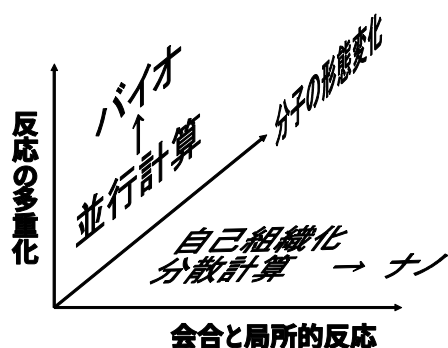


形態変化する分子を用いた並行計算と分散計算

萩谷昌己 (東京大学・大学院情報理工学系研究科)

1. 目標



本研究班は本研究領域の中心に位置し、分子コンピューティング技術をナノテクノロジーとバイオテクノロジー (特に遺伝子計測) へ応用することを念頭において、分子と分子反応の設計論を確立することを目指している。分子と分子反応の設計論を確立するために、左の図のように、分子の形態変化、会合と局所的反応、反応の多重化の三つの軸に沿って研究を進めて来た。

分子の設計に関しては、特に形態変化する分子をその中心におく。形態変化によって複数の状態間の

遷移が可能な分子は、分子マシンや分子素子の基礎となるだろう。これと、分子反応の設計に関する二つの軸 (会合と局所的反応および反応の多重化) を以下のように組み合わせる。

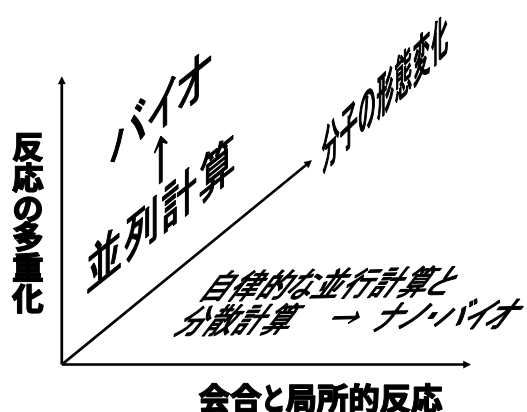
会合は複数の分子が複合体を形成することである。局所的反応とは分子の複合体において近傍の分子とのみ可能な反応のことであり、分子間の通信を実現し、分子による分散計算の基礎になると考えられる。会合と局所的反応によって、プログラムされた分子の自己組織化によるパターン形成、パターンの固体表面への固定、固体表面上でのパターン形成などが可能となる。分子の形態変化と会合や局所的反応を組み合わせることにより、さらに複雑な分散計算、そして、パターン形成が可能になるだろう。

反応の多重化とは、並行に進む複数の反応をシステマティックに組み合わせることを意味している。分子の形態変化は多重化すべき反応の一つとして自然に含まれ、多様な形態変化が並列に実行されることになる。生化学反応の自動制御ロボットやマイクロ生化学システムにおける反応が多重化された反応の典型例であり、このような反応の設計論を確立することが本研究の目標である。特に、ハイブリッド型 DNA コンピュータとシリコン樹脂を用いたマイクロ生化学システム、および、これらの DNA コンピュータにおける反応を効率よく制御するためのプログラミング言語とコンパイラの開発を行い、遺伝子発現解析や SNP 解析への応用を目指す。

会合と局所的反応の軸において、分担者の村田（東工大）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、さらなる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。本特定領域全体の中でもこの研究成果が顕著であるため、領域全体の中で自己組織化に特化した計画研究を立てることとなった。そのため、本研究班では、自己組織化の次に来るべき研究テーマとして、自己組織化と形態変化の融合を取り上げるのが適当であると考えた。

自己組織化と形態変化を融合することにより、新たな分子コンピューティングの展開が期待される。すなわち、分子間の局所的なインタラクション（近傍の分子とのみ可能な反応）について検討を行い、最終的には、形態変化する分子による並行計算と分散計算のモデルの構築を目指す。具体的には、DNA で作られた歩道を歩く DNA Walker の設計と実現を進めるとともに、DNA を用いてアモルファス・コンピューティングの計算粒子を実現する方法について検討する。

上述した「分子による分散計算」を実現するためには、その基盤として「分子による自律的な並行計算」を究める必要がある。本研究班ではこれまで「分子による並行計算」を、「反応の多重化」、すなわち、独立した複数の反応（具体的には別々の試験管の中で独立に進む複数の反応）による並行計算と捉えていたが、一つの試験管内で互いにインタラクションしつつ自律的に進む複数の反応から成るシステムは、「分子による自律的な並行計算」を実現していると考えられる。すなわち、試験管内の大域的なインタラクションと、分子内の形態変化という二種類の反応により並行計算が実現される。形態変化する分子は、他の分子から入力を受け取って形態を変化させ出力を行う。本課題では、このような形態変化する分子によるネットワークの構築を進める。これにさらに局所的なインタラクションを加えることにより、上述の分散計算の実現を目指す。



「分子による自律的な並行計算」として、具体的には、「研究計画・方法」にあるように、ヘアピンとバルジによる並行計算、レトロウィルスによる並行計算、翻訳系による並行計算の三つの研究テーマを進める。

自己組織化に代わって、「分子による自律的な並行計算と分散計算」を本研究班の柱の一つとして設定することとしたため、全体の班のイメージは左のようになる。反応の多重化は「並行計算」から「並列計算」に改めた。

2. 研究項目と役割分担

本研究班は、萩谷を中心に、以下のメンバーにより研究を進めている。

萩谷昌己 (東京大学・大学院情報理工学系研究科)

John A. Rose (東京大学・大学院情報理工学系研究科) --- 平成 14 年度～平成 16 年度

阿倍正佳 (東京大学・大学院情報理工学系研究科・研究支援員) --- 平成 17 年度～

横山茂之 (東京大学・大学院理学系研究科) --- 平成 16 年度～

陶山明 (東京大学・大学院総合文化研究科)

藤井輝夫・山本貴富喜 (東京大学・生産技術研究所)

浅沼浩之 (東京大学・先端科学技術研究センター)

村田智 (東京工業大学・大学院総合理工学研究科) --- 平成 14 年度～平成 16 年度

岩崎裕・吉信達夫 (大阪大学・産業科学研究所) --- 平成 14 年度～平成 16 年度

西川明男 (大阪電気通信大学) --- 平成 14 年度～平成 15 年度

以下に、平成 17 年度および平成 18 年度の研究項目と役割分担をまとめた。

1. 分子の形態変化を利用した分子マシン

形態変化する DNA 分子の設計方法 (萩谷・Rose)

【平成 17 年度】ヘアピンやバルジの開裂を活用した分子マシンの実装結果により、形態変化経路の解析手法を評価しその改良を行う。また、二次構造だけでなく 3 次構造も考慮した解析について検討する。

【平成 18 年度】それまでの分子マシンの設計手法をまとめ、配列設計の事例も含めて、「分子マシンの作り方」というような形にまとめる。

分子マシンの光制御を目指した光機能性超分子の構築 (浅沼)

【平成 17 年度】trans-体での二重鎖の安定化と cis-体での不安定化を同時に両立させるアゾベンゼンの合成を目指す。またアゾベンゼンを DNA に導入するためのリンカーを最適化し、 ΔT_m の増大を図る。更にアゾベンゼンとは逆のスイッチングをするスピロピラン分子を導入した光応答性 DNA の合成も検討する。

【平成 18 年度】光応答性 DNA を用いて光駆動型分子マシンを構築する。またアゾベンゼンを導入した光応答性 DNA エンザイムを開発し、m-RNA 切断の光照射によるスイッチングを検討する。更に光応答性 DNA エンザイムを応用したロジックゲートを構築する。

2. 分子による自律的な並行計算と分散計算

ヘアピンとバルジによる並行計算 (萩谷)

【平成 17 年度】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・実装を行う。

【平成 18 年度】前年度に実装したコンポーネントを用いて実際に分子マシンのネットワークを構築し、分子による自律的な並行計算の実現を行う。

レトロウィルスによる並行計算 (陶山)

【平成 17 年度】レトロウィルスがゲノム DNA を複製する仕組みを利用して、入力された一本鎖 RNA 分子の配列を DNA 分子の塩基配列で指定した規則に従って変換して出力する、一定温度の下で自律的に動作する分子反応システム(RVMC: RetroVirus-based Molecular Computer)を開発する。

【平成 18 年度】萩谷らによる形態変化する核酸分子を利用して、RVMC のプログラムを制御する仕組みを開発する。

翻訳系による並行計算 (横山)

【平成 17 年度】大腸菌の遺伝暗号翻訳システムを利用した「オートマトン」を実現する。翻訳系を利用することで、大腸菌 1 個体ごとに異なった演算を行えるシステムを構築できる。

【平成 18 年度】引き続き in vivo オートマトンの開発を行う。最終的に、3 状態以上、入力長 10 の実現を目指す。

DNA Walker (萩谷)

【平成 17 年度】DNA で作られた歩道を歩く DNA Walker の設計と実現を進める。

【平成 18 年度】DNA Walker を発展させ、DNA を用いてアモルファス・コンピューティングの計算粒子を実現する方法について検討する。

3. DNA コンピュータとその制御

DNA コンピュータのためのコンパイラ (萩谷)

【平成 17 年度】前年度に引き続き、整数線形計画法を用いたリソースの割り付けと命令のスケジューリングを最適化するアルゴリズムを、実際にハイブリッド型 DNA コンピュータ (ANP-96) へ実装する作業を進める。

【平成 18 年度】実装したコンパイラに対して、他の自動ロボットへも応用可能なように、拡張および汎用化を行う。

マイクロチップのための微量液体制御機構の開発 (藤井)

【平成 17 年度】これまで開発を進めてきた(1)微量液体制御機構を有するマイクロチップと(2)電気泳動および電気浸透流を利用した分子輸送機構を有するマイクロチップについて反応系に重点をおき、双方の比較検討を行う。

【平成18年度】17年度の比較検討の結果より、マイクロチップ上でのアキュアスコンピューティングの実現を目指す。

マイクロチップ上の反応制御 (萩谷)

【平成17年度】藤井が開発を行っているマイクロチップ上の反応制御を効率的に行うために、マイクロ流路とその制御に関してどのような問題点があるかを解析する。

【平成18年度】マイクロ流路とその制御をシステムティックに設計する方法論の開発を試みる。

3. 研究成果

本節では、各研究項目について、本年度の研究成果をまとめる。

形態変化する DNA 分子の設計方法

萩谷昌己 (東京大学・大学院情報理工学系研究科)

【平成17年度】

本研究項目は、ヘアピンやバルジの開裂を活用した分子マシンの実装結果により、形態変化経路の解析手法を評価しその改良を行うことを目標としている。昨年度より二次構造の解離に基づく汎用的な分子システムの設計と実装を進めており、具体的に、ヘアピンおよびバルジ・ループの開裂を活用した論理ゲートの設計と実装を行った。

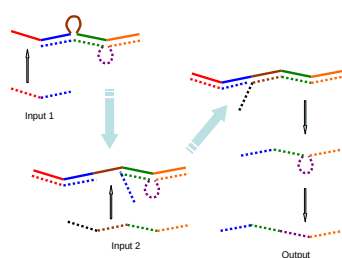


図1

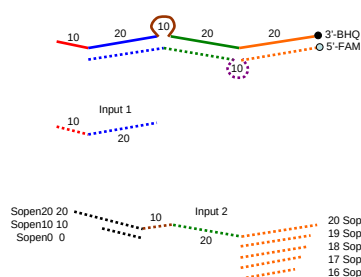


図2

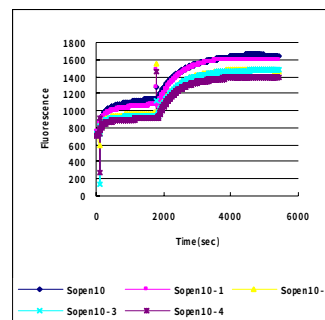


図3

特に、図1のバルジ・ループを利用した AND ゲートに関しては、図2のように Input2 の両末端の長さを変化させ、AND ゲートの振る舞いにどのような影響が現れるかを調べた。図3は Input2 の右端(5'末端)の長さを変化させた結果である。右端を全く削らない場合は、AND ゲートと Input2 だけを反応させても多少の出力が観測される(図3の青いグラフの最初のカーブ)。これに対して、右端を少しずつ削っ

て行くと, AND ゲートと Input2 だけによる出力の量は低下する (他の色のグラフの最初のカーブ). この低下分は, さらに Input1 を入力したときの出力の量の低下分とほぼ同じである (各グラフの二番目のカーブ). 従って, Input2 の右端を削ることにより, Input2 が AND ゲートの右側から侵入する量が減少し, AND ゲートと Input1 と Input2 による望ましい反応の量は変化しないと考えられる. 右端を削ることにより Input2 の侵入する量が減少したのは, そのためのエネルギー・バリアが高くなったからだと考えられる. 現在, 本研究のエネルギー・バリアの予測方法を用いて, エネルギー・バリアと反応量の関係を調べているところである.

以上に関連して, 手動で二次構造の編集が可能なグラフィック・エディタを実装した. 編集中の二次構造のエネルギーが逐次表示される. 分子マシンの形態変化の可能性を手動で検討したり, 予測アルゴリズムが計算した形態変化経路を表示したりするツールとして利用することを目指している.

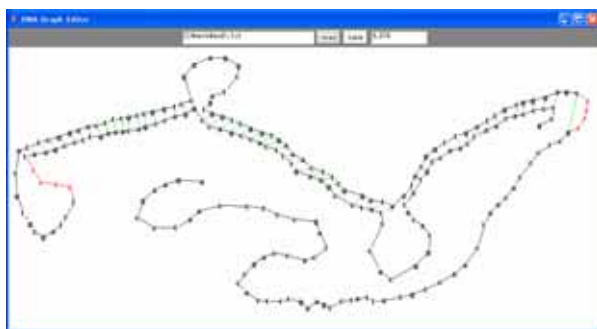


図4

一方, 本研究項目は, 二次構造だけでなく3次元の構造も考慮した解析について検討することも目指している. 3次元構造の影響が考えられる事例として, 本研究において従来から開発している4連続

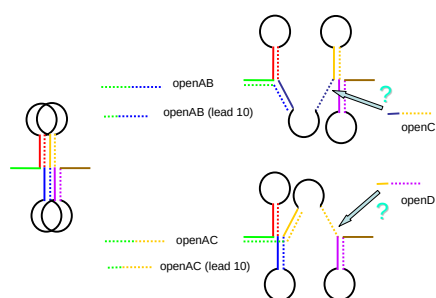


図5

ヘアピンから成る分子マシンを取り上げた. 4連続ヘアピンに対して様々な入力 (オープン) を与え, 二次構造だけでは説明できないような現象が生じるかどうかを調べた. 実際に, 左の図にあるように, リード部と侵入部が一致していない2種類のオープナを試したところ, 一方においてのみヘアピンが開いていると推測された. 両者の違いは二次構造だけでは説明できない. 今後, 3次元構造も含めた解析を試みたいと考えている.

Masami Hagiya, Satsuki Yaegashi, and Keiichiro Takahashi: Computing with Hairpins and Secondary Structures of DNA, *Nanotechnology: Science and Computation*, Natural Computing Series, Springer, 2005, pp.293-308.

Mitsuhiko Kubota and Masami Hagiya: Minimum Basin Algorithm: An Effective Analysis Technique for DNA Energy Landscapes, *DNA Computing: 10th International Workshop on DNA Computing, DNA10*, Lecture Notes in Computer Science, Vol.3384, 2005, pp.202-214.

分子マシンの光制御を目指した光機能性超分子の構築

浅沼浩之（名古屋大学大学院工学研究科）

【平成 17 年度】

DNA の二重鎖あるいは三重鎖の形成と解離が、特定波長の光照射のみで自在に制御できれば、分子マシンの光制御が期待できる。我々は DNA のダイナミックな形態変化を引き起こすことを目的とし、前年度は光照射により構造異性化する有機分子＝アゾベンゼンを DNA に化学的に導入した化学修飾 DNA を合成した。本年度は、1)より効率的な光制御のためのアゾベンゼンの設計・合成、および 2) 光応答性分子マシンを用いた遺伝子発現の効率的な光制御 について検討した。

前年度報告したように無置換のアゾベンゼンを D-threosinol に結合し DNA 中に多数導入することで、20 nt 程度の長さを持つ DNA の二重鎖形成と解離を整理条件下で最大 85%光制御できた。そこで光制御効率を更に向上させるため、アゾベンゼンの化学修飾を行った。その結果、主鎖から遠い方に位置するベンゼン環のオルト位にメチル基を導入したところ、*trans-cis* 異性化に伴う T_m の変化 (ΔT_m) が従来の未置換体と比較して大幅に向上することを見出した。また従来の未置換のアゾベンゼンを導入した光応答性 DNA 分子マシンをプロモーターに用いることで、転写 (遺伝子発現) の効率的な光制御を実現した。

1) “Design of Light-switchable Phage Promoter for Efficient Photo-regulation of Gene-expression”

Liu, M.; Komiyama, M.; Asanuma, H.

Nucleic Acids Res. Supple. No.49, **2005**, 283-284.

2) “Clear-cut photo-regulation of the formation and dissociation of the DNA duplex by modified oligonucleotide involving multiple azobenzenes”

Asanuma, H.; Matsunaga, D.; Komiyama, M.

Nucleic Acids Res. Supple. No.49, **2005**, 35-36 (2005).

3) “Azobenzene-tethered T7 promoter for Efficient Photoregulation of Transcription”

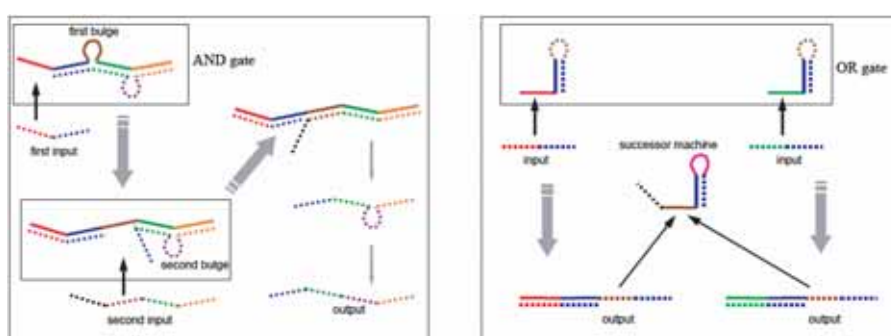
Liu, M.; Asanuma, H.; Komiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1009-1015.

ヘアピンとバルジによる並行計算

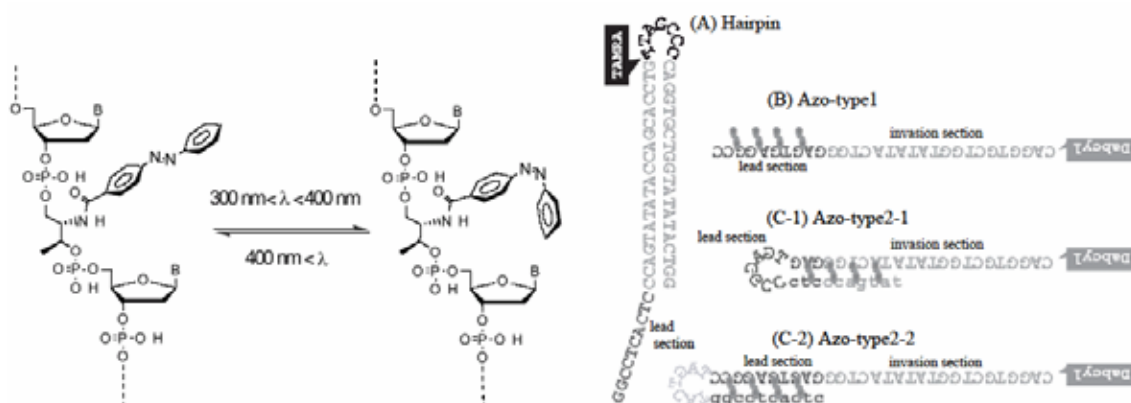
萩谷昌己 (東京大学・大学院情報理工学系研究科)

【平成 17 年度】

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・実装を進めた。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。



また、上記のような論理ゲートへの入力として、光および温度によって形態変化するセンサーの設計と実装を行った。以下は浅沼たちと共同で実現した光センサーを示している。下右図の二番目と三番目のオープナは小さいヘアピンを形成しており、この小さいヘアピンがオープナの働きを妨害している。小さいヘアピンのステムにはアゾベンゼン (下左図) が挿入されており、紫外光が照射されるとアゾベンゼンが trans 体から cis 体に変性化するため、小さいヘアピンが開裂する。すると、オープナのリード部が一本鎖となりオープナとして働くことが可能になる。



以上に加えて、長年に渡って坂本たちと共同で開発して来た Whiplash PCR に関する研究成果を論文としてまとめた。Whiplash PCR は、ヘアピンのポリメラーゼ伸張を活用した並列分子計算機構であり、複数の異なるプログラムを同時に実行することができる。

Keiichiro Takahashi, Satsuki Yaegashi, Hiroyuki Asanuma and Masami Hagiya: Photo- and Thermoregulation of DNA Nanomachines, *DNA11, Eleventh International Meeting on DNA Based Computers, Preliminary Proceedings*, 2005, pp.147-156.

Keiichiro Takahashi, Satsuki Yaegashi, Atsushi Kameda and Masami Hagiya: Chain Reaction Systems Based on Loop Dissociation of DNA, *DNA11, Eleventh International Meeting on DNA Based Computers, Preliminary Proceedings*, 2005, pp.343-353.

Ken Komiya, Kensaku Sakamoto, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Azuma Ohuchi, Daisuke Kiga, Shigeyuki Yokoyama and Masami Hagiya: DNA polymerase programmed with a hairpin DNA incorporates a multiple-instruction architecture into molecular computing, *BioSystems*, Vol.83, No.1, 2006, pp.18-25.

レトロウィルスによる並行計算

陶山明（東京大学・大学院総合文化研究科）

【平成 17 年度】

レトロウィルスがゲノム RNA を複製する仕組みを利用した自律型並行計算システムである RTRAC を構築した（図）。RTRAC は RNA 配列変換関数（RSCF: RNA Sequence Conversion Function）のネットワークで構成されている。RSCF は、入力された一本鎖 RNA の配列を DNA の塩基配列で記述した規則にしたがって変換して別の配列をもつ一本鎖 RNA として出力する。RNA の配列により、RSCF の引数の値とアドレス、戻り値の値とアドレスが指定される。引数や戻り値のアドレスの集合により RSCF のネットワークの構造、すなわち、RTRAC のプログラムが記述される。

RSCF として、最も基本となる Encode 関数を作製し、一定温度の下、DNA の塩基配列で記述した規則にしたがって、RNA 配列の変換が行えることを確認した。さらに、Encode 関数を拡張することにより、論理積を計算する AND 関数を作製し、その動作を調べた。AND 関数を実行したときに進む一連の分子反応を記述する非線形連立微分方程式を数値積分により解き、その振る舞いをシミュレーションして実験結果と比較したところ、良い一致が得られた。これにより、RSCF を設計して、RTRAC のプログラムの動作をシミュレーションにより調べることができるようになった。

これらの結果を踏まえて、3 つの RSCF から構成された RTRAC のプログラムを実行する実験を行った。作成したプログラムは、移植断片対宿主病の発症時に発現される 2 つの遺伝子の mRNA の存

在を判定するものである。2つのmRNAはEncode関数により対応する内部コードRNAに変換され、AND関数によりそれらの論理積が計算される。2つのmRNAが同時に存在して論理積が真になると、AND関数から出力された内部コードRNAに分子ビーコンが結合して蛍光強度が増大する。このプログラムを一定温度の下、一本の試験管の中で自律的に実行したところ、正しく動作することが確認された。さらに、RTRACを人工細胞であるリボソーム内で動作させることを目指して、Encode関数の核となる反応をリボソーム内で実行する実験を試みた。セルソータを用いて調べたところ、リボソーム内での反応が進行することが確認された。

RTRACが有する計算能力についての検討も行った。チューリングマシンの有限制御部の機能を有するRSCFを作成して、チューリングマシンと等価な機能を実現できることがわかった。テープ上を両方向に移動してテープの内容を書き換えることはできるが、物質量は有限であるため、無限長のテープを実現することはできない。

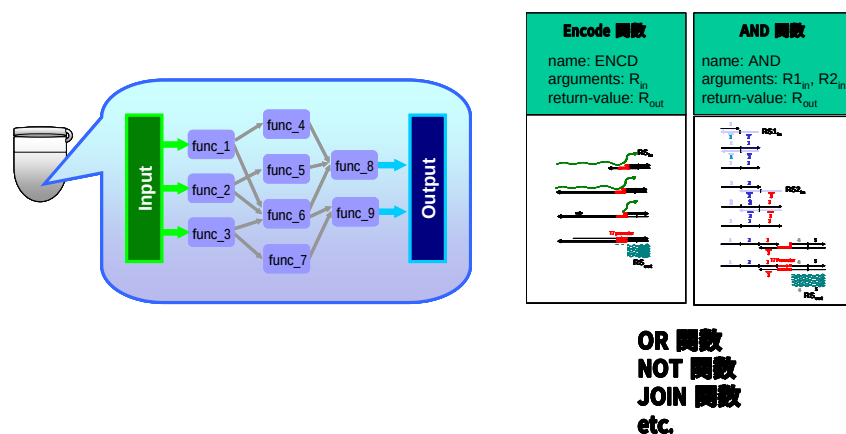


図 自律型DNAコンピュータRTRAC

H. Yoshida, T. Yokomori, and A. Suyama: A simple classifications of the volvocine algae by formal languages. Bull. Math. Biol., 67, 1339-1354 (2005).

N. Nishida, T. Tanabe, K. Hashido, K. Hirayasu, M. Takasu, A. Suyama, and K. Tokunaga: DigiTag assay for multiplex single nucleotide polymorphism typing with high success rate. Anal. Biochem., 346, 281-288 (2005).

Y. Ogura, T. Kawakami, F. Sumiyama, S. Irie, A. Suyama, and J. Tanida: Methods for manipulating DNA molecules in a micrometer scale using optical techniques. Lect. Notes Comput. Sc., 3384, 258-267 (2005).

Y. Ogura, T. Beppu, M. Takinoue, A. Suyama, and J. Tanida: Control of DNA molecules on a microscopic bead using optical techniques for photonic DNA memory. Preliminary proceedings of DNA 11, A. Carbone, M. Daley, L. Kari, I. McQuillan and N. Pierce, Eds., pp. 78-88 (2005).

O. Gotoh, Y. Sakai, Y. Mawatari, W. Gunji, Y. Murakami, and A. Suyama: Normalized molecular encoding method for quantitative gene expression profiling. Preliminary proceedings of DNA 11, A. Carbone, M. Daley, L. Kari, I. McQuillan and N. Pierce, Eds., p. 395 (2005).

D. Kiga, T. Mochida, M. Takinoue, and A. Suyama: Realization of RTRAC: Reverse transcription and Transcription-based Autonomous Computer. Preliminary proceedings of DNA 11, A. Carbone, M. Daley, L. Kari, I. McQuillan and N. Pierce, Eds., p. 397 (2005).

M. Takinoue, Y. Hatano, Y. Endoh, and A. Suyama: Amorphous DNA memory constructed with hairpin DNA immobilized on a solid surface. Preliminary proceedings of DNA 11, A. Carbone, M. Daley, L. Kari, I. McQuillan and N. Pierce, Eds., p. 410 (2005).

M. Tagawa, D. Kiga, T. Yoshinobu, H. Iwasaki, and A. Suyama: Programmable step-by-step assembly of DNA nanostructures. Proc. Foundations of Nanoscience 2005 — Self-Assembled Architectures and Devices. John Reif, Ed., p.192, Science Technica (2005).

陶山明: 細胞の中で働くコンピュータ (前編) . BIONICS 7月号, 58-60 (2005).

陶山明: 細胞の中で働くコンピュータ (後編) . BIONICS 8月号, 54-56 (2005).

陶山明: DNAエンコード技術を用いた発現解析. 蛋白質核酸酵素, 50 (16), 2300 (2005).

翻訳系による並行計算

横山茂之 (東京大学・大学理学系研究科)

【平成 17 年度】

in vivoオートマトンのスケール拡大のために、次の2点の検討を行った。まず、4塩基認識 tRNAと競合する細胞内tRNAの遺伝子のロックアウトを行った。しかし、ほとんど4塩基認識の効率の向上はみられなかった。大腸菌の遺伝的バックグラウンドを考慮した解析が必要だと考えられる。もう1点は、4塩基認識の効率を、サプレッサーtRNAのストップコドン認識の効率と比較したところ、ストップ・コドン認識よりも数分の1程度の効率であることがわかった。この2つの結果は、4塩基認識の効率には、tRNA以外にもリボソームという要因が関係していることを示唆しており、リボソームの変異体を探索することが、効率改善には必要であると考えられる。

原著論文

- (1) Hino, N., Okazaki, Y., Kobayashi, T., Hayashi, A., Sakamoto, K., Yokoyama, S., “ Protein photo-cross-linking in mammalian cells by site-specific incorporation of a photoreactive amino acid ”, *Nature Methods* **2**, 201-206 (2005).
- (2) Kobayashi T, Sakamoto K, Takimura T, Sekine R, Vincent K, Kamata K, Nishimura S, Yokoyama S., “ Structural basis of nonnatural amino acid recognition by an engineered aminoacyl-tRNA synthetase for genetic code expansion. ”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 1366-1371 (2005).
- (3) Kobayashi T, Takimura T, Sekine R, Vincent K, Kamata K, Sakamoto K, Nishimura S, Yokoyama S., “ Structural snapshots of the KMSKS loop rearrangement for amino acid activation by bacterial tyrosyl-tRNA synthetase. ”, *J Mol. Biol.* **346**, 105-117 (2005).
- (4) Sakamoto, K., Yamamura, M., Someya, H., “ Toward “ wet ” implementation of genetic algorithm for protein engineering ”, *Lecture Notes in Computer Science* **3384**, 308-318 (2005).
- (5) Kameda, A., Yamamoto, M., Uejima, H., Hagiya, M., Sakamoto, K., Ohuchi, A., “ Hairpin-Based State Machine and Conformational Addressing: Design and Experiment ”, *Natural Computing* **4**, 103-126 (2005).
- (6) Nakagawa, H., Sakamoto, K., and Sakakibara, Y., “ Development of an *in vivo* computer based on *Escherichia coli* ”, *Proceedings of DNA11: the 11th International Workshop on DNA based computers* (London, Ontario, Canada), pp.68-77, 2005.
- (7) Ken Komiya, Kensaku Sakamoto, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Azuma Ohuchi, Daisuke Kiga, Shigeyuki Yokoyama and Masami Hagiya, “ DNA polymerase programmed with a hairpin DNA incorporates a multiple-instruction architecture into molecular computing ” *BioSystems*, Vol.83, No.1, pp.18-25, 2006.

和文総説

- (1) 坂本健作, 横山茂之, 「生きた細胞で超タンパク質を作る」, 化学 60 (4), p. 70-71 (2005)
- (2) 樋野展正, 坂本健作, 横山茂之, 「人工的なアミノ酸をタンパク質に導入することによる動物細胞内での光クロスリンク法」, 実験医学 23(13), p. 2047-2051 (2005)

DNA Walker

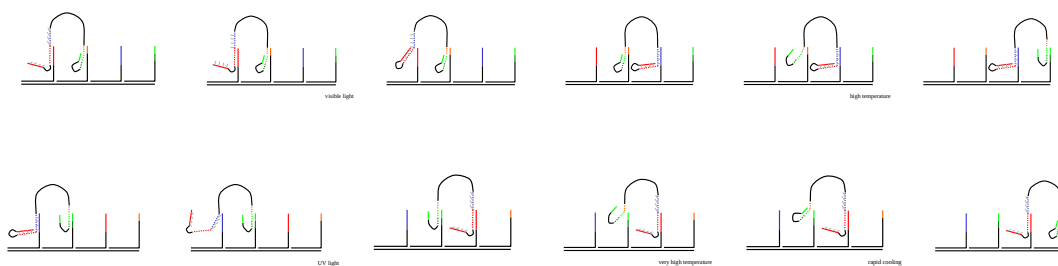
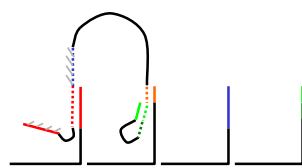
萩谷昌己 (東京大学・大学院情報理工学系研究科)

【平成 17年度】

並行計算から分散計算へ展開するためには、空間上に分散した分子が、分子間の無差別的な反応に加えて、近傍の分子のみと選択的に反応する仕組みが必要である。すなわち、大域的な反応に加えて局所的な反応を実現する機構が必要である。

局所的な反応を繰り返すことによってトラック上を移動する分子機械はウォーカ(walker)と呼ばれている。近年、様々な仕組みのウォーカが提案され実装されている。本研究項目においても、分散計算の第一歩としてウォーカの実現の可能性について検討した。特に、以下で述べるように、光と温度の制御によって局所的な反応を実現する仕組みについて検討した。

アゾベンゼンを挿入することにより、DNA 分子の二本鎖の結合を光によって制御することが可能である。また、DNA 分子のより基本的な性質として、二本鎖の結合力は温度によって変化する。従って、温度制御と光制御を組み合わせることにより、様々な分子機械を実現できると考えられる。本研究項目では、この仕組みをウォーカに利用しようと考えた。左図は本年度に構想したウォーカである。下図にあるような動作をすることが期待される。具体的な設計と実装は来年度に行う計画である。



以上に加えて、本研究項目においては、分子による分散計算としてアモルファス・コンピューティングの可能性について検討している。本年度は、アモルファス・コンピューティングの理論的な枠組みとして、離散状態を持ち空間上に分散した微小粒子による計算モデルの検討を行った。

萩谷昌己: 二次構造の解離に基づく汎用分子システム, シミュレーション, Vol.24, No.4, 2005, pp.21-24.

Masami Hagiya: Discrete State Transition Systems on Continuous Space-Time: A Theoretical Model for Amorphous Computing, *UC 2005, Unconventional Computation*, Lecture Notes in Computer Science, Vol.3699, 2005, pp.117-129.

DNA コンピュータのためのコンパイラ

萩谷昌己 (東京大学・大学院情報理工学系研究科)

[平成 17 年度]

本研究は ANP-96 という DNA 計算の実験を自動的に行うロボット(図1)に対する, 整数線形計画法(ILP)を用いた最適化最適コード生成に関するものである. ANP-96 は与えられたスクリプトに従って複数の実験操作を並列に実行することができる(図2). DNA 計算の実験操作は種々の制約のもとで実行され時間もかかるので, 複数の実験操作を自動的かつ効率的に実行することが重要である. 一方で, ANP-96 の既存プログラミングシステム及び表形式の入力スクリプト(図3)では, プログラマが有限のテーブルを無駄なく割り当て, 時間のかかる命令を効率よくスケジューリングしなければならなかった.

我々は前年度までに上のようなプログラミングを自動化するために, テーブルのアロケーションと命令のスケジューリングを含む問題を, ANP-96 に依存しない一般的な抽象度で記述する枠組みを開発するとともに, その枠組みに基づく制御コード生成系を実装した.

本年度はこのコード生成系を実機へ組み込むために, ANP-96 の開発者(Precision System Science 社)の協力の下に既存システムへの組み込みを行った. 当初, PSS 社から提供された既存システム中の制御プログラムを修正し, コード生成系をそこに組み込み, 表形式とは別のより自然なスクリプトを受け付けるようにすることを考えていたが, 開発者と検討した結果, 現在の制御プログラムをそのように修正することは問題が多いことが判明した. よって我々は制御プログラムを修正する代わりに, 最適化されていない表形式の入力スクリプトを外部で我々のコード生成系により最適化し, 既存の表形式のスクリプトに変換することにした(図4). ここで, 我々の入力スクリプトは形式上既存のものと同様であるが, テーブル番号を直接番号で指定する代わりに(任意個数の)記号が使える点とスケジューリングは考慮しなくても良い点が異なり, プログラマは以前に比べると我々が提供するプログラミングシステムにより容易にプログラミングを行うことが可能となった. また, 開発者から提供された実際の(最適でない)スクリプトが我々のシステムにより最適化されることを確認した.



図1

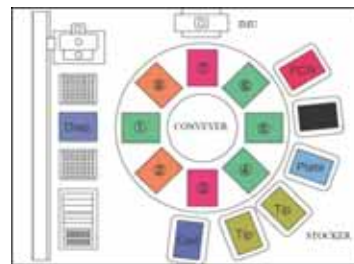


図2



図3

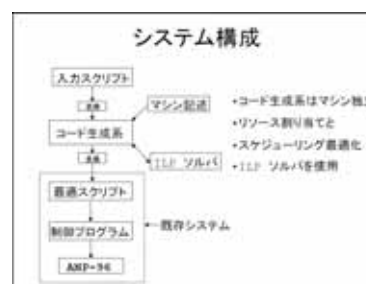


図4

阿部正佳, 萩谷昌己, 瀬川修: DNA コンピュータ制御コードの最適化, 日本ソフトウェア科学会第 22 回大会論文集, 2005.

Seika Abe, Masami Hagiya and Ikuo Nakata: A Retargetable Code Generator for the Generic Intermediate Language in COINS, *IPSJ Transactions on Programming*, Vol.46, No.SIG14(PRO27), 2005, pp.12-29.

マイクロチップのための微量液体制御機構の開発

藤井輝夫・山本貴富喜（東京大学・生産技術研究所）

【平成 17 年度】

前年までに引き続き、マイクロチップ上での分子計算実現に向けての基盤技術となる、微量液体制御機構の開発と、アクエアスアルゴリズムの実現を目指した分子メモリ・書き込み・読み出し用マイクロ流体デバイスの開発にあたった。

微量液体制御機構においては、これまでに、空気圧駆動によりチップ上での微小体積の液滴の生成・合一等の操作を実現しているが、分子計算等で用いられる生化学実験プロセスを高速・高効率に実現するには、それら液滴操作の自動化が課題であった。本年度は、チップ内の 2 種類のベント構造と空気圧操作を組み合わせることで、液滴(200 pL)の複数生成および合一、チップ上での電気泳動操作等の自動化を実現できた。来年度は、本チップの具体的な応用として、分子計算で用いられる酵素反応や光化学反応の実現を目指す。

分子メモリ・書き込み・読み出し用マイクロ流体デバイスでは、微小流路内に、メモリ用一本鎖 DNA 分子と書き込み用 PNA 分子を電気泳動力によって導入し、両者のハイブリダイゼーション反応後、電気泳動による読み出し操作を行った。流路幅を 20 μm とした場合、10 秒程度で分子の混合を完了でき、チューブで行う反応系と比較した書き込みの効率は 95%程度であった。今後は前段の微量液滴制御機構との機能の統合を目指す。

マイクロチップ上の反応制御

萩谷昌己 (東京大学・大学院情報理工学系研究科)

【平成 17 年度】

DNA コンピュータのためのコンパイラは、ロボットの規模における反応制御を最適化する。これと同様に、マイクロチップ上の反応制御を最適化することは分子プログラミングの研究テーマとして適当であると考えられる。残念ながら、本年度は、マイクロチップ上の反応制御に関して、どのような技術的な課題があるかを調査するに留まった。