

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24104005

研究課題名(和文) 構造化ゲルと化学反応場の協働による運動創発

研究課題名(英文) Motion generation based on cooperation of structured gel and chemical reaction field

研究代表者

萩谷 昌己(Hagiya, Masami)

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

研究者番号：30156252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 236,300,000円

研究成果の概要(和文)：スライム型ロボットの研究では、分子ロボットの「スケールの拡大」を目指した。具体的には、高分子ゲルを反応場として、ミリメートル・オーダーの非均質な反応空間を生成し、その中でさまざまな分子デバイス群を動作させる。このコンセプトにより、最終的には、走性のような機能を目指している。得られた成果としては、分子デバイスのゲル内での反応/拡散の挙動の定量的な測定に基づいてそれを制御する方法、各種の新しいゲルアクチュエータの開発、ゾル・ゲル相転移を制御する方法、ゲルのセル空間上に定義された離散的な反応場をプログラムするためのゲルオートマトンと呼ばれる理論的枠組みなどがあげられる。

研究成果の概要(英文)：In the study of slime type robot, we aimed "expansion of scale" of molecular robot. Specifically, using a polymer gel as a reaction field, a heterogeneous reaction space of order of millimeter is generated, and various molecular devices are operated on it. This concept ultimately aims at realization of macroscopic functions such as taxis. The results obtained in the project include a method of controlling reaction/diffusion behavior of molecular devices based on quantitative measurement in a gel, development of various new gel actuators, a method of controlling sol-gel phase transition, and a theoretical framework called "gel automaton" for programming the discrete reaction fields defined on the cell space of the gel.

研究分野：コンピュータ科学

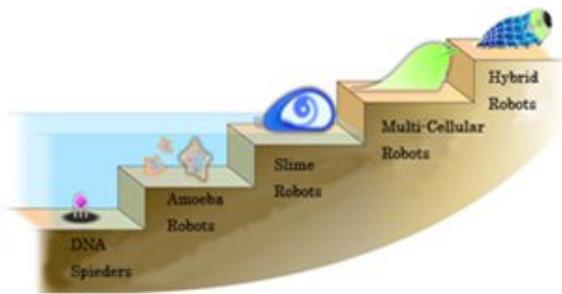
キーワード：分子ロボティクス 分子コンピューティング 知能ロボティクス ゲルアクチュエータ ゲル反応拡散場 ゲルオートマトン

1. 研究開始当初の背景

より高い環境適応性や自己修復能力などの高度な機能の実現を目指して、さまざまな自己組織型ロボットの研究が行われている。制御を工夫するだけではこれらの機能は実現不可能であり、たとえば、ロボットを多数のモジュールで構成することにより、モジュールの組み換えや交換を自動的に行うことなどが考えられている。しかし、これらのロボットは外部に電源や制御装置を必要とする。マイクロ ミリサイズの完全自立型のロボットを実現するためには、プロセッサやモータ動力源などを、分子レベルのデバイスの組み合わせで構成する分子ロボティクスアプローチが不可欠である。

2. 研究の目的

スライム型ロボットの研究では、分子ロボットの「スケールの拡大」を目指す。スライム型分子ロボットのコンセプトは、高分子ゲルを反応場として、ミリオードの非均質な反応空間を生成し、その中でさまざまな分子デバイス群を動作させるというものである。最終的には、空間に分布した分子デバイスをプログラムすることにより、ゲルアクチュエータを駆動し、走性のような機能を発現することを目指しており、本研究ではそのための基盤要素技術を開発する。つまり、細胞性粘菌をモデルにした「スライム型分子ロボット」(下に示す進化シナリオ)の基盤要素技術を開発することを目的とする。



分子ロボットの進化シナリオ

3. 研究の方法

(1) システム設計

動的安定構造物形成の基本的なアルゴリズムの開発を試みる。具体的には熱揺らぎに相当するランダム性をもつ自己駆動粒子に、簡単な相互作用力を用いたアルゴリズムを組み入れる。シミュレーションベースで特定の幾何構造の構築を目指すとともに、できた構造物の諸特性を詳細に調べる。その後、デバイス仕様を決定し、それを用いて実際の反応場による動的安定構造物の作製を行う。

(2) 反応拡散場の実装

DNA ゲルを利用した拡散係数の制御により非均質反応場を作製する。具体的には、ゲルの網目(架橋点)の結節点密度を外部からの信号(光や入力 DNA 配列)で調整できる DNA

ゲルを開発する。さらに、感覚班・知能班により大出力化した DNA 論理演算回路を作製したゲル表面および内部に実装し、反応場の非均質性を検証する。それと並行して、DNA ゲルに実装するための分子素子および回路ネットワークの設計論を構築する。具体的には、二次構造・立体構造等により拡散係数を制御する DNA 配列設計法を開発する。さらに本課題で開発するゲルアクチュエータを組み合わせて形状変化・動作を実現することを目指す。

(3) ゲルアクチュエータの開発

各種の無機・有機ハイブリッドゲルを合成し、巨視的な配向を高度に制御した階層構造をもつゲルを作製する。また、物質貯蔵庫内包ゲルや高強度ゲルを目標として、メソポーラスシリカが均一に分散した複合型ゲルを合成し、基本物性を評価する。また、分子信号を入出力可能な低分子性ゲルの精密分子を設計し合成する。ゲルへの機能物質固定化による機能付与および化学物質を介した情報伝達を目的として、構造化ゲルへのカチオン、アニオン、極性分子などの吸着挙動を評価する。また、物質貯蔵庫内包ゲルを発展させ、さまざまな外部刺激(光・温度・化学物質等)に反応して物質を放出する特性を付与する。これらの物性の最適化によりスライム型分子ロボットのアクチュエータとして統合を目指す。

また、光応答性塩基を用いて、単純なゾル・ゲル光転移型 DNA ゲルを設計する。具体的には、DNA 鎖同士の架橋部位に浅沼らの開発した dimer motif 型光応答性 DNA を使用することで、高速かつ可逆的な動作が可能な光応答性 DNA ナノゲルを構築し、その動作を確認する。次に可視光応答型アゾベンゼンを導入して同様のナノゲルを構築し、UV とは異なる波長で可逆的な動作が可能なナノゲルを合成する。

これとは別に、入力信号をキャッチした後、ゲル内からフィードバック分子を外部にリリースすることで周囲環境変化を起こさせ、継続的運動特性を発現させるゲルを開発する。さらに、特定の入力信号に対してゲル構造を変化させることで、ゲルのレオロジー特性を制御する方法を開発する。さらにこれを発展させてマイクロスケールのレオロジー制御技術を開発する。

4. 研究成果

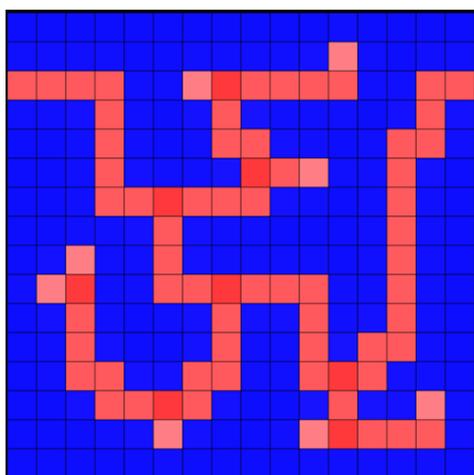
(1) システム設計

ゲルオートマトン

スライム型ロボットの目標である反応場のスケールアップについて、知能の面から検討を行い、反応拡散場を離散化したモデル「ゲルオートマトン」を提案した。この枠組みはゲルと溶液の混合系として両者の利点を併せ持っており、離散セル空間の導入により、反応場のプログラム化を図るものとなっ

ている。

手始めに、溶解・再建可能なゲル壁で仕切られたセルによるセルオートマトンの研究を進め、セル間で多様な通信が可能であることをいくつかのモデルにより示した。まず、拡散のみ可能なゲルカプセルによるセルオートマトンに関して、光によるフェーズを設け、状態遷移とセル間の通信を比較的単純な反応系で実現できることを示した。また、状態遷移が一度の制約下で実現可能な応用例として、迷路問題と、構造物形成問題を含む同一パターン生成の可能性について検討した。さらに、ゲル壁が溶解・再構築を繰り返すタイプのゲルオートマトンによって任意のブロックセルオートマトンが実装できることを示した。一方で、知能班公募班の磯川らとゲルオートマトンの計算可能性に関する研究を進め、non-camouflage 制約下で計算万能性を証明した。また、知能班公募班の大下と分子ロボットによる学習モデルの構築を進め、有向グラフのエッジ有効性を調節する自己安定分散アルゴリズムを定式化し、強化学習へ拡張した(萩谷)。また、離散ゲル場での状態の2値化について検討し、一定条件下で自発的に状態の2値化が起こることを示した。



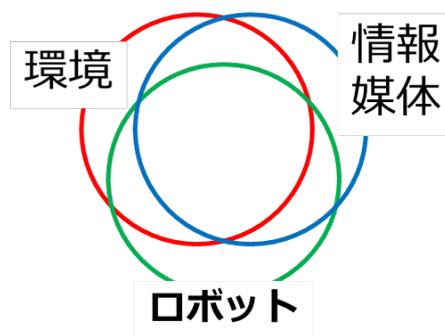
迷路問題を解く離散セル空間上の反応回路のシミュレーション

分子ロボットフレームワークの研究

スライム型分子ロボットの応用イメージを具体化するため、シンプルな仕組みを有する群ロボットシステムをもちいた概念研究に取り組んだ。主にシミュレーションによって、自己移動機能を持たない多数のロボットに対して、簡単な場と力学的な相互作用を導入することで搬送、選別、マニピュレーションなどが可能になることを示した。また、群ロボットの集団的な振る舞いについて検討し、集団の一部のロボットや壊れているロボットを環境変化に活用することで集団とし

ての合理的な行動ができる仕組みを提案した。ここからさらに進んで、分子ロボティクスにおいては、環境・活動主体・情報媒体が不可分の関係にあることを提示した。具体例として粉体を模したロボット群による搬送システム、ロボット群が集団の一部を使って環境を改変しながら合目的的に振る舞うシステムを提案した。

分子ロボティクス



分子ロボットの考え方

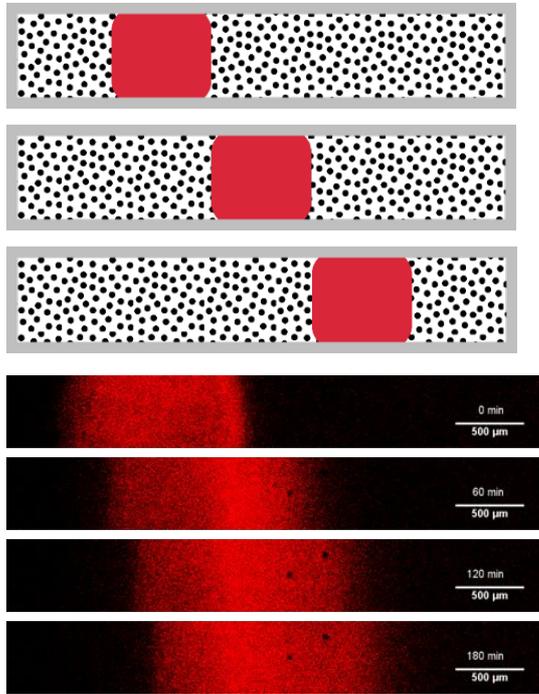
(2) 反応拡散場の実装

実装のための基盤技術

反応場に用いるゲルのプロトタイプとなるDNA ハイドロゲル群の設計・作製、およびそこに組み込む回路の実装を行った。まず、L-motif と呼ばれる基本構造(ゲルモチーフ)を新たに設計し、基本構造の末端がDNA 回路になるよう工夫することで、計算結果に応じてゲルが応答(溶解)することを示した。

1次元の移動実験

スライムロボット内の時空間反応場において、ゾル-ゲル相転移および伸縮をモデル化するための枠組みとして、1次元のキャピラリー内に満たしたゾル溶液のゲル化を課題として設定した(短期目標)。そのために必要となるゲルの物性をモデル化するために、DNA 鎖のゲル内拡散定数やハイブリダイゼーション効率などについて、定量的に測定する方法を確立し、拡散係数や反応速度定数などを適切に設定することが可能となった。ヘヤピンDNAを用いた連鎖反応系によりDNAを架橋とするアクリルアミドゲルを用いてゲル塊を片側から成長させ逆側から分解する実験を行い、まずゲルの分解に成功した。反応系の改良により、さらにゲル-ゾル、ゾル-ゲル相転移の制御にも成功し、ゲル部分を平行移動させるという短期目標を達成した。



1次元の移動実験
(上：概念図，下：実験結果)

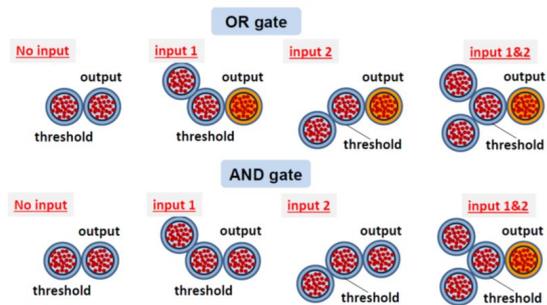
ゲルオートマトン実装：ゲルオートマトンの実装のための基礎実験（ゲル壁の分解と構築）を行った。また、知能班の藤本の開発した光応答性人工塩基 *cnvK* を組み込んだ DNA ゲルモチーフを作製し、光によるゾル-ゲル相転移を実現し、その性能を定量的に評価した。

また、G・C部位ヘインターカレートするナフタレンジイミド部位を有する低分子ゲルを開発し、入力信号としての DNA フラグメントを認識可能なインターカレタ部位を有する機能性ゲルの設計・合成に成功した。

ゲルオートマトンのための離散的な反応空間の容器として、DNA 反応系を封入可能なマイクロゲルビーズの分子設計を行い、カチオン性、アニオン性ゲルビーズを気液界面上で自己集合させ、六方格子模様に組織化することにより、ゲルオートマトンに必要な離散セル空間を構成した。また、実験により、ビーズのカプセル部位が特定の蛍光分子のみを透過拡散可能であることを見出した。

また、ミクروسケールのゲルオートマトン容器作製のため、マイクロ流路法によるゲル微粒子合成手法を確立した。この手法により、30~300 μm の粒径の単分散ゲル微粒子が得られ、ナノシートの内包にも成功した。また、外部刺激によりサイズや網目密度を変えるゲルビーズを目指して、外場の温度変化にตอบสนองして膨潤収縮起こす NIPAAm を主鎖とする 1mm 以上のゲルビーズの合成検討を行った。また、レーザー干渉を用いて、ガラス基板上にゲルのドットパターンを合成した。あわせて、DNA を内包可能で貧溶媒中で高速収縮する dendritic gel を開発した。

容器に実装する化学反応系として、バイナリ状態遷移の酵素・DNA 反応系を選定し、シミュレーションにより実現性を確認した。さらに、酵素フリーの DNA ゲート回路をゲルビーズに実装し、単純な論理ゲートをマイクロゲルビーズに内包させた系で状態遷移カスケードや、近傍のビーズ間の通信を実現した。さらに、化学反応系として、シーソーゲートを実装したゲルカプセル間の分子通信に成功した。また、増幅回路を含む酵素フリーロジック回路を実装したメソスケール実験系を構築し、基本演算動作（伝搬、AND、増幅）とその組み合わせについて定量的検証を行った。また、DNA ゲルアクチュエータを用いた弁とクラッチの実装を試みた。



マイクロゲルビーズへのシーソーゲート実装

人工核酸の開発：ゲルオートマトン実装のための人工核酸の合成、および DNA と直交する人工核酸を用いた論理ゲートを実現した。さらに、機能性ゲル素材としての人工核酸 L-aTNA の液相大量合成法の確立を目指し、合成条件の最適化により、固相合成法と比べ 1000 倍のオリゴマー合成に成功した。ただし、切り出しに強塩基性条件が必要で、ビニル基の保護が課題として残った。

(3) ゲルアクチュエータの開発

光応答性マイクロビーズ：Sticky end にアゾベンゼンを導入した光応答性マイクロスフィアを設計した。Sticky-end のみに塩基対の数と同数のアゾベンゼンを導入したマイクロスフィアを合成したところ、アゾベンゼンが trans 体の場合は native の Sticky end と同様に直径が 20-50 μm 程度のマイクロスフィアが生成し、UV 照射で cis 体に異性化させると消滅した。さらに、50 μm 以上の光応答性球状 DNA ゲルを開発し、3-4 分程度で完全崩壊させることに成功した。さらにこのマイクロビーズ (Nucleosphere) に抗がん剤 Dox を取り込ませ、400nm の可視光照射による Dox 放出を試み、Nucleosphere 崩壊に伴う Dox 放出を確認した。400nm の可視光照射の有無でガン細胞生存率の優位な差が見られた。

無機ナノシートアクチュエータ：刺激にตอบสนองした異方性伸縮や異方的な物質輸送特性を有する無機ナノシート液晶/感熱性高分子複合ゲル物質を合成し、さらに分子配向を電

場とせん断場によって精密制御した有機色素/無機ナノシート液晶/感熱性高分子複合ゲルを合成し,その異方的変形特性を明らかにした.また,構造色,蛍光性,高速の大変形特性をもつ新規無機ナノシート液晶を合成し,その特性を明らかにした.最終的には,7cm四方の大型ゲルシートや,非対称な配向を導入したゲルの合成,様々な形状を持つゲルの合成が可能となった.

フェロイン型 BZ ゲルの開発:鉄錯体・フェロインを触媒とする B Z 反応駆動ポリマーゲルの創製に成功した.このゲルは7分周期,7%の伸縮を示し,一次元方向への移動も観察された.さらに,ポルフィリン誘導体が BZ 反応を制御することを明らかにした.

拡散の光制御:拡散速度を光によって制御可能なゲル組み込み分子の設計に成功し,光刺激に対応して分子拡散性が変化することを見出した.また,光照射によるゲルアクチュエータの動的挙動の制御,および電場に応答して分子認識能を発現する分子ピンセットの開発に成功した.



振動収縮によりガラスキャピラリーの中を移動するフェロイン型ゲルアクチュエータ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 114 件)

H. Kashida, A. Kurihara, H. Asanuma, Orientation-dependent FRET system reveals differences in structures and flexibilities of nicked and gapped DNA duplexes, *Nucleic Acids Res*, 査読有, 2017, 印刷中

F. Takabatake, I. Kawamata, K. Sugawara, *S. Murata, Discretization of Chemical Reactions in a Periodic Cellular Space, *New Generation Computing*, 1-11, 2017.
DOI: 10.1007/s00354-017-0009-z

D. Kandatsu, K. Cervantes-Salguero, I. Kawamata, S. Hamada, S.M. Nomura, K. Fujimoto, *S. Murata, Reversible Gel Sol Transition of Photo Responsive DNA Gel, *ChemBioChem*, 17(12), 1118-1121, 2016.
DOI:10.1002/cbic.201600088, PMID:

27123549

M. Hagiya, W. Yahiro, Implementation of Turing Machine Using DNA Strand Displacement, *Lecture Notes in Computer Science*, 査読有, 1007 巻, 2016, 161-172
DOI: 10.1007/978-3-319-49001-4_13

T. Isokawa, F. Peper, I. Kawamata, N. Matsui, S. Murata, M. Hagiya, Universal Totalistic Asynchronous Cellular Automaton and Its Possible Implementation by DNA, *Lecture Notes in Computer Science*, 査読有, 9726 巻, 2016, 182-195
DOI: 10.1007/978-3-319-41312-9_15

Y. Sugawara, Y. Doi, Collective Construction by Cooperation of Simple Robots and Intelligent Blocks, *The 9th International Conference on Intelligent Robotics and Applications*, 査読有, 2016, 452-461

N. MIYAMOTO, S. UAMAMOTO, Inorganic Nanosheet Liquid Crystals: Self-Assembled Structures in Dispersions of Two-Dimensional Inorganic Polymers, *Koubunshi Ronbunshu*, 査読有, 73 巻, 2016, 262-280

Wang S, Imai K, Hagiya M. An Approach to Constructing and Simulating Block Cellular Automata by Gellular Automata. *Third International Symposium on Computing and Networking (CANDAR)*. 442-448. 2015. DOI: 10.1109/CANDAR.2015.97

Arimura T, Mukai M. Self-Oscillating Gel Actuator Driven by Ferroin. *Chemical Communications*, 50: 5861-5863, 2014.
DOI:10.1039/C4CC01613K PMID: 24740701

Aubert N, Mosca C, Fujii T, Hagiya M, Rondelez Y. Computer Assisted Design for Scaling Up Systems based on DNA Reaction Networks. *Journal of the Royal Society Interface*, 11, 2014.

Aubert N, Rondelez Y, Fujii T, Hagiya M. Enforcing delays in DNA computing systems. *Natural Computing*. 13: 559-572, 2014.
DOI:10.1007/s11047-014-9450-9

Hara Y, Mayama H, Yamaguchi Y, Fujimoto K. Activation energy of the Belousov-Zhabotinsky reaction in a gel with Fe(bpy)₃ catalyst. *Chemistry Letters*, 43(5): 673-675, 2014.
DOI:10.1246.cl131175

Kamiya Y, Asanuma H. Light-driven DNA nanomachine with a photoresponsive molecular engine. Accounts of Chemical Research, 47(6): 1663-1672. 2014. PMID: 24617966

ほか

〔学会発表〕(計 455 件)

河合隼人, 丸山諒子, 櫻田啓, 荒木保幸, 和田健彦, 浅沼浩之, DNA を利用した同種色素間におけるエネルギー移動の検討, 日本科学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16 日~19 日, 慶應義塾大学(東京都港区)

ほか

丸中愉太, 大下福仁, 萩谷昌己, 群知能を用いた経路探索による機械学習, 第 29 回自律分散システム・シンポジウム, 2017 年 1 月 30 日~31 日, 調布クレストンホテル(東京都調布市)

Ibuki Kawamata, Satoru Yoshizawa, Fum Takabatake, Ken Sugawara, Satoshi Murata, Discrete DNA Reaction-Diffusion Model for Implementing Simple Cellular Automaton, UCNC 2016 (国際学会), Manchester (UK), 2016 年 7 月 11 日~15 日

T. Isokawa, F. Peper, I. Kawamata, N Matsui, S. Murata, M. Hagiya, Universal Totalistic Asynchronous Cellular Automaton and Its Possible Implementation by DNA, 同上

〔図書〕(計 13 件)

分子ロボティクス研究会編(執筆者 村田智, 川又生吹, 萩谷昌己, 浜田省吾ほか), DNA 分子デザインのすべて, CBI 学会出版, 2016 年, ISBN 978-4-9903708-9-3

神谷由紀子, 村山恵司, 櫻田 啓, 浅沼浩之, 非環状骨格型人工核酸: TNA, SNA, シーエムシー出版, 2016 年, 18 ページ

中戸晃之, 宮元展義, 「ナノ空間材料ハンドブック」 第 4 章 9 節「ナノシート液晶と異方性ゲル」, NTS 出版, 2016 年, 548 ページ

浅沼浩之, 櫻田啓, 神谷由紀子, 生体材料科学 基礎と応用, コロナ社, 2015 年, 174 ページ

小林聡, 萩谷昌己, 横森貴, 自然計算へのいざない, 近代科学社, 2015 年, 210 ページ
ほか

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

宮元 展義, 山本伸也, 宮原屋淳史, 無機ナノシート分散液, 及び無機ナノシート分散液の製造方法, 特願 2014-18987, 出願日 2014 年 02 月 04 日(国内特許)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

新学術領域「分子ロボティクス」
<http://www.molecular-robotics.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

萩谷 昌己 (HAGIYA, Masami)

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

研究者番号: 30156252

(2) 研究分担者

村田 智 (MURATA, Satoshi)

東北大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 10334533

浅沼 浩之 (ASANUMA, Hiroyuki)

名古屋大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 20282577

菅原 研 (SUGAWARA, Ken)

東北学院大学・教養学部・教授

研究者番号: 50313424

有村 隆志 (ARIMURA, Takashi)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・上級主任研究員

研究者番号: 50344221

宮元 展義 (MIYAMOTO, Nobuyoshi)

福岡工業大学・工学部・准教授

研究者番号: 80391267

原 雄介 (HARA, Yusuke)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・機能化学研究部門・主任研究員

研究者番号: 90452135

(3) 連携研究者

川又生吹 (KAWAMATA, Ibuki)

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 30733977

(4) 研究協力者

浜田省吾 (HAMADA, Shogo)

コーネル大学・大学院・研究員