

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 多相的分子インタラクションに基づく大容量メモリの構築

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者

萩谷 昌己 (東京大学大学院情報理工学系研究科 教授)

主たる共同研究者

陶山 明 (東京大学大学院総合文化研究科 教授)

谷田 純 (大阪大学大学院情報科学研究科 教授 (平成 14 年 4 月～))

大内 東 (北海道大学大学院情報科学研究科 教授)

横森 貴 (早稲田大学教育学部 教授 (平成 14 年 4 月～平成 16 年 3 月))

3. 研究内容及び成果:

DNA 分子によって情報を記憶する超高密度・超大容量の分子メモリを構築することを目標に、DNA 分子同士のハイブリダイゼーションに加えて、温度、光など、様々な反応の組み合わせ(多相的分子インタラクション)によって分子のアдресングを行う技術を開発した。また、アドレスングを含む各種の分子操作を実装するために、特に光を用いた新しい反応制御技術(マイクロリアクター)の開発を行った。しかし、分子メモリは超高密度・超大容量ではあるが、現状では読み書きにかかる時間が非常に大きい。本プロジェクトでは、現時点における分子メモリの実用的な応用として、液状の分子メモリをもとに DNA インキの開発を行うとともに、表面上に固定された分子メモリの高密度性を生かした生体イメージングとナノ構造の構築のための基盤技術の開発を行った。

● 液状の分子メモリと DNA インキ(大内・陶山・萩谷)

NPMM(Nested Primer Molecular Memory)は、大内グループが中心となって開発してきた分子メモリである。メモリ素子は二本鎖の DNA 分子として実現されている。DNA 分子の中央にデータを表現する配列があり、その両側にアドレス部分が 3 桁ずつ置かれている。合わせて 6 桁のアドレスによって個々のメモリ分子がアクセスされる。各桁には 16 通りの DNA 配列が割り当てられているので、アドレス空間の大きさは約 16.8M(16 進法で 6 桁)になる。個々のメモリ分子にアクセスするには、両側の 2 桁にハイブリダイズするプライマのペアによる PCR 増幅を三回行い、目的のアドレスを持つメモリ分子だけを増幅・抽出する。

一方、陶山グループが中心となり、分子メモリの現実的な応用として実用的な DNA インキの開発を行った。DNA インキとは、認証情報や秘密情報(例えば暗号通信のための鍵)を含む DNA 分子を混ぜたインキのことで、本プロジェクトで開発された DNA インキは、陶山グループが開発した正規直交配列から作られたメモリ分子と、それらに対するアドレスング技術に基づいており、300 ビットの暗号化が可能である。陶山たちは、実際に紙に塗布した DNA インキを回収して分析することにより、300 ビットの情報を正確に回復することに成功した。

NPMM に対しても、萩谷グループが中心になって、分子レベルのランダム性を活用した DNA インキの可能性を検討し、そのための基礎実験を行った。分子メモリのランダムな希釈過程を活用して、中身がそれを作ったものにもわからないような DNA インキを作成した。紙から回収されたインキが同じマスターのインキをもとにしているかどうかは、十分な数の種類の分子の有無を調べれば、十分な信頼度で確認することができる。

● 表面上の分子メモリとその応用(陶山)

陶山グループは、微小なスポットの中に多種類の固有アドレスを持つ分子がランダムに植えつけられた「アモルフラス分子メモリ」を構築した。レーザーにより微小スポットの温度をあげ、さらに個々のメモリ分子を参照するためのプローブ分子を拡散させることによりメモリ分子のアдресングを行う。数 μm 平方あたり 1,000 アドレスの

実現が可能であることを確認した。さらに、微小スポットに多種類の分子が固定されているという特徴を活用して、アモルファス分子メモリを複数遺伝子の発現の空間分布を同時に観測する生体イメージング技術に応用することを提案し、そのための基礎技術の開発を行った。

一方、アモルファス分子メモリはミクロンスケールの構造形成にも応用できるが、アモルファス状ではなく、分子が固有アドレスに従って規則正しく固定された「結晶性分子メモリ」は、ナノスケールの構造形成に応用することが可能である。陶山グループは、DNA タイル間の光ライゲーショを利用して、各 DNA タイルをそのアドレスに従って平面上にアセンブルすることが可能で、しかも結晶が耐熱性を有するタイリング技術の開発を進めた。

● 多相的分子インタラクションによる分子アドレッシング技術(萩谷・大内・谷田)

NPMM では、PCR 増幅を繰り返すことによって、多数桁のアドレス(階層的アドレス)を持つメモリ分子を増幅・抽出している。これに対して、表面上に固定されたメモリ分子を参照するためには、表面上に固定されたままで、特定のアドレスを持つメモリ分子の状態を遷移させなければならない。そこで萩谷グループが中心となって、アドレスを表すオープン分子のハイブリダイゼーションによって DNA 分子の複数のヘアピン構造が逐次的に変化することを活用した conformational addressing の技術を開発した。conformational addressing は、アモルファス分子メモリにおける温度によるアドレッシングや、アゾベンゼンが挿入された DNA 分子に対する光アドレッシングと融合され、DNA の二次構造変化を活用した分子システムの汎用的な枠組へと発展した(多相的分子インタラクション)。

分子メモリを実現するには、液状にせよ、表面上にせよ、アドレッシング、データの移動、メモリの初期化など、分子メモリを操作するために各種の反応を制御する技術が必要である。特に、以上で述べたような多相的分子インタラクションを実装するためには、微量な分子に対して多種多様な反応を制御する汎用的な技術が望まれる。本プロジェクトでは、既存の反応制御技術を発展させるだけでなく、谷田グループを中心に、特に光を用いて分子を制御する新しいマイクロアクター技術の開発を行った。アモルファス分子メモリの位置によるアドレッシングにはレーザーを利用するが、分子の移動においても、レーザーで制御されたマイクロ・ビーズを用いることができる。また、マイクロ・ビーズ上に固定された DNA 分子と回りの溶液中にある DNA 分子のインタラクションも、レーザーで制御可能である。これらの技術は、「光 DNA 制御技術」としてより汎用的な技術へと展開した。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

本研究プロジェクトは国際的に見てもオリジナリティの高い内容となっている。類似の研究はほとんど海外のグループが推進しており、成果の公表も国際的な場での発表が中心である。このような新規性の高い発展途上の学問分野でありながら、今回のプロジェクトを通して、Natural Computing や Lecture Note in Computer Science 等の国際学術誌へ 70 件もの発表があり、IEEE Computer Society Bioinformatics Conference や International Workshop on DNA Computing 等の国際会議で 28 件もの発表、招待講演 14 件があることは、積極的な情報発信という観点からも特筆すべきである。

特許に関しては国内出願 4 件、国際出願 1 件を行っている。この研究は、従来の半導体メモリや各種記憶メディアの研究にはない新しい視点を与えており、本技術の応用に関しては、より積極的な特許獲得が有り得たであろうが、打診した産業界の立ち上がり鈍かったことが、出願が少ないことの主要因である。論文として十分な開示があるので、これはやむを得ない選択であろう。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

今回のプロジェクトは、分子メモリという新しい学問分野の開拓という色彩が強い。液状の分子メモリについては、その実質的な最大容量を実現するとともに、その限界を明らかにした。また、その応用として理想的な認証

技術となり得る DNA インキを開発した。更に、4 連続ヘヤピンの conformational addressing、表面上の消去可能なヘヤピンメモリ、光 DNA 制御技術、などを開発した。これによって、分子に対する多様なアクセス方式(多相分子インタラクション)を確立し、これらを組み合わせることにより、大容量の分子メモリを実現できる可能性を実証したことも重要な成果である。

DNA インキに関しては、安定性・信頼性の改良や手軽なデータ読み取り装置の開発などを進めることにより、特徴ある応用が可能になってくるものと考えられる。アモルファス分子メモリに関しては、生体イメージングなどの技術としての可能性を明らかにしたが、今後広汎な利用が考えられる。

従って、DNA 分子メモリを構築するという当初の戦略目標は実現されている。また、各種の応用など当初の計画には無かったテーマも追加され新しい成果を生んだ。

4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

研究開始当初の研究グループをそのまま維持し続けるのではなく、目的の先鋭化とともに必要に応じてグループを変更してきたことは、適切な対応であった。本研究プロジェクトの特長の一つは、研究代表者が強いリーダーシップを発揮してきたところにあり、各グループが相互に連携しながら研究を行っていることは高く評価できる。全体として、一体感のある研究体制が組織されている。

今回のプロジェクトは国際的に見てもオリジナリティが高く、野心的な取り組みである。今後、DNA インキなどのアプリケーションが実用化されたり、この研究で開発された手法が利用され始めると、この分野は一気に開花することも考えられるが、本研究は、正にその基盤を確立したものと位置づけられる。今後の実用展開を期待したい。