
分子プログラミング

Molecular Programming

萩谷 昌己* 山村 雅幸†

あらまし 「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標としている。「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, 特定領域「分子プログラミング」(平成 14–18 年度, 領域代表: 萩谷昌己) 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標としてきた。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。本講演では, 上述した特定領域「分子プログラミング」について報告した後, 分子科学・生命科学と計算機科学の今後の発展について考察する。

1 研究領域をとりまく状況

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

*Masami Hagiya, 東京大学

†Masayuki Yamamura, 東京工業大学

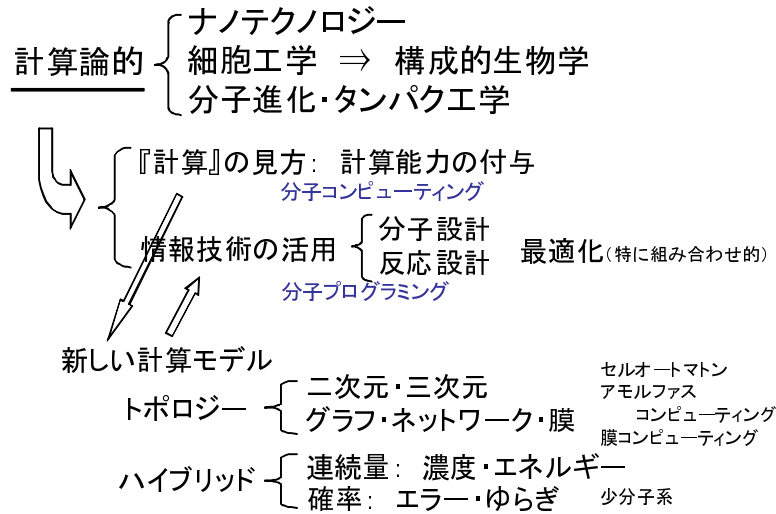


図1 分子コンピューティングと分子プログラミングの展開

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。

2 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。

図1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、本研究領域は図 2 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。

3 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
 - (a) 望ましくない構造を作らない配列の設計
 - (b) 望ましい構造を作る配列の設計
 - (c) 自在に構造変化する配列の設計
 - (d) 構造変化の数理モデルと実験的検証

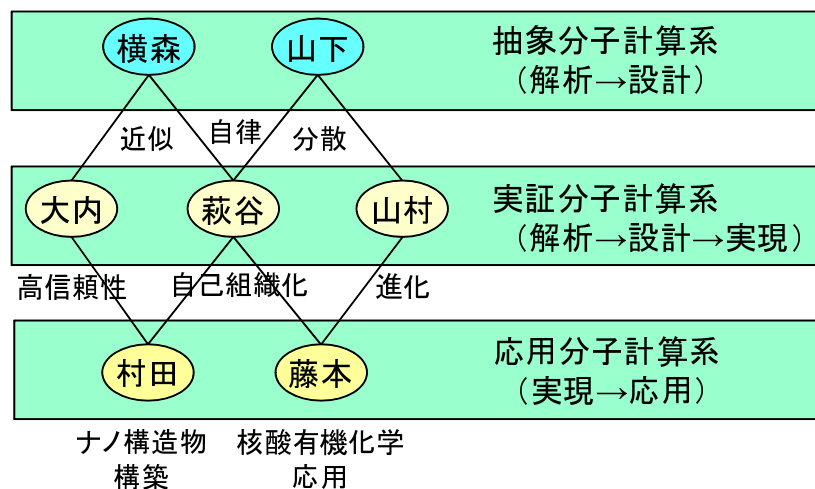


図 2 計画組織と研究班の連携状況

2. 分子反応の設計論
 - (a) 反応の並列化
 - (b) 反応の精密化
 - (c) 進化のための反応
3. 計算論的ナノテクノロジー応用
 - (a) DNA ナノ構造の高信頼アセンブリ
 - (b) 4×4 DNA タイルによるバイナリカウンタの実現
 - (c) ヘアピンとバルジによる並行計算
 - (d) 光ライゲーションによる耐熱性DNAナノ構造体の構築
4. 構成的生物学応用
 - (a) in vitro 論理演算素子, 発振素子の構築
 - (b) in vivo 論理演算素子の構築
 - (c) 大腸菌を用いたバクテリアコンピュータの開発
 - (d) WetTDGA による aaRS の基質改変

1, 2 は基礎的な設計技術に関する理論および実験で研究期間の前期の成果である。特に1の配列設計はDNAを計算分子とするすべての分子計算に共通した基礎的成果であり、日本が世界に誇れる充実した内容となっている。3, 4 は計算論的ナノテクノロジーおよび計算論的バイオテクノロジーへの応用研究で研究期間の後期の成果である。これら2つの分野を選んだ理由は、分子プログラミングの次世代の展開として重要視しているからである。それぞれの詳細および計画研究毎にまとめた成果概要については、本特定領域のホームページを参照されたい [1]。

謝辞 本特定領域のメンバーに感謝します。

参考文献

- [1] 分子プログラミング, <http://hagi.is.s.u-tokyo.ac.jp/mp/>, 2002–2007.