

科研費
KAKENHI

学術変革領域研究(A)

Molecular Cybernetics NewsLetter

分子サイバネティクス ニュースレター

第9号
vol.9

2023.03

研究最前線

リレーエッセイ

特集1：日本化学会「進歩賞」受賞記事

特集2：ナノテク展



Molecular
Cybernetics

論文情報

著者: Zumila Hailili, Fujimoto Kenzo

タイトル: Development of 3-cyanovinylcarbazole induced ultra-fast photocrosslinking mediated DNA circuits

論文の紹介

Nucleic acids, as a widely recognized biological engineering material, have been used for constructing various nano-scaled molecular devices in the past few decades. The predictability of the Watson-Crick base pairing makes it highly programmable and suitable for biochemical engineering. The functioning of these applications is achieved by mostly by enzymatic reactions or toehold-mediated strand displacement reactions. For enzymes come with restrictions on reaction conditions, toehold-mediated strand displacement has been widely used to regulate dynamic DNA devices. Though it is a reversible reaction, it operates at a very low speed, and its reverse reaction operates much slower that can be considered effectively unreactive.

Acceleration of the strand displacement reaction always requires changes in reaction conditions, such as drastic temperature changes, creating concentration differences, etc. In our study, we achieved a photo-induced DNA circuit that can reflect the order of the input strands using an ultra-fast DNA photo-cross-linker, 3-Cyanovinylcarbazolenucleoside (^{CNV}K) (Figure 1).

^{CNV}K is an ultrafast reversible DNA photo-cross-linker developed by our laboratory. ^{CNV}K inserted in DNA/RNA strands can specifically photo-cross-link to the adjacent pyrimidine base of its counter base within 1 s under 366 nm photoirradiation, and the reaction is reversible by photo-splitting under 312 nm irradiation for 60 s. Covalent bond is thermally irreversible therefor stabilizes the complexes with DNA/RNA, and the formation of covalent bond between invading strand and template strand in toehold-mediated strand displacement reaction can accelerates the reaction by inhibiting the backward branch migration of the invading strand. Moreover, the insertion position of ^{CNV}K also has significant impact on strand displacement reaction, and the photo-cross-linking rate can be regulated by the photo-energy.

In our previous study, we have designed a photo-regulated DNA memory circuit that can reflect the order of the input strands (Figure 2 A). The DNA gate is composed of a hairpin DNA and two linear DNA strands (input strands). The input DNA strands' sequences are designed to be orthonormal, and the memory gate is designed to compute the order of input strands based on conformational transition by toehold mediated DNA strand displacement. When the input strands were added in sequential order, they both cross-link with the hairpin gate. But with reverse order, input strand 2 will cross-link with the loop of the hairpin gate and inhibit the invasion of input 1. ^{CNV}K played a critical role in the functioning of the memory gate, and considerably improved the circuits' efficiency.

While the result is sufficient to reflect the input order, noise reduction is needed due to the length of the sequence (124 nt for Gate, 43 nt for input strand 1, 45 nt for input strand 2). Based on our previous experience, we redesigned the DNA memory system (Figure 2 B). The hairpin Gate is shortened to 50 nt and the input strands to 16 nt. When the inputs are added in reverse order, unlike the previous design, the invasion of input 1 is designed to be inhibited by its cross-link with input 2, by which waste control is also achieved. The gate remains in its hairpin structure and the system can be reused till it meets sequential inputs. The new circuit aims to compute the input order with high speed and reduce the formation of any undesired complexes by achieving a high cross-linking rate.

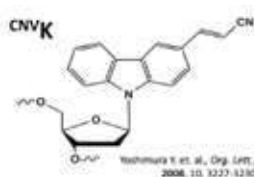


Figure 1.
3-Cyanovinylcarbazolenucleoside (^{CNV}K)

著者情報

Zumila Hailili, Fujimoto Kenzo
(Japan Advanced Institute of Science and Technology)

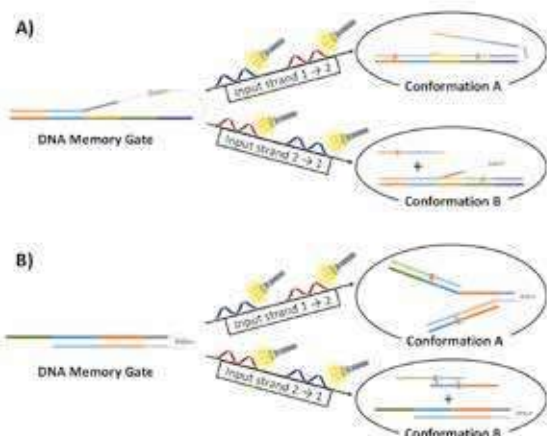
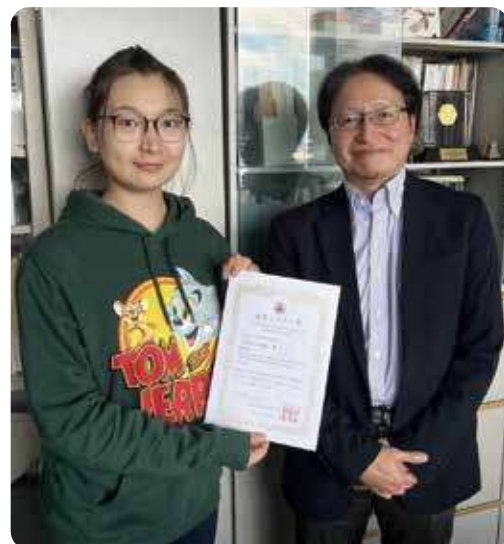


Figure 2.
Two DNA circuit used in our study.

論文情報

著者：Hiroto Furukawa, Hiroshi Inaba, Yoshihiro Sasaki, Kazunari Akiyoshi, Kazunori Matsuura

タイトル：Embedding a Membrane Protein into an Enveloped Artificial Viral Replica

雑誌：RSC Chemical Biology, 2022, 3, 231-241. (DOI: 10.1039/D1CB00166C)

論文の紹介

インフルエンザウイルスやコロナウイルスなどのエンベロープ型ウイルスは、ヌcleoカプシド表面が脂質二分子膜（エンベロープ）で被覆されており、膜タンパク質が搭載されている。筆者らは最近、トマトブッシュスタントウイルスの内部骨格β-Annulusモチーフペプチドから構築したアニオン性人工ウイルスカプシドとカチオン脂質二分子膜の複合化によりエンベロープ型人工ウイルスカプシドを創製することに成功した（Chem. Commun., 2020, 56, 7092）。本研究では、このエンベロープ型人工ウイルスカプシドに、ギャップジャンクション形成により物質輸送が可能な膜タンパク質コネクシン（Cx43）を搭載した「エンベロープウイルスレプリカ」を創製し、Cx43を発現している細胞への物質輸送が可能であることを実証した。

まず人工ウイルスカプシドの外側に配向するC末端側にアニオン性Gluを2残基導入したβ-Annulus-EEペプチドを合成し、その自己集合によりアニオン性人工ウイルスカプシドを構築した。次に、カチオン性脂質DOTAPと両性イオン脂質DOPCからなる脂質二分子膜に対し、β-Annulus-EEペプチド水溶液を電荷比1:1となるように加えて複合化させ、エンベロープ型人工ウイルスカプシドを構築した。エンベロープ型人工ウイルスカプシド存在下で、Cx43をコードしたプラスミドDNAを無細胞タンパク質発現系（PURE System）により発現させ、Cx43搭載エンベロープウイルスレプリカを構築した（図1）。Cx43の発現はウエスタンブロットにより確認した。また、抗Cx43抗体と金ナノ粒子標識二次抗体を添加しTEM観察した結果、エンベロープ型ウイルスレプリカ上に多数の金ナノ粒子が確認され、Cx43がエンベロープ上に搭載されていることが確認された（図2A）。それに対し、Cx43未搭載エンベロープ型ウイルスレプリカやDOTAP/DOPCリボソームでは、殆ど金ナノ粒子が確認されなかった（図2B, C）。これらの結果から、リボソームと比べて、Cx43が無細胞タンパク質発現系によりエンベロープウイルスレプリカに搭載されやすいことがわかった。

さらに、Cx43搭載エンベロープ型ウイルスレプリカがCx43を発現しているHepG2細胞とギャップジャンクションを形成し、分子輸送が可能かどうかを評価した。蛍光色素5-TMRを内包したCx43搭載ウイルスレプリカを添加し、CLSM観察した結果、細胞内部で強い蛍光が観察された（図3A）。一方、Cx43未搭載の5-TMR内包エンベロープウイルスレプリカの場合は、細胞内蛍光像が殆ど観察されなかった（図3B）。これらの結果から、Cx43が機能を保持した状態でエンベロープ型ウイルスレプリカ上に搭載され、ギャップジャンクション構造を介して5-TMRが細胞内へ輸送されていることを示すことができた。

今後、本研究で開発したコネクシン搭載エンベロープ型ウイルスレプリカを用いて、細胞内やジャイアントリボソーム内へ選択的にシグナル分子や薬物を輸送し、分子サイバネティクスのためのツールとして応用することが期待される。

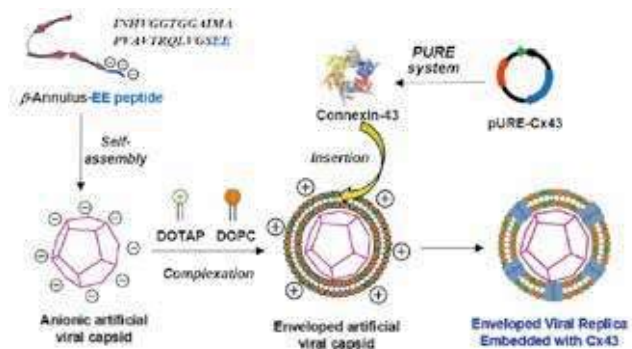


図1. コネクシン（Cx43）搭載エンベロープ型ウイルスレプリカの構築

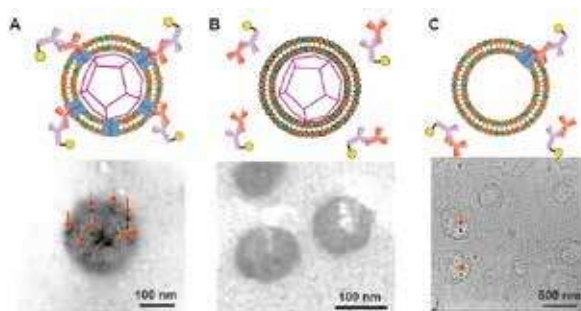


図2. Cx43搭載エンベロープ型ウイルスレプリカ（A）、未搭載エンベロープ型ウイルスレプリカ（B）、DOTAP/DOPCリボソーム（C）に抗Cx43抗体・金ナノ粒子標識二次抗体を添加した際のTEM像

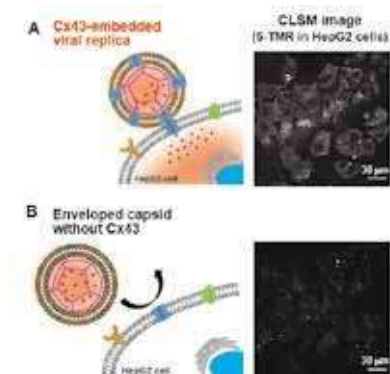


図3. 5-TMR内包Cx43搭載エンベロープ型ウイルスレプリカ（A）および未搭載エンベロープ型ウイルスレプリカ（B）をHepG2細胞に添加した際のCLSM像。

著者情報

松浦 和則

Kazunori Matsuura
鳥取大学 学術研究院 工学系部門



論文情報

著者: Keita Mori, Yusuke Takezawa,* and Mitsuhiko Shionoya*

タイトル: Metal-dependent base pairing of bifacial iminodiacetic acid-modified uracil bases for switching DNA hybridization partner

雑誌: *Chem. Sci.*, **2023**, 14, 1082–1088. (DOI: 10.1039/d2sc06534g) (selected as Back Cover)

論文の紹介

DNA の配列依存的なハイブリダイゼーションを利用して、さまざまな DNA ナノ構造体が構築されている。なかでも、DNA 分子機械や DNA 分子ロボットの開発には、外部刺激による DNA 集合体の動的制御が重要となる。我々のグループでは、人工核酸塩基あるいは修飾核酸塩基の金属錯体形成を利用して、金属イオンにตอบสนองして構造や機能を変換できる DNA 分子システムの創製を行っている。本研究では、金属イオンにตอบสนองする非天然核酸塩基として、ウラシル塩基の 5 位にイミノ二酢酸 (IDA) 配位子を持つ *N,N*-ジカルボキシメチル-5-アミノウラシル (dcaU) 塩基を開発した。dcaU 塩基は、天然のアデニン (A) と水素結合型の天然様塩基対 (dcaU-A) を形成する一方で、Gd^{III} イオンの存在下では金属配位結合を介して金属錯体型非天然塩基対 dcaU-Gd^{III}-dcaU を形成するように設計した (図 1)。

dcaU ヌクレオシドは 5-ブロモ-2'-デオキシウリジンを原料として合成し、ホスホロアミダイト法に基づく固相合成により DNA 鎖中に導入した。DNA 二重鎖融解実験から、中央に dcaU-dcaU ミスマッチ対を含む DNA 二重鎖 1U·2U は、1 当量の Gd^{III} イオンの添加により著しく安定化されることが分かった ($\Delta T_m = +16.1$ °C) (図 2a)。これは 2:1 錯体 (dcaU-Gd^{III}-dcaU 塩基対) 形成により、二重鎖が架橋されたためと考えられる。dcaU の 2:1 金属錯体形成は、dcaU ヌクレオシドを用いた滴定実験および質量分析からも確認された。一方、水素結合型の dcaU-A 塩基対を含む二重鎖 1U·2A は、Gd^{III} イオン存在下で不安定化した ($\Delta T_m = -3.5$ °C) (図 2b)。結果として、Gd^{III} イオン非存在下では dcaU-A 塩基対を含む二重鎖 1U·2A の方が高い安定性を示し、Gd^{III} 存在下では dcaU-dcaU を持つ二重鎖 1U·2U の方が安定となり、二重鎖安定性が逆転することが示された。

そこで Gd^{III} イオン添加による二重鎖の安定性変化を応用し、dcaU を含む DNA 鎖 1U のハイブリダイゼーションの制御を行った。1U の相補鎖として、dcaU を含む 2U、および A 塩基を含む 2A' を加え、1U の会合挙動を評価した (図 3a)。Gd^{III} 非存在下では 1U は dcaU-A 塩基対を介して 2A' と二重鎖を形成し、Gd^{III} を加えると dcaU-Gd^{III}-dcaU 塩基対形成により 2U と会合すると期待した。非変性電気泳動、および蛍光性の 2-アミノプリンを含む 2A' 鎖を用いた蛍光時間変化測定 (図 3b) から、Gd^{III} イオンの添加・除去により、dcaU を含む 1U の会合する相手鎖が交換することが明らかとなった。すなわち、Gd^{III} イオンを外部刺激とした「dcaU-A 塩基対 \rightleftharpoons dcaU-Gd^{III}-dcaU 塩基対」の相互変換により、DNA 鎖の会合挙動を等温下 (20 °C) で可逆的にスイッチすることに成功した。

水素結合型と金属錯体型の二種類の塩基対を形成する dcaU 塩基は、DNA に金属イオン応答性を付与するための汎用的なビルディングブロックになると期待される。Gd^{III} 錯体は高価いため DNA 構造を歪める可能性があるが、dcaU 塩基の導入位置を工夫することで、金属イオンを入力刺激とする動的な DNA 分子システムの構築に応用できると考えている。なお、本論文の筆頭著者である森圭太は、関連研究の学会発表により、2022 年度日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム新人賞を受賞した。

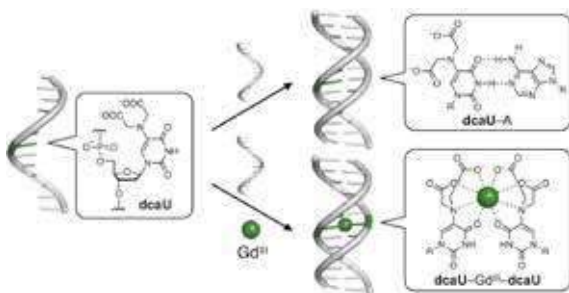


図 1

二面性を持つ dcaU 塩基が形成する水素結合型塩基対 (dcaU-A) と金属錯体型人工塩基対 (dcaU-Gd^{III}-dcaU)。

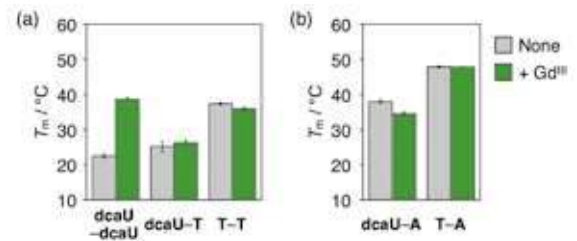


図 2

(a) dcaU-dcaU 対を含む DNA 二重鎖 (1U·2U)、および (b) dcaU-A 対を含む二重鎖 (1U·2A) の Gd^{III} イオン (1 当量) 存在下・非存在下での融解温度 (T_m)。dcaU を天然 T 塩基に置き換えた対照実験の結果も示してある。

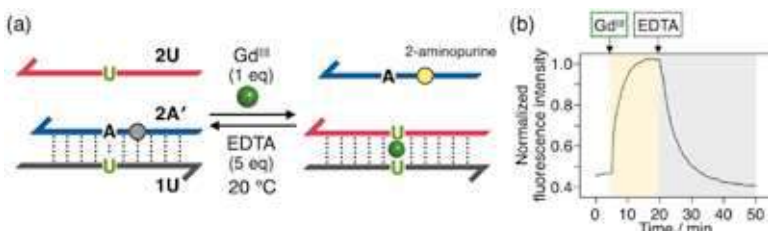


図 3

Gd^{III} イオンの添加・除去による dcaU 含有 DNA 鎖の会合制御。(a) スキーム。図中の U は dcaU 塩基を示す。(b) 2-アミノプリンの蛍光変化から、DNA 鎖 1U の相手鎖が交換することが分かった。

著者情報

竹澤 悠典

Yusuke Takezawa

東京大学大学院理学系研究科



論文情報

タイトル: Monopolar flocking of microtubules in collective motion

著者: Farhana Afroze†, Daisuke Inoue†, Tamanna Ishrat Farhana, Tetsuya Hiraiwa, Ryo Akiyama, Arif Md. Rashedul Kabir, Kazuki Sada, Akira Kakugo* (†: 等貢献度)

雑誌: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2021**, 563, 73-78 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.05.037)

論文の紹介

群れ運動は、動物からバクテリア、人工の自己推進粒子 (SPP) に至るまで幅広いスケールで観察される。群れの特徴の 1 つは、集団内の各構成要素が同じ方向に動き、単極性の秩序状態が創発することである。このような単極性の群れ運動は、非平衡物理学や生物学だけでなく、工学や環境、医療分野でも大きな注目を集めている。例えば、SPP は分子輸送システムや廃水処理、ドラッグデリバリーへの応用が期待されており^{1,2}、このようなシステムにおいて、各構成要素の運動方向が統一されていることは、仕事の効率化や力を統合する上で重要である。しかしながら、自己駆動する構成要素の集団から、単極性秩序が創発する本質的なメカニズムは不明のままである。

本論文では、古典的な微小管滑走アッセイ (図 1a) により、分子内キラリティを有する微小管の集団が、単極性の回転渦を形成することを報告している。微小管は $\alpha\beta$ チューブリンヘテロダイマーを基本単位とする、複数の原繊維から構成された円筒状繊維である。微小管調製時に用いるヌクレオチドの種類により、左巻きの超螺旋構造をもつキラル微小管を作成することができる。他方、キネシンは、アデノシン三リン酸の化学エネルギーを利用し、2つの微小管結合ドメインを交互に動かすことで、微小管に沿って運動するタンパク質である。我々は、高密度のキラル微小管をキネシン固定基板上で並進運動させ、キラル微小管が単極性のクラスター状の群れを形成し、反時計回り方向に回転することを発見した (図 1b)。さらに、より高密度な条件では、キラル微小管は反時計回りの渦状パターンを形成した (図 1c)。微小管の単極性のクラスターや渦状パターンは、微小管が一定密度以下の条件では現れず、微小管密度の上昇とともに顕著に形成された。

キラル微小管から、単極性の渦状パターンが創発するメカニズムを解明するため、微小管が低密度な条件において、個々のキラル微小管の運動を解析した。その結果、個々の微小管自体が、僅かに反時計回り方向に回転して動くことが観察された。また、微小管が、同一平面上を動く他の微小管などの障害物に衝突した際に、進行方向に対して左向きに曲がる傾向が見出された。これらの結果は、キラル微小管の運動は 2 種類のトルク、即ち、「キラル微小管が潜在的に有するトルク」と、「微小管同士の衝突時に発生するトルク」によりバイアスされている可能性があり、これらのトルクは微小管の群れ運動の挙動に影響を与えている可能性が示唆された。

ケミカル AI を構成する分子ユニットの部品として利用されている。生体分子モーターの動きを統合し、制御することは、分子ユニット内で生体分子モーターを効率的に動作させる上でも重要であり、分子内キラリティはその鍵になるかもしれない。

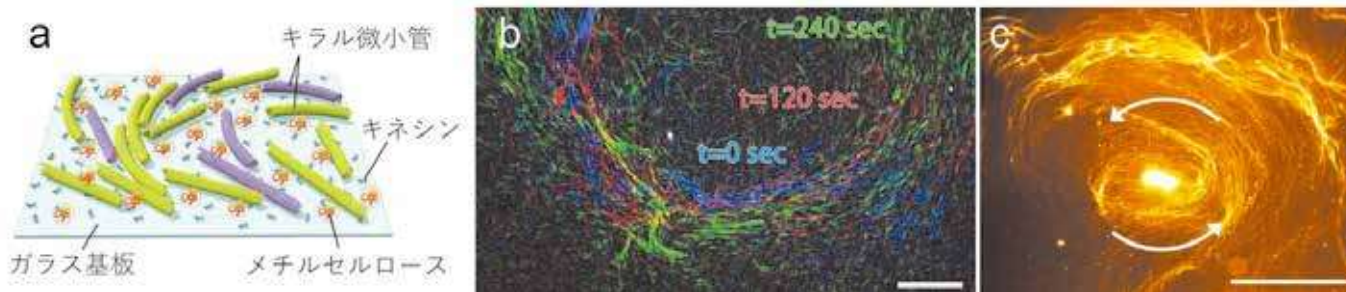


図 1

キラル微小管の滑走アッセイの模式図 (a)、微小管単極性クラスターの蛍光顕微鏡画像のタイムオーバーレイ (b)、キラル微小管から創発する単極性の渦状パターンの蛍光顕微鏡画像 (c)。スケールバー: (b) 10 μ m, (c) 500 μ m。白矢印は、群れの回転方向を示す。

論文情報

タイトル: Collision-induced torque mediates the transition of chiral dynamic patterns formed by active particles

著者: Tetsuya Hiraiwa, Ryo Akiyama, Daisuke Inoue, Arif Md. Rashedul Kabir, Akira Kakugo

雑誌: *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, 24, 28782–28787 (DOI: 10.1039/D2CP03879J)

論文の紹介

前述の論文では、我々はキラル微小管が反時計回りに回転する単極性の渦状パターンを形成することを報告した。さらに、個々の微小管の運動挙動が2種類のトルクによって影響を受ける可能性が示唆された。しかしながら、微小管滑走アッセイでは、これらのトルクが、微小管の群れ運動挙動に与える影響を定量的に調べることができなかった。そこで、我々は Vicsek モデルベースの自己推進粒子 (SPP) のシミュレーションを行った。本シミュレーションでは、SPP 間に配向相互作用が導入されており、各粒子は衝突時に自発的に配向し、同一または逆向きの方向に向かって動く。さらに我々は、システム内の粒子の運動に「自走トルク (ST)」と「衝突誘起トルク (CT)」とよばれる二つのトルクを導入した。ST は各 SPP 自体が潜在的に持つトルクであり、その運動方向を特定方向に曲げる効果をもつ。CT は、粒子同士が衝突したときにのみ生じるトルクであり、粒子の動きを反時計回り方向に誘導する。

ST と CT の大きさをそれぞれ変えたところ、ST が大きい場合には、SPP は双極性のネマチック秩序を形成し、集団全体が反時計回り方向に回転した (図 2a)。一方、CT を上昇させると、SPP は、微小管の *In vitro* 実験で観察されたような、単極性の動くクラスター状の群れを形成し、このクラスターは、反時計回り方向に回転した (図 2a)。また、ST と CT の両方が大きい場合でも、単極性の回転クラスターが形成されたことから、単極性の群れ形成には CT の寄与が重要であることが示唆された。

そこで、CT が SPP の単極性群れ運動を誘発する機構を解明するため、我々は同様のシミュレーションを3粒子のみのシステムで行った (図 2b)。その結果、CT 存在時には粒子同士が、同一方向に向かって並走して動く確率が高まること明らかとなった (図 2b)。CT は粒子同士が同一方向に配向して動く場合、回転方向が一致するため、見かけ上の引力相互作用として働き、CT が単極性の群れ形成を促すと我々は結論付けた。一方、SPP が逆方向に配列して動く場合、CT は相反する方向に粒子を動かすため、見かけ上の斥力相互作用として機能し、粒子の双極性配向状態はより短時間で解消されると考えられる。

このように我々は、*In vitro* および *In silico* のシステムを用いて、構成要素のキラリティに着目し、単極性群れ運動の発現メカニズムの一端を解明した。微小管 / キネシンやアクチン / ミオシンに代表される生体分子モーター系は、当分子サイバネティクスにおいても、ケミカル AI を構成する分子ユニットの部品として利用されている。生体分子モーターの動きを統合し、制御することは、分子ユニット内で生体分子モーターを効率的に動作させる上でも重要であり、分子内キラリティはその鍵になるかもしれない。

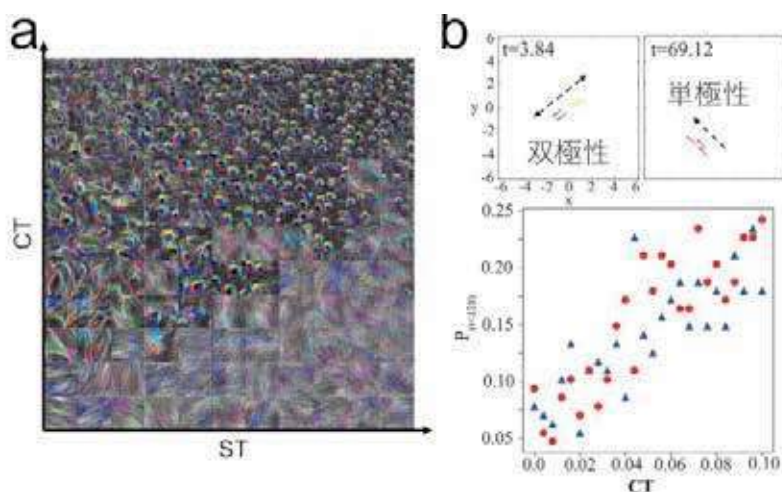


図 2

CT および ST に依存した SPP の群れ運動パターンの相図 (a)。画像は複数の動画フレームのタイムオーバーレイ。3 粒子の配列挙動における CT 依存性 (b)。下図は、 $t=128$ 以内に 3 つの粒子すべての運動方向が揃う確率を示す。赤色のドットは ST 無し、青色の三角形は ST あり。

引用文献

1. Van Den Heuvel, M. G. L. et al., *Science* **2006**, 312, 910–914.
2. Fu, Y et al., *Micromachines* **2022**, 13, 295–315.

著者情報

井上 大介

Daisuke Inoue

九州大学大学院芸術工学研究院



論文情報

著者：Pietro Ridone, Tsubasa Ishida, Angela Lin, David T. Humphreys, Eleni Giannoulidou, Yoshiyuki Sowa & Matthew A. B. Baker

タイトル：The rapid evolution of flagellar ion selectivity in experimental populations of *E. coli*

雑誌：Science Advances, 2022, 8, 47. DOI: 10.1126/sciadv.abq2492

論文の紹介

細菌は生活のサイクルが短いので、実験室内で進化の研究をするのに適したモデル材料である。細菌の生育環境に適切な選択圧（抗生物質や栄養物質等の条件）を加えると、偶発的な DNA 変異の結果として、目的の性質をもつように機能改変させることもできる。本研究では、細菌運動を司るべん毛モーターのエネルギー源を変化させるような選択圧を設定し、モーター機能を実験的に進化させた。

べん毛モーターは回転する分子機械であり、回転子とその周囲に配置される複数個の固定子ユニットから構成される。モーター機能の研究でよく用いられる大腸菌は、MotA と MotB からなる固定子ユニットをもつ。MotA/B 複合体は、 H^+ を細胞外から細胞内へと透過させモーター回転トルクを発生させる。一方、ビブリオ菌や好アルカリ性細菌は、PomA と PomB からなる Na^+ と共役する固定子をもつ。固定子は回転機構の中心的な役割を果たすことから、長年にわたって変異体解析によるイオン特異性の解析やキメラ固定子タンパク質の作成がおこなわれてきた。特に、ビブリオ菌の PomB の N 末端側と大腸菌の MotB の C 末端側を融合させたキメラタンパク質 PotB は、ビブリオ菌の PomA と固定子ユニットを形成し、大腸菌のモーターが本来 H^+ 駆動であるところ、 Na^+ 流で駆動させる (Asai et al. JMB 2003, 図 1)。この PomAPotB モーターは、 Na^+ で入力エネルギーを制御できること、フェナミル等の特異的阻害剤が存在することから、多くの機能研究に用いられてきた (Sowa & Berry Q Rev Biophys 2008)。

モーターのイオン選択性は、進化の時間スケールで細菌の生息環境に適応してきたと考えられる。進化系統上でみると真正細菌の初期の段階で分岐した超好熱菌がもつ祖先型べん毛モーターは Na^+ で駆動することが報告された。そのため、大腸菌など多くの細菌において主流となっている H^+ 駆動型べん毛モーターは Na^+ 駆動型モーターから進化したのではないかという興味深い仮説も提唱された (Takekawa et al. Sci Reports 2015)。このイオン選択性の進化的背景は明らかではなく、偶発的な変異が固定子の適応に及ぼす影響を実験的に検証することにした。

我々は、 Na^+ 駆動型べん毛モーターから H^+ 駆動型モーターを選択する実験系を以下の通り設定した。まず、大腸菌ゲノム上の *motAmotB* 遺伝子をコードする領域に *pomApotB* 遺伝子をゲノム編集技術で置き換えた。すなわち、この大腸菌（ここでは Pots とよぶ）は Na^+ 駆動型固定子のみを発現するため、 Na^+ 非存在下では運動性をもたない。つぎに、Pots を Na^+ 濃度が低い軟寒天培地 (K^+ -agar)、すなわち H^+ 駆動型運動性の選択圧下に数日間置いた。運動性をもち大腸菌は、軟寒天培地上を広がり目視でも確認できるフレアが生じるため、変異がゲノムに生じて H^+ 駆動型へと適応した大腸菌を容易に選択できると期待された。この操作を複数系統、複数世代で繰り返し、低 Na^+ 濃度環境下で運動性を有する変異株を取得した (図 2)。これらを全ゲノムシーケンスで変異箇所を特定し、モーター機能の解析、RNAseq による遺伝子発現解析をおこなった。ここでは、PotB の 20 番目の残基が G から V へと変異した株 (PotsG20V とよぶ) の回転機能をテザードセルアッセイを用いて解析した結果について記す。テザードセルアッセイでは、1本のべん毛フィラメントを顕微鏡カバーガラスに付着させ、根元のモーターを中心に回転する細胞本体を計測することで、1個のモーターの特性を知ることができる。選択圧をかける前の Pots は Na^+ を含む Na^+ バッファーではモーター回転を示したが、 Na^+ を含まない K^+ バッファーや Na^+ を含むが特異的阻害剤フェナミルを含む Na^+ +Phen バッファーでは全く回転を示さなかった。一方、 H^+ で駆動する野生型 MotAMotB をもつ WT や PotsG20V では、 Na^+ の有無やフェナミルの有無にかかわらずモーター回転を示した (図 3)。すなわち、1 残基の変異でモーターの共役イオンが変化するような適応が起こったと言える。

本研究により、数日間の選択圧でべん毛モーター固定子の環境適応が急速に進むことが明らかになった。現存する細菌は遠い過去から様々な環境の変化にさらされてきたため、表現型としては現れないが固定子の配列には隠された突然変異が蓄積されてきたのかもしれない。その結果として、本研究のように固定子の変異体を生み出すように最適化されている条件では突然変異による適応が容易であった可能性がある。

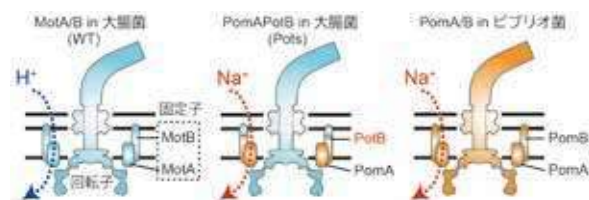


図 1 べん毛モーターのイオン選択性

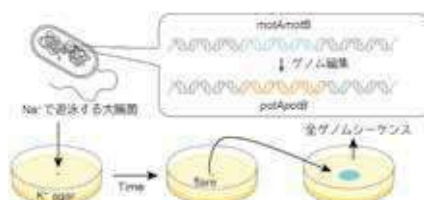


図 2 モーターイオン選択性の進化実験

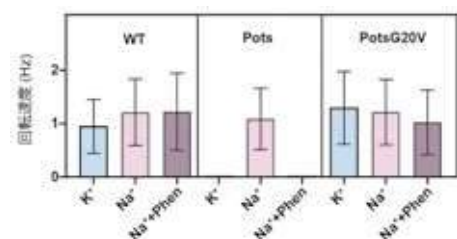
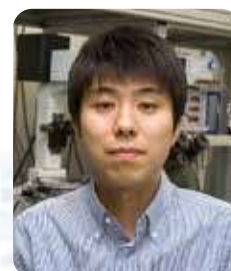


図 3 テザードセルアッセイによるモーター回転特性の評価

著者情報

曾和 義幸

Yoshiyuki Sowa
法政大学生命科学部



論文情報

著者: 所文哉, 出口真次, 松永大樹

タイトル: 深層強化学習による鞭打ち駆動型マイクロスイマーの最適遊泳探索

雑誌: 日本機械学会 第33回バイオフィロントニア講演会 予稿集

ページ: 2A09 年: 2022

論文の紹介

循環器系・呼吸器系に見られるようにあらゆる生物の生命活動に流体力学が密接に関わっているが、マイクロスケール以下の生物は特に Reynolds 数が小さい「遅い流れの流体力学」に支配されている。Reynolds 数は流体力学を統べる最も重要な無次元数であり、粘性項に対する慣性項の寄与を表す。この無次元数は速度・サイズに比例し粘性に反比例するが小さい生物ほど Reynolds 数が小さく、例えばマイクロサイズの微生物は非常に小さい ($Re = 10^{-6}$) の粘性支配の環境下で生息している。遅い流れの流体力学では『帆立貝定理』[scallop theorem; Purcell 1974] と呼ばれる有名な制約条件があり、往復運動 (reciprocal motion) をしている限りは正味の移動を生み出すことができない。遅い流れの世界を生きる微生物は進化の過程で粘性支配の世界を移動する術を獲得し、平泳ぎをするクラミドモナス、頭部と尾部をトルクにより回転させ遊泳する大腸菌のように帆立貝定理の制約を巧みに避けた遊泳戦略を持っている。今回対象とする鞭打ちにより駆動する遊泳は精子や線虫の遊泳でも見られるものであるが、分子ロボットなどでこの機構による遊泳を実現したとき、帆立貝定理の制約を回避した上での最適遊泳戦略は自明ではない。そこで本研究では鞭打ち駆動型のスイマー (遊泳体) に対し、強化学習を導入することにより最適遊泳方法の探索を行った。

スイマーはバネとビーズに構成 (図 1) され、各関節に働くアクティブな力により関節の角度を開閉する。なお遊泳体形状の極端な大変形を避けるためアクティブな力に加えて伸縮バネ (バネ定数 K_S) により粒子間距離、曲げバネ (バネ定数 K_B) により関節角度に制限がかかるよう復元力を導入した。ビーズ間に働く遠距離の流体力学的作用により各ビーズの速度を決定する。強化学習は目的関数を最大化する行動を現在の状態から決定するフレームワーク (図 2) であり、試行錯誤を通して最適戦略を探索する。本研究では各ビーズの位置・速度を状態、関節に働くアクティブな力を行動、+x 方向への変位を目的関数として学習を行った。

今回のスイマーモデルに対し最適遊泳法の探索を行ったところ、自然界のスイマーでも見られる鞭打ち駆動型の遊泳戦略を獲得した (図 3)。スイマーのパラメータとして曲げバネの強さ K_B と行動決定周期 T^a (action interval; 強化学習において新たな行動を決定する周期であり、行動の時間分解能を決める) を変更して学習させたところ、図 3 に示すように異なる形状変化による遊泳モードを示した。図 3 上図は振幅が大きく鞭打ち周波数が遅い、つまりゆっくり大きく打つ遊泳モード、下図は早く小さく打つ遊泳モードであるが、2つのスイマーの遊泳速度は同じオーダーとなり大きな差が見られなかった。遊泳速度は、1 周期に進む距離である“ストライド”と鞭打ち周波数の積で記述することができるが、上の遊泳モードはストライドが大きいものの周波数が小さく、下はストライドが小さいものの周波数が大きく、異なる遊泳戦略を取っている。また $K_B \cdot T^a$ を変更して得られた 10 個の最適遊泳法について散布図を描くと、ストライドは周波数に反比例するスケーリングを有することが明らかになった (図 4)。以上の結果より、与えられた条件・環境により最適遊泳戦略が異なり、ストライド・周波数というトレードオフの関係にあるパラメータについて条件に合った最適なセットが存在すると考えられる。

今回得られた結果より鞭打ち駆動のスイマーには普遍的な最適遊泳戦略が存在することが示唆され、現在流体力学の観点より統一的に説明することを試みている。 K_B はスイマーの曲げの可動域、 T^a はスイマーの行動の時間分解能に関連するため、自然界に存在する進化の過程で得られた遊泳モードとの比較も検討している。なお今回のアプローチは鞭打ち駆動型のスイマーだけでなくバネ・ビーズから構成される任意形状を対象にすることができるため、最適動作を探索する解析基盤としても有用である。現在、我々のグループではクラミドモナスを模したスイマーの遊泳戦略や、織毛打の集団運動によるメタクロナル波の解析に取り組んでおり、分子サイバネティクスに資する研究を展開したいと考えている。

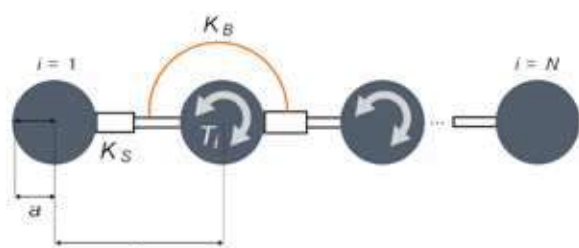


図 1 鞭打ち駆動型ロボットモデル

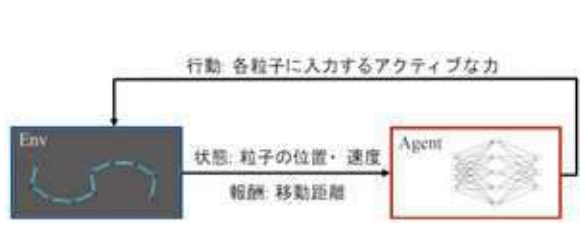


図 2 本研究における強化学習の概要

著者情報

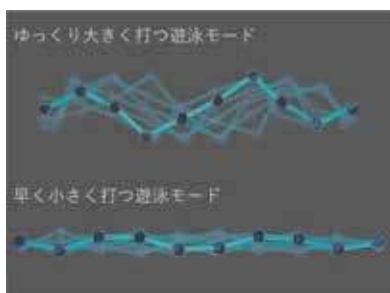


図 3 得られた遊泳モードの代表例

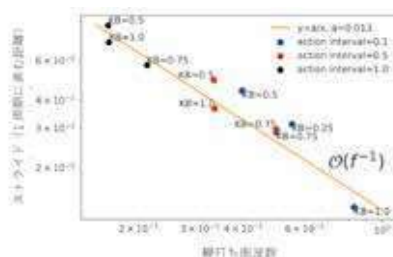


図 4 最適遊泳モードの周波数・ストライドの散布図。ストライドは鞭打ち周波数に反比例するスケーリングを有する。



所 文 哉
Fumiya Tokoro
大阪大学



松 永 大 樹
Daiki Matsunaga
大阪大学

論文情報

著者：Shoji Iwabuchi, Shin-ichiro M. Nomura, Yusuke Sato

タイトル：Surfactant-Assisted Purification of Hydrophobic DNA Nanostructures

雑誌：ChemBioChem, 2023, 24, e202200568. (DOI: 10.1002/cbic.202200568)

論文の紹介

分子ロボットの筐体構造として細胞サイズリポソームが頻繁に用いられている。細胞におけるシグナル伝達や物質輸送が界面（細胞膜）を通じて行われているように、分子ロボットを機能化する上で、脂質膜に機能的な分子デバイスを配置することは欠かすことができない。これまでも DNA ナノテクノロジーの分野では、膜変形や物質輸送など、細胞機能を模した様々な分子デバイスが開発されてきた。

分子デバイスを脂質膜に配置する際、脂質膜と親和性のある疎水分子（多くの研究ではコレステロール）を DNA に修飾する方法が採用されてきた。しかし、疎水分子を修飾した DNA ナノ構造は、疎水相互作用による凝集により一般的には精製が困難という問題点があった。DNA ナノ構造を作製しただけの溶液中には、構造の形成に使用されなかった DNA や構造形成途中の未完成なものも含まれる。これら“余分な”物質は、分子デバイスとして作製した DNA ナノ構造の機能を阻害する可能性があり、精製プロセスは分子デバイスの機能を担保する上でいわば必須の過程である。

本研究では、疎水分子を修飾した DNA ナノ構造を精製するための新しい方法を考案した。考案した方法のポイントは界面活性剤を用いることである。膜タンパク質の単離に界面活性剤が用いられることに着想を得て、界面活性剤を添加した電気泳動を行い標的である DNA ナノ構造と残留 DNA などを分離することに成功した。そして、電気泳動で分離した構造をゲル切り出し精製することで、約 45% の収率で精製できることを示した。また、興味深い発見として、使用する界面活性剤の種類や加える量、タイミングなどによって、最終標的物の精製収率が変化することを見出した。我々が調査した範囲では、コール酸ナトリウムを構造調製時に 1% の濃度で添加し、その後 SDS を含むゲルで電気泳動する方法が最も収率高かった。そして、本提案手法で精製された DNA ナノ構造 (6 helix-bundle) は、精製後もリポソーム膜上で機能しうることを確認した。精製後の溶液にコール酸ナトリウムが残留していることが悪影響を与えることが懸念されたが、むしろ 6 helix-bundle 構造の膜貫通効率が向上しうることが示された。詳細はぜひ論文本文・および補足資料を参照いただきたい（オープンアクセス）。

本手法を確立できたことにより、脂質膜で機能する分子デバイスにおける精製のハードルが低下した。したがって、詳細な機能評価や相互作用の調査など、脂質膜で機能する分子デバイスの研究開発を加速することが期待される。なお、本研究は、掲載雑誌の Very Important Paper に選出され、掲載号の表紙を飾っている。

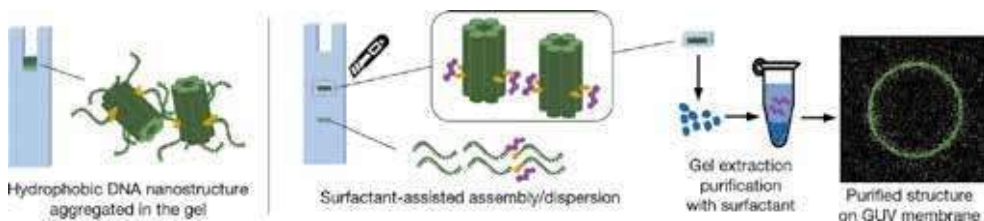


図 1

本研究の概要図。疎水修飾により凝集してしまう DNA ナノ構造を、界面活性剤を用いて分離することで精製する。精製後の構造は、リポソームと結合可能であることを実証した。本紹介論文より転載。

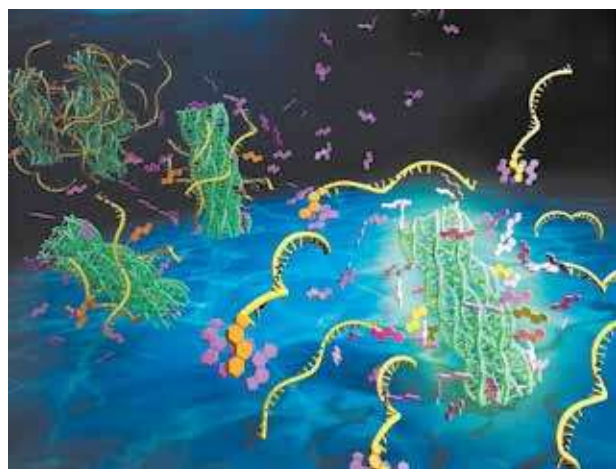


図 2

表紙に採択された画像。界面活性剤（ピンク）が構造の凝集を解消し、DNA ナノ構造が単離される様子を示している。

Iwabuchi, S., Nomura, S.-i. M., Sato, Y., Cover Feature: Surfactant-Assisted Purification of Hydrophobic DNA Nanostructures, ChemBioChem, 2023, 24, e202300023. Copyright Wiley-VCH GmbH. Reproduced with permission.

著者情報

佐藤 佑介

Yusuke Sato

九州工業大学大学院
情報工学研究院



指導と学び

三友 秀之 北海道大学 電子科学研究所

奈良先端大の安原先生に続きまして、リレーエッセイを書かせていただくことになりました公募班の三友です。自由なテーマで書きたいことを書いてよいということですので、「指導と学び」をテーマに思いのままに書かせていただきます。

現在の私の仕事上の役職は北海道大学 電子科学研究所の准教授で、「大学の教員（先生）」であり、「研究所の研究者」でもある。私のような附置研究所の所属でなくとも、多くの先生が「大学の教員」であり「研究者」でもあると思う。いくつかの授業を行いながら、研究室の学生の研究を指導し、自らの研究も推進するというのが本来の姿なのだろうが、実情としては、雑多な業務に追われ、「研究者」としての本分が侵食されつつあるように感じる。本研究領域の優秀な先生方は研究者としての本分を十二分に全うされており、自分の未熟さを痛感している。一方で、年齢に伴ってか、学生の研究指導をする機会（人数、時間）は増え、自らの手で実験する時間は減ってきている。これは、学生の研究指導を通じて自らの研究を進めるスタイルへの移行といえ、指導がより重要となっている。研究テーマや方法の立案はもちろん重要なのだが、実験系においては実行力も重要である。頭数が増えることで、自らの2本しかない手よりも手数が増える。一方で、この手は思ったようには動かないことも多い。怪我の功名で、思ったように動かなかったために得られた発見も多々あるわけだが、やはり思うように動いてくれたらもっと効率良く成果が出せたのではとも考えてしまう。そうになると、いかに学生の研究指導をうまくやれるのが肝になるわけで、現在、試行錯誤をしながら学んでいるところである。先人（恩師）に学ぼうと昔を思い出してみると、自分自身が指導教員の思ったようには動いていない自由な手だったのだろうと思う。なかなかいい成果が出ない中でも自由に試行錯誤しながら研究をさせてもらえたことには感謝である。しかしながら、自分の能力の問題でもあるのだが、学生の手が自由に動いている状態では、なかなか成果がでなかったという事実も改めて実感する。おそらく、このあたりは理学系と工学系で違いも大きいように思う。研究スタイル、研究指導の方法の確立こそが、今の自分にとっては大きな課題であるようだ。

改めて自分が学生で指導される側であったときのことを思い返すと、楽しかったこともつらかったこともいろいろとでてくるわけだが、もっとちゃんと勉強しておけばよかったと思うことも多い。特に、大学教員になって、学部生の教養の授業をいい加減に受けていたことを後悔している。教える立場になって、自分の理解の足りなさを実感することはよくあることだろう。リレーエッセイの機会をいただき、自分のことを考え直してみると、教員としての指導といいつつ自分が学ぶことばかりであることを実感する。最近は学べることに幸せを感じるようになった。外にでているいろいろな先生とお話させていただく機会も増えたが、それも大いなる学びの場であり、ありがたく出張させて頂いている（会議も懇親会も）。さて、思いのままに書いていたらスペースも少なくなってしまったが、最初に書こうと思った「最近はじめたこと」を書きたいと思う。ここで書く「最近はじめたこと」は、やはり「学び」であるが、ひとつめは分子動力学（MD）計算である。私の研究では金ナノ粒子の上にアルカンチオール分子を被覆して機能化をしているのだが、この分子の動きを理解すべく、共同研究者に MD 計算を教えていただいた（図1）。もぞもぞ動く分子のリアルなイメージは、自分の頭では気づけなかったことを気づかせてくれ、非常に新鮮であった。まだ簡単なことしかできないが、時間をみつけて自分でいろいろと計算を試している。ふたつめは「幾何学」である。これは、現在いろいろな形状の金ナノ粒子の合成が可能になっているが、三角形金ナノプレート粒子をグリッドに滴下して電子顕微鏡観察したときの画像がきっかけである（図2）。粒子がタイルのようにきれいに並ぶのだ。それまでも金ナノ粒子の自己組織化の研究をしていたので、もっと早く幾何学の重要性や魅力に気づくべきだったのだが... ユークリッド、プラトン、アルキメデス、名前はもちろん知っていたが、彼らの仕事の素晴らしさに今更ながら驚嘆する。正多角形のうち1種類で平面を埋め尽くせるのは正三角形、正方形、正六角形の3種のみである。一方、正多面体を形成できるのは、正三角形、正方形、正五角形のみである。有機化学では、ベンゼンの六角形を中心に、様々な美しい構造体が合成されているわけだが、幾何学的にはこの正三角形こそが王道といえるのではないだろうか。また、化学の祖は錬金術にあるともいわれるわけだが、金でこれほどきれいな正三角形が作れるのも何かの因果であろうか。アメリカの建築家 Louis Henry Sullivan が「Form ever follows function（形態は常に機能に従う）」という言葉を残しているが、「三角形金ナノ粒子を用いて美しい幾何学構造体を作りあげること、新奇なる機能を作り出せないだろうか」という挑戦的課題を思い描くのであるが、どの手を使えばよいのだろうか...

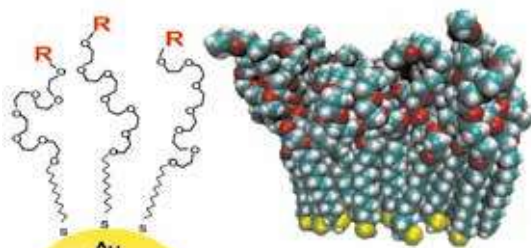


図1 金ナノ粒子表面のリガンド分子のイメージ図とMD計算

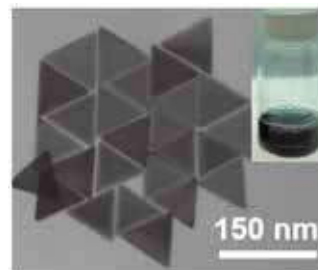


図2 三角形金ナノプレート粒子の分散溶液の写真と電子顕微鏡

余談：「1%は本当に少ないのか」

ビールのアルコール度数は5%であり、ワインは12-14%程度である。アルコール度数としては1%は物足りない。実際、酒税法では1%未満であれば、ノンアルコール飲料に分類される。一方、実験的には1%のエタノールは少ない（無視できる）のだろうか。エタノールの濃度は17M（密度0.789g/cm³と質量46から計算できる）であるので、1%はおよそ170mM程度になる。また、生理食塩水の濃度は0.9%で、150mM程度であり、割と近い。化学の世界は1%を無視してよいほど甘くはないようだ。

非環状型人工核酸を利用した多彩な生物学的ツールの創製

論文情報

- ① 著者: Chen Yanglingzhi, 長尾竜弥, 村山恵司, 浅沼浩之
タイトル: Orthogonal Amplification Circuits Composed of Acyclic Nucleic Acids Enable RNA Detection
雑誌: *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 5887-5892. (DOI: 10.1021/jacs.1c12659)
- ② 著者: 村山恵司, 山野雄平, 浅沼浩之
タイトル: 8-Pyrenylvinyl Adenine Controls Reversible Duplex Formation between Serinol Nucleic Acid and RNA by [2+2] Photocycloaddition
雑誌: *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 9485-9489. (DOI: 10.1021/jacs.9b03267)
- ③ 著者: 村山恵司, 沖田ひかり, 栗木琢実, 浅沼浩之
タイトル: Nonenzymatic polymerase-like template-directed synthesis of acyclic L-threoninol nucleic acid
雑誌: *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 804. (DOI: 10.1038/s41467-021-21128-0)

論文の紹介

人工核酸 Xeno Nucleic Acid (XNA) は DNA のリボース骨格を改変した核酸アナログの総称であり、生命がリボース環を選択した理由の解明や、核酸ツールの二重鎖形成能・分解酵素耐性向上を目的として様々な分子設計が行われてきた。一般に、DNA と同じ環状骨格の XNA が多く利用されるが、モノマー合成が煩雑であり、分解酵素耐性も十分ではない。一方で非環状型の骨格は合成が容易かつ優れた酵素耐性を持つ一方、二重鎖形成能が十分に高い構造は報告例が限られていた。

それに対し我々は、非環状型 XNA として D-aTNA, L-aTNA, SNA を合成し、これらが極めて安定なホモ二重鎖を形成するだけでなく、骨格のキラリティに応じてらせん構造が誘発されることを見出した (Fig. 1)。更に、同じらせん巻き方向の人工核酸は二重鎖を形成する一方、左巻きの D-aTNA は巻き方向が異なる右巻きの L-aTNA や天然核酸と二重鎖を形成しない直交性を有していることを明らかにした。これら非環状型 XNA を用いて、従来の人工核酸では成し得なかった様々な新規生物学的ツールの創製及び新規技術の開発を行った。以下に受賞対象となった研究業績を紹介する。

① 直交性シグナル増幅回路の開発と RNA 検出への応用

DNA 回路とは、DNA の二重鎖形成を介した DNA 鎖置換反応を利用する分子演算システムである。DNA コンピューティングからシグナル増幅による生体物質の検出まで、多岐にわたる応用が可能であるが、部分的に相補的な配列が存在すると回路が意図せず起動してしまうという問題があった。特に細胞内で用いる場合、内在の夾雑 DNA・RNA との二重鎖形成や酵素分解による誤作動を起こしやすい。そこで本研究では、L-aTNA と D-aTNA のらせんの巻き方向の違いによる二重鎖形成の直交性を利用し、互いに干渉しない直交性の XNA シグナル増幅回路を開発した (Fig. 2)。この XNA シグナル増幅回路は、高い二重鎖形成能によって DNA に比べ短い配列長で高効率なシグナル増幅を達成した。更に、どちらの巻きの核酸とも二重鎖形成する SNA を Interface とすることで、右巻き RNA の配列情報を左巻き D-aTNA の増幅回路に伝達、増幅し、蛍光シグナルで検出することに成功した。本手法は夾雑 DNA・RNA や酵素分解の影響を受けないため、細胞内の少量の RNA を正確に可視化する手法として応用が期待できる。

② 二重鎖形成・解離の新たな光制御法の開発

核酸二重鎖の形成と解離を光で制御することができれば、その核酸の機能発現を時空間的にコントロールできる。本研究では新規修飾核酸塩基 8-Pyrenylvinyl adenine (^{PV}A) を設計・合成し、SNA 鎖に 2 残基導入することで、^{PV}A 間の光架橋・開裂反応を介した SNA/RNA 二重鎖形成・解離の制御に成功した (Fig. 3)。架橋前の ^{PV}A はアデニン同様に U(T) と塩基対形成し二重鎖形成が可能だが、可視光による [2+2] 光付加環化反応で生じる ^{PV}A 架橋体は鎖の構造を乱すことで二重鎖形成を阻害する。一方で紫外光照射により ^{PV}A 架橋体は開裂し、元の状態に戻る。すなわち、可視光照射で一本鎖に解離、紫外光照射で二重鎖形成させることができ、光照射のみで自在に会合状態を変化させることができる。このメカニズムを用いた二重鎖の光制御は DNA でも報告がない全く新規な手法であり、既存の DNA の光制御手法に比べても高効率かつ熱安定性も高い優れたシステムである。より短波長で応答する 8-Naphthylvinyl adenine (^{NV}A) を ^{PV}A と併用することで、複数の波長を用いた直交的な光制御も達成している。この制御システムを利用することで、光で機能をスイッチングする核酸ツールや光応答性ナノマシンが設計できる。

③ 人工遺伝情報伝達システムの構築を目指した非酵素的鎖伸長法の開発

非環状型 XNA を遺伝情報として利用する人工生命システムを構築するためには、XNA の鎖伸長反応 (複製・転写) が必要となる。天然ではポリメラーゼがこの反応を担っているが、非環状型 XNA は酵素に認識されないため酵素反応には一切適用することができない。そこで本研究では、XNA の配列情報を酵素に頼らずに鎖伸長する反応系の開発を試みた。偶然にも、N-Cyanoimidazole と二価金属イオンを用いた化学ライゲーション法によって、L-aTNA 鎖を極めて高速かつ高効率に連結できることを見出した。これを利用し、鋳型 L-aTNA 鎖上にプライマーを二重鎖形成させておき、ランダムな配列をもつ短鎖 L-aTNA 断片を原料にして逐次的に化学ライゲーションすることで、鋳型 L-aTNA 鎖に相補的な L-aTNA 鎖を選択的に合成する擬似的な鎖伸

特集 1: 日本化学会「進歩賞」受賞記事

長反応を実現した (Fig. 4)。すなわち、酵素が行っている反応を化学的な手法で再現し、XNA の配列複製システムの基礎を築いた。酵素に頼らずに核酸配列を鋳型特異的に伸長した例はこれまでにほとんど報告が無く、人工生命・原始生命のモデルとしても極めて重要である。またこの結果は、タンパク質が存在していなかったと考えられる RNA world 以前の原始生命の遺伝情報媒体として XNA が使用されていた可能性も示唆している。本手法を拡張し、XNA と DNA, RNA の間で転写・逆転写による遺伝情報のやり取りが可能となれば、分子進化法による XNA アプタマー・XNAzyme 配列探索への応用も可能であるため、XNA ベースの新規薬剤の創製等、XNA の応用範囲を更に大幅に拡大することが期待される。

以上のように、非環状型 XNA の特徴を利用することで、様々な生物学的ツール及び新規技術の創製に成功した。これらのツール・技術は従来の DNA を利用した手法に比べ多くのメリットを有しており、今後も非環状型 XNA の多様な応用展開が期待される。

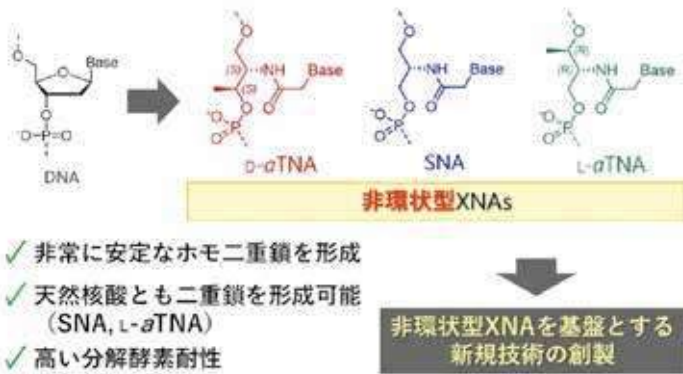


Fig. 1. 非環状型 XNA 骨格の化学構造と特徴

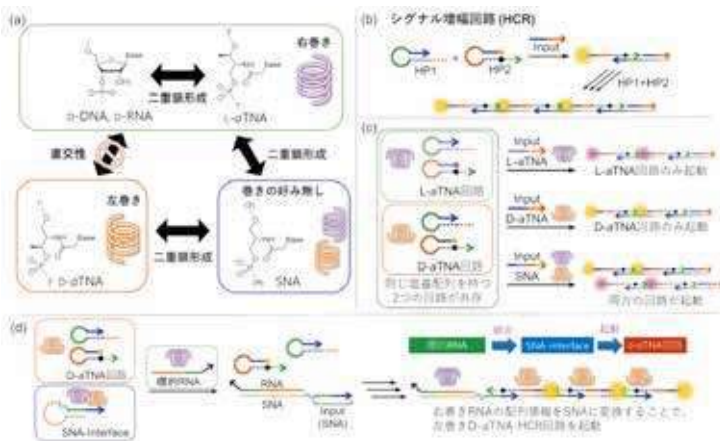


Fig. 2. (a) 非環状型 XNA のらせん構造と直交性 (b) シグナル増幅回路 (HCR) の設計 (c) L-aTNA-HCR と D-aTNA-HCR の直交性 (d) SNA-interface と D-aTNA 増幅回路を用いた RNA 検出システムの模式図

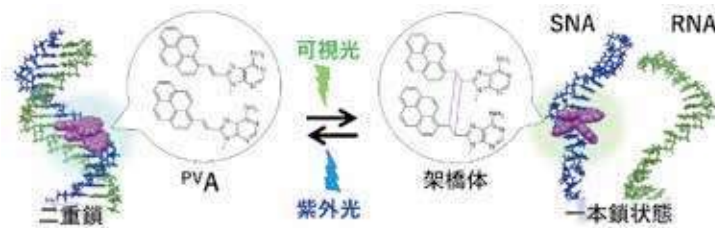


Fig. 3. PVA 導入 SNA/RNA 二重鎖形成・解離の光制御



Fig. 4. (a) L-aTNA の非酵素的鎖伸長反応の模式図 (b) 人工遺伝情報伝達システムの概念図

著者情報

村山 恵司

Keiji Murayama
名古屋大学大学院工学研究科



第22回 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議での出展報告

日時：2023年2月1日(水)～3日(金)

会場：東京ビッグサイト

URL：<https://www.nanotechexpo.jp/main/>

昨年に続き、今年も国際ナノテクノロジー総合展・技術会議（nano tech 2023）に領域として出展しました。今年度は特に、領域発足から3年目の節目の年であるため、2小間（幅6メートル、奥行き3メートル）を使って、大々的にパネル展示・デモ展示を行いました（写真1）。



写真1：出展の様子

パネルはA0サイズの複数枚の発泡パネル（厚さ7mm）を張り合わせることで「大型パネル」を実現しました。中央パネルは8枚、左・右パネルはそれぞれ6枚で構成されています（写真2）。

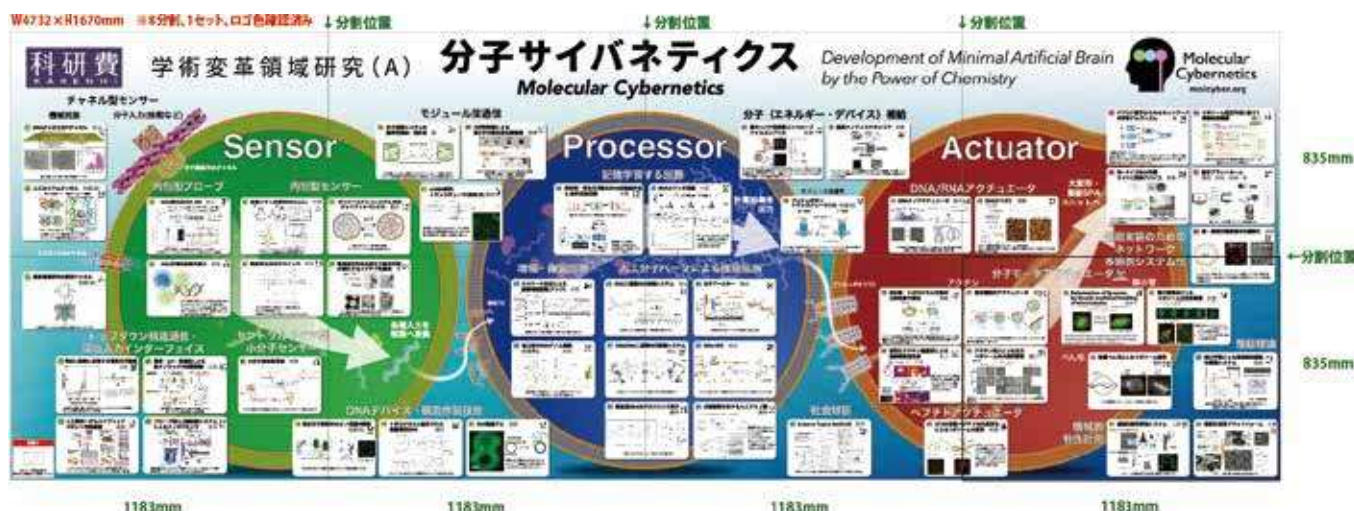


写真2：中央パネルの例（未発表の研究が含まれるため解像度は落としています）

各パネルのコンテンツはテーマごとに分かれており、左パネル（Introduction）では領域紹介を、右パネル（Research Imagination）では、中間デモンストレーション・将来応用・社会受容についての説明を行いました。そして、目玉の中央パネルには領域メンバー全員の技術紹介がSPAユニットの下絵の上にパッピングされ（写真2）、井上大介先生（九州大学）によるワンポイントイラストが散りばめられた迫力あるデザインへと仕上がりました。AIを駆使した井上先生によるワンポイントイラストについては、続く記事にて詳しく紹介します！

特集2：ナノテク展

左・中央・右パネル全体の統括と製作は浜田省吾先生（東北大学）が担当されました。非常にデザイン性が高く、2小間を最大限に利用した迫力ある展示に思わず足を止める来客も多く、領域の魅力を十分に伝えることができました（写真3）。



写真3：来客への説明の様子

また、今回は来場者特典として、ジャーナリスト・イン・レジデンス（JIR）として領域に参画している藤崎慎吾先生による SF 短編小説「30 年後のナノワールド物語」を配布しました（写真4）。nano tech 2023 には、ナノマテリアル、ナノファブ리케이션、ナノアナリティクスなど、広範な領域に直接的・間接的に関係する来客だけでなく、nano tech 展と併設して同時開催された Converttech 2023、新機能性材料展 2023、Green Material 2023、Enex 2023、InterAqua 2023 など 14 展示会に参加する来客もブース前を行き来します。SF 短編小説に興味を持つ来客も多く、SF という共通点や切り口から領域紹介を行うこともできました。

さらに、今回の展示では領域紹介動画（写真5、右側ディスプレイ）、磯川梯次郎先生（兵庫県立大学）によって制作されたマイクロ流体デバイス内での SPA ユニット捕捉の様子を可視化するシミュレータ（写真5、左側ディスプレイ）も出展しました。シミュレータは来客による操作や設定変更が可能なお仕様になっており、シミュレーションによる動きのあるリアリティのある展示を行うことができました。



写真4：SF 短編小説
「30 年後のナノワールド物語」



写真5：シミュレータ（左）と領域紹介動画（右）

会期中の説明員は主に総括班が担当しました。怒涛の3日間の説明員を担当してくださいました村田智先生（東北大学）、豊田太郎先生（東京大学）、野村慎一郎（東北大学）、葛谷明紀先生（関西大学）に御礼申し上げます。また、会期前日から会場入りし、シミュレータの設置や大型パネル設置にご協力いただきました磯川梯次郎先生と大学院生の稲田晃大様に御礼申し上げます（さらに初日の説明員もありがとうございました）。大型パネルの統括と製作を一手に担われた浜田省吾先生、ワンポイントデザインをご担当された井上大介先生、SF 短編小説に全面的にご協力いただいた藤崎慎吾先生、領域紹介動画の制作をご担当された豊田太郎先生と制作会社の竹谷弘二様（株式会社 アプリオリ）にもこの場を借りて御礼申し上げます。最後に、7月の申込から始まる膨大な事務作業と煩雑な各種調整を一手に担われた分子サイバネティクス広報担当事務の松尾真代様（九州工業大学）、前日会場設営から会期後撤収作業までご協力いただいた大学院生の江藤大輔様（九州工業大学）にこの場を借りて御礼申し上げます。

著者情報 中 茎 隆 Takashi Nakakuki 九州工業大学

人工知能とのコラボにより描く分子サイバネティクスの未来

2月1日～3日、東京ビッグサイトで Nano tech2023 が開催された。本イベントでは当分子サイバネティクスも出展し、これまでの研究成果を総括するパネル展示が行われた。このパネルは、領域内の多くの方々の協力により作成され、筆者もパネル内のワンポイントイラストを何点か手掛けている。普段、筆者は、Blender (<https://blender.jp/>) などを用いた 3DCG をメインに制作しており、今回もケミカル AI を構成する分子ユニットや人工膜チャンネル、分子ユニットネットワークなどの作品を制作している (図 1)。



図1 Blender で作成した 3DCG 作品

しかしながら、今回のパネル製作は準備期間が短かったため、3DCG のみでは、全ての必要なイラストを制作することができなかった。そこで、今回チャレンジしたのは、最近爆発的に成長を続ける人工知能 (AI) を使用して作品を作ることである。この半年ほどの間に、次々と新しい AI が開発され、最近、特に社会に衝撃を与えたのは、Stable Diffusion や Midjourney などの文字列からハイクオリティな画像を生成する AI である。筆者が使用しているのは、Midjourney と NovelAI という二種類の AI である。

Midjourney (<https://www.midjourney.com/>) は、契約料金を払えば、一定の計算時間分だけ Discord 上で AI を利用することができ、Prompt と呼ばれる文字列 (呪文) を入力することで、画像が生成される。例えば、"molecular robot made of DNA, RNA, peptide and proteins" と入力すると図 2 のような四種類の画像が生成される。さらに、4 種類の内、自分のイメージに近いものを選び、他のバリエーションの画像もワンクリックで作成できる。多くの AI サービスでは、計算負荷が大きくなるため、低解像度の画像しか出力できない場合が多いが、最近の Midjourney は、2048px × 2048px の高解像度な画像も出力することができる。



図 2 Midjourney が生成した分子ロボットの絵

今回、筆者は Midjourney を使用して、分子サイバネティクスの未来像に関わる画像を出力することに挑戦した。分子サイバネティクスはまだ社会実装されていない技術であるため、その未来像を描くには既存の概念に捉われない想像力が要求される。残念ながら、筆者はそこまでの卓越した想像力を持ち合わせていないため、今回、AI を利用することで自身の想像力の限界を打破することを試みた。

しかし、この作業は容易ではなかった。分子サイバネティクスに関連する呪文を入力しても、期待していた通りの画像がなかなか出力されないのである。例えば、DNA や Molecule、Protein などの呪文を入力しても、見当違いな画像が生成される。これは、Midjourney の大元の学習データが不足しているためであると考えられる。科学系画像にも特化した AI が開発されれば、この弱点もそのうち克服されるであろう。Stable Diffusion WebUI 版 (<https://github.com/AUTOMATIC1111/stable-diffusion-webui>) などでは、追加のモデルを比較的容易に作成できる機能が備わっており (但し、数日程度の学習時間がかかる)、より分子サイバネティクスに関連した画像を生成できないか現在挑戦中である。

幾度とない試行錯誤の末、筆者は AI の力だけでは望みの画像は得られないことを理解した。そこで、DNA や分子などの AI が苦手とする要素や不足要素については、Blender を利用して筆者が作成し、Adobe Photoshop によりそれらの要素と AI の画像をコラージュさせることで目的の画像を生成した (図 3、図 4)。

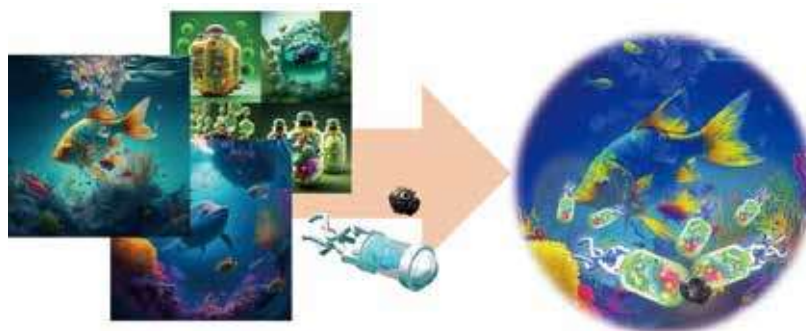


図3 人工知能とコラボした画像制作プロセス



図4 Midjourney と共同で制作した分子サイバネティクスの社会実装例の画像

また、Midjourney が生成する画像の多くは、H・R・ギーガー^{※注1} やクロネンバーグ^{※注2} の作風を彷彿とさせる、不気味な雰囲気仕上げる傾向にある。このままでは、分子サイバネティクスに暗いイメージがついてしまう。

そこで、筆者が注目したのが NovelAI(<https://novelai.net/>) である。元々、NovelAI は小説や物語を自動生成する AI であるが、昨年、画像生成機能も追加された。Midjourney は、写真や 3DCG に近いリアルタッチの画像を得意とするのに対して、NovelAI はアニメや漫画のような明るいタッチの 2D イラストを専門とする。Anlas というポイントを購入し、このポイントを消費することで、入力した呪文からイラストを生成することができる。NovelAI が生成する画像のクオリティは既にトップクラスの絵師に匹敵する。Novel AI の登場から、人気イラスト投稿 SNS の pixiv (<https://www.pixiv.co.jp/>) では、AI 生成画像が多数投稿されるようになり、イラスト投稿フォームには AI 画像か否か確認する項目も導入された。

今回、藤崎慎吾さんの小説「30 年後のナノワールド物語」の場面イラストを NovelAI で生成した。しかし、真に欲する画像はなかなか得られず、画像の修正や足りない要素に関しては、お絵描きソフトである Clip Studio Paint (<https://www.clipstudio.net/>) を使用して加筆修正した。

最後に、今回制作した作品は、筆者自身の力だけでは製作できない作品であると共に、AI だけでも完成するものではない。AI は人間の仕事を奪うという議論がある。確かに多くの仕事なくなるのは事実ではあるが、今回のように、人間と AI の両者がコラボレーションすることで、新たなアートの世界が切り拓ける可能性を感じた。また、絵を描けない人でも、簡単にハイクオリティな画像を生成できるので、画像生成 AI は、分子サイバネティクスの未来像を想像するためのアイデアを万人に与えてくれるかもしれない。最近、音声合成 AI や動画合成 AI、ChatGPT などの非常に様々な AI が毎週のように発表されている。今後、これらの AI を作品制作に取り入れることで、より多様な表現に挑戦していきたい。

謝辞：今回のパネル展示は、画像合成 AI とのコラボアートの製作に挑戦するきっかけとなりました。このような機会を与えて下さった、領域代表の村田先生を始め、分子サイバネティクスの皆様、イラスト素材を配置し、素敵なパネルを作成して下さった浜田先生、パネルの展示、ニュースレターの編集をさせていただいている中茎先生に、この場をお借りして謝辞を述べたいと思います。

※注 1. H・R・ギーガー：代表作「エイリアン」 / 造形・クリーチャーデザイナー / 筆者は幼少期に彼の作品に触れ、絵を描き始めた。残念ながら、2014 年に他界。

※注 2. デヴィッド・ポール・クロネンバーグ：代表作「The Fly (1986)」 / 監督

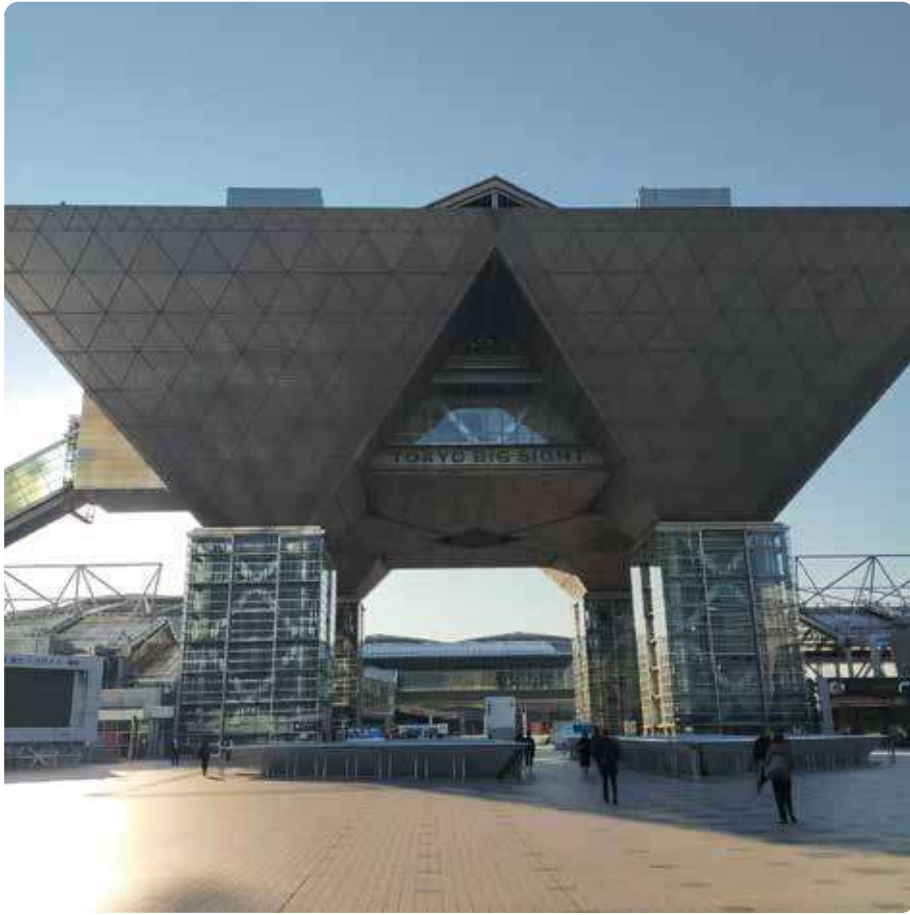
著者情報

井上 大介

Daisuke Inoue

九州大学大学院芸術工学研究院







科研費
KAKENHI

学術変革領域研究(A)

Molecular Cybernetics Newsletter

分子サイバネティクス ニュースレター

第9号 2023年3月27日発行

発行：学術変革領域研究(A)[分子サイバネティクス]

領域代表：村田 智(東北大学 satoshi.murata.a4@tohoku.ac.jp)

事務担当：葛谷 明紀(関西大学 kuzuya@kansai-u.ac.jp)
豊田 太郎(東京大学 cttoyota@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp)

広報担当：野村 M. 慎一郎(東北大学 nomura@molbot.mech.tohoku.ac.jp)
中荻 隆(九州工業大学 nakakuki@ces.kyutech.ac.jp)

領域ウェブサイトURL：<https://molcyber.org>