

令和元年6月5日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H01715

研究課題名(和文) 分子ロボットの行動プログラミングのための制御系構築

研究課題名(英文) Construction of Control System for Behavior Programming of Molecular Robots

研究代表者

村田 智 (Murata, Satoshi)

東北大学・工学研究科・教授

研究者番号：10334533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,900,000円

研究成果の概要(和文)：分子ロボットの制御問題に、シーケンス制御などの制御工学の方法論を導入し、以下に述べる2種類の基本回路の設計法および実装技術を開発した。A：あらかじめプログラムした時系列でDNA鎖を順次出力する鎖生成回路(PSG) B：不連続制御理論に基づく濃度レギュレータ回路(CR)。前者については、DNAピンセットの開閉実験と微小管モテリティアッセイの集合離散系に対して、PSGをもちいたシーケンス制御を試み、基本的な動作実験に成功した。後者については、DNA反応系の特性を活かした特異摂動理論および、副反応によるDNA反応系の観測量への影響を、L2ゲインを用いて評価する手法などを提案することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に化学反応は非線形性の強いシステムであり、その特性の解析が議論の中心となっている。分子ロボットで求められているのは、化学反応をなるべく錯綜させずに整理して制御する「設計」の方法論であるが、その方面の研究はほとんど行われていない。そこで、本研究においては、分子ロボットにシーケンス制御などのマクロシステムで確立された制御工学の方法論を導入した。具体的には、分子ロボットの行動プログラムのために必要な2つの基本回路、すなわち、(1)あらかじめプログラムした時系列でDNA鎖を順次出力する鎖生成回路(PSG)、(2)不連続制御理論に基づく濃度レギュレータ回路(CR)の設計法および実装技術を開発した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we introduce the methodology of control engineering such as sequence control into the DNA-based Chemical Reaction System to develop methodology for the sequential programming of the molecular robot. Two basic methods have been developed in this project: A. A chain generation circuit (PSG) that sequentially outputs DNA strands in a preprogrammed time series B. Concentration regulator (CR) based on discontinuous control theory. For the former, sequencing control using a reaction system (PSG) that generates control DNA strands with time difference for the open / close experiments of molecular devices called DNA tweezers and an aggregation control system of molecular motors called microtubule motility assay. For the latter, the behavior of the system is analyzed by the singular perturbation theory utilizing the characteristics of DNA reaction system, which enables us to evaluate the influence of the crosstalk to the observed output of the system measured by L2 gain.

研究分野：分子ロボティクス，DNAコンピューティング，自律分散システム，創発システム

キーワード：分子ロボット DNAコンピューティング シーケンス制御 レギュレータ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ボトムアップのナノテクノロジーの一分野として、さまざまな機能をもつ分子デバイスを、人工的に合成した DNA 分子を使って実現する「DNA ナノテクノロジー」と呼ばれる分野が注目を集めている。近年は、DNA によって作られた機能分子デバイスのシステム化が試みられはじめており、分子レベルのロボットシステム (=分子ロボット) の実現を目指す学術分野、すなわち「分子ロボティクス」が活況を呈している。

分子ロボティクスが目指しているのは、外界をセンシングするデバイス、センシング結果を用いて何らかの判断を行う情報処理デバイス、判断の結果により何らかの動作を行うアクチュエーションデバイスの三要素を有機的に組み合わせた分子システム、つまり分子ロボットの構築である。DNA ナノテクノロジーによりセンサ、情報処理、アクチュエーションの各要素を実現すれば、これらの要素間の相互作用を DNA ハイブリダイゼーション(2重らせん化)という共通の入出力インターフェースを用いて統合し、分子ロボットの行動制御が可能になる。

2. 研究の目的

これまで、DNA 反応回路の研究は主に Chemical Reaction Network Theory(CRN 理論)の枠組みで行われてきた。一般に化学反応は非線形性の強いシステムであり、安定性や振動解の有無などが議論の中心となっている (Soloveichik ら, PNAS 2010)。しかし、現状の分子ロボットシステムで求められているのは、むしろ、一連の化学反応をなるべく錯綜させずに整理して制御する方法論である。それは工場の生産設備などを制御するのに使われているシーケンス制御の考え方に近いものといえる。ただし、通常のシーケンス制御がリレーや電磁弁やマイコンを用いてプログラムされるのに対し、化学反応系では、反応の遅れ、多種類の反応が同一空間で進むために起こる反応間の干渉(クロストーク)や予期しない副反応などの存在を常に前提としなければならない点が異なる。

本研究においては、分子ロボットの制御問題に、シーケンス制御などのマクロシステムで確立された制御工学の方法論を導入する。具体的には、分子ロボットの時系列行動プログラムのために必要な以下の基本回路の設計法および実装技術を開発する。

(1)あらかじめプログラムした時系列で DNA 鎖を順次出力する鎖生成回路

(PSG, Programmable Strand Generator)

(2)不連続制御理論に基づく濃度レギュレータ回路

(CR, Concentration Regulator)

これらについて、段階的に反応回路の開発に取り組み、最終的にはこれらを複合した反応系を構築し実証実験を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

以下の手順により、段階的に反応回路の開発に取り組む。(ステップ 1) 仕様設計: 命令数や出力特性などの基本仕様を設計する。また、DNA ウォーカーの経路選択、ナノ構造組み立て等の応用問題を設定する。(ステップ 2) 抽象反応設計(組み合わせ最適化): 抽象レベル設計(反応トポロジー設計)を行う。対象とする回路システムが小さい場合は、単純な組み合わせ最適化手法を用いる。回路スケールが大きい場合は、遺伝的アルゴリズム等の多目的最適化手法を検討する。(ステップ 3) 詳細反応設計(動的・連続系としての最適化): 設計した抽象反応系に対応する動的システムを最適化する方法論を開発する。具体的には、速度定数/鎖長や配列強度の最適化を行う。また、リークやクロストークに対するロバスト性を確保する方法を開発する。(ステップ 4) 要素実験および実証実験(2つの反応回路(PSG, CR)について、それぞれ塩基配列を決定して実験系を構成し、実験の結果を詳細反応設計や抽象反応設計にフィードバックしながら、反応系の改良に取り組む。最終的にはこれらを複合した反応系を構築し、(ステップ 1)で設定した問題について実証実験を行う。

4. 研究成果

(1)PSG

プログラムした時系列に従って、決められた塩基配列をもつ DNA 鎖を順次出力するシステム(PSG)の実証実験に成功した。PSG は信号の発信順序を塩基配列上に記述した DNA 一本鎖をプログラムとして、順次記述通りの DNA 鎖を出力する反応系であり、3 信号の出力(6 通りの順列組み合わせ)すべて、および 4 信号の定量性および再現性のある出力実験に成功した(図 1 は PSG の反応回路、図 2 に 3 信号の出力順序の制御実験の結果を示す)。また、この反応系の動的シミュレーションモデルを構築し、反応ダイナミクスのモデル化にも成功した。

DNA ピンセットをモデル対象プラントとした DNA 反応系により 3 ステップの開閉動作を行う反応系を設計し、開閉制御の実験を行った結果、相補鎖を交互に出力することが原因となってさまざまなリーク反応が生じることが分かった。そこで相補鎖の出力を必要としない実験系として、新たに微小管のグライディングアッセイにおける微小管束の集合-離散の制御系を設計し、顕微鏡システムを構築するとともに、微小管の集合、離散状態の制御実験に成功した(図 3 に実験結果を示す)。この成果については、今後論文に取りまとめて投稿予定である。さらにこ

れを応用したカーゴ運搬のデモンストレーションに着手し（北海道大学角五彰研究室との共同研究）、その予備実験にも成功している。

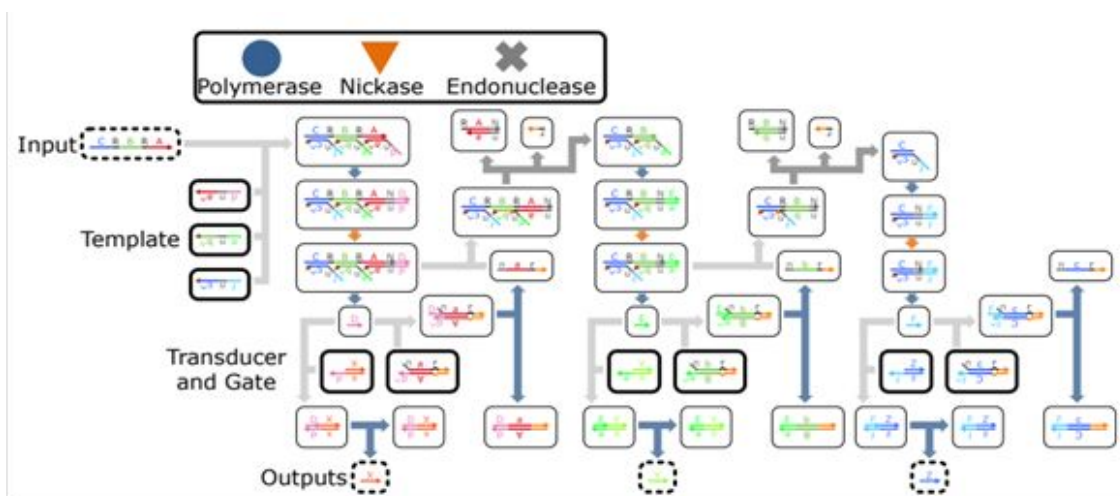


図1 PSGの反応回路図

DNAのハイブリダイゼーションとポリメラーゼ・ニックラーゼ・エンドヌクレアーゼの3つの酵素反応を組み合わせた反応系により、指令ストランド（Input）の配列に応じて、3種類のDNA断片（Outputs）を時間差で出力する反応回路。

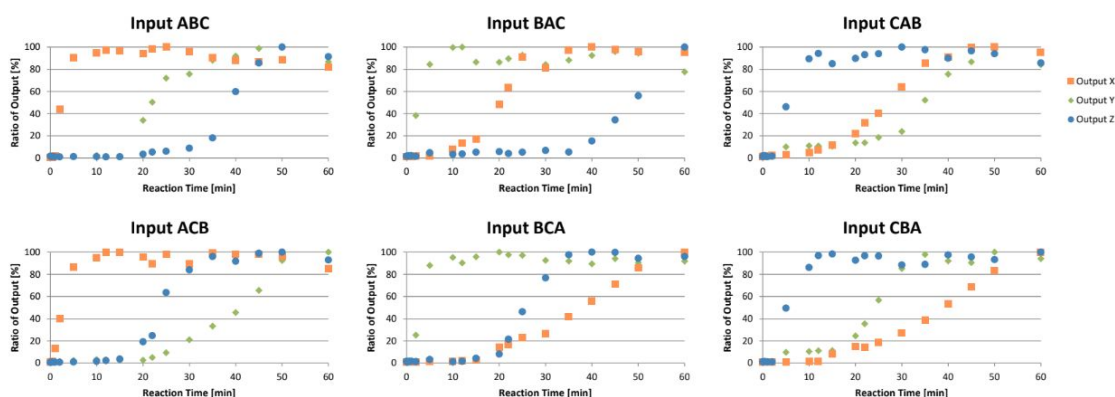


図2 PSGによる3シグナルシーケンスの発生実験結果
6種類の指令ストランドにより、すべての順序で出力の生成に成功した。

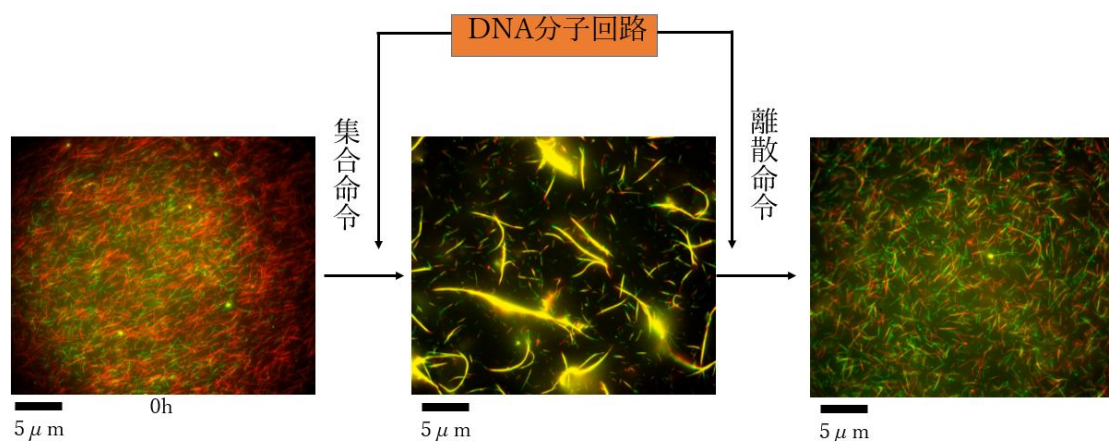


図3 DNA分子回路（PSG）を用いて微小管の集合・離散を制御する実験
モテリティアッセイと分子計算回路を組み合わせ、微小管分子モーターのマクロな状態遷移を制御することに成功した。

(2)CR

CR を設計する際に問題となる制約は、制御計算に必要となる偏差情報をどのように獲得するかにかかっている。本研究では、偏差情報を陽には用いないコンパレータベースのオン・オフ制御系を採用することで、非負信号（特定の DNA 鎖の濃度値）による極性信号を表現し、CR のプロトタイプを設計した。遡及性理論をベースとする濃度レギュレータにより、数値シミュレーションレベルの動作確認に成功した。CR は DNA コンパレータを有するオン・オフ制御系を模した系であるが、実証実験のために、制御系の低次元化を行った結果、制御構造を大幅に単純化することに成功した。さらに、DNA 鎖置換反応で作られる一般的な回路に対して、特異摂動形式に変換する方法と DNA 反応系の特性を活かした特異摂動理論を構築した。あわせて、副反応による DNA 反応系の観測量（通常、出力）への影響を、 L_2 ゲインを用いて評価する手法を提案した。これは、非線形 H 制御理論を DNA 反応系のロバスト設計問題に適用したもので、曖昧な存在量としてのみ規定されていた副反応を定量的に評価することが可能となった。

これとは別に、DNA 化学反応を偏微分方程式としてモデル化し、反応拡散系としてシミュレートする手法を開発した。具体的には、DNA 化学反応系を自動的にモデル化し、速度論的な解析を行うシミュレータの実装を行い、ユーザーインターフェースを持つプロトタイプの開発に成功した。シミュレータでは、手動で行っていた様々な二次構造を持つ DNA 分子種の列挙をグラフ理論に基づき自動化し、さらに既存の論文に基づいた速度定数の推定を行うことで、列挙した分子種それぞれの濃度を変数とした常微分方程式が自動的に生成されるようになっている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計20件)

中荃隆, DNA 分子反応回路のモジュール性とロバスト性, 計測と制御, 58, 247-252, 2019年, 査読有

DOI: 10.11499/sicej1.58.247

T.Nakakuki, J.Imura, I.Kawamata, S.Murata, Robustness of DNA strand Displacement Systems. IFAC-Papers OnLine, 51, 32-37, 2018, 査読有

DOI: 10.1016/j.ifacol.2018.12.081

T.Hosoya, I.Kawamata, S.M.Nomura, S.Murata, Pattern formation on Discrete Gel Matrix Based on DNA Computing, New Generation Computing, 37, 97-111, 2018, 査読有

DOI: 10.1007/s00354-018-0047-1

R.Thanopop, I.Kawamata, S.Murata 他3名 Diffusion modulation of DNA by toehold exchange, Physical Review E, 97, 052617-1,7, 2018, 査読有

DOI: 10.1103/PhysRevE.97.052617

C.Kurokawa, I.Kawamata, S.Murata 他8名, DNA cytoskeleton for stabilizing artificial cells, Proc. National Academy of Sciences of USA (PNAS), 114,7228-7233, 2017, 査読有
DOI: 10.1073/pnas.1702208114

N. Aubert-Kato, I.Kawamata, 他8名 Evolutionary optimization of self-assembly in a swam of bio-microrobots, Proc. Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO 2017),59-66, 2017, 査読有

DOI: 10.1145/3071178.3071289

T.Tomaru, Y.Suzuki, I.Kawamata, S.M.Nomura, S.Murata, Stepping Operation of a rotary DNA origami device, Chemical Communications, 53, 7716-7719, 2017, 査読有

DOI: 10.1039/C7CC032114E

I.Kawamata, T.Hosoya, F.Takabatake, K.Sugawara, S.M.Nomura, T.Isokawa, F.Pepper, M.Hagiya, S.Murata, Pattern Formation and Computation by Autonomous Chemical Reaction Diffusion Model Inspired by Cellular Automaton, Proc. 4th International Symp. Computing and Networking (CANDAR) 215-221, 2016, 査読有
DOI: 10.1109/CANDAR.2016.0046

F.Takabatake, I.Kawamata, K.Sugarawa, S.Murata, Discretization of Chemical Reactions in a Periodic Cellular Space, New Generation Computing, 35-3, 213-223, 2017, 査読有
DOI: 10.1007/s00354-017-0009-z

J.Kim, J.Lee, S.Hamada, S.Murata, S.H.Park, Self-Replication of DNA rings, Nature Nanotechnology, 10, 528-533, 2015, 査読有

DOI:10.1038/nnano.2015.87

T.Nakakuki, J.Imura, Molcular Governor: DNA Feedback Regulator for Molecular Robotics, SICE J. Control, Measurement, and System Integration (JCMSI),9,60-69,2016, 査読有

DOI: 10.9726/jcmsi.9.60

[学会発表](計50件)

M.Misawa, T.Nakakuki, Robustness of DNA feedback regulator including irreversible reaction, 6th International Symposium on Applied Engineering and Sciences (SAES2018) (招待講演).

T.Nakakuki, J.Imura, Analysis method of DNA feedback regulator as an artificial molecular machine, SICE Annual Conference, Nara, 2018 (招待講演)。

中荃隆, 分子ロボットののための制御理論の構築を目指して, 分子ロボティクス研究会, 2018年1月。

K.Ibuki, S.Murata, Autonomous Programmable Strand Generator Implemented as DNA Chemical Reaction Network, SICE Annual Conference, Nara, 2017.

Y.Sato, I.Kawamata, S.Murata 他4名, Development of a cell-sized molecular robot controlled by an external molecular signal, 55th Annual Meeting of BSJ, 2017年。

中荃隆, DNA フィードバックレギュレータのロバスト性に関する考察, 電気学会産業応用部門大会, 2017年。

中荃隆, DNA 鎖置換反応で創られるシステムの解析法, 計測自動制御学会システム・情報部門講演会, 2017年。

緒方研仁, 中荃隆, DNA フィードバックレギュレータの実験検証, 計測自動制御学会システム・情報部門講演会, 2017年。

中荃隆, 分子ネットワークを創成する分子ロボティクスと解明するシステム, 第4回制御部門マルチシンポジウム(招待講演), 2017年3月6-9日, 岡山市。

中荃隆, 川又生吹, 村田智, DNA 鎖置換反応で創られるシステムのロバスト性, 第29回自律分散システムシンポジウム, 2017年1月30-31日, 調布市。

藤本圭伍, 中荃隆, 特異摂動理論を用いたDNA フィードバックレギュレータの応答解, 計測自動制御学会システム・情報部門講演会, 2016年12月6日~8日, 大津市。

大曲智隆, 中荃隆, 川又生吹, 村田智, DNA 鎖置換反応のロバスト性に関する一考察, 第59回自動制御連合講演会, 2016年11月10-12日, 北九州市。

緒方研仁, 中荃隆, DNA フィードバックレギュレータの設計, 第59回自動制御連合講演会, 2016年11月10-12日, 北九州市。

I.Kawamata, S.Murata 他7名, Pattern Formation and Computation by Autonomous Chemical Reaction Diffusion Model Inspired by Cellular Automaton, 4th International Symposium on Computing and Networking, 2016年7月22-27日, 東広島市。

S.Yoshizawa, I.Kawamata, S.Murata, Molecular information processing in micro gel beads with entrapped DNAs, 21th International Meeting on DNA Computing and Molecular Programming, Harvard U., 2015年8月17-21日。

石原瑛暉, 川又生吹, 村田智, シーケンス制御を行うDNA デバイスによる構造体のステップ動作, 計測自動制御学会システム・情報部門講演会 2015年11月18日函館アリーナ。

[図書](計2件)

村田智編著, 分子ロボティクス研究会著, 分子ロボティクス概論~分子のデザインでシステムをつくる。CBI学会出版, 2019。総ページ数302。

I.Kawamata, M.Hagiya, Book Chapter "Design Automation of Nucleic Acid Reaction System Simulated by Chemical Kinetics Based on Graph Rewriting Model" in Evolutionary Computation in Gene Regulatory Network Research, Wiley, 2016, 総ページ数464。

[産業財産権]

出願状況(計0件)

該当なし

取得状況(計0件)

該当なし

[その他]

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 中荃 隆

ローマ字氏名: NAKAKUKI TAKASHI

所属研究機関名: 九州工業大学

部局名: 大学院情報工学研究院

職名: 教授

研究者番号(8桁): 30435664

研究分担者氏名：川又生吹

ローマ字氏名：KAWAMATA IBUKI

所属研究機関名：東北大学

部局名：工学研究科

職名：助教

研究者番号(8桁):30733977

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。