

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4836073号  
(P4836073)

(45) 発行日 平成23年12月14日(2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年10月7日(2011.10.7)

(51) Int.Cl. F I  
G O 6 N 99/00 (2010.01) G O 6 N 99/00

請求項の数 4 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2006-6513 (P2006-6513)                  (22) 出願日 平成18年1月13日 (2006.1.13)                  (65) 公開番号 特開2007-188339 (P2007-188339A)                  (43) 公開日 平成19年7月26日 (2007.7.26)                  審査請求日 平成20年3月27日 (2008.3.27)</p> <p>(出願人による申告) 平成17年度独立行政法人情報通信研究機構、研究テーマ「人間情報コミュニケーションの研究開発」に関する委託研究、産業活力再生特別措置法第30条の適用を受ける特許出願</p>	<p>(73) 特許権者 393031586                  株式会社国際電気通信基礎技術研究所                  京都府相楽郡精華町光台二丁目2番地2                  (74) 代理人 100099933                  弁理士 清水 敏                  (72) 発明者 劉 健勤                  京都府相楽郡精華町光台二丁目2番地2                  株式会社国際電気通信基礎技術研究所内                  (72) 発明者 下原 勝憲                  京都府相楽郡精華町光台二丁目2番地2                  株式会社国際電気通信基礎技術研究所内</p> <p>審査官 長谷川 篤男</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
--	---

(54) 【発明の名称】 バイオコンピューティング方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体内で見出されるシグナル伝達物質を用いて目的の $\mu$ 帰納的関数にしたがった計算を行なうバイオコンピューティング方法であって、

複数種類の所定のシグナル伝達物質を含む培養基を準備するステップを含み、

前記培養基内の前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態の組合せからなる状態語により、前記目的関数の計算対象である数が表され、かつ、前記複数種類の所定のシグナル伝達物質を含む前記培養基を、前記 $\mu$ 帰納的関数を実現する有限状態オートマトンとみなすことにより、前記状態語の値に対して前記培養基に投入すべき、前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の各々の活性化及び不活性化を制御する複数種類の制御分子の組合せを決定することができ、前記バイオコンピューティング方法はさらに

10

、前記培養基に含まれる前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を検知するステップと、

前記検知するステップにおいて検知された前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の状態と、前記目的の $\mu$ 帰納的関数の性質とによって、前記培養基が前記有限状態オートマトンを実現するように、前記培養基内の前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を制御する複数種類の制御分子の組合せを決定するステップと、

前記組合せを決定するステップで決定された組合せの制御分子を前記培養基に投入するステップと、

20

前記検知するステップと、前記決定するステップと、前記投入するステップとを、前記 $\mu$ 帰納的関数の結果が得られるまで繰返すステップとを含む、バイオコンピューティング方法。

【請求項 2】

前記複数種類の所定のシグナル伝達物質は、複数種類の所定のシグナル伝達たんぱく質を含み、

前記複数種類の制御分子は、前記複数種類の所定のシグナル伝達たんぱく質の活性化及び不活性化状態を制御するキナーゼ及びフォスファターゼの組合せを含む、請求項 1 に記載のバイオコンピューティング方法。

【請求項 3】

前記複数種類の所定のシグナル伝達物質は、複数種類の所定のグアノシン三リン酸 (GTP) アーゼを含み、

前記複数種類の制御分子は、前記複数種類の所定の GTP アーゼの活性化及び不活性化状態をそれぞれ制御する、GTP - GDP (グアノシン二リン酸) 交換因子及び GTP アーゼ活性化たんぱく質の組合せを含む、請求項 1 に記載のバイオコンピューティング方法。

【請求項 4】

生体内で見出されるシグナル伝達物質を用いて目的の $\mu$ 帰納的関数にしたがった計算を行なうバイオコンピューティング方法であって、

複数種類の所定のシグナル伝達物質を含む培養基と、前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を制御する制御分子からなる入力との組合せからなり、前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態の組合せによって状態を、前記複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態をそれぞれ制御する複数種類の制御分子の組合せによって入力を、それぞれ表す有限状態オートマトンを準備するステップと、

前記 $\mu$ 帰納的関数への入力値に対する前記 $\mu$ 帰納的関数の出力を実現するように、前記有限状態オートマトンの初期状態と、前記有限状態オートマトンの各状態に対する、前記制御分子の組合せとを決定するステップと、

前記 $\mu$ 帰納的関数への入力値にしたがって、前記有限状態オートマトンの初期状態を前記培養基内に実現し、以後、当該有限状態オートマトンの各状態に対し、前記決定するステップで決定された前記制御分子の組合せを投入する操作を繰返すことにより、前記入力値に対する前記 $\mu$ 帰納的関数の出力を得るステップを含む、バイオコンピューティング方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、バイオテクノロジーを計算理論に適用するバイオコンピューティングに関し、特に、GTP 結合たんぱく質のように、生体内のシグナル伝達を担う物質を用いて所定のコンピューティング方法を実現するためのバイオコンピューティング方法に関する。

【背景技術】

【0002】

コンピュータはもはや現代生活に不可欠となっている。今ではコンピュータの存在しない家庭の方が少数派であり、またコンピュータを用いない職場は数えるほどしかない。このようにコンピュータが普及したのは、半導体関連の技術の進歩とソフトウェアの進歩によるところが大きい。またデータ通信のための社会基盤の整備も大きな役割を果たしている。

【0003】

しかし、コンピュータの能力が高くなるにつれ、暗号化通信、遺伝子解析、地球規模での気象解析等、さらに大量かつ高速の計算資源を必要とする技術が現れてきている。従っ

10

20

30

40

50

て、コンピュータの能力をさらに高める要求は益々強くなっている。

【 0 0 0 4 】

現在のコンピュータの大部分はいわゆるノイマン型コンピュータであり、本質的には直列的に命令を実行するものである。そうしたノイマン型コンピュータを高速化するためにはいくつかの方策がある。

【 0 0 0 5 】

第1の方策は、動作速度を規定するクロック信号の周波数を高くすることである。過去のコンピュータの高速化の大部分は、この方策によって実現されてきた。

【 0 0 0 6 】

しかし、クロック周波数が高くなると消費電力も高まり、また信号のスキューなどを回避するために回路をさらに高集積化する必要がある。従って回路密度をさらに高度化するための技術の確立が必要であるが、それは難しい。また現状で半導体を用いた回路の大きさはそろそろ限界に近づいており、例えば配線間でのマイグレーションやメモリにおけるソフトエラーなど、高密度化ゆえに起こる問題点に対処する必要がある。實際上、そうした問題を解決することは極めて困難となってきた。

【 0 0 0 7 】

第2の方策は、処理の並列化を高めることである。並列化には少なくとも2種類ある。第1の種類の並列化の方策は、コンピュータプログラムで実現される処理に内在する、並列化可能な部分を抽出し、異なるCPU（中央演算処理装置）で実行することである。1台のコンピュータに複数のCPUを搭載してもよいし、いわゆるグリッドコンピューティングのように、物理的に種々の場所に存在する多数のコンピュータを互いに通信網で接続することで並列処理を実現化してもよい。

【 0 0 0 8 】

しかしこの第1の種類の並列化では、必然的にハードウェアが高価となる。また、単一のCPUで処理を実行する場合と比較して、複数のCPUで処理を行なうためのオーバヘッドが大きくなるという問題もある。さらに、同時に利用可能なCPUの数により性能が制限されるという問題もある。

【 0 0 0 9 】

第2の種類の並列化の方策は、コンピュータのアーキテクチャそのものを見直し、本質的に並列処理が可能なアーキテクチャを採用することである。例えばデータ駆動型コンピュータ等はその典型であるが、この他にも有力な候補としてDNA（デオキシリボ核酸）コンピュータがある。

【 0 0 1 0 】

DNAコンピュータは、RSA公開暗号化方式の提案者の一人でもあるコンピュータ科学者Leonard Adleman（レナード エイデルマン）により発案され、1994年にその実験結果が公表されてコンピュータ技術者及び生物化学者の間に大きな波紋を広げた（非特許文献1を参照されたい。）。エイデルマンは、DNAを計算資源として用いて、いわゆるNP完全問題のひとつであるハミルトン経路問題（Hamilton Path Problem：以下「HPP」と呼ぶ。）を解く実験を行ない、実際にその解を得たのである。

【 0 0 1 1 】

エイデルマンの提案したDNAコンピュータは、DNAの持つ符号としての特性を利用して、HPPにおいて出現する「都市」とそれらを結ぶ「道」とを符号化し、さらにDNAの相補性を利用して、それら都市と道とを表すDNA断片を生化学反応で結合させることにより、問題に対する解の候補（都市を表すDNAと道を表すDNAとが様々な組合せで連結したもの）を得、その得られた候補の中から所定の条件を充足するDNA配列を選択して解とする。

【 0 0 1 2 】

このDNAコンピュータがノイマン型コンピュータと異なるのは、処理が、多数のDNA断片を用いて本質的に高度に並列的に行なわれるという点である（「超並列性」）。し

10

20

30

40

50

かもDNAの相補性を利用しているため、解の候補は自律的に得られ、反応の過程で特に操作を必要としない。このDNAコンピューティングの技術を用いたものも既に製品化されている(特許文献1)。

【特許文献1】特開2002-318992号公報

【非特許文献1】レナード M. エイデルマン、「組合せ問題に対する解の分子計算」、サイエンス、第266巻、第11号、1021頁～1024頁、1994年(Leonard M. Adleman, "Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems", SCIENCE, Vol. 266, No. 11, pp. 1021-1024, 1994)

【非特許文献2】ハリー ルイス他、「計算理論の初歩 第2版」、プレントイスホール社、1998年、232頁～239頁、(Harry R. Lewis, Christos H. Papadimitriou, "Elements of the Theory of Computation," second edition, Prentice Hall, pp. 232-239, 1998)

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

エイデルマンの論文発表後、種々のDNA計算手法が発表されている。しかしそれらはいずれもエイデルマンの基本的な考え方に従いDNAを計算資源として用いるものである。DNA等以外の生化学分子を用いてコンピュータの基礎となるものを実現しようとする試みはほとんど見られない。したがって、DNA以外の生化学分子として利用できるものを見出し、それを用いたコンピューティング技術を確立することが望まれている。

20

【0014】

特に、コンピューティング技術の基礎をなす有限状態機械、又は有限状態機械と同等の計算機能をDNA以外を用いて実現できれば、それに基づいて今までとは異なるコンピューティング技術を発展させることが期待できる。

【0015】

本願では、最初に数値関数についてDNA以外を用いて実現する方法を提供することを考える。数値関数とは、数から数への変換を行なう関数のことをいう。例えば多項式関数は、加算、乗算、及びべき乗の組合せからなる、数値関数の一種である。実は、後述するように、あるアルファベットが与えられると、そのアルファベットの組合せで得られる全ての文字列を、特定の数値に対応付けることができる。したがって、数値関数を実現できれば、結果として文字列を扱う関数も実現できる。

30

【0016】

一方、DNA以外の生体内物質として計算に利用可能と思われるものに、生体内のシグナル伝達を担う物質がある。これら物質の多くは、これまでの研究により二つの状態のいずれかをとることが分かってきた。一方の状態は不活性化状態であり、他方の状態は活性化状態である。

【0017】

シグナル伝達物質は、通常は不活性化状態にある。特定のシグナルを受けると各シグナル伝達物質は活性化し、他の物質(シグナル伝達の流れにおける下流の物質)に対しシグナルを伝達する。特定のシグナルがなくなると、自己がもともと持つ性質により、又は外部に多く存在する物質により、もとの不活性化状態に戻る。こうしたシグナル伝達の連鎖により、例えば外部からの特定の刺激に応じて、細胞内で、特定のたんぱく質が合成されたりする。

40

【0018】

このようなシグナル伝達物質は、細胞内に潤沢に存在している。したがって、これら物質を計算に用いることができれば、処理の並列化を容易に実現することができる。

【0019】

したがって、本発明の目的の一つは、生体内に見出されるシグナル伝達物質を用い、所定関数の計算を実現することができるバイオコンピューティング方法を提供することである。

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0020】

本発明の第1の局面に係るバイオコンピューティング方法は、生体内で見出されるシグナル伝達物質を用いて目的の $\mu$ 帰納的関数にしたがった計算を行なうバイオコンピューティング方法であって、複数種類の所定のシグナル伝達物質を含む培養基を準備するステップを含む。培養基内の複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態の組合せにより、目的関数の計算対象である数が表される。このバイオコンピューティング方法はさらに、培養基に含まれる複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を検知するステップと、検知するステップにおいて検知された複数種類の所定のシグナル伝達物質の状態と、目的の関数の性質とによって、培養基内の複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を制御する複数種類の制御分子の組合せを決定するステップと、組合せを決定するステップで決定された組合せの制御分子を培養基に投入するステップと、投入するステップの後の、培養基内の複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を検知するステップとを含む。

10

## 【0021】

生体内に見出されるシグナル伝達物質と、それらシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を制御する制御分子とを用い、数値関数の一クラスである $\mu$ 帰納的関数を実現できる。 $\mu$ 帰納的関数を実現できれば、チューリング計算可能な非常に多くの関数を実現できる。さらに、 $\mu$ 帰納的関数を実現できれば、数値計算だけではなく、文字列の計算も実現できることが知られている。計算には、生体内のシグナル伝達物質と、それらシグナル伝達物質の活性化及び不活性化を制御する制御分子を用いる。シグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態の間の反応は本質的に並列に行なわれ、高速である。

20

## 【0022】

好ましくは、複数種類の所定のシグナル伝達物質は、複数種類の所定のシグナル伝達たんぱく質を含み、複数種類の制御分子は、複数種類の所定のシグナル伝達たんぱく質の活性化及び不活性化状態を制御するキナーゼ及びフォスファターゼの組合せを含む。

## 【0023】

複数種類の所定のシグナル伝達物質は、複数種類の所定のGTPアーゼを含み、複数種類の制御分子は、複数種類の所定のGTPアーゼの活性化及び不活性化状態をそれぞれ制御する、GTP-GDP(グアノシン二リン酸)交換因子(GEF)及びGTPアーゼ活性化たんぱく質(GAP)の組合せを含んでもよい。

30

## 【0024】

本発明の第2の局面に係るバイオコンピューティング方法は、生体内で見出されるシグナル伝達物質を用いて目的の $\mu$ 帰納的関数にしたがった計算を行なうバイオコンピューティング方法であって、複数種類の所定のシグナル伝達物質を含む培養基と、複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を制御する制御分子からなる入力との組合せからなり、複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態の組合せによって状態を、複数種類の所定のシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態をそれぞれ制御する複数種類の制御分子の組合せによって入力を、それぞれ表す有限状態オートマトンを準備するステップと、所定の目的関数を実現するように、有限状態オートマトンの初期状態と、有限状態オートマトンへの入力のシーケンスとを決定するステップとを含む。

40

## 【0025】

生体内に見出されるシグナル伝達物質と、それらシグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態を制御する制御分子とを用いて有限状態オートマトンを構成する。この有限状態オートマトンにより、数値関数の一クラスである $\mu$ 帰納的関数を実現できる。 $\mu$ 帰納的関数を実現できれば、チューリング計算可能な非常に多くの関数を実現できる。さらに、 $\mu$ 帰納的関数を実現できれば、数値計算だけではなく、文字列の計算も実現できることが知られている。計算には、生体内のシグナル伝達物質と、それらシグナル伝達物質の活性化及び不活性化を制御する制御分子を用いる。シグナル伝達物質の活性化及び不活性化状態の間の反応は本質的に並列に行なわれ、高速である。

50

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0026】

以下、本実施の形態に係るバイオコンピューティング方法について説明する。最初に、数値関数の機能的定義について述べ、その後、そうした定義に対応する計算をシグナル伝達物質を用いて実現する方法について述べる。

## 【0027】

数値関数とは、ここでは、自然数の集合を  $N$  として、ある整数  $k \geq 0$  に対し、 $N^k$  から  $N$  への関数を意味するものとする。そうした関数をここでは  $k$  次関数と呼ぶ。そうした関数のクラスである  $\mu$  帰納的関数と呼ばれるものが知られている。 $\mu$  帰納的関数の定義については後述する。 $\mu$  帰納的関数の各々は、多項式関数と同様、直観的に計算可能である。

10

## 【0028】

実は、すべての文字列は、ゲーデルの番号付けと呼ばれる符号化によりある数（非負の整数）によって表すことができ、さらに、「文法的に計算可能」な関数は、いずれもゲーデルの番号付けにより、 $\mu$  帰納的関数に置き換えることができることが知られている（非特許文献2を参照されたい。）。さらに、チューリング計算可能（Turing-computable）な関数は全て、 $\mu$  帰納的関数であることが知られている。

## 【0029】

## &lt; 原始帰納的関数 &gt;

最初に、原始帰納的関数について定義する。原始帰納的関数は、 $\mu$  帰納的関数のサブセットである。

20

## 【0030】

原始帰納的関数は、三つのタイプの初期関数（基本関数とも呼ぶ。）と二つの合成規則とにより定義される。

## 【0031】

三つの初期関数とは、0次ゼロ関数、 $k$ 次 $i$ 項射影関数  $\pi_k^i$  ( $k \geq 0$  及び  $1 \leq i \leq k$ )、及び後続者関数である。二つの合成規則とは、合成（Composition）及び原始的帰納（Primitive Recursion）である。以下、これらについて順番に説明する。

## 【0032】

## (1) 0次ゼロ関数

0次ゼロ関数とは、 $N^0$  から  $N$  への関数であって、次のようなものをいう。

30

## 【0033】

$$z(x) = 0$$

(2)  $k$ 次 $i$ 項射影関数  $\pi_k^i$ 

$k$  及び  $i$  を  $k \geq 0$ 、 $1 \leq i \leq k$  なる整数とする。 $k$ 次 $i$ 項射影関数  $\pi_k^i$  は  $N^k$  から  $N$  への関数であって、いかなる  $n_1, \dots, n_k \in N$  に対しても  $\pi_k^i(n_1, \dots, n_k) = n_i$  なる関数をいう。

## 【0034】

## (3) 後続者関数

後続者関数とは、 $n \in N$  なる  $n$  に対し、 $s(n) = n + 1$  なる関数をいう。

## 【0035】

なお、以下、記述を簡明にするために、図面中では  $(n_1, \dots, n_k)$  なる系列を以下のように表す。

40

## 【0036】

## 【数1】

$\overline{n}$

初期関数といえば、 $\pi_k^i$  のいずれか、 $s$ 、又は  $z$  である。

## 【0037】

## (4) 合成

$L > 0$ 、 $k \geq 0$ 、 $g$  は  $L$  次関数 ( $N^L \rightarrow N$ )、 $h_1, \dots, h_L$  は  $k$  次関数 ( $N^k \rightarrow N$ ) とする。関数  $g$  及び  $h_1, \dots, h_L$  の合成  $f$  は次のようにして得られる。

50

$$f(n_1, \dots, n_k) = g(h_1(n_1, \dots, n_k), \dots, h_L(n_1, \dots, n_k))$$

(5) 原始的帰納

$k \geq 0$ 、 $g$  は  $k$  次関数 ( $N^k \rightarrow N$ )、 $h$  は  $(k+2)$  次関数 ( $N^{k+2} \rightarrow N$ ) とする。

$n_1, \dots, n_k \in N^k$  に対し

$$f(n_1, \dots, n_k, 0) = g(n_1, \dots, n_k)$$

であり、 $n_1, \dots, n_k \in N^k$  及び  $m \in N$  に対し

$$f(n_1, \dots, n_k, m+1) = h(n_1, \dots, n_k, m, f(n_1, \dots, n_k, m))$$

となるような  $k$  次関数  $f: N^k \rightarrow N$  は、関数  $g$  及び  $h$  からの原始的帰納により得られる、という。

【0038】

ある関数が上記した初期関数のいずれか、又は初期関数からの結合、原始的帰納、又はそれらの組合せによって得られるとき、その関数は原始帰納的であるという。

【0039】

<  $\mu$  帰納的関数 >

原始帰納的関数には、単純なものから非常に複雑なものまで、多くの関数が含まれる。例えば、前述した乗算にしてもべき乗にしても、原始再帰的関数である。しかし、原始再帰的関数により、全ての計算可能な関数が得られるわけではない。全ての計算可能な関数を得るために、原始再帰的関数を非有界最小化と呼ばれる次のような操作により拡張する必要がある。この拡張により得られるのが  $\mu$  帰納的関数である。

【0040】

(6) 非有界最小化

$k \geq 0$ 、 $g$  は  $k+1$  次関数とする。関数  $g$  の非有界最小化により得られる関数  $f$  は  $k$  次関数であって、任意の  $n_1, \dots, n_k \in N^k$  に対し、以下を満足する関数である。

【0041】

【数2】

$$f(n_1, \dots, n_k) = \begin{cases} m: g(n_1, \dots, n_k, m) = 0 \text{ となる } m \text{ が存在するとき} \\ 0: \text{ そのような } m \text{ が存在しないとき} \end{cases}$$

(7) 正則 (regular)

$k+1$  次関数  $g$  は、任意の  $n_1, \dots, n_k \in N^k$  に対して  $g(n_1, \dots, n_k, m) = 0$  となるような  $m$  が存在する場合に、そしてその場合のみに、正則であるという。

【0042】

(8)  $\mu$  帰納的

ある関数が、0次ゼロ関数、 $k$ 次 $i$ 項射影関数  $\pi_k^i$ 、後続者関数 から、次の操作により得られるとき、その関数は  $\mu$  帰納的である、という。

【0043】

- ・合成
- ・原始的帰納
- ・正則な関数に対する非有界最小化の適用

[第1の実施の形態]

< シグナル伝達たんぱく質分子 (SPK) >

本実施の形態では、上記した  $\mu$  帰納的関数を、SPKによるシグナル伝達ネットワークを制御することにより実現する。SPKは、キナーゼによるリン酸化及びフォスファターゼによる脱リン酸化により活性化/不活性化し、それによってシグナル伝達を担うたんぱく質の総称である。SPKによるシグナル伝達経路を図1に示す。このシグナル伝達経路により構成されるネットワークをSPKシグナル伝達ネットワークと呼ぶ。

【0044】

図1を参照して、SPKシグナル伝達ネットワーク50は、キナーゼ62を触媒としてSPK66がATP(アデノシン三リン酸)60と反応することによりリン72と結合したSPK70とADP(アデノシン二リン酸)68とを生ずるキナーゼシグナル伝達ネッ

10

20

30

40

50

トワーク 64 と、リン 72 と結合した S P K 70 がフォスファターゼ 76 を触媒として A D P 74 と反応することにより、脱リン酸化した S P K 66 と A T P 80 とを生ずるフォスファターゼシグナル伝達ネットワーク 78 とからなる。リン 72 と結合した S P K 70 は活性化した状態にあり、脱リン酸化された S P K 66 は不活性化状態にある。リン 72 と結合した S P K 70 の存在により、このシグナル伝達ネットワークの下流の物質が活性化し、それによってさらに下流の物質が活性化し、以下同様にしてシグナル伝達が行なわれる。

#### 【 0 0 4 5 】

S P K としては複数種類のものが知られている。本実施の形態では、一種類の S P K が活性化しているか（リン酸化されているか）否かによって 1 ビットを表し、所定種類の S P K がそれぞれ活性化しているか否かによって 1 ワードを表すものとする。このワードの値を関数の値として取扱うすることにより、上記した  $\mu$  帰納的関数を細胞物質内の S P K シグナル伝達ネットワーク 50 により実現する。

#### 【 0 0 4 6 】

図 2 を参照して、本実施の形態ではワード 90 は m ビットからなるものとする。すなわち、ワード 90 は、第 1 ビット～第 m ビット 1 0 0, 1 0 2, 1 0 4, ..., 1 0 6, ..., 1 0 8 を含む。本実施の形態では、各ビットにはある特定の S P K が対応している。そして、あるビットが 1 か 0 かは、そのビットに対応する S P K が活性化しているか否かにより表される。例えば図 2 に示されるように、ビット 1 0 6 の値は、対応の S P K がリン酸化され活性化している状態 1 2 0 のときに 1、脱リン酸化され不活性化状態 1 2 2 のときに 0、となる。このようにして、特定の複数種類の S P K の状態によりある情報があらわされる。これら複数種類の S P K の状態により表される情報を、本願では、状態語と呼ぶ。状態語は、これら複数種類の S P K を含む培養基中における各 S P K の状態を調べることにより特定できる。

#### 【 0 0 4 7 】

S P K の状態は、図 1 に示されるように対応のキナーゼ 62 又はフォスファターゼ 76 を S P K を含む培養基に与えることにより制御することができる。本願では、各 S P K の状態を制御するためのキナーゼ又はフォスファターゼを S P K の制御分子と呼ぶ。培養基内の複数種類の S P K に対しそれぞれキナーゼ及びフォスファターゼのいずれを投入するかという情報もまた、状態語と同様、ある情報を表している。本願では、複数種類の S P K に対応するキナーゼ及びフォスファターゼの組合せによりあらわされる情報を制御分子語と呼ぶ。例えばある S P K に対応するキナーゼを培養基に投入する場合、制御分子語のその S P K に対応するビットは「1」、フォスファターゼを投入する場合には「0」、のようすることで制御分子語の値を特定できる。

#### 【 0 0 4 8 】

以上のように、生体物質内の特定の複数種類の S P K を含む培養基を準備すると、この培養基内の S P K がそれぞれ活性化しているか否かにより、複数種類の S P K 全体として一つの状態が定まる。ある状態のときに、ある制御分子語を培養基に投入することにより、次の状態が定まる。S P K の種類が有限であるから、S P K の状態も有限である。したがって、培養基に含まれる複数種類の S P K 全体は、一種の有限状態オートマトンを構成すると考えることができる。以下、このような S P K により構成される有限状態オートマトンを S P K オートマトン ( S P - A ) と呼ぶ。S P - A の状態は、状態語で表される。

#### 【 0 0 4 9 】

図 3 に、S P - A と制御分子語との関係を模式的に示す。図 3 を参照して、S P - A と制御分子語とによるバイオコンピューティング処理では、まず初期状態にある S P - A 1 5 0 を培養基として準備し、この S P - A 1 5 0 内の S P K の活性化及び不活性化状態を検出する検出処理 1 5 2 を行なう。この検出処理 1 5 2 の結果に基づき、この S P - A 1 5 0 を構成する培養基に与える制御分子語 1 5 4 を決定し、S P - A 1 5 0 に投入する。この結果、S P - A 1 5 0 を構成する培養基内の各 S P K の活性状態が変化する。すなわち、S P - A 1 5 0 がその状態を変化させて S P - A 1 6 0 となる。S P - A 1 6 0 を構

10

20

30

40

50

成する培養基に含まれるSPKの活性化及び不活性化状態を検出する検出処理162により、SP-A160の状態を確認できる。

【0050】

本実施の形態では、このようにSP-Aをバイオコンピューティングの計算資源として用い、SP-Aに目的の関数に応じた制御分子語のシーケンスを与えることにより、 $\mu$ 帰納的関数を実現する。

【0051】

< 0次ゼロ関数 >

図4に、SP-Aを用いて0次ゼロ関数を実現する方法を示す。これはごく単純な処理である。すなわち、図4を参照して、SP-A182を準備する。このSP-A182 10  
に対し、SPKの状態が全て非活性化状態となるような制御分子語190を準備しSP-A182に投入する。当然、この制御分子語190の投入によってSP-A182に含まれるSPKは全て非活性化状態となる。図4では、制御分子語190の投入により、SP-A182がSP-A184に変化するように記載してある。SP-A184は状態語「0」に対応する。すなわち、制御分子語190を定め、SP-A182に制御分子語190を投入する処理180が0次ゼロ関数に相当する。この場合、制御分子語190を定めるために、SP-A182の状態を知る必要がある。

【0052】

< k次i項射影関数  $k^i$  >

図5に、k次i項射影関数  $k^i$ を実現するためのSP-Aによるバイオコンピューティング方法の概略を示す。図5を参照して、値  $n_1, \dots, n_k$  に対応するSP-A210, 212, ..., 214を準備する。これらのSP-Aのうち、制御入力として与えられる値 20  
i(216)に応じたSP-Aを選択し、SP-A220として出力する。この処理218がk次i項射影関数  $k^i$ に相当する。

【0053】

< 後続者関数 >

後続者関数 をSP-Aを用いて実現する方法の概略を図6に示す。図6を参照して、値nを表すSP-A250が与えられたものとする。このSP-A250内のSPKの状態を検出する処理252によって、SP-A250の表す状態語の値nを知ることができる。状態語の値nが分かると、状態語の値としてn+1を表すために、どのSPKを活性化し、どのSPKを不活性化すべきかが判明する。すなわち、SP-A250から状態語の値としてn+1を表すSP-A256を得るために、SP-A250に投入すべき制御分子語254が分かる。この制御分子語254により表されるキナーゼ/フォスファターゼをSP-A250に与えることにより、状態語の値としてn+1を表すSP-A256が得られる。このようにSP-A250の状態語を検出する処理252及び処理252により検出されたSP-A250の状態語に基づいて制御分子語254の値を定め、制御分子語254に対応するキナーゼ/フォスファターゼをSP-A250に投入する処理240によって、後続者関数 が実現できる。 30

【0054】

< 合成 >

今まで説明した初期関数から、任意の値の組合せ  $n_1, \dots, n_k$  に対し、あるk次関数  $h(n_1, \dots, n_k)$  ( $N^k \rightarrow N$ )を実現するSP-Aの操作を実現することができる。合成では、それら関数を  $h_1 \sim h_L$  のL種類だけ準備する。また、L個の入力(L種類のSP-A)が与えられたとき、その関数として一つのSP-Aを出力する(作成する)L次関数gをSP-Aで構成することも可能である。これらを図7の処理272のように組み合わせることにより、関数gと関数  $h_1 \sim h_L$  の合成fを実現できる。 40

【0055】

図7を参照して、状態語の値  $n_1, \dots, n_k$  を持つk個のSP-A270を準備する。これらをそれぞれL個の関数  $h_1 \sim h_L$  (280~284)に入力として与える。この結果、関数  $h_1 \sim h_L$  の各々から、関数の出力であるSP-Aが得られる。これらL個のS 50

P - A を、関数  $g$  に対応する操作 286 に入力として与えることにより、関数  $g$  の出力である  $SP - A274$  が得られる。 $SP - A274$  は、関数  $g$  の出力であると同時に、関数  $g$  と関数  $h_1 \sim h_L$  との合成  $f(n_1, \dots, n_k)$  の出力でもある。

【0056】

< 原始的帰納 >

原始的帰納は、以下のように定義されていた。すなわち、 $k \geq 0$ 、 $g$  は  $k$  次関数 ( $N^k \rightarrow N$ )、 $h$  は  $(k+2)$  次関数 ( $N^{k+2} \rightarrow N$ ) とする。 $n_1, \dots, n_k \in N^k$  に対し

$$(第1式) \quad f(n_1, \dots, n_k, 0) = g(n_1, \dots, n_k)$$

であり、 $n_1, \dots, n_k \in N^k$  及び  $m \in N$  に対し

$$(第2式) \quad f(n_1, \dots, n_k, m+1) = h(n_1, \dots, n_k, m, f(n_1, \dots, n_k, m))$$

となるような  $k$  次関数  $f: N^k \rightarrow N$  は、関数  $g$  及び  $h$  からの原始的帰納により得られる、という。

【0057】

図8に、第1式を実現するための操作の概略を示す。図8を参照して、状態語の値  $n_1, \dots, n_k$  に相当する  $SP - A300$  と、状態語の値 0 を表す  $SP - A310$  とを入力とする関数  $f(n_1, \dots, n_k, 0)$  に相当する操作 312 の出力である  $SP - A304$  が、状態語の値  $n_1, \dots, n_k$  を入力とする関数  $g$  に相当する操作 302 の出力と同じとなるように、操作 312 を決定することができる。

【0058】

図9に、第2式の左辺を実現するための操作の概略を示す。図9を参照して、状態語の値  $n_1, \dots, n_k$  に対応する  $SP - A320$  と、状態語の値  $m+1$  に対応する  $SP - A322$  とに対し、関数  $f$  に対応する操作 324 を行なうことにより得られる  $SP - A326$  の状態語は、 $f(n_1, \dots, n_k, m+1)$  と書くことができる。これが第2式の左辺に相当する。

【0059】

図10に第2式の右辺を実現するための操作の概略を示す。図10を参照して、状態語の値  $n_1, \dots, n_k$  に対応する  $SP - A340$  と、状態語の値  $m$  に対応する  $SP - A342$  とに対し、関数  $f$  に相当する操作 344 を行なうことにより、状態語の値として関数  $f(n_1, \dots, n_k, m)$  を持つ  $SP - A346$  が得られる。さらにこの  $SP - A346$  と、状態語の値  $n_1, \dots, n_k$  に対応する  $SP - A360$  と、状態語の値  $m$  に対応する  $SP - A362$  とを入力として関数  $h$  に相当する操作 364 を行なうことにより、状態語の値として関数  $h(n_1, \dots, n_k, m, f(n_1, \dots, n_k, m))$  を持つ  $SP - A350$  が得られる。

【0060】

関数  $f$  が関数  $g$  と関数  $h$  とから原始的帰納により得られるならば、図8に示す条件を満足し、図9に示す  $SP - A326$  の状態が図10に示す  $SP - A350$  の状態と等しくなるような操作を決定することができる。この操作が関数  $f$  に対応する操作 (図8における操作 312、図9における操作 324、図10における操作 344) である。

【0061】

以上のようにして、原始帰納的関数が、基本的には  $SP - A$  に対し図3及び図4に示すような処理のシーケンスからなる操作により、 $SP - A$  の状態語の値を関数の値として実現可能であることが示された。

【0062】

<  $\mu$  帰納的関数 >

$SP - A$  による原始帰納的関数を拡張して  $\mu$  帰納的関数を得るためには、正則な関数に対する非有界最小化を  $SP - A$  に対する操作によって実現しなければならない。その操作の概略を図11に示す。

【0063】

図11を参照して、正則な  $k+1$  次関数  $g$  に対し、関数  $g$  に対応する操作 424 を考え

10

20

30

40

50

ることができる。すなわち、操作 4 2 4 は、状態語の値  $n_1, \dots, n_k$  を表す  $SP - A 4 2 0$  と、状態語の値「0」を表す  $SP - A 4 2 2$  とを入力とし、値  $g(n_1, \dots, n_k, 0)$  を状態語として持つ  $SP - A 4 2 6$  を得る操作である。この操作を操作 3 9 0 とする。

#### 【0064】

操作 3 9 0 と同様に、状態語の値「0」に対応する  $SP - A 4 2 2$  に代えて、1 から所定の値  $m_{MAX}$  まで、1 刻みに増加する状態語の値に対応する  $SP - A 4 2 2$  と、 $SP - A 4 2 0$  とを入力として関数  $g$  に相当する操作 4 2 4 を行なう操作を考慮することができる。これら操作を操作 3 9 2 ~ 3 9 4 とする。こうして操作 3 9 0 ~ 3 9 4 の各々から得られた  $SP - A 4 2 6$  のうち、対応する状態語の値が「0」となる操作で、かつ  $SP - A 4 2 2$  に対応する状態語の値が最小値となるような操作があるか否かを判定する処理 3 9 6 を行なうことができる。この判定により、もしもそのような操作があれば、その操作の入力となった  $SP - A 4 2 2$  を選択する処理 3 9 8 を行なう。選択された  $SP - A$  を  $SP - A 4 3 0$  とし、 $SP - A 4 3 0$  により表される状態語の値を  $m$  とする。

10

#### 【0065】

関数  $f$  として次のような操作 4 3 4 を考えることができる。すなわち、この操作 4 3 4 は、判定処理 3 9 6 により、もしも状態語の値が「0」となるような  $SP - A$  が得られる操作があれば、選択処理 3 9 8 により選択された  $SP - A 4 3 0$  を出力する。状態語の値が「0」となるような  $SP - A$  が得られる操作がなければ、操作 4 3 4 は、状態語の値が「0」である所定の  $SP - A 4 3 2$  を出力する。すなわち操作 4 3 4 の出力する  $SP - A 4 0 2$  の表す状態語は、 $g(n_1, \dots, n_k, m) = 0$  となるような数  $m$  が存在すれば値として  $m$  をとり、それ以外の場合には値として 0 をとる。

20

#### 【0066】

したがって、このように処理 3 9 8 で選択された  $SPA - 4 3 0$  と、処理 3 9 6 の判定結果とを入力とし、 $SPA - 4 0 2$  を出力する図 1 1 に示す処理 4 0 0 によって、正則な関数  $g$  に対する非有界最小化を行なうことができる。

#### 【0067】

以上のように、複数の  $SPK$  を含む培養基を有限状態オートマトンとみなし、有限状態オートマトンの状態を制御する制御分子語を選ぶことにより、 $\mu$  帰納的関数を実現するための全ての操作を実現することができる。 $\mu$  帰納的関数を実現することができれば、チューリング計算可能な関数も実現することができる。すなわち、本実施の形態によれば、 $SPK$  という、生体内のシグナル伝達物質を用いたバイオコンピューティング方法により、チューリング計算可能な関数を全て実現することが可能である。

30

#### 【0068】

##### [第2の実施の形態]

第1の実施の形態では、シグナル伝達たんぱく質のリン酸化/脱リン酸化を用いたバイオコンピューティング方法により、 $\mu$  帰納的関数を実現した。しかし本発明はそうした実施の形態に限定されるわけではない。本発明に係るバイオコンピューティング方法は、シグナル伝達に用いられる種々の物質及びそれらの反応を利用して実現することができる。第2の実施の形態では、シグナル伝達物質として  $GTP$  アーゼを用い、 $GTP$  アーゼの活性化及び不活性化により  $\mu$  帰納的関数を実現する。なお、 $GTP$  アーゼによるシグナル伝達経路は、図 1 に示す  $SPK$  シグナル伝達ネットワーク 5 0 と類似の構成を持つ。本願ではこの伝達経路を  $GTP$  アーゼシグナル伝達ネットワークと呼ぶ。

40

#### 【0069】

図 1 2 に、 $GTP$  アーゼシグナル伝達ネットワーク 4 5 0 の概略を示す。図 1 2 を参照して、 $GTP$  アーゼ 4 6 4, 4 7 2 は、 $GDP 4 6 6$  と結合した不活性化状態と、 $GTP 4 7 4$  と結合した活性化状態とのいずれかをとること、及びその反応が  $GEF 4 6 2$  及び  $GAP 4 7 8$  により制御されることを利用する。

#### 【0070】

すなわち、 $GTP$  アーゼシグナル伝達ネットワーク 4 5 0 は、 $GDP 4 6 6$  に結合した

50

GTPアーゼ464に対し、GEF462を投入することでGDP466とGTP460とが置換され、結果としてGDP470と、GTP474に結合したGTPアーゼ472とが得られるGEFシグナル伝達ネットワーク468と、GTP474に結合したGTPアーゼ472に対しGAP478を投入することで、GTP474がGDP476と置換され、結果としてGTP484と、GDP466に結合したGTPアーゼ464とが得られるGAPシグナル伝達ネットワーク482とからなる。GDP466に結合したGTPアーゼ464は不活性化状態にあり、GTP474に結合したGTPアーゼ472は活性化状態にある。GTP474に結合したGTPアーゼ472の存在により、このシグナル伝達ネットワークの下流の物質が活性化し、それによってさらに下流の物質が活性化し、以下同様にしてシグナル伝達が行なわれる。

10

## 【0071】

GTPアーゼとしては複数種類のものが知られている。それらを活性化するためのGEF462及び不活性化するためのGAP478もGTPアーゼの種類ごとに定まっている。したがって本実施の形態では、一種類のGTPアーゼが活性化しているか(GTPと結合しているか)否かによって1ビットを表し、所定種類のGTPアーゼがそれぞれ活性化しているか否かによって1ワードを表すものとする。このワードの値を関数の値として取扱うことにより、上記した $\mu$ 帰納的関数を細胞物質内のGTPアーゼシグナル伝達ネットワーク450により実現することができる。

## 【0072】

第2の実施の形態では、第1の実施の形態におけるSPKに代えてGTPアーゼを採用すること、キナーゼに代えてGEF462を採用すること、及びフォスファターゼに代えてGAP478を採用することを除き、第1の実施の形態と同様の考え方で $\mu$ 帰納的関数を実現することができる。

20

## 【0073】

なお、上記した各操作は、人間によって行なってもよいし、必要な検出装置とコンピュータ、及び物質の自動供給装置の組合せによって実現してもよい。

## 【0074】

今回開示された実施の形態は単に例示であって、本発明が上記した実施の形態のみに制限されるわけではない。本発明の範囲は、発明の詳細な説明の記載を参酌した上で、特許請求の範囲の各請求項によって示され、そこに記載された文言と均等の意味および範囲内のすべての変更を含む。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0075】

【図1】SPKシグナル伝達ネットワーク50を模式的に示す図である。

【図2】SPKによる状態語の構成を模式的に示す図である。

【図3】SP-Aと制御分子語との関係を模式的に示す図である。

【図4】SP-Aを用いて0次ゼロ関数を実現する方法を示す図である。

【図5】 $k$ 次 $i$ 項射影関数 $k^i$ を実現するためのSP-Aによるバイオコンピューティング方法の概略を示す図である。

【図6】後続者関数 $g$ をSP-Aを用いて実現する方法の概略を示す図である。

40

【図7】関数 $g$ と関数 $h_1 \sim h_L$ の合成 $f$ をバイオコンピューティングにより実現する構成を模式的に示す図である。

【図8】原始的帰納をバイオコンピューティングで実現するための構成の一部を示す図である。

【図9】原始的帰納をバイオコンピューティングで実現するための構成の一部を示す図である。

【図10】原始的帰納をバイオコンピューティングで実現するための構成の一部を示す図である。

【図11】正則な関数に対する非有界最小化をSP-Aに対するバイオコンピューティング操作によって実現する構成を示す図である。

50

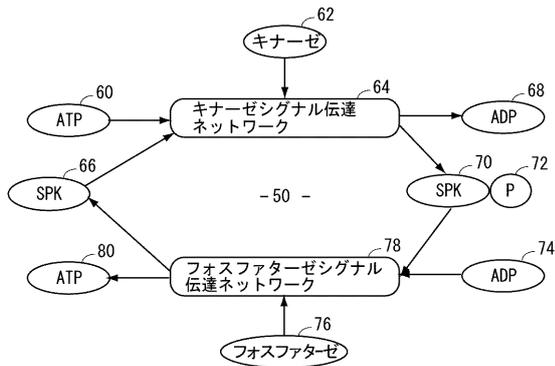
【図 1 2】 G T P アーゼシグナル伝達ネットワーク 4 5 0 を模式的に示す図である。

【符号の説明】

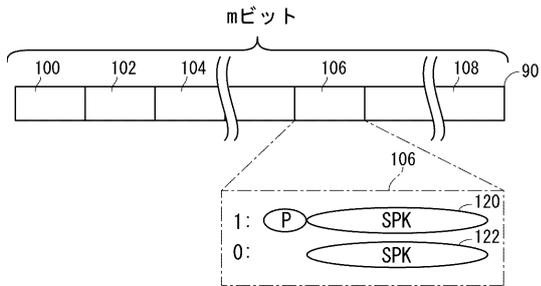
【 0 0 7 6 】

5 0	S P K シグナル伝達ネットワーク	
6 0 , 8 0	A T P	
6 2	キナーゼ	
6 4	キナーゼシグナル伝達ネットワーク	
6 8 , 7 4	A D P	
7 0	リンと結合した S P K	
7 2	リン	10
7 6	フォスファターゼ	
7 8	フォスファターゼシグナル伝達ネットワーク	
9 0	ワード	
1 5 0 , 1 6 0 , 1 8 2 , 1 8 4 , 2 1 0 ~ 2 1 4 , 2 2 0 , 2 5 0 , 2 5 6 , 2 7 0 , 2 7 4 , 3 0 0 , 3 1 0 , 3 0 4 , 3 2 0 , 3 2 2 , 3 2 6 , 3 4 0 , 3 4 2 , 3 4 6 , 3 6 0 , 3 6 2 , 3 5 0 , 4 2 0 , 4 2 2 , 4 2 6 , 4 3 0 , 4 3 2 , 4 0 2		
	S P K オートマトン ( S P - A )	
1 5 2 , 1 6 2 , 2 5 2	検出処理	
1 5 4 , 1 9 0 , 2 5 4	制御分子語	
4 5 0	G T P アーゼシグナル伝達ネットワーク	20
4 6 0 , 4 7 4 , 4 8 4	G T P	
4 6 2	G E F	
4 6 4 , 4 7 2	G T P アーゼ	
4 6 6 , 4 7 0 , 4 7 6	G D P	
4 6 8	G E F シグナル伝達ネットワーク	
4 8 2	G A P シグナル伝達ネットワーク	
4 7 8	G A P	

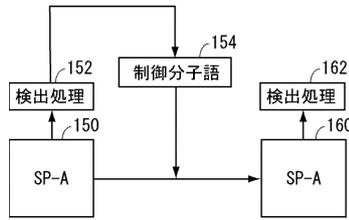
【図1】



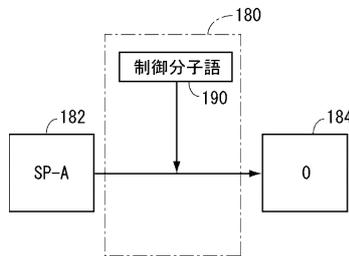
【図2】



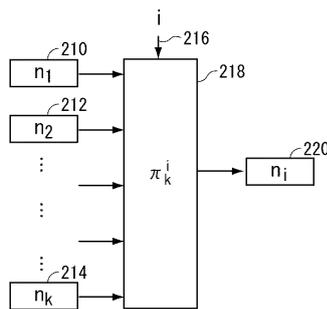
【図3】



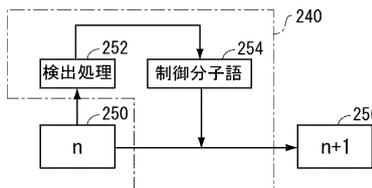
【図4】



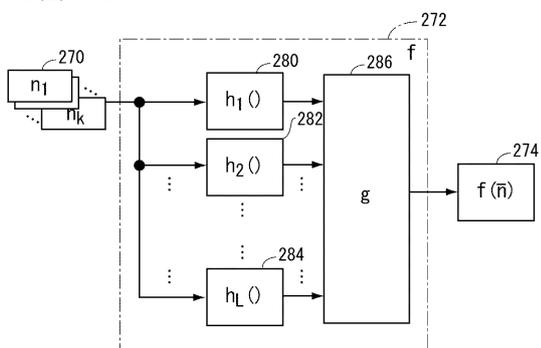
【図5】



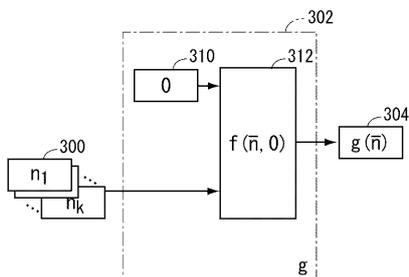
【図6】



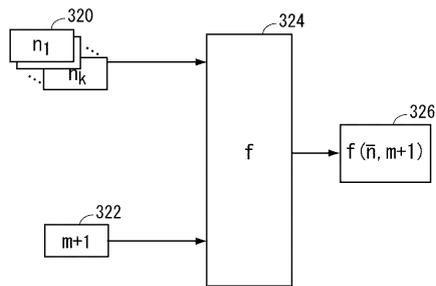
【図7】



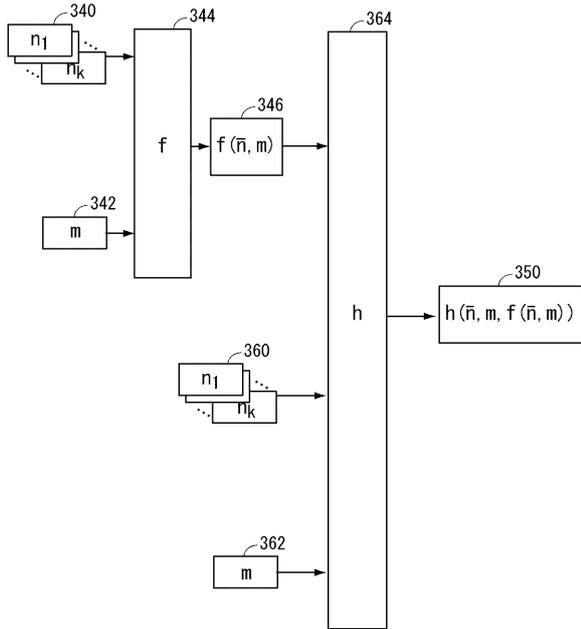
【図8】



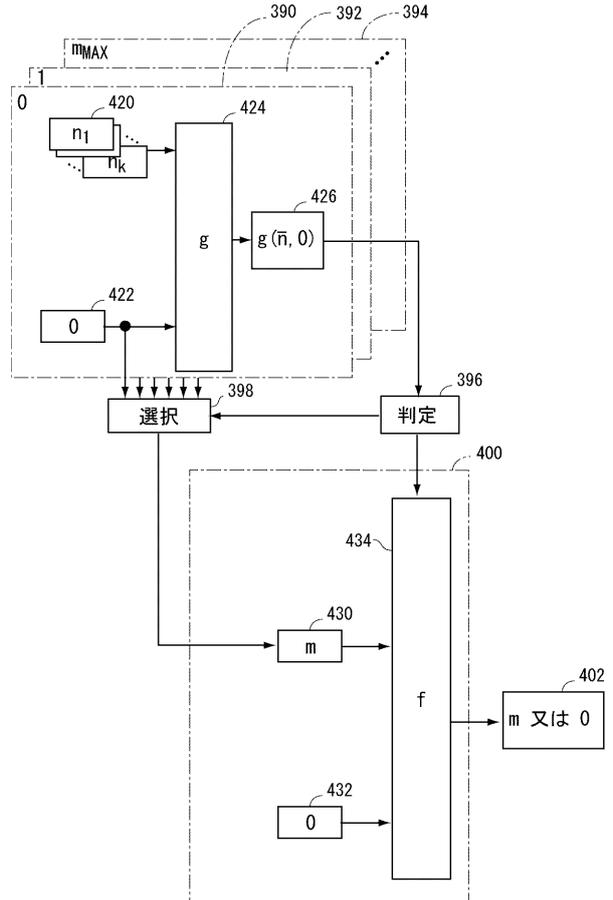
【図9】



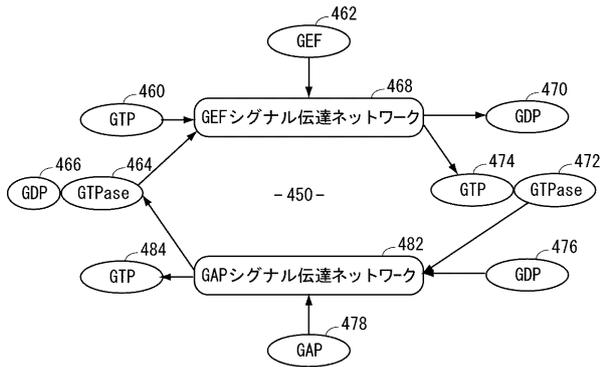
【図10】



【図11】



【図12】



## フロントページの続き

## (56)参考文献 特開2002-318992(JP, A)

Jian-Qin Liu, Shimohara K., On Possible Axiomatic Theory for Kinase Computing; Starting from Axioms, 数理解析研究所講究録(2005), 2005年 6月, 第29-36頁

Jian-Qin Liu, Shimohara K., A biomolecular computing method based on Rho family GTPases, IEEE Transactions on NanoBioscience, 2003年 6月, VOL.2 NO.2, 第58-62頁

劉 健勤、下原 勝憲, Computer Today, 日本, 株式会社サイエンス社, 2002年 5月 1日, No.109

萩谷 昌己, 分子コンピュータの理論と構築, 1997年度人工知能学会全国大会(第11回)論文集, 1997年 6月24日, 第9-17頁

山村 雅幸, 2001年度人工知能学会全国大会(第15回)論文集, 2001年 5月22日, 第1-4頁

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G06N 99/00

IEEE Xplore

JSTPlus(JDreamII)