

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月5日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23650066

研究課題名（和文） 抽象化を活用したプロセス計算の自動生成

研究課題名（英文） Automatic Synthesis of Process Calculus Using Abstraction

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

研究成果の概要（和文）：

DNA デバイスをモデル化するグラフもしくはグラフの集合を、局所構造（抽象ノードと呼ぶ）の集合として粗視化・抽象化する方法を開発した。この方法をもとに、抽象システムを進化的に探索することにより、各種の回路やオートマトンを実現する DNA デバイスの自動合成を行った。また、抽象化の方法を RNAi のシミュレーションに応用した結果、セグメント数が 20 個以上の複雑な場合のシミュレーションが可能となり、その結果、siRNA の濃度分布をシミュレーションにより再現することができた。

研究成果の概要（英文）：

We developed a method to construct a coarse-grained abstract model of DNA devices in which a graph or a set of graphs that represents DNA structures is approximated by a set of local structures (called abstract nodes). Using the method, we conducted evolutionary search of abstract systems and automatically synthesized DNA devices that implement various circuits and automata. We also applied the abstraction method to simulation of RNAi, and succeeded in simulating complex cases with more than twenty segments, and reproducing distribution of concentrations of siRNA by simulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・知能情報学

キーワード：探索・論理・推論アルゴリズム・プロセス計算・DNA デバイス

## 1. 研究開始当初の背景

プログラムを自動合成しようとする試みは多数ある。特に、以下のように、目的の仕様や性質を満たす並列プログラムを、ランダムな生成と進化的な改変により自動合成しようとする試みが散見される。合成した並列プログラムが目的の仕様や性質を満たすことは、検証系やシミュレータを用いて検証・評価する。すなわち、システムを記述する並列プログラムをランダムに生成した後、検証系やシミュレータを用いて、ランダムに生成

したプログラムが、目的の仕様や性質を満たすかどうかを調べる。その際に仕様や性質を満たす何らかの尺度（評価関数）を定義する。そして、評価関数の値を向上させるように、生成したプログラムを進化的に改変する。たとえば、simulated annealing や genetic algorithm などの手法を用いる。最終的に、評価関数の値の大きい（目的の仕様や性質を完全に満たすか満たす度合いが高い）プログラムを得ることができれば、自動合成が成功する。

いうまでもなく、「ランダム生成+検証」

の方法のみを用いて、あらゆる種類のプログラムを自動合成することは不可能である。この方法が有効であるのは、記述量は比較的少ないが、システム全体の動作に関する直感が得にくいために、人間が手作業で作成することが極めて困難であるようなプログラムに限られるであろう。特に、多数の計算主体（プロセス）が並列に動作する並列プログラムに対して、有効であると考えられる。並列アルゴリズムやセキュリティプロトコルは、典型的な並列プログラムである。アセンブリプログラムも、VLIW などの場合は、並列プログラムの一種と考えられる。

並列計算を記述するためには、パイ計算などのプロセス計算を自然に用いることができる。いうまでもなく、パイ計算は並列アルゴリズムの記述に広く用いられている。また、応用パイ計算を用いてセキュリティプロトコルを記述することも一般的に行われている。

近年では、プロセス計算に基づいて、各種の化学反応を記述する試みが活発に行われている。確率パイ計算やカップ計算を用いて、生体の遺伝子制御やシグナル伝達をモデル化する。すると、プロセス計算に対する連続的なシミュレーションや確率的なシミュレーションにより、それらの化学反応に関する定量的な解析が可能になる。

DNA デバイスとは、DNA の化学反応により情報処理を含む各種の機能を実現する素子のことであるが、DNA から作られる構造分子をプロセス、構造分子間の化学反応をメッセージ送受信とみなすことにより、DNA デバイスのシステム全体をプロセス計算系として自然に記述することができる。

プロセスをグラフ、プロセスの状態遷移やメッセージ送受信をグラフの書き換え操作と捉えると、プロセス計算系はグラフ書き換え系に一般化することができる。実際に、上述したカップ計算は、プロセス計算というよりも、グラフ書き換えの趣が大きい。研究代表者たちも、DNA デバイスをグラフによって表現し、グラフ書き換え系のシミュレータを用いて、DNA デバイスの自動合成を試みて来た。

しかしながら、「ランダム生成+検証」の方法には二つの大きな問題がある。一つは、探索すべきシステムの候補から成る探索空間が巨大であること。もう一つは、個々のシステムの検証やシミュレーションに時間がかかることである。どちらも、システムの組み合わせ的な複雑度に起因している。実際に、研究代表者たちの研究においても、DNA デバイスを記述するグラフ書き換え系が複雑になると、個々のシステムのシミュレーションに長大な時間が必要になる。

## 2. 研究の目的

目的の仕様や性質を満たす並列プログラムを、ランダムな生成と進化的な改変により効率的に自動合成するために、抽象化を活用する方法について研究する。プロセス計算、もしくは、プロセス計算を一般化したグラフ書き換え系を用いて記述されるシステムに対して、目的の仕様や性質に即した抽象化を定義する方法を開発する。抽象化されたシステムを自動合成の対象とすることにより、目的の仕様や性質に対する検証やシミュレーションが高速化されるとともに、探索空間が縮減されるために、自動合成の効率が大幅に向上し、より大規模なシステムの合成が可能になる。

## 3. 研究の方法

DNA デバイスをモデル化するグラフもしくはグラフの集合を、抽象ノードの集合として抽象化する。目的の仕様や性質から抽象ノードを定義する方法を開発する。抽象ノードから成る抽象システムのシミュレータを実装した後、抽象システムを進化的に探索する方法を開発し、各種の回路やオートマトンの自動合成を試みる。次に、自動合成された抽象システムを実現する具体システムを構築する方法を開発する。以上のようにして自動合成された DNA デバイスは、さらに配列設計などを行って、実際にウェット実験によって稼働させる。開発した方法を、遺伝子ネットワークやシグナル伝達系、さらに、一般の離散的な並列プログラムの自動合成に応用する。

## 4. 研究成果

(1) DNA デバイスのグラフ・モデルの抽象化  
DNA デバイスをモデル化するグラフもしくはグラフの集合を、抽象ノードの集合として抽象化する方法を開発した。抽象ノードは、一本鎖のストランドに他のストランドとの結合情報を付加することにより定義した。以上の抽象化に基づき、抽象システムのシミュレータを実装した。そして、抽象システムを進化的に探索する方法を開発し、各種の回路やオートマトンの自動合成を試みた。この結果、抽象ノードに基づく抽象化により、シミュレーションの速度は向上し、探索空間も大幅に縮減されることが明らかになった。この成果に関しては、国際会議にて発表するとともに、会議録に論文を掲載した。

### (2) RNAi のシミュレーションへの応用

続いて、同様の抽象化を RNAi のシミュレーションに応用した。RNAi の場合は、各 siRNA

のセグメントをもとに抽象ノードを定義した。抽象化を施さない元のシステムでは、RNA分子が作る構造の数が組合せ爆発するために、セグメント数が10個以上のRNAiのシミュレーションは不可能であったが、抽象化により、セグメント数が20個以上のRNAiのシミュレーションが可能となり、その結果、siRNAの濃度分布をシミュレーションにより再現することができた。

以上の抽象化は近似を含んでおり、抽象システムのシミュレーションは、厳密には具体システムのシミュレーションとは一致しないが、その近似の精度は極めて高い。平成23年度の後半では、なぜ近似が高精度になるかを考察するとともに、RNAiに対しては、近似を含まない抽象化を定義することを試みた。反応のある種の制限のもとで、近似を含まない抽象化を定義することに成功した。

平成24年度においても、抽象ノードによるシミュレーションの効率化、および抽象化の近似の精度に関する分析を行った。抽象化を行わないRNAiのシミュレーションの場合、siRNAの種類が本質的に組み合わせ爆発を起こし、siRNAの濃度分布を求めることはできないが、抽象ノードを導入することで組み合わせ爆発を防ぎ、効率良くsiRNAの濃度分布を求めることができる。一方でsiRNAの種類が増えるにしたがって、RNAの完全二本鎖の濃度の近似が悪くなることが観察された。この近似を良くするために、各siRNAに対応するmRNAのセグメントを、完全二本鎖の一部であるか否かによって二種類に分類することを試みた。すると、完全二本鎖の濃度を極めて正確に求めることができた。目的の仕様や性質に合わせて抽象ノードを定義するための一般的な方法には至っていないが、近似の精度を向上させるために抽象化を精密に行う指針が得られたと考えられる。この結果と、抽象ノードをより大きくすることによる近似を含まない厳密な抽象化の結果を報告した論文が、国際会議(Methods in Systems Biology)に査読を経て採択され、その会議録に掲載された。

### (3) 自動合成されたDNAデバイスの実装

本研究の方法により自動合成された自動合成されたDNAオートマトンを、実際にウェット実験によって稼働させた。光とATPの二種類の入力を受け取るオートマトンを構築した。この成果については、平成23年度に開催された国際会議でポスター発表を行った。

平成24年度においても、DNAオートマトンの実装を進め、光により異なる形態変化を起こす二種類のアゾベンゼン分子を挿入したDNAにより、紫外光と可視光の二種類の入力を受け取るオートマトンの設計と実装を進

めた。

### (4) 遺伝子ネットワークへの応用

本研究の方法を遺伝子ネットワークなどの合成生物学の対象に適用するために、ウェット実験の環境を整備し、特に、組み換え実験を支援するソフトウェア基盤の完成度を高めた。ソフトウェア基盤に関しては、国際会議(International Workshop on Natural Computing)の会議録に論文が掲載された。

### 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)

- ① Ryoji Sekine, Masayuki Yamamura, Shotaro Ayukawa, Kana Ishimatsu, Satoru Akama, Masahiro Takinoue, Masami Hagiya, and Daisuke Kiga: Tunable synthetic phenotypic diversification on Waddington's landscape through autonomous signaling, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol.108, 2011, pp.17969-17973.
- ② Miki Hirabayashi, Akio Nishikawa, Fumiaki Tanaka, Masami Hagiya, Hiroaki Kojima, and Kazuhiro Oiwa: Design of Molecular-Based Network Robots - Toward the Environmental Control, IEEE NANO 2011, 2011, pp.313-318.
- ③ Ibuki Kawamata, Fumiaki Tanaka, and Masami Hagiya: Abstraction of DNA Graph Structures for Efficient Enumeration and Simulation, The 2011 International Conference on Parallel and Distributed Processing, Techniques and Applications (PDPTA'11), Technical Session on Mathematical Modeling and Problem Solving, 2011, pp.800-806.
- ④ Ibuki Kawamata, Nathanael Aubert, Masahiro Hamano and Masami Hagiya: Abstraction of Graph-Based Models of Bio-Molecular Reaction Systems for Efficient Simulation, Computational Methods in Systems Biology, 10th International Conference, CMSB 2012, Lecture Notes in Bioinformatics, Vol.7605, 2012, pp.187-206.

⑤ Masami Hagiya and Ibuki Kawamata: Towards Co-evolution of Information, Life and Artificial Life, Natural Computing and Beyond, Proceedings in Information and Communications Technology, Vol.6, 2013, pp.39-48.

⑥ Miki Hirabayashi, Ibuki Kawamata, Masami Hagiya, Hiroaki Kojima, and Kazuhiro Oiwa: In Silico Design Control of the Trade-Off Balance in Robustness and Fragility of Logical Circuits Using DNA Nanostructures, IEEE NANO 2012, 2012, pp.1-6.

[学会発表] (計8件)

① Ibuki Kawamata, Fumiaki Tanaka, and Masami Hagiya: The 2011 International Conference on Parallel and Distributed Processing, Techniques and Applications, July 18, 2011, Las Vegas, USA.

② Ibuki Kawamata and Masami Hagiya: Experimental Validation of Automatically Designed DNA Automaton, The 17th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming, September 19-23, 2011, Pasadena, USA.

③ Masami Hagiya and Ibuki Kawamata: Towards Co-evolution of Information, Life and Artificial Life, 6th International Workshop on Natural Computing, March 29, 2012, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

④ Ibuki Kawamata, Nathanael Aubert, Masahiro Hamano and Masami Hagiya: Abstraction of Graph-Based Models of Bio-Molecular Reaction Systems for Efficient Simulation, October 4, 2012, The Royal Society, London, UK.

⑤ Ibuki Kawamata, Nathanael Aubert, Masahiro Hamano, and Masami Hagiya: Efficiency and Exactness of Simulations by Abstracting Graph Models for DNA and RNA Reaction Systems, The 18th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming, August 14-16, 2012, Aarhus University, Aarhus, Denmark.

⑥ Nathanael Aubert, Yannick Rondelez, Teruo Fujii, and Masami Hagiya: Enforcing Delays in DNA Computing Systems, The 18th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming, August 16, 2012, Aarhus University, Aarhus, Denmark.

⑦ Miki Hirabayashi, Ibuki Kawamata, Masami Hagiya, Hiroaki Kojima, and Kazuhiro Oiwa: In Silico Design Control of the Trade-Off Balance in Robustness and Fragility of Logical Circuits Using DNA Nanostructures, 12th IEEE Conference on Nanotechnology (IEEE-NANO) 2012, August 22, 2012, International Convention Centre, Birmingham, UK.

⑧ 川又生吹, 萩谷昌己: 化学反応系の複雑さと分子ロボットの知能, 人工知能学会合同研究会 第51回分子生物情報研究会, 2012年11月15日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス来往舎.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ

合成生物学を支援するソフトウェア基盤:

<http://hagi.is.s.u-tokyo.ac.jp/syn-biol>

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 なし

(3) 連携研究者 なし