

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)も3年目を迎え、本年度は中間評価を受けた。本報告書は、その際の中間報告書を公開用に加筆訂正し、平成14年度から平成16年度までの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に係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。

本年度の公開シンポジウムは、平成17年3月11日、東京大学大学院数理科学研究科大講義室で開催する。特別講演として、九州大学の林健志先生に「DNAの自己組織化能を利用したデザインブル・アドレスブルナノ構造体の構築」と題する講演をお願いした。またこれと併せて、人工暗号系をテーマとして複数の講師を招き、企画セミナーを実施する。今後も、このような関連分野との交流を深めていきたいと考えている。

最後に、3年の間、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

要旨	1
研究領域の概要	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
研究費の使用状況	18
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
研究領域の研究を推進する上での問題点と対応策	24
今後の研究領域の推進方策	24
各計画研究の成果概要	27
萩谷班	29
横森班	63
山下班	79
大内班	93
山村班	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
- 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

要旨

「分子計算」とは、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。「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を意味している。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を確立することをめざす。「抽象分子計算系」, 「分子計算系」の2研究項目, 5計画研究から成り, 基礎理論から応用までの幅広い研究を行う。

研究領域の概要

DNA, RNA, タンパク質等の生体分子と通常の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 10 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う人が少なくない。しかし 10 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。

特に現時点では、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。

しかし、以上に概観したような分子による「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標としている。

以上の目標を達成するために、本研究領域は図に示すように次の2つの研究項目から成り立っている。

- 抽象分子計算系

抽象分子計算系の研究は、情報科学からのパラダイムの導入と情報科学への貢献を目指す。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。

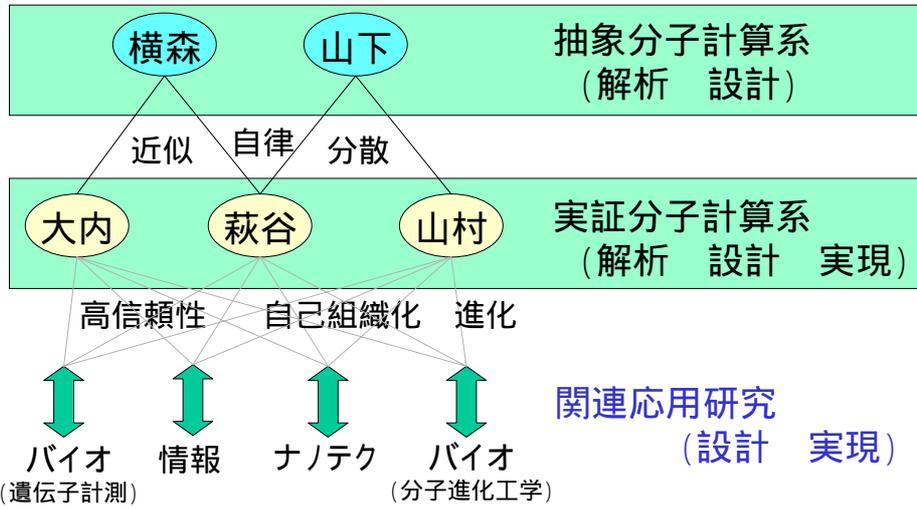
- 実証分子計算系

実証分子計算系の研究は、実際の分子を想定した計算系の研究を行う。具体的には、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。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に注目している。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。

これらの2つの項目は、分子を抽象的なものと現実的なものの2つの方向から見たものであり、情報科学的概念(並列・分散など)と分子の実際の反応(形態変化・自己会合など)との間の「対応づけ」のレベルを表している。実証的な研究項目では既に確立した「対応づけ」に基づいた研究が展開される一方で、抽象度の高い研究項目は、横方向に連携して様々な「対応づけ」を模索することにより分子計算の基盤を広げる役割を果たす。このように、本研究領域によって、分子計算に対するシステムティックな取り組みが初めて可能になる。

上述したように、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成果の2本柱である。

研究項目および計画研究の組織と関連



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および分子反応の設計論に關係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、以下のようになる。

(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)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

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

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)**

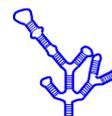
T_{lin} : 線形な二次構造 

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

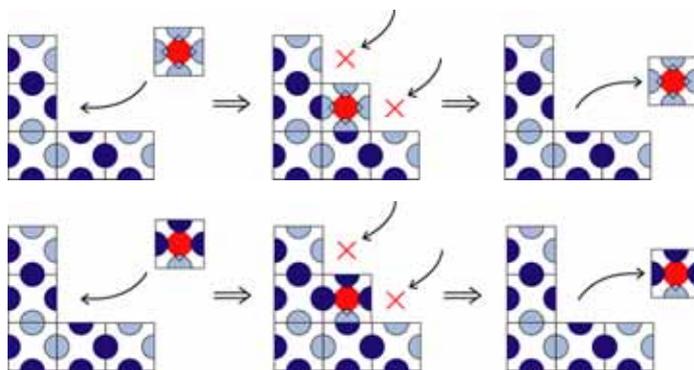
朝廣(山下班)は、配列セットの設計に際して、種々の貪欲法の有効性に関する解析を進めた。ハミング距離による重なりをなるべく大きくとる GreedyPack, ハミング距離の順に配列を網羅する GreedyHD, グレイコードに従って配列を数え上げる GreedyGray の三種類の貪欲法の比較を行い, GreedyPack, GreedyHD, GreedyGray の順に, 実行時間は小さくなるが, 得られる配列セットの大きさも小さくなることが分かった。実際に貪欲法で配列セットを生成することは頻繁に行われており, この知見は大いに役立つと考えられる。

(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, 構造間の変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)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)

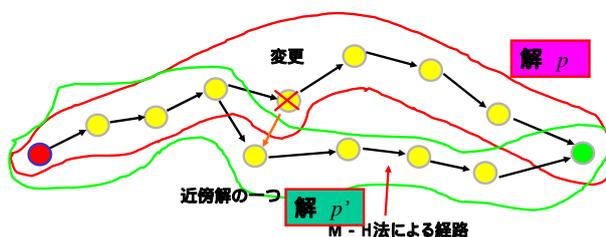
- 2点を含む最小の流域を求めるグラフ探索法。
- 始点から終点までのエネルギー地形(集合B)を、低い点を選択しながら探索・生成。(最小の流域)
- Prim-Dijkstra法の一つ。

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

(2) 分子反応の設計論

(2-1) 反応の並列化

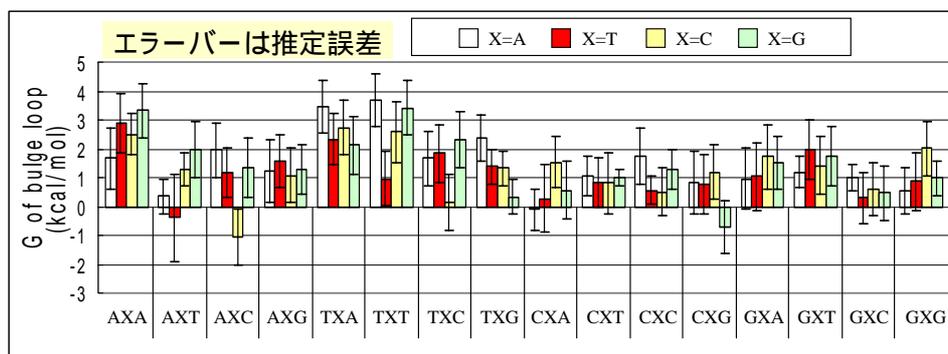
萩谷は、陶山(萩谷班)たちのハイブリッド型 DNA コンピュータのためのコンパイラの開発を進めた。プレートやチップのテーブルへの割り付けはレジスター割り付け、磁気ビーズ・ユニットやディスペンサなどのモジュールのスケジューリングは命令スケジューリングと考えることにより、既存のコンパイラ技術を反応制御の自動スケジューリングへ応用することに成功した。特に、整数線形計画法を用いることにより、リソースの割り付けと命令のスケジューリングの両方を最適化することに成功した。今後は、藤井(萩谷班)が開発しているマイクロリアクタにおける反応に対しても、同様の技術を開発して行きたい。

(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)

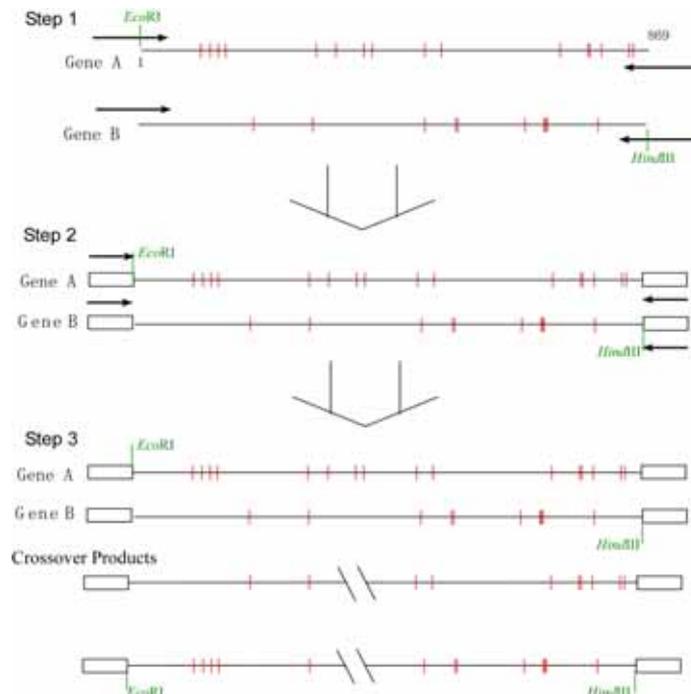
最も安定なものは ACC bulge (-1.05 kcal/mol)

(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



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 分子マシン
 - ◇ 形態変化する DNA 分子の設計方法
 - ◇ 分子マシンの光制御を目指した光機能性超分子の構築
- 分子の自己組織化 微小パターンの形成
 - ◇ 分子の自己組織的集合モデル
 - ◇ 原子間力顕微鏡を用いた生体分子微細パターン作製法の開発
- DNA コンピュータ バイオテクノロジーへの応用
 - ◇ ハイブリッド型 DNA コンピュータによる遺伝子解析

- ◇ タグとアンチタグのシステムの忠実度
- ◇ マイクロチップのための微量液体制御機構の開発
- ◇ DNA コンピュータのためのコンパイラ

2. 構造的分子計算理論（横森班）

- 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）

- 分子計算と自律分散システム
- 分子計算の計算モデル
- 分子計算における最適化問題

4. パラメータ制御方式による分子計算（大内班）

- 反応時間と反応効率の関係の分析
- PCR 増幅における実験プロトコルの最適化
- 状態遷移型 PCR の実現とシミュレーション
- バルジループ構造を含む塩基配列の安定性測定
- 2-Step Search 法による塩基配列設計手法の検討
- ヘアピン型メモリを用いたアクエアスコンピューティングの実現

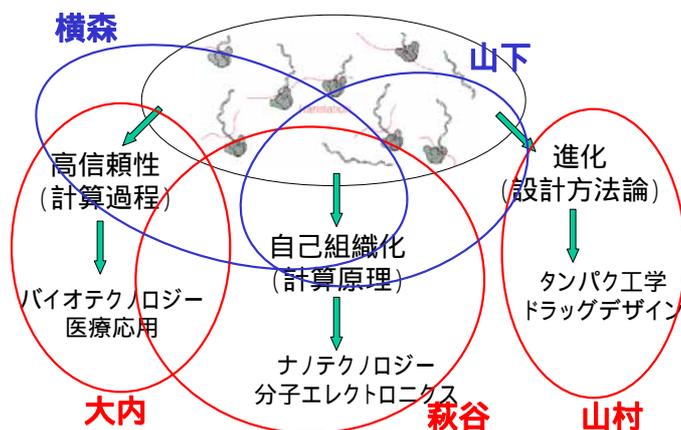
5. ナチュラルコンピューティングの分子実現とその設計論（山村班）

- ウェット進化計算の分子実現
- 進化リアクタの作成
- 生物および分子の進化過程の理論解析

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、次の通りである。「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(横森)」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、「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)」の三つの計画研究から成り、それらは(図)のように相互に影響しあいながら研究を進めてゆく。

設計論のための3つの切り口



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

これらの研究会での交流から, 計画研究を横断する連携関係が生まれ, 領域全体の進展に大きく貢献している. 具体的には次のようなものがある.

- 1 本鎖 DNA の 2 次構造のエネルギー地形の解析について, 萩谷たちが行ったグラフアルゴリズムによる厳密な解析を効率化するために, 小野(山下班)たちが局所探索に基づく近似アルゴリズムを開発した.
- 定兼(山下班)たちは分子反応のマルコフシミュレーションに関する研究を進めているがこれを報告した研究会で, DNA 配列によってハイブリダイゼーション速度が異なることを陶山(萩谷班)たちが発表したことをきっかけに, 定兼たちは陶山たちの実験データに

対してマルコフシミュレーションによる解析を進めることになった。

- ・ 小林(横森班)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。
- ・ 萩谷と大内たちは分子機械に関する共同研究をすすめている。
- ・ 山村のアクエアスコンピューティングを大内たちが実装した。

次に、各班における研究の連携状況についてそれぞれ説明する。

萩谷班における連携状況

萩谷班では、個々の研究項目は、特定のメンバーが主体的に行っているが、萩谷を中心に様々な形で班内の連携を行っている。具体的にはこれまでに以下のような連携を行った。

- ・ 萩谷は、形態変化する DNA 分子として、浅沼の開発している光応答性 DNA も対象に研究を進めている。最終的には、光によって形態を変化させる分子マシンの実装を目標としている。浅沼の合成した光応答性 DNA を用いて形態変化の実証実験も行っている。

- ・ 萩谷と Rose が実験を行うに際して、陶山と横山より多くの助言を得た。

- ・ 村田は、DNA タイルの設計のために、萩谷と協力して、DNA のハイブリダイゼーションに関する検討を行った。

- ・ 萩谷は、陶山の協力のもとに、ハイブリッド型 DNA コンピュータのコンパイラの開発を行っている。

- ・ Rose は、萩谷および陶山の協力のもとに、タグとアンチタグのシステムの平衡論的解析を進めている。

- ・ 岩崎と吉信は、陶山や村田が作成した DNA 構造を AFM を用いて観察した。

以上に加えて、萩谷が領域代表であるため、定例の研究会、公開シンポジウム、夏季セミナーなど、領域全体の催しには多くのメンバーが参加し、研究交流を進めている。特に、以下のように研究発表を行った。

- ・ 平成 15 年 3 月 15 日(土)の全体会議 村田

- ・ 平成 15 年の夏季セミナー後の萩谷班会合(2003 年 8 月 7 日)浅沼・金田(藤井代理)・西川

- ・ 平成 16 年 3 月 20 日(土)の全体会議 浅沼および金田(藤井代理)

- ・ 平成 16 年の夏季セミナー 萩谷・陶山・浅沼・金田(藤井代理)

横森班における連携状況

横森班では、各研究項目の主導的な担当者(以下、主務者とよぶ)は通常各自の研究目標を達成すべく研究活動を遂行しているが、班内の研究における連携活動は以下のように行っている。

- ・ 「自律的計算系」の各メンバーは計算の理論が専門分野であることから、鈴木が行って

いる「抽象化学反応系」の研究における計算モデルに関して、その計算可能性や計算能力についての理論的な考察や有用な知見を与え共同研究を行っている。鈴木もまた自らの計算モデル ARMS が「多重集合による計算系」であるため、化学反応計算系における多重集合に関する研究の成果を、自律的計算系における多重集合計算モデルの構築へ反映させるべく議論・検討を重ねている。

・「分子計算シミュレータ」の上田は並列分散計算言語の専門家であることから、多重集合を扱う計算モデルを当初から研究しており、蓄積した知識と経験を「自律的分子計算系」と「抽象化学反応系」の両方へ効果的に反映させるべく、議論を重ねている。

以上の活動に加えて、本特定領域研究内の他の理論グループ（九大山下班，東大萩谷班など）との合同研究会を定期的で開催し、意見・アイデア・情報の交換を行い互いの研究目的を達成するために役立てている。さらに、プロジェクトの定期的な全体会議に参加し、他の研究班との緊密な交流を通して有用な情報の交換を行っている。

平成 14 年度と平成 15 年度における早大での研究会開催などの活動の概略は以下のとおりである：

【「分子プロ」研究会の定例開催】の概要

場所：早稲田大学教育学部 14 号館

年月日：平成 14 年 4 月 12 日，5 月 17 日，10 月 18 日

平成 15 年 4 月 25 日，10 月 31 日

出席者数：(各回) 平均して約 20 名

内容：発表者のオリジナル論文の紹介，最近のホットな話題の紹介などを中心に，アイデアの紹介・情報交換・自由討論を行なった。

山下班における連携状況

(3) 山下班では、研究活動は各人が進めるとともに必要に応じて集まり議論する、というスタイルをとっている。ただし、研究班としての方向性の確認、意見交換などの必要性から、年数回の班会議を設けている。また後述のように、東京の横森班とも定期的に会合を設けている。

以下、発足から現時点までの班活動について概説する。まず発足年度の平成 14 年度は、分子計算に対する本研究班としてのアプローチ、共通問題について確認するとともに、分子計算自体への理解を深めるため、2 度の班会議(会合)を九州大学にて設け議論を行った。

平成 15 年度の班活動の大きな変化としては、第一に、横森班との合同会議を定期的で開催することになったことがあげられる。両班共通の研究課題として DNA 設計問題が浮上し、その検討を行っている。次に、九州-広島班(本研究班)内部において、タイリングおよびグラフ書き換えシステムに関する会議を定期的で開催することになったことがある。タイリング、グラフ書き換えシステムあるいはセルオートマトンは分子計算の基本的な理論モデルであり、本研究班の活動の中核になると期待している。

平成 16 年 8 月まで行われた研究会・会合は以下のとおりである。

平成 14 年度

第 1 回班会議 (H14.10.7)

第 1 回研究会 (H14.12.9)

理論関係研究会 (H.15.1.10-11)

平成 15 年度

第 1 回班研究会 (H15.6.19)

第 2 回班研究会 (タイリングセミナー) (H15.11.20)

第 1 回理論班合同会議, 早稲田大学 (H15.11.22)

理論班合同研究会 (H15.12.22-24)

第 3 回班研究会 (タイリングセミナー) (H16.1.28)

第 2 回理論班合同会議, 早稲田大学 (H16.1.31)

平成 16 年度

第 1 回理論班合同会議, 早稲田大学 (H16.5.22)

第 2 回理論班合同会議, 九州大学 (H16.7.11)

第 3 回理論班合同会議, 早稲田大学 (H16.10.30)

理論班合同研究会 (H16.12.10-12)

第 4 回理論班合同会議, 早稲田大学 (H17.3.12)

大内班における連携状況

大内班では、メンバーが同じ研究室内に所属しているため、日頃から実験結果などについて議論を行いながら研究を遂行している。また、化学実験、理論的解析、そして、シミュレーションによる解析と多角的な立場で分子計算の信頼性向上に向けて研究を行っている。また、分子計算研究会への出席や北海道大学で開催された夏のセミナーなどで、他の班との交流を行う中で、研究遂行のための情報交換や議論を頻繁に行っている。また、夏のセミナーでは、他の班の研究者に対して、化学実験実習会を開催して、これまで化学実験を行っていない研究者に対する指導も行い、より議論が活発、かつ、充実させるための努力も行っている。

山村班における連携状況

山村班では、平成 14 年度は、計画研究の初年度として、全体会合にあわせて実施した班会合で、それぞれの研究内容に関する情報交換を行った。

平成 15 年度は、ウエット進化計算のドライ実験を担当する染谷氏、配列処理の立場から理論検討を担当する新田氏の 2 名の新たなメンバーを加えた。2 つの具体的課題にアプローチしているウエット・ドライ実験でそれぞれ進展を見た。この他、次の一連の班会合等を通じて進化システムの統計力学的側面について理解を深めた。

- 4月12日 埼玉大学工学部伏見研究室見学
- 4月25日 全体会合にて特別講演時田恵一郎(大阪大学)*, 企画担当
- 5月16日 全体会合にて特定領域「統計物理」との交流*, 企画担当
- 5月29日 第1回班会合, 特別講演春木満(日本大学), 研究報告伏見*, 染谷
- 7月25日 第2回班会合, 研究報告喜多*, 坂本
- 10月3日 第3回班会合, 研究報告太田
- 12月10日 第4回班会合, 研究報告樺島*

平成16年度は, 分子進化実験に参加する春木氏, 前年度に重要性を確認した統計力学的理論解析を担当する井上氏の2名を新たなメンバーに加えた. 前年非常に有効であった班会合は, 全体会合時に合同で行うこととした. 分子コンピューティングの主要国際会議であるDNA10において, 2つの具体的課題についてそれぞれの成果を報告した.

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, 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.
- ・ 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, 北大の山本は今秋よりDuke大学に滞在して共同研究を進める.
- ・ 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.
- ・ 10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.

研究費の使用状況

研究費の使用状況に関して、各班の報告から抜粋してここにまとめる。また、総括班の状況についても簡単に述べる。

萩谷班

本研究班は、理論モデルの構築とその解析だけでなく実証実験も行っているため、研究費の多くは、主として実験設備の充実、合成 DNA や試薬などの消耗品、学生のアルバイト(実験補助)などに使用されている。

備品に関しては、DNA 関連の実験設備がその中心になっている。計算機としては、小規模のパソコンやプリンタに限られている。平成 14 年度は、陶山が脱臭式ドラフトチャンバ、ミリポア超純水システム、タイテック振とう培養器などを購入し実験設備を充実した。この他、岩崎が光学顕微鏡を購入している。また、浅沼が NMR 解析用のコンピュータを購入しているが、これも実験設備の一部と考えられる。平成 15 年度は、萩谷が遠心器、サーモサイクラー、インキュベーターシェーカーを購入、陶山は循環恒温水槽と DNA コンピュータの部品を購入し実験設備を充実した。藤井はマイクロリアクタ用のマイクロポンプ駆動回路を購入した。

実験設備に関しては各研究グループごとに整備している状況にある。今後、お互いに設備を融通し合い有効に活用することが課題であると考えている。

横森班

本研究班は分子計算の理論モデルの構築を主要な課題としている。そのため、本特定領域研究での平成 14 年度から本年度までの 3 年間における全予算の使用内訳の概要は、計算機設備を主体とした基盤的設備備品の整備に約 7 割、研究成果の発表や共同研究のための研究出張に約 1.5 割、年度毎に必要な消耗品の充実に約 1.5 割を各々使用している。

設備備品の使用状況に関する具体例として、横森、榊原、小林の「自律的分子計算系」では配列設計のための計算機実験を、また鈴木は「抽象化学反応系」の計算機シミュレーションを行っており、15 年度購入した高機能 PC システムを有効利用している。また、上田は「分子計算シミュレータ」の実装のため、購入した PC サーバ群から構成された大規模な計算機資源を効果的に利用している。

研究出張などの旅費の使用状況に関しては、海外での国際会議での招待講演、一般発表をはじめとして、内外の大学・研究機関との共同研究、情報交換、および班合同の研究活動のための旅費として有効に使用され、多くの研究成果を学術誌・会議録などに発表している。

山下班

本研究班では、14 年度・15 年度ともに計算機シミュレーション用のワークステーション(高性能 PC)、PC クラスタなどの購入、また地理的な制約から生じる旅費としてその多くを利用している。

具体的には、計算機実験、シミュレーションは、まず上記研究項目の「組合せ最適化問題に対する近似アルゴリズム」の実験的評価、またさらに PC クラスタ上での並列アルゴリズムによる計算実験(シミュレーション)に利用している(山下、朝廣、定兼、小野(九大)、藤田(広大)が利用)。また「タイリング」の項のタイリングシミュレーションの出力確認も本研究費により購入したレーザープリンタ(熊本県立大)により行っている。

大内班

DNA を扱う実験装置を購入し、既存の実験装置と併せて、DNA コンピューティングで用いる多くの実験がすべて可能となる状況となっている。また、試薬や合成 DNA などの作成に多くの消耗品費を使用している。他の班との意見交換や情報収集を行うための国内旅費、及び、海外での成果発表や情報収集のための国外旅費として使用している。

山村班

平成 14 年度は、主な設備品として、(1) ウエット進化計算の分子実現のために、蛍光検出装置等を購入、シミュレーションのために PC クラスタノードを購入した。(2) 進化リアクタの作成のために、PCR 装置、分光光度計等を購入した。(3) 理論考察のために、ワークステーションを購入した。国内海外旅費・試薬等の消耗品のほか、データ整理のための学生アルバイトを雇用した。

平成 15 年度は、主な設備品として、(1) ウエット進化計算の分子実現のために、ラボシェルフ、冷却遠心機等を購入、シミュレーションのためにワークステーションを購入した。(2) 進化リアクタの作成のために、高性能 PCR 装置、卓上遠心機等を購入した。(3) 理論考察のために、分子の立体構造モデリングソフト InsightII を購入した。国内海外旅費・試薬等の消耗品のほか、データ整理のための学生アルバイト、技術支援者として平山則子氏を雇用した。

平成 16 年度は、設備品の購入はまだない。DNA10 参加旅費を含む国内海外旅費・試薬等の消耗品の支出がある。

総括班

平成 14 年度は、設備品として領域事務用ノートパソコンを購入した。領域事務・領域評価に必要な基盤研究のための消耗品のほか、領域全体の分担者のための国内・海外旅費、招待講演者の旅費・謝金を支出し、領域事務のための学生アルバイトを雇用した。

平成 15 年度は、設備品は購入していない。消耗品のほか、分担者のための国内・海外旅費、招待講演者の旅費・謝金を支出し、領域事務のための学生アルバイトを雇用した。

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

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/>

The screenshot shows the homepage of the Molecular Programming research group. The browser window title is "分子プログラミング - Microsoft Internet Explorer". The address bar shows "http://hagi.is.s.u-tokyo.ac.jp/mp/". The main content area has a dark background with white and yellow text. At the top, it says "文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究". Below that is the title "分子プログラミング" in large white characters. Underneath is the subtitle "分子プログラミング" and "— 分子レベルの情報処理機構の設計論 —". It also includes the domain number "(領域番号 766 分子計算設計論)" and the domain representative "領域代表者: 萩谷 昌己" (Professor of the Graduate School of Information Science and Technology, University of Tokyo). A paragraph of text describes the research goals: "「分子計算」は、生体分子が潜在的に持つ計算能力を分析し、それを利用して目的の機能や構造を合成することを目指す学際領域です。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・進化等の情報処理機構を実現することを目指しています。「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を意味します。本研究領域「分子プログラミング」は、生体分子及びそ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、上述したような情報処理機構を実現するために、生体分子およびその化学反応の設計論の確立を目指します。".

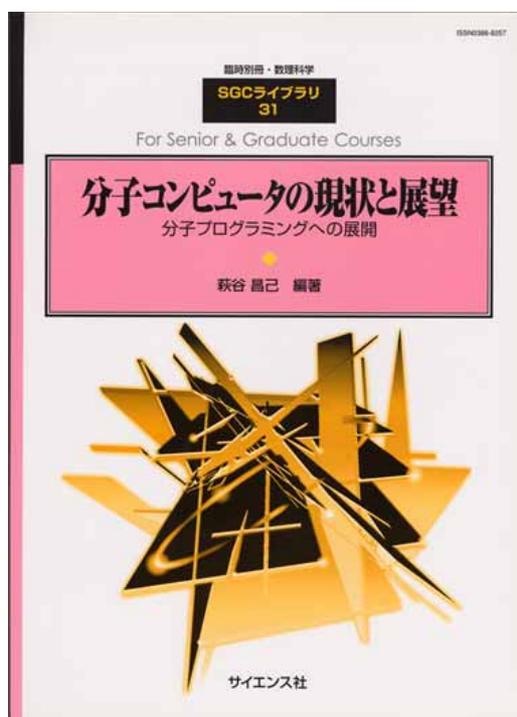
The screenshot shows the "Research Period" page of the Molecular Programming research group. The browser window title is "分子プログラミング - Microsoft Internet Explorer". The address bar shows "http://hagi.is.s.u-tokyo.ac.jp/mp/". The main content area has a dark background with white and yellow text. At the top, it says "研究期間 平成14年度～平成18年度". Below that is the title "キック・オフ・スライド" and the subtitle "領域紹介 — ナノコンの世界へ!". Underneath is the section "報告書" (Reports) with a list of events: "九州大学における講演(2004年8月17日)", "平成15年度公開シンポジウム (はじめに 横森班 山下班 萩谷班 大内班 山村班)", "平成15年7月報告書", and "平成14年度公開シンポジウム (はじめに 横森班 山下班 萩谷班 大内班 山村班)". Below that is the section "催し" (Events) with a list of events: "夏季セミナー 2004年8月2-3日", "理論班研究会 2004年7月10日", "定例研究会 2004年6月29日", "定例研究会 2004年5月21日", "定例研究会 2004年4月16日", "全体会議 2004年3月20日", "公開シンポジウム 2004年3月19日", "研究交流会 2004年1月23-24日", "理論班研究会 2003年12月22-24日", "山村班会合 2003年12月10日", "理論班会合 2003年11月22日", "定例研究会 2003年11月21日", "定例研究会 2003年10月31日", "定例研究会 2003年9月26日", and "萩谷班会合 2003年8月7日".

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。



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。

総括班評価者による評価の状況

5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

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いる。特に、どのメンバーも、毎月行われている研究会に関しては、そのアクティビティの高さを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、平成14年度の公開シンポジウム報告書、平成15年度の公開シンポジウム報告書およびシンポジウムにおける発表スライド、さらに、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、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。

研究領域の研究を推進する上での問題点と対応策

本研究領域を立ち上げるにあたり、分子プログラミングの基盤を確立するとともに、より多くの応用分野を切り開くために、それまで分子コンピューティングには馴染みの薄かった研究グループにも加わっていただいた。新たに加わったグループの研究者に、分子コンピューティングの研究動向を把握していただき、特に分子プログラミングの研究方向に沿った研究を自主的に行っていただくまでには、相応の時間と努力が必要であった。

そのために、定例研究会を毎月開催し、研究班の枠を越えた参加者による発表や討論を行うことは非常に重要なことであった。また、理論班の研究会など、複数の研究班による研究会を頻繁に行ったことも効果があった。そのような場を通して、具体的な共同研究をいくつか進めることができた。

また、2004年の夏季セミナーにおいては、具体的な題材(DNA タイル)を用いて、実験技術に関する講習も行った。特に理論研究を中心に行っている研究者や大学院生が実験技術に親しむことができ、今後の自主的な研究活動にとって大きな刺激になったと考えられる。

この他、2004年の国際会議(DNA10)には本研究領域の多くのメンバーが参加し、各自が最近の世界的な研究動向を把握することができた。これはもちろん、特定領域の十分な研究費があってはじめて可能なことである。

しかしながら、分子コンピューティングと分子プログラミングの研究をさらに発展させるためには、より多くの分野の研究者が協力することが重要であると考えられる。本研究領域を立ち上げたことにより、山下班によるアルゴリズム理論を背景とした研究が始まっている。また、山村班により統計力学を基盤とした研究も始まっている。今後さらに、例

えば分子動力学などのより精密なシミュレーション手法を活用した研究も必要になって来るだろう。情報関連の多くの分野の研究者の協力が待たれる。

実装技術としては、ナノテクノロジーや超分子の分野との交流が重要であると考えられる。既に、萩谷班の岩崎，総括班の塩谷，萩谷班の浅沼が加わっているが，これらの分野において本研究領域の活動に興味を持っている研究者の数は次第に増えており，具体的な研究交流を進展させることは今後の最も重要な課題である。

今後の研究領域の推進方策

前項でも述べたように，分子コンピューティングと分子プログラミングの研究をさらに発展させるためには，より多くの分野の研究者を本研究領域に取り込むことが重要であると考えられる。

本研究領域の採択が決った際に，調整官より，公募研究のない領域であっても，中間評価の時点でその必要性が認められれば，新たに公募を行うことも可能である旨を伝えられた。そのような体制の変更が可能ないように，従来の特定領域(A)と(B)の区別がなくなったとの説明を受けた。

以上の経緯があり，当初，領域のさらなる発展のためには，公募研究を新たに受け入れることが好ましいと考えた。しかし，残念ながら，制度上の制限のために，公募研究を新たに加えることはできなかった。

その代わりとして，二つの研究班を新たに追加することにより，今後の研究の発展を目指すこととした。具体的には，萩谷班の村田の成果が本領域の典型的なものとなっているので，これを独立させて研究班とすることとした。また，より多くの分野の研究者を本研究領域に取り込むために，北陸先端大の藤本に新たな研究班を立てることをお願いした。藤本は「光遣伝子操作法を用いた分子コンピューティング」と題する研究を進める計画である。

以上を総括するに，本研究領域は最初の 3 年間に於いて，計算分子の設計論と分子反応の設計論において見るべき成果を上げている。今後の 2 年間では，新たな研究班とともに領域のさらなる発展を目指し，引き続き新しい分子コンピューティングの設計論を開拓し続けると同時に，すでに成果を得ている「計算分子の設計論」と「分子反応の設計論」については，これを实地に試験し，応用の可能性を検討してゆくことを望んでいる。