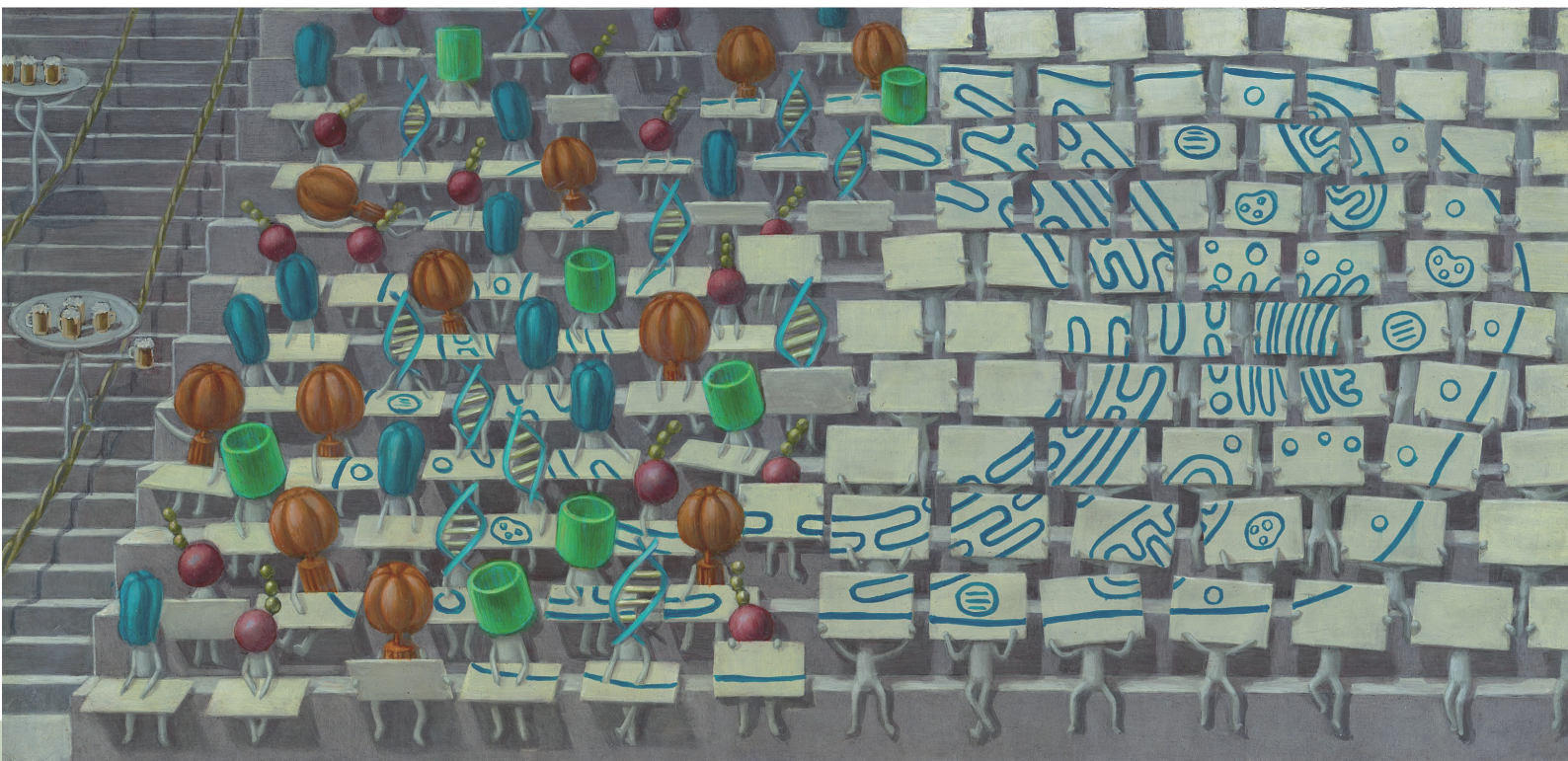


Spying Minority in Biological Phenomena

少数性生物学

—個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求—



NEWS LETTER No. 5

文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究(平成23年度-27年度)
略称「少数性生物学」 領域番号「3306」

Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (2011-2015), MEXT, Japan

目次



• 巻頭言	3
• アドバイザーからの言葉	4
• 成果報告会の報告	7
• 5年間の総括	10
• 前期公募班のことば	18
• 技術支援班のことば	27
• 研究組織	
組織表	32
総括班	34
A01 班	35
A02 班	38
A03 班	42
• 活動報告	45
• 少数性生物学トレーニングコース	57
• 学会・研究会報告	62
• 2015 年度受賞報告	70
• 関連集会一覧	71
• 発表論文一覧	73
• 編集後記	87

新学術領域研究「少数性生物学 - 個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求 -」は5年間の研究期間を終え平成28年をもって終了いたしました。発足当初は「少数性」に目を向けて生命現象について考えることの重要性については理解されていたものの、それを研究としてどのように展開していけば良いのかについては計画班メンバーも含めて領域内で手探りの状態でのスタートでした。期間の前半では新しい概念を作り上げながら共有する作業の難しさを実感させられましたが、年2回の領域会議での熱いディスカッションに加え、少数性生物学デバイス研究会や少数性生物学データ討論会などの集まりを通して、生物学において少数性問題に取り組むために、何を対象として何を計測すれば良いのか？そのためにはどのような概念が必要であるのか？といった基本的な問いに対する議論を尽くし、少数性のコンセプトを領域内で共有することはできたかと思われまます。これらの活発な交流はまた、新学術領域研究の重要な役割の一つである領域内メンバー間での共同研究を多数生み出し、それらをまとめた研究成果として発表するまでに至っております。国内の各学会で常に会場を埋め尽くす聴衆を集めた領域主催のシンポジウム、台湾 Academia sinica での国際シンポジウム、PacifiChem2015 でのシンポジウム等を通して国内外の研究者に対して少数性生物学を発信することもできました。さらに、毎年夏の2週間にわたる少数性生物学トレーニングコースでは、学生を中心とした今後の研究を担う若手研究者に対し、技術的な講習を行うと共に、講師を交えた討論を通じて少数性生物学の概念を啓蒙することができました。領域会議への参加やトレーニングコース、或いは共同研究を通じお世話になった協賛企業の皆様とも、少数性に取り組むための技術的イノベーションの可能性を探ることができました。このように、新学術領域研究としては一定の成果を挙げてその研究期間を終えたわけですが、私共が提案した少数性生物学が学問領域として定着させるために、領域メンバーの皆様には、是非とも宇宙の果てまで突き抜ける研究を継続しながら少数性生物学を世界に向けて発信し続けていただきたいと思います。願っております。

最後になりましたが「少数性生物学」を支援していただきました全ての方々に心からお礼を申し上げます。

領域代表 永井 健治

アドバイザーからのことば

アドバイザーからのことば

柳田 敏雄 (評価委員 大阪大学・理化学研究所・情報通信研究機構)

少数というのは戦略なのか、仕方ないのかという私の問いに対して、本領域がどのように考え、取り組んできたのか見せて頂いてきた。これまでいくつも特定領域や新学術領域を見てきたが、この領域の特徴的な点は領域内共同研究が非常に活発だったことである。領域代表の永井さんが領域メンバーの交流促進に熱心だったことが功を奏したのだと思う。たとえば、野地班が開発したデジタル ELISA を用いて大場班と研究を進め、インフルエンザウイルス単体での感染力は実は低く、多数のウイルス粒子が存在する中でわずかな「少数の」粒子のみが感染を引き起こしているという結果を示していたが、これはまさに少数性領域ならではの共同研究で、おもしろいと感じた。このことが、ほかのウイルスはたださぼっているだけなのか、それともそういう集団も含めてシステムとして働くことが大事であることを意味するのかを知るにはさらなる解析が必要である。しかし、こういった構図はほかの階層・生物においても観察されてきている。例えば、働きアリには必ずある一定の割合でさぼっているアリが存在し、働きアリが働けなくなった時にバッファーとしての役割を果たしている。また、アクトミオシンの筋収縮においても、すべてのミオシンが同時に働いているわけではなく、ブラウン運動で適度にゆらぎつつ、システムとして協同的な働きをしている。本領域に参加しているメンバーは、日本でもトップクラスの研究者が多いため、論文が出ることは心配してはいなかったが、アウトリーチ活動にも精力的に取り組んでいたことは評価したい。特に、私も参加したが、2週間の長期にわたるトレーニングコースで実習のみならず毎日議論をするという試みは、学生や若手に大きな刺激になったのではないかと思う。本領域でも、他の領域でも見られるような領域のシンボルとなる「絵」が掲げられていた。他の領域の場合は、抽象的・概念的な絵が多いように思うが、本領域の絵の中では、ある分子は働いていると思いきや、別の分子は寝そべってさぼっている。そして、シグナルが来た時にはみな一致団結して働いている。こういった考えは、生物物理においても一部の人にしか共有されていなかったように思うが、現在では、生物物理のみならず、他の分野領域においても共有されつつある概念となってきたように思う。本領域の貢献のみがすべてではないとは思いますが、少なくとも大きな担い手として活躍してきたことは間違いないだろう。しかしながら、本領域出身のメンバーは、生命科学研究の主流になるのではなく、常に「少数」の立場で、新しい研究を展開し続けていくことを望む。

新学術領域「少数製生物学」終了にあたって

神原 秀記 (評価委員 日立製作所・早稲田大学)

本新学術領域は生命活動に関与している種々分子あるいは細胞の中には数は少ないが重要な働きをしているものがあるに違いないのでそれらを探求しようという趣旨で始まったと了解している。最初は生物活動の少数成分は揺らぎの範疇であり、本当に重要なものが発見されるか興味があった。この領域が終了するころになると種々重要な少数分子あるいは細胞が見つかったことは大変うれしいことである。多くの個性ある細胞が集まり、調和を取りながら種々機能しているのが生命体である。一つ一つの細胞を一人一人の人間に置き換えてみるとその仕組みがわかるような気がする。人間集団は個性のある(様々な揺らぎのある)集団である。刺激があると数は少ないが大きく応答する人間が出てくる。それらの応答(主張)が周りに受け入れられて人数が増えてくると全体としての応答に繋がる。この場合も最初のトリガーになるのは少数である。細胞集団もこのような変化をするに違いない。刺激に対して様々な応答をする細胞群の中でさらに周りに影響を与えていく少数の細胞が全体の流れを決めてゆくのだろう。そのリーダー格の細胞はあらかじめ決まっているのではなく、最初のリーダー細胞がいなくなると新たなリーダーが出てくるに違いない。人間社会のように。このように考えるとこの新学術領域で注目した少数のリーダー格の分子や細胞の解明こそが今後生物関連分野のキーになるように思えてくる。この分野を切り開いたのはこの新学術領域を一生懸命進めた皆さんであり、ぜひ大きな分野へと発展させてほしい。

アドバイザーからのことば

河田 聡 (評価委員 大阪大学工学研究科)

物理屋としての個人的な嗜好ですが、物事が1、2、3つぐらいまでは、問題が解けてしまってあまり面白くないんです。1次、2次、3次方程式だとか1次、2次、3次微分とか、1次元、2次元、3次元とか。一方、個数があまりたくさんになると統計量として扱うことになり、結晶だとかアモルファスだとか液体とか固体とかとして定義されてしまって、また面白くない。10個とか20個ぐらいの多体問題は解くには手に負えなくて、多様性が示されて面白い。それぐらいの分子数あるいは原子数を扱った科学が、いわゆるナノテクノロジーあるいはナノマテリアルと呼ばれる研究領域でしょうか。微妙な数の多体問題で、複雑系を構成します。新学術創成のメンバーに入れていただきながら、会議にはまるで参加できず申し訳なく思っています。その進展も混乱も分かっていないのですが、このチームは10人、20人ぐらいのメンバーで構成されていて、互いに反発や協調をしながら相互作用を繰り返して、新しい科学を創出されたのだろうと想像しています。まさに少数性生物学ですね。研究対象が少数性の生物学ではなく、研究者の皆さん自身が少数性生物学そのものであり、研究対象だったかかもしれません。個々の研究の展開と少数精鋭のメンバーのネットワークの今後の益々の発展をお祈りします。

少数性生物学の多数化へ

金子 邦彦 (評価委員 東京大学合文化研究科)

スタート、中間、最終の報告会に参加させていただいた。1年目の会では、少数性といっても結局、1分子計測と揺らぎで、「少数性」と名づけるだけのものがあるのだろうか、と憎まれ口をたたいたりもした。計測技術は、それはそうそうたるメンバーが集まっているので、その驚異をみせていただくと、測定技術の刷新なくして科学の進歩なしと言うのももっともと説得させられかけられたのだけれども、一方で理論家としては、新しい概念なくして科学の革新はないとも信じているので、そこはどうなるだろうかという思いもあった。

ところが3年目の会では、特に公募班に、少数性の「意識高い」系が多数見られてきた。以前、書いたように、少数性が生物学に意味を持つようになるには、私見では (i) 少数性による制御 (ii) 少数性に起因する状態の多様化、分化 (iii) 少数性による固有時間生成、記憶 (iv) 少数性が働くための適度な空間、区画化 (v) 少数性ゆらぎのマクロ状態への増幅による機能発現、といった概念化が必要であると思われる。この会では、そうした問題意識を刺激する研究が多く見られるようになってきて、興奮を覚えた。

今回の成果報告会では、そうした研究と高度な測定技術があいまって、生物機能につながる道が見え始めてきたように思う。これは理論グループを緯糸にした計画班が公募班と密な連絡をとって、この5年間、進めてきた成果にちがいない。あと一步で、生命の普遍的原理としての少数性が確立されるのではという期待を十分感じさせられた。今後、こうした分野の研究がさらに進展して多数となっていくことを心から祈っている。

領域成果報告会

期間： 2016年3月15日（火）
場所： 東京大学 伊藤謝恩ホール
参加者総数：140名



本領域の活動をしめくくる、研究成果報告会が開催され、領域内外から140名の方々に参加頂きました。報告会では、12名の計画班・公募班の代表者による口頭発表、ならびに53名のポスター発表が行われ、5年間の研究成果が報告されました。予想を超えて発展した様々な研究と、これらについての終わりなき議論を目の当たりにし、領域発足時にはほとんど認知されていなかった「少数性生物学」という研究分野が、文字通り「新たな学術領域」に成熟したことを実感する1日となりました。準備と運営にご協力頂いた皆様、会議に参加いただいたすべての皆様に感謝いたします。

プログラム

○セッション1

野地 博行（東大）「デジタル分析法と非線形光学を用いた少数生物学研究」

富樫 祐一（広大）「少数分子反応系の理論～化学・力学複合ネットワークの理論へ」

今田 勝巳（阪大）「オルガネラ構築における少数性 *in vivo* および *in vitro* 系を用いたアプローチ」

石島 秋彦（阪大）「細胞内情報伝達の少数性生物学－生命システムにおけるポアソン性の解析－」

○セッション2

永井 健治（阪大）「分子プローブと光摂動ツールの開発および走化性応答の少数性生物学」

村越 秀治（生理研）「微小領域神経シナプス内シグナル伝達の光操作とイメージング」

小松崎 民樹（北大）「少数性生物学の新展開：分子個性から細胞個性へ」

大場 雄介（北大）「インフルエンザウイルス粒子の取り込みと感染を制御するシグナル伝達ネットワーク」

○ポスターセッション

計画班、2012-13年度ならびに2014-15年度公募班 総計53名のポスター発表

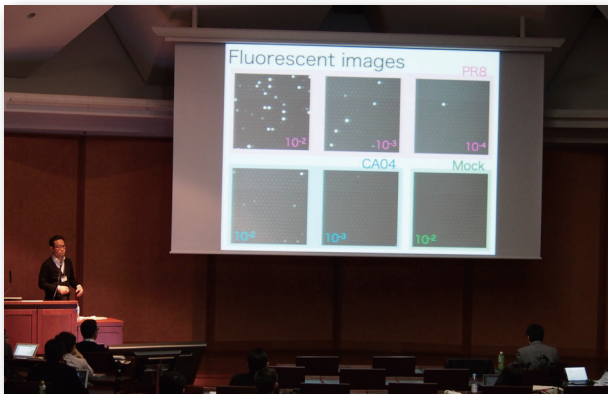
○セッション3

前島 一博（遺伝研）「少数のゲノム DNA が細胞の中に収納される仕組み」

城口 克之（理研）「細胞集団中のマイノリティのジェノタイプを一細胞レベルで同定する方法の開発」

粟津 暁紀（広大）「真核生物核内染色体動態と減数分裂時対合形成の動力学モデル」

上田 泰己（東大）「生体リズム制御の少数性生物学－ターンオーバー制御を超えて－」



野地 A01-1 班代表の、Impact あるプレゼンで会議スタートです。



超個性的なメンバーを取りまとめてくれた永井領域代表、ありがとうございました。



ポスターセッションも大盛況でした。



質疑応答の時間が全く足りないのが、本領域の特徴です。



上田 A02-3 班代表の乾杯でバンケットスタートです。



熱い議論は、バンケット時にも続きました。

新学術領域「少数性生物学」5年間の総括

永井新学術領域「少数性生物学」の5年が終了した。発足当時は「少数性生物学とはなんぞや？」という根幹をひっくり返しかねない議論を行った。今、この手の議論を聞く事は少なくとも領域会議の場では無い。領域メンバーの間では一定の共通理解に達したといえるだろう。初期の混乱を考えるとこれは1つの大きな成果といえる。この後に及んで説明は必要ないと思われるが、自分に対する総括のために言うならば、細胞状態を決定する少数因子もしくはマイノリティの同定とその動態解析である。

以前、私が特定領域研究¹を主催していたとき、評価者であった故木下一彦氏より「この領域に関して云々する前にまず白状する。私は特定領域のようなグループ研究は嫌いだ。ただし、あえてその意義を見いだすならば、その研究領域の活発かつ自由な雰囲気醸成された場合である」と言われた。前半部分はともかくとして、後半の雰囲気の醸成に関する木下氏の意見には賛成である。ボトムアップ的な研究費が目減りする中、グループ研究としての新学術領域の役割は重い。もし、領域代表の行き過ぎたトップダウンマネジメントによって構成メンバーの自由な発想を大きく抑圧することがあれば日本の基礎研究の将来は暗い。その意味でも、永井代表の絶妙なマネジメントは特筆に値するだろう。「少数性」に絡む事であれば自由に研究が奨励され、その定義も良い意味で拡張した。たとえばマイノリティ問題も、領域発足後に定着した概念である。また、多くのシニアや若手が、研究のみならず運営にも平等に参加した。それでも、永井フレイバーがキッチリ香るところはさすがである。そのフレイバーが顕著だったのは、「少数生物学夏の学校」だろう。長い視点に立てば、ここから育った若手の育成が最大の成果と言えるかもしれない。その評価はこれからである。

さて、タイトルにある「少数性生物学は根付いたのか？」に対する答えであるが、それは個々に自問して欲しい。つまり、「私に少数性生物学は根付いたのか？」と。正直、私自身のこととなるとおぼつかないところもある。しかし、「生きている状態を理解するために、その状態を支配する少数の自由度の同定と構築原理を知る必要がある」という強い問題意識が定着したと言う意味では、とても有意義だった。皆さんには何が残っただろうか？少数性生物学ニュースレター3号でTed動画を引き合いに出して「踊れ！少数性生物学」と言う駄文を寄稿した²。同じたとえで言うならば、永井さんの「少数性生物学まつり」でうまく踊った人、あまり上手に踊れなかった人、色々いるだろう。新しい学問分野が5年程度で定着するはずも無いが、この領域で醸成された文化と問題意識が個々に定着すれば、日本の生物学の基礎の一部が築かれたことになる。問われるのは、今後の我々の個々の活動である。

1. http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/hojyo/chukan-jigohyouka/1316715.htm

2. <http://www.paradigm-innovation.jp/doc/newsletter/NL03web.pdf>

新学術領域「少数性生物学」の目標は、少数因子に目を向け、それがどのように細胞状態や個体レベルのアウトプットに影響を与えるかを理解することにあった。その目標を達成するために、分子数の計測と制御を可能にする基盤技術開発班、モデル生命現象に切り込む班、理論を構築し再構成系で検証する班が編成され、研究を推し進めてきた。その結果、数多くの共同研究が行われ、論文発表も予想を遥かに上回り、キャリアアップされた方も多数に上った。数値的には成功したと言っても過言ではないであろう。

このような「表」の目標に加え、領域代表として掲げていた「裏」の目標があった。それは本領域の URL にもなっている「paradigm-innovation」の創出である。言わずもがなではあるが paradigm とは天動説や地動説に見られるような「ある時代を牽引する規範的考え方」である。一方、innovation とは新しアイデアから社会的意義のある新たな価値を創造し、「社会的に大きな変化をもたらす自発的な人・組織・社会の幅広い変革」を意味する。この裏の目標を啓蒙するべく、第 36 回分子生物学会公開プレゼンテーション「生命世界を問う」において、少数性生物学を引き合いに出しつつ paradigm-innovation について持論を大いに展開した (<https://www.youtube.com/watch?v=tllrTZgKDS&feature=youtu.be>)。また、細胞工学 (2016 年 3 月号をもって廃刊) の「おもしろいバイオロジーシリーズ」では以下のように述べた。

科学的に“おもしろい”こととは何か？私にとってそれは「モノの見方を変える発案・発明・発見」である。本来、科学の醍醐味はそこにこそあるべきだと私は思う。私がそんなことを言ってもちっとも説得力がないので、最近心酔しているハーバード大学 George M. Whitesides 博士の有名な言葉を引用しておこう。

“If the research that we do does not change the way people think, the project is a failure.”

ちなみに、彼の研究室の至上目的は“to fundamentally change the paradigms of science”だそうだ。人々の生活に（すぐに）役立つ研究が求められている昨今の日本であるが、私は敢えてすぐには役に立たないけれども、私にとって“おもしろい”と思える研究を続けたい。

果たしてこの 5 年間で「裏」の目標が領域の取り組みとして達成されたかということかなり怪しい。Whitesides 博士には「failure」だと言われるかもしれない。否、このような目標は年限を区切って達成するべきものではなく、永続的なものであるとの観点に立つべきであろう。そのような意味において、新学術領域「少数性生物学」の 5 年間は、広大な耕地に小さな穴をあけ、種を撒いて水をやり、ようやく新芽が芽吹いた段階を経たに過ぎず、成功・失敗云々を論じるのは早計であるやもしれぬ。本領域に参画したメンバーが paradigm-innovation の哲学を受け継ぎ、今後続々と世間をあっと言わせる発案・発明・発見をしていくことを確信し、10 年後に改めて「裏」の目標について総括をしたい。

2011年よりスタートした新学術領域、「少数性生物学」も5年間があっという間に過ぎてしまいました。本プロジェクトは、生物学における少数性の役割を明らかにする上での、装置開発、生物学的課題、理論という三本の柱を主にさまざまな分野の方々が集まり議論を深めていきました。我々は主に細胞内情報伝達における、モル濃度のみでは説明がつかない高い協同性を示す現象を理解する、という目標を掲げ研究を進めていきました。具体的には、細胞への外部刺激によるサブミリ秒での制御（caged化合物）、細胞表面受容体の構造変化の直接計測（ダイヤモンドナノ粒子）、細胞内情報伝達機構の直接計測（マルチモーターの同時計測、ラマン分光法）を用いた多角的な同時計測システムを構築し、細胞外部からの誘因・忌避物質刺激に対する受容体応答の高ダイナミックレンジ検出機構及び細胞内情報伝達系を統合的に理解することを目的としました。

研究の話はさておき、本領域において、印象に残っていることは、企業との意見交換会、デバイス研究会、夏のトレーニングコースでした。本領域の研究テーマを遂行するためには、新しい計測装置の開発が必須となります。そのためには企業との共同研究が必要となります。また企業の立場からは、研究者のニーズを捉え、新製品に反映する必要があります。いままでは個別の対応、学会などでの議論だけでしたが、本領域で力を入れた企業との議論を深めることで重要な時間を作れたと思います。また企業にとっても、研究者に対してだけではなく、他のメーカーとの議論も深めることができたのではないかと思います。また、デバイス研究会では研究者が直接企業を訪問し、その開発・製造現場を見学し、現場の方々と議論を深めることにより、お互いの理解が深まったかと思います。また、夏のトレーニングコースにおいては、若手研究者に対して顕微鏡の構築、理論、プログラミングなどを集中的に実践的に講義を行いました。受講者、さらには講義を行う我々も貴重な体験ができたかと思います。一つの研究室ではなかなかできない様々な貴重な体験を行うことができました。今後もこのような機会を設けていきたいと思います。

私たちの細胞は、わずか容量 1 pL の核の中に、全長 2m (1m x 2 セット) のゲノム DNA が折り畳まれています。核の微小空間において、2 セット (少数!) のゲノム DNA はどのように収納されるのか? さらには、基本 2 セットの遺伝子がどのように検索され、どのように読み出されるのだろうか? これらは「少数性生物学」領域が始まる際、私たちの素朴で (深淵な?) 疑問でした。

教科書などでは、まず DNA はヒストンに巻かれ、ヌクレオソームと呼ばれる構造体になり、さらに折り畳まれて直径約 30nm のクロマチン線維になるとされてきました。しかしながら、私たちのクライオ電子顕微鏡や X 線構造解析を用いた研究によって、ヒトの間期核・分裂期染色体内には 30nm 線維を含めて階層構造が存在せず、直径 11nm のヌクレオソームの線維が不規則に折り畳まれているという、従来のモデルをくつがえす知見が得られました。最初は怪しいと評されたそうですが (笑)、領域がはじまった 2011 年くらいから論文がでるようになりました (EMBO J. 2012; Chromosoma 2014; Curr Opin Genet Dev. 2016; EMBO J. 2016)。最近では記述を書き換えてくれるという海外の教科書も現れ始めました。とてもありがたいことです (感謝!)。

このようなクロマチン構造はゲノム情報検索において極めて有利です。例えば、転写因子がある遺伝子にターゲットする際、階層状に規則的に折り畳まれていると、多くの領域が隠されてしまいます。しかしながら、不規則に折り畳まれ、クロマチンがダイナミックに動くと、ターゲット配列の露出頻度も増え、スムーズにターゲットされると考えられます。実際、永井班に (のち岡田さんにも) 助けて頂いた 1 分子ヌクレオソームイメージングによって、私たちはこのようなクロマチンのダイナミックな「ゆらぎ」を観察できました (Cell Reports 2012; Nucleus 2013)。また班内の高橋さんらの助けによって、「ゆらぎ」があることで、タンパク質がクロマチン内部をより自由に動くことができ、DNA にアクセスしやすくなることも示唆されました (Cell Reports 2012; Nucleus 2013)。最近、クロマチン構造の理論的側面は富樫班と発展しています (まもなくアクセプト?)。

また、細胞は分裂する際、複製された 2 コピー (少数!) のゲノム DNA を姉妹染色体として凝縮させ、厳密に娘細胞に分配する必要があります。本領域の終盤、この過程が不連続に起こることを明らかにしました (Cell 2015)。さらに永井班・野地班の協力によって、不連続な過程の最後の部分の凝縮メカニズムがわかりました。最後の最後になって、細胞核内で転写因子がどのように振る舞うかも観察できるようになりました。予想とはかなり異なる振る舞いなので、情報検索に関してまた新たな発見がありそうです。

少数性生物学領域発足より、面白いことの連続で、非常に実りある 5 年間で過ごさせて頂きました。また新たな始まりで、まだまだ発見が出てきそうです。この領域がもたらしてくれたさまざまな出会い、幸運、発見に深く深く感謝したいです。みなさま、どうもありがとうございました。

計画 A02 班 上田 泰己 (東京大学・大学院医学系研究科)
大出 晃士 (東京大学・大学院医学系研究科)
鵜飼 英樹 (理化学研究所・生命システム研究センター)

CRY や PER タンパク質に代表される概日時計タンパク質の発現量が一日周期で変動することで生み出される概日リズムの周期は正確で、その誤差は、1%程度(10分程度)です。この周期長の制御には、概日時計構成タンパク質の半減期(ターンオーバー制御)が重要であることが示されてきました。しかしながら、幾つかの報告は、これまでの一般的な認識よりも時計タンパク質の細胞内分子数が極端に少ないことを示唆しており、少数性に起因する不安定性の影響が無視できないことが示唆されました。少数分子の変動が、個体全体の行動リズムをいかにして安定に担保しているのか。本研究では、少数性生物学的な観点から、生体分子振動子としての原理的な特性、すなわち分子の協同的振る舞いを担う生化学的特性の厳密な理解を志向し、生化学的・構造生物学的に哺乳類概日時計タンパク質中に周期長決定ドメインを見出し、その機能をマウス個体行動レベルで評価するとともに、分子状態遷移とその同期機構についての予測と解釈を数理的に行う、分野横断的な研究に展開していきました。その結果、哺乳類概日時計は細胞内に少量しか存在せず、正確な概日周期長は、それらの量変動(ターンオーバー)制御のみではなく、分子状態(リン酸化修飾)変動が重要であることを提唱するに至りました。

<5年間の振り返って>

上田泰己: 本新学術領域は、永井さんのリーダーシップの素晴らしさと参加するメンバーの活発さ、企業の方も含めた研究コミュニティの雰囲気よさがとても印象的な領域でした。ぜひ何らかの形で継続したいコミュニティです。新学術の採否がかかったヒアリングの際に、自身の講演では緊張しない永井さんがとても緊張されていたことや中間評価の際に永井さんが他の班員の仕事を一生懸命に擁護している姿がとても感動的なものでした。このような素晴らしいコミュニティの立ち上げにほんの僅かですが参加できたことを嬉しく思います。

大出晃士: 少数性とはじめて出会ったのは、永井先生の阪大理学部での特別講義でした。当時の指導教授に「君は興味あるだろうから、ぜひ出なさい」と言われたのを覚えています。その後、上田研究室に所属して間もないころ、上田さんから「興味あるだろうから、参加してみては」と、この領域の立ち上げに関するラボ内ミーティングに参加しました。振り替えると、こうして分担者として参加しているのが、強力なアトラクターに吸い寄せられた結果に思えます。何か新しい発見やアイデアを知ったり、思いついたりするたびに、少数性との関わりを考える贅沢な2+3年間でした。今後とも、よろしく願いいたします。

鵜飼英樹: 領域期間中に丁度 TALEN や CRISPR システムを用いたゲノム編集技術の爆発的な発展もあり、主に変異マウス作製で協力させていただきました。少数分子・細胞の振舞いと個体の振舞いとを結ぶ新たな研究領域の発展に少しでも貢献できていれば幸いです。

当班では、(1) ある想定したモデルネットワークからその振舞いを予言する一方で、(2) 実験で得られた観測データから背後のネットワークを抽出する、双方向の理論・手法を構築することにより、生体内の分子ネットワークにおける少数分子の実態と効用を知ることを目指してきました。とりわけ、生命システムの特質である、頑健性と可塑性・適応性とを両立するメカニズムの理解につなげたいと考えてきました。

(1) では、できる限り簡素なモデルを用いて、ネットワークの特徴とそこから生起する現象とを結ぶことを目指しました。触媒反応系での少数性効果の研究を発展させ、シミュレーションで新奇な現象を示しつつ、ある条件を満たすネットワーク一般に対しシミュレーションによらず少数性効果を予言する理論的枠組みを作りました。さらに、分子・分子複合体内での力学的な情報伝達に注目し、その向きと強さを評価する手法を構築しました。加えて、粒子の動きからその上での分子の活動を解析する手法などを開発し、実験と連携して、分子モーターなどの少数分子間での協調動作の解析も進めてきました。

これに対し、(2) では、できる限り先入観を排し、データそのものに語らせるモデリングを目指しました。少数分子系では、各分子の持つ個性が顕在化することが予想されますが、従来の解析法で示された《個性》はアーティファクトの可能性が高いことを示し、さらに、この問題を回避できる手法（変化点解析法）につきまっていた汎用性の低さを解消しました。データが保証していない「過剰情報量」を最小にすることで《先入観や主観》を最大限抑えるモデリング手法、誤差を評価に入れたエネルギー地形抽出法なども開発し、分子個性のデータ科学への足場を築きました。

振り返ってみますと、公募班で参画頂いた理論研究者の力もあり、研究題目に掲げた「少数分子反応ネットワーク理論の構築」は着実に進んだと感じます。半面、生物（の関わる系）には「分子」や「反応」を取り扱った「少数ネットワーク」がまだまだ数多く潜んでいるようです。領域内には細胞集団や個体の中の少数細胞に注目した研究があり、当班でも細胞個性の解析・探索に取り組んできましたが、よりマクロな生態系や社会・経済系においても「少数性生物学」が興味あるものとなるかは、これからにかかっています。

3回にわたり企画した、解釈困難な《わけのわからない》データを持ち寄って議論する「少数性生物学データ検討会」には、非常に面白いデータが持ち込まれ、今も理論的に解決できていない宿題が残されています。次の一步は、それら未解決のデータや、まだアプローチできていない系の考察から踏み出せるのではないかと、思いを巡らせています。

この領域で細胞内の分子数に注目しはじめてから、気になっていることがあります。細胞内にある分子のうち、実際に働いている（働ける状態にある）分子の数はどれくらいだろうかということです。細胞内に比較的多く存在する蛋白質分子でも、実際に働いている（働ける）分子は意外に少なかったりはしないだろうかとか、働いていない分子にも何か意味や役割があるのではないだろうかとか、考えるといろいろ疑問に思えてきます。

複雑な複合体を形成して機能する分子であれば、複合体に組み込まれていない分子は機能していないでしょう。しかし、機能していない分子であっても、複合体に組み込まれた分子との間でターンオーバーがあるような場合は、いつでも取って代われる交代要因として、重要な意味を持ってくるでしょう。例えばべん毛では、1つのモーター当たり最大約10個ある固定子ユニットが、約2秒間に1個の割合で細胞膜中に分散している固定子ユニットと入れ替わることが知られています。また、モーターに組み込まれる固定子ユニットの数は細菌の周囲の粘性抵抗に応答して増減することが、最近の研究で明らかになっています。従って、細胞膜中を漂う固定子ユニットは、常に高いパフォーマンスをべん毛モーターが発揮するために必要な在庫であり、環境変化にいち早く対応するためのバックアップ要員であると言えるのではないのでしょうか。

この領域で始めた反転膜を使ったべん毛輸送装置の蛋白質輸送実験でも、同様な現象が見つかってきています。べん毛輸送装置は、膜蛋白質複合体で形成される輸送ゲートと可溶性蛋白質でできたATPase複合体で構成されますが、精製したATPase複合体蛋白質を輸送基質と一緒に加えて輸送実験を行うと輸送量が劇的に増加します。輸送量があまりにも増えるため、輸送装置に組み込まれているATPase複合体との交換以外に、溶液中で別の働きもしていると考えられますが、とにかく輸送装置に組み込まれていないATPase複合体蛋白質が輸送効率に大きく影響することは確かです。

通常の人間の社会活動と同様に、細胞内でも適正な数の「在庫」分子を確保したり、バックアップ要員を余分に確保したりすることが、細胞が様々な環境変化に適応するために必要であるのかも知れません。働きアリの法則のようなことが意外に分子の世界でもあったりすると、面白いと思いませんか？

前期公募班のことば

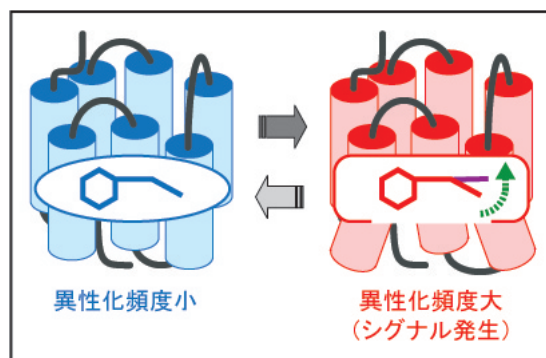
前期公募班のことば

視細胞の少数性生物学

山下 高廣 (京都大学・理学研究科生物物理学教室)

私は動物の光受容の分子メカニズムの理解とその応用展開を研究テーマにしています。本領域に参加させて頂き、私の研究分野における少数性問題を再認識しました。我々の網膜の視細胞は昼間視を司る錐体と薄明視を司る桿体に分類でき、桿体はわずか数個の光子に対して応答する高感度センサーです。そして、再現性よく神経の応答プロファイルを描きます。つまり、光受容タンパク質ロドプシンが数個活性化したとしても、S/N よく同じようにシグナル伝達しなければなりません。最近、我々はシグナル伝達のノイズ低減に関わるロドプシンの分子特性を解析しました (右図、

Sci. Rep. 2015)。高感度で再現性のよい応答プロファイルには、シグナル伝達の増幅と収束が絡み合いますが、そのすべてが明らかになっている訳ではありません。本領域での議論を伺い、視細胞の特徴的な形態を含めた今後の解析の必要性などを考えることができました。



図：ロドプシンは光とは無関係にレチナールが熱異性化することによりノイズを出す。この熱異性化にはタンパク質のゆらぎがかかわる。

少数性生物学に出会って

水上 進 (大阪大学・工学研究科 (現:東北大学・多元物質研究所))

平成 24 ~ 25 年度の公募班員として参加させて頂き、光機能性プローブを用いた蛋白質の活性制御技術の開発に携わらせて頂きました。少数性生物学とは何かよく分からずに参加した最初の琵琶湖の班会議で、永井領域代表と同部屋に宿泊させて頂き、少数性生物学に対する熱い考えを聞かせて頂きました。少数性生物学の概念は化学系の私には考えたことも無い問題提議でしたが、領域内の多くの研究者が意見を戦わせる領域会議から目から鱗が落ちるような刺激を受けたと同時に、化学者が全く参入していないこうした領域には化学者が貢献できる大きな余地があるとも感じました。また、領域を通して知り合った先生方との共同研究の機会を通して、新しい光学実験技術も教えて頂きました。共同研究の全てが順調に進んだわけではありませんでしたが、研究成果以上に今後の自分自身の研究に大きな影響を与えた 2 年間であり、大変感謝しています。最終報告会で少数性生物学研究の大きな進歩を確認させて頂き、本領域の発展を祈念すると同時に、今後私自身も独自のアプローチで貢献できればと思っています。

前期公募班のことば

高橋 章（徳島大学・医歯薬学研究部予防環境栄養学）

本新領域研究には、前半2年間の公募班員として参加させていただきました。領域会議ではほとんどの先生方が初めてお話しする方で、大変新鮮であると同時に多くの刺激を頂きました。少数の生物や分子の存在意義はどこにあるのか心躍らせて他の研究者の方と交流させていただきました。また世界、日本の最先端を切り開いていこうという熱気に圧倒されました。私は、食中毒原因菌である病原性微生物の病原因子の発現数と病態との関係を解明しようと試みました。まだ最後のまとめの論文が雑誌に採択されておらず志半ばの状態、自分の力のなさを痛感しています。

現在周りの状況に流され、農業に関する仕事を始めています。一見本研究領域と全く関係ないよう思えますが、微量元素や少数微生物が植物成長に大きく関係していることが知られてきました。大容量の物質や優勢生物は植物栽培の環境決定因子ですが、微量栄養素や少数微生物は制御因子であると同時に最終決定因子になりうるようです。少数であるがための独特の存在形式や作用機構には興味が尽きません。本研究領域は終了しましたが、少数性であることには、奥深い意義がまだまだ隠されているように思います。今後の本研究分野の発展に少しでも関わることができるよう自身の研究を発展させていきたいと思えます。

最後に本領域代表をはじめ運営にかかわった多くの皆様に感謝申し上げます。

新学術領域研究少数性生物学におけるリン酸検出実験系の展開 政池 知子（東京理科大学・理工学部）

本新学術領域には前半2年間の公募班員として採択され、リン酸結合蛋白を用いた少数個リン酸の検出というテーマで参画させていただくことができ、大変感謝いたしております。本研究は私が博士課程のときからつきあってきた思い入れのあるタンパク質を用い、微細加工技術の専門家にもご協力いただいて研究を展開することができました。研究開始当時はPDMSマイクロチャンバーの中に閉じ込めてリン酸を検出する技術の開発から始まりましたが、野地博士の協力により現在油中の水滴を使ったドロップレットチャンバーでの実験に発展し、この原稿を書いている最中もまさにこのdroplet chamberを用いた実験がラボで行われています。極小体積における微量リン酸検出は、テクノロジーとしての側面だけでなく、1分子のヌクレオチド加水分解タンパク質からのリン酸解離のタイミング検出という残された難題に切り込む手段になるはずであると考えております。

幾度にもわたる北海道でのディスカッションで刺激をうけることが多く、領域会議で声をかけていただいた岡田博士との微小管重合・脱重合の共同研究も、いつのまにか研究室の大事な研究テーマの柱として発展しつつあります。今後必ず形にして世に出したいと思えます。顕微鏡やカメラの企業の方々の「対決」も楽しい企画でした。これを参考にしながら永井代表や原田先生に相談して練って書いた顕微鏡・カメラシステムの申請が通り、非常に助かりました。ハイレベルの議論が身近にあることのありがたさが身に染みました。

この領域に参加したことから、私が所属する大学で担当している授業のシラバスに「少数性生物学」が加わりました。今後もこの領域が打ち出したパラダイム・イノベーションの近くで研究に励むことができるように、精進していきたいと思えます。

お忙しい中領域の運営に携われた先生方、スタッフの皆様には感謝申し上げます。

前期公募班のことば

矢島 潤一郎（東京大学・総合文化研究科）

平成 24 ～ 25 年度の第一期の公募班員として新学術領域「少数性生物学」に参画させていただきました。そこで、分子モータータンパク質 1 分子の運動特性が、複数の分子が集まって協同して働くことで、運動方向のランダム性が破れ、一方向性の運動となることを見出しました。領域第二期では公募班員としてではなく、個人として少数性生物学的研究活動を実践し、関連する研究成果を投稿論文として発表しました。本領域に参加できる機会を戴いたことで、多くの研究者からインスパイアされ、個人では到達できなかった研究成果を得ることができ、大変有意義な時間を共有できたと思います。益々、少数性生物学の深みを覗いてみたいという思いに駆られ、現在も総括班の富樫博士・新海博士、第二期公募班の斎藤博士との共同研究が進行中です。

私の考える少数性生物学が目指すべき点とは、単に多数に埋没している少数個のファクターを見つけ出すことや、マイノリティファクターの機能を解析することではありません。それだけでは不十分で、個では見えなかった特質が、少数となるとことで正のフィードバックが働き、不可逆的・自発的に生命機能が創発する、このような機構を理解することと考えています。こうした機構はタンパク質レベルに留まることなく人間社会にまで通ずるような普遍的な機構であるのかもしれない。最後となりましたが、領域代表の永井博士をはじめとした総括班の研究者の方々、お忙しい中領域の運営に尽力してくださった関係者の皆様に心よりお礼を申し上げます。

並木 繁行（東京大学・医学系研究科）

私は前期の公募研究で「シナプス機能制御における少数分子の空間的コーディネートの意義の解明」という課題で本領域に参加させていただきました。私の課題では少数のシナプス関連分子の振る舞いによる神経伝達物質の放出の制御メカニズムについての研究を行いましたが、領域会議等では理論的なアプローチの可能性を理論系の先生方からご指摘いただき、研究に新しい方向性を取り入れることができました。領域会議は代表の永井先生の熱い思いが伝わる素晴らしいものでした。質問が尽きるまで続く質疑応答は誰もが一度はやってみたいと考えるかと思いますが、実際は運営上の問題などから実現がなかなか難しいと思います。これには運営を担当してくださった方々の並々ならぬご苦労があったことが容易に想像できます。本領域でのニセコ、台湾などでのディープな交流によって築くことができた異なる分野の方との人的なネットワークは今後の私の研究で必ずや財産になると信じております。今後も神経科学分野で少数性に焦点を当てた研究を展開していくことで、多少なりとも領域への恩返しをさせていただきたいと思っております。最後に本領域の計画、運営でご尽力いただいた総括班の先生方、事務担当の方々に感謝いたします。

前期公募班のことば

丹羽 達也 (東京工業大学)

平成24～25年度の公募班員として領域に加わらせて頂きました。初めての新学術領域の班員だったので、初めの頃は右も左もわからずな状況でしたが、この領域で本当にたくさんのごことを学ばせて頂きました。既存の考え方やこれまで常識とされてきた(と思い込んでいた)ことに囚われず、そこで見落とされてきたことや、わからないまま理解されてこなかったことにきちんと目を向けて考えるというのは非常に難しいことですが、そういうものに少しでも近づけるよう努力し考えることで、自分のものの見方や考え方を広げることができたように思います。成果という面においては残念ながらあまり領域に貢献することができませんでした。上で述べたような視点・考え方、そして多くの方と出会い、交流をさせて頂く機会を与えて頂いて、本当に有意義で楽しい2年間でした。いつかは(いつになるかはわかりませんが)パラダイムシフトになるような仕事を残せるよう、これからも精進していきたいと思っております。

小嶋 勝 (大阪大学・基礎工学研究科)

私は前半の公募班として新学術領域「少数性生物学」に加えていただき、H24-25年の期間にお世話になりました。本領域に参加させていただいて一番印象に残っていることは、毎回の領域会議における活発な議論です。質問用のマイクスタンドに長蛇の列が出来る様子は、この領域以外では見たことがない独特の光景でした。熱気あふれる研究報告と議論が行われる「少数性生物学」という空間に圧倒されたことを今でもよく覚えています。先日行われた領域の締めくくりとなる研究成果報告会に久しぶりに参加させていただきました。相変わらずの熱量と共に大きく発展した領域の成果を目の当たりにして、「少数性」が学問として確立しつつあるのを実感しました。現在、私が新しく行っている研究においても「少数性」という概念は重要なキーワードになっています。このような、少数性の視点でとらえた場合に浮き彫りになる面白い現象はこれから更に、加速度的に増加すると思われまます。今後も本領域を起源とする流れがさらに発展し、「革命」を起こす日を楽しみにしています。最後になりましたが、本領域を通じて得た様々な経験や新たな出会いがあり、それは私にとって大きな財産となっています。このような領域に参加させていただいたことを深く感謝いたします。

前期公募班のことば

笠井 倫志 (京都大学・再生医科学研究所)

私は、本新学術領域において、公募班（平成 24-25 年度）として参加させていただきました。期間中には、研究費のサポートだけでなく領域内の共同研究の機会にも恵まれ、新しい技術に挑戦する事が出来ました。また、本領域の特色の一つであった領域会議では、活発な議論を通じて、広く深く自由に、先進の研究と“少数性”というキーワードを勉強する事が出来ました。同時に、この領域会議では、技術開発支援班として参加されていたメーカーの皆様と会い、装置の話詳しく伺う事も出来ました。これは、顕微鏡やカメラなどの大物の実験装置に依存している私のような者にとって、大変役に立つものでした。

私の研究では、受容体などのシグナル分子を 1 分子ずつ視る事を基本技術にしています。この方法では、主に分子の個数や分子複合体の寿命などのパラメータが得られますが、ここから生物学的な疑問の解明に至るためには、まさに本領域で議論されていた“個性のある少数の要素分子”やそれに類するモノ、を見つけ出すことが必要であると考えられます。先日、終了報告会に参加させていただきましたが、そこで、本領域で学んだことの重要性を改めて認識し、今後の研究に役立てていきたいという思いを新たにしました。

最後になりましたが、領域代表の永井先生をはじめとした総括班の皆様、領域に関わられた全ての皆様には、このような貴重な体験をさせていただき、大変感謝しています。どうもありがとうございました。

少数性生物学で出会った多数のものたち

桑田 昌宏 (京都大学・生命科学研究所)

本領域には第一期の公募班として、2012 年 6 月、琵琶湖畔にて行われた第二回領域会議より参加させて頂きました。当初は領域の目するところを理解しきれておらず、会議冒頭の永井先生のお話を伺って「そういうことか」と納得し、その数時間後に控える自分の発表のスライドを必死に手直したのも、今となってはいい思い出です。

私の研究テーマは核膜孔複合体の機能メカニズムに関するものです。少数分子が形成する疎水的クラウディングという核膜孔内の特殊環境がどのように分子選別機能を形成しているのかに着目し、領域の方々から頂いた多くのアイデアを取り込んで成果を挙げる事ができました (Kumeta 2012 JCS, Yoshimura 2013 JCS, Kumeta 2013 ECR, Yoshimura 2014 Structure, Lolodi 2016 MBoC)。また、領域内の研究に触れるうちに、核膜孔の機能に個性（バリエーション）がみられるかどうかに興味を持ち始め、領域メンバーである藤原先生と共同して一分子蛍光測定による解析を開始しました。この結果はまだ結論には達していませんが、核膜孔ごとに分子の滞在頻度や時間には大きなばらつきがみられることが分かり、本領域によって新たな切り口の研究へと発展したことに感謝しています。

本領域を通し、新たな概念・新たな人間・新たな知識・新たなお酒といった、多数の刺激的なものたちと関わりをもつことができ、領域会議では常にインスパイアに満ちた時間を過ごすことができました。このような非常に濃密なコミュニケーションをとれる唯一無二の場を醸成して下さい。永井先生をはじめ、領域の先生方・メンバーの皆様には、心より感謝申し上げます。

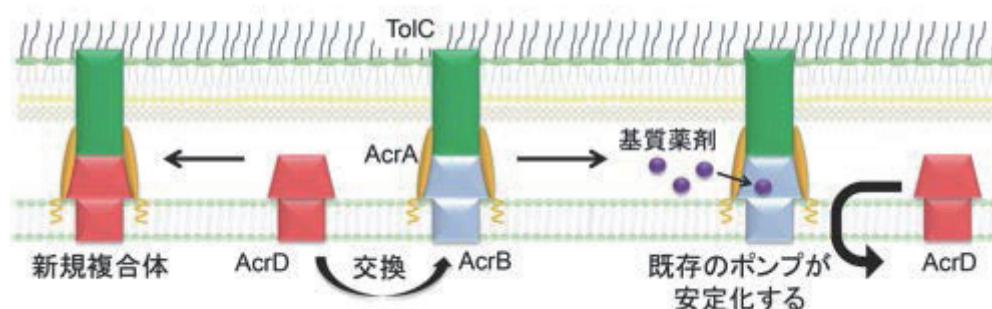
前期公募班のことば

曾和 義幸 (法政大学・生命科学部)

新学術領域「少数性生物学」では、前半の公募班として2年間大変お世話になりました。ご支援いただいた研究費をもとに推進した研究の一部については論文として発表でき、大変感謝しております。この領域での思い出は、やはり領域会議に活気があり充実していたことです。永井代表の強力なリーダーシップのもと北は北海道、南は台湾にて、昼は活発な議論、夜はもっと活発な議論とエンジョイしました。グループ研究ならではの人的ネットワークを広げることができ、複数の共同研究を進めることができました。私はこの領域に参加させてもらった時期、別の業務で(研究者としてではなく)種々の特定領域や新学術領域の領域会議に参加する機会が多くありました。私自身が研究に携わっていたということで公平な目線ではないかもしれませんが、少数性生物学の領域班会議の活気は際立っていたように思います。また公募班終了後も、研究室のメンバーがトレーニングコースを受講して多くの技術を勉強させていただくなど、引き続きお世話になり、ありがとうございました。

川岸 郁朗 (法政大学・生命科学部)

「少数性生物学」領域会議に参加するたびに、活気あふれる発表や議論に刺激され続けた2年間でした。研究課題として取り組んだ「異物排出ポンプの細胞内動態」に関しては、その後も同じA02班(公募)の曾和さんの強力なサポートを得て研究を続けてきました。今年2月によりやく最初の論文を発表することができ、「トランスポーター交換」という新しい概念を提唱しました(図)。この研究成果については、日刊工業新聞、科学新聞等でも紹介されました。また、A03班の今田さんともコレラ菌走化性受容体に関して共同研究を行い、論文を発表できました。このように、「少数性生物学」に採択されたことで、採択課題以外も含めて自分の研究の新たな展開につながり、感謝しております。今後は、ポンプの部品がそれぞれ細胞内に何分子あり、どのように変動するのかを明らかにすることで、トランスポーター交換という概念のさらなる検証を目指します。この解析により、外的刺激に応答して適切な排出ポンプが構築されるという、多剤耐性化の全体像に迫れればと思っています。



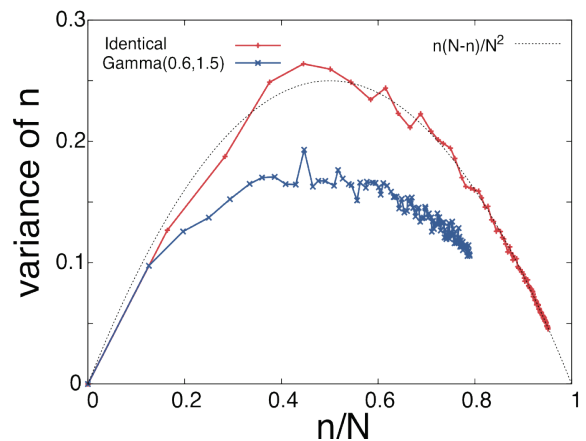
前期公募班のことば

広瀬 恵子（産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門）

私の研究対象としているダイニンには、鞭毛・繊毛のダイニンのように数千分子が規則的に配列して機能しているものもあれば、細胞質ダイニンのように個々の分子あるいは数分子で働いているものもあります。しかし鞭毛・繊毛のダイニンも常に一億（数千）総活躍しているわけではありません。運動中の鞭毛内で、隣り合う数分子のダイニンが似た構造をとり、さらに隣の数分子は異なる構造状態をとることから見ても、少数分子のダイニンの力発生が周囲に影響し、全体としての運動を起こすことが示唆されます。このような少数分子のダイニンの系を *in vitro* で再現して構造観察することを目的として研究を行いました。進捗が遅く、未だに系の改良を続けていますが、ダイニンの運動について、それまでとは違う視点から考えるきっかけになったと思っています。生物物理学会のシンポジウム企画などを通じて、海外からの招待者を含め、様々な研究者の方々と交流することもできたことも感謝しております。

石原 秀至（東京大学・総合文化研究科（現：明治大学・理工学部））

少数性生物学では公募班として前半の二年間お世話になりました。多様な分野からのレベルの高い発表に圧倒されながら、その上でさらに「少数性とは何か」という問いに関して議論を行い、様々な意見がかわされたことが印象に残っています。また、領域会議では議論を盛り上げるための様々な仕掛けが用意されており、運営がよく工夫されていたことも特徴的でした。私は理論班ということで、「少数性」に対して何かコンセプトを出せないかということ意識しながらすすめました（難しかったです。）注目したのは、分子のバラツキ、分子間の「個性」がシグナル伝達に寄与するのではないかという可能性です。全く同じ素子が N 個あるより、少しずつ異なったものが混ざっている方が、全体としてはよいパフォーマンスを示すのではないかということを揺らぎの計算から示すことが出来ます。ただし、情報論的には、特徴づける量によって逆の結論もしめされることもわかってきて、より注意深く詰める必要があります。領域会議では、特にシグナル伝達系の一分子計測を行っている先生（笠井先生や藤原先生）と議論することができ、適用できそうな系など様々な意見をいただけました。議論してくださった先生方、また、領域運営にご尽力された先生方、改めてありがとうございました。



リガンドが結合しているレセプター数の平均値と分散。
赤が均一系、青が分散系。

前期公募班のことば

濱田 勉 (北陸先端科技大学・生命機能工学領域)

我々のグループは、有限個数の分子から成る細胞システムの特性を理解するため、細胞内の代表的な少数性分子である DNA の振る舞いの解明に取り組みました。DNA を包んだ細胞サイズ膜小胞をデザインし、小胞の空間サイズに依存して DNA が膜に特異的に吸着し unfolding 転移することを実験的に見出し、自由エネルギーを定式化することで物理メカニズムを説明しました (Phys. Rev. E, 91, 062717 (2015))。この成果は、微小空間に閉じ込められた有限個数の分子ダイナミクスが、空間サイズに依存して変化することを示したものであります。前半の公募班として2年間参加させて頂きましたが、全員が質問する形を取る領域会議では、異分野の研究者の方から多くのコメントを頂け、刺激的でとても楽しい経験をさせて頂きました。また、技術開発支援班として企業関係者の方々がたくさん参加し共にディスカッションされていたことは、本領域が持つ素晴らしい特色であると強く印象を受けました。

少数性とは？

栗津 暁紀 (広島大学・理学研究科)

本領域には前半の2年間、公募班の班員として参加させて頂きました。元々統計力学的な文脈から、そもそも相対的にしか評価出来ない「多い」「少ない」という言葉の意味が気になっていました。そしてこの領域が始まる頃、理想的な触媒反応ネットワーク系における分子数の「大」「小」については、自分なりの答えを見つけかけていました。と同時に現実の系に目を向けたとき、その答えがどれほどの力を発揮出来るのか疑問がありました。ここ数年で感じた事は、「多い」「少ない」は要素の数だけでなく、要素の種数、個々の大きさや形状、変形し易さ、境界の特性、といった様々な大多数の自由度間の相互関係、系がこれらの自由度のなす高次元相空間のどこに居るのかで決まるといふ、当たり前であり、結局振り出しに戻りました。ただこの振り出しに戻る道すがら、いろいろな方と出会い、様々な技術進歩に驚き、多くの課題をお土産として得る事が出来、有意義な一周を味わえたと思います。この領域に一時でも加えて頂き、大変感謝しております。

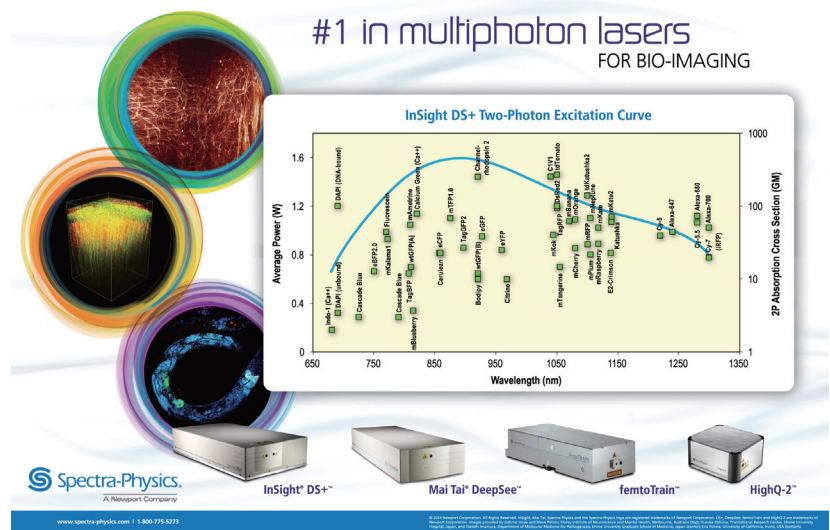
技術支援班のことば

技術支援班のことば

スペクトラ・フィジックス株式会社

ジェネラル・マネジャー 高橋 伴明

永井先生はじめ『少数性生物学』研究メンバーの方々、この度は大きな成果を取められ、本領域を終了されます事、大変おめでとうございます。こころよりお喜び申し上げます。私どもスペクトラ・フィジックスを技術支援班にお誘いいただき、誠にありがとうございました。微力ながら、領域研究にご協力させていただきました事は、この上ない財産でありました喜びでもあります。私たちは、研究者のかたにレーザー機器をストレスなく使用していただき、本業の研究に専念していただくことをミッションとして掲げております。今後も本領域で得られた経験を基に、バイオ・イメージング分野において最先端かつ安定した製品を供給すべく、日々努力をしていきたいと思っております。皆様のご活躍を祈念しております。



ソーラボジャパン株式会社

技術部 佐藤 文則

私自身は2013年頃よりこの領域会議に参加をさせていただいております。個人的に印象に残っているのは、少数性トレーニングコースで行われたTIRF顕微鏡組み立て実習です。ハードウェア部分では既存の顕微鏡に弊社部品をアドオンして組み立てられていて、当時ソーラボに入社一年未満だった私には大変参考になりました。現在、蛍光顕微鏡の自作をサポートすることもあります。この時の経験のおかげと感謝しております。

また少数性と言えばジンパという文化は外せません。個人的にはジンパという名前も文化も初めてでとても新鮮でしたが、少数性でのジンパを通じてその神髄は、おいしく、楽しく、仲良くと理解しました。ジンパには先生方のプロジェクトへの思いを見ることができるようです。

改めまして5年間のプロジェクト本当にお疲れ様でした。弊社も技術支援班の一員としてお役に立てたのでしたら幸いです。また、ジンパに限らず各イベントでは、それを支える方々が大変な努力をされたことと想像します。関係者の皆様本当にありがとうございました。皆様のご活躍を心よりお祈り申し上げます。

技術支援班のことば

株式会社オプトライン

代表取締役社長 石井 淳一

新学術領域「少数性生物学」の終了に当たり、一言ご挨拶申し上げます。

技術支援班の1社としてこの5年間皆様の真摯で熱い科学論議に触れたことは光栄の極みでございました。

但し、この5年は技術支援班として本領域へどれだけ貢献できたかに関しての確固たる自信を持ってない5年間であったのは正直な感想でございますが、ここで得たアカデミアの方々との知己・又参画企業同士のつながりは弊社にとって貴重な財産となりました。特に企業同士のつながりは互いの斬新な考えなどから、何かこれを機に新しい展開やタイアップなども期待できるのではないか、そう感じさせてくれるものでございました。今後このような機会が再びあるとすればその時には何らかの参画・支援を喜んでいたしたいと思っております。

末筆ではございますが領域代表の永井教授には深く御礼申し上げますと共に、本領域に関わった全てのアカデミアの方々のご健勝とご活躍そして今後の研究の成功、又各企業におかれてはその発展を祈念いたしてご挨拶の最後とさせていただきます。

株式会社ニコン

ニコンでは、生命科学分野の最先端研究のニーズに応えるために、顕微鏡を中心とした幅広い製品ラインアップを提供しています。近年では、光学分解能を超える2種類の超解像顕微鏡を提供することで、生命メカニズムの解明に貢献しています。さらに、細胞培養世界最大手のLonza社（スイス）と業務提携し、再生医療用細胞等の受託生産事業を通じて日本の再生医療の発展に貢献していきます。今後も研究の現場のニーズに耳をかたむけ、新しい価値を提案していきたいと思っております。

新学術領域「少数性生物学」は、国内の著名な先生の強力なリーダーシップと、参加者全員の積極的なフォローシップがおりなす躍動感と一体感が印象的でした。産学連携を促進するためのメーカー対決など、メーカーが研究者のニーズに触れる良い機会をいただけたこと感謝しております。

技術支援班のことば

中央精機株式会社

ライフサイエンス部 部長 山田 洋平

このたびは最終記念号発行にあたり、協賛企業として、ご挨拶の機会を与えていただき感謝申し上げます。当社は永井教授のプロジェクトに協賛し10年、創業61年になります。



本領域研究では、各研究者の方々は勿論、代表の永井教授による強力なリーダーシップのもと、多くの関係者が参画され、「有機的な化学反応」により、多数の成果が生み出されたとのこと、お慶び申し上げます。永井教授が掲げる「新しい技術無くして科学の発展は無い」「新しい技術の開発無くしてメーカーの将来は無い」という研究者と企業の存在意義を念頭に置き、当社もこの領域内でバイオイメージング装置の研究開発に携わることができました。また、本領域の特長として、水平展開・交流が盛んなことから、ご紹介いただき、当社が得意とする新たな研究用特注製品開発へと発展していった案件もいくつかございました。当社が期待する「研究者・業界関係者に活用いただき、医療・科学の発展を通じて、人類及び社会に貢献すること」は、徐々に実現しつつあります。

今後も皆様の研究のご発展を祈念すると共に、皆様と一緒に、社会貢献を実施すべく協力させていただきたいと存じますので、益々ご要望・お声掛けをいただければと存じます。

浜松ホトニクス株式会社

「少数性生物学」に参加して

伊東 克秀

本当に早いものでこの領域に参加してあっという間に5年が経ってしまいました。今までこういった会議に参加することが無く、何もかもが非常に新鮮でした。多くの先生方の発表を聞かせていただき、そして多くの先生方とディスカッションさせていただきました。最も印象に残っているのは、沖縄での「メーカー逆指名討論会」と金沢での「産学アライアンス討論会」です。最終目的が違う研究者とメーカーが本音を出しながら、時には相手の立場に立って考え、とことんディスカッションするという機会はなかなか経験できるものではなかったと思います。お互いがそれぞれの考えを示し、それらを聞いたことで、少なくとも相互理解が進んだことは間違いないと思います。これらの相互理解は関係性の構築において基礎となる部分で、直ぐに役立つ結果として現れるものではないのですが、研究者とメーカーとが相互理解を深め、そして本音でディスカッションできる信頼関係を作っていくことで、もっと効率的にもっとスピーディーにお互いが成長していけると信じています。

研究組織

組織表

総括班			
総括班	少数性生物学—個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求—	永井 健治	大阪大学・産業科学研究所
A01 班 少数性の生物学研究に必要な技術開発と整備			
A01-1 班	細胞内分子数を定数解析するデバイスの開発—少数生体分子の計数化技術—	野地 博行	東京大学・工学系研究科
A01-2 班	分子プローブと光撮動ツールの開発—少数生体分子の可視化・操作技術—	永井 健治	大阪大学・産業科学研究所
A02 班 少数性の生物学			
A02-1 班	細胞内情報伝達の少数性生物学—生命システムにおけるポアソン性の解析—	石島 秋彦	大阪大学・生命機能研究科
A02-2 班	遺伝子発現の少数性生物学—少数分子による情報探索原理の解明—	前島 一博	国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター
A02-3 班	生体リズムの少数性生物学—生命システムにおけるターンオーバー制御と分子少数性—	上田 泰己	東京大学・医学系研究科
A03 班 少数性の生物学の理論構築と in vitro 再構成による検証			
A03-1 班	少数分子反応ネットワーク理論の構築—少数性と階層性の観点からのモデリング—	富樫 祐一	広島大学・理学研究科
A03-2 班	少数分子生体システムの再構成—複合体構成分子の数の制御と理論検証—	今田 勝巳	大阪大学・理学研究科
公募班（平成 26-27 年度）			
A01 班	ミオシン少数分子間の動態を可視化する 1 分子計測法に基づく協同性の検証	茅 元司	東京大学・理学研究科
	細菌の走性における数的多様性の解明	井上 圭一	名古屋工業大学・工学研究科
	動的少数分子複合体ユニット機構：3次元 1 分子超局在顕微鏡による解明	藤原 敬宏	京都大学・物質—細胞統合システム拠点
	DNA—タンパク質相互作用のデジタルカウンティング	原田 慶恵	京都大学・物質—細胞統合システム拠点
	少数のプロトンが駆動するシナプス小胞再充填の定量解析	高森 茂雄	同志社大学・脳科学研究科
	シナプス内状態揺らぎによる反応モジュレーションと機能連関	村越 秀治	生理学研究所
	細胞集団中のマイノリティのジェノタイプを一細胞レベルで同定する方法の開発	城口 克之	理化学研究所

A02 班	バイオイメーキングによるウイルス感染と細胞応答の定量解析	大場 雄介	北海道大学・医学研究科
	細菌べん毛本数を厳密に制御する分子機構	小嶋 誠司	名古屋大学・理学研究科
	情報伝達チャンネルの興奮と抑制を修飾する少数分子の機構解明	竹内 裕子	大阪大学・生命機能研究科
	発現のオンとオフを繰り返す少数分子による E S 細胞の多能性の制御	堀江 恭二	奈良県立医科大学・医学部
	構成論的アプローチによる収縮環の収縮機構の解明	宮崎 牧人	早稲田大学・理工学術院
	細胞内局所 pH 制御メカニズムの解明	森本 雄祐	理化学研究所
	神経細胞の自発的形態形成における少数資源の奪い合いによる自己組織化機構の研究	岡田 康志	理化学研究所
A03 班	少数のタンパク質モーターによる神経細胞オルガネラ輸送の協同的メカニズムの解明	林 久美子	東北大学・工学研究科
	少数性転移を起こすコア反応モチーフの解析とその探索	斉藤 稔	東京大学・総合文化研究科
	生体高分子が化学反応ネットワークに与える微小空間効果の解明	市川 正敏	京都大学・理学研究科
	細胞分裂時のゲノム分配における 1 分子性のモデル研究	鈴木 宏明	中央大学・理工学部
	シグナル伝達系におけるゆらぎの生成と伝搬の少数性生物学	柴田 達夫	理化学研究所
技術支援班			

総括班

少数性生物学—個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求—

研究の目的			
<p>本領域研究では、顕微光学、MEMS 工学、蛍光物理化学、合成有機化学、タンパク質工学、細胞生物学、システム生物学、数理科学、など、多岐にわたる若手専門家を結集した学際研究を推進します。このような取り組みにおいては、明快な研究目標を掲げるとともに、各研究グループ間における緊密な連携が欠かせません。したがって、総括班の役割は、まず各研究リーダー同士の交流を積極的に促進させるための班会議運営を核とします。また、少数性生物学に関する学際研究に関する動向を調査する上でも、国内外からの招待講演者を交えた企画シンポジウムを行ないます。さらに、各研究班が有する研究ノウハウを班員間で共有するための技術支援を行うだけでなく、国内外の研究者への普及を目指し、班員の指導による技術講習会を開催します。</p>			
	氏名	機関	役割分担
研究代表者	永井 健治	大阪大学・産業科学研究所	領域総括
連携研究者	石島 秋彦	大阪大学・生命機能研究科	領域推進方針の策定
	今田 勝巳	大阪大学・理学研究科	領域推進方針の策定
	前島 一博	国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター	企画担当（国際会議）
	野地 博行	東京大学・工学系研究科	広報担当（ホームページ）
	上田 泰己	東京大学・医学系研究科	広報担当（渉外、広報誌発行）
	富樫 祐一	広島大学・理学研究科	研究支援担当
	新井 由之	大阪大学・産業科学研究所	事務担当（総務）
	松田 知己	大阪大学・産業科学研究所	事務担当（会計）
	吉村 成弘	京都大学・生命科学研究科	企画担当の補助
	堀川 一樹	徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部	企画担当（国内学会）
	渡邊 朋信	理化学研究所・生命システム研究センター	研究支援担当
	藤田 克昌	大阪大学・工学研究科	研究支援担当
	金原 数	東北大学・多元物質科学研究所	研究支援担当
	山東 信介	東京大学・工学系研究科	研究支援担当
	竹内 昌治	東京大学・生産技術研究所	研究支援担当
小松崎 民樹	北海道大学・電子科学研究所	研究支援担当	
アドバイザー	柳田 敏雄	大阪大学・理化学研究所・情報通信研究機構	評価委員
	神原 秀記	株式会社日立製作所	評価委員
	河田 聡	大阪大学・工学研究科	評価委員
	金子 邦彦	東京大学・複雑系生命システム研究センター	評価委員
海外 アドバイザー	Jie Xiao	Johns Hopkins University, USA	技術アドバイス
	Thomas Dertinger	SOFast GmbH, Germany	技術アドバイス
	Peilin Chen	Academia Sinica	技術アドバイス

A01 班

少数性の生物学研究に必要な技術開発と整備

研究の目的 本研究領域が目指す「数」の観点でタンパク質の反応を論じるには、先ずどの細胞がどのタンパク質を何個有しているのかに関する情報を取得しなければなりません。このために内在性の任意のタンパク質を計数できる 1 細胞デジタル ELISA 法を開発し、これを利用して網羅的に細胞内タンパク質数を決定し、プロテオームマップ上にその個数情報を追加します（野地）。また、蛍光標識した外来性のタンパク質を生きた細胞内の局所領域（数 10 nm の空間スケール）でビデオレート計数観察できる高速超解像蛍光顕微鏡（渡邊）を開発すると共に、NVC ナノダイヤモンド標識した外来性タンパク質をビデオレート以上の時間分解能で長時間計測できる電子スピン共鳴顕微鏡（朽尾）、タンパク質の構造変化をビデオレートで捉える事ができる高速 AFM（内橋）も整備し、タンパク質の数をその他のパラメータと同時解析できるようにします。さらに、タンパク質リン酸化や細胞内イオンなどの計数観察を可能とする蛍光タンパク質、蛍光化合物、蛍光アプタマーなどの分子ツールの開発も行います（永井、金原、堀川）。	
A01-1 班 細胞内分子数を定数解析するデバイスの開発—少数生体分子の計数化技術—	
 研究代表者 野地 博行 東京大学・工学系研究科	 研究分担者 渡邊 朋信 理化学研究所・生命システム研究センター
 研究分担者 市村 垂生 理化学研究所・生命システム研究センター	 研究分担者 藤田 克昌 大阪大学・工学研究科
A01-2 班 分子プローブと光摂動ツールの開発—少数生体分子の可視化・操作技術—	
 研究代表者 永井 健治 大阪大学・産業科学研究所	 研究分担者 金原 数 東北大学・多元物質科学研究所
 研究分担者 堀川 一樹 徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部	 連携研究者 山東 信介 東京大学・工学系研究科
 連携研究者 浦野 泰照 東京大学・医学系研究科	 連携研究者 小澤 岳昌 東京大学・理学系研究科
 連携研究者 松田 知己 大阪大学・産業科学研究所	 連携研究者 新井 由之 大阪大学・産業科学研究所

A01 公募班（後期）



研究代表者

茅 元司 東京大学・理学系研究科

ミオシン少数分子間の動態を可視化する 1 分子計測法に基づく協同性の検証



研究代表者

井上 圭一 名古屋工業大学・未来材料創成工学専攻

細菌の走性における数的多様性の解明



研究代表者

藤原 敬宏 京都大学・物質-細胞統合システム拠点

動的少数分子複合体ユニット機構：3次元1分子超局在顕微鏡による解明



研究代表者

原田 慶恵 京都大学・物質-細胞統合システム拠点

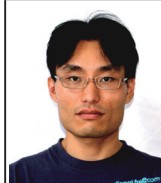
DNA-タンパク質相互作用のデジタルカウンティング



研究代表者

高森 茂雄 同志社大学・脳科学研究科

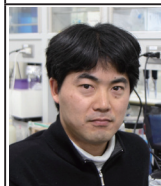
少数のプロトンが駆動するシナプス小胞再充填の定量解析



研究代表者

村越 秀治 生理学研究所・脳機能計測・支援センター

シナプス内状態揺らぎによる反応モジュレーションと機能連関



研究代表者

城口 克之 理化学研究所・統合生命医科学研究センター

細胞集団中のマイノリティのジェノタイプを一細胞レベルで同定する方法の開発

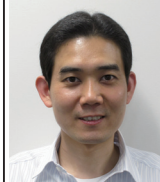
A01 公募班（前期）



研究代表者

井上 圭一 名古屋工業大学・工学研究科

「数」を視点とした走光性信号伝達過程における信号増幅機構の解明



研究代表者

山下 高廣 京都大学・理学研究科

光によるGタンパク質シグナリング制御を可能にする受容体の開発



研究代表者

藤原 敬宏 京都大学・物質-細胞統合システム拠点

動的カドヘリン複合体の機能：3次元1分子超追跡法の開発による解明



研究代表者

水上 進 大阪大学・工学研究科（現：東北大学・多元物質研究所）

光機能性プローブを用いた生体分子の少数活性化



研究代表者

高橋 章 徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部

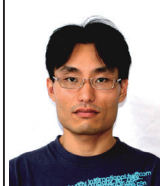
腸炎ビブリオにおけるⅢ型分泌機能の数と病原性誘導



研究代表者

政池 知子 東京理科大学・理工学部

リン酸結合蛋白の微小溶液チャンバーによる、少数個蛋白質からのリン酸検出系の構築



研究代表者

村越 秀治 生理学研究所・脳機能計測・支援センター

シナプス内分子数揺らぎが可塑性誘起に与える影響

研究の目的

本計画班においては、タンパク質複合体、細胞の刺激受容と情報伝達、細胞核内情報検索と遺伝子発現、遺伝子産物の数制御の4点について計画班が研究を行います（石島、朽尾、前島、上田、鶴飼、中嶋）。

計画班の研究内容だけでは十分に生命現象を網羅できないため、公募班から少数性生物学に相応しい課題を扱うものを採択することで不足部分を補うこととします。

細胞の刺激受容と情報伝達については、ポアソン性と空間階層性に着目して解析を行います。光照射によってスイッチング可能な走化性因子を開発し、これを用いて、細胞に走化性行動を誘起させます。その時の光照射から細胞運動（例えばべん毛運動など）の変化までの一連の分子プロセスを1分子レベルで分子の結合/解離、回転拡散、並進拡散を計測し、それぞれの時定数と刺激受容から細胞応答までの時間を解析します（石島、朽尾）。

細胞核内情報検索と遺伝子発現については、ゲノム情報をもつ染色体の構造ゆらぎと遺伝子発現に参与するタンパク質の少数性に起因する数ゆらぎとの関係に着目します。まず、染色体の構造ゆらぎを測定します。そして、化学反応場の構造ゆらぎが、少数の分子からなる化学反応に及ぼす影響を、計算機シミュレーションや、分子数を人為的に操作した時の遺伝子発現の変化を解析することで検討します（前島）。

遺伝子産物の数制御については、そのターンオーバー制御、つまり合成速度と分解速度の制御に着目します。同じタンパク質複合体を構成するタンパク質でもターンオーバーの速いものもあれば、遅いものもあり、数が多いものもあれば、少ないものもあります。これが生理的にどのような意味があるのかほとんど明らかになっておらず、少数分子の数の制御の観点も併せ持つことから、遺伝子産物の生理的アウトプットとして現れる生体リズムとの関連で解析を行います（上田、鶴飼、中嶋）。

A02-1 班 細細胞内情報伝達の少数性生物学—生命システムにおけるポアソン性の解析—

	<p>研究代表者</p> <p>石島 秋彦 大阪大学・生命機能研究科</p>		<p>研究分担者</p> <p>朽尾 豪人 京都大学・理学研究科</p>
---	---	---	---

A02-2 班 遺伝子発現の少数性生物学—少数分子による情報探索原理の解明—


	<p>研究代表者</p> <p>前島 一博 国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター</p>		<p>研究分担者</p> <p>谷口 雄一 理化学研究所・生命システム研究センター</p>
	<p>連携研究者</p> <p>高橋 恒一 理化学研究所・生命システム研究センター</p>		<p>連携研究者</p> <p>吉村 成弘 京都大学・生命科学研究科</p>


A02-3 班 生体リズムの少数性生物学—生命システムにおけるターンオーバー制御と分子少数性—


	<p>研究代表者 上田 泰己 東京大学・医学系研究科</p>		<p>研究分担者 大出 晃士 東京大学・医学系研究科</p>
---	---	---	---


	<p>研究協力者 (研究分担者 2011 ~ 2012 年度) 鵜飼 英樹 理化学研究所・生命システム研究センター</p>		<p>(研究分担者 2011 ~ 2012 年度) 中嶋 正人 理化学研究所・生命システム研究センター</p>
---	--	---	--


A02 公募班 (後期)


	<p>研究代表者 大場 雄介 北海道大学・医学研究科 バイオイメージングによるウイルス感染と細胞応答の定量解析</p>
---	--

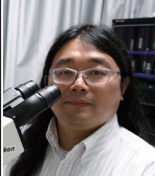
	<p>研究代表者 小嶋 誠司 名古屋大学・理学研究科 細菌べん毛本数を厳密に制御する分子機構</p>
--	---

	<p>研究代表者 竹内 裕子 大阪大学・生命機能研究科 情報伝達チャンネルの興奮と抑制を修飾する少数分子の機構解明</p>
---	--

	<p>研究代表者 堀江 恭二 奈良県立医科大学・医学部 発現のオンとオフを繰り返す少数分子による ES 細胞の多能性の制御</p>
---	--

	<p>研究代表者 宮崎 牧人 早稲田大学・先進理工学研究科 構成論的アプローチによる収縮環の収縮機構の解明</p>
---	--

	<p>研究代表者 森本 雄祐 理化学研究所・生命システム研究センター 細胞内局所 pH 制御メカニズムの解明</p>
---	---

	<p>研究代表者 岡田 康志 理化学研究所・生命システム研究センター 神経細胞の自発的形態形成における少数資源の奪い合いによる自己組織化機構の研究</p>
---	--

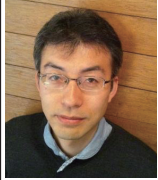
A02 公募班（前期）



研究代表者

矢島 潤一郎 東京大学・総合文化研究科

染色体分離を制御する動原体に働く力バランスの定量



研究代表者

並木 繁行 東京大学・医学系研究科

シナプス機能制御における少数分子の空間的コーディネートの意義の解明



研究代表者

丹羽 達也 東京工業大学・生命理工学研究科

発現量の少ないタンパク質の凝集性とシャペロン要求性の解析



研究代表者

小嶋 誠司 名古屋大学・理学研究科

細菌べん毛形成を1本に制御する仕組み



研究代表者

小嶋 勝 大阪大学・基礎工学研究科

少数分子時における生物時計の時計安定性評価



研究代表者

笠井 倫志 京都大学・再生医科学研究所

GPCRのシグナル伝達経路の分岐の仕組み：1分子観察法を用いた研究



研究代表者

糸田 昌宏 京都大学・生命科学研究科

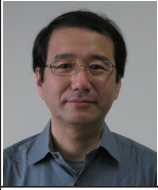
核-細胞質間の物質輸送を制御する核膜孔複合体内の分子動態の解明



研究代表者

曾和 義幸 法政大学・生命科学部

生物回転ナノマシン構成素子の機能イメージング



研究代表者

川岸 郁朗 法政大学・生命科学部

分子イメージングによる異物排出ポンプ細胞内動態の解析



研究代表者

広瀬 恵子 産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門

少数のダイニンと微小管から成る振動系の作成と構造・機能研究

A03 班

少数性の生物学の理論構築と *in vitro* 再構成による検証

研究の目的

A02 班の実験で得られたデータは逐次 A03 班に送り、細胞環境場で濃度概念がどのような分子数のオーダーで出現するのか、また分子数の離散性がどのような新しい概念を創出するのかを、分子のコヒーレンス性を取り込んだ少数分子化学反応ネットワークを生命動態データから掘り起こすことを通して論じていきます（富樫、小松崎）。上記実験データ解析と並行して、反応速度定数の環境場依存性や反応速度定数そのものの成立の可否など、従来、暗黙裡に前提とされていた化学反応理論を多角的な観点から見直し、細胞内の化学反応を表現できる理論モデルを検討・構築します。また、その理論モデルをもとに *in silico* 実験を行い、得られた結果からウェットでの再構成実験の指針を立てて実行し、理論モデルの妥当性・有用性を検証します（今田、石島、前島、上田、富樫、小松崎）。また、少数分子反応のモデルとして人工膜への再構成が可能なバクテリアのべん毛構成タンパク質の発現制御機能を有する基質タンパク質輸送システムを取り上げ、生体分子複合体における構成タンパク質の“数の制御”の観点で解析を行い、理論構築にフィードバックします（今田、南野、内橋）。

A03-1 班 少数分子反応ネットワーク理論の構築—少数性と階層性の観点からのモデリング—

	<p>研究代表者</p> <p>富樫 祐一 広島大学・理学研究科</p>		<p>研究分担者</p> <p>小松崎 民樹 北海道大学・電子科学研究所</p>
	<p>連携研究者</p> <p>李 振風 北海道大学・電子科学研究所</p>		<p>連携研究者</p> <p>寺本 央 北海道大学・電子科学研究所</p>
	<p>連携研究者</p> <p>新海 創也 広島大学・理学研究科</p>		<p>連携研究者</p> <p>Holger Flechsig 広島大学・理学研究科</p>

A03-2 班 少数分子生体システムの再構成—複合体構成分子の数の制御と理論検証—

	<p>研究代表者</p> <p>今田 勝巳 大阪大学・理学研究科</p>		<p>研究分担者</p> <p>内橋 貴之 金沢大学・自然科学研究科</p>
	<p>連携研究者</p> <p>竹内 昌治 東京大学・生産技術研究所</p>		<p>連携研究者</p> <p>南野 徹 大阪大学・生命機能研究科</p>

A03 公募班（後期）



研究代表者

林 久美子 東北大学・工学研究科

少数のタンパク質モーターによる神経細胞オルガネラ輸送の協同的メカニズムの解明



研究代表者

斉藤 稔 東京大学・総合文化研究科

少数性転移を起こすコア反応モチーフの解析とその探索



研究代表者

市川 正敏 京都大学・理学研究科

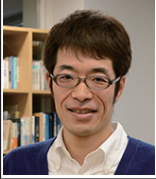
生体高分子が化学反応ネットワークに与える微小空間効果の解明



研究代表者

鈴木 宏明 中央大学・理工学部

細胞分裂時のゲノム分配における1分子性のモデル研究



研究代表者

柴田 達夫 理化学研究所・発生・再生科学総合研究センター

シグナル伝達系におけるゆらぎの生成と伝搬の少数性生物学

A03 公募班（前期）



研究代表者

石原 秀至 東京大学・総合文化研究科（現：明治大学・理工学部）

少数分子世界の細胞情報伝達理論



研究代表者

濱田 勉 北陸先端科学技術大学院大学・生命機能工学領域

ミクロ小胞内DNAの分子挙動と微小空間特性



研究代表者

鈴木 宏明 中央大学・理工学部

モデル生体膜の物質封入における1分子性の物理化学的基盤の解明



研究代表者

栗津 暁紀 広島大学・理学研究科

細胞内反応場の実効的分子数の少数性と状態・機能最適化の統計力学的研究

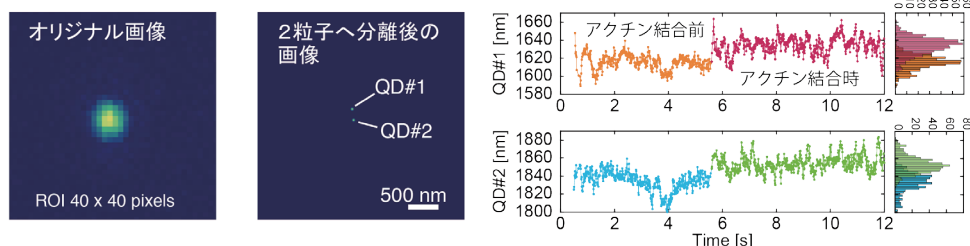
活動報告

ミオシン少数分子間の動態を可視化する 1 分子計測法に基づく協同性の検証

研究代表者：茅 元治（東京大学・理学研究科）

これまでの実験とシミュレーションから、骨格筋ミオシン分子間の力発生が同調して起きる可能性が判明し、この2年間の活動においては各ミオシン分子の動態を直接測ることに挑戦してきました。この計測における難点は、「ミオシン複数分子の動態を同時に計測する」という点です。ミオシンは長さ $1\mu\text{m}$ 程度のミニフィラメントを形成し、片側 400nm 程度の領域内の 2-3 分子の動態をみる必要があります。この場合、分子間の距離は $200\text{--}300\text{nm}$ となるゆえ回折限界内の分子の動きをみることになります。そこで2つのアプローチを施してきました。1つ目は理研生命システムセンターの渡邊博士および市村博士（A01 班）が開発された分光顕微鏡によるナノイメージング計測です。この方法では、各ミオシン分子を蛍光波長の異なる量子ドットで標識し、それぞれの蛍光を波長帯域に分けて同時に観測できるため、アクチンと相互作用時のミオシン複数分子動態の同時計測が可能となりました。しかし低波長の量子ドットは光子数が少なく精度に欠ける問題点が判明しました。そこで、もう1つの方法として、最も光子数の高い量子ドット 655nm 単体を用いて複数のミオシンを標識し、東京大学上田正仁教授らが開発したベイズ推定による超解像イメージング法

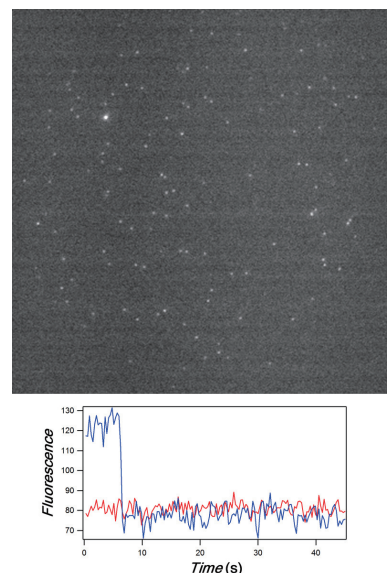
により、回折限界内の量子ドット蛍光像を個別に検出することに成功し、ミオシン分子間の協同性を直接見る方法を確立しました。



細菌の走性における数的多様性の解明

研究代表者：井上 圭一（名古屋工業大学）

私たちの身の回りに棲む細菌には光に向かって泳いだり、光から逃げる走光性という性質を示すものが知られています。その時に光を捉えるセンサーとして働くのが、センサリーロドプシン（SR）とトランスデューサー（Htr）というタンパク質です。この SR と Htr が光を捉え、そのシグナルを伝達する効率は非常に高く、いかに少数の SR 分子からの信号が増幅して伝わり、高い感度を達成しているのか、そのメカニズムの解明に向け一分子観察法を用いた研究を行っています。そして今年度新たに三色のレーザーを用いた幅広い波長域で一分子観察が可能な顕微鏡の構築に成功しました。これにより幅広い吸収波長を持つ様々な SR-Htr 系について研究が可能になり、生物種ごとの多様性について調べることが可能になると期待されます。



少数分子複合体動的ユニット機構による細胞膜機能ドメイン制御

研究代表者：藤原 敬宏（京都大学・物質—細胞統合システム拠点）

本研究では、接着斑／アドヒーレンスジャンクション／シナプスなどのミクロンサイズの接着構造の形成／分解は、少数の特定の分子種で構成される短寿命の複合体を単位としておこなわれているという仮説、すなわち、「少数分子複合体動的ユニット」仮説を検証してきました。主に接着斑を対象として、サブミリ秒時間分解能での 1 蛍光分子追跡（最高 10,000 Hz、2 種／3 種同時、2 次元／3 次元）と、それを応用した生細胞超解像（PALM）観察を組み合わせた測定をおこなうことにより、細胞膜上のミクロンサイズの構造は、構造外の細胞膜と同様にその内部がアクチン膜骨格の網目によって仕切られていること、数 10 nm 程度の少数分子複合体をユニットとした群島構造を持つこと、ユニット構成分子は群島の隙間を拡散で移動して内部の島にも容易にアクセスできること、島への局在は 1 秒以下の短時間の場合も多く、接着構造内外の分子は常に交換していること、などが明らかになりました。これらは、ミクロンサイズの大きな接着構造を、環境の変化に応じて短時間で急速に再編成するのに適した分子機構であると考えます。

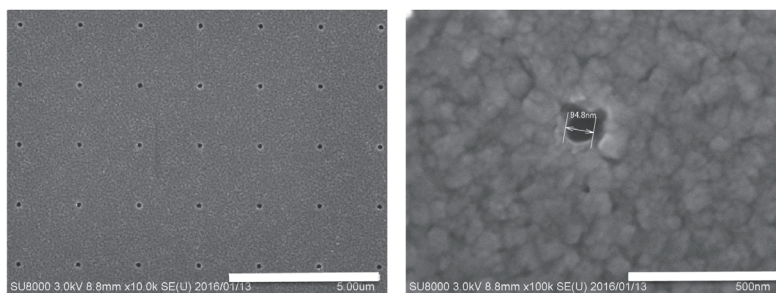
公募班では 4 年間という長い間お世話になり、班会議のたびに、本領域の特徴である活発な議論に大きな刺激を得ました。その議論から生まれた共同研究のいくつかが現在も進行中であり、今後も本領域で得た人とのつながりを生かして研究を発展させていきたいと思えます。

DNA—タンパク質相互作用のデジタルカウンティング

研究代表者：原田 慶恵（京都大学・物質—細胞統合システム拠点）

昨年度は、ナノ開口基板作製手法が確立したことを報告しました。今年度は作製したナノ開口基板を用いて、DNA 相同組換え中間体である Holliday 構造 DNA の分岐点移動に関与するモータータンパク質である大腸菌 RuvB タンパク質の機能解析を行い、その研究成果を報告しました（Scientific Reports vol. 5: 18177, (2015)）。

また、これまでのナノ開口基板は、走査型の電子線描画装置を利用し、作製していましたが、作製コストダウンや作製効率アップのため、電子線を一括照射する Character Projection (CP) 方式電子線描画装置を新たに利用することにしました。試行錯誤の結果、図に示すように、これまでの手法で作製していたものとほぼ同じナノ開口を作製することに成功しました。作製効率はこれまでの作製法に比べ、約 10 倍上がりました。今後は CP 方式によりナノ開口基板を大量に作製し、DNA 組換えやエピジェネティクス制御に関連したタンパク質の機能解析を継続して行って行く予定です。



ナノ開口の走査型電子顕微鏡像
バー 左 5 μm、右 500 nm

少数のプロトンが駆動するシナプス小胞再充填の定量解析

研究代表者：高森 茂雄（同志社大学・脳科学研究科）

我々の生体内で最も小さなオルガネラは、脳内に存在するシナプス小胞です。直径 40nm のシナプス小胞の中には脳内シグナル伝達に重要な神経伝達物質が濃縮されているのですが、濃縮には小胞内外のプロトン勾配が必要不可欠です。ところが、小胞内の定常状態における pH が約 5.6、直径 40nm の小胞内には遊離プロトンが一つも存在しない計算になります。その少ない遊離プロトンが如何にして神経伝達物質を濃縮しうるのか？という問いに迫るために、我々は適正な pH 感受性タンパク質を神経初代培養細胞のシナプス小胞内腔に発現させて、定常状態や神経活動に応じた小胞内プロトン動態の定量化法を確立しました。この 2 年間、小胞酸性化の時定数や取り込まれるプロトン数、貯蔵する神経伝達物質の種類によるプロトン動態の違いなど、興味深い結果を得ることに成功し、お陰様で 2 本の原著論文に纏めることができそうです (Egashira et al., J Neurosci, 2015; 2016, submitted)。論文としての成果に加えて、本領域の班会議での発表や活発なディスカッションを通じて、マクロな生化学だけでは説明できない様々な「少数性生物学」的事象を学ばせていただいたこと、是非とも今後の研究に役立てていきたいと思っております。今後とも、共同研究等を通じて交流させていただけると幸甚です。

シナプス内状態揺らぎによる反応モジュレーションと機能連関

研究代表者：村越 秀治（生理学研究所・脳機能計測・支援センター）

記憶形成の最小単位であると考えられているシナプスは直径 1 マイクロメートルと極めて小さい微小領域で、平均すると各種タンパク質分子が数十個ずつしか存在していません。我々は、このような微小領域で比較的少数の分子から構成されている生化学反応のシステムを明らかにするべく、分子活性イメージングのプロープや光応答性の分子の開発を行ってきました。本領域の最終年度となる今年度は、高精度で CaMKII の活性化を捉えるための FRET プロープや新規蛍光タンパク質 (ShadowG) の開発に成功し、それぞれ論文として発表しました (Shibata et al. 2015, Murakoshi et al. 2015)。また、シナプス内カルシウムとシグナル分子活性を同時に観察するためのプロープ (ShadowR) の作製にも成功しており、間もなく論文投稿予定です。このように、微小領域内での少数分子の振る舞いを定量するための技術整備を進める一方で、局所光刺激によってシナプス内の生化学反応を操作するための光応答性分子の開発も進めてきました。これまでに、高時空間分解能をもつ、光応答性分子の開発に成功し現在論文改定中です。また、これらのツールを利用することでシナプス内の情報伝達システムに関する知見も得られつつあり、領域終了後も継続して少数分子からなる生化学反応システム解明に邁進したいと思っております。

細胞集団中のマイノリティのジェノタイプを一細胞レベルで同定する方法の開発

研究代表者：城口 克之（理化学研究所・統合生命医科学研究センター）

公募班として採択していただいてから2年間に過ぎました。少数の分子を対象にしている研究が多い中、私は、少数の細胞に注目して研究を進めてきました。例えば免疫システムでは、異物を認識する少数の細胞から身体を守る反応がスタートすると考えられています。これらの少数細胞の数がどのように維持・制御されているかなどは、生命システムを少数性から理解する上で、興味深い課題であると考えています。一方で、Minority 細胞の同定と同時に、母集団となる細胞分布を捉えることも重要だと思われれます。例えば、近年研究が進んでいる腸内細菌叢の解析では、細胞各種の数のバランスが大事だと考えられており、このバランスが崩れると、宿主に悪い影響を与えることが知られています。このような背景のもと、私は、細菌種を特徴付けるゲノム配列に注目し、Minority 各種の検出と同時に、Majority も含めた細胞分布を計測できる方法の開発を行ってきました。様々なトライの後、数種類の細菌を既知の濃度で混合したものをサンプルとして用いたところ、シーケンシングによる測定が、最初の菌の混合比と強い相関を示す結果を得ることができました。これにより、Minority 細胞を同定すると同時に、細胞集団の分布を得られる計測系の基礎を構築することができたと考えています。今後はこの手法を用いて、Minority が重要と思われる生物学的課題にチャレンジしていきたいと思えます。

バイオイメーシングによるウイルス感染と細胞応答の定量解析

研究代表者：大場 雄介（北海道大学・医学研究科）

私達の研究グループは、バイオイメーシングを用いたシグナル伝達研究により、エンドサイトーシスとインフルエンザウイルスの宿主侵入を制御するシグナルネットワークを明らかにするとともに、カルシウムがそのネットワークのキーとなることを報告しました (Fujioka et al., Nat. Commun. 4: 2763, 2013; 図)。本研究では、インフルエンザウイルスと宿主細胞のインタフェースの分子機構解明に取り組んでいます。その結果、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン (HA) タンパク質に直接結合し、細胞外から細胞内への Ca^{2+} 流入の制御に関与する分子を同定することに成功しました。また、A01 班の野地グループとの共同研究によるマイクロチャンバーテクノロジーを用いた厳密なウイルス粒子数測定技術により、感染するウイルス粒子数に応じた宿主細胞の応答性を詳細に検討しています。その結果、ウイルス感染時の細胞応答はウイルス粒子数に応じて変化し、特に粒子数が多い時には上記のカルシウムシグナルを利用して、ウイルスが巧みに感染を効率化するメカニズムがあることを明らかにしました。

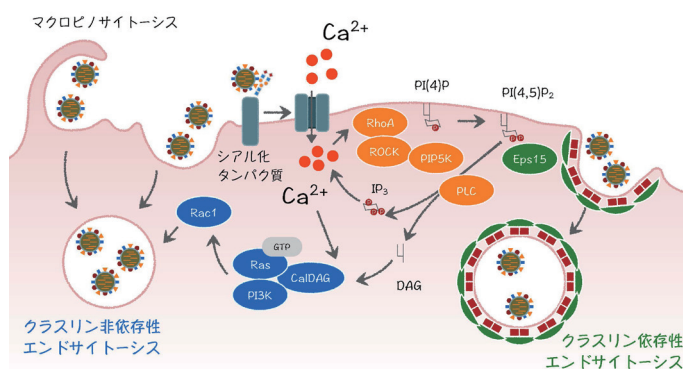


図 インフルエンザウイルス粒子取込を制御する細胞内シグナルネットワーク

細菌べん毛本数を厳密に制御する分子機構：協調して働く FlhF と FlhG

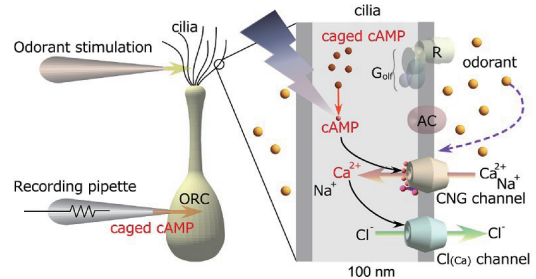
研究代表者：小嶋 誠司（名古屋大学・理学研究科）

4年間にわたって、海に棲むビブリオ菌が細胞の極にどのようにして1本だけ運動超分子のべん毛を形成するのか、その仕組みを明らかにすることを目的として研究を進めてきました。このべん毛本数の制御には、FlhFとFlhGという2つの因子が関わっています。FlhFが極に局在してべん毛本数を正に制御し、FlhGはFlhFの極局在を低下させることでべん毛本数を負に制御しています。これまでに、FlhGがATPase活性を持つこと、FlhGのATPase活性に依存してFlhG自身の極局在が変化し、FlhFの極局在数が変化していることを明らかにしました。今年度は、FlhGはホモログのMinDとは異なり溶液中ではATPに依存した二量体形成を示さないこと、及びATPase活性型のFlhGは不活性型のFlhGに比べて凝集しやすいことから構造が変化していることを見出しました。単量体のFlhGがATPを結合し、極に移行してATPを加水分解する際に構造が変化し、FlhFの極局在または機能を阻害しているのではないかと考えています。また、A02-2班の谷口雄一博士との共同研究により、FlhFの細胞極における分子数の計測を、Venusを融合したFlhFを発現する株を作成して行いました。現在解析を始めたばかりですが、10数個のFlhFが極に存在する様子が見え始めています。今後はFlhGのATP加水分解サイクルとGTPaseでもあるFlhFのGTP結合状態・極局在がどのように関連づけるのかを明らかにし、また実際に何分子のFlhFが極に局在すればべん毛が1本に形成されるのかを、分子数計測によって明らかにすることで、本数制御機構の全貌を解明したいと考えています。

情報伝達チャネルの興奮と抑制を修飾する少数分子の機構解明

研究代表者：竹内 裕子（大阪大学・生命機能研究科）

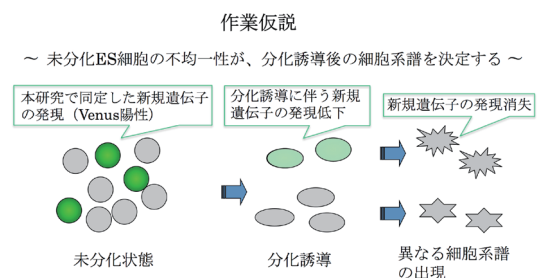
本研究では、少数の分子が情報変換に関わるイオンチャネルの興奮や抑制をコントロールする現象について、生体嗅線毛をターゲットとした実験系を用いて、線毛内部の細胞内因子のダイナミクスを検証しました。モデルとして用いた嗅細胞は、五感の嗅覚を認識する際、匂い物質のもつ化学情報を生体電気信号へと変換する神経細胞です。嗅覚受容は、嗅線毛に発現している受容体と化学物質が結合した後、線毛に局所的に発現している情報変換チャネル (CNG・Cl_(Ca) チャネル) の開口による興奮性電流の発生が起きます。本研究では、イオンチャネルのダイナミクスをリアルタイムで定量的に知るために、パッチクランプ法を用いました。これにより、イオンチャネルを通過する電流値からチャネルを通るイオンの数、セカンドメッセンジャー濃度・速度変化等、定量的な解析が可能となります。匂い分子は嗅細胞を興奮させますが、イオンチャネルの興奮を抑制する作用もあります。本研究では、極めて強い抑制をする 2,4,6-trichloro anisole(TCA)(EC₅₀ = 190 nM) を中心に研究を進めました。TCA がヒトの嗅覚閾値を変化させ、それが細胞レベルでの実験結果と合致したことから、これまで脳内の高次レベルで行われていると考えられていた嗅覚マスキングが末梢レベルで既に引き起こされていることを確認しました。また、TCA の最小作用濃度が既知のチャネルブロッカーよりも極低濃度 (aM レベル) であったことから、数百の分子が、数万のイオンチャネルを抑制する計算となります。このことから、通常のチャネル抑制機構とは異なる機構の可能性について、細胞実験・シミュレーションで検討しました。その結果、直径 100 nm という微細構造の嗅細胞線毛上で CNG チャネルが高密度に発現している点 (~ 1,800 チャネル / μm²)、TCA のもつ化学的性質 (高 LogD)、線毛上の Cl_(Ca) チャネルは抑制されない点 (チャネル構造・性質の相違) が強く関与していることが明らかとなりました。最終年度は本研究を通じて発見された内容を実験的に精査し、現在も複数の論文執筆を並行して行っています。



発現のオンとオフを繰り返す少数分子による ES 細胞の多能性の制御

研究代表者：堀江 恭二（奈良県立医科大学・医学部）

ES 細胞がディッシュ上で様々な細胞系譜へ分化してゆく過程には、生命の躍動感を感じます。このような動的現象を解明するためには、細胞の分化過程や遺伝子発現の推移を生きたまま観察することが大切です。私どもは、マウス ES 細胞で発現のオンとオフを繰り返す新規遺伝子を同定し、一見して均一に見える ES 細胞が、実は不均一な細胞集団であることを見出しました。さらに、この遺伝子と発現変動を共にする遺伝子群を同定し、それらが、既知の多能性制御因子とは異なるカテゴリーに属することを明らかにしました。この結果は、未知の多能性制御遺伝子ネットワークの存在を強く示唆します。本研究領域への参加により、蛍光蛋白を用いた 1 細胞レベルでの長期遺伝子発現計測が可能となり、ES 細胞の多能性を定量的に記述できるようになりました。本研究で得た知見を、ES 細胞以外の多能性細胞へも適用したいと考えています。

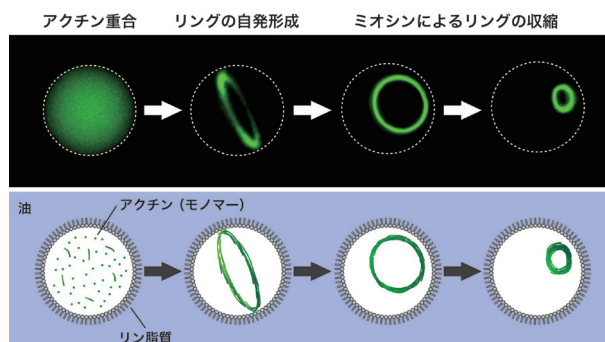


構成論的アプローチによる収縮環の収縮機構の解明

研究代表者：宮崎 牧人（早稲田大学・先進理工学研究科）

動物細胞の多くは分裂期になると細胞の形を丸く変化させ、赤道面に収縮環と呼ばれるリング構造をつくります。収縮環は主にアクチン繊維とミオシン分子モーターから構成されており、アクトミオシンの収縮力で細胞膜をくびれさせることで細胞は分裂します。収縮環はどのような仕組みで収縮するのでしょうか？筋肉に見られる秩序立ったサルコメア構造とは対照的に、収縮環は長さも極性も不揃いなアクチン繊維が束化した無秩序な構造です。無秩序なアクトミオシンバンドルがなぜ収縮できるのかは物理的に非自明な問題であり、未だにその仕組みは充分理解されたとは言えません。

そこで2年目は、初年度に構築した人工細胞系を用いて、自発的に形成したアクトミオシンリングがどのような条件で収縮するかを中心に調べました。その結果、双頭ミオシンの場合は ATP の枯渇効果によりアクチン繊維に結合しているミオシンの密度が上昇すると、リングが自発的に収縮し始めることがわかり、収縮速度が収縮直前のリングの周長に比例するという収縮環の基本的性質を再現しました。さらに ATP が枯渇しない生理的条件下で全長ミオシンを用いて同様の実験を行い、ミオシンがフィラメントを形成することによってアクチン繊維に結合しているミオシン密度が上昇し、ある閾値を超えるとリングの収縮が始まることも明らかになりつつあります。引き続き全長ミオシンを用いた実験を行い、ミオシン繊維中のミオシンモーターヘッドの「数」によって収縮が制御されていることを明らかにして行きたいと考えています。



細胞内局所 pH 制御メカニズムの解明

研究代表者：森本 雄祐（理化学研究所・生命システム研究センター）

細胞内 pH や膜電位といった電気化学ポテンシャルは、細胞運動や細胞分化を制御するシグナル伝達機構において重要な要因として働いています。細胞性粘菌などで見られるアメーバ運動は、細胞局所において特異的な細胞質 pH 領域が形成されることによって、効率よく指向性をもった運動をすることができるものと考えられていますが、その詳細なメカニズムは明らかになっていません。本研究課題の研究によって、新規に開発した高感度 pH プローブを用いることで、細胞分化に伴う細胞内 pH 変化を 1 細胞レベルでリアルタイムに可視化することができるようになりました。また、細胞性粘菌の走化性シグナル伝達が周期的な膜電位変化を起こしており、これが走化性シグナル伝達の最下流として直接的に運動に関わっていることが示唆されました。本課題で得られた研究手法や知見は、ヒト細胞などにおいてもそのまま適応できるものであり、生命科学の理解・発展に貢献できるものと考えています。

神経細胞の自発的形態形成における少数資源の奪い合いによる自己組織化機構の研究

研究代表者：岡田 康志（理化学研究所・生命システム研究センター）

私たちは、神経細胞は何故 1 本だけ軸索を伸ばすのか、という問いを研究してきました。突起を伸ばす材料を運ぶ分子モーターであるキネシンの数が限られているという少数性と、キネシンと微小管の結合における正の協同性の 2 つの性質から、自己組織化的に対称性が自発的に破れ、輸送が一本の突起に集中するという仮説を立て、その検証を行ってきました。特に、この 1 年は、後者のキネシンと微小管の結合における正の協同性が、キネシン結合による微小管の構造変化によって生じることを、溶液中での微小管の構造変化を検出する実験系の開発により進めてきました。A01-1 班渡邊先生との共同研究により、SHG を用いた微小管構造変化の検出が実現し、クライオ電子顕微鏡による微小管構造とよく一致する結果が得られています。また、A03 公募班の林先生とは、キネシンによる小胞輸送の揺らぎ解析からキネシンの数を推定するという方法の開発と検証を進めています。いずれも、2016 年度中には本領域の成果として発表できるよう、鋭意論文作成中です。

少数のタンパク質モーターによる神経細胞オルガネラ輸送の協同的メカニズムの解明

研究代表者：林 久美子（東北大学・工学研究科）

私たちの研究チームは、ゆらぎの物理学の視点から少数性生物学を研究してきました。本年度は、公募研究の基礎付けに当たる研究が物理学雑誌 Physical Review Letters に掲載されました(A01 班 野地博行先生との共同研究)。

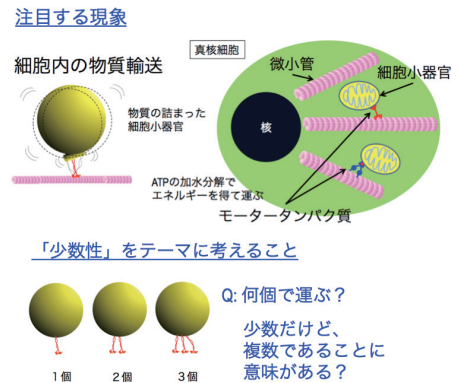
・ R. Hayashi, K. Sasaki, S. Nakamura, S. Kudo, Y. Inoue, H. Noji, and K. Hayashi*
Giant acceleration of diffusion observed in a single-molecule experiment on F1-ATPase.
Phys. Rev. Lett. 114:248101 (2015).

また上記を発展させた研究が Journal of Statistical Mechanics に受領されました。

・ K. Hayashi*, S. Hasegawa, and S. P. Tsunoda
Giant enhancement of fluctuation in small biological systems, to appear in J. Stat. Mech. (2016).

公募研究では、これらゆらぎの物理学を用いて、神経細胞内のオルガネラ（細胞小器官）輸送の解明を目指しました。1つのオルガネラの輸送は複数（少数）のモータータンパク質による協同輸送であることがわかりました（A02 班岡田康志先生との共同研究、論文準備中）。

公募研究の成果を発展させ、現在、海馬神経細胞のアミロイド前駆タンパク質輸送を少数性の観点などから研究しております（日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業 PRIME 採択課題）。今後は、新学術領域「少数性生物学」の成果を医療分野に広め、社会に役立てたいと思います。



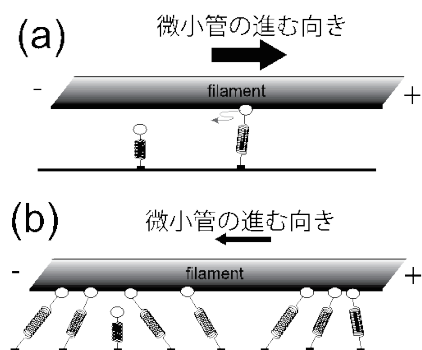
少数性転移を起こすコア反応モチーフの解析とその探索

研究代表者：齊藤 稔（東京大学・総合文化研究所）

化学反応において、分子の数が少数になると、多数の分子が存在する時と比べまるっきり異なる現象が現れる、というのが「少数性現象」の一つのコンセプトでした。ではこの現象は生物学に新しいパラダイムを与えてくれるのでしょうか。この現象の一つ興味深い点は、同じ化学反応系が「多数」の時と「少数」の時で異なる振る舞いを示すので、「数がいくつか」という文脈に依存して異なる仕事を使い分けられる点です。

こういった新しいパラダイムの制御が細胞内で行われているかを調べるため、本研究では少数性効果が現れるための条件を求めてきました。また本年度では、キネシンが分子の数に依存して進む方向を変えるという現象の数理モデルによる解析を行いました。

この現象は、微小管をプラス端あるいはマイナス端方向に輸送するという相反する機能が、一種類のキネシン分子に埋め込まれているという興味深い例になっています。このようなキネシンの少数性効果が紡錘体形成などの制御に用いられているのでは、と期待しています。



キネシン多体系の数理モデル。(a)少数個のキネシンが微小管に結合している場合、微小管はプラス端方向に進むが、(b)多数個の時はマイナス端方向に進む。キネシンの濃度ではなく、個数依存的に進む方向性が変わるという少数性を示す。

生体高分子が化学反応ネットワークに与える微小空間効果の解明

研究代表者：市川 正敏（京都大学・理学研究科）

本課題は、生体高分子が細胞サイズのリポソームに封入されるプロセスやその後の生化学反応に関して、分子の少数性に着目して研究を行いました。

今年度は、細胞サイズの油中水滴の内部にアクチンフィラメントとミオシンから成る運動タンパク質を封入し、その時間発展を検討しました。まず、封入直後はその内部にある顆粒が微かに揺らぐアクティブゲルだったものが、時間と共にアクチンとミオシンが自発的に高次構造体を作り、液滴界面を大きく揺らがす事を発見しました。更に、ATPの枯渇と共に表面に形成されたコーテックス構造が座屈する事を見出しました。このとき、小液滴だと時間分散が大きくなるという少数性と中心極限定理を示す結果や、力生成による変形に関して界面の曲率依存性、一種の微小空間効果が明らかになりました。

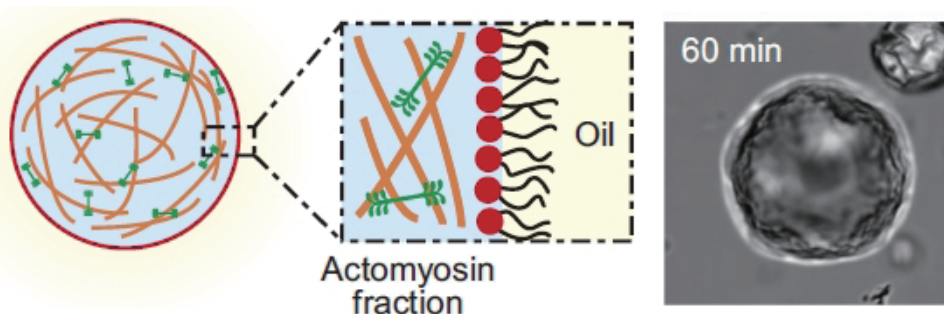


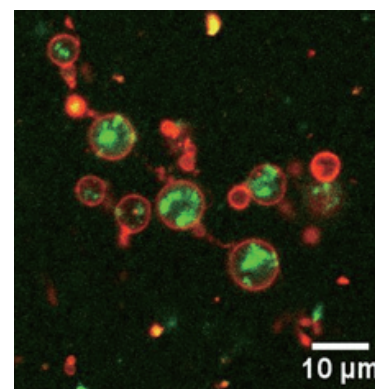
図. 液滴模式図と座屈変形した液滴
[Phys. Rev. E 92, 062711 (2015); Sci. Rep. 6, 18964 (2016).]

細胞分裂時のゲノム分配における 1 分子性のモデル研究

研究代表者：鈴木 宏明（中央大学・理工学部）

私は、「細胞の物理モデル」を使ったアプローチで、細胞が持つ少数分子性の問題に取り組んできました。具体的には、細胞膜モデルとしてのジャイアントベシクルにゲノムサイズ (> 105 bp) の DNA を封入し、膜が分裂変形する際に DNA が分配される様子をさまざまな条件下で調べました。問題に対する切り口のひとつとして、細胞内に高濃度の高分子が存在するという混雑環境が、DNA の分配に影響を与えるという事実が浮かび上がってきました。細胞ではほとんど例外なく 1 細胞当たりのゲノム DNA の組数が一定となるよう制御されていますが、その状況が生じ得る機構のひとつの解が示せそうです。

さて、このような「物理モデル」を使ったアプローチでは、実際の細胞とそれを支配する理論の橋渡しという位置付けで研究を行っています。実際のところ、生細胞の動作原理を再構築するには程遠い段階にあるといえますが、こんな単純な系でも細胞っぽい挙動が生まれるんだね、という意外性が面白くてやっています。細胞の理解や物質生産に役立つ（かもしれない）人工細胞、というレベルに早く到達したいものです。



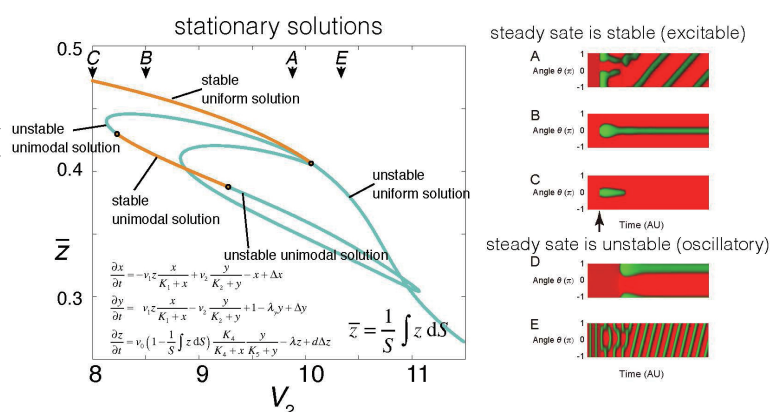
シグナル伝達系におけるゆらぎの生成と伝搬の少数性生物学

研究代表者：柴田 達夫（理化学研究所・発生・再生科学総合研究センター）

本研究では、シグナル伝達系におけるノイズの生成・伝搬の解明を目指しました。

理論面では、前年度に取り組んだ、適応現象のノイズと応答の関係に関する論文が発表されました。この論文では、適応を示すは、incoherent feedforward loop (iFFL) と negative feedback loop (nFBL) の2種類のネットワーク回路について、応答の大きさは内在ノイズの大きさに制限されるなどを示しました [1]。

実験面では、細胞性粘菌を用いて、走化性に重要な役割を果たすイノシトールリン脂質シグナルのノイズの可視化に取り組みました。2重レポーターメーキングという新しいノイズの可視化手法を用いて、これを数理モデルを用いて解析することによって、PTEN が細胞膜と細胞質を往復することに伴うノイズ (intrinsic noise) と、PTEN の上流のシグナルで生成し伝搬するノイズ (extrinsic noise) を精密に分けて定量することができました。いくつか外部の条件を変えて、この2つのノイズの割合の変化することを示したいと思っておりましたが、変化が期待よりも小さく、今後さらに検討を進める必要があります。また、これに関連した理論になりますが、PTEN の反応に伴う興奮性の反応の数理モデルを構築し、分岐解析を数値的に行うことができました (図 1)。分岐解析の結果は論文に発表しました [2]。今後は、この反応に対するノイズの影響をより詳細に調べていく予定です。



[1] Shankar P, Nishikawa M, Shibata T. Adaptive Responses Limited by Intrinsic Noise. Merks RMH, editor. PLoS ONE. 2015 10 e0136095.

[2] Nakamura N, Shibata T. Bifurcation analysis of a self-organizing signaling system for eukaryotic chemotaxis. Japan J Indust Appl Math. 2015 32 807–28.

少数性生物学トレーニングコース

期間： 2015年7月27日（月）～8月9日（日）
場所： 大阪大学産業科学研究所
受講生： 16名 オブザーバー参加：8名
講師陣： スタッフ：29名 TA：10名

協賛企業： 株式会社オプトライン オリンパス株式会社 株式会社ニコン スペクトラ
フィジックス株式会社 ソーラボジャパン株式会社 日本ナショナルインス
ツルメンツ株式会社 株式会社ナノフォトン 浜松ホトニクス株式会社



OLYMPUS



THORLABS



nano photon



HAMAMATSU

PHOTON IS OUR BUSINESS

第3回となる本トレーニングコースでは、募集16名のところ29名もの応募がありました。前回・前々回までの改良点を踏まえ、実習の時間を多くとりつつ、本コースの特色であるアイデアセミナーを隔日で行うことで、実習技術のみならず、サイエンスのディスカッションを充分に行うことできる内容としました。

今回のトレーニングコースも、少数性生物学領域のメンバーの協力や外部からの識者の協力、多くの講師陣・協賛企業の協力の元開催することができました。平成27年度で少数性生物学領域が終了するため、本コースの次回移行の開催は未定ですが、大変好評なコースでしたので、何らかの形で今後も開催を行うことが出来ることを期待したいと思います。ありがとうございました。

実習プログラム

- 7/27 開会式 アイデアセミナー（永井@阪大）
- 7/28 アイデアセミナー（前島@国立遺伝学研究所）
講義：幾何光学・光学顕微鏡の基礎（藤田@阪大）
実習：単レンズによる顕微鏡作成（藤田@阪大）
- 7/29 講義：蛍光プローブ（永井@阪大）
実習：1分子蛍光顕微観察（岡田@QBiC）
- 7/30 講義・実習：LabView 基礎・実習（石島@阪大）
アイデアセミナー（堀川@徳島大）
- 7/31 講義：全反射照明顕微鏡の基礎（新井@阪大）
実習：全反射照明顕微鏡の組立（新井@阪大）

- 8/1 アイデアセミナー（佐甲@理研和光）
アイデアセミナー（茅@東京大学）
講義：検出器（伊東@浜松ホトニクス）
実習：1分子蛍光観察のためのカメラ比較（伊東@浜松ホトニクス）
夜：ジンギスカンパーティ
- 8/3 超解像顕微鏡（渡邊@ QBiC）
講義・実習：PALMによる超解像イメージング（市村@理研 QBiC）
- 8/4 アイデアセミナー（大場@理研 QBiC）
アイデアセミナー（野路@東大）
講義・実習：画像解析（三浦@ EMBL）
- 8/5 講義・実習：画像解析（三浦@ EMBL）
講義・実習：画像解析（三浦@ EMBL）
- 8/6 アイデアセミナー（石島@阪大）
講義・実習：1分子時系列データ解析（李@北大、新海@広大）
- 8/7 9:00~ 講義：1分子拡散シミュレーション（富樫@広大）
実習：1分子拡散シミュレーション（富樫@広大）
- 8/8 アイデアセミナー（上田@阪大）
- 8/9 成果発表
閉会式



山崎 陽祐 (東京大学・大学院医学系研究科)

フーリエ光学や顕微鏡の原理を学部の授業で習いましたが、数式に追われ、理解できた気がしませんでした。いつか手を動かして学びたい、実際に顕微鏡を組んでみたい。そう思っておりまして、本コースは絶好のチャンスでした。居残りや休講日にも実習室を開けて下さり、思う存分実験することができました。わがままに付き合ってくれたスタッフの皆様、このような機会を与えて下さった領域の先生方に御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

コースでは多くのことを学びましたが、ここではそのうちの幾つかを述べたいと思います。まず、単レンズによる顕微鏡の自作です。対物レンズの瞳面にできたフーリエ像には感動しました。現在の研究で使っている電顕の原理の理解にも非常に役立ちました。また、TIRFの照明系とPALM用シャッター制御系の自作では、高価な既製品に頼らずとも1分子観察、超解像イメージングが可能であることを知りました。見たいものに合わせて自分で観察系を組み上げるという姿勢を持ち続けたいと思います。3つ目は、コース参加者の積極性です。アイデアセミナーでの活発な議論にとってもついて行けず、一度も発言できなかったことを反省しています。

最後に抱負を述べます。現在興味のある現象があり、少数性の概念と結びつくところがあるのではないかと考えています。分子レベルで直接見た人はまだいません。難しいテーマですが、コースで学んだことを起点とし自分なりに発展させることで、直接観察を実現したいと思います。

松川 晋也 (国立研究開発法人理化学研究所)

組織や個体など比較的大きなものを使ってきた私にとって、本トレーニングコースは刺激的なものでした。特に実習とアイデアセミナーが印象深かったです。実習では、TIRFの組み立て、1分子の観察や超解像の実習、ImageJ macro、拡散速度の計算、シミュレーションなど自分が未経験だったことばかりでまるで異世界で実習をしているようでした。「生物という題材を用いたとしてもこれ程まで異なる研究をすることができるのか」とカルチャーショックにも似た気持ちになりました。慣れないことが多かったにも関わらず、こなすことができたのは講師の先生と実習スタッフの手厚い指導のおかげだと感じています。実習を通じて、少数分子イメージングに対する理解を深めることができたと思います。アイデアセミナーでは各先生の個性豊かな研究内容を聞かせていただき、慣習や常識とされる考え方を排除し、新たな着想を持って研究をすることの重要性を教授していただきました。どの講師の先生も身近な問題の提起から入られたため、非常に内容がわかりやすく、少数分子について考える機会を多く頂きました。また、どんな質問に対しても丁寧に受け応えていただき、より少数分子で生じる現象に対して理解を深めることができたと思います。一部の先生となってしまいましたが、夜間部では各先生の研究に対する情熱に触れたことで私の研究に対するモチベーションの向上につながったと思います。筆末になりましたが、本トレーニングコースの実施をサポートしていただいたスタッフの皆様、実習やアイデアセミナーを行っていただいた諸先生、領域代表の永井健治先生に感謝の意を述べたいと思います。本トレーニングコースを参加することで受けた刺激を自身の研究にフィードバックし、より拡張性の高い研究を展開できるよう努めていきたいと思っています。

新谷 正嶺（東京大学・大学院理学系研究科）

ちょうど本原稿の執筆依頼のメールを頂いたころ、東洋経済 online の「人に与える」を優先する人は「必ず」成功する ギバーとテイカーあなたはどちら？」という記事を読み、上手い表現を創り出す社会科学的価値というものに感心しつつ、本セミナーのことを思い出しました。少数性というコンセプトに上記の社会科学的価値創造の側面を感じたからということもありますが、本セミナーの基本精神が、圧倒的ギバーの精神であったと再認したのです。自分で模索し体得したであろう見識や技術を親身に教え、質問や議論に良く応じてくださる粋な研究者の姿があり、吸引力（伝染力）を発揮していました。本セミナーは2週間、基礎教養を教える「講義」、活発な議論が推奨される研究紹介の「アイデアセミナー」、実習生16名、観察者8名を4チームに分けて行う「実習」、任意参加で、朝まで続くこともあった「飲み会」を密に行うセミナーでした。講義と実習の順番もよく練られており、個別に完結していながらも連続性がありました。実習で用いたカメラや顕微鏡は最新の装置でした。参加費も鑑みると、セミナーの金字塔なのではないかと思います。最後に、「新・生細胞 蛍光イメージング」「ImageJではじめる生物画像解析」の2書をご紹介します。本セミナーと項目・著者名を照らし合わせてください。いくつかの章は本セミナーの内容を肉付けしてまとめたものになっています。上述の精神で読みやすく書かれています。

張 子聡（東京工業大学・大学院総合理工学研究科）

私が本コースに参加したのは、ちょうど研究で当時未知であった「少数性」に四苦八苦していたときでした。私は人工的に構成した遺伝子ネットワークを用いて細胞集団をパターン形成させるという研究を行っていますが、デザインした位置情報によるパターン形成の制御が難しく、結果があまり出ていませんでした。それが本コースの講義や実習のおかげで細胞の運命決定を司る分子成分の「少数性」が悪さをしていたことに気づきました。私の系では細胞分裂によって集団が大きくなる過程でのパターン形成を想定していますが、細胞分裂時の少数分子の分配による分子数の不均一化およびそれが更なる分裂によって増幅されて集団に伝播することにより、自ずと遺伝子発現の異なる細胞同士のパターンが形成されることを発見しました。当初想定していた研究とは違う方向ですが、少数性という概念を本コースで学んだことによって新たな視点を自分の研究に導入できました。

私は研究で数理モデル化と wet 実験の両方を用いるため、少数性生物学の概念はとても納得のいくものでした。私のような合成生物学のアプローチを用いた研究は、天然の複雑な遺伝子ネットワークと比べて用いる因子の種類が少ないため、少数分子が高次階層に与える影響を見るのに適していると感じます。これからも研究に少数性生物学の観点を取り入れて、突き抜けた研究をしたいと思います。本コースで指導していただいた先生方、本コースを勧めて下さった指導教員の木賀大介先生に深く感謝致します。

学会・研究会報告

PacifiChem は、環太平洋の国々における化学分野の研究者が集まり、4年に一度ホノルルで行われる大規模な研究集会です。2015年12月の開催にあたり、本研究領域からはシンポジウム「Life at Small Copy Numbers」を提案し、見事に採択されました。オーガナイザーは吉村成弘(京大)、Jie Xiao (Johns Hopkins Univ., USA)、Peilin Chen (Academia Sinica, Taiwan) の3名です。日本、台湾、アメリカの大学や研究所の研究者22名が、1日半(合計14時間)にわたるセッションで口頭発表、ポスター発表および議論を行いました。本領域からは、永井(阪大)、岡田(理研)、前島(遺伝研)、上田(東大・理研)、富樫(広島大)、新海(広島大)、小松崎(北大)、宇井(東北大)、吉村(京大)、鈴木(中央大)、藤岡(北大)の先生方に発表して頂きました。領域外からも、技術、理論、モデルシステムなど、多方面から少数性の問題にアプローチする研究者が集まり、時にはアロハシャツとサンダルで、時にはスーツと革靴で、熱い議論を交わしました。1日半という長丁場にもかかわらず、また、目の前の美しいビーチの誘惑にも負けることなく、すべての演題で時間が足りなくらい活発な質疑応答になりました(本当です)。また、19日晩には近くのレストランでレセプションを行い、演者のみならず聴衆の方々も参加して賑やかなネットワーキングの場となりました。全体と通して、「少数性の問題」が当領域のみならず、世界中で高い関心事であることを改めて感じさせられる機会となりました。多くの面でサポートして頂いた領域関係者の皆様に改めて御礼申し上げます。



左上：会場の様子、
左下：レセプション
の様子、右：会場入
口のパネル

2015 年 12 月 2 日(水)に神戸ポートピアホテルでおこなわれた BMB2015 ワークショップ「生命を司る少数分子のふるまい」を上田泰己先生(東大・理研)と共にオーガナイズしました。演者は少数性生物学お馴染みの永井(阪大)、林(東北大)、岡田(理研)、原田(京大)、谷口(理研)、前島(遺伝研)、上田(東大・理研)の先生方です。トップバッターの領域代表、永井先生がひどい体調不良のため、演壇で顔面の汗を拭き拭き講演する様子を見ていると、冷や汗ものでしたが、広い講演会場(300 席)は聴衆でいっぱいになり、たくさんの立ち見が出るほどの大盛況でした。とても熱いディスカッションが繰り広げられました。後で会う人会う人に「面白かった」とほめて頂きました。「少数性の問題」が、分子生物学会の皆さんにとっても、高い関心事であることが良く分かったと思います。最後に本ワークショップの演者、参加して下さった皆さま、ご協力どうもありがとうございました。



2015 年 9 月 13 日 (日) ~ 15 日 (火) に第 53 回日本生物物理学会年会が開催され、大会三日目に少数性生物学共催でシンポジウムを開催しました。オーガナイザーは永井(阪大)、石島(阪大)で、領域計画班、公募班の中から 6 名の先生方に講演していただきました。

講演内容は、

大場先生 (北大)

「インフルエンザウイルス感染と宿主細胞侵入時に惹起される細胞内シグナルの可視化」

今田先生 (阪大)

「in vitro 系で明らかになった細菌べん毛形成の分子機構とその制御」

上田先生 (阪大)

「真核細胞の走化性における濃度勾配センシングと方向性のある細胞運動」

小林先生 (東大)

「勾配感知におけるノイジーなシグナルの時間微分」

城口先生 (理研)

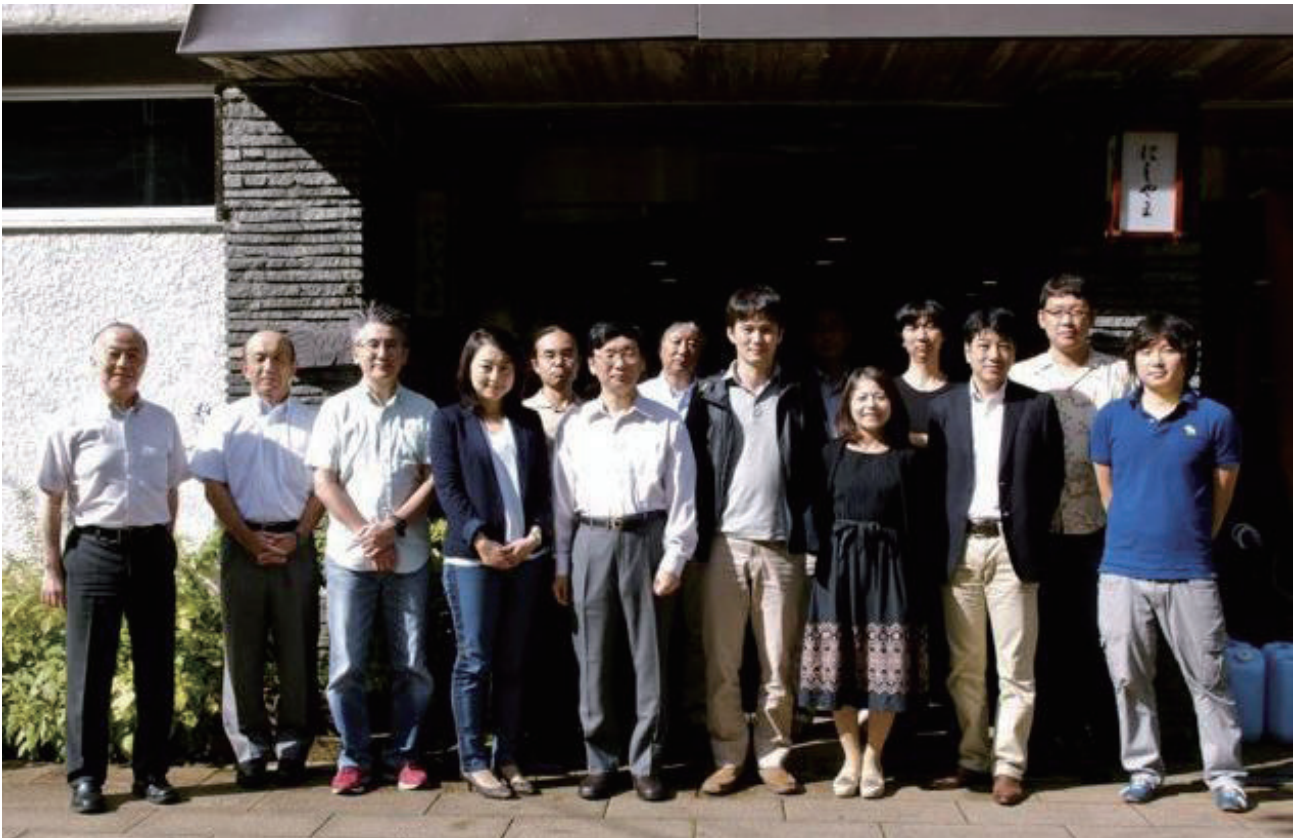
「マイノリティージェノタイプ・細胞数分布を 1 細胞レベルで同定・定量する新技術」

上田先生 (東大、理研)

「個体レベルの「時間」の理解に向けて — 全身・全脳透明化の先に見えるもの —」

の講演が行われました。三日目の朝 9 時から、というあまり恵まれていない時間帯でしたが、会場は満席となり、いずれの講演も多数の質疑応答が交わされました。結局、シンポジウム最後に総合討論の時間を設けていたのですが、時間が押してしまい、そのまま閉会となってしまいました。次回以降は発表半分、議論半分ぐらいの形式に持っていければもっともっとおもしろくなるのでは、と感じます。みなさまお疲れ様でした。

少数性研究会・産学アライアンス討論会を田端を世話役として開催しました。参加者は、原田（京大）、永井（阪大）、富樫（廣大）、石島（阪大）、田端（東大）、和沢（阪大）、新井（阪大）、新倉（早稲田）、石原（防衛医大）揚妻（さきがけ）、齋藤（オリンパス）、安部（オリンパス）、伊東（浜ホト）、西川（ニコン）、水野（ニコン）、石井（オプトライン）、中井（ソーラボ）と領域メンバーのみならず領域外の先生もお迎えし、メーカーの方とどのように産学連携研究を進め、新しいイノベーションを生み出すかについて討論を行いました。討論は深夜に及び、研究者のできることとメーカーの希望をぶつけ合い白熱した討論を交わすことができました。この討論を元に、研究者とメーカーの新たな取り組みが始まることを期待できる討論会でした。



2015年9月9日（水）に第3回少数性生物学デバイス研究会が開催され、ヘルツ株式会社、岡本光学加工所を訪問しました。ヘルツは防振台メーカーとして有名で光学顕微鏡には欠かせない機器です。また岡本光学は知る人ぞ知る光学メーカーで、すばる望遠鏡のレンズの作成、最近ではNHK「超絶すご技」での真球対決をご覧になった方も多いかと思います。当日はあいにくの台風でかなり荒れた天候でしたが、中身の濃い議論を行うことができました。午前午後とヘルツにて防振技術の説明、議論、午後は岡本光学に出向いてレンズ研磨の現場での議論を深めました。ヘルツでは、防振技術の基本、製品紹介、研究者からの要望、最新の製品などについて議論を行いました。特に低周波領域における防振性能については注目が高く、いろいろな意見が出されました。午後は岡本光学の見学です。興味深い点はやはり研磨技術で、小さいものから大きいものまで高い精度の研磨技術に皆興味を持っていたようでした。特に、NCなどの自動化と手作業による研磨が同時に進行していることが印象に残ります。このように、日本には大企業だけではなく中小企業の底力が高く、日本の技術を支えていることに改めて実感しました。



岡本光学前にて

2015年3月25日から26日の2日間、第2回小数性生物学デバイス研究会を原田先生、永井先生、上田先生とのオーガナイズで盛岡のつなぎ温泉ホテル紫苑にて開催いたしました。テーマは「時計」として、小数性生物学領域のメンバーに加えて、主に24時間周期の概日時計を扱う時間生物学者と、フェムト秒に至る原子レベルの時間制御を対象とする光物理学者を交えて開催いたしました。初日は研究発表・討論を行いました。様々な長さの「時間」が原子・分子から個体スケールでどのように制御されているか（あるいは光学・工学的に制御するか）、それらがどのように同期しているのかについて、各研究者の扱う時間スケールも空間スケールも大きく異なるなかで、熱い議論が交わされました。議論は深夜にまでおよび、特に時間生物学分野の若手研究者達は、突如として開始された「模擬さきがけ面接」によって、大いに鍛えられました。

2日目は盛岡セイコー工業株式会社を訪問し、雫石高級時計工房において熟練技能師による世界最高水準の機械式時計の製造現場と、自動化を極限まで追求した最先端の製造ラインによるクォーツウオッチ用ムーブメントの製造工程を見学しました。精密測定のための「デバイス」がいかに正確・高効率に組み上げられているのかを学ぶと共に、機械式時計から生命システムの動作原理を学ぶ機会となりました。概日時計は、生命にとっては時間長を測定するための「デバイス」であり、実際に時間生物学分野では正確な時刻を刻む分子機構を理解する際に、しばしば機械式時計とのアナロジーが用いられます。私は（恥ずかしいことに）これまで、あまり機械式時計の仕組みについて理解しておらず、今回の見学によって各部位の詳細な役割を理解することができました。これからは、自分の研究プレゼンテーションでも「機械式時計では…」などと言ってみようかと密かに目論んでおります。

参加者の皆様、特に本研究会の準備のほぼ全てを行ってくださった原田先生に深く感謝いたします。



受賞・研究集会・発表論文

2015/4/16

読売テクノ・フォーラム第 21 回ゴールド・メダル賞

受賞者：野地博行

研究題目：「1 分子計測による A T P 合成酵素の研究」

2015/4/15

平成 27 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

受賞者：竹内裕子

研究題目：「嗅線毛内分子カスケードにおける嗅覚修飾機構に関する研究」

2015/5/4

日本化学会第 95 春季年会（2015）優秀講演賞（学術）

受賞者：井上 圭一

研究題目：「ナトリウムポンプ型ロドプシンのナトリウム輸送メカニズムについての
分光研究」

2015/9/16

第 8 回分子科学会奨励賞

受賞者：井上 圭一

2015/11/20

一般財団法人材料科学技術振興財団 第 15 回（平成 27 年度）山崎貞一賞

受賞者：上田 泰己

研究題目：「全身透明化技術による 1 細胞解像度での全身解析の実現」

- 第 84 回日本生化学会大会シンポジウム「1 分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」
 日程：2011 年 9 月 21 日 (水) 10:00-12:30
 会場：京都国際会館 (1 階 RoomD)
- 第 1 回領域会議
 日程：2012 年 2 月 18 日 (土)～20 日 (月)
 会場：ヒルトンニセコ
- 第 2 回領域会議
 日程：2012 年 6 月 11 日 (月)13:00～6 月 12 日 (火)
 会場：滋賀県大津市北小松「琵琶湖クラブ」
- 第 50 回日本生物物理学会年会シンポジウム「1 分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」
 日時：2012 年 9 月 22 日 (土) 9:00-11:30
 座長：石島秋彦、永井健治
 会場：名古屋大学東山キャンパス A 会場
- 平成 24 年度 生理研研究会「超階層シグナル伝達研究の新展開」
 日時：2012 年 10 月 1 日 (月) 13:00～2 日 (火) 13:00
 会場：岡崎コンファレンスセンター
- 新学術領域「少数性生物学」第 1 回国際会議
 日時：2012 年 10 月 16 日 (火)～19 日 (金)
 会場：Academia sinica
- International Joint Symposium on Single-Cell Analysis
 日程：2012 年 11 月 27 日 (火)～28 日 (水)
 会場：京都市リサーチパーク 京都市下京区
 主催：シングルセルサーベイヤー研究会
 共催：新学術領域「少数性生物学」
- 第 35 回日本分子生物学会年会「1 分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」
 日程：2012 年 12 月 11 日 13:15-15:30
 会場：福岡国際会議場 2F 多目的ホール 204 第 12 会場
 オーガナイザー：永井 健治、原田 慶恵
- 第 85 回日本生化学会大会 1S16「疾患克服を目指したケミカルバイオロジー」
 日程：2012 年 12 月 14 日 (金) 16:50-19:20
 会場：福岡国際会議場 マリンメッセ福岡 第 9 会場
 オーガナイザー：浦野 泰照、山東 信介
- 第 85 回日本生化学会大会 3S04「少数性：生化学の新たな視点」
 日程：2012 年 12 月 16 日 (日) 9:40-12:10
 会場：福岡国際会議場 マリンメッセ福岡 第 4 会場
 オーガナイザー：今田 勝巳、野地 博行
- 日本生体エネルギー研究会第 38 回討論会
 日程：2012 年 12 月 22 日 (土)～24 日 (月)
 会場：岡山大学薬学部 大講義室
- 第 4 回領域会議
 日程：2013 年 2 月 27 日 (水)～3 月 2 日 (土)
 会場：ヒルトンニセコビレッジ
- 日本顕微鏡学会 第 69 回学術講演会
 「最先端バイオイメージングによる生命システムの動作原理解明にむけて」
 日程：2013 年 5 月 22 日
 会場：ホテル阪急エキスポパーク
 共催：理化学研究所 QBiC
 オーガナイザー：永井健治、上田昌宏、岡田康志
- 第 5 回領域会議
 日程：2013 年 6 月 15 日 (土)～16 日 (日)
 会場：「琵琶湖クラブ」
- 第 65 回日本細胞生物学会シンポジウム「少数要素の分子反動的視点から細胞生物学的現象を理解する試み」
 日程：2013 年 6 月 20 日 (木) 15:00-17:30
 会場：ウインクあいち
 オーガナイザー：原田慶恵、永井健治
- 第 51 回日本生物物理学会年会「構成アプローチの進展によって見えてきた細胞合成」
 Developments in constructive approach towards cell synthesis.
 日程：2013 年 10 月 28 日 (月)16:00～18:30 D 会場
 会場：国立京都国際会館
 オーガナイザー：木賀大介、野地博行
- 第 51 回日本生物物理学会年会「少数個分子の協同が生み出す生命機能のメカニズム」
 Biological functions derived from cooperation of a small number of molecules.
 日程：2013 年 10 月 29 日 (火)8:45～11:15 D 会場
 会場：国立京都国際会館
 オーガナイザー：政池知子、広瀬恵子
- 第 51 回日本生物物理学会年会「核内混み合い環境でのヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構」
 Structure, dynamics, and function of nucleosomes and chromatin in nuclear crowded environment.
 日程：2013 年 10 月 29 日 (火) 16:15～18:45 C 会場
 会場：国立京都国際会館
 オーガナイザー：杉田有治、高橋恒一
- 第 36 回日本分子生物学会年会ワークショップ「遺伝子発現のゆらぎ・学習の動作原理を測る・導く」
 日程：2013 年 12 月 4 日 (水) 9:00-11:30
 会場：神戸ポートピアホテル本館地下 1 階：借楽 2
- 日本分子生物学会公開プレゼンテーション「生命世界を問う」
 日程：2013 年 12 月 6 日 (金) 15:30 開場 16:00 開演
 会場：神戸国際会議場 ポートピアホール
- 第一回新学術領域「植物環境感覚」「少数性生物学」ジョイントシンポジウム
 日程：2013 年 12 月 17 日 (火) 13:00～
 会場：大阪大学中之島センター 講義室 304

- 第6回領域会議
日程：2014年2月20日(木)～23日(日)
会場：ヒルトンニセコビレッジ
- 第66回日本細胞生物学会大会シンポジウム「遺伝情報を司るDNAのふるまい」
日程：2014年6月12日(木) 9:00-11:30
会場：奈良県新公会堂：1階 会議室1・2
- 第一回少数性生物学デバイス研究会
日程：2014年6月15日(日) 16:30～16日(月)16:00
会場：ラフォーレ那須, ニコン黒羽工場
- 第7回領域会議
日程：2014年6月21日(土)～6月22日(日)
会場：滋賀県大津市北小松「琵琶湖クラブ」
- 第2回少数性生物学トレーニングコース
日程：2014年7月20日(日)～8月2日(土)
会場：大阪大学産業科学研究所
- 日本物理学会 2014年秋季大会 領域12・11合同シンポジウム「 $N=1$ と ∞ の狭間の生命現象の物理」
日程：2014年9月9日(火) 15:00～18:30
会場：中部大学春日井キャンパス AR 会場
- 第52回日本生物物理学会シンポジウム「少数性、数揺らぎが創出する機能のシナリオ」
日程：2014年9月26日(金) 16:25-18:45
会場：札幌コンベンションセンター A会場
- 第87回日本生化学会大会シンポジウム「疾患克服を目指したケミカルバイオフォトニクス技術」
日程：2014年10月17日(金) 9:00～11:30
会場：国立京都国際会館 第5会場(C-2)
- 第2回少数性生物学データ検討会
日程：2014年10月31日(金) 13:00～22:00
会場：広島パシフィックホテル
- 第8回領域会議
日程：2015年1月29日(木)～31日(土)
会場：ルスツリゾート
- 新学術領域「少数性生物学」・さきがけ「細胞機能の構成的な理解と制御」合同シンポジウム
日程：2015年2月1日(日)
会場：ルスツリゾート
- 第二回少数性生物学デバイス研究会
日程：2015年3月25日(水) 8:50～26日(月)12:00
会場：盛岡・つなぎ温泉ホテル紫苑、盛岡セイコー工業株式会社
- 第9回領域会議
日程：2015年6月5日(金)～7日(日)
会場：万国津梁館
サテライトミーティング：沖縄県市町村自治会館
- 第3回少数性生物学トレーニングコース
日程：2015年7月27日(月)～8月9日(日)
場所：大阪大学産業科学研究所
- 第3回少数性生物学デバイス研究会
日程：2015年9月9日(水)
場所：ヘルツ株式会社、岡本光学加工所
- 産学アライアンス討論会
日程：2015年9月11日(金)～12日(土)
会場：にしやま旅館 大広間
- 第52回日本生物物理学会年会シンポジウム「少数分子が担う生命現象」
Biological events operated by small number of biomolecules
日程：2015年9月15日(火) 9:00-12:00
会場：金沢大学 自然科学本館H会場
- 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会・合同大会 BMB2015 ワークショップ「生命を司る少数分子のふるまい」
日程：2015年12月2日(水) 14:00-16:30
会場：神戸ポートピアホテル本館地下1階：借楽2
- PacifiChem2015 シンポジウム「Life at Small Copy Numbers」
日程：2015年12月19日(土)～20日(日)
会場：Sheraton Waikiki, Honolulu
- 少数性生物学研究会 2016～少数性生物学の未来を語る～
日程：2016年2月14日(日)～16日(火)
会場：定山溪万世閣ホテルミリオーネ
- 新学術領域「少数性生物学」研究成果報告会
日程：2016年3月15日(火)
会場：東京大学 伊藤謝恩ホール

▼ A01 計画班 研究代表者：野地 博行

R. Hayashi et al., "Giant acceleration of diffusion observed in a single-molecule experiment on F₁-ATPase", *Physical Review Letters* 114, 248101 (2015)

J. Kishikawa et al., "F-subunit reinforces torque generation in V-ATPase", *European Biophysics Journal* 43, 415-422 (2014)

T. Ichimura et al., "Visualizing Cell State Transition Using Raman Spectroscopy", *PLOS ONE* 9, e84478 (2014)

S. Higuchi et al., "Culturing of mouse and human cells on soft substrates promote the expression of stem cell markers.", *Journal of Bioscience and Bioengineering* S1389-1723(13), 434-439 (2013)

T. Yano et al., "Tip-enhanced nano-Raman analytical imaging of locally induced strain distribution in carbon nanotubes", *Nature Communications* 4, 2592 (2013)

T. M. Watanabe et al., "Glycine Insertion Makes Yellow Fluorescent Protein Sensitive to Hydrostatic Pressure.", *PLOS ONE* 8(8), e73212 (2013)

T. M. Watanabe et al., "Four-Dimensional Spatial Nanometry of Single Particles in Living Cells Using Polarized Quantum Rods.", *Biophysical Journal* 105(3), 555-564 (2013)

M. Yamada et al., "Rab6a releases LIS1 from a dynein idling complex and activates dynein for retrograde movement.", *Nature Communications* 4, 2033 (2013)

渡邊朋信, 神隆, 市村垂生, "生体分子動態のナノイメージング", *光アライアンス* 24, 15-20 (2013)

J. Yu et al., "Far-field free tapping-mode tip-enhanced Raman microscopy.", *Applied Physics Letters* 102(12), 123110 (2013)

T. Shimosawa et al., "Improving spinning disk confocal microscopy by preventing pinhole cross-talk for intravital imaging.", *PNAS* 110(9), 3399-3404 (2013)

N. E. Tirtom et al., "Mechanical Modulation of ATP-binding Affinity of V1-ATPase.", *The Journal of Biological Chemistry* 288, 619-623 (2013)

S. Enoki et al., "Label-free single-particle imaging of the influenza virus by objective-type total internal reflection dark-field microscopy", *PLOS ONE* 7, e49208, 1-7 (2012)

T. Muraoka et al., "Ion Permeation by a Folded Multiblock Amphiphilic Oligomer Achieved by Hierarchical Construction of Self-Assembled Nanopores", *Journal of The American Chemical Society* 134, 19788-19794 (2012)

H. You et al., "Winding single-molecule double-stranded DNA on a nanometer-sized reel.", *Nucleic Acids Research* 40(19), e151 (2012)

M. Tanigawara et al., "Role of the DELSEED Loop in Torque Transmission of F₁-ATPase", *Biophysical Journal* 103, 970-978 (2012)

T. M. Watanabe et al., "Distinct modulated pupil function system for real-time imaging of living cells.", *PlosOne* 7, e44028 (2012)

N. Hatsugai et al., "Changes in Cytosolic ATP Levels and Intracellular Morphology during Bacteria-Induced Hypersensitive Cell Death as Revealed by Real-Time Fluorescence Microscopy Imaging", *Plant and Cell Physiology* 53, 1768-1775 (2012)

Q. Ma et al., "Multilayered, core/shell nanopores based on magnetic ferric oxide particles and quantum dots for multimodality imaging of breast cancer tumors.", *Biomaterials* 33, 8486-94 (2012)

N. E. Uner et al., "Single-molecule analysis of inhibitory pausing states of V1-ATPase", *The Journal of Biological Chemistry* 287,

28327-28335 (2012)

S. H. Kim et al., "Large-scale femtoliter droplet array for digital counting of single biomolecules", *Lab on a Chip* 12, 4986-4991 (2012)

H. Yamamoto et al., "Atg9 vesicles are an important membrane source during early steps of autophagosome formation.", *Journal of Cell Biology* 198, 219-233 (2012)

T. Ichimura et al., "Engineering strain-sensitive yellow fluorescent protein", *Chemical Communications* 48, 7871-7873 (2012)

R. Iino et al., "A single-cell drug efflux assay in bacteria by using a directly accessible femtoliter droplet array", *Lab on a Chip* 12, 3923-3929 (2012)

T. Yano et al., "Subnanometric stabilization of plasmon-enhanced optical microscopy", *Nanotechnology* 23, 205503 (2012)

Y. Komoriya et al., "Principal Role of the Arginine Finger in Rotary Catalysis of F₁-ATPase", *Journal of Biological Chemistry* 287, 15134-15142 (2012)

S. Hayashi et al., "Molecular Mechanism of ATP Hydrolysis in F₁-ATPase Revealed by Molecular Simulations and Single-Molecule Observations", *Journal of the American Chemical Society* 134, 8447-8454 (2012)

T. Watanabe et al., "Chromatin plasticity as a differentiation index during muscle differentiation of C2C12 myoblasts.", *Biochem Biophys Res Commun* 418, 742 (2012)

K. Sasagawa et al., "Complementary Metal-Oxide-Semiconductor Image Sensor with Microchamber Array for Fluorescent Bead Counting", *Japanese Journal of Applied Physics* 51, 02BL01 (2012)

R. Watanabe et al., "Mechanical modulation of catalytic power on F₁-ATPase", *Nature Chemical Biology* 8, 86-92 (2011)

▼ A01 計画班 研究代表者：永井 健治

T. Wazawa et al., "Rotational motion of rhodamine 6G tethered to actin through oligo(ethylene glycol) linkers studied by frequency-domain fluorescence anisotropy", *Biophysics and Physicobiology* 12(2015), 87-102 (2015)

I. Hanasaki et al., "Threshold-free evaluation of near-surface diffusion and adsorption-dominated motion from single-molecule tracking data of single-stranded DNA through TIRF", *Japanese Journal of Applied Physics* 54, 12 (2015)

K. L. Ode and H. R. Ueda, "Seeing the forest and trees: whole-body and whole-brain imaging for circadian biology", *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17 Suppl 1, 47-54 (2015)

K. Kim et al., "A temporary gating mechanism of actin remodeling during sy 1 naptic plasticity consists of the interplay between the kinase and structural functions of CaMKII", *Neuron* 87(4), 813-826 (2015)

V. Pérez Koldenkova et al., "MagIC, a genetically encoded fluorescent indicator for monitoring cellular Mg²⁺ using a non-FRET ratiometric imaging approach", *Journal of Biomedical Optics* 20(10), 101203 (2015)

M. Yamanaka et al., "Visible-wavelength two-photon excitation microscopy for fluorescent protein imaging", *Journal of Biomedical Optics* 20(10), 101202 (2015)

S. Uno et al., "A guide to use photocontrollable fluorescent proteins and synthetic smart fluorophores for nanoscopy.", *Microscopy* 0,

- 1-15 (2015)
 中野雅裕, 永井健治, "肉眼でも観察できる! 3色(水色, 黄緑色, 橙色)の高光度発光タンパク質", *Oplus E* 428, 505-506 (2015)
- K. Saito and T. Nagai, "Recent progress in luminescent proteins development", *Current Opinion In Chemical Biology* 27, 46-51 (2015)
- A. Nezu et al., "Partial agonistic effects of pilocarpine on Ca²⁺ responses and salivary secretion in the submandibular glands of live animals", *Experimental Physiology* 100, 640-651 (2015)
- Y. Arai et al., "Spectral fingerprinting of individual cells visualized by cavity-reflection-enhanced light-absorption microscopy", *PLOS ONE* 10, 125733 (2015)
- D. K. Tiwari et al., "A fast- and positively photoswitchable fluorescent protein for ultralow-laser-power RESOLFT nanoscopy", *Nature Methods* 12, 515-518 (2015)
- A. Takai et al., "Expanded palette of Nano-lantern for real-time multi-color luminescence imaging", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 4352-4356 (2015)
- T. Nagai, "Real time imaging of biological phenomena with super-duper luminescent proteins", *CYTOLOGIA* 80, 1-2 (2015)
- K. Sugiura et al., "Redox sensor proteins for highly sensitive direct imaging of intracellular redox state", *Biochemical and Biophysical Research Communications* 457(3), 242-248 (2015)
- H. Ichijo et al., "Lateralization, maturation, and anteroposterior topography in the lateral habenula revealed by ZIF268/EGR1 immunoreactivity and labeling history of neuronal activity.", *Neuroscience Reserach* 95, 27-37 (2015)
- T. Muraoka et al., "Development of Self-Assembling Alternating Amphiphilic Compounds", *J. Photopolym. Sci. Tec.* 27, 557-560 (2014)
- S. Yoshiyama et al., "Nicotine exposure alters human vascular smooth muscle cell phenotype from a contractile to a synthetic type", *Atherosclerosis* 237, 464-470 (2014)
- Y. Arai and T. Nagai, "Real-Time Chemiluminescence Imaging Using Nano-Lantern Probes", *Current Protocols in Chemical Biology* 6, 221-236 (2014)
- 永井健治, "回折限界を超えた超解像蛍光顕微鏡", *化学* 69, 21-26 (2014)
- T. Nagai et al., "Genetically encoded Ca²⁺ indicators; expanded affinity range, color hue and compatibility with optogenetics", *Frontiers in Neuroscience* 7 (2014)
- Y. Oshima et al., "Ultrasensitive imaging of Ca²⁺ dynamics in pancreatic acinar cells of Yellow Cameleon-Nano transgenic mice", *International Journal of Molecular Sciences* 15, 19971-19986 (2014)
- M. Jin et al., "Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynein from dynein", *Nature Communications* 5, 5295 (2014)
- T. Muraoka et al., "Reversible Ion Transportation Switch by a Ligand-Gated Synthetic Supramolecular Ion Channel", *J. Am. Chem. Soc.* 136, 15584-15595 (2014)
- 齋藤健太, 永井健治, "高輝度化学発光タンパク質 Nano-lantern の開発", *化学と生物* 52, 646-650 (2014)
- T. Matsuda and T. Nagai, "Quantitative measurement of intracellular protein dynamics using photobleaching or photoactivation of fluorescent proteins", *Microscopy* 63, 403-408 (2014)
- M. Ui et al., "Grafting Synthetic Transmembrane Units to the Engineered Low-Toxicity alpha-Hemolysin to Restore Its Hemolytic Activity", *Mol. BioSyst.* 10, 3199-3206 (2014)
- T. Shima et al., "Light-Triggered Vesicle Formation: Important Factors for Generation of Vesicles and Possible Applications", *Pure Appl. Chem.* 86, 1259-1267 (2014)
- S. Kawasaki et al., "Thermally Driven Micrometer-Scale Aqueous-Phase Separation of Amphiphilic Oligoethylene Glycol Analogues", *Chem. Asian J.* 9, 2778-2788 (2014)
- K. Kanemaru et al., "In vivo visualization of subtle, transient and local activity of astrocytes using an ultrasensitive Ca²⁺ indicator", *Cell Reports* 8, 311-318 (2014)
- T. Shima et al., "Micrometer-Size Vesicle Formation Triggered by UV Light", *Langmuir* 30, 7289-7295 (2014)
- T. Shima et al., "Thermally Driven Polymorphic Transition Prompting a Naked-Eye-Detectable Bending and Straightening Motion of Single Crystals", *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 7173-7178 (2014)
- 新井由之, 永井健治, "CCD カメラのデッドタイムを利用した光刺激法が可能にする蛍光・化学発光イメージングとオプトジェネティクスの高時間分解併用", *生化学* 86, 167-173 (2014)
- N. Sadhukhan et al., "Thermoresponsive Self-assembly and Conformational Changes of Amphiphilic Monodisperse Short Poly(ethylene glycol)s in Water", *Chem. Lett.* 43, 1055-1057 (2014)
- 松田知己, 永井健治, "光スイッチング機能プローブで挑む細胞の個性", *生体の科学* 65, 101-106 (2014)
- S. Uehara et al., "Statistical characterisation of single-stranded DNA motion near glass surface beyond diffusion coefficient", *Micro and Nano Letters* 9, 257-260 (2014)
- 永井健治, "今のめり込み術のマルチ効能", *生物物理* 54, 75 (2014)
- T. Muraoka et al., "Transesterification on Polyols by Intra- and Intermolecular Nucleophilic Substitutions", *PLOS ONE* 9, e91912 (2014)
- N. Fukuda et al., "Optical Control of the Ca²⁺ Concentration in a Live Specimen with a Genetically Encoded Ca²⁺-Releasing Molecular Tool", *ACS Chemical biology* 9, 1197-1203 (2014)
- T. Muraoka et al., "Thermal-Aggregation Suppression of Proteins by a Structured PEG Analogue: Importance of Denaturation Temperature for Effective Aggregation Suppression", *Biochem. Eng. J.* 86C, 41-48 (2014)
- K. Takemoto et al., "SuperNova, a monomeric photosensitizing fluorescent protein for chromophore-assisted light inactivation", *Scientific Reports* 3, 2629 (2013)
- T. Nozaki et al., "Flexible and dynamic nucleosome fiber in living mammalian cells", *Nucleus* 4, 41647 (2013)
- M. Yamanaka et al., "Saturated excitation of fluorescent proteins for subdiffraction-limited imaging of living cells in three dimensions", *Interface Focus* 3, 20130007 (2013)
- M. Yamada et al., "Rab6a releases LIS1 from a dynein idling complex and activates dynein for retrograde movement", *Nature Communications* 4, 2033 (2013)
- S. Biswas et al., "Biomolecular Robotics for Chemomechanically Driven Guest Delivery Duelled by Intracellular ATP", *Nature Chem.* 5, 613-620 (2013)

- T. Matsuda¹ et al., "Highlighted Ca²⁺ imaging with a genetically encoded 'caged' indicator", *Sci Rep.* 3, 1398 (2013)
- Jiahui W et al., "Improved orange and red Ca²⁺ indicators and photophysical considerations for optogenetic applications", *ACS Chem. Neurosci.* 4, 963-972 (2013)
- T. Muraoka et al., "A Structured Monodisperse PEG for the Effective Suppression of Protein Aggregation", *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 2430-2434 (2013)
- H. Hoi et al., "Highlightable Ca²⁺ Indicators for Live Cell Imaging.", *J Am Chem Soc.* 135, 46-49 (2013)
- S. Hihara et al., "Local Nucleosome Dynamics Facilitate Chromatin Accessibility in Living Mammalian Cells.", *Cell Rep.* 2, 1645-1656 (2012)
- K. Saito et al., "A luminescent protein for high-speed single-cell and whole-body imaging.", *Nat Commun.* 3, 1262 (2012)
- K. Kominami et al., "In vivo imaging of hierarchical spatiotemporal activation of caspase-8 during apoptosis.", *PLOS ONE* 7, e50218 (2012)
- M. Iwano et al., "Cytoplasmic Ca²⁺ changes dynamically during the interaction of the pollen tube with synergid cells.", *Development.* 139, 4202-4209 (2012)
- T. Muraoka et al., "Ion Permeation by a Folded Multiblock Amphiphilic Oligomer Achieved by Hierarchical Construction of Self-Assembled Nanopores", *Journal of the American Chemical Society* 134, 19788-19794 (2012)
- K. Kominami et al., "The molecular mechanism of apoptosis upon caspase-8 activation: quantitative experimental validation of a mathematical model.", *Biochim Biophys Acta.* 1823, 1825-1840 (2012)
- M. Ui et al., "Amplification of Light-induced Molecular-Shape Change by Supramolecular Machines", *J. Photopolym. Sci. Technol.* 25, 655-658 (2012)
- Y.-F. Chang et al., "Optogenetic activation during detector 'dead time' enables compatible real-time fluorescence imaging.", *Neuroscience Research* 73, 341-347 (2012)
- N. Hatsugai et al., "Changes in Cytosolic ATP Levels and Intracellular Morphology during Bacteria-Induced Hypersensitive Cell Death as Revealed by Real-Time Fluorescence Microscopy Imaging.", *Plant Cell Physiol.* 53, 1768-1775 (2012)
- T. Tokunaga et al., "Cell Surface-Anchored Fluorescent Aptamer Sensor Enables Imaging of Chemical Transmitter Dynamics", *Journal of the American Chemical Society* 134, 9561-9564 (2012)
- K. Ohtsuka et al., "Fluorescence imaging of potassium ions in living cells using a fluorescent probe based on a thrombin binding aptamer-peptide conjugate.", *Chem. Commun.* 48, 4740-4742 (2012)
- M. Ui et al., "Application of Photoactive Yellow Protein as a Photoresponsive Module for Controlling Hemolytic Activity of Staphylococcal α -Hemolysin", *Chemical Communications* 48, 4737-4739 (2012)
- H. J. Kwon et al., "Synchronized ATP oscillations have a critical role in prechondrogenic condensation during chondrogenesis.", *Cell Death Dis.* 3, e278 (2012)
- T. Nishihara et al., "Mouse Lactate Dehydrogenase X: A Promising Magnetic Resonance Reporter Protein Using Hyperpolarized Pyruvic Acid Derivative Y", *Chemical Science* 3, 800-806 (2012)
- 齋藤健太, 永井健治, "生物発光を利用した細胞内カルシウムイメージング", *生物物理* 49, 30-31 (2012)
- H. Yamada et al., "Substrate/Product-Targeted NMR Monitoring of Pyrimidine Catabolism and Its Inhibition by a Clinical Drug", *ACS Chemical Biology* 7, 535-542 (2012)
- K. Saito et al., "Conjugation of both on-axis and off-axis light in Nipkow disk confocal microscope to increase availability of incoherent light source.", *Cell Structure and Function* 36, 237-246 (2011)
- 堀川一樹, 永井健治, "細胞性粘菌の集合流形成における細胞間シグナル伝達", *生物の科学 遺伝* 65, 87-91 (2011)
- Y. Yamada et al., "Quantitative comparison of genetically encoded Ca²⁺ indicators in cortical pyramidal cells and cerebellar Purkinje cells.", *Front Cell Neurosci* 5(18), 40918 (2011)
- Y. Zhao et al., "An expanded palette of genetically encoded Ca²⁺ indicators.", *Science* 333, 1888-1891 (2011)
- 齋藤健太, 永井健治, "化学発光を利用した生理機能の可視化", *化学と生物* 49, 555-559 (2011)
- M. Nomura et al., "Facilitated intracellular transport of TrkA by an interaction with nerve growth factor.", *Dev. Neurobiol.* 71(1), 634-649 (2011)
- L. Yang et al., "Imaging the Dynamics of Intracellular Protein Translocation by Photoconversion of Phamret-Cybr/ROM.", *Journal of Microscopy* 242(3), 250-261 (2011)
- K. Takemoto et al., "Chromophore-assisted light inactivation of HaloTag fusion proteins labeled with eosin in living cells", *ACS Chem. Biol.* 6(5), 401-406 (2011)
- ▼ A01 公募班 (平成 26-27 年度)
- ・茅元司
茅元司, "1 分子レーザートラップ顕微鏡によるアクチンとミオシンの物理化学的ダイナミクス解析. 特集生化学に新たな視点を与える技術の開発と応用", *生化学* 86, 174-183 (2014)
- ・井上圭一
A. Harris et al., "A New Group of Eubacterial Light-driven Retinal-binding Proton Pumps with an Unusual Cytoplasmic Proton Donor", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1847, 1518-1529 (2015)
- K. Inoue et al., "The Role of the NDQ-motif in Sodium Pump Rhodopsin", *Angewandte Chemie International Edition* 54, 39 (2015)
- H. E. Kato et al., "Structural Basis for Na⁺ Transport Mechanism by a Light-Driven Na⁺ Pump", *Nature* 521, 48-53 (2015)
- K. Inoue et al., "Light-driven ion-translocating rhodopsins in marine bacteria", *Trends in Microbiology* 23, 91-98 (2015)
- K. Inoue et al., "Converting a Light-driven Proton Pump into a Light-gated Proton Channel", *Journal of the American Chemical Society* 137, 3291-3299 (2015)
- K. Inoue et al., "Na⁺ Transport by Sodium Ion Pump Rhodopsin is Resistant to Environmental Change -A Comparison of Photocycles of Na⁺ and Li⁺ Transport Processes", *Chemistry Letters* 44, 294-296 (2014)
- K. Inoue et al., "Spectroscopic Study of a Light-Driven Chloride Ion Pump from Marine Bacteria", *The Journal of Physical Chemistry B* 118, 11190-11199 (2014)

- H. Ono et al., "FTIR Spectroscopy of a Light-Driven Compatible Sodium Ion-Proton Pumping Rhodopsin at 77 K", *The Journal of Physical Chemistry B* 118, 4784-4792 (2014)
井上圭一, 神取秀樹, "光駆動ナトリウムポンプの発見", *生物物理* 54, 106-107 (2014)
・藤原 敬宏
- N. Komura et al., "Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor", *Nat. Chem. Biol.*, in press
- S. Sotoma et al., "Selective labeling of proteins on living cell membranes using fluorescent nanodiamond probes", *Nanomaterials*, in press
- T. K. Fujiwara et al., "Confined diffusion of transmembrane proteins and lipids induced by the same actin meshwork lining the plasma membrane", *Mol. Biol. Cell* 27(7), 1101-1119 (2016)
- S. Sotoma et al., "Selective labeling of proteins on living cell membranes using fluorescent nanodiamond probes", *Nanomaterials* 6, 56 (2016)
- S.-W. Oh et al., "Leader-containing uncapped viral transcript activates RIG-I in antiviral stress granules", *PLoS Pathog.* 12, e1005444 (2016)
- A. Kusumi et al., "Tracking single molecules at work in living cells", *Nat. Chem. Biol.* 10, 524-532 (2014)
- N. Hiramoto-Yamaki et al., "Ultrafast diffusion of a fluorescent cholesterol analog in compartmentalized plasma membranes", *Traffic* 15, 583-612 (2014)
- Z. Kalay et al., "Lateral diffusion in a discrete fluid membrane with immobile particles", *Phys. Rev. E* 89, 22724 (2014)
・原田 慶恵
- Y.-W. Han et al., "The application of Fluorescence-Conjugated Pyrrole/Imidazole Polyamides in the Characterization of Protein-DNA Complex Formation", *Biomater. Sci.* 2016, 4, 391399 (2016)
- S. Sotoma et al., "Suppression of Nonspecific Protein-Nanodiamond Adsorption Enabling Specific Targeting of Nanodiamonds to Biomolecules of Interest", *Chemistry Letters* 44(3), 354-356 (2015)
- T. Iwasa et al., "Synergistic effect of ATP for RuvA-RuvB-Holliday junction DNA complex formation", *Scientific Reports* 5, 18177 (2015)
- I. Oomoto et al., "ECHO-liveFISH: *in vivo* RNA labeling reveals dynamic regulation of nuclear RNA foci in living tissues", *Nucl. Acids Res.* 43(19), e126 (2015)
- Y. Yoshinari et al., "Optically Detected Magnetic Resonance of Nanodiamonds *In vivo*; Implementation of Selective Imaging and Fast Sampling.", *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 15, 1014-1021 (2015)
- S. Sotoma et al., "Comprehensive and quantitative analysis for controlling the physical/chemical states and particle properties of nanodiamonds for biological applications", *RSC Advances* 5, 13818-13827 (2015)
- S. Sotoma et al., "Effective production of fluorescent nanodiamonds containing negatively-charged nitrogen-vacancy centers by ion irradiation", *Diamond and Related Materials* 49, 33-38 (2014)
- W. Sadaie et al., "Quantitative *In vivo* Fluorescence Cross-Correlation Analyses Highlight the Importance of Competitive Effects in the Regulation of Protein-Protein Interactions", *Molecular and Cellular Biology* 34 no.17, 3272-3290 (2014)
- Y. Shirasaki et al., "Real-time single-cell imaging of protein secretion.", *Scientific Reports* 4, 4736 (2014)
- Y. Osakada et al., "Hard X-ray-induced optical luminescence via biomolecule-directed metal clusters.", *Chemical Communications* 27, 3549-3551 (2014)
・村越 秀治
- T. Fujiwara et al., "Confined diffusion of transmembrane proteins and lipids induced by the same actin meshwork lining the plasma membrane.", *Mol Biol Cell*, in press
- H. Murakoshi and R. H. Yasuda, "Imaging signal transduction in dendrites using genetically-encoded fluorescent proteins.", *Springer-Verlag*, in press
- H. Murakoshi et al., "A dark green fluorescent protein as an acceptor for measurement of Förster resonance energy transfer by fluorescence lifetime imaging microscopy.", *Scientific Reports* 5, 15334 (2015)
- H. Murakoshi and A. Shibata, "Optogenetic imaging of protein activity in the synapse by using 2-photon fluorescence lifetime imaging microscopy.", *Springer-Verlag*, 185-197 (2015)
- A. Shibata et al., "Development of a molecularly evolved, highly sensitive CaMKII FRET sensor with improved expression pattern.", *PLOS ONE* 10, e0121109 (2015)
・城口 克之
城口 克之, "Digital RNA Sequencing", *JSI Newsletter* 24(2), 21 (2016)
- H. Chen et al., "Genome-wide study of mRNA degradation and transcript elongation in *Escherichia coli*", *Molecular Systems Biology* 11, 781 (2015)
- ▼ A01 公募班 (平成 24-25 年度)
・井上 圭一
- K. Inoue et al., "Molecular and evolutionary aspects of microbial sensory rhodopsins", *Biochim. Biophys. Acta, Bioenergetics* 1837(5), 562-77 (2014)
- K. Sasaki et al., "Chimeric Proton-Pumping Rhodopsins Containing the Cytoplasmic Loop of Bovine Rhodopsin", *PLOS ONE* 9(3), e91323 (2014)
- H. Yamashita et al., "Role of trimer-trimer interaction of bacteriorhodopsin studied by optical spectroscopy and high-speed atomic force microscopy", *Journal of Structural Biology* 184(1), 2-11 (2013)
- 井上圭一, "新奇光駆動型 Na⁺/H⁺ ハイブリッドポンプロドプシンの発見とイオン輸送メカニズム", *化学と工業* 66, 642-643 (2013)
- T. Tsukamoto et al., "Thermal and spectroscopic characterization of a proton pumping rhodopsin from an extreme thermophile", *The Journal of Biological Chemistry* 288(30), 21581-92 (2013)
- Y. Sudo et al., "A blue-shifted light-driven proton pump for neural silencing", *The Journal of Biological Chemistry* 288, 20624-20632 (2013)
- K. Inoue et al., "A light-driven sodium ion pump in marine bacteria", *Nature Communications* 4, 1678 (2013)
- 井上圭一, "拡がる微生物型ロドプシンの世界とその応用ーバクテリオロドプシンの発見からオプトジェネティクスへ", *化学と工業* 66, 218-219 (2013)

・山下 高廣

K. Sasaki et al., "Chimeric Proton-Pumping Rhodopsins Containing the Cytoplasmic Loop of Bovine Rhodopsin", *PLOS ONE* 9, e91323 (2014)

R. Maeda et al., "Single-Molecule Observation of the Ligand-Induced Population Shift of Rhodopsin, A G-Protein-Coupled Receptor.", *Biophysical Journal* 106, 915-924 (2014)

K. Kojima et al., "Rod Visual Pigment Optimizes Active State to Achieve Efficient G protein Activation as Compared to Cone Visual Pigments.", *Journal of Biological Chemistry* 289(8), 5061-73 (2014)

T. Yamashita et al., "Evolution of mammalian Opn5 as a specialized UV-absorbing pigment by a single amino acid mutation.", *Journal of Biological Chemistry* 289(7), 3991-4000 (2014)

M. Yanagawa et al., "Glutamate acts as a partial inverse agonist to metabotropic glutamate receptor with a single amino acid mutation in the transmembrane domain", *Journal of Biological Chemistry* 288, 9593-9601 (2013)

Y. Imamoto et al., "Efficiencies of activation of transducin by cone and rod visual pigments", *Biochemistry* 52, 3010-3018 (2013)

T. Yamashita et al., "Chloride-Dependent Spectral Tuning Mechanism of L-Group Cone Visual Pigments", *Biochemistry* 52, 1192-1197 (2013)

T. Matsuyama et al., "Photochemical Properties of Mammalian Melanopsin.", *Biochemistry* 51, 5454-5462 (2012)

K. Sato et al., "Comparative studies on the late bleaching processes of four kinds of cone visual pigments and rod visual pigment.", *Biochemistry* 51, 4300-4308 (2012)

・藤原 敬宏

楠見明弘, 鈴木健一, 藤原敬宏, 笠井倫志, "1分子イメージングによる細胞膜シグナル変換機構の解明", *生体の科学* 64, 539-544 (2013)

I. Imayoshi et al., "Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors", *Science* 342, 1203-1208 (2013)

I. Koyama-Honda et al., "Temporal analysis of recruitment of mammalian ATG proteins to the autophagosome formation site", *Autophagy* 9, 1491-1499 (2013)

N. Yoshikawa et al., "Biexciton state causes photoluminescence fluctuations in CdSe/ZnS core/shell quantum dots at high photoexcitation densities", *Phys. Rev. B* 88, 155440 (2013)

H. Nishimura et al., "Biocompatible fluorescent silicon nanocrystals for single-molecule tracking and fluorescence imaging", *J. Cell Biol.* 202, 967-983 (2013)

藤原敬宏, 笠井倫志, 楠見明弘, "超高速・超解像1蛍光分子顕微鏡", *現代化学* 508, 50-51 (2013)

A. C. E. Shibata et al., "Rac1 recruitment to the archipelago structure of the focal adhesion through the fluid membrane as revealed by single-molecule analysis", *Cytoskeleton* 70, 161-177 (2013)

R. Sheng et al., "Cholesterol modulates cell signaling and protein networking by specifically interacting with PDZ domain-containing scaffold proteins", *Nature Communications* 3, 1249 (2012)

A. Kusumi et al., "Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: Commemorating

the 40th anniversary of the Singer-Nicolson's fluid mosaic model", *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 28, 215-250 (2012)

A. Kusumi et al., "Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction", *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 28, 215-250 (2012)

K. G. N. Suzuki et al., "Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function", *Nature Chemical Biology* 8, 774-783 (2012)

A. C. E. Shibata et al., "Archipelago architecture of the focal adhesion: Membrane molecules freely enter and exit from the focal adhesion zone", *Cytoskeleton* 69, 380-392 (2012)

A. Kusumi et al., "Membrane mechanisms for signal transduction: The coupling of the meso-scale raft domains to membrane-skeleton-induced compartments and dynamic protein complexes", *Seminars in Cell and Developmental Biology* 23, 126-144 (2012)

・水上 進

S. Okada et al., "Ratiometric MRI Sensors Based on Core-Shell Nanoparticles for Quantitative pH Imaging", *Adv. Mater.* 26(19), 2989-2992 (2014)

A. Yoshimura et al., "1H MRI Detection of Gene Expression in Living Cells by Using Protein Tag and Biotinylation Probe", *Chem. Lett.* 43(2), 219-221 (2014)

H. Matsushita et al., "Multifunctional Core-shell Silica Nanoparticles for Highly Sensitive 19F Magnetic Resonance Imaging", *Angew. Chem. Int. Ed.* 53(4), 1008-11 (2014)

S. Mizukami et al., "Small-Molecule Based Protein-Labeling Technology in Live Cell Studies: Probe-Design Concepts and Applications", *Acc. Chem. Res.* 47 (1), 247-256 (2014)

S. Okada et al., "Nanospherical Polymer as an MRI Sensor without Paramagnetic or Superparamagnetic Species", *Dalton Trans.* 42, 15864-15867 (2013)

D. Yamazaki et al., "Basolateral Mg²⁺ Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg²⁺ Transport across Epithelia: A Mouse Model", *PLOS Genet.* 9, e1003983 (2013)

T. Nakamura et al., "Efficient Development of Luminescent Lanthanide(III) Complexes by Solid-Phase Synthesis and On-Resin Screening", *Chem. Asian J.* 8, 2685-2690 (2013)

E. Lindberg et al., "Development of Luminescent Coelenterazine Derivatives Activatable by β -Galactosidase for Monitoring Dual Gene Expression", *Chem. Eur. J.* 19, 14970-14976 (2013)

E. Lindberg et al., "Development of Cell-Impermeable Coelenterazine Derivatives", *Chem. Sci.* 4, 4395-4400 (2013)

水上進, "ナノ粒子設計に基づく機能性 1H MRI プローブの開発", *薬学雑誌* 133, 351-354 (2013)

水上進, 菊地和也, "細胞蛋白質への機能性分子ラベリング技術", *未来材料* 2, 2-5 (2013)

J. Kikuta et al., "Dynamic Visualization of RANKL and Th17-mediated Control of Osteoclast Function", *J. Clin. Invest.* 123, 866-873 (2013)

K. K. Sadhu et al., "pH Induced Dual "OFF-ON-OFF" Switch: Influence of Suitably Placed Carboxylic Acid", *Org. Biomol. Chem.* 11, 563-568 (2013)

Z. Zeng et al., "Simple and Real-time Colorimetric Assay for Glycosidases Activity Using Functionalized Gold Nanoparticles and its Application for Inhibitor Screening", *Anal. Chem.* 84, 9089-

9095 (2012)

R. Baba et al., "Development of a Fluorogenic Probe with a Transesterification Switch for Detection of Histone Deacetylase Activity", *J. Am. Chem. Soc.* 134, 14310-14313 (2012)

H. Matsushita et al., "19F MRI monitoring of Gene Expression in Living Cells via Cell Surface β -Lactamase Activity", *ChemBioChem* 13, 1579-1583 (2012)

Y. Hori et al., "Development of Protein Labeling Probes with Redesigned Fluorogenic Switch Based on Intramolecular Association and No-wash Live-cell Imaging", *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 5611-5614 (2012)

・高橋章

A. Shirai et al., "Synergistic antimicrobial activity based on the combined use of a gemini-quaternary ammonium compound and ultraviolet A light", *Journal of Photochemistry and Photobiology* 130C, 226-233 (2013)

Y. Kadomura-Ishikawa et al., "Phototropin 2 is involved in blue light-induced anthocyanin accumulation in *Fragaria x ananassa* fruits.", *Journal of Plant Research* 126, 847-857 (2013)

A. Hashimoto et al., "Inactivation of MS2 Phage and *Cryptosporidium parvum* Oocysts Using UV-A from High-Intensity Light-Emitting Diode for Water Disinfection", *Journal of Water and Environment Technology* 11, 299-307 (2013)

T. Yakabe et al., "Lactobacillus brevis KB290 enhances IL-8 secretion by *Vibrio parahaemolyticus*-infected Caco-2 cells", *Journal of Microbiology and Biotechnology* 23, 118-124 (2013)

T. T. Le et al., "VP2118 has major roles in *Vibrio parahaemolyticus* response to oxidative stress", *Biochimica et Biophysica Acta* 1820, 1686-1692 (2012)

T. Shimohata et al., "VopB1 and VopD1 are essential for type III secretion system 1 effector translocation in *Vibrio parahaemolyticus*", *Canadian Journal of Microbiology* 58, 1002-1007 (2012)

M. Nakano et al., "Salmonella enterotoxin (Stn) regulates membrane composition and integrity", *Dis Model Mech* 5, 515-521 (2012)

・村越秀治

A. Uezu et al., "A Modified SH2 Domain to Phototrap and Identify Phosphotyrosine Proteins from Subcellular Sites within Cells.", *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, E2929- E2938 (2012)

▼ A02 計画班 研究代表者：石島秋彦

Y. Inoue et al., "Single Carbon Nanotube-Based Reversible Regulation of Biological Motor Activity", *ACS Nano* 9, 3677-3684 (2015)

N. Kato et al., "Effects of Lipid Composition and Solution Conditions on the Mechanical Properties of Membrane Vesicles", *Membranes* 5, 22-47 (2015)

Y. Inoue and A. Ishijima, "Local heating of molecular motors using single carbon nanotubes", *Biophysical Reviews* 1, 1-8 (2015)

Y. Shimogonya et al., "Torque-induced precession of bacterial flagella", *Scientific Reports* 5, 18488 (2015)

D. Morimoto et al., "The unexpected role of polyubiquitin chains in the formation of fibrillar aggregates", *Nature communications* 6, 6116 (2015)

H. Yamada et al., "Magnetic resonance imaging of tumor with

a self-traceable phosphorylcholine polymer.", *Journal of the American Chemical Society* 137, 799-806 (2015)

T. Shima et al., "Micrometer-Size Vesicle Formation Triggered by UV Light", *Langmuir* 30, 7289-7295 (2014)

T. Yamamoto et al., "Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes.", *Molecular immunology* 58, 66-76 (2014)

T. Kimura et al., "Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human IL-18 and its extracellular complexes", *Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications* 70, 1351-1356 (2014)

N. Tsutsumi et al., "The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18.", *Nature communications* 5, 5340 (2014)

T. Sagawa et al., "Response to an Instantaneously Applied Chemotactic Signal.", *Biophysical Journal* 107, 730-739 (2014)

M. K. Sato et al., "Temperature Changes in Brown Adipocytes Detected with a Bimaterial Microcantilever", *Biophysical Journal* 106, 2458-2464 (2014)

E. Walinda et al., "Solution structure of the ubiquitin-associated (UBA) domain of human autophagy receptor NBR1 and its interaction with ubiquitin and polyubiquitin.", *The Journal of Biological Chemistry* 289, 13890-902 (2014)

H. Fukuoka et al., "Direct Imaging of Intracellular Signaling Components That Regulate Bacterial Chemotaxis.", *Science Signaling* 319, ra32 (2014)

Y.-W. Han et al., "Construction and Characterization of Cy3- or Cy5-Conjugated Hairpin Pyrrole/Imidazole Polyamides binding to DNA in the Nucleosome.", *Biomaterials Science* 2014, 2, 297-307 (2014)

Y. Sowa et al., "Hybrid-fuel bacterial flagellar motors in *Escherichia coli*.", *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 3436-41 (2014)

Y. Yoshinari et al., "Observing the rotational diffusion of nanodiamonds with arbitrary nitrogen vacancy center configurations.", *Phys. Rev. B* 88, 235206 (2013)

Y.-W. Han et al., "Effect of single Pyrrole replacement with balanine on DNA binding affinity and sequence specificity of hairpin Pyrrole/Imidazole Polyamides targeting 5' -GCGC-3' ", *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21(17), 5436-5441 (2013)

T. Tsuyama et al., "In vivo Fluorescent Adenosine 5'-Triphosphate (ATP) Imaging of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* by Using a Genetically Encoded Fluorescent ATP Biosensor Optimized for Low Temperatures", *Analytical Chemistry* 85(16), 7889-7896 (2013)

J. Danielsson et al., "Pruning the ALS-Associated Protein SOD1 for in-Cell NMR", *Journal of the American Chemical Society* (2013)

Y. Takaoka et al., "Quantitative comparison of protein dynamics in live cells and in vitro by in-cell (19)F-NMR", *Chemical communications* 49, 2801-2803 (2013)

L. C. Hwang et al., "ParA-mediated plasmid partition driven by protein pattern self-organization", *The EMBO Journal* 32, 1238-1249 (2013)

H. Yokota et al., "Single-Molecule Imaging of the Oligomer Formation of the Nonhexameric *Escherichia coli* UvrD Helicase", *Biophysical Journal* 104(4), 924-933 (2013)

M. Nishiyama et al., "High Hydrostatic Pressure Induces

- Counterclockwise to Clockwise Reversals of the Escherichia coli Flagellar Motor.", *Journal of Bacteriology* 8, 1809-1814 (2013)
- T. Muraoka et al., "A structured monodisperse PEG for the effective suppression of protein aggregation", *Angewandte Chemie* 52, 2430-2434 (2013)
- H. Tochio, "Watching protein structure at work in living cells using NMR spectroscopy", *Current Opinion in Chemical Biology* 16, 609 (2012)
- Y.-W. Han et al., "Binding of hairpin pyrrole and imidazole polyamides to DNA: relationship between torsion angle and association rate constants", *Nucleic Acids Research* 40(22), 11510-11517 (2012)
- R. Igarashi et al., "Real-Time Background-Free Selective Imaging of Fluorescent Nanodiamonds *in vivo*", *Nano Letters* 12, 5726-5732 (2012)
- M. K. Sato et al., "Velocity-Dependent Actomyosin ATPase Cycle Revealed by In Vitro Motility Assay with Kinetic Analysis", *Biophysical Journal* 103, 711-718 (2012)
- M. Endo et al., "Direct Visualization of the Movement of a Single T7 RNA Polymerase and Transcription on a DNA Nanostructure", *Angewandte Chemie International Edition* 51(35), 8778-8782 (2012)
- K. Arita et al., "Recognition of modification status on a histone H3 tail by linked histone reader modules of the epigenetic regulator UHRF1.", *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 12950-5 (2012)
- H. Ohnishi et al., "TRAM Is Involved in IL-18 Signaling and Functions as a Sorting Adaptor for MyD88", *PLOS ONE* 7, e38423 (2012)
- M. Nada et al., "Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling", *Molecular Immunology* 52, 108-116 (2012)
- N. Sekiyama et al., "NMR analysis of Lys63-linked polyubiquitin recognition by the tandem ubiquitin-interacting motifs of Rap80", *Journal of Biomolecular NMR* 52, 339-350 (2012)
- K. Yogo et al., "Direct observation of strand passage by DNA-topoisomerase and its micrometre processivity", *PLOS ONE* 7(4), e34920 (2012)
- N. Inomata et al., "Pico calorimeter for detection of heat produced in an individual brown fat cell.", *Appl. Phys. Lett.* 100, 154104 (2012)
- H. Yamada et al., "Substrate/Product-targeted NMR monitoring of pyrimidine catabolism and its inhibition by a clinical drug", *ACS Chemical Biology* 7, 535-542 (2012)
- K. Okabe et al., "Intracellular temperature mapping with a fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy", *Nature Communications* 3, 705 (2012)
- 朽尾豪人, 白川昌宏, "磁気共鳴を使った真核細胞内タンパク質の構造・機能解析", *薬学雑誌* 132, 185-193 (2012)
- H. Fukuoka et al., "Coordinated regulation of multiple flagellar motors by the Escherichia coli chemotaxis system.", *BIOPHYSICS* 8, 59-66 (2012)
- M. A. B. Baker et al., "Two methods of temperature control for single-molecule measurements", *European Biophysics Journal* 5, 651-660 (2011)
- ▼ A02 計画班 研究代表者: 前島一博
- R. Imai et al., "Chromatin folding and DNA replication inhibition mediated by a highly antitumor-active tetrazolato-bridged dinuclear platinum(II) complex.", *Scientific Reports* 6, 24712 (2016)
- K. Maeshima et al., "Nucleosomal arrays self-assemble into supramolecular globular structures lacking 30-nm fibers.", *EMBO J.* (2016)
- K. Maeshima et al., "Liquid-like behavior of chromatin.", *Current Opinion in Genetics and Development.* 37, 36-45 (2016)
- O. Lolodi et al., "Dissecting *in vivo* steady-state dynamics of karyopherin-dependent nuclear transport", *Mol. Biol. Cell* 27, 167-176 (2016)
- Z. Liang et al., "Chromosomes progress to metaphase in multiple discrete steps via global compaction/expansion (stress) cycles.", *Cell* 161, 1124-1137. (2015)
- Y. Kawamoto et al., "Tandem trimer pyrrole-imidazole polyamide probes targeting 18 base pairs in human telomere sequences", *Chemical Science* 6, 2307-2312 (2015)
- K. Maeshima et al., "The physical size of transcription factors is key to transcriptional regulation in the chromatin domains.", *Journal of Physics: condensed matters* 27, 064116 (10 pp) (2015)
- K. Maeshima et al., "Chromatin Structures Revealed by Small-angle X-ray Scattering Analysis and Computational Modeling.", *Methods* 70, 154-161. (2014)
- K. Maeshima et al., "Irregular organization in the human chromosomes revealed by X-ray scattering.", *SPRING-8 Research Frontiers* 2013, 32-33. (2014)
- A. Hirata et al., "Evaluation of Tandem Hairpin Pyrrole-Imidazole Polyamides Recognizing Human Telomeres.", *Journal of the American Chemical Society* 136, 11546-11554. (2014)
- K. Maeshima et al., "Cell-fusion method to visualize interphase nuclear pore (NPC) formation.", *Methods in Cell Biology* 122, 239-254 (2014)
- K. Maeshima et al., "Chromatin as dynamic 10-nm fibers.", *Chromosoma* 123, 225-237 (2014)
- T. Nozaki et al., "Single nucleosome imaging in living human cells (Technical note)", *Cytologia* 79, 41641 (2014)
- 今井亮輔, 海津一成, 野崎慎, 前島一博, 高橋恒一, "定量的1分子蛍光イメージングと計算機シミュレーションを用いたゲノムダイナミクスの解析", *生化学* 86, 192-200 (2014)
- T. Kuga et al., "Lamin B2 prevents chromosome instability by ensuring proper mitotic chromosome segregation.", *Oncogenesis*, e95 (2014)
- 高田英昭, 前島一博, "クロマチンの凝縮が生み出す放射線耐性", *日本アイソトープ協会広報誌 Isotope News* 3月号, 41676 (2014)
- Y. Kawamoto et al., "Development of a New Method for Synthesis of Tandem Hairpin Pyrrole-Imidazole Polyamide Probes Targeting Human Telomeres.", *Journal of the American Chemical Society* 135, 16468-16477 (2013)
- H. Takata et al., "Chromatin compaction protects genomic DNA from radiation damage.", *PLOS ONE* 8, e75622 (2013)
- T. Nozaki et al., "Flexible and dynamic nucleosome fiber in living mammalian cells.", *Nucleus* 4, 349 - 356 (2013)
- 前島一博, "放射光によるヒト染色体の構造解析", *放射光* 26, 206-213 (2013)
- S. H. Yoshimura et al., "Intermolecular disulfide bonds among

- nucleoporins regulate karyopherin-dependent nuclear transport.", *J. Cell Sci.* 126(Pt 14), 3141-50 (2013)
- W.-H. Shang et al., "Chromosome Engineering Allows the Efficient Isolation of Vertebrate Neocentromeres.", *Dev Cell* 24, 635-648 (2013)
- 野崎慎, 前島一博, "30nm クロマチン線維は存在しない!", *化学と生物* 51, 177-182 (2013)
- H. Takata et al., "The organisation of genomic DNA in mitotic chromosomes: a novel view.", *Plant Genome Diversity* 2, 33-34 (2013)
- 前島一博, 城地保昌, 西野吉則, 高田英昭, 鎌田福美, 日原さえら, "ヒトゲノム DNA の不規則で柔軟な収納原理", *生物物理* 53, 41374 (2013)
- S. Hihara et al., "Local Nucleosome Dynamics Facilitate Chromatin Accessibility in Living Mammalian Cells.", *Cell Reports* 2, 1645-1656. (2012)
- Y. Joti et al., "Chromosomes without a 30-nm chromatin fibre.", *Nucleus* 3(5), 404-10 (2012)
- 前島一博, "不規則な収納が生む自由", *JT 生命誌研究館生命誌* 73, (2012)
- S. H. Yoshimura et al., "Site-specific attachment of a protein to the end of carbon nanotube without loss of protein function.", *Bioconj. Chem.* 23, 1488-1493 (2012)
- Y. Nishino et al., "Human mitotic chromosomes consist predominantly of irregularly folded nucleosome fibres without a 30-nm chromatin structure.", *EMBO Journal* 31, 1644-53 (2012)
- H. Takata et al., "The integrator complex is required for the integrity of Cajal bodies", *Journal of Cell Science* 125, 166-75. (2012)
- 谷口雄一, "細胞内遺伝子発現の 1 分子計測", *現代化学* 488, 44-45 (2011)
- 谷口雄一, "単一生細胞における遺伝子発現の網羅的な 1 分子解析", *生物物理* 51, 136-137 (2011)
- 谷口雄一, "1 細胞内の確率論的な遺伝子発現をモデル化する", *実験医学増刊* 29, 1105-1111 (2011)
- ▼ A02 計画班 研究代表者: 上田泰己
- F. Tatsuki et al., "Involvement of Ca²⁺-dependent hyperpolarization in sleep duration in mammals", *Neuron* in press
- G. A. Sunagawa et al., "Mammalian Reverse Genetics without Crossing Reveals Nr3a as a Short-Sleeper Gene", *Cell Reports* 14, 662-677 (2016)
- E. A. Susaki and H. R. Ueda, "Whole-body and Whole-Organ Clearing and Imaging Techniques with Single-Cell Resolution: Toward Organism-Level Systems Biology in Mammals", *Cell Chemical Biology* 23, 137-157 (2016)
- E. A. Susaki et al., "Advanced CUBIC protocols for whole-brain and whole-body clearing and imaging", *Nature protocols* 10, 1709-1727 (2015)
- C. C. Jolley et al., "A mammalian circadian clock model incorporating daytime expression elements", *Biophysical Journal* 107, 1462-1473 (2014)
- K. Tainaka et al., "Whole-Body Imaging with Single-Cell Resolution by Tissue Decolorization", *Cell* 159, 911-924 (2014)
- E. A. Susaki et al., "Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis", *Cell* 157, 726-739 (2014)
- S. Ikeda et al., "Non-Enzymatic DNA Cleavage Reaction Induced by 5-Ethynyluracil in Methylamine Aqueous Solution and Application to DNA Concatenation", *PLOS ONE* 9, e92369 (2014)
- Y. Minami et al., "Mammalian Circadian Clock: The Roles of Transcriptional Repression and Delay", *Handbook of Experimental Pharmacology* 217, 359-377 (2013)
- C. C. Jolley et al., "A Design Principle for a Posttranslational Biochemical Oscillator", *Cell reports* 2, 938-950 (2012)
- 中嶋正人, 鶴飼 - 蓼沼磨貴, 上田泰己, "哺乳類概日時計の設計原理: 発現時刻制御, 遅れ, 温度補償性の分子機構", *細胞工学* 30 No.12, 1282-1287 (2011)
- ▼ A02 公募班 (平成 26-27 年度)
- ・大場 雄介
- Y. Fujioka et al., "Fluorescent protein-based biosensors to visualize signal transduction beneath the plasma membrane", *Anal. Sci.* 31, 267 (2015)
- ・小嶋 誠司
- S. Kojima, "Dynamism and regulation of the stator, the energy conversion complex of the bacterial flagellar motor.", *Curr. Opin. Microbiol.* 28, 66-71 (2015)
- E. Ishii et al., "Nascent chain-monitored remodeling of the Sec machinery for salinity adaptation of marine bacteria.", *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112, E5513-E5522. (2015)
- N. Takekawa et al., "Sodium-driven energy conversion for the flagellar rotation of the earliest divergent hyperthermophilic bacterium.", *Sci. Rep.* 5, 12711; doi: 10.1038/srep12711. (2015)
- S. Zhu et al., "FliL associates with the stator to support torque generation of the sodium-driven polar flagellar motor of *Vibrio*.", *Mol. Microbiol.* 98, 101-110 (2015)
- H. Ono et al., "The MinD homolog FlhG regulates the synthesis of the single polar flagellum of *Vibrio alginolyticus*.", *Mol. Microbiol.* 98, 130-141 (2015)
- Y. Onoue et al., "Effect of FliG three-amino-acids deletion in *Vibrio* polar-flagellar rotation and formation.", *J. Biochem.* 158, 523-529 (2015)
- Y. Nishino et al., "Functional chimeras of flagellar stator proteins between *E. coli* MotB and *Vibrio* PomB at the periplasmic region in *Vibrio* or *E. coli*.", *MicrobiologyOpen* doi: 10.1002/mbo3.240, doi: 10.1002/mbo3.240 (2015)
- R. Ogawa et al., "Interaction of the C-terminal tail of FliF with FliG from the Na⁺-driven flagellar motor of *Vibrio alginolyticus*.", *J. Bacteriol.* 197, 63-72 (2015)
- S. Zhu et al., "Conformational change in the periplasmic region of the flagellar stator coupled with the assembly around the rotor.", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 13523-13528 (2014)
- ・宮崎 牧人
- 宮崎牧人, 石渡信一, "In vitro 再構成による収縮環の形成機構の解明", *生物物理* (2016)
- K. Oyama et al., "Directional bleb formation in spherical cells under temperature gradient", *Biophysical Journal* 109, 355-364 (2015)
- M. Miyazaki et al., "Cell-sized spherical confinement induces the spontaneous formation of contractile actomyosin rings in vitro", *Nature Cell Biology* 17, 480-489 (2015)

- M. Chiba et al., "Quantitative analysis of the lamellarity of giant liposomes prepared by the inverted emulsion method", *Biophysical Journal* 107, 346-354 (2014)
- ・森本 雄祐
- T. Minamino et al., "FliH and FliI ensure efficient energy coupling of flagellar type III protein export in Salmonella", *Microbiologyopen*, in press
- T. Minamino et al., "The Bacterial Flagellar Type III Export Gate Complex Is a Dual Fuel Engine That Can Use Both H⁺ and Na⁺ for Flagellar Protein Export", *PLOS Pathogens* 12, e1005495 (2016)
- M. A Baker et al., "Domain-swap polymerization drives the self-assembly of the bacterial flagellar motor", *Nature Structural & Molecular Biology* 23, 197-203 (2016)
- Md. S. Islam et al., "H⁺ and Na⁺ are involved in flagellar rotation of the spirochete Leptospira", *Biochemical and Biophysical Research Communications* 466, 196-200 (2015)
- S. Nakamura et al., "A lactose fermentation product produced by *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, acetate, inhibits the motility of flagellated pathogenic bacteria", *Microbiology* 161, 701-707 (2015)
- T. Minamino et al., "The bacterial flagellar protein export apparatus processively transports flagellar proteins even with extremely infrequent ATP hydrolysis", *Scientific Reports* 4, 7579 (2014)
- F. Bai et al., "Assembly dynamics and the roles of FliI ATPase of the bacterial flagellar export apparatus", *Scientific Reports* 4, 6528 (2014)
- ・岡田 康志
- T. Chinen et al., "The γ -tubulin-specific inhibitor gatastatin reveals temporal requirements of microtubule nucleation during the cell cycle.", *Nature Communications* 6, 8722 (2015)
- 岡田康志, "シャッター速度世界一の超解像蛍光顕微鏡", *OplusE* 2015年, 8月号 (2015)
- T. Ohyanagi et al., "Compact and stable SNAP ligand-conjugated quantum dots as a fluorescent probe for single-molecule imaging of dynein motor protein.", *Chem Commun* 51, 14836-9 (2015)
- S. Hayashi and Y. Okada, "Ultrafast superresolution fluorescence imaging with spinning disk confocal microscope optics", *Molecular Biology of the Cell* 26, 1743-51 (2015)
- A. Takai et al., "Expanded palette of Nano-lanterns for real-time multicolor luminescence imaging.", *PNAS* 112, 4352-6 (2015)
- Y. Okada and S. Nakagawa, "Super-Resolution Imaging of Nuclear Bodies by STED Microscopy in Nuclear Bodies and Noncoding RNAs", *Methods in Molecular Biology* 1262, 21-35 (2015)
- 岡田康志, "ノーベル化学賞：超解像蛍光顕微鏡法の開発", *パリティ* 29, 37-39 (2014)
- 岡田康志, 藤田克昌, 清末優子, "2014年ノーベル化学賞：超解像蛍光顕微鏡法の開発", *実験医学* 32, 3074-3076 (2014)
- K. Chiba et al., "Quantitative analysis of APP axonal transport in neurons: role of JIP1 in enhanced APP anterograde transport", *Molecular Biology of the Cell* 25, 3569-3580 (2014)
- 岡田康志, "はじめての超解像イメージング", *実験医学* 32, 2623-2629 (2014)
- 岡田康志, "ゲノム編集革命", *現代化学* 2014年8月号, 22-27 (2014)
- S. Uno et al., "A spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for live-cell super-resolution imaging.", *Nature Chemistry* 6, 681-689 (2014)
- ▼A02 公募班 (平成 24-25 年度)
- ・矢島 潤一郎
- K. Kim et al., "Super-resolution imaging of microtubular transport in vitro based on nanoscale localization sampling using nanoantenna arrays.", *Small* 786, p892-p900 (2012)
- ・並木 繁行
- T. Tokunaga et al., "Cell Surface-Anchored Fluorescent Aptamer Sensor Enables Imaging of Chemical Transmitter Dynamics", *Journal of the American Chemical Society* 134, 9561-9564 (2012)
- ・丹羽 達也
- T. Niwa et al., "Global analysis of chaperone effects using a reconstituted cell-free translation system.", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 8937-8942 (2012)
- ・小嶋 誠司
- N. Takekawa et al., "Contribution of many charged residues at the stator-rotor interface of the Na⁺-driven flagellar motor to torque generation in *Vibrio alginolyticus*.", *Journal of Bacteriology* 155, 1377-1385 (2014)
- Y. Onoue et al., "Construction of functional fragments of the cytoplasmic loop with the C-terminal region of PomA, a stator component of the *Vibrio* Na⁺ driven flagellar motor.", *Journal of Biochemistry* 155, 207-216 (2014)
- M. Gohara et al., "Biophysical characterization of the C-terminal region of FliG, an essential rotor component of the Na⁺ driven flagellar motor.", *Journal of Biochemistry* 155, 83-89 (2014)
- S. Zhu et al., "Structure, gene regulation and environmental response of flagella in *Vibrio*.", *Frontiers in Microbiology* 4, doi: 10.3389/fmicb.2013.00410 (2013)
- H. Terashima et al., "Mutation in the a-subunit of F1FO-ATPase causes an increased motility phenotype through the sodium-driven flagella of *Vibrio*.", *Journal of Biochemistry* 154, 177-184 (2013)
- H. Terashima et al., "Insight into the assembly mechanism in the supramolecular rings of the sodium-driven *Vibrio* flagellar motor from the structure of FlgT.", *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 6133-6138 (2013)
- N. Takekawa et al., "Fluorescence imaging of GFP-fused periplasmic components of Na⁺-driven flagellar motor using Tat pathway in *Vibrio alginolyticus*.", *Journal of Biochemistry* 153, 547-553 (2013)
- M. Kitaoka et al., "A novel dnaJ family gene, sflA, encodes an inhibitor of flagellation in marine *Vibrio*", *Journal of Bacteriology* 195(4), 816-22 (2013)
- N. Takekawa et al., "Na⁺ conductivity of the Na⁺-driven flagellar motor complex composed of unplugged wild-type or mutant PomB with PomA.", *Journal of Biochemistry* 153, 441-451 (2013)
- R. Abe-Yoshizumi et al., "Expression, purification and biochemical characterization of the cytoplasmic loop of PomA, a stator component of the Na⁺ driven flagellar motor.", *Biophysics* 9, 21-29 (2013)
- S. Zhu et al., "Intragenic Suppressor of a Plug Deletion Nonmotility Mutation in PotB, a Chimeric Stator Protein of Sodium-Driven Flagella", *Journal of Bacteriology* 194, 6728-6735 (2012)
- M. Nishiyama and S. Kojima, "Bacterial motility measured by a

- miniature chamber for high-pressure microscopy", *International Journal of Molecular Sciences* 13, 9225-9239 (2012)
 ・小嶋 勝
 K. Ohara et al., "Automated Construction System for 3D Lattice Structure Based on Alginate Gel Fiber Containing Living Cells", *Journal of Robotics and Mechatronics* 25, 665-672 (2013)
 P. Chumtong et al., "Design and Fabrication of Changeable Cell Culture Mold", *Journal of Robotics and Mechatronics* 25, 657-664 (2013)
 M. Kojima et al., "Construction and evaluation of bacteria-driven liposome", *Sensors and Actuators B* 183, 395-400 (2013)
 M. Takeuchi et al., "Handling of micro objects using phase transition of thermoresponsive polymer", *Journal of Micro-Bio Robotics* 8, 53-64 (2013)
 竹内 大, 中島 正博, 小嶋 勝, 福田 敏男, "感熱応答性ゲルによるマイクロオブジェクト把持プローブの作製および応用", *日本ロボット学会誌* 3, 275-282 (2013)
 M. Kojima et al., "High efficiency motility of bacteria-driven liposome with raft domain binding method", *Biomed Microdevices* 14(6), 1027-32 (2012)
 ・笠井 倫志
 K. O. Nagata et al., "ABCA1 dimer-monomer interconversion during HDL generation revealed by single-molecule imaging", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110, 5034-5039 (2013)
 A. Kusumi et al., "Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: commemorating the fortieth anniversary of Singer and Nicolson's fluid-mosaic model", *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 28, 215-250 (2012)
 K. G. N. Suzuki et al., "Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function", *Nature Chemical Biology* 8, 774-783 (2012)
 K.-J. Cho et al., "Raf inhibitors target ras spatiotemporal dynamics", *Current Biology* 22, 945-955 (2012)
 A. Kusumi et al., "Membrane mechanisms for signal transduction: the coupling of the meso-scale raft domains to membrane-skeleton-induced compartments and dynamic protein complexes", *Seminars in Cell & Developmental Biology* 23, 126-144 (2012)
 ・桑田 昌宏
 E. Louvet et al., "Probing the stiffness of isolated nucleoli by atomic force microscopy", *Histochemistry and Cell Biology* 141, 365-381 (2014)
 M. Kumeta et al., "Caprice/MISP is a novel F-actin bundling protein critical for actin-based cytoskeletal reorganizations", *Genes to Cells* 19(4), 338-49 (2014)
 J. Gilmore et al., "Nanoimaging of ssRNA: Genome architecture of the Hepatitis C virus revealed by atomic force microscopy", *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* S5, 10 (2014)
 K. Wada et al., "Dynamics of WD-repeat containing proteins in SSU processome components", *Biochemistry and Cell Biology* 92(3), 191-9 (2014)
 M. Sato et al., "Interaction, mobility and phosphorylation of human orthologues of WD repeat-containing components of the yeast SSU processome t-UTP sub-complex", *Biochemistry and Cell Biology* 91, 466-475 (2013)
 J. Gilmore et al., "AFM investigation of the organization of actin bundles formed by actin-binding proteins", *Journal of Surface Engineered Materials and Advanced Technology* 3, 13-19 (2013)
 Y. Hirai et al., "A nucleolar scaffold protein, WDR46, determines the granular compartmental localization of nucleolin and DDX21", *Genes to Cells* 18, 780-797 (2013)
 M. Kumeta et al., "Antibody-based analysis reveals "filamentous vs. non-filamentous" and "cytoplasmic vs. nuclear" crosstalk of cytoskeletal proteins", *Experimental Cell Research* 319, 3226-3237 (2013)
 S. H. Yoshimura et al., "Intermolecular disulfide bonds among nucleoporins regulate karyopherin-dependent nuclear transport", *Journal of Cell Science* 126, 3141-50 (2013)
 M. Kumeta et al., "Karyopherin-independent spontaneous transport of amphiphilic proteins through the nuclear pore", *Journal of Cell Science* 125, 4979-84 (2012)
 ・曾和 義幸
 Y. Sowa et al., "Hybrid-fuel bacterial flagellar motors in *Escherichia coli*", *PNAS Early Edition*, 41645 (2014)
 F. Bai et al., "Populational Heterogeneity vs. Temporal Fluctuation in *Escherichia coli* Flagellar Motor Switching", *Biophysical Journal* 105, 2123-2129 (2013)
 西山 雅祥, 曾和 義幸, "細胞内の水で生命活動を操る！— 高圧力下で観るタンパク質水和と変調イメージング", *化学* 68, 33-38 (2013)
 C.-J. Lo et al., "Mechanism and kinetics of a sodium-driven bacterial flagellar motor", *PNAS* 110, E2544-E2551 (2013)
 M. Nishiyama et al., "High Hydrostatic Pressure Induces Counterclockwise to Clockwise Reversals of the *Escherichia coli* Flagellar Motor", *Journal of Bacteriology* 195, 1809-1814 (2013)
 M. Nishiyama and Y. Sowa, "Microscopic analysis of bacterial motility at high pressure", *Biophysical Journal* 102, 1872-1880 (2012)
 ・川岸 郁朗
 西山 宗一郎, 田島 寛隆, 川岸 郁朗, "講座細菌の環境認識と適応 6. 細菌走化性受容体の多刺激認識能", *日本防菌防黴学会誌* 41(1), 35-43 (2013)
 S. Nishiyama et al., "Mlp24 (McpX) of *Vibrio cholerae* implicated in pathogenicity functions as a chemoreceptor for multiple amino acids", *Infection and Immunity* 80(9), 464072 (2012)
 ▼ A03 計画班 研究代表者：富樫祐一
 中川 正基, 大仲 修平, 羅 志偉, 富樫 祐一, "非一様な多機能触媒反応系における少数分子成分効果", *京都大学数理解析研究所講究録 (研究集会ランダム力学系理論とその応用 2015)* in press
 A. Sarkar et al., "Towards synthetic molecular motors: a model elastic-network study", *New Journal of Physics* 18, 043006 (2016)
 Y. Togashi, "Screening for mechanical responses of proteins using coarse-grained elastic network models", *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE* 7, 190-201 (2016)
 M. Nakagawa and Y. Togashi, "An Analytical Framework for Studying Small-Number Effects in Catalytic Reaction Networks: A Probability Generating Function Approach to Chemical Master Equations", *Frontiers in Physiology* 7, 89 (2016)
 H. Flechsig, "Nucleotide-Induced Conformational Dynamics

- in ABC Transporters from Structure-Based Coarse Grained Modeling", *Frontiers in Physics* 4, 3 (2016)
- S. Shinkai, "Analytical theory of individual diffusion trajectories in living cells", *Advances in Science, Technology and Environmentology (Waseda University)* B11, 167-169 (2015)
- M. Ishibashi et al., "Integrin LFA-1 Regulates Cell Adhesion via Transient Clutch Formation", *Biochemical and Biophysical Research Communications* 464, 459-466 (2015)
- R. Erban et al., "DNA Structural Dynamics (Team 5)", *Dagstuhl Reports* 4, 191-194 (2015)
- Y. Togashi, "Spying "Minorities" in the Cell", *Dagstuhl Reports* 4, 165-166 (2015)
- J. N. Taylor et al., "Error-based Extraction of States and Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule Time-Series", *Scientific Reports* 5, 9174-1-9174-9 (2015)
- Y. Togashi and V. Casagrande, "Spatiotemporal Patterns Enhanced by Intra- and Inter-molecular Fluctuations in Arrays of Allosterically Regulated Enzymes", *New Journal of Physics* 17, 33024 (2015)
- T. Akimoto et al., "Generalized Lyapunov exponent as a unified characterization of dynamical instabilities", *Physical Review E* 91, 12926 (2015)
- S. Shinkai, "Dissipative heat decomposition in stochastic energetics: Implication of the instantaneous diffusion coefficient in nonequilibrium steady states", *Journal of the Physical Society of Japan* 84, 15001 (2015)
- T. Akimoto et al., "Distributional behavior of time averages of non-L1 observables in one-dimensional intermittent maps with infinite invariant measures", *Journal of Statistical Physics* 158, 476-493 (2015)
- 小松崎民樹, " トップダウンとボトムアップの橋渡し ", 生体の科学 65, 444-445 (2014)
- 富樫祐一, " 少数分子反応系理論・少数性生物学 ", 生体の科学 65, 450-451 (2014)
- H. Flechsig, "TALEs from a Spring - Superelasticity of Tal Effector Protein Structures", *PLOS ONE* 9, e109919 (2014)
- H. Yaginuma et al., "Diversity in ATP concentrations in a single bacterial cell population revealed by quantitative single-cell imaging", *Scientific Reports* 4, 42011 (2014)
- C-B. Li and T. Komatsuzaki, "Handling Noisy Data from Single Molecule Experiments", *生物物理* 54, 257-258 (2014)
- H. Teramoto et al., "A New Method to Improve Validity Range of Lie Canonical Perturbation Theory: With a Central Focus on a Concept of Non Blow-Up Region", *Theoretical Chemistry Accounts* 133, 1571 (2014)
- P. Nag et al., "Local-heterogeneous responses and transient dynamics of cage breaking and formation in colloidal fluids", *The Journal of Chemical Physics* 141, 104907-1-12 (2014)
- B. Shuang et al., "Fast Step Transition and State Identification (STaSI) for Discrete Single-Molecule Data Analysis", *The Journal of Physical Chemistry Letters* 5, 3157-3161 (2014)
- S. Shinkai and Y. Togashi, "Energetics of single active diffusion trajectories", *Europhysics Letters* 105, 30002 (2014)
- T. Sultana et al., "Non-Markovian properties and multiscale Hidden Markovian Network Buried in Single Molecule Time Series", *The Journal of Chemical Physics* 139, 245101 (2013)
- Y. Matsunaga et al., "Spatio-temporal hierarchy in the dynamics of a minimalist protein model", *The Journal of Chemical Physics* 139, 215101 (2013)
- 小松崎民樹 訳, " ラグランジュ協同構造—流体の流れに隠れた骨格 ", *パリティ* 28(11), 4 (2013)
- H. Teramoto et al., "Detecting invariant manifolds as stationary Lagrangian coherent structures in autonomous dynamical systems", *Chaos* 23, 43107 (2013)
- C-B. Li and T. Komatsuzaki, "Aggregated Markov Model Using Time Series of Single Molecule Dwell Times with Minimum Excessive Information", *Physical Review Letter* 111, 58301 (2013)
- S. Kawai et al., "Numerical Construction of Estimators for single-molecule fluorescence measurements", *The Journal of Physical Chemistry B* 117(27), 8061-8074 (2013)
- S. Kawai and T. Komatsuzaki, "Effect of timescale on energy landscape: Distinction between free-energy landscape and potential of mean force", *Phys. Rev. E (rapid communication)* 87, 30803 (2013)
- T. Terentyeva et al., "Time-Resolved Single Molecule Fluorescence Spectroscopy of an α -Chymotrypsin Catalyzed Reaction", *The Journal of Physical Chemistry B* 117(5), 1252-1260 (2013)
- 小松崎民樹, " 1 分子実験を読み解くための新しい実践型分子理論を目指して ", 第二次先端ウオッチング調査：融合領域の創生高次分子システムのための分子 科学：実験と理論の挑戦，公益社団法人日本化学会学術研究活性化委員会編，31-34 (2012)
- A. Baba and T. Komatsuzaki, "Multidimensional Energy Landscapes in Single Molecule Biophysics", *Advances in Chemical Physics* 146, 299-328 (2012)
- M. Morimatsu et al., "Spontaneous Structural Changes in Actin Regulate G-F Transformation", *PLOS ONE* 7, e45864 (2012)
- M. Düttmann et al., "Complex Intramolecular Mechanics of G-actin - An Elastic Network Study", *PLOS ONE* 7, e45859 (2012)
- K. Kamagata et al., "Long-term observation of fluorescence of free single molecules to explore protein-folding energy landscapes", *Journal of American Chemical Society* 134(28), 11525-32 (2012)
- M. Düttmann et al., "Myosin-V as a Mechanical Sensor: An Elastic Network Study", *Biophysical Journal* 102, 542-551 (2012)
- T. Terentyeva et al., "Dynamic Disorder in Single Enzyme Experiments: Facts and Artifacts", *ACS Nano* 6(1), 346-354 (2012)
- N. Miyagawa et al., "Decomposability of Multivariate Interactions", *Complex Systems* 20(2), 165-179 (2011)
- S. Kawai and T. Komatsuzaki, "Why and how do systems react in thermally fluctuating environments?", *Physical Chemistry Chemical Physics* 13, 21217-21229 (2011)
- ▼ A03 計画班 研究代表者：今田勝巳
- K. Imada et al., "Insight into the flagella type III export revealed by the complex structure of the type III ATPase and its regulator", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Epub ahead of print, pii: 201524025 (2016)
- T. J. Morikawa et al., "Dependence of fluorescent protein brightness on protein concentration in solution and enhancement of it.", *Sci Rep.* 6, 22342 (2016)
- S. Nishiyama et al., "Identification of a *Vibrio cholerae* chemoreceptor that senses taurine and amino acids as attractants.",

- Sci Rep.* 6, 20866 (2016)
 今田勝巳, 小嶋誠司, "細菌べん毛モーター固定子の組込みと活性化機構", 日本結晶学会誌 57, 291-296 (2015)
 T. Kuroda et al., "Molecular and structural analysis of Legionella DotI gives insights into an inner membrane complex essential for type IV secretion.", *Sci Rep.* 5, 10912 (2015)
 Y. Fukuda et al., "Epistasis effects of multiple ancestral-consensus amino acid substitutions on the thermal stability of glycerol kinase from *Cellulomonas* sp. NT3060.", *J Biosci Bioeng.* 121, 497-502 (2015)
 M. Amano et al., "Recombinant expression, molecular characterization and crystal structure of antitumor enzyme, l-lysine α -oxidase from *Trichoderma viride*", *J Biochem* 157, 549-59 (2015)
 T. Minamino and K. Imada, "The bacterial flagellar motor and its structural diversity", *Trends Microbiol* 23, 267-274 (2015)
 S. Zhu et al., "Conformational change in the periplasmic region of the flagellar stator coupled with the assembly around the rotor", *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 13523-13528 (2014)
 T. Fukumura et al., "Crystallization and preliminary X-ray analysis of the periplasmic domain of FliP, an integral membrane component of the bacterial flagellar type III protein-export apparatus", *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 70, 1215-1218 (2014)
 K. Igarashi et al., "Two-way traffic of glycoside hydrolase family 18 processive chitinases on crystalline chitin", *Nature Communications* 5, 3975 (2014)
 Y. Shibafuji et al., "Single-molecule Imaging Analysis of Elementary Reaction Steps of *Trichoderma reesei* Cellobiohydrolase I (Cel7A) Hydrolyzing Crystalline Cellulose Ia and III", *The Journal of Biological Chemistry* 289, 14056-14065 (2014)
 寺島浩行, 本間道夫, 今田勝巳, "べん毛モーターの超高速回転を支える超分子リング構造形成のしくみ", *生物物理* 54, 19-21 (2014)
 A. Nakamura et al., "Trade-off between processivity and hydrolytic velocity of cellobiohydrolases at the surface of crystalline cellulose", *Journal of American Chemical Society* 136 (12), 4584-4592 (2014)
 T. Ando et al., "Filming Biomolecular Processes by High-Speed Atomic Force Microscopy", *Chemical Reviews* 114 (6), 3120-3188 (2014)
 H. Terashima et al., "Insight into the assembly mechanism in the supramolecular rings of the sodium-driven *Vibrio* flagellar motor from the structure of FlgT", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, doi:10.1073/pnas.1222655110 (2013)
 M. Kinoshita et al., "Interactions of bacterial flagellar chaperone-substrate complexes with FlhA contribute to co-ordinating assembly of the flagellar filament", *Mol Microbiol* 90, 1249-1261 (2013)
 N. Yilmaz et al., "Real-Time Visualization of Assembling of a Sphingomyelin-Specific Toxin", *Biophysical Journal* 105, 1397-1405 (2013)
 T. M. Watanabe et al., "Glycine Insertion Makes Yellow Fluorescent Protein Sensitive to Hydrostatic Pressure.", *PLOS ONE* 8, e73212 (2013)
 S. Fukuda et al., "High-speed atomic force microscope combined with single-molecule fluorescence microscope", *Review of Scientific Instruments* 84, 073706(8pp) (2013)
 J. Kishikawa et al., "Common evolutionary origin for the rotor domain of rotary ATPases and Flagellar protein export apparatus.", *PLOS ONE* 8, e64695 (2013)
 T. Ando et al., "High-speed AFM and applications to biomolecular systems", *Annual Review of Biophysics* 42, 393-414 (2013)
 H. Watanabe et al., "Wide-area scanner for high-speed atomic force microscopy", *Review of Scientific Instruments* 84, 53702 (2013)
 M. Sakuma et al., "X-ray structure analysis and characterization of AFUEI, an elastase inhibitor from *Aspergillus fumigatus*", *J Biol Chem* 288, 17451-17459 (2013)
 Y. Saijo-Hamano et al., "Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of a core fragment of FlgG, a bacterial flagellar rod protein", *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 69, 547-50 (2013)
 T. Takei et al., "Effects of Chain Length of an Amphipathic Polypeptide Carrying the Repeated Amino Acid Sequence (LETLAKA)_n on α -Helix and Fibrous Assembly Formation", *Biochemistry* 52, 2810-2820 (2013)
 内橋貴之, 古寺哲幸, "リアルタイム原子間力顕微鏡の開発とたんぱく質の機能動態イメージング", *光学* 42, 89-94 (2013)
 H. Yamashita et al., "Role of trimer-trimer interaction of bacteriorhodopsin studied by optical spectroscopy and high-speed atomic force microscopy", *Journal of Structural Biology* 84(1), 2-11 (2013)
 T. Ibuki et al., "Interaction between FliJ and FlhA, components of the bacterial flagellar type III export apparatus.", *J. Bacteriol.* 195, 466-473 (2013)
 Y. Uchida et al., "Crystallization and preliminary X-ray analysis of the FliH-FliI complex responsible for bacterial flagellar type III protein export.", *Acta Cryst. F* 68, 1311-1314 (2012)
 H. Yamashita et al., "Single molecule imaging on living bacterial cell surface by high-speed AFM", *J. Mol. Biol.* 422(2), 300-9 (2012)
 R. Murakami et al., "The roles of the dimeric and tetrameric structures of the clock protein KaiB in the generation of circadian oscillations in cyanobacteria.", *J. Biol. Chem.* 287, 29506-29515 (2012)
 T. Ando et al., "High-speed atomic force microscopy", *Jpn. J. Appl. Phys.* 51, 08KA02 (15 pages) (2012)
 J. S. Valencia et al., "Phase-dependent generation and transmission of time information by the KaiABC circadian clock oscillator through SasA-KaiC interaction in cyanobacteria.", *Genes to Cells* 17, 398-419 (2012)
 T. Uchihashi et al., "Guide to video recording of structure dynamics and dynamic processes of proteins by high-speed atomic force microscopy", *Nature Protocols* 7, 1193-1206 (2012)
 K. Igarashi et al., "Visualization of cellobiohydrolase I from *Trichoderma reesei* moving on crystalline cellulose using high-speed atomic force microscopy", *Methods Enzymol.* 510, 169-182 (2012)
 H. Matsunami et al., "Crystallization and preliminary X-ray analysis of FlgA, a Periplasmic protein essential for flagellar P-ring assembly.", *Acta Cryst F* 68, 310-313 (2012)

- 小嶋誠司, 今田勝巳, "ペリプラズム側構造から見たべん毛モーター構築とモーターの活性化機構", *生物物理* 52, 18-21 (2012)
- 今田勝巳, 南野徹, "べん毛モーター逆回転のしくみに挑む", *化学* 67, 37-41 (2012)
- T. Uchihashi and T. Ando, "High-speed atomic force microscopy and biomolecular processes", *Methods Mol. Biol.* 736, 285-300 (2011)
- T. Minamino et al., "Interaction of a bacterial flagellar chaperone FlgN with FlhA is required for efficient export of its cognate substrates", *Molecular Microbiology* 83, 775-788 (2011)
- M. Shimada et al., "Functional Defect and Restoration of Temperature-Sensitive Mutants of FlhA, a Subunit of the Flagellar Protein Export Apparatus", *Journal of Molecular Biology* 415, 855-865 (2011)
- H. Tajima et al., "Ligand Specificity Determined by Differentially Arranged Common Ligand-binding Residues in Bacterial Amino Acid Chemoreceptors Tsr and Tar", *THE Journal of Biological Chemistry* 286, 42200-42210 (2011)
- T. Minamino et al., "Interaction between FliI ATPase and a flagellar chaperone FliT during bacterial flagellar protein export", *Molecular Microbiology* 83, 168-178 (2011)
- K. Igarashi et al., "Traffic jams reduce hydrolytic efficiency of cellulase on cellulose surface", *Science* 333, 1279-1282 (2011)
- ▼ A03 公募班 (平成 26-27 年度)
- ・林久美子
- K. Hayashi et al., "Giant enhancement of fluctuation in small biological systems under external fields", *Journal of Statistical Mechanics*, in press
- R. Hayashi et al., "Giant acceleration of diffusion observed in a single-molecule experiment on F₁-ATPase", *Physical Review Letters* 114, 248101 (2015)
- J. Kishikawa et al., "F-subunit reinforces torque generation in V-ATPase", *European Biophysics Journal* 43, 415-422 (2014)
- ・齊藤 稔
- N. Saito and K. Kaneko, "Theoretical analysis of discreteness-induced transition in autocatalytic reaction dynamics", *Physical Review E* 91, 22707 (2015)
- ・市川 正敏
- Y. Nishigami et al., "Non-periodic oscillatory deformation of an actomyosin microdroplet encapsulated within a lipid interface", *Scientific Reports* 6, 18964/1-11 (2016)
- H. Ito et al., "Wrinkling of a spherical lipid interface induced by actomyosin cortex", *Physical Review E* 92, 062711/1-8 (2015)
- T. Ohmura et al., "Oscillation and collective conveyance of water-in-oil droplets by microfluidic bolus flow", *Applied Physics Letters* 107, 074102/1-5 (2015)
- M. Morita et al., "Droplet-Shooting and Size-Filtration (DSSF) Method for Synthesis of Cell-Sized Liposomes with Controlled Lipid Compositions", *ChemBioChem* 16, 2029-2035 (2015)
- T. Hamada et al., "Molecular behavior of DNA in a cell-sized compartment coated by lipids", *Physical Review E* 91, 062717/1-5 (2015)
- H. Ito et al., "Quantification of the Influence of Endotoxins on the Mechanics of Adult and Neonatal Red Blood Cells", *J. Phys. Chem. B* 119, 7837-7845 (2015)
- Y. Kubo et al., "Mode bifurcation of a bouncing dumbbell with chirality", *Physical Review E* 91, 052905/1-9 (2015)
- T. Umeki et al., "Dynamics of microdroplets over the surface of hot water", *Scientific Reports* 5, 2244788 (2015)
- S. F. Shimobayashi and M. Ichikawa, "Emergence of DNA-Encapsulating Liposomes from a DNA-Lipid Blend Film", *J. Phys. Chem. B* 118, 10688-10694 (2014)
- F. Takabatake et al., "Communication: Mode bifurcation of droplet motion under stationary laser irradiation", *The Journal of Chemical Physics* 141, 051103/1-4 (2014)
- 濱田勉, 市川正敏, "人工細胞システムの創成と構造制御", *生化学* 86, 209-213 (2014)
- ・鈴木 宏明
- S. Tsuda et al., "Shape transformations of lipid vesicles by insertion of bulky-head lipids", *PLOS ONE* 10(7), e0132963 (2015)
- M. Tsugane et al., "Microchamber Device for Detection of Transporter Activity of Adherent Cells", *Front. Bioeng. Biotechnol.* 18;3:32., (2015)
- H. Shiomi et al., "Liposome-based liquid handling platform featuring addition, mixing, and aliquoting of femtoliter volumes", *PLOS ONE*, DOI: 10.1371/journal.pone.0101820 (2014)
- S. Tsuda et al., "Statistical analysis of vesicle morphology dynamics based on free energy landscape", *Soft Matter* 10, 6038-6046 (2014)
- ・柴田 達夫
- K. Sato et al., "Cell chirality induces collective cell migration in epithelial sheet", *Physical Review Letters* 115, 188102 (2015)
- N. Nakamura and T. Shibata, "Bifurcation analysis of a self-organizing signaling system for eukaryotic chemotaxis", *Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics* 32, 807-828 (2015)
- P. Shankar et al., "Adaptive responses limited by Intrinsic Noise.", *PLoS ONE* 10, e0136095 (2015)
- ▼ A03 公募班 (平成 24-25 年度)
- ・濱田 勉
- K. Ohara et al., "Entry of a cationic lytic-type peptide into the cytoplasm via endocytosis-dependent and -independent pathways in human glioma U251 cells", *Peptides* 50, 28-35 (2013)
- H. T. T. Phan et al., "The effect of oxysterols on the interaction of Alzheimer's amyloid beta with model membranes", *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* 1828, 2487-2495 (2013)
- H. Ito et al., "Dynamical formation of lipid bilayer vesicles from lipid-coated droplets across a planar monolayer at an oil/water interface", *Soft Matter* 9, 9539-9547 (2013)
- 濱田勉, "脂質膜ヘテロ界面はナノ物質をサイズ依存的に識別する", *生物物理* 53, 210-211 (2013)
- 濱田勉, "ナノ粒子-生体膜相互作用の解析: 細胞サイズリポソームを用いた物理化学的アプローチ", *BIO INDUSTRY* 30, 48-53 (2013)
- N. Takei et al., "Antimicrobial activity and mechanism of action of a novel cationic α -helical dodecapeptide, a partial sequence of cyanate lyase from rice", *Peptides* 42, 55-62 (2013)
- M. C. Vestergaard et al., "Membrane fusion and vesicular transformation induced by Alzheimer's Amyloid beta", *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* 1828, 1314-1321 (2013)

T. Hamada and K. Yoshikawa, "Cell-Sized Liposomes and Droplets: Real-World Modeling of Living Cells", *Materials* 5, 2292-2305 (2012)

T. Muraoka et al., "Ion Permeation by a Folded Multiblock Amphiphilic Oligomer Achieved by Hierarchical Construction of Self-Assembled Nanopores", *J. Am. Chem. Soc.* 134, 19788-19794 (2012)

T. Hamada et al., "Size-dependent partitioning of nano/micro-particles mediated by membrane lateral heterogeneity", *J. Am. Chem. Soc.* 134, 13990-13996 (2012)

濱田勉, " ジャイアントリポソームを用いた細胞機能解析 ", 薬剤学 72, 211-214 (2012)

・鈴木宏明

T. Sakakura et al., "Statistical analysis of discrete encapsulation of nanomaterials in colloidal capsules", *Analytical Methods* 4, 1648-1655 (2012)

・粟津暁紀

A. Awazu, "Segregation and phase inversion of strongly and weakly fluctuating Brownian particle mixtures and a chain of such particle mixtures in spherical containers", *Physical Review E* 90, 042308 (2014)

M. Fujii et al., "Influences of Excluded Volume of Molecules on Signaling Processes on the Biomembrane", *PLOS ONE* 8, e62218 (2013)

主に前半期のニュースレター作成に携わらせていただきました。まだ「少数性生物学」なる言葉を聞きなれない方が多かった頃かと思えます。ニュースレターが少しでもこの分野の裾野を広げるのに貢献できていたなら良いのですが、
(鵜飼英樹)

後半期のニュースレター作成から加わらせていただきました。「私と少数性」「トレーニングコース体験記」など、できるだけ関連する方々の生の声が聴こえるようにと願っておりました（そして、個人的に楽しみに読ませて頂いておりました）。領域の浸透剤として、あるいは領域メンバーの同士の潤滑油として役立てば望外の喜びです。
(大出晃士)

2010年に「少数性生物学」が立ち上がってから携わってきました。ニュースレターでは鵜飼さん、大出さん、ポラリスの皆さんに大変・大変お世話になりました。毎回質の高いニュースレターで楽しませていただきました。領域創設当初と現在を比べると、「数」の観点から生物を考える、という概念がかなり浸透したのではないかと思います。そういう意味でも先見性の高い領域だったと思います。
(新井由之)



新学術領域研究「少数性生物学—個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求—」

Newsletter No. 5

<領域代表> 永井 健治
大阪大学産業科学研究所
〒 567-0047 大阪府茨木市美穂が丘 8-1

<事務担当者> 酒井 和代
大阪大学産業科学研究所
〒 567-0047 大阪府茨木市美穂が丘 8-1
TEL 06-6879-8481
FAX 06-6875-5724
Email sakai@sanken.osaka-u.ac.jp