

学位論文題名

Hierarchical DNA Memory Implemented in Nested PCR

(Nested PCR を利用した階層型 DNA メモリの構築に関する研究)

学位論文内容の要旨

近年、DNAの高い安定性、高い情報密度、微小性などの優れた性質に着目して、DNAをナノ構造体や分子マシン等の構成素材として利用する試みが注目されている。その一つに、DNAを記憶媒体として利用するメモリ（DNAメモリ）の開発がある。

DNAメモリは、高い情報密度を持った大容量情報媒体や、すかしの媒体等への適用が期待されている。しかし、それらを実現するには、まだ解決すべき問題が数多く存在する。その一つとして、データの読み出しエラーが挙げられる。従来のDNAメモリの読み出しは、目的データのアドレスに対応するDNA配列に相補鎖を結合させて取り出すことで行われている。しかしながら、DNAは相補鎖以外にも結合するために（非特異的結合）、非目的DNAも多数取り出され、結果として、目的データの読み出しが妨げられる。さらにDNAメモリの大容量化に伴いDNA分子数が多くなると、本問題はより一層深刻化する。

本学位論文は、大内・山本によって提案された階層アドレスをNested PCRによって段階的に指定するDNAメモリモデルNested Primer Molecular Memory (NPMM)による大容量DNAメモリの実現を目的とした研究成果について述べている。主要な成果は以下に示す通りである。

(1) DNA配列設計アルゴリズムの開発：

大容量化に伴ってDNA配列数が増加すると、非特異的結合が増加する問題を解決するため、非特異的結合を起こさないDNA配列を従来よりも多量に設計可能な手法を開発している。本アルゴリズムにより、大容量NPMMを表現するために必要な多数のDNA配列が確保された。

(2) NPMMの限界容量の理論的考察：

NPMMが適切に動作可能な物理的な条件を定義し、NPMMが適切に動作可能な要件について理論的な考察を行っている。これにより、NPMMを適切に動作させるためには、保存データを数億種類以下にする必要があることが示された。

(3) 大容量NPMMの実証実験：

百万種類のデータを保存したNPMMを大容量DNAメモリのテストベットとして、大容量NPMMの実証実験を行っている。実験結果より、読み出しの阻害因子である非目的DNAの抽出を抑え、大容量NPMMから目的データの読み出しが正確に実行されることが確認された。

各章の内容を以下に要約する。

第 1 章では、DNA の性質と DNA メモリに関する従来研究を概観し、研究背景・研究意義について述べている。

第 2 章では、NPMM の説明を行っている。また、27 種類のデータを格納した NPMM を用いて、目的の DNA 集合が段階的に取り出され、最終的に目的のデータのみが取り出されることを初めて実証している。

第 3 章では、NPMM 大容量化に伴う DNA 配列数の増加が、非特異的結合を増加させる問題に対する解決法を主として述べている。ここでは、HD と呼ばれる配列間の相補塩基数に基づいた DNA 結合強度を測る指標を用い、HD が閾値以上の DNA 配列を探索することで、非特異的結合を防ぐ DNA 配列集合を求めている。また、閾値を大きく超えた HD を持つ配列は、他の配列生成の阻害因子となることが確認されたため、閾値付近の HD を持つ DNA 配列のみを設計する手法を提案することにより、従来よりも多くの DNA 配列が設計可能であることを示している。

第 4 章では、NPMM の限界容量を理論的に考察している。ここでは、NPMM を正しく動作させるための理論的・物理的条件を制約条件として、NPMM の記憶容量を最大化する組み合わせ最適化問題を定式化している。全探索により最適解を求めることによって、NPMM が適切に動作可能な記憶容量・アドレス構成を示している。

第 5 章では、第 3 章、第 4 章の結果を踏まえて、1 万種類のデータを格納する NPMM を対象とし、目的のデータの読み出しが実行可能であることを化学実験によって示している。しかしながら、非目的 DNA の抽出も同時に確認されたため、その原因を考察している。

第 6 章では、第 5 章で考察された問題点を解決するため、NPMM の配列設計指針と NPMM のアドレス構成を改善している。それらを踏まえた化学実験の結果、100 万種類のデータを格納する NPMM から、目的のデータの読み出しが高精度に実行されることを示している。

第 7 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

Hierarchical DNA Memory Implemented in Nested PCR

(Nested PCR を利用した階層型 DNA メモリの構築に関する研究)

DNA は、高い安定性、高い情報密度、微小性等の記憶媒体としての優れた性質を有しており、近年 DNA を記憶媒体として用いたメモリ (DNA メモリ) の開発が進められている。DNA メモリは、高い情報密度を持った大容量記憶媒体や、高い機密性を持った透かし媒体等への運用が期待されている。しかしながら、それらを実現するためには、まだ解決すべき問題が数多く存在する。特に、データの読み出しエラーの抑制は重要な課題である。従来の DNA メモリの読み出しは、目的データのアドレスに対応する DNA 配列に相補鎖を結合させて取り出すことで行われている。しかしながら、DNA は相補鎖以外にも結合するために (非特異的結合)、非目的のアドレスに対応する DNA も多数取り出され、結果として、目的データの読み出しが妨げられる。さらに DNA メモリの大容量化に伴い DNA 分子数が多くなると、本問題はより一層深刻化する。

本学位論文は、大内・山本によって提案された階層アドレスを Nested PCR によって段階的に指定する DNA メモリモデル Nested Primer Molecular Memory (NPMM) による大容量 DNA メモリの実現を目的とした研究成果について述べている。主要な成果は以下の通りである。

(1) 大容量 NPMM のための DNA 配列設計手法の開発 :

大容量 NPMM を表現するためには、非特異的結合を起こさない DNA 配列を多量に設計する必要がある。一般に、DNA 配列数が増加すれば、非特異的結合が起こりやすくなる傾向があるため、多数の DNA 配列を設計することが困難である。そこで、非特異的結合を防ぐための性質と多数の配列を生成するための性質を考察し、これら 2 つの性質を併せ持った DNA 配列のみを選択的に設計する手法を提案することにより、大容量 NPMM を表現するために必要な多数の DNA 配列を確保している。

(2) NPMM の限界容量の理論的考察 :

理論的・物理的な制約のために、NPMM の容量には限界がある。この限界値を考察す

るために、NPMM を正しく動作させるための要件を制約条件として、NPMM の記憶容量を最大化する組み合わせ最適化問題を定式化している。全探索により最適解を求めることにより、NPMM が適切に動作可能な理論的な限界容量と、それを達成するためのアドレス構成を提示している。

(3) 大容量 NPMM の実証実験：

(1), (2) の結果を踏まえ、百万種類のデータを保存した大容量 NPMM の実証実験を行っている。本実験結果を通して、データ読み出しの障害因子である非目的 DNA の抽出を抑え、大容量 NPMM から目的データの読み出しが正確に実行されることを実証している。

これを要するに、著者は、大容量 NPMM を表現するために必要な多数の DNA 配列を確保するための DNA 配列設計法を提案し、NPMM が動作可能な限界容量の理論値を求めている。さらに、大容量 NPMM の読み出しを実証したものであり、DNA メモリの開発及び複雑系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。