

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25540098

研究課題名(和文)オルガネラ計算

研究課題名(英文)Organelle Computing

研究代表者

山村 雅幸 (YAMAMURA, Masayuki)

東京工業大学・総合理工学研究科・教授

研究者番号：00220442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：地球上の細胞には原核細胞と真核細胞がある。原核細胞は環境で生き残ることに特化されている。真核細胞は核、ミトコンドリア、ゴルジ体等のオルガネラ(細胞小器官)を持つ。オルガネラは原核細胞の共生を起源とし、多細胞生物において様々な高次機能を実現している。本研究はオルガネラ計算の枠組みを提案し、合成生物学と計算機シミュレーションによってその計算能力を明らかにする。

現状ではミトコンドリアの遺伝子組み換えが技術的に困難であることから、生体分子DNAの熱力学的特性を利用して機能性ナノマシンを構築した。また、計算機のLinuxオペレーティングシステム上で直接動作し、進化する人工生命プログラムを開発した。

研究成果の概要(英文)：Cells on Earth are classified into Prokaryote and Eukaryote. Prokaryote cells consist of DNA, protein and other organic materials covered with single membrane, and are specialized to survive given environment. Eukaryote cells consists of various kinds of organera such as nucleus for DNA storage, mitcondria for energy production, Goldgi apparatus for sugarchain production and so on. These double membrane structure of Eukaryote cells are said to be formed through synbiosis of Prokaryote cells. Eukaryote cells have various higher order functions in multicellular organisms rather than survival. This research propose the conceptual framowork for organera computing by using Synthetic Biology techniques on Eukaryote cells and computer simulation. Since it is found difficult to make genetically modified organera, we focused on nanoscale machines as a component and evolvable artificial life by computer simulation.

研究分野：システム科学

キーワード：オルガネラ計算 DNA計算 糖鎖計算 膜計算 ナノマシン

1. 研究開始当初の背景

生体分子や細胞を用いた計算について、次のような計算論的知見が知られていた。

- (a) スプライシングシステム (DNA の線形文字列の照合・切断・連結による書換えシステム) は正規言語を生成する能力を持つ。
- (b) 糖鎖計算 (糖鎖の木構造の照合・伸長・削除による書換えシステム) は文脈自由言語を生成する能力を持つ。
- (c) 膜計算 (膜による反応場の隔離とチャンネルを通じた通信を伴う書換えシステム) は万能である。特に二層の膜による入れ子構造 (= 真核細胞) があれば十分である。
- (d) セルオートマトン (= 多細胞組織) は万能である。

計算機能の実現に利用可能な生物学的知見には次のようなものがあつた。

- (a) 原核細胞に人工遺伝子回路を組み込む合成生物学的手法が確立されつつあつた。論理回路、フィルター回路、発振回路などの基本要素が次々に開発され、部品としての規格化も進んでいた。ただし、実現されている機能は単純要素に限られ、スケールアップのためにはブレークスルーが必要であつた。真核細胞における合成生物学は未発達であつた。
- (b) ゴルジ体等のオルガネラにおける複雑な糖鎖の形成過程が明らかになってきた。ただし、関連する糖転移酵素等がどのように局在してゆくか等、解明すべき課題が残されていた。
- (c) ミトコンドリア、葉緑体等、自身のゲノムを持つオルガネラに対する遺伝子組み換え技術が開発されつつあつた。ただし、利用可能な生物種は限定され、実験上高度な技能が要求される等、技術的成熟度は必ずしも高くなかつた。
- (d) 脱分化・再分化を含む多細胞組織の形成は、もっともホットな話題のひとつであつた。

2. 研究の目的

本研究は上記(a)～(c)の範囲を対象として、数理解析とシミュレーションによってその計算能力を明らかにする。すなわち、単一細胞における万能計算の実現を目標とする。生物学的実装は不可欠とはしないが、酵母をモデル生物として、常に実装可能性を念頭に置いて研究を進めた。研究の進行状況によってはパイロット実験に取り掛かることも想定した。

3. 研究の方法

(1) ゴルジ体における糖鎖の形成と、(2) ミトコンドリアへの人工遺伝子回路の組み込みの2種類のオルガネラ計算のそれぞれについて、細胞内の分子反応を形式化した数理モデルを作り、シミュレーションする。(1)では細胞内の化学物質の分布、糖転移酵素セットの局在、チェックポイント通過条件などを摂動させ、構築される糖鎖構造の集合が、細胞の識別子として機能しうる精度で形成され

るかを調べる。(2)では既存の標準的な人工遺伝子回路に移行シグナル等を付したモデル化を行い、まず同一種のミトコンドリアのみからなる回路の信頼性についてシミュレーションする。また、複数種のミトコンドリアが競合する数理生態学的モデルを構築し、そのダイナミクスについてシミュレーションする。さらに、ゴルジ体における糖鎖形成の過程を、ミトコンドリア人工遺伝子回路によって制御するシステムの構築可能性について検討する。

4. 研究成果

実際の細胞中のミトコンドリアの遺伝子組み換えが技術的に困難であることから、当初計画を変更した。計算機能実現のための要素デバイスとして、生体分子DNAの熱力学的特性を利用して機能性ナノマシンを構築した。また、生命現象のシミュレーションの全く新しい枠組みとして、計算機のLinuxオペレーティングシステム上で直接動作し、進化する人工生命プログラムを開発した。

最も重要な研究成果である、人工生命プログラムについて詳細に述べる。

合成生物学に限らず、生命現象のシミュレーションが細胞集団あるいは多細胞生物にまでおよぶとき、従来の試験管内反応をベースとした単細胞生物の数理モデルではなく、全く新しいシミュレーションの枠組みが必要である。このような仮想的な生態系を含むシミュレーションを取り扱う分野は人工生命と呼ばれる。

従来の人工生命では、特にそれが進化するタイプの人工生命であるとき、個々の人工生命は仮想マシン上にコード化されるのが通常の作法である。図1上側にその模式図を示す。しかしながら、そのような人工生命は仮想マシンの閉鎖環境から決して外界に出ることはない。その意味で、現実の生命とは越えがたいギャップを抱えることになる。

我々はこのギャップを越えて、人工生命がより現実の生命に近づくためには、仮想マシンを介さずにオペレーティングシステム上で直接実行可能な人工生命の実装が必須であると考えた。図1下側にその模式図を示す。

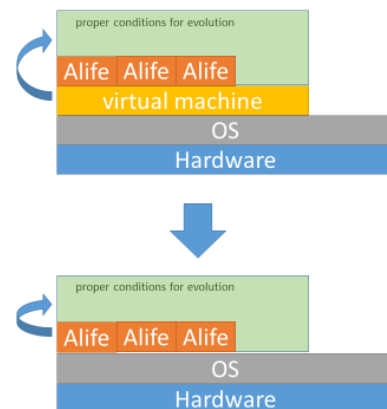


図1 仮想マシンフリー人工生命

Linux オペレーティングシステム上で直接実行可能な人工生命を実装した。その概要は以下のとおりである。

(1) コーディング

ひとつの人工生命はひとつのプロセス(プログラム)に対応付ける。遺伝子型として三重冗長性を持たせたコード体系を設計し、そこから人工生命に内蔵されたダウンコンバータによって、オペレーティングシステム上で直接実行可能なELFヘッダーを有する機械語を生成して、そのまま機械語部分にジャンプすることによって活動開始する。

初期コードは簡単な自己複製ルーチンである。娘人工生命は、プロセスのフォークによって生成される。遺伝子型は人工生命に内蔵された突然変異発生器を通じて変異を受け、母から娘にコピーされる。この過程で遺伝子型の全体が突然変異の対象となるが、ダウンコンバータだけは、突然変異の影響を受けないように保護しておく。

(2) 「死」の実装

仮想マシンを用いない人工生命における最大の課題は「死」の実装である。仮想マシンが介在する場合、それが人工生命集団全体を見渡す「神」の役割を果たすことができる。個体数を常に適正な範囲に保つようにコントロールすることができる。ところが、仮想マシンがない場合を考えると、個体数を知り、特定の個体を抹消するためには、同じオペレーティングシステム上で競合する計算リソースが必要となる。このため、個体群成長が指数フェーズに入ってしまうと、個体数の増加に、個体の抹消手続きが追い付かない事態が生じるのである。ここで、個体のコード中に死あるいは寿命を明示的に組み込むことは無意味であることに注意されたい。寿命を延ばすか、あるいは無効にする突然変異は極めて有利なため、すぐに人工生命集団で優位になってしまうのである。

本研究では、個々の人工生命体自体に、他の人工生命に kill シグナルを送って抹消する手続きを組み込むことで、この困難を解決した。他の人工生命に kill シグナルを送る行動は、一見して種としての生存の不利益になるように見える。しかし、個体群が指数増加フェーズに入ったとしても、kill シグナルの数も指数増加することで、ある種の均衡を達成することができるのである。また、他個体を kill して自身の子孫のための場所を開ける行動は、繁殖の観点からも有利となる。

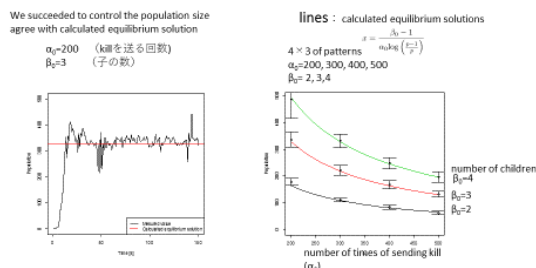


図2 人工生命個体群の挙動

本研究では、こうして設計した人工生命個体群のダイナミクスの数理モデルを構築し、それが予想する挙動と実際の計算機上の実行結果とが一致することを示した。図2にその様子を示す。

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6件)

Ken Komiya, Masayuki Yamamura, Cascading DNA Generation Reaction for Controlling DNA Nanomachines at a Physiological Temperature, New Generation Computing, 査読有, 33巻, 2015, 213 - 229
DOI:10.1007/s00354-015-0304-5

Kana Ishimatsu, Takashi Hata, Atsushi Mochizuki, Ryoji Sekine, Masayuki Yamamura, Daisuke Kiga, General Applicability of Synthetic Gene-Overexpression for Cell-Type Ratio Control via Reprogramming, ACS Synthetic Biology, 査読有, 3巻, 2014, 638 - 644
DOI:10.1021/sb400102w

Yasuhiro Suzuki, Megumi Sakai, Modeling "Info-chemical" Mediated Ecological System by using Multi Agent System, ICAART, 査読有, 2013, 318 - 323
DOI:10.5220/0004332803180323

Yasuhiro Suzuki, Harness the Nature for Computation, Natural Computing and Beyond, 査読有, 6巻, 2013, 49 - 70
DOI:10.1007/978-4-431-54394-7_5

Ryoji Sekine, Masayuki Yamamura, Design and Control of Synthetic Biological Systems, Natural Computing and Beyond, 査読有, 6巻, 2013, 104 - 114
DOI:10.1007/978-4-431-54394-7_9

林 孝文、周波数特性を用いた振動する人工遺伝子回路の自動設計、計測自動制御学会 第40回知能システムシンポジウム資料集、査読無、2013、211 - 216

(図書)(計1件)

山村 雅幸 他、近代科学社、第2章 合成生物学(萩谷 昌巳、横森 貴編 ナチュラルコンピューティングシリーズ「第0巻 自然計算へのいざない」)、2015、45 - 72

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山村 雅幸 (YAMAMURA, Masayuki)
東京工業大学・総合理工学研究科・教授
研究者番号: 00220442

(3) 連携研究者

鈴木 泰博 (SUZUKI, Yasuhiro)
名古屋大学・情報科学研究科・准教授
研究者番号: 50292983