

# バイオナノマシン集団による分子通信を介した 信号分子濃度の協調検出方式

千葉 万柚香<sup>2</sup> 中野 賢<sup>1,a)</sup>

**概要:** 分子通信とは、細胞間通信に着想を得た化学信号や化学反応に基づく通信方式である。分子通信では、送信機となるバイオナノマシンが情報を符号化した信号分子を受信機となるバイオナノマシンに届けることによって情報を伝達する。バイオナノマシンとは、生体分子で構成される微小サイズのデバイスであり、遺伝子改変細胞や人工細胞などを指す。本研究では、分子通信の応用分野であるドラッグデリバリーシステムの実現に利用することを目的として、バイオナノマシンの集合体を利用した自己集合システムを提案する。さらに、計算機シミュレーションによって、集合体を高精度で標的付近に集合させられることを示す。

## Cooperative signal detection through molecular communication among bio-nanomachines

### 1. はじめに

新しい情報通信パラダイムとして分子通信が注目されている [1, 2]。分子通信とは、細胞間通信に着想を得たバイオナノマシンのための通信方式である。バイオナノマシンとは、ナノメートルからマイクロメートル程度の生体分子機械、あるいは、生体材料から人工的に作られた微小デバイスであり、遺伝子改変細胞や人工細胞などを指す。バイ

オナノマシンは、生体素材で構成されていることから、電気や光による既存の通信技術を利用できない。そこで、生体分子をやりとりすることにより、情報伝達、すなわち分子通信を行う。分子通信は、生体内分子計算、ドラッグデリバリー [3]、生体ロボット [4]、IoBNT (Internet of the BioNanoThings) [5] の実現に利用できると考えられている。

分子通信では、送信機となるバイオナノマシンが、情報を符号化した信号分子 (タンパク質などの化学物質) を受信機となるバイオナノマシンに届けることによって情報を伝達する。(図 1) まず、送信機が何らかのメッセージを分子で表現し (符号化)、環境中に放出する (送信)。環境中に放出された分子は、熱揺らぎや他の分子の影響を受けながら環境中を伝播する。分子が受信機の近傍に到達したとき、受信機と反応し (受信)、受信機の状態を変化させる (復号化)。

分子通信は、従来の光や電気による通信とは全く異なる性質をもっている。情報を伝達する分子が熱揺らぎの影響を受けること、送受信機 (例えば、遺伝子改変細胞) が信号分子に対して確率的に反応すること、さらに、送受信機や信号分子が経時的に劣化するなどの理由から、分子通信は極めて不確実な通信手段となる。一方、超並列性や生体親和性といった既存の電気通信がもたない特徴を有してお

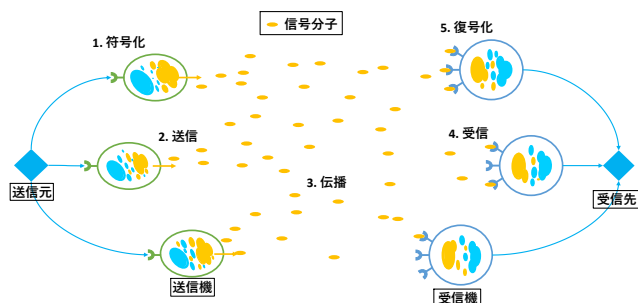


図 1 分子通信

<sup>1</sup> 大阪公立大学情報学研究科  
Graduate School of Informatics, Osaka Metropolitan University

<sup>2</sup> 大阪市立大学工学部電気情報工学科  
Department of Engineering, Electrical and Information Engineering, Osaka City University

a) tnakano@omu.ac.jp

り、新しい通信の技術として期待される。

分子通信は、既存の電気や光による通信とは大きく異なる性質を持つ。以下では、既存の通信技術と分子通信の相違点を説明する。

- **分子による情報表現**：分子通信では、使用する分子の濃度やその時間変化、構造、種類を用いて情報を表現する。また、情報のキャリアが種々の分子を認識、合成、破壊するなどの機能をもつ。
- **生体親和性**：バイオナノマシンは、生体分子に情報を符号化した情報分子を介して通信するという、生物システムがもつ通信のメカニズムをそのまま利用しているため、細胞生物システムと直接通信できる。分子通信の生体親和性は高く、医療分野への応用が期待されている。
- **化学エネルギーで駆動**：分子通信は生物システムがもつ通信に基づいているため、既存の電気や光による通信技術に比べ高いエネルギー効率を達成できる。また分子通信では、通信に必要なエネルギーを環境から取得できる場合がある。例えば、人間の体内に構築された分子通信システムでは、体内にあるエネルギー（グルコース）を摂取できるため、体外からのエネルギー供給を必要としない場合が考えられる。
- **不確実な通信**：分子通信では、情報分子が熱揺らぎの影響を受けること、時間が経つにつれてバイオナノマシンおよび情報分子が劣化することなどの理由から、極めて不確実な通信手段しか提供できない。また、超低速で限られた範囲の通信手段しか提供できない。

本研究では、ドラッグデリバリーへの応用が期待されるバイオナノマシンの自己集合システム [6] について考える。バイオナノマシンの自己集合システムでは、信号分子を介してバイオナノマシンが標的付近に自己集合する。しかし先行研究の手法では、前述した通りバイオナノマシンは非常に小さいため、熱揺らぎの影響によって信号分子を検出することが困難となる。そこで本研究では、複数のバイオナノマシンで構成した集合体を利用することで、信号分子濃度を高精度で検出する手法を提案する。

以下では、2. でバイオナノマシンの自己集合システムおよびシミュレーション実験とその結果について述べる。3. でまとめと今後の課題について述べる。

## 2. バイオナノマシンの自己集合システム

バイオナノマシンの自己集合システムとは、信号分子などを介して、標的となる物質や場所にバイオナノマシンを自己組織的に集合させるシステムのことである。バイオナノマシンは環境中の濃度勾配を検出し、濃度が高い方向へ移動する。ここで、バイオナノマシンが濃度勾配を検出す

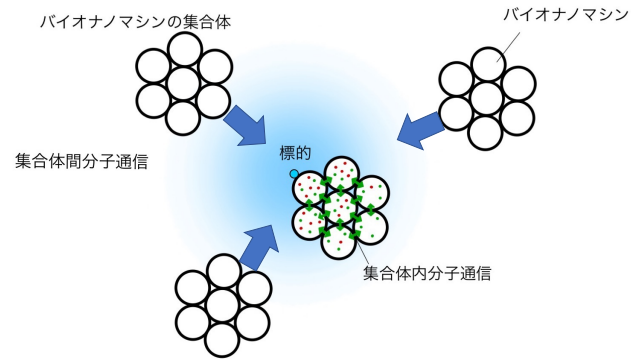


図 2 提案システムの模式図

るためには、少なくとも 2 地点の信号分子の濃度を比較し、どちらが大きいかを判断する必要がある。しかし、バイオナノマシンの大きさは数十  $\mu\text{m}$  程度であり、単一のバイオナノマシンが検出できる 2 地点の信号分子の濃度の差は僅かである。このような場合、熱揺らぎの影響によって、どちらの濃度が大きいかを判断することは難しい。一方、バイオナノマシンが連結したバイオナノマシンの集合体は、単一のバイオナノマシンが観察するよりも広い領域を観察できる。そのため、より大きな濃度差を検出し、濃度勾配に沿った移動を実現できる。本研究ではこの現象に着目し、複数のバイオナノマシンで構成されたバイオナノマシンの集合体を用いた自己集合システムを開発する。

図 2 に提案システムの模式図を示す。図 2 において、バイオナノマシンは円で表されており、7 個のバイオナノマシンが 1 つの集合体を形成している。提案システムは、バイオナノマシンの集合体で構成され、標的となる物質や場所が存在する環境に配置される。集合体を構成するバイオナノマシンは、集合体内分子通信 [7] を介して、信号分子の濃度勾配を協調的に検出する。集合体内分子通信には、バイオナノマシン間を拡散しない固有分子と、バイオナノマシン間を拡散する拡散性分子を用いる。図 2 において、赤色の点は固有分子を表し、緑色の点は拡散性分子を表す。

本研究では、エージェント・ベース・モデルに基づいてバイオナノマシンの数理モデルを構築する。また、環境中を拡散する信号分子や細胞間を拡散する分子の濃度変化を、偏微分方程式によって定式化する。バイオナノマシンの集合体は濃度勾配を検出できないとき、ランジュバン方程式に従って、環境中をランダムに移動する。ランジュバン方程式はブラウン運動を表す確率微分方程式であり、以下の式で表される。

$$m \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = -k\mathbf{v}_i + \mathbf{F}_i + \boldsymbol{\eta} \quad (1)$$

式 (1) において、 $m$  は集合体の質量、 $\mathbf{v}_i$  は集合体  $i$  の速度を表す。 $k$  は抵抗係数である。 $\boldsymbol{\eta}$  はノイズを表す。また  $\mathbf{F}_i$  は、時間  $t$  に集合体  $i$  が信号分子の濃度勾配に従って移動

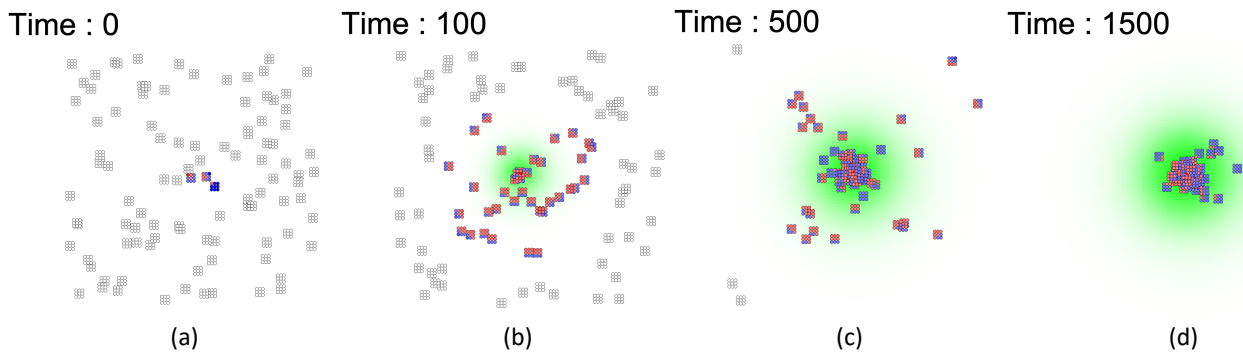


図 3 シミュレーション実験の結果

するために利用する力 (chemotactic force) を指す。また、バイオナノマシンの集合体は、集合体間分子通信を介して相互作用し、標的付近に自己集合する。標的を検出したバイオナノマシンは信号分子を環境中に放出し、周囲にいる集合体は信号分子の濃度勾配を検出して標的の方向に移動する。集合体によって放出された信号分子は、フィックの第 2 法則に従って環境中を拡散する。また、拡散する中で、信号分子は環境中で分解される。拡散方程式は、以下の式で表される。

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t} = D \nabla^2 \mathbf{c} - \mu \mathbf{c} \quad (2)$$

式 (2) において、 $\mathbf{c}$  は分子の濃度を表す。右辺第一項は分子の拡散を表し、 $D$  は拡散係数である。右辺第二項は単位時間あたりに分解される信号分子の量を表し、 $\mu$  は分解係数である。

図 3 にシミュレーション実験の結果を示す。この図において、信号分子濃度は緑色で表されており、色が濃いほど濃度が高いことを表す。また、バイオナノマシンは円で表されており、9 個のバイオナノマシンが結合して 1 個のバイオナノマシンの集合体を形成している。ここで、各バイオナノマシン内において固有分子の割合が多いときは赤色でバイオナノマシンを示し、拡散性分子の割合が多いときは青色でバイオナノマシンを示している。また、標的は環境中の中心に位置し、赤色の点で表されている。

シミュレーション実験では、まず、(a) バイオナノマシンの集合体は、標的が存在する環境に複数配置される。その後、集合体は環境中をランダムに移動し、一つの集合体が標的を検出する。(b) 標的を検出した集合体は、環境中に信号分子を放出し、信号分子の濃度勾配を形成する。(c) 濃度勾配を検出した周囲の集合体は、濃度勾配にしたがって標的に集合する。(d) 環境中の全ての集合体が標的付近に集合する。シミュレーション実験を通して、集合体を高精度で標的付近に集合させられることを確認した。

### 3. まとめ

本研究では、バイオナノマシンの集合体を標的付近によ

り高い精度で集合させる自己集合システムを提案した。提案した手法に基づく計算機シミュレーションによって、熱揺らぎの影響がある中でも高精度で集合体を標的付近に集合させられることを示した。本研究で得られた成果は、分子通信工学の発展に寄与することが期待されるとともに、ドラッグデリバリーシステムの実現に寄与する可能性がある。今後の課題としては、モデルの妥当性の検証、及び生細胞を使う実証実験が挙げられる。

### 謝辞

本研究は JSPS 科研費 JP21H04876 の助成を受けて実施された。ここに記して謝意を表す。

### 参考文献

- [1] T. Nakano, A. Eckford, and T. Haraguchi, *Molecular Communication*. Cambridge University Press, 2013.
- [2] N. Farsad, H. B. Yilmaz, A. Eckford, C.-B. Chae, and W. Guo, "A comprehensive survey of recent advancements in molecular communication," *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, vol. 18, no. 3, pp. 1887–1919, 2016.
- [3] G. von Maltzahn, J.-H. Park, K. Y. Lin, N. Singh, C. Schwoppe, R. Mesters, W. E. Berdel, E. Ruoslahti, M. J. Sailor, and S. N. Bhatia, "Nanoparticles that communicate in vivo to amplify tumour targeting," *Nature Materials*, vol. 10, pp. 545–552, 2011.
- [4] D. Blackiston, E. Lederer, S. Kriegman, S. Garnier, J. Bongard, and M. Levin, "A cellular platform for the development of synthetic living machines." *Science Robotics*, vol. 6, no. 52, Mar 2021.
- [5] I. F. Akyildiz, M. Pierobon, S. Balasubramaniam, and Y. Koucheryavy, "The Internet of bio-nano things," *IEEE Communications Magazine*, pp. 32–40, 2015.
- [6] Y. Okaie, T. Nakano, T. Hara, T. Obuchi, K. Hosoda, Y. Hiraoka, and S. Nishio, "Cooperative target tracking by a mobile bionanosensor network," *IEEE transactions on nanobioscience*, vol. 13, no. 3, pp. 267–277, 2014.
- [7] A. Mugler, A. Levchenko, and I. Nemenman, "Limits to the precision of gradient sensing with spatial communication and temporal integration," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, no. 6, pp. E689–E695, 2016.