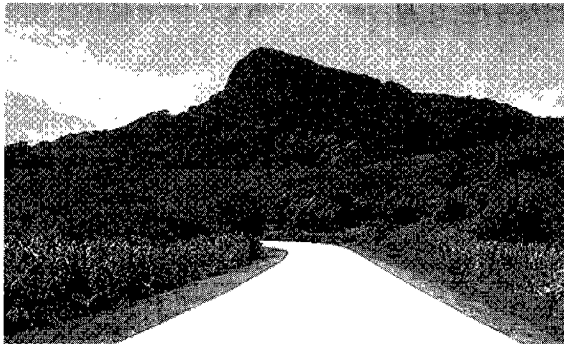


道しるべ：DNAコンピュータ超入門

— シリコンから試験管の中のコンピュータへ —



榊原康文

東京電機大学理工学部
情報科学科

「DNAコンピュータ」「分子コンピュータ」といったキーワードを目にしたことがあり興味をひかれた読者やDNAコンピュータの研究を始めようとする初学者、さらにこの分野の最新の情報をキャッチアップしておこうという研究者に、DNAコンピュータの分野を概説し、参考となる文献やWWWサイトの情報を提供する。

DNAコンピュータとは何かと問われれば、ひとことでいえば生体分子であるDNA（さらに分子コンピュータではDNAに加えてRNAやタンパク質）を計算素子として用いる計算および計算機であると答えるのが一般的ではあるが、それではこの新しい研究のほんの一部を伝えたに過ぎない。DNAコンピュータを考えるうえで最も重要なことは、計算というメカニズムは何もコンピュータや電卓といったものにだけあるのではなく、自分の周りを見回せば、ありとあらゆるところに潜んでいると考える態度にあると思われる。今日のDNAコンピュータ・ブームの火付け役となったAdlemanもおそらくこのような柔軟な発想から、DNA配列を用いて試験管の中で頂点数7のハミルトン経路問題を解くという実験を行い成功させたのだと考えられる。そのAdlemanの研究から早くも5年を経たDNAコンピュータの研究の状況は、計算機科学における基礎理論の確立、DNAコンピュータを実用的なものにするための分子生物学における実験技術の進歩、よい符号の設計、DNAプログラミング技術の探求、より新しい発想によるDNA計算や進化的計算の提案、応用領域も純粋な計算問題から遺伝子解析（DNAtoDNA）や化学（コンビナトリアル・ケミストリ）さらにはナノマシンへと広がっている。

G	A	G	A	T	T	T	T	A	A	A	A	C	C	C	C
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

G	A	G	A	T	T	T	T	A	A	A	A	C	C	C	C
				A	A	A	A								

4ビットの記憶分子（上）と2番目のビットポジションに相補的部分列分子がハイブリダイズした状態（下）。記憶分子のある特定の部分列分子はonあるいはoffである。もしある1本鎖分子が記憶分子上の相補的部分列分子とハイブリダイズするならば、その特殊な部分列分子はonであるという。さもなければ、その部分列分子はoffであるという。

図-1 DNA分子によるランダムアクセスメモリの例

DNAコンピュータのいろは



現在の計算機は、シリコンチップ上に電気的なonとoffの状態を作り出し、これによって1と0を表す。次に、このビットの状態を操作・制御する命令とプロセッサを用意し、これらの命令を組み合わせたプログラムによってさまざまな計算を実行する。

一方、DNAコンピュータでは、まずDNAを基本的計算素子として用いる。DNAは、アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）、チミン（T）という4種類の塩基が糖、燐酸と結合してできたりボヌクレオチドを基本単位とし、それが多数連結してできた1本鎖状の高分子で

ある。次に最も基本的なメカニズムとして、ハイブリダイゼーションと呼ばれる化学反応を用いる。これは、4種類の塩基が、AとTおよびGとCの間において水素結合（Watson-Crick相補性）により塩基対を構成することから、1本鎖のDNA分子（塩基配列）がその相補的配列と結合することにより2本鎖DNAを作ることである。たとえば、図-1にあるように、ハイブリダイゼーションを用いることにより、1本鎖DNA分子を使ってランダムアクセスメモリを実現することができる。また、粘着末端を持つ2本鎖DNA分子を複数用意し、試験管の中でハイブリダイズかつライゲーションさせると、より大きな1つの長いDNA分子を作り出すことができる。

DNAコンピュータは、基本的に（1）試験管の中で複数のDNA分子をハイブリダイズさせる、（2）DNA分子を含んだ試験管に対して分子生物学的実験操作を適用する、からなる。現在利用可能な実験操作は次のものがある：

- 合成：DNA合成機による長さが100程度までの任意の配列の合成。
- 分離：ゲル電気泳動後のゲルを切り出すことによる特定長の配列の分離。
- マージ：2つの試験管の中身を1つに混合。
- 抽出：あるパターンを部列として含んでいる配列のピオチン-アビジンを用いた抽出。
- アニールリング／メルティング：相補的な2つの配列の2本鎖への結合、2本鎖から1本鎖への分離。
- 増幅：PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）を用いたDNA配列の大量のコピーの作成。
- 切断：制限酵素を用いたDNA配列の切断。
- ライゲーション：リガーゼを用いて相補的な断面を持つDNA配列の連結。
- 検出：試験管の中に1つでもDNA配列が含まれているかまたは何も含まれていないかを検出する。

DNAコンピュータにおけるプログラムは、これらの操作を組み合わせて書かれる実験操作の系列となる。このようなDNAコンピュータのプログラムは、入力としてDNA分子を含んだ試験管を受け取り、出力としてイエス、ノー、または試験管の集合（これは計算結果を表している）を返すことになる。DNA分子を含んだ試験管に上の1つの操作を適用することが、DNAコンピュータにおける計算の1ステップと考える。したがって計算の全体は、試験管の列からなることになる。

さて、このようなDNAコンピュータを基本として、現在の主な研究課題としては、次のものなどが挙げられる：

- DNAコンピュータの基礎理論：形式言語理論的アプローチ（スプライシングシステム、ワトソン・クリックオートマトンなど）、チューリング計算可能性、超並列性計算
- 組合せ的計算問題のDNAコンピュータを用いた効率的解法：NP完全問題（ハミルトン経路問題、SAT問題など）、暗号の解読
- DNA反応のモデル化とシミュレーション：よい符号の設計、DNA計算のシミュレータ
- ナノテクノロジー：DNAタイル、DNAオートマトン、実験技術の革新

これらの研究課題について、特にその最近の研究動向については萩谷の解説⁷⁾に詳しいので参考にされたい。

DNAコンピュータを 100倍早く知る方法



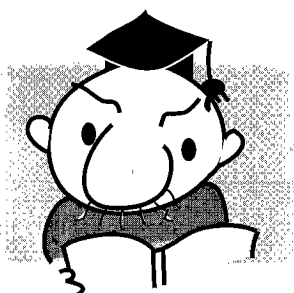
すでにDNAコンピュータに関するいくつかの日本語の解説や記事^{1)～6), 8)～10)}が出ているので、身近に手に入る読者は、まずはそれらを読まれることをお勧めする。英語の解説論文としては、Lila Kariの一連の解説^{16), 17)}がその内容と読みやすさから優れている（これらの記事は、後述のKariのホームページ²²⁾より入手可能）。さらにこの分野を始める研究者は、Adlemanの記念すべき論文¹⁵⁾（萩谷による訳⁶⁾も参考にされたい）に少なくとも目を通すべきであろう。また最近、DNAコンピュータに関する教科書¹³⁾がPăun, Rozenberg, Salomaaにより執筆され、その日本語訳¹⁴⁾も出版された。この本は、著者らによるDNAコンピュータの形式言語理論に基づいた理論に関する研究を中心に書かれているが、初めの導入に関する3章は、分子生物学、Adlemanの実験とその後のDNAコンピュータに関する研究、形式言語理論について平易に分かりやすく書かれているので、初学者にはとても参考になると思われる。

次に、代表的なWWWサイトとしては、次の章で取り上げるDNAコンピュータプロジェクトの各ホームページ^{18)～20)}の他に、Erik Winfree²¹⁾とLila Kari²²⁾のホームページが充実している。2人ともこの分野で早くから活躍している新進気鋭の若手研究者で、今ではDNAコンピュータの会議を組織するなどこの分野を代表している。Winfreeは2次元のセルフアセンブリを提案し、理論的・実験的にも重要な研究として位置付けられている（彼の学位論文“Algorithmic Self-Assembly of DNA”も参考にさ

りたい)。Kariは形式言語理論に基づいたDNAコンピュータの基礎理論に関する数多くの代表的な論文を Păun や Rozenbergらとともに書いている。

分子生物学や遺伝子工学に関しては文献29)が代表的な教科書であり、実験操作などに関しては文献30)などが手ごろである。また日本のゲノムネットのWWWサイト²⁸⁾には、バイオインフォマティクスや分子生物学、遺伝子解析および論文リストに関する豊富な情報がある。なお、バイオインフォマティクスに関しては、道しるべシリーズに解説²⁷⁾があるので参考にされたい。余談ではあるが、バイオインフォマティクスの分野では*in vivo* (生体細胞内)から*in vitro* (試験管内)そして*in silico* (計算機内)へと研究の手法が移ってきているのに対して、DNAコンピュータはまさにその逆の方向、*in silico*から*in vitro*へと発展しているのである。

さて、DNAコンピュータに関して一通り学習した後は、最先端の研究成果や論文を知るために、次のDNAコンピュータに関係する代表的な国際会議の論文集や学術雑誌を見ていくとよい。1995年より、“International Workshop on DNA Based Computers”と呼ばれる国際ワークショップがDIMACS (Center for Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science)の支援のもと毎年開かれている。DIMACSに関する情報は、そのホームページ²⁶⁾にある。また、ゲノム情報に関する国際会議(たとえばPacific Symposium on BiocomputingやInternational Conference on Computational Molecular Biology (RECOMB))や進化的計算に関する国際会議(たとえばGenetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO))においても、DNA計算に関するセッションが数多く開かれている。さらに、多くのDNAコンピュータに関する学術論文が、Science, Nucleic Acids Research, Journal of Computational Biology, Journal of Combinatorial Optimization, Biosystems, IEEE Transactions on Evolutionary Computation, Theoretical Computer Scienceなどの学術雑誌に掲載されている。これらの学術誌や国際会議の論文に関しては、LeidenのBibliographyサイト²⁵⁾からps fileの形でかなり入手できるので、実際に読んでみることをお勧めする。



研究分野地図

日本では、日本学術振興会の未来開拓事業における生命情報分野に属するプロジェクトである「分子コンピュータの理論と構築」が、分子計算に関する研究を活発に行っている(WWWサイト¹⁸⁾)。東京大学の萩谷をプロジェクトリーダーとし、1996年度に発足し、2001年3月に終了する予定である。このプロジェクトは主に次の研究課題を行っている研究グループから成っている：

- DNA計算の理論(文献1), 10), 14)などを参照)
スプライシングシステムや自己組織化などの新しい計算パラダイムに基づき、DNAコンピュータの理論に関する研究。
- DNAを用いた状態機械の実現(文献32)などを参照)
DNAを用いて有限状態オートマトンを実現。whiplash PCRと呼ばれるヘアピン構造のDNAによる反応を利用する。
- DNA計算のシミュレータ：Virtual Nucleic Acid(文献33)などを参照)
- 固相法を利用した効率のよいDNA計算(文献31)などを参照)
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。
- 3SR法に基づく分子進化リアクター(文献12)などを参照)
DNAによる自律的な進化プロセスの分析を行う。

米国では、DARPAとNSFによって「生体分子計算(biomolecular computing)」のコンソーシアムが構成され、生体分子の計算能力のさまざまな応用が試みられている。Duke大学のReifをリーダーとし、1997年に開始され、2000年の9月に終了する予定であり、複数の研究グループから成り立っている(WWWサイト¹⁹⁾)。このコンソーシアムは、“Prototyping Biomolecular Computations”と呼ばれ、分子の反応を利用することにより、分子の超並列性を利用した高速計算だけでなく、分子の微小性や計算のエネルギー効率のよさを活用した応用が模索されている。

ヨーロッパでは、Leiden大学のRozenbergを中心として、分子計算のコンソーシアムが形成されている。Leiden大学に設けられたLeiden Center for Natural Computingがその中心となっている(WWWサイト²⁰⁾)。ヨーロッパにおける「分子計算」研究の特徴は、分子計算のための基礎理論が活発に研究されていることである。特に、形式

言語理論に基づき、分子反応の計算可能性や計算量に関する理論的な解析が行われ、数多くの研究成果が報告されている。

その他にDNAコンピュータに関する研究センターとしては、University of Southern CaliforniaのAdlemanの研究室²⁴⁾やDNAコンピュータの基礎理論の始まりと考えられるスプリングシステムを提案したBinghamton UniversityのTom Headの研究室²³⁾などが挙げられる。

DNAコンピュータはどこへ行く

DNAコンピュータの発展形として「分子コンピュータ」というキーワードがある。もちろん、DNAコンピュータの研究自体がまだまだ未完成であるため、今まで挙げてきた研究課題には研究し、解決すべき多くの問題が残されている。一方でこれからの方向を示唆するいくつかの研究も現れてきている。Adlemanの仕事はこの分野における多くの研究のきっかけとなり、現在の電子計算機よりも高速にハミルトン経路問題等の組合せ最適化問題を解くという分かりやすい目標を設定したが、DNAコンピュータの「超並列性」だけを強調し過ぎた点は否めない。しかし、超並列性に限らず生体分子の計算能力はさまざまな分野において広く活用することが可能なはずである。

たとえば、1つの応用として微小加工 (nanofabrication) の技術が活発に研究されている。この分野は、いわゆる「ナノテクノロジー (nanotechnology)」の一種と考えられ、特に現在ではDNAが主として用いられているため「DNAナノテクノロジー」と呼ばれている。単なる微細加工だけでなく、ナノスケールのマシンである「ナノマシン (nanomachine)」を作る方向へも進展している¹¹⁾。またDNAtoDNAと呼ばれるDNAコンピュータのDNA解析への応用として、DNAフィンガープリンティング等の遺伝子解析技術もきわめて有望である。先の生体分子計算コンソーシアムでは、DNAチップのような単純な計測技術ではなく、分子の計算能力を活用した知的な計測技術の研究が行われている。

さらに、生きた細胞の計算能力の解析や生きた細胞を利用した計算の研究も始まっている。細胞は、局所的な反応を可能とするコンパートメントと位置付けることができるため、生きた細胞を利用した計算の研究は非常に興味深い。Päunと横森の膜を用いた計算³⁴⁾や鈴木らの抽象化学系の研究³⁵⁾、Headと山村らのプラス

ミドをメモリとして利用する計算の研究 (Aqueous Computing)³⁶⁾などが挙げられる。まさに、*in silico*から*in vitro*へ、そして*in vivo*へとコンピュータは進化しようとしているのである。

参考文献

- 1) 小林 聡, 榊原康文, 陶山 明, 横森 貴: 分子コンピューターその理論と実験, Computer Today, Vol.16, No.1, pp.4-13 (1999).
- 2) Kari, L., 榊原康文: DNAコンピュータとは -新しい計算機の可能性にむけて-, 電子情報通信学会誌, Vol.80, No.9, pp.935-939 (1997).
- 3) 西川 明男, 萩谷昌己: DNA計算によるNP完全問題への挑戦, パリティ, Vol.13, No.12, pp.10-17 (1998).
- 4) 萩谷昌己, 西川 明男: 分子計算から見た並行計算, 日本ファジィ学会誌, Vol.11, No.1, pp.2-13 (1999).
- 5) 萩谷昌己: 分子コンピュータの理論と構築, 人工知能学会全国大会 (第11回) 論文集, pp.9-17 (1997).
- 6) Adleman, L. (萩谷昌己 (訳)): Computing with DNA (DNAコンピュータで問題を解く), 日経サイエンス, Vol.28, No.11, pp.20-29 (1998).
- 7) 萩谷昌己: DNA計算の新基軸, 人工知能学会誌, Vol.15, No.1, pp.43-50 (2000).
- 8) 横森 貴, 小林 聡: 計算論的言語理論とDNA計算, 情報処理, Vol.37, No.10, pp.929-934 (Oct. 1996).
- 9) 横森 貴: Bio-Computingってなんだろう? 逆転の発想: 分子コンピュータを目指して, bit, Vol.29, No.8, pp.34-38 (1997).
- 10) 横森 貴: 分子コンピューティング -新計算パラダイムの探求-, 人工知能学会, 人工知能基礎論研究会資料, SIG-FAI-9804-13 (1999).
- 11) 陶山 明: DNAを用いた自己組織化ナノ材料の開発, パリティ, Vol.12, No.2, pp.42-43 (1997).
- 12) 伏見 譲, 根本直人: 進化分子工学のすすめ, 日本物理学会誌, Vol.52, No.9, pp.680-686 (1997).
- 13) Päun, Gh., Rozenberg, G. and Salomaa, A.: DNA Computing, Springer-Verlag, Heidelberg (1998).
- 14) Päun, Gh., Rozenberg, G. and Salomaa, A. (横森 貴, 榊原康文, 小林 聡 (訳)): DNAコンピューティング, シュプリンガー・フェアラーク東京 (1999).
- 15) Adleman, L.: Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems, Science, Vol.266, pp.1021-1024 (Nov. 1994).
- 16) Kari, L.: DNA Computing: The Arrival of Biological Mathematics, The Mathematical Intelligencer, Vol.19, pp.9-22 (Nov. 1997).
- 17) Kari, L.: From Micro-Soft to Bio-Soft: Computing with DNA, Proceedings of BCEC'97 (Bio-Computing and Emergent Computation), Sweden, World Scientific Publishing Co., pp.146-164 (1997).
- 18) 分子コンピュータプロジェクト: <http://nicosia.is.s.u-tokyo.ac.jp/MCP/>
- 19) Consortium for Biomolecular Computation: <http://bmc.cs.duke.edu/>
- 20) Leiden Center for Natural Computation: <http://www.lcnc.nl/>
- 21) Erik's Molecular Computation Page: <http://dope.caltech.edu/winfree/DNA.html/>
- 22) WWW Home Page for Lila Kari: <http://www.csd.uwo.ca/faculty/lila/>
- 23) Home Page for Tom Head: <http://math.binghamton.edu/tom/>
- 24) Laboratory of Molecular Science at USC: <http://www.scf.usc.edu/~pwkr/index.html>
- 25) A Bibliography of Molecular Computation and Splicing Systems: <http://www.wi.leidenuniv.nl/~pier/dna.html/>
- 26) DIMACS Homepage: <http://dimacs.rutgers.edu/>
- 27) 秋山 泰: バイオインフォマティクス, 情報処理, Vol.40, No.11, pp.1136-1138 (Nov. 1999).
- 28) ゲノムネットWWWサーバ: <http://www.genome.ad.jp/Japanese/>
- 29) Watson, Hopkins, Roberts, Steitz and Weiner (松原, 中村, 三浦 (監訳)): ワトソン遺伝子の分子生物学, 上・下, トッパン.
- 30) 野島 博: 遺伝子工学の基礎, 東京化学同人.
- 31) Morimoto, N., Arita, M. and Suyama, A.: Solid Phase DNA Solution to the Hamiltonian Path Problem, In DNA Based Computers III, Rubin, H. and Wood, D.H. (Eds.): American Mathematical Society, pp.193-206 (1999).
- 32) Sakamoto, K., Kiga, D., Komiya, K., Gouzu, H., Yokoyama, S., Ikeda, S., Sugiyama, H. and Hagiya, M.: State Transitions by Molecules, Proceedings of Fourth DIMACS Meeting on DNA Based Computers, University of Pennsylvania, pp.87-99 (1998).
- 33) Nishikawa, A., Hagiya, M. and Yamamura, M.: Virtual DNA Simulator and Protocol Design by GA, Proceedings of Genetic and Evolutionary Computation (GECCO'99), Vol.2, pp.1810-1816 (1999).
- 34) Päun, Gh. and Yokomori, T.: Membrane Computing Based on Splicing, Proceedings of Fifth DIMACS Workshop on DNA Based Computers, MIT, pp.213-227 (1999).
- 35) Suzuki, Y. and Tanaka, H.: Symbolic Chemical System Based on Abstract Rewriting System and its Behavior Pattern, Journal of Artificial Life and Robotics, Vol.1, pp.211-219 (1997).
- 36) Head, T., Yamamura, M. and Gal, S.: Aqueous Computing: Writing on Molecules, Proceedings of Congress on Evolutionary Computation (CEC-99), pp.1006-1010 (1999).

(平成12年1月11日受付)