

# 生体材料を用いたシステム構築計画

小嶋寛明

人間の自然なコミュニケーションを成立させるためには、視覚、聴覚に加えて、嗅覚など分子を担体とする感覚情報を的確に再現する手段が必要である。生体分子や細胞を活用し、生体の仕組みをそのまま利用する、あるいはそれに学んだセンシングシステムの構築がその実現への強力な手段となる。本稿ではバイオ ICT 研究で取り扱う要素技術と知見を活用した、バイオ型のセンサシステム構築に関する取り組みについて紹介する。

## 1 まえがき

現在の情報通信技術においては、人間の感覚情報のうち、視覚情報、聴覚情報を伝える技術に重点が置かれているが、人間は、視覚、聴覚に加えて味覚、嗅覚、触覚などの感覚情報を使ってコミュニケーションを行っている。このような人間の自然なコミュニケーションを情報通信技術に取り込んで成立させることは、ヒューマンフレンドリーな ICT にとって重要な課題である。これは、情報通信インターフェイスの特性を人間の自然な感覚に近づけること、すなわち、視覚、聴覚に加えて、他の感覚情報をも的確に捉えて通信可能な電磁的信号に変換して、その信号を的確に再現することで可能となる。

現在、光や音を情報の担体とした視覚と聴覚に関しては、大変多くの研究開発が行われており、情報通信技術としてもかなり成熟している。これに対し、味覚、嗅覚、触覚を人間の感覚に近い形で捉えて電磁的信号に変換する技術の研究開発は、多種多様な化学物質や力学パラメーターなどに対する選択的検出を柔軟に行うことができるという生体の特性を十分に再現することには成功しておらず、まだ開発途上の段階にある。この選択的柔軟性を実現しているのは生体分子や細胞であり、これらを直接利用する、あるいはその仕組みに学んだセンシングシステムを構築することで、情報通信技術のブレークスルーを起こして人間の自然なコミュニケーションをより一層深めていくことが期待できる。

本特集では、第 2 章「生命の基本原理の探求」、第 3 章「生体機能の利用技術」を通して生命の基本原理の探求と生体機能の利用技術構築に関するバイオ ICT 研究室の取り組みを紹介してきた。これらの研究フェーズは基礎に近く、ベースの部分は大変息の長い研究である。一方、これまでに得られた科学的知見や材料の

ハンドリング、計測手法等の研究プロダクトは最先端のものであり、これらを活用することで、今までになかったテクノロジーの原理検証が可能となっている。この章ではバイオ ICT 研究で取り扱う要素技術と知見を活用した、バイオ型のセンサシステム構築に関する取り組みについて議論する。

## 2 生物は分子の情報を認識する：嗅覚を例として

生物においては、光や音に加え、物質を情報の担体としたコミュニケーションが非常に幅広く用いられている。例えば、環境や食物、外敵などから漂う物質を認識する嗅覚や味覚、臓器などの体内器官の働きをコントロールするホルモン系、細胞が機能する際に必須な細胞内情報伝達など、生体システムのすべての階層でこの方式は重要な役割を担っている。

嗅覚系を例にとって、生体における分子認識の姿について概観してみよう (図 1)。

人間は、鼻腔の奥に並んだ嗅細胞の表面に存在する約 350 種類の受容体 (分子認識を行うタンパク質センサ分子) で数十万種類ものにおい物質を区別することができることが知られている。その感度は ppb (十億分の 1 の割合) レベルであり、25 m プールに一滴のおい物質を検出することが可能である。また、人工のセンサには困難な、異性体や官能基 1 個の差など分子の立体構造を見分ける能力を備えている。これらは受容体の物質検出に関する優れた特異性や、物質検出時の反応強度・時間応答特性の非線形性によって担われていると考えられ、そのバイオ材料としての特性に由来するところが大きいと考えられる。また、にの海の中から特定の犯人のおいを認識して見つけ出す高度な能力をもつ警察犬の例のように、多数のおい物質が混在する中で、目的のおいを抽出する能力は、

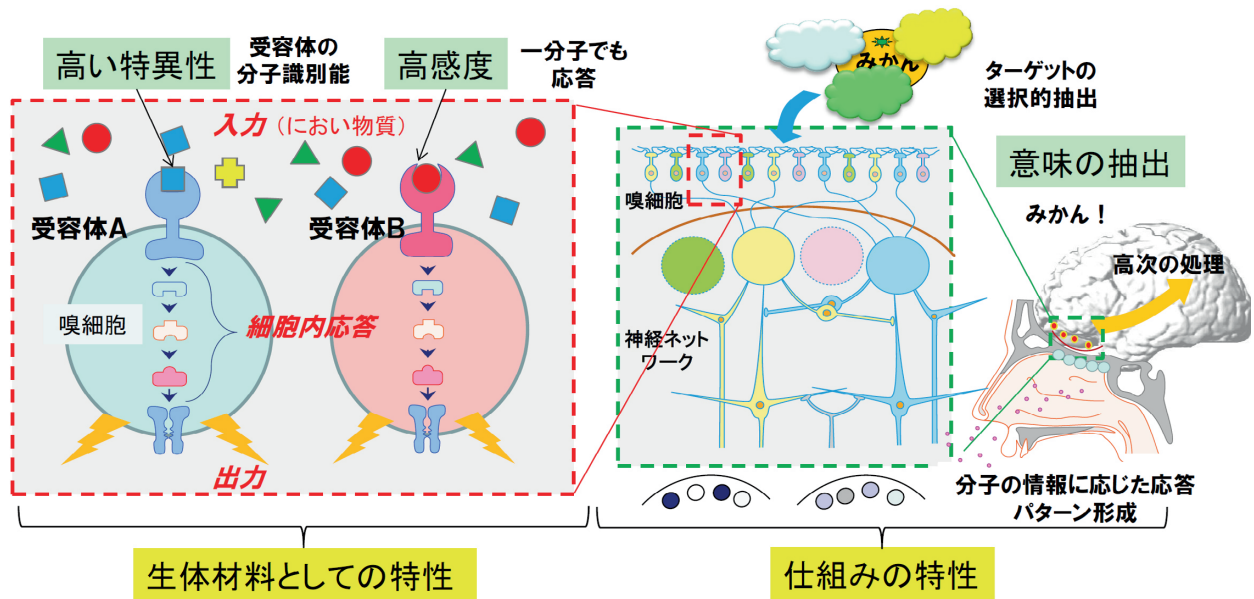


図1 生体における分子認識：嗅覚系の例

高いノイズの中にあっても、環境から必要な情報を抽出する生物特有の性質に由来する。においの発生源や環境から得られるにおい物質のデータは膨大なものであるが、これを処理して危険か安全か、食べられるか腐っているかなどの大きくくきな性質へとカテゴライズすることも生物は得意である。これらは細胞を結びつけるネットワークの特性、すなわちバイオで用いられている仕組みに由来すると考えられる。

ここに述べた嗅覚の例をはじめとする生体のセンシングシステムに対して、現行の人間が造った味覚センサ、嗅覚センサなどは、単一種類の化学物質の有無や濃度といった単一の物理量を検出してその評価基準を与えているものであり、人間が実際に受ける感覚とは同一のものではない。生体が実際に感知するものと同一の情報を再現するためには、多種多様な化学物質などの刺激を、生体と同様の特異性をもって検出し、ノイズの処理や検出信号の統合などの情報処理を柔軟に行える生体の感覚に即したセンサを構築することが必要である。これを実現するためには、バイオ材料と仕組みを使ったセンサシステム構築の原理検証に関する取り組みが必須であり、逆の観点から言うと、分子のもたらす情報を人間が認識するメカニズムを、手持ちの材料から再構成することによって理解を深めることにもつながっていく。

### 3 生体材料を用いたセンサシステム構築

生体材料を用いたセンサシステムの構築において我々が目指すのは、生体由来の感覚受容メカニズムをそのまま、あるいは機能を増強してセンサとして実装

し、かつ、多種多様な入力にตอบสนองするシステムを構築するものであり、1種類の入力を検出する既存のセンサを補完し、生体機能の長所を生かすものである。これを実現するためには、1. 生体材料を用いて分子の情報を検出する手段の構築、2. 生体材料を用いて検出した信号データを計測・評価する手法の構築、3. 計測した信号を処理し意味のある情報を取り出す手法の構築が必要であると考えられる。

生体材料を用いて分子の情報を検出する手段の構築では、一般に不安定である生体材料（受容体などの生体機能分子や細胞等）を安定的に取り扱うための技術、分子情報の検出部を構築するために、生体材料を改変・調整し、それらを基板や生体膜の上などへ配置し、制御・操作する技術の構築が要求される。生体材料を用いて検出した信号データを計測・評価する手法の構築では、生体システムを用いてノイズの中から信号を抽出し、それを増幅する技術、生体機能分子や細胞の応答を、光信号や電位変化等の電磁的信号へと変換して検出するための技術の構築が必要である。計測した信号を処理し意味のある情報を取り出す手法の構築では、複数の検出器からの信号データを処理し、検出対象として注目する情報を同定、あるいは意味づけする信号処理アルゴリズムを作成して、信号処理部を構築することが必要である。

バイオ ICT 研究室では、第2章、第3章で紹介した研究を進める過程で、細胞・生体機能分子の高度な科学的知見に基づいて、それらを安定に取り扱う技術を確立しており、それらを操作・改変・基板上へ配置する高度な技術も有している。生体機能分子や細胞を人工的に利用するための改変については、DNAを用いた

タンパク質分子システムの構築(3-3「自己組織化を用いた生体分子の高精度な配置技術」参照)やDNA分子ロボット(TX センサ)構築の取り組み(3-5「DNAを用いた次世代分子システム構築技術」参照)、人工物導入による細胞機能改変技術(3-2「細胞内小器官の改変、人工小器官の作製技術」参照)が重要な要素技術となる。信号検出には2-5「生体機能計測技術の現状と未来」で述べた1分子計測法、イメージング法等の先端的手法の活用が重要な鍵を握る。生体における信号処理アルゴリズムの抽出については、3-4「生体分子メカニズムから学ぶノイズ整流による動作アルゴリズム」で述べた、生体システムにおいては中心的な役割を果たす、確率的な挙動を行う素子からなるシステムの動作機構モデルに関する知見が重要であるに違いない(図2)。

ここからはバイオ ICT 研究室において現在進行中の、システム構築にフォーカスを絞った取り組みについて紹介したい(図3)。実際にセンシングシステムを構築するに当たり、用いることのできる構成要素の選択肢は非常に多い。まずは入手しやすく、扱いやすく、理解がよく進んでいて、技術としてもこなれているものを組み合わせるのが常套手段である。この観点から

我々は、入力初段に用いる細胞システムとしてバクテリアを活用することとした。細胞の大きさは種類によるが1ミクロンから数十ミクロン程度と大変小さい。この中には数百万から数億個の分子からなる分子通信ネットワークが詰まっている。EPFLとIBMが進めているBlue Brainプロジェクトでは1個の神経細胞の振舞いを再現するにはノートパソコン1台分のパワーが必要であるとしている。細胞をそのまま使うことは、天然の巨大な集積回路を借用してシステムの入り口に用いるイメージとなる。

バクテリア細胞は、彼らが住んでいる環境において、エサとなる化学物質(セリンやアスパラギン酸等のアミノ酸、リボースやガラクトース等の糖類など)が存在すると、その濃度勾配を検出し、鞭毛の回転状態を制御してそちらに向かって遊泳する仕組みを持っている(相手が毒であればそこから逃れるように行動する)<sup>[1]</sup>。

バクテリア細胞のもつ化学物質検出のための受容体(タンパク質センサ分子)は、人間のにおいや味を検出する受容体に対応するものであるが、その種類は大腸菌では4種類でしかない。それらの構造やアミノ酸配列、認識相手となる分子等の基本的性質はこれまで

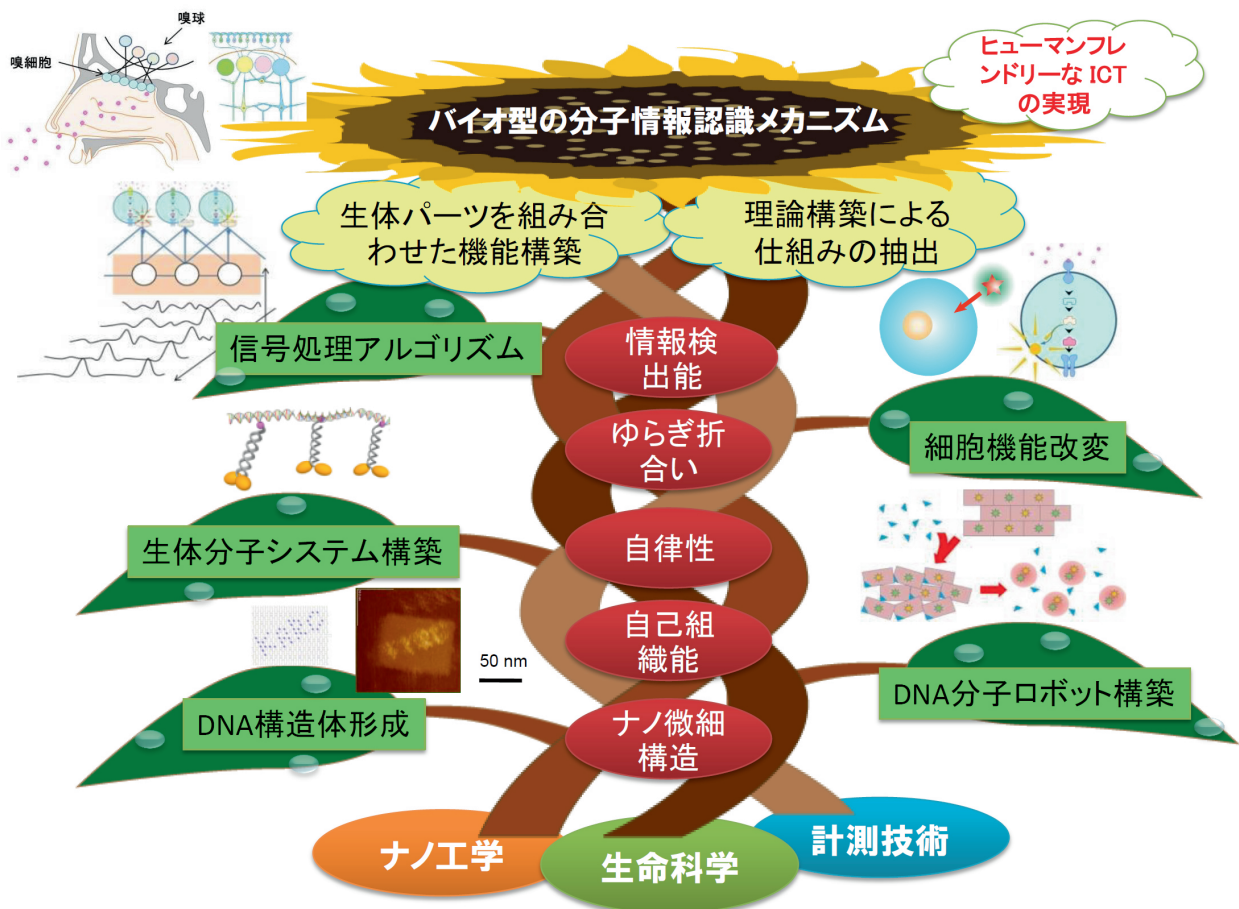


図2 生体材料を用いたセンサシステム構築と要素技術研究

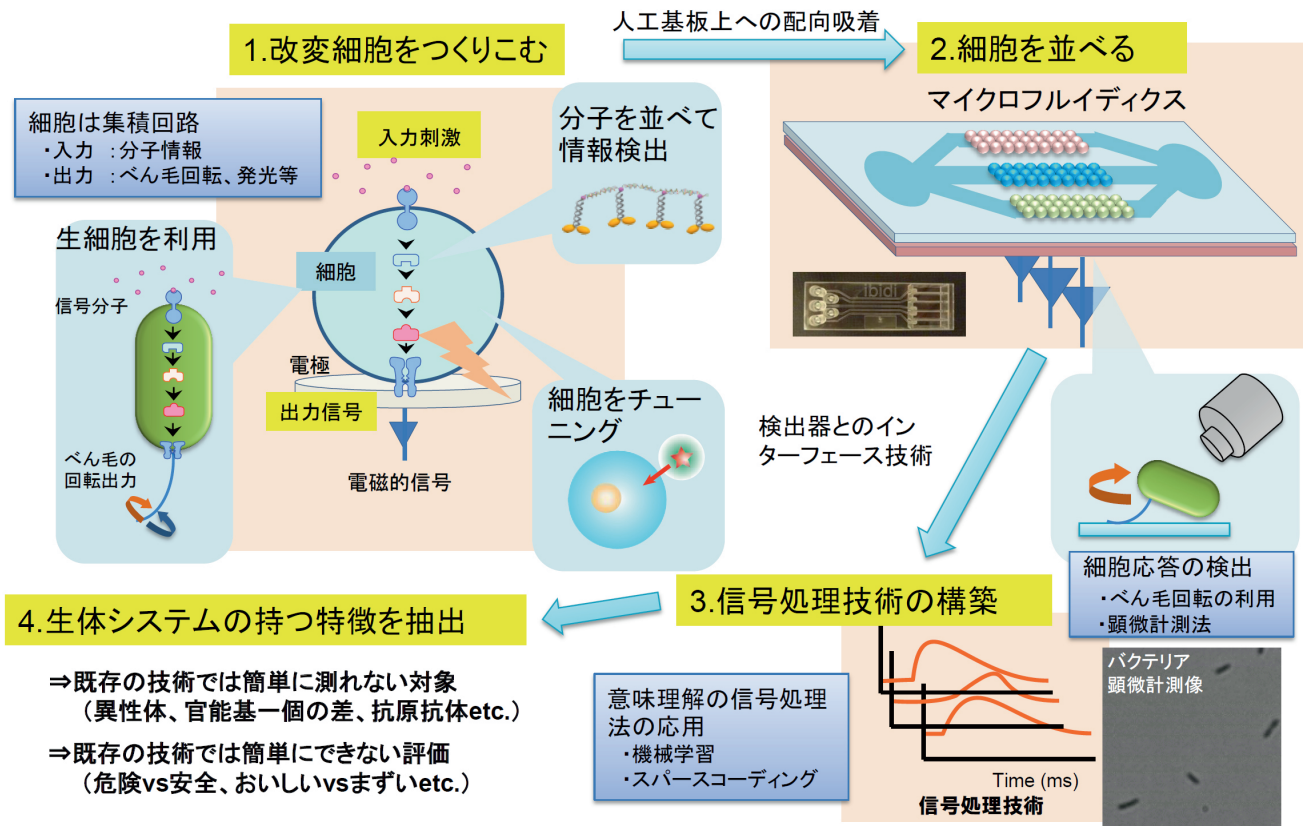


図3 細胞・分子を用いたセンサシステムの構築

に大変良く調べられており、これを利用することで不確定要素を最小限にしたシステム構築が期待できる。さらに、対象分子認識後の細胞内の信号伝達経路は良く解析されており、遺伝子工学的に細胞の性質を改変する事が容易であることを利用して、受容体のバリエーションを増やしたり、入力に反応して光などの人為的に新たな性質を導入したりすることが可能である<sup>[2]-[4]</sup>。検出する分子の性質はバクテリアの鞭毛の回転の向き（時計回りか反時計回り）とその間の遷移頻度で表現されるという特徴を生来っており、これを活用した分子情報の計測ができることも大きなメリットである<sup>[5]</sup>。

信号検出段には近年大きく発展してきたマイクロフルイディクスを用いた細胞の基板表面への配置技術<sup>[6]</sup>を活用し、センサシステムとして巨大な分析装置ではなく、数センチ角の基板に集積する。応答信号は顕微計測技術を用いて先に述べた鞭毛の回転を検出するものとし、細胞の集団からリアルタイムで大量のデータ収集を行う。

信号処理段では大量に得られたデータからその意味するところを取り出すことが要求される。そのために、ビッグデータの解析に用いる機械学習の手法をはじめ、神経細胞ネットワークの解析などに用いられる最新の知見、例えばスパースコーディングの手法等を活用す

る<sup>[7]</sup>。

ここで構築するセンサシステムで検証されるのは、生物由来の確率的な挙動（揺らぐ、失敗する）を示す素子をベースにしたシステムの構築法、受容体の非線形的な性質を取り込んだ情報検出法、少数種を受容体で多種類の物質を同定するチューニング法、データとして多くの自由度を持つ検出対象から意味空間の少数自由度に落とし込むメカニズムなどである。これにより、既存の技術では簡単に測れない対象（分子の立体構造や抗原抗体相互作用など）を検出するセンサシステムや、既存の技術では簡単にできない評価（安全か危険か、おいしいかまずいかなど）を人間の感覚に近いところで行うセンサシステムの構築につながっていくことが期待できる。

#### 4 将来に向けて

バイオ ICT 研究室では、生体分子システムと細胞システムの動作原理探求とそれらを素材として活用するためのテクノロジーの追求を柱とし、次代の情報通信技術にイノベーションを起こす種を求めて研究を進めてきた。前者のアプローチにおいては、生体分子1個レベルから細胞に至るまでの生体システムの構造の詳細情報を手にするところまで到達した。また、生体分

子システムの機能再構成法、高度な計測技術の開発を通じ、生体分子や細胞の振る舞いや、入出力の相関を、分子・細胞に直接触れるような感覚で調べ上げることを可能とし、それらの動作原理に迫る多くの科学的知見を手にしてきた。後者のアプローチにおいては、ナノメータからマイクロメータスケールの構造構築技術と生体分子のハンドリング技術を組み合わせて、タンパク質分子を並べ、機能を制御する手法や細胞の機能を改変する新手法の開発に成功するとともに、揺らぎの中で機能する生体システムの工学的に利用可能な動作モデルの抽出を行うことができた。また、生体分子をはじめとした物質を情報の担体として利用する、分子通信の概念を提唱し、これを実現するための要素技術の抽出と原理検証研究に取り組んできた。生命現象の分子・細胞レベルでの詳細な理解から将来の新技术の種を見出すことを目指した我々の取り組みは、未だ発展の途上にあるものの、生体分子や細胞に倣った無数の分子素子の集まりによって構成される、インテリジェントな機能複合体を構築するための基礎的な知見は着実に蓄積されつつある。これから将来に向けては、生体分子・細胞システムの構築原理に関する理解を着実に深めながら、これを自由自在に制御する手段、生体のインテリジェントな機能を再構築してテクノロジーとして利用する手段を手に入れ、マイクロ系とマクロ系、低エネルギー駆動システムと高エネルギー駆動システム、生体系と機械系等、これまでにみられないシステムの境界を越えたインターフェイスを提供する術の構築を行い、ヒューマンフレンドリーな ICT の構築をはじめとした未来の ICT 技術の発展に貢献して行きたい。

#### 【参考文献】

- 1 G. H. Wadhams and J. P. Armitage, "Making sense of it all: bacterial chemotaxis," *Nat Rev Mol Cell Biol*, Vol. 5, pp. 1024-37, Dec. 2004.
- 2 J. M. Kralj, D. R. Hochbaum, A. D. Douglass, and A. E. Cohen, "Electrical Spiking in *Escherichia coli* Probed with a Fluorescent Voltage-Indicating Protein," *Science*, Vol. 333, pp. 345-348, July 15 2011.
- 3 J. B. Stock, G. S. Lukat, and A. M. Stock, "Bacterial Chemotaxis and the Molecular Logic of Intracellular Signal Transduction Networks," *Annual Review of Biophysics and Biophysical Chemistry*, Vol. 20, pp. 109-136, 1991.
- 4 H. Tajima, K. Imada, M. Sakuma, F. Hattori, T. Nara, N. Kamo, et al., "Ligand Specificity Determined by Differentially Arranged Common Ligand-binding Residues in Bacterial Amino Acid Chemoreceptors Tsr and Tar," *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 286, pp. 42200-42210, Dec. 9 2011.
- 5 S. Terasawa, H. Fukuoka, Y. Inoue, T. Sagawa, H. Takahashi, and A. Ishijima, "Coordinated Reversal of Flagellar Motors on a Single *Escherichia coli* Cell," *Biophysical Journal*, Vol. 100, pp. 2193-2200, May 4 2011.
- 6 W. H. Tan and S. Takeuchi, "A trap-and-release integrated microfluidic system for dynamic microarray applications," *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 104, pp. 1146-1151, Jan. 23 2007.

- 7 B. A. Olshausen and D. J. Field, "Emergence of simple-cell receptive field properties by learning a sparse code for natural images," *Nature*, Vol. 381, pp. 607-609, June 13 1996.



小嶋寛明 (こじま ひろあき)

未来 ICT 研究所バイオ ICT 研究室室長  
博士 (工学)  
生物物理学