

分子生物情報研究会 (SIGMBI) グラントチャレンジ Grand Challenges for Special Interest Group of Molecular Bio-Informatics (SIGMBI)

小長谷 明彦*¹
Akihiko Konagaya

*¹ 東京工業大学大学院知能システム科学専攻
Department of Computational Intelligence and Systems Science

The human genome sequencing project started in 1990. Since then, bioinformatics has been attracting much attention for the analyses of genome-wide data including genome sequences and gene expressions, to name a few. Although the special interest group on molecular bioinformatics (SIGMBI) is one of the pioneering research communities in the field of bioinformatics in Japan, its role must be changed because classical "bioinformatics" is now a daily routine service rather than a research frontier as it used to be. In order to clarify the position of SIGMBI in bioinformatics, this paper proposes the new grand challenges as characterized by genome expert systems, smart molecular control, and intelligent molecular robotics.

1. はじめに

1990年にヒトゲノム配列解析プロジェクトが開始された。当時は、バイオインフォマティクス(bioinformatics)という言葉すら定着していなかった。この新興領域にいち早く参入したのが、一部の先進的なAI研究者達であった[小長谷 1996, 小長谷 2008]。バイオインフォマティクスの国際会議として名高い ISMB の正式名称が Intelligent Systems for Molecular Biology であることが、それが世界的傾向であったことを物語っている。人工知能学会においても、1998年に第2種研究会である分子生物情報研究会(SIGMBI)が小長谷を主査として発足し、第1回研究会が東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターで開催された。当時、SIGMBIは定期的に開催している日本で唯一のバイオインフォマティクスの研究会であり、研究者間の情報交換、技術の啓蒙、普及に貢献してきた。バイオインフォマティクスは、過去20年間に渡って急成長し、ゲノム解析を中心に、多くのデータベースやソフトウェアが開発され、ゲノムワイドな遺伝子解析サービスが業務化されるまでに至った。

このような状況において、人工知能学会の中で SIGMBI の活動を継続する意義は果たして何なのだろうか？バイオインフォマティクスのフロンティアは、今、どこにあるのだろうか？バイオインフォマティクスにおいて「人工知能技術」を活かす場は本当にないのだろうか？これらの問いに対する答えとして、本稿では「ゲノム・エキスパートシステム」、「知的分子制御」、「知能分子ロボット」を提唱する。

2. ゲノム・エキスパートシステム

2.1 背景

ヒトゲノム配列解析プロジェクトは、DNA配列の読み取り技術(DNA sequencing)に劇的な発展をもたらした[小長谷 2009]。一度の試行で数千万から数億個の短いDNA断片配列情報を生成する次世代DNAシーケンサーの登場によりDNA配列のシーケンシングコストは大幅に低下した。ヒトゲノム配列解析プロジェクトでは、一人分のヒトゲノム配列30億塩基をシーク

エンスするのに約3000億円を要した。最新の次世代DNAシーケンサーでは、このゲノムシーケンシングコストは数百万円程度にまで下がっている。近い将来に、数十万円程度になると予想されている。

このようなDNAシーケンシング技術の進歩は、多種多様な生物種のゲノム配列の読み取りを可能にした。ゲノム配列のオンラインデータベースである Genome Online Database (GOLD)には、すでに、1万を超えるゲノム解析プロジェクトの情報が登録されている[GOLD]。ゲノム配列データを格納する the Sequence Read Archive (SRA)データベースのデータ容量はすでに100TBを超えており、さらに急速に増加中である[SRA]。

ゲノム配列データベースは有用な情報源であるが、配列データだけを集めてもその利便性は限られている。遺伝子の意味を理解するためには、配列情報に加え、突然変異や疾患との関連付けが必要である。このような関連づけの代表的な手法の一つに、データベースのエントリ間で相互リンクを張る「統合データベース」がある。NCBIが構築した代表的な統合データベース Entrez は、DNA配列データベース(Nucleotide)を中心に、遺伝子多型データベース(SNP)、遺伝子疾患データベース(OMIM)、文献抄録データベース(PubMed)など30以上のデータベースを統合し、webブラウザから同時に検索する機能を提供している[Entrez]。

統合データベースは特定の遺伝子に関連した情報を検索するには便利であるが、得られた結果はあくまでも「遺伝子情報」の集合でしかない。得られた結果の解釈は利用者の判断に任せられる。遺伝子情報の集合を「遺伝子知識」として体系化するためには、情報間の「関係」を明示化し、整理統合する必要がある。このような関係を定義する際に問題となるのが、名前や用語の統一性と is_a や part_of などの「関係」の意味の統一性である。遺伝子の機能情報 (gene annotation) に関する用語を統一化するために Gene Ontology (GO) が策定された[GO 2000]。GOは当初、線虫、ショウジョウバエ、酵母のゲノム配列の遺伝子アノテーションのために策定されたが、現在では、デファクトスタンダードとして、全ての生物種のゲノムに適用されている。「関係」の意味を統一化した例としては Open Bio-Ontology (OBO) Foundry がある[OBO]。OBO Foundryでは、GOを軸に、生医学関連の様々なオントロジーを統一されたトップレベルオントロジー(Basic Formal Ontology)と共通の関係(OBO relations)を用

連絡先: 小長谷明彦, 東京工業大学大学院知能システム科学専攻, E-mail: kona@dis.titech.ac.jp

いて提供している。これにより、複数のオントロジーを横断して関係を推論することが可能となる[Smith2005]。OBO では生化学者による記述性を重視して OWL とは異なる独自のフォーマットでオントロジーを記述している。

OWL は semantic web の記述言語として策定されたが、表現の特殊性ならびに「概念」を定義するというオントロジー構築法の本質的な難しさから、残念ながら、他の web 技術ほどは普及していない。この問題を解決するために、近年、linked data で世界中のデータベースを結合しようという試みが活発化している[LD]。linked data は<主語, 述語, 目的語>の3つの要素を持つ Resource Description Framework (RDF)の集合体である。各要素は Uniform Resource Identification (URI)で表現されているため、世界で一つであることが保証される。オントロジーのような意味論の定義は後回しにして、まずは、データベースをエンタリごとに分解して RDF で表現し、web 上で共有可能にしようというのが linked data の戦略である。RDF 形式で結合された linked data を検索する言語として SPARQL Protocol and RDF Query Language (SPARQL)が策定されている。世界中で共有できるように公開された Linked Data は Linked Open Data と呼ばれ、日本からも生命関連を含む多数のデータベースが公開されている[LOD]。

ゲノムに関しては、もはや、全てを解析できないほどの量のデータが蓄積し、様々な関連情報がリンクされ、様々なドメインの知識がオントロジーとして形式化され、公開されている。残された課題は得られた実験データをいかに解釈し、科学的な発見、薬の開発、医療に役立てていくかである。このような「解釈」を計算機上で実現するためには、膨大なデータの検索だけでは不十分であり、遺伝学者、生化学者、医学研究者、創薬研究者に匹敵する背景知識と洞察力が備えた「ゲノム・エキスパートシステム」が必要となる。このようなゲノム・エキスパートシステムを構築することは人工知能技術的に可能なのだろうか。もし、仮に可能とするならば、どのような方法論をとればよいのだろうか。

2.2 接近法

SIGMBI の幹事の一人である佐藤賢二は、2011年3月のSIGMBI研究会(オープンバイオ研究会との共催)において、IBMが開発した質問応答システム Watson のバイオ版として「Click」の開発を提唱した[佐藤2011]。これを受けて、2012年3月の研究会で荒川和晴は「Click」を開発するための技術要件について Watson および Siri を題材に分析した[荒川2012]。

Watson は、IBMが開発した質問応答システムである。2011年2月の米国人気クイズ番組「Jeopardy!」において、人間チャンピオンに勝ったことで知られている。このクイズ番組ではリアルタイムで微妙な言い回しの自然言語を理解し、歴史、文学、科学などのジャンルの質問に答える「知性」が要求される。Watson の知識処理方法の特徴は、推論規則などの構造化知識でなく、百科事典を含む様々な文献情報や web 情報などの非構造化知識を活用していることにある。このために、非構造データ分析、自然言語処理、ワークロード最適化システムなどの技術が使われている。また、2億ページ分の文章をリアルタイムで検索するために、総メモリ容量 15 テラバイト、総計算性能 80 テラ FLOPS(2880 コア)の高性能サーバー群を利用している。

Siri は iPhone に搭載された知的個人支援システムであり、音声を用いて秘書のように個人のスケジュール管理や個人の好みに合わせたレストラン案内などをしてくれるサービスである。学習機能を持ち、使えば使うほど個人の好みを反映する仕組みを備えている。Siri は 40 年以上に渡って DARPA が支援してきた Personalized Assistant に関する人工知能技術を基にし

ている。音声認識に関しては Nuance Communications 社の音声認識エンジンを搭載し、様々な言語に対応中である。自然言語による質問応答に関しては、インターネット上の質問応答システム Wolfram Alpha を用いている。Wolfram Alpha の知識ベースは数式処理システム Mathematica 上の項書き換えシステムとして構築されている。膨大な量のネットワークアクセスと記号処理演算要求に対応するために、1万 CPU を超える GRID システム上で稼働している。

2.3 研究課題

Watson や Siri の成功は、十分な量の形式化された知識と計算能力があれば、技術的には人間の「知性」に匹敵する「質問応答」を計算機に行わせることが可能なことを示している。ただし、知識ベース構築法に関しては、Wolfram Alpha は構造化知識を採用し、Watson は非構造化知識を採用している。一般に、構造化知識の信頼性は高いが構築には高度な知識を持つ専門家の労力と長期の開発期間を要する。実際、Wolfram Alpha は約 1500 万行の Mathematica コードで書かれており、開発に 20 年以上の年月をかけたという。また、知識の構造化には時間がかかるため最新の情報を活用しにくいという問題を持つ。一方、非構造化知識は文献や web などのデータをそのまま活用できるという利点がある。ただし、抽出された知識の正当性、妥当性については別途判断が必要となる。両者は補完的であり、必ずしもどちらかの方法論が常に優位というわけではない。目的に応じて構造化知識と非構造化知識を使い分ける必要があろう。

幸いにも、ゲノムに関しては膨大な構造化されたデータがすでにインターネット上で公開され、誰もが利用可能となっている。タイムラグはあるものの、neXtProt[Lane 2012]のような専門家の手で知識集約した知識ベースが公開されていることは極めて有用である。これらのデータを Linked Open Data として表現し、SPARQL を用いて条件に合うリンクを探すことは技術的には十分可能である。また、バイオオントロジーと組み合わせ、リンクの意味を解釈し、取捨選択することも技術的には可能であろう。真の課題は、どのようにしたら、専門家に匹敵するような「発見」ができるかである。重要なリンクの重みづけ、不要なリンクの排除、検索における順位付け、検索範囲のカスタマイゼーションなど、専門家の暗黙知を形式知に変換し、「専門家による検索」に近づけるための技術が求められている。

3. 知的分子制御

3.1 背景

生命の研究は、これまで、個体、臓器、細胞、生体分子と、複雑な部品をより単純で扱いやすい部品に還元し、個々の部品の機能を調べることで理解を深めてきた。ゲノム配列シーケンシング技術の発明は人類が遺伝子に対する還元的理解が分子レベルまで来たことを意味する。ただし、ゲノム配列がわかって、それだけでは、生命を理解したことにはならない。生命を理解するためには、個々の遺伝子の機能に関する理解が不可欠である。

遺伝子機能の推定に関しては、これまで、遺伝子を破壊することで失われた機能を推定する研究が主流であった。遺伝子を一つずつ網羅的に破壊した遺伝子ノックアウトライブラリの作成により、これまでに、多くの遺伝子の機能が同定された。ただし、一つの遺伝子が破壊されても、その遺伝子を補う機能が働き、表現型においては変化が起きない場合もあった。また、遺

伝子破壊により個体が死んでしまう場合はそれ以上の解析ができないという問題があった。

このような解析手法の限界を超えるために、2000年代から分解した部品を組み合わせることで生命を理解するシステム生物学および合成生物学の研究が始まった。生命現象をシステムとみなし、生命から学んで知的な人工物を作ろうとする研究は古くからあり、サイバネティクス[ウィーナー2007]、一般システム理論[フォンベルタランフィ1973]、living systems [Miller 1971]などが知られている。これらの先駆的な研究から、これまでに、「フィードバック」、「適応」、「進化」、「創発」、「ロバスト性」など、制御工学における重要な概念が生み出されてきた。「システム生物学」は、逆に、これまでに培われてきた制御工学の概念や技術を応用することで、生命そのものを理解し、設計することを目指している[Kitano 2002]。はたして、生命は電気回路のよう部品（遺伝子）を組み合わせることで設計できるのだろうか？代謝パスウェイや情報伝達パスウェイを連立微分方程式で表現することで細胞の振る舞いを予測することはできるのだろうか？生命そのものを系統的に理解することは極めて魅力的な研究であるが、現時点ではまだまだ多くの課題が残されている。「電気回路」のように部品から「生命」を設計できない要因の一つとして、生命現象が本質的に複雑系であることが指摘されている[金子 2003]。

一方、合成生物学は、遺伝子組換え技術および DNA 合成技術を用いて実際に「生命を作ることで理解」する立場である。ここでは、制御の概念は合成したい生物が備えるべき機能の設計に適用される。ノーベル物理学者である Richard Feynman は “What I cannot create, I do not understand” という言葉を残している。この言葉は、生物学においても、やはり作ることで理解することが、最終的には王道であることを示唆している。

3.2 接近法

2003年に、Tom Knight は、Lisp Machine や Thinking Machine などの AI 計算機を設計したときの工学的経験から、バイオロジーにおいてもバイオ部品の標準化が重要と考え、上流に EcoRI と XbaI を下流に SpeI と PstI の制限酵素領域を持ち、間に入れた遺伝子を自由に組み替えることができる遺伝子ライブラリ BioBrick を提唱した[Knight 2003, Shetty 2008]。BioBrick は、遺伝子組換えによって「面白い機能を持つ大腸菌」を作る学生コンテスト (the international Genetically Engineered Machine contest [iGEM]) の共通ライブラリとして全世界で 100 以上の研究グループで使用されている。2012 年時点ですでに 7000 以上の部品が登録されている[BioBricks]。

2010年に、Craig Venter Institute は、全ゲノムを全て人工的に合成した細胞を作製した[Gibson 2010]。この研究では、細胞質は既存のバクテリアのものを利用したので、完全な意味での人工細胞を作製したわけではないが、合成 DNA を用いてゲノムを再構築できることを示した点において画期的な研究であった。

日本では、NEDO のミニマムゲノムファクトプロジェクトにおいて、既存のバクテリアのゲノムから不要な遺伝子を削りとり、生命機能を維持するために必要な最小の遺伝子セットを備えたバクテリアが作製された[Giga-Hama 2007, Mizoguchi 2007, Ara 2007]。大腸菌の場合、ゲノムサイズを野生株のゲノムサイズを 4.6MB から 3.6MB に、遺伝子数は 4200 個から 2600 個程度にまで縮小された。

仮に、ベースとなる最小ゲノムや標準的な遺伝子ライブラリが与えられたとして、細胞内の分子の挙動を制御して、細胞に知的な振る舞いをさせることは、可能なことなのだろうか？それは、どのような方法論に基づいて制御すべきことだろうか？

問題の焦点を絞るために、話を遺伝子発現に限定しよう。標準化された遺伝子ライブラリを用いることで細胞内に特定の遺伝子を導入するかどうかは選択できる。次なる問題は、細胞内で、この遺伝子を発現させるタイミングを制御することである。遺伝子のオン・オフを制御するためには何かしらの「情報」を遺伝子に伝える必要がある。ここで重要となるのが「情報」をいかにして遺伝子に伝えるかという「分子通信」の機構と、分子通信により受け取った「情報」に応じて細胞の内部状態を切り換えるための「分子スイッチ」である[澤井 2009]。

細胞内で分子スイッチとなり得るのは、外部からのシグナルを受け取るための受容体、シグナルを伝達するための酵素、DNA 上の転写因子などである。また、このような分子スイッチを制御する因子としては、糖や薬などの小分子化合物、細胞内で作られた代謝産物、タンパク質や脂肪酸などの高分子、可視光や紫外線などの特定の波長の光および圧力などがある。細胞内には様々な分子スイッチがあり、それらのスイッチのオン・オフにより細胞内の遺伝子発現状態は遷移する。そのようなスイッチを回路として設計できれば、遺伝子発現状態をきめ細かく制御することが可能となる。

関根らは、細胞間の分子通信と双安定系の人工遺伝子発現回路を組み合わせることで、high 状態と low 状態の二種類の細胞集団の割合を人工的に変化させることに成功した[Sekine 2011]。鮎川らは、2 種類の小分子で遺伝子発現を制御する AND ゲート機能を持つ分子スイッチを開発した[Ayukawa 2010]。人工遺伝子発現回路や分子スイッチの研究は始まったばかりであるが、合成生物学の研究は急速に広まりをみせている。

3.3 研究課題

合成生物学の台頭は人工知能研究に何をもたらすのであろうか。直接的には、「人工生命」の研究は、もはや計算機上のシミュレーションではなく、実際の「合成生命」を使って実証する時代が来よう。合成生物学では DNA 合成が「プログラミング」に相当し、遺伝子発現はプログラムの実行を意味する。この意味で、合成された生命一つ一つが自律的に動作する「unconventional computer」である。真の課題は、膨大な数の unconventional computer (合成生物)を用いて、いかにして意味のある仕事をさせるかにある。

分子プログラムによって制御できるのは各々の合成生物の挙動である。数百万、数千万個の自律的に動作する合成生物が自己組織化し、協調し、環境に適応し、応答する。全ての制御はボトムアップであり、本質的に分散である。これまで、計算機上で研究されていた「エージェント」や「学習」、「創発」などの概念を「合成生物」上に実装することは十分意味があろう。実際、人間の神経ネットワークや免疫ネットワークは、それぞれ、神経細胞および免疫細胞という unconventional computer のネットワーク上に構築された複雑系である。これらのネットワークが人間の知性の構築および維持の基盤になっていることは言うまでもない。

4. 知能分子ロボット

4.1 背景

DNA, タンパク質および脂肪酸などの生体分子を素材とした分子ロボットに「知能」を持たすことは可能だろうか？もちろん可能である。その典型例はヒト自身である。ヒトの設計情報は卵子と精子の DNA に全て含まれている。たった一つの受精卵が数十兆個まで細胞分裂し、自己組織化により臓器が形成され、

数十年の年月にわたり外界からの刺激を脳神経系に作用させることで、ヒトという「知的活動」する生体分子の集合体に成熟する。

ヒトの例は極端としても、「知的な動作」ということであれば、バクテリアやウイルスにおいても可能である。Michael Y Galperin はバクテリアの知性を図る尺度として、総ゲノムサイズとシグナル伝達系遺伝子数から導かれる「バクテリア IQ」を提唱している[Galperin2005]。バクテリア IQの尺度によると、高IQなバクテリアは外界からの攻撃を認識すると細胞壁の組成を変えることで攻撃をかわすという。一方、毒素を出すような病原菌には低IQが多いという。ウイルスやファージなどは数個の遺伝子しか持たないが、宿主の状況に応じて、DNAに侵入したり、宿主の材料を用いて自己複製したりなどの生存戦略を選択する。

ヒトの知性とバクテリアやファージの「知性」との隔たりは極めて大きいですが、まずは、外界を認識するセンサーを備え、状況に応じて、自律的な行動を選択できるような分子ロボットを作ることが、知能分子ロボット実現への一歩といえよう。

4.2 接近法

近年、DNAナノ技術の進展により、DNA断片をプログラム可能な素材として、様々な構造物を作る研究が注目を集めている[小宮 2011]。Rothemund は、14000塩基のDNA断片を折りたたむことで smiley face (ピースマーク) を作製し、このような手法を DNA-origami と名付けた[Rothmund 2006]。Douglas らは DNA-origami で、3次元構造を設計するためのツール caDNAo を開発した[Douglas 2009]。葛谷らは、DNA-origami の手法で、蓋付きの箱を作製した[Kuzuya 2010]。

DNA断片は静的な構造だけでなく、可動部分を持つ分子ロボットの素材としても使用されている。Seeman らのグループは、3本のDNA断片を回転させながら、金コロイドを運ぶ DNA walker を構築した[Gu 2010]。Yan らのグループは、DNA-origami 上に指定された道を辿る DNA spider を構築した[Lund 2010]。

DNA断片を用いた分子ロボットをより実用的な問題に応用する取り組みも始まっている。平林らは、DNA断片を組み合わせたことにより、ファージのように細胞を認識し、条件に応じて自己再生する DNA アプタマを開発した[Hirabayashi 2009]。Church らのグループは、DNA Origami で作成した六角柱の中に薬物を格納し、ガン細胞を認識して六角柱を開閉するスイッチを具備することにより、効率的にガン細胞に薬物を配送する drug delivery system を開発した[Douglas 2012]。

分子ロボットの研究は世界的にも参加者が増えており、2011年11月には、ハーバード大学において、初の国際分子ロボット学生コンテストが開催され、日本からは3チーム(東京・関西・仙台)が参加し、金賞を受賞した[Molbot]。

4.3 研究課題

分子ロボットに、「知能」を持たすためにはどのようにすればよいのであろうか。知的な振る舞いをする高度な分子ロボットを構築するためには、DNA-origami や DNA-Walker のような、ナノ分子の組み合わせによるアプローチは方法論として明らかに限界がある。「知的」な機能を組み込むためには、最低でも、細胞サイズの分子ロボットが必要である。近年、人工細胞の研究発展は目覚ましく、人工リポソームを用いた分子ロボットの研究が始まっている[野村 2010, 豊田 2010]。このような人工細胞に、いかにして知的な動作をする制御回路を組み込むかが、知的分子ロボット実現に向けた一つの一里塚となる。

生物に匹敵する、あるいは、生物を超えるような知能分子ロボットを構築するというのであれば、最終的には、目に見えるような大きさで、地上で動作する知能分子ロボットを目指したい。Shepherd らは、圧縮空気を使って可塑性を持つ高分子重合体(ポリマー)を制御し、ヒトのように滑らかな動作をする4本脚の soft robot を開発した[Shepherd 2011]。このような生物様の動作をする自律的な知的分子ロボットを構築するためには、何をどう制御すればよいのであろうか。吉田はこのような研究につながる技術の一つとして、Belousov-Zhabotinsky (BZ)反応で自律歩行するゲルアクチュエータを提案している[Yoshida 2010]。分子ロボットアーキテクチャ研究は始まったばかりであり、広大な未開拓領域が残されている。

5. まとめ

SIGMBI のグラントチャレンジとして、ゲノム・エキスパートシステム、知的分子制御、知能分子ロボットの3課題を提案した。ゲノム・エキスパートシステムの研究の鍵は、すでに人間が理解できる範囲を超えた膨大な量のゲノム情報と圧倒的な計算能力を用いて、いかにして専門家が持つ「暗黙知」に迫れるかにある。ゲームやクイズの分野で人間の「知性」を超えるコンピュータが登場したことは、このようなエキスパートシステムを構築することが十分可能な段階に来たことを示唆している。

知的分子制御の研究においては、「作ることで理解する」という構成論的な視点が重要である。知的分子制御を実現するために有用な分子通信や分子スイッチは何なのか。設計方法論はどうしたら良いのか。課題は多い。

知能分子ロボットの研究は人類が真の「人工知能」を実現できるかどうかの試金石として位置づけられる。バクテリアレベルの「知性」を持つ分子ロボットを作ることにはたして可能だろうか。生体分子を集合させることで「知性」を創発することは可能なのだろうか。

これらの課題に挑戦するために、より多くの人工知能研究者が本領域に参入することを希求する。これらの SIGMBI グラントチャレンジが人工知能研究を目指す研究者とのコミュニケーションの端緒となれば、研究会主査としては望外の喜びである。

参考文献

- [小長谷 1996] 小長谷明彦 論理プログラミングと遺伝子情報処理, 情報処理, 37(5), pp.417-424, 1996.
- [小長谷 2008] 小長谷明彦 :ゲノムと論理 論理推論はバイオインフォマティクスを超えられるか?, コンピュータソフトウェア, 25(3), pp.11-19, 2008.
- [小長谷 2009] 小長谷明彦 :バイオ情報学 - パーソナルゲノム解析から生体シミュレーションまで -, 電子情報通信学会レクチャーシリーズ, コロナ社, 2009.
- [GOLD] <http://www.genomesonline.org/>
- [SRA] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Traces/sra/>
- [Entrez] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez/>
- [GO 2000] The Gene Ontology Consortium et al: Gene Ontology: tool for the unification of biology, Nature Genetics, 25(1), pp.25-29, 2000
- [OBO] <http://www.obofoundry.org/>
- [Smith 2005] Smith B et al.: Relations in biomedical ontologies, Genome Biology, 6(R46), 2005
- [LD] <http://linkeddata.org/>
- [SPARQL] <http://sparql.org/>

- [LOD] <http://lod.sfc.keio.ac.jp/challenge2011/>
- [佐藤 2011] 佐藤賢二 :Watson クイズ番組への挑戦, を超えろ! その名は Crick, 第 14 回オープンバイオ研究会, 2011.
- [荒川 2012] 荒川和晴 :《クリックちゃん》を創るためには何か必要か-G-language Project のアプローチ, 第 15 回オープンバイオ研究会, 2012.
- [Lane 2012] Lane L et al.: neXtProt: a knowledge platform for human proteins, *NAR*, 40(D1), pp.D76-D83, 2012
- [ウイナー1979] ウイナー N: 人間機械論-人間の人間的な利用, みすず書房 (原著 1950, 改訂訳本 1979, 新装版 2007).
- [フォンベルタランフィ 1973] フォンベルタランフィ L:一般システム理論, みすず書房 原著 1968, 訳本 1973).
- [Miller 1971] Miller JG: living systems, *Currents in Modern Biology*, 4, pp.55-256, 1971.
- [Kitano 2002] Kitano H: Systems Biology: A brief overview, *Science*, 295, pp.1662-1664, 2002.
- [金子 2003] 金子邦彦 :生命とは何か[複雑系生命論序説], 東京大学出版会, 2003.
- [Knight 2003] Knight T: Idempotent Vector Design for Standard Assembly of Biobricks, MIT Technical Report, 2003.
- [Shetty 2008] Shetty RP et al.: Engineering BioBrick vectors from BioBrick parts, *Journal of Biological Engineering*, 2:5, 2008.
- [iGEM] <http://igem.org/>
- [BioBricks] <http://biobricks.org/>
- [Gibson 2010] Gibson DG, et al.: Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome, *Science*, 329 (5987), pp.52-5, 2010.
- [Giga-Hama 2007] Giga-Hama Y et al.: Biotechnology and Applied Biochemistry, 46(3), pp.147-155, 2007.
- [Mizoguchi 2007] Mizoguchi H et al.: Escherichia coli minimum genome factory, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 46(3), pp.157-167, 2007.
- [Ara 2007] Ara K et al.: Bacillus minimum genome factory: effective utilization of microbial genome information, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 46(3), pp.157-167, 2007.
- [澤井 2009] 澤井秀文 (編) :生命と情報通信 - 情報通信技術に生命機能を吹き込む, オーム社, 2009.
- [Sekine 2011] Sekine R et al.: Tunable synthetic phenotypic diversification on Waddington's landscape through autonomous signaling, *PNAS*, 108(44):17969-73, 2011.
- [Ayukawa 2010] Ayukawa S et al.: Construction of a genetic AND gate under a new standard for assembly of genetic parts, *BMC Genomics*, 11 (suppl 4), 2010.
- [Galperin 2005] Galperin MY: A census of membrane-bound and intracellular signal transduction proteins in bacteria: Bacterial IQ, extroverts and introverts, *BMC Microbiology*, 5(35), 2005.
- [小宮 2011] 小宮, 田中, 瀧ノ上, 浜田, 村田 :DNA ナノエンジニアリング, 近代科学社, 2011.
- [Rothmund 2006] Rothmund PWK: Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns, *nature*, 440(6), pp.297-302, 2006.
- [Douglas 2009] Douglas SM et al.: Rapid prototyping of 3D DNA-origami shapes with caDNAno, *NAR*, 37(15), pp.5001-5006, 2009.
- [Kuzuya 2010] Kuzuya A, Komiyama M: DNA origami: Fold, stick, and beyond, *Nanoscale*, 2, pp.310-322, 2010.
- [Gu 2010] Gu H et al.: A proximity-based programmable DNA nanoscale assembly line, *Nature*, 465, pp.202-205, 2010.
- [Lund 2010] Lund K et al.: Molecular robots guided by prescriptive landscapes, *Nature*, 465, pp.206-210, 2010.
- [Hirabayashi 2009] Hirabayashi M et al.: Toward self-assembly of phage-like nanorobot, *IEEE-NANO 2009*, pp.530-535, 2009.
- [Douglas 2012] Douglas SM et al.: A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads, *Science*, 335, pp.831-834, 2012.
- [molbot] <http://molbot.org/>
- [野村 2010] 野村, 森谷, 秋吉 :リボソーム細胞間の分子通信, 日本ロボット学会誌, 28(10), pp.1176-1177, 2010.
- [豊田 2010] 豊田 :リボソーム型人工細胞のダイナミクス, 28(10), pp.1178-1179, 2010.
- [Shepherd 2011] Shepherd RF et al.: Multigait soft robot, *PNAS*, 108(51), pp.20400-20403, 2011
- [Yoshida 2010] Yoshida R: Self-oscillating gels driven by the Belousov-Zhabotinsky reaction as novel smart materials, *Advanced Materials*, 22(31), pp.3463-3483, 2010