

# 博士学位論文審査要旨

申請者 : 大久保文哉  
論文題目 : A Study on Computation Capability of Biochemical Reactions  
(生化学反応による計算能力の研究)  
申請学位 : 博士(理学)

主任審査員 : 早稲田大学教授 理学博士(東京大学) 横森 貴  
審査委員 : 早稲田大学教授 理学博士(早稲田大学) 守屋 悦朗  
審査委員 : 電気通信大学教授 博士(工学)(東京大学) 小林 聡  
審査委員 : 名古屋大学准教授 博士(情報学)(京都大学) 鈴木 泰博

## 1. 本論文の位置付け

近年、理論計算機科学の分野において、生化学反応系の計算モデルに関する研究が注目を集めている。生化学反応系の計算モデルを研究する主な目的として、以下の二つが挙げられる。一つは、生化学反応系がどのように情報処理を実現しているかを理解することである。試験管内において、化学反応は状態遷移を行うような情報処理メカニズムとみなすことができる。生化学反応系を計算機構とみなせば、その反応系のもつ性質を計算理論を用いて研究することができる。もう一つの目的は、生化学反応系を人工的に合成するための方法論を確立することである。目標とする生化学的な機能を実現するためには、適切なモデルを設計することが必要とされる。生化学反応系のモデルを設計するための方法論は、以下の三つのカテゴリーに分類することができる。

### 1. 微分方程式によるアプローチ :

化学反応プロセスの解析においては、試験管内の各分子の濃度が重要な役割を果たし、分子数が膨大であるとき、濃度は連続量で近似される。このとき、微分方程式を用いることによって、連続量の濃度の変化を容易に記述することができる。微分方程式による生化学反応系のモデルでは、反応系の振る舞いを調べる問題を、対応する微分方程式を解析するという問題に還元できるという利点がある。

### 2. 多重集合書き換え系によるアプローチ :

反応に関わる分子数が比較的少ないとき、各分子の濃度は離散量として扱うのが適切である。そのような場合、多重集合の概念を用いて分子の濃度を表すことが多い。多重集合書き換え系は、化学反応系を極めて自然な方法でモデリングすることのできる離散状態の遷移系である。例えば、理論計算機科学の分野において研究されている、ベクトル加算系やペトリネットも多重集合書き換え系に分類することができる。多重集合書き換え系によるモデルを用いることによって、化学反応系の性質を構成的な手法によって解析することが可能となる。

### 3. 分子計算的アプローチ：

前述の二つのアプローチでは、各分子は単なる記号として扱われるが、分子の構造や生化学的な性質を扱うような形式モデルも考えられる。“分子計算”と呼ばれる研究分野では、DNA 分子などの“構造分子”の生化学的な性質を利用して計算を実現することを目標としている。この分野における初期の成果として、1994 年のエイドルマンによる革新的な生化学実験が知られている。エイドルマンは NP 完全問題として知られる“有向ハミルトンパス問題”を、DNA 分子に符号化することにより、実験的に解く方法を示した。この実験では、DNA の二重鎖構造と“ワトソン・クリック相補性”と呼ばれる性質が重要な役割を果たす。

本論文は、生化学反応系に対して計算モデルを設計し、解析することにより、生化学反応系のもつ計算能力を明らかにすることを目的としている。そのために、上述のアプローチ 2. と 3. に分類される方法論を用いている。すなわち、第 3 章では多重集合書き換えによる計算モデルを、第 4 章と第 5 章では DNA 分子の構造と性質に基づく計算モデルを考察している。そして、これらのモデルのもつ計算能力を解析するための手法として、形式言語理論や計算理論が援用されている。

## 2. 各章の内容と論評

### 第 1 章：導入

この章では、本論文における研究の背景と位置づけについて述べている。

### 第 2 章：準備

この章では、本論文全体において使用する形式言語理論や多重集合理論の基本的な用語と概念の定義、記法について述べている。

### 第 3 章：反応オートマトン

この章では、“反応オートマトン”という多重集合書き換えによる新しい計算モデルについて考察している。これは、生化学反応系に適したモデルを構築するために、2007 年に Rozenberg らの導入した“反応システム”という形式的体系を研究の出発点としている。反応システムは、「生体機能の発現は生化学反応間の相互作用によって決定される」というアイデアに基づいて構成されている。相互作用を制御するメカニズムとして、反応物と抑制物という 2 つの構成要素が重要な役割を担っている。反応システムは、反応過程のシミュレーション解析や細胞内における機能発現のメカニズムの解明などへの貢献が期待されている。

この反応システムに基づいて、本論文では、文字列の集合を受理する計算機構として反応オートマトンを導入している。反応オートマトンにおいて、各反応は反応物、抑制物、生成物からなる 3 つ組として定式化されている。ただし、反応システムとは異なり、反応オートマトンでは反応物と生成物は多重集合として扱われているのが特徴である。反応システムとのもう 1 つの相違点は、反応オートマトンは入力として文字列を受け取り、計算することである。つまり、反応オートマトンは多重集合書き換えに基づいて言語を受理す

る計算モデルである。

反応オートマトンの理論に関する主要な結果として、

- 反応オートマトンがチューリング計算可能であること、つまり任意の帰納的可算言語が反応オートマトンによって受理されることが示されている。さらに、
- 反応オートマトンにおいて計算領域が制限されたクラスが導入され、それらのクラスと等価な対応するチューリング機械の部分クラスについても考察されている。

これらの結果は、生化学反応系のもつ計算能力を理論的に解明した非常に興味深い結果といえる。

#### 第4章：ヘアピン半完全化演算

この章では、DNAヘアピンと呼ばれる分子構造をもとに“ヘアピン半完全化演算”という言語演算を導入し、ヘアピン半完全化演算とその反復演算が、各種の形式言語族に対してどのような効果をもたらすか、という言語演算の閉包性が論じられている。

DNAヘアピン構造とは、ワトソン・クリック相補性とアニーリングによって、ある条件の下で一本鎖のDNA分子がとる二次構造のことをいう。DNAヘアピン構造は、分子計算の分野における新しい計算メカニズムとして多くの応用をもつ。本論文における“ヘアピン半完全化演算”は、2002年にHagiyaらによって提案され、分子生物学的な実験において良く知られた技法である“Whiplash PCR”の形式的な数理モデルを提供している、という点で非常に興味深い概念である。この章では、

- すべての抽象言語族が片側の反復ヘアピン半完全化演算について閉じていること、
- 文脈自由言語族は反復ヘアピン半完全化演算に関して閉じていること

などが示されている。これらの結果は、Whiplash PCRなどヘアピン構造に基づく生化学的実験手法のもつ計算能力に対して、計算理論からの新たな知見を与えている点で重要である。

#### 第5章：挿入システム

近年、ゲノムサイエンスと遺伝子操作技術の発展に伴い、特に、分子計算理論の観点から、DNA配列の挿入・削除を動機付けとする、挿入・削除演算に基づく計算モデルが注目されている。一方、計算モデルの生体分子による実装という観点から、解析が煩雑になる文脈依存演算よりも単純な文脈自由の挿入・削除演算を研究することが重要であると考えられる。

本章では、そのような文脈自由の挿入演算だけを用いる計算モデルが考察され、以下のような表現定理が証明されている。

- 任意の文脈自由言語は、単純な文脈自由挿入システムと、スター言語とよばれる単純構造の正規言語との共通部分の射影として表現可能である。さらに、この結果の拡張として、

- 任意の帰納的可算言語に対しても，同様の特徴付け定理が得られる．

このように，単純な挿入システムと簡単な構造の正規言語による文脈自由言語族，および帰納的可算言語族の特徴付けが得られることは特筆すべき結果であり，さらに，これらは2008年のPăunらによる従来の結果を改良したものとなっている点において評価に値する．

### 3. 結論

本論文は，DNAなどの生体高分子の構造，および生化学反応のもつ性質に関する知見に基いて，幾つかの新しい計算モデルを提案し，それらの計算能力（言語生成能力）と生成される言語族の性質を数理的に解析している．これにより，“計算とは何か”という根源的な学術テーマに対して（従来の計算理論からの意味付けとは全く異なる）生化学的な視点からの新しい知見が得られている．このように，本論文で得られた成果は分子計算をはじめとする“自然計算の理論”における新たな方向性を開拓し，さらなる進展に寄与すると同時に，分子生物学においても幾つかの独創的な知見をもたらす潜在的な可能性を秘めていると思われる．

これらの結論は，本論文において得られたすべての成果が，国際的に高く評価されている複数の査読付き学術雑誌に掲載されたという事実によっても裏付けられている．

以上の理由により，審査員一同は本論文が博士（理学）の学位に値するものであることを認める．

以上  
2013年12月