

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Construction of molecular computers using functionalized DNA droplets
著者(和文)	公 靖
Author(English)	Jing Gong
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12340号, 授与年月日:2023年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:瀧ノ上 正浩,山村 雅幸,松浦 友亮,清尾 康志,藤枝 俊宣
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12340号, Conferred date:2023/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		GONG JING（公婧）		
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名		職 名
	主査	瀧ノ上 正浩		教授	審査員	藤枝 俊宣		准教授
	審査員	山村 雅幸		教授				
		松浦 友亮		教授				
		清尾 康志		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Construction of molecular computers using functionalized DNA droplets」と題し、英文で書かれ、四章より構成されている。

第一章「GENERAL INTRODUCTION」では、DNA ナノテクノロジーおよび分子ロボティクスの背景と課題について述べている。DNA 分子は、ワトソン・クリック塩基対形成によって自己集合し、デザイン通りに二次構造および高次構造を形成することができるため、DNA をプログラム可能な材料として利用し、DNA ハイドロゲル、DNA オリガミ、DNA 多面体など、さまざまな構造を構築することができると述べている。このような DNA ナノ構造は、DNA と他の機能性分子との相互作用を設計・制御することにより、分子検出、ドラッグデリバリー、疾病治療などへの応用が期待されているとしている。現在までに、様々な機能を持つ動的な DNA デバイスが構築されてきたが、複数の機能を組み合わせたシステムを実現することはまだ行われていないとしている。最後に、本研究の目的は、分子センシングや論理演算といった複数の機能を統合した機能性の DNA 分子コンピューティングシステムを実現することにあると述べている。

第二章「COMPUTATIONAL DNA DROPLET」では、DNA 液滴 (DNA Droplet) にバイオセンシング機能と分子論理演算機能を統合することで、腫瘍バイオマーカーであるマイクロ RNA (miRNA) をセンシングする機能を持った DNA 液滴コンピュータ (Computational DNA Droplet) を実現する技術について述べている。三本の一本鎖 DNA 分子から形成される Y 字型 DNA ナノ構造体を設計し、Y 字型 DNA ナノ構造の自己集合によってマイクロメートルサイズの DNA 液滴を構築し、さらに、六分岐構造を持つリンカー DNA 二種類によって異なる三種類の DNA 液滴を融合させた「融合 DNA 液滴」を構築したと述べている。融合 DNA 液滴内の六分岐構造を持つリンカー DNA は、miRNA が会合するための塩基配列部位を有するため、miRNA をセンシングする機能が付与されているとしている。この融合 DNA 液滴は、四種類の miRNA の有無によって分裂する、または、分裂しないという異なった挙動を示すことができるとしている。より具体的には、乳がん検出の際に用いられている三種類の miRNA (hsa-miR-1307-3p (miRNA-1)、hsa-miR-1246 (miRNA-2)、hsa-miR-6875-5p (miRNA-3)) が存在し、かつ、もう一つの miRNA (hsa-miR-4634 (miRNA-4)) が存在しないときにのみ、融合 DNA 液滴が分裂し、融合前の三種類の DNA 液滴に分裂するよう設計されていると説明している。共焦点顕微鏡を用いて実験を行い、この設計について実証できたと報告している。すなわち、この融合 DNA 液滴は、論理式 $((\text{miRNA-1} \wedge \text{miRNA-2}) \wedge (\text{miRNA-3} \wedge \neg \text{miRNA-4}))$ ($\wedge$ は AND、 $\neg$ は NOT) で表される miRNA パターンの認識を実行することができるように設計できたとしている。最後に、この融合 DNA 液滴は、miRNA 配列の特定パターンを認識し、乳がん診断に利用できるようになるだろうと述べている。

第三章「MACROPHAGE-LIKE MOLECULAR ROBOT」では、がん細胞を標的として攻撃できるマクロファージ様分子コンピュータのための DNA 液滴の構築について述べている。六分岐型 DNA ナノ構造の六本の腕のうち四本を DNA 液滴生成のための自己集合用の結合に利用し、残りの二本にがん細胞表面の抗原タンパク質に特異的に結合するアプタマーを修飾し、がん細胞を認識できるように設計したと説明している。また、自己集合用の四本の結合部位には光異性化能を持つアゾベンゼンを導入してあり、紫外線照射によって、アゾベンゼンのトランス-シス異性化で結合部位を不安定化させることができ、生体の至適温度 (37℃) 付近でも DNA 液滴の流動性を発揮させることに成功したとしている。これらの技術を組み合わせ、紫外線照射下において、標的細胞である、抗原タンパク質 protein tyrosine kinase 7 (PTK7) を細胞表面に発現したヒト急性リンパ芽球性白血病細胞 (CCRF-CEM cell) を DNA 液滴中に取

り込むことに成功したと報告している。この技術を応用すれば、がん細胞特異的に取り込んで攻撃するようなマクロファージ様分子コンピュータの構築ができるようになるだろうと述べている。

第四章「GENERAL CONCLUSIONS」では、本研究の結果を総括し、その技術の応用の可能性について論じている。本博士論文は、DNA 液滴を利用した DNA 分子コンピュータは、バイオマーカーmiRNA 分子を検出して論理演算を行い、液滴の分裂という物理現象を通して結果を出力することで、病気の診断を可能にしたり、また、特定の抗原タンパク質を認識して標的となるがん細胞に特異的に結合し、がん細胞を取り込んだりする動的な機能の実現を報告しているとしている。多段階のより複雑な論理演算や情報処理の機構の導入はまだできていないが、将来的には、そのような機能をシステム化することで、より複雑で高機能な分子コンピュータや分子ロボットの構築が可能になるだろうと議論している。

以上を要するに、本論文は、DNA 液滴をバイオセンシングやバイオコンピュータと融合させるために必要な物性や機能に関して詳細に検討したものであり、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。