

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22300103

研究課題名（和文） フォトニックDNAプロセッサの開発とその応用

研究課題名（英文） Development and application of photonic DNA processor

研究代表者

谷田 純 (TANIDA JUN)

大阪大学・大学院情報科学研究科・教授

研究者番号：00183070

研究成果の概要（和文）：ナノスケール領域で動作するセンサやアクチュエータ機能を有する極微小のプロセッサ-フォトニック DNA プロセッサ-を開発した。外部信号で起動と停止を制御可能な分子センサを搭載したプロトタイプを作製し、基本機能を実証した。プロセッサの機能を拡張するため、任意の論理演算を実装可能な DNA スキャットホルド論理を考案し、特性を明らかにした。また、液体マイクロリアクタの光操作による演算手法を構築した。暗号化画像分子メモリへの応用可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：This study was aimed at developing a photonic DNA processor, which is a nanoscale processor with sensing and actuating functionalities. We built a prototype equipped with a molecular sensor that can be activated/inactivated via external light signals, and demonstrated the fundamental functions. DNA scaffold logic was proposed to extend the processor's function. We constructed a method for logic operations by optical manipulation of liquid-based microreactors. A potential applicability to molecular image memory was shown.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2012年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：情報フォトニクス

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：フォトニック DNA プロセッサ、DNA コンピュータ、分子センサ、生体生命情報学、ナノマシン、情報システム、蛍光、光マニピュレーション

1. 研究開始当初の背景

ナノスケール領域における現象や過程によって生じる信号を直接的に操作する情報システムは、医学、生物学、物質科学など、さまざまな分野において、大きな役割を果たすものと期待される。極微小の物理サイズを活かして、分子反応や生体内反応など、従来

の手法では直接観測できなかったナノ世界に入り、その時、その場でやりとりされる信号や情報の効率的な操作を実現する。

このようなナノサイズのプロセッサの実現には、集積エレクトロニクスのダウンサイジングと、分子機械のスケールアップの二つのアプローチが考えられる。集積エレクトロ

ニクスの極微細化は一朝一夕には進まないが、DNA 分子を利用したナノ構造制御はさまざまな方式が発表されている[Rothemund, Nature Vol.440, 297 (2006)他]. これらは、DNA コンピューティングの発展形とみなせるが、ナノ構造の生成に重心が移っており、情報処理の視点は希薄になっている. 生体細胞そのものをプロセッサとみなし、プログラムにあたる DNA を改変して、所望の動作をさせる合成生物学的プロセッサの研究も盛んである [Levskaya, Nature Vol.438, 441 (2005)]. ただし、遺伝子操作を伴うため、実験環境は制限され、簡便には利用できない.

本研究代表者らは、DNA コンピューティングと DNA 光制御技術によるフォトニックナノスケールオートマトンを開発した [酒井, 応用物理学学会学術講演会, 4a-ZF-8 (2008)]. 光異性化分子を導入したヘアピン DNA 分子により、2 入力 2 出力オートマトンを構成した. ただし、オートマトンは情報に対する論理的プロセッシングを行うに過ぎない. ナノスケール領域における物理的プロセッシングの実現には、センサやアクチュエータとの組み合わせが必要であり、新たな情報システムの開発が必要と考えられる.

2. 研究の目的

プログラムに従ってさまざまな処理を実行するマイクロプロセッサは、データ処理のみならず、組込みシステムとしてインテリジェントな機器制御を実現する. これは、情報に対する論理的プロセッシングだけではなく、センサやアクチュエータを介した物理的プロセッシングの導入により初めて可能になる. 本研究では、従来の DNA コンピューティング技術をもとに、ナノスケール領域で動作する「目」や「手」を付加した極微小のプロセッサ—フォトニック DNA プロセッサ—を構築する. そして、バイオ情報計測への適用により、その有効性と実用化への課題を明らかにする.

3. 研究の方法

フォトニック DNA プロセッサを実装するためには、生体分子系とのインタラクションに基づく分子情報のやり取りが重要である. そこで、まず、光を利用したプロセッサのセンサ機構について検討する. アゾベンゼンを導入した DNA を利用し、センサの起動と停止を光で制御する構成とする. 次に、光信号により開閉する DNA ピンセットに分子センサ機構と蛍光出力機構を付加したプロトタイプを作製する. その動作特性を評価することによりフォトニック DNA プロセッサの基本コンセプトを実証する. プロセッサの機能拡張のため、DNA 応用技術に基づく分子センサ機構と蛍光操作機構の高機能化を進め

る. 自由度の高い論理演算の実行に加えて、メモリ機能の実現を試みる. このようなプロセッサの開発と平行して、プロセッサを特定の場所で効果的に動作させるため、液体マイクロリアクタの光操作法とリアクタ中での反応誘起法の構築を行う. また、フォトニック DNA プロセッサを暗号化画像分子メモリへ応用するためのアルゴリズムや実装手法も検討する.

4. 研究成果

フォトニック DNA プロセッサが処理対象の情報を取得するためのセンサ機能を検討した. 特定の配列をもつ一本鎖 DNA は、その配列に対応する分子を認識して結合する. その結合により生じる DNA 構造変化などを検出して分子センサ機能が得られる. 分子センサ機能の起動と停止のスイッチの実現には、一本鎖 DNA と対象分子の結合と乖離を制御する必要がある. そのためには、一本鎖 DNA の分子認識に必要な配列部位の露出(起動)と相補配列による干渉(停止)を制御すればよい. 我々は、DNA 一分子のみの簡潔な構成による、繰り返し利用可能な分子センサ機能の光制御手法を提案した (図 1). DNA ヘアピン構造の open 状態と closed 状態を、アゾベンゼンを導入した DNA を使用して光制御することにより、分子センサ機能の起動と停止を光信号に応じてスイッチする. 紫外光を照射するとヘアピン構造が開裂して分子認識部位が露出し、対象分子と結合する. そこへ可視光を照射すると、ヘアピン DNA の自己結合力が増加し、元のヘアピン構造にリセットされる. この過程で対象分子は、ヘアピン DNA から乖離する. 光信号による ON/OFF のタイミングに従った、対象分子の検出・放出を確認した. なお、この手法は外部信号によるリセットや

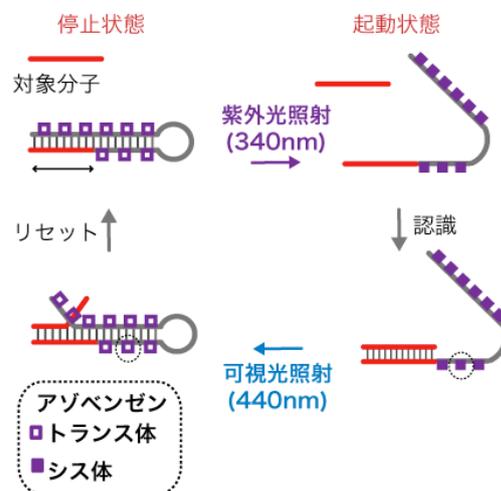


図 1 光起動型分子センサ

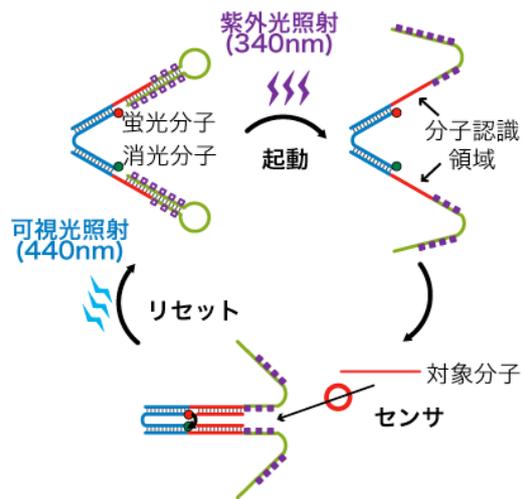


図 2 プロトタイプ

繰り返し利用を可能にするものとして、さまざまな分子センシングの方式に応用できる。開発した光制御型分子センサを利用し、フォトニック DNA プロセッサのプロタイプナノマシンを設計した (図 2)。ピンセット状の構造をベースとし、両端に光制御型分子センサを搭載している。紫外光を照射するとヘアピン構造が開状態へと遷移し、対象分子との結合が可能となる。この状態をナノマシンの活動状態とする。演算機能はピンセット構造変化を利用した状態遷移表現により実装する。活動時に対象分子が存在すれば、ナノマシンと対象分子が結合してピンセット構造が OPEN 状態から CLOSED 状態へ変化する。対象分子が存在しない場合、ピンセット構造は OPEN 状態を維持する。ピンセット構造に蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 系を導入し、状態変化に伴って蛍光強度が変化するように設定することで、対象分子情報を蛍光信号として出力するアクチュエータ機能を付加した。この結果、対象分子を検知し光信号として取り出すことが可能となる。一方、可視光を照射すると、ヘアピン構造は閉状態になり、ナノマシンは休止状態となる。このとき、結合力の差から対象分子はピンセット構造から解離し、元の状態、OPEN 状態へリセットされる。制御光信号や対象分子の有無の条件を変えて行った実験結果から、このプロタイプナノマシンは制御光信号に応じて、対象分子を認識し、対象分子の有無を判断して、対象分子の情報を外部環境へ出力することが可能であることを示した。

フォトニック DNA プロセッサにおける情報処理をより簡便かつ多様に行うため、FRET を利用して分子入力の論理判定を実行する、DNA スキャホールド論理を考案した (図 3)。FRET を演算に必要な信号処理に利用するこ

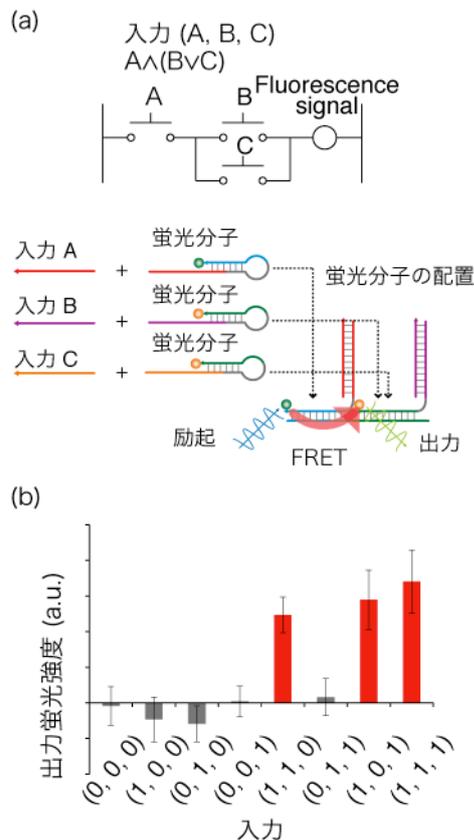


図 3 (a) DNA scaffold logic の反応系 (b) 演算結果

とで、高速かつ局所的に演算を実行できる。DNA 反応を利用して、入力分子の情報を足場となる DNA 上での蛍光分子の配置情報へ変換する。入力情報に基づいて FRET 経路が構築される。この結果、演算に必要な反応が簡略化され、FRET による信号伝送により、演算時間の大幅な短縮が可能となる。本手法により NOT, AND, OR 演算を含む論理回路を構成し、その動作を確認した。また、多段階の FRET を利用した拡張手法を実証した。さらに、光活性化蛍光分子の利用した外部信号の一時メモリ機能を実証した。これら成果は DNA コンピューティングにおけるフォトニクス技術の有用性を示す意味でも大きな意義をもつ。

フォトニック DNA プロセッサを効率的に動作させるための反応場として液体マイクロリアクタの利用が有効であると考えられる。これにより、微小反応体積による演算速度の向上や位置や時間を限定した演算の実行が可能となる。液体マイクロリアクタとして、油中液滴とリポソームについて検討した。液体マイクロリアクタ内での演算は、入力分子とナノプロセッサのそれぞれを内包するマイクロリアクタを並列光マニピュレーショ

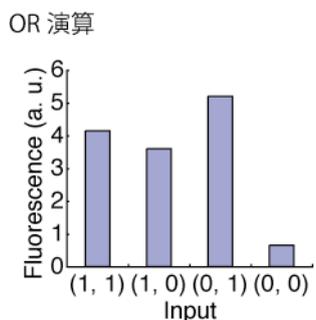
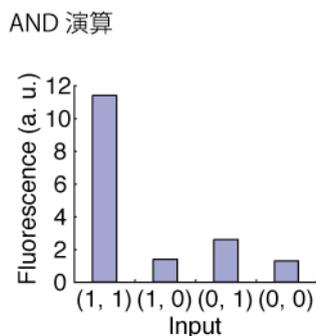


図 4 液滴を用いた論理演算結果

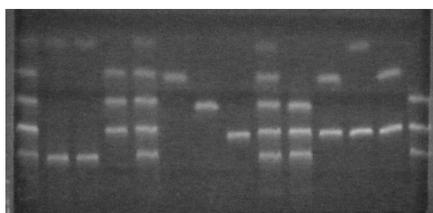


図 5 分子量によるコーディング

ンを用いて融合することで誘起する。図 4 に油中液滴内で、DNA を入力とし蛍光を出力とする AND 演算と OR 演算を実行した結果を示す。AND 演算においては入力が (1, 1) の場合のみ、OR 演算においては入力が (0, 1), (1, 0), (1, 1) の場合に蛍光強度が高くなっており、適当なしきい値の設定により正しい演算結果が得られることがわかる。また、反応チューブ ($50 \mu\text{l}$) と液滴 (0.27pl) にて AND 演算の反応速度を比較したところ、後者が二桁程度高速であった。一方、リボソームを用いた場合においても、液滴と同様に正しい論理演算が実行できることを確認した。この技術は、全体の反応空間を微小空間に区分けし、それぞれで独立かつ並列に演算処理を行うことを可能にし、少量の分子で高いスループットを得るために有用である。

フォトニック DNA プロセッサにはさまざまな利用方式や応用が考えられる。その一つとして、フォトニック DNA プロセッサ間の協調動作を行うプロセッサグリッドを用いた暗号化画像分子メモリへの応用に関して、NAND 演算ベースによる暗号化アルゴリズムを構築し、DNA 反応の繰り返し減衰性を利用する

方法を検討した。また画像提示のため、DNA 特有の暗号化として、分子量でコーディングをすることで、電気泳動による復号を可能にする暗号化の原理実証を行った (図 5)。

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 21 件)

1. T. Nishimura, Y. Ogura, and J. Tanida, "A nanoscale set-reset flip-flop in fluorescence resonance energy transfer-based circuits," *Applied Physics Express* Vol. 6, 015201 (2013). [DOI: 10.7567/APEX.6.015201, 査読あり]
2. T. Nishimura, Y. Ogura, and J. Tanida, "Fluorescence resonance energy transfer-based molecular logic circuit using a DNA scaffold," *Applied Physics Letters* Vol. 101, 233703 (2012). [DOI:10.1063/1.4769812, 査読あり].
3. T. Nishimura, Y. Ogura, and J. Tanida, "Reusable molecular sensor based on photonic activation control of DNA probes," *Biomedical Optics Express* Vol. 3, pp. 920 - 926 (2012). [DOI:10.1364/BOE.3.000920, 査読あり]
4. 小倉裕介, 西村隆宏, 谷田 純, "フォトニック DNA ナノマシン", *光学*, Vol. 41, pp. 90-92 (2012). [査読なし]
5. T. Nishimura, Y. Ogura, J. Tanida, "Optofluidic DNA computation based on optically manipulated microdroplets," *Microfluidics and Nanofluidics*, Vol. 13, pp. 1-7 (2012). [DOI: 10.1007/s10404-012-0934-6, 査読あり]
6. H. Sakai, Y. Ogura, J. Tanida, "Photonic nanoscale automaton based on photo-/heat-regulated DNA displacement reactions," *International Journal of Unconventional Computing*, Vol. 8, 207-220 (2012). [査読あり]
7. Y. Ogura, Y. Kazayama, T. Nishimura, J. Tanida, "Large-area manipulation of microdroplets by holographic optical tweezers based on a hybrid diffractive system," *Applied Optics*, Vol., 50, pp. H36-H41 (2011). [DOI: 10.1364/AO.50.000H36, 査読あり]
8. Y. Ogura, T. Nishimura and J. Tanida, "Spatially parallel control of DNA reactions in optically manipulated

- micro-droplets," *Journal of Nanophotonics*, Vol. 5, 051702 (2011). [DOI: 10.1117/1.3574171, 査読あり]
9. 山本裕紹, "液晶パネルを用いたセキュアディスプレイ", *液晶*, Vol. 14, pp. 255-262 (2010). [査読あり]
 10. 谷田 純, "バイオインスパイアードフォトニック情報技術", *化学工業*, Vol. 61, pp. 786-791 (2010). [査読なし]
- [学会発表] (計 7 3 件)
1. Yusuke Ogura, Takahiro Nishimura, Hirotugu Yamamoto, Kenji Yamada, Jun Tanida, "Photonic Nanoscale Logic Using Fluorescence Resonance Energy Transfer on a DNA Scaffold," in *The Second Japan-Korea Workshop on Digital Holography and Information Photonics 2012* (Nov. 19, 2012, Tokushima, Japan). [Invited]
 2. Jun Tanida, "Computational multiplex imaging," in *The Second Japan-Korea Workshop on Digital Holography and Information Photonics 2012* (Nov. 19, 2012, Tokushima, Japan). [Invited]
 3. Hirotugu Yamamoto, Syahmi Farhan, Kengo Sato, Shiro Suyama, "Hand-waving steganography by use of a high-speed LED display," in *The Second Japan-Korea Workshop on Digital Holography and Information Photonics* (Nov. 19, 2012, Tokushima, Japan). [Invited]
 4. Yusuke Ogura, Takahiro Nishimura, Hirotugu Yamamoto, Kenji Yamada, Jun Tanida, "Functional molecular sensing using photonic DNA nano-processor," in *1st International Workshop on Information Physics and Computing in Nano-scale Photonics and Materials* (Sep. 7, 2012, Orleans, France). [Invited]
 5. Jun Tanida, "Smart fold computing - A distributed approach to overcome diffraction limit of light," in *1st International Workshop on Information Physics and Computing in Nano-scale Photonics and Materials* (Sep. 7, 2012, Orleans, France). [Invited]
 6. T. Nishimura, Y. Ogura, H. Yamamoto, K. Yamamda, and J. Tanida, "DNA logic circuit using fluorescence resonance energy transfer for signal cascade," in *18th International Conference on DNA Computing and Molecular programmig*, (Aug. 14, 2012, Aarhus, Denmark).
 7. H. Yamamoto, Shiro Suyama, "Secure Display by Use of Multiple Decoding Masks Based on Visual Cryptography," in *2011 IEEE Industry Applications Society Annual Meeting* (Oct. 10, 2011, Orlando, USA). [Invited]
 8. T. Nishimura, Y. Ogura, K. Yamada, H. Yamamoto, J. Tanida, "A photonic DNA processor: concept and implementation," *SPIE Optics & Photonics 2011* (Aug. 23, 2011, San Diego, USA). [Invited]
 9. T. Nishimura, Y. Ogura, K. Yamada, H. Yamamoto, J. Tanida, "Prototype demonstration of a photonic DNA processor: a photonically-controlled DNA nanomachine of sensing, computing, and actuating," in *7th Annual Conference on Foundations of Nanoscience* (Apr. 14, 2011, Snowbird, USA).
 10. Y. Ogura, T. Nishimura, and J. Tanida, "Nanoscale logic operation in optically manipulated micro-droplets," in *SPIE Optics & Photonics 2010* (Aug. 3, 2010, San Diego, USA). [Invited]
 11. J. Tanida, "Photonic techniques for DNA manipulation toward nanoscale information processing," in *Workshop on DNA Nanotechnology toward Molecular Robotics* (June 21, 2010, Tokyo, Japan) [Invited]
 12. T. Nishimura, Y. Ogura, J. Tanida, "Operation of DNA Logic Gates by Optical Manipulation of DNA Microdroplets," in *The 7th International Conference on Optics-photonics Design and Fabrication* (Apr. 19, 2010, Yokohama, Japan).
 13. 西村隆宏, 小倉裕介, 山田憲嗣, 山本裕紹, 谷田純, "光活性型蛍光分子を用いた光入力型フリップフロップ", 第60回応用物理学会春季学術講演会(神奈川県立大学, 2013. 3. 29).
 14. 西村隆宏, 小倉裕介, 山田憲嗣, 山本裕紹, 谷田純, "DNA scaffold logic: logic operation on molecular inputs using FRET cascades," 第50回日本生物物理学会年会 (名古屋大学, 2012. 9. 22).
 15. 西村隆宏, 小倉裕介, 山田憲嗣, 山本裕紹, 谷田純, "蛍光共鳴エネルギー移動を利用した分子入力・光出力論理回路

- の実装”,第59回応用物理学関係連合講演会(早稲田大学,2012.3.16).
16. 香川景一郎,“深い被写界深度をもつ光・画像処理融合型複眼内視鏡システム”,日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2011(大阪大学,2011.11.30). [招待講演]
 17. 西村隆宏,小倉裕介,山田憲嗣,山本裕紹,谷田 純,“蛍光共鳴エネルギー移動を利用したスキャフォールド DNA 論理演算”,日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2011(大阪大学,2011.11.29).
 18. 小倉裕介,西村隆宏,酒井寛人,山本裕紹,山田憲嗣,谷田 純,“光とDNAの協調によるナノ情報処理”,日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2011(大阪大学,2011.11.29).
 19. 西村隆宏,小倉裕介,山本裕紹,山田憲嗣,谷田純,“Bio-molecular sensing by use of DNA that can be activated and reset via photonic signals”,第49回日本生物物理学会年会(兵庫県立大学,2011.9.21).
 20. 西村 隆宏,小倉 裕介,山田 憲嗣,山本 裕紹,谷田 純,“フォトニック DNA プロセッサプロトタイプの開発”,第58回応用物理学関係連合講演会(神奈川工科大学,2011.3.27).
 21. 西村 隆宏,小倉 裕介,山田 憲嗣,山本 裕紹,谷田 純,“分子センサ機能を有する光制御型 DNA ナノマシン”,日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2010(中央大学,2010.11.10).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷田 純 (TANIDA JUN)
大阪大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号:00183070

(2) 研究分担者

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

山田 憲嗣 (YAMADA KENJI)
大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授
研究者番号:70364114

(3) 連携研究者

山本 裕紹 (YAMAMOTO HIROTSUGU)
徳島大学・工学部・講師
研究者番号:00284315

香川 景一郎 (KAGAWA KEIICHIRO)
静岡大学・電子工学研究所・特任准教授
研究者番号:30335484
(H22-H23 は研究分担者として参画)