

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：12611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12061

研究課題名（和文）Towards reaction-network-based reservoir computers as controllers for molecular robots

研究課題名（英文）Towards reaction-network-based reservoir computers as controllers for molecular robots

研究代表者

オベル加藤 ナタナエル（AUBERT-KATO, NATHANAEL）

お茶の水女子大学・基幹研究院・講師

研究者番号：10749659

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本プロジェクトでは、リザーバーコンピューティングのフレームワークに従ってin silicoとin vitroの両方で分子コンピューティングシステムを実装した。シミュレーションでは、分子システムの理論的な能力を探ることができ、実験ではその結果が現実的であることを確認することができた。また、分子システムには合理的な設計上の制約があり、単純なものでも典型的な用途では十分な性能を発揮できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
分子ロボティクスは、医療や生物学、スマートマテリアルへの応用が期待されている研究分野である。分子システムの計算能力を向上させることで、その応用範囲を広げることができる。

研究成果の概要（英文）：In this project, we implemented molecular computing systems both in silico and in vitro, following the Reservoir Computing framework. The simulation aspect allowed us to explore the theoretical capabilities of the molecular systems while the experimental aspect provided a confirmation that our results were realistic. We found reasonable design constraints on those systems and showed that even simpler ones could still perform well for typical applications.

研究分野：分子ロボティクス

キーワード：Molecular Robotics Reservoir Computing Thermosensing Quality-Diversity PEN DNA Toolbox Evolutionary Algorithms Thermal input

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

分子ロボティクス分野は、分子スケールでの計算と動作の実現に焦点を当てている。特定の分子の濃度を利用してデータを符号化し、その分子間の化学反応によって計算処理を行う。同時に、他の分子も結合して構造を形成し、分子ロボットのボディを構成する。また、化学反応によって構造体の形状を変化させ、ロボットの動作を実現することも可能である。近年、この分野では、DNA オリガミ上のレールに沿って歩行する (Shin and Pierce, JACS, 2004 など)、荷物を仕分けして届ける (Thubagere et al, Science, 2017 など)、外部刺激に基づいて形状を制御する (Sato et al, Science Robotics, 2017 など) といった幅広い機能を持つ分子ロボットが誕生している。

しかし、電子計算機に比べ、特定の課題 (ロボットのコントローラー) を解決するための化学反応ネットワークの設計と実装は、人間の設計者にとって困難である。化学システムは通常、システム内に存在するすべての分子間の連続的な相互作用により、高度な非線形ダイナミクスを示す。このシステムが持つ並列性により、全ての起こり得る反応とその化学的な結果を予測することは、一般的なケースでは困難であるため、さらに難易度が上がる (Kawamata et al., CMSB, 2012)。

分子システムは強いヒステリシスを示すことがあるため、時系列入力に連続的に反応することが期待される時間的システムを設計する場合、この課題はさらに高くなる。

たとえシステムが手作業で設計・調整できるほど単純であっても、in vitro での実装は試行錯誤が必要な大変なプロセスであり、より大きなシステムには拡張できない。

このプロジェクトでは、CRN (Chemical Reaction Network; 化学反応ネットワーク) のダイナミクスの複雑さを利用するために、リザーバーコンピューティングを利用したアプローチをとっている。リザーバーコンピューティングは、もともと Jaeger らによって、リカレントニューラルネットワークが持つ非線形性にもかかわらず、そのシステムを訓練して使用するために設計された (Lukosevicius and Jaeger, Computer Science Review, 2009)。彼らの設計では、ネットワークの中間層 (リザーバー) はランダムに初期化され、トレーニングによって更新されることはない。その代わりに、最後の層 (リードアウトと呼ばれる) だけが更新されるため、非常に高速に処理することができる。近年、このアプローチは、分子プログラミングシステムを含む他のタイプの非線形システムに適用されている (Goudarzi et al., DNA 2013)。我々は、リザーバーコンピューティングを用いて中間点での成功を収め、リザーバーの大きさとシステムの性能の関係について限られた理解を与えており (Yahiro et al., ALIFE 2018)、そのアプローチをさらに調査するためにこのプロジェクトを提案する動機となった。

2. 研究の目的

本プロジェクトでは、分子反応ネットワークを用いたリザーバーコンピュータを閉鎖系に実装し、代表的な性能指標 (Memory Capacity メモリ容量、Kernel Rank 核ランク、Generalization Rank 汎化ランク (図 1)) の観点から評価することを目的としている。特に、我々が開発した分子プログラミングパラダイムに基づくリザーバーコンピュータで実現可能な行動モチーフの範囲はどの程度なのかを明らかにしたいと考えている。このシステムの長所を理解することは、より効率的なロボットコントローラーに直結し、その限界は、プログラミングパラダイムを将来改良するための研究の方向性を提供する。また、この知識は、進化的最適化などの自動設計戦略の指針にもなり、より良い解をより早く見つけることができるようになる。

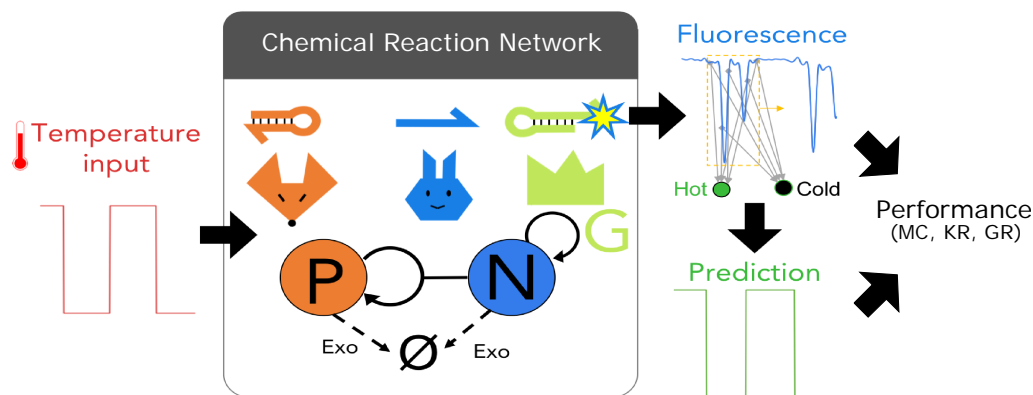


図 1: フレームワークの全体設計。温度は時間と共に変化し、密閉された化学システム (リザーバー) 内の化学物質の濃度を変化させ、それを蛍光でモニターする。その出力は、システムの性能を評価するために使用される。

3. 研究の方法

(1) 分子の実装：本研究では、DNA 分子と酵素の相互作用に依存した分子プログラミング手法であり、活性化、阻害、分解の三つの基本操作（またはモジュール）を符号化する PEN (Polymerase, Exonuclease, Nickase) ツールボックス (Montagne et al., Molecular systems biology, 2011) を用いた。

PEN ツールボックスでは、2 種類の DNA 分子を区別している：短い (11~13 塩基長) シグナル鎖と長い (22~25 塩基長) テンプレート鎖である。シグナル鎖は、相補的なテンプレートに付着して他のシグナル鎖を生成したり (活性化)、一時的に活性を抑制したり (阻害) することができる。シグナル鎖は酵素の一つであるエキソヌクレアーゼによって連続的に分解され、テンプレート鎖は分解から化学的に保護されている。そのため、シグナル鎖の濃度は、酵素とテンプレート鎖との相互作用により、時間と共に変化する。そのため、シグナル鎖の濃度は、テンプレート鎖との相互作用によって時間的に変化する。

PEN ツールボックスで作成したシステムは、信号種とテンプレート、信号種間の反応をエッジで表したノードで、グラフとして操作することも可能である。このグラフ表現は、今回のプロジェクトで使用した自動探索と相性が良い。さらに、フレームワークの酵素は温度依存性の活性を持つため、温度によってシステムの挙動が変化する (図 2)。

温度は、標準的な実験装置で時間経過とともに直接変化させることができるため、特に適切な入力ソースである。

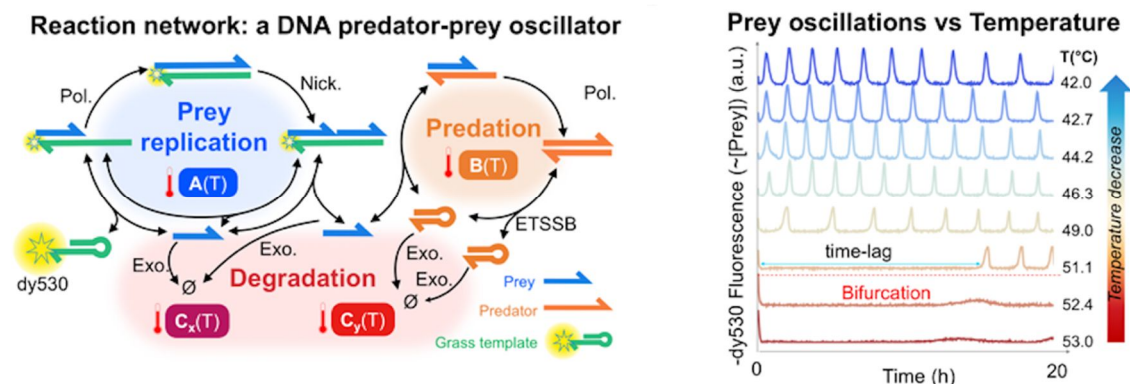


図 2：左：分子振動子の反応ネットワーク。DNA 鎖は鋸矢で表され、小さな矢印は化学反応を示している。システムは、(A) 活性化、(B) 捕食、(C) 分解の 3 つのモジュールで構成されている。これらのモジュールはすべて温度に依存している。右：異なる温度に対するシステムの試験管内実装。振動、振幅、周波数への影響を示す。

(2) リザーバーコンピューティングの指標：確立された指標に関して、PEN リザーバーの性能の幅を見つきたい。

リザーバを比較するのに適したメトリクスとして文献で言及されている、メモリ容量 (MC)、核ランク (KR)、汎化ランク (GR) を選んだ (Dale et al., Proceedings of the Royal Society A, 2019)。記憶容量は、システムに格納できる情報の総量と、格納されたままの時間を組み合わせた指標である。カーネルランクは、異なる入力に基づいてシステムからどれだけ多くの個別行動を生成できるかを示す指標であり、したがって計算能力に代わる指標となる。最後に、汎化ランクは、システムがノイズに対してどの程度敏感であるかを表している。そのため、汎化ランクは低い方が良く、他の指標では高い方が良いとされている。

(3) 自動探索：我々は、以前に確立した Quality Diversity アルゴリズム (Cazenille et al., IEEE ALIFE 2019) をリザーバーコンピューティングフレームワークで動作するように拡張する。このアルゴリズムは、各セルがユーザーの選択した特徴 (ここではカーネルランクと汎化ランク) の値の範囲に対応するグリッドに解を反復的に格納する。新しい解は、その特徴に対応するセルが空である場合、またはその解が以前に見つかったものよりも優れている (すなわち、より高いメモリ容量を持つ) 場合にのみグリッドに追加される。このように、結果として得られるグリッドは、特定の特徴量に関するエリートが集まりに相当する。

4. 研究成果 (本科研費でサポートされた出版物を太字で示す。)

(1) シンプルな PEN ツールボックスリザーバーの *in vitro* での直接評価 (**Lobato-Dauzier et al., ALIFE 2020**): 我々の最初のステップは、可能な限りシンプルなシステムの 1 つを使用し

てアプローチを検証することだった。我々は以前の結果で振動子が良いリザーバー候補であることを示したため、分子 Predator Prey を選んだ (Yahiro et al., ALIFE 2018)。このリザーバーは、遅延処理 (ある時間後に入力を記憶する) において、出力層の設定によって 87% から 91% の間で非常に優れた性能を示し、このようなリザーバーの可能性を示した。

(2) 分子系からの特定のスパイク列の実装 (Lobato-Dauzier et al., bioRxiv 2022; Lobato-Dauzier et al., submitted): マイクロ流体設定 (Baccouche et al., Nature Protocols, 2017) を用いて、幅広い温度とエキソヌクレーゼ濃度をスキャンして結果の周波数と振幅をプロットして分子振動子リザーバーの機能を探索した (図 3)。振幅を概ね一定に保ちながら、温度シグナルを周波数に記号化する (線形相関) 最適な実験条件を見出した。

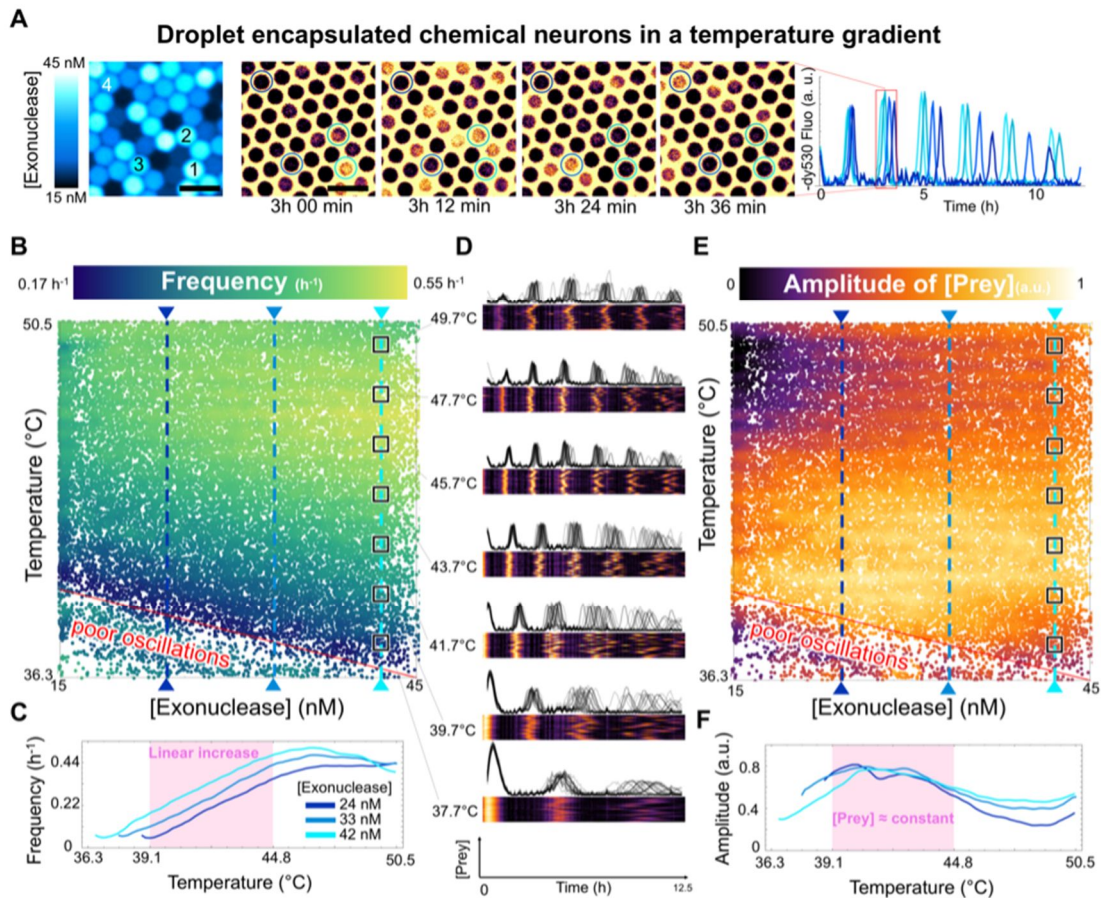


図 3: A: 実験装置で作られた液滴のクローズアップ。液滴の蛍光は時間経過とともに自動的に追跡され、蛍光ラベルが酵素の濃度を教えてくれる。液滴は物理的な温度範囲に設定されており、その位置から温度がわかるようになっている。B: エキソヌクレーゼ濃度と温度に対する周波数のプロット (実験結果から集計)。C: 特定のエキソヌクレーゼ濃度における周波数への温度の直接的影響 (B の点線に対応)。D: B/E のボックスで示された液滴における蛍光の直接的な時系列。E: 実験結果を集約した、エキソヌクレーゼ濃度と温度に関する振幅のプロット。F: 特定のエキソヌクレーゼ濃度における振幅に対する温度の直接的影響 (E 中の点線に対応)。

(3) 分子リザーバー特性の自動探索 (Ito et al., GECCO 2021; Ito and Aubert-Kato, submitted): メモリ容量とサイズの間トレードオフの関係があることを発見し、これまでの知見 (Yahiro et al., ALIFE 2018) を確認した。同様に、カーネル(核)ランクと汎化ランクの間にはトレードオフの関係が見られ、これは CRN の計算能力の限界に達したことから予想されたことである (図 4)。

パレートフロント上のシステムをより詳細に見ていくと、サイズが 2~5 の範囲で満足できる性能を持つネットワークが発見された。このようなネットワークは、実験的に確立されたシステム (Padirac et al., PNAS, 2012) と同様のサイズであり、in vitro での実装に有望な候補となる。

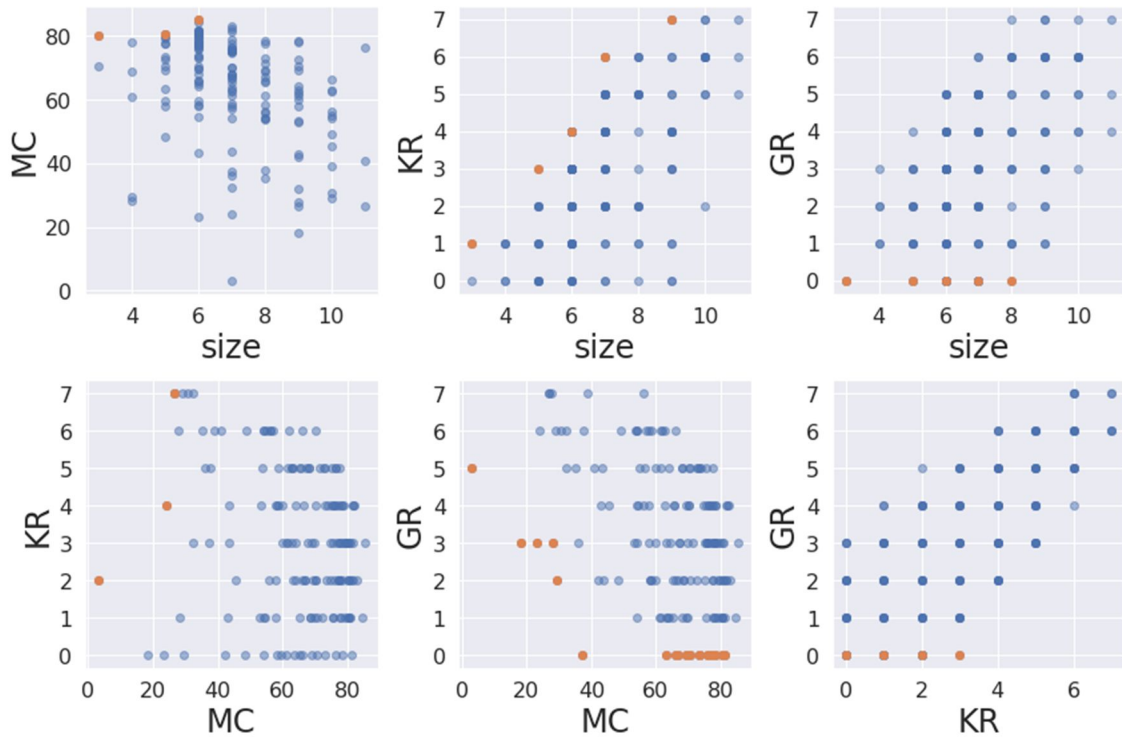


図4 : MAP-Elites アルゴリズムを5回実行した結果得られた最終個体(リザーバー)を、各メトリクスのペアとともにプロットしたものである。各ドットはリザーバーに対応する。オレンジのドットは、各メトリクスのペアに関するパレートフロントを示している。

5. 参考文献

Lobato-Dauzier, N., Cazenille, L., Fujii, T., Genot, A., & Aubert-Kato, N. (2020, July). Temperature-based inputs for molecular reservoir computers. In *Artificial Life Conference Proceedings 32*(pp. 420-422).

Ito, M., Cazenille, L., & Aubert-Kato, N. (2021, July). Automatic exploration of the property space of reservoirs. In *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference Companion* (pp. 99-100).

Lobato-Dauzier, Nicolas, et al. "Neural coding of temperature with a DNA-based spiking chemical neuron." *bioRxiv* (2022): 2022-07.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Inagaki Shiho, Aubert-Kato Nathanael	4. 巻 13
2. 論文標題 Controlling the Synchronization of Molecular Oscillators through Indirect Coupling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 245 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi13020245	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 Ito Mika, Cazenille Leo, Aubert-Kato Nathanael	4. 巻 2021
2. 論文標題 Automatic exploration of the property space of reservoirs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 GECCO '21: Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference Companion	6. 最初と最後の頁 99-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1145/3449726.3459426	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 該当する

1. 著者名 Lobato-Dauzier Nicolas, Cazenille Leo, Fujii Teruo, Genot Anthony, Aubert-Kato Nathanael	4. 巻 32
2. 論文標題 Temperature-based inputs for molecular reservoir computers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ALIFE 2020: The 2020 Conference on Artificial Life	6. 最初と最後の頁 420-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1162/isal_a_00293	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

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Ito M., Cazenille L., Aubert-Kato N.
2. 発表標題 Automatic exploration of the property space of reservoirs
3. 学会等名 GECCO '21 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Lobato-Dauzier N., Cazenille L., Genot A., Aubert-Kato, N.
2. 発表標題 Interfacing molecular reservoirs and electronic computers through temperature and fluorescence-based signaling
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aubert-Kato N.
2. 発表標題 A framework for molecular-based reservoir computing
3. 学会等名 日韓3女子大シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Genot A.
2. 発表標題 Enzymatic neural networks
3. 学会等名 International Workshop on Molecular Cybernetics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lobato-Dauzier Nicolas
2. 発表標題 Temperature-based inputs for molecular reservoir computers
3. 学会等名 ALIFE 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Lobato-Dauzier Nicolas
2. 発表標題 Temperature-based inputs for molecular reservoir computers
3. 学会等名 CBI学会2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	GENOT Anthony (GENOT ANTHONY) (00761975)	東京大学・生産技術研究所・国際研究員 (12601)	

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