

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：12612

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2017

課題番号：16H05854

研究課題名(和文) 共転写性フォールディングによる自己組織化システムの実際的设计と最適化

研究課題名(英文) Practical design of molecular self-assembly systems due to cotranscriptional folding and optimization

研究代表者

関 新之助 (Seki, Shinnosuke)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・助教

研究者番号：30624944

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,600,000円

研究成果の概要(和文)：RNA鎖は、基となるDNA鎖から合成(転写)される際に転写済みの部分から逐次折り畳まれていく。この現象をcotranscriptional folding (CF)と呼ぶ。転写元のDNA鎖を巧く設計する事で、生成されるRNA鎖のCFの制御が可能となり、タイル構造へと組織化させられるとGearyらは実証しScience誌上で発表した。

本研究で代表者はCFの数理モデル「折り畳みシステム(OS)」を提唱し、OSによる構造生成およびOS設計にまつわる様々な問題の計算量的複雑さの解明を進めた。重要な成果の1つが、2進数の数え上げを行うOSの設計と実装である。これは構造のサイズの制御に役立つ。

研究成果の概要(英文)：An RNA sequence (transcript) folds upon itself into a tertiary structure while being synthesized out of its template DNA sequence on a gene. This phenomenon is called cotranscriptional folding (CF). Geary et al. demonstrated a design of template sequence whose transcript cotranscriptionally folds into a target RNA tile structure highly likely.

In this research project, we proposed the oritatami system (OS) as a mathematical model of CF, and studied the potential of OS to yield structures as well as the computational complexity of several problems on the OS design. One of the important result is the design and implementation of OS that counts in binary. This counter OS is of use to control the size of the target structure to be folded. It turned out to be quite useful also to generate a fractal-like structure, whose folding requires a simple computation like counting inherently.

研究分野：分子自己組織化理論

キーワード：Cotranscriptional folding 分子自己組織化 折り畳みシステム 計算複雑性

1. 研究開始当初の背景

転写 (transcription) とは DNA 鎖から RNA 鎖を合成する過程である。転写においては、ポリメラーゼ (コピー機) が転写元の DNA 鎖に結合、走査しながら、A->U, C->G, G->C, T->A という規則に基づいて RNA 鎖を一字ずつ合成していく。RNA 鎖の転写済みの部分鎖は逐次折り畳まれていき安定化する。この現象を cotranscriptional folding (CF) と呼ぶ。CF に基づきナノスケールのタイル構造を設計する手法および実験とその優位性が 2014 年に *Science* 誌上で Geary らによって報告された。



彼らの論文ではタイル構造 (上図、青色矩形) へと CF により折り畳まれる RNA 鎖の転写元となる DNA 鎖 (図中下、灰色 2 重螺旋) の設計案が提示されている。T7 RNA ポリメラーゼはこの鎖から RNA 鎖を転写し、転写された RNA 鎖は上に図示されるように CF によってタイル構造へと自己組織化する。

分子自己組織化分野のこれまでの主要研究課題はタイル自己組織化であった。これは DNA や RNA など構成される多数のタイルが構造や情報処理機構へ自己凝集する過程を研究対象とする。CF は水素結合などの分子間力による鎖状高分子の高次構造への自己組織化で、凝集に基づく複数の高分子の自己組織化とは本質的に異なる現象であり、故に新しい計算モデルを必要としていた。

2. 研究の目的

折り畳みシステム (oritami system: OS) は代表者が RNA 折り紙の提唱者の一人である Code Geary (Caltech, USA) と共同研究者 Pierre-Etienne Meunier, Nicolas Schabanel と共に提唱した CF の数理モデルである。このモデルを国際会議において第三者の厳正な査読の上で公表する事が本研究の第一の目標であった。これは国際会議 **MFCS 2016** において達成された。OS の研究者のコミュニティをさらに拡充していく事が現在求められている。

第 2 の目標は OS の構造生成能力の研究である。RNA 折り紙は CF を用いてタイル構造を自己組織化する技術であるが、自然界ではもっと多岐にわたる構造が CF によって自己組織化されている。OS を用いてより広汎な正多角形やフラクタル構造の CF による自己組織化に挑む。また出力される構造のサイズを制御する方法の開発も進める。

第 3 の目標として、OS のもつ様々なパラメータが OS の能力に及ぼす影響を調べる。

自然界には転写速度の異なる様々なポリメラーゼが存在し、それぞれの生物は個々の生存戦略に合致するポリメラーゼを使用している。また RNA 鎖が 4 種類の文字 A, C, G, U および結合規則 A-U, C-G, G-U を用いているのに対し、OS では任意に多くの種類の抽象高分子およびそれらの間に任意の結合関係を仮定する事が許されている。これらのパラメータに現実的な制約をかけた上で、OS の設計およびその最適化の計算量的複雑さを明らかにする事が第 3 の目標の具体的な研究の方向である。

3. 研究の方法

上述の通り、本研究は OS に関する理論の構築にある。よって研究は主として共同研究者および代表者研究室の学生との議論により進められてきた。Nicolas Schabanel とは年に 2 回のペースで互いの研究機関を訪問している。また Yo-Sub Han とは 2017 年度から 2 年間の計画で採択された NRF-JSPS 二国間交流事業の予算も活用して、2 ヶ月に一回程度のペースで頻りにソウルと東京を行き来しながら研究を進めている。

4. 研究成果

まずは具体的な研究成果 (目標 2、3 に対応) について述べ、最後により高い視点の目標である 1 の成果を述べる。

目標 2、3 については当初 2 を 2016 年度に、3 を 2017 年度に進める計画であったが、実際には 3 を初年度に、2 は 2 年間をかけて進める事となった。よって 3 の成果についてはまずは述べる。

まず取り組んだのは、結合規則以外の全てのパラメータおよび目的となる構造が与えられた時に、そのシステムがその構造へと一意に折り畳まれるように結合規則を設計する問題である。この問題が計算的に難しい、実際には NP 困難である事を証明した [Ota&Seki2017]。同じような設定で結合規則の代わりに折り畳まれる鎖を設計する問題が、共同研究者の Hwee Kim の学位論文審査 (2017 年 12 月) において審査委員から提案された。それを受けて 2 人で研究を進めた結果、この問題も一般的には NP 困難であると判明したが、より重要なのは多項式時間で解決できるようになるケースをいくつか発見出来た事にある。これらの成果をまとめた論文が現在、国際会議 **DNA 24** (Oct. 8-12, 2018, Jinan, China) にて査読中である。結合規則設計問題の発展として行ったのが、結合規則から self-interaction (SI), すなわち高分子が自分と同じ高分子と結合するのを許す規則を取り除く手法に関する研究である。

RNA の結合規則は前述の通り、SI を含まない。よって将来 OS を RNA 折り紙で実装する際に SI の除去は重要になると考えられる。SI を多項式時間で除去するアルゴリズムを Han, Kim, Rogers と開発し、論文として国際会議 DCFS 2017 で発表した。この論文の完全版は論文誌 *International Journal of Foundations of Computer Science* にて査読中である。

次に目標 2 (OS による構造生成) の成果について述べる。先に述べた MFCS2016 の論文は OS の提唱のみならず 2 進数を数え上げる OS を実際に設計し実装した。この様なカウンタは出来上がる構造のサイズの制御に非常に有用である事が分子計算の研究分野でよく知られている。このカウンタ OS をモジュールとして用い、新規に開発した別のモジュールと組み合わせる事で、代表者研究室の修士課程学生の増田、生方はフラクタル構造の一つ Highway Dragon に漸近する OS の開発に成功した。この成果は今年 7 月に Canada で開催される国際会議 CIAA 2018 に採択され、発表予定である。

後述するが、2017 年 6 月に University of Arkansas で開催された国際会議 UCNC 2017 のワークショップとして Oritatami system だけを専門的に取り扱う第 1 回目の国際ワークショップを開催した。その費用の一部には本予算を充てた。そのワークショップにて、OS による構造生成に関する国際的な研究プロジェクトが発足した。主な参加メンバーは Erik Demaine (MIT), Jacob Hendricks (U. Wisconsin, USA), Matthew J. Patitz (U. Arkansas, USA), Trent A. Rogers (U. Arkansas), Nicolas Schabanel および代表者である。このプロジェクトの最初の主要な成果として OS で生成する事が出来ない構造の存在がまず証明された。この否定的な結果に対し、全ての構造は 3 倍に拡大すれば必ず OS で生成できるという肯定的な成果をも証明した。入力として与えられた構造を 3 倍に拡大したものを生成する OS を線形時間で求めるアルゴリズム Scary pacman を設計し、それを実装した同名のソフトウェアを Apple store 上で公開している。このプロジェクトから得られたいくつかの部分的な成果と併せてまとめた論文は現在 DNA 24 で査読中である。

最後により大局的な目標 1 に関する成果を述べて終わりとする。前述の通り、OS を専門的に取り扱うワークショップ ORITATAMI 2017 が、代表者を実行委員長として U. Arkansas において 2017 年 6 月に開催された。その成功を受けて第 2 回を来年の UCNC2019 のワークショップとして開催する案が浮上している。また代表者は UCNC2019 全体の実行委員長および査読委員長への着任も打診されている。

国際会議の開催が OS をより広く認知させる唯一の方法ではない。代表者は米国 SIAM

より要請を受け、OS についての紹介記事を SIAM News に寄稿した。このような要請が来る事は、OS 研究が着実に裾野を広げている何よりの証左であると考えられるものである。

5 . 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

以下の全ての論文、国際会議講演 (招待講演除く) は厳正な査読を受けている。国内会議講演については特記事項があるものを除いて明記しない。

(雑誌論文) (計 8 件)

1. Y-S. Han, H. Kim, M. Ota, and S. Seki, Nondeterministic seedless oritatami systems and hardness of testing their equivalence, *Natural Computing* 17(1) (2018) 67-79, DOI:<https://doi.org/10.1007/s11047-017-9661-y>
2. (招待寄稿論文) S. Seki, Cotranscriptional folding: A frontier in molecular engineering – A challenge for computer scientists, *SIAM News* May 1st, 2017 <https://sinews.siam.org/Details-Page/cotranscriptional-folding-a-frontier-in-molecular-engineering>
3. S. Seki and A. Winslow, The complexity of fixed-height patterned tile self-assembly, *International Journal of Foundations of Computer Science* 28(5) (2017) 465-482 <https://doi.org/10.1142/S0129054117400020>
4. T. A. Rogers and S. Seki, Oritatami system: a survey and the impossibility of simple simulation at small delays, *Fundamenta Informaticae* 154(1-4) (2017) 359-372 DOI: 10.3233/FI-2017-1571
5. F. Manea, M. Muller, D. Nowotka, and S. Seki, The extended equation of Lyndon and Schutzenberger, *Journal of Computer and System Sciences* 85 (2017) 132-167 <https://doi.org/10.1016/j.jcss.2016.11.003>
6. M. Ota and S. Seki, Rule set design problems for oritatami system, *Theoretical Computer Science* 671

(2017) 26-35
<https://doi.org/10.1016/j.tcs.2016.09.010>

7. L. Kari, S. Kopecki, P-E. Meunier, M. J. Patitz, and S. Seki, Binary pattern tile set synthesis is NP-hard, *Algorithmica* 78(1) (2017) 1-46
DOI:<https://doi.org/10.1007/s00453-016-0154-7>
8. A. Johnsen, M-Y. Kao, and S. Seki, A manually-checkable proof for the NP-hardness of 11-color pattern self-assembly tileset synthesis, *Journal of Combinatorial Optimization* 33(2) (2017) 496-529
DOI: 10.1007/s10878-015-9975-6

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Y. Masuda, S. Seki, and Y. Ubukata, Towards the algorithmic molecular self-assembly of fractals by cotranscriptional folding, **CIAA 2018**: Proceedings of the 23rd International Conference on Implementation and Applications of Automata (Charlottetown, Canada, July 30-Aug. 2, 2018), in press
<http://www.smcs.upei.ca/ciaa2018/index.php?page=16>
2. S. Seki, Proving Turing universality of cotranscriptional folding, 京都大学数理解析研究所 RIMS 共同研究 (公開型) 「アルゴリズムと計算理論の基礎と応用」 (Kyoto, Japan, Feb. 5-7, 2018) LA/EATCS (European Association for Theoretical Computer Science) Best Presentation Award
3. (招待講演) S. Seki, Turing completeness of RNA cotranscriptional folding, SICE Molecular Robotics Seminar, 4th JST Seminar on Ethical Issues for Molecular Robots (Hakata, Japan, Jan. 19-20th, 2018)
4. Y-S. Han, H. Kim, T. A. Rogers, and S. Seki, Self-attraction removal from oritatami systems, **DCFS 2017**: Proc. the 19th International Conference on Descriptive Complexity of Formal Systems (Milan, Italy, July 3-5, 2017), LNCS 10316 (2018), Springer, pp. 164-176
DOI:https://doi.org/10.1007/978-3-319-60252-3_13
5. (招待講演) S. Seki, Self-assembly at nanoscale by molecular Xerox, at **IWNC 2017**: the 11th International Workshop on Natural Computing (Akita, Japan, May 12-14, 2017)
6. (招待講演) S. Seki, Nanoscale self-assembly using molecular Xerox, 2nd Workshop for Young Researchers on Thermal and Environmental Technologies (Tokyo, Japan, Dec. 2-3rd, 2016)
7. Y-S. Han, H. Kim, M. Ota, and S. Seki, Nondeterministic seedless oritatami systems and hardness of testing their equivalence, **DNA 22**: Proc. 22nd International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (Munich, Germany, Sept. 4-8, 2016), LNCS 9818 (2016), Springer, pp. 19-34,
DOI: 10.1007/978-3-319-43994-5_2
8. C. Geary, P-E. Meunier, N. Schabanel, and S. Seki, Programming biomolecules that fold greedily during transcription, **MFCS 2016**: Proc. 41st International Symposium on Mathematical Foundations of Computer Science (Krakow, Poland, Aug. 22-26, 2016), LIPIcs 58 (2016), Schloss Dagstuhl, pp. 43:1-43:14
DOI: 10.4230/LIPIcs.MFCS.2016.43
9. S. Seki and A. Winslow, The complexity of fixed-height patterned tile self-assembly, **CIAA 2016**: Proceedings of the 21st International Conference on Implementation and Applications of Automata (Seoul, Republic of Korea, July 19-22, 2016), LNCS 9705 (2016) Springer, pp. 248-259,
DOI: 10.1007/978-3-319-40946-7_21
Best Paper Award

〔図書〕(計 2 件)

1. S. Seki, Proceedings of **DLT 2018**: the 22nd International Conference on Developments in Language Theory (Tokyo, Japan, Sept. 10-14, 2018), LNCS, Springer, to appear
2. (項目執筆) S. Seki, Patterned Self-Assembly Tile Set Synthesis, *Encyclopedia of Algorithms*, 1542-1545, Springer, 2016
<https://www.springer.com/la/book/9781493928637>

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sseki.lab.uec.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 新之助 (SEKI, Shinnosuke)

電気通信大学・大学院 情報・ネットワーク工学専攻・助教

研究者番号：30264944

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()