

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21828

研究課題名(和文)電磁波による細胞型DNA分子ロボットのリモートコントロール

研究課題名(英文)Remote Control of Cell-like DNA Molecular Robots by Electromagnetic Wave

研究代表者

瀧ノ上 正浩(Takinoue, Masahiro)

東京工業大学・情報理工学院・教授

研究者番号：20511249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：分子ロボットは、生体分子でできた、ナノからマイクロメートルの微小サイズのロボットとして注目されている。本研究では、紫外/可視光・赤外レーザー・電波などの電磁波によって、細胞型のDNA分子ロボットを遠隔制御する技術を開発することを目的とした。最終的に、電磁波等によって、DNAゲルの物性を変化させられることを示し、DNAゲルでできた分子ロボットを、電磁波によって遠隔的に制御できる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内や環境中で情報をセンシングし、分子でコンピューティングし、プログラムされたタスクをこなす超微小ロボットとして注目されている。これは、次世代情報工学技術であるInternet of Nano Things (IoNT)を担う技術の一つとして期待される。本研究で得られた技術を発展させれば、プログラムされたタスクをこなすDNA分子ロボットと、その遠隔的な操作技術へ発展させていくことが期待でき、薬物送達などの技術にも応用可能である。

研究成果の概要(英文)：Molecular robots have attracted attention as micro-sized robots made of biomolecules, ranging from nano- to micrometers in size. The objective of this study was to develop a technology to remotely control cell-type DNA molecular robots by electromagnetic waves such as ultraviolet/visible light, infrared lasers, and radio waves. Finally, we showed that the physical properties of DNA gels can be changed by electromagnetic waves, and found the possibility of remotely controlling molecular robots made of DNA gel by electromagnetic waves.

研究分野：生物物理学

キーワード：分子ロボット 人工細胞 DNAナノテクノロジー ソフトマター 光制御 非平衡系 ゲル 相分離

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

分子ロボットは、柔らかい材料(ソフトマター)である DNA でできた、ナノからマイクロメートルの微小サイズのロボットで、生体内や環境中で情報をセンシングし、分子でコンピューティングし、プログラムされたタスクをこなす超微小ロボットとして注目されている。これは、次世代情報工学技術である Internet of Nano Things (IoNT)を担う技術の一つとして期待される。

しかしながら、ロボットと言っても、多少の運動をし、1-2 段階の化学反応をするというまだ基礎的な段階である。操作者の命令を受けて半自律的に活動するような、通常のロボットにできないことができない。これは分子ロボットの遠隔制御の方法が確立されていないからである。現在、基板固定した DNA 分子ロボットアームの電場による回転が報告されている程度であり、さらなる発展が期待されている。DNA のプログラマビリティを活用し、DNA ナノテクノロジーをベースに、電磁場と分子反応のハイブリッド化を進めることが、生体内や環境中で分子ロボットを実際に活用する上で重要である。

従来、このような目的のために、ナノメートルサイズでは、DNA オリガミ技術や DNA 多面体構築技術などを応用したメカニカルに動くナノサイズの DNA 分子ロボットの構築や、光刺激に対する応答による運動の制御などのアイデアが提案されていた。一方で、複数の機能を搭載し、より複雑な挙動を示す分子ロボットの構築には、ナノサイズでは小さすぎるため、細胞サイズの分子ロボットの構築が目指されていた。細胞サイズの分子ロボットの構築には、具体的には、DNA ゲル技術や、脂質二重膜小胞（リポソーム）との組み合わせた DNA 人工細胞骨格技術、モータータンパク質を内包した分子ロボットの構築技術などが提案されてきていた。しかしながら、このスケールにおいては、まだ有効な手段が限られており、さらなる研究の発展が望まれていた。

2. 研究の目的

上記のような当初の背景の中で、本研究では、紫外/可視光・赤外レーザー・電波などの電磁波によって、細胞型の DNA 分子ロボットをリモートコントロール（遠隔制御）する技術を開発することを目的とした（図 1）。分子ロボットは、生体内や環境中で情報をセンシングし、分子でコンピューティングし、プログラムされたタスクをこなす超微小ロボットとして期待されている。その機能を最大限に発揮するために、電気・電子・情報システムと分子反応のインターフェースを確立し、遠隔制御が可能なマイクロな生体分子ロボットを創成するという技術革新を目指した。

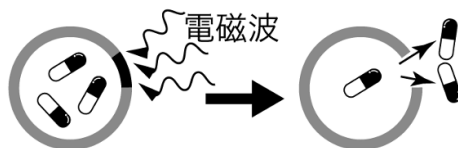


図 1. 電磁波によってリモートコントロールされた細胞型 DNA 分子ロボットのイメージ図

3. 研究の方法

研究代表者らが開発してきた DNA マイクロカプセル（特に、DNA ゲル）を応用し、電磁波を入力として反応する分子・ナノ粒子を搭載した細胞型(カプセル型)の分子ロボットを構築した。カプセルには、分子センサーの他に、電波を吸収して熱に変え、分子反応制御のトリガーを出す金属ナノ粒子、紫外/可視光によって分子構造を変えることによって DNA の結合安定性を変える分子など、遠隔制御に必要な素子を配置した。これにより、電磁波（紫外/可視光・赤外レーザー・電波など）によって、DNA マイクロカプセルが反応し、カプセルが溶解したり変形したりすることで、機能の ON/OFF をスイッチしたり、分子ロボットボディの変形による運動などを行わせた。以上を、DNA 列設計による機能設計可能な利点を活かして、システムティックに行った。

(1) 電磁波を受信できる細胞型 DNA 分子ロボットの構築

本研究では、2 つのタイプの細胞型 DNA 分子ロボットを検討した。DNA ゲルカプセル（図 2）には、Y 字型 DNA ナノ構造を集積させた DNA ゲルを用いた。ゲル化の際、マイクロサイズの油中水滴の界面に正帯電脂質を配し、負に帯電した DNA を集積させてカプセル状にした。一方、DNA オリガミカプセルは、DNA オリガミと呼ばれる DNA ナノプレート油中水滴の界面に集積させてカプセル化することで作られる。いずれのカプセル構築技術もすでに有しているので、本研究では電磁波による制御の仕組みの導入から検討を始めた。金属ナノ粒子は電波や赤外レーザーを吸収して発熱が可能であり、これを遠隔操作のための電磁波レシーバとした。DNA の配列特異的

な会合反応を利用し、カプセルのある一部分（表面の一部、または、内部など）だけに金属ナノ粒子を配置し、マイクロな場所特異的に発熱できるようにすることで、特定の場所・特定の分子付近だけで反応を起こさせ精密な遠隔操作を実現できるように検討した。

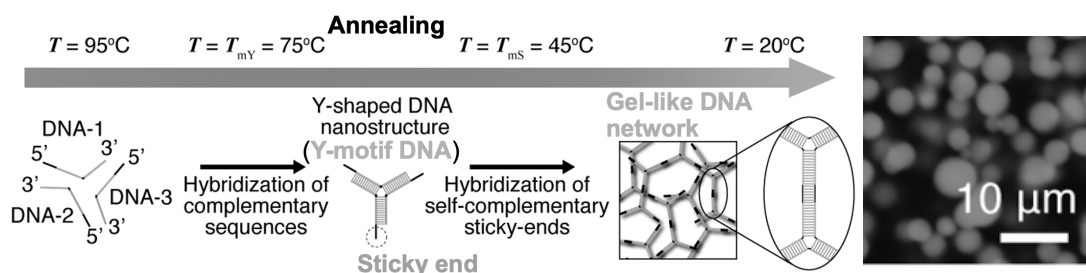


図 2. DNA ゲルカプセルの生成。Y 字型の合成 DNA を混合し、アニーリング（温度を 95°C から室温までゆっくりと冷却）することによって、右図にあるようなマイクロメートルサイズの DNA ゲル粒子が得られた。

(2) 電磁波による DNA 分子ロボットの制御

上記(1)で構築した DNA ゲルカプセルを利用し、電磁波受信による、熱・光エネルギーによる、反応という 2 段階の反応を目指した。たとえば、電波により加熱されて DNA ゲルカプセルの一部が溶けることで内部の分子が放出されたり、DNA ゲルカプセルが変形したりする仕組みを考案した。同様に、紫外光と可視光による分子構造変化に伴った DNA の安定性の変化（相変化）によって、DNA ゲルカプセルの運動など、遠隔的な操作も検討した。これにより、電磁波の受信によるリモートコントロール機能の基礎が実現できると考えた。

4. 研究成果

研究代表者らは、まず、上に示した研究方法に基づいて、DNA マイクロゲルを利用した分子ロボットのボディの構築を行った。特に、中空の構造を持つ DNA ゲルカプセルを構築する手法の開発に成功した（図 3）（Sato et al., *JACS Au* 2, 159-168, 2021）。DNA カプセルはその表面に様々なパターン（模様）を持っており、DNA の配列設計や混ぜる比率などによって模様に変化させられることを示した。DNA カプセルは、人工細胞膜の裏側に作ったり、酵素で分解したりすることもできることが分かった。

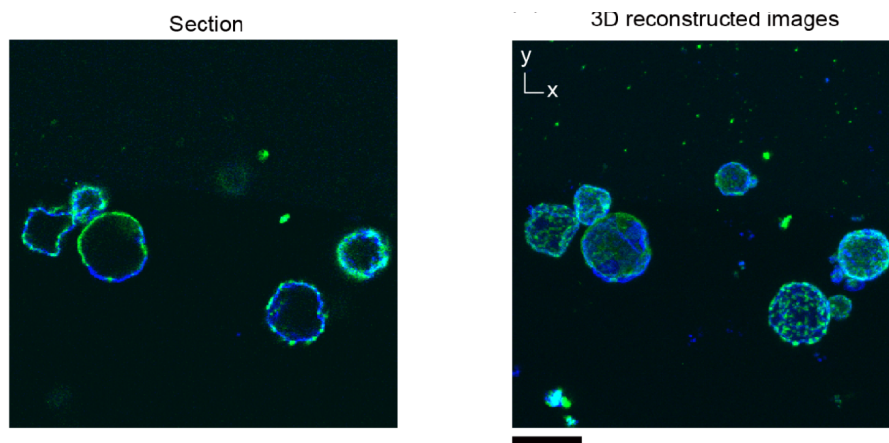


図 3. DNA ゲルカプセル（中空構造）の構築。DNA ゲルを相分離させたパターンを持つ。

また、DNA マイクロゲルのリモートコントロールのため、DNA マイクロゲルへ金属ナノ粒子（ここでは、数 nm 程度の金ナノ粒子）が導入できることを示した（図 4）。さらに、遠隔操作のための電磁波として、物質透過性の高いマイクロ波領域の電磁波を選択し、金ナノ粒子導入 DNA マイクロゲルにマイクロ波を照射するための実験系の構築を行った。

研究分担者は、酸化鉄ナノ粒子を封入したマイクロゲルビーズに赤外光領域の電磁波を照射することにより、局所的に温度を上昇させることに成功した。これにより、ゲルのメッシュサイズが変化して、ゲル内に担持されていた 20nm のポリスチレンナノ粒子が放出されることを確認した。

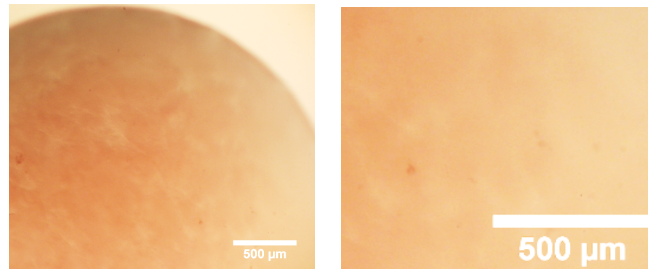


図 4. 金ナノ粒子が導入された DNA ゲル。赤色は金ナノ粒子の色であり、DNA マイクロゲル中に金ナノ粒子が取り込まれた状態であることを示している。

また、研究代表者らは、赤外レーザーを照射することで、ナノメートルサイズの DNA ゲルが集合し、マイクロメートルサイズに成長する現象を見出した。これは、局所的な温度上昇によって、流体の流れが変化したり、DNA の融解温度前後の温度勾配ができるなどして、ナノメートルサイズの DNA がゲル化したり、流体による集積効果が発生してマイクロメートルサイズになるためであると考えられるが、この現象の背後にある原理に関しては全てが解明できていないため、さらなる研究が必要である。

さらに、DNA ゲルを形成する DNA ナノ構造の末端に、光応答性の分子を導入することで、DNA のゲル-液滴-分散の相転移を制御できることを示した (図 5)。UV 照射により DNA 会合の安定性を下げられるため、液滴状態に相転移し、可視光照射により DNA 会合の安定性がもとに戻り再びゲル状態に相転移した。これに基づき、流動性を制御することができることも見出した。分子位置により、光応答の仕方を変えることができることを示した。

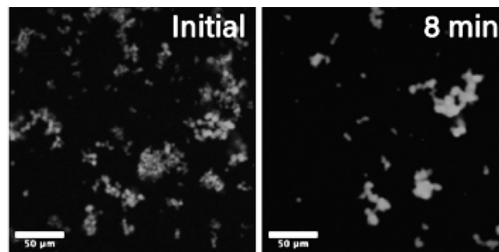


図 5. 紫外/可視光による DNA ゲルの状態転移

以上のように、外場(特に、可視光・赤外光を含む電磁波)によって、DNA ゲルの物性を変化させられることを示した。これらの技術によって、当初の研究目的にあるように、DNA ゲルでできた分子ロボットを、電磁波によって遠隔的に制御できる可能性が見出せた。この技術を発展させれば、プログラムされたタスクをこなす DNA 分子ロボットへ発展させていくことが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Marcos Kunihiro Masukawa, Yukiko Okuda, Masahiro Takinoue	4. 巻 Vol.12
2. 論文標題 Aqueous triple-phase system in microwell array for generating uniform-sized DNA hydrogel particles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 705022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fgene.2021.705022	査読の有無 無
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, Masahiro Takinoue	4. 巻 Vol.2
2. 論文標題 Capsule-like DNA hydrogels with patterns formed by lateral phase separation of DNA nanostructures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JACS Au	6. 最初と最後の頁 159-168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacsau.1c00450	査読の有無 無
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, Masahiro Takinoue	4. 巻 --
2. 論文標題 Pattern Regulation of DNA Hydrogels Formed by Lateral Phase Separation of DNA Nanostructures on Water-in-Oil Droplet Interfaces	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemRxiv	6. 最初と最後の頁 1-33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26434/chemrxiv.14245532.v1	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 瀧ノ上正浩	4. 巻 60
2. 論文標題 天然にないものの生物物理学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 263 ~ 263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2142/biophys.60.263	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 佐藤 佑介、瀧ノ上 正浩	4. 巻 140
2. 論文標題 DNA ナノテクノロジーによる細胞型分子ロボットの構築	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of The Institute of Electrical Engineers of Japan (電気学会誌)	6. 最初と最後の頁 582 ~ 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejjournal.140.582	査読の有無 無
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31件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “DNA nanotechnology for soft micromachines and molecular robots”
3. 学会等名 AROB 27th 2022, ISBC7, SWARM5 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “DNA droplet technology for novel soft micromachines and molecular robots”
3. 学会等名 NANO Korea 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴殿 寛岳, 野村M. 慎一郎, 瀧ノ上 正浩
2. 発表標題 “光制御が可能なDNA自己集積体の動的な相転移操作”
3. 学会等名 化学とマイクロ ナノシステム学会第44回
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下和誼, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ Design of 3D DNA Nanostructures with small Poisson ' s ratio ”
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 山下和誼, 佐藤佑介, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ DNAオリガミ構造体のDNAマイクロ構造体への自己集合化 “
3. 学会等名 第69回 用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiaki Sano, Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “ Gold nanoparticle modification of DNA gel for remote control with radiofrequency magnetic field ”
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 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ DNAのソフトマター物理による分子ロボティクス ”
3. 学会等名 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 第13回ChemBioハイブリッドレクチャー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “Biophysics on DNA microdroplet technology by phase separation and emulsion (相分離とエマルションによるDNAマイクロ液滴の生物物理学)”
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Marcos Masukawa, Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “DNA structures inside aqueous-aqueous emulsions - assembly, purification and folding”
3. 学会等名 第7回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山智也, 佐藤佑介, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “DNA液滴を用いた非平衡化学反応を起こす人工細胞の構築”
3. 学会等名 第7回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茶野 真由美, Marcos Masukawa, 湊元 幹太, 吉川 研一, 瀧ノ上 正浩
2. 発表標題 “水性二相分離液滴界面へのDNAナノプレートの局在”
3. 学会等名 第7回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鶴殿寛岳, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 光による液-ゲル相転移制御を通じたDNA自己集積体の流動性制御 ”
3. 学会等名 第7回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津田龍吾, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 電気制御型ドロップレットリアクタによるDNAコンピューティング反応の制御のシミュレーション ”
3. 学会等名 第7回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上航輔, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ ソフトロボティクス応用のための鋸歯状電極を用いた微粒子の自律運動のシミュレーション ”
3. 学会等名 第7回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津村希望, 佐藤佑介, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 液-液相分離現象を伴うDNAゲルによる核酸センシング ”
3. 学会等名 第7回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Marcos Masukawa, Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “ Stochastic simulation of DNA hydrogel thermal gelation ”
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤佑介, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ DNA ナノ構造の液-液相分離による液滴形成と二次元界面への展開 “
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会13.0
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鶴殿寛岳, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 光応答性塩基を用いたDNA液体 -DNAゲルの相転移の光制御 “
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会13.0
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川大輔, 鈴木勇輝, 黒川知加子, 大原正行, 土屋美恵, 森田雅宗, 柳澤実穂, 川野竜司, 遠藤政幸, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 両親媒化DNAナノプレートの油水界面集積によるカプセル空間形成 ”
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会13.0
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Marcos Masukawa, Kanta Tsumoto, Kenichi Yoshikawa, Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “ Purification and room temperature folding of DNA origami, “
3. 学会等名 細胞を創る研究会13.0
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本陽大, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 粗視化Brown動力学法を用いた化学反応を伴うDNA 液滴の相分離シミュレーション ”
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会13.0
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津村希望, 佐藤佑介, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 液-液相分離現象を伴うDNAゲルによる核酸センシング ”
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会13.0
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀧ノ上正浩, Sergii Rudiuk, Marcos Masukawa, 佐藤佑介, Mathieu Morel, Damien Baigl
2. 発表標題 “ 光でDNA液体をこねる ”
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会13.0
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Marcos Masukawa, Kanta Tsumoto, Kenichi Yoshikawa, Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “ Purification of DNA origami using aqueous-aqueous emulsion ”
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 Jing Gong, 野村慎一郎, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ Aptamer functionalized DNA hydrogels for drug delivery ”
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 鶴殿寛岳, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 光によるDNA liquid - gel転移の制御 “
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 丸山智也, 佐藤佑介, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ DNA液滴を用いた非平衡人工細胞モデルの構築 “
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 山本陽大, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 化学反応を伴うDNA液滴の相分離の粗視化Brown動力学シミュレーション ”
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 津村希望, 佐藤佑介, 瀧ノ上正浩
2. 発表標題 “ 液-液相分離現象を伴うDNAゲルによる核酸センシング ”
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 Marcos Masukawa, Masahiro Takinoue
2. 発表標題 “ Large scale simulation of DNA hydrogels ”
3. 学会等名 58th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高塚柊平, 倉科佑太, 久保田剛史, 尾上弘晃
2. 発表標題 “ 赤外レーザー照射によるマイクロゲルビーズ担体を用いたナノ粒子 ”
3. 学会等名 日本機械学会 第11回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 白木賢太郎 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 400
3. 書名 相分離生物学の全貌 (現代化学増刊46)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

瀧ノ上研究室ホームページ http://takanoue-lab.jp/ 尾上研究室ホームページ http://www.onoe.mech.keio.ac.jp/index-j.html

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	尾上 弘晃 (Onoe Hiroaki) (30548681)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授 (32612)	

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
---------	---------