

平成 22 年 5 月 12 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20700276  
 研究課題名（和文） 光信号入力に基づき制御可能な DNA 情報処理機構の開発  
 研究課題名（英文） Development of a DNA computing mechanism that is controlled through optical input  
 研究代表者  
 小倉 裕介（OGURA YUSUKE）  
 大阪大学・大学院情報科学研究科・准教授  
 研究者番号：20346191

研究成果の概要（和文）：本研究では，DNA 情報をその場で処理するナノ演算装置の構築をめざし，光信号入力により制御可能な DNA 情報処理機構について検討した．DNA で作製した構造体により情報を符号化し，光信号に従って動作させる光 DNA 反応系を設計し，その基本動作を確認した．また，演算用 DNA および入力用 DNA を含む微小な液滴を光学的に操作することにより，空間局所的に論理演算を実行できることを示した．

研究成果の概要（英文）：We designed a photonicly-controlled DNA reaction system and verified its basic behavior to realize nanoscale computing. Local execution of DNA logic operations by optical manipulation of micro-droplets was also demonstrated.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：光 DNA コンピューティング

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：DNA コンピュータ，光 DNA 演算，光信号，ヘアピン DNA，液滴

## 1. 研究開始当初の背景

ナノ領域における情報技術として DNA 計算に関する研究が活発に行なわれており，大規模メモリ，遺伝情報処理，ナノ構造の形成やナノマシンなど，多様な展開がなされている．分子情報を物質の状態に直接取り扱えることが DNA 計算の強みであり，医療や構成的生物学などへの応用は極めて有望である．従来の DNA 計算の考えは，データ，動作プ

ログラム，制御機構など，すべてのシステム要素を分子で構成することを基本とする．このことは情報技術としての長所ではあるが，制御性や処理自由度など応用面からの要請に十分に応えられない要因にもなる．

我々は，さまざまな光パターンを生成するための回折光学素子に関する研究を進め，空間繰り返しパターン制御法の実証を行なった．また，並列アレイ光源を利用した光マニ

ピュレーション法を提案し、複数物体のフレキシブルな独立操作能力を多方面から示した。さらに、これらの技術を局所的に DNA を制御する手法（光 DNA 制御技術）として展開してきた。ひとつは、並列光マニピュレーションに基づく DNA 移動技術であり、マイクロビーズ結合 DNA 群の並列輸送や積み上げに成功している。また、集光レーザー光照射による光熱変換を利用した局所 DNA 反応技術を開発し、基板やビーズ上での DNA 操作に利用できることを示した。

これらの光 DNA 制御技術は、DNA 計算において、分子系外部との情報インターフェースの手段を提供する。また、DNA の位置情報の利用が可能となり、制御性、処理自由度、スループットに優れた DNA 計算の新しい展開が期待できる。そこで本研究では、光と DNA を融合した情報処理機構の具体例として、光によるステップ制御が可能な DNA 操作ユニットを利用した情報処理手法に焦点を絞り、その基盤技術開発を行なう。

## 2. 研究の目的

本研究では、光の並列性、制御性、プログラム可能性と DNA の多様性、自律性、微小性を利用した新しい情報技術の創出をめざし、光によるステップ動作が可能な DNA 操作ユニットを実現し、これを用いた光 DNA 演算技術を開発することを目的とする。光 DNA 操作ユニットの開発、情報処理システム構築、能力評価を通してその有用性を示すとともに、問題点を明らかにする。

### (1) 光 DNA 操作ユニットの開発

光により段階的に動作するとともに、光信号により出力 DNA を制御するための光 DNA 反応系を設計・開発する。光信号による制御能力や反応効率、安定性などの観点から性能評価し、特徴を明らかにする。

### (2) 情報処理システムの試作と機能実証

光 DNA 操作ユニットを用いた DNA 情報処理システムを試作する。応用対象として、空間的な遺伝子発現解析を想定し、初期 DNA 構成に関する論理演算を空間展開光により実行する。本手法は、光 DNA 操作ユニットの並列駆動が一つの特徴であり、空間並列処理機能の検証を行なうことにより有用性を示すとともに、問題点を洗い出す。

### (3) システム能力の数値評価

扱える DNA の種類、数、制御精度、反応時間などを考慮し、情報システムとしての能力を数値評価する。実験結果も参照しながら、光 DNA 操作ユニットを相互接続したシステムの設計論を構築する。

## 3. 研究の方法

光 DNA 操作ユニットの構築をめざし、特定の DNA を入力とし光信号に従って最終構造が

変化する光 DNA 反応系を開発する。このとき、2つの安定状態が得られるヘアピン DNA の開閉反応を基に必要機能を付加して設計する。光入力機構は光異性化分子であるアゾベンゼンを導入した DNA を用いて実現する。アゾベンゼン導入 DNA [H. Asanuma, et al., Nature Protocols (2007).] は、可視光照射時には結合能力が高まり、紫外光照射時には結合能力が低下するため、光による DNA 結合反応の制御が可能である。さらにこの系を、DNA 格子構造における位置情報を用いたオートマトンに拡張し、光 DNA 操作ユニットとして機能を得る。

遺伝子発現情報解析などを想定すると、解析対象となる生体分子は決まった種類ではなく、また存在する分子数もゆらぐことが考えられる。そこで、生体分子系と光 DNA 操作ユニットのインターフェースとして、DNA を光 DNA 情報処理装置の入力となる別の DNA に変換する反応系を検討する。このとき、この DNA 変換反応系の駆動しきい値を制御する補助反応系を導入することにより、入力に対して非線形な応答を示すよう設計する。DNA 変換動作を実証するとともに、しきい値設定能力を評価する。

光 DNA 操作ユニットの接続を制御し演算をプログラムする手法として、液滴の光マニピュレーションに基づく DNA 反応制御法を構築する。図 1 にその概要を示す。液滴には演算用 DNA や入力 DNA などが含まれており、複数の液滴を融合させることで反応を誘起する。空間光変調器を用いて適切な光パターンを生成することにより、複数の位置で同時に反応を制御することが可能である。DNA を入力とし、光信号を出力とする論理ゲートの駆動に本手法を適用し、意図した演算が行なわれることを確認する。また、液滴反応系の反応速度を計測し、演算速度の観点から液滴を利用する利点を示す。

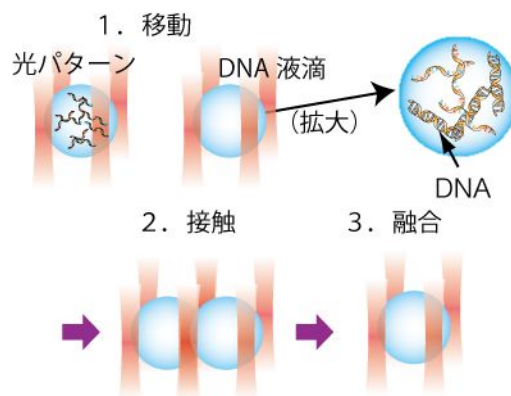


図 1 DNA 溶液滴の光マニピュレーションによる局所的反応制御法。

#### 4. 研究成果

##### (1) 光 DNA 操作ユニットの開発

光 DNA 操作ユニットの光 DNA 反応系にはヘアピン DNA 反応系を用いた。その開閉構造によって内部情報を符号化するとともに、アゾベンゼン導入 DNA を用いて光入力機構を実現する。2 値の入力光信号（紫外光，可視光）に対し 2 種類の最終構造（開状態，閉状態）をとる任意の反応径路を実現する 4 種類の光 DNA 反応系を設計した。その一例を図 2 に示す。系はヘアピン DNA とリニア DNA からなり，後者にはアゾベンゼンが修飾されている。可視光を照射するとヘアピン DNA とリニア DNA が結合してヘアピン DNA が開状態になるのに対し，紫外光を照射するとリニア DNA がはずれヘアピン DNA が閉状態となる。

この系を光制御したときの電気泳動結果を図 3 に示す。照射する光によって生成される DNA 構造が意図どおりに変化することを実証できた。

次にこの反応系を用いて，DNA 格子構造における位置情報を用いた状態マシンを考案した。図 4(a) にその構成と動作の概要を示す。DNA 格子構造に 2 つ 1 組のヘアピン DNA (H1, H2) を導入し，それらの開閉を光制御可能な 4 本の DNA (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) を用いて操作する。C<sub>1</sub> と O<sub>1</sub> は H<sub>1</sub> を，C<sub>2</sub> と O<sub>2</sub> は H<sub>2</sub> の開閉を制御する。内部状態を符号化した DNA (M) の位置がこれらヘアピン DNA の開閉により移動する。つまり，可視光照射時には H<sub>1</sub> が閉状態，H<sub>2</sub> が

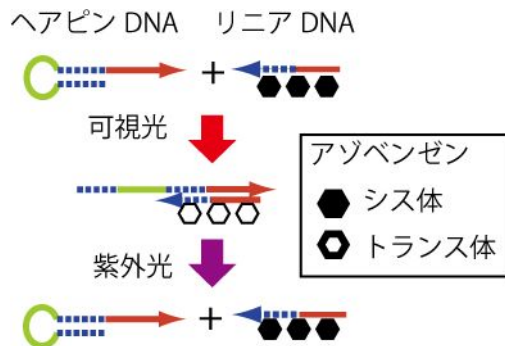


図 2 光 DNA 反応系の例．可視光を照射するとヘアピン DNA が開き，紫外光を照射するとヘアピン DNA が閉じる。

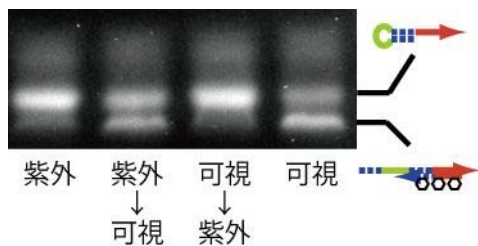


図 3 光 DNA 反応系に対する光制御の結果．可視光または紫外光の照射により異なる構造が得られている。

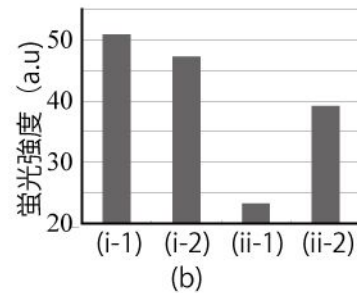
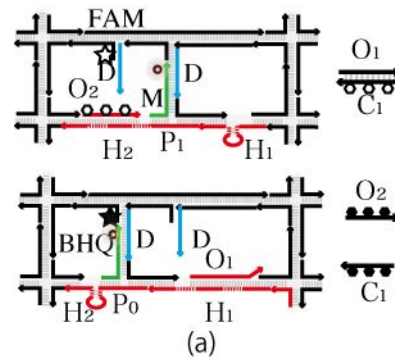


図 4 (a) 位置情報を利用した状態マシンの構成とその動作．(b) 制御実験の結果。

開状態となり M が相対的に右 (P<sub>1</sub>) に位置するのに対し，紫外光照射時には H<sub>1</sub> が閉状態，H<sub>2</sub> が閉状態となり M が左 (P<sub>2</sub>) に位置する。

光制御を行ない M の位置を蛍光信号として検出した結果を図 4(b) に示す。M が P<sub>1</sub> にあるときには蛍光強度は高く，P<sub>2</sub> にあるときには低くなるよう蛍光分子を配置している。(i-1) は初期状態として M が P<sub>1</sub> の位置にある溶液，(i-2) は (i-1) に可視光を照射した C<sub>1</sub> と O<sub>1</sub> を加えた後に紫外光を照射した溶液，(ii-1) は初期状態として M が P<sub>2</sub> の位置にある溶液，(ii-2) は (ii-1) に紫外光を照射した C<sub>1</sub> と O<sub>2</sub> を加えた後に可視光を照射した溶液である。反応効率に差はあるが，光信号にしたがって位置が変化していることが見て取れる。この結果，光 DNA 操作ユニットとしての一つの機能を確認することができた。

##### (2) DNA 変換反応の実現

光 DNA 情報処理系を生体制御に適用することを想定し，しきい値特性をもつ DNA 変換系を設計した。設計した反応系の概要を図 5 に示す。上側がしきい値動作の対象となる反応 (反応 A)，下側は補助反応 (反応 B) である。しきい値はしきい値設定用 DNA (Th) の数によって設定する。反応 B は反応 A に優先して進行するように設定されており，入力 DNA (IN) がしきい値以下の場合には反応 B が進行するが，しきい値を超えると反応 A が立ち上がり，出力 DNA (Out) を放出する。

入力 DNA の量に対する反応 B による生成物の量の変化を図 6 に示す。実験では，異なる 2 つのしきい値を設定した。また，生成物は



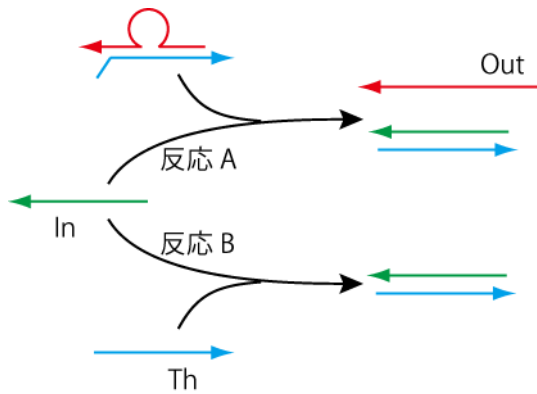


図 5 しきい値をもつ DNA 変換反応 .

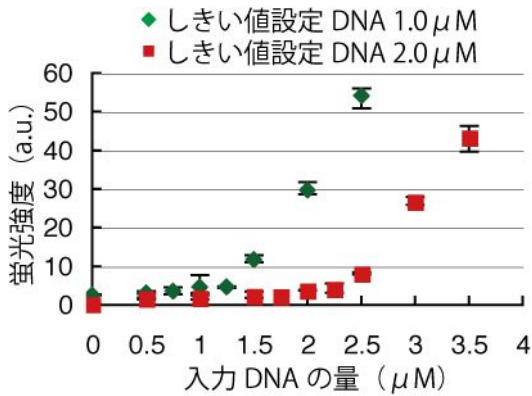


図 6 DNA 変換反応における入力 DNA と出力 DNA の関係 .

蛍光観察により測定している . しきい値設定用の DNA 量を変化することにより , DNA 変換のしきい値がシフトされていることがわかる . この特性は , 光 DNA 演算系を環境変化に対して安定に動作させるために重要である .

### (3) 液滴の光マニピュレーションによる DNA 論理演算の実証

液滴による局所的論理演算を行なった . Yoshida らによる DNA 論理ゲート [W. Yoshida et al., Chem. Commun. (2007).] を変形し , 2 種類の DNA を入力 , 蛍光を出力とする 2 入力 1 出力の AND ゲートと OR ゲートを構成した . (1,1) の入力に対応する DNA を含む液滴と , OR ゲートを含む液滴を準備し , これらを光マニピュレーションにより融合させたときの観察像を図 7 に示す . 明視野像から , 2 つの液滴が融合して 1 つのより大きな液滴が得られていることがわかる . また , 演算前には蛍光強度が低いのに対し , 演算後は液滴の蛍光強度が増加している . これは出力 "1" が得られたことを示している . 同様に AND ゲートと OR ゲートに対して入力を変化させたときの蛍光強度を図 8 に示す . AND ゲートに対しては (1,1) 入力時のみ , OR ゲートに対しては (1,1) , (1,0) , (0,1) 入力時に高い

蛍光が得られており , 正しく論理演算を実行することができた . この結果は , 液滴操作に基づく手法が局所的な光 DNA 演算の実行に有効であることを示している .

次に , 液滴 (体積約 0.27pl) を利用した場合と一般の反応チューブ (体積 0.5 μl) を利用する場合で AND 演算を実行する反応の反応速度を測定した . その結果 , 液滴を利用することにより , 演算に要する時間が 1 / 10 以下に短縮されることがわかった . DNA 反応が

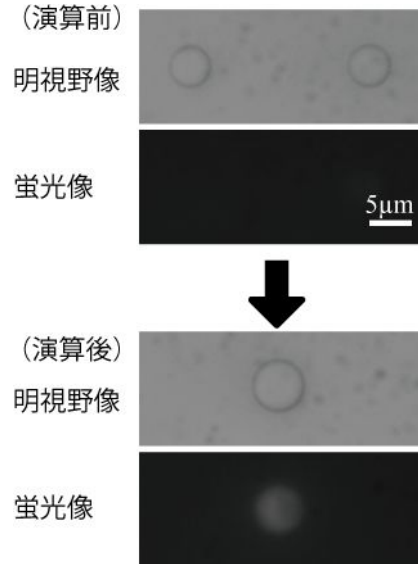


図 7 入力 (1,1) に対する OR 演算の結果 . 演算前の明視野像における左側の液滴は OR 演算用 DNA , 右側の液滴は入力 DNA を含む .

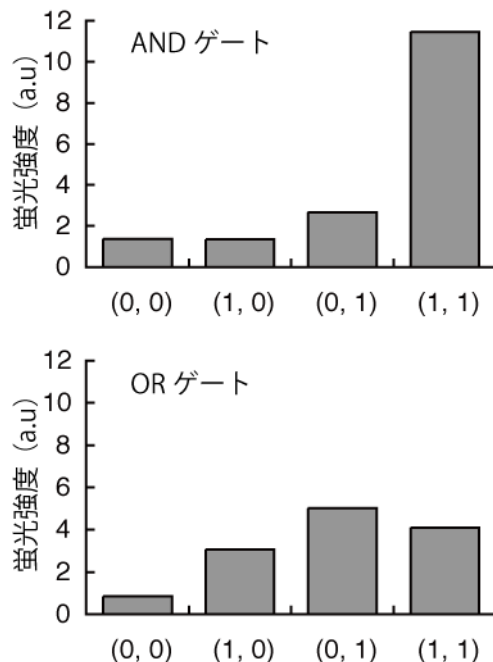


図 8 液滴を用いた AND 演算 , OR 演算の結果 .

拡散律速反応であり，反応体積を小さくすることで溶液内の拡散時間が短縮されたためであると考えられる．これはDNA計算の高速化の一つの方法として有望である．

#### 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)

[雑誌論文](計3件)

- ・ Hiroto Sakai, Yusuke Ogura, and Jun Tanida, "Implementation of a Nanoscale Automaton Using DNA Conformation Controlled by Optical Signals," Japanese Journal of Applied Physics, 48, 09LA01 (2009). 査読有
- ・ Hiroto Sakai, Yusuke Ogura, and Jun Tanida, "Positional State Representation and Its Transition Control for Photonic DNA Automaton," Lecture Notes in Computer Science, 5877, 126-136 (2009). 査読有
- ・ Yusuke Ogura, Takahiro Nishimura, and Jun Tanida, "Self-Contained Photonically-Controlled DNA Tweezers," Applied Physics Express, 2, 025004 (2009). 査読有

[学会発表](計17件)

- ・ 西村隆宏, 小倉裕介, 谷田純, "微小液滴の光操作に基づく局所的 DNA 論理演算", 2010 年春季第 57 回応用物理学関係連合講演会 (東海大学, 2010.3.17).
- ・ 小倉裕介, 西村隆宏, 谷田純, "空間光変調器を用いた液滴操作に基づく空間並列 DNA 演算", レーザー学会学術講演会第 30 回年次大会 (千里ライフサイエンスセンター, 2010.2.4).
- ・ Hiroto Sakai, Yusuke Ogura, and Jun Tanida, "Photonic Switching of DNA's Position That Represents the Internal State in Photonic DNA Automaton," 4th International Workshop on Natural Computing (Hyogo, Japan, 2009.9.23).
- ・ 西村隆宏, 小倉裕介, 谷田純, "光学的手法に基づく DNA の位置・局所反応の並列制御", 2009 年秋季第 70 回応用物理学学会学術講演会 (富山大学, 2009.9.11).
- ・ Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, and Jun Tanida, "Enhancing the Performance of Photonic DNA Nanomachines for Implementing Photonic Nanoscale Automaton," SPIE Optics & Photonics 2009 (San Diego, USA, 2009.8.4).
- ・ Hiroto Sakai, Yusuke Ogura, and Jun

Tanida, "Positional State Representation and Its Transition Control for Photonic DNA Automaton," 15th International Meeting on DNA Computing and Molecular Programming (Arkansas, USA, 2009.6.9).

- ・ 小倉裕介, 酒井寛人, 谷田純, "フォトリック DNA オートマトン:概念と実装法", レーザー学会学術講演会第 29 回年次大会 (徳島大学, 2009.1.10).
- ・ Hiroto Sakai, Yusuke Ogura, and Jun Tanida, "An Implementation of a Nanoscale Automaton Using DNA Conformation Controlled by Optics Signals," International Topical Meeting on Information Photonics 2008 (Hyogo, Japan, 2008.11.19)
- ・ Yusuke Ogura, Takahiro Nishimura, Yuichiro Horiguchi, and Jun Tanida, "Concept and Primal Implementation of Photonic Nanoscale Automaton," International Topical Meeting on Information Photonics 2008 (Hyogo, Japan, 2008.11.17)
- ・ 酒井寛人, 小倉裕介, 谷田純, "光入力型ナノスケールオートマトンのための光信号による DNA 構造制御", 2008 年秋季第 69 回応用物理学学会学術講演会 (中部大学, 2008.9.4).

[その他]

ホームページ等

<http://www-lip.ist.osaka-u.ac.jp/research/index.html>

#### 6．研究組織

##### (1)研究代表者

小倉 裕介 (OGURA YUSUKE)

大阪大学・大学院情報科学研究科・准教授  
研究者番号：20346191

##### (2)研究分担者

##### (3)連携研究者