

# 濃度制御に基づく DNA コンピューティング

「協調と制御」領域 山本 雅人

## 要旨

DNA 分子の超微小性や自律的会合性、及び、化学反応の超並列性を利用してこれまでにないまったく新しい計算手法を構築しようとする試みとして DNA コンピューティングが注目されている。相補的な DNA が二本鎖を形成するハイブリダイゼーションと呼ばれる反応を利用して組合せ決定問題の一例である有向ハミルトン経路問題を解く手法が 1994 年に Adleman によって提案され、以後、様々な決定問題の解法アルゴリズムが提案された [1][2][3]。本研究では、この Adleman の手法を拡張し組合せ最適化問題の一例である最短経路問題に対して適用可能な手法の提案を行う。有望な解候補のみを生成することで大規模化を狙い、DNA の濃度をうまく利用することで解候補の選別を可能とした。具体的な実験に基づいた最短経路問題の解法を通して、DNA コンピューティングにおける基本的化学反応の制御手法の確立、新しい実験手法の提案、シミュレーションモデルの構築、新しい計算モデルの提案、などを行った。

## 1. 研究の狙い

本研究では、現在の DNA コンピューティングが抱える問題のブレークスルーとなる濃度制御による手法を提案する。本手法は、DNA の本来持つ性質の一つである溶液性(水の中で数多くの分子が存在すること)に焦点をあて、DNA 分子の濃度を制御することで、目的とする DNA 配列(ターゲット DNA)の生成濃度を高くすることが期待できるものである。具体的な例として、最短経路問題を取り上げ、DNA コンピューティングの実験過程について、シミュレーションによる分析、分子化学的実験とともに本手法の確立を目指す。ここでの狙いは、新しい濃度という概念を計算に持ち込むと同時に、対象とする問題のサイズを大きくすることを目的とし、個々の実験操作それぞれについて、計算精度や計算時間といった観点から見直しを行うことである。現在の技術における限界的な規模の問題を扱うことで、現在の技術の問題点や限界が見え、それらを解決していくことで最終的なスケールアップを狙う。

以下は各期における具体的な研究項目である。

- 平成 12 年度後期
  - ・ハイブリダイゼーションシミュレーションモデルの構築とそのパラメータ調整
  - ・最短経路問題への適用におけるハイブリダイゼーション後の生成 DNA 濃度定量
  - ・PCR 増幅プロセスの要因効果に関する基礎実験
- 平成 13 年度前期
  - ・長さが同じで塩基配列の異なる DNA の分離手法を用いたアルゴリズムの提案
  - ・PCR 増幅の再現性と増幅効率を高めるための実験プロトコルの確立
- 平成 13 年度後期
  - ・同じ鎖長の DNA を分離するための DDGE, CDGE, 及び、ポリアクリルアミド電気泳動の分離精度の検討

- ・構造の単純な最短経路問題を使用したシミュレーションのパラメータ調整
- ・ライゲーション, 及び, カイナーション反応演算の精度と時間短縮に関する検討
- 平成 14 年度前期
  - ・バルジループを含む DNA 塩基配列の二本鎖形成への影響の調査
  - ・シミュレーションモデルのパラメータ調整
  - ・PCR 増幅の再現性向上のためのデータ収集とパラメータ設計に関する理論構築
  - ・State Transition PCR (ST-PCR)による最短経路問題の解法
- 平成 14 年度後期
  - ・DNA 塩基配列のバルジループ構造の安定性について
  - ・State Transition PCR (ST-PCR)による最短経路問題の解法
  - ・実験の信頼性向上のための動的パラメータ調整アルゴリズムの提案
  - ・ヘアピン構造 DNA を利用した分子デバイスの開発
- 平成 15 年度前期
  - ・ST-PCR による最短経路問題の解法のスケールアップに関する検討
  - ・実験の信頼性向上のための動的パラメータ調整ツールの開発
  - ・Nested PCR, 及び, ヘアピン構造 DNA を利用した DNA メモリの開発
  - ・バルジループ構造をもつ DNA 塩基配列の安定性に関するパラメータの算出

## 2. 研究方法と成果

本研究での主な研究成果は以下の通りである.

### (1) ハイブリダイゼーションに基づく最短経路問題の解法アルゴリズムの提案

濃度制御 DNA コンピューティングでは濃度の大きな DNA 分子がハイブリダイゼーションにおいて, より反応に関与することを利用して最短経路問題を解く. 濃度制御によってある程度有望な解を表現する DNA のみを生成することになるが, 解の抽出段階において同じ長さを持つ DNA を分離する必要がある. これまでの研究で, その分離手法に関して変性剤濃度勾配ゲル電気泳動(DGGE), 及び, 変性剤定濃度ゲル電気泳動(CDGE)を利用した分離手法の提案を行い, 有効性の検証を実験によって明らかにした(図 1). また, DGGE, CDGE 法を適用する際, GC クランプと呼ばれる G と C のみからなる長さ 30 の配列をプライマーに付加して分離を行った結果, 分離精度の向上が見られることがわかり, その結果から最短経路問題を解くためのアルゴリズムが確立できた.

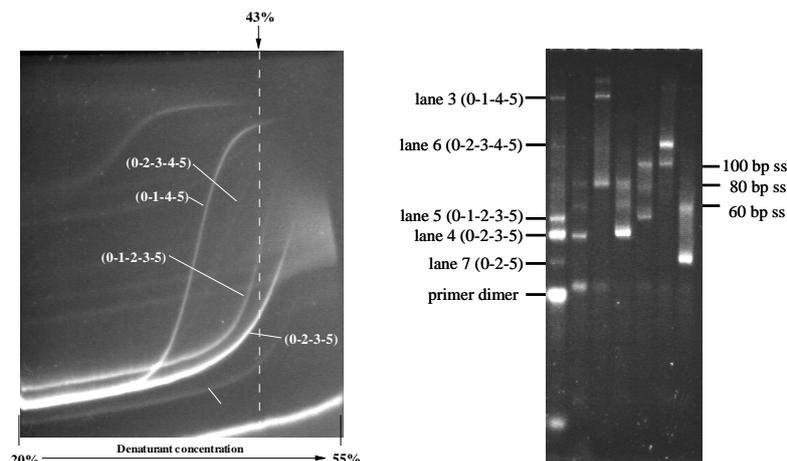


図 1： DGGE, CDGE による経路の分離

また、ハイブリダイゼーション過程によって生成される様々な種類の DNA 結合体の濃度を見積もるシミュレーションモデルを構築し、シミュレータの開発を行った。シミュレーションのパラメータ調整をする際に、ハイブリダイゼーションによる経路生成が温度スケジュールと密接な関係にあることがわかり、さらなる検討が必要であることがわかった。現段階では、サーマルサイクラーを用いて温度管理を正確に行い、かつ、温度の下げ方がある程度早くした方がミスハイブリダイゼーション等、望まない反応が起きないことがわかった。このような条件の下で、単純な構造を持つグラフを対象とした最短経路問題を解くことでシミュレーションのパラメータの調整を行った。その結果、実験結果との一致が見られた。

### (2) 塩基配列設計手法の確立

DNA コンピューティングにおける計算精度の向上を目指した場合、塩基配列設計は大きな課題の一つである。これまでの塩基配列設計は、ミスハイブリダイゼーション(望まない二本鎖形成)しない配列設計のために、塩基配列間のずらしを考慮したハミング距離を一定以上に保つ配列を求める最適化問題に帰着して設計する手法が一般的であった [4][5]。しかしながら、この方法では比較的安定な構造として知られているバルジループ構造をとる DNA の影響を考慮していないため、DNA 塩基配列の正しい評価ができないと考える。本研究では、ループの部分の塩基が一つであるシングルバルジループ構造の安定性について検討した。具体的には、シングルバルジループ構造をとる DNA の融解温度( $T_m$ )を予測するために、Nearest-Neighbor モデルの拡張を行い、バルジループ部分配列の自由エネルギーを実験データに基づいて算出することを行った。バルジ部分が配列内での位置に存在するかによって、融解温度が大きく影響を受けることも同時に示した。しかし、モデルを徐々に組み立てながら精度を向上することを目指し、まず、バルジ部分の位置による影響をなくすために、バルジ部分が配列の真ん中にある場合について、部分配列の自由エネルギーの算出を行った。部分配列の種類、すなわち、算出する自由エネルギーの値は全部で 64 種類あり、それらのすべてについて算出を完了した。この結果を利用するとバルジループ構造をとる可能性のある DNA 塩基配列の安定性について、融解温度の予測を利用することにより評価が可能となることが期待される。

また、DNA の片側の末端部分が固相上に固定されていた場合に、固定されていない場合と比較して、バルジループ構造をとる DNA の安定性が変化することを示し、固相上での DNA のハイブリダイゼーション反応を利用する DNA コンピューティングモデルを扱う際に注意が必要であることを実験によって示した。さらに、上記実験結果を反映させた塩基配列設計を考えた場合、最適化問題を効率的に解く必要がある。そこで、厳しい制約条件を満たす配列集合を求める際に 2 段階の探索を行う方法を提案しその有効性を示した。

### (3) ライゲーション、及び、カイネーション反応の精度分析と時間短縮

ライゲーション反応(DNA 鎖の継ぎ目を結合させる反応)において、ライゲーション反応時間と反応効率との関連を調べた。具体的には、ライゲーション時間を 10 秒から 20 時間程度まで変化させ、ライゲーション反応が実際に起こっているかを経路生成の問題に帰着させて測定した。その結果、ほぼ数秒でライゲーション反応の 90%以上が終了しており、その後はゆっくりと反応が進んでいることが確認できた。また、ライゲース(酵素)の量による影響もかなりあることがわかった(図 2)。

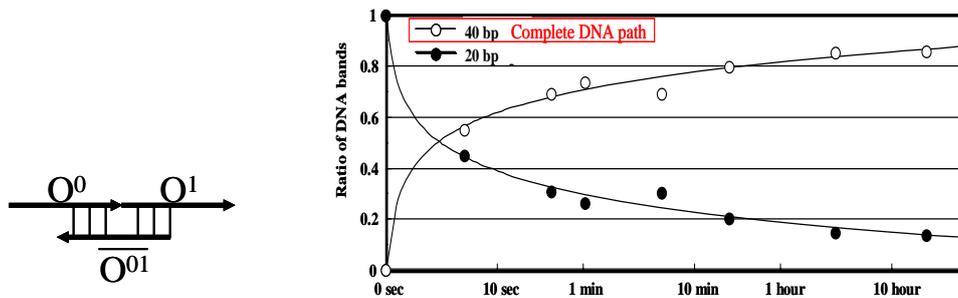


図2 ライゲーション反応の効率

この成果により, DNA コンピューティングにおける計算(反応)時間を大幅に縮める可能性を確認できた。

(4) 化学反応の信頼性向上のための実験パラメータ調整に関する理論構築とツール開発

DNA コンピューティングにおいて計算の精度を向上させることは, 化学反応が望み通りに実行され, 再現性を高めることと捉えることができる。従来, 化学反応の実験プロトコルは経験に基づいて構成されてきたものが多い。本研究では, 実験計画法に基づいた品質工学的手法による実験パラメータの設計, 分析手法を提案し, 実験の再現性に基づいた信頼性尺度を導入し, PCR(ポリメラーゼ連鎖反応)における有効性を示した。また, 実験データが徐々に蓄積されていく中で, これまでのデータをすべて用いることによって適切な実験パラメータ設定を出力可能な支援手法の提案を行った。すなわち, 実験データの追加によって動的に最適プロトコルの変更が可能となる。本手法には, Mahalanobis Taguchi System (MTS)を利用した新しいパラメータ調整の理論構築を行った。また, 実験計画法に基づいたパラメータ調整についても理論構築を行い, 実験の信頼性向上のためにどのパラメータの影響が大きいといった分析が可能となった。これらの手法を利用するためのツール開発を行った(図3)。

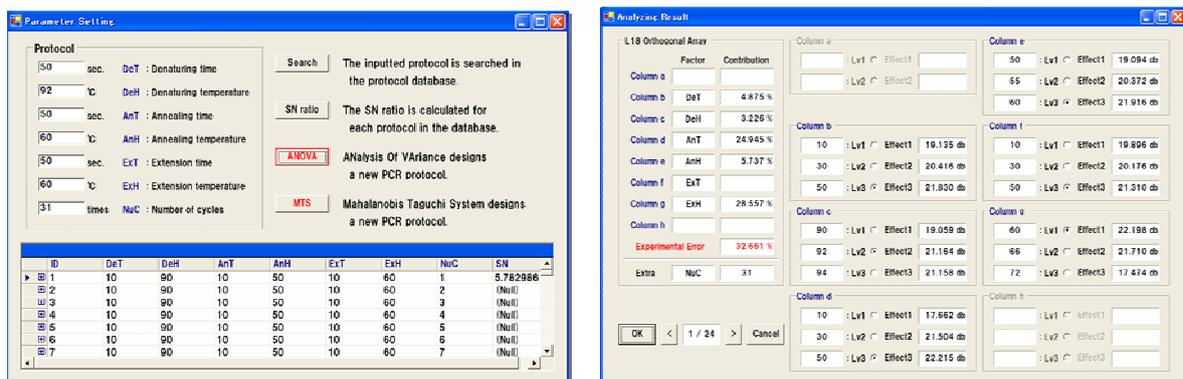


図3 DNA コンピューティングのためのパラメータ設計・分析ツール

(5) 状態遷移 PCR による最短経路問題の解法アルゴリズムの提案

濃度制御 DNA コンピューティングの新しい計算モデルとして, 状態遷移型 PCR(State Transition PCR(ST-PCR))を用いて最短経路問題を解く手法を提案した。現在の状態を保持する状態分子と状態遷移を行うための状態遷移分子を用いて, 状態分子の反応を制御する(図4)。これまでの状態遷移モデルは, DNA のヘアピン形成を利用したものや制限酵素を利用したものなどがあつた。しかしながら, これらの手法では状態遷移を制御することが困難であつたり, 多数の状態遷移が困難であつたりする問題点があつた。本研究で提案したモデルでは, 状態遷移分子の濃度を制御すること

で、溶液中に存在する状態分子の濃度を制御し、並列的局所探索が可能となる。このような状態遷移型 PCR モデルの実現可能性について検討した。この状態遷移モデルを利用して最短経路問題の解法アルゴリズムを提案し、11 頂点の問題について適用した。また、状態遷移分子の 3'末端側のポリメラーゼ伸長が起きないように、3'末端側を修飾する手法について検討した。また、状態分子、状態遷移分子の塩基配列の長さの検討を行った。

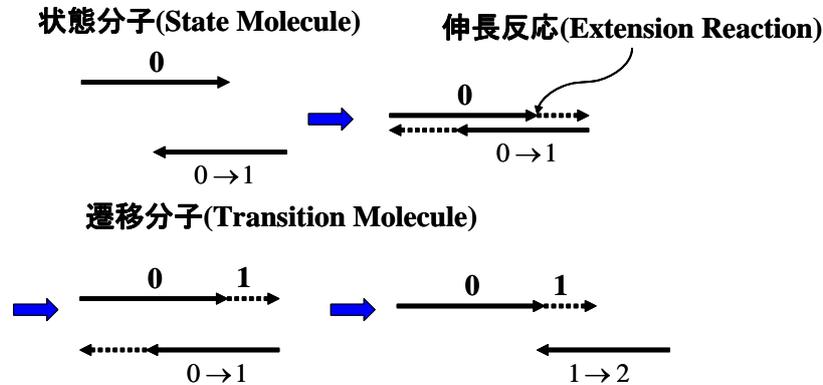


図 4 状態遷移型 PCR

(6) Nested PCR, 及び, ヘアピン構造 DNA を利用した DNA メモリの構築

新しい DNA コンピューティングの計算モデルとして, Nested PCR, 及び, ヘアピン構造 DNA を用いた DNA メモリの構築を行った。Nested PCR は PCR 増幅を多重に行うことで DNA を段階的に増幅する実験手法である。DNA 分子に多重のアドレス部とデータ部に相当する塩基配列をコードし, 多様なアドレス空間を持つ DNA 分子を用意する。データの取り出しは, アドレスに相当する複数のプライマー対を指定し, それぞれのプライマー対を用いて Nested PCR を行うことによって実行する。多重のアドレス空間を利用することにより, アドレスに相当する塩基配列数に対して指数関数的な数のアドレス空間を定義できる。本研究では, 27 のアドレスを持つ DNA 分子のデータ取り出しが正確に行えることを実験によって示した。また, 濃度制御手法を利用することによって, 約 10,000 のアドレスにおいても同様にデータの取り出しが可能となることを示唆する実験系を構築し, 実験を行うことでスケールアップが可能であることを示した。

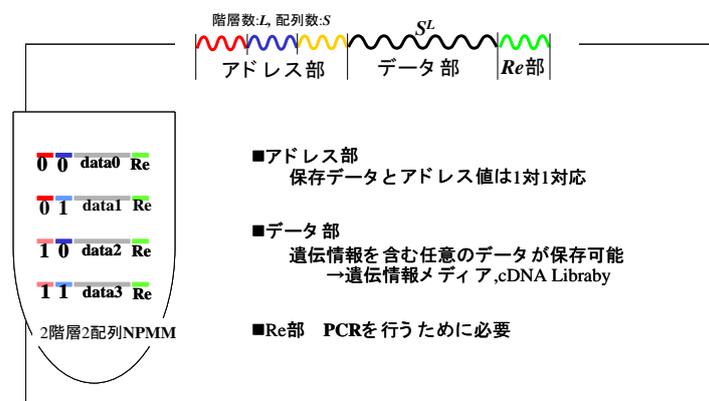


図 5 Nested PCR に基づく DNA メモリ

また, 一本鎖 DNA の内部に自分自身と相補な配列が存在する場合は, DNA がヘアピン構造をとる。これを利用したメモリの構築を行った。ヘアピン構造をとっている DNA を入れた溶液に, ヘ

ヘアピン構造の一部に相補的な配列を入れると相補的な部分がアニールすることによってヘアピン構造が壊れる。ヘアピン構造をとっているときととっていないときをビットの0と1に対応させることによって、4ビットのメモリを構築した。各ビットに対応する相補配列を入れることでそのビットを0から1に変更することが可能となる。このメモリを構築し、正常に動作することを実験によって示した。

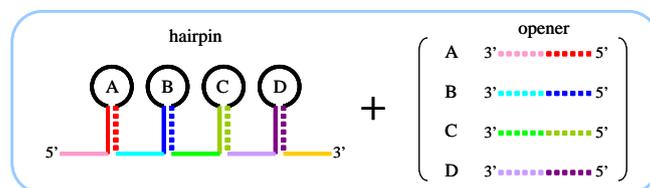


図6 ヘアピン構造 DNA を利用した DNA メモリ

### 3. 今後の展望

研究開始時には、濃度制御 DNA コンピューティングによって最短経路問題を解くアルゴリズムを提案し、問題のスケールアップを狙うことで DNA コンピューティングが抱えるいくつかの問題を明らかにして、それらの解決を試みることを考えて研究を行ってきた。その中で、小規模な問題でさえも予想外に多くの問題が存在することが徐々にわかってきた。そこで、解ける問題の大規模化を中心に据えるよりも、もっと根本的な DNA の性質や化学反応の特性、といった点に重点をおいて研究を進めた方が良いと考え、化学反応の正確な制御をより中心的な課題として研究を行ってきた。本研究で得られた成果は DNA コンピューティングの分野のみならず、バイオテクノロジーや DNA ナノテクノロジーなどの生体分子を正確に制御する必要のなる多くの分野において広く今後も利用可能となる有用な知見を得たと考えられる。例えば、バルジループ構造をもつ DNA の安定性を正しく評価するための手法や、化学反応を安定化させるためのパラメータ調整手法の構築などは、地味な研究ではあるが有用な成果であると考えている。特に、バルジループ構造をとるような DNA の安定性については、融解温度の予測モデルの確立などへの発展によって、より有用な結果を得ることが期待できる。一方、これらの多くの知見から、状態遷移型 PCR, Nested PCR, ヘアピン構造 DNA といった新しい計算モデルの提案を行ったが、今後はこれらの応用について積極的な研究を行っていく必要があるであろう。

### 引用文献

- [1] L. Adleman, Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems, Science, Vol. 266, pp. 1021-1024 (1994)
- [2] R. J. Lipton. DNA Solution of Hard Computational Problems, Science, Vol. 268, pp. 542-545 (1995)
- [3] Q. Quyang, P. D. Kaplan, S. Liu and A. Libchaber, DNA solution of the maximal clique problem, Science, Vol. 278, pp. 446-449 (1997)

[4] R. Deaton, R. C. Murphy, J. A. Rose, M. H. Garzon, D. R. Franceschetti and S. E. Stevens, Good Encodings for DNA-based Solutions to Combinatorial Problems, in Proc. 2nd Annual Meeting on DNA Based Computers, Princeton, USA (1996).

[5] M. Arita, S. Kobayashi, DNA Sequence Design Using Templates, New Generation Computing, Vol. 20, pp. 263-277 (2003)

[6] K. Sakamoto, H. Gouzu, K. Komiya, D. Kiga, S. Yokoyama, T. Yokomori and M. Hagiya, Molecular Computation by DNA Hairpin Formation, Science, Vol. 288, pp. 1223-1226 (2000)

## 発表リスト

### [査読付き論文]

[1] Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Study of the Efficient Parameter Setting based on Mahalanobis-Taguchi Strategy, Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03), pp. 640-643 (2003)

[2] Satoshi Kashiwamura, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Two Step Search for DNA Sequence Design, Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03), pp. 1815-1818 (2003)

[3] Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: The Effect on a Bonding Strength by the Freedom of Movement of a DNA strand on a Solid Support in DNA Computing, Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03), pp. 1901-1904 (2003)

[4] Keisuke Hashimoto, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: State Transition Model Based on DNA Polymerization, Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03), pp. 1889-1892 (2003)

[5] Naoto Takahashi, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Construction of DNA Hairpin based RAM, Proceedings of the International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC03), pp. 1897-1900 (2003)

[6] Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Nearest-Neighbor Thermodynamics of DNA Sequences with Single Bulge Loop, Proceedings of 9th International Meetings on DNA Based Computers (DNA9), pp. 150-159 (2003)

- [7] Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto, Hiroki Uejima, Masami Hagiya, Kensaku Sakamoto and Azuma Ohuchi: Conformational Addressing using the Hairpin Structure of Single-strand DNA, Proceedings of 9th International Meetings on DNA Based Computers (DNA9), pp. 197-201 (2003)
- [8] Fumiaki Tanaka, Atsushi Kameda, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: The Effect of the Bulge Loop upon the Hybridization Process in DNA Computing, Evolvable Systems: From Biology to Hardware, 5th International Conference (ICES 2003), LNCS 2606, pp. 446-456 (2003)
- [9] Satoshi Kashiwamura, Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Hierarchical DNA Memory Based on Nested PCR, DNA Computing, 8th International Workshop on DNA-based Computers, LNCS 2568, Springer-Verlag, pp. 112-123 (2003)
- [10] Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba, Yumi Kawazoe and Azuma Ohuchi: Local Search by Concentration Controlled DNA Computing, The International Journal of Computational Intelligence and Applications (IJCIA), Vol. 2, No. 4, pp. 447-456 (2002)
- [11] Masashi Nakatsugawa, Satoshi Kashiwamura, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Towards a High Reliability of the PCR Amplification Process in DNA Computing, The International Journal of Computational Intelligence and Applications (IJCIA), Vol. 2, No. 4, pp. 423-432 (2002)
- [12] Yumi Kawazoe, Toshikazu Shiba, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: A Security System for Personal Genome Information at DNA level, Proceedings of IEEE Computer Society Bioinformatics Conference, pp. 314-320 (2002)
- [13] Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: An Analysis of Computational Efficiency on DNA Computing, Proceedings of 3rd International Conference on Unconventional Models of Computation (UMC' 02), pp. 191-198 (2002)
- [14] Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba, Yumi Kawazoe and Azuma Ohuchi: A Separation Method for DNA Computing Based on Concentration Control, New Generation Computing, Vol. 20, pp. 249-259 (2002)
- [15] Satoshi Kashiwamura, Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Hierarchical DNA Memory based on Nested PCR, Preliminary Proceedings of Eighth International Meeting on DNA Based Computers (DNA8), pp. 231-240 (2002)
- [16] Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Improvement

of the Reliability of Experiments in DNA Computing, Preliminary Proceedings of Eighth International Meeting on DNA Based Computers (DNA8), p. 333 (2002)

[17] Yumi Kawazoe, Toshikazu Shiba, Masahito Yamamoto and Azuma Ohuchi: Constructions of Security System for Information Encoded by DNA, Preliminary Proceedings of Eighth International Meeting on DNA Based Computers (DNA8), p. 337 (2002)

[18] Fumiaki Tanaka, Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Towards a General-Purpose Sequence Design System in DNA Computing, Proceedings of 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002), pp. 73-78 (2002)

[19] Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Simulation Analysis of Hybridization Process for DNA Computing with Concentration Control, Proceedings of 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002), pp. 85-90 (2002)

[20] Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Design of a PCR Protocol for Improving Reliability of PCR in DNA Computing, Proceedings of 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002), pp. 91-96 (2002)

[21] Nobuo Matsuura, Masahito Yamamoto, Atsushi Kameda, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: The Efficiency of Computation by using DNA Concentration, Proceedings of The Seventh International Symposium on Artificial Life and Robotics (A-Rob 7th '02), Oita (Japan), Vol. 2, pp. 681-684 (2002)

[22] Nobuo Matsuura, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba, Yumi Kawazoe and Azuma Ohuchi: Solutions of Shortest Path Problems by Concentration Control, Proceedings of 7th International Meeting on DNA Based Computers, pp. 231-240 (2001)

[23] Satoshi Kashiwamura, Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Towards Optimization of PCR Protocol in DNA Computing, Proceedings of 7th International Meeting on DNA Based Computers, pp. 283-292 (2001)

[24] Fumiaki Tanaka, Masashi Nakatsugawa, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Developing Support System for Sequence Design in DNA Computing, Proceedings of 7th International Meeting on DNA Based Computers, pp. 340-349 (2001)

[25] Masashi Nakatsugawa, Satoshi Kashiwamura, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: Towards a High Reliability of the PCR Amplification Process in DNA Computing, Proceedings of Fourth International Conference on Computational Intelligence and Multimedia Applications (ICCIMA'01), pp. 158-162 (2001)

[26] Masahito Yamamoto, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba, Yumi Kawazoe and Azuma Ohuchi: Local Search by Concentration Controlled DNA Computing, Proceedings of Fourth International Conference on Computational Intelligence and Multimedia Applications (ICCIMA'01), pp. 167-171 (2001)

[27] Kentaro Matsuno, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: An in vivo approach to molecular computation, Proceedings of The Sixth International Symposium on Artificial Life and Robotics, pp. 532-535 (2001)

[28] Nobuo Matsuura, Masahito Yamamoto, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: DNA computing for shortest path problem, Proceedings of The Sixth International Symposium on Artificial Life and Robotics, pp. 81-84 (2001).

[29] Masahito Yamamoto, Jin Yamashita, Toshikazu Shiba, Takuo Hirayama, Shigeharu Takiya, Keiji Suzuki, Masanobu Munekata and Azuma Ohuchi: A Study on the Hybridization Process in DNA Computing, DNA Based Computers 5, DIMACS Series 54 in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science, pp. 101-110 (2000)

[30] Masahito Yamamoto, Nobuo Matsuura, Toshikazu Shiba and Azuma Ohuchi: DNA Solution of the Shortest Path Problem by Concentration Control, Genome Informatics 2000, pp. 466-467 (2000)

### **【解説】**

[1] 山本 雅人, 柴 肇一, 大内 東: DNA コンピューティングパラダイム-その原理と工学応用への課題, システム/情報/制御, Vol. 46, No. 5, pp. 260-268 (2002) (解説)

[2] 山本 雅人, 大内 東: 濃度制御 DNA コンピューティング, 電気学会誌, Vol. 122, No. 3, pp. 152-155 (2002) (解説)

### **【著書】**

[1] 大内東, 山本雅人, 川村秀憲, 他, 相互作用科学シリーズ, 「生命複雑系からの計算パラダイム」, 森北出版, (2003)

### **【国内発表】**

[1] 山本雅人, 亀田充史, 柏村聡, 大内東: DNA コンピューティング-最適化問題の解法と大規模 DNA メモリの構築, 第 2 回情報フォトニクス研究会, pp. 1-6 (2003)

[2] 山本雅人, 松浦亘男, 柴肇一, 川添祐美, 大内東: 濃度制御 DNA コンピューティングによる最短経路探索, 第 40 回計測自動制御学会学術講演会予稿集, CD-ROM, 305A-4 (2001)

- [3] 田中文昭, 中津川雅史, 山本雅人, 柴肇一, 大内東 : DNA コンピューティングにおける塩基配列設計支援システムの構築, 第 40 回計測自動制御学会学術講演会予稿集, CD-ROM, 305A-5 (2001)
- [4] 中津川雅史, 柏村聡, 山本雅人, 柴肇一, 大内東 : DNA コンピューティングの PCR 操作における実験計画法の適用, 第 40 回計測自動制御学会学術講演会予稿集, CD-ROM, 305A-6 (2001)"
- [5] 田中文昭, 中津川雅史, 山本雅人, 柴肇一, 大内東 : DNA コンピューティングのための配列設計支援システム, 情報処理北海道シンポジウム 2001 講演論文集, pp. 125-126 (2001)
- [6] 柏村聡, 中津川雅史, 山本雅人, 柴肇一, 大内東 : DNA コンピューティングにおける PCR 最適化に関する研究, 情報処理北海道シンポジウム 2001 講演論文集, pp. 127-128 (2001)
- [7] 山本雅人, 松浦亘男, 柴肇一, 大内東 : DNA コンピューティングによる組合せ最適化, 第 12 回 RAMP シンポジウム論文集, pp. 23-30 (2000)