

# DNA を用いた次世代分子システム構築技術

平林美樹

分子生物学やナノバイオテクノロジーの進歩とともに、生体分子は、高度な機能をもった分子スマートシステムを実現する次世代デバイス材料として注目を集めるようになった。ここでは、未来 ICT 社会の発展に貢献する生体分子材料として DNA をとりあげて、生体機能を利用した新しい物質変換・情報輸送システムの開発に関する研究を紹介する。

## 1 まえがき

生体分子を利用した分子デバイスは、エネルギー消費が少なく微細化・集積化が可能で、シリコンに代わる次世代の高速情報処理デバイスとして注目されている。ここでは、生体分子の中でも高い機能を持つ DNA をとりあげて、生体機能を利用した物質変換・情報輸送システムの開発に関する研究を紹介する。バイオ ICT 研究室では、現行の ICT システムの延長線ではない先端的な技術の確立に向かって、革新的機能や原理の応用によって情報通信の性能と機能の向上を目的として、生体機能の活用による情報通信パラダイムの創出を目指してバイオ ICT の研究開発を進めている。この研究は、「情報通信技術の研究開発を通じて、医療や教育、地球温暖化等、日常生活から地球規模まで、様々な課題の解決に貢献する」という NICT 中期計画の目標に沿って、関連の学問・産業の活性化、未来 ICT 社会の発展に貢献することを目指すものである。

以下では、最初にこれらのデバイス開発の基盤となる DNA の基本的な特性とこれを利用したアプリケーションの可能性について解説した後、現在 NICT で行われている研究と今後の展望について報告する。

## 2 DNA の構造と機能および特性

### 2.1 DNA の構造

#### 2.1.1 DNA の構成物質と二重らせん構造

DNA はデオキシリボ核酸とよばれる核酸の一種である。核酸は、糖、リン酸、核酸塩基の 3 つの成分からなるヌクレオチドがリン酸エステル結合で結合した生体高分子である。

ヌクレオチドを構成する糖は炭素原子を 5 つもつ五炭糖で、アルデヒド基 (CHO 基) をもつ炭素を 1 位として、炭素原子には 1' ~ 5' までの番号が付けられている。塩基の炭素原子と区別するため、糖の炭素原子の

後にはダッシュをつける。DNA を構成する糖は、2' 位に水素基 (H 基) をもつデオキシリボースで、2' 位に水酸基 (OH 基) を持つリボースからできているリボ核酸 (RNA) に比べて、加水分解を受けにくく、熱力学的に安定である。縄文時代の遺跡の地下約 6 m の泥炭層から掘り出された 2000 年以上前の古代のハスの実から発芽・開花した大賀ハスの例からもわかるように、DNA は遺伝情報の保存に適した非常に安定な物質であり、分子デバイス材料としての耐久性をもっていると考えられる。

核酸塩基には、炭素と窒素からなる六員環と五員環の 2 つの環で構成されるプリン環を基本骨格とするプリン塩基と、ベンゼンの 1, 3 位の炭素が窒素で置換された、六員環で構成されるピリミジン環を基本骨格とするピリミジン塩基がある。ヌクレオチドは、5' 位の炭素に結合しているリン酸の水酸基 (-OH 基) と隣の糖の 3' 位の水酸基 (-OH 基) から水が取れるリン酸エステル結合を繰り返して長い鎖状になる。デオキシリボースの 1' 位の炭素に結合している核酸塩基はプリン塩基のアデニン (A)、グアニン (G) とピリミジン塩基のシトシン (C)、チミン (T) の 4 種類である。遺伝情報となるタンパク質のアミノ酸配列は、このヌクレオチド配列にコードされる。ヌクレオチドの違いは核酸塩基部分のみなので、DNA の配列は塩基配列とよばれている。

DNA 鎖は、プリン塩基の A とピリミジン塩基の T およびプリン塩基の G とピリミジン塩基の C は互いに相補的な塩基で水素結合により二本鎖 (duplex) を形成する。AT 塩基対は 2 つの水素結合を形成するのに対し、GC 塩基対は 3 つの水素結合を形成するため、両者は安定性が異なる。塩基対が積み重なり、上下の塩基対の間には、内側は疎水性とし塩基対同士を近づけるような塩基間のファンデルワールス力 (電荷を持たない中性の分子間などで働く凝集力) による積み重なり (スタッキング) 相互作用が生じ、その結果、

糖-リン酸骨格がねじれ、らせん構造が生じる。

### 2.1.2 二重らせん構造 (Watson-Crick 塩基対) の特長 —主溝と副溝

DNAは塩基対の積み重なりと糖-リン酸骨格のねじれの関係上、対合する二本鎖の主鎖(糖-リン酸骨格)を結ぶ直線がらせんの中心軸からずれるため、らせん上に幅の異なる2種類の溝ができる。幅が広い溝を主溝、幅が狭くて深い溝を副溝という。らせんの外側はリン酸エステル結合の親水性の水酸基(-OH基)が電離した-O-が溶媒に接し、主溝では塩基の疎水部分が副溝では親水部分が溶媒と接している。主溝側と副溝側では、転写や複製に関わる調節因子のようなタンパク質の側鎖と水素結合を形成できる窒素原子や酸素原子の数が違い、主溝に4つ、副溝に3つそれぞれ存在している。DNAの立体構造を安定化させているのは、疎水的相互作用、双極子相互作用、水素結合、静電的相互作用などで、これらに影響をあたえる外部環境の変化によりDNAの形状が変わる。特に親水部分が溶媒と接している副溝側は水和状態の変化に対応して二重らせんの形状が大きく変化する。例えば、細胞内のDNAは主溝と副溝の差が明確なB-DNAとよばれる型(右巻き、らせん1周期あたりの塩基数10.5、塩基対間距離3.4 Å、らせんの直径20 Å、湿度92%)をとっている。B-DNAは、副溝に水が入り込むことで形状が安定化している。一方胞子内のような脱水状態になるとDNAは主溝と副溝の差があまりないA-DNAとよばれる形態(右巻き、らせん1周期あたりの塩基数11、塩基対間距離2.6 Å、らせんの直径23 Å、湿度75%)になる。この他にも、C-、D-、E-型など異なる形状の二重らせん構造をとるDNAが知られている。またG塩基とC塩基の繰り返し配列は、高塩濃度下においてZ型と呼ばれる左巻きらせん構造(1周期あたりの塩基数12、塩基対間距離3.7 Å、らせんの直径18 Å)をとる。DNAはZ型になることでどのような役割を担っているのかよくわかっていないが、人工的な条件下で得られる特殊な構造と考えられていたZ-DNAもゲノムDNA上にZ型をとりうる配列が多くあること、Z-DNAに結合するタンパク質があること、遺伝子の転写やDNAの複製時に生じるスーパーコイル(超らせん)がZ-DNAを作りだすと考えられること、DNAのシトシンがメチル化されるとB型からZ型への変換が容易に起こるようになることなどが明らかになっている。

DNAと配列特異的に相互作用するタンパク質の数は多く、その認識機構はまだよくわかっていないが、塩基配列の偏りによるDNAの二重らせんの歪みを認識することで塩基配列を認識するタンパク質がわかっている。例えば、AまたはT塩基の連続により副溝の

幅が狭まり、負電荷が集中することでタンパク質のアルギニン残基により認識されるようになることが報告されている<sup>[1]</sup>。このように主溝と副溝はDNAの機能の実現において重要な役割を果たしていると考えられている。この他にもDNAは環境の変化にตอบสนองして、様々な立体構造をとって、多様な機能を実現していることがわかってきた。

### 2.1.3 多重らせん構造—Hoogsteen 塩基対

フーグスティーンが、ワトソン-クリック型とは異なる水素結合様式による結晶構造が存在することを報告したのは、ワトソンとクリックがDNAの二重らせんモデルを提唱<sup>[2]</sup>してから10年後の1963年のことである<sup>[3]</sup>。この水素結合様式は、フーグスティーン型塩基対とよばれ、2つの核酸塩基が主溝に面した2本の水素結合によって結合する形をとっている。ワトソン-クリック型塩基対では、ピリミジン塩基の3位窒素原子から供与された水素の受容体は、プリン塩基の1位窒素原子であるが、フーグスティーン型塩基対では7位窒素原子となっている。DNAは、このフーグスティーン型塩基対を利用して、二重らせん以外の構造をとることができる。例えばワトソン-クリック型塩基対にもう1つの塩基対がフーグスティーン配座で結合すると、DNAはH-DNAとよばれる三重鎖(triplex)構造をとるようになる<sup>[4]</sup>。三重鎖構造が形成されるのは、DNAの一方の鎖がプリン塩基、もう一方がすべてピリミジン塩基であり、左右が鏡対称な配列になっているときである。三重鎖構造では、この領域の片側半分がほどけて、そのピリミジン鎖が第3の鎖となり、プリン塩基と新たな塩基対を作る。このときの塩基の組み合わせは、C-G-CかT-A-Tとなるので、左右対称な塩基配列が必要になる。溶液が弱酸性の時はピリミジン鎖、中性でマグネシウムがあるときはプリン鎖が第3の鎖となる。プリン鎖が第3の鎖になるときは、逆フーグスティーン型塩基対と呼ばれる塩基対が使われる。自然界で遺伝子発現の調節領域などで三重鎖のDNAが見つかっており、遺伝子の組み換えやDNAの修復において何らかの機能を果たしているのではないかと考えられている<sup>[5][6]</sup>。

またG塩基に富んだDNA・RNAはグアニン四重鎖(G-quadruplex)とよばれるフーグスティーン型塩基対のみから成る構造をとることが知られている。これには短いスペーサ配列を挟んだ4つのグアニン・トリプレット(3個の塩基の組)が必要で、4つのG塩基が平面上に並んでフーグスティーン結合することで四重鎖を形成する。このような配列はテロメアやプロモーター領域でよく見られ、グアニン四重鎖も生体内で存在するということが示された<sup>[7][8]</sup>。テロメアは特徴的な繰り返し配列をもつ真核生物のDNA末端部にあ

る構造で種々のタンパク質が局在して特徴的な構造をとっており、DNA 末端を保護していると考えられている。グアニン四重鎖はテロメアでは、テロメラーゼ(テロメア DNA 末端にテロメア DNA を付加する酵素)の活性を抑制していると考えられているが、プロモーター領域では、転写因子の結合を阻害したり、反対に転写のために二重らせんを巻き戻したままキープしておくなど遺伝子の発現の促進に関与していると考えられている。この他にも、DNA の組み換えや修復時に重要な役割を果たす cruciform 構造<sup>[9]</sup> や、複製時に同じ塩基配列が同じ向きに繰り返されているときに slippage (ずれ) を起こして出来る slipped DNA<sup>[10]</sup>、triplex 構造の 1 本鎖の部分に別な triplex 構造の第 3 の鎖となる nodule DNA<sup>[11]</sup> の他、同じ反復配列が 8 つ連続しているときには、slippage により八重らせん構造をとることが報告されている<sup>[12]</sup>。このような構造が生体内で、どのような役割を果たすことができるのかについてはまだよくわかっていないが、DNA もタンパク質同様、様々な立体構造をとることで転写制御など高度な生命活動を実現するための重要な役割を担っていると考えられている。

#### 2.1.4 超らせん構造 (スーパーコイル)

DNA 上には、ワトソン-クリック塩基対や、フーグスティーン塩基対によるらせん構造の他に、DNA の巻き戻しによるスーパーコイル (超らせん) とよばれるねじれ構造が発生する。DNA を転写・複製する際には、二重らせんを巻き戻して一本鎖 DNA にする必要がある。DNA のような二重らせんの高分子が巻き戻されると、他の領域までもらせん軸を中心に一回転するため、強いよじれが生じる。これは、人工的に合成された短い直鎖状の DNA ならば問題にならないが、真核生物にみられる長い直鎖状の DNA や原核生物にみられる環状 DNA の場合は、自由に回転できない DNA はこの巻き戻しによって生じたよじれで、大きならせん構造を生じることになる。これがスーパーコイルである。DNA らせんは右回りであるため、複製バブルや転写バブルの進行方向で形成される超らせんも右回り (正の超らせん) となる。こうして生じた正の超らせんが長くなると巻き戻しに対する抵抗となり、転写・複製反応の進行を止めてしまうことになる。これを解消して転写・複製をスムーズに行うために、複製にはトポイソメラーゼという酵素が、巻き戻された一方の DNA を切断し、もう一方の DNA をその間隙に通過させたあとで再結合するという一連の反応を触媒してよじれを解消している。

転写に関しても同様の機構でよじれが解消されるとする説や、よじれの問題が起きないように転写酵素である RNA ポリメラーゼが二本鎖 DNA のよじれに沿っ

て回転することで巻き戻すという説などがある。右巻き超らせんによる二重らせんにかかるストレスは、DNA を軸の周りに左巻きに巻きつけることで開放される。真核細胞の核内の DNA は、ヒストンの周りに左巻きに巻きついているため、超らせんに由来するストレスはかかっていない。二重鎖 DNA の右巻きの超らせんは、一般に減数分裂 (精子や卵などの生殖細胞ができるときに起きる細胞の分裂) 時や体細胞分裂時に起きる相同組み換え (構造が類似している塩基配列をもつ DNA 分子の間で起きる配列の組み換え) の際の相同対合 (二重鎖切断の末端に由来する一本鎖 DNA が、構造が類似している塩基配列を持つ別の二本鎖 DNA の二重らせんに割り込んで、その相補鎖と対合する反応) や cruciform、Z-DNA、などの構造形成を促進する役割を果たしている。スーパーコイルも DNA の重要な機能を担う多様な立体構造のひとつであると考えられる。

#### 2.1.5 クロマチン構造

この他に真核生物の DNA がとる重要な構造として、クロマチン構造がある。真核生物がもつ長鎖のゲノム DNA は、ヒストンタンパク質がつくる八重体に巻きついて、ヌクレオソームとよばれる構造を形成し、これが数珠つなぎになってクロマチン構造をとることで凝縮されて核内に収まっている。これまで、ヌクレオソームの役割は、長い DNA を核内に収めるためにコンパクトにパッケージングするものだと考えられてきたが、転写にかかわる調節配列がヌクレオソームの中でヒストン回りに正確に折り畳むことで、転写調節因子のクロマチンへの接近と転写過程自体をコントロールしていることがわかってきた。真核生物のゲノム DNA のうち転写されているのはごく一部で、ほとんどは不活性な状態にある。ヒストンは、正の電荷を持つアミノ酸の含量が多いため、強い塩基性を帯びており、酸性の DNA と結びついて、電荷的に中和され安定なクロマチン構造を形成して、遺伝子の不活性化をサポートしていると考えられる。一方活発に転写されている遺伝子においては、ヒストンが化学修飾されて電荷的に不安定になるなどして、クロマチン構造がゆるんでいることが知られている。ヒストンは、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化といった化学修飾を受け、遺伝子の発現、複製、DNA の機能のコントロールといったクロマチン機能の制御に関わっている。これについては、DNA の機能のところで詳しく述べる。

## 2.2 DNA の機能

かつて DNA の主な機能は、遺伝情報の正確な記録、保存、複製であり、遺伝子の発現制御を担うのは複雑

な立体構造をとることができるタンパク質であると考えられていた。しかしDNAもタンパク質同様多様な立体構造をとり、遺伝子発現調節に積極的に関わっていることがしだいに明らかになってきた。2003年ヒトゲノムが完全解読されて、タンパク質をコードする配列が全体の2%以下にすぎないことや、50%以上が種々の反復配列によって埋められていることが判明すると<sup>[13]-[16]</sup>、このようなノンコーディング領域が遺伝子の発現を積極的に制御していると考えられるようになった。ここでは遺伝情報の正確な記録、保存、複製に加えて遺伝子の発現制御も可能なDNAの優れた生体情報素子としての機能について述べる。

#### 2.2.1 遺伝情報の記録・保存

一般に遺伝子といったとき、DNA上のタンパク質のアミノ酸配列をコードするコーディング領域と、機能をもったRNA配列をコードする領域と、転写はされないが転写を制御する機能をもった調節領域を指す。機能が未解明の領域を含む広義の遺伝子の総和をゲノムとよぶ。塩基配列上では、20種類のアミノ酸が3つの塩基の組み合わせ(コドン)によって1つずつコードされている。DNAの配列情報がRNAに転写されると、リボソーム(リボソームタンパクとリボソームRNAの複合体)により、アミノ酸に翻訳される。このアミノ酸が鎖状に繋がってタンパク質となる。「生物の遺伝情報(DNAの塩基配列情報)が転写と翻訳を経てタンパク質として機能発現する」という概念は、セントラルドグマとよばれ、1958年にクリックによって提唱された<sup>[17]</sup>。後に逆転写の発見などにより一部に修正が加えられたが、現在も分子生物学の中心原理となっている。

DNAの基本的な立体構造である二重らせんは、その相補的二本鎖構造により、一方を保存用(センス鎖)、もう一方をRNAの鋳型となる転写用(アンチセンス鎖)とに分けることができる。DNAを構成する糖はデオキシリボースで加水分解を受けにくく安定であるが、RNAは加水分解を受けやすい糖のリボースから構成され、不安定である。したがって、DNAの転写が停止してRNAが生産されなくなると、時間の経過とともにRNAは分解してしまうため、タンパク質が合成され続けるということはない。このようにRNAを介してタンパク質の合成を行うことにより、DNAレベル、RNAレベルでそれぞれの特徴を生かした多重遺伝子発現制御システムを構築することができる。

また複製は、半保存的複製で、娘鎖の二重らせんのうち1本は親鎖のものが使われる。もし複製の際にエラーが起きて二重らせんにミスマッチが生じれば、らせん構造が歪むため、これを検知してエラーを修正することが可能となるので、DNAがとる基本的な二重ら

せん構造は正確なDNAの複製を行うために都合のよい合理的な構造であると考えられる。

#### 2.2.2 DNAによる遺伝子発現調節機能

生物が、遺伝子発現を調節する仕組みは多様である。ここでいう遺伝子発現とはDNAの情報がRNAに転写され、RNAの情報を翻訳してタンパク質を合成する過程をさす。生命活動を実現するためには、必要な遺伝子が必要なときに必要な細胞で発現しなければならない。また転写と翻訳には多くのエネルギーを消費するため、必要がなくなったタンパク質は合成を停止しなくてはならない。タイミングと量のコントロールが遺伝子発現調節の役目である。真核生物における基本的な遺伝子発現調節は、以下のようなものがある。

- (1) DNA上の調節配列と発現調節因子を利用した調節
- (2) ヒストンのアセチル化と脱アセチル化などクロマチン構造を通じた調節
- (3) DNAメチル化などDNAへの化学修飾による調節
- (4) リボスイッチやRNA干渉などのノンコーディングRNAによる転写や翻訳の調節
- (5) 三重鎖、四重鎖などのノンコーディングDNAによる転写の調節

これらは、ジェネティックな(アミノ酸がコードされた塩基配列に基づく)遺伝子発現機構とそれ以外のエピジェネティックな遺伝子発現機構にわけることができる。ここでは、エピジェネティックな制御機構に焦点をあてて説明する。

クロマチン構造を通しての転写制御は、RNA干渉やDNAメチル化と並ぶ代表的なエピジェネティックな制御機構である。DNAの塩基配列をRNAに転写するためには、DNAがヒストンに巻きつき折りたたまれた状態のままでは不可能で、クロマチン構造をゆるめDNAを露出させる必要がある。クロマチン構造が解けなければ転写に必要な基本転写因子の接近も難しいため、非常に固く縮こまった部分(ヘテロクロマチン)などではほとんど遺伝子発現が起きない。哺乳類の雌で2本のX染色体の片方が不活性化するのは、X染色体がほぼ全領域でヘテロクロマチン構造をとっているからである。クロマチン構造では、酸性のDNAと塩基性のヒストンが電氣的に中和して安定化している。したがってヒストンがアセチル化を起こすなどして、ヒストンのプラスの電荷が弱まるとマイナスの電荷を持つDNAとの結びつきが弱くなり、クロマチン構造がゆるんでDNA部分がむき出しになり、転写可能になる。

DNAメチル化は、C塩基のピリミジン環の5位炭素原子あるいはA塩基のプリン環の6位窒素原子への

メチル基 (CH<sub>3</sub> 基) の付加反応である。DNA のメチル化は、それ自身が物理的に転写因子の DNA への結合を妨げたり、メチル化 DNA がクロマチン再構築タンパク質などと結合して、ヘテロクロマチン (不活性化された凝集クロマチン) を形成させることで転写を抑制する制御を行っている。DNA のメチル化は細胞分裂の際にも受け継がれて、高等生物において正常な発生と細胞の分化において重要な役割を果たしているだけでなく、宿主のゲノムに取り込まれたウイルスやその他の有害な要素の遺伝子の発現を抑制するなど多様な役割を担っていることが報告されている。DNA を分子デバイス材料として用いるときには、このような化学修飾を利用して、システムの制御を行うことが可能である。

ノンコーディング RNA は、タンパク質に翻訳されない RNA の総称でゲノムの約 68% にもなる<sup>[16]</sup>。ノンコーディング RNA は転写や翻訳の制御に関係しており、リボスイッチ (タンパク質に翻訳され得る塩基配列情報と構造を持ったメッセンジャー RNA (mRNA) 中のタンパク質として翻訳されない領域上にあって転写終結や翻訳を制御する機能をもった配列)、RNA 干渉 (二本鎖 RNA が、特定の遺伝子の発現を抑制する現象)、ヘテロクロマチン形成への関与、および植物における RNA 指令型 DNA メチル化など、さまざまな過程を通じてエピジェネティックな遺伝子制御に関わっている。リボザイム触媒としてはたらくリボ核酸 (RNA) もノンコーディング RNA の一種である。かつては、生体内の反応を触媒するものは、酵素 (Enzyme) タンパク質であると信じられていたが 1980 年代には、チェックらが、RNA がスプライシング反応 (切断したり、貼り付けたり、挿入したり、移動したりする反応) をすすめる触媒的機能をもつことを発見し、リボザイムと命名した<sup>[18][19]</sup>。2004 年には、DNA 分子を連結させる DNA リガーゼ機能を持つデオキシリボザイムが発見された<sup>[20]</sup>。

ノンコーディング領域のうち、RNA に転写されないノンコーディング DNA は、約 30% ある<sup>[13]-[15]</sup>。ここには、プロモーターやエンハンサーといった発現調節領域の他、四重鎖など立体構造を変化させて積極的に遺伝子の発現制御に関わっている種々の反復配列で埋められている領域が含まれる。

このように生体システムでは、多種多様なメカニズムを駆使して遺伝子発現制御が行われ、高度な生命活動が実現されている。ノンコーディング DNA の領域については機能がわかっていない部分も数多くある。今後 DNA の未知の構造モチーフやその機能が明らかになり、立体構造と機能の関係の理解が進むことで、新機能創出のさらなる進展が期待できる。

## 2.3 その他の重要な特性

### 2.3.1 導電性

有機化合物は、一般に絶縁体と考えられてきたが、分子内に  $\pi$  共役系を有する二重結合や三重結合が連なった環状化合物のように p 軌道が重なり合った領域を持つ分子の場合、電子が  $\pi$  電子雲を経由して移動することが可能で、禁止帯幅の狭い絶縁体あるいは半導体的な性質を示す。DNA は、塩基対のスタッキング相互作用により、p 軌道が重なり合った領域を持つため、有機半導体となることが知られている。

### 2.3.2 磁性

DNA は、磁性をもたないとされてきたが、2005 年、 $\lambda$  ファージのゲノム DNA が低温で常磁性を示すことが初めて報告された<sup>[21][22]</sup>。乾燥状態の A-DNA は磁性を示さないことから、水分子と塩基対との相互作用によりできたフリーの  $\pi$  電子がアンチパラレルあるいはパラレルのスピンのもった電子とのペアリングによりスピン磁性のソースになると考えられる。DNA は、磁性と半導体の両方の性質をもつ有機磁性半導体として、新しい機能や性能を持つデバイスを実現することができると期待される。

### 2.3.3 光学特性

液晶は、一群の有機物で発見された配向秩序を持つ物質形態で、液晶状態をとる物質は、タンパク質、界面活性剤のような両親媒性物質、ウイルスなど様々なものがある。無機物を構成要素とする液晶はほとんど知られていないが、近年グラファイトなど層状の無機結晶が液晶状態をとることが明らかになった<sup>[23]</sup>。液晶は、液晶相となる条件から、サーモトロピック (温度転移型) 液晶とリオトロピック (濃度転移型) 液晶に分類される。サーモトロピック液晶は、熱や圧力によってのみ相変化をするもので、熱可塑性樹脂などがこれにあたる。リオトロピック液晶は、多成分からなり、温度と成分の構成によって相変化をするもので、細胞膜など生体組織によくみられる。代表的な液晶相には、棒状分子が層状に配列しているが層内の配列には規則性がないスメクティック相、分子が一方向に配列しているネマティック相、分子がある一方向に配列した面があり、この面が螺旋上にその向きを変えているコレステリック相、複雑な構造と特異な性質を持つコレステリックブルー相、秩序構造が三次元的な周期構造とキュービック対称性を持つキュービック相、円盤状分子が積み重なった形のコラムナー相などがある。サーモトロピック液晶が、分子形状の異方性による排除体積効果によって表れるのに対して、リオトロピック液晶は、分子間相互作用の相違によるミクロな相分離に起因して表れる。リオトロピック液晶において両親媒性物質が溶媒中で会合体を形成しているときにと

る構造には、円筒状の中に6つの方向に親水基が外側、疎水基が内側に向いて、雪の結晶のような状態に配列したヘキサゴナル構造、親水基が内側、疎水基が放射状に外を向いて配列した逆ヘキサゴナル構造、2分子膜（2つの分子の疎水基が背中合わせになり、親水基が反対側を向いたもの）が配列し、それが層の状態に重なったラメラ構造などがある。

生体には多くの液晶状態が存在し、ヒト角質層の細胞間のスフィンゴ脂質などから形成されるラメラ構造は、体内から水分が蒸散するのを防ぐ働きをしているほか、光学活性体のキチン質がつくるコレステリック相による構造色の発現や、両親媒性分子のリン脂質がつくるスメクティック相による神経パルスの絶縁効果など、様々な機能が実現されている。DNAの水溶液も、ある濃度以上でコレステリック相に特有の光学的性質を示すことが知られている<sup>[24]</sup>。液晶状態をとる物質の特長は、分子が球対称からはずれているということ、棒状のらせん構造をとるヘリックス高分子はこの特長を満たしている。生体内では、疎水性相互作用が関与して、疎水性部分が水から離れようとするのでヘリックス構造が形成される。ヘリックス構造をとると、疎水面と親水面に分かれる結果、分子は両親媒性になる。DNAの二重らせんの場合は、向かい合う相補的な塩基どうしの水素結合によりらせん構造が安定化されている。ヘリックス高分子の溶液は希薄ならば異方性を示さないが、ある濃度を越せば相分離を起こし、溶液と溶媒との2相になり配向して、異方性を示すようになる。長い棒状分子が全くランダムのままでは、たとえ棒状分子の間の相互作用を考えなくとも不利であると考えられるからである<sup>[25][26]</sup>。

分子が液晶状態をとるとき、分子配向を利用して個々の分子の機能を越えた高度な機能を生み出すことができる。例えば、レーザー発振には、ナノスケールの周期構造を持つ精密な共振器が必要になるが、コレステリック液晶は特定の波長の円偏光を反射したり、閉じ込めることができる光の波長程度の周期のらせん構造を自発的に形成することができる。このため人為的な微細加工を必要とせず、このらせん構造を分布帰還型のレーザー発振器として利用することが可能である。さらに、フレキシブルな液晶高分子を用いて、丸めることが可能なフィルムレーザーも作ることができる。実用化には、電気励起によって駆動できるデバイスを実現するための電気を流せるコレステリック液晶の開発や、液晶レーザーを発振させるためのエネルギー閾値を下げるのが課題となるが、DNAは、このような有機半導体レーザーの材料としても有望であると考えられる。

#### 2.3.4 テラヘルツ分光特性

分子間の弱い相互作用や、X線では見えないものを検出することができるとして、近年注目されているのがテラヘルツ波によって対象物の物性を調べるテラヘルツ分光法である。テラヘルツ波とよばれる、1 THz（波長300 μm）前後の電磁周波数帯は、発振や検出が難しいことから光源開発とその応用に関する研究はすすんでいなかった。2008年、ハーバード大学の研究者が室温でテラヘルツ波を発振することに成功してから<sup>[27]</sup>、未開拓領域としてさかんに研究されるようになった。テラヘルツ波の周波数帯には、水素結合やファンデルワールス結合などの分子間の結合に特徴的な吸収周波数がある。したがって水溶液中に溶解している生体分子有機分子結晶、高次構造を持つタンパク分子、二重らせん構造をしているDNAなどにおいて分子ネットワークの情報などを得ることができると期待されている。生体内では、テラヘルツ波が膜の活動などにより発生し、これに共振してDNA上にbreather waveとよばれるソリトン（孤立波）を生じるとされる議論があり<sup>[28][29]</sup>、転写や複製時にDNA上で形成されるバブル構造もbreather waveを利用して形成されるのではないかと考えられる。テラヘルツ波が配列特異的に遺伝子発現を制御しているという報告もあり<sup>[30]</sup>、このようなテラヘルツ波に対するDNAの応答特性を利用して、細胞分化などの遺伝子発現制御を行うことができるのではないかと考えられている。

### 3 DNA を利用したアプリケーション

ここでは、前節で紹介したDNAの特性を生かしたアプリケーションとして、オーガニックエレクトロニクスと近接場通信について解説したのち、実際にバイオICT研究室で取り組んでいる研究について紹介する。

#### 3.1 オーガニックエレクトロニクス

##### 3.1.1 有機半導体材料としてのDNA

オーガニックエレクトロニクスは、有機材料を用いたエレクトロニクス分野である。従来型のエレクトロニクスデバイスは、シリコンのような無機材料を人工的に並べることによって実現されており、それらを作製するために膨大なエネルギーを必要とする。一方それ自体が機能を持つ有機分子をベースにしたオーガニックエレクトロニクスデバイスは、無機材料をベースにしたエレクトロニクスデバイスに比べて、環境負荷が低く、エネルギー消費量が少ないだけでなくフレキシブルで薄膜化が可能であるといった利点がある。例えば有機材料を利用した薄膜電池は、自己放電率が

ほぼ零で長寿命、小型軽量薄型の大容量バッテリーを実現することができる。この他有機 EL 照明、有機薄膜ロジック・メモリ、有機太陽電池、有機半導体レーザーなどのオーガニックエレクトロニクスデバイスの実用化に期待が集まっている。電圧をかけると発光する有機化合物から成る発光ダイオード (LED) を利用した有機 EL ディスプレイなどが、既に実用化されている。また印刷技術を用いたエレクトロニクスデバイス製造技術 (プリンタブルエレクトロニクス技術) は、軽量・薄型で落としても壊れないフレキシブルデバイスの実現を可能にする次世代技術として期待されている。

DNA を利用したオーガニックエレクトロニクスデバイスは、感度・安定性・再現性・寿命等に解決すべき問題があるが、将来的な発展が大いに期待されることからセンサー類で実用化されているものがある。例えばマイクロ流体技術と電気化学的検出を組み合わせた GenMark Diagnostics 社 (USA) の eSensor、生体触媒を用いて DNA 中を流れる電流を測定することにより高感度な検出を可能にした CombiMatrix Diagnostics 社 (USA) のマイクロアレイ、Oxford Nanopore Technologies 社 (UK) のナノ孔を用いた DNA 塩基の識別システムである。その他にも新しい機能をもった DNA チップや lab-on-a-chip デバイスの開発が行われている<sup>[31]</sup>。一般に有機半導体は精製の難しさから高純度の材料を得ることが困難で、不純物や大気中の酸素などに容易に影響され電気特性が劣化するが、DNA は精製が簡単で、高純度の材料を得ることが容易である。さらに配列プログラミングを通じた立体構造設計とそれに伴う新機能の開発が可能で、前節で述べたような優れた特性をもった有機半導体材料として、オーガニックエレクトロニクスの分野が抱える問題を解決し、その発展に貢献することができると思われる。

### 3.1.2 DNA スピントロニクス材料としての DNA の可能性

スピントロニクスは、電子が持つ電荷とスピンの両方を利用する工学分野で、半導体技術と磁気技術を融合することで、エレクトロニクスでは実現できなかった機能や性能を持つデバイスを実現することができる。スピントロニクスでは、これまで主に金属やシリコンなどの無機材料が用いられてきたが、DNA という水素や炭素などの軽元素でできた生体分子材料を用いることで、スピンの偏向性の損失が少ない新デバイスを開発できると考えられる。

### 3.1.3 液晶性半導体材料としての DNA の可能性

前節で述べたように、DNA のような大きな  $\pi$  電子共役系をもつ分子材料は半導体としての性質をもってい

る。このような半導体は、シリコン半導体とはキャリア (電荷を運ぶ自由な粒子) 移動のプロセスが異なり、分子間を電荷がホップして移動することにより高速の電荷移動が起こる。また液晶状態をとる液晶性半導体は、特有の自発的配向性によって液晶分子の方位を制御することにより、比較的容易にキャリア移動度 (キャリア移動速度を電界強度で割ったもの) を大きくして、多くの電流を流し、応答速度を向上させることができる。

一般に液晶性半導体は、化学構造的な特徴から多様な有機溶媒に高い溶解性を示す。DNA は親水性だが、ポリエチレングリコール (PEG) を結合した核酸は、ほとんどの有機溶媒 (アセトニトリル、ベンゼン、アルコール系、ハロゲン系) に溶けるようになることが報告されている<sup>[32]</sup>。これによって、DNA デバイスの適用範囲を、水から有機溶媒へと広げることが可能になった。例えば PEG を結合した DNA は、有機溶剤系の溶媒を使ったインクにもよく溶け、かつ常温・常圧でのデバイス加工に適したプリンタブルエレクトロニクス技術に最適な液晶有機半導体を作り出すことができる。

またプリンタブルエレクトロニクスにおいて有機半導体は、結晶性の高い低分子材料ほど高い性能が得られる。DNA は、配列プログラミングを利用して、立体構造を制御することでこのような分子の設計が可能である。解決すべき問題点として、液滴内部でおきる対流やランダムな結晶化のために生じる溶液からの半導体の析出を制御し、均質な半導体層を形成する必要があるが、DNA は分子の形状設計による結晶状態の制御や電場、磁場等の外場による分子の配向制御が可能で、軽量・フレキシブルなデバイスを作製することができるプリンタブルエレクトロニクス材料にも適していると考えられる。

## 3.2 近接場通信

生物を構成する細胞は、周囲の環境や他の細胞との間で情報伝達をしながら、遺伝子発現を制御することで生命を維持している。細胞と細胞のコミュニケーションは、生体内で生産される生理活性物質や神経パルスのような電気的シグナル、細胞同士の細胞質が直接つながるギャップジャンクションなどを通じて様々な方法で行われている。

ここでは、近接場におけるテラヘルツ波と液晶状態における分子配向を通じた物質変換・情報処理プロセスに着目し、これらを利用したアプリケーションをとりあげて紹介する。DNA をナノデバイス材料として利用するには、このような DNA のもつ分子材料としての特性を積極的に利用したコミュニケーションが有効であると考えられる。

#### 3.2.1 細胞内のテラヘルツコミュニケーション

1 THz (波長 300  $\mu\text{m}$ ) 前後のテラヘルツ波の周波数帯は、電波と光波の中間に位置しており、電波のように様々な物質を透過したり、光波のようにレンズやミラーで制御することが可能である。テラヘルツ波はミリ波に比べて波長が短く、多くのイメージング用途に対応できる空間分解能を有しており、様々な物質を透過して X 線では見ることができなかったものを見ることができる非破壊イメージングに適している。またテラヘルツ波を利用した半導体のバンド構造制御や励起子制御については、高速情報通信への応用にむけた研究が行われている。テラヘルツ電磁波は大気中の水分子によく吸収されるので、その到達距離が短い (0.1 THz 帯で最大 1 km 程度) といった制約はあるが、一度に大容量の情報を送ることができるため、近接場における映画ファイルのダウンロードなど高速通信技術への応用が期待されている。

また前節でも述べたように、テラヘルツ波は水素結合やファンデルワールス結合などの分子間の結合に特徴的な吸収周波数があり、分子間のネットワーク構造に関する情報を得ることができると期待されている。1960 年代に物理学者フレリッヒは、このようにテラヘルツ波が生体分子間の相互作用と共鳴すると考えられることから「細胞は、テラヘルツからミリ波帯の間どこかで共鳴振動しており、それが細胞内および細胞間の情報伝達に重要な役割を果たしている」という仮説 (フレリッヒ仮説) を提唱した<sup>[33]</sup>。彼は、細胞内ではテラヘルツ波は膜の活動などにより発生すると考えた。真核生物においては、核を覆う核膜の内側に染色体 DNA が局在しており、遺伝子発現の場を作るダイナミックな膜構造体となっていることがこれまでに明らかになっており、核膜の活動で発生するテラヘルツ波がこういった遺伝子の発現制御に関わっている可能性がある。このように、染色体 DNA の核膜局在は、遺伝子発現のほか、染色体構造の維持、DNA 修復などの様々な機能に関与していることが明らかになりつつある<sup>[34]</sup>。またテラヘルツ波の照射により、遺伝子の配列特異的な発現の抑制や促進が起きることも報告されており、テラヘルツ波により細胞のリプログラミングや分化のコントロールが可能であると期待されている<sup>[30]</sup>。

#### 3.2.2 液晶場

液晶状態とは、液体の流動性と結晶の異方性を併せ持つ状態を指す。液体でありながら結晶のような規則的な分子配列を示す液晶の特長は、液体固有の構造柔軟性をもつことと分子の配向が自己組織化に基づいて自発的に起きることにある。また液晶性を示す物質は、表面の形状や電場、磁場等の外場によって分子性配向

を制御し、機能をコントロールすることができる。例えば外場により、配向秩序を制御することで配向の乱れを人為的に作り出し、ターゲット分子を液晶中で自由に移動したり、配向秩序の伝搬を利用して情報伝達を行うことができる。

生体には多くの液晶状態が存在し、DNA 自身もヘリックス高分子として、液晶状態を示すことは前節で述べた。DNA は、配列プログラミングによりさらに多様な立体構造を持つ人工モチーフを設計し、分子形状も利用して、配向秩序を制御することが可能なことが最大の特長である<sup>[35]</sup>。ここでは、このような DNA の特性を生かした液晶場の応用に関する研究を紹介する。

### 3.3 生体機能を利用した物質変換システムへの応用

ここでは DNA を用いた次世代分子システムとして、生体機能を利用した物質変換システム構築の試みについてとりあげる。生体外にとりだされた生体分子は、進化の過程で組み込まれた複雑なサポートシステムがぬけおちているため、反応効率が著しく低下したり、反応が不安定になり、応用の障害になる。以下で紹介する分子スマートシステムは、液晶場を利用することによりこれらの問題を解決することを目指すものである。

#### 3.3.1 生体機能を利用した物質変換場

ここで紹介する生体機能を利用した物質変換システムは、無細胞系の転写・翻訳システムである。細胞を用いたタンパク質の合成は、「合成に手間がかかる」、「合成可能なタンパク質が制限される」、「合成によって得られるタンパク質の量が少ない」、「合成に必要な時間及びコスト等が非効率」といった問題があるため、このような無細胞系の転写・翻訳システムによるタンパク質の合成は、生物機能の研究や創薬研究にとって不可欠なものである。バイオ ICT 研究室では、細胞外で機能する環境センサーや細胞内で機能する人工オルガネラへ応用することを目的として、分子スイッチ機構を持つトリプルクロスオーバー (triple crossover: TX) タイルとよばれる人工 DNA モチーフを利用した RNA アプタマー合成システムを開発している<sup>[36][37]</sup>。これは、ユビキタスセンサーネットワーク (自らのセンシング情報をもとに適切な動作を行った)り、センサー同士で情報共有を行ったりするネットワーク) 構想の一環として、環境知能 (アンビエントインテリジェンス) によるアドホックネットワーク (自律分散型無線ネットワーク) を構築するための基盤技術となるものである。さらにこの技術は、細胞機能のコントロールなどへの応用が可能で、幹細胞に導入すれば、細胞分化をコントロールし、微生物に導入すれば



ば、微生物を利用した抗生物質や光合成細菌を利用したバイオエネルギーの生産効率を上げ、植物共生細菌を利用したエンドファイト農業において植物の病気や環境への耐性を高めるなど様々な分野で活用することができる。

システムに組み込まれているアプタマーとは、ターゲットに特異的に結合することによりターゲットの活性を変化させるなどの機能をもつ核酸分子あるいはペプチド（2つ以上のアミノ酸が脱水縮合したペプチド結合によって連なった化合物）分子である。このシステムでは、環境中にターゲット分子がある場合のみ、あらかじめプログラムされたRNA アプタマー分子を生産することができるよう設計されている。

その反応プロセスは、ブランチマイグレーションを利用したターゲットセンシングと、転写反応による機能性分子の生産の2段階に分けることができる。高機能化を目的として、システムのモジュール化をすすめると、ブランチマイグレーションの進行効率が悪くなり、転写のバックグラウンドノイズを減らす工夫をすると転写効率が悪くなることがわかっている。現在、この問題を解決するために、テラヘルツ波を利用したブランチマイグレーションの促進と液晶場を利用した転写効率の改善に取り組んでいる。以下では、このシステムについて詳しく説明し、問題解決の試みを紹介する。

### 3.3.2 テラヘルツを利用した反応促進

システムを構成するTXタイルは、4本の短い一本鎖DNAが4つのクロスオーバーポイントで相補鎖を交換することにより3段構造を形成するように設計された人工モチーフである（図1<sup>[38]</sup>）。内部にRNAアプタマーがコードされた配列と転写に必要なプロモーター配列およびターゲットを認識するための配列が組み込まれており、転写のオン/オフを制御する分子スイッチ（TXスイッチ）を構成している。転写のトリガーとなるターゲットは、生体内では、全身状態を反映する唾液中のmRNAといったバイオマーカーや、環境中にある天然の遺伝子プール中のDNAといった核酸断片である。4本の一本鎖DNAがTX構造を組んでいるときには、転写酵素（RNA polymerase）がプロモーター配列にアクセスできないので、転写スイッチはオフの状態である。TXスイッチはターゲットをセンシングすると、ブランチマイグレーションとよばれる相補鎖の交換により構造変化を起こしてTX構造がほどけるようにプログラムされており、これによって転写酵素がプロモーター配列にアクセスできるようになるため、転写スイッチがオンになる。モデルシステムでは、TXスイッチに組み込むRNAアプタマー配列にマラカイトグリーンアプタマーを採用している。マラカ

イトグリーンアプタマーは、有機色素であるマラカイトグリーンと結びついて、マラカイトグリーンの蛍光を1,000倍に増強するという特性をもっている<sup>[39]</sup>。転写スイッチがオンになったことを蛍光により確認することができる。目的の機能をもったRNAアプタマーはin vitro selectionとよばれる分子進化法により、ランダムプールから選び出してることができる。アプタマーはターゲットの活性の促進や阻害など多様な機能をもっており、結合するターゲットも生体分子や金属など様々である。RNAアプタマーは、構造設計と合成がタンパク質に比べて容易で、ターゲットと特異的に結合することにより、ターゲットの活性を変化させることができることから、創薬を目的とした研究がさかんに行われている。

TXスイッチは、ミッションに応じたRNAアプタマーと組み合わせることで、環境中に存在する微生物の遺伝子進化のソースとなっているとされる細胞外核酸<sup>[40]</sup>のセンシングと回収を行う環境知能型センサーを作ることができる。また機能性アプタマーと組み合わせたTXスイッチを利用すれば、幹細胞中に導入し細胞内で情報を集めて、目的の細胞の分化へと導くためのシステムを構築することもできる。さらに光合成細菌に組み込んで、細胞の状態をセンシングし、細胞分裂を抑え、バイオエネルギーとなる水素を効率的に生産するよう管理する人工オルガネラなども開発することができる。このように機能性アプタマーを組み込んだTXスイッチは、新しい分子デバイスを構築するための基盤となる重要なシステムを提供することができる。

このようなデバイスの実現を目的として、システムの高機能化を行うと、解決すべき課題に直面することになる。例えば、より正確な制御ができるよう、複数のターゲットを認識したときに、オンになるようなAND回路を組み込もうとすると、異なる機能をもったDNAモチーフをモジュール化して連結する必要があるが、モチーフの立体障害からターゲット分子が連結部にアクセスしづらくなり、ブランチマイグレーションが抑制されるという問題が生じる。テラヘルツ波により、DNA上に誘起されるbreather waveとよばれる孤立波（ソリトン）を利用すれば、ブランチマイグレーションが促進され、この問題が解決できると期待される（図1）。理論によれば、ソリトンは、G、C塩基の割合が多いと発生しないとされることから、ソリトンを励起する配列の検討、照射エネルギー、最適周波数、照射時間の検討や、照射チェンバーの最適化などとあわせて、DNA上にbreather waveを誘起する実験をサポートするためのシミュレーションモデルの構築に取り組んでいる。

3.3.3 反応場の設計による分子マニピュレーション

TX スイッチがオンになると、塩基配列にあらかじめ組み込まれた RNA アプタマーが転写される。モデルシステムでは、RNA アプタマーに蛍光アプタマーを採用しているため、転写の有無は蛍光で観察することができるが、スイッチオフ時の蛍光は零にはならない。TX 構造がゆるんでいるところから、転写漏れが起きるからである。分子スイッチの精度は、オフ時の転写もれを防ぐことによって向上する。オフ時にシステムからの転写もれによって生じるノイズを下げるように、TX スイッチの配列設計を変更すると、ノイズは下がるが、転写効率も下がるという問題が生じることがわかる。

転写効率を改善するには、転写酵素のターンオーバー効率を上げる必要がある。例えば、X-DNA とよばれる X 字型の人工 DNA モチーフを反応場として利用した無細胞系のタンパク質合成システムでは、通常の溶媒ベースの無細胞システムに比べて反応効率を 300 倍にあげることができると報告されている<sup>[41]</sup>。生産効率が上がる理由は、転写において、DNA の濃度が溶媒ベースのシステムより高く、酵素とターゲット遺伝子の距離が近いため、酵素のターンオーバーが速いためと考えられている。また翻訳の際には、リボソームを含む翻訳系のタンパク質複合体のサイズが X-DNA がつくるネットワークのサイズに比べて大きいので、X-DNA ネットワークにトラップされて拡散しないのでターンオーバーの効率があがると考えられる。

ここでは、X-DNA は、生体材料や生物の機能を利用して物質を変換する生体触媒の機能を果たしていることになる。一般に生体触媒には、単離された酵素触媒の他、微生物、植物および動物細胞などが利用されるが、生体触媒の利点は、「錯体触媒に用いられる白金のようなレアメタルのように枯渇することがないこと」、「生体触媒と基質等を混ぜるだけで反応が進行すること」、「化学触媒に比べて反応条件が温和で反応が室温付近で進行すること」などがあげられる。人工 DNA モチーフを生体触媒として用いる場合は、触媒効果を発揮する微細構造の設計が容易な点が利点になると思われる。

X-DNA の例から、X-DNA モチーフより微細な空間構造を形成することができる人工モチーフを設計して反応場を構築すれば、サイズの小さい転写酵素のモビリティを抑制してターンオーバー効率があがり、TX スイッチが抱える「転写もれの改善に伴う転写効率の低下」といった問題が解決できると期待される。さらにこの空間を液晶相で構築すれば、電場や磁場などの外場により、分子を決められた反応空間に集める

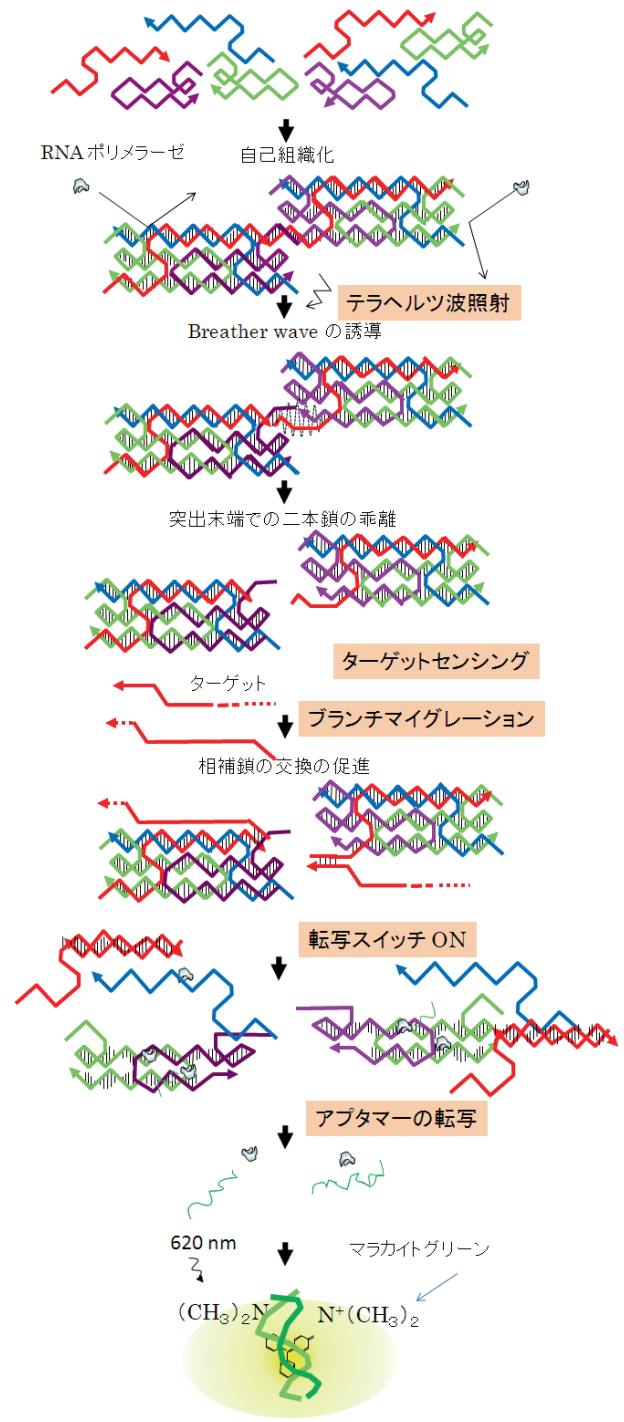


図 1 TX センサー

ことができる。人工 DNA モチーフで液晶分子を設計すると、配列を工夫することで、液晶高分子の極性や磁性を制御することができる。DNA のような液晶性を示す有機化合物は、分子中に芳香環や二重結合を含み、極性基または分極性の大きい原子団を含んでいる。これらの極性基の位置や数、分子の対称性、電場に入れたときの分極の程度を表す誘電率の大きさなどに応じて、分子内に電荷の偏りが生じ、分子の極性が生まれる。DNA は配列プログラミングにより、人工モチーフのような立体構造を設計できるため、分子の極性も

コントロールすることができ、これによって電場で分子の配向を制御しやすくなる。

このように、人工モチーフを設計することで、通常の DNA 分子だけでは実現できない機能を次々と実現できるようになる。例えば、液晶中に混入された分子は、液晶分子に比べてサイズが小さい場合は、液晶相の欠陥（配向場の乱れ）に自発的に集まることが報告されているので<sup>[42]</sup>、この性質を利用して、人工 DNA モチーフで作った液晶場の中に混入した転写酵素などを、電場や磁場を使って液晶の秩序分布を制御することにより、秩序の低い領域に自発的に凝集させて反応効率を高めることができるようになることが期待される。

DNA の最大の利点は、配列プログラミングにより分子の極性や機能をもった立体構造の設計が容易なことである。空間の微細構造の設計が可能で、電場、磁場、テラヘルツ波などで制御することができる DNA は、反応場の設計ツールとしても優れた機能をもっているといえる。

### 3.3.4 今後の課題

DNA は生体材料としても他に代わるもののない特殊な機能と特性をもった物質であるだけでなく、分子デバイス材料としても、優れた特性をもっていることを紹介してきた。有機材料を用いた次世代分子デバイスの開発では、有機半導体レーザーや、薄膜有機太陽電池の実現はチャレンジングなテーマのひとつである。有機物はシリコンのような無機半導体と比べると電子や正孔等の電荷を運ぶキャリアの移動度が小さく、大きな電流を流すことができない。これが新デバイス開発にあたって解決すべき課題のひとつとなっている。

例えば半導体レーザーは、一般に発光ダイオード(順方向に電圧を加えた際に発光する半導体素子)に大きな電流を流して発光させ、その光を共振器に閉じ込めて増幅することで実現する。特定の強度以上の電流が流れないとほとんど発光しない。溶媒に溶かして塗るなどの方法で、規則的に並んだ分子の層を作ることができれば、キャリアの移動度をあげ、大きな電流を流すことができるようになる。外場による配向制御が可能な液晶有機磁性半導体材料という特性を持ち、自己組織化を利用した立体構造設計も容易な DNA は、このような課題を克服できると期待される。一方レーザー共振器の効率を上げて発振に必要な電流の値を下げることによって、有機半導体レーザーの実現が可能になると考えられる。らせん周期構造をもつ液晶に蛍光色素を加えると、分布帰還型の共振器と同様にレーザーを発振することが知られており、DNA はこのような精密構造を自己組織化を利用して実現することができる。

このように、液晶有機磁性半導体材料という特性を

持ち、自己組織化による立体構造設計が容易な DNA をその他の有機半導体材料と組み合わせて用いることで、先行の有機半導体デバイスでは実現できなかった新しい機能の実現が可能になると期待される。

TX スイッチの高機能化で得た知見は、このような有機半導体レーザーの基盤技術としても有効である。またここではふれなかったが、DNA はソフトウェア・ハードウェア一体型の情報処理システムであるため、暗号化の際に、真性乱数を外部乱数源を必要とせずに、計算中に発生させるランダムプロセスを利用して供給することが可能である。数学的なアルゴリズムでは、疑似乱数しか発生させることができないため、真性乱数の発生には本質的なランダムな物理過程が必要になるが、そのような物理プロセスは、発生量が十分でなかったり、観測が難しいなどの問題があった。しかし DNA を利用すると計算の過程で必要なときに必要なだけ物理乱数発生させることができる。またランダムプロセスを直接観測できる形に変換することで次世代型の乱数ジェネレータを実現できると期待されている。

このように様々な分野で、DNA は優れた分子材料として、革新的なデバイスを構築することができると期待されている。生体分子を分子デバイス材料として用いるときには、生体内のようなロバストで信頼性のあるシステムの構築が難しくなることがしばしばあるが、生体外でも十分な安定性と信頼性を実現するために、DNA の特性を十分に生かしたシステムを構築することが必要になると考える。

## 4 あとがき

シリコンデバイスの、微細化・集積化の限界を前に、エネルギーの消費を抑えながら高速な情報処理を可能にする、新材料、新プロセスのスマートデバイスの開発が急務となっている。ここでは、DNA がそのような新デバイス材料として有望であることを示し、次世代デバイスのシーズについて紹介した。すべての生命は、DNA をフル活用して非常に高度なシステムを構築している。このような生体分子の特長は多機能性である。複数の優れた特性をもつ DNA は、次世代の分子スマートデバイスを構築する材料として様々な新しい機能を実現することが可能な、他に類をみないすぐれた分子デバイス材料であるということが出来る。一方 DNA/RNA 分子の能力そのものを高めるために、機能を強化した人工核酸である LNA (Locked Nucleic Acid)<sup>[43]</sup> や PNA (Peptide Nucleic Acid)<sup>[44]</sup> の開発も行われている。人工システムは、進化が生み出した高度な機能をもつ天然システムを超えられるのだろうか？ DNA の機能性分子としての優れた能力を十分に

生かして、天然システムの延長線ではない新しい概念に基づくスマートシステムを構築できるのだろうか？ バイオ ICT 研究室では、新世代の分子デバイスの開発研究を通じて、DNA の未知の構造モチーフと機能に関する理解を深め、先進的な分子の設計・制御技術を確立し、DNA のもつすぐれた能力を活用した新しい情報通信パラダイムの創出を目指していきたくと考えている。

## 謝辞

本研究プロジェクトは、東京大学萩谷昌己教授、川又生吹氏、の各位の他、水野麻弥電磁環境研究室主任研究員、福永香電磁環境研究室研究マネージャー、田中秀吉ナノ ICT 研究室研究マネージャー、小嶋寛明バイオ ICT 研究室長、大岩和弘未来 ICT 研究所主管研究員の皆様をはじめ多くの方々から多大な御助言、および御指導を賜り、取り組んできた。ここに記して、厚く感謝の意を表する。

## 【参考文献】

- 1 S. M. West, R. Rohs, R. S. Mann, and B. Honig, "Electrostatic Interactions between Arginines and the Minor groove in the Nucleosome," *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, Vol. 27, No. 6, pp. 861-866, 2010
- 2 J. D. Watson and F. H. C. Crick, "Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid," *Nature*, Vol. 171, pp. 737-738, 1953.
- 3 K. Hoogsteen, "The crystal and molecular structure of a hydrogen-bonded complex between 1-methylthymine and 9-methyladenine". *Acta Crystallographica*, Vol. 16, pp. 907-916, 1963.
- 4 S. M. Mirkin and M. D. Frank-Kamenetskii, "H-DNA and Related Structures," *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, Vol. 23, pp. 541-576, 1994. 5 V. N. Soyfer and V. N. Potaman, "Triple-Helical Nucleic Acids," Springer-Verlag New York, 1996.
- 6 G. Wang and K. M. Vasquez, "Naturally occurring H-DNA-forming sequences are mutagenic in mammalian cells," *PNAS*, Vol. 101, No. 37, pp. 13448-13453, 2004.
- 7 G. Biffi, D. Tannahill, J. McCafferty, and S. Balasubramanian "Quantitative visualization of DNA G-quadruplex structures in human cells," *Nature Chemistry*, Vol. 5, pp. 182-186, 2013.
- 8 K. Paeschke, T. Simonsson, J. Postberg, D. Rhodes, and H. J. Lipps, "Telomere end-binding proteins control the formation of G-quadruplex DNA structures in vivo," *Nature Structural & Molecular Biology*, Vol. 12, No. 10, pp. 847-854, 2005.
- 9 R. R. Sinden, "DNA structure and function" Academic press, Inc. p. 134-178, 1994.
- 10 G. Levinson G. and G. A. Gutman, "Slipped-Strand Mispairing: A Major Mechanism for DNA Sequence Evolution," *Mol. Biol. Evol.* Vol. 4, No. 3, pp. 203-221, 1987.
- 11 R. R. Sinden, "DNA structure and function" Academic press, Inc. p. 282-283, 1994.
- 12 J. Kondo, W. Adachi, S. Umeda, T. Sunami, and A. Takenaka, "Crystal structures of a DNA octaplex with I-motif of G-quartets and its splitting into two quadruplexes suggest a folding mechanism of eight tandem repeats", *Nucl. Acids Res.*, Vol. 32, pp. 2541-2549, 2004.
- 13 International Human Genome Sequencing Consortium, "Initial sequencing and analysis of the human genome," *Nature*, Vol. 409, pp. 860-921, 2001.
- 14 International Human Genome Sequencing Consortium, "Finishing the euchromatic sequence of the human genome," *Nature*, Vol. 431, pp. 931-945, 2004.
- 15 The FANTOM Consortium and RIKEN Genome Exploration Research Group and Genome Science Group, "The Transcriptional Landscape of the Mammalian Genome," *Science*, Vol. 309, pp. 1559-1563, 2005.
- 16 近藤次郎, WESTHOF Eric, 竹中章郎, "分子スイッチとして機能するノンコーディング DNA/RNA の X 線解析," *PF NEWS*, Vol. 26, No. 2, pp. 19-23, 2008.
- 17 F.H.C. Crick, "Ideas on Protein Synthesis," *Symp. Soc. Exp. Biol.* XII, pp. 139-163, 1958.
- 18 T. R. Cech, A. J. Zaug, and P. J. Grabowski, "In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor of tetrahymena: Involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening," *Cell*, Vol. 27, pp. 487-496, 1981.
- 19 K. Kruger, P. J. Grabowski, A. J. Zaug, J. Sands, D. E. Gottschling, and T. R. Cech, "Self-Splicing RNA: Autoexcision and Autocyclization of the Ribosomal RNA Intervening Sequence of Tetrahymena," *Cell*, Vol. 31, pp. 147-157, 1982.
- 20 A. Sreedhara, Y. Li, and R. R. Breaker, "Ligating DNA with DNA," *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 126, pp. 3454-3460, 2004.
- 21 S. Nakamae, M. Cazayous, A. Sacuto, P. Monod, and H. Bouchiat, "Intrinsic Low Temperature Paramagnetism in B-DNA," *Phys. Rev. Lett.* 94, 248102, 2005.
- 22 J. A. Berashevich and T. Chakraborty, "Mutational Hot Spots in DNA: Where biology meets physics," *La Physique au Canada*, Vol. 63, No. 3, pp. 103-107, 2007.
- 23 T. Nakato, K. Nakamura, Y. Shimada, Y. Shido, T. Houryu, Y. Iimura, and H. Miyata "Electrooptic Response of Colloidal Liquid Crystals of Inorganic Oxide Nanosheets Prepared by Exfoliation of a Layered Niobate," *J Phys Chem C*, Vol. 115, pp. 8934-8939, 2011.
- 24 C. Robinson and J. C. Ward, "Liquid-crystalline structures in polypeptides," *Nature*, Vol. 180, pp. 1183-1184, 1957
- 25 岩柳茂夫 "高分子と液晶," *高分子*, Vol. 19, pp. 667-673, 1970.
- 26 P. J. Flory, "Phase changes in proteins and polypeptides," *Journal of Polymer Science*, Vol. 49, No.151, pp. 105-128, 1961.
- 27 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," *Applied Physics Letters*, Vol. 92, 201101, 2008.
- 28 B. S. Alexandrov, V. Gelev, A. R. Bishop, A. Usheva, and K. O. Rasmussen, "DNA Breathing Dynamics in the Presence of a Terahertz Field," *Physics Letters, A* 374, pp. 1214-1217, 2010.
- 29 E. S. Swanson, "Modeling DNA response to terahertz radiation," *PRE*, Vol. 83, 040901 (R), 2011.
- 30 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*, Vol. 5, No. 12, e15806, 2010.
- 31 E. Palecek and M. Bartosik, "Electrochemistry of Nucleic Acids," *Chemical Reviews*, Vol. 112, pp. 3427-3481, 2012.
- 32 H. Abe, N. Abe, A. Shibata, K. Ito, Y. Tanaka, M. Ito, H. Saneyoshi, S. Shuto, and Y. Ito, "Structure Formation and Catalytic Activity of DNA Dissolved in Organic Solvents," *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 51, No. 26, pp. 6475-6479, 2012.
- 33 H. Frohlich, "Long Range Coherence and Energy Storage in Biological Systems," *Int. J. Quantum Chem.*, VII, 641-649, 1968.
- 34 I. Fujita, Y. Nishihara, M. Tanaka, H. Tsujii, Y. Chikashige, Y. Watanabe, M. Saito, F. Ishikawa, Y. Hiraoka, and J. Kanoh, "Telomere-Nuclear Envelope Dissociation Promoted by Rap1 Phosphorylation Ensures Faithful Chromosome Segregation," *Current Biology*, Vol. 22, No. 20,

- pp. 1932–1937, 2012.
- 35 U. Feldkamp and C. M. Niemeyer, "Rational Design of DNA Nanoarchitectures," *Angewandte Chemie Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 45, pp. 1856–1876, 2006.
  - 36 M. Hirabayashi, A. Nishikawa, F. Tanaka, M. Hagiya, H. Kojima, and K. Oiwa: DNA-Based Crosstalk Nanorobot Mimicking Amoeba Type of Slime Funguses, *IEEE NANO 2010*, pp. 864–869, 2010.
  - 37 M. Hirabayashi, A. Nishikawa, F. Tanaka, M. Hagiya, H. Kojima, and K. Oiwa, "Design of Molecular-Based Network Ro-bots-Toward the Environmental Control-," *IEEE NANO 2011*, pp. 313–318, 2011.
  - 38 T. H. LaBean, H. Yan, I. Kopatsch, F. Liu, E. Winfree, J. H. Reif, and N. C. Seeman, "Construction, Analysis, Ligation, and Self-Assembly of DNA Triple Crossover Complexes," *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 122, pp. 1848–1860, 2000.
  - 39 M. N. Stojanovic and D. M. Kolpashchikov, "Modular Aptameric Sensors," *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 126, No. 30, pp 9266–9270, 2004.
  - 40 丸山史人, 谷佳津治, 那須正夫, "自然生態系における細胞外DNAの動態と遺伝子伝播," *環境バイオテクノロジー学会誌*, Vol. 4, No. 2, pp. 131–137, 2005.
  - 41 N. Park, S. H. Um, H. Funabashi, J. Xu, and D. Luo, "A cell-free protein-producing gel," *Nature Materials*, Vol. 8, No. 5., pp. 432–437, 2009.
  - 42 S. Samitsu, Y. Takanishi, and J. Yamamoto, "Molecular manipulator driven by spatial variation of liquid-crystalline order," *Nature Materials*, 9, 816–820, 2010.
  - 43 M. Petersen, K. Bondensgaard, J. Wengel, and J. P. Jacobsen, "Locked nucleic acid (LNA) recognition of RNA: NMR solution structures of LNA:RNA hybrids," *J Am Chem Soc.*, Vol. 124, pp. 5974–5982, 2002.
  - 44 P. Paulasova and F. Pellestor, "The peptide nucleic acids (PNAs): a new generation of probes for genetic and cytogenetic analyses," *Ann Genet*. Vol. 47, No. 4, pp. 349–358, 2004.

**平林美樹** (ひらばやし みき)

未来 ICT 研究所 バイオ ICT 研究室主任研究員  
博士 (工学)  
バイオエンジニアリング, 分子生物学