

DNA ロボットの自動設計に向かって

— DNA ナノテクノロジーと合成生物学と情報科学 —

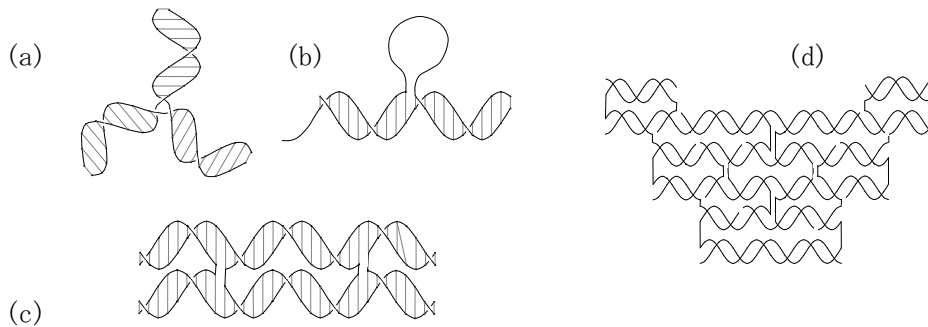
萩谷 昌己

東京大学 大学院情報理工学系研究科

DNA ナノテクノロジー (DNA ナノロボティクスと DNA コンピューティングを含む) と合成生物学について概観した後、生命と情報の共進化という観点から、これらの分野における情報科学技術の役割について述べ、最後に、分子システムや生命システムを自動合成する可能性について議論し、筆者たちによる DNA ロボットの自動合成の試みについて紹介する。

DNA ナノテクノロジー

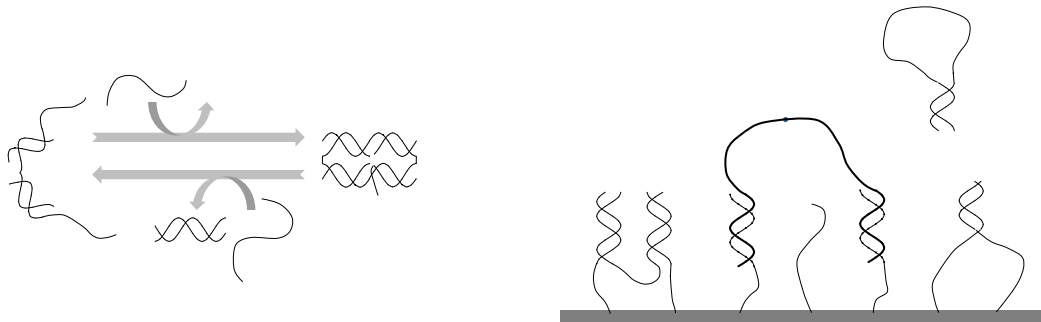
ワトソン・クリックの相補性規則に従う塩基配列の自己組織化を活用すると、DNA 分子のみを用いて、下図のような様々な「かたち」を作ることができる[萩谷・西川 2008]。



上図(d)は、DNA オリガミという方法を示している。長い DNA 分子に結合するたくさんの短い DNA 分子を用いて、長い DNA を思いのままに折りたたむことにより、望みの形を作ることができる。形を作る微小単位は、2 ナノメートルから 3 ナノメートルという大きさである。最近では、たとえばサイコロのような、平面的ではなく立体的な構造も作られるようになっている。

DNA ナノロボティクス

DNA を用いて微小構造を作るだけでなく、構造を動かす仕組みも開発されている。下の左の図は、DNA ピンセットと呼ばれる仕組みを示している。ピンセット自身も DNA で作られているが、これに別の DNA 分子を与えると、ピンセットと結合して、ピンセットが開いた状態から閉じた状態に変化する。さらに、もう一つの DNA 分子を入れると、先に与えた DNA がはがされて、ピンセットはもとの開いた状態に戻る。



DNA 分子間の結合が組み替えられることにより構造が変化しているのだが、このような仕組みを色々と組み合わせることにより、まるでロボットのような動きをする分子システムを作ることができる。上の右の図は歩く DNA を示している。このロボットは、やはり DNA で作られた歩道の上を一步一步ゆっくりと歩きながら移動する。

DNA コンピューティング

DNA ナノロボティクスの究極的な目標は、外界の状況に応じて的確に状況判断を行い、それに従って、外界の中を動いたり、外界に働きかけたり、外界に何かを放出したりするような、自律的なロボットを、分子のスケールで作ることである。このためには、外界の状況を検知するセンサ、センサからの情報を処理するコンピュータ、その結果によって外界に働きかけるアクチュエータが必要である。

ロボットの頭脳であるコンピュータを、やはり、DNA を用いて作る試みが盛んに行われている。特に、DNA 間の結合の組み換えを利用して、論理回路、アナログ回路、メモリなど、様々な回路を作る試みがある。たとえば、筆者の研究室では、コンパレータと呼ばれる回路を開発した。この回路は、二種類の DNA 分子の濃度の引き算を行うことにより、どちらの分子の濃度が高いかを判定する。本稿の最初の図の (b) には、この回路の中で使われた DNA の構造が示してある [Tanaka et al. 2008]。

このような回路を構成する分子を小さい膜の中に閉じ込め、膜の外にはセンサを取り付けることにより、スマートドラッグ（賢い薬）を作ろうとする研究も行われている。このようなスマートドラッグができたとなると、病気の細胞（たとえば癌）をセンサとコンピュータによって判定して、その結果に従って病気の細胞を殺したり直したりする薬を放出する。特定の分子が結合すると形を変える DNA 分子が知られているので、センサも DNA で作ることが可能である。

合成生物学

前節までに DNA でロボットを作る話をしてきた。本節では、大腸菌などの細胞を改造して人工的な機能を導入することにより、細胞を人工システムとして活用する試みについて述べる。このような試みを行う研究分野は「合成生物学」と呼ばれている。

医療などで役に立つ分子システムを作るためには、センサ、コンピュータ、アクチュエータが必要である。前節までに、これらを DNA を用いて実現する試みについて説明してきた。しかし、生きている細胞には、基本的に、これらのすべての機能が備わっている。また、DNA で作れるよりも遙かに種類が豊富である。したがって、応用によっては既存の細胞を利用しようとするのも十分に妥当である。たとえば、前節で紹介したようなスマートドラッグの代わりに、癌を見つけて破壊するような大腸菌を作ろうとする研究も行われている。

ただし、大腸菌といえども、細胞にはまだ未知の部品や機構が多く残されており、細胞を人工システムとして自由に操るにはもっと研究が必要である。これに対して、DNA で作られたシステムは単純であり、全体を完全に制御することも可能である。そういう意味で、DNA ナノロボティクスは合成生物学の**準備体操**といってもよいかもしれない。合成生物学においても、完全によくわかっている（遺伝子などの）部品のみを用いて、細胞全体を再構築しようという試みがある。特に、生命として自律し得る最小限の機能を持った細胞（ミニマル細胞）を作ろうとする研究が行われている。

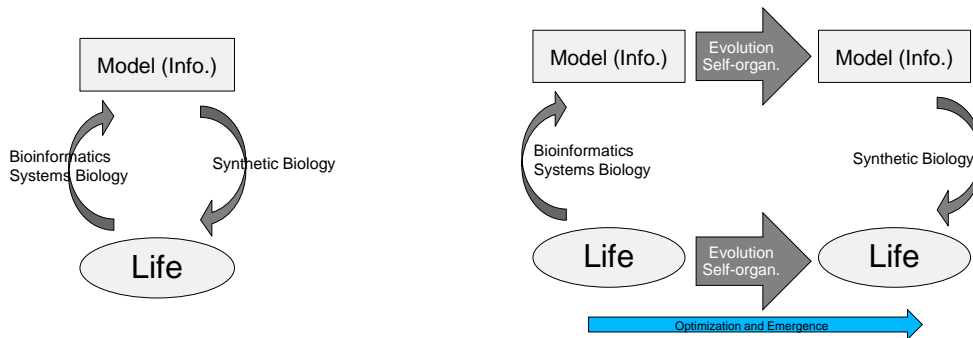
合成生物学の応用は様々である。たとえば、バイオ燃料を効率よく作る細菌を作るとか、火星でも生きていけるような細菌を作って、火星を人間の住めるように改造しようとか、色々なアイデアが提案されている。こ

のようなアイデアを学生が競う場として、iGEM（国際遺伝子工学マシン競技会）と呼ばれる学生コンテストが盛んになっている。毎年 MIT で行われているこのコンテストには、（日本も含む）世界中から学生チームが集まって、奇抜なアイデアを披露する。参加者は、主催者（MIT）が提供する遺伝子部品を用いて、割と簡単に、人工的な機能を持った大腸菌を作ることができる。また、自分で新しい部品を追加することも可能である。

生命と情報の共進化

合成生物学では、人間の頭やコンピュータの中に生命のモデルがあって、それにもとづいて生命を再構築しようとしている。少々乱暴な議論だが、「モデル」とは構造を持った情報の集りなので、合成生物学は、情報から生命を作ろうとしている、ということができ、情報科学と生命科学の境界に位置する研究分野と考えられる。

情報科学と生命科学の境界には、合成生物学とは別に「生物情報科学」と総称される研究分野がある。生物情報科学の中でも、特にシステム生物学と呼ばれる研究分野は、細胞を「システム」とみなして、そのモデルをコンピュータの中に構築することを目標としている。



生物情報科学と合成生物学によって、生命とモデル(情報)がループを作っていることがわかる(上の左の図)。このループの意味するところは重要である。そもそも、生命は何十億年という時間をかけて進化し、環境に適応してきた(進化による最適化)。また、生命現象においては、構成部品が自己組織化して、まとまった機能を実現している(自己組織化による創発)。ループが閉じたことは、生命が行ってきた進化・自己組織化を、モデル(情報)の進化・自己組織化で置き換えられることを意味している。さらに、生命と情報が一緒に進化(共進化)することも考えられる[萩谷 2008][萩谷・西川 2008]。

では、情報(モデル)の進化・自己組織化とは、何を意味しているだろうか。情報の進化・自己組織化は、大きく、人間知能によるものと人工知能によるものの二つに、分類することができる。

前者の典型例は、ネットワーク、特に、ウェブ上で、情報(知識)が進化・自己組織化することである。Wikipedia が典型例である。一人一人は勝手に記事を書いているだけだが、全体としては、知識がまとまって(自己組織化して)、百科事典ができあがる。もちろん、個々の記事は時間とともに進化している。このようなウェブ上の活動はウェブ 2.0 と呼ばれる。科学の研究を Wikipedia にならって行おうという動きも活発で、サイエンス 2.0 とかオープンサイエンスなどと呼ばれている。合成生物学とサイエンス 2.0 の関連は深く、iGEM の背景にもサイエンス 2.0 の動きがある。iGEM の参加者は、標準レジストリにある遺伝子部品を利用することができるが、逆に、自分が作った部品を標準レジストリに登録する義務を負っており、iGEM が活発になれば、Wikipedia のように、標準レジストリの知識もますます充実して行く。

- モデル全体の探索空間が比較的小さい。
- 生成したモデルの検証が短時間で済む

遺伝的プログラミングについては、探索空間も巨大であったが、特に最初の要件が満たされていなかったと思われる。これに対して、分子システムや生命システムは、階層的な設計手法の開発を目指した研究が活発に行われてはいるものの、部品同士が複雑に絡み合っており、一つの部品の変更がシステム全体を大きく変えてしまうことが起こり得る。

DNA ロボットや人工細胞の他に、上の要件を満たす事例として、以下のようなものをあげることができる。

- スーパーオプティマイザ（機械語の合成）
- 並列ゴミ集めアルゴリズムの合成
- セキュリティプロトコルの合成

スーパーオプティマイザとは、特定の（比較的単純な）機能を持つ機械語やアセンブリコードを、ランダムに探索しようという試みであり、比較的最近でも新たな研究が行われ論文が発表されている。生成したコードが正しいかどうかは、典型的な例に対するテストや記号的実行によって検証する。単に正しだけでなく、実行時間ができる限り短いコードを探索する。この事例では、機械語という人間にとって理解しにくい対象を扱っている。テストと記号的実行を組み合わせることで検証時間を短くすることができる。しかし、探索空間は一般に巨大であり、現実的な応用は覗き穴最適化などに限られている。

並列ゴミ集めアルゴリズムの合成は、筆者たちによる試みである。コレクタとミューテータが並列に動作するゴミ集めアルゴリズムに対して、セルのフラグとその設定操作をランダムに網羅することにより、正しい並列ゴミ集めのアルゴリズムを探索した。生成されたアルゴリズムが正しいかどうかは、数個のセルからなる小さいモデルを検証（モデル検査）することによって確かめる。実際に、それまでに知られていないアルゴリズムを得ることができた。探索空間をセルのフラグとその設定操作に限定したために、モデルの全探索が現実的となった。並列ゴミ集めアルゴリズムの正しさは自明ではなく、正しいアルゴリズムを設計することは人間にとって極めて難しい。それは機械にとっても同様であり、モデル検査は時間を要する。

セキュリティプロトコルの合成はUCBのグループの試みである。相互認証や鍵配送などのプロトコルの条件を設定して、その条件を満たすプロトコル（メッセージのやりとり）を自動合成する。生成したプロトコルの正しさは、記号的な検証系によって確かめる。一般にセキュリティプロトコルは数個のメッセージから成り、その記述自体は非常に簡潔なものであるが、並列ゴミ集めアルゴリズムと同様に、その正しさは自明ではなく、正しいアルゴリズムを設計することは人間にとって難しい。

DNA ロボットの自動合成

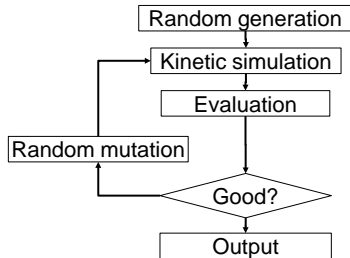
最後に、DNA ロボットを自動合成する試みについて紹介する。これは、筆者の研究室の川又を中心に行われている研究である[Kawamata et al. 2009]。DNA ロボットの動作は、相補的な配列の結合（ハイブリダイゼーション）とその逆の解離、相補的な結合の組み換え（ブランチマイグレーション）の三種類の反応によって実現されている。これらの個々の反応は単純であるが、複数の反応が組み合わさると非常に複雑な様相を呈し、人間にとって予想が難しい。しかも、正確な予想には、反応速度に基づいた動力学的なシミュレーションが必要である。

川又たちは、DNA 配列をハイブリダイゼーションの単位であるフラグメントに分割し、DNA システムを各フラグメントをノードとするグラフとして抽象化した（下の右の図）。このような抽象モデルを用いることによ

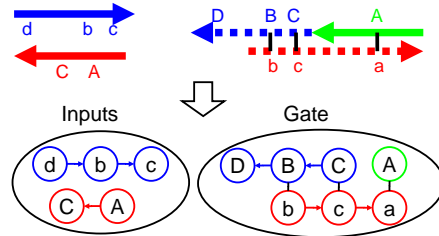
り、探索空間を小さくしている。そして、抽象モデルに対して、おおよその反応速度を設定して動力的なシミュレーションを行い、その動作の検証と評価を行った。たとえば、DNA 論理ゲートを探査する場合は、正と偽の場合における出力配列の濃度の差を評価関数として用いた。モデルの探索は、このような評価関数を用いて、ランダム生成と部分的な変異に基づく焼きなまし法によって行った（下の左の図）。

Automatic Design of DNA Logic Gates

Kawamata, Tanaka, and Hagiya 2009



Modeling Structured DNA Molecules



以上の枠組みのもとで、各種の DNA ロボットの合成を試みており、これまでに、論理ゲートや、（シグナルの特定の順番にのみ反応する）ダイアル錠などの合成に成功している。特に、AND ゲートについては、自動合成されたモデルに対して実際に塩基配列を割り当てて、AND ゲートとして作動することを確認した[Kawamata et al. 2009]。

参考文献

[Hagiya and Takahashi2000] Masami Hagiya and Koichi Takahashi: Discovery and Deduction, *Discovery Science, Third International Conference, DS 2000*, (Setsuo Arikawa and Shinichi Morishita Eds.), Lecture Notes in Artificial Intelligence, Vol.1967, 2000, pp.17-37.

[萩谷・高橋 2001] 萩谷昌己, 高橋孝一: モデル検査系を用いたプログラム発見, *人工知能学会誌*, Vol. 16, No. 5, 2001, pp. 648-654.

[萩谷 2008] 萩谷昌己: 生命的コンピューティング, *人工知能学会誌*, Vol. 23, No. 3, 2008, pp. 404-414.

[萩谷・西川 2008] 萩谷昌己, 西川明男: *DNA ロボット—生命のしかけで創る分子機械*, 岩波科学ライブラリー153, 岩波書店, 2008.

[Tanaka et al.2008] Fumiaki Tanaka, Takashi Tsuda, and Masami Hagiya: Towards DNA Comparator: the Machine That Compares DNA Concentrations, *The 14th International Meeting on DNA Computing, DNA14, Preliminary Proceedings*, 2008, pp.100-111.

[Kawamata et al. 2009] Ibuki Kawamata, Fumiaki Tanaka, and Masami Hagiya: Automatic Design of DNA Logic Gates Based on Kinetic Simulation, *The 15th International Meeting on DNA Computing and Molecular Programming, DNA15, Preliminary Proceedings*, 2009, pp. 8-17.