

DNAコンピューティングの原理と展開



技術解説

小倉 裕介*

Principle and development of DNA computing

Key Words : DNA computing, nanomachine, automaton, nanoscale, optical manipulation

1 はじめに

生物はDNAに記録された遺伝的情報をさまざまな生化学反応を駆使して巧みに処理し、その生命活動を維持している。つまり、生体は多様な物質で構成された物理システムであると同時に、極めて有能な情報システムとしてとらえることができる。では、生体の情報処理能力をうまく利用して何かできないか？分子コンピューティング研究の原点はそこにあり、分子レベルの物質や現象に潜む優れた情報処理能力を見出し、それを有効活用して情報技術、ファブ리케이션、計測などにおける新しい機能やシステムの創出をめざしている。分子が計算するという考え方は、自然界における分子系のふるまいを情報処理に対応づけると理解できる。例えば、DNAの情報を転写して生成されるRNAは遺伝情報の担体としての役割を担うだけでなく、別のRNAを特異的に認識して遺伝子の発現を制御することもできる。つまりRNAは認識・制御機能を備えた情報処理装置としても働いている。また、タンパク質は多数のアミノ酸が重合した高分子であるが、エネルギーが最小となる特定の構造に分子が折りたたまれてはじめて機能する。この折りたたみプロセスでは、局所解となる別構造を避けて目標構造に素早く到達する一種の最適化問題が解かれている。

分子の中でもDNAの性質を利用したものを特に

DNAコンピューティングとよんでいる。DNAが持つ計算能力を見抜き最初に実証したのは、RSA暗号の発明者の一人としても有名なL. Adlemanである[1]。彼は1994年にNP完全問題の一つであるハミルトン経路問題をDNAを使って解いた。扱った問題自体は手計算でも短時間で解けるものであったが、実際にDNAで計算し、正しい解を得た点で意義は大きい。

DNAによる計算は並列に行なわれる。例えば、濃度1 μM のDNA溶液1 μl の中には 6×10^{11} 個ものDNAが含まれており、各DNAに情報を符号化すれば並列計算が可能となる。ただし、計算速度の観点から現代の電子コンピュータを凌駕するためには、莫大な量のDNAとそれらを正確に制御する技術が求められるため、現実的ではない。むしろDNAの利用により、生体をはじめとする分子系の中で情報を直接取得し、その場で処理し、その結果に応じて作用を決定できることが大きな利点である。本稿では、DNAコンピューティングの原理、ナノテクノロジーや情報技術への適用、光を利用したDNAコンピューティングへの展開について解説する。

2 DNA反応と計算

DNAは、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の四種類の塩基が連なった鎖状分子であり、一方を5'末端、他方を3'末端と呼ぶ。また、Watson-Crick相補性から、AはT、GはCとのみ水素結合を形成し塩基対を作る。したがって、二種類の一本鎖DNAの塩基配列が(方向も含めて)相補的であるとき、これらは会合して二本鎖DNAとなる。これをハイブリダイゼーション(あるいはアニーリング)とよぶ。

ここで、ハイブリダイゼーションの能力をAdlemanが行なった方法を示して説明する[1]。彼が扱



*Yusuke OGURA

1974年12月生
大阪大学大学院工学研究科物質・生命工学専攻 博士後期課程退学(2002年)
現在、大阪大学 大学院情報科学研究科情報数理学専攻 准教授 博士(工学)
情報フォトリクス
TEL: 06-6879-7849
FAX: 06-6879-7295
E-mail: ogura@ist.osaka-u.ac.jp

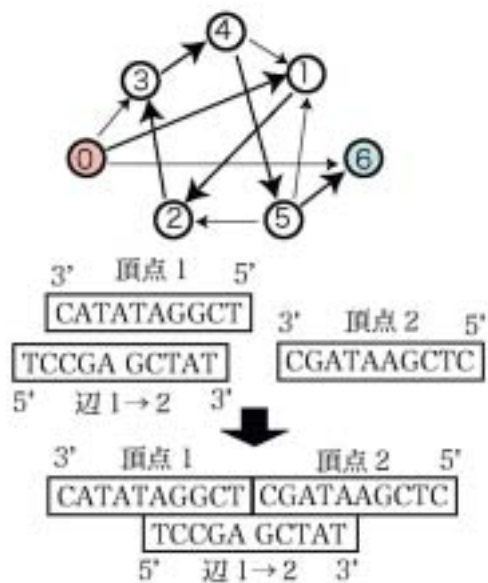


図1: Adleman の実験における問題のグラフ (上) と 経路の生成過程 (下)。

った問題は、図1に示す7頂点のグラフに対して「すべての頂点を一度ずつ通って、頂点0を出発し頂点6に到達する経路があるか？」を求めるハミルトン経路問題である。手順は以下の通りである。(1) 考える全ての経路をDNAを使って表現する。(2) この中から問題の条件を満足しないDNAを削除し、最終的にDNAが残っていれば答えは“Yes”，そうでなければ“No”となる。ハイブリダイゼーションは、手順(1)で利用している。まず各頂点にDNAを割り当てる。辺のDNAは、図1のように、2つの頂点のDNAに半分ずつ結合するように設計する。各頂点および辺のDNAをすべて混ぜ合わせると、辺のDNAを介して、辺の両端の頂点を表す二つのDNAが連結される。このとき、対応する頂点と辺のみが選択的に連結することが要点となる。溶液中ではこの操作はすべての辺に対して一括して行なわれ、最終的に、与えられた有向辺をたどって得られる様々な経路を表現するDNAが生成される。手順(2)では、DNAを増幅するPCR反応、塩基の長さによってDNA进行分类する電気泳動、特定配列を含むDNAを選択するための磁気ビーズによる分離法などの確立された技術を駆使してDNAを取捨選択し、最終的に解を得る。

経路生成の際、条件に合うDNAとだけ特異的に二本鎖を形成する過程が決定的な役割を果たしている。この過程はマッチング演算に相当し、DNAに

よる計算の起源となる。そしてその本質はDNAの多様性にある。例えば、20塩基長のDNAは 4^{20} (=1兆)通りの塩基配列が考えられ、それぞれが個別の分子として動作する。また、この特異的な結合特性に基づき、DNAは自身の反応を規定するプログラムを配列中に格納することも可能であり、単なる情報担体を超えて自律的な演算装置となることも大きな特徴である。

3 DNAナノテクノロジーへの適用

DNAの計算能力は、例えば、ナノ構造形成やナノマシンなどDNAナノテクノロジーへ適用できる。DNAにはタンパク質をはじめ、さまざまな分子を結合することができるため、DNAナノ構造は分子を配置するための足場として利用できる。DNAの二重らせん構造はらせん一巻きで長さ約3.4nm、直径約2.0nmであり、分子の配置はnmオーダーの位置精度をもつ。高密度にアプタマーを配置したタンパク質チップなどへ応用されている[2]。

代表的なDNAナノ構造作製法としてDNAタイルの自己組織化が挙げられる。DNAタイルは複数のDNA一本鎖を絡めて作った単位構造であり、粘着末端とよばれるDNA一本鎖部分をいくつか有している。この粘着末端は異なるDNAタイルをつなぎ合わせる接着剤の役割をもつが、もちろん、相補的な関係にある粘着末端同士しか結合しない。したがって、粘着末端の設計によりタイルの結合関係を制御することで、形成する構造体をプログラムできる。このとき、粘着末端配列を符号化情報として利用すると、タイルの結合過程自体を演算とみなすこ

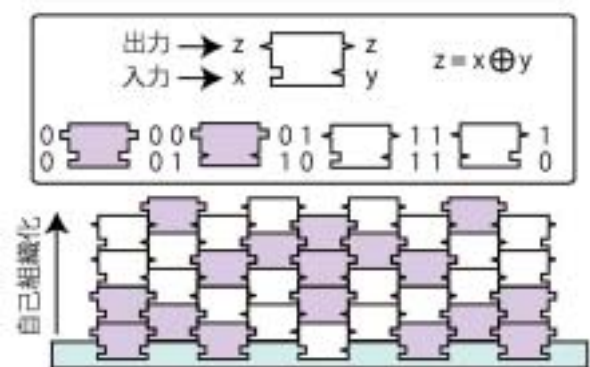


図2: DNAタイルの自己組織化の模式図。異なる粘着末端を四角形と三角形の凹凸で表している。排他的論理和のDNAタイルの入出力(上)と自己組織化による構造(下)。

とができる。例えば、図2のように排他的論理和演算を実装することが可能であり、フラクタル図形の一つであるシェルピンスキー三角形の図形を形成することができる [3]。なお、DNA タイルの自己組織化によるナノ構造体形成は、特定条件下では計算万能であることが示されている。一方、2006 年には DNA おりがみと呼ばれるナノ構造形成手法が発表された [4]。この方法では、構造の材料となる一本の長鎖 DNA と多数の短鎖 DNA を混合する。短鎖 DNA は長鎖 DNA の特定箇所をつなぐホチキスのような役目をし、長鎖 DNA が折り畳まれる。どの箇所をつなぐか、すなわち、長鎖 DNA をどのように折り畳むかの情報が短鎖 DNA 群に内蔵されており、利用する短鎖 DNA 群を変えることで多彩な模様が作り出される。

ナノ構造に動きをつけた DNA ナノマシンも多く提案されている。その端緒となったのは、Yurke らによる DNA ピンセットである [5]。これは DNA で構成された大きさ数 nm の微小なピンセットであり、駆動の燃料となる一組の DNA を交互に投入することにより開閉動作が行なわれる。ナノマシンの物理的構造は状態遷移マシンの内部状態に対応づけることもでき、多様なナノマシンを個別にかつ協調的に動作させることにより、強力な情報処理能力を発揮する。

DNA ナノマシンの駆動のタイミングや場所を制御する方策として外部信号の導入が有効である。ここでは、光駆動型の DNA ナノマシンを紹介する。光はマイクロオーダーの微小領域に集めることが可能であり、空間並列かつ局所的な駆動制御が行なえる。また、遠隔操作に基づき駆動のトリガーを与え

られる。一方で DNA の多様性を利用すれば、単一の光入力に対して複数の DNA ナノマシンによる異なる動作が実行される。

Yurke の DNA ピンセットをもとに構成した光 DNA ピンセットの動作スキームを図 3(a) に示す [6]。本体は 4 本の DNA から構成されており、そのうちの 1 本の DNA には、光応答性分子であるアゾベンゼンが導入されている。可視光照射によりアゾベンゼンがトランス体になると、アゾベンゼン導入 DNA とその相補鎖 DNA は結合し二本鎖を形成するが、紫外光照射によりシス体になると結合力が弱まり一本鎖に解離する。この特性により光でピンセット構造を開閉する。FAM と BHQ は蛍光共鳴エネルギー移動のペアであり、ピンセットが開くと蛍光強度が高く、閉じると低くなる。光駆動型は、燃料としての付加的な DNA が不要であり、ナノマシンとして自己完結している。このため、動作中に周辺環境へ与える影響は小さく、リセットも容易である。図 3(b) に可視光と紫外光を交互に繰り返し照射したときの結果を示す。照射する光に対応して開閉動作が制御されていることがわかる。この光 DNA ピンセットは、光信号を入力とし構造を出力とする、特定の状態遷移ルールを実現するオートマトンとみなすことができ、他の分子コンピューティングデバイスと連動することでそのデバイス動作を時空間的に制御できる。

4 情報技術への適用

DNA で計算の基本モデルであるオートマトンを作る試みは多い。Y. Benenson らは、データ、プログラム、ハードウェアの役割をもった DNA や酵素

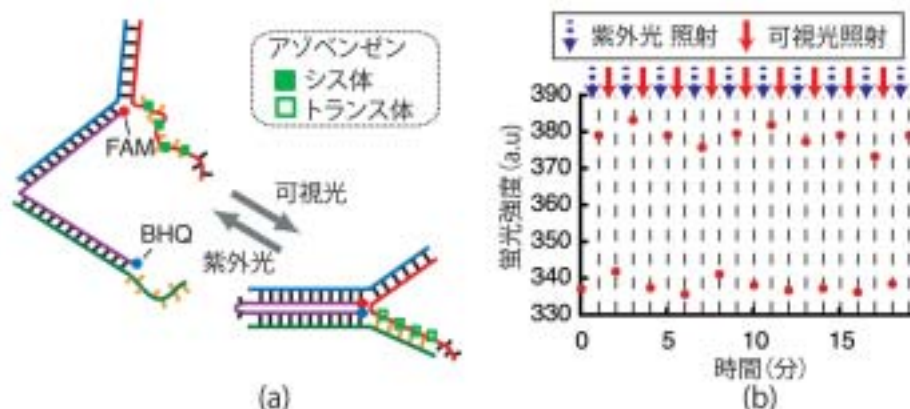


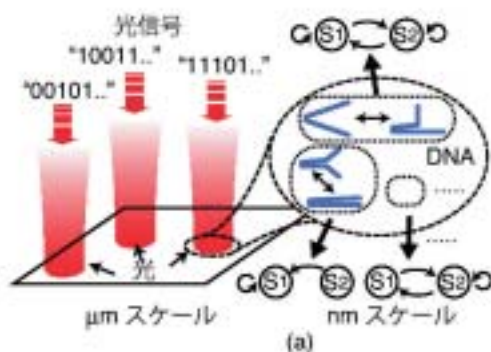
図3: (a) 光 DNA ピンセットの動作スキーム。 (b) 繰り返し駆動の結果

を用意し、有限オートマトンを実現している[7]。ヘアピン DNA と呼ばれるループ構造をもつ DNA の末端配列で内部状態を符号化し、入力一文字ごとに制限酵素反応によって末端配列を変化させて状態遷移する。生体環境下での自律動作を特徴としており、「疾病に関わる分子をセンシングし、それら进行分析し、薬剤をリリースするかどうかを判断する」ことを生体内で薬剤自身が行なうスマートドラッグへの応用が期待される。

一方、DNA のメモリとしての潜在能力も魅力的である。DNA の多様性を利用すれば、膨大な情報を高密度に記録できることは明らかである。したがって重要なことは、必要な情報を特定するアドレッシングの技術である。このための一つの方法は、データ配列を DNA の中央部分に、その両側にアドレス用の配列を配置し、アドレスの相補鎖 DNA をプライマーとして PCR 増幅する方法である。例えば図 4 に示すように、アドレス空間を多階層化し入れ子状に PCR を行なう分子メモリが構築されている[8]。アドレスの桁を変えながら PCR を繰り返すことで約 16.8Mb の容量から特定の情報の読み出しに成功している。このような分子メモリは認証情報を含む DNA を混入させたインキ (DNA インキ) 等、物質と情報を強く関係づけた利用に適する。



図4: DNA メモリ。DNA がデータ部とアドレス部で構成される。A-F は多層化アドレスの桁を表す。



5 フォトニックナノスケールオートマトン

DNA オートマトンの構成法として、データ、ハードウェア、制御系のすべてをナノ領域で構築するアプローチは、ナノの物理スケールが本質的に重要なナノプロセッサの構成法として理にかなっている。一方で、各プロセッサの動作を大域的な視点から協調させたり、状況に応じてプロセッサを駆動させる場所、時間、プログラムなどを制御するために、マクロ世界との通信機能を有する方式も有効であると考えられる。我々は、内部状態を DNA 構造で表現し、それを光入力信号に従って変化させるフォトニックナノスケールオートマトンの開発を進めている。図 5(a) にその概念を示す。光を介して各オートマトンに信号がブロードキャストされ、その信号にしたがってオートマトンが並列に動作する。本構成によっても、オートマトン本体のサイズはナノオーダーであり、分子情報の直接アクセスや制御に適用できる。

実装は状態遷移と状態メモリの2つのブロックに分割し、これらを交互に動作させることで行う[9]。状態遷移ブロックでは、光信号に対して異なった応答をする DNA 反応系を用意し、現内部状態ごとにそれらを割り当てる。割り当てる DNA 反応系は実装する状態遷移図によって異なるが、状態数2、入力文字数2の有限オートマトンの場合には、4つの DNA 反応系により任意の状態遷移を実現できる。DNA 反応系にはアゾベンゼンを結合させたヘアピン DNA を利用する。各 DNA 反応系では使用するヘアピン DNA の塩基配列とアゾベンゼンの結合箇所が異なっており、光信号に対して生じる DNA 構造は異なる。ヘアピンのループが開いた状態を S_0 、閉じた状態を S_1 とする。入力信号には可視光と紫外光の二種類の光を用い、それぞれ信号0と1に対

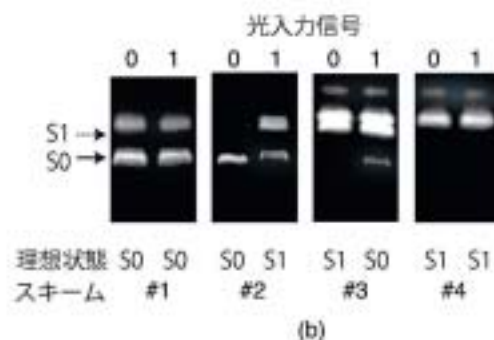


図5: (a) フォトニックナノスケールオートマトンの概念。(b) 状態遷移実験の結果。

応させる。

図5(b)は4つのDNA反応系の実験結果である。 S_0 と S_1 に対応するバンド位置を示してある。スキーム#1と#4では構造変化は光信号に依存しないが、スキーム#2と#3では光信号に依存して出力が変化している。しかも、#2と#3では光信号に対する応答が反対となっている。したがって、スキームの選択により光信号に対する状態遷移を設定できる。

6 液滴の光操作によるDNA論理演算

マイクロ流路を用いたバイオチップデバイスなどでは、分子反応系を微小空間に閉じ込めることで、特異的な効果を得たりスループットを向上させたりしている。DNA計算において、複雑な手続きを実行したり演算自由度をあげる手段として、計算の実行空間を微小空間に分割し、それら微小空間内部でDNA演算を実行することが有効である。しかもその微小反応空間は自由に制御できることが望ましい。この要求を満たす手法として微小液滴の利用が考えられる。液滴中ではDNAは自由に動き回ることができるため、DNA計算として重要な特徴である自律演算性を活かすことができる。また、液滴自体は光マニピュレーション等で操作できる。光マニピュレーションは、光と物体の相互作用により生じる光放射圧を利用した物体操作技術であり、適切な光パターンを生成することにより様々な操作を実行できる。これにより、分子環境の外部からの液滴操作に基づき、情報処理の手順を適宜再構成することができる。

図6(a)に液滴を用いたDNA演算制御の概要を示す[10]。液滴にはDNA演算デバイス、入力DNA、他の分子、あるいはこれらの混合物を内包させる。光マニピュレーションにより複数の液滴を接触させるとこれらは融合し、元々の液滴に含まれるDNA溶液が混合して反応が開始する。DNA液滴は独立に制御できるため、異なるDNA演算反応を複数の位置で同時実行できる。

DNAで構成した2入力1出力のAND、ORゲートを実際に動作させた。二つの入力はそれぞれ異なるDNAで符号化しており、これらのDNAが存在するときは“1”を、存在しないときは“0”を割り当てる。論理演算結果は蛍光強度として得る。図6(b)はAND演算とOR演算の各入力に対する結果

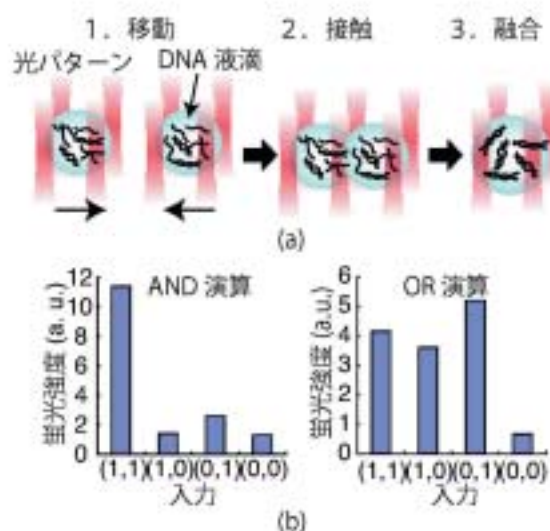


図6: (a) 液滴の光操作によるDNA演算。
(b) 各入力に対するAND、OR演算結果。

である。液滴の光マニピュレーションによりDNA論理演算を正しく実行している。

7 おわりに

DNAという道具を情報の視点から眺めたときに広がる世界を少しでも感じ取っていただけたであろうか。今後は、遺伝子発現をはじめとした生体計測や生体現象の可視化などのバイオ応用がますます活発になると思われる。また、ナノマシンの発展として、センサ、演算装置、アクチュエータを備えたDNAナノロボットが活躍する日も近いであろう。そのためには、これまでに蓄積したDNAコンピューティング技術をシステムの汎用的な構成要素として整備するとともに、それらを組み合わせて目的の機能を達成するためのシステム設計論を深めることが重要になると思われる。

参考文献

- [1] L. M. Adleman, Science **266**, 1021 (1994).
- [2] C. Lin, E. Katilius, Y. Liu, J. Zhang, and H. Yan, Angew. Chem., **118**, 5422 (2006).
- [3] P. W. K. Rothmund, N. Papadakis, and E. Winfree, PLoS Biol., **2**, 2041 (2004).
- [4] P. W. K. Rothmund, Nature, **440**, 297 (2006).
- [5] B. Yurke, A. J. Turberfield, A. P. Mills, Jr, F. C. Simmel, and J. L. Neumann, Nature, **406**, 605 (2000).

- [6] Y. Ogura, T. Nishimura, and J. Tanida, Appl. Phys. Exp., **2**, 025004 (2009).
- [7] Y. Benenson, B. Gil, U. Ben-Dor, R. Adar and E. Shapiro, Nature **429**, 423 (2004).
- [8] M. Yamamoto, S. Kashiwamura, A. Ohuchi, and M. Furukawa, Nat. Comput., **7**, 335 (2008).
- [9] H. Sakai, Y. Ogura, J. Tanida, Jpn. J. Appl. Phys., **48**, 09LA01 (2009).
- [10] Y. Ogura, T. Nishimura, and J. Tanida, Proc. of SPIE, **7764**, 77640H (2010).

