〈ショート・ペーパー〉

テラヘルツ波による分子マシンシステムのコントロールに向けて

—ソリトンを利用したバイオナノネットワークの制御—

平 林 美 樹*・川 又 生 吹**・萩 谷 昌 己**

小 嶋 寛 明*・大 岩 和 弘*

Toward the Regulation of Molecular Machine Systems by Terahertz Waves

—Control of Bio-nanonetworks Using Solitons—

Miki HIRABAYASHI*, Ibuki KAWAMATA**, Masami HAGIYA**,

Hiroaki KOJIMA* and Kazuhiro OIWA*

An simulation analysis on the control of bionanonetworks of DNA nanomachines using solitons induced by the terahertz radiation is presented. It is expected that the soliton breather wave in DNA can promote the branch migration to lead the effective change of the network formation toward the successful missions. Our results show new possibilities of terahertz communication through the regulation of bio-nanonetworks that consist of artificial molecular machines.

Key Words: molecular machine, terahertz communication, bio-nanonetworks

1. はじめに

自然界にはナノサイズのコンポーネントを有し、DNA を利用してさまざまなタスクを実行するファージやウィルスのような巧妙な天然ナノマシンが多数存在する。われわれは、このような天然ナノマシンが活躍する微小世界を人間に代わって制御する DNA ナノ構造体を用いたインテリジェントな分子マシンの開発に取り組んできた^{1), 2)}。ここでは、未開拓の電磁波として注目が集まっているテラヘルツ波の新しい応用方法として、分子マシンネットワークの制御への適用を提案し、セルオートマトンモデルを用いて解析を行なった結果を報告する。

2. テラヘルツ波の応用

光と電波の中間領域にあたる周波数 1 THz 前後のテラヘルツ波は、これまで発振や検出が困難であったため、産業応用が進んでいなかった電磁波領域である。2008 年ハーバード大の研究者が常温での発振に成功してから³⁾、実用化に向けた開発が進められるようになった。応用が期待されているのは、テラヘルツ帯を利用した無線通信の高速化、X 線では見えなかったものを見る非破壊イメージング、水素結合など分子間の結合における共振モードを利用した分子間のネットワーク構造解析などといった分野である。その中でわれわれが注目

しているのは、テラヘルツ波が DNA 上に breather wave とよばれるソリトン（孤立波）を誘起するとされる性質である（Fig. 1）。ソリトンは、衝突の際にも形状、速度などが変わらない安定なパルス状の波動である。テラヘルツ波は、DNA 上で二本鎖の乖離を引き起こし、これがソリトンとなって伝搬すると考えられている^{4), 5)}。テラヘルツ波が配列特異的に遺伝子の発現に作用し、細胞分化が誘導されたとする報告もあり⁶⁾、これが DNA 上にソリトンを誘起した結果ならば、テラヘルツ波により DNA の二本鎖の乖離をコントロールして、DNA モチーフが作るネットワーク構造の変化を効果的に制御できると考えた。

ここでは、Fig. 2 に示す triple crossover (TX) タイルとよばれる DNA モチーフを利用したセンサーデバイス¹⁾を例に、テラヘルツ波の新しい応用方法についてセルオートマトンモデルによる検証を行なう。個々の TX タイルは、4 本の一本鎖 DNA から構成され、クロスオーバーポイントで互いに相補鎖を交換することにより、安定な三層構造を形成している。Fig. 2 に示した TX タイルは、あらかじめプログラムされたシグナル分子（環境中の RNA などの核酸分子）を検知すると RNA アプタマーを転写するよう設計されたセンサーマシンである。アプタマーは、核酸またはペプチドからなる機能性分子で、ターゲットに特異的に結合してターゲットを活性化するなどの機能を発揮することができる。ここで示した TX センサーマシンには、マラカイトグリーン (MG) アプタマーを転写するための配列が組み込まれている。MG アプタマーは、有機色素の MG と特異的に結合してその蛍光を増強する能力をもったアプタマーで、ここでは、転写反応が起きたことを蛍光により検出するために利用しているが、センシングターゲットとアプタマーの組み合わせは、分子マシンのミッションに合わせて選ぶことができる。

シグナル分子の検知は、二本鎖 DNA の、相補鎖の一部が別

* 情報通信研究機構バイオ ICT 研究所

神戸市西区岩岡町岩岡 588-2

** 東京大学大学院情報理工学系研究科 東京都文京区本郷 7-3-1

* Advanced ICT Research Institute National Institute of Information and Communications Technology, 588-2 Iwaoka, Iwaoka-cho, Nishi-ku, Kobe

** Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo

(Received January 31, 2013)

(Revised May 16, 2013)

Fig. 1 DNA breather wave

Fig. 2 Conformational changes of TX networks

な一本鎖 DNA に置き換わるブランチャイグレーションという反応を利用して行なわれる。Fig. 2A は、ネットワーク構造をとっている TX タイルの原子間力顕微鏡 (AFM) 画像である。Fig. 2C は、タイルの形成段階でシグナル分子を加えてタイルの形成を阻害したときの画像である。個々の TX タイルは、シグナル分子を検知すると、ブランチャイグレーションにより相補鎖を交換し、Fig. 2C のようにネットワーク構造がほどけるように設計されている。しかし、実際には、タイルを形成した後は、シグナル分子によるブランチャイグレーションの効率が下がり、Fig. 2B に示すように、完全には構造が変換していないことがわかる。

この問題を解決するのが、テラヘルツ照射により誘起されると考えられている DNA 上のソリトンである。Fig. 3 に、2 つの TX タイルが、二本鎖の一部が一本鎖として突出している突出末端 (sticky end) 部を介して結合しているようすを示す。テラヘルツ照射によって誘起されたソリトンにより、結合部分で二本鎖の乖離が起きると、相補鎖の交換が促進され、タイルは 2 つに分離する。さらにブランチャイグレーションが進むと、タイルの三層構造がくずれ、ネットワーク構造は崩壊する。この状態への移行は可能な限り速やかに行なわれることが望ましい。時間がかかると、TX タイルを構成していたパーツが熱ゆらぎなどにより拡散してしまい、その後のミッションに必要な濃度を保っていらなくなるからである。DNA ソリトンは、このブランチャイグレーションを利用した TX タイルネットワークの構造変化を迅速かつ効率よく行なうために有効であると考えられる。次章でシミュレーションモデルを用いてソリトンのようなテラヘルツ照射による二本鎖乖離がブランチャイグレーションを促進した場合のネットワーク構造変化の効率に与える影響について検証を行なった結果を示す。

Fig. 3 Effects of terahertz radiation on branch migration

3. DNA ソリトンを利用したネットワーク制御

セルオートマトンは、セルの状態を局所的な状態遷移則によって更新するだけの、非常に単純化されたシミュレーションモデルであるが、局所的な相互作用が本質となる系の時間発展の検証に適している。ここでは、この研究にさきがけてわれわれが開発したセルオートマトンモデル⁷⁾に基づいて driving particle の併進ルールを改良したものを用いる。この一連のモデルは、水分子に相当する driving particle の併進・衝突運動を通じて TX タイルの自己組織化をシミュレーションするもので、driving particle を用いてタイルを動かすことで、反応効率にかかわるタイルの濃度パラメータと溶媒の熱運動に相当する driving particle の濃度パラメータを切り離して議論することが可能になる。また particle と共に移動中のタイルを表示しないように設定して、マイカ上に吸着したタイルのみが観察可能な AFM 画像のイメージに近づくようにした。

このモデルにより明らかになるのは、タイルネットワークの内部からも、テラヘルツ波により誘導される二本鎖の乖離によるブランチャイグレーションの励起のような力が働いたとき、そうでない場合に構造変化の効率にどれだけの影響があるかについてである。それ以外の要素は、計算には組み込まれていないが、ブランチャイグレーションの促進がネットワークの内部から起きた場合の時間発展の解析を通じて、DNA ソリトンがテラヘルツ照射によって励起できるとした場合に、システムに与える影響を見積もることができる。

システムは水分子に相当する driving particle とタイルとの局所的な相互作用のみからなりたっている。相互作用のルールは、TX タイルの sticky end にプログラムされた結合ルールを衝突ルールに置き換えたつぎのような単純なものである。Driving particle は、自身が衝突した TX タイルのもつ 4 つの sticky end の状態を判断して、結合できるタイルがある場合に、自分自身が運んでいるタイルを put する。driving particle がタイルを運んでいないときは、自分が衝突したタイルが周辺のタイルと正しく結合していない場合に衝突したタイルを lift して、正しい場所まで運ぶといった動作を繰り返す。

ここでは、DNA ソリトンの効果を検証するために、pseudo-3D モデルと 2D モデルの 2 つを用いて計算を行なった。Pseudo-3D モデルでは、疑似 3D 効果として、シート上の任意の場所に driving particle が侵入してブランチャイグレーションによるタイルのシート構造からの分離を実行することができる。これは、DNA ソリトンによる二本鎖の乖離に相当するシミュレーション結果をもたらすと考えられる。一方

Fig. 4 Cellular automata simulation

Fig. 5 Branch migration efficiency

通常の 2D モデルでは、ブランチマイグレーションはシート
の辺縁部のみで進行し、シート内部では起きない状態を再現
することができる。セルオートマトンは定性的な解析に適し
たモデルであるので、計算パラメータについても系の大きさ
(600×360)、構造形成を把握しやすくするために加えた二種
類の色の異なるタイルの数 (各 169) と driving particle の数
(200) を、計算の収束状況や AFM で実際に観察される TX
モチーフが形成するネットワークの大きさなどの実験データ
に基づいて定性的に設定した。

Fig. 4 は、ネットワーク構造を形成していた TX タイルが、
ブランチマイグレーションの進行により、構造を解いていく
ようすをシミュレーションした結果である。Pseudo-3D モデ
ルでは、シートの任意の場所でブランチマイグレーションが
起きてネットワーク構造が崩壊していくようすが示されてい
る。一方 2D モデルでは、辺縁部から内側に向かってブラン
チマイグレーションが進んでいくようすが示されている。50
タイムステップ ($t=50$) でのネットワークの崩壊が、広範囲に
ブランチマイグレーションが起きる pseudo-3D モデルのほう
がよいことが確認できる。また時間の経過と共に、ばらばら
になった TX タイルが driving particle の効果で拡散してい
くことがシミュレーションからも明らかである。先にも述べ
たように、一定の濃度を維持したままでネットワーク崩壊後
の動作に入ることが望ましいミッションの場合には、ネット
ワーク構造の分解は速やかに行なわれるほうがよい。Fig. 5
は、フィールド上の TX タイルの総数と driving particle に
運ばれている moving タイルの割合を計算した結果のグラフ
である。100 タイムステップあたりから、pseudo-3D モデル
は立ち上がりがよく、分解にかかる時間が 2D モデルより
短く、分解の質も高いことがわかる。以上の結果から、テ
ラヘルツ波を照射して DNA ソリトンを誘起することにより、

シート周縁部だけでなくシート上の任意の結合部でもブラン
チマイグレーションを促進することができるならば、迅速なネッ
トワーク構造の切替えに効果があると考えられる。

4. おわりに

本稿ではテラヘルツ波の新しいアプリケーションを提案す
ると共に、参考実験のデータに基づくパラメータ設定の下で
疑似 3D セルオートマトンモデルを用いて検証を行なった結
果、一定の効果が期待できることを報告した。セルオートマ
トンは、単純な局所相互作用が創発する複雑な系のシミュレ
ーションに適しており、ここでも、系がもつすべての条件を考
慮しているわけではないが、局所相互作用を本質として時間
発展する系における定性的な評価が可能である。

現在のところ、テラヘルツ波により引き起こされるとされ
る DNA ソリトンの存在については、検出が困難なこともあり
、実験ではまだ観測はされていないが、今後は理論と実験の
両面から、テラヘルツ帯における DNA の分光特性を明らか
にすると共に、DNA マシンネットワークをテラヘルツ波を
用いて制御する技術の確立を目指していく。インテリジェン
ト分子マシンにより、微小世界の詳細なコントロールが実現
すれば、幹細胞の分化の正確な誘導や微生物が提供する革新
的なソリューションの効果的な活用が促進され、医療や、食
糧生産、環境などにおけるさまざまな問題が解決に導かれる
ことになると期待される。

参 考 文 献

- 1) M. Hirabayashi, A. Nishikawa, F. Tanaka, M. Hagiya, H. Kojima and K. Oiwa: DNA-Based Crosstalk Nanorobot Mimicking Amoeba Type of Slime Funguses, Proc. IEEE NANO 2010, 864/869 (2010)
- 2) M. Hirabayashi, A. Nishikawa, F. Tanaka, M. Hagiya, H. Kojima and K. Oiwa: Design of Molecular-Based Network Robots: Toward the Environmental Control, Proc. IEEE NANO 2011, 313/318 (2011)
- 3) M.A. Belkin, F. Capasso, F. Xie, A. Belyanin, M. Fischer, A. Wittmann and J. Faist: Room Temperature Terahertz Quantum Cascade Laser Source Based on Intracavity Difference-Frequency Generation, Appl. Phys. Lett., **92**, 201101 (2008)
- 4) B.S. Alexandrov, V. Gelev, A.R. Bishop, A. Usheva and K.O. Rasmussen: DNA Breathing Dynamics in the Presence of a Terahertz Field, Phys. Lett. A, **374**-10, 1214/1217 (2010)
- 5) E.S. Swanson: Modeling DNA response to terahertz radiation, Phys. Rev. E, **83**, 040901(R) (2011)
- 6) J. Bock, Y. Fukuyo, S. Kang, M.L. Phipps, L.B. Alexandrov, K.O. Rasmussen, A.R. Bishop, E.D. Rosen, J.S. Martinez, H.-T. Chen, G. Rodriguez, B.S. Alexandrov and A. Usheva: Mammalian Stem Cells Reprogramming in Response to Terahertz Radiation, PLoS ONE, **5**-12, e15806 (2010)
- 7) M. Hirabayashi, S. Kinoshita, S. Tanaka, H. Honda, H. Kojima and K. Oiwa: Cellular Automata Analysis on Self-assembly Properties in DNA Tile Computing, G.C. Sirakoulis and S. Bandini (Eds.), ACRI 2012, LNCS 7495, 544/553, Springer-Verlag (2012)