

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04204

研究課題名(和文) 制御信号系列によって多機能性を実現する分子計算システムの理論とその設計基盤の構築

研究課題名(英文) Construction of Theory and Design Principle of Molecular Computing Systems
Realizing Functional Multiplicity by Control Signal Sequences

研究代表者

小林 聡 (Kobayashi, Satoshi)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・教授

研究者番号：50251707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：外部から信号系列を与えることによってさまざまな計算機能を実行することのできる分子コンピュータの設計基盤を与えるために、未知の振舞いをもつ制御付き計算モデルの理論、信号に応答する DNA デバイスの開発、DNA デバイス設計のための配列設計システムの構築、複数の DNA デバイスのシステム化に向けたデータや知見の蓄積を行った。理論と実験の連携をしながら、システム化においては、不可逆性の度合いに応じて機能を区分けして設計することの重要性を認識した。また、新しい光応答性塩基の開発により、1塩基レベルの入力の違いを情報処理に反映する技術を得た。これは、新しい制御付き計算モデル開拓への大きな刺激となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の DNA コンピュータは、各計算機能ごとに DNA 配列を設計して実装する必要があったが、本研究は、外部からの信号(光照射や温度変化)系列による制御により、さまざまな計算機能を実現できる新しい分子コンピュータを提案し、そのような分子コンピュータによって何ができるのかを明らかにするために必要となる計算理論を構築した。これまでは、DNA 配列に計算機能をプログラミングしていたが、本研究により、外部信号系列にプログラミングするという新しい分子コンピュータの可能性を開拓した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop the foundation for designing molecular computers which can execute various computational functions according to sequences of external control signals, we devised novel computational models with unknown behaviors which can be controlled by external signals, novel DNA devices responsive to external signals, a new sequence design system for finding DNA sequences for temperature dependent DNA devices, and finally collected data and knowledge which are important when using two different DNA devices in a system. The theoretical and experimental research discussions enabled to find an important knowledge that, when we construct a system, we need to partition reactions into reversible and irreversible ones based on their computational functions. Furthermore, the development of the new photo-responsive device makes us distinguish a single base difference of input DNA sequences, which suggests an important improvement in the developed computational models.

研究分野：計算機科学

キーワード：分子コンピュータ 分子ロボティクス 計算モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

DNA 分子がワトソン・クリックの相補性に基づいて選択的にハイブリダイゼーションする反応を利用して計算機を構築しようとする DNA コンピューティングの分野は、DNA ナノテクノロジー、分子生物学、医療の分野などに関連を深めながら発展している。このように多様な分野との連携を深める中で、従来にも増して DNA コンピュータの情報処理の多機能性を求める声が大きくなっていった。このような要望に対して、その当時では、与えられた情報処理機能ごとに、DNA 配列を設計し反応条件を調整して DNA 計算システムを構築せざるを得ないのが実情であった。一方で、核酸配列のハイブリダイゼーションを制御する技術の進展が著しかった。例えば、光応答性塩基は特定の波長の光を照射することにより、別の塩基との共有結合の形成・開裂を制御できる優れた分子であるが、この機能を利用して DNA 分子間のハイブリダイゼーションを促進・抑制する技術が大きく発展していた。また、温度変化によりハイブリダイゼーション反応を制御する技術も進展していた。

2. 研究の目的

本研究は、これらのハイブリダイゼーションの制御技術を巧みに利用しながら多機能性を実現する汎用的な DNA コンピュータを構築することができないかという問題を学術的に問うものである。提案するシステムでは、光照射や温度変化といった環境因子の変化系列（制御信号系列と呼ぶことにする）によって多機能性を実現する。以下の 2 つの目的を設定した。

(1) 制御信号系列によって多機能性を實現する DNA コンピュータの計算理論の構築

温度変化や光照射などの外部からの制御信号系列によって多機能性を實現する DNA コンピュータの数理モデルの構築と計算理論に基づく数理解析を行い、そのようなシステムが持つ計算能力を解析する。そして、そのようなシステムはどの程度の汎用性を持ち得るのかを理論的に考え、また、そのようなシステムを設計するための指針を得る。

(2) 設計基盤の構築

研究目的 (1) で得られる指針に基づいて、多機能性を實現する DNA コンピュータを構築するための設計基盤を構築する。この設計基盤は次の 3 つの要素からなる。

DNA 配列設計技術の構築：「制御信号によって制御される計算デバイス群」で利用される DNA 配列を設計するために必要となる

制御信号によって制御される DNA 計算デバイス群の実装：汎用的 DNA コンピュータの中枢機能を実現するデバイス群である。

DNA 計算デバイスをシステム化するための技術開発と実験データの集積

3. 研究の方法

研究目的 (1) を達成するために、計算モデルを生成モデルと関数計算モデルに分けて考えた。

生成モデルとしては、DNA ナノ構造形成と相性の良い形式文法を取り上げて研究を進める。本研究では、形式文法の枠組みに、外部信号によって文法による生成過程を制御する仕組みを導入し、これによって、生成モデルを設計する上での指針を得ることを目指した。関数計算モデルの観点からの研究については、Rozenberg らが提案している Reaction System という化学反応系を抽象的に記述した離散的計算モデルを改変して利用する。

これらの研究を進めるにあたり、実験上の制約も考慮した数理モデル化を実施した。まず、**反応の進行度に関する未知性も考慮した数理モデル化**を行った。また、DNA 構造を温度で制御する場合は、構造が温度 T で融解する場合、それよりも高い温度 T' ($T' > T$) でも融解する。また、光応答性塩基においても、波長 λ で光連結する光応答性塩基は、それよりも短い波長 λ' ($\lambda' < \lambda$) でも光連結する。このような物理的制約（**単調性の制約と呼ぶ**）も考慮に入れた定式化を行った。また、新しい信号を構築することは、新しいデバイスを構築することを意味するので、信号の個数ができるだけ小さい方が実際の設計では好ましい。従って、**信号の個数をできるだけ少なく設計する観点**から研究を進めた。

研究目的 (2)- を達成するためには、制御信号（温度変化、光照射）によって仕様通りに構造を変化する DNA 配列を設計する必要がある。光照射による共有結合の形成・開裂や温度変化を考慮した DNA 配列の汎用的な設計システムを構築することを試みた。このために、**動的計画法を用いた DNA 一分子の平衡状態を計算する評価アルゴリズム**を用いた。配列の探索は確率的局所的探索を用いた。研究目的 (2)- を達成するために、研究目的 (1) の成果を参考にしながら、**制御信号によって制御される DNA 計算デバイス**を構築する。制御信号としては、光照射と温度変化の 2 種類の冗長な研究体制とした。研究目的 (2)- を達成するためには、(ii)-(a) で開発した DNA 配列設計技術の洗練化が必要である。そのために、システム化の最終的な検証を計算機上で実施するため、**常微分方程式で詳細に数理モデル化・システム解析するシミュレーションソフトウェア**を構築し、システム化する際の問題点を洗い出し、理論研究者と実験研究者の知見のやり取りを通して、**システム化するための知識とデータを集積すること**を試みた。

4. 研究成果

(1) 未知の振る舞いをもつ形式文法とその制御による生成される言語の選択

本研究では、形式文法の枠組みに、信号 t が与えられると、特定の生成規則の集合 (t) のみを生成プロセスに適用するという制御の仕組みを導入した。ここで、 (t) は制御信号の集合から生成規則の集合 P のべき集合 2^P への関数である。また、ここで、制御の単調性とは、集合 $\{\phi(t) \mid t \in \Gamma\}$ が、集合の包含関係に関して全順序集合になることとして定式化される。そして、制御信号系列を与えることにより目的の構造のみを生成する問題を数理的に解析した。特に、正則文法を制御する問題を深く考察した。正則文法は、直線状の DNA ナノ構造を形成することに対応する。

化学反応の連鎖がどの程度進行するかは事前にはわからないという特性を定式化するために未知の振る舞いをもつ文法という概念を提案した。この概念を直観的に説明するために、右線形文法の生成過程を数値シミュレーションした図1および図2を用いる。図1の step i は、生成規則が第 i ステップまで適用されてきた生成物を表す。横軸は時間(秒)であり、縦軸は濃度を示す。図1の stop で指定された時刻における各分子の濃度を示したものが図2である。図2の横軸は生成ステップ数であり、縦軸は濃度を示す。

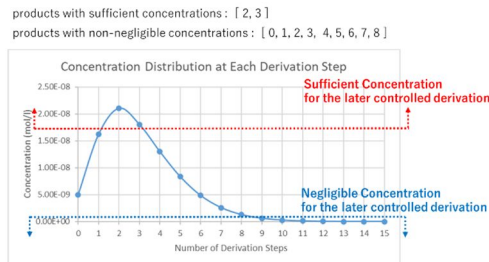
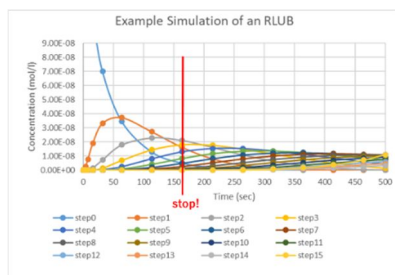


図1 右線形文法の生成シミュレーション 図2 指定時刻における生成分子の濃度分布
指定された時刻で反応を止めたとき、それ以降の反応において十分な高い濃度(Sufficient Concentration)と無視できる十分低い濃度(Negligible Concentration)を考える。すると、図2の場合、ステップ 2, 3 の生成分子は十分な濃度を持ち、ステップ 9 以降の生成分子は無視できる濃度であることがわかる。つまり、ステップ数が区間 $[2, 3]$ に入る生成分子は十分な濃度を持ち、ステップ数が区間 $[0, 8]$ に入る生成分子は、無視することができない濃度を持つと考えることができる。未知の振る舞いを持つ文法の枠組みでは、この $[2, 3]$ と $[0, 8]$ の組 $([0, 8], [2, 3])$ を生成条件と呼んで定式化している。つまり、生成条件とは、ステップ数を表す整数区間の対 (μ_1, μ_2) であり、制御信号 t を与えたとき、 $\phi(t)^{\mu_2} \subseteq R \subseteq \phi(t)^{\mu_1}$ を満たす任意の生成規則列の集合 R が適用され得ることを意味している。制御列 $\tau = t_1 \dots t_n$ を適用する場合は、文形式の集合 $X_0 = \{S\}$ から始めて、各制御記号 t_i を集合 X_{i-1} に適用する際に、 $\phi(t_i)^{\mu_2} \subseteq R_i \subseteq \phi(t_i)^{\mu_1}$ を満たす任意の R_i が適用され文形式の集合 X_i が生成される。各ステップでどのような R_i が適用されても X_n が $X_n \cap \Sigma^* = L$ を満たすとき、未知の振る舞いをもつ文法は τ の適用により L を生成するという。「未知の振る舞い」という用語は、各ステップにおいて、 $\phi(t_i)^{\mu_2} \subseteq R_i \subseteq \phi(t_i)^{\mu_1}$ を満たすどの R_i が適用されたかを知ることができないということから来ている。つまり、未知の振る舞いをもつ文法が言語 L を生成するには、どの R_i が適用されても L が生成される必要があることを意味している。

我々は、実験研究者と理論研究者の共同作業により上記のような「未知の振る舞いをもつ文法」を提案し(Kimoto, et al., Theoretical Computer Science, 2019)、理論的な解析を進めた。ここでは、未知の振る舞いをもつ右線形文法において、指定した記号列 w だけを生成する問題を考察した。信号の個数を減らすことは、制御デバイスの開発コストを減らすことに繋がるため、信号の個数をできるだけ少なく実現することが重要である。さらに、実際には信号が先に述べた単調性を満たすことが多い。そこで、[Kimoto, et al., 2019] では、生成条件 $([1, l], [1, 1])$ に対して(ここで、 l は正の整数)、 $o(l)$ 個の単調な信号があれば、指定された記号列だけを選択して生成できることを示した。この結果は、未知の振る舞いに対処するには、**単調な信号による制御でも行えることを示すと同時に、信号の個数を増やすことが重要である**ことを物語っている。

次に、指定された記号列を生成する問題で、さらに制御信号の個数を減らすための理論的な工夫を試みた([Kimoto, et al., Theoretical Computer Science, 2021])。ここでは、生成条件 $([1, l], [1, 1])$ に対して(ここで、 l は正の整数)、 $o(\log l)$ 個の単調な信号があれば、指定された記号列だけを選択して生成できることを示した。これは、例えば、 $l = 1000$ であるとき、1000 個程度の信号が必要であったのを、10 個程度までに削減できたことを意味する。

現在は、さらにこの信号数を $o(\log^* l)$ まで削減できることを確認しており、論文投稿に向けて準備している段階にある。

また、単調な制御と非単調な制御を行った場合の生成能力の違いを分析した(Ise, et al., DNA27, 2021)。ここでは、扱う終端アルファベット の要素数によって状況が大きく異なることが示された。

(2) Reaction System の制御による計算する関数の選択

関数計算モデルの観点からの研究については, Rozenberg らが提案している Reaction System (Fundamenta Informaticae, 75, 263-280, 2007) に制御機構を与えた計算モデルを提案した (Yako, et al., New Generation Computing, 2022).

Reaction System では, 反応 a は分子の集合の 3 項組 $a = (R, I, P)$ で表される. ここで, R は反応分子の集合であり, I は阻害分子の集合であり, P は生成分子の集合である. 現在, 反応液中に存在する分子の集合が X である場合を考える. この X に対して反応 a を適用すると, その結果 $res_a(X)$ は, $R \subseteq X$ かつ $X \cap I = \emptyset$ のとき $res_a(X) = P$ となり, それ以外のとき $res_a(X) = \emptyset$ と定義される. Reaction System とは, 分子集合 S とその反応集合 A の 2 項組 (S, A) で定義される. Reaction System (S, A) に対する制御システムは 3 項組 (Γ, ϕ, T) で与えられる. ここで, Γ は制御記号の集合であり, ϕ は Γ から 2^A への関数であり, T は Γ^+ の部分集合である. ϕ は制御関数と呼ばれ, 制御信号 $t \in \Gamma$ によって制御したときに, $\phi(t)$ の反応集合が起動され適用されることを意味する. ここで, 制御システムが単調であるとは, $\{\phi(t) \mid t \in \Gamma\}$ が集合の包含関係に関して全順序集合となることをいう.

[Yako, et al., 2022] では, まず, このような制御機構の導入により, Bool 関数の選択して計算することや, 有限オートマトンを選択して計算することが可能であることが示された. さらに, **制御システムは, 単調な 2 信号だけをもつ制御システムに変換可能である**ことが示された. これは, 単調な 2 信号だけがあれば, Reaction System を制御するには十分であることを意味している. また, 1 信号だけでは不十分であることも理論的に証明した.

次に, 未知の振る舞いを Reaction System に導入することを検討し, 生成条件が $([1,], [1, 1])$ である場合の解析を行い, この生成条件のもとでは, 3 つの信号で十分であることが示された. これらの成果は, さらに一般化して雑誌論文への投稿準備を進めているところである.

(3) DNA 配列設計システムの構築

指定した温度でスイッチが ON になる温度依存型 DNA デバイスを構築するために, 配列探索システムを構築した (Suzuki, et al., DNA27, 2021).

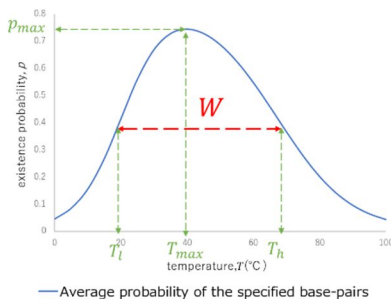


図3 温度・確率曲線

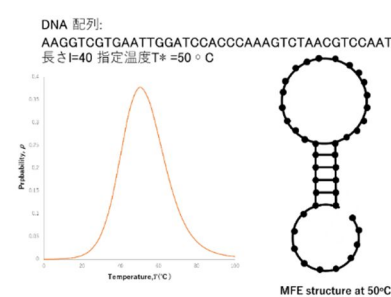


図4 探索されたヘアピンデバイス

図3は, 温度 T_{max} において最大の確率 p_{max} で指定された二次構造をとる配列の温度・確率曲線の概念図である. 確率は, 指定された二次構造の平衡状態での存在確率を表す. 温度依存型の DNA デバイスとし

ては, 指定された温度で最大確率 p_{max} ができるだけ大きな値を取り, $p_{max}/2$ 以上の確率を取る温度の幅 W ができるだけ小さい方が高性能であるといえる. そこで, 与えられた DNA 配列とその二次構造に対して T_{max} と W を効率よく計算する手法を考案し, それらを用いた DNA 配列探索のための評価関数を構成した. 構成した評価関数を用いて指定した温度でヘアピン構造をとる配列の探索を行ったところ, **図4に示されるような特性を持つ DNA 配列を多数探索することに成功している**.

(4) 温度依存型 DNA デバイスの開発

Whiplash PCR という反応は, ヘアピン構造の形成と DNA ポリメラーゼによる 3' 末端の DNA 伸長反応を交互に繰り返しながら, 状態遷移計算を行うことができる反応ツールである. 本研究では, 4.1 の理論研究によって, 様々な信号で反応するデバイスを多く取りそろえることが単調な制御では重要であることが示唆された. 温度デバイスにおいては, これは, 様々な温度で反応するデバイスを用意することを意味する.

[小宮, 第 59 回日本生物物理学会年会, 2022] では, これまで 80 程度を最適温度とする WPCR デバイスを改変することにより, 最適温度を 65 程度とする WPCR デバイスを開発することに成功した. **制御付き計算モデルの実装面における着実な進展を与える重要な成果である**.

(5) 光応答 DNA デバイスの開発

本研究の理論研究から重要性が示唆されている, 信号の種類を増やすという要求は, 単に光応答する波長を増やすだけでなく, 同じ波長域でも振る舞いの異なる光応答性塩基を開発することは有効である. [Mihara and Fujimoto, Organic & biomolecular chemistry, 2022] において, 既に開発済の PCX (pyranocarbazole nucleoside) の誘導体であり高収率で合成することのできる MEPK (4-methyl-pyranocarbazole nucleoside) を開発することに成功した. 情報の観点から興味深い特徴は, PCX はシトシンおよびチミンと可視光で光連結するが, MEPK はチミンと

のみ可視光の照射で光連結するという点である。これは、 PCX と $MEPK$ の同時利用により、入力核酸配列の一塩基の違いに依存した情報処理をすることができるということを意味しており、**制御付き計算モデルに新たな拡張の可能性を与えうる**非常に興味深い成果である。

(6) システム化のためのデータと知識の蓄積

(2) で提案した制御付き Reaction System に関する理論研究では、2つの単調な信号で任意の Bool 関数を選択して計算することができることが示された。しかしながら、Reaction System は反応が1ステップずつしか進行しないという特徴を持ち、反応が連鎖して生じてしまう現実の反応とは異なる。そこで、**反応を1ステップずつしか進行しないように、光応答 DNA デバイスと温度依存型 DNA デバイスを組み合わせて、制御付き Reaction System を仮想的に模倣する方法を考案した。**

そして、光応答 DNA デバイスと温度依存型 DNA デバイスのそれぞれの性能を分析する実験を始めたところ、温度依存型 DNA デバイスの性能が想定以上に劣っていることが判明した。この判明した性能をもとに、システム化された際の問題をシミュレーションによって解析したところ、システム化するためには、温度依存型 DNA デバイスが ON であるときと OFF であるときの反応の速度定数の差が10万倍以上違っている必要があることがわかったが、その要求基準からは現在の性能がかなり劣っていることが判明した。

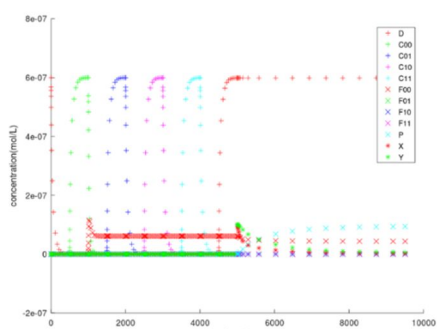
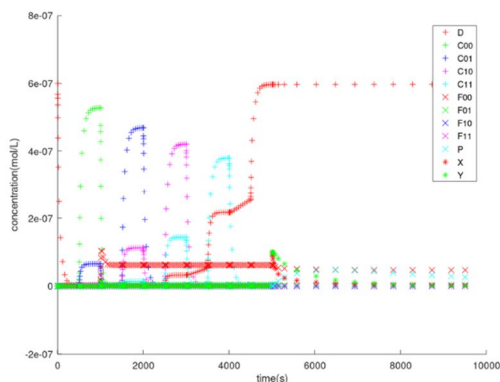


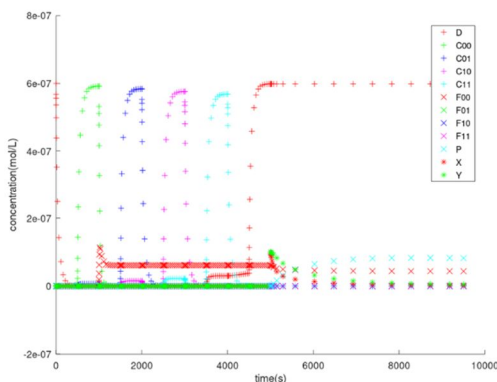
図5 提案システムの理想の反応

図5は、温度依存型 DNA デバイスが OFF のときに全く反応が起きない場合、すなわち理想のデバイスが動作した場合のシミュレーション結果である。このシミュレーション結果は、きちんと Bool 関数の選択が実行できていることが確認できている。一方、図6の左側の図にあるように、ON のときと OFF のときで反応速度定数の差が1万倍程度であるときは、まだ、理想の機能選択が行えていないことがわかるが、図6の右側の図にあるように、ON のときと OFF のときで反応速度定数の差が10万倍以上の差があるときは、理想の計算が行えていることがわかる。従って、実験を成功させるためには、10万倍程度の速度定数の差があるような温度

依存型 DNA デバイスを用意する必要がある。この差を実現するための工夫を現在考案中であるが、一方で、このシミュレーション結果は、システム化する上での重要な知見を与えてくれている。反応速度定数の差を非常に大きくしなければならないという要求は、別の視点から考えると、ON にしたときの反応の不可逆性が非常に高い（逆反応がほとんど起こらない）ということにも対応している。つまり、不可逆性の高い光応答性デバイスと不可逆性の比較的低い温度依存型デバイスを同じレベルで混在させることは、システム化する際には避けた方がよいということを意味している。すなわち、**システム化をする際には、不可逆性の度合いを意識して区別した設計を目指す方が好ましいという知見**を得ている。



1万倍の差があるとき



10万倍の差があるとき

図6 反応速度定数の差と理想の計算結果との差 (シミュレーション)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ryutaro Yako, Daihei Ise, Ken Komiya, Kenzo Fujimoto, Satoshi Kobayashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Monotone Control of R Systems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 New Generation Computing	6. 最初と最後の頁 -
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 -
1. 著者名 Jun-Ichi Mihara, Kenzo Fujimoto	4. 巻 19
2. 論文標題 Photocrosslinking of DNA using 4-methylpyranocarbazole nucleoside with thymine base selectivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & biomolecular chemistry	6. 最初と最後の頁 9860 - 9866
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d1ob01621k	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 Ken Komiya	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular programming	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Encyclopedia of Robotics	6. 最初と最後の頁 -
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 -
1. 著者名 Nobuya Kimoto, Shigetaka Nakamura, Ken Komiya, Kenzo Fujimoto, Satoshi Kobayashi	4. 巻 862
2. 論文標題 Reducing control alphabet size for the control of right linear grammars with unknown behaviors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theoretical Computer Science	6. 最初と最後の頁 193-213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tcs.2020.11.051	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 Kenzo Fujimoto, Wan Licheng, Shigetaka Nakamura	4. 巻 35
2. 論文標題 The effect of 5-substituent in cytosine to the photochemical C to U transition in DNA strand	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127812	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 Yasuha Watanabe, Kenzo Fujimoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Complete Photochemical Regulation of 8-17 DNAzyme Activity using Reversible DNA Photo-cross-linking	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 3244-3248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202000227	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 Shigetaka Nakamura, Kanako Ishino, Kenzo Fujimoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Photochemical RNA editing of C to U using ultrafast reversible RNA photo-cross-linking in DNA/RNA duplexes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 3067-3070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202000269	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 Nobuya Kimoto, Ken Komiya, Kenzo Fujimoto, Satoshi Kobayashi	4. 巻 777
2. 論文標題 Monotonically controlling right linear grammars with unknown behaviors to output a target string	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Theoretical Computer Science	6. 最初と最後の頁 387-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcs.2019.01.009	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 小林 聡	4. 巻 58
2. 論文標題 分子コンピュータ設計のための計算モデル	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 計測と制御	6. 最初と最後の頁 241-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11499/sicejl.58.241	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 Ken Komiya, Makoto Komori, Chizuru Noda, Satoshi Kobayashi, Toru Yoshimura and Masayuki Yamamura	4. 巻 17
2. 論文標題 Leak-free million-fold DNA amplification with locked nucleic acid and targeted hybridization in one pot	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5708-5713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB00521H	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 Makoto Komori*, Ken Komiya*(* equally contributed), Takuma Shirakawa, Takamitsu J. Morikawa and Toru Yoshimura	4. 巻 411
2. 論文標題 Measurement of microRNA with isothermal DNA amplification on fully automated immunoassay analyzers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical and Bioanalytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 3789-3800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-019-01878-z	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 Yusuke Sato, Ken Komiya, Ibuki Kawamata, Satoshi Murata and Shin-ichiro M. Nomura	4. 巻 55
2. 論文標題 Isothermal amplification of specific DNA molecules inside giant unilamellar vesicles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9084-9087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC03277K	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32件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Daihei Ise, Shigetaka, Nakamura, Ken Komiya, Kenzo Fujimoto, Satoshi Kobayashi
2. 発表標題 On Monotone Control of Right Linear Grammars with Unknown Behaviors
3. 学会等名 International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayuki Suzuki, Ken Komiya, Satoshi Kobayashi
2. 発表標題 DNA Sequence Search for Temperature Dependent DNA Devices
3. 学会等名 International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井佑宜, 橋本浩寿, 中村重孝, 小林聡, 藤本健造
2. 発表標題 DNA 光架橋反応を用いたDNA 鎖置換反応の光制御
3. 学会等名 2021年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ken Komiya, Satoshi Kobayashi, Masayuki Yamamura, John A. Rose
2. 発表標題 Investigation of the optimal arrangement of state sequences for efficient operation of a DNA state machine
3. 学会等名 CBI学会2021年大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 DNAが切り拓くものつくりについて
3. 学会等名 近畿青年技術士懇談会 2021年7月度例会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ken Komiya
2. 発表標題 Reduction of the length of state sequences for efficient operation of a DNA state machine under low temperature conditions
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 「細胞を創る」を社会に接続する素朴な対話
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会14.0
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 分子ロボット技術の継続的なRRI実践モデルの構築
3. 学会等名 第5回分子ロボティクス年次大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 分子サイバネティクスのための上流からのRRI実践のこころみ
3. 学会等名 発動分子科学 × 分子サイバネティクス共催ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 分子ロボット技術の将来像を共創する対話と研究者の自治
3. 学会等名 分子ロボット倫理キックオフ研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryutaro Yako, Satoshi Kobayashi
2. 発表標題 On the control of R systems
3. 学会等名 26th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊勢大平, 小林聡
2. 発表標題 未知の振る舞いを持つ制御付き右正則文法の生成能力について
3. 学会等名 電子情報通信学会, コンピューテーション研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuntaro Sato, Masayuki Yamamura, Ken Komiya
2. 発表標題 Optimization of the multi-step DNA computing reaction that implements a state machine
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuntaro Sato, Masayuki Yamamura, Ken Komiya
2. 発表標題 Optimization of the multi-step DNA computing reaction using oxDNA MD simulation
3. 学会等名 CBI学会2020年大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 分子ロボット将来像の共創に向けて
3. 学会等名 第4回分子ロボティクス年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 DNAコンピューティングによる“機器不要”診断薬の創製に向けて
3. 学会等名 バイオインダストリー奨励賞受賞者セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢光隆太郎, 小林聡
2. 発表標題 反応システムの制御における信号数の削減
3. 学会等名 電子情報通信学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木元達哉, 小林聡
2. 発表標題 未知の振る舞いを持つ正則文法に対する制御システムの信号数の削減
3. 学会等名 電子情報通信学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田 亮太, 小林 聡, 小宮 健
2. 発表標題 Hill型の融解曲線をもつDNA塩基配列の設計
3. 学会等名 情報処理学会バイオ情報学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Qiu Zhiyong, Shigetaka Nakamura, Kenzo Fujimoto
2. 発表標題 Development of photochemical DNA and GCN4 peptide conjugation mediated by 3-cyanovinylcarbazole amino acid
3. 学会等名 ISNAC2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wan Licheng, Shigetaka Nakamura, Kenzo Fujimoto
2. 発表標題 Photochemical mC to T transition in dsDNA using reversible DNA photo-cross-linking
3. 学会等名 ISNAC2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nanami Watanabe, Misaki Hashimoto, Shigetaka Nakamura, Kenzo Fujimoto
2. 発表標題 RNA FISH of 16S rRNA in E. coli using photo-cross-linkable beacon probe containing pyranocarbazole
3. 学会等名 ISNAC2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Qiu Zhiyong, Shigetaka Nakamura, Kenzo Fujimoto
2. 発表標題 DNA Photo-cross-linking of GCN4 Peptide Containing L-3-cyanovinylcarbazole Amino Acid to Duplex DNA
3. 学会等名 The Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuha Watanabe, Hung Yang, Shigetaka Nakamura, Kenzo Fujimoto
2. 発表標題 Photochemical Inhibition of GFP Protein Expression by Ultrafast RNA Photo-cross-linking in GFP-HeLa Cell
3. 学会等名 The Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shigetaka Nakamura, Misaki Hashimoto, Kenzo Fujimoto
2 . 発表標題 RNA fluorescence In situ hybridization using photo-cross-linkable beacon probes targeted to 16S rRNA in E. coli
3 . 学会等名 The Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kenzo Fujimoto, Sethi siddhant, Nozomi Honda, Shigetaka Nakamura
2 . 発表標題 Effect of Surrounding Environment of Target Cytosine in Pinpoint RNA Editing Using RNA Photo-cross-linking
3 . 学会等名 The Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ken Komiya, Teruya Enomoto and Masayuki Yamamura
2 . 発表標題 Construction of DNA Amplification Circuit for Directing DNA Nanodevices and Quantifying Nucleic Acids
3 . 学会等名 Twentyfifth International Meeting on DNA Computing and Molecular Programming (DNA25) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ken Komiya, Teruya Enomoto and Masayuki Yamamura
2 . 発表標題 Characterization of DNA Generation Circuits for Controlling DNA Nanodevices
3 . 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuske Sato, Ken Komiya, Ibuki Kawamata, Satoshi Murata and Shin-Ichiro M. Nomura
2. 発表標題 Amplification of specific DNA molecules inside giant unilamellar vesicles at isothermal and physiological temperature
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Komiya, Chizuru Noda, Teruya Enomoto and Masayuki Yamamura
2. 発表標題 Experimental Investigation of DNA Generation Circuits toward Molecular Robot Control
3. 学会等名 CBI学会2019年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 分子から IoT まで、ものつくりのシンギュラリティ
3. 学会等名 Tokyo Tech Research Festival 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小宮健
2. 発表標題 核酸素子で生命のソフトウェア工学を探究する
3. 学会等名 核酸化学懇話会2020
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小長谷 明彦, 小宮 健, 河原 直人, 河村 賢, 標葉 隆馬, 瀧ノ上 正浩, 武田 浩平, 森下 翔, 山村 雅幸, 吉田 省子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 CBI 学会出版	5. 総ページ数 108
3. 書名 分子ロボットをめぐる対話要点集	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小宮 健 (Komiya Ken) (20396790)	国立研究開発法人海洋研究開発機構・超先鋭研究開発部門(超先鋭研究プログラム)・研究員 (82706)	
研究分担者	藤本 健造 (Fujimoto Kenzo) (90293894)	北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授 (13302)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 International Conference on Unconventional Computation and Natural Computation 2019	開催年 2019年 ~ 2019年
--	----------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------