

学 位 論 文 題 名

Sequence Design for DNA Computing Based
on a Thermodynamic Approach

(熱力学的アプローチに基づく DNA コンピューティングのための
塩基配列設計に関する研究)

学位論文内容の要旨

DNA は微小性, 高い情報密度, 反応の省エネルギー性等の優れた性質を有しており, 相補対形成による形態変化を利用した情報処理は, チューリング万能計算能力を持つことが証明されている. そこで, 熱, 光, 特定の塩基配列等を入力として, DNA の形態変化による情報処理を行う分子マシン構築への試みがなされているが, その実現のためには, 解決すべき問題が数多く存在する. その一つに, 予期せぬ DNA 間の結合に起因する特異的結合の阻害があり, これを防ぐためには適切な塩基配列の設計が必要となる. そのためには, DNA 間の結合の安定性を高精度で予測する必要があるが, 従来の塩基配列設計では, 計算量の観点から相補対の数を指標として安定性の予測を行っていた. しかしながら, DNA の結合の安定性は形成される相補対の種類や隣接する塩基の種類に強く依存するため, 従来手法では予測精度が不十分であり, 結果として, 予期せぬ結合が必然的に生じてしまうという問題点が存在した.

本学位論文では, 高精度の安定性の指標として自由エネルギーを用いた塩基配列設計手法の構築を目的としている. 塩基配列を適切にかつ多数設計するためには, (1) 高精度な結合の安定性予測手法の確立, (2) 高速な設計アルゴリズムの構築, の二点が必要不可欠となる. まず, (1) に関して一塩基バルジループの自由エネルギーパラメータの精緻化を行っている. 一塩基バルジループは, 安定な部分構造であることが知られているため, その自由エネルギーパラメータの精緻化を行うことによって, 二本鎖が最も安定する際の自由エネルギー (最小自由エネルギー) の予測精度の向上が期待される. 精緻化されたパラメータを用いて二本鎖の最小自由エネルギー計算アルゴリズムを開発し, 実測値との比較から, 高精度での結合の安定性予測が可能であることを示している. 次に (2) に関して, 貪欲法による最小自由エネルギー計算を利用したフィルタリング手法を提案し, これを導入した塩基配列設計システムの開発を行っている.

結果として, 一塩基バルジループの自由エネルギーパラメータの精緻化を行い, このパラメータを用いて二本鎖の最小自由エネルギー計算アルゴリズムを開発することによって, 二本の DNA が結合する際の最小自由エネルギーを精度良く予測することが可能となった.

また、自由エネルギーに基づく塩基配列設計システムを構築し、フィルタリング手法を導入したことにより、計算コストを抑えつつ意図した結合のみを形成する塩基配列集合を設計することが可能となった。

各章の内容を以下に要約する。

第 1 章では、DNA の熱力学的特性と DNA コンピューティングにおける塩基配列設計の従来研究を俯瞰し、研究背景および研究意義について述べている。

第 2 章では、従来の手法に基づいて相補対の数で安定性を定量化する配列設計システムの構築に関して述べている。

第 3 章では、自由エネルギーの予測精度向上を目的として、主に一塩基バルジループの自由エネルギーパラメータの精緻化を行っている。X 線構造解析の結果から、一塩基バルジループは隣接する塩基とのみインタラクションを持つことが知られているため、全体の自由エネルギーを部分的な構造の持つ自由エネルギーパラメータの和として表現する、最近接塩基対モデルの適用を行っている。このモデルに従って、全 64 種類の自由エネルギーパラメータの算出を行い、パラメータの正当性を検証している。

第 4 章では、二本の DNA が結合した際の最小自由エネルギー計算アルゴリズムの開発について述べている。まず、関連研究である一本鎖 RNA の最小自由エネルギー計算で用いられている動的計画法を拡張することにより、二本鎖 DNA の最小自由エネルギー計算アルゴリズムを開発している。次に、自由エネルギーの予測精度向上を目的として、第 3 章で算出した一塩基バルジループの自由エネルギーパラメータの導入を行っている。自由エネルギーの実測値との比較から、最小自由エネルギー計算アルゴリズムの予測精度を算出することにより、アルゴリズムの妥当性を示している。さらに、電気泳動によって二本の DNA が結合する際の条件を調査し、最小自由エネルギーが相補対の数よりも結合の安定性を正確に定量化できていることを確認している。

第 5 章では、自由エネルギーに基づく塩基配列設計について述べている。最小自由エネルギーの計算コストを鑑みた場合、多数の配列集合を設計するためには大域的な探索手法よりも局所的な探索手法が適していると考えられる。そこで、ランダムに配列を生成し、全ての制約を満たしたものをプールに加えていくという設計法を提案している。さらに、最小自由エネルギーの計算コストを抑えるために、貪欲法による最小自由エネルギー計算を利用したフィルタリング手法を提案し、計算時間の削減を確認することによって、その有効性を示している。

第 6 章では、本学位論文の結論について述べている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 大 内 東
副 査 教 授 大 森 隆 司
副 査 教 授 和 田 充 雄
副 査 助 教 授 山 本 雅 人

学 位 論 文 題 名

Sequence Design for DNA Computing Based on a Thermodynamic Approach

(熱力学的アプローチに基づく DNA コンピューティングのための
塩基配列設計に関する研究)

本学位論文では、DNA コンピューティングにおける主要な研究課題の一つである塩基配列設計問題に対して、DNA間の結合を自由エネルギーにより定量化する設計手法を提案し、結合の特異性および計算時間の観点から、提案手法の有効性を確認している。

DNA は近年、ナノ構造体や分子マシンの構成要素として注目を集めており、塩基配列の設計は DNA コンピューティングのパフォーマンスを左右する重要な要因となる。特に、意図した塩基配列とのみ結合する、特異的な塩基配列集合の設計が必須となるが、そのためには、DNA 間の結合の安定性を正確に予測する必要がある。従来の塩基配列設計では、計算量の観点から相補対の数を指標として安定性の予測を行っていたが、DNA 間の結合の安定性は形成される相補対の種類や隣接する塩基の種類に強く依存するため、従来手法では予測精度が不十分であり、結果として、予期せぬ結合が必然的に生じてしまうという問題点が存在した。

本論文では、より特異的な塩基配列集合を設計するために、結合の安定性を定量化する方法として自由エネルギーに着目している。まず、自由エネルギーの予測精度を向上させるために、一塩基バルジループの自由エネルギーパラメータの精緻化を行っている。一塩基バルジループは、安定な部分構造であることが知られているため、その自由エネルギーパラメータの精緻化を行うことによって、二本鎖が最も安定する際の自由エネルギー（最小自由エネルギー）の予測精度の向上が期待される。精緻化されたパラメータを用いて二本鎖の最小自由エネルギー計算アルゴリズムを開発し、実測値との比較から、高精度での結合の安定性予測が可能であることを示している。次に、計算時間の削減という観点から、貪欲法による最小自由エネルギー計算を利用したフィルタリング手法を提案し、これを導入した塩基配列設計システムの開発を行い、計算機実験によりフィルタリング手法の有効

性を確認している。

これを要するに、著者は一塩基バルジループの自由エネルギーパラメータの精緻化を行うことによって、DNA 間結合の安定性の予測精度を向上せしめ、フィルタリング手法を導入した塩基配列設計手法の開発によって、特異的な塩基配列集合の設計を可能にしており、複雑系工学及び情報工学の進歩に寄与するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格があるものと認める。