

# はじめに

特定領域研究「分子プログラミング - 分子レベルの情報処理機構の設計論 - 」(領域番号 766 分子計算設計論)は5年間の研究期間を終えた。本領域では毎年3月に公開シンポジウムを開催し、年次報告書を公開してきている。本報告書はそれらに加筆訂正し、平成14年度から平成18年度までの全研究成果をまとめたものである。また、それに関連して、代表的な研究成果に関連する論文を添付した。後にも述べているが、本研究領域の研究項目は多岐に渡っており、その研究成果も膨大である。そこで、研究領域のこれまでの研究成果の見通しをよくするために、本計画研究の主目的である、分子計算のための計算分子および分子反応の設計論およびそれらの新しい応用に関する研究成果の中から、主要な成果をピックアップして添付した。

最終年度の公開シンポジウムは、平成19年3月23日(金)、東京大学弥生講堂で開催する。最終年度の特別企画として、領域の成果を総括するとともに、領域から生まれた新しい研究分野とそれらへの期待を紹介するリレー講演会を実施している。本領域で培われた深い異分野交流の経験と成果が将来役立つことを信じている。

最後に、5年間の間、本領域の研究を活発に進めていただいた班員の方々、ご指導をいただいた総括班の先生方には深く感謝いたします。

特定領域研究「分子プログラミング」代表  
萩谷昌己

# 目次

研究領域の概要	1
研究組織と交付決定額	1
研究領域をとりまく状況	1
研究領域の設定目的	3
研究領域内の研究の年度毎の進展状況及びこれまでの主な研究成果	5
研究領域の成果概要	5
各研究班の研究項目	10
研究領域の研究組織と各研究項目の連携状況	12
研究領域の国際的な位置づけと国際交流の状況	17
研究成果公表の状況	20
総括班評価者による評価の状況	23
各計画研究の成果概要	27
萩谷班	29
上田班	63
山下班	79
大内班	93
山村班	101
村田班	101
藤本班	101
代表的論文	119
● Satoshi Kobayashi, Takashi Yokomori, Yasubumi Sakakibara : An Algorithm for Testing Structure Freeness of Biomolecular Sequences, <i>in Aspects of Molecular Computing --- Essays dedicated to Tom Head on the occasion of his 70th birthday</i> , Springer-Verlag, LNCS Vol. 2950, pp.266-277, 2004.	121
● Satoshi Kobayashi: Testing Structure Freeness of Regular Sets of Biomolecular Sequences, <i>in Preliminary Proceedings of 10th International Meeting on DNA Based Computers</i> , pp.395-404, 2004.	135

- K. Fujibayashi, S. Murata, A Method of Error Suppression for Self-Assembling DNA Tiles, *Proc. 10th International Meeting on DNA Computing (DNA10)*, pp. 284-293, Milano (2004).  
.....145
- Mitsuhiro Kubota, Kazumasa Ohtake, Ken Komiya, Kensaku Sakamoto and Masami Hagiya: Branching DNA Machines Based on Transitions of Hairpin Structures, *Proceedings of the 2003 Congress on Evolutionary Computation (CEC'03)*, 2003, pp.2542-2548.  
.....157
- Mitsuhiro Kubota and Masami Hagiya: Minimum Basin Algorithm: An Effective Analysis Technique for DNA Energy Landscapes, *DNA10, Tenth International Meeting on DNA Based Computers*, Preliminary Proceedings, 2004, pp.202-213.  
.....165
- M. Shiozaki, H. Ono, K. Sadakane and M. Yamashita, A Probabilistic Model of DNA Conformational Change, *Revised Selected Papers of the 12th International Meeting on DNA Computing (DNA12, LNCS)* , 4287, 2006, 274 - 285.  
.....165
- 阿部正佳, 萩谷昌己: 整数線形計画法を用いた DNA コンピュータ制御コードの生成, *情報処理学会論文誌プログラミング*, Vol.45, No.SIG9(PRO22), 2004, pp.1-13.  
.....177
- Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Azuma Ohuchi: Thermodynamic Parameters Based on a Nearest-Neighbor Model for DNA Sequences with a Single-Bulge Loop, *Biochemistry*, Vol. 43, No. 22, pp.7143-7150, (2004)  
.....191
- Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Design of nucleic acid sequences for DNA computing based on a thermodynamic approach, *Nucleic Acids Research*, Vol.33, No.3, pp.903-911, 2005.  
.....???
- K. Sakamoto, M. Yamamura, H. Someya : Toward "Wet" Implementation of Genetic Algorithm for Protein Engineering, *In Preliminary Proceedings of 10th international Workshop on DNA-Based Computers*, Milan, Italy, 7-10 June 2004.  
.....199
- Kenichi Wakabayashi and Masayuki Yamamura : A design for cellular evolutionary computation by using bacteria, *Proceedings of 10th International Workshop on DNA-Based Computers*, Milan, Italy, June 2004.  
.....209
- K.Somei, S.Kaneda, T.Fujii, S.Murata, A Microfluidic Device for DNA Tile Self-Assembly, *11th International Workshop on DNA Computing , Revised Selected Papers (DNA11)*, LNCS 3892,

Springer, 325-335, 2006.	209
.....	209
● Keiichiro Takahashi, Satsuki Yaegashi, Hiroyuki Asanuma, and Masami Hagiya: Photo- and Thermoregulation of DNA Nanomachines, <i>Proc. of DNA11, LNCS 3892</i> , pp. 336-346, 2006.	209
.....	209
● Hiroyuki Asanuma, Xingguo Liang, Hidenori Nishioka, Daijiro Matsunaga, Mingzhe Liu & Makoto Komiyama: NATURE PROTOCOLS, VOL.2, NO.1, 203-212, 2007.	209
.....	209
● Miho Tagawa, Koh-ichiroh Shohda, Kenzo Fujimoto, and Akira Suyama: Heat-resistant DNA arrays constructed by self-assembly. <i>Proc. of NanoBio-Tokyo 2006</i> , 383-384 (2006).	209
.....	209
● Hirotaka Nakagawa, Kensaku Sakamoto, and Yasubumi Sakakibara: Development of an In Vivo Computer Based on Escherichia coli, <i>Proc. of DNA11, LNCS 3892</i> , pp. 203-212, 2006.	209
.....	209

# 研究領域の概要

「分子コンピューティング(分子計算)」は、生体分子が潜在的に持つ計算能力を発見し(分析, 理学的側面), それを利用して目的の機能や構造を実現する(合成, 工学的側面)ことを目指す学問領域であり, DNA, RNA, タンパク質等の生体分子の形態変化・自己会合・拡散・変異等の化学反応を活用して, 並行並列・分散・自己組織化・進化等の計算機構を実現することを目指している。「分子プログラミング」とは, 分子コンピューティングの技術をさらに一歩進めるための, 分子計算に対するシステムティックな設計論を意味している。すなわち, 本研究領域「分子プログラミング」は, 生体分子の化学反応を設計する過程をプログラミングとみなし, 計算モデルや計算量などの情報科学の技術を駆使して, 分子コンピューティングの計算機構を実現するための, 生体分子の化学反応の設計論を確立することを目指してきた。さらに, 分子コンピューティングの技術と分子プログラミングの設計論により, バイオテクノロジーやナノテクノロジーに対して計算論的な貢献をめざす。また, 以上の目標を達成するための基盤技術として, 分子反応に適した新しい計算モデルの探求を並行して行った。

# 研究組織と交付決定額

期間終了時点での研究組織と、期間を通じた補助金の交付決定額は次のとおりである。

- ・ 総括班「分子プログラミング」
  - 代表者：萩谷昌己(東大)
  - 分担者：上田和紀(早大)、山下雅史(九大)、大内東(北大)、山村雅幸(東工大)、村田智(東工大)、藤本建造(北陸先端大)、都甲潔(九大)、塩谷光彦(東大)、小長谷明彦(北陸先端大)、小林重信(東工大)、有川節夫(九大)、米澤明憲(東大)、佐藤雅彦(京大)、青木孝文(東北大)、小野治(明大)、石川正道(東工大)
  - 交付決定額：総額 53,000,000 円(間接経費なし)
    - ◇ 平成 14 年度：11,800,000 円
    - ◇ 平成 15 年度：10,600,000 円
    - ◇ 平成 16 年度：13,000,000 円
    - ◇ 平成 17 年度：7,800,000 円
    - ◇ 平成 18 年度：9,800,000 円
- ・ 上田班「構造的分子計算理論 - 自立的計算系の解析と設計のための基礎理論」
  - 代表者：上田和紀(早大) (注：平成 16 年度まで横森が代表)
  - 分担者：横森貴、楠元範明(早大)、榊原康文(慶大)、小林聡(電通大)、鈴木泰博(名

大)

- 交付決定額：総額 41,500,000 円（間接経費なし）
  - ◇ 平成 14 年度：9,600,000 円
  - ◇ 平成 15 年度：10,300,000 円
  - ◇ 平成 16 年度：10,600,000 円
  - ◇ 平成 17 年度：6,000,000 円
  - ◇ 平成 18 年度：5,000,000 円
- ・ 山下班「自律的分散型計算としての分子計算」
  - 代表者：山下雅史(九大)
  - 分担者：櫻井幸一、横尾真、朝廣雄一、定兼邦彦、溝口佳寛、小野廣隆(九大)、藤田聡(広大)、貞廣泰造(熊本県立大)
  - 交付決定額：総額 47,700,000 円（間接経費なし）
    - ◇ 平成 14 年度：10,500,000 円
    - ◇ 平成 15 年度：12,800,000 円
    - ◇ 平成 16 年度：8,400,000 円
    - ◇ 平成 17 年度：8,400,000 円
    - ◇ 平成 18 年度：7,600,000 円
- ・ 大内班「パラメータ制御方式による分子計算」
  - 代表者：大内東(北大)
  - 分担者：山本雅人、川村秀憲(北大)
  - 交付決定額：総額 45,000,000 円（間接経費なし）
    - ◇ 平成 14 年度：10,100,000 円
    - ◇ 平成 15 年度：11,700,000 円
    - ◇ 平成 16 年度：9,100,000 円
    - ◇ 平成 17 年度：7,500,000 円
    - ◇ 平成 18 年度：6,600,000 円
- ・ 萩谷班「形態変化する分子を用いた並行計算と分散計算」
  - 代表者：萩谷昌己(東大)
  - 分担者：阿倍正佳、横山茂之、陶山明、藤井輝夫、山本貴富喜(東大)、浅沼浩之(名大)
  - 交付決定額：総額 124,200,000 円（間接経費なし）
    - ◇ 平成 14 年度：27,100,000 円
    - ◇ 平成 15 年度：27,800,000 円
    - ◇ 平成 16 年度：28,900,000 円
    - ◇ 平成 17 年度：21,600,000 円
    - ◇ 平成 18 年度：18,800,000 円

- ・ 山村班「ナチュラルコンピューティングの分子実現とその設計論」
  - 代表者：山村雅幸(東工大)
  - 分担者：木賀大介、小宮健、樺島祥介、新田克己(東工大)、染谷博司(統数研)、春木満(日大)、伏見譲(埼大)
  - 交付決定額：総額 110,700,000 円 (間接経費なし)
    - ◇ 平成 14 年度：22,400,000
    - ◇ 平成 15 年度：23,300,000
    - ◇ 平成 16 年度：22,900,000
    - ◇ 平成 17 年度：21,400,000
    - ◇ 平成 18 年度：20,700,000
- ・ 村田班「DNA タイルの高信頼度セルフアセンブリ技術の研究」
  - 代表者：村田智(東工大)
  - 分担者：柳田保子(東工大)
  - 交付決定額：総額 8,400,000 円 (間接経費なし)
    - ◇ 平成 17 年度：4,200,000 円
    - ◇ 平成 18 年度：4,200,000 円
- ・ 藤本班「光遺伝子操作法を用いた分子コンピューティング」
  - 代表者：藤本建造(北陸先端大)
  - 交付決定額：総額 9,000,000 円 (間接経費なし)
    - ◇ 平成 17 年度：4,500,000
    - ◇ 平成 18 年度：4,500,000

## 研究領域をとりまく状況

DNA, RNA, タンパク質等の生体分子と通常の分子の根本的な違いは、生体分子の持つ組み合わせ的な複雑さにある。例えば、DNA や RNA は、4 種類の塩基を配列として組み合わせることにより、いくらでも複雑な情報を自由に表現することができる。このように生体分子は組み合わせ的な複雑さを有しているために、自分自身の化学反応を自律的に制御するための情報を自分自身の中に符号化して格納することが可能である。従って、個々の生体分子は計算能力を持った情報処理装置であり、生物はこのような生体分子の計算能力を利用して種々の情報処理を行っていると考えられる。この観点に立つとき、情報科学の立場から生体分子を研究し、生体分子の利用法を模索することが、今後ますます重要になると考えられる。

広義の「分子計算」は、生体分子が潜在的に持つ計算能力を発見し(分析, 理学的側面), それを利用して目的の機能や構造を実現する(合成, 工学的側面) ことを目指す学問領域で

あり，DNA，RNA，タンパク質等の生体分子の形態変化・自己会合・拡散・変異等の化学反応を活用して，並行並列・分散・自己組織化・進化等の計算機構を実現することを目標としている．日米欧で多彩な研究が急速に展開しており，情報科学の一分野として認知されてきている．しかし，研究者によって分子計算に対する取り組み方がまちまちで，やみくもな試行錯誤やビギナーズ・ラックに頼っている一面も否定できない．分子計算に対する普遍的な設計論の必要性が認識されつつある．「分子プログラミング」とは，分子計算の技術をさらに一歩進めるための，分子計算に対するシステムティックな設計論のことである．本研究領域「分子プログラミング」は，生体分子の化学反応を設計する過程をプログラミングとみなし，計算モデルや計算量などの情報科学の技術を駆使して，上述したような計算機構を実現するために，生体分子の化学反応の設計論の確立を目指す．

生体分子の化学反応を制御するプログラムには，DNA の塩基配列のように分子自身に符号化される部分と，実験操作の系列として実現される部分がある．特に，前者の形態のプログラムは自律的な計算能力を有する生体分子に特徴的なものである．二つの形態のプログラムを協調して動作させることにより，生体分子の化学反応を制御し，目標とする機能や構造を持った分子(または分子から成るシステム)を構築することができると考えられる．このように，分子プログラミングの研究分野は，生体分子反応を制御するためのプログラミング技術を主として情報科学の観点から探求することを中心とするが，遺伝子解析，ナノテクノロジー，ナノマシン，コンビナトリアル・ケミストリなど，分子レベルの種々の技術とも密接なつながりを持っている．

今から 13 年前，南カリフォルニア大学の Adleman 教授は，DNA を用いたハミルトン経路問題の解法を示して世界を驚かせた．その強烈な印象のためか，DNA 計算のことを，分子の超並列性により NP 完全問題を解くパラダイムだと思える人が少なくない．しかし 13 年経った今，研究の流れは，従来型の計算機と計算スピードを競うのではなく，生体分子特有の計算様式を解明し，これを制御しようという方向に傾きつつある．

特に現在アメリカを中心として，ニューヨーク大学の Seeman やカリフォルニア工科大学の Winfree が提唱した DNA の自己組織化による計算様式が，DNA 計算を含む分子計算研究の主流となって来ている 2003 年 6 月に国際学会 International Society for Nanoscale Science, Computation and Engineering (ISNSCE) が立ち上がったことも，この分野の勢いを表している．この分野は，DNA タイルなどの構造分子を用いて，計算論的な自己組織化により複雑なナノ構造を形成することを一つの目標としているが，静的な構造だけではなく可動部を持った構造を形成したり構造の形成を制御したりするために，DNA を用いた分子マシンの研究も活発である．また，情報処理装置としての分子マシンの研究も盛んである．この中には，本研究領域の代表である萩谷たちの提案した Whiplash PCR も含まれる．最近になって，ワイズマン研究所の Shapiro のグループが，DNA オートマトンを投薬制御に利用するアイデアを発表している．生体内の mRNA の発現レベルを計測し，あらかじめプログラムされた規則と計測した発現レベルに従って，アンチセンスの ssDNA を放出



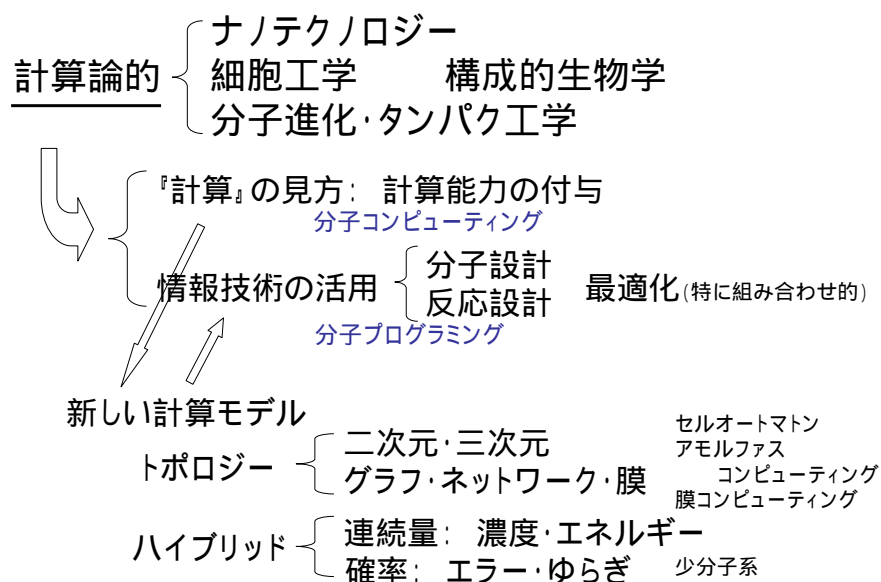
する，という分子マシンである．このように，生物学や医療への応用も念頭におきつつ，生体分子特有の計算様式の研究が活発に進められている．

一方，分子だけでなく，細胞等の生命現象のより高い階層における機能実現を目指す運動が起こりつつある．例えば MIT では生物学の Kaesling に工学出身の Endy，情報科学出身の Knight を加えたメンバーが主導して，人工遺伝子回路国際コンテスト iGEM が開かれるようになり，注目を集めている．

しかし，以上に概観したような分子や細胞による「計算」は，従来の計算理論ではそのままモデル化できない奥深い部分を持っている．特に，自己組織化によりナノ構造を形成させたり生体内で状況判断をさせるためには，いかにして生体分子の「自律性」を制御するかが中心的な課題となる．分子プログラミングは，生体分子の持つ「自律性」に注目し，そのはたらきを情報科学の観点から統一的に解釈してモデル化し，反応の設計論へと洗練させてゆく試みである．

## 研究領域の設定目的

本研究領域は，並行並列・分散・自己組織化・進化等の非フォン・ノイマン型の計算機構を実現するために，DNA，RNA，タンパク質等の生体分子の形態変化・自己会合・拡散・変異等の化学反応の設計論を確立することを目的としてきた．



### 分子コンピューティングと分子プログラミングの展開

上図は，従来からの分子コンピューティング研究も含めて，分子プログラミング研究の展開を図示したものである．分子プログラミング研究の最終的な目標は，生体分子に関連

した「計算論的」なナノテクノロジーやバイオテクノロジーを確立することにある。ここで「計算論的」という言葉には二つの意味がある。

一つは、自然界の現象に対して「計算」という見方を与えることであり、これが従来から研究されている分子コンピューティングの観点に他ならない。具体的には、計算能力・情報処理能力を有する分子システムを実現することを意味する。

もう一つは情報処理技術を道具として駆使することであり、これが本研究領域「分子プログラミング」の目標である。生体分子の化学反応を制御するプログラムには、DNAの塩基配列として分子自身に符号化される部分と、実験操作の系列として実現される部分がある。前者の設計論においては、分子の設計技術、特にDNAの配列設計の技術が中心となる。また、後者の設計論においては、反応の設計技術、具体的には、温度や塩濃度といった反応条件を適切に設定することにより、より精密に効率よく反応を進める技術、並行に進む複数の反応を適切にスケジュールすることにより、全体の効率を向上させる技術などが中心となる。これらの「計算分子の設計論」と「分子反応の設計論」が本研究領域から期待される基本成果の2本柱である。

分子プログラミングの応用分野としては、すでに述べたように、DNAナノテクノロジーに代表される「計算論的ナノテクノロジー」と、人工的な遺伝子制御系などの構築を目指す「構成的生物学」が中心となる。これらの新分野への展開が、本研究領域から期待される応用成果である。

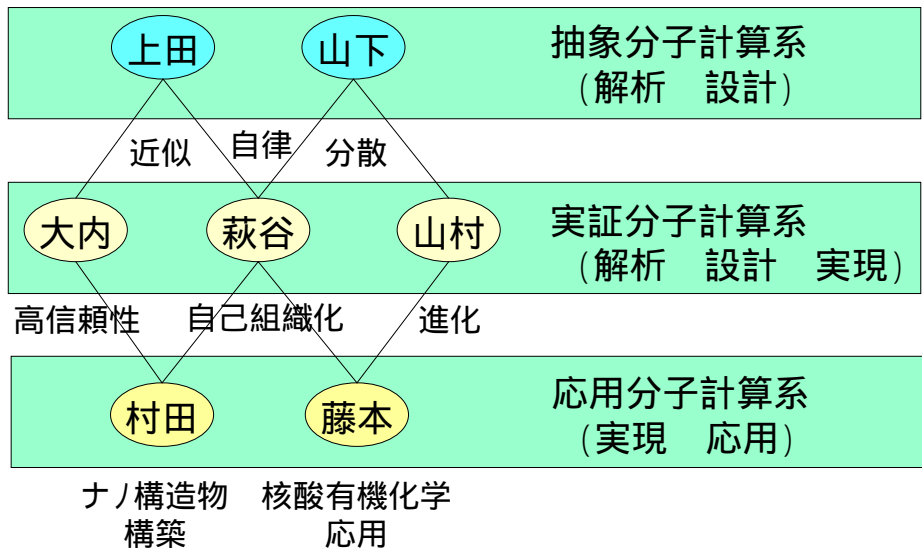
以上の計算論的な科学技術を確立するためには、分子計算のための新しい計算モデルが必要である。図に示したように、グラフや膜のようなトポロジカルな構造を持つ計算モデル、連続量や確率を扱うことが可能なハイブリッドな計算モデルが求められている。このような計算モデルを基盤としてはじめて、分子反応の設計論の構築が可能となる。

以上の目標を達成するために、本研究領域は下図に示すように、次の3つの研究項目から成り立っている。

- 抽象分子計算系：情報科学的な手法を用いて分子計算系と分子プログラミングのための基礎理論を展開することを目指す。実際の分子をふくむ抽象的な人工分子を対象として、分子計算系の基礎となる計算モデルの研究によって研究領域全体を先導する。

- 実証分子計算系：化学反応のシミュレーションや、計算モデルの実装としての分子生物学的実験を行う。すなわち、存在する生体分子を利用した分子プログラミングの実現を行う。

- 応用分子計算系：バイオテクノロジーやナノテクノロジーなどの応用分野への知識移転や、逆にこれらの応用分野からの新しいテクノロジーの導入の窓口にもなる。



## 計画組織と研究班の連携状況

# 研究領域内の研究の年度毎の進展状況及びこれまでの主な研究成果

## 研究領域の成果概要

本研究領域の研究項目は多岐に渡っており、その研究成果も既に膨大である。そこで、研究領域のこれまでの研究成果の見通しをよくするために、本計画研究の主目的である、分子計算のための計算分子と分子反応の設計論および応用に関する研究成果の中から、領域全体を通して主要なものを取捨選択し簡潔にまとめると、以下ようになる。

### (1) 計算分子(DNA 配列)の設計論

#### (1-1) 望ましくない構造を作らない配列の設計

小林(横森班 上田班)は、与えられた配列セットの要素を連結して得られる配列が、二次構造を作るか(最小自由エネルギーが負になるか)どうかを効率よく判定するアルゴリズムを開発した。このアルゴリズムを用いることにより、二次構造を作らないことが保証された配列セットの設計が可能になった。提案した手法は、与えられた長さ  $n$  の配列の有限集合( $m$ 本の配列) $S$ に対し、 $S_+$ が線形な二次構造を取り得るかどうかを  $O(m^6n^6)$ 時間で判定する。このアルゴリズムは、二次構造の非形成判定問題を、グラフの最短経路問題に還元して解く。小林は、この手法をさらに発展させ、計算量は増えてしまうが、 $S_+$ がシュードノットを除く任意の二次構造をとり得るかどうかを判定するアルゴリズムを開発した。なお、この方法は、 $S_+$ という形の言語だけでなく、任意の正則言語に適用できることがわかっている。

#### 未解決問題 [Condon03]

**$SFTP(Reg, T_{pnf})$  は効率よく解けるか?**

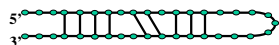
↓ まず、簡単な場合を考察

$M$ : 与えられた配列セット  $S$  に属する配列の連結

$M = \{S^+ \mid n-1, S^n\}$

$T_{lin}$ : 線形な二次構造のクラス

**$SFTP(M, T_{lin})$  は  $O(m^6n^6)$  時間で解ける。  
(ただし、 $m = |S|$ ,  $n$  は  $S$  の要素の長さ)**

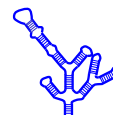
$T_{lin}$ : 線形な二次構造 

#### 最新の結果

$Reg$ : 正則言語のクラス

**$SFTP(Reg, T_{pnf})$  は  $O(m^8)$  時間で解ける。  
(ただし、 $m$  は有限オートマトンの状態数)**

$T_{pnf}$ : シュードノットのない二次構造



#### 今後の課題

- オートマトンのグラフ構造が acyclic な場合にアルゴリズムを高速化する
- 配列設計システムへの応用

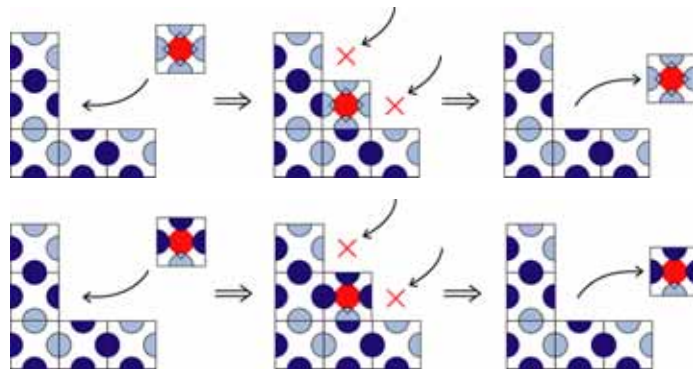
朝廣(山下班)は、配列セットの設計に際して、種々の貪欲法の有効性に関する解析を進めた。ハミング距離による重なりをなるべく大きくとる GreedyPack, ハミング距離の順に配列を網羅する GreedyHD, グレイコードに従って配列を数え上げる GreedyGray の三種類の貪欲法の比較を行い, GreedyPack, GreedyHD, GreedyGray の順に, 実行時間は小さくなるが, 得られる配列セットの大きさも小さくなることが分かった。実際に貪欲法で配列セットを生成することは頻繁に行われており, この知見は大いに役立つと考えられる。

## (1-2) 望ましい構造を作る配列の設計

与えられた構造を取る配列を設計する問題は inverse folding と呼ばれ, オーストリア Vienna 大のグループにより研究が行われていた。萩谷は, この技術を応用して, ヘアピンに基づく分子マシンの設計と実装を行った。さらに, 萩谷と小野(山下班)は, 次項に述べるように, 構造間の变化経路を解析する方法について研究を進めた。

DNA タイルの自己組織化による二次元パターンは, DNA が作る高次構造の典型的なものである。村田(萩谷班 村田班)は, 自己組織化がより正確にかつ効率的に進むように, DNA タイルの新しい設計方法を提案した。プロテクタと呼ばれる構造体を DNA タイルの上に重層する。DNA タイルの自己組織化が正しく行われたときのみプロテクタがはずれ, さらに自己組織化が可能になる。従って, 誤った自己組織化はほとんど進まない。結果として, 正確性と効率の両方を実現することができた。今後は, DNA を用いて実装を行う計画である。

- 0, 1辺マッチの場合・・・二層のタイル(layered tile)ごと解離する



- 2辺マッチの場合・・・protective tileのみ解離する



## (1-3) 自在に構造変化する配列の設計

萩谷は、DNA 配列の二次構造の作る地形を解析することにより、二次構造間エネルギー障壁を効率よく求めるアルゴリズムを開発した。このアルゴリズムを用いることにより、望まれる構造変化が速やかに起き、望まれない構造変化が阻害されるような配列を設計することが可能になった。さらに、浅沼(萩谷班)が開発している光機能性超分子を、以上の設計方法に取り込むことを試みている。

### Minimum Basin Algorithm (最小流域アルゴリズム)

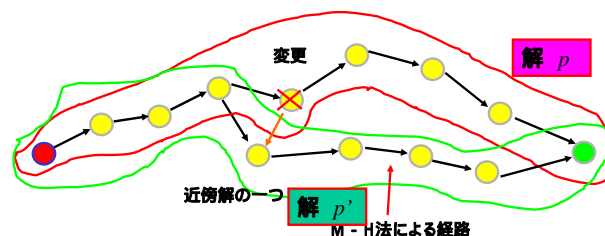
- 2点を含む最小の流域を求めるグラフ探索法。
- 始点から終点までのエネルギー地形(集合B)を、低い点を選択しながら探索・生成。(最小の流域)
- Prim-Dijkstra法の一つ。

1. 始点・終点は与えられている。
2. 集合B、集合Nは空集合。(Basin, Neighbor)
3. 始点を集合Bに加える。
4. 集合Bに隣接する点を集合Nに加える。
5. 集合Nの最も低いエネルギーの要素を集合Bに加える。(複数ある時は全てBに加える)
6. Step4に戻る。Step5で、加える点が終点であったら終了。

出力は**集合B**。その最大の要素が障壁になる。  
**集合Bの解析**が形態変化経路予測として有効。  
単純な実装では長い配列の解析が困難。 **効率化**

萩谷の開発したアルゴリズムの実行効率は、二次構造の地形に大きく依存し、エネルギー障壁が求まらない場合もある。一般的に、配列が長くなると実行時間は指数的に増大する。小野(山下班)は、局所探索を用いて、近似的にはあるが、エネルギー障壁をさらに効率的に計算するアルゴリズムを開発した。

### 近傍解



反応経路内のある構造を別の構造に変更することにより  
新たな反応経路を生成

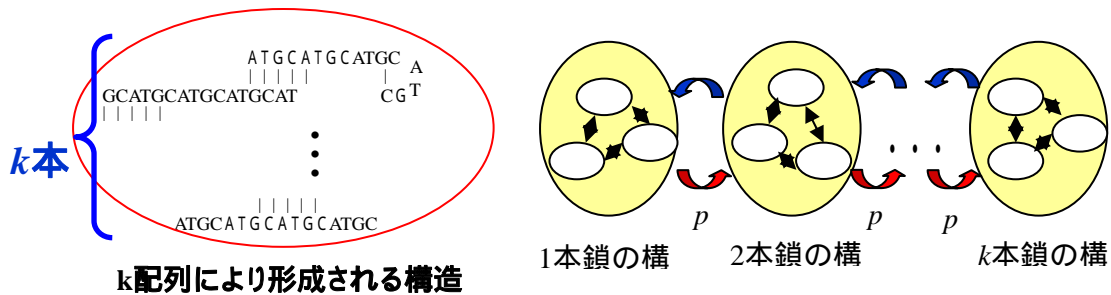
赤字:最終流域法より悪い  
 青字:最終流域法以上

# 実験結果(初期解MH法)

インスタンス		初期解MH						最小流域法		
		1-back			Full-back		k-back		時間	値
		初期値	時間	値	時間	値	時間	値		
46	ランダム 最小 1	33.02	0.08	28.6	0.09	28.6	0.09	28.6	0.11	28.6
	ランダム 最小 2	21.27	0.12	18.35	0.13	18.35	0.11	18.35	0.14	18.35
	ランダム 最小 3	28.81	0.09	27.24	0.09	27.24	0.1	27.24	0.14	27.24
	ランダム 最小 4	34.41	0.1	31.33	0.1	31.33	0.11	31.33	0.13	31.33
	ランダム 最小 5	18.36	0.16	14.3	0.18	14.3	0.14	14.3	0.14	14.3
	ランダム ランダム 1	33.91	0.1	28.6	0.09	28.6	0.11	28.6	-	-
100	ランダム ランダム 2	30.92	0.14	21.71	0.21	19.56	0.14	21.71	-	-
	ランダム 最小 1	70.89	0.21	63.32	0.26	63.32	0.21	63.32	0.5	63.32
	ランダム 最小 2	59.24	0.25	52.09	0.31	52.09	0.25	52.09	3.22	52.09
	ランダム 最小 3	50.2	0.19	44.5	0.22	44.5	0.18	44.5	4.74	44.5
	ランダム 最小 4	58.62	0.19	52.55	0.19	52.55	0.18	52.55	0.74	58.94
	ランダム 最小 5	68.23	0.18	64.36	0.18	64.36	0.18	64.36	0.43	64.36
158	最小(50+50) 最小	3.32	0.56	-1.34	0.74	-1.34	0.55	-1.34	0.17	-1.34
	ランダム 最小 1	73.8	0.89	69.39	0.92	69.39	0.9	69.39	1.27	69.39
	ランダム 最小 2	80.23	1.59	73.85	2.96	73.85	1.6	73.85	-	-
	ランダム 最小 3	87.06	2.09	80.89	3.02	80.89	2.1	80.89	-	-
	ランダム 最小 4	68.92	1.32	65.18	1.29	65.18	1.3	65.18	-	-
	ランダム 最小 5	87.55	1.12	75.82	1.45	75.82	1.15	75.82	11.85	75.82
	C01L	-43.49	2.5	-46.27	3.94	-46.27	3.95	-46.27	1.94	-48.41
	C01R	-43.43	4.75	-46.71	9.68	-46.71	8.28	-46.71	262.85	-48.92
	最小(79+79) 最小	-35.13	4.19	-36.01	32.61	-36.01	7.64	-36.01	133.84	-38.34

## (1-3) 構造変化の数理モデルと実験的検証

DNA 計算は, DNA 分子(群)の自律分散的な形態(構造)変化を「計算」として見立てたものと捉えることができる. 本研究では複数 DNA 分子の形態変化をマルコフ連鎖に基づきモデル化する. 本提案モデルでは, 状態空間を DNA4 配列のなす形態として定義し, 遷移確率を自由エネルギーに基づく値から定めており, DNA 形態は定常状態において自由エネルギーのギブス分布に従う. 計算シミュレーションによる調査では, 対応する生化学実験の結果と類似する結果が得られており, 本モデルの妥当性を裏付けるものとなっている.

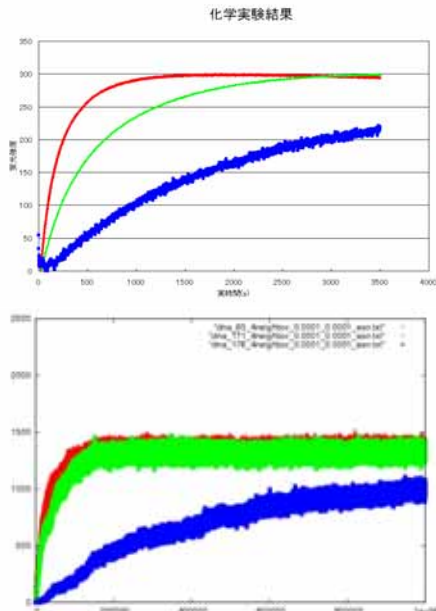


k配列により形成される構造



遷移確率

$$P(X_{t+1} = y | X_t = x) = \frac{R_{xy}}{\sum_{z \in N(x)} R_{xz}}, \quad R_{xy} = \begin{cases} p \cdot r_{xy} & \text{最初に複数塩基が結合する場合} \\ r_{xy} & \text{それ以外} \end{cases}$$



● 生化学実験結果

- 横軸 : 実時間
- 縦軸 : 蛍光強度  
蛍光強度は2本鎖間のスタックした塩基対数に比例

● シミュレーション結果

- 横軸 : ステップ数
- 縦軸 : 2本鎖間のスタックした塩基対の総和

## (2) 分子反応の設計論

### (2-1) 反応の並列化

萩谷は、陶山(萩谷班)たちのハイブリッド型 DNA コンピュータのためのコンパイラの開発を進めた。プレートやチップのテーブルへの割り付けはレジスター割り付け，磁気ビーズ・ユニットやディスペンサなどのモジュールのスケジューリングは命令スケジューリングと考えることにより，既存のコンパイラ技術を反応制御の自動スケジューリングへ応用することに成功した。特に，整数線形計画法を用いることにより，リソースの割り付けと命令のスケジューリングの両方を最適化することに成功した。

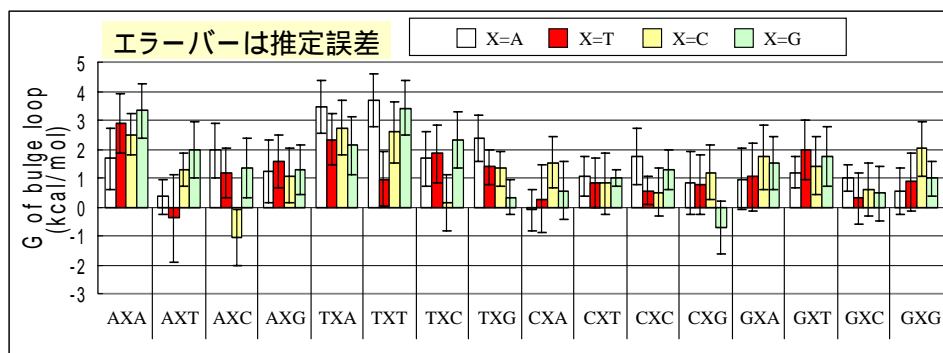
### (2-2) 反応の精密化

大内は，ハイブリダイゼーション反応をより精密に設計するために，ループ部分の塩基が一つであるシングルバルジループ構造の安定性について検討した。具体的には，シングルバルジループ構造をとる DNA の融解温度(Tm)を予測するために，Nearest-Neighbor モデルの拡張を行い，バルジループ部分配列の自由エネルギーを実験データに基づいて算出することを行った。部分配列の種類，すなわち，算出する自由エネルギーの値は全部で 64 種類あり，それらのすべてについて算出を完了した。この結果を利用するとバルジループ



構造をとる可能性のある DNA 塩基配列の安定性について、融解温度の予測を利用することにより評価が可能となることが期待される。

## 一塩基バルジループの NN パラメータ



最も不安定なものは TAT bulge (3.69 kcal/mol)

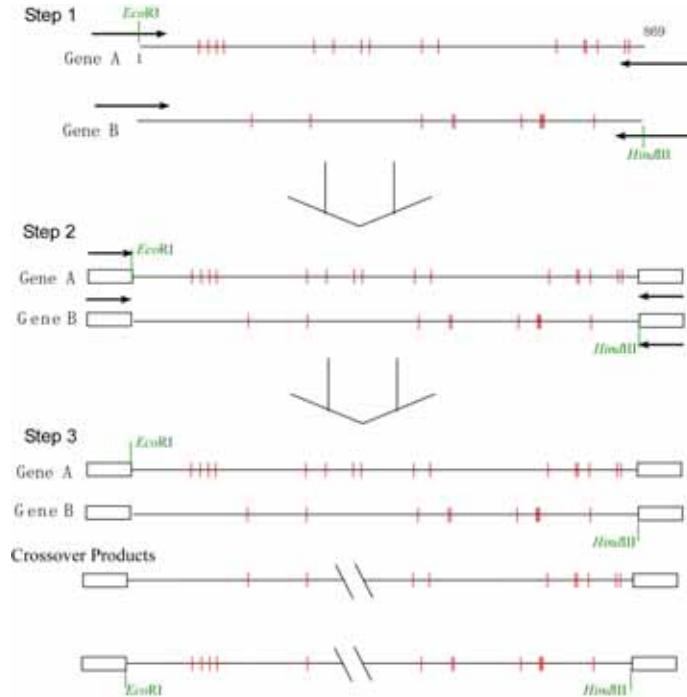
最も安定なものは ACC bulge (-1.05 kcal/mol)

### (2-3) 進化のための反応

計算機上の遺伝的アルゴリズムの知見から、困難な適応度地形を持つ分子の進化では一点交叉法が有効であると考えられる。坂本(山村班)は困難な適応度地形を持つ分子進化のテストベッドとして選んだチロシル tRNA 合成酵素の基質改変に適用可能な一点交叉法の分子生物学実験プロトコルを開発した。そこではポリメラーゼ伸張を適当に途中で中断して、別のテンプレートで再開させることで一点交叉を実現している。

山村は複数の遺伝子と調節領域を含むプラスミドを用いて、各遺伝子の調節領域を交叉を用いて進化させることにより、遺伝子群からなるシステムを進化させるウェット進化計算の発展形を開発した。大腸菌中で、複数の遺伝子を含むプラスミド 2 つが一箇所交叉して合体し、その後もう 1 箇所交叉して 2 つに分かれる 2 段階の処理によって、プロモータ領域を交換することにより、発現量を調整する実数値ベクトルの最適化を実現している。

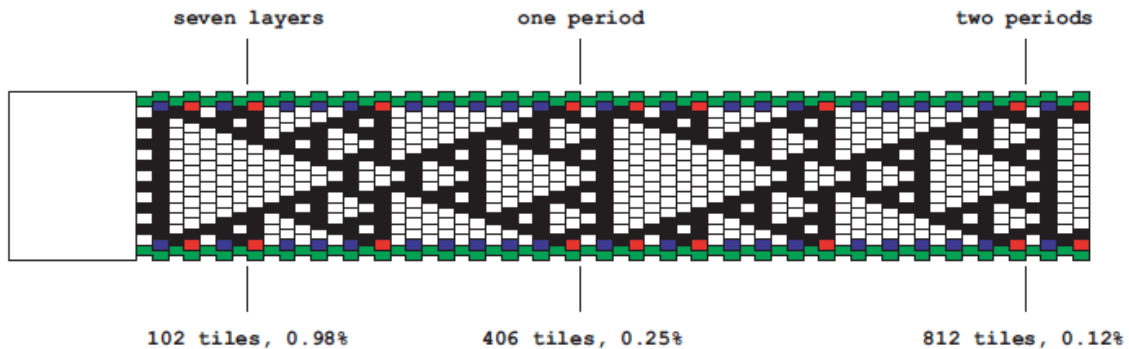
# 一点交叉の分子生物学実験上の実現



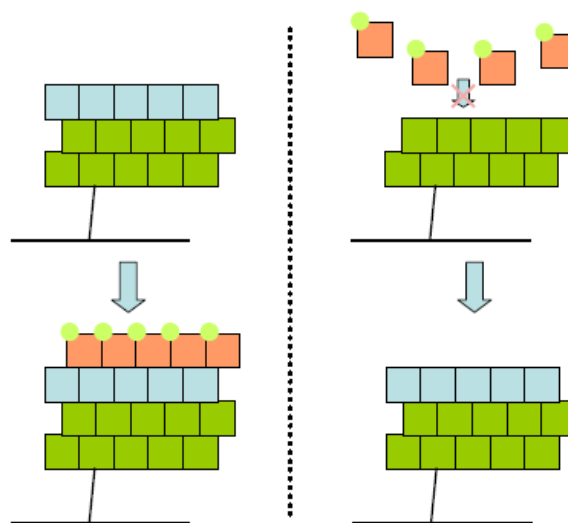
## (3) 計算論的ナノテクノロジー応用

### (3-1) DNA ナノ構造の高信頼アセンブリ

村田(村田班)はカリフォルニア工科大学ウィンフリー研究室と共同で、DNA オリガミを結晶核として、一定幅で成長するリボン構造体を作成した。DNA タイルにはシェルピンスキーパターンを生成する XOR ルールを用いた(下図にダイアグラムを示す)。これと実際に AFM 観察した DNA リボン上のパターンを比較することにより、エラー率を精密に測定し、その結果をシミュレーションと比較し、良好な一致を見た。

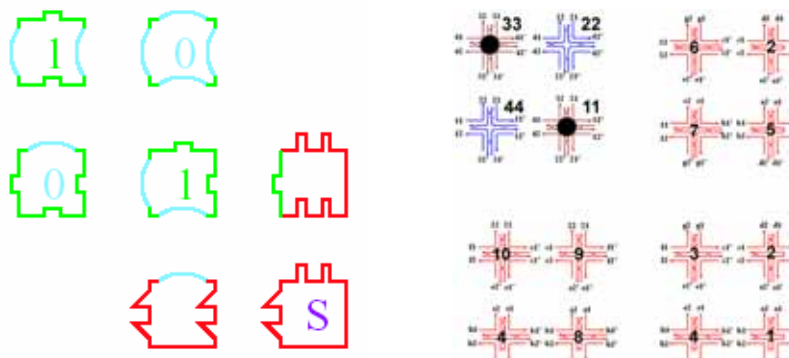


また，村田(村田班)と藤井(萩谷班)はマイクロ流体デバイスにより DNA タイル結晶化の環境を直接制御することにより，従来のワンポット反応では作ることのできない DNA 構造の作成が可能となる．それを示すために，簡単なステップワイズセルフアセンブリの実験を行った．金基板上に DNA を固定化し，その周りにあらかじめ作成してリガーゼ処理により安定化した 2 カラムの DNA タイル結晶をバインドさせたものを結晶核とする．この結晶核に対して A,B2 種類の DNA 溶液を反応させるが，反応順により結晶化の制御が可能であることを蛍光修飾したタイルの結晶体への組み込みの有無により確認した．



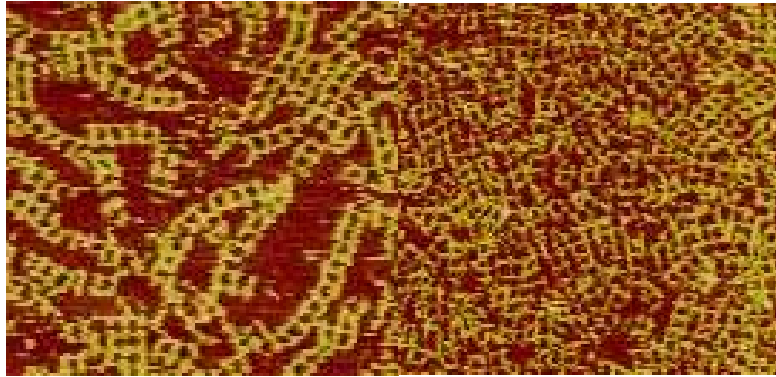
### (3-2) 4 × 4 DNA タイルによるバイナリカウンタの実現

山本(大内班)は米国Duke大学のJohn Reif教授，Thomas LaBean準教授との共同研究で 4 × 4 DNA タイルを用いたバイナリカウンタ実験を行った．9本の一本鎖DNAから構成される 4 × 4 DNA タイルの粘着末端部分の塩基配列を変えた複数のDNA タイルセットを用意し，初期値となるDNA タイルとインクリメントを表すフレームタイルを用意する(下図の赤色のタイル)．また，2進数部分を表すタイルを4種類用意し，粘着末端部が隣り合うDNA タイルと相補的な場合に相補結合を生成することを仮定する(図では鍵型で表し型が合うもの同士が結合する)．

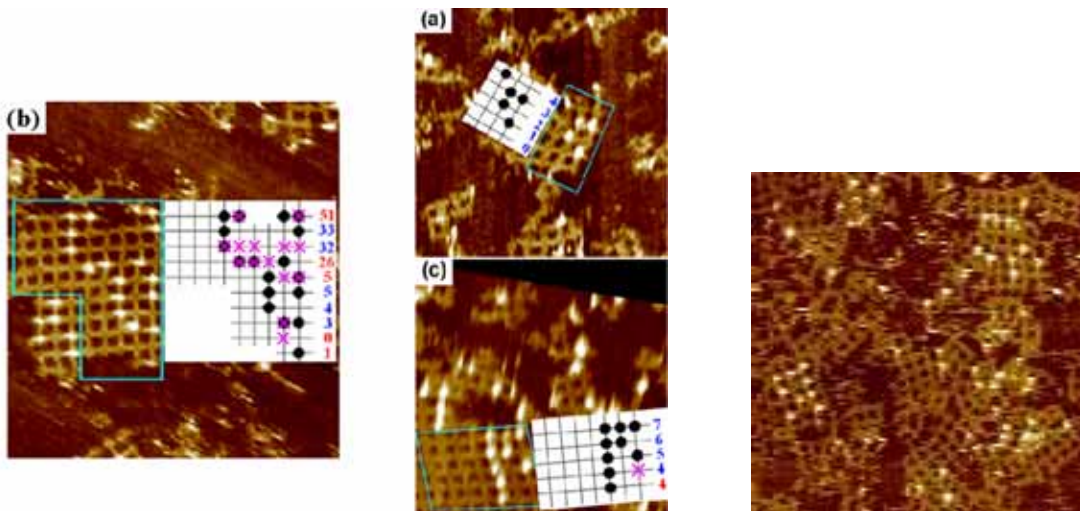


フレームの強度を上げるためにフレームタイルは2層のタイルで構成し，互いの粘着末端部の融解温度( $T_m$ )を相対的に高くすることで相補結合が強くなる等の設計を行った．これらのタイルセットをミックスし，適切な温度制御を行うことで，自己組織的にカウンタを

実現するパターン形成が生成可能である。「1」を表すDNAタイルの内部にビオチンを修飾しておき、カウンタタイル形成後にストレプトアビジンを加えてビオチンと結合させ、AFM等で視覚化することで適切なパターン形成が行われているかの確認を行った。予備的な実験においては、フレームタイルのX軸、Y軸方向の梯子構造の確認、ビオチン - ストレプトアビジン結合による1, 0タイルの確認が可能であることを確認した。



左：X 軸方向のフレームタイルの生成(0.5um × 0.5um)  
右：コーナータイルの生成(0.5um × 0.5um)

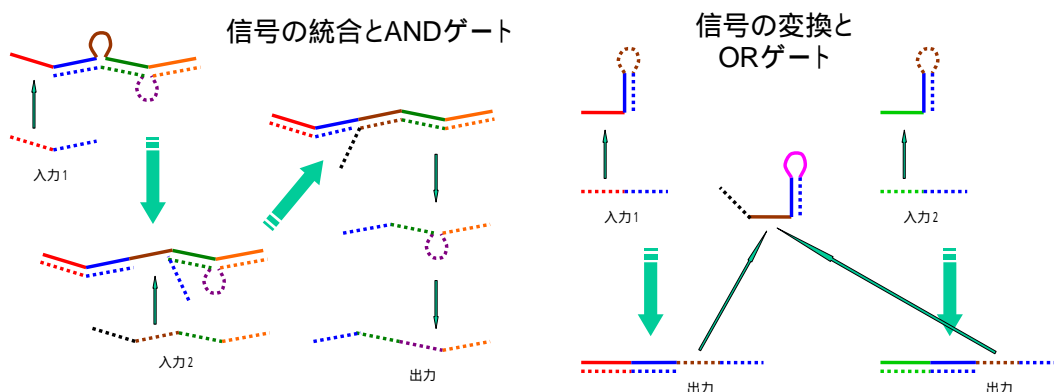


カウンタタイルの混合

### (3-3) ヘアピンとバルジによる並行計算

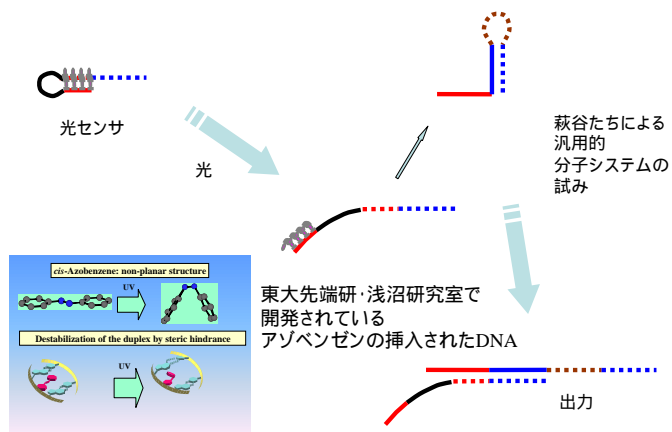
萩谷(萩谷)は、ヘアピンやバルジの開裂による形態変化に基づいた分子マシンのネットワークの構築を目指して、そのコンポーネントとなる分子マシンの設計・実装を行った。具体的には、ヘアピンおよびバルジ・ループの開裂を利用した論理ゲートと、光および温度に感応するセンサーの設

計と実装を行った。以下の図は、それぞれバルジとヘアピンの開裂を利用した AND ゲートと OR ゲートを示している。

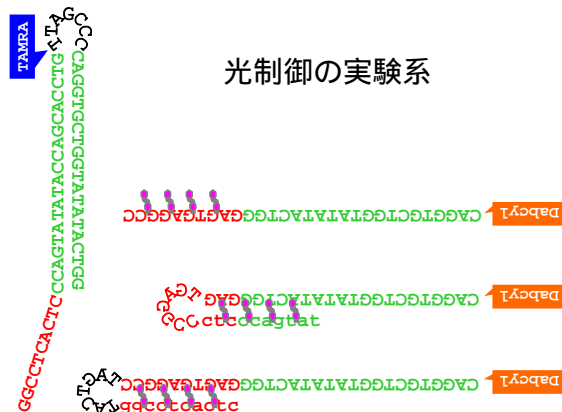


分子システムのセンサーとしては、温度に反応するセンサーと光に反応するセンサーの設計と実装を進めた。光センサーには、浅沼が開発しているアゾベンゼンが挿入されたDNA分子を用いている。オープナーのヘアピンの開閉を光によって制御する。ヘアピンのステム部分にアゾベンゼンが挿入されており、紫外光をあてることにより、アゾベンゼンが trans 体から cis 体に異性化すると、ヘアピンの  $T_m$  が下がってヘアピンが開き、オープナーとして働くことができるようになる。

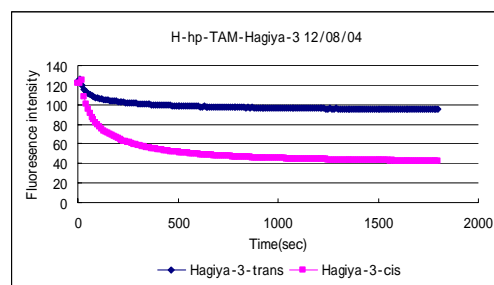
### 光に反応するセンサー



実際に、以下の図にある塩基配列を用いて、40 度の状況で光による制御が可能であることを確認した。三種類のオープナーには 4 個のアゾベンゼンが挿入されている。最初のオープナーは、アゾベンゼンの異性化によってオープナーとしての効率が下がることが期待される。残りの二つは上述したとおりである。



最初のオープナーによる光制御も可能であることが確認されたが、残りの二つよりも trans 体と cis 体の違いは小さかった。以下は、最後のオープナーに関する実験結果である。



### (3-4) 光ライゲーションによる耐熱性DNAナノ構造体の構築

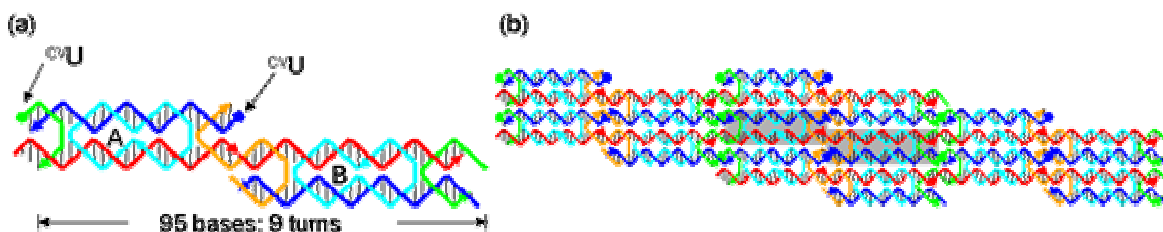
分子コンピューティングの応用研究のひとつとして、DNAタイルを用いた、プログラム可能なDNAナノ構造体の自己組織化に関する研究がある。この研究は近年急速に進展し、ナノスケールの精度で、マイクロスケールの二次元構造体を形成できるようになった。形成されたDNA構造体は、様々なナノ粒子や他の分子をナノスケールの精度でボトムアップ的に配置するための鋳型として利用できる可能性がある。そのため、プログラム可能なDNAタイルの自己組織化は、次世代のナノテクノロジーの手法として大変期待されている。

二次元DNA構造体を集積回路のような複雑な構造物を作るための鋳型として利用するには、部品を階層的に組み立てる必要があるため、DNA構造体には熱安定性が求められる。そのようなDNA構造体を作るには、自己組織化により結合したDNAタイル同士をライゲーションにより再び外れないようにする方法が考えられる。しかし、複雑な構造体のニック部分には酵素が十分にアクセスできないため、DNAリガーゼによるライゲーションが困難である



問題があった。

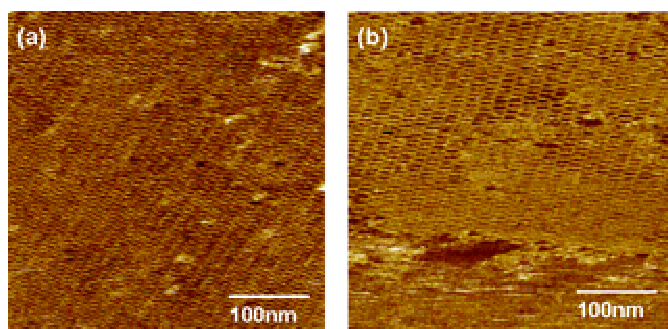
陶山(萩谷班)は酵素を必要としない光ライゲーション法を用いてDNA構造体のライゲーションを行い、耐熱性のあるDNA構造体を作ることに成功した。核酸の光ライゲーション法は、本特定領域研究の藤本班で開発された方法である。



( a ) DXABタイル ( b ) DXABタイルの自己組織化による二次元構造体形成

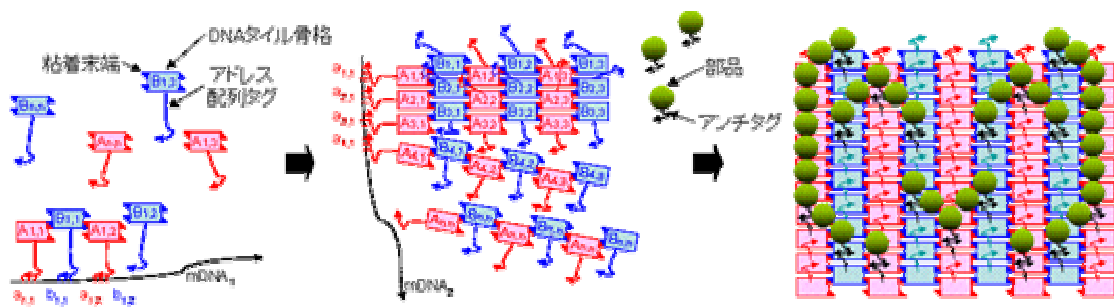
DNAタイルとして、新しく考案したDXABタイル(上図)を用いた。このタイルを用いることにより、光ライゲーション後も平面構造を保つことができた。DXABタイルの粘着末端の2か所にカルボキシビニルウラシ(CVU)を導入し、構造体形成後、360nmのUV光を照射することで、タイル間のライゲーションを行った。

光ライゲーション前後の構造体の融解曲線を測定した結果、ライゲーション後のサンプルの方がより熱に強いことがわかった。また、AFMによりナノスケールの実際の構造を画像化し(下図)、40-75の熱処理後のサンプルの構造変化を比較した。その結果、ライゲーション前のサンプルは40で完全に壊れたのに対し、ライゲーション後のサンプルは45でも壊れておらず、二次元構造体の秩序的なアレイが確認できた。マイカ基板の上に吸着した後で熱処理した場合は、光ライゲーション前のサンプルは45で壊れ始めたのに対し、光ライゲーション後の構造体は65まで壊れず、20も熱安定性が増した。



光ライゲーション前(a)後(b)のDNA構造体

また、ルーラー分子(mDNA)を用いたプログラマブルなDNA構造体の自己組織化(図3)を行った結果、アドレス情報を持った設計どおりの構造体を作ることができた。今後は、副生成物ができないような濃度・温度条件を見つけ、よりエラーの少ないプログラマブルなDNA構造体を作ることできる。



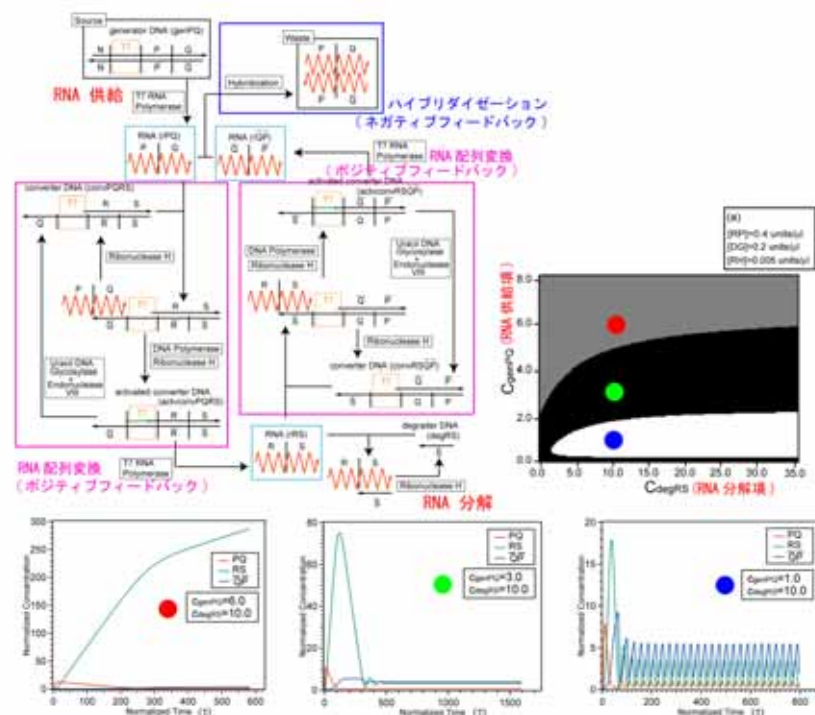
ルーラー分子を用いたプログラマブルなDNA構造体の形成

## (4) 構成的生物学応用

### (4-1) in vitro 論理演算素子, 発振素子の構築

萩谷は、陶山(萩谷班)たちのハイブリッド型 DNA コンピュータのためのコンパイラの開発を進めた。プレートやチップのテーブルへの割り付けはレジスター割り付け、磁気ビーム本研究では、自律的な分子計算反応を利用したオシレータを考案した。このオシレータはポジティブフィードバック 2 つとネガティブフィードバック 1 つを含むフィードバック回路で構成されており (図: 反応モデル), RNA 分子の濃度が自律的に振動する振動系である。ポジティブフィードバックは RNA の配列変換反応でできている。RNA rPQ は、配列変換 DNA とハイブリダイゼーションし、DNA ポリメラーゼによるウラシル含有 DNA の伸長で配列変換 DNA を活性化する。活性化の結果、T7 RNA ポリメラーゼが別の配列を持つ RNA rRS を合成できるようになり、結果として、配列変換が実現される。変換後の RNA 濃度は、変換前の RNA 濃度に依存して変化する。rPQ が増えると rRS も増加するが、rPQ がなくなるとウラシル DNA グリコシラーゼがウラシル含有 DNA 部分を分解し、配列変換 DNA が不活性化されて rRS が生産されなくなる。同様に、rRS が RNA  $r\bar{Q}\bar{P}$  に変換される反応もポジティブフィードバックである。一方、ネガティブフィードバックは RNA のハイブリダイゼーションを利用する。 $r\bar{Q}\bar{P}$  は rPQ と相補的な配列なので、 $r\bar{Q}\bar{P}$  が増加すると rPQ が減少する。核酸ハイブリダイゼーションに二状態モデル、酵素反応に Michaelis-Menten 反応モデルを仮定し、この振動系を非線形連立微分方程式で記述した。解の振る舞いを線形安定性解析によって解析した結果、系への RNA 供給と系からの RNA 分解のバランスで振動性が決定されることが分かった (図: 解析結果)。図の白い領域ではリミットサイクル振動解、黒い領域では減衰振動解、灰色の領域では発散解となる。各領域の代表的な点でキネティックなシミュレーションを行った結果が下段に表示してある。この解析で、現実的に実験を行える範囲の核酸・酵素濃度でリミットサイクルを発生させられることと、その振動を RNA の供給量と分解量を変えることで制御できることが分かった。現在 *in vitro* での実験も進行中である。





## (4-2) in vivo 論理演算素子の構築

細胞に書き込まれた遺伝子群は、自律的な存在を可能とする、極めて優れたプログラムである。このプログラムには、「どのような部品を作るか」という情報と、「いつ部品を作るか」という制御情報が書き込まれている。のしかしながら、われわれは遺伝子やゲノムの一部を部分的に改変する手段を手に入れたとはいえ、われわれが望むプログラムを自由にデザインすることはまだまだ難しい。その原因として、他の生物分野の諸研究と同じように遺伝子工学にも、未だ職人芸が要求されていることが大きい。実際、遺伝子操作を行う際に、生命の種、個体だけでなく、その部品である細胞、タンパク質、DNA にまで「生命らしさ」としての個性があるという認識されてしまっている。

最近になって、工学一般における部品や作業の標準化、という観点から遺伝子工学を改めて見直すことで、遺伝子工学に工学一般の成果を適用しよう、という方針が提唱され、遺伝子プログラムに「どのような部品を組み込むか」ということを記した情報として、各種タンパク質の遺伝子が統一的操作で組み合わせられるようなライブラリ、BioBrick が整備されつつある。このライブラリには種々の部品が整備されつつあるものの、「いつ部品を作るのか」というプログラムについてはまだ整備が不十分である。特に、複数の条件を同時に判定する命令を自由に書き込むためのフォーマットが整備されていない。

木賀(山村班)は、「いつ部品を作るのか」という条件を遺伝子プログラムに書き込むための、下記で詳述するフォーマットを提案し、実際に条件判定を行うためのパーツを構築した。さらに、個々のパーツを組み合わせることで AND 論理演算が可能であることを示した。

木賀の提案した遺伝子プログラムのフォーマットは、LacI や AraC などの転写制御タンパクと特異的に結合する条件判定用 DNA 配列群を GFP コード配列の上流に導入することを基本としている。このフォーマットを可能にするために、右図のようなプラスミドを構築した。条件判定用の DNA として、転写制御タンパク結合配列をもとにデザインされた化学合成オリゴ DNA を用いた。このオリゴは右図のように、Sal I 粘着末端、Bam HI 認識配列、転写制御タンパク結合配列、Bgl I 粘着末端という構成になっており、インサートとして Sal I と Bam HI で処理されたプラスミドに導入される。その際、Bgl I の粘着末端は Bam HI の切断部位と結合する。その結果元のプラスミド配列の Sal I 認識配列は残るが、Bam HI 認識配列は消失する。ただしインサート内部の Bam HI 認識配列は健在であるため、部品の導入後にも、このプラスミドの制限酵素配列のパターンは保存されている。このため、一度部品を組み込んだプラスミドを再び Sal I と Bam HI で処理すれば、別の規格化されたオリゴを共通のデザインにより導入することができる。このため複数の規格化オリゴを順々に組み合わせて導入して、多様な小分子の存在パターンによって制御可能な系を容易に構築することができる。こうして構築したプラスミドで大腸菌を形質転換し、GFP 発現の小分子依存性を調べた。

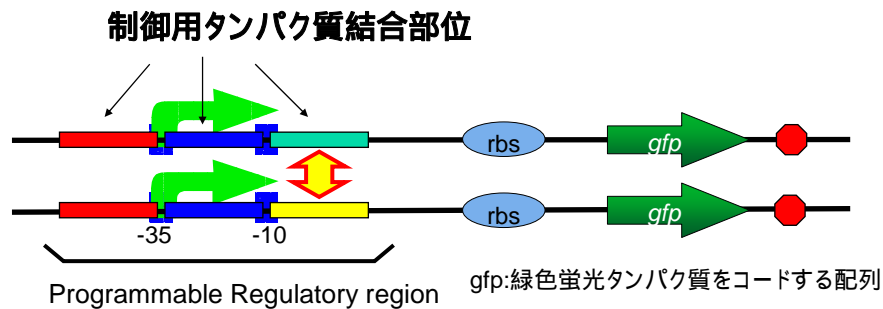
文献をもとに大腸菌内で働く転写制御タンパク 10 種類それぞれの結合配列をデザインし、規格化された部品とした。またそれらをプラスミドに組み込んで蛍光の変化を測定したところ、lacI, AraC, LuxR, EmrR タンパク質が結合する DNA では、それぞれ対応する小分子(IPTG, アラビノース, アシルホモセリンラクトン, サリチル酸)の添加により蛍光量が上昇することが確認された。さらに LuxR 結合配列と LacI 結合配列二種類を同時に組み込んだプラスミドでは、両方の小分子を同時に添加したときのみ蛍光量が大きく上昇することが確認された。これは出力が二つの入力に依存する AND 回路であるといえる。

本研究で提案した手法による制御部品のライブラリが多様化すれば、より多彩な制御が可能になる。その結果より複雑で有用な人工遺伝子回路の構築も可能となると期待される。

# Significances of our project

- 制御用小分子のライブラリ化
- 遺伝子発現制御領域のライブラリ化
  - Systematic design/construction

標準化パーツの組み合わせで作成



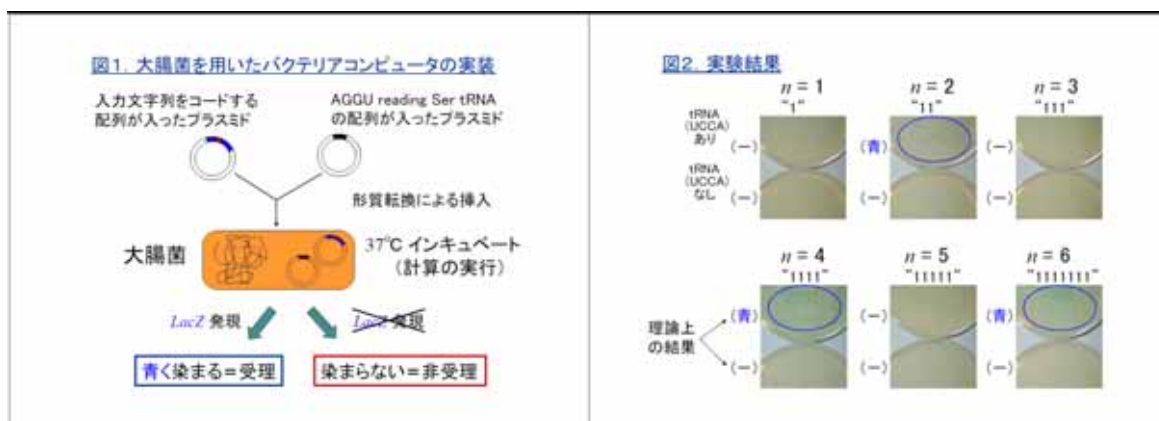
## (4-3) 大腸菌を用いたバクテリアコンピュータの開発

有限オートマトンという計算理論の階層において最も基本的な計算モデルを、大腸菌の細胞内分子メカニズムを用いて実現する研究を行った。はじめに、大腸菌内のタンパク質合成メカニズムを用いて有限オートマトンを計算する方式と実験プロトコルを設計した。この方式は、有限オートマトンという計算モデルを、タンパク質合成メカニズムと拡張コドンを用いて実現し、細胞の中でその計算を実行する新しいタイプの DNA コンピュータである。

具体的には、入力文字を AGGU という RNA 部分配列にコード化し、有限オートマトンの状態も RNA 部分配列にコード化する。これらのコード化された配列の最後に、入力文字列を受理するか否かを検出するための lacZ レポーター遺伝子を加える。次に、転移 RNA がもつアンチコドンを用いて、有限オートマトンの状態遷移関数をコード化する。このように入力文字列をコード化した RNA 配列がメッセンジャーRNA として発現されるようにプラスミド上に挿入する。また拡張アンチコドンをもつ転移 RNA が転写されるように別のプラスミドを合成して、これらの2つのプラスミドを形質転換により大腸菌内に挿入する。大腸菌をインキュベートすることにより、大腸菌内でタンパク質合成反応が実行される。このとき、入力文字列が正しい場合には、プラスミド上にコード化された入力配列にしたがってタンパク質合成が最後まで実行され、lacZ が発現することによりコロニーが青く染まり、有限オートマトンがその文字列を受理したことが確認される(図1)。

実験に用いた有限オートマトンは、2状態のオートマトンで、入力された文字列中の1の

個数が偶数倍のときに受理する（すなわち、パリティビットを検出できる）有限オートマトンである。実験の結果、1の個数が2, 4, 6の偶数の場合にはコロニーが青く染まったことが検出され、1, 3, 5の奇数の場合にはコロニーが染まらなかったことを確認した(図2)。この実験結果は、世界で初めてバクテリアを用いて計算が実行できたことを証明するものであり、まだ初等計算機ではあるがバクテリアコンピュータが初めて実現されたことも示すものである。

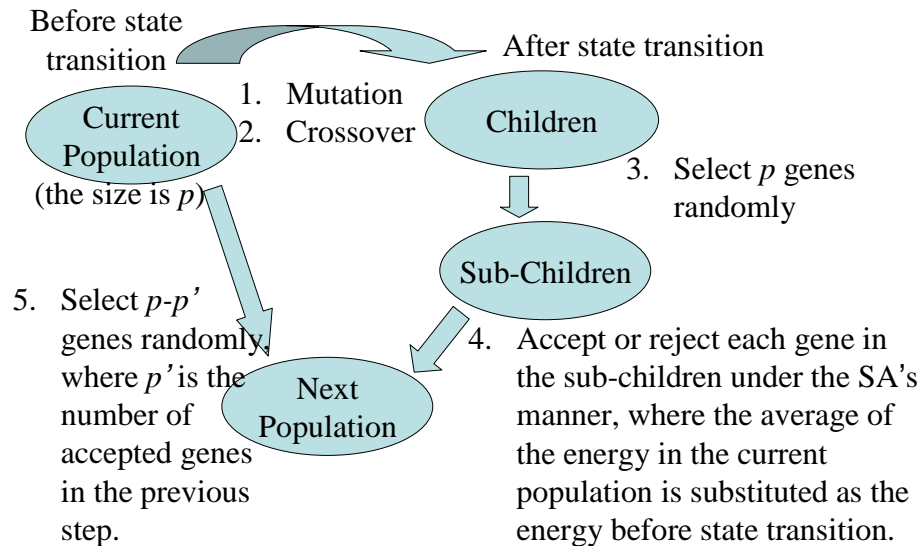


#### (4-4) WetTDGA による aaRS の基質改変

染谷(山村班)は、タンパク質工学への応用を念頭においた分子計算の実装として、「探索が任意のある一点から開始される」という条件のもとでの組合せ最適化のための確率的最適化の手法を検討した。タンパク質工学における望みの機能をもつタンパク質の発見の過程を情報科学における最適化とみなし、まず、マルコフ連鎖モンテカルロ法を応用したシミュレーテッド・アニーリングなどの既存の確率的最適化手法の DNA 分子による実装、すなわち分子計算による実現の可能性について主に理論的観点から検討し考察を示した。次に、遺伝的アルゴリズムに基づいた一手法として下図のような WetTDGA を提案した。提案手法の有効性は計算機実験により確認され、DNA 分子を用いた実現の可能性を議論した。

坂本(山村班協力者)は、アミノアシル tRNA 合成酵素の進化実験と基質特異性の改変を進めた。この結果、新規非天然型アミノ酸を認識する変異体(1種類)の作成に成功している。また、作成したヨードチロシン特異的な古細菌チロシル tRNA 合成酵素変異体の結晶構造を明らかにし、変異体中のアミノ酸置換がどのようにして非天然型アミノ酸であるヨードチロシンを認識するようになり、本来の基質であるチロシンを認識しないようになったかを明らかにした。改変されたこれらのアミノアシル tRNA 合成酵素は、大腸菌、動物細胞、無細胞翻訳系において非天然型アミノ酸をタンパク質に組み込むために使用された。このような非天然型アミノ酸含有タンパク質は、X線結晶構造解析、酵素の触媒機構の解明、細胞内のタンパク質相互作用ネットワークの解析などに役立っている。

## Wet TDGA



## 各研究班の研究項目

領域全体に関わる重要な成果についてはすでに「研究領域の成果概要」において述べた。煩雑をさけるために、ここでは研究班ごとに設定された研究項目を示すにとどめる。成果の詳細については、巻末に「計画研究の成果概要」および「代表的論文」を添付するので参照されたい。

1. 形態変化する分子を用いた並行計算と分散計算（萩谷班）
  - 分子の形態変化を利用した分子マシンの構築
  - 分子の自己組織化による微小パターンの形成
  - 分子による自律的な並行計算と分散計算
  - DNA コンピュータのバイオテクノロジーへの応用
2. 構造的分子計算理論（上田班（H16 まで横森代表））
  - 自律的分子計算系の基礎的考察
  - 抽象化学反応計算モデルの研究
  - 並列計算系による分子計算シミュレータの設計と試作
3. 自律的分散型計算としての分子計算（山下班）
  - 分子計算の自律分散システムとしての特性の解明
  - 分子計算の計算モデルに関する研究

- 分子計算のシステム設計に伴うさまざまな最適化問題の解決
4. パラメータ制御方式による分子計算（大内班）
    - バルジループ構造をとる DNA の安定性に関するモデル化
    - 自由エネルギーに基づいた塩基配列設計アルゴリズムの提案
    - 2-Step Search 法による塩基配列設計手法の検討
  5. ナチュラルコンピューティングの分子実現とその設計論（山村班）
    - ウェット進化計算の分子実現
    - 生物および分子の進化過程の理論解析
    - 人工遺伝子回路の作成
  6. DNA タイルの高信頼セルフアセンブリ技術の研究（村田班（H17 より））
    - 高信頼セルフアセンブリ技術の開発
    - DNA 相互作用による機能実現技術の開発
  7. 光遺伝子操作法を用いた分子コンピューティング（藤本班（H17 より））
    - 枝分れする DNA 分子を基本とした非天然核酸構造を有する分子メモリの開発
    - 非酵素的な光連結の特性を利用した遺伝子解析及び分子コンピューティング

# 研究領域の研究組織と各研究項目の連携状況

本研究領域における具体的な研究の進め方は次の通りであった。「抽象分子計算系」は、「構造的分子計算理論 自律的計算系の解析と設計のための基礎理論(上田)」および「自律的分散型計算としての分子計算(山下)」の二つの計画研究、「実証分子計算系」は、「形態変化する分子による並行計算と分散計算(萩谷)」、「ナチュラルコンピューティングの分子実現とその設計論(山村)」および「パラメータ制御方式による分子計算(大内)」の三つの計画研究、さらに「応用分子計算系」は「DNA タイルの高信頼セルフアセンブリ技術の研究(村田)」、「光遺伝子操作法を用いた分子コンピューティング(藤本)」から成り、それらは相互に影響し合いながら研究を進めてゆく。

領域全体の連携をはかるために、およそ月に1回のペースで全体会合を行ってきた。全体会合では、各分担者の研究の進捗状況を報告するとともに、ほぼ毎回、関連する分野の著名な研究者を招待して講演を依頼した。その日時会場および招待講演の記録を次に示す。

## 平成 14 年度

定例研究会: 2002 年 4 月 12 日 於 東大 本郷

定例研究会: 2002 年 5 月 17 日 於 早大 西早稲田

定例研究会: 2002 年 7 月 29 日 於 阪大 吹田, 谷田研光コンピューティング施設見学,  
岩崎研 AFM 関係施設見学

定例研究会: 2002 年 9 月 17 日 於 東大 駒場, 特定領域キックオフ会合,  
川村秀憲氏(北大)招待講演

定例研究会: 2002 年 10 月 18 日 於 早大 西早稲田

定例研究会: 2002 年 11 月 29 日 於 東大 駒場

理論班研究会: 2003 年 1 月 10-11 日 於 九大 箱崎, 松野浩嗣氏(山口大)招待講演

公開シンポジウム: 2003 年 3 月 14 日 於 北大 札幌

全体会議: 2003 年 3 月 15 日 於 北大 札幌

## 平成 15 年度

定例研究会: 2003 年 4 月 25 日 於 早大 西早稲田, 時田恵一郎氏(阪大)招待講演,  
野地博行氏(東大)招待講演

定例研究会: 2003 年 5 月 16 日 於 東大 駒場, 特定領域「統計物理」との交流会,  
樺島祥介氏(東工大)招待講演,  
田中利幸氏(都立大)招待講演,  
渡辺 治氏(東工大)招待講演

定例研究会: 2003 年 6 月 19 日 於 東大 駒場

夏季セミナー: 2003年8月5-6日 於 北大 札幌, 陶山明氏(東大)招待講演,  
Hao Yan 氏(Duke 大)招待講演,  
RT-PCR 講習会(亀田充史氏(JST))

定例研究会: 2003年9月26日 於 東大 駒場

定例研究会: 2003年10月31日 於 早大 西早稲田, 橋本浩一氏(東大)招待講演,  
原正彦氏(東工大)招待講演

定例研究会: 2003年11月21日 於 東大 駒場, 藤本建造氏(北陸先端大)招待講演

理論班研究会: 2003年12月22-24日 於 三愛高原ホテル(熊本県阿蘇高原)  
都甲潔氏(九大)招待講演

研究交流会: 2004年1月23-24日 於 石川ハイテク交流センター(石川県能美郡辰口町)  
北陸先端大藤本研見学会,  
吉村嘉永氏(北陸先端大)講演,  
白木賢太郎氏(北陸先端大)講演

公開シンポジウム: 2004年3月19日 於 東工大 すずかけホール,  
吉信達夫氏(阪大)招待講演

全体会議: 2004年3月20日 於 東工大 すずかけ台

#### 平成 16 年度

定例研究会: 2004年4月16日 於 東大 本郷, 程久美子氏(東大)招待講演

定例研究会: 2004年5月21日 於 東工大 すずかけ台, 柳田保子氏(東工大)招待講演

定例研究会: 2004年6月29日 於 東大 駒場

理論班研究会: 2004年7月10日 於 九大 箱崎, 安部達也氏(東大)講演

夏季セミナー: 2004年8月2-3日 於 北大 札幌, 塩谷光彦氏(東大)招待講演,  
DNA タイル自己組織化実習(亀田充史氏(JST))

定例研究会: 2004年9月14日 於 西早稲田

日韓ワークショップ: 2004年10月4-5日 於 ソウル大学

Ken Komiya (Tokyo University)

Single-Molecule Architecture for DNA State Machine: Whiplash PCR

Tae-Hyun Park (Seoul National University)

Denaturation Temperature Gradient PCR for DNA Computing

Masami Hagiya (University of Tokyo)

Molecular Computing and Nanorobotics

Akira Suyama (University of Tokyo)

Autonomous DNA Computation

Satoshi Kobayashi (University of Electro-Communications)

Algorithms for Testing Structure Freeness of Biomolecular Sequences

Danny van Noort (Seoul National University)



Programmable DNA Computing in Microreactors

Masahito Yamamoto, Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda and Azuma Ohuchi (Hokkaido University)

Hierarchical DNA Memory

Young Gyu Chai (Hanyang University)

Nanospheres for DNA-Based Theorem Proving

理論班研究会: 2004年10月30日 於 西早稲田

定例研究会: 2004年11月12日 於 西早稲田, 佐久間淳(東工大)招待講演

理論班研究会: 2004年12月10-12日 於 国民宿舎 えびの高原荘 (宮崎県 えびの高原)

定例研究会: 2004年12月17日 於 東大 駒場, 江原靖人(神戸大)招待講演

公開シンポジウム: 2005年3月11日 於 東大 駒場 数理科学研究科大講義室,

林健志(九州大学)招待講演,

企画セミナー「人工遺伝暗号系」

横川隆志(岐阜大)招待講演,

大槻高史(岡山大)招待講演,

芳坂貴弘(北陸先端大)招待講演

理論班研究会: 2005年3月12日 於 西早稲田

平成 17 年度

定例研究会: 2004年4月16日 於 東大 本郷, 程久美子氏(東大)招待講演

定例研究会: 2005年7月4日 於 名古屋大学 ベンチャービジネスラボラトリー・ホール

夏季セミナー: 2005年8月3-4日 於 北海道大学 大学院情報科学研究科棟

日韓ワークショップ: 2005年9月28-29日 於 ソウル大学

理論班研究会: 2005年10月1日 於 早稲田大学 教育学部

定例研究会: 2005年10月25日 於 東京工業大学 すずかけホール

定例研究会: 2005年11月29日 於 東京大学 駒場 キャンパス 16号館

理論班研究会: 2005年12月17-19日 於 KKR 翠山荘 (別府市)

講演会: 2006年1月16日 於 東京大学 駒場 キャンパス 16号館

公開シンポジウム: 2006年3月10日 於 東京工業大学 大岡山西 9号館デジタルホール

講演会: 2006年3月11日 於 早稲田大学 教育学部

平成 18 年度

定例研究会: 2004年4月16日 於 東大 本郷, 程久美子氏(東大)招待講演

講演会: 2006年4月10日 於 東京大学 駒場 キャンパス 16号館

定例研究会: 2006年4月15日 於 早稲田大学理工学部 62W号館

定例研究会: 2006年5月27日 於 名古屋大学工学部一號館

理論班研究会・定例研究会: 2006年6月17日 於 オーガストイン久茂地 (那覇市)

理論班研究会: 2006年7月15日 於 早稲田大学

夏季セミナー: 2006年8月7-9日 於 東京工業大学 すすかけホール

DNA Computing Session (華中科技大学): 2007年9月18-22日

定例研究会: 2006年9月29日 於 東京工業大学 すすかけホール,

企画講演会「ボトムアップナノテクと材料科学」

石川正道氏(東工大),

塚本勝男氏(東北大),

梶川浩太郎氏(東工大)

定例研究会: 2006年10月18日 於 東京大学 山上会館

理論班研究会: 2006年12月22-23日 於 九州大学 箱崎キャンパス

公開シンポジウム: 2007年3月23日 於 東京大学 弥生講堂

これらの会合を通じて、各研究班内においても研究班と研究班の間においても、数多くの共同研究が行われている。

- ・ 小野(山下班)たちは局所探索に基づく近似アルゴリズムを用いて、萩谷たちが開発した二次構造エネルギー地形の解析アルゴリズムを効率化した。
- ・ 定兼(山下班)たちは、陶山(萩谷班)たちが得た DNA 配列のハイブリダイゼーション速度の実験データをもとに、マルコフシミュレーションによる解析を進めた。
- ・ 小林(上田班)たちの配列セット生成に関する研究を背景として、朝廣(山下班)はさまざまな貪欲法を用いた配列セットの生成法を比較する研究を始めた。
- ・ 萩谷は小林(上田班)の開発した配列設計手法であるテンプレート法の拡張を行った。
- ・ 萩谷と大内たちは、分子機械に関する共同研究を進めた。
- ・ 村田と藤井(萩谷班)は、DNA タイルの自己組織化のためのマイクロリアクタの開発を共同で行っている。
- ・ 山村のアクエアスコンピューティングを大内たちがヘアピンの開閉によって実装した。また、藤本の光反応 DNA を用いた実装のためのマイクロリアクタを藤井(萩谷班)が開発している。
- ・ 木賀(山村班)は、陶山(萩谷班)の助手を務めていたが、東工大に移動となり、陶山および山村と共同で構成的生物学に関する研究を進めた。
- ・ 木賀(山村班)が中心となり、萩谷・陶山(萩谷班)、榊原(上田班)が所属の学生を募って、人工遺伝子回路に関する国際コンテスト(第3回 iGEM, 11月, 於 MIT)に Tokyo alliance というチーム名で参加した。参加チーム数 37, 日本からは Tokyo alliance を含む 2 チームのみが参加したが、最優秀パーツ賞、最優秀共同研究賞の 2 つを受賞した。
- ・ 村田は、マイクロ流体デバイスについて萩谷班の藤井らと共同研究を行った。また、新しい DNA モチーフの創製について藤本班の協力を得、DNA 連鎖反応を利用したデバイスの可能性について山村班の小宮の助言を得た。

各班における研究の連携状況については、各班の成果概要を参照されたい。

# 研究領域の国際的な位置づけと国際交流の状況

本領域と関連の深い海外の研究者との国際交流および本領域の国際的な位置づけについてまとめておく。

- ・ 特定領域が始まる直前に、既に国際会議 DNA8 を日本(札幌)において開催した。萩谷がプログラム委員長であった。この年の会議に限らず、毎年多くの発表と参加者があり、毎回数名ずつがプログラム委員として企画運営にあたっている。この分野における日本のプレゼンスは既に確立している。
- ・ 国際学会の ISNSCE の Scientific Advisory Committee には日本から 4 人が加わっているが、そのうちの 3 人は本研究領域に関係している。
- ・ 萩谷は、2007 年には ISNSCE 副会長、2008 年には同会長を務める予定である。
- ・ 平成 15 年度には、Duke 大学(当時)の Hao Yan 博士を招聘し、自己組織化を中心とした招待講演をいただいた。これを契機の一つに、北大の山本は Duke 大学に滞在して共同研究を進めた。
- ・ 村田と山村は Winfree との共同研究を進めている。村田の大学院生の藤林が Winfree の研究室(カリフォルニア工科大学)に留学して、DNA タイルの自己組織化の新しい手法に関する研究を進めている。
- ・ 2004 年 10 月および 2005 年 9 月に、ソウル大学において、分子コンピューティングに関する日韓ワークショップを開催し、韓国の研究グループとの交流を深めた。
- ・ 2006 年 9 月に中国武漢において Bio-inspired Computing 2006 国際会議があり、DNA コンピューティングのセッションを企画し、チュートリアル講演も行った。

## 研究成果公表の状況

研究成果公表には、個別の分担者による論文としての公表の他に、各年度で公開シンポジウムを開催し、年次成果報告書を刊行している。これと同時にホームページによるリアルタイムな情報の公開を心がけている。

これまでに開催した公開シンポジウムの日程は次の通りである。

平成 14 年度

日時：平成 15 年 3 月 14 日(金) 12:30~18:00

会場：北海道大学 工学部 B31 教室

プログラム概要：各班による研究発表 11 件，  
北大「DNA コンピューティングラボ」開所式

平成 15 年度

日時：平成 16 年 3 月 19 日（金）11：00～18：00

会場：東京工業大学 すずかけホール

プログラム概要：吉信達夫氏(阪大)招待講演，  
選抜メンバーによる研究発表 8 件

平成 16 年度

日時：平成 17 年 3 月 11 日（金）10：00～17：00

会場：東京大学 大学院数理科学研究科大講義室

プログラム概要：林健志氏(九大)招待講演，  
萩谷領域代表から進展状況について報告  
企画セミナー「人工遺伝暗号系」  
横川隆志(岐阜大)招待講演，  
大槻高史(岡山大)招待講演，  
芳坂貴弘(北陸先端大)招待講演

平成 17 年度

日時：平成 18 年 3 月 10 日（金）10：00～17：00

会場：東京工業大学大岡山キャンパス西 9 号館 1 階デジタルホール

プログラム概要：上田泰己（理研）招待講演，初澤毅（東工大）招待講演，  
選抜メンバーによる研究発表 6 件

平成 18 年度

日時：平成 19 年 3 月 23 日（金）13：30～17：00

会場：東京大学 弥生講堂

プログラム概要：領域代表挨拶 萩谷昌己（東大）  
文部科学省からの挨拶  
選抜メンバーによる研究発表 10 件  
ポスター発表（同会場 10：00～12：00）

公開シンポジウムの周知のために次のようなポスターを作製した。

文部科学省 科学研究費補助金  
特定領域研究

# 分子プログラミング

- 分子レベルの情報処理機構の設計論 -

(領域番号 766 分子計算設計論)

<http://hagi.is.s.u-tokyo.ac.jp/mp/>

## 公開シンポジウム

日時: 2007年3月23日(金) 13:30 ~

会場: 弥生講堂(東京大学弥生キャンパス)

南北線「東大前」、千代田線「根津」

<http://www.a.u-tokyo.ac.jp/yayoi/>

領域代表挨拶 萩谷昌己(東大)

文部科学省からの挨拶

分子プログラミングからプログラマブル科学へ 山村雅幸(東工大)

iGEM報告と合成生物学の近未来 木賀大介(東工大)

DNA-Based Nanosystemsの現状と将来 村田智(東工大)

分子プログラミングの諸技術 小林聡(電通大)・山本雅人・田中文昭(北大)

ナチュラルコンピューティングへ向かって 山下雅史(九大)

CREST分子メモリの紹介 萩谷昌己(東大)

分子コンピューティングから生まれた先端計測 陶山明(東大)

化学からの期待 藤本健造(北陸先端大)

物質科学からの期待 石川正道(東工大)

生物学からの期待 坂本健作・若林健一(理研)

## ポスター発表

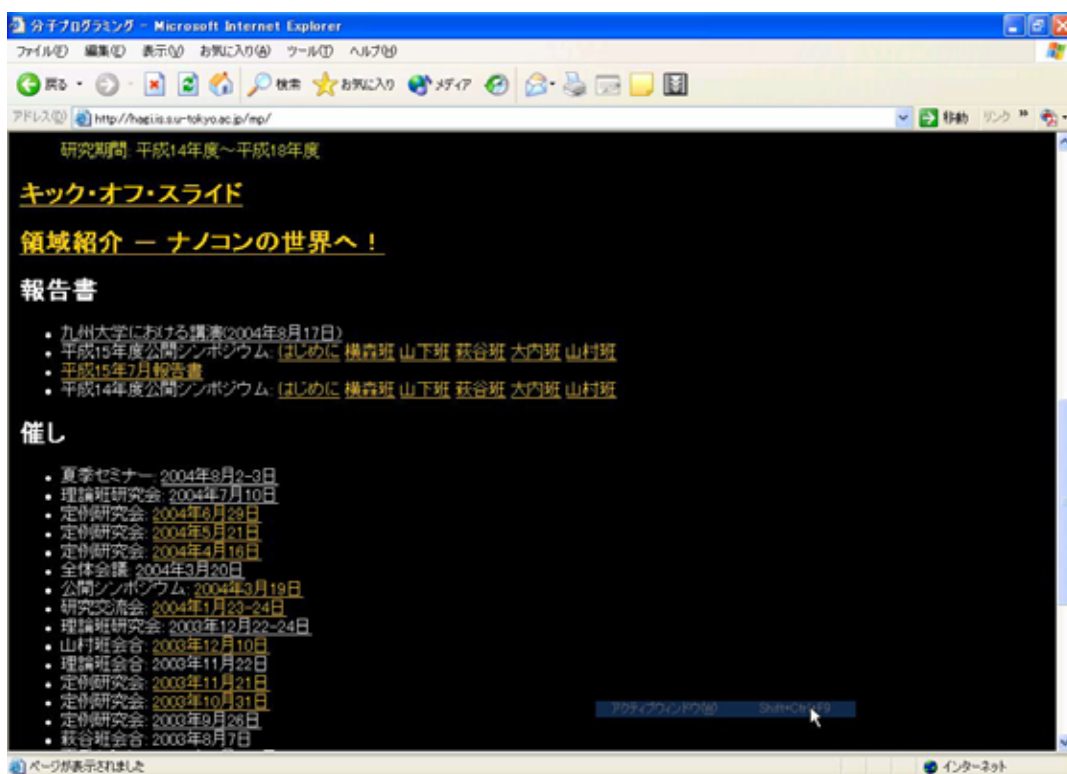
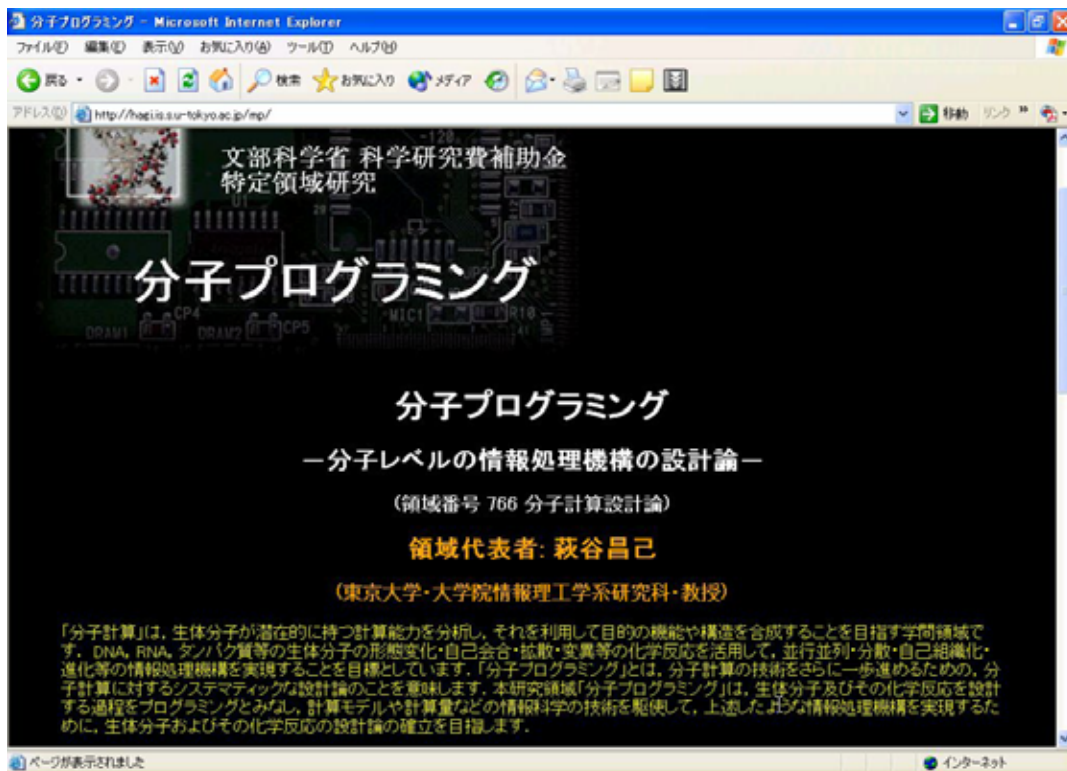
同日同場所 10:30 ~

問い合わせ先 萩谷昌己 03-5841-4113

[hagiya@is.s.u-tokyo.ac.jp](mailto:hagiya@is.s.u-tokyo.ac.jp)

ホームページの URL は次の通りである .

<http://hagi.is.s.u-tokyo.ac.jp/mp/>

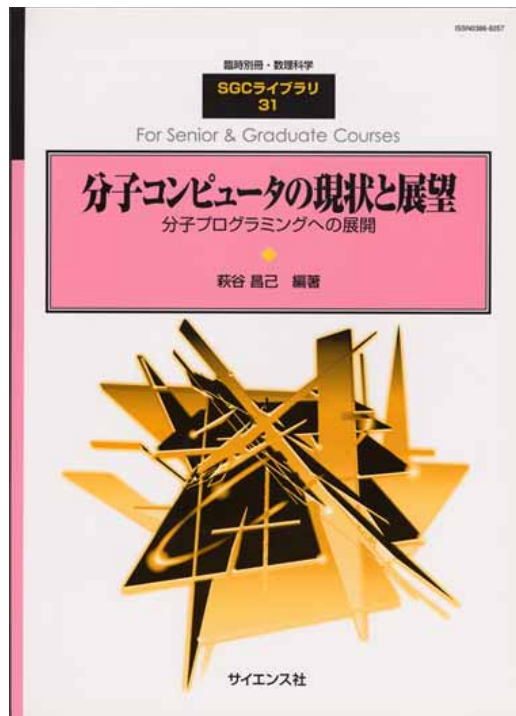


その他、雑誌・学会企画等の活動は次の通りである。

2003年の3月14日に、本研究領域の活動が北海道新聞で紹介された。



2004 年の 3 月に、本研究領域の多くのメンバーが参加し、本領域の研究成果も含めて、数理科学の別冊を刊行した。



2006 年の 3 月に、木賀(山村班)が参加し、最新の構成的生物学について、バイオニクス誌に特集記事を掲載した。





2004年8月3日～6日に北海道工業大学で開催された計測自動制御学会全国大会において、本領域の分担者4名が本領域の成果を紹介するオーガナイズドセッションを企画し、実施した。

2005年9月9日に中央大学で開催されたFIT2005において、チュートリアル「分子計算のしくみ」を企画し、実施した。

2006年5月26日に名古屋大学で開催された情報処理学会ナチュラルコンピューティング研究グループにおいてセッションを企画し、実施した。

2006年6月16日に沖縄先端科学技術大学院大学で開催された情報処理学会バイオ情報学研究会においてセッションを企画し、実施した。

## 総括班評価者による評価の状況

本研究領域では、7つの研究班に加えて、特定領域全体を統括し評価・助言を行う総括班を置いている。特に、以下の先生方には、それぞれのご専門からの助言をいただいている。

都甲潔(九大)

自己組織化に関する助言

塩谷光彦(東大)

超分子に関する助言



小長谷明彦(北陸先端大)	分子生物情報学の立場からの助言
小林重信(東工大)	広く、システム科学の立場からの助言
有川節夫(九大)	広く、理論計算機科学の立場からの助言
米澤明憲(東大)	並列計算・分散計算の立場からの助言
佐藤雅彦(京大)	広く、理論計算機科学の立場からの助言
青木孝文(東北大)	ソフトコンピューティングの立場からの助言
小野治(明大)	サイバネティクスの立場からの助言および DNA コンピューティングの応用に関する助言
石川正道(東工大)	材料科学の立場からの助言

以上の総括班のメンバーには、本研究領域のメーリングリストにより、定例研究会、公開シンポジウム、夏季セミナー、国際会議など、領域の活動に関する情報が逐一送信されるようになっており、特に定例研究会のアクティビティの高さや国際会議への貢献に関して高く評価していただいている。

総括班のうち、都甲と佐藤には、理論班の研究会などに数回出席していただき、領域の活動が順調に進んでいることを確認していただいた。特に都甲には理論班の研究会において自己組織化に関する講演をしていただき、自己組織化の観点から、各研究に関するコメントをいただいた。塩谷には、2004年の夏季セミナーに参加していただき、金属錯体型人工DNAを中心に招待講演をしていただくとともに、超分子の観点から各研究に関するコメントをいただいた。

また、各年度の公開シンポジウム報告書はもとより、本特定領域が中心になって2004年3月にまとめた数理科学の臨時別冊「分子コンピュータの現状と展望--分子プログラミングへの展開」を送付し、領域の研究成果に関する報告を欠かさずに行っている。

特に、平成16年9月の中間評価に先立って、萩谷と山村が有川と小長谷を訪れ、有川には主として研究領域の運営に関する評価、小長谷にはこれまでの研究成果に関する評価をいただいた。

有川より、領域の運営は順調に進んでいるとの評価をいただいた。当初、特にこの分野に新たに参入した山下班の研究活動に懸念があったが、本研究領域での活発な交流の影響を受け、アルゴリズム理論を背景として、十分な貢献をしつつあるという意見をいただいた。

小長谷より、これまでの主な研究成果に関するコメントをいただいた。特に、村田たちの自己組織化に関する成果に対しては、その応用可能性に関して高い評価をいただいた。山村たちの成果に関しては、その将来性を指摘していただいた。また、生物や化学の分野における個別研究と差別化するために、分子コンピューティングの汎用性、特にプログラム可能性を中心に研究をすすめるべきだというコメントをいただいた。従来の個別研究をワイヤードコンピュータ、分子プログラミングを汎用コンピュータと対応付ける、非常にわかりやすいイメージで、本研究領域の方向性とも一致する。部品を自由に組み合わせ

プログラムが可能な分子システムの設計論が確立すれば、従来個別に分子を創製していたバイオテクノロジーやナノテクノロジーの世界が大きく変わるだろうという意見をいただいた。

平成 17 年 6 月には、DNA コンピューティングの応用に関する研究を進めている小野と進化計算の専門家である小林より、領域全体に関するコメントを得た。

小野からは、特に新しい計算モデルの研究の重要性を指摘された。ネットワークに関しては、コネクションマシンなどの既に過去のものとなった計算パラダイムと自己組織化を組み合わせることにより、今までにない新しい計算モデルが考えられるのではないかと、このコメントを得た。(連続量と離散量の)ハイブリッドに関しては、ファジー概念を分子を用いて実現する可能性について指摘された。さらに、別の意味の「ハイブリッド」として、シリコン計算機と化学計算機のハイブリッド(Si と C のハイブリッド)の可能性についてのコメントを得た。また、分子コンピューティングの応用の観点からは、分散メモリなどの DNA のみで構築可能なシステムを探求することも重要であるとの指摘を受けた。以上の他、シミュレーション技術との関連に関して質問を得た。分子動力学や分子軌道法などの計算化学との融合の可能性について指摘された。

平成 18 年 6 月には、ソフトコンピューティングに関する研究を進めている青木と材料科学の専門家である石川より、領域全体に関するコメントを得た。

青木からは以下のコメントを得た。直接引用する。「本特定領域研究も最終年度を迎え、これまでの研究成果を総括し、これを発展的に引き継ぐ次期研究プロジェクトを検討する段階に入った。本研究組織は、まったく異なる学問分野を統合して計算論的なナノテクノロジーやバイオテクノロジーの新領域を切り拓くことを目指しており、世界的に見てもきわめてユニークなものとなっている。

積極的に評価できる項目として以下があげられる。

- ・ 計算機科学分野の理論系研究者が、専門分野の枠にとどまることなく、実験系の研究に多大な関心を持って歩み寄るとともに、場合によっては高度な実証実験に取り組んでいることは特筆すべきである。
- ・ 研究会・シンポジウム・セミナーなどがきわめて頻繁に開催されており、通常の特定期間研究の水準をはるかに越える連携が実現されている。
- ・ 「誤り抑制 DNA タイル」や「ヘアピンを利用した分子マシン」をはじめとして、研究領域の方向性を特徴づける顕著な成果が得られている。

一方、今後、研究領域の一層の発展に向けて重要であると思われる事項を列挙する。

- ・ 「応用分子計算系」に見られるような実験系グループとの連携の強化は、今後の研究の重要な方向性であると思われる。
- ・ 分子生物学実験のサマーセミナーなどの試みはきわめて有意義であり、これを発展させた人材育成プログラムを実現できないだろうか。また、全国の共同利用ラボなどの設置も視野に入れた検討も意義があると思われる。

- ・ 理論系グループが中心となって、分子プログラミングの理論における重要な未解決問題を Open Problems として総括し、広く公表することができないだろうか。学際的な視点から適切に定式化された問題の公表は、広範な分野にインパクトを与えるものと期待される。」

石川からは以下のコメントを得た。同様に直接引用する。「世界的に見た分野全体の方向性が、「計算論的ナノテクノロジー」と「細胞コンピューティング」の2つに集約されてきており、この領域がそれを推し進める形で活動していることは理解した。たいへんな数のアイデアが出ているという感想を持った。特に DNA ナノテクノロジーの展開は、材料科学の進展がスタティックな構造形成からダイナミックな動きを利用するようになってきたのとよく似ており注目している。いくつかコメントする。

まず、「アルゴリズム」のような決定論的な概念が支配し、ゆらぎによる不確定さのない機械論的な説明を聞いたとき、エネルギー論的な壁を果たして乗り越えられるのか、という疑問を感じた。例えば、完全シリコン結晶の成長には20～30年の努力の積み重ねが必要であったように、エラー（欠陥）の除去は困難な課題である。一般に、化学的な結合は強いが、近くでしか働かない相互作用で、物理的な相互作用は弱いが遠くまで影響する。DNA タイルもアセンブリが進んで大きくなってくると物理的な相互作用が無視できなくなり、さらに運動が遅くなるために正しい化学反応を起こせるだけの統計的衝突頻度を稼げないだろう。アセンブリにはスケール依存性がある。正しい化学結合という側面のみに依存するアルゴリズムとは別の「第2の方法」が必要だろう。

ひとつのアイデアは「エネルギーを投入する自己組織化」であろう。例えば、アクトミオシン研究は日本が草分けであり、そのときの基礎的課題としてゆらぎのもとでどのように1方向に運動が進むかという問題が取り組まれた。結論として、一方向に動くときのみ ATP を消費するというメカニズムでエネルギー論的に解決されることがわかった。自己組織化に積極的にエネルギーを使うアイデアはまだないようだが、そもそもコンピューティングはエネルギーを使うものだろう。生物の酵素反応は化学反応のエネルギーバリアを下げ、ぴったり嵌ったときに ATP=エネルギーをはっきりと消費することで、エラーを低減しているのである。

応用についてもきちんと顧慮してほしい。例えば、DNA ナノテクが喧伝され始めた当初、DARPA の分子回路プロジェクトに関心が集まったことがあったが、2次元の任意の線画を自己組織化する、という段階で「できそうにない」と思い、関心は急にさめてしまった。地道な応用というのは、もっと簡単なものでよい。例えば、「任意のピッチの格子」が確実にできるなら、それだけでも応用は広がる。もちろん関連した技術開発が必要となるが、材料科学の人間が入れば一気に進むだろう。もし、少しでもデザイン性を持ったアルゴリズム的な組立てが可能であれば、材料科学が一旦放棄してしまった、「設計可能な材料」に再び迫れるのではないかと期待している。

この分野の現状は構想を練っている段階に見える。量子コンピューティングと状況がよ

く似ている。量子コンピューティングもまだ1 + 1ぐらいしかできない。概念的にセキュリティ応用等に期待が持てるため許容されているが、いずれは「本当に役立つことは何か」を問われるようになるだろう。量子コンピューティングと比べると、分子の方が一段と実現性が高い。だからこそ、タイル+ を見つけたときには、とたんに飛躍する可能性があると思う。」