

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25240011

研究課題名(和文) 分子通信技術の体系化

研究課題名(英文) Molecular Communication: Design, Modelling and Experiments

研究代表者

中野 賢 (NAKANO, Tadashi)

大阪大学・生命機能研究科・招へい准教授

研究者番号：70571173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 27,900,000円

研究成果の概要(和文)：分子通信とは、細胞間通信に着想を得たバイオナノマシンのための通信方式である。本研究では、分子通信を通信の技術として確立することを目指し、物理層から応用層に渡る広範囲の研究に取り組んだ。まず、分子通信の参照アーキテクチャおよび通信プロトコルを設計した。次に、分子通信システムの性能を分析するための数理モデルやコンピュータシミュレーションのモデルを構築した。更に、分子通信システムの応用例を示し、コンピュータシミュレーションと細胞生物実験を組み合わせたアプローチによりシステムの振る舞いを調べた。

研究成果の概要(英文)：Molecular communication is an emerging communication paradigm for bio-nanomachines that is inspired by how biological cells in nature communicate. In this project, we aimed to establish molecular communication as a communication technology, and conducted range of research to address physical layer issues to application designs in molecular communication. We first developed a reference architecture of molecular communication with a set of communication protocols. We then developed mathematical models and computer simulation models to analyze the performance of molecular communication systems. We further designed an application of molecular communication, and investigated its behavior using an integrated approach of computer simulations and wet-laboratory experiments.

研究分野：情報ネットワーク

キーワード：分子通信 情報ネットワーク ネットワーク応用 情報通信工学

1. 研究開始当初の背景

バイオナノテクノロジーの発展により、バイオナノマシンの研究開発が進展している。バイオナノマシンは、たんぱく質などの生体分子で構成されるバイオデバイスである。その大きさは非常に小さく、数百ナノメートルから数十マイクロメートルのスケールである。バイオナノマシンは、生体分子を認識する機能、生体分子を合成して環境中に放出する機能、および、生体内環境を移動する機能をもつ。バイオナノマシンの特徴としては、高い生体親和性をもつこと、化学エネルギーで駆動すること、確率的に動作することなどが挙げられる。バイオナノマシンの例としては、リポソームで実装する人工細胞や遺伝子を改変した生細胞が挙げられる。

バイオナノマシンの有用性を向上させる技術として、分子通信が注目されている。分子通信は、細胞間通信に着想を得たバイオナノマシンのための通信方式である。分子通信においては、送信機となるバイオナノマシンが分子を放出し、受信機となるバイオナノマシンがそれに反応する。環境内に複数のバイオナノマシンが存在するとき、あるバイオナノマシンの放出した分子に別のバイオナノマシンが反応する。このメカニズムを応用すると、分子を媒体として、あるバイオナノマシンの動作が別のバイオナノマシンの動作に影響を与えるようになる。分子通信を介して複数のバイオナノマシンが集団的に動作するとき、単体のバイオナノマシンでは達成できない高度な機能を実現できるようになる。

分子通信の応用例として、ドラッグデリバリーが考えられている。ドラッグデリバリーとは、体内の薬物分布を量的、空間的、あるいは、時間的に制御する技術のことである。分子通信を利用したドラッグデリバリーにおいては、治療薬を内包したバイオナノマシンが化学信号を介して協調し、標的となるがん細胞を探索することかが考えられている。がん細胞を検出したバイオナノマシンは信号分子を放出し、環境中に伝搬させる。周囲のバイオナノマシンは、信号分子の信号強度が強い方向に移動することで、がん細胞が存在する方向に移動する。バイオナノマシンががん細胞の周辺のみで治療薬を放出することにより、投薬効果の向上や副作用の低減が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、分子通信を通信の技術として確立することを目指し、物理層から応用層に渡る広範囲の研究に取り組んだ。具体的には、分子通信アーキテクチャの設計、通信プロトコルの設計と評価、および、応用設計とその概念実証を行った。

3. 研究の方法

通信工学的アプローチによるシステムの設計、反応拡散方程式やマルチエージェントモデルによるシステムのモデル化、数理解析やコンピュータシミュレーションによるシステムの振る舞い予測、あるいは、性能評価、細胞生物実験による概念実証等、様々な方法を用いて研究を進めた。

4. 研究成果

(1) 分子通信アーキテクチャ

本研究ではまず、分子通信の全体像を表現するためのアーキテクチャを設計した。インターネットにおけるTCP/IPモデルに基づく、物理層、リンク層、ネットワーク層、アプリケーション層で構成される4層構造のアーキテクチャを出発点とした(図1)。分子通信の応用例として、再生医療、Lab-on-a-chip、薬物送達等を想定し、それらの実現に必要な汎用的機能を検討した(トップダウンアプローチ)。例えば、再生医療においては、分子通信デバイス(バイオナノマシン)となるiPS細胞が臓器や組織などの構造を形成することが想定される。そのため、特定のトポロジを形成したり、維持したりする機能が必要になる。Lab-on-a-chipにおいては、分子通信デバイスとなるたんぱく質モーターが基板上の特定位置に分子を輸送し、所望の反応を誘起するためのルーティング機能が必要になる。体内薬物送達においては、分子通信デバイスとなる改変血球細胞が薬物放出のタイミングを制御することや、標的細胞の薬物処理能力に応じて、放出レートを調整することが想定される。そのため、同期制御やフロー制御機能が必要になる。一方、通信工学の分野で蓄積されている知見をもとに下位層の機能についても検討した(ボトムアップアプローチ)。具体的には、信号の伝播方式、増幅方式、変調・復調方式、誤り訂正方式等を考えた。最終的には、より詳細な階層型アーキテクチャとして分子通信の全体像を表現した。各層が提供すべき機能や解決すべき課題を整理し、国際論文誌において発表した[Nakano et al., IEEE TNB (2014)]。この成果は、分子通信に関する様々な研究の関係や位置付けを明確にするという点において重要なものになると考えている。



図1 分子通信アーキテクチャ

(2) 分子通信プロトコル

続いて本研究では、(1)において同定した各種通信プロトコルを具体的に設計した。また、数理モデルの構築、定量的評価、および、実証実験を行った。ここでは、アプリケーションが利用する情報とネットワークが利用する制御情報を分子パケットの分子構造（例えば、DNA や RNA といった核酸分子の塩基配列）に格納することを考えた（図 2(A)）。この方式では、分子パケットの構造に依存して、受信機の反応を誘起できるようになるため、従来の方法（分子濃度に情報を符号化する方法）よりも複雑な通信ができるようになる。また、アプリケーションが利用する情報とネットワークが利用する制御情報を物理的に分離することでシステムの開発が容易になることも考えられる。

分子パケットを利用した分子通信方式を図 2(B) に示す。この分子通信方式では、送信機と受信機の間配置された中継機が分子パケットを増幅する。本研究では、人工細胞と RNA の系を使って本方式の実証実験を行い（図 2(C)）、実現可能性を示すことに成功した [Furubayashi et al., *Wireless Networks* (2017)]。

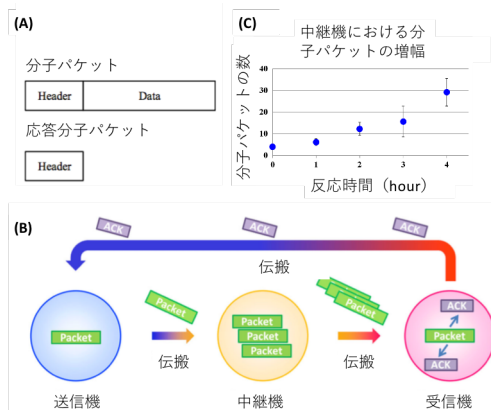


図 2 分子パケットによる分子通信方式

本研究ではまた、分子パケットの分割・再構築方式の設計と性能評価も行った。インターネットにおける IP パケットの断片化 (IP フラグメンテーション) を模して、分子パケットを分割・再構築する方法を提案した。通信経路の特性に応じて、送信機が分子パケットを最適な大きさに分割し、受信機が再構築することにより、通信性能を向上できることを示した [Furubayashi et al., *IEEE TNB* (2016)]。

(3) 協調型ドラッグデリバリシステム

分子通信の具体的な医療応用となる協調型ドラッグデリバリシステムを設計し、その性能評価を行った。本研究で想定した協調型ドラッグデリバリシステムでは、機能の異なる 2 種類のバイオナノマシン (リーダー、および、フォロワ) が分子通信を介して協調的に動作し、

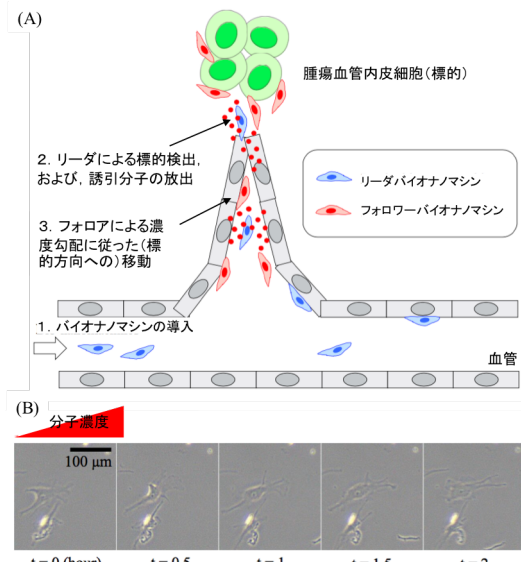


図 3 協調型ドラッグデリバリシステム

標的 (例えば、がん細胞) の検出や追跡を行う (図 3(A))。リーダーは、標的を検出し、環境中に誘引分子を放出する。フォロワは、環境中に形成された誘引分子の濃度勾配を検出し、濃度の高い方へ移動する。また、フォロワは、イメージングプローブや薬剤分子を内包することを想定している。

本研究ではまず、協調型ドラッグデリバリシステムの数理モデルを構築し、そのパラメータ値を細胞生物実験の結果をもとに推定した (図 3(B))。次に、推定したパラメータ値を用いて数値実験を行い、ドラッグデリバリシステムの性能を評価した。現状、分子通信に関する多くの研究は下位層に関する研究である。これに対し本研究は、分子通信の具体的な応用例と設計論を示した。また、細胞生物実験の結果をシミュレーション実験に組み込むことで、システムの性能をより高い精度で予測した [Nakano et al., *IEEE TCOM* (2017)]。

(4) 生体・非生体インタフェース

本研究ではまた、バイオナノマシンの外部制御が可能となる分子通信システムについて検討した。具体的には、バイオナノマシンを外部制御するためのインタフェースを導入した、分子通信のアーキテクチャを考えた (図 4)。本研究で導入したインタフェースは、生体内分子通信システムにおいて、バイオナノマシンを活性化したり、停止、あるいは、除去したりするために必要になる。このようなインタフェースはまた、現行の IoT の枠組みを拡張し、インターネットと生体環境を相互接続する **Internet of the BioNanoThings (IoBNT)** の実現につながると期待される。

本研究では、外部機器がバイオナノマシンにメッセージを送るためのインメッセージインタフェース、バイオナノマシンが外部機器に

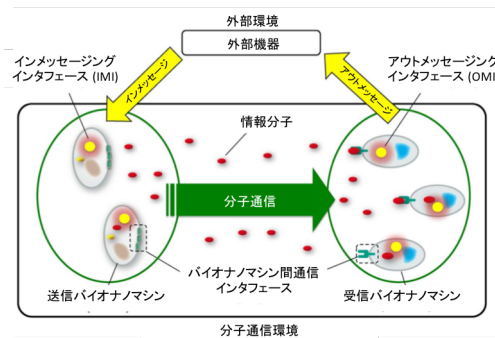


図4 外部制御可能な分子通信システム

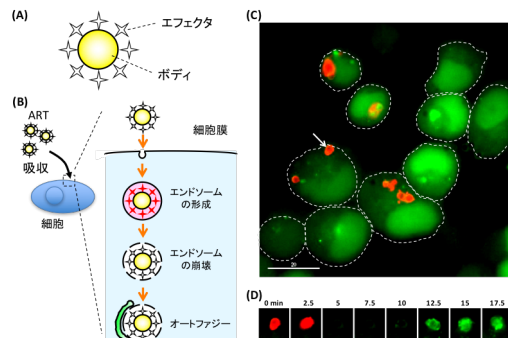


図5 生体・非生体インタフェースの概念実証

メッセージを送るためのアウトメッセージングインタフェース、バイオナノマシンが送受信する分子信号と外部機器が利用する信号（光、振動、熱等）を変換する方法を検討した。また、バイオナノマシンと外部環境を相互接続するための生体・非生体インタフェース (ART: Artificially Synthesized Materials)を設計した (図5A)。更に、設計したインタフェースを実装し、生細胞内に導入して、細胞内情報を検出するための概念実証を行った (図5B, C)。また、数理モデリングや数値実験を通して、本システムの応用例を示した [T. Nakano et al., IEEE JSAC (2014)]。本研究は、分子通信の応用範囲を拡充する重要な成果を残したと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① S. Iwasaki, J. Yang, and T. Nakano. A mathematical model of non-diffusion-based mobile molecular communication networks. *IEEE Communications Letters*, Vol. 21, No. 9, pages, 1969–1972, September 2017. DOI: 10.1109/LCOMM.2017.2681061 (査読有)
- ② T. Nakano, Y. Okaie, S. Kobayashi, T. Koujin, C.-H. Chan, Y.-H. Hsu, T. Obuchi, T. Hara, Y. Hiraoka, and T. Haraguchi. Performance evaluation of leader-follower-based mobile molecular communication networks for target

detection applications. *IEEE Transactions on Communications*, Vol. 65, No. 2, pages 663–676, February 2017. DOI: 10.1109/TCOMM.2016.2628037 (査読有)

- ③ T. Furubayashi, Y. Sakatani, T. Nakano, A. Eckford, and N. Ichihashi. Design and wet-laboratory implementation of reliable end-to-end molecular communication. *Wireless Networks*, January 2017. DOI 10.1007/s11276-016-1435-4 (査読有)

- ④ T. Furubayashi, T. Nakano, A. Eckford, Y. Okaie, and T. Yomo. Packet fragmentation and reassembly in molecular communication. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 15, No. 3, pages 284–288, April 2016. DOI: 10.1109/TNB.2016.2526051 (査読有)

- ⑤ T. Nakano, S. Kobayashi, T. Suda, Y. Okaie, Y. Hiraoka, and T. Haraguchi. Externally controllable molecular communication. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications (JSAC)*, vol. 32, No. 12, pages 2417–2431, December 2014. DOI: 10.1109/JSAC.2014.2367667 (査読有)

- ⑥ L. Felicetti, M. Femminella, G. Reali, T. Nakano, and A. V. Vasilakos. TCP-like molecular communications. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, Vol. 32, No. 12, pages 2354–2367, December 2014. DOI: 10.1109/JSAC.2014.2367653 (査読有)

- ⑦ T. Nakano, T. Suda, Y. Okaie, M. J. Moore, and A. V. Vasilakos. Molecular communication among biological nanomachines: A layered architecture and research issues. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 13, No. 3, pages 169–197, September 2014. DOI: 10.1109/TNB.2014.2316674 (査読有)

- ⑧ Y. Okaie, T. Nakano, T. Hara, and S. Nishio. Autonomous mobile bionanosensor networks for target tracking: A two-dimensional model. *Nano Communication Networks*, Vol. 5, No. 3, pages 63–71, September 2014. DOI: 10.1016/j.nancom.2014.05.003 (査読有)

- ⑨ Y. Okaie, T. Nakano, T. Hara, K. Hosoda, Y. Hiraoka, and S. Nishio. Cooperative target tracking by a mobile bionanosensor network. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 13, No. 3, pages 267–277, September 2014. DOI: 10.1109/TNB.2014.2343237 (査読有)

[学会発表] (計 23 件)

① P. He, T. Nakano, Y. Mao, Q. Liu, and K. Yang. Channel switching in molecular communication networks through calcium signaling. In proceedings of IEEE Wireless Communications and Networking Conference 2017, USA, March 2017.

② A. W. Eckford, T. Furubayashi, and T. Nakano. RNA as a nanoscale data transmission medium: Error analysis. In proceedings of IEEE 16th International Conference on Nanotechnology, Sendai, August 2016.

③ T. Nakano, T. Suda, and M. Moore. Molecular communication through biological pattern formation. In proceedings of IEEE Global Communications Conference, USA, December 2015.

④ T. Furubayashi, T. Nakano, A. Eckford, and T. Yomo. Reliable end-to-end molecular communication with packet replication and retransmission. In proceedings of IEEE Global Communications Conference, USA, December 2015.

⑤ J. S. Mitzman, B. Morgan, T. O. Soro, J. Suzuki, and T. Nakano. A feedback-based molecular communication protocol for noisy intrabody environments. In proceedings of 17th international conference on E-health Networking, Application and Services, USA, October 2015.

⑥ T. Obuchi, Y. Okaie, T. Nakano, T. Hara, and S. Nishio. Inbody mobile bionanosensor networks through non-diffusion-based molecular communication. In proceedings of IEEE International Conference on Communications, UK, June 2015.

⑦ T. Nakano, T. Hara, Y. Okaie, T. Obuchi, and S. Nishio. Mobile bionanosensor networks through molecular communication. In proceedings of Asia-Pacific Microwave Conference, Sendai, November 2014.

⑧ Y. Okaie, T. Nakano, T. Hara, K. Hosoda, Y. Hiraoka, and S. Nishio. Modeling and performance evaluation of mobile bionanosensor networks for target tracking. In proceedings of IEEE International Conference on Communications, Australia, June 2014.

⑨ T. Nakano, S. Kobayashi, T. Suda, Y. Okaie, Y. Hiraoka, and T. Haraguchi. Externally controllable molecular communication systems for pattern formation. In proceedings of 1st ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication, No. 14, USA, May 2014.

[その他]

大阪大学大学院生命機能研究科
分子通信工学研究室ホームページ
http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/tadashi_nakano/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中野賢 (NAKANO, Tadashi)

大阪大学・生命機能研究科・招へい准教授
研究者番号：70571173