

## 分子ロボティクス：アメーバ型分子ロボットの開発

佐藤 佑介<sup>†</sup>, 野村 M. 慎一郎

## 1. はじめに

生化学とは生命現象を「化学的に」研究する学問分野とされている。釈迦に説法で心底恐縮なのだが、化学は物質の分解と生成を分子の反応式として表現するという画期的な偉業をなしとげた。そして、これから生化学は、生命そのものの分解と構築を分子の反応式として表現するというさらなる偉業をなしとげることだろう。これは「生き物を分子に分解するだけでなく分子から生き物を作れ」という大変に難しい課題である。しかしながらロボット、つまり生き物の模倣と部分的な超越を目指すような機械であれば、これを分子から作ることは可能ではないだろうか。

生きた細胞は、数 $\mu\text{m}$ から数十 $\mu\text{m}$ という微小な空間内でさまざまな分子が反応することで生命活動を維持するとともに多彩かつ高度な機能を実現している。その反応はそれぞれが単独で完結しているものではなく、幾重にも組み合わせられた“システム”として機能している。たとえば、白血球は細菌が放出する分子を認識すると、自己の形を変えながら細菌を追跡・捕食する<sup>1)</sup>。いい換えれば、信号分子を認識してその信号を処理し、運動用装置（アクチュエータ）を駆動している。このシステムチックな一連の挙動は、すべて生体分子を介した反応で実現されており、究極に作り込まれたロボットのようなものである。近年の生化学・分子生物学・合成生物学の長足の進歩により、人工および天然の機能性分子機械（分子デバイス）が開発され、利用できるようになりつつある。たとえば、遺伝情報の担い手として知られるデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid :

DNA）は、塩基配列を人工的に設計することでDNA分子間の反応を制御することができる。そして、設計されたDNAによる配列特異的な反応は、センサや情報処理のためのデバイスとして利用できる<sup>2,3)</sup>。さらに、細胞内において物質輸送などの機能を担うモータータンパク質およびその足場となる細胞骨格タンパク質を、アクチュエータとして応用した研究も報告されている<sup>4,5)</sup>。これらのセンサやアクチュエータなどの分子デバイスが協調して動作するよう一つに統合することができれば、人工的な分子のシステム、いわば「分子ロボット」を実現できると考えられる。このような背景のもと、著者らも参画する日本の分子ロボティクス研究会では、分子ロボットの実現を目指した研究活動を展開している。分子ロボットの研究開発における究極的な目標は、「自律的に動作し仕事をするプログラム可能な分子システムを構築する」ことにある。本稿では、著者らが開発した分子ロボットのプロトタイプである「アメーバ型分子ロボット」<sup>6)</sup>について解説するとともに、最近の分子ロボティクス分野の研究動向について紹介する。

## 2. アメーバ型分子ロボット

## 1) 分子ロボットの設計および動作機構

分子ロボットの型として、スライム型・アメーバ型などが提案されている<sup>7)</sup>。アメーバ型の分子ロボットとは、細胞サイズの巨大脂質膜小胞（リボソーム）を筐体を持ち、その内部にさまざまな分子デバイスが統合されたものの総称である。リボソームは、親水性の頭部と疎水性の尾部からなるリン脂質分子の二分子膜であり、さまざまな分子を内包可能であることや形状変化が可能であるなどの特徴を有する。

著者らの研究グループが開発した分子ロボットの模式図を図1に示す。細胞サイズのリボソーム内部に、脂質膜を変形させるための「分子アクチュエータ」とアクチュエータの駆動力の膜への伝達を切り替えるための「分子クラッチ」が実装されている。分子アクチュエータは、モータータンパク質であるキネシンと細胞骨格タンパク質である微小管から構成されている。一般にアデノシン5'-三リン酸（adenosine 5'-triphosphate : ATP）の加水分解をエネルギー源として微小管の上を一方方向に運動するキネシンだが、本

東北大学大学院工学研究科ロボティクス専攻（〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-01）

**Molecular Robotics: Development of amoeba-type molecular robot**

Yusuke Sato<sup>†</sup> and Shin-ichiro M. Nomura (Department of Robotics, Graduate school of Engineering, Tohoku University, 6-6-01 Aramaki Aza-Aoba, Aoba-ku, Sendai, 980-8579, Japan)

<sup>†</sup> 現所属：東京工業大学情報理工学系情報工学系[Current affiliation : Department of Computer Science, School of Computing, Tokyo Institute of Technology]

本論文の図版はモノクロ（冊子版）およびカラー（電子版）で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900728

© 2018 公益社団法人日本生化学会

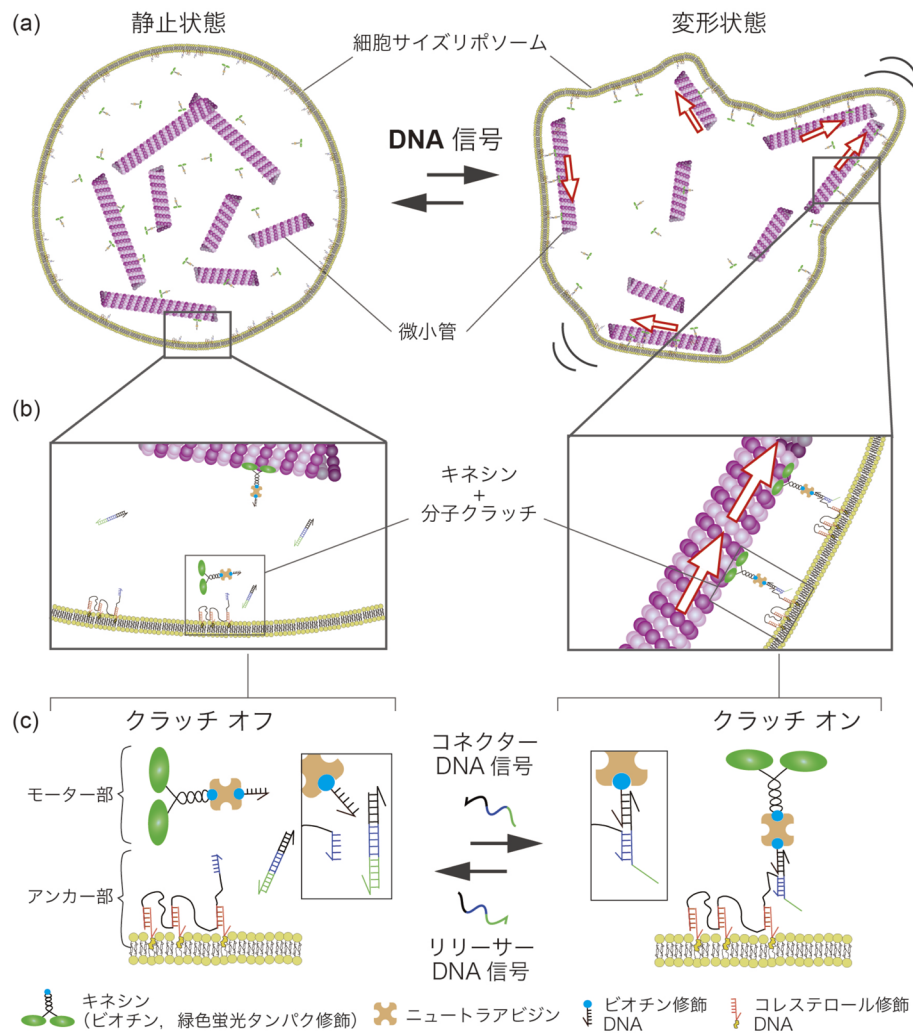


図1 アメーバ型分子ロボットの模式図

(a)変形状態と静止状態の全体像の模式図。(b)リボソーム膜近傍の拡大図。(c)分子クラッチの模式図。DNAは矢印として表現されている。

設計ではキネシンはリボソーム膜内側上に配置され、その上を微小管が滑り運動する。そして、キネシンの膜上への着脱は、特定の塩基配列を持つDNAに応じて切り替え制御可能な設計となっている。この制御機構のことを分子クラッチと呼んでいる。分子クラッチはモーター部とアンカー部から構成されている。モーター部はキネシン-DNA複合体から構成されており、アンカー部は三つの疎水性分子（コレステロール）で修飾された人工合成DNAとそれらをつなぐリンカーDNAから構成されている。モーター部とアンカー部はコネクターと名づけたDNAを介して結合され、キネシンの力が膜に伝わるいわばクラッチが“オン”の状態になる。さらに、リリーサーと名づけたDNAの信号が入力された場合、DNA鎖置換反応によりキネシンが膜上から離脱し、力が膜に伝わらないクラッチが“オフ”の状態になる。つまり、コネクター／リリーサーという2種類のDNA信号分子に応じてクラッチのオン／オフ

を切り替えることができる。

クラッチがオンの場合、膜上に配置されたキネシンと微小管が結合し、そして滑り運動することで分子ロボットの連続的な変形を引き起こす。一方クラッチがオフの場合、キネシン、微小管は膜と相互作用せず、分子ロボットは変形せず球形状のまま静止する（注：実験条件下では、リボソームは球形状が安定である）。

## 2) アメーバ型分子ロボットの構築方法

細胞サイズの巨大リボソームを作製する手法はさまざまあるが、我々は界面通過法と呼ばれる手法を採用した<sup>8)</sup>。手法の概略を図2に示す。まず、分子ロボット内部に封入する分子種（約20種）を含んだ溶液を脂質分子の溶けた油に加え混合することで、リン脂質に覆われた油中水滴を調製する。そして、調製した油中水滴を分子ロボットの外部液となる溶液上に重層し、試験管を遠心分離機で処理

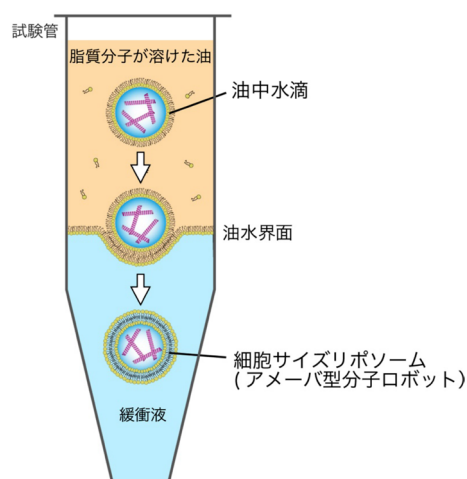


図2 界面通過法による分子ロボット構築の模式図

する。内部液と外部液との間に比重差を設けることにより、油中水滴が脂質分子に覆われた油水界面を通過し、その際に脂質二分子膜が形成されリボソームとなる。なお、リボソーム膜の組成は1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DOPC)/1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DPPC)/コレステロール/1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine (DSPE)-polyethylene glycol (PEG) 2000 からなる相分離膜となっている。これは液体秩序相（膜が硬い）と無秩序相（膜がやわらかい）が水玉様に共存しているという状態である。

### 3) 分子ロボットの変形挙動および変形の開始／停止の切り替え制御

構築した分子ロボットの挙動は、共焦点顕微鏡を用いて観察した。その結果を図3a, bに示す。クラッチがオンの状態の分子ロボットでは、キネシン／微小管は膜上に局在しており連続的に形を変えるようすが観察された（図3a）。一方、クラッチがオフの状態では、分子ロボットは変形せず球形状のままであった（図3b）。図3c, dに分子ロボットの形状の時空間変化を表したグラフを示す。このグラフは、リボソームの半径の円周方向における時間変化をカラーマップとして表したものである。クラッチがオンの状態では、半径値は絶えず揺らいでおり、分子ロボットが絶えず形を変えていることが示されている（図3c）。さらに、グラフには斜めのパターンが示されていた。これは、解析した分子ロボットが回転様の変形をしていることを表しており、キネシンの運動の一方方向性に起因していると考えられる。一方、クラッチがオフの状態では、半径値はおおむね一定の値を示しており、分子ロボットが形を変えていないことが示されていた。

変形の開始と停止を制御するために、紫外光に応じて特定の塩基配列が現れる光応答性のコネクターおよびリ

リーサー DNA 信号を用いた。それぞれの光応答性 DNA 信号をあらかじめ分子ロボット内部に加え、紫外光を照射することで DNA 信号を分子ロボット内部に入力した。結果を図4に示す。光応答性リリーサー DNA を内包したクラッチがオン状態の分子ロボットは、紫外光の照射前は微小管が膜上に局在し変形していたが、紫外光を照射しリリーサー DNA 信号が入力されると徐々にその変形が止まった（図4a）。この状態の遷移は半径値のグラフにも示されていた。図3bは、揺らいでいた半径値が信号の入力後に徐々に揺らぎが止まり、分子ロボットが球形状となったことを表している。同様に、光応答性コネクター DNA を内包したクラッチがオフ状態の分子ロボットは、球形状で微小管も内部を漂っていたが、紫外光を照射しコネクター DNA が分子ロボット内部に産出されると、微小管が膜面上に局在し変形するようすが観察された（図4c）。さらに、半径値のグラフにおいても信号の入力後に半径値が揺らぎ出すようすが示されており（図4d）、分子ロボットが変形を開始したことが表されている。

この成果は「信号分子の認識によるアクチュエータの制御」という一連のロボットシステムを生体分子からなる分子デバイスの統合により実現されたものであり、リボソームを筐体とした分子ロボット開発における標準プラットフォームとして活用できるものと考えている。

### 3. 分子ロボティクス周辺分野の動向

アメーバ型分子ロボットの機能は、これまでに開発されてきた、そしてこれから開発されるさまざまな分子デバイスと組み合わせることで拡張できると期待できる。たとえば、我々が開発した分子ロボットは、光の照射を介して分子ロボット内部に信号 DNA を産生し、変形の開始と停止を制御するものであった。分子ロボットの外部にある信号分子を直接認識する手法としては、精力的に開発され報告が続いている人工ナノポア構造<sup>9)</sup>や、人工デザイン膜タンパク質<sup>10)</sup>などの組み合わせが有効だろう。そして本稿で述べた分子処理系は、一つの信号に対して一つの出力（変形する／停止する）を示すものであった。一方で、分子ロボットがより知的な振る舞いを示すことを目指した研究も展開されている。たとえば、アメーバ型分子ロボットは DNA 分子の反応が機能制御の役割を担っていることから、自律的に演算を行う DNA 回路との組み合わせが有効な手法であると考えられる<sup>11, 12)</sup>。リボソームの前駆体でもある油中水滴内での論理演算なども報告されており<sup>13)</sup>、今後も分子ロボットにおける分子知性実行体ともいべき機能の向上が着々と進んでいくと期待される。

また、配列設計された DNA のみからなるナノメートルサイズの分子ロボットに関する研究も展開されている。た



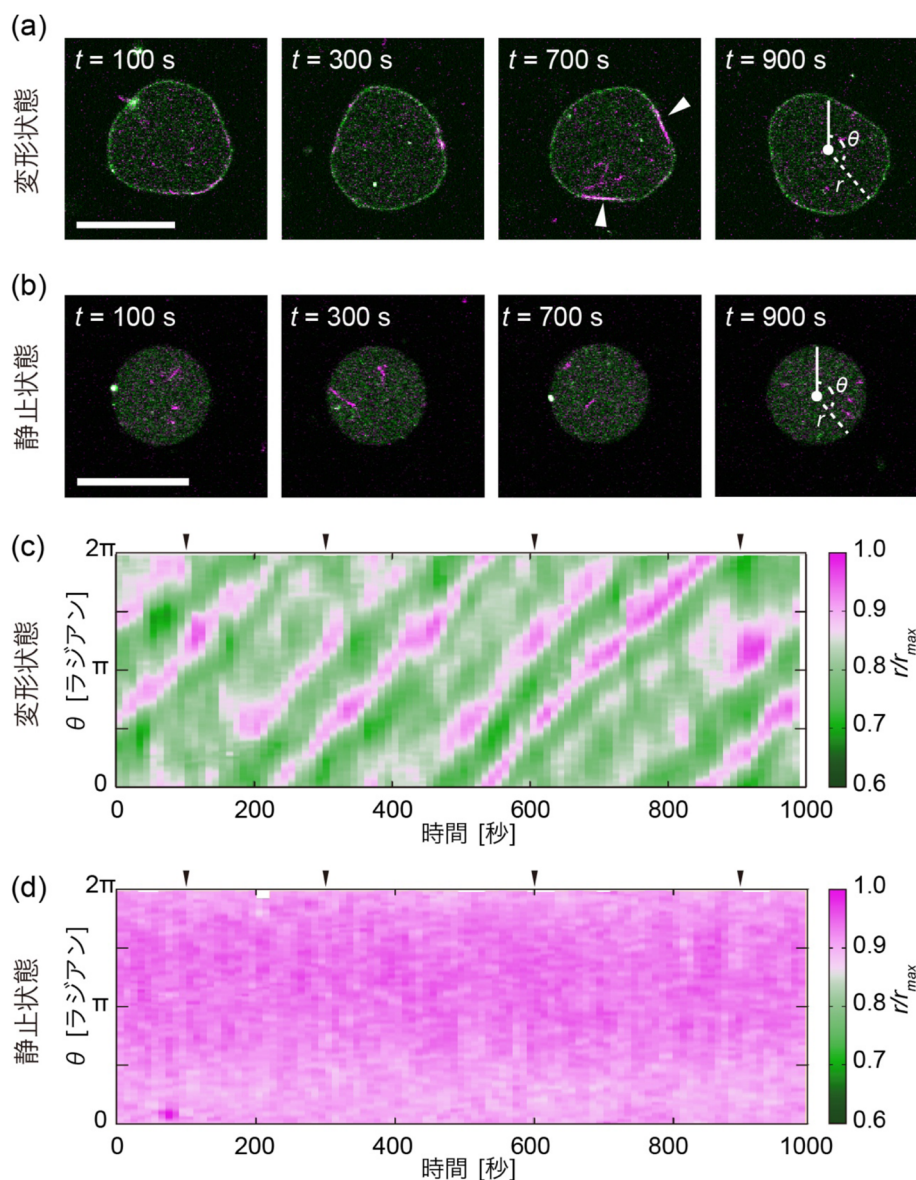


図3 アメーバ型分子ロボットの挙動

(a)変形状態と(b)静止状態における分子ロボットの共焦点顕微鏡画像。(a)中の $t=700$ sにおける三角形は膜上の微小管を表している。スケールバー： $20\ \mu\text{m}$ 。(c)変形状態と(d)静止状態における分子ロボットの半径値の異空間解析結果。

たとえば、米国のLulu Qian博士らの研究グループは、指定された荷物を運ぶDNAロボット<sup>14)</sup>を報告している。これは、設計された足場の上でロボットのような振る舞いを示すもので、DNAで構成された「場」と「構造」が一体となったシステムである。また、米国のShawn Douglas博士らは、DNAアプタマーによる「鍵」のかかったDNA製のナノサイズの箱の中に薬分子を備え、細胞表面の抗原を認識して箱を開くことで薬分子を作用させるロボットを開発した<sup>15)</sup>。さらに、米国のみならず、ヨーロッパでは大型プロジェクト「DNA-Robotics (URL: <https://dna-robotics.eu>)」が始動している。我々の取り組む分子ロボティクス

も含め、今後もDNAを材料としたロボットの研究開発はますます進展してゆくものと考えられる。

人工分子システムである分子ロボットの研究開発は、細胞(天然の分子システム)の模倣を目指した研究からの発展も考えられる。最近では、両親媒性高分子で作られたナノメートルサイズ小胞に形状の非対称性と酵素反応を導入することで、一方向に泳ぐ機能を実現した例が報告されている<sup>16)</sup>。これは走化性を人工的に模した例であり、将来的には病変部へと薬を運ぶドラッグデリバリーシステムへの応用が期待されている。形状の非対称性を利用して運動に方向性を持たせるというアプローチは、ランダムな運動

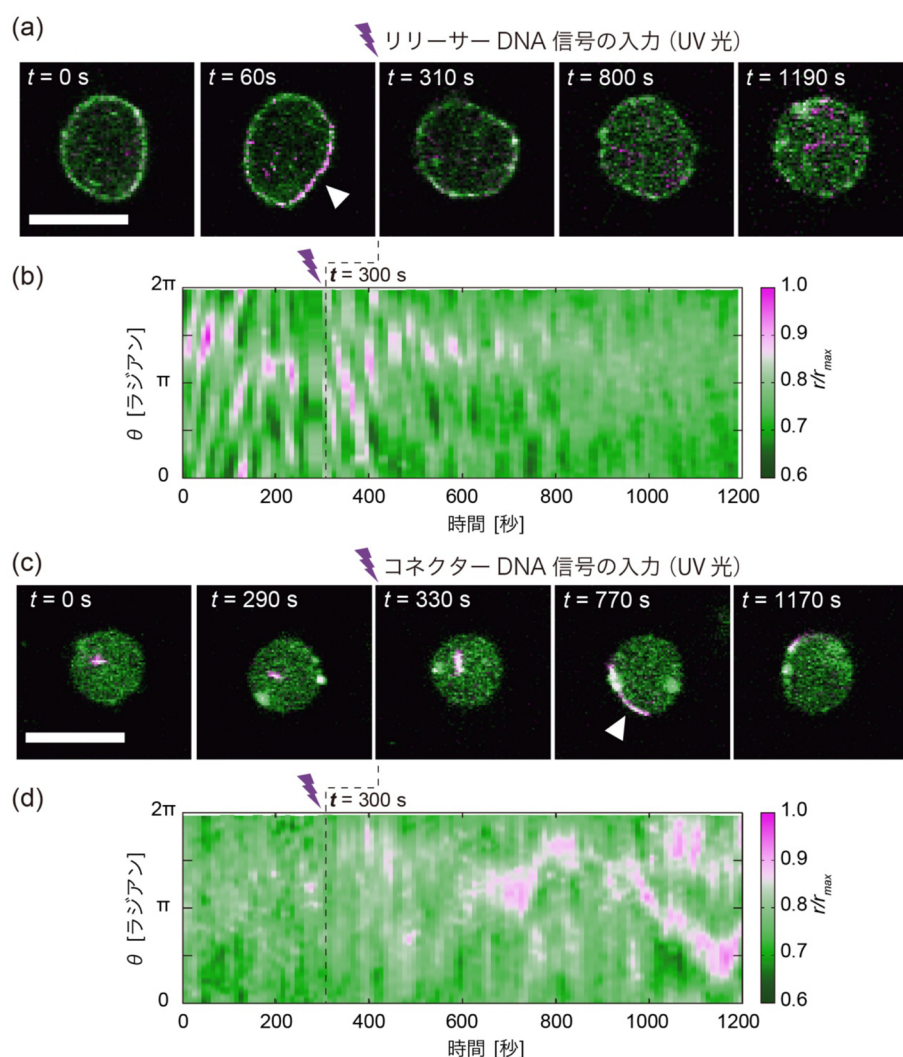


図4 信号分子の入力に応じた変形の開始と停止の制御

(a) 変形状態から静止状態へと遷移する分子ロボットの共焦点顕微鏡画像と(b)半径値の時空間分布。(c) 静止状態から変形状態へと遷移する分子ロボットの共焦点顕微鏡画像と(d)半径値の時空間分布。スケールバー: 10  $\mu$ m。

を示す我々が開発したアメーバ型分子ロボットに走化性機能を付与する上で参考になるだろう。

#### 4. おわりに

細胞に類似した構造を持つ分子ロボットに、次々に追加機能をインストールすることで細胞が示す生命現象そのものに漸近させてゆく、という細胞再構成的アプローチは(楽観的すぎるかもしれないが) そう遠くない未来に実現されるだろう。一方で、分子を設計してモノを組み上げていくというボトムアップのアプローチは、ロボット工学に新たな風を吹き込み、そして分子ロボティクスという実態を得て発展しはじめている。DNAやタンパク質、脂質分子などから構成されるアメーバ型分子ロボットは、既存のバイオテクノロジーとの親和性も高く、分子ロボティク

スを次のステップへと押し上げるきっかけになることが期待できる。さらに期待を込めていえば、化学や材料科学の分野から次世代の分子デバイスが誕生し、それらをロボット工学や情報科学の方法論で統合していくことで、これまで人類が想像だにしていなかった新たな人工物が誕生してゆくのではないだろうか。その活躍をぜひ見たいものである。

#### 文 献

- 1) Zigmond, S.H. & Hirsch, J.G. (1973) Leukocyte locomotion and chemotaxis. New methods for evaluation, and demonstration of a cell-derived chemotactic factor. *J. Exp. Med.*, **137**, 387–410.
- 2) Yamamoto, R. & Kumar, P.K.R. (2000) Molecular beacon aptamer fluoresces in the presence of Tat protein of HIV-1. *Genes Cells*, **5**, 389–396.
- 3) Adleman, A.M. (1994) Molecular computation of solutions to

- combinatorial problems. *Science*, **266**, 1021–1024.
- 4) Diez, S., Reuther, C., Dinu, C., Seidel, R., Mertig, M., Pompe, W., & Howard, J. (2003) Stretching and transporting DNA molecules using motor proteins. *Nano Lett.*, **3**, 1251–1254.
  - 5) Keya, J.J., Suzuki, R., Kabir, A.M.R., Inoue, D., Asanuma, H., Sada, K., Hess, H., Kuzuya, A., & Kakugo, A. (2018) DNA-assisted swarm control in a biomolecular motor system. *Nat. Commun.*, **9**, 453.
  - 6) Sato, Y., Hiratsuka, Y., Kawamata, I., Murata, S., & Nomura, S.M. (2017) Micrometer-sized molecular robot changes its shape in response to signal molecules. *Robotics*, **2**, eal3735.
  - 7) Hagiya, M., Konagaya, S., Kobayashi, S., Saito, H., & Murata, S. (2014) Molecular robots with sensors and intelligence. *Acc. Chem. Res.*, **47**, 1681–1690.
  - 8) Pautot, S., Frisken, B.J., & Weitz, D.A. (2003) Production of unilamellar vesicles using an inverted emulsion *Langmuir*, **19**, 2870–2879.
  - 9) Krishnan, S., Zieler, E., Arnaut, V., Martin, T.G., Kapsner, K., Hennebreg, K., Bausch, A.R., Dietz, H., & Simmel, F.C. (2016) Molecular transport through large-diameter DNA nanopores. *Nat. Commun.*, **7**, 12787.
  - 10) Lu, P., Min, D., DiMaio, F., Wei, K.Y., Vahey, M.D., Boyken, S.E., Chen, Z., Fallas, J.A., Ueda, G., Sheffler, W., et al. (2018) Accurate computational design of multipass transmembrane proteins. *Science*, **359**, 1042–1046.
  - 11) Ogasawara, S., Ami, T., & Fujimoto, K. (2008) Autonomous DNA computing machine based on photochemical gate transition. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10050–10051.
  - 12) Takino, M., Kiga, D., Shoda, K., & Suyama, A. (2008) Experiments and simulation models of a basic computation element of an autonomous molecular computing system. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.*, **78**, 041921.
  - 13) Ohara, M., Takino, M., & Kawano, R. (2017) Nanopore logic operation with DNA to RNA transcription in a droplet system. *ACS Synth. Biol.*, **6**, 1427–1432.
  - 14) Thubagere, A.J., Li, W., Johnson, R.F., Chen, Z., Doroudi, S., Lee, Y.L., Izatt, G., Wittman, S., Srinivas, N., Woods, D., et al. (2017) A cargo-sorting DNA robot. *Science*, **357**, eaan6558.
  - 15) Douglas, S.M., Bachelet, I., & Church, G.M. (2012) A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, **335**, 831–834.
  - 16) Joseph, A., Contini, C., Cecchin, D., Nyberg, S., Ruiz-Perez, L., Gaitzsch, J., Fullstone, G., Tian, X., Preston, J., Volpe, G., et al. (2017) Chemotactic synthetic vesicles: Design and applications in blood-brain barrier crossing. *Sci. Adv.*, **3**, e1700362.

## 著者寸描

### ●佐藤 佑介 (さとう ゆうすけ)

東京工業大学, 日本学術振興会特別研究員 (SPD). 博士 (工学).

■略歴 2013年東北大学工学部卒業. 15年同大学院修士課程卒業, 同年博士課程進学. 18年博士課程修了. 日本学術振興会特別研究員 (DC2) を経て18年より現職.

■研究テーマと抱負 分子ロボティクス, 応用生物物理. 生命システムを凌駕するような人工分子システムを構築したい.

■ウェブサイト <https://sites.google.com/site/smnomuralaboratory/>

■趣味 弓道, 釣り, ツーリング.

### ●野村 M. 慎一郎 (のむら しんいちろう)

東北大学大学院工学研究科准教授. 博士 (理学).

■略歴 1997年静岡大学工学部材料精密化学科卒業. 99年名古屋大学大学院人間情報学研究科修士課程修了, 2002年京都大学大学院理学研究科修了後, 日本学術振興会特別研究員, 東京医科歯科大学COE特任講師, 京都大学WPI iCeMS特定研究員, JST さきがけ研究員 (兼任) 等を経て11年より現職.

■研究テーマと抱負 人工細胞工学, 応用生物物理, 分子ロボティクス. 命が吹き込まれたかのような人工物をできるだけたくさん世に送り出したい.

■ウェブサイト <https://sites.google.com/site/smnomuralaboratory/>

■趣味 タイヤ付きの乗り物乗り, 読書, 筆塗り (Splatoon).