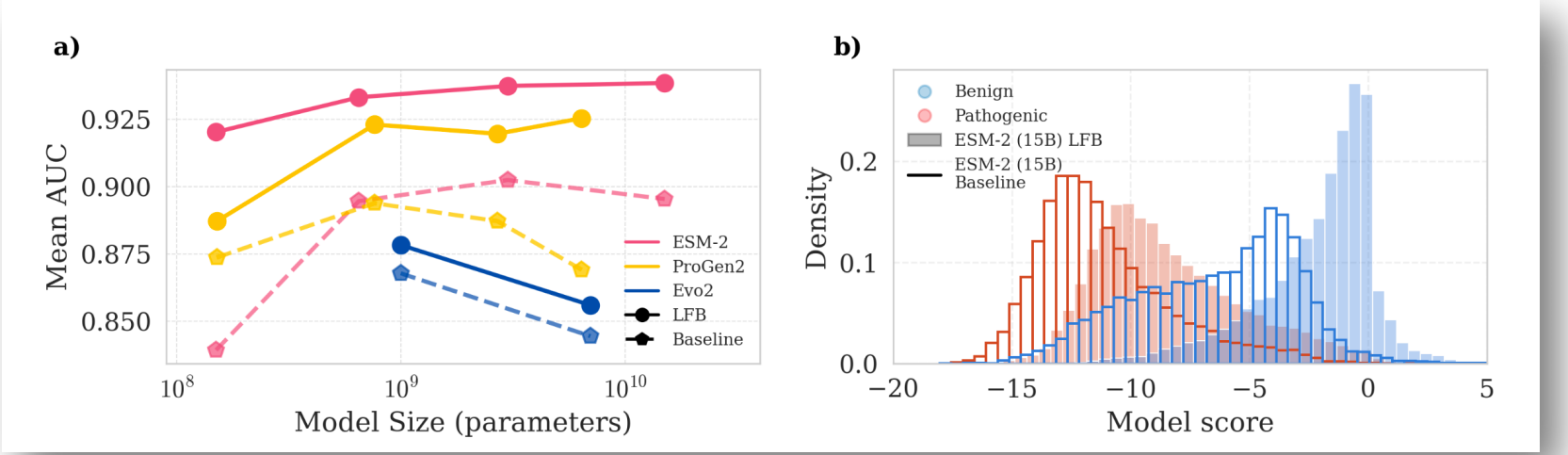


Figure 1: **Overview of likelihood-fitness bridging (LFB) procedure.** We propose that the log-likelihood ratio of alternative and reference sequences is a noisy estimate of the change in fitness, Δf

https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.05.20.655154v1

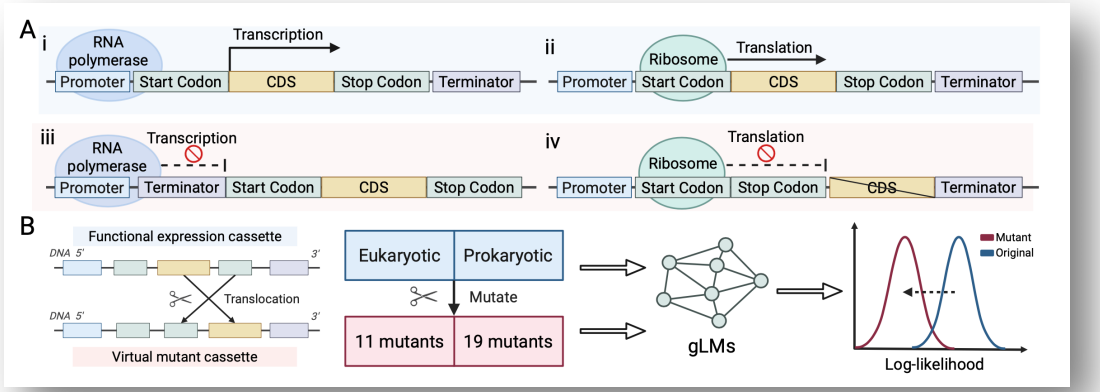
複数種オーソログの対数尤度変化を平均するだけで
ヒト変異分類の精度が上がる

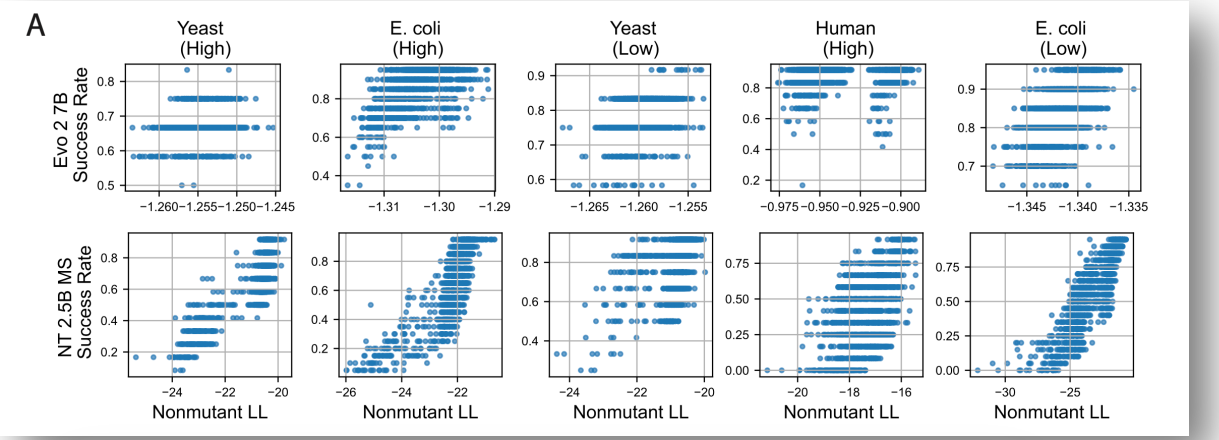


Evo2: 最新ベンチマーク　　https://arxiv.org/abs/2506.10271

ベンチマーク構成の困難：
天然の生物配列を使ったベンチでは、同一の（または相同・類似した）配列が学習データに含まれてしまうため、
（合成生物学で必要になる）「自然界に実在しない配列」の生成能力や適応度評価を計測できない。

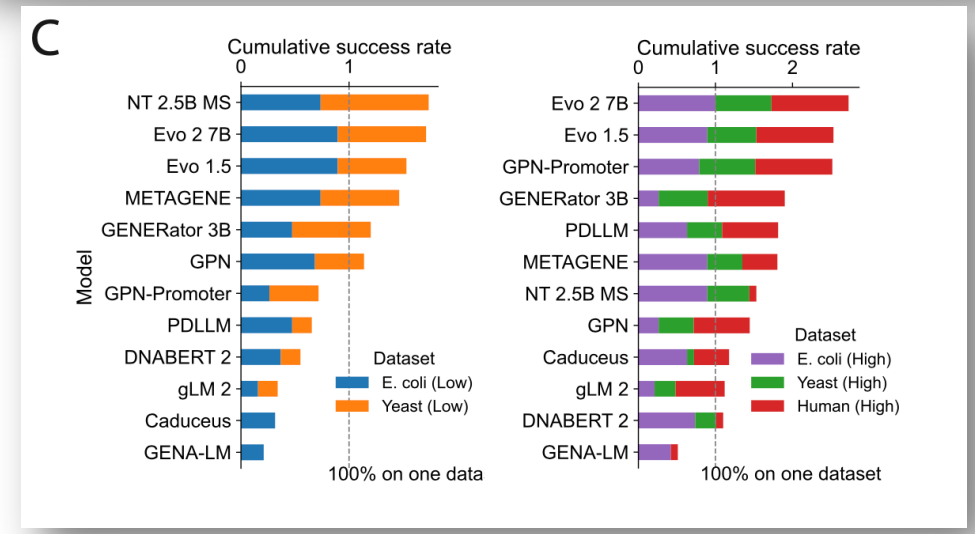
NULLSETTESデータセット：
合成プロモータライブラリのデータセットを土台にベンチマークデータセットを構築。





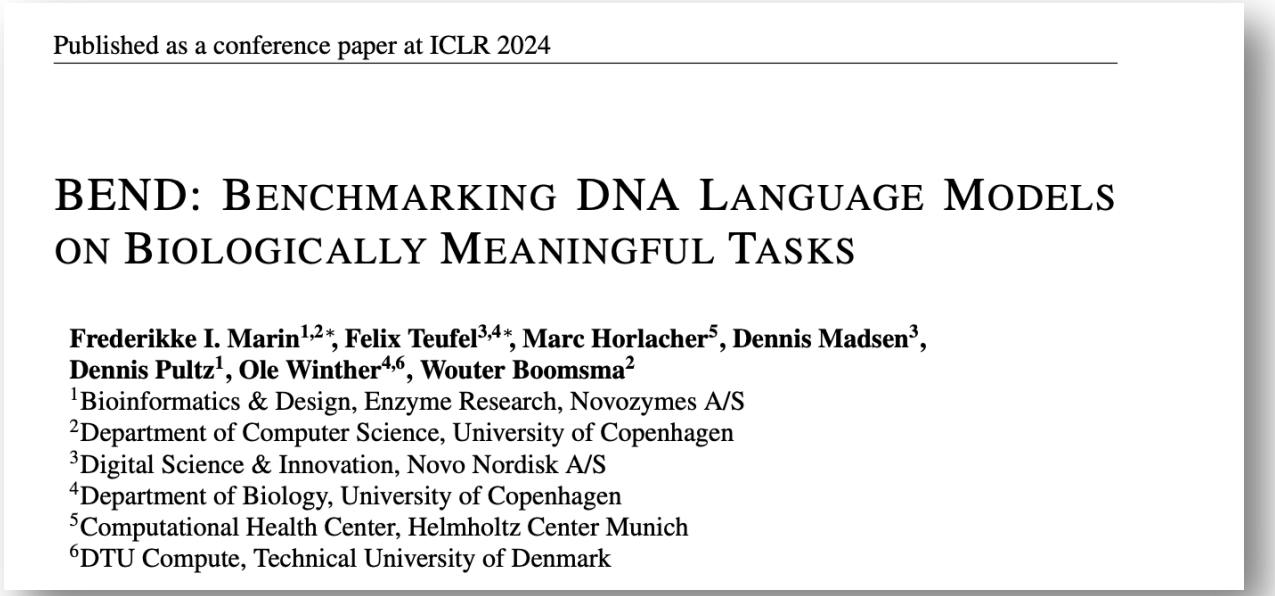
遺伝子の構成要素を入れ替えたりして、ひとつの遺伝子領域について
原核生物の場合11の擬似的変異配列を構成。
それらがちゃんと「元配列と比較して対数尤度が下がるか」を評価する。

発見：
変異効果予測精度は「元の配列の尤度」と相関する。
もともと尤度が低い（モデルが見慣れていない）配列では、
変異によるLOFの予測精度が悪くなる。



補足：gLMベンチマークの例　https://arxiv.org/abs/2311.12570

BEND（Benchmark for DNA language models）
「生物学的タスクを、ヒトゲノム上で難易度・長さ・ラベル密度などについて網羅的に揃える」ことを目的に設計。



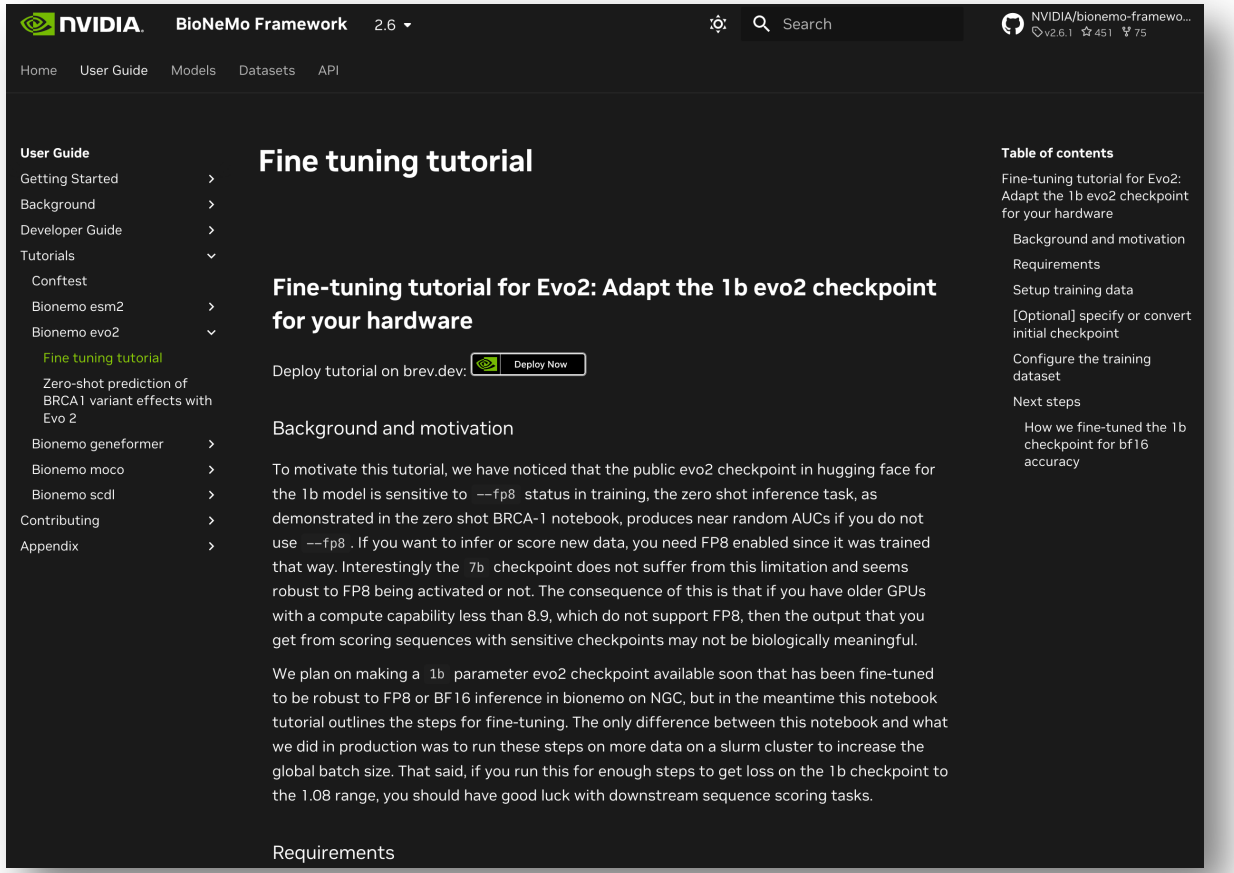
Published as a conference paper at ICLR 2024

BEND: BENCHMARKING DNA LANGUAGE MODELS ON BIOLOGICALLY MEANINGFUL TASKS

Frederikke I. Marin[1,2]*, Felix Teufel[3,4]*, Marc Horlacher[5], Dennis Madsen[3], Dennis Pultz[1], Ole Winther[4,6], Wouter Boomsma[2]
[1]Bioinformatics & Design, Enzyme Research, Novozymes A/S
[2]Department of Computer Science, University of Copenhagen
[3]Digital Science & Innovation, Novo Nordisk A/S
[4]Department of Biology, University of Copenhagen
[5]Computational Health Center, Helmholtz Center Munich
[6]DTU Compute, Technical University of Denmark

1. Gene finding
   - エクソン／イントロン／スプライスサイトなど 9 クラスを塩基単位で推定。
2. Enhancer annotation
   - 遺伝子 TSS 周辺 100 kb の領域で、実験的に機能が実証されたエンハンサーを検出。
3. Chromatin accessibility
   - DNase-Iアクセシビリティを 512 bp ウィンドウごとに多値予測。
4. Histone modification
   - 18 種ヒストンマークの有無。
5. CpG methylation
   - CpGメチル化を判定。
6. Non-coding variant effects – expression (eQTL)
   - 変異とeQTL による遺伝子発現変化の関係。
7. Non-coding variant effects – disease (ClinVar)
   - ClinVar の良性／病原性変異

Evo2のファインチューニング



Evo2はHugging Faceでも
NVIDIA NeMO/BioNeMo （NVIDIA版のHF transformersのようなフレームワーク）
でも公開されている。
NVIDIAクラウド環境でファインチューニング可能。

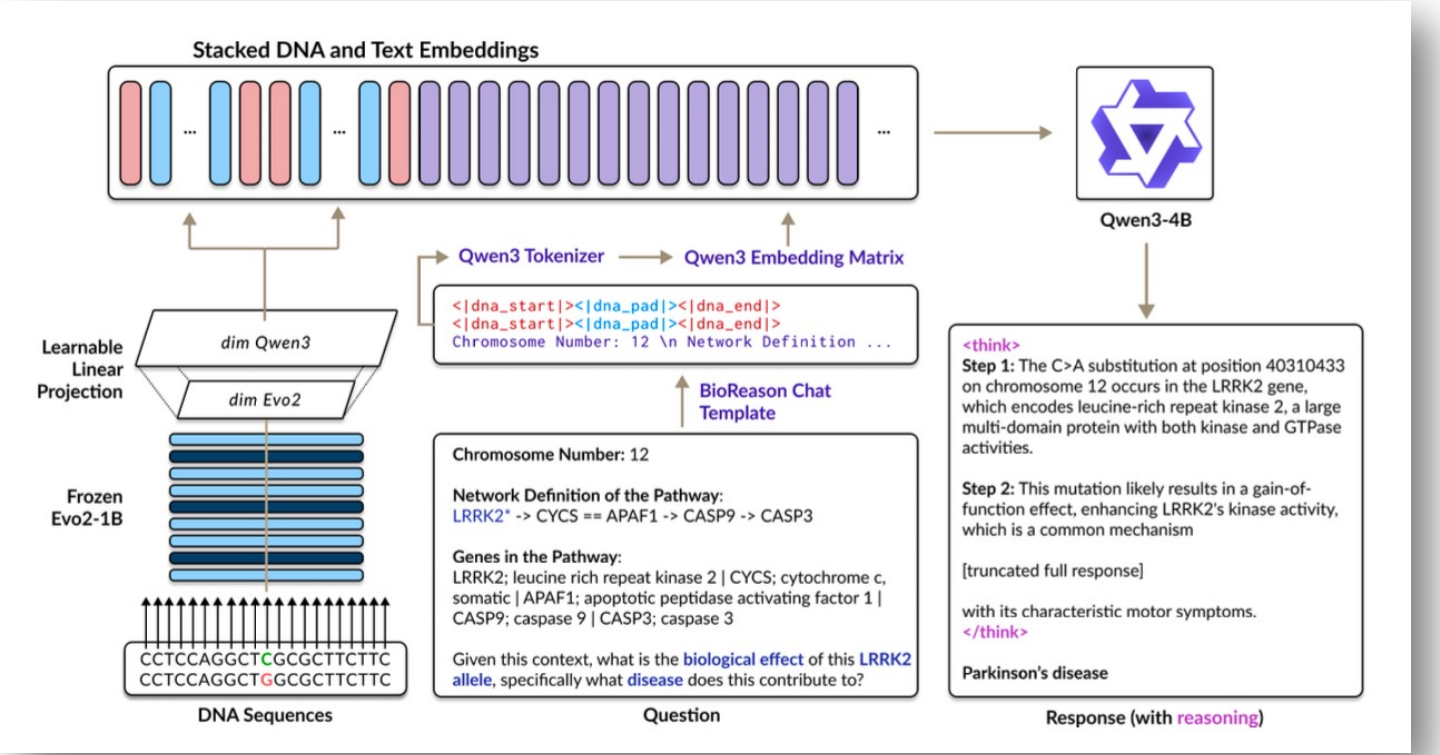
ただし、現状はまだEvoを凍結してLoRAで学習する簡単な仕組みはない。
構造がTransformerではなく、どのレイヤー・ブロックがLoRAアダプテーションに最適なのかもよくわからない。

したがっていまのところ、ファインチューニングにあたっては、
1. Evo2全体を、手持ちのFASTAファイルとBioNeMoでファインチューニング
2. 適当なレイヤーのResidual streamを取り出して、FFNNなどで教師つき学習
のどちらか。

https://docs.nvidia.com/bionemo-framework/2.6/user-guide/examples/bionemo-evo2/fine-tuning-tutorial/

Evo2派生モデル：“BioReason”　gLMとLLMの統合

https://arxiv.org/abs/2505.23579



KEGGを学習データとして、
変異と疾患の間のパス（作用機序など）の
推論モデルをトレーニング。

Evoのパラメータは固定。

Evoのトークン（塩基）埋め込みをQwenのトークン埋め込みの空間に線形にプロジェクションする。
（線形変換のパラメータは学習する）

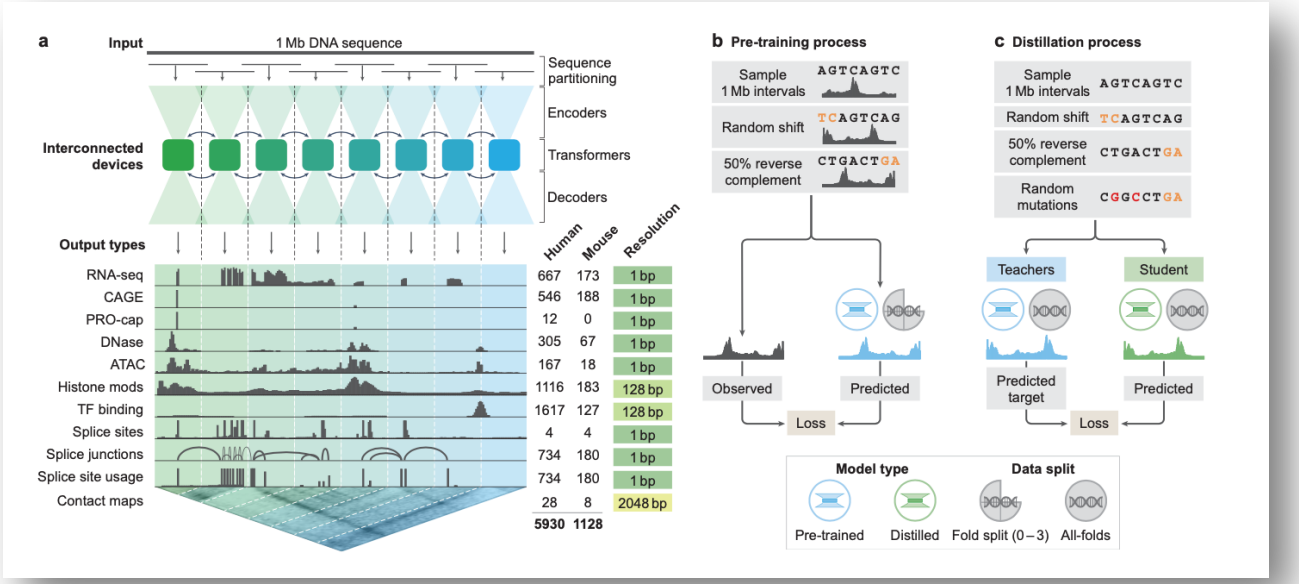
これによって、自然言語とDNA配列が同一の空間における系列として扱える。

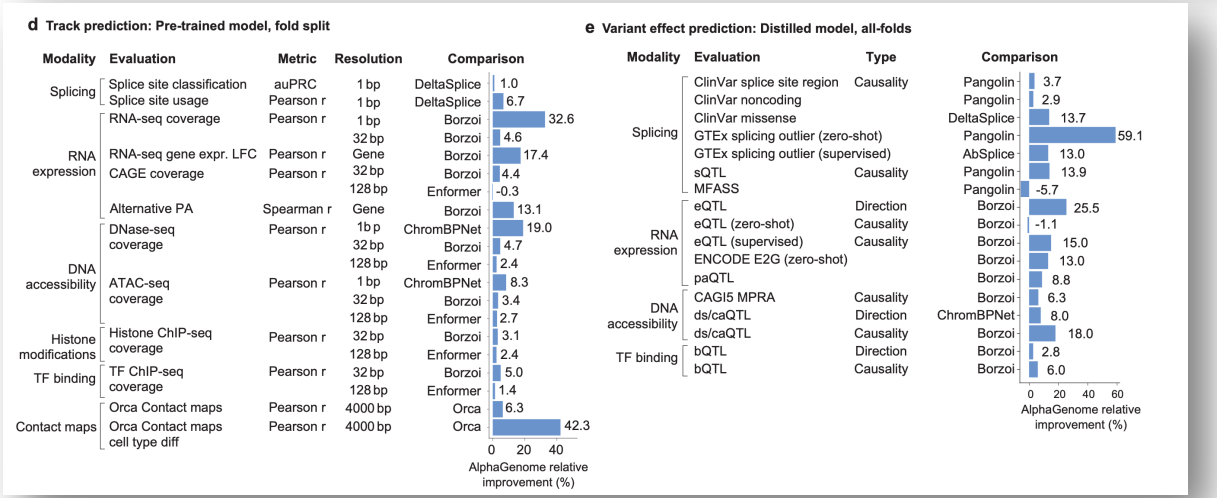
あとはふつうの推論モデルのように、推論ステップを
GRPO (Group relative policy optimization) で強化学習。

KEGGは1,500程度のエントリ。
ClinVarデータなどでデータを水増ししているが、それらはKEGGのようなアノテーションを持たないため、フリーテキストとして損失計算に含めない。

Evo/Evo2以外のDNAモデル：AlphaGenome

https://deepmind.google.com/science/alphagenome/





生成モデルではない。
Enformerなどと同様、DNA配列入力 → エピジェネティクスパターン出力の教師あり学習。
現状、ヒトとマウス限定。

アテンションは使っているが、U-Net風のアーキテクチャ。
1MbpのDNA 配列をCNNで 128bp までダウンサンプリングし、アテンションで長距離依存性を捉えて、U-Net風デコーダで 1bp 解像度に戻してから、各種ゲノムトラックを出力する。

トレーニング後、蒸留によって、1Mbp入力のエピジェネパターンを数秒で予測可能。

予測内容は、
遺伝子発現: RNA-seq、CAGE、PRO-cap
スプライシング: スプライス部位など
クロマチン状態: DNase、ATAC-seq、ヒストン修飾、転写因子結合
クロマチン接触マップ: Hi-C/micro-C
の11種類のゲノムトラックについて、
細胞処理条件や細胞型の違い、コンソーシアムの違い（ENCODE, 4D Nucleomeなど）を、それぞれ別々に予測する数千本のゲノムトラック。

なので、特定の細胞型、
たとえばHeLa細胞のH3K27acパターンが知りたい、
といった場合、いったん該当領域の数千本のゲノムトラック全部を予測させて、得られた数千本の出力トラックから該当するものを選んでくる、という感じになる。

所感・課題など

・ベンチマークの不足

・そもそもベンチマークの構成そのものが難しい

・本当に「生成」が必要か。
- 埋め込みの利用とエピ予測には、必ずしも生成能力は必要ではない。（AlphaGenome）
- 対数尤度計算は生成モデル特有。
- だが適応度との関連についてまだじゅうぶんに検証できていない。