

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26880002

研究課題名(和文)核酸を用いたプログラム可能な反応拡散系の設計および実装に関する研究

研究課題名(英文) Design and implementation of programmable reaction diffusion system using nucleic acids

研究代表者

川又 生吹 (Kawamata, Ibuki)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30733977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：DNAを用いた反応拡散系について、理論的、実験的な成果が得られた。理論面で得られた迷路の答えを計算するモデルについては14ページの原稿にまとめ、UCNC16と呼ばれる国際会議に採択された。ゲルオートマトンの計算万能性については、兵庫大学の磯川先生、NICTのペパー先生、東京大学の萩谷先生との共同研究であり、今後原稿にまとめて投稿する予定である。ゲルビーズを使った実験系については現在投稿論文をまとめている段階である。こちらの研究はDNA21と呼ばれる国際会議で学生ポスター発表賞を、新学術領域分子ロボティクス領域会議において若手奨励賞を受賞し、注目を集めている。

研究成果の概要(英文)：I succeeded in researching reaction diffusion system using DNA in both theory and experiment. I wrote a manuscript of 14 pages about one of the topics which we defined as "a maze solving model". The manuscript is accepted by an international conference called UCNC16. I also carried a collaborative research about the computational universality of gellular automaton with Prof. Isokawa in Hyogo University, Prof. Peper in NICT, and Prof. Hagiya in The University of Tokyo. The result will be summarized and submitted in the future. Experimental result of gel beads communication is in under preparation for journal submission. This experimental demonstration is of interest and got student poster award in an international conference called DNA21 and young researcher award in the conference of Molecular Robotics.

研究分野：分子ロボティクス

キーワード：DNAコンピュータ 分子プログラミング 反応拡散系 パターン形成

1. 研究開始当初の背景

ロボティクス・情報科学・分子生物学・高分子化学などの複数の観点から、核酸(DNA および RNA)をプログラム可能な材料として活用し、新規の機能を持った分子を設計するという、新しい複合領域分野の研究が盛んに行われている。当該分野の特徴的な研究としては、核酸の二重らせん構造を基本単位として利用し、望みの2次元または3次元のナノスケール構造の設計および作成が挙げられる。また二重らせん形成を連鎖して行うよう設計を行うことで、望みのダイナミクスで時間発展を行う反応系の設計も可能である。単位構造や反応を組み合わせシステム構築するという設計指針を用いることで、生体内投薬制御や生体計測への応用を目指した研究が近年報告されており、今後社会への貢献が期待されている。

しかしながら、そのような設計指針だけを用いてスケールの大きなシステムを作成し、望みの時空間的な発展を行う反応拡散系を構築することは難しい。というのも核酸分子は溶液中ではすぐに拡散してしまい、均質系になってしまうからである。そのような課題を克服する一つの試みとして、複数の状態を周期的に遷移する人工的な振動 DNA 反応系を溶液中に実装し、反応系の一つの状態が波のように伝搬していく様子を観察した系が報告されている。このような系では振動子のような複雑な系が本質的に必要であり、意図したパターン形成を設計することは困難である。異なる観点の試みとしては、拡散を防ぐためにゲル中に DNA 反応系を固定し、紫外線を当てた部分と当ててない部分の境界領域をだけを検出する系が報告されている。こちらの研究では拡散が行われなため、紫外線のような空間的な広がりを持った入力が必要になり、自発的なパターン形成を行うことはできない。

マクロスケールでの自発的なパターン形成は、生物で見られるような模様の形成が特徴的な例である。自発的なパターン形成を説明する古典的な理論としては、チューリングパターンがあり、すでに実験的なデモンストレーションもなされているが、同一の反応系だけを用いるため、形成できるパターンをプログラムできるとは言えない。また上記の DNA に関連した既存研究では、チューリングパターンの形成に本質的に必要な課題である拡散係数の制御については研究されておらず、より複雑なパターンの形成は不可能であると考えられる。

2. 研究の目的

拡散係数の制御手法の開発、反応拡散系によるパターン形成を行うモデルの設計、数値計算によるパターン形成の予測、実際の化学実験による複数の単純なパターンの形成を行うことが目的である。チューリングパターンにおいて拡散および反応が本質的に重要で

あるという観点から、プログラマブルな分子である核酸による反応拡散系の設計指針を与えることは、より複雑なパターンの形成にとって重要な課題である。核酸を用いる特徴的な利点は、既存の DNA システムや RNAi と呼ばれる生体メカニズムと組み合わせ、より複雑なシステムの構築ができると考えられる点である。本研究手法の直接的な応用として、生物に見られる模様形成のメカニズム解明や、微細パターンの作成が期待される。またゲルおよびゾルのパターン形成へと応用することで、流路の制御やゲル中の薬剤の放出制御にも応用できると考えられる。

3. 研究の方法

DNA を用いた反応拡散系について理論面・実験面から研究を行う。まず理論面ではシミュレーションを用いて DNA 反応拡散系のゲルオートマトンへの応用方法を試みる。ゲルオートマトンとは、ハイドロゲルにより空間を離散化し、分子の反応と拡散により計算やパターン形成などを行う枠組みである。純粋な数理モデルであるセルオートマトンに、化学反応に由来する制約を付け加えたモデルであり、既存の遷移規則などを直接は実装できないなどの課題がある。シミュレーションでは空間をゲルの格子で分割したモデルを考案し、核酸と酵素反応によって迷路が解ける様子を予測する。予測には反応拡散系の偏微分方程式を立て、数値解析を行う。条件検討やシステムの計算能力の評価に応用できると考えられる。

実験面ではゲルオートマトンの実装に必要な基盤技術の開発を行う。具体的には DNA 構造体やアクリルアミドの高分子によってアルギン酸ゲル中の核酸の拡散係数を制御する方法を確立する。構造体や高分子がない状態では早く拡散する一方で、構造体や高分子が大きくなると拡散は遅くなると考えられる。拡散係数は蛍光退色回復法により測定する。拡散の制御を利用したデモンストレーションとしてゲルビーズ間通信に挑戦する。ゲルビーズ間通信では、空間的に離れたビーズが核酸の拡散を介して通信を行い、DNA ゲートを使ってそれぞれ状態遷移する様子を観察する。さらに鋳型を使いゲルでできたセル空間を成型する手法を開発し、ゲル壁を DNA が拡散することでセル同士が通信する様子を観察する。

4. 研究成果

理論面および実験面それぞれで研究の成果を得た。理論面ではゲルオートマトンの一例として、空間の離散化や反応速度論に基づいた偏微分方程式を立てることで、迷路の答えを計算する反応拡散系の設計およびシミュレーションに成功した。得られた反応拡散モデルについては 14 ページの原稿にまとめ、UCNC16 と呼ばれる国際会議に採択された。また DNA 論理演算子を組み合わせること

で、計算万能な反応拡散系の構築方法を発見し、ゲルオートマトンの計算能力を評価することができた。この成果は、兵庫大学の磯川先生、NICTのペパー先生、東京大学の萩谷先生との共同研究であり、今後原稿にまとめて投稿する予定である。

実験面ではゲルオートマトンの実装に必要な基盤技術の開発を行った。アルギン酸ゲルの網目より大きい三角形の DNA 構造体に DNA ゲートを結合させることで、アルギン酸ゲル中の拡散を止めることに成功した。さらにアルギン酸ゲルをビーズ状に加工する手法と組み合わせることで、核酸の拡散を介したビーズ間通信に成功した。これらの成果は現在投稿論文をまとめている段階である。またこれらの研究は DNA21 と呼ばれる国際会議で学生ポスター発表賞を、新学術領域分子ロボティクス領域会議において若手奨励賞を受賞し、注目を集めている。

またビーズで確立した技術を応用し、複雑なパターン形成へと研究を進めた。具体的にはゲルで充填された空間に DNA 論理ゲートを配置することで、申請書で提案していた垂直二等分線を化学反応で描くことに成功した。さらにゲルオートマトンの実装を行う上で必須となる技術である、ゲルを成型してセル空間を作成する手法を開発した。具体的にはアルミで作成したゲル成型枠を用い PDMS の鋳型を作成し、さらにアルギン酸ゲルの枠を作成する手法である。さらに DNA にアクリルアミドのポリマーを結合させることで、DNA のゲル壁の透過性を制御することが可能となった。この技術を DNA の鎖置換反応と組み合わせることで、ゲルでできたセルどうしが一度だけ通信する様子を観察することに成功した。今後は反応を複雑化し、理論的に評価された計算能力を実験的に検証する方法を検討する予定である。

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 2 件)

Ibuki Kawamata, Satoru Yoshizawa, Fumi Takabatake, Ken Sugawara, Satoshi Murata. Discrete DNA Reaction-Diffusion Model for Implementing Simple Cellular Automaton, LNCS to appear, 2016 査読有

Daisuke Kandatsu, Keitel Cervantes-Salguero, Ibuki Kawamata, Shogo Hamada, Shin-Ichiro M. Nomura, Kenzo Fujimoto, Satoshi Murata. Reversible Gel-Sol Transition of Photo-Responsive DNA Gel, ChemBioChem, 2016, 査読有
doi: 10.1002/cbic.201600088

[学会発表](計 8 件)

川又生吹, 吉澤慧, 高島芙美, 浅沼浩之,

野村 M. 慎一郎, 村田智, 萩谷昌己. DNA によるゾルゲル・ゲルゾル相転移の時空間発展ビーズ内・ビーズ間 DNA 情報通信, 新学術領域分子ロボティクス領域会議, 愛知県蒲郡, ホテルたつき, 2016 年 3 月 14-15 日 ポスター発表、若手奨励賞

川又生吹. DNA 反応のカスケードをプログラムして時間的・空間的に発展させる, 分子ロボティクス定例研究会, 宮城県仙台市, 東北大学青葉山キャンパス, 2015 年 12 月 5 日

Ibuki Kawamata, Fumi Takabatake, Satoshi Murata, Masami Hagiya. Traveling of gelation and solation of polymer using reaction and diffusion of DNA, Japanese Society for Cell Synthesis Research 8.0, Icho kikan, Osaka university, suite, Osaka, 12th November, 2015

Satoru Yoshizawa, Ibuki Kawamata, Shin-ichiro M. Nomura, Satoshi Murata. Molecular information processing in micro gel beads with entrapped DNAs, The 21th International Meeting on DNA Computing and Molecular Programming, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA, 16th-20th August 2015, Student Poster Award

川又生吹. Toward Programmable and Autonomous DNA Computing, 分子ロボティクス若手研究会, 東京都港区, 東京工業大学田町キャンパス, 2015 年 8 月 1 日

川又生吹, 高島芙美, 村田智, 萩谷昌己. DNA コンピューティングを使った時空間的ゲルゾル, ゾルゲル相転移, バイオ高分子シンポジウム, 東京都目黒区, 東京工業大学大岡山キャンパス, 2015 年 7 月 23 日

Ibuki Kawamata. Toward Spatiotemporal Gel-sol and Sol-gel Transitions by Programmed Nano-scale DNA Reactions, The International Conference on Small Science (ICSS 2014), Eaton Hotel, Hong Kong, 9th December, 2014

Ibuki Kawamata, Satoshi Murata, Masami Hagiya. Spatial Sol-Gel Transition by Diffusing DNA Strand that Triggers Hybridization Chain Reaction, Molecular Robotics Session, Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2014, Tower Hall Funabori, Edogawa, Tokyo, 29th October, 2014

[図書](計 2 件)

川又生吹 他, DNA 分子デザインのすべて BIOMOD 虎の巻, eBook Series No.2, ISBN

978-4-9903708-9-3, 2016

Ibuki Kawamata, Masami, Hagiya. Design Automation of Nucleic Acid Reaction System Simulated by Chemical Kinetics Based on Graph Rewriting Model, in "Evolutionary Computation in Gene Regulatory Network Research", pp. 211-239, 2016
doi: 10.1002/9781119079453.ch9

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

研究者番号：

(4) 研究協力者