

生体分子シーケンサー

(阪大産研) ○谷口 正輝

Biomolecule Sequencer (*SANKEN, Osaka University*)○Masateru Taniguchi

A biomolecule sequencer is an analytical system that directly sequences the base sequences of DNA and RNA and the amino acid sequences of peptides at the single-molecule level. This analysis system can also directly decode the chemical modifications of DNA, RNA and peptides that act as markers for diseases. Biomolecule sequencers are becoming a powerful analytical method for discovering cancer vaccines as well as for genetic and other testing methods, and are being integrated with AI and quantum computers.

Keywords : Sequencer; Single Molecule; DNA; RNA; Peptide

そろそろ化学で生物を一般化する時代に突入したようである。20 世紀は、物理で、とりわけ量子力学で化学は一般化された。その原動力は、コンピュータと計測システムの飛躍的な進歩にある。DNA を構成する 4 つの塩基分子やタンパク質を作る 20 個のアミノ酸などの限定されたユニットの性質は解き明かされてきた。

魅力的な生体分子の性質は、多様な分子間相互作用により生み出されている。今や、蓄積された膨大な計算・計測データを学習した AI は、統計平均的な生体分子の分子間相互作用を言い当てるに至った。片や、少数分子を起点にする生命現象は多い。DNA の特異的な化学修飾であるエピジェネティック修飾はその代表例であり、細胞分化や遺伝子スイッチを制御する。AI が学習していない少数分子のデータが、生命現象を解き明かす鍵となる。

少数分子の観察を可能にした 1 分子計測法の挑戦は、ビッグデータ解析と 1 分子識別にあった。今まさに、これらの高いハードルは、日々進化する AI により、飛び越えられつつある。次の挑戦は、少数分子と生命現象を結び付けることにある。生命現象は、特定の生体分子間の相互作用による。莫大な組み合わせの中から、少数分子とターゲット分子の組合せを短時間で発見する手法がコア技術である。組合せ爆発を得意とする量子コンピュータは、解決法の 1 つである。

私達は、電極間を通過する 1 分子の電流一時間波形を AI で学習することで、DNA・RNA の塩基配列や、ペプチドのアミノ酸配列を解読する生体分子シーケンサーを研究開発している(図 1)^{1)~5)}。生体分子シーケンサーは、化学修飾された DNA・RNA・ペプチドも解読することができる^{2),6),7)}。1 分子を流れる電流は、フロンティア分子軌道と電極軌道間の量子干渉効果を反映する⁸⁾。この性質を利用することで、1 分子の電流一時間波形を量子コンピュータで解析できる可能性が見えてきた⁹⁾。

生体分子シーケンサーの計測システムは、計測装置と計測チップで構成される。計測対象に合わせて、電極間距離が最適化され、大量の計測データが機械学習される。DNA の塩基分子が機械学習されると、生体分子シーケンサーは DNA シーケンサーになり、アミノ酸が機械学習されるとペプチドシーケンサーになる。生体分子

シーケンサーは、同じハードウェアを用いて、学習データを変えるだけで、対象の異なるシーケンサーに早変わりする特徴を持つ。化学修飾された塩基分子やアミノ酸分子が学習データに加わると、エピジェネティック解析、エピトランスクリプトーム解析、および翻訳後修飾解析が可能になる。これらの解析法は、遺伝子による病気の早期・高精度診断法になり、個人に最適な薬の投与を実現する。

生体分子シーケンサーは診断法に留まらず、創薬も可能にしようとしている。がんになると樹状細胞上に提示されるペプチドはがん抗原である。細胞上に生成された極微量のがん抗原を特定できれば、がんワクチンを作ることができる。がん抗原は個人・がん種特有であり、がんワクチンはまさに目指す個別化医療である。

生体分子シーケンサーを用いた臨床検体の計測も始まっている。DNA・RNA・ペプチドを同じプラットフォームで一気に計測できることは、この3つの生体分子の相関を化学修飾も含めて探索できることを意味する。

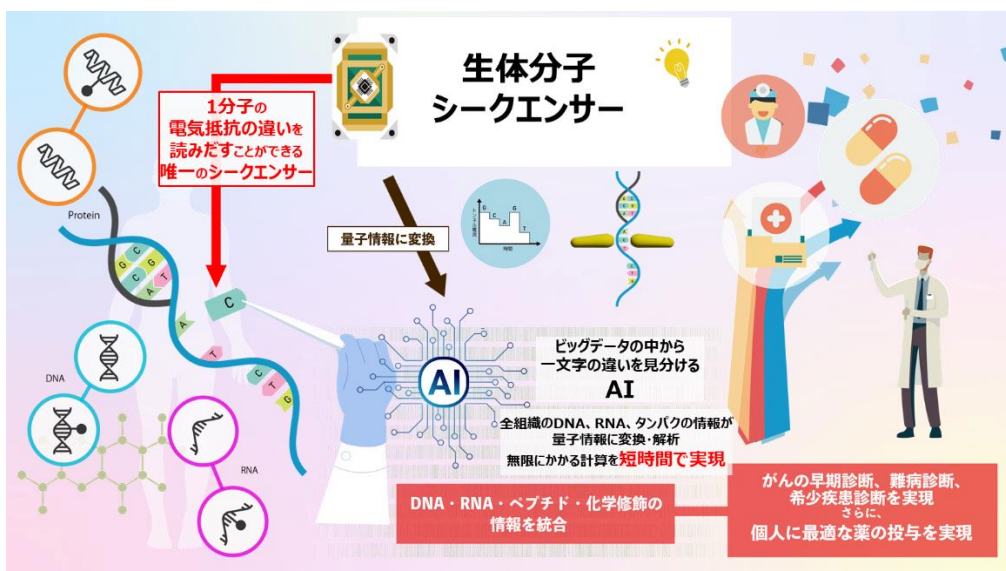


図. 生体分子シーケンサー、AI、および量子コンピュータの融合

- 1) M. Di Ventura and M. Taniguchi, *Nat. Nanotech.*, **2016**, 11, 117.
- 2) T. Ohshiro, M. Tsutsui, K. Yokota, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, *Nat. Nanotech.*, **2014**, 9, 835.
- 3) T. Ohshiro, K. Matsubara, M. Tsutsui, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, *Sci. Rep.*, **2012**, 2, 00501.
- 4) M. Tsutsui, K. Matsubara, T. Ohshiro, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9124
- 5) M. Tsutsui, M. Taniguchi, K. Yokota, T. Kawai, *Nat. Nanotech.*, **2010**, 5, 286.
- 6) T. Ohshiro, M. Konno, A. Asai, Y. Komoto, A. Yamagata, Y. Doki, H. Eguchi, K. Ofusa, M. Taniguchi, H. Ishii, *Sci. Rep.*, **2021**, 11, 19304.
- 7) Y. Komoto, T. Ohshiro, M. Taniguchi, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 14299.
- 8) M. Taniguchi, M. Tsutsui, R. Mogi, T. Sugawara, Y. Tsuji, K. Yoshizawa, T. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 11426.
- 9) M. Taniguchi, T. Ohshiro, T. Tada, *J. Phys. Chem. B*, **2023**, 127, 6636.