

戦略的創造研究推進事業 CREST

研究領域「情報社会を支える新しい高性能情報処理技術」

研究課題「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」

研究終了報告書

研究期間 平成 13 年 12 月～平成 19 年 3 月

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)

1 研究実施の概要

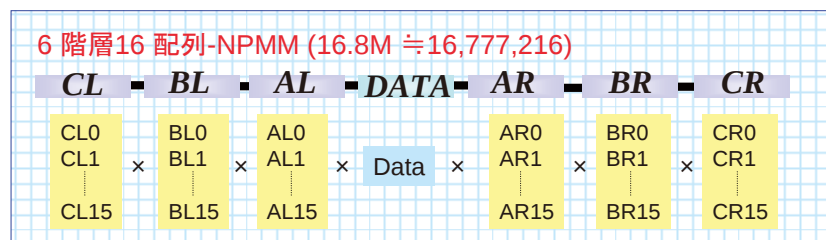
本プロジェクトはDNA分子によって情報を記憶する超高密度・超大容量の分子メモリを構築することを目指し、DNA 分子同士のハイブリダイゼーションに加えて、温度、光など、様々な反応の組み合わせ(多相的分子インタラクション)によって分子のアドレッシングを行う技術を開発してきた。また、アドレッシングを含むメモリ分子に対する各種の操作を実装するために、特に光を用いた新しい反応制御技術(マイクロリアクター)の開発を行った。分子メモリは超高密度・超大容量であるが、残念ながら現状では読み書きにかかる時間が非常に大きい。本プロジェクトでは、現時点における分子メモリの実用的な応用として、液状の分子メモリをもとに DNA 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技術とナノ構造の構築技術の開発を目指した。

以下では本プロジェクトの各研究項目の狙いと成果について簡単にまとめる。また、本項の最後に、参考のために、本プロジェクトの研究分野である分子コンピューティングに関して概観しているので、あわせて読んでいただきたい。少ないが参考文献もあげる。

● 液状の分子メモリと DNA インキ

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。2002 年に Adleman のグループが 20 変数の SAT 問題を DNA によって解くために、2 の 20 乗のランダムプールを実現しているので[参考 4]、この大きさを大幅に上回るアドレス空間を持つ分子メモリの構築を目標に開発が始まった。また、特殊な実験装置を必要とせず、標準的な実験手法、特によく確立された実験手法である PCR を用いて操作可能な分子メモリの構築を目指した。

結果として、以下のような設計の分子メモリが構築された。以下の図は、個々のメモリ素子(メモリ分子)の構造を示している。



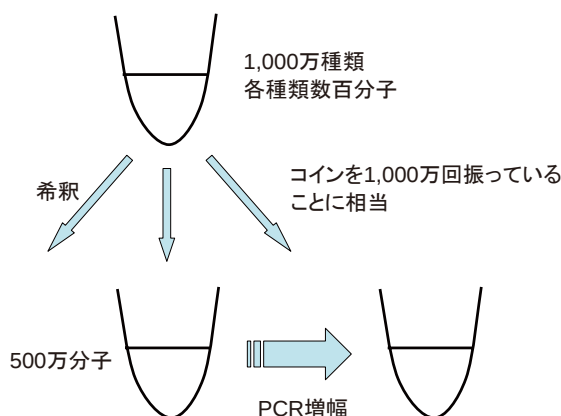
メモリ素子は二本鎖の DNA 分子として実現されている。DNA 分子の中央にデータを表現する配列があり、その両側にアドレス部分が3桁ずつ置かれている。合わせて6桁のアドレスによって個々のメモリ分子がアクセスされる。各桁には16通りのDNA配列が割り当てられているので、アドレス空間の大きさは約 16.8M(16 進法で 6 桁)になる。個々のメモリ分子にアクセスするには、両側の2桁にハイブリダイズするプライマのペアによるPCR増幅を三回行い、目的のアドレスを持つメモリ分子だけを増幅・抽出する。実際に構築したNPMMにおいては、各アドレスの分子は200~250個ずつ存在し、メモリ全体は1 μ l程度の溶液としてハンドリングされる。

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てきた。DNA インキとは、認証情報を含む DNA 分子を混ぜたインキのことで、このインキを用いて文字や図形が印刷された紙から微量のインキをはがして分析すれば、そのインキが正当なものであったかどうかを判定することができる。また、密かに伝えたい情報(例えば暗号通信のための鍵の情報)をインキに含めておくこともできる(ステガノグラフィ)。DNAインキの概念は、NTTデータテクノロジーと中央大学(当時)の辻井たちが提案したものであるが[参考 5, 参考 6]、インキの検証

のために DNA のシーケンシングが必要であり、またプライマがハイブリダイズできる配列を強制的に連結して PCR 増幅することにより、インキの情報を読み取ることが可能である。陶山グループは、このような欠点を克服するような DNA インキの開発を行った。

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ッシ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。特に、他者がインキを分析してコピーを作ったり、インキをそのまま増幅することはできないような工夫がしてある。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、DNA インキへの応用を検討している。ただし、ここでは分子レベルのランダム性を活用する。

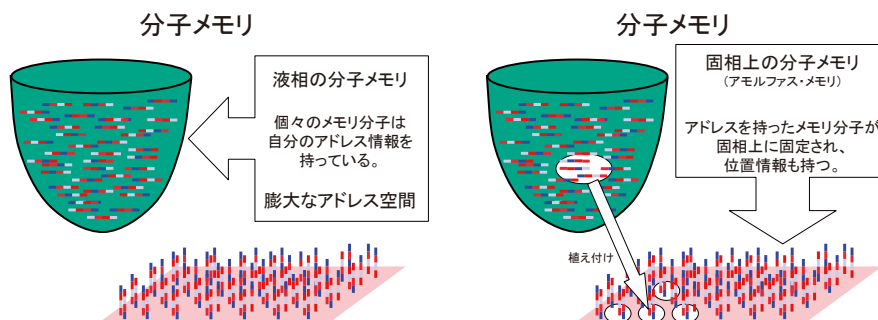


上図のように、1,000 万種類の分子が入った溶液があるとき、これを全体として 500 万分子にまで希釈すると、それぞれの種類の分子が生き残る確率はおよそ $1 - e^{-0.5} = 0.39$ であり、このプロセスは確率 0.39 のコインを 1,000 万回振ることに相当する。次に、希釈した結果を PCR によって一様に増幅する。こうして、自然のランダムなプロセスを用いた DNA インキができあがる。(これをマスターのインキと呼ぶ。)これをさらに(各種類ごとに十分な個数の分子が残る程度に)希釈しても、分子の分布は保存されると考えられる。この DNA インキの中身を解読することは实际的に不可能である。各種類の分子が存在するかどうかは個々に判別することが可能であるが、1,000 万種類をすべて調べることは実質的にはできない。すなわち、DNA インキの中身は、それを作ったものにもわからない。特定のインキに関するすべての情報を知ることにはできないが、抽出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。以上のアイデアの実現性に関しては、以下に報告するように、既に予備実験に成功している。

● 表面上の分子メモリとその応用

上述したように、液状の分子メモリによって溶液 1 μ l あたり 16.8M というアドレス空間を実現することができた。さらに溶液を乾燥して DNA 分子だけを取り出せば極めて高密度のメモリが得られるが、16.8M 自体はそれほど大きな容量ではない。さらに巨大な容量のメモリを構築するためには、このような分子メモリを微小なブロックとして空間内に充填してやればよい。個々のメモリ分子は、それが属するブロックの位置と DNA 配列によって参照することができる。

本プロジェクトでは、以上の考えに従って、表面上に高密度に DNA 分子を固定することによって、巨大な容量の分子メモリを実現することを目指した。メモリ分子が表面上に固定されている場合、個々のメモリ分子は、自分の DNA 配列によって表現された「固有」のアドレスに加えて、自分の「位置」をアドレスとして持つので、より大きなアドレス空間を実現することができる。



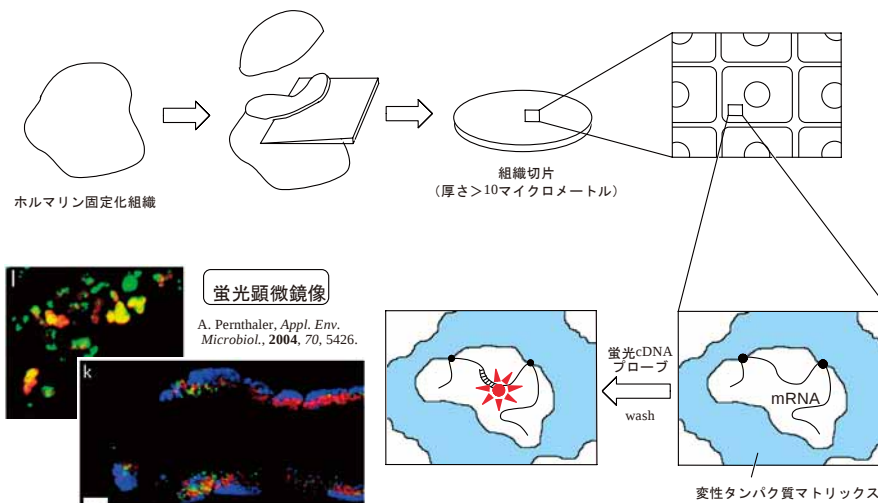
実際に陶山グループは、微小なスポットの中に多種類の固有アドレスを持つ分子がランダムに植えつけられた分子メモリを構築した。これを「アモルファス分子メモリ」と呼んでいる。レーザーにより微小スポットの位置を指定し、さらにスポット中の分子の固有アドレスを指定することにより、個々のメモリ分子を参照することができる。より具体的には、レーザーにより微小スポットの温度をあげ、さらに個々のメモリ分子を参照するためのプローブ分子を拡散させることにより、メモリ分子のアドレスングを行う。

当初の目標として、 $1\mu\text{m}$ 平方あたり 10,000 アドレスの高密度メモリを実現することを目指した。後に述べるように、メモリ分子の検出感度の問題があり、現在のところ数 μm 平方あたり 1,000 アドレスの実現が可能であることが確認されている。

このようなアモルファス・メモリの現実的な応用としては、どのような可能性があるだろうか。本プロジェクトでは、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、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考えた。まず、生体組織における多種類 mRNA の空間分布を変性タンパク質マトリックスに写し取り、その分布をそのままアモルファス・メモリに同時に書き込む。すると、アモルファス・メモリの読み取り技術を用いることにより、各遺伝子ごとに書き込まれた空間分布を順次読み取ることが可能である。

アモルファスDNAメモリの応用

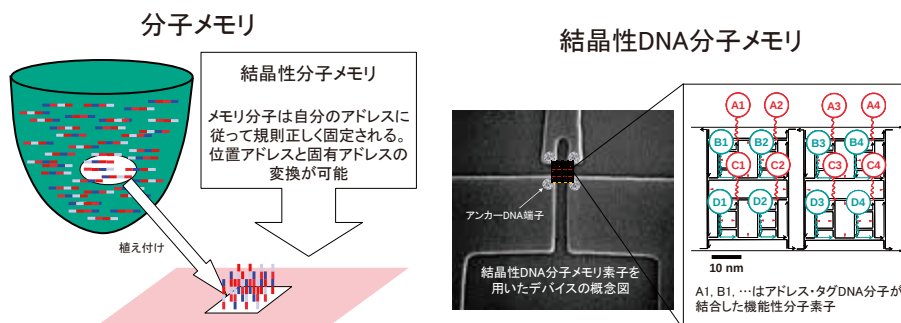
同時計測可能遺伝子数が既存法より2桁以上大きいmRNAの空間分布の計測法



蛍光の多色化による同一サンプルでのmRNA空間分布情報の取得は、スペクトルの重なりにより限界がある

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ている場合、応用の可能性はさらに広がる。この場合、固有アドレスと位置アドレスの間の変換が可能になる。このような

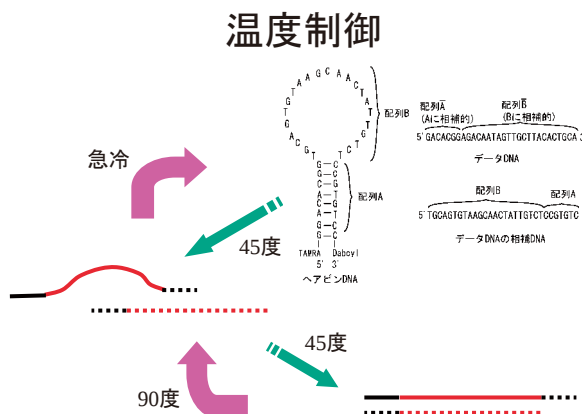
分子メモリを「結晶性分子メモリ」と呼ぶ。固有アドレスにより個々のメモリ分子を参照すれば、そのメモリ分子の位置を指定したことになる。逆に、メモリ分子に対して何らかの力が働いたとき、そのメモリ分子の固有アドレスを読み取ることができれば、その力の位置を計測することができる。このように、結晶化分子メモリが実現されれば、ナノスケールでの位置の制御や計測が可能となる。これは、DNA ナノテクノロジーの基本的な技術になると考えられる。陶山グループと谷田グループ(岩崎グループ)が、DNA タイルの自己組織化を用いて、結晶化分子メモリの開発を行ってきた。



● 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

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、分子の抽出や分離による方法は使えない。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。

例えば、アモルファス・メモリにおいては、レーザーによって微小スポットの温度を上昇させると同時に、メモリを参照するためのプローブ分子(アドレス+データ)を拡散させると、温度が上がりがつ指定されたアドレスを持つメモリ分子にのみ、プローブが書き込まれる。



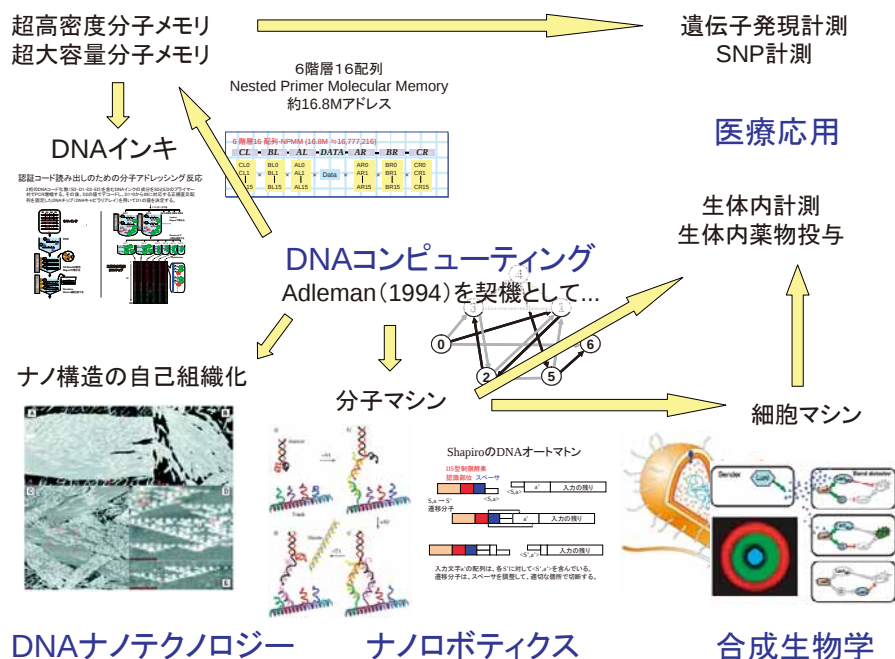
上述の方法では分子の持つアドレスは1桁である。高密度のメモリを実現するためには、複数桁のアドレスを持つメモリ分子を用いる必要がある。以下の図は、2桁のアドレスを持ち、しかも温度で制御可能なメモリ分子を表している。このメモリ分子は萩谷グループと陶山グループにより実現されたものである。アドレスの1桁に100配列ずつ用意すれば、2桁で10,000アドレスを実現することも不可能ではない。

分子コンピューティング概観

以下の図は、分子コンピューティングの研究分野を俯瞰したものである[参考 1, 参考 2]. この研究分野は、1994年に発表されたAdlemanの研究[参考 3]を契機として始まったが、この方向の研究(いわゆる Adleman-Lipton パラダイム)は既に古典的なものとなっており、図に示すように分子コンピューティングは実に多彩な方向へと展開している. この図の左側は情報技術やナノテクノロジーへの展開, 右側は医療等への応用を目指したバイオテクノロジーへの展開を示している.

情報技術への展開の方向の一つとして、DNA を記憶素子として用いることにより、超高密度・超大容量の分子メモリを構築する試みが行われてきた. 本プロジェクトはこの方向に焦点を当てている. この具体的な応用の一つとして、DNA タグを用いたステガノグラフィ技術が提案されており、DNA インキと呼ばれている.

また、相補的な DNA 分子が自己組織化する能力を活用して、いわゆるボトムアップなアプローチによるナノテクノロジーの研究が盛んに行われている. AFM や STM を用いたトップダウン的なナノテクノロジーとは異なり、DNA 配列を「プログラム」することにより、その自己組織化によって望みのナノ構造を構築しようとする試みである. DNA タイルや DNA 折り紙を用いたナノ構造の構築技術(DNA ナノテクノロジー)は確立しつつある. この方向の応用の可能性は無限に広がっているが、特に電子回路のパターニングに用いることができれば、既存技術の限界を打ち破る微細な回路を構築できるかもしれない. また、量子ドット等の量子素子を望み通りに配置することができれば、量子回路の構築技術としても用いることができるだろう.



DNA ナノテクノロジーにおいては、静的なナノ構造を構築するだけでなく、可動部分を持った分子マシンを構築する試みが盛んである. このような試みに対して「ナノロボティクス」という言葉まで用いられつつある. この方向の研究は、センサ・コンピュータ・アクチュエータからなる汎用的な分子システムの構築技術を指向している. その応用の一つとして、生体内でこのような分子システムを稼働させることにより、生体内計測や生体内薬物投与を行う提案もなされている. これはいうまでもなく、図の右側のバイオテクノロジーへの展開の方向の一つである. この方向の延長上で、人工的な細胞もしくは人為的に改変した細胞を用いる試みも活発に行われている. このような試みは「合成生物学」と呼ばれる分野を形成しつつあり、システム生物学とも関連して、情報科学と生物学の境界における大きな流れになってきている. 合成生物学も医療への応用を指向している.

分子マシンや細胞マシンの研究において重要なことは、汎用性、特に「プログラム可能性」という

べき考え方であろう。汎用的な部品を自由に組み合わせることによって、目的の機能を持ったシステムを設計・構築したい。また、マシンのコンピュータ部分(情報処理部分)は、何らかの形で与えたプログラムに従って動く汎用的なものにしたい。このような考え方は、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーに本来的にあったものではなく、情報技術との融合によってはじめてもたらされたものであろう。

医療応用としては、分子が大容量の情報を格納・並列処理できる能力を活用し、分子反応によって遺伝子計測や SNP 計測を行う試みも散見される。そもそも生体情報は DNA や RNA の形態で抽出されるので、分子による情報処理に適している。

参考文献

[参考 1] 萩谷昌己, 横森貴(共編): DNA コンピュータ, 培風館, 2001.

[参考 2] 萩谷昌己編著: 分子コンピュータの現状と展望 -- 分子プログラミングへの展開, 臨時別冊・数理科学, SGC ライブラリ 31, サイエンス社, 2004.

[参考 3] Leonard M. Adleman: Molecular computation of solutions to combinatorial problems, Science 266, 1994, pp.1021-1024.

[参考 4] Ravinderjit S. Braich, Nickolas Chelyapov, Cliff Johnson, Paul WK Rothemund, and Leonard Adleman: Solution to a 20-variable 3-SAT problem on a DNA computer, Science 296, 2002, pp.499-502.

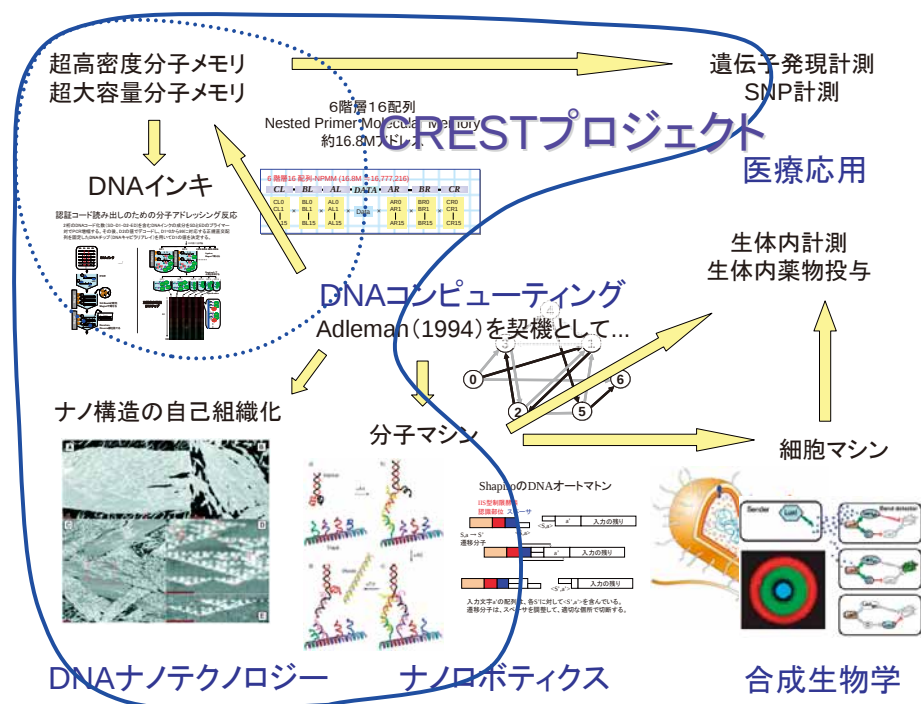
[参考 5] 板倉征男, 橋谷田真樹, 長嶋登志男, 舟山真人: 個人識別用 DNA 情報に関する実証実験報告(その1) - DNA の採取と短塩基配列の繰返し回数分布の解析 -, 電子情報通信学会技術研究報告, ISEC2001-12~18, 2001, pp.1-8.

[参考 6] 板倉征男, 橋谷田真樹, 長嶋登志男, 舟山真人, 辻井重男: 個人識別用 DNA 情報に関する実証実験報告(その2) - DNA-ID の生成と統計的検証 -, 電子情報通信学会技術研究報告, ISEC2001-12~18, 2001, pp.9-16.

2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

以下の図は分子コンピューティングの研究分野の展開を俯瞰したものである。この図の左側は情報技術やナノテクノロジーへの展開、右側は医療等への応用を目指したバイオテクノロジーへの展開を示している。



情報技術への展開の方向の一つとして、DNA を記憶素子として用いることにより、超高密度・超大容量の分子メモリを構築する試みが行われてきた。本プロジェクトはこの方向に焦点を当てている。すなわち、記憶素子としてのDNAの可能性を極めることを目指した。具体的には、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指した。

液状の分子メモリについては、分子コンピューティングの分野における既存研究を凌駕する記憶容量を達成することを目指した。数値目標としては1億アドレスを設定した。

表面上の分子メモリについては、高密度の情報量を達成することを目指した。数値目標としては1 μm あたり10,000ビットを設定した。

以上のような液状もしくは表面上の分子メモリを実現するためには、これまでにない反応制御技術が必要となる。例えば、表面上に多階層のアドレスを持つメモリDNA分子を固定し、これに対してアドレッシングを行うには、分離や抽出ではなく、DNA分子の形態変化を利用しなければならない。また、特定の微小スポットのみに限定された反応を実現する必要がある。本プロジェクトでは、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)によって分子のアドレッシングを行う技術を開発した。また、アドレッシングを含むメモリ分子に対する各種の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(マイクロアクター)の開発を行った。

しかしながら、分子メモリは超高密度・超大容量ではあるが、残念ながら現状では読み書きにかかる時間が非常に大きい。分子メモリの実現とそのための実装技術の開発は、特に記憶容量と記

憶密度に関して物理化学的な限界に接近するという基礎科学としての側面を持ち、従って様々は波及効果が期待されるが、領域委員会からのアドバイスもあって、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を模索した。

その結果として、液体に大容量の情報を格納できるという液状の分子メモリの特徴を生かして、分子認証技術の一つである DNA インキの開発を行うことを計画した。また、表面上の分子メモリに関しては、多種類の分子を高密度で固定できる利点を生かして、生体イメージング技術とナノ構造の構築技術の可能性を見出した。このような目標を想定して開発を行うことにより、分子メモリの特質がより明確になったと考えられる。

以上のように、本プロジェクトは、

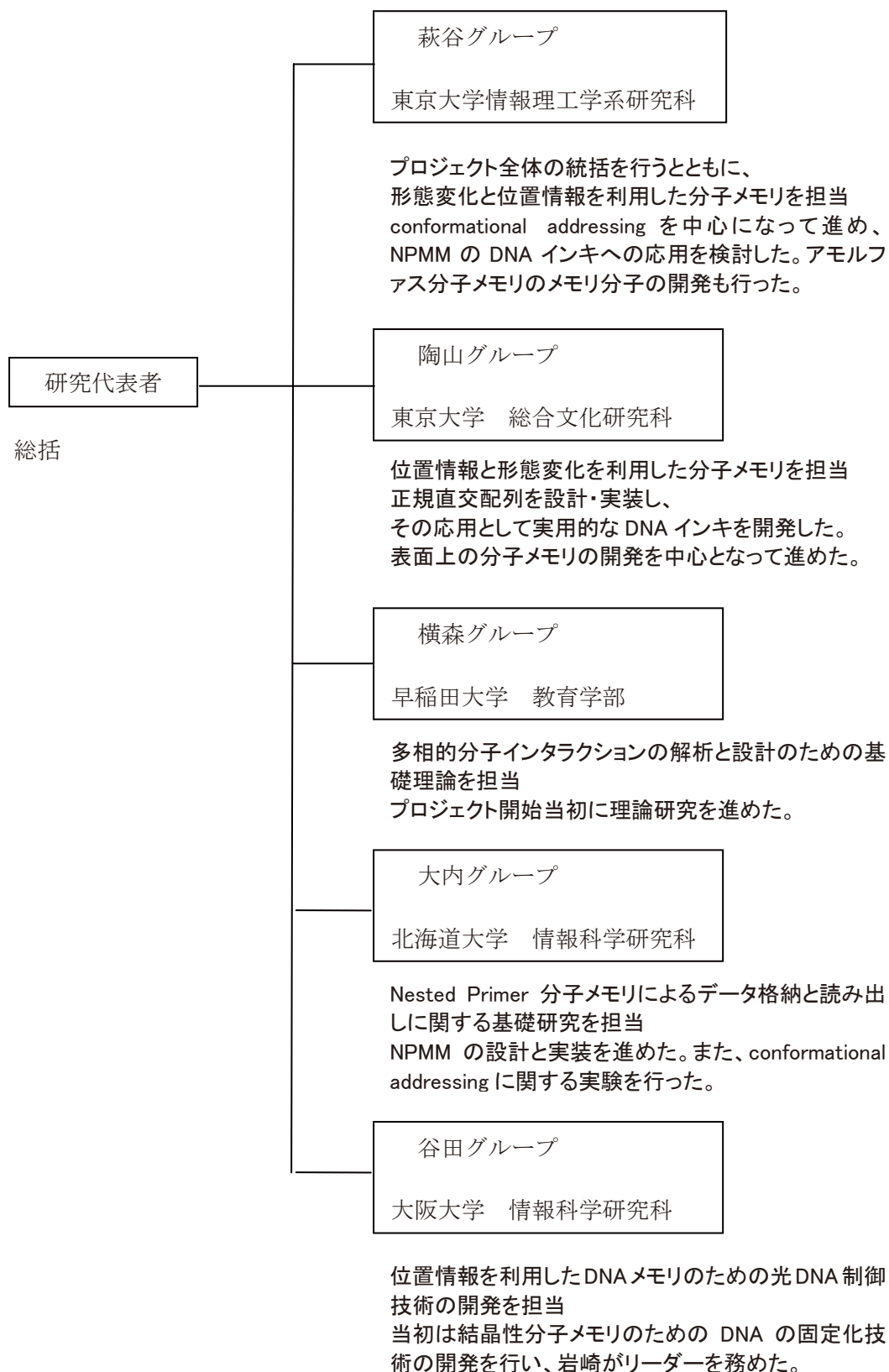
- ① 大容量・高密度の分子メモリの構築
- ② そのための実装技術の開発
- ③ 具体的な応用の開拓

という三つの観点から推進してきた。分子コンピューティングの分野を俯瞰する先の図においては、青い点線の部分の領域を中心に、実線で囲まれた部分の領域の研究を行ってきたといえる。その結果、以下で詳述するように、

- ① 液状の分子メモリと DNA インキへの応用
- ② 表面上の分子メモリとその応用の可能性
- ③ 分子メモリの実装技術としての多相的分子インタラクションと光 DNA 制御技術

という三種類の研究成果を得ることができた。

(2)実施体制



3 研究実施内容及び成果

3.1 NPMM(北海道大学 大内グループ・東京大学 萩谷グループ)

【NPMM をもとにした DNA インキ】の項目は、萩谷グループにおいて行われたものである。

(1)研究実施内容及び成果

【NPMM の概要】

Nested Primer Molecular Memory (以下, NPMM と呼ぶ)は, 塩基配列でコードされたデータ部とデータ部の両端に階層的に付加されたアドレス部からなるものであり, データ部のデータを読み出すためにはアドレスとなるプライマ対を順次指定して繰り返し PCR 増幅(Nested PCR)を行う. アドレスが階層化されていることにより, より種類数の少ないプライマ対で大規模なアドレス空間を表現可能である. 以下の図1は, 本研究で構築した NPMM を模式的に表したものである. 内側から A 階層, B 階層, C 階層と各階層の両側に 16 種類ずつの配列を持っている. 従って, この NPMM のアドレス空間は, $16^6=16,777,216$ となる. 便宜上, データ部の左側(5' 末端側)の各階層を内側から AL, BL, CL と呼び, 右側の各階層を内側から AR, BR, CR と呼ぶこととし, アドレス部それぞれの 16 種類のアドレス配列には 0~15 の数字を割当て, AL5, BR11 などと各アドレスを表現することとする. アドレッシングの際には, C 階層の配列のペアをプライマとして用いた PCR を行い, その後, B 階層, A 階層と Nested PCR を実行することで実現する.

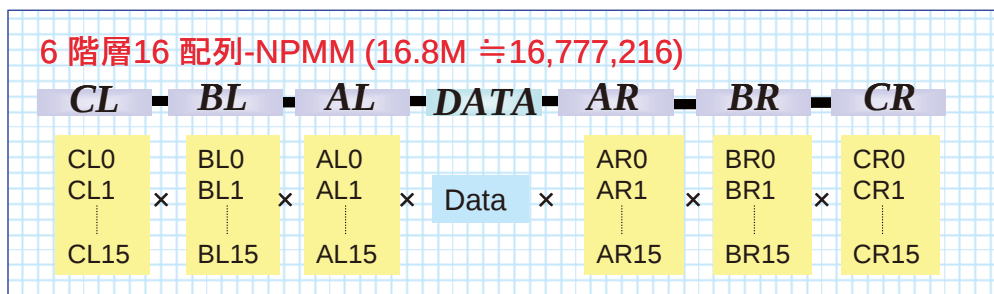


図1 16.8M の NPMM

【16.8M の NPMM の構築とアドレッシング】

本研究では, 研究開始時期から NPMM の基本構造や大規模化について順を追って行ってきた. 3 階層 3 配列(3×3×3)の計 27 のアドレスにおいて, 各階層のアドレッシングが適切に行われているかどうかを濃度勾配ゲル電気泳動(DGGE)を用いることによって確かめた. その後, 4 階層片側 10 配列(10,000 のアドレス空間)の NPMM, 3 階層両側 10 配列(1,000,000)の NPMM の構築を経て, 本研究での最終的成果として 3 階層両側 16 配列(約 16.8M)の NPMM の構築とアドレッシングに成功した. 本研究において, 徐々にスケールアップを進める上で, 実験の作業手順を明確にし, クリティカルパスを見出して, 効率的に実験を進める必要性があった. そのため, 実際に必要となる実験作業と実施順序, 日程を整理し最終的に約 16.8M のアドレス空間をもつ NPMM の構築に至った.

3 階層で両側 16 配列のアドレス部分の DNA 配列として 96 本, 及び, 各アドレス部をつなぐためのリンカ部の配列として 6 本, データ部として長さがそれぞれ, 20, 40, 60 のデータ data20, data40, data60 の 3 本, の計 105 本の一本鎖 DNA は, 配列同士がミスハイブリダイゼーションを起こさないように正規直交配列となるように設計を行った. 設計手法は, 本研究の成果でもある 2 step search を用いた.

16.8M 種類もの DNA 分子を 1 溶液中で合成するために, 各階層に共通のリンカ部を用いた PCR 法を用いた(図2).

アドレッシングが適切に行われたかどうかを示すための実験を以下のように行った. 16.8M のアドレ

ス空間のすべてについて、長さ 20 のデータである data20 を付加しておく。一方、16.8M のアドレス空間のうちただ一つのアドレス(CL0,BL0,AL0,AR0,BR0,CR0:すべて 0 のアドレス配列を使用するため All 0 と呼ぶ)には、通常の data20 を付加した分子の他にさらに data40 を付加した分子を溶液中に混合する。すなわち、All 0 のアドレスに対しては、data20 と data40 の両方がアドレッシングの結果抽出されることを期待する。同様に、All 8 のアドレスに対しては、data20 と data60 のデータを付加しておく。

この NPMM において、All 0 から All 15 までの計 16 種類のアドレスに対してアドレッシングを行った結果が図3である。各アドレスに対する 3 つのレーン(左から C 階層, B 階層, A 階層のアドレッシング後の溶液を表しており、一番右端のレーンが最終的なアドレッシング結果を意味する。

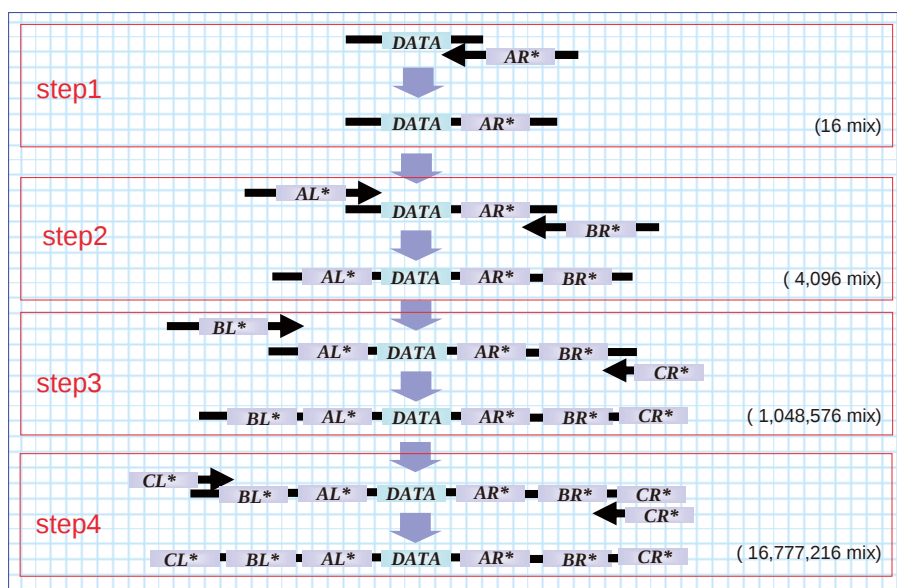


図2 16.8M-NPMM の合成

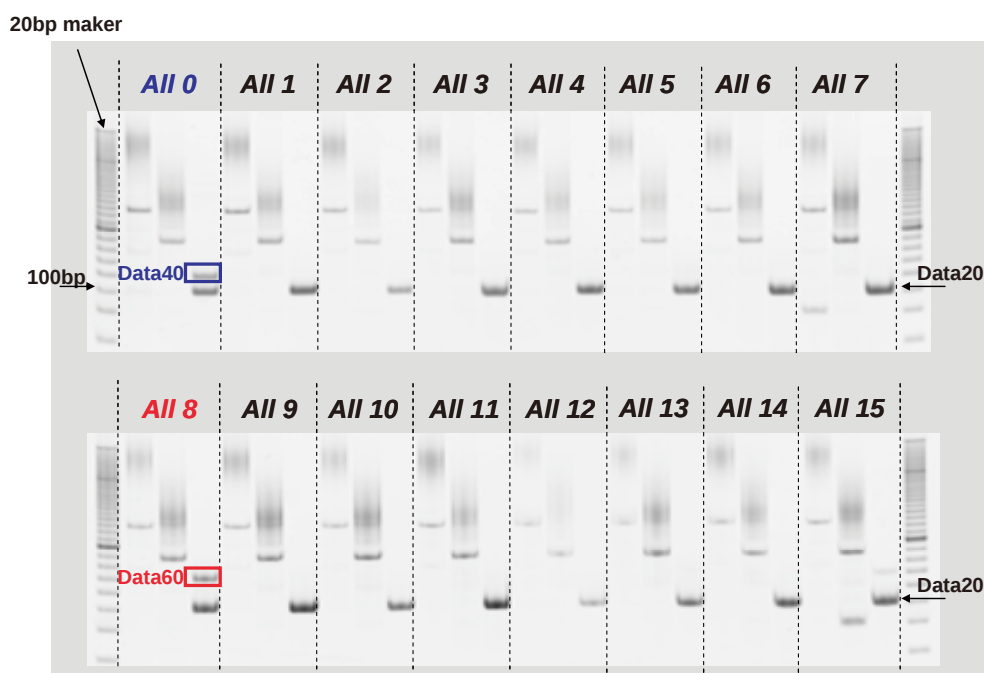


図3 16 種類のアドレスに対するアドレッシング結果

図3を見てわかる通り, All 0 のアドレスについては, data20 と data40 の二つのバンドが, また, All 8 のアドレスについては, data20 と data60 の二つのバンドが, それ以外のアドレスでは, data20 のみのバンドが検出されており, 適切なアドレッシングが行われていることを示している.

【各アドレス分子のばらつきについて】

NPMM の大容量化を考える上で重要な要素として, 如何に各アドレスに対応する分子を均一(当濃度)に作成するかという問題がある. 本研究においては, 共通なリンカ部をプライマとする PCR により, PCR 効率をなるべく一定にすることでより均一な NPMM の作成を目指した. しかし, 実際にすべてのアドレス分子について, どれだけの分子数が生成されているかについて調べることは現実的ではない. そこで, 本研究ではデータに対して最初に付加する A 階層の片側 16 種類のアドレスが均等に生成されるかのサンプリング実験を行った. このばらつきを測定し, すべての階層についてアドレス部を付加したときのばらつきを予測する.

まず, 共通な data20 に対して, AR0~AR15 をそれぞれ付加し, 濃度が同じになるように混合する. その後, AL0 というアドレスをこれらの 16 種類のアドレスに対して付加をすると, 生成物として AL0-data20-AR0, AL0-data20-AR1, . . . , AL0-data20-AR15 の 16 種類が生成される. これらの混合溶液に対して, (AL0, AR0), (AL0, AR1), . . . , (AL0, AR15) をプライマとしたリアルタイム PCR によって, ある蛍光量に達するまでのサイクル数に基づき, それぞれの濃度比を見積もった. また, 同様の実験を AL0 の代わりに AL8 を用いた場合も行った.

図4はその結果を示したものである. 横軸は A 階層の右側の 16 種類の配列, 縦軸はある閾値となる蛍光量に達するまでのサイクル数を表している. このばらつきが生成された 16 種類の分子数のばらつきと考えられる.

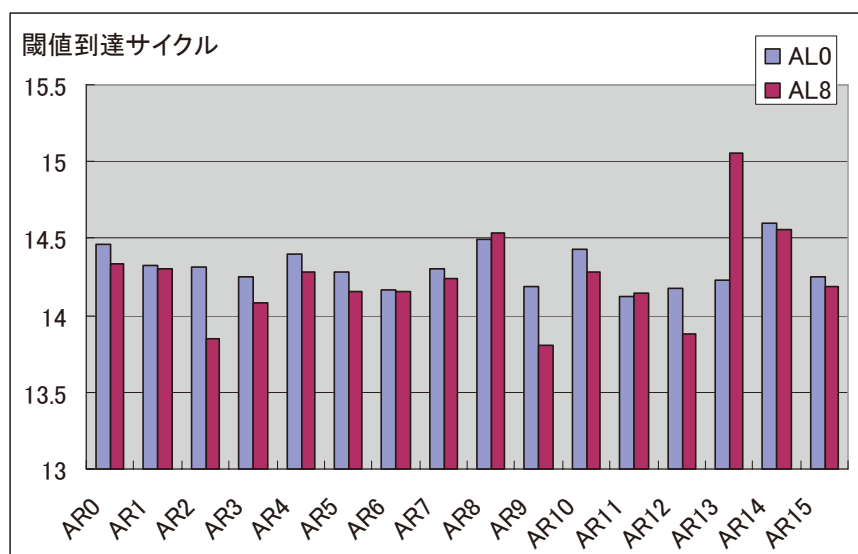


図4 階層内のアドレス配列の付加のばらつき

この結果から, この階層の片側を付加したときの濃度のばらつきは, 最も少ない生成量の分子を 1 としたとき, 最大の生成量となるアドレス分子は 2.36, 平均は 1.4 となることがわかった. このばらつきがすべての階層で起こると仮定した場合, 16.8M のアドレスについて最も少ない生成量となるアドレス分子の数を 1 としたとき, 最大が 173, 平均では 7.53 であると見積もることができた.

今回生成した 16.8M の NPMM では, 各アドレス分子が平均的に 185 分子程度存在するように調整したものであることを考慮すると, 最も分子数の少ないアドレスは, 25 分子程度存在すると考えられる. この 25 分子程度しか存在しないアドレスについて適切なアドレッシングが可能であるかどうかは定かではないが, この考察によって, 少なくともあるアドレス分子がまったく存在しないという意味での欠落はないということが期待できる.

【理論的な容量限界についての解析】

DNA の1分子が如何に小さいとはいえ, NPMM に容量限界があることは明らかである. 本研究では, NPMM の容量限界について, 数理モデルを構築して解析することにより議論を行った. 以下では, その数理モデルについて詳述する.

NPMM でのアドレッシングは, 各階層において両端のプライマ対を指定して PCR を行い, 本来増幅すべき DNA 分子が十分な量増幅した後, 次の階層のプライマ対を用いたアドレッシングへと進む. この際, 適切なアドレッシングが実行されるためには, 各階層の PCR 反応について以下のような条件が満足されていなければならない.

- (1) PCR で増幅される分子の総数は, 適切なプライマ量 P 以下でなければならない.
- (2) 過剰なサイクル数の PCR 反応は, 非特異的な PCR 産物を生成する可能性が高いために避ける. すなわち, i 階層目の PCR におけるサイクル数 c_i はサイクル数の最大値 max_cycle 以下とする.
- (3) 増幅後は, 増幅されるべき DNA 分子数の総数 amp が増幅されない DNA 分子の総数 non_amp に対して十分大きくなければならない. すなわち, 増幅後に amp が non_amp に対して少なくとも α 倍以上は存在していなければならない.
- (4) 各アドレスに割当てて DNA 配列は, 互いにミスハイブリダイゼーションしないような正規直交配列である必要があるため, アドレス部に使用する DNA 配列の総数 $2 \sum_{i=1}^L n_i$ が用意可能な正規直交配列数 N 以下である必要がある.

これらを考慮して, NPMM の容量最大化(総アドレス数の最大化)を目的とする最適化問題として定式化を行う. すなわち, 上記の(1)~(4)の条件をすべて満たす中で, 各階層へ割当ててアドレス分子の種類数 n_i ($1 \leq n_i \leq L$) を変えて, アドレス空間が最大となるものを探す. 探索には, 枝刈りを含めた全探索を用いた. ただし, ここでは簡単化のために, 各階層における両端のアドレス DNA の種類は同じであると仮定する.

$$\begin{aligned}
 & \text{目的関数: } \text{maximize } \prod_{i=1}^L n_i^2 \\
 & \text{制約条件:} \\
 & n_i \geq 2 \quad (\forall i \in \{1, 2, \dots, L\}) \\
 & N \geq 2 \sum_{i=1}^L n_i \\
 & \begin{cases} v(2^{c_i} - 1) \prod_{j=i+1}^L n_j^2 + 2vc_i(n_i - 1) \prod_{j=i+1}^L n_j^2 \leq P \\ amp_{c_i} > \alpha \times non_amp_{c_i} \\ 0 \leq c_i \leq max_cycle \end{cases} \quad (\forall i \in \{1, 2, \dots, L\})
 \end{aligned}$$

ただし、ここで amp_{c_i} と $non_amp_{c_i}$ は以下の式で表される.

$$amp_{c_i} = v \prod_{j=i+1}^L n_j^2 + v(2^{c_i} - 1) \prod_{j=i+1}^L n_j^2 \quad \dots\dots (a)$$

$$non_amp_{c_i} = v(n_i^2 - 1) \prod_{j=i+1}^L n_j^2 + 2vc_i(n_i - 1) \prod_{j=i+1}^L n_j^2 \quad \dots\dots (b)$$

式(a), (b)の第 1 項は増幅前の分子数を表し, 第 2 項は PCR 増幅後の増幅分子数を表している.

この最適化問題を適切なパラメータを設定して解くことにより, NPMM の容量限界について議論することができる. パラメータとしては, NPMM の階層数 L , 用意可能な正規直交配列数 N , PCR 反応における最大サイクル数 max_cycle , および, 適切なプライマ量 P , そして, PCR 増幅後に増幅対象 DNA 量 amp と非増幅対象 DNA 量 non_amp の濃度差に関わる係数 α がある.

一般的な PCR 反応で用いられるパラメータを考慮し, $max_cycle=30$, $P=50\text{pmol}$ ($100\ \mu\text{l}$ 溶液を考えた場合の最大量), $\alpha=1000$ とした. また, 正規直交配列数 N については, 長さ 20 の塩基配列で前述した 2-step search 法を用いた場合に既に得られている配列数を下回る 200 とした.

以下に階層数 L を変化させた場合の限界容量(目的関数値)と, その際の各階層に割り当てる配列数を示したものが表 1 である.

表1 階層数と限界となる容量(括弧内は, 各階層に割り当てる配列数)

階層数	L=2	L=3	L=4
限界容量	6,250,000 (50,50,50,50)	177,635,584 (56,34,7, 7, 34, 56)	194,435,136 (83,7,6,4,4,6,7,83)

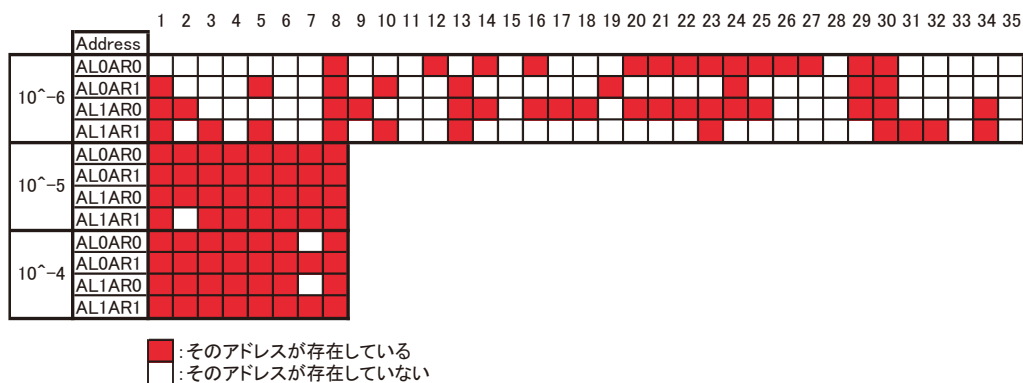
この結果から, 現在の階層数 3 の場合には, 170M 程度が限界となることがわかる. この数字は, 上記の条件で実験を行う限り, この数字以上のアドレス数を持つ NPMM を作成した場合は, 実験によってアドレスングできないという意味で欠損するアドレス部が現れる可能性が高いことを意味する. また, この数字がすべてのアドレス分子が均一に生成されている場合の限界容量である点を考慮すると, 現在, アドレスングに成功した 16.8M の NPMM はこの枠組みでの限界に近いサイズであると考えられる.

NPMM のアドレス配列を外側か内側のどちらにより多く割当てた方が良いかについては, そう単純ではない. 外側のアドレス数を多くすると, 最初の増幅時に非増幅対象となる DNA 分子の種類が増えるため non_amp の総数も多くなる. その結果, 増幅後に増幅対象 DNA の分子数 amp と non_amp の濃度差を十分大きくできない. また, 外側のアドレス数少なくすると, 最初の増幅時に増幅対象 DNA の種類数が増えるので, 増幅後に一種類あたりの分子数を大きくすることができない. これらの要因が拮抗するため直感的にはわからず, 基本的構造やパラメータに依存することになる. 本研究で用いた基本構造やパラメータでは, 外側を多くした方がより大容量化が可能である.

【NPMM をもとにした DNA インキ】

「研究実施の概要」の項で述べたアイデアが実際に実現可能かどうかに関して実験を行った. この実験には, 16.8M の NPMM ではなく, これを作るもとになった 10,000 アドレス(各桁が 10 種類の配列からなる 4 桁)の NPMM を用いている. この NPMM は, 外側に共通のプライマがハイブリダイズする配列を有しているので一様に PCR 増幅可能であるため, 上記の実験を行うのに適していた.

以下の図と表は実験結果をまとめたものである.



	Address	あり	なし	全体	検出率
10 ⁻⁶	AL0AR0	14	21	35	0.400
	AL0AR1	9	26	35	0.257
	AL1AR0	18	17	35	0.514
	AL1AR1	10	25	35	0.286
10 ⁻⁵	AL0AR0	8	0	8	1.000
	AL0AR1	8	0	8	1.000
	AL1AR0	8	0	8	1.000
	AL1AR1	7	1	8	0.875
10 ⁻⁴	AL0AR0	7	1	8	0.875
	AL0AR1	8	0	8	1.000
	AL1AR0	7	1	8	0.875
	AL1AR1	8	0	8	1.000

原液の NPMM は 10,000 種類の分子からなり、1・1あたりには、各種類平均して、 3×10^5 個の分子が含まれていると予想されている。まず、原液を 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} の 3 段階で希釈した後、4 通りのアドレスに対して分子の有無を調べた。まず BL0BR0 の二桁のプライマで PCR 増幅した後、AL0AR0、AL0AR1、AL1AR0、AL1AR1 の 4 通りの二桁で PCR 増幅する。この試行は 8 回ずつ行った。その結果、 10^{-4} および 10^{-5} に希釈した場合は、どのアドレスに対してもほぼ一様に分子を検出することができた。 10^{-4} および 10^{-5} の場合、各アドレスの分子が 1 個以上存在する確率はおおよそ $1 - e^{-30.0} = 0.999999 = 1$ および $1 - e^{-3.0} = 0.95$ である。これに対して、 10^{-6} に希釈した場合は、検出がまだらになった。そこで、この希釈率でさらに多くの試行を行った。

4 種類のアドレスに対して、NPMM の原液を 10^{-6} に希釈する試行を全部で 35 回行った。結果として、4 種類のアドレスに対して、 $14/35=0.400$ 、 $9/35=0.257$ 、 $18/35=0.514$ 、 $10/35=0.286$ という検出率を得た。理論上は、各アドレスの分子が 1 個以上存在する確率はおおよそ $1 - e^{-0.3} = 0.26$ である。アドレス間の相関(特に AR j による相関)が観測されるものの、検出のパターンはかなりばらついたものになった。

また、希釈したものを外側のプライマを用いて一様に PCR 増幅し、その結果をさらに何回かに分けて希釈しても、各アドレスの検出のパターンは同じになった。従って、外側のプライマを用いた PCR 増幅によって各アドレスのばらつきがそのまま増幅されていることがわかった。

(2)研究成果の今後期待される効果

NPMM に関しては 1 億アドレスの実現がプロジェクト当初の目標であった。残念ながらこの目標は達成できなかったが、これに近い規模を持ち、数理モデルの示す物理化学的限界にほぼ達していると考えられる大容量分子メモリを構築することができた。また、構築した分子メモリの DNA インキへの応用を構想した。ランダム性を活用した再構築不可能な DNA インキは、分子レベルのゆらぎをマクロに捉え、さらにそれを活用するという点において、わかりやすくインパクトが大きい。実際にこのような DNA インキを実用化すれば、分子コンピューティングの具体的な応用事例として参照されることが考えられる。

3. 2 正規直交配列から作られた DNA インキ(東京大学 陶山グループ)

(1)研究実施内容及び成果

DNA インキはDNA 分子を含むインキである. 普通のインキとは違い, インキに含まれるDNA の配列に情報を書き込むことができる. すなわち, メモリ機能を持つインキである. DNA インキのメモリは, 半導体メモリのように, 勝手に内容を複製したり読み出したりすることを防止することができる. また, ステガノグラフィによりメモリの内容を隠すこともできる. しかし, 半導体のメモリとは違い, メモリ素子の大きさがナノスケールと小さく, 無色・無臭で食べても害にならない. これらのことから, DNA インキは電子認証・暗号化が困難な材質, 形状, 形態を対象とする認証や暗号化に適している. たとえば, ボールペン, 万年筆, 朱肉, 絵具, 印刷用インキに DNA インキを使用すれば, それらを用いて作成された契約書, 証明書, 著作物, 美術品, 書画, 骨董品, 高級ブランド製品, 貨幣などの認証や真贋判定に利用できる. また, 農作物, 海産物, 加工食品に添加すれば, 品種だけでなく, 産地や生産者の認証も可能である.

陶山らは, 正規直交配列を用いて, 実用性の高いDNA インキの開発を行った. 正規直交配列は正規性(長さ, 熱安定性, 増幅率が同一である)と直交性(ミスハイブリ, ミスプライミングがない)の二つの性質を有する特別な DNA 配列で, DNA 分子反応を利用して正確なアドレッシングや演算を行うために開発された. このような正規直交配列を用いて各桁を表現した数が DNA コード化数(DCN: DNA Coded Number)である. DNA インキの中に DCN が k である DNA が存在するときビット k の値が 1, 存在しないとき 0 であるとする, $k=1$ から N までの N 種類の DCN を用いてビット長 N のメモリを持つ DNA インキが作れる(図 S-1). ビット長が N のメモリは 0 から 2^N-1 の非負整数を格納できるので, これらの非負整数を認証番号に持つ DNA インキである. これまでに設計した 23 塩基長の正規直交配列の集合は大きさが約 500 であるから, 2 桁の DCN を用いると, 最大で約 6 万(250×250)ビットのメモリ機能を有する DNA インキを作ることができる.

実際に, 318 種類の DCN を使用して 318 ビットのメモリを有する DNA インキを調製し, 分子アドレッシングにより正確な読み出しができることを確認した. 318 種類の DCN は, 増幅特性を調べた約 600 種類の DCN の中から, 増幅特性が揃ったものを選択することにより決定した. 値を 1 にセットするビットを様々に変えた DNA インキを調製し, 図 S-2 に示した分子アドレッシング反応により各ビットの値を決定することを行ったところ, メモリの内容, すなわち, 認証番号を正確に読み出せることがわかった.

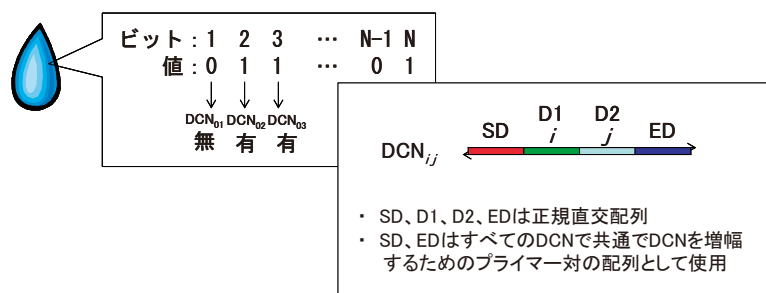


図 S-1 N 種類の DCN から作られたビット長 N のメモリを持つ DNA インキ

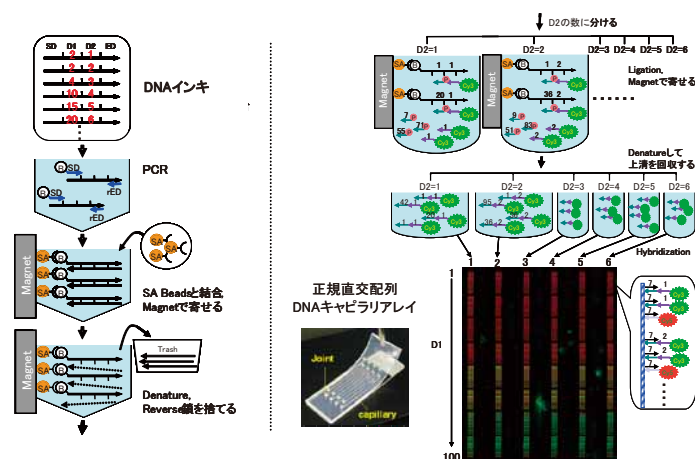


図 S-2 分子アドレッシングによる DNA インキのメモリ内容の読み出し

■試験管内のDNAインキ (コントロール)



■DNAインキ印刷紙片 (分子アドレッシング反応液の ステガノグラフィなし)



■DNAインキ印刷紙片 (分子アドレッシング反応液の ステガノグラフィあり)



認証番号はすべて 63.(255)₃₉

図 S-3 DNA インキの認証番号の読み出しの例

さらに、ノイズや擬似認証番号を表す DCN の DNA を高い濃度で混入することにより、メモリの内容を隠した DNA インキを調製した。このようなステガノグラフィを施した DNA インキであっても、鍵となるプライマの配列がわかると、分子アドレッシングにより正確にメモリの内容を読み出すことができた。メモリの内容を読み出す際の鍵となるプライマ配列の漏洩を防ぐために、それらをステガノグラフィで隠した分子アドレッシング反応液を用いても、メモリの内容をきちんと読み出せることがわかった。認証番号の読み出しは、DNA インキを染み込ませて乾燥させた紙片からも行うことができた(図 S-3)。したがって、実用性の高い DNA インキを開発することができたと言える。

(2)研究成果の今後期待される効果

本研究項目は実用化の直前にまで達していると考えられる。今後、DNA インキを活用する実際的なアプリケーションを見出して、実用化を進めることが重要である。例えばスタンプメーカーにコンタクトすることを考えている。

3. 3. アモルファス分子メモリ(東京大学 陶山グループ)

(1)研究実施内容及び成果

アモルファス DNA メモリは、赤外線吸収層をもつ基板の上に、アドレスの異なる多種類のヘアピン DNA メモリ分子をランダムに固定した分子メモリである。赤外レーザー照射により基板表面温度が局所的に上昇した領域でのみ、分子アドレッシングによるメモリの書き込みと消去が行われる。レーザー光の照射位置に対応した物理的地址とヘアピン DNA メモリ分子の塩基配列で指定された分子アドレスの両者を利用した高密度・大容量のメモリを実現することができる。

アモルファス DNA メモリは分子反応で書き込みと消去を行う分子メモリである。分子反応を利用するので超並列の動作が可能であるが、半導体メモリのように高速で動作させることは難しい。したがって、大量の電子化された情報を格納するために既存のメモリの替わりに使用するというよりは、分子で与えられたデータを格納するための新しい用途のメモリである。たとえば、適当なエンコード反応を用いて分子アドレスに変換してから書き込みを行うと、多種類の分子データの空間分布をアモルファス DNA メモリに同時に書き込むことができる。その後、分子アドレッシングにより順番に読み出しを行うと、検出のためのラベルが1種類であっても、非常に多種類の分子データの空間分布を読み出すことができる。すなわち、分子アドレッシングにより多重にイメージを格納することができるイメージング・プレートとして利用できる。また、個々の微細部品の配置パターンを別々のアドレスで書き込んだのち、アドレスを表すDNAをタグとして付けた部品で読み出しを行うと、微細部品をあらかじめ指定したパターンにしたがって集積することができる。すなわち、分子アドレッシングにより微細な部品を集積させるためのアセンブリ・プレートとして利用できる。

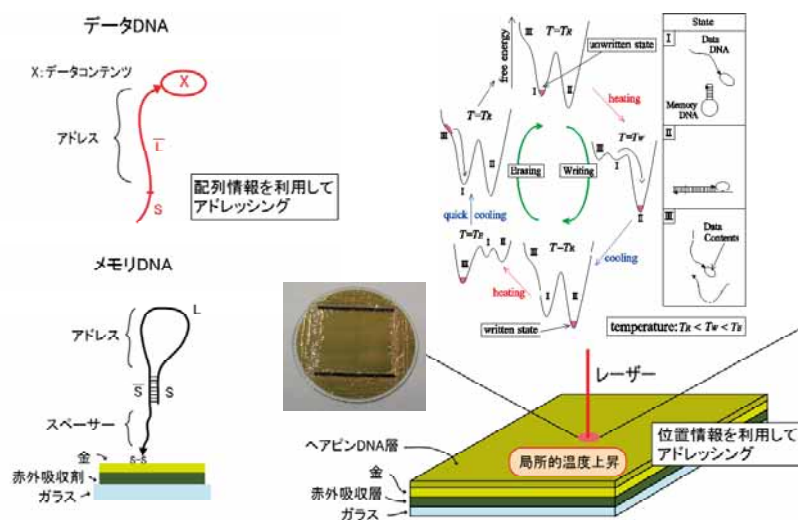


図 A-1 アモルファス DNA メモリとその動作原理

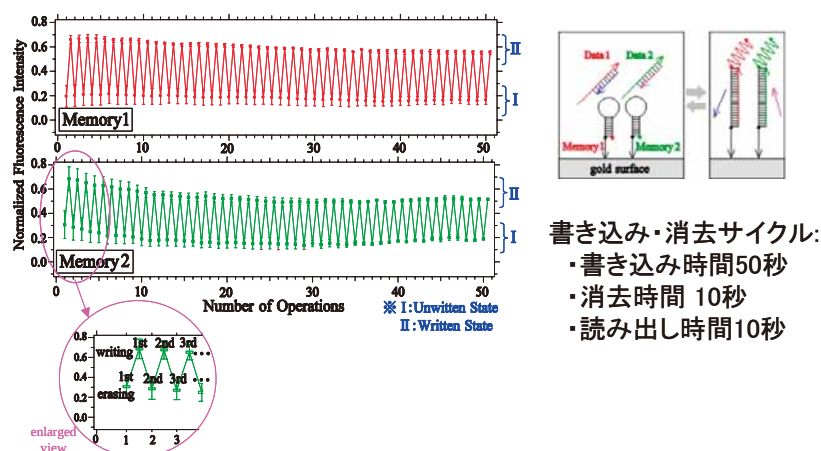


図 A-2 アドレス 1 と 2 への並列的書き込みと消去

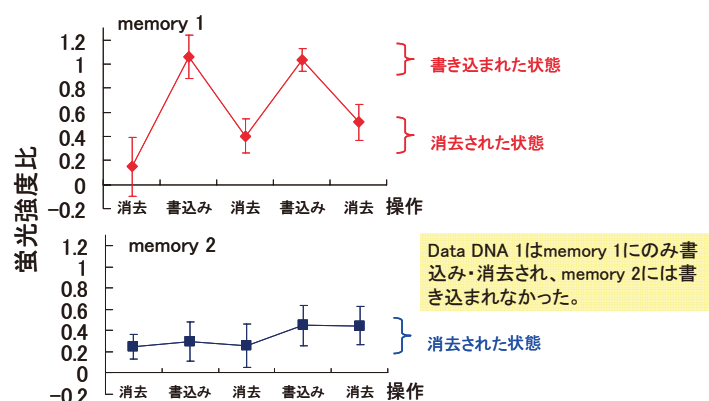


図 A-3 分子アドレッシングの多重度

1 桁の 2 つのアドレスをもつヘアピン DNA メモリ分子を用いて、並列かつ選択的な書き込みと消去を 50 回以上繰り返して行えることを確認した. アドレス 1 とアドレス 2 のヘアピン DNA メモリ分子のステムの端の部分に TAMRA/Dabcyl と FAM/Dabcyl を導入し、書き込み・消去の状態異なる蛍光色の FRET を用いて検出した. アドレス 1 をもつデータ 1 で書き込みを行うとメモリ 1 のみが書き込まれ、逆にアドレス 2 をもつデータ 2 で書き込みを行うとメモリ 2 のみが書き込まれた. データ 1 およびデータ 2 の両方で書き込みを行うと、メモリ 1 とメモリ 2 が同時に書き込まれた(図 A-2). 基板上に固定したメモリ 1 とメモリ 2 の分子の量比を変えて実験を行ったところ、メモリ 1 がメモリ 2 の 1/100 であってもメモリ 1 に対して選択的に繰り返して書き込みができることが確認された(図 A-3). メモリ 1 がメモリ 2 の 1/1000 であっても選択的に書き込みが可能であることもわかった. これらのことから、同じ物理的アドレスに少なくとも多重度 1000 で分子アドレッシングが可能であることが示された.

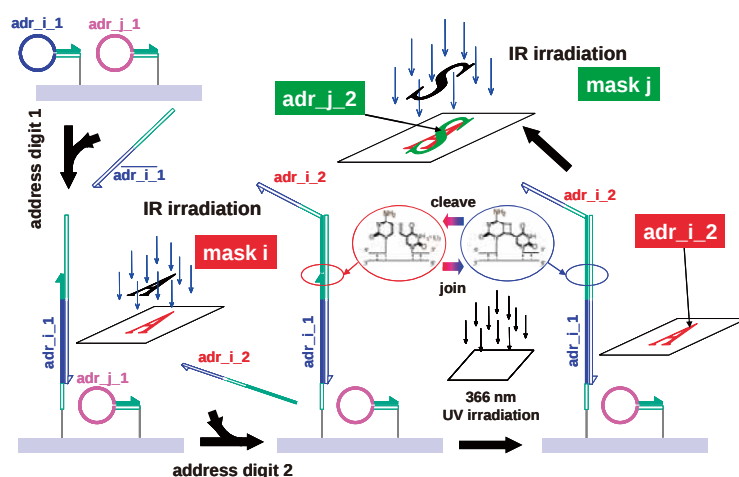


図 A-4 アモルファス DNA メモリを用いた DNA-ROM

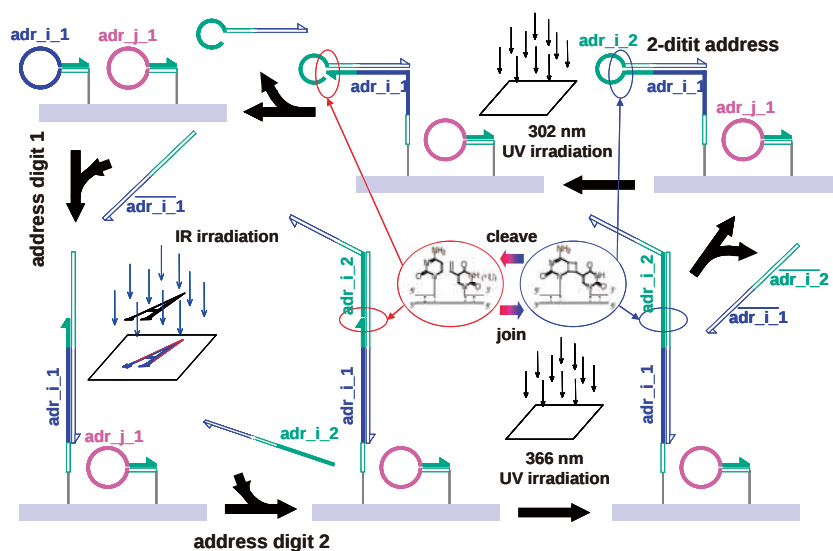


図 A-5 アモルファス DNA メモリを用いた DNA-R/RW

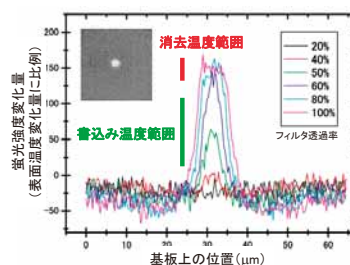
アモルファス DNA メモリをイメージング・プレートやアセンブリ・プレートとして使用するためには、ROM 化が必要である。結晶性 DNA メモリのところでも使用した 5-カルボキシビニル-2-ウラシル (^CVU)を用いた光ライゲーション反応を利用して、アモルファス DNA メモリで DNA-ROM や DNA-R/RW を作製する方法を考案した(図 A-4 および A-5)。

図 A-5 は、空間分解能の関する最近の実験結果を示したものである。この実験によれば、少なくとも消去操作に関しては、2 μ m の空間分解能が得られることがわかった。この結果に従って、消去操作を用いた DNA-ROM(ネガ方式)においては、この分解能で実際にパターンを描画できることが確認できた(図 A-6)。

空間分解能の測定

■ 基板表面温度分布

- 書き込みが起こる温度範囲は広いので、書き込みの空間分解能は数 μm 以上になる。
- 一方、消去はある温度以上でしか起こらないので、消去の空間分解能は $2\mu\text{m}$ 程度にすることが可能である。



■ 消去の空間分解能

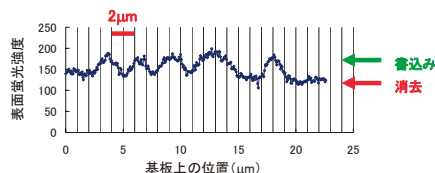


図 A-5

DNA-ROM(ネガ方式)の作製実験

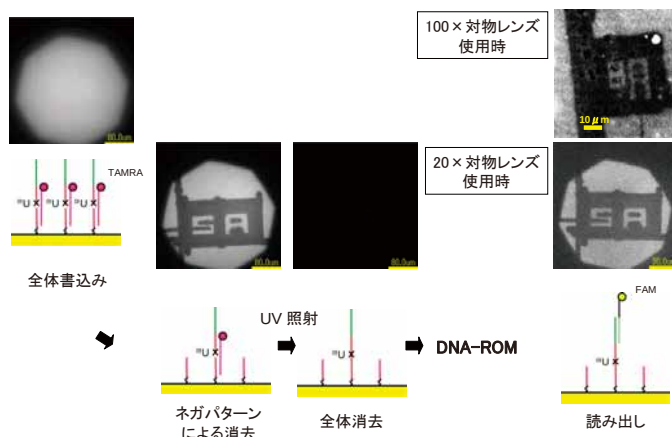


図 A-6

(2)研究成果の今後期待される効果

$1\mu\text{m}$ 四方に 10,000 ビットの密度を実現することが当初の目標であり、このために多重度 1,000 の分子メモリが構築可能であることを確認した。 $1\mu\text{m}$ 四方に 10,000 アドレスは難しいが、単位面積を絞ることにより、 $1\mu\text{m}$ 四方に 10,000 ビットの密度を実現することは不可能ではないと考えられる。

しかし、ことさらに記憶密度を上げるよりも、上述したように、分子アドレッシングの利点を生かして、多重遺伝子を並列計測するためのイメージング・プレートや微細な部品を集積させるためのアセンブリ・プレートの開発を進めることが重要である。生体イメージングおよびマイクロスケールの構造形成に関する新しい技術となる可能性が大きい。

特に、生体イメージングに関しては、提案した技術の開発に成功すれば、従来と比較にならない多重度で遺伝子(mRNA)の空間分布を計測することが可能となり、そのインパクトは大きいと考えられる。

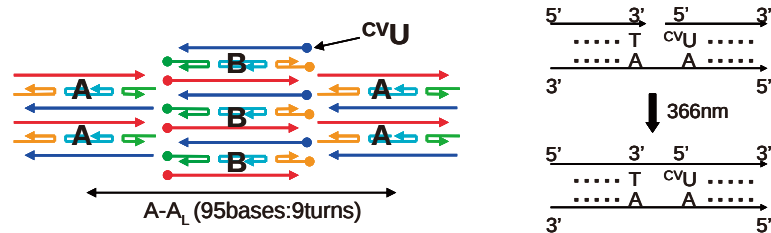


図 C-2 光ライゲーションのための cvU を導入した DX タイル(A と B) のアレイ

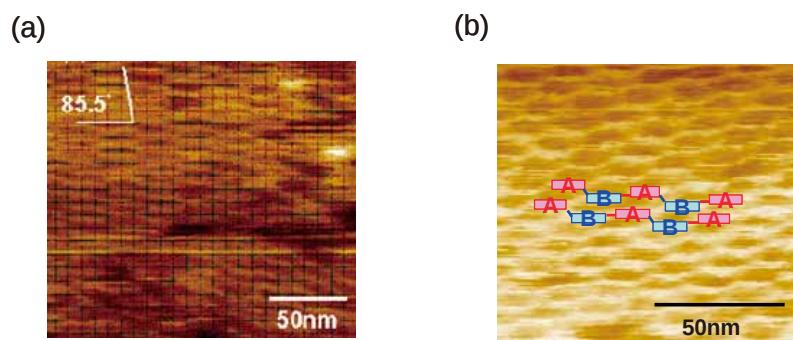


図 C-3 cvU を導入した DX タイル・アレイの AFM 像

熱耐性をもつ結晶性 DNA メモリを構築するために, cvU を導入した DX タイルを調製し, 自己会合により二次元周期構造をもつ DNA タイル・アレイが作れるか調べた. その結果, 図 C-3a に示したように, 二次元周期構造をもつ DNA タイル・アレイが形成できることが原子間力顕微鏡 (AFM) の観察によりわかった. さらに, 366nm の紫外線照射による光ライゲーションを用いて主鎖を共有結合で連結しても, アレイ構造体は壊れず, 二次元周期構造を保つことが確認された.

これらの結果により, 分子アドレッシングによるナノスケールの位置アドレッシングが可能な結晶性 DNA メモリを構築するための基礎が確立できたといえる.

本項の最初に述べたように, 本プロジェクトの初期の段階においては, 谷田グループの岩崎たちと共同で, DNA を固相に固定する技術の開発を行った. 具体的には, AFM 陽極酸化を用いた微細パターンニング技術を用いて, 半導体シリコン表面に DNA 分子を固定する技術の開発を行った. 図 C-4 は半導体シリコン表面に形成した酸化物ドットの 2 次元配列上に, 長さ約 16 ミクロンの λ -DNA を固定した例であり, ほぼ一直線上に DNA 分子が固定されていることがわかる. 本年度は特に, 固定位置の精度向上を目指して実験を行った. 図 C-5 は酸化物ドットの間隔 (300nm) とほぼ同じ長さを持つ両末端アミノ修飾の DNA 分子 (898bp) を酸化物ドット間に固定した例である. 酸化物ドット表面はあらかじめ γ -aminopropyltriethoxysilane (γ -APTES) および glutaraldehyde によって処理することによりアルデヒド基が導入されている. ドットおよびその間隔を小さくすることにより固定位置の分解能を向上させることができると期待される.

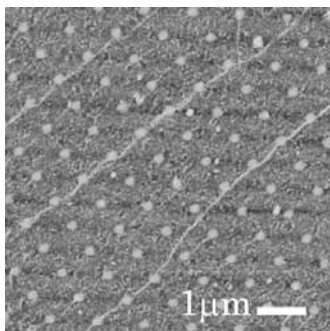


図 C-4 酸化物ドットアレイ上に固定された λ -DNA 分子

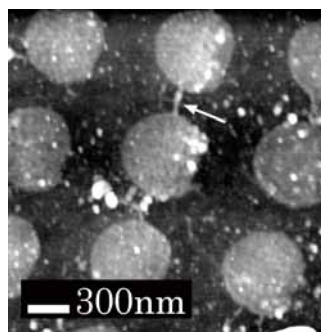


図 C-5 酸化物ドット間を接続する形で固定された DNA 分子

(2)研究成果の今後期待される効果

本研究が構想しているように、mDNA を用いた二次元構造の構築が可能になれば、ナノスケールの構造形成が自由に容易にできるようになる。DNA ナノテクノロジーが現実的なものになるという意味において、その波及効果は極めて大きいと考えられる。

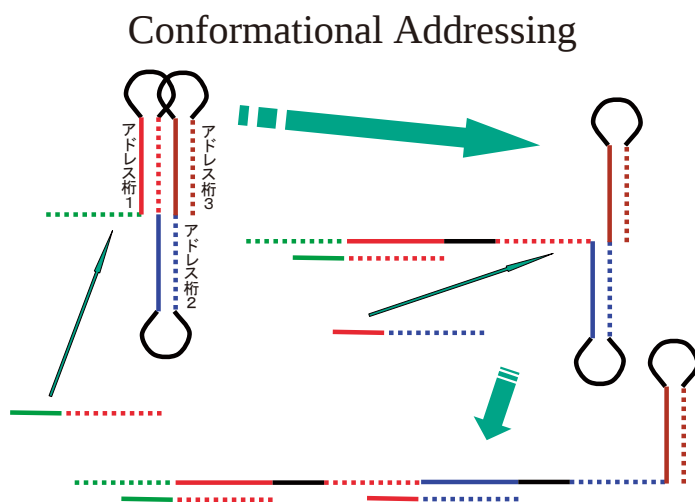
今後、mDNA を用いて二次元構造の構築を行った上で、実際に分子アドレッシングによって固有アドレスと位置アドレスの変換を行い、ナノパターンに従ってナノ粒子を配置することが課題である。また、本プロジェクトの初期に開発した AFM による陽極酸化などのトップダウンの技術と融合し、ナノスケールからマイクロスケールにおよぶ分子パターン形成へと発展させたい。

3. 5 conformational addressing と多相的分子インタラクション(東京大学 萩谷グループ・北海道大学 大内グループ)

4連続ヘアピンに関する実験は、萩谷グループと大内グループの共同研究によって行われた。

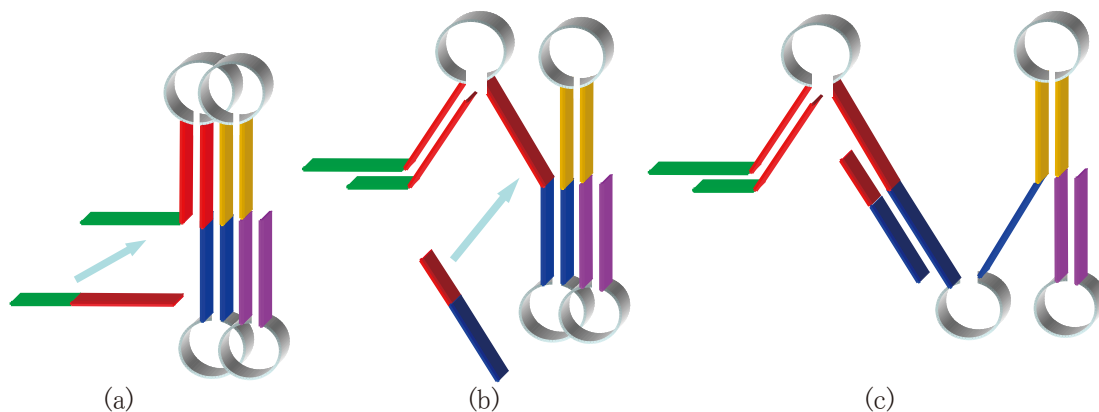
(1)研究実施内容及び成果

萩谷グループと大内グループは、下図にあるように、多階層のアドレスの各桁に対応する一本鎖の DNA を与えると、逐次的にその形態を変化させるメモリ分子素子の開発を進めてきた。下図において、同じ色の破線と実線は互いに相補的な DNA 鎖を表している。



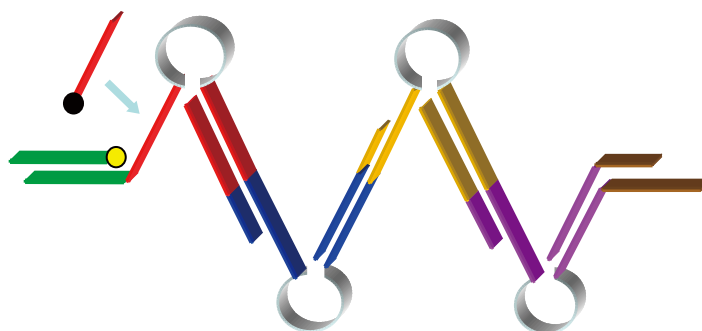
このメモリ分子素子は連続したヘアピンから成り立っている。ヘアピンを開くための一本鎖の DNA をオープナと呼んでいる。このオープナの塩基配列は、ヘアピンの左側の配列とそれに続くステム部分に相補的になっている。オープナがヘアピンの左側の一本鎖部分にハイブリダイズすると、ブランチ・マイグレーションの反応によってヘアピンが開く。ヘアピンが開くと、次のオープナがハイブリダイズできる一本鎖部分が露出する。全てのヘアピンを開くためのオープナが揃ってはいじめて最後のヘアピンが開くことができる。

萩谷グループと大内グループは、以下の図に示すように、4つのヘアピンから成るメモリ素子を実際に作成し、その動作を実験によって確認することに成功した。



ゲル電気泳動により、5'末端からヘアピンを開くオープナのセットと3'末端から開くオープナのセットのどちらを用いた場合においても、正しいオープナを正しい組み合わせで投入したときのみ、4つのヘアピンのすべてが開くことを確認した。このためには、反応温度、塩濃度、オープナのリード部（ヘアピンとハイブリダイズする部分）の長さが重要であることがわかった。特に、リード部を10ベースにして反応温度を45度を設定することにより、従来から問題となっていたオープナ同士の干渉を完全に避けることができた。

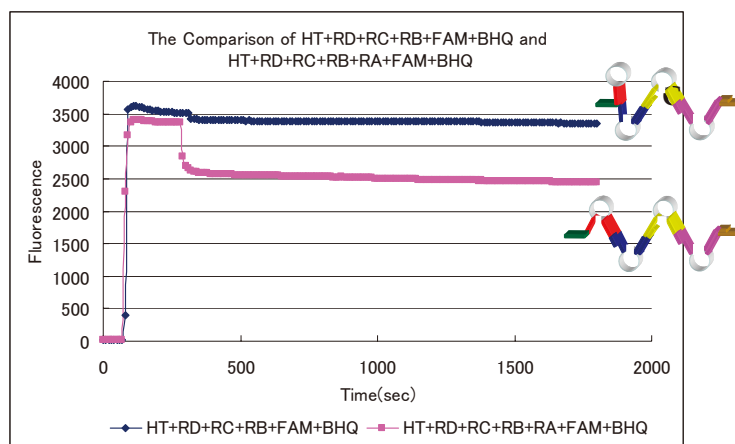
また、以下の図に示すように、すべてのヘアピンが開いたときのみ蛍光が低下する検出方法を確立した。



最後のヘアピンが開いたときに、一本鎖になったヘアピンのステムと隣接する一本鎖部分にハイブリダイズする二本のオリゴを用いる。これらのオリゴの末端には蛍光分子と消光分子を付けており、二本ともがハイブリダイズしたときのみ蛍光が減衰する。蛍光測定の結果、およそ三分の一の分子が最後のヘアピンを開いていることがわかった。

Test 2

How much DNA machine was successfully made?

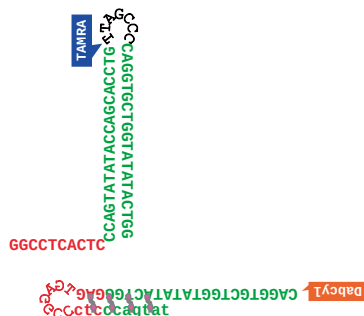


以上の成果をもとに、実際に複数アドレスの分子メモリの構築を開始した。プロトタイプとして、 $3 \times 3 \times 3$ の分子メモ리를構築し、異なるアドレスのメモリ分子が排他的に動作することを確認した。

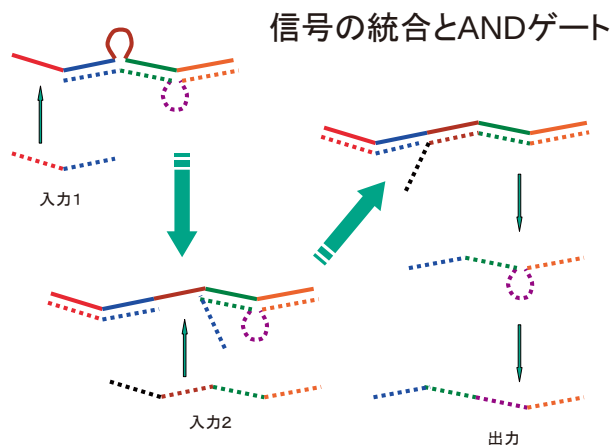
萩谷グループでは、以上で述べた conformational addressing と温度制御や光制御によるアドレッシングを組み合わせ、多相的分子インタラクションに基づく分子アドレッシング技術の開発を進めてきた。温度制御との組み合わせに関しては、「研究の背景と狙い」の節で述べたように、陶山グループと共同でアモルファス分子メモリにおけるアドレッシングと conformational addressing を融合する試みを行った。アモルファス分子メモリは特定の温度において書き込みを許すメモリ素子から成る。これと conformational addressing を組み合わせ、二桁のアドレスを持ち特定の温度においてのみ書

き込み可能なメモリ素子を構築した。配列設計は陶山グループが行い、基礎的な実験は萩谷グループが行った。これは、10,000 アドレスから成る高密度アモルファス分子メモリの基盤技術と考えられる。

また、萩谷グループは光による分子アドレッシングの開発を進めた。具体的には以下の図のように、名古屋大学の浅沼浩之氏が開発したアゾベンゼンが挿入された DNA 分子を用いて、conformational addressing の光制御を行った。



温度制御と同様に、オープナのヘアピンの開閉を光によって制御する。ヘアピンのステム部分にアゾベンゼンが挿入されており、紫外光をあてることにより、アゾベンゼンが trans 体から cis 体に異性化すると、ヘアピンの T_m が下がってヘアピンが開き、オープナとして働くことができるようになる。萩谷グループでは、温度制御や光制御による分子アドレッシングを発展させ、環境からの入力（例えば、光、温度変化、塩濃度変化）を計測して、それに従って情報処理（すなわち状況判断）を行い、最終的に何らかの出力（光や適当な分子）を行う汎用的な分子システムの構築に向けた研究を進めてきた。特に、ヘアピン構造やバルジ構造に基づく分子マシンが集まった分子システムによって、ブール演算に代表される汎用的な並行計算を実現することを目指した。



例えば、上の図はバルジ構造によって実現された AND ゲートを示している。バルジ構造に対して二つの一本鎖 DNA が入力として与えられたときのみ、バルジを作っていた一本鎖 DNA が出力として放出される。このシステムが実際に動作することを実験により確認した。

プロジェクトの初期の段階において、conformational addressing の他に、萩谷たちが従来から研究を行っている WPCR(whiplash PCR)の分子アドレッシングへの応用を行った。WPCR はヘアピンのポリメラーゼ伸張を利用して DNA 分子により状態遷移を実現する反応機構である。8 段階の連続状態遷移では平均して各段階の遷移が 70%以上の効率で進行することを明らかにした。この値は、1 pmol(ピコモル)程度の微量な DNA を用いて行う 1 回の連続状態遷移反応あたり、数十段階の演算ステップを一つの反応容器内で並列に実行できることを意味しており、今後の大容量化が期

待される。異なる遷移テーブルをコードした、長さも異なる複数種の DNA 分子が共存する条件下においても、それぞれの一本鎖 DNA 分子が独立した演算装置として連続状態遷移を正しく実行できることを確認した。この結果により、膨大な分子メモリ群のなかから、特定のアドレスを持つ微少な DNA 分子の塩基配列上にコードしたデータを特異的に読み出す手法として、WPCR が有効であることが示された。

(2)研究成果の今後期待される効果

当初の目標であった 4 連続ヘアピンのアドレッシングに成功した。このような多段階の状態遷移が実現できたことは、DNA マシンの技術としても注目に値する。現在、 $3 \times 3 \times 3$ の分子メモリのプロトタイプを構築しており、異なるアドレスのメモリ分子が排他的に動作することを確認済みである。しかしながら、すべて(三つ)のヘアピンが開裂する分子の割合が余り大きくないために蛍光による検出の効率がよくない。今後の課題として、ヘアピン開裂の割合を大きくすること、さらに効率の良い検出方法を考案することがあげられる。

conformational addressing の発展として、汎用的分子システムに関する研究を進めているが、各種のセンサーやアクチュエータを含む、汎用の分子部品からなる分子システム構築のフレームワークが現実のものとなれば、ナノテクノロジーとバイオテクノロジーに両方にとってインパクトがあると考えられる。

3. 6 光 DNA 制御技術(大阪大学 谷田グループ)

(1)研究実施内容及び成果

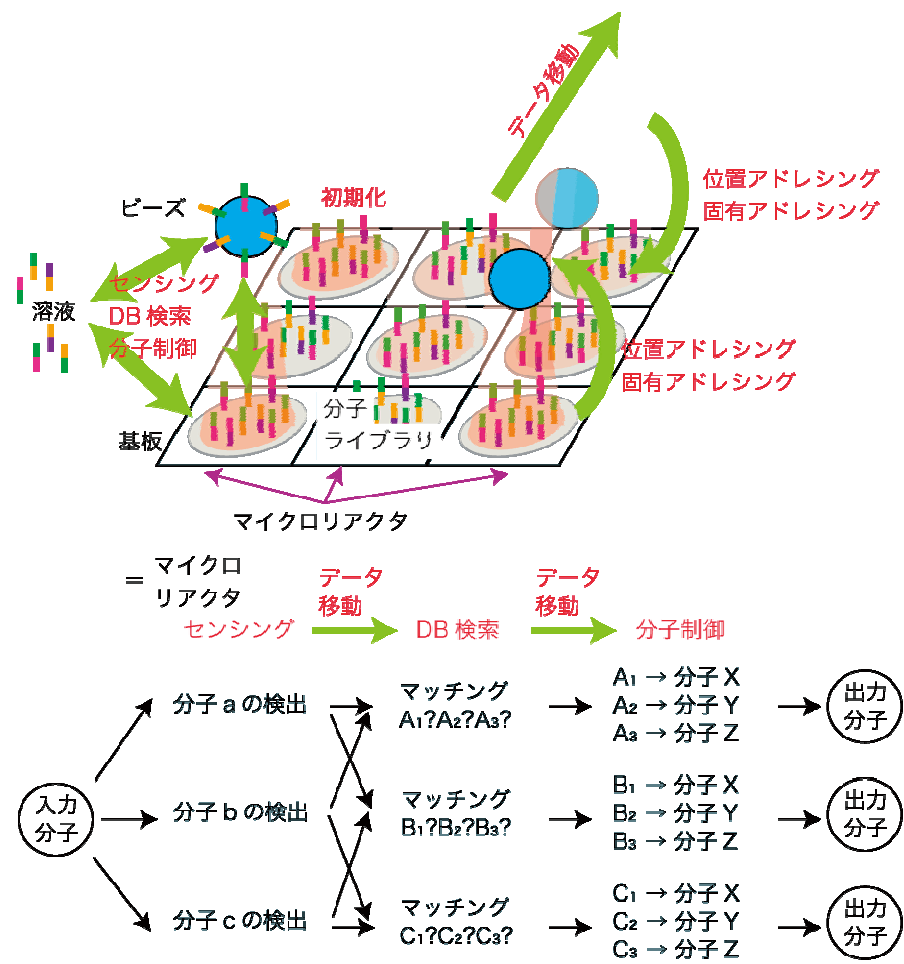


図1 (上) 光 DNA 制御技術に基づくマイクロリアクタアレイの概念図と (下) 分子情報処理の手順例

分子の固有アドレスと位置アドレスを利用するアモルファス分子メモリを実現するためには、分子の位置情報を効率的に扱う技術が必要である。谷田グループでは、光を用いて DNA 分子を操作する「光 DNA 制御技術」の開発を行った。この方法では、マイクロスケールで選択的に、かつ、空間並列に DNA 分子を操作することが可能であり、アモルファス分子メモリにおけるアドレッシングやデータの移動、初期化に利用する。また、反応空間内に存在する微量な分子に対して多様な操作を実現する汎用技術と位置づけることもでき、光 DNA 制御技術に基づくアモルファス分子メモリは、図 1 に示すマイクロアクタアレイなどへの応用が考えられる。マイクロアクタアレイは、アドレス付き分子ライブラリを基に、基板上、ビーズ上、溶液中に存在する分子の相互インタラクションを光制御し、また、マイクロアクタ間の連携を図ることにより、プログラム可能な分子情報処理機構を提供する。

本プロジェクトでは、光 DNA 制御技術として、DNA 分子を群として移動する技術と、特定の位置に存在する DNA 分子に関わる反応 (インタラクション) を局所的に制御する技術を中心に開発を行った。光技術と DNA 分子とのスケールギャップを埋め合わせるため、特に、マイクロビーズを有効活用した方式について検討した。

DNA の移動には、垂直共振器型面発光レーザー (VCSEL) アレイを光源とする光マニピュレーション法を適用する。VCSEL アレイ光マニピュレーションは、光源の直接変調により複数の物体の並列操作が可能である、光マニピュレーションシステムの構成をコンパクトに構築できる、同一のシステム構成で多くの操作モードを実現できる、などの特長をもっており、大容量 DNA メモリの具現化において有用である。マイクロビーズ上に多数の DNA 分子を結合することによりビーズを単位とする DNA クラスタを作製し DNA 分子の移動を行う。一方、局所 DNA 反応制御は、レーザー照射によって DNA 反応溶液の温度を制御することにより行う。ガラス基板に光吸収材料を塗布し、その上に DNA 反応溶液を置く。集光レーザーを照射することにより、その周囲の温度が変化し、基板やビーズ上の DNA 分子と溶液中の DNA 分子、あるいは、基板とビーズ上の DNA 分子間のインタラクションを制御できる。以下に光 DNA 制御技術に関する成果をまとめる。

DNA の移動実験では、蛍光顕微鏡を改良して構築した VCSEL アレイ光マニピュレーションシステムを用いた。ストレプトアビジン-ビオチン結合を利用して DNA 分子をポリスチレンビーズ (直径 $6\ \mu\text{m}$) に固定し、さらに相補的なデータ DNA (移動対象の DNA) をハイブリダイズさせることにより DNA クラスタを調製した。データ DNA は観察のために蛍光標識している。

2つの DNA クラスタをそれぞれ VCSEL のビームでトラップしながら、VCSEL アレイの発光パターンを時間的に変化させることにより、DNA クラスタの並列輸送を行った結果を図 2 に示す。光パターン変化に追従して2つの DNA クラスタを独立した方向に輸送できることを確認した。この実験では、現在容易に入手可能な VCSEL アレイ数の制限から、2つの DNA クラスタを対象に行ったが、より多数の DNA クラスタの同時制御への拡張が可能であり、本手法が DNA 分子群の並列輸送に適用できることが実証できた。なお、各 DNA クラスタは、 10^4 から 10^5 個の DNA 分子で構成されていると考えられ、この数の DNA を一括して移動できる。さらに、VCSEL の 2×2 ビームを鉛直下方から照射することにより、DNA クラスタを鉛直方向に積み上げることに成功した。この状態で発光パターンを変化させると、その積み上げ構造を維持した状態で輸送することができた。最大の積み上げ個数は5個であった。積み上げ構造の作製により、DNA 分子の局所的な密度を向上できる。

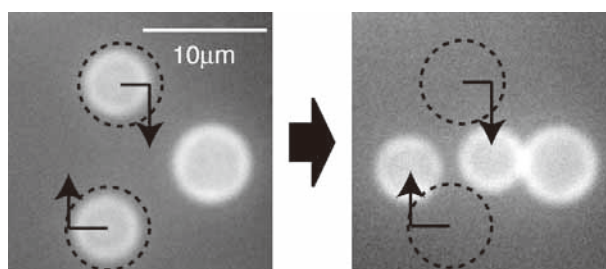


図 2 DNA クラスタの並列輸送結果

DNA 分子群の並列輸送に適用できることが実証できた。なお、各 DNA クラスタは、 10^4 から 10^5 個の DNA 分子で構成されていると考えられ、この数の DNA を一括して移動できる。さらに、VCSEL の 2×2 ビームを鉛直下方から照射することにより、DNA クラスタを鉛直方向に積み上げることに成功した。この状態で発光パターンを変化させると、その積み上げ構造を維持した状態で輸送することができた。最大の積み上げ個数は5個であった。積み上げ構造の作製により、DNA 分子の局所的な密度を向上できる。

次に、局所 DNA 反応技術について述べる。ガラス基板上に光吸収材料としてチタニルフタロシアンを塗布し、その上に金の膜を形成した後、チオール結合により DNA を基板表面に結合し、DNA 反応基板として用いた。陶山グループが設計したヘアピン DNA をビーズに結合し、ヘアピン DNA の配列の一部と相補的な DNA (データ DNA) の組を用いて反応制御実験を行なった。ヘアピ

ン DNA の自己アニール(ヘアピン構造形成)における融解温度は、ヘアピン DNA とデータ DNA との融解温度より低く設定されており、高温状態から急冷するとヘアピン構造を形成し、徐冷するとヘアピン DNA とデータ DNA がハイブリダイズする。これらの二つの状態は、ビーズへのデータの書き込みと消去に対応づけることができる。

直径 $6\mu\text{m}$ のビーズの表面にヘアピン DNA を固定し、レーザービームを照射して溶液の温度を変化することで、ビーズ上の状態を制御する。ヘアピン DNA とデータ DNA のディナチュレーションには、 3mW 程度の光パワーが必要であった。また、ヘアピン DNA とデータ DNA のハイブリダイゼーションのための照射条件について検討した。ヘアピン DNA の結合したビーズを含む溶液と蛍光付きデータ DNA の溶液を混合し、レーザーのパワー、照射時間、パワー変化レートなどレーザー照射条件をさまざまに変化させ、適切な条件を求めた。その結果、 2mW で 30 秒照射後、30 秒間でパワーを線形的に零まで落とすことにより、データ DNA をヘアピン DNA とハイブリダイズすることができた。この反応は、少なくとも 10 ミクロン以下の解像度で制御できる。このことは、10 ミクロン程度のピッチで位置アドレスを割り当てられることを示している。また、得られた照射条件を用いて、ビーズへのデータ DNA の書き込みと消去の繰り返し実験を行った結果を図 3 に示す。書き込み操作後に蛍光強度が増加し、消去操作後に減少していることから、それぞれの操作が期待どおり行われていることが確認できる。

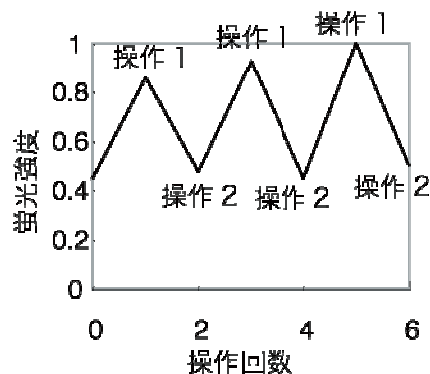


図 3 ビーズ上での書き込み(操作 1)、消去(操作 2)の繰り返し操作

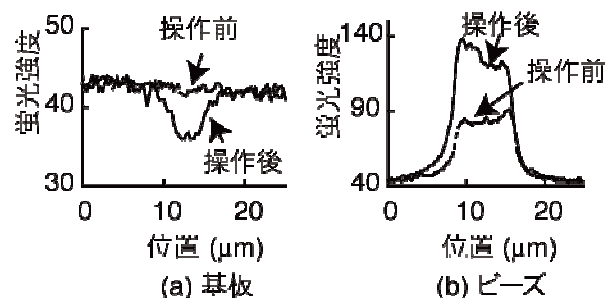


図 4 基板からビーズへの DNA 転送における (a) 基板と (b) ビーズの蛍光強度変化

レーザー照射による基板からビーズへの DNA の転送実験を行った。これは、アモルファス DNA メモリにおいて、位置アドレス・固有アドレス複合アドレッシングの基本操作となる。初期状態として、ヘアピン DNA をビーズ表面に固定するとともに、蛍光分子を結合したデータ DNA を、基板上に固定した DNA とハイブリダイゼーションさせた。パワー 2mW のレーザー光で基板を照射し DNA を反応させながら、光マニピュレーションによりヘアピン DNA 付きビーズを移動させた。結果を図 4 に示す。ビーズ移動経路上の基板の蛍光強度が低下するのに対し、ビーズの蛍光強度の増加が観察された。これは、データ DNA が基板からビーズに転送されたことを示している。50 秒間の操作により、ビーズ 1 個あたりに結合可能な約 105 個のデータ DNA を転送できたと考えられる。転送レートは制御条件の最適化によりさらなる高速化が期待できる。この技術を利用すれば、任意の位置アドレスからデータ DNA の読み出しを実行できる。また、基板からの DNA 解離反応の最小反応幅は $5\mu\text{m}$ 以下であった。

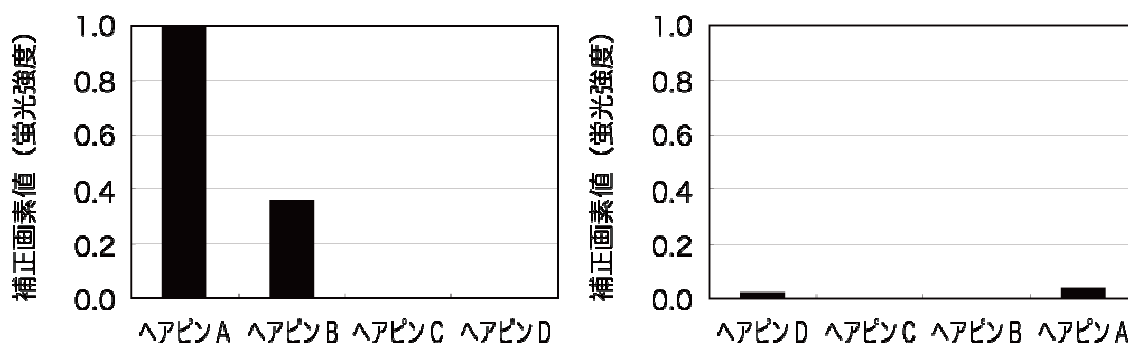


図5 ビーズ上での4連続ヘアピン DNA の開裂実験結果

次に、ビーズ上での4連続ヘアピン DNA を用いたアドレッシングについて検討した。実験では、萩谷グループと同じ4連続ヘアピン DNA を磁気ビーズ(直径 $2.8 \mu\text{m}$) 上に固定して用いた。まず、ビーズ上での4連続ヘアピン DNA の反応特性を明らかにするため、チューブ内で反応を行った。4連続ヘアピン DNA(それぞれをヘアピン A, B, C, D とする)をビーズに近い側(ヘアピン A)または遠い側(ヘアピン D)から順次開裂させるためのオープンナ DNA(オープンナ A, B, C, D)を導入し、開裂の可否を調べた。ヘアピン DNA の開裂の判定は、オープンナ DNA を蛍光標識し、蛍光顕微鏡によりビーズの蛍光強度を観測することにより行った。結果を図 5 に示す。ビーズに近い側からオープンナを導入する場合には、ヘアピン A と B は開裂していると考えられ、ビーズ上においても少なくとも2つのヘアピン DNA に関しては開裂反応が進むことが確認できる。一方、ビーズに遠い側から反応させる場合には、蛍光強度の増加は観察されず、ほとんど開裂反応が生じていないことがわかる。4連続ヘアピン DNA の相補配列を用い、ビーズを元と反対側に結合した場合にも、やはりビーズに近い側からの開裂反応が進行しやすいことが確認されたため、ビーズが反応の進行に影響を与えていることが考えられるが、現時点ではこの原因について明らかになっていない。さらに、開裂が確認されたヘアピン A, B に関して、導入するオープンナ DNA の選択性について調べた。オープンナ A のみ、オープンナ B のみ、オープンナ A と B 両方、を導入したときのビーズの蛍光強度を測定したところ、オープンナ B のみでは蛍光強度が低いのに対して、オープンナ A のみ、またはオープンナ A と B が存在する場合には蛍光強度が高かった。これは、ビーズ上でもオープンナ A, B の順に正しく反応が進行していることを示している。

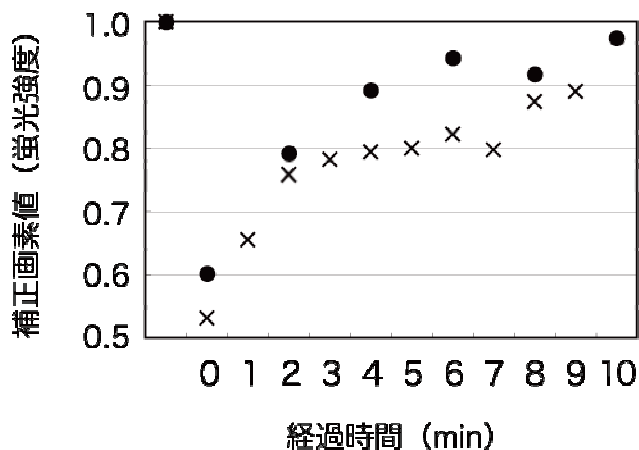


図6 光 DNA 制御技術に基づくヘアピン A の開裂反応実験結果

反応が進行することが明らかとなったヘアピン A に対して、オープンナ A による開裂とオープンナ A の解離反応の光制御を行った。チューブ内であらかじめヘアピン A を開裂させ、それを DNA 反応基板上に置いてサンプルとした。溶液内にはオープンナ A が十分存在している。オープンナ A を解離させるためにレーザー光を 4mW, 5 秒間照射した後、そのまま放置した場合と、0.5mW で 3 秒照射、2 分放置のサイクルを繰り返した場合の蛍光強度の変化を図 6 に示す。オープンナ A 解離から 2 分後までは2つの場合で同じ条件であり、類似の変化をしている。しかし、2 分後以降では、レーザー照射のサイクルを繰り返した方が蛍光強度の回復速度が増加しており、光照射の効果が確認できる。この結果は、溶液濃度や反応条件のさらなる最適化により、

位置情報を利用した光制御に基づくアドレッシングが可能であることを示唆している。

(2)研究成果の今後期待される効果

上述したように、数多くの光 DNA 制御技術が開発され、個々の技術は完成の域に達していると考えられる。そして、これらの技術は個別に様々な用途に応用可能であろう。しかしながら、これらの技術をもとに、トータルなシステムとして、現実的なマイクロアクターが実現できれば、バイオテクノロジーへのインパクトは大きいと考えられる。さらなる個別技術の開発を進めるとともに、現状の技術を組み合わせた応用の可能性を探求することも重要である。

3. 7 多相的分子インタラクションの解析と設計のための基礎理論(早稲田大学 横森グループ)

(1)研究実施内容及び成果

本プロジェクトの前半において、分子アドレッシングの実現ために、多相的分子インタラクションの持つ計算能力の基本的な理解を深めることを目標に、基礎理論に関する研究を行ったので、ここに記録しておく。本グループにおいては、理論モデルの観点から、多相的分子インタラクションによる新しい分子コンピューティングの可能性の探究を進め、特に、自律的計算系の解析と設に関して、以下のような成果を得た。

DNA 配列の長さのみに依存する自律的計算系の提案を行った。すなわち、自律的計算系において長さのみによる分子配列の設計法を探究し、有限オートマトンや DHPP などがそのような簡単な設計によっても解決されることを示した。また DNA を用いた計算モデルである挿入・削除システムにおいてこのシステムが理論的に万能性を保持しながらどこまで簡約化できるかを探究し、認識部位および挿入・削除記号列の長さが共に1まで簡約化が可能であることを示した。

認識部位から数塩基離れた位置で DNA 二重鎖を切断する特殊な制限酵素と環状 DNA 鎖を用いた新しい DNA コンピュータの方式について考案し、そのモデルの数学的解析を行った。その結果、計算モデルが万能計算能力を有することを明らかにし、また文脈自由文法などを用いた構文解析問題も効率よく解くことを示した。

転写、翻訳、代謝などの細胞内分子反応メカニズムを用いた新たな分子計算方式の可能性を検討し、無細胞タンパク質合成系を用いたまったく新しい分子コンピュータの方式を提案した。この方式は、有限オートマトンという計算モデルをタンパク質合成系と拡張コドンを用いて実現し、試験管の中でその計算を実行する「新しいタイプの DNA コンピュータ」を提案したものである。タンパク質合成系を用いることにより、従来の DNA コンピュータにおいて最大の問題となっていた、DNA 分子の水素結合を用いたハイブリダイゼーションという演算による精度の低さとエラーの多さを解決することができた。

(2)研究成果の今後期待される効果

本グループは、プロジェクト全体の研究成果に直接的には貢献していないが、様々な反応の組み合わせの可能性が有効であるという状況証拠を与えたといえる。また、論文発表を通して、分子コンピューティングの理論分野に対する貢献は大きかった。

4 研究参加者

①萩谷グループ(プロジェクト全体の統括・形態変化と位置情報を利用した分子メモリ)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
萩谷 昌己	東京大学	教授	形態変化と位置情報を利用した分子メモリ	H13.12～
大竹 和正	東京大学	博士課程		H16.4～
八重樫 さつき	東京大学大学院情報理工学系研究科	CREST 研究補助員		H16.10～
上嶋 裕樹	東京大学	修士課程		H13.12～H15.3
久保田 光宏	東京大学	修士課程		H14.4～H16.3
高橋 圭一郎	東京大学	修士課程		H15.4～H17.3
坂本 健作	東京大学	助手		H13.12～H16.10
小宮 健	東京大学	特任研究員		H13.12～H17.3
山村 雅幸	東京工業大学	助教授		H13.12～H15.3
多田 利江子	東京大学大学院情報理工学系研究科	CREST 研究補助員		H13.12～H16.1
川田 雅美	東京大学大学院情報理工学系研究科	CREST 事務員		H16.4～

②陶山グループ(位置情報を利用した分子メモリと配列セットの設計・評価)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
陶山 明	東京大学	教授	位置情報を利用した分子メモリと配列セットの設計・評価	H13.12～
庄田 耕一郎	東京大学	助手		H18.4～
西田 奈央	東京大学	博士課程		H13.12～H15.3
田川 美穂	東京大学	博士課程		H15.4～
瀧ノ上 正浩	東京大学	博士課程		H15.4～
遠藤 峻彦	東京大学	修士課程		H17.4～
John A. Rose	立命館大学	助教授		H13.12～
酒井 洋子	東京大学大学院総合文化研究科	CREST 研究補助員		H14.3～H18.3

③谷田グループ(位置情報を利用した DNA メモリのための光 DNA 制御技術の開発)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
谷田 純	大阪大学	教授	位置情報を利用した DNA メモリのための光 DNA 制御技術の開発	H14.4～

小倉 裕介	大阪大学	助手		H14.4～
住山 文香	大阪大学	博士課程		H14.4～H17.3
生源寺 類	大阪大学大学院 情報科学研究科	CREST 研究員		H17.4～H18.3
豎 直也	大阪大学大学院 情報科学研究科	CREST 研究員		H18.4～
岩崎 裕	大阪大学	教授		H15.4～
吉信 達夫	大阪大学	助教授		H15.4～H17.3
文 元鐵	大阪大学産業科 学研究所	CREST 研究員		H15.4～H16.9
西川 明男	大阪電気通信大 学	助教授		H13.12～H16.3

④大内グループ(アドレスの階層化に基づいた高信頼性アドレッシングの実現と高速化に関する基礎研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
大内 東	北海道大学	教授	アドレスの階層化 に基づいた高信 頼性アドレッシング の実現と高速化 に関する基礎研 究	H13.12～
山本 雅人	北海道大学	助教授		H14.10～
川村 秀憲	北海道大学	助手		H13.12～
中津川 雅史	北海道大学大学 院工学研究科	CREST 研究員		H14.10～H16.3
高柳 俊明	北海道大学	博士課程		H13.12～H14.3
金城 伊智子	北海道大学	博士課程		H13.12～H14.3
亀田 充史	北海道大学大学 院情報科学研究 科	CREST 研究員		H14.10～H18.3
柴 肇一	富士レビオ	研究員		H13.12～

⑤横森グループ(多相的分子インタラクションの解析と設計のための基礎理論)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
横森貴	早稲田大学	教授	多相的分子イン タラクションの解 析と設計のため の基礎理論	H14.4～H16.3
楠元範明	早稲田大学	講師		H14.4～H16.3
上田和紀	早稲田大学	教授		H14.4～H16.3
榊原康文	慶応大学理工学	助教授		H14.4～H16.3

5 招聘した研究者等

氏 名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Nadrian C. Seeman (ニューヨーク大学・教授)	招待講演	北海道大学	H14 .6.10～13
Max H. Garzon (メンフィス大学・教授)	講演	東京大学	H15 .2.17～18
Susannah Gal (ビンガムトン大学・准教授)	講演	北海道大学, 大阪大学, 東京大学	H14.6.7～18
Hao Yan (デューク大学・助教授)	招待講演	北海道大学, 大阪大学, 東京大学	H16.8.8～12

6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌0件、国際誌70件)

D.Blain, M.Garzon, S.Shin, B.Zhang, S.Kashiwamura, M.Yamamoto, A.Kameda, A.Ohuchi: "Development, Evaluation and Benchmarking of Simulation Software for Biomolecule-based Computing", *Natural Computing*, Vol.3, No.4, pp.427-442, 2004.

S. Antoranz Contera, H. Iwasaki and S. Suzuki: Ambient STM and in-situ AFM Study of Nitrite Reductase Proteins Adsorbed on Gold and Graphite, *Ultramicroscopy*, 97 (2003) pp.65-72.

Masami Hagiya, John A. Rose, Ken Komiya, and Kensaku Sakamoto: Complexity analysis of the SAT engine: DNA algorithms as probabilistic algorithms, *Theoretical Computer Science*, Vol.287, 2002, pp.59-71.

Masami Hagiya: Towards Molecular Programming – a Personal Report on DNA8 and Molecular Computing, Modelling in Molecular Biology (G. Ciobanu, G. Rozenberg, Eds.), *Natural Computing Series*, Springer, 2004, pp.125-140.

Masami Hagiya, Satsuki Yaegashi, and Keiichiro Takahashi: Computing with Hairpins and Secondary Structures of DNA, *Nanotechnology: Science and Computation*, Natural Computing Series, Springer, 2005, pp.293-308.

Naoki Iimura, Masahito Yamamoto, Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda and Azuma Ohuchi, "Sequence Design for Stable DNA Tiles", Proceedings of the Twelfth International Meeting on DNA Computing (DNA12), pp. 263-272 (2006)

Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: "An Analysis of Computational Efficiency of DNA Computing", Unconventional Models of Computation, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol.2509, 2002, pp.191-198.

Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Hiroki Uejima, Masami Hagiya, Kensaku Sakamoto and Azuma Ohuchi, Conformational Addressing using the hairpin structure of single-strand DNA, DNA Computing, 9th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA9, Madison, WI, USA, June 2003, Revised Papers, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer, Vol.2943, 2004, pp.219-224.

Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Hiroki Uejima, Masami Hagiya, Kensaku Sakamoto and Azuma Ohuchi: Hairpin-based state machine and conformational addressing: Design and experiment, *Natural Computing*, Vol.4, No.2, 2005, pp.103-126.

Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Azuma Ohuchi, Satsuki Yaegashi, and Masami Hagiya: Unravel Four Hairpins!, *The Twelfth International Meeting on DNA Computing, DNA12, Preliminary Proceedings*, 2006, pp.65-74.

Satoshi Kashiwamura, Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Hierarchical DNA Memory Based on Nested PCR, DNA Computing, 8th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA8, Sapporo, Japan, June 2002, Revised Papers, *Lecture Notes in*

Computer Science, Springer, Vol.2568, 2003, pp.112–123.

Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Two Step Search for DNA Sequence Design, *Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications* (ITC-CSCC03), pp. 1815–1818 (2003)

Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: General Protocol for Evaluating the Degree of Occurrence of Mis-Hybridization, *Proceedings of the Ninth International Symposium on Artificial Life and Robotics* (AROB 9th '04), pp. 303–308 (2004)

Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Two-Step Search for DNA Sequence Design, *IEICE*, Vol.E87-A, No.6, 2004, pp.1446–1453.

S.Kashiwamura, M.Yamamoto, A.Kameda, T.Shiba, A.Ohuchi: "Potential for enlarging DNA memory: the validity of experimental operations of scaled-up nested primer molecular memory", *Biosystems*, Vol.80, No.1, pp.99–112, 2005.

Norio Kato and Kazunori Ueda: "Sequentiality Analysis for Concurrent Logic Programs", Proc. 6th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics (SCI 2002), Vol.11, pp.329–336, 2002.

Yumi Kawazoe, Toshikazu Shiba, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: A Security System for Personal Genome Information at DNA level, *Proceedings of IEEE Computer Society Bioinformatics Conference*, pp.314–320 (2002).

Y.Kita, A.Kameda, M.Yamamoto, A.Ohuchi: "Design of Soccer-ball-shape DNA Molecules and Preliminary Experiments in Vitro", Proceedings of The 10th International Symposium on Artificial life and Robotics (CD-ROM), pp.563–566, 2005.

Yutaka Kita, Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi, "Development of DNA Relational Database and Data Manipulation Experiments", Proceedings of the Twelfth International Meeting on DNA Computing (DNA12), pp. 353–362 (2006)

Ken Komiya, Kensaku Sakamoto, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Azuma Ohuchi, Daisuke Kiga, Shigeyuki Yokoyama and Masami Hagiya: DNA polymerase programmed with a hairpin DNA incorporates a multiple-instruction architecture into molecular computing, *BioSystems*, Vol.83, No.1, 2006, pp.18–25.

Ken Komiya, Satsuki Yaegashi, Masami Hagiya, Akira Suyama, and John A. Rose: Experimental validation for the statistical thermodynamic model for prediction of the behavior of autonomous molecular computers based on DNA hairpin formation, *Lect. Notes Comput. Sc.*, **4287**, 428–438 (2006).

Mitsuhiro Kubota, Kazumasa Ohtake, Ken Komiya, Kensaku Sakamoto and Masami Hagiya: Branching DNA Machines Based on Transitions of Hairpin Structures, *Proceedings of the 2003 Congress on Evolutionary Computation (CEC'03)*, 2003, pp.2542–2548.

Mitsuhiro Kubota and Masami Hagiya: Minimum Basin Algorithm: An Effective Analysis Technique for DNA Energy Landscapes, *DNA Computing: 10th International Workshop on DNA Computing*,

DNA10, Lecture Notes in Computer Science, Vol.3384, 2005, pp.202–214.

Masashi Nakatsugawa, Satoshi Kashiwamura, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Towards a High Reliability of the PCR Amplification Process in DNA Computing, *International Journal of Computational Intelligence and Applications*, Vol.2, No.4, pp.423–432 (2002).

Yusuke Ogura, Nobuhiro Shirai, and Jun Tanida: Optical levitation and translation of a microscopic particle by use of multiple beams generated by vertical-cavity surface-emitting laser array sources, *Applied Optics*, Vol.41, No.27, 2002, pp.5645–5654.

Yusuke Ogura, Takashi Kawakami, Fumika Sumiyama, Akira Suyama, and Jun Tanida: Parallel translation of DNA clusters by VCSEL array trapping and temperature control with laser illumination, DNA Computing, 9th International meeting on DNA Based Computers, DNA9, Madison, U. S. A., June 2003, Revised Papers, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer, Vol. 2943, 2004, pp. 10–18.

Y. Ogura, T. Kawakami, F. Sumiyama, S. Irie, A. Suyama, and J. Tanida, “Methods for Manipulating DNA Molecules in a Micrometer Scale Using Optical Techniques,” *Lecture Notes in Computer Science*, Vol. 3384, 2005, pp. 258 – 267.

Y. Ogura, K. Watanabe, and J. Tanida: “Parallel translation of microscopic objects in three-dimensional traps by sequential change of emitting vertical-cavity surface-emitting lasers,” *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol. 45, No. 4A, pp. 2603–2605 (2006).

Y. Ogura, R. Shogenji, S. Saito, and J. Tanida, “Evaluation of fundamental characteristics of information systems based on photonic DNA computing,” *Lecture Notes in Computer Science*, Vol. 3853, pp. 192–205 (2006).

Y. Ogura, T. Beppu, M. Takinoue, A. Suyama, and J. Tanida: “Control of DNA molecules on a microscopic bead using optical techniques for photonic DNA memory,” *Lecture Notes in Computer Science* Vol. 3892, pp. 213–223 (2006).

John A. Rose, Russell J. Deaton, Masami Hagiya, and Akira Suyama: The Fidelity of the Tag-Antitag System, *DNA Computing, 7th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA7, Tampa, FL, USA, June 2001, Revised Papers*, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer, Vol.2340, 2002, pp.138–149.

John. A. Rose, Russell J. Deaton, Masami Hagiya, and Akira Suyama: PNA-mediated Whiplash PCR, *DNA Computing, 7th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA7, Tampa, FL, USA, June 2001, Revised Papers*, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer, Vol.2340, 2002, pp.104–116..

J. A. Rose, R. J. Deaton, M. Hagiya, and A. Suyama: An Equilibrium Analysis of the Efficiency of an Autonomous Molecular Computer, *Physical Review E*, Vol.65, No.2-1, 2002, 021910, pp.1–13.

J. A. Rose, R. J. Deaton, M. Hagiya, and A. Suyama: A DNA-based in vitro Genetic Program, *Journal of Biological Physics*, Vol.28, 2002, pp.493–498.

J. A. Rose, M. Takano, M. Hagiya and A. Suyama: A DNA Computing-based Genetic Program for in vitro Protein Evolution via Constrained Pseudomodule Shuffling, *Journal of Genetic Programming and Evolvable Machines*, Vol.4, 2003, pp.139–152.

J. A. Rose and A. Suyama: "Physical Modeling of Biomolecular Computers: Models, limitations, and experimental validation ", *Natural Computing*, 3, pp.411–426, 2004.

J. A. Rose, R. J. Deaton, and A. Suyama: "Statistical thermodynamic analysis and design of DNA-based Computers", *Natural Computing*, 3, pp.443–459, 2004.

John A. Rose, Ken Komiya, Satsuki Yaegashi, and Masami Hagiya: Displacement Whiplash PCR: Optimized architecture and experimental validation, *The Twelfth International Meeting on DNA Computing, DNA12, Preliminary Proceedings*, 2006, pp.393–403.

John A. Rose, Russell J. Deaton, Masami Hagiya, and Akira Suyama: Coupled equilibrium model of hybridization error for the DNA microarray and tag-antitag systems, *IEEE-TNB on Computational NanoBioscience*, in press.

Yasubumi Sakakibara and Hiroshi Imai: A DNA-based Computational Model using a Specific Type of Restriction Enzyme, DNA Computing, 8th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA8, Sapporo, Japan, June 2002, Revised Papers, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer, Vol.2568, 2003, pp.315–325.

Yasubumi Sakakibara: DNA-based Algorithms for Learning Boolean Formulae, *Natural Computing*, Vol.2, No.2, 153--171, 2003.

Fumika Sumiyama, Yusuke Ogura, and Jun Tanida: Stacking and translation of microscopic particles by means of 2×2 beams emitted from a vertical-cavity surface-emitting laser array, *Applied Physics Letters*, Vol. 82, No.18, pp.2969–2971 (2003).

F. Sumiyama, Y. Ogura and J. Tanida, "Observation of a stacking process of microparticles with multiple beams," *Applied Optics*, Vol.44, 2005., pp.3271–3275.

J. Suzuki, T. Yoshinobu, W.-C. Moon, K. Shanmugam and H. Iwasaki: Micropatterning of Si Surface with Protein Molecules by the AFM Anodic Oxidation Method, *Electrochemistry*, 74, 2006,131–134.

A. Takahara and T. Yokomori: On the Computational Power of Insertion-Deletion Systems, DNA Computing, 8th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA8, Sapporo, Japan, June 2002, Revised Papers, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer, Vol.2568, 2003, pp.269–280.

Akihiro Takahara and Takashi Yokomori: On the computational power of Insertion-Deletion Systems, *Natural Computing*, Vol.2, No.4, pp.321–336, 2003.

Naoto Takahashi, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Construction of DNA Hairpin based RAM, *Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03)*, pp. 1897–1900 (2003)

Naoto Takahashi, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Construction and

Verification of DNA Hairpin-based RAM, *Proceedings of the Ninth International Symposium on Artificial Life and Robotics* (AROB 9th '04), pp.388-391 (2004)

N.Takahashi, A.Kameda, M.Yamamoto, A.Ohuchi: "Aqueous Computing with DNA Hairpin-based RAM", Preliminary Proceedings of the Tenth International Meeting on DNA Based Computers (DNA10), pp.50-59, 2004.

Keiichi Takahashi and Masami Hagiya: "Preliminary Experiments on Hairpin Structure Dissociation for Constructing Robust DNA Machines", Proceedings of the 2004 IEEE Conference on Cybernetics and Intelligent Systems, Singapore, 1-3, December, pp.285-290, 2004.

Keiichi Takahashi, Satsuki Yaegashi, Hiroyuki Asanuma and Masami Hagiya: Photo- and Thermoregulation of DNA Nanomachines, *DNA Computing: 11th International Workshop on DNA Computing, DNA11*, Lecture Notes in Computer Science, Vol.3892, 2006, pp.336-346..

Keiichi Takahashi, Satsuki Yaegashi, Atsushi Kameda and Masami Hagiya: Chain Reaction Systems Based on Loop Dissociation of DNA, *DNA Computing: 11th International Workshop on DNA Computing, DNA11*, Lecture Notes in Computer Science, Vol.3892, 2006, pp.347-358..

M. Takinoue and A. Suyama: Molecular reactions for a molecular memory based on hairpin DNA. *CBI J.*, 4 (3), pp.112~120 (2004).

Masahiro Takinoue and Akira Suyama: Hairpin DNA memory using molecular addressing, *Small*, 2, 1244-1247 (2006).

Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: "The Effect of the Bulge Loop upon the Hybridization Process in DNA Computing", *Evolvable Systems: From Biology to Hardware*, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol.2606, pp.446-456 (2003).

Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Nearest-Neighbor Thermodynamics of DNA Sequences with Single Bulge Loop, *DNA Computing, 9th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA9, Madison, WI, USA, June 2003, Revised Papers*, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol.2943, 2004, pp. 170-179.

F.Tanaka, A.Kameda, M.Yamamoto, A.Ohuchi: "Thermodynamic Parameters Based on a Nearest-Neighbor Model for DNA Sequences with a Single-Bulge Loop", *Biochemistry*, Vol.43, No.22, pp.7143--7150, 2004.

F.Tanaka, A.Kameda, M.Yamamoto, A.Ohuchi: "Design of nucleic acid sequences for DNA computing based on a thermodynamic approach", *Nucleic Acids Research*, Vol.33, No.3, pp.903-911, 2005.

Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: "Specificity of Hybridization between DNA Sequences Based on Free Energy", Proceedings of The 11th International Meeting on DNA Computing, 2005, pp. 366-375.

Kazunori Ueda and Norio Kato: "Programming with Logical Links: Design of the LMNtal language", Proc. 3rd Asian Workshop on Programming Languages and Systems (APLAS 2002), pp.115-126, 2002.

Kazunori Ueda and Norio Kato, The Language Model LMNtal, In *Proc. Nineteenth Int. Conf. on Logic Programming (ICLP'03)*, LNCS 2916, Springer-Verlag, pp.517-518, 2003.

Hiroki Uejima, Masami Hagiya and Satoshi Kobayashi: Horn Clause Computation by Self-Assembly of DNA Molecules, *DNA Computing, 7th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA7, Tampa, FL, USA, June 2001, Revised Papers*, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol.2340, 2002, pp.308-320.

Hiroki Uejima and Masami Hagiya: Secondary Structure Design of Multi-state DNA Machines Based on Sequential Structure Transitions, *DNA Computing, 9th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA9, Madison, WI, USA, June 2003, Revised Papers, Lecture Notes in Computer Science, Springer*, Vol.2943, 2004, pp.74-85.

Hiroki Uejima and Masami Hagiya: Analyzing Secondary Structure Transition Paths of DNA/RNA Molecules, *DNA Computing, 9th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA9, Madison, WI, USA, June 2003, Revised Papers, Lecture Notes in Computer Science, Springer*, Vol.2943, 2004, pp.86-90.

Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba, Yumi Kawazoe and Azuma Ohuchi: "A Separation Method for DNA Computing Based on Concentration Control", *New Generation Computing*, Vol.20, pp.251-261 (2002).

Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba, Yumi Kawazoe and Azuma Ohuchi: "Local Search by Concentration Controlled DNA Computing", *International Journal of Computational Intelligence and Applications*, Vol.2, No.4, pp.447-455 (2002).

L. Yan and H. Iwasaki: Fractal Aggregation of DNA after Thermal Denaturation, *Chaos, Solitons and Fractals*, 20 (2004) pp.877-881.

T. Yokomori: Molecular Computing Paradigm -- Toward freedom from Turing's charm, *Natural Computing*, Vol.4 (1), pp.333-390, Kluwer Academic, 2002.

T. Yoshinobu, J. Suzuki, H. Kurooka, W. C. Moon and H. Iwasaki: AFM Fabrication of Oxide Patterns and Immobilization of Biomolecules on Si Surface, *Electrochimica Acta*, 48 (2003) pp.3131-3135.

T. Yoshinobu, W.-C. Moon, A. Nishikawa, J. Suzuki and H. Iwasaki: "Application of AFM Anodic Oxidation to Patterning of Biomolecules on Si", *Sensors and Materials*, 16, pp.421-428, 2004.

(2)その他の著作物(総説、書籍などを記載してください。)

Masami Hagiya and Azuma Ohuchi: "DNA Computing, 8th International Workshop on DNA-Based Computers, DNA8, Sapporo, Japan, June 2002, Revised Papers", *Lecture Notes in Computer Science, Springer*, Vol.2568, 2003.

萩谷昌己, 山本雅人, 亀田充史: 分子プログラミングー大容量分子メモリと分子錠ー, 臨時別冊・数理科学 SGC ライブラリ 31, 分子コンピュータの現状と展望ー分子プログラミングへの展開, pp. 112-118 (2004)

小倉裕介, 川上高志, 住山文香, 谷田純: 光を用いた DNA 操作技術の開発, 臨時別冊・数理科学 SGC ライブラリ 31, 分子コンピュータの現状と展望ー分子プログラミングへの展開, pp. 104-110 (2004)

Y. Ogura and J. Tanida: "Application of Vertical-cavity surface-emitting laser array to optical manipulation technique." In: William T. Arkin (editor), *Focus on Laser and Electro-Optics Research*, Nova Science Publishers, Inc., New York, pp.35-63, 2004.

小倉裕介: "DNA コンピュータって何?", システム/制御/情報, Vol.49, pp.72-73, 2005.

大内 東, 山本雅人, 川村秀憲, 柴肇一, 高柳俊明, 當間愛晃, 遠藤聡志 共著: 相互作用科学シリーズ 生命複雑系からの計算パラダイム, 森北出版株式会社, (2003)

西川明男: "分子計算の現状 ---DNA8 の話題から", Computer Today (サイエンス社), No.111(2002 年 9 月号), pp.17-21, 2002.

西川明男: 分子計算から展開した DNA ナノテクノロジーの動向, 臨時別冊・数理科学 SGC ライブラリ 31, 分子コンピュータの現状と展望ー分子プログラミングへの展開, pp. 119-128 (2004)

榊原康文: 「ナノテクノロジーハンドブック」(第3編5章(DNA・分子コンピュータ)分担執筆), オーム社, 2003.

陶山明: "ハイブリッド DNA コンピュータのハードウェア", 電気学会誌, 122 (3), 160-163 (2002).

陶山明: "DNA コンピュータの現状と将来", Computer Today No. 109, 11-16 (2002).

陶山明: "実用化されはじめた DNA コンピューター", 日経サイエンス 5 月号, 114 (2002).

陶山明: "分子生物学の教科書に隠されていた DNA コンピュータ", 細胞工学, 21 (11), 1346-1349 (2002).

陶山明: "超並列コンピュータの誕生: エーデルマンの実験", 細胞工学 22 (1), 75-79 (2003).

陶山明: "汎用型 DNA コンピュータを目指して", 細胞工学 22 (3), 348-352 (2003).

陶山明: "生命体は分子コンピュータである", 細胞工学, Vol.22, No.5, 570-572 (2003).

陶山明: "DNA コンピュータとその応用", ゲノム医学, Vol.3, No.2, 223-228 (2003).

陶山明: DNA コンピュータとナノテクノロジー. 細胞工学, 23 (2), 241-246 (2004).

陶山明: "バイオコンピュータ・DNA デバイス", 新訂版・表面科学の基礎と応用, 日本表面科学会編, エヌ・ディー・エス, pp.1365-1367, 2004.

(3)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

- ① 招待講演 (国内会議 8件、国際会議 6件)
- ② 口頭発表 (国内会議49件、国際会議28件)
- ③ ポスター発表 (国内会議10件、国際会議27件)

網代育大, 上田和紀: "反復深化 A*探索によるもっともらしいプログラムの効率的な生成", 人工知能学会全国大会(第17回)論文集, 1E3-02, 2002年6月. (CD-ROM) (備考:人工知能学会2002年度全国大会ベストプレゼンテーション賞) **口頭国内**

坪 弘明, 加藤 紀夫, 上田 和紀: LMNtal におけるルールセット不変性の検査. 第6回プログラミングおよびプログラミング言語ワークショップ (PPL2004), 日本ソフトウェア科学会, 2004年3月. **口頭国内**

別府太郎, 小倉裕介, 谷田純, "フォトリック DNA メモリのための基板一ビーズ間光 DNA 操作", 第53回応用物理学関係連合講演会(武蔵工業大学, 2006). **口頭国内**

別府太郎, 小倉裕介, 谷田純, "レーザー照射によるビーズ上のDNAメモリ分子の結合・解離反応", 第66回応用物理学学会学術講演会 講演予稿集 p.879 (徳島大学, 2005). **ポスター国内**

Takashi Endoh, Masahiro Takinoue, and Akira Suyama: Large-capacity molecular memory using hairpin DNA immobilized on a substrate, *Preliminary proceedings of DNA 12*, C. Mao, T. Yokomori, and B. Zhang, Eds., p. 421 (2006). **ポスター国際**

Masami Hagiya: "DNA Nanorobotics and Sequence Design", *Proc. SICE Annual Conference*, Sapporo, pp.2774-2778, 2004. **口頭国内**

Masami Hagiya and Stasuki Yaegashi: Towards Robust DNA Logic Gates, *Preliminary proceedings of DNA 12*, C. Mao, T. Yokomori, and B. Zhang, Eds., p. 413 (2006). **ポスター国際**

萩谷昌己(東京大学): 分子コンピューティングの進展: 分子マシンによる分子通信, 分子通信テクノロジー国際シンポジウム, 品川プリンスホテル, 2006.1.20. **招待国内**

萩谷昌己(東京大学): 分子プログラミング --- 計算論的ナノテクノロジーへ向かって ---, オルガテクノ2005・有機テクノロジー国際会議, 東京ビッグサイト, 2005.7.5. **招待国内**

萩谷昌己(東京大学): 分子コンピューティングと分子プログラミング, FIT2005 チュートリアル, 分子計算のしくみ, 中央大学, 2005.9.9. **口頭国内**

Masami Hagiya (University of Tokyo): "Computing by Dissociation of Hairpins and Secondary Structures of DNA", The Second International Conference on Biocomputers, Biocomputers 2005, Seoul National University, 2005.9.28. **口頭国際**

萩谷 昌己: 大容量 DNA メモリとランダム性の活用, 数理モデル化と問題解決シンポジウム, ISSN 1344-0640, 情報処理学会シンポジウムシリーズ, Vol.2006, No.10, 2006 pp.9-16. **招待国内**

Keisuke Hashimoto, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: State Transition Model Based on DNA Polymerization, *Proceedings of the International Technical Conference on*

Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03), pp. 1889-1892 (2003) □ 頭国際

波多野佑亮(東京大学), 瀧ノ上正浩(東京大学, JST-CREST), 陶山明(東京大学, JST-CREST): 基板上に固定したヘアピンDNAを用いた分子メモリの開発, 第42回日本生物物理学会年会, 京都, 平成16年12月13日~15日. ポスター国内

Naoki Iimura, Masahito Yamamoto, Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Azuma Ohuchi: "Stability evaluation method of DNA tile structure", *Proceedings of the 11th International Symposium on Artificial Life and Robotics* (AROB 11th '06), GS18-2, 2006. □ 頭国際

飯村 直記, 山本 雅人, 田中 文昭, 亀田 充史, 大内 東: DNA タイル構造の安定性評価法, 北海道情報処理シンポジウム講演論文集, 2005 pp. 126-127. □ 頭国内

飯村 直記, 山本 雅人, 田中 文昭, 亀田 充史, 大内 東: 自由エネルギーを用いたDNAナノ構造形成のための塩基配列設計, 第4回情報科学技術フォーラム FIT2005, H-031, 2005, pp. 371-373. □ 頭国内

岩崎裕: ナノメータースケールの科学と技術の一側面—自己組織化と制御— (プレナリー講演), 計測自動制御学会システム情報部門学術講演会, 2003年11月11日~13日, 東北大学 招待国内

稲垣 良一, 上田 和紀 : SMP クラスタにおける効率的な MPI 集団通信関数の実装. 先進的計算基盤システムシンポジウム SACSIS2003, pp.171-172, 2003年5月. ポスター国内

金木 佑介, 加藤 紀夫, 上田 和紀: "KLIC 処理系におけるUNIXプロセス間通信を利用した例外処理の実装", 第6回プログラミングおよび応用のシステムに関するワークショップ (SPA2003) 日本ソフトウェア科学会, 2003年3月 □ 頭国内

Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Two Step Search for DNA Sequence Design, *Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications* (ITC-CSCC03), pp. 1815-1818 (2003) □ 頭国際

柏村 聡, 山本 雅人, 亀田 充史, 大内 東: DNA を記憶素子として用いた分子メモリの開発と大容量化に関する検討, 第4回情報科学技術フォーラム FIT2005, H-030, 2005pp. 357-259. □ 頭国内

Satoshi Kashiwamura, Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda and Azuma Ohuchi: "Experimental Challenge of Scaled-up Hierarchical DNA Memory Expressing 10,000-Address Space", *Proceedings of The 11th International Meeting on DNA Computing*, 2005, p. 396. ポスター国際

加藤紀夫, 上田和紀: "モード制約の漸近的一様補強による並行論理プログラムの occurs-check 解析", 日本ソフトウェア科学会第19回大会論文集, 2002年9月. (CD-ROM) □ 頭国内

加藤紀夫, 上田和紀: LMNtal プロセスの振舞いの定式化. 日本ソフトウェア科学会第20回大会論文集, 2003年9月, pp.16-20. □ 頭国内

加藤 紀夫, 上田 和紀: 並行言語モデル LMNtal におけるプロセス構造の解析. 第 6 回プログラミングおよびプログラミング言語ワークショップ (PPL2004), 日本ソフトウェア科学会, 2004 年 3 月. [口頭国内](#)

川上高志, 小倉裕介, 谷田純: 光を用いたオンチップ DNA 分子反応制御, 日本光学会年次学術講演会 講演予稿集 (2003.12.8-9, アクトシティ浜松コンgresセンター) pp.144-145. [口頭国内](#)

川上高志, 小倉裕介, 谷田純: 二波長のレーザーを用いた DNA 分子の輸送と反応の独立制御, 第 51 回応用物理学関係連合講演会(2004.3.28-31, 東京工科大学). [口頭国内](#)

Yumi Kawazoe, Toshikazu Shiba, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: "Constructions of Security System for Information Encoded by DNA", Preliminary Proceedings of 8th International Meeting on DNA Based Computers (DNA8), p.337 (2002). [ポスター国際](#)

Yumi Kawazoe, Toshikazu Shiba, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: "A Security System for Personal Genome Information at DNA level", Proceedings of IEEE Computer Society Bioinformatics Conference, pp.314-320 (2002). [口頭国際](#)

Daisuke Kiga, Koh-ichiroh Shoda, Masahiro Takinoue, and Akira Suyama: Autonomous DNA computer in small vesicle, *Preliminary proceedings of DNA 12*, C. Mao, T. Yokomori, and B. Zhang, Eds., p. 420 (2006). [ポスター国際](#)

北 豊, 亀田 充史, 山本 雅人, 大内 東: "サッカーボール型 DNA 分子の設計と基礎実験", 情報処理北海道シンポジウム 2004 講演論文集, pp.14-15, 2004. [口頭国内](#)

Yutaka Kita, Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Azuma Ohuchi: "Data Manipulation of DNA Relational Database", Proceedings of the 11th International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 11th '06), 2006 pp. 629-632. [口頭国際](#)

北 豊, 柏村 聡, 亀田 充史, 山本 雅人, 大内 東: DNA 分子を利用したリレーショナルデータベースの開発, 第 4 回情報科学技術フォーラム FIT2005, A-010, 2005 ,pp.21-23. [口頭国内](#)

北島哲郎 (東京大学), 瀧ノ上正浩 (東京大学, JST-CREST), 陶山明 (東京大学, JST-CREST): 融解温度が一樣な DNA に関する Hybridization 反応の速度論的解析, 第 42 回日本生物物理学会年会, 京都, 平成 16 年 12 月 13 日~15 日. [ポスター国内](#)

Tetsuro Kitajima, Nasahiro Takinoue, and Akira Suyama: Kinetic analysis of DNA hybridization *Preliminary proceedings of DNA 12*, C. Mao, T. Yokomori, and B. Zhang, Eds., p. 419 (2006). [ポスター国際](#)

Mitsuhiro Kubota, Kazumasa Ohtake, Ken Komiya, Kensaku Sakamoto and Masami Hagiya: Branching DNA Machines Based on Transitions of Hairpin Structures, *Proceedings of the 2003 Congress on Evolutionary Computation (CEC'03)*, 2003, pp.2542-2548. [口頭国際](#)

水野 謙, 永田 貴彦, 加藤 紀夫, 上田 和紀: LMNtal ルールコンパイラにおける内部命令の設計. 情報処理学会第 66 回全国大会, 2004 年 3 月. [口頭国内](#)

松村量, 高山啓, 高木祐介, 加藤紀夫, 上田和紀: "分散言語処理系 DKLIC の設計と実装",

日本ソフトウェア科学会第 19 回大会論文集, 2002 年 9 月. (CD-ROM) 口頭国内

文元鐵, 西川明男, 吉信達夫, 岩崎裕: AFM 陽極酸化を用いた生体分子の微細パターンニング, 第 64 回応用物理学学会学術講演会, 2003 年 8 月 30 日～9 月 2 日, 福岡大学 口頭国内

文元鐵: シリコン基板表面における生体分子のパターンニング, 大阪大学産業科学研究所第 59 回学術講演会, 2003 年 11 月 28 日, 大阪大学産業科学研究所 口頭国内

W. C. Moon, T. Yoshinobu, A. Nishikawa and H. Iwasaki: Biomolecules Patterning on Si Surface by AFM Oxidation, *International Symposium on Scientific and Industrial Nanotechnology 2003* (ISSIN-2003), Osaka, Japan, 8 - 9 December 2003. ポスター国際

W.C. Moon, A. Nishikawa, T. Yoshinobu and H. Iwasaki: Patterned Surface as a Template for DNA-Based Nanotechnology, *proc. 2003 Congress on Evolutionary Computation* (CEC 2003), vol.4 pp.2727--2732, Canberra, Australia, 8 - 12 December 2003. 口頭国際

W.-C. Moon, T. Yoshinobu, A. Nishikawa and H. Iwasaki: "AFM Patterning and Immobilization of Biomolecules on Si", The 10th International Meeting on Chemical Sensors (10-IMCS), Tsukuba, Japan, 11-14 July 2004. ポスター国際

N. Morimoto, M. Kiyohara, N. Sugiura, S. Karaki, T. Nakajima, T. Makino, N. Nishida, and A. Suyama: "Automated processing system for gene expression profiling based on DNA computing technologies", Preliminary Proc. of The Eighth International Meeting on DNA Based Computers, p.331 (2002). ポスター国際

T. Nakajima, Y. Sakai, and A. Suyama: "Solving a 10-variable 43-clause instance of 3-SAT problems on DNA computer automatically executing a basic instruction set", Preliminary Proc. of The Eighth International Meeting on DNA Based Computers, p.332 (2002). ポスター国際

Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: "Design of a PCR Protocol for Improving Reliability of PCR in DNA Computing", Proceedings of 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002), pp.91-96 (2002). 口頭国際

Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Study of the Efficient Parameter Setting based on Mahalanobis-Taguchi Strategy, *Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications* (ITC-CSCC03), pp. 640-643 (2003) 口頭国際

Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: "Improvement of the Reliability of Experiments in DNA Computing", Preliminary Proceedings of 8th International Meeting on DNA Based Computers (DNA8), p.333 (2002). ポスター国際

N. Nishida, M. Wakui, Y. Hatta-Ohashi, T. Tokunaga, and A. Suyama: "Highly specific and quantitative gene expression profiling based on DNA computing", Preliminary Proc. of The Eighth International Meeting on DNA Based Computers, p.79 (2002). 口頭国際

西田奈央, 涌井昌俊, 大橋陽子, 徳永勝士, 陶山明: "DNAコンピューティングによる遺伝子発現解析およびSNP解析", 日本分子生物学会第 25 回年会, 横浜, 平成 14 年 12 月 14 日. ポスター国内

A. Nishikawa, H. Kurooka, S. Antoranz Contera, W.C. Moon, T. Yoshinobu and H. Iwasaki: "Towards DNA patterning on silicon surface --consideration on basic methods--", Preliminary proceedings of Eighth International Meeting on DNA Based Computers(DNA8), Hokkaido Univ., Sapporo, Japan, p.334, 2002. ポスター国際

西川明男, 文元鐵, 吉信達夫, 岩崎裕: シリコン表面上の微細パターンへの生体分子の固定とアSEMBルに向けて, 計測自動制御学会システム情報部門学術講演会, 2003 年 11 月 11 日 ~13 日, 東北大学 口頭国内

小倉裕介, 谷田純: "ビームアレイ照射場中の粒子に生じる光圧の解析", 第 63 回応用物理学学会学術講演会講演予稿集 (2002.9.24-27, 新潟大学) p.896. 口頭国内

小倉裕介, 谷田純: "VCSEL アレイを用いた並列光マニピュレーション", Optics Japan 2002 講演予稿集 (2002.11.2-4, 東京農工大学) pp.128-129. 口頭国内

小倉裕介: "フォトニック DNA コンピューティング", 第 52 回応用物理学関係連合講演会, 埼玉大学, 2005.3.29-4.1. 口頭国内

Y. Ogura, T. Beppu, T. Beppu, and J. Tanida: "Photonic translation of DNAs between microscopic beads and a substrate for a photonic DNA memory," in Nanoengineering: Fabrication, Properties, Optics, and Devices III, Optics & photonics 2006, Proc. SPIE, Vol. 6327, 63270V (San Diego, U.S.A., 2006). 招待国際

Y. Ogura, T. Beppu, F. Sumiyama, and J. Tanida, "Translation of DNA molecules based on optical control of DNA reactions for photonic DNA computing," in Nanoengineering: Fabrication, Properties, Optics, and Devices II, Optics & photonics 2005, Proc. SPIE, Vol. 5931, pp. 110-120 (San Diego, U.S.A., 2005). 招待国際

Y. Ogura, T. Beppu, F. Sumiyama, and J. Tanida, "Toward photonic DNA computing: developing optical techniques for parallel manipulation of DNA," in Photonics for Space Environments X, Optics & photonics 2005, Proc. SPIE, Vol. 5897, pp. 34-43 (San Diego, U.S.A., 2005) 招待国際

Y. Ogura, F. Sumiyama, T. Kawakami, and J. Tanida: "Manipulation of DNA molecules using optical techniques for optically assisted DNA computing," SPIE Annual Meeting 2004, Colorado, U.S.A., August 2-6 2004 招待国際

Y. Ogura, T. Beppu, M. Takinoue, A. Suyama, and J. Tanida, "Control of DNA molecules on a microscopic bead using optical techniques for photonic DNA memory," in the preliminary proceedings of the 11th International Meeting on DNA Computing, pp. 78 - 88 (London, Canada, 2005). 口頭国際

Y. Ogura, R. Shogenji, S. Saito, and J. Tanida, "Evaluation of fundamental characteristics of information systems based on photonic DNA computing," in The Second International Workshop on Biologically Inspired Approaches to Advanced Information Technology, Lecture Notes in Computer Science, Vol. 3853, pp. 192-205 (Osaka, Japan, 2006). 口頭国際

小倉裕介, 空洋介, 生源寺類, 谷田純, "回折光学素子と空間光変調器を組み合わせた並列

光マニピュレーション”, Optics Japan 2005 講演予稿集, p.20-21 (学術総合センター, 2005).
口頭国内

小倉裕介, 渡辺恒介, 谷田純, ”VCSEL アレイの発光パターン制御に基づく三次元並列物体輸送”, 第 66 回応用物理学会学術講演会 講演予稿集, p.878 (徳島大学, 2005). ポスター国内

酒井洋子(JST-CREST), 馬渡頼子(東京大学), 後藤理(東京大学), 早川貴之(東京大学), 陶山明(東京大学, JST-CREST): 定量的増幅が可能な DNA タグ配列, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 平成 16 年 12 月 8 日~11 日. ポスター国内

K. Shanmugam, T. Yoshinobu and H. Iwasaki: Positive Patterning of Ferritin Molecules on Silicon, Scanning Probe Microscopy, Sensors & Nanostructures, Cancun, Mexico, 5 – 8 June 2005. ポスター国際

R. Shogenji, S. Saito, Y. Fujihara, Y. Ogura, and J. Tanida, “Remark on an Algorithm for the Maximum Clique Problem via Molecular Computing,” in the preliminary proceedings of the 11th International Meeting on DNA Computing, 2005, pp. 409 (London, Canada). ポスター国際

住山文香, 川上高志, 小倉裕介, 谷田純: ”VCSEL アレイ光トラップによる 微小球結合 DNA 分子群の並列輸送”, 第 50 回応用物理学関係連合講演会 講演予稿集 (2003.3.27-30, 神奈川大学) p.1113. 口頭国内

住山文香, 小倉裕介, 谷田純: ”VCSEL アレイ光トラップによる微小物体の垂直積み上げと輸送”, 第 63 回応用物理学会学術講演会講演予稿集 (2002.9.24-27, 新潟大学) p.896. 口頭国内

住山文香, 小倉裕介, 谷田純: VCSEL アレイ光トラップによる微小物体積み上げ操作の三次元観察, 第 64 回応用物理学会学術講演会 講演予稿集 (2003.8.30-9.2, 福岡大学) p.926. 口頭国内

住山文香, 小倉裕介, 谷田 純: VCSEL アレイ光トラップによる DNA 情報クラスタ操作, 第 51 回応用物理学関係連合講演会(2004.3.28-31, 東京工科大学). 口頭国内

Fumika Sumiyama, Takashi Kawakami, Yusuke Ogura, and Jun Tanida: Parallel translation of DNA clusters by VCSEL array trapping, in *The International Nanophotonics Symposium Handai*, p.70 (Osaka, 2003). ポスター国際

F. Sumiyama, Y. Ogura, and J. Tanida: ”Optical manipulation of DNA clusters using a VCSEL array for optically assisted DNA computing,” Optics in Computing 2004, Engelberg, Switzerland, April 21-23 2004. 口頭国際

F. Sumiyama, T. Kawakami, Y. Ogura, and J. Tanida: ”Optical manipulation of DNA information clusters using a VCSEL array for optically assisted DNA computing” 2004 ICO International Conference, Makuhari, Japan, July 12-15 2004. ポスター国際

F. Sumiyama, T. Kawakami Y. Ogura, and J. Tanida: ”Manipulation of DNA clusters using optical techniques,” 2nd International Nanophotonics Symposium Handai , Osaka, Japan, July 26-28 2004. ポスター国際

F. Sumiyama, Y. Ogura, and J. Tanida: "Fabrication of three-dimensional microscopic structure by VCSEL array trapping," SPIE Annual Meeting 2004, Colorado, U.S.A. August 2-6 2004. [口頭国際](#)

A. Suyama: "Programmable DNA computer with application to mathematical and biological problems", Preliminary Proc. of The Eighth International Meeting on DNA Based Computers, p.91 (2002). [招待国際](#)

陶山明, "DNA コンピュータによるバイオインフォマティクス", 第3回情報計算法学生物学会大会, 東京, 平成14年9月19日. [口頭国内](#)

陶山明, "生命の謎を解く次世代コンピュータ「DNA コンピュータ」", 第75回日本生化学会大会, 京都, 平成14年10月16日. [口頭国内](#)

陶山明, 中島隆夫: "ハイブリッド DNA コンピュータによる NP 完全問題の解法", 日本生物物理学会第40回年会, 名古屋, 平成14年11月4日. [ポスター国内](#)

陶山明: "DNA でつくるコンピュータ", 日本表面科学会開催支部主催第4回市民講座「DNA を使おう」, 京都, 平成15年3月22日. [口頭国内](#)

Akira Suyama: Validation. *CEC2003, Special session on simulation tools for biomolecular computing*, Dec. 2003, Camberra. [口頭国際](#)

陶山明(東京大学, JST-CREST): バイオナノマテリアルとしての機能性核酸, 第53回高分子討論会, 札幌, 平成16年9月14日～17日. [口頭国内](#)

A. Suyama: Bio/Nano-technology inspired by DNA Computer, BioNanoRobo Seminar LIMMS/CNRS-IIS, Tokyo, 2005. [招待国際](#)

Akira Suyama: Turing machine using RTRACS, *Preliminary proceedings of DNA 12*, C. Mao, T. Yokomori, and B. Zhang, Eds., p. 422 (2006). [ポスター国際](#)

陶山明: DNA コンピュータで制御された組み立てラインによるナノ構造体の構築, 日本分子生物学会, 福岡, 2005. [招待国内](#)

陶山明: DNA ナノテクノロジー, バイオナノフュージョン研究会, 日本学術振興会第151委員会, 東京, 2005 [招待国内](#)

陶山明: DNA コンピューティングの最近の展開, IPAB2006 バイオナノ可能性を探る, 東京, 2006. [招待国内](#)

A. Suyama: Programmable and autonomous DNA computing machine, Hayashibara Forum 2005, Okayama, 2005. [口頭国際](#)

鈴木純, 吉信達夫, 岩崎裕: AFM 陽極酸化を用いたタンパク質の微細パターンニング, 第50回応用物理学関係連合講演会, 2003年3月27日～30日, 神奈川大学 [口頭国内](#)

M. Tagawa(東京大学, JST-CREST) and A. Suyama(東京大学, JST-CREST): Programmable Self-Assembling DNA nanostructures, The 5th International Conference on Biological Physics

(ICBP2004), Gothenburg, Sweden, August 23-27, 2004. ポスター国際

M. Tagawa, D. Kiga, T. Yoshinobu, H. Iwasaki, and A. Suyama: Programmable step-by-step assembly of DNA nanostructures, *Foundations of Nanoscience 2005 — Self-Assembled Architectures and Devices*, John Reif, Ed., 2005, p.192, Science Technica ポスター国際

Miho Tagawa, Koh-ichiroh Shohda, Kenzo Fujimoto, and Akira Suyama: Heat-resistant DNA arrays constructed by self-assembly, *Proceedings of NaoBio-Tokyo 2006*. ポスター国際

Miho Tagawa, Koh-ichiroh Shohda, and Akira Suyama: Programmable step-by-step assembly of DNA nano-triangles, *Proceeding of FNANO06*, p. 173 (2006). ポスター国際

Naoto Takahashi, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Construction of DNA Hairpin based RAM, *Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03)*, pp. 1897-1900 (2003) 口頭国際

高橋 直人, 亀田 充史, 山本 雅人, 大内 東: "DNA ヘアピンを利用した RAM によるアクセラコンピューティング", 情報処理北海道シンポジウム 2004 講演論文集, pp.16-17, 2004. 口頭国内

Keiichiro Takahashi, Satsuki Yaegashi, Hiroyuki Asanuma and Masami Hagiya: Photo- and Thermoregulation of DNA Nanomachines, *DNA11, Eleventh International Meeting on DNA Based Computers, Preliminary Proceedings*, 2005, pp.147-156. 口頭国際

Keiichiro Takahashi, Satsuki Yaegashi, Atsushi Kameda and Masami Hagiya: Chain Reaction Systems Based on Loop Dissociation of DNA, *DNA11, Eleventh International Meeting on DNA Based Computers, Preliminary Proceedings*, 2005, pp.343-353. ポスター国際

Masahiro Takinoue and Akira Suyama: Development of a molecular memory system based on hairpin DNA. 2003 年度 CBI(Chem-Bio Informatics)学会, 2003 年 9 月, 東京. (ポスター優秀賞受賞) ポスター国内

瀧ノ上 正浩, 陶山 明: ヘアピン DNA を利用した分子メモリシステムの構築. 第 41 回日本生物物理学会年会, 2003 年 9 月, 新潟. ポスター国内

M. Takinoue(東京大学, JST-CREST) and A. Suyama(東京大学, JST-CREST): "Development of a molecular memory using hairpin DNA" Tenth International Meeting on DNA Computing, Milano, Italy, June 7-10, 2004. ポスター国際

瀧ノ上正浩(東京大学, JST-CREST), 波多野佑亮(東京大学), 陶山明(東京大学, JST-CREST): 超並列的に動作するヘアピン DNA 分子メモリ, 第 42 回日本生物物理学会年会, 京都, 平成 16 年 12 月 13 日~15 日. 口頭国内

M. Takinoue, Y. Hatano, Y. Endoh and A. Suyama: Amorphous DNA memory constructed with hairpin DNA immobilized on a solid surface, Preliminary proceedings of DNA 11, A. Carbone, M. Daley, L. Kari, I. McQuillan and N. Pierce, Eds., 2005, p. 410. ポスター国際

Masahiro Takinoue, Takashi Endoh, and Akira Suyama: Amorphous hairpin DNA memory for

assembling nanoparticles/biomacromolecules, *Proceeding of FNANO06*, pp. 140-141 (2006).
ポスター国際

Masahiro Takinoue, Daisuke Kiga, and Akira Suyama: A numerical analysis of an autonomous molecular computing system, RTRACS, *Preliminary proceedings of DNA 12*, C. Mao, T. Yokomori, and B. Zhang, Eds., p. 411 (2006). ポスター国際

堅直也, 小倉裕介, 谷田純, 萩谷昌己, ”光誘起開裂反応に基づく分子アドレッシング技術の実現”, *Optics & Photonics Japan 2006 講演予稿集*, pp. 551-552 (2006). 口頭国内

Fumiaki Tanaka, Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: ”Towards a General-Purpose Sequence Design System in DNA Computing”, *Proceedings of 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002)*, pp.73-78 (2002). 口頭国際

Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: The Effect on a Bonding Strength by the Freedom of Movement of a DNA strand on a Solid Support in DNA Computing, *Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03)*, pp. 1901-1904 (2003) 口頭国際

田中 文昭, 亀田 充史, 山本 雅人, 大内 東: 自由エネルギーに基づいた塩基配列設計に関する研究, 第4回情報科学技術フォーラム FIT2005, H-032, 2005, pp. 375-377 口頭国内

Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: ”Specificity of Hybridization between DNA Sequences Based on Free Energy”, *Proceedings of The 11th International Meeting on DNA Computing*, 2005, pp. 366-375 口頭国際

谷田 純, 小倉裕介: ”フットニック DNA コンピューティング”, レーザー学会学術講演会第 25 回年次大会, けいはんなプラザ, 2005.1.20-1.21. 招待国内

J. Tanida, Y. Ogura, and S. Saito, ”Photonic DNA computing: concept and implementation,” in *20th Congress of the International Commission for Optics on CD-ROM*, 0407-206 (Changchun, China, 2005). 口頭国際

上田和紀, 加藤紀夫: ”Programming with Logical Links”, 日本ソフトウェア科学会第 19 回大会 論文集, 2002 年 9 月. (CD-ROM) (備考: 日本ソフトウェア科学会第 19 回高橋奨励賞) 口頭国内

上田和紀, 加藤紀夫(早稲田大学): ”GHC から LMNtal へ”, 情報処理学会 2002 年度 夏のプログラミングシンポジウム 情報処理学会, 岐阜県下呂町, 2002 年 9 月 18 日~20 日 口頭国内

上田和紀(早稲田大学): ”言語モデル LMNtal - 背景と設計”, 第 5 回プログラミングおよびプログラミング言語ワークショップ (PPL2003) 日本ソフトウェア科学会, 静岡県富士市, 2003 年 3 月 5 日~7 日 口頭国内

Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: ”Simulation Analysis of Hybridization Process for DNA Computing with Concentration Control”, *Proceedings of 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002)*, pp.85-90 (2002). 口

頭国際

山本雅人, 大内 東:「DNA コンピューティングと最適化」, 平成 16 年電気学会全国大会講演論文集, Vol. 4-S19, pp. 13-16 (2004) 口頭国内

山本 雅人, 飯村 直記, 田中 文昭, 亀田 充史, 大内 東: DNA タイルによる計算論的ナノテクノロジー, 第 28 回日本分子生物学会年会, シンポジウム「ナノバイオテクノロジー・分析から構築の科学へ」 2006. 口頭国内

山本 雅人: DNA ナノテクノロジー –DNA タイルによる自己組織的ナノ構造制御–, 第 4 回情報科学技術フォーラム (FIT2005), イベント企画チュートリアル「分子計算のしくみ」2005, pp. 7-11. 口頭国内

矢島伸吾, 永田貴彦, 加藤紀夫, 上田和紀: LMNtal プロトタイプ処理系の設計と実装. 日本ソフトウェア科学会第 20 回大会論文集, 2003 年 9 月, pp.21-25. 口頭国内

吉信達夫, 西川明男, 文元鐵, 岩崎裕: シリコン基板表面における生体分子の微細パターンニング, 第 20 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 2003 年 7 月 23 日～24 日, 北とぴあ(東京都北区) 口頭国内

吉信達夫: AFM 陽極酸化を用いた生体分子の微細パターンニング, 日本学術振興会 分子ナノテクノロジー第174委員会 第 8 回研究会「ナノバイオテクノロジー」ワークショップ, 2003 年 11 月 7 日～8 日, 京都テルサ 口頭国内

T. Yoshinobu, W. Moon, A. Nishikawa, J. Suzuki and H. Iwasaki: "Micropatterning of Biomolecules on Silicon by AFM Anodic Oxidation", International Symposium on Cellular Engineering and Nanosensors (part of the 38th Annual Congress on Biomedical Engineering), Ilmenau, Germany, 21 September 2004. 口頭国際

T. Yoshinobu, W. Moon, A. Nishikawa and H. Iwasaki: "Immobilization of DNA on Arrayed SiO₂ Dots Prepared by AFM Anodic Oxidation", 5th International Symposium on Electrochemical Micro& Nanosystem Technologies (EMT2004), Tokyo, Japan, 28 September – 1 October 2004. 口頭国際

T. Yoshinobu, W. C. Moon, A. Nishikawa, J. Suzuki and H. Iwasaki: "Patterning of Biomolecules on Silicon by AFM Oxidation", 2004 International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2004), Osaka, Japan, 26-29 October, 2004. 口頭国際

T. Yoshinobu, W.-C. Moon, A. Nishikawa, J. Suzuki and H. Iwasaki: "AFM Micropatterning of Protein and DNA Molecules on Si", Shanghai International Conference on Physiological Biophysics (Shanghai ICPB'04), Shanghai, China, 9-13 November, 2004. 口頭国際

吉信達夫, 鈴木純, 文元鐵, 西川明男, 岩崎裕: "シリコン基板上の生体分子ナノパターンニング", 応用物理学会 応用電子物性分科会 例会「半導体研究者も分かるバイオテクノロジー」, 機会振興会館(東京都港区), 2004 年 7 月 15 日. 口頭国内

吉信達夫, 岩崎裕: "Si 表面における生体分子の微細パターンニング", 第 65 回応用物理学会 学術講演会「ナノバイオテクノロジーにおける表面・界面の課題」シンポジウム, 東北学院大学, 2004 年 9 月 2 日. 口頭国内

(4)特許出願

①国内出願 (4件)

発明の名称:多状態分子機械

発明者:坂本健作, 萩谷昌己, 大内東, 山本雅人, 亀田充史, 上嶋裕樹

出願人:科学技術振興事業団

出願日:2003年3月14日

出願番号:特許公開 2004-280469

発明の名称:エネルギー地形解析方法, プログラムおよびプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体ならびにエネルギー地形解析装置

発明者:萩谷昌己, 久保田光宏

出願人:科学技術振興事業団

出願日:2004年3月18日

出願番号:特許公開 2005-267592

発明の名称:核酸分子を利用した情報処理方法

発明の名称:Method for information processing with nucleic acid molecules

発明者:陶山明、新田尚

出願人:オリンパス光学工業株式会社

出願日:平成15年5月30日

出願番号:2003-155988

国際出願番号:PCT/JP2004/000952(2004年1月30日出願)

発明の名称:DNA コンピュータ技術による核酸の定量検出方法

発明者:陶山明、後藤理、森本伸彦

出願人:東京大学、オリンパス

出願日:平成17年2月4日

出願番号:特願 2005-029600

②海外出願 (1件)

上述

(5)受賞等

①受賞

とくになし

②新聞報道

平成15年3月14日 北海道新聞

「DNA使いコンピュータ」ーきょう, 北大に専用実験施設オープンー

③その他

(6)その他特記事項

7 研究期間中の主な活動

(1)ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
H14.6.10 ～13	DNA8 (国際会議)	北海道大学 学術交流会館	100	分子コンピューティングに 関する国際的研究交流 およびCREST研究成果発表
H14.4.12	分子計算研究会	東京大学山上会館	20	CREST研究成果発表
H14.5.17	分子計算研究会	早稲田大学(西早 稲田キャンパス)	20	CREST研究成果発表
H14.9.17	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表
H14.10.18	分子計算研究会	早稲田大学(西早 稲田キャンパス)	20	CREST研究成果発表
H14.11.29	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表
H15.4.25	分子計算研究会	早稲田大学(西早 稲田キャンパス)	20	CREST研究成果発表
H15.5.16	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表
H15.6.19	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表
H15.8.5～7	分子計算研究会	北海道大学	20	Hao Yan氏講演および CREST研究成果発表
H15.9.26	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表
H15.10.31	分子計算研究会	早稲田大学(西早 稲田キャンパス)	20	CREST研究成果発表
H15.11.21	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表
H16.1.23-24	分子計算研究会	石川ハイテク交流 センター	20	CREST研究成果発表
H16.3.19-20	分子計算研究会	東京工業大学(す ずかけ台キャンパ ス)	20	吉信達夫氏講演および CREST研究成果発表
H.16.4.16	分子計算研究会	東京大学(本郷キャン パス)	20	CREST研究成果発表 程由美子氏講演
H.16.5.17	分子計算研究会	北海道大学	10	研究打ち合せ
H.16.5.21	分子計算研究会	東京工業大学(す ずかけ台キャンパ ス)	20	CREST研究成果発表 柳田保子氏講演
H.16.6.29	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表

H.16.8.2-5	分子計算研究会	北海道大学 北海道工業大学	20	CREST研究成果発表 塩谷光彦氏講演
H.16.9.14	分子計算研究会	早稲田大学(西早 稲田キャンパス)	20	CREST研究成果発表
H.16.10.18	サイトビジット	東京大学(本郷キャン パス)	20	中間報告・ 研究成果発表
H.16.11.12	分子計算研究会	早稲田大学(西早 稲田キャンパス)	20	CREST研究成果発表
H.16.12.10	分子計算研究会	えびの高原荘(宮 崎)	20	CREST研究成果発表
H.16.12.14	シンポジウム	湯島ガーデンパレ	20	CREST研究成果発表
H.16.12.17	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	CREST研究成果発表
H.17.1.7~8	分子計算研究会	北海道大学	10	研究打ち合せ
H.17.3.11	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	60	CREST研究成果発表 林健志氏講演
17. 4. 5	分子計算研究会	早稲田大学	20	清尾康志氏講演 研究成果発表
17. 5. 24	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	40	Karl Bohringer 講演 金子邦彦氏講演 研究成果発表
17. 7. 4	分子計算研究会	名古屋大学	20	近藤孝男氏講演 生田幸市氏講演 研究成果発表
17. 8. 3~5	分子計算研究会	北海道大学	20	黒田真也氏講演 居城邦治氏講演 研究成果発表
17. 9. 13	分子コンピューテ ィングセミナー	東京大学(駒場キャン パス)	20	Sotirios Tsiftaris 博士講演
17. 9. 30	講演会	東京大学(駒場キャン パス)	50	Seeman 博士講演
17. 10. 25	分子計算研究会	東京工業大学	20	舘野賢氏講演 鈴木秀明氏講演
17. 11. 29	分子計算研究会	東京大学(駒場キャン パス)	20	富永和人氏講演 研究成果発表
17. 12. 9	公開シンポジウム	駒場エミナース	20	研究成果発表
18. 3. 10	分子計算研究会	東京工業大学	20	上田泰己氏講演 初沢毅氏講演 研究成果発表
18. 4. 10	講演会	東京大学(駒場キャン パス)	50	Ehud Shapiro 氏講演
18. 4. 15	講演会	早稲田大学	50	Ehud Shapiro 氏講演

18. 5. 27	分子計算研究会	名古屋大学	20	研究成果発表
18. 6. 17	分子計算研究会	オーガストイン久茂地	20	研究成果発表
18. 8. 7～9	分子計算研究会	東京工業大学	20	研究成果発表
18. 9. 29	分子計算研究会	東京工業大学	20	石川正道氏講演 塚本勝男氏講演 梶川浩太郎氏講演
18. 10. 18	分子計算研究会	東京大学山上会館	20	研究成果発表
18. 11. 10	公開シンポジウム	駒場エミナース	20	研究成果発表

8 結び

研究成果の項目の中で既に述べたが，NPMM に関しては 1 億アドレスという目標は達成できなかったものの，これに近い規模を持ち，数理モデルの示す物理化学的限界にほぼ達していると考えられる大容量分子メモリを構築することに成功した．また，ランダム性と組み合わせることにより，構築した分子メモリを DNA インキへ応用する構想を得ることができた．今後の課題は，実際にランダム性を活用した再構築不可能な DNA インキを実装することである．

conformational addressing に関しては，当初の目標であった 4 連続ヘアピンのアドレッシングに成功し， $3 \times 3 \times 3$ の分子メモリのプロトタイプもほぼ完成している．今後の課題として，ヘアピン開裂の割合を大きくすること，さらに効率の良い検出方法を考案することがあげられる．また，汎用的な分子システムの構築に向けた研究はまだ端緒についたばかりと言えるので，ロバストかつ効率のよい部品から成り，柔軟な組み合わせを許す分子部品ライブラリを構築することが今後の目標である．その一例として，AND ゲートのロバスト性を高める研究を既に行っている．

アモルファス分子メモリについては， $1 \mu\text{m}$ 四方に 10,000 ビットの密度を実現することは不可能ではないと考えられるが，密度を上げる努力をするよりも，分子アドレッシングの利点を生かして，多重遺伝子を並列計測するためのイメージング・プレートや微細な部品を集積させるためのアセンブリ・プレートの開発を進めて行きたい．

結晶性分子メモリについては，実際に分子アドレッシングによって固有アドレスと位置アドレスの変換を行い，ナノパターンに従ってナノ粒子を配置することが今後の課題である．また，AFM による陽極酸化などのトップダウンの技術と融合し，ナノスケールからマイクロスケールにおよぶ分子パターン形成が可能であることを示したい．

分子コンピューティング概観の項で述べたように，分子コンピューティングの分野全体は，DNA ナノテクノロジーや合成生物学の方向へと発展している．DNA ナノテクノロジーに関しては，DNA に基づいた様々なナノシステムを構築する試みが活発に行われている．特に，上述したように，汎用的な部品からナノシステムを柔軟に構築する（プログラムする）ことが可能なフレームワークが待望されている．多様なアドレスを持ったライブラリを構築する技術や分子をアドレスする技術は，そのようなプログラム可能なナノシステムのフレームワークの基盤と考えられる．従って，本プロジェクトの研究成果は，分子コンピューティングの分野全体に貢献するものと考えられる．