

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：12612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19779

研究課題名（和文）万能折り畳みシステムの小型化とその限界

研究課題名（英文）Minimization of universal oritatami system and its limit

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・准教授

研究者番号：30624944

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：RNA一本鎖はDNAから合成（転写）される際に複雑な構造へと折り畳まれる。この現象「共転写性フォールディング」による人工RNA構造の自己組織化技術「RNA折り紙」をさらに汎用計算のレベルまで発展させることを目的に数理モデル「折り畳みシステム（OS）」は提案された。OSがチューリング完全（全ての計算可能関数を計算可）なことは知られていたがその証明のために設計されたOSは極めて複雑で分子での実際の実装は望むべくもなかった。本研究課題では実装を目指しチューリング完全OSの大幅な簡素化に成功した。またOSがチューリング完全でなくなるいくつかの条件も発見し、簡素化の限界についての知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子工学の分野は近年劇的な進展を遂げ、様々な構造や計算機構をDNAの反応により実現することが可能になってきている。DNAはしかしその安定性ゆえに反応活性をあげるために環境温度の変化を必要とし、それがこれら技術の生体応用を難しくしている。本課題が取り扱うRNA共転写性フォールディング（CF）は、生体内での情報処理に欠かせない現象であり、2014年にGearyらは人工タイル構造をCFにより試験管内で自己組織化させることに成功した。本課題は数理モデルを用いてCFの計算能力を明らかにする。CF駆動の計算機が実現すれば例えば疾病の治療プログラムを遺伝子に埋め込むことで生体内での自動治癒が可能となる。

研究成果の概要（英文）：A single-stranded sequence of RNA folds upon itself into an intricate structure while being synthesized (transcribed) from a template DNA sequence. This phenomenon called cotranscriptional folding has been utilized to self-assemble an artificial structure. In order to develop this technology further for artificial general-purpose computations, the mathematical model "oritatami system (OS)" has been proposed. The OS is known to be Turing universal, that is, be capable of computing all computable functions, but the OS proposed to prove this universality was too complicated to be implemented in-vitro. In this project, we have engineered a drastically simpler Turing universal OS. We also approached the limit of simplification from the opposite side by discovering several conditions under which the OS loses the Turing universality.

研究分野：分子計算理論

キーワード：分子自己組織化 共転写性フォールディング チューリング完全性

1. 研究開始当初の背景

RNA 鎖は生成 (転写) に際して、水素結合を介した局所的エネルギー最小化により自分自身に折り畳まれ複雑な構造へと自己組織化する。この現象「cotranscriptional folding (以下 CF と略)」は生体内での様々な情報処理を司っていることが分かってきている。2014 年に CF を利用して人工の RNA 構造を試験管内で生成する技術「RNA 折り紙」が Geary らにより提案され分子工学の分野でも注目を集めている。本研究が取り扱う「折り畳みシステム」は CF の情報処理能力を研究するために Geary らと共同で代表者が 2016 年に提唱した数理モデルである。

本研究課題の申請時点ですでに、折り畳みシステムのチューリング完全性、すなわち計算可能な全ての関数は折り畳みシステムにより計算可能ということ、は知られていた。折り畳みシステムは RNA 鎖のかわりに有限種類の抽象高分子から成る鎖を CF により構造へと折り畳んでいく。既存のチューリング完全システムは必要とする抽象高分子の種類数が非常に多くという一点ですでに実験室での実装は望めないものであった。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、将来的な実験室での実装に耐えうるように、可能な限り使用する高分子の種類数を抑え、かつより単純な機構で計算を行うチューリング完全折り畳みシステムを設計することであった。そのような設計最適化の限界を見極めるためには、折り畳みシステムがチューリング完全性を失う条件についても研究しなければならない。折り畳みシステムは鎖の生成速度 (遅延) や一つの高分子が形成できる水素結合の数 (価数) などいくつかのパラメータを持つ。これらのパラメータをどのように設定したときにチューリング完全性が失われるのか、この問題について研究することが第二の目的となる。これらの目的を達成することで、折り畳みシステムのチューリング完全性とその限界を解明する。なお本研究で取り扱う折り畳みシステムは決定性のものに限る。折り畳みシステムが決定的であるとは、個々の高分子を固定する際に、その固定方法が一意に決まるという意味である。これまでに研究されてきた折り畳みシステムは既存のチューリング完全システムを含めてほとんど全て決定的である。

3. 研究の方法

第 1 の目的を達成するために、研究開始直後の 2018 年春にチューリング完全折り畳みシステムの共同研究者である Nicolas Schabanel (ENS Lyon, France) を東京へ招聘し、代表者研究室の学生もまじえてより簡潔な設計に関して 1 週間、集中的にディスカッションを行った。その中で生方佑樹 (当時修士 2 年生) が提案した素案が有望ということになり、彼は客員研究員として 2018 年 11 月に ENS Lyon に招聘され、Schabanel の指導のもとで素案の具体化に取り組んだ。そうして得られた設計案に基づき、Schabanel と修士課程学生 Daria Pchelina (ENS Paris, France) および代表者とでこのチューリング完全折り畳みシステムを実装し、正しく動作することを検証、証明した。

第 2 の目的である非チューリング完全な折り畳みシステムの特徴づけを主として担ったのが研究分担者の Szilard Zsolt Fazekas (秋田大学) と、弊研究室の丸山晃平、森田怜央人である。遅延 1、価数 1 の決定性折り畳みシステムはサイズ n の構造からスタートした時に高々サイズ $9n$ の構造しか生成できないことが知られている。すなわち遅延 1、価数 1 のもとでは決定性折り畳みシステムはチューリング完全ではない。本研究課題では遅延や価数の条件を緩め、使用する高分子の種類数に制限をかけるなどして得られる様々な条件の下で決定的に生成可能な構造のサイズを調べた。定期的に秋田大学を訪問、また Fazekas を東京へと招聘し、意見交換を行った。

4. 研究成果

最も重要な成果として上述したチューリング完全折り畳みシステムの設計簡素化があげられる。具体的には既存のシステムが 542 種類の高分子を必要していたのに対し、183 種類まで削減した。このシステムは任意の Q 、 r に対し、状態数 Q 、近傍半径 r を持つ 1 次元セルオートマトン (1d-CA) の振る舞いを本質的 (intrinsic) に模倣する。1d-CA はチューリング完全であることが知られているので、得られた折り畳みシステムも同等以上の計算能力を持つ、すなわちチューリング完全である。この大幅な簡素化は主として生方が提案したシンプルな入出力機構による。チューリング完全折り畳みシステムのさらなる小型化を加速させているのみならず、折り畳みシステムの本質的計算完全性 (後継科研費 20K11672 の主要課題) の研究に先鞭をつけた点においても意義は極めて大きい。この成果をまとめた論文は国際会議 LATIN2020 (Sao Paulo, Brazil, コロナウィルスの影響により 2021 年に開催延期) に採択された。設計素案を出した生方が代表して登壇発表を行う予定である。

チューリング完全でない折り畳みシステムの特徴づけについては、分子を 1 種類しか用いない (unary な) 折り畳みシステムが遅延 1、もしくは遅延 3 以下かつ価数 1 の時にチューリング

完全にならないことを証明した。因みにチューリング完全な折り畳みシステムを構築できると分かっているのは、価数が最大で遅延 2, 3 の時である。特に遅延 1 の unary 折り畳みシステムの非チューリング完全性をほぼ独力で証明した丸山の貢献が大きい。彼と代表者、Fazekas、森田とでこれらの成果をまとめた論文は国際会議 TAMC2019 (Kitakyushu, Japan) に採択され、丸山と森田が登壇発表を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maruyama Kohei, Seki Shinnosuke	4. 巻 12011
2. 論文標題 Counting Infinitely by Oritatami Co-transcriptional Folding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 46th International Conference on Current Trends in Theory and Practice of Informatics	6. 最初と最後の頁 566 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-3-030-38919-2_46	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fazekas Szilard Zsolt, Maruyama Kohei, Morita Reoto, Seki Shinnosuke	4. 巻 11436
2. 論文標題 On the Power of Oritatami Cotranscriptional Folding with Unary Bead Sequence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the 15th Annual Conference on Theory and Applications of Models of Computation (TAMC 2019, Kitakyushu, Japan, April 13-16, 2019)	6. 最初と最後の頁 188 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-3-030-14812-6_12	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Demaine Erik D., Hendricks Jacob, Olsen Meagan, Patitz Matthew J., Rogers Trent A., Schabanel Nicolas, Seki Shinnosuke, Thomas Hadley	4. 巻 11145
2. 論文標題 Know When to Fold 'Em: Self-assembly of Shapes by Folding in Oritatami	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (DNA24, Jinan, China, Oct. 8-12, 2018)	6. 最初と最後の頁 19 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-3-030-00030-1_2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Han Yo-Sub, Kim Hwee, Seki Shinnosuke	4. 巻 11145
2. 論文標題 Transcript Design Problem of Oritatami Systems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (DNA24, Jinan, China, Oct. 8-12, 2018)	6. 最初と最後の頁 139 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-3-030-00030-1_9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Cody Geary, Pierre-Etienne Meunier, Nicolas Schabanel, Shinnosuke Seki	4. 巻 123
2. 論文標題 Proving the Turing Universality of Oritatami Co-Transcriptional Folding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the 29th International Symposium on Algorithms and Computation (ISAAC 2018, Jiaoxi, Taiwan, Dec. 16-19, 2018)	6. 最初と最後の頁 23:1-23:13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4230/LIPIcs.ISAAC.2018.23	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Masuda Yusei, Seki Shinnosuke, Ubukata Yuki	4. 巻 10977
2. 論文標題 Towards the Algorithmic Molecular Self-assembly of Fractals by Cotranscriptional Folding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the 23rd International Conference on Implementation and Applications of Automata (CIAA 2018, Charlottetown, Canada, July 30-Aug. 2, 2018)	6. 最初と最後の頁 261 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-3-319-94812-6_22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yo-Sub Han, Hwee Kim, Yusei Masuda, Shinnosuke Seki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A general architecture of oritatami systems for simulating arbitrary finite automata	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on Implementation and Applications of Automata (CIAA 2019, Kosice, Slovakia, July 22-25, 2019)	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yo-Sub Han, Hwee Kim, Treng A. Rogers, Shinnosuke Seki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Self-attraction removal from oritatami systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Foundations of Computer Science	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Cody Geary, Pierre-Etienne Meunier, Nicolas Schabanel, Shinnosuke Seki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Oritatami: a computational model for molecular co-transcriptional folding	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Seki Shinnosuke	4. 巻 11647
2. 論文標題 Single-Stranded Architectures for Computing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the 23rd International Conference on Developments in Language Theory	6. 最初と最後の頁 41 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-3-030-24886-4_3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Kohei Maruyama
2. 発表標題 Counting Infinitely by Oritatami Co-transcriptional Folding
3. 学会等名 46th International Conference on Current Trends in Theory and Practice of Informatics (SOFSEM 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Reoto Morita, Kohei Maruyama
2. 発表標題 On the Power of Oritatami Cotranscriptional Folding with Unary Bead Sequence
3. 学会等名 15th Annual Conference on Theory and Applications of Models of Computation (TAMC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nicolas Schabanel
2. 発表標題 Proving the Turing Universality of Oritatami Co-Transcriptional Folding
3. 学会等名 29th International Symposium on Algorithms and Computation (ISAAC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nicolas Schabanel
2. 発表標題 Know When to Fold 'Em: Self-assembly of Shapes by Folding in Oritatami
3. 学会等名 24th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (DNA 24) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hwee Kim
2. 発表標題 Transcript Design Problem of Oritatami Systems
3. 学会等名 24th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (DNA 24) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusei Masuda, Yuki Ubukata
2. 発表標題 Towards the Algorithmic Molecular Self-assembly of Fractals by Cotranscriptional Folding
3. 学会等名 23rd International Conference on Implementation and Applications of Automata (CIAA 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinnosuke Seki
2. 発表標題 A general architecture of oritatami systems for simulating arbitrary finite automata
3. 学会等名 24th International Conference on Implementation and Applications of Automata (CIAA 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinnosuke Seki
2. 発表標題 Single-stranded architectures for computing
3. 学会等名 23rd International Conference on Developments in Language Theory (DLT 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Mizuho Hoshi, Shinnosuke Seki	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 568
3. 書名 Proceedings of the 22nd International Conference on Developments in Language Theory (DLT 2018)	

1. 著者名 Ian McQuillan, Shinnosuke Seki	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 287
3. 書名 Proceedings of the 18th International Conference on Unconventional Computation and Natural Computation	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

