

分子コンピュータの理論と構築

Theory and Construction of Molecular Computers

(研究プロジェクト番号: JSPS-RFTF 96I00101)

プロジェクトリーダー

萩谷 昌己 東京大学大学院理学系研究科・教授

コアメンバー

横森 貴 早稲田大学教育学部・教授

陶山 明 東京大学大学院総合文化研究科・助教授

坂本 健作 東京大学大学院理学系研究科・助手

伏見 謙 埼玉大学工学部・教授



1. 研究目的

分子計算は、分子、特に生体分子が持つ計算能力を解明し、分子の持つ計算能力を活用した情報処理の機構を実現することを目標としている。分子の反応を利用することにより、より速く(超並列)、より小さく(微小)、より安い(省エネルギー)情報処理の機構が実現できると期待される。

2. 研究成果

本プロジェクトでは、以下のような幅広い研究成果が得られた。

- 分子計算の理論
- 分子計算の解析と設計支援
- 自律的 DNA 計算の分子実装
- 固相法を利用したオートメーション化された DNA 計算
- 分子メモリ
- 3SR 法に基づく分子進化リアクター
- シグナル伝達経路のモデリングと細胞計算への応用
- DNA ナノテクノロジー

本稿では、自律的 DNA 計算の分子実装と固相法を利用したオートメーション化された DNA 計算について簡単に紹介する。

2.1. 自律的 DNA 計算の分子実装

坂本と萩谷たちは、DNA 分子が自律的にヘアピン構造を形成する能力を活用した計算方式の研究を行った。以下に述べるように二種類の計算方式を提案し、そのための基礎実験を行った。

2.1.1. SAT Engine

Science 誌に報告された坂本の SAT Engine は、節形式のブール式の充足可能性問題(SAT 問題)を解くための計算方式である[Sakamoto00]。節形式のブール式は節の連言であるので、節形式を充足させるためにはそのすべての節を充足させればよい。節はリテラルの選言であるので、節を充足させるためにはそのリテラルのどれかを充足させればよい。従って、各節から一つずつリテラルを選び、選んだりリテラルのすべてを充足するような割り当てを作ることができれば、もとのブール式は充足可能である。例えば、 $(a \vee \neg b \vee c)$ という節から a というリテラルを選んだ場合は a を真にする。 $\neg b$ というリテラルを選んだ場合は b を偽にする。各節から一

つずつリテラルを選んだ結果、同じ変数(例えば b)とその否定(例えば $\neg b$)を選んでしまった場合、これは矛盾であるので割り当てを作ることができない。逆に、矛盾したリテラルを選択しなければ、ブール式を充足する割り当てが得られる。

坂本の SAT Engine の基本的な考えは、各変数とその否定を Watson-Crick の意味で相補的な配列によって表現することである。各節から一つずつリテラルを選んだ結果は、リテラルを表現する配列を連結した一本の一重鎖の DNA 分子によって表現される。すると、リテラルの選択が矛盾している場合、図 1 のように相補的な配列が含まれるので一重鎖の DNA 分子はヘアピン構造を形成する。リテラルの選択が矛盾していない場合はヘアピンを形成しない。従って、リテラルの選択を表現する一重鎖の DNA 分子をランダムに生成した後、ヘアピンを形成する分子と形成しない分子を分離することができれば、ブール式の充足可能性を判定することができる。



図 1: 矛盾した変数割り当て b と $\neg b$ をふくむ論理式の符号化分子

坂本の SAT Engine では、ヘアピンを形成した分子を分離するために以下の二つの方法を用いている。

(1) リテラルを表現する配列の中に制限酵素による切断部位を挿入しておく。ヘアピンを形成した分子は制限酵素によって切断されてしまう。

(2) ヘアピンを含む分子とそうでない分子では PCR の増幅効率が異なる。坂本はこの性質を強調した PCR 法(ePCR)を開発した。

以上の二つの方法でヘアピンを形成した分子とそうでない分子が分離される。これは多く

の実験操作を必要とするが、矛盾した割り当ての検出という SAT 問題にとって本質的な計算が、ヘアピンの形成という分子の自律的な反応によって実行されている。また、上記の実験操作の手間は変数や節の数には依存しない。坂本たちは、6 変数 10 節の 3-SAT 問題を実際に解くことに成功した[Sakamoto00]。

2.1.2. Whiplash PCR

Whiplash PCR は分子によって状態機械を実現するための実験技術である [Hagiya99, Sakamoto99]。この研究の重要な点は、それぞれの分子が状態遷移のためのプログラムを内蔵し、独立した計算ユニットとして振舞うことにある(図 2)。

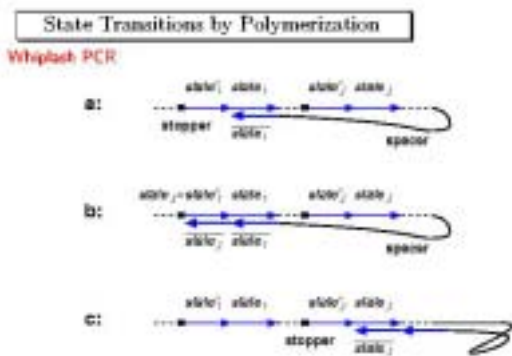


図 2: Whiplash PCR

2.2. 固相法を利用したオートメーション化された DNA 計算

陶山のグループは、固相法を利用することにより必要な分子量を劇的に減少させる DNA 計算の方式を考案し、それに基づいた DNA コンピュータを実際に構築した(図 3)。この研究は実験規模の面で世界のトップを走っている。陶山は、開発した DNA コンピュータを、遺伝子の発現解析などのバイオテクノロジーへ応用する研究も行っている。

2.2.1. ダイナミック・プログラミングに基づく DNA アルゴリズム

陶山たちは、解の候補の生成を一度に行うのではなく、部分的な解の候補の生成と選択を繰り返し行う方法を提案した[Morimoto1999]。すなわち、部分的な解を生成した後、真の解に拡張が不可能な部分的解を取り除く。次に、残った部分的解の拡張を行い、その結果に対して再び選択を行う。このようにして、部分的解の生成と選択を繰り返し行う。

以上の考えに基づいて、3 リテラル節形式のブール式の充足可能性問題(3-SAT 問題)を解くアルゴリズムを設計した[Yoshida1999]。このアルゴリズムは、すべての変数に対する割り当てを一度に生成するのではなく、部分的な割り当てを少しずつ拡張して行く。部分的な割り当ては、完全な割り当てに拡張できないと判断された場合に削除される。このアルゴリズムを用いて、4 変数 10 節の 3-SAT 問題を解くことに成功した[Yoshida1999]。

2.2.2. 固相法のオートメーション化

前節のアルゴリズムを自動的に実行するた

めに、磁気ビーズを利用した核酸抽出ユニット(プレジジョン・システム・サイエンス社製)を基にして、DNA 分子の計算反応操作を自動化するハードウェアを開発した(図 3)。アルゴリズムで使用されている基本命令は磁気ビーズを使用した操作により実装できるため、それらの命令の実行を自動化することは容易である。酵素溶液の注入を自動化することも技術的には可能であるが、予算の都合上、酵素溶液の添加は手動で行うことにした。

開発した DNA コンピュータのハードウェアで get および append 命令の実行精度と効率を計測したところ、手動で実行した場合の最適値がそれ以上の値を再現性よく得ることができたことがわかった。



図 3: 陶山の DNA コンピュータ

主な発表論文

- [Hagiya99] Masami Hagiya, Masanori Arita, Daisuke Kiga, Kensaku Sakamoto and Shigeyuki Yokoyama. Towards Parallel Evaluation and Learning of Boolean μ -Formulas with Molecules. *DNA Based Computers III, DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science*, Vol.48, 1999, pp.57-72.
- [Morimoto99] N. Morimoto, M. Arita and Akira Suyama. Solid-Phase DNA Solution to the Hamiltonian Path Problem. *DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science*, Vol.48, 1999, pp.193-206.
- [Sakamoto99] Kensaku Sakamoto, Daisuke Kiga, Ken Komiya, Hidetaka Gouzu, Shigeyuki Yokoyama, Shuji Ikeda, Hiroshi Sugiyama, and Masami Hagiya. State Transitions by Molecules. *BioSystems*, Vol.52, No.1-3, 1999, pp.81-91.
- [Sakamoto00] Kensaku Sakamoto, Hidetaka Gouzu, Ken komiya, Daisuke Kiga, Shigeyuki Yokoyama, Takashi Yokomori and Masami Hagiya. Molecular computation by DNA hairpin formation. *Science*, Vol.288, 2000, pp.1223-1226.
- [Yoshida00] H. Yoshida and A. Suyama. Solution to 3-SAT by breadth first search. *DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science*, Vol.54, 2000, pp.9-22.