

令和 6 年 9 月 7 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11672

研究課題名(和文) 共転写性フォールディングの本質的計算完全性

研究課題名(英文) Intrinsic universality of co-transcriptional folding

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：RNA一本鎖はDNA一本鎖上に書かれた情報に従って合成(転写)されるが、その際に転写済みの部分から折り畳まれていく。この現象「共転写性フォールディング」は生体内で様々な情報処理を司っている。Gearyらは特定の矩形構造を、RNA鎖がその構造へと折り畳まれるように転写元DNAへと書き込む技術を提唱、実験室で実証した。この技術「RNAオリガミ」を計算に拡張するために提唱された数理モデルがオリタタミである。これは従来の数理モデルとは異質で、そのプログラムの難解さが大きな問題であった。本研究で実装した2次元チューリングマシンからオリタタミへのコンパイラによりこの問題は解決された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子プログラミングは生体高分子の振る舞いの観察ではなく、我々の意図するように振る舞う高分子の設計を目的とする。オリタタミはこの分野において最も新しいモデルの一つである。抽象タイルアセンブリモデル(aTAM)は、理論研究がDNAベースの様々な分子計算システムの実装につながっており、理論と実験の協働がこの分野でうまく機能している好例である。aTAMは多数の高分子の凝集による自己組織化のモデルであり、オリタタミが扱うRNA一本鎖のフォールディングによる自己組織化とは本質的に異なる。生体内の計算はRNAが司っており、オリタタミの研究により生体内で自動構築、治療を行うシステムなどの実用化が期待される。

研究成果の概要(英文)：An RNA sequence folds while being transcribed, that is, synthesized sequentially from its DNA template. This so-called co-transcriptional folding plays vital roles in assembling structures and computing in-vivo. Geary et al. demonstrated experimentally how to program a specific tile-like structure into a template such that the corresponding RNA sequence folds co-transcriptionally into the target structure. A formal model called Oritatami aims at developing this architecture further towards computation. It has been proved capable of computing all computable functions. However, such Turing-universal oritatami systems (OS) were too complicated to be implemented in the laboratory. In this project, we have simplified a TUOS to a considerable extent. More importantly, we designed a compiler from a variant of Turing machine, which can be easily programmed, to an OS. As a result, oritatami programming have been sufficiently simplified for their actual implementations in the laboratory.

研究分野：分子プログラミング

キーワード：分子プログラミング 共転写性フォールディング RNAオリガミ オリタタミモデル 本質的計算完全性
チューリングマシン

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

1本鎖 RNA は1本鎖 DNA 上に書かれた情報を A U, C G, G C, T A という規則に基づいて1ヌクレオチド(文字)ずつ合成される。この現象を転写(transcription)という。転写途中の RNA 鎖は、転写済みの部分からヌクレオチド同士の水素結合を介して折り畳まれていくことで安定するが、その結果として複雑な構造を成す。これを Co-transcriptional folding (CF) と言うのだが、近年の研究により生体内での様々な情報処理はこの現象により駆動しているということが分かってきている。Geary らはこの現象の構造生成能力に着目し、特定の矩形構造に折り畳まれる RNA 1本鎖の設計方法、より厳密にはその転写元となる DNA 鎖の設計方法を提唱し、この DNA 鎖から転写された RNA が高い確率で目的の構造へと折り畳まれることを試験管内で実証した。

オリタタミ(oritami)は co-transcriptional folding の計算能力を研究するために提唱された数理モデルである。Geary, Meunier, Schabanel と共同で代表者はこのモデルがチューリング完全であること、すなわち全ての計算可能関数を計算する能力があることを証明した。これは生体内汎用計算機への重要な一歩である。これまでに実装されたチューリング完全なオリタタミシステムは、しかし残念ながら実験室で実際の RNA を用いて実装するにはその機構が複雑に過ぎた。

2. 研究の目的

計算機構が複雑すぎるというこの問題の解決は、本研究課題の本来の所期目標であった「本質的計算完全なオリタタミシステムの設計」に優先する。あるオリタタミシステムのクラス(集合)が本質的に計算完全であるとは、その集合に含まれる一つのシステム(便宜的にシミュレータと呼ぶ)によって、そのクラスに含まれる任意のシステムの振る舞いを模倣可能であるということと定義される。これが実現すれば、オリタタミプログラミングは従来の計算機のそれと同様にワイヤードロジックからプログラム内蔵方式へのパラダイムシフトを果たすこととなるのだが、理論研究における重要性はともかく、生体内分子計算機の実用化という目標の達成に欠かせないという訳ではない。分子プログラミングを代表する計算モデルである抽象タイルアセンブリモデル(abstract tile assembly model/aTAM)は Winfree による提唱からこれまでの四半世紀になされた多くの理論研究の結果、試験管内で実際に計算を行う分子計算機の開発へと結実した。オリタタミシステムは提唱からまだ10年足らずであり aTAM に比べればはるかに未熟なモデルではあるが、aTAM の実用化を通して得られた多くの知見を利用できるという後続モデルのアドバンテージを持つ。さらに aTAM は主として DNA ベースの計算機の実装を想定しているのだが、生体内での応用には、生体内で自動的に合成可能であり、また室温でも高い反応性を持つ RNA の方が有利であり、これが生体内の計算が主として RNA によって行われている理由であろう。ワイヤードロジックであっても構わないのでともかく試験管内で実際の RNA を用いてオリタタミシステムを実装することが喫緊なのである。それによりさらに多くの実験系研究者の参画を促されれば、このモデルの研究もより早くさらに健全に進展することが期待される。

実験室での実装が視野にはいるほどに十分にシンプルでかつ十分な計算能力を持つ計算モジュール群を開発し、それらを組み合わせて様々なオリタタミシステムの実装を目指す。このようにいわゆるモジュール化と呼ばれる技法は従来のプログラミングでもよく知られており、オリタタミプログラミングにおいても有効であることはこれまでの研究から明らかである。それに加えて、オリタタミプログラミング自体の簡易化をもめざす。オリタタミはこれまでに提唱された計算モデルとは一線を画し、上述のモジュール化を除いて既存のプログラミング技術のほとんどが通用しない。これまでのオリタタミシステムは全てがプログラマによる試行錯誤と膨大な手作業からなる年単位の開発期間を経て生み出されてきた。

このような経緯から、既存の計算モデルのうち特にプログラミングが容易なものを選び、オリタタミと似たような振る舞いをするように制約をかけることで得られる新たなモデルをオリタタミのプログラム言語として用いて、得られたプログラムを同様に振る舞うオリタタミシステムへと変換するという新たな考え方が生まれる。すなわち計算モデルからオリタタミへのコンパイラである。これは本研究課題の初期の目標であった本質的計算完全性の考え方にもつながる。

3. 研究の方法

オリタタミでは抽象高分子の鎖が2次元三角格子上で折り畳まれる。同じように2次元格子上

で動作する計算モデルに2次元チューリングマシン(2dTM)がある。チューリングマシンは計算理論の最初期から研究されてきたモデルであり、計算理論の基礎を学んだものであれば誰でもプログラム可能である。本研究では2dTMの部分クラスとしてTuredoというモデルを提唱し、Turedoをオリタタミシステムに変換するコンパイラを設計した。このコンパイラにより出力されるオリタタミシステムは入力として与えられたTuredoと同じ計算をするのみならず、その幾何学的な振る舞いさえも完全に模倣する。

それと並行して新たな計算モジュールの開発にも取り組む。具体的にはこれまでのオリタタミシステムで多用されてきた構造モジュールである「グライダー」の情報伝送容量を拡張する。グライダーは指向性の自立型構造モジュールである。特に2進数を数え上げるオリタタミカウンタにおいては、半加算器の間で1ビットの情報を伝達するのにも用いられている。このグライダーにさらにもう1ビットの情報を伝達する能力を与える。具体的には周囲の分子によって、通常は細く長いグライダーになるところを、太く短いグライダー構造をとれるような機能を追加する。このようなグライダーを伸縮性グライダーと呼ぶ。

4. 研究成果

Turedo-オリタタミコンパイラを用いることで、システム設計者はオリタタミをプログラムする代わりに、意図した振る舞いをするようなTuredoを設計し、それをこのコンパイラに入力することで自動的に目的のオリタタミシステムを得ることが可能となった。Turedoは2dTMの部分クラスであるが、既にチューリング完全である。さらにこのコンパイラが出力するオリタタミシステムは実験室での実装が十分に視野に入るほどにシンプルな計算機構のみを用いている点も重要である。この成果は国際会議STACS2022にて発表された。

この研究に関連したもう一つの成果として、与えられた任意の自然数に対して $cn \times dn$ の長方形を生成するオリタタミシステムを設計した。ここで、 c , d は n によらない定数である。このような振る舞いをするTuredoを設計しコンパイルしてもよいのだが、このコンパイラの万能性の代償としてそのようにコンパイルされたオリタタミシステムに対する定数 c , d の値は極めて大きなものになってしまう。我々が設計した長方形自己組織化システムは、その目的に特化した設計になっているがゆえに、定数 c , d を小さく抑えることに成功している。このシステムはほぼ伸縮性グライダーのみを用いて、それらをレゴブロックのように組み合わせることでプログラムされているのだが、同規模の従来のシステムに比べて大幅に開発期間が短縮された。この成果は国際会議ISAAC2022にて発表された。

これらの成果により、オリタタミプログラミングは本研究開始前に比べて大幅に簡易化された。これを以て研究最終年度の2023年度には、共同研究者のGeary, SchabanelとともにAarhus UniversityおよびENS Lyonにおいて、オリタタミシステムを実際に試験管内で実装することを目的とした実験計画に着手した。初めての实装であるからまずは簡単なシステムを対象とする。そのようなシステムの選別を済ませ、実際のRNA鎖の設計を現在進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Szilard Zsolt Fazekas, Hwee Kim, Ryuichi Matsuoka, Shinnosuke Seki, Hinano Takeuchi	4. 巻 LIPIcs 248
2. 論文標題 On algorithmic self-assembly of squares by co-transcriptional folding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the 33rd International Symposium on Algorithms and Computation (ISAAC 2022)	6. 最初と最後の頁 37:1-37:15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4230/LIPIcs.ISAAC.2022.37	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 Fazekas Szilard Zsolt, Seki Shinnosuke	4. 巻 894
2. 論文標題 Square network on a word	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theoretical Computer Science	6. 最初と最後の頁 121 ~ 134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tcs.2021.08.004	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 Daria Pchelina, Nicolas Schabanel, Shinnosuke Seki, Guillaume Theysier	4. 巻 219
2. 論文標題 Oritatami Systems Assemble Shapes No Less Complex Than Tile Assembly Model (ATAM)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the 39th International Symposium on Theoretical Aspects of Computer Science (STACS 2022)	6. 最初と最後の頁 51:1-51:23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4230/LIPIcs.STACS.2022.51	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 Han Yo-Sub, Kim Hwee, Masuda Yusei, Seki Shinnosuke	4. 巻 870
2. 論文標題 A general architecture of oritatami systems for simulating arbitrary finite automata	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theoretical Computer Science	6. 最初と最後の頁 29 ~ 52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tcs.2020.12.014	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 Fazekas Szilard Zsolt、Kim Hwee、Matsuoka Ryuichi、Morita Reoto、Seki Shinnosuke	4. 巻 32
2. 論文標題 Linear Bounds on the Size of Conformations in Greedy Deterministic Oritatami	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Foundations of Computer Science	6. 最初と最後の頁 575 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0129054121410082	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 Pchelina Daria、Schabanel Nicolas、Seki Shinnosuke、Ubukata Yuki	4. 巻 LNCS 12118
2. 論文標題 Simple Intrinsic Simulation of Cellular Automata in Oritatami Molecular Folding Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 14th Latin American Symposium on Theoretical Informatics (LATIN 2020)	6. 最初と最後の頁 425 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-61792-9_34	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 19
2. 論文標題 Transcript design problem of oritatami systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Natural Computing	6. 最初と最後の頁 323 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11047-019-09776-0	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 31
2. 論文標題 Special Issue Developments in Language Theory 2018 Preface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Foundations of Computer Science	6. 最初と最後の頁 663 ~ 665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0129054120020025	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 Maruyama Kohei, Seki Shinnosuke	4. 巻 Not decided yet
2. 論文標題 Counting infinitely by oritatami co-transcriptional folding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Natural Computing	6. 最初と最後の頁 Not decided yet
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11047-021-09842-6	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 Not decided yet
2. 論文標題 A general architecture of oritatami systems for simulating arbitrary finite automata	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theoretical Computer Science	6. 最初と最後の頁 Not decided yet
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 Fazekas Szilard Zsolt, Kim Hwee, Matsuoka Ryuichi, Morita Reoto, Seki Shinnosuke	4. 巻 Not decided yet
2. 論文標題 Linear Bounds on the Size of Conformations in Greedy Deterministic Oritatami	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Foundations of Computer Science	6. 最初と最後の頁 1~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0129054121410082	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 Fazekas Szilard Zsolt, Iwano Naoya, Kihara Yu, Matsuoka Ryuichi, Seki Shinnosuke, Takeuchi Hinano	4. 巻 999
2. 論文標題 Towards composable computations by RNA co-transcriptional folding: A proof-of-concept demonstration of nested loops in oritatami	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Theoretical Computer Science	6. 最初と最後の頁 114550 ~ 114550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcs.2024.114550	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 Kihara Yu, Seki Shinnosuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Programmable single-stranded architectures for computing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Natural Computing	6. 最初と最後の頁 563 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11047-023-09963-0	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 Szilard Zsolt Fazekas, Shinnosuke Seki	4. 巻 386
2. 論文標題 Freezing 1-Tag Systems with States	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the 16th International Conference on Automata and Formal Languages (AFL2023)	6. 最初と最後の頁 82-95
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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Ryuichi Matsuoka
2. 発表標題 On algorithmic self-assembly of squares by co-transcriptional folding
3. 学会等名 33rd International Symposium on Algorithms and Computation (ISAAC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinnosuke Seki
2. 発表標題 Single-stranded architectures for computing by RNA co-transcriptional folding
3. 学会等名 Moving and Computing 2022 (MaC 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinnosuke Seki
2. 発表標題 Single-stranded architectures for computing by RNA co-transcriptional folding
3. 学会等名 Dagstuhl seminar 22381: Rational Design of Ribonucleic Acids (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nicolas Schabanel
2. 発表標題 Turedo a new computational model for molecular nanobots
3. 学会等名 Computability in Europe 2022 (CiE 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daria Pchelina, Nicolas Schabanel, Shinnosuke Seki, Guillaume Theyssier
2. 発表標題 Oritatami Systems Assemble Shapes No Less Complex Than Tile Assembly Model (ATAM)
3. 学会等名 39th International Symposium on Theoretical Aspects of Computer Science (STACS 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daria Pchelina
2. 発表標題 Simple Intrinsic Simulation of Cellular Automata in Oritatami Molecular Folding Model
3. 学会等名 14th Latin American Symposium on Theoretical Informatics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinnosuke Seki
2. 発表標題 N/A
3. 学会等名 19th International Conference on Unconventional Computation and Natural Computation (COVID-19により中止) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Szilard Zsolt Fazekas
2. 発表標題 Freezing 1-Tag Systems with States
3. 学会等名 16th International Conference on Automata and Formal Languages (AFL2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinnosuke Seki
2. 発表標題 How complex shapes can RNA fold into?
3. 学会等名 17th International Conference on Reachability Problems (RP 2023) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shin-ya Nishizeki and Shinnosuke Seki	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Ohmsha, Springer	5. 総ページ数 338
3. 書名 New Generation Computing special issue for Hagiya-sensei's 2 nd 6 th Birthday	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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0件

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			
フランス	Ecole Normale Supérieure de Lyon	Aix-Marseille Université		
韓国	Ajou University			
デンマーク	Aarhus University			
ドイツ	Kiel University			
フィンランド	Aalto University			