

領域略称名：シンギュラリティ
領域番号：8007

令和5年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「シンギュラリティ生物学（研究領域名シンギュラリティ）」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和5年6月

領域代表者 大阪大学・産業科学研究所・教授・永井 健治

目 次

研究組織

- | | | |
|---|----------------|-----|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究 | 3-7 |

研究領域全体に係る事項

- | | | |
|----|-----------------------------------|-------|
| 3 | 交付決定額 | 8 |
| 4 | 研究領域の目的及び概要 | 9-10 |
| 5 | 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 11-12 |
| 6 | 研究目的の達成度及び主な成果 | 13-17 |
| 7 | 研究発表の状況 | 18-22 |
| 8 | 研究組織の連携体制 | 23 |
| 9 | 研究費の使用状況 | 24 |
| 10 | 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況 | 25 |
| 11 | 若手研究者の育成に関する取組実績 | 26 |
| 12 | 総括班評価者による評価 | 27-28 |

研究組織

(令和5年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	18H05408 シンギュラリティ生物学	平成30年度 ～ 令和4年度	永井 健治	大阪大学・産業科学研究所・教授	1
A01-1 計	18H05409 シンギュラリティ細胞を発見・追跡する光学基盤技術の開発と実証	平成30年度 ～ 令和4年度	渡邊 朋信	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー	2
A01-2 計	18H05410 個体内細胞機能を観察・操作する分子ツールの開発	平成30年度 ～ 令和4年度	永井 健治	大阪大学・産業科学研究所・教授	2
A01-3 計	18H05411 シンギュラリティ細胞の内部状態を同定するための細胞操作&遺伝子発現解析法の開発	平成30年度 ～ 令和4年度	城口 克之	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー	1
A02-1 計	18H05412 シンギュラリティ細胞の同定と解析のためのインフォマティクス技術の開発	平成30年度 ～ 令和4年度	大浪 修一	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー	1
A02-2 計	18H05413 細胞集団とシンギュラリティ細胞のデータ駆動型数理解析技術の開発	平成30年度 ～ 令和4年度	小松崎 民樹	北海道大学・電子科学研究所・教授	3
A03-1 計	18H05414 神経変性疾患におけるシンギュラリティ現象の解析と分子機構の解明	平成30年度 ～ 令和4年度	坂内 博子	早稲田大学・理工学術院・教授	3
A03-2 計	18H05415 多細胞システムのパターン形成を駆動するシンギュラリティ細胞の同定と操作	平成30年度 ～ 令和4年度	堀川 一樹	徳島大学・先端研究推進センター・教授	2
A03-3 計	18H05416 組織全細胞イメージング法を用いた精神疾患発症起点となるシンギュラリティ細胞の探索	平成30年度 ～ 令和4年度	橋本 均	大阪大学・大学院薬学研究科・教授	2
A03-4 計	18H05417 免疫とがんを支配するシンギュラリティ細胞の解明	平成30年度 ～ 令和4年度	岡崎 拓	東京大学・定量生命科学研究センター・教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計 10 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
A01 公	19H05414 pHを指標にした生体内特異点の可視化を目指した蛍光プローブの創製	令和元年度 ～ 令和2年度	花岡 健二郎	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授	1
A01 公	19H05418 ヒト幹細胞培養系に出現する異質細胞の非侵襲的検出法の開発とその出現機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	難波 大輔	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授	1
A01 公	19H05429 時空間トランススケールイメージングを可能にする高分子ケージドシフェリンの開発	令和元年度 ～ 令和2年度	蛭田 勇樹	慶應義塾大学・理工学部・講師	1
A01 公	19H05436 光音響イメージングに基づく臓器横断的なシンギュラリティ現象の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	石原 美弥	防衛医科大学校・医学・教授	1
A02 公	19H05424 シンギュラリティ細胞が率いる集団を表現する機械論的モデルの構成	令和元年度 ～ 令和2年度	富樫 祐一	広島大学・統合生命科学研究科・准教授	1
A02 公	19H05425 単一細胞multi-omicsによるシンギュラリティー細胞同定技術の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	原田 哲仁	九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
A02 公	19H05430 神経回路形成時のシンギュラリティー細胞の検出	令和元年度 ～ 令和2年度	岡 浩太郎	慶應義塾大学・理工学部・教授	1
A02 公	19H05438 時空間モデルの推定と「予測不可能性の定量」にもとづくシンギュラリティー細胞の同定	令和元年度 ～ 令和2年度	近藤 洋平	自然科学研究機構・助教	1
A03 公	19H05411 インフルエンザウイルス感染におけるシンギュラリティ	令和元年度 ～ 令和2年度	大場 雄介	北海道大学・医学研究院・教授	1
A03 公	19H05412 少数細胞が規定する膵臓がん発生過程の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	園下 将大	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授	1
A03 公	19H05413 ガン形成を駆動する普遍的レアイベント「倍数性逆転」の発生原理に迫る	令和元年度 ～ 令和2年度	上原 亮太	北海道大学・先端生命科学研究院・准教授	1

A03 公	19H05415 発達脳のシナプス刈り込みにおけるシンギュラリティ現象のイメージング解析	令和元年度 ～ 令和2年度	狩野 方伸	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授	1
A03 公	19H05416(廃止) 集団運動転移を先導する粘菌スター細胞とそのシンギュラリティ性の解析	令和元年度	澤井 哲	東京大学・大学院総合文化研究科・教授	1
A03 公	19H05417 生死を分ける脳炎発火点の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	有井 潤	神戸大学・医学系研・特命准教授	1
A03 公	19H05421(廃止) 体内で多数、多種類の細胞の中から全能性幹細胞のみを凝集させるカイクン芽球形成機構	令和元年度 ～ 令和2年度	船山 典子	京都大学・理学研究科・准教授	1
A03 公	19H05422 極値統計理論を用いた、外れ値免疫細胞の動態の数理解析	令和元年度 ～ 令和2年度	中村 直俊	大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任准教授	1
A03 公	19H05423 環境に応答して胚発生の司令塔オーガナイザーをオス化するシンギュラリティ細胞の同定	令和元年度 ～ 令和2年度	加藤 泰彦	大阪大学・工学研究科・助教	1
A03 公	19H05426 時間免疫学と1細胞解析の融合による免疫反応におけるシンギュラリティ現象の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	小野 昌弘	熊本大学・国際先端医学研究機構・准教授	1
A03 公	19H05427 肺がんにおける腫瘍内不均一性を統括するシンギュラリティ細胞の探索と機能解明	令和元年度 ～ 令和2年度	山口 知也	熊本大学・大学院先端機構・准教授	1
A03 公	19H05428 疾患特異的iPS細胞を用いたモザイクシズムによるシンギュラリティ現象の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	太田 悦朗	北里大学・医療衛生学部・講師	1
A03 公	19H05431 自己免疫疾患の発症・非発症を規定する特異点の検出	令和元年度 ～ 令和2年度	竹馬 俊介	慶應義塾大学・医学部・講師	1
A03 公	19H05432 がん細胞が出現した正常間質組織でのシンギュラリティ現象の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	昆 俊亮	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・講師	1
A03 公	19H05433 てんかん発作を惹起するシンギュラリティ構造の同定と制御	令和元年度 ～ 令和2年度	六車 恵子	関西医科大学・医学部・教授	1

A03 公	19H05434 シンギュラリティシナプスの探索と機能解析	令和元年度 ～ 令和2年度	村越 秀治	生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授	1
A03 公	19H05435 METイベントのリアルタイム評価系を用いたシンギュラリティ環境の特異性の理解	令和元年度 ～ 令和2年度	高里 実	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー	1
A03 公	19H05437 マルチモーダル生体イメージングシステムを活用したタウ蛋白質相転移メカニズムの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	佐原 成彦	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・上席研究員	1
A01 公	21H00413 カルシウムシグナルが駆動するウイルス感染のシンギュラリティ現象の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	藤岡 容一郎	北海道大学・医学研究院・講師	1
A03 公	21H00414 レム睡眠制御細胞を起点とした脳の生理と進化のシンギュラリティ	令和3年度 ～ 令和4年度	林 悠	東京大学・大学院理学系研究科・教授	1
A03 公	21H00415 シンギュラリティ細胞の脱分化による組織維持・再生機構の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	中西 未央	千葉大学・大学院医学研究院・講師	1
A01 公	21H00416 接着シンギュラリティ細胞の動態から分子まで捉えるネットワーク化計測	令和3年度 ～ 令和4年度	太田 禎生	東京大学・先端科学技術研究センター・准教授	1
A03 公	21H00417 デジタルウイルス増殖機構の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	丸鶴 雄平	東京大学・医科学研究所・助教	1
A01 公	21H00418 幹細胞培養系に出現するシンギュラリティ細胞の検出および解析技術の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	難波 大輔	東京大学・医科学研究所・准教授	1
A03 公	21H00419 脳腫瘍細胞の進展を決定づけるシンギュラリティ現象の実態解明	令和3年度 ～ 令和4年度	上阪 直史	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授	1
A03 公	21H00420 あまのじゃく細胞から紐解く藻類走光性の生理的意義の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	若林 憲一	東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授	1
A03 公	21H00421 表現型追跡技術が解き明かすがん治療耐性化のシンギュラリティ	令和3年度 ～ 令和4年度	加藤 真一郎	名古屋大学・医学系研究科・特任助教	1
A03 公	21H00422 概日時計が制御するシンギュラリティ神経回路の探索	令和3年度 ～ 令和4年度	小野 大輔	名古屋大学・環境医学研究所・講師	1

A01 公	21H00423 マルチタスクかつハイスループットな特徴を持つ光操作技術の創生	令和3年度 ～ 令和4年度	竹本 研	三重大学・医学系研究科・教授	1
A01 公	21H00424 2つの生体内刺激の同時検出を可能にする分子プローブの創製とがん幹細胞の悪性度評価	令和3年度 ～ 令和4年度	三木 康嗣	京都大学・工学研究科・准教授	1
A03 公	21H00425 組織修復の時空間制御を司るシグニフィカンス細胞の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	榎本 将人	京都大学・生命科学研究所・助教	1
A03 公	21H00427 発生時計シグニフィカンス現象の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	荻沼 政之	大阪大学・微生物病研究所・助教	1
A03 公	21H00426(廃止) 生殖細胞集団動態のシグニフィカンスを生み出す運動能プロファイル	令和3年度	平島 剛志	京都大学・白眉センター・特定准教授	1
A03 公	21H00428 “パイオニア”動物でひもとく海から淡水、陸上への進出をもたらしたシグニフィカンス	令和3年度 ～ 令和4年度	坂本 竜哉	岡山大学・自然科学学域・教授	1
A01 公	21H00429 自己反応性シグニフィカンス T 細胞をラベリングする新規システムの構築と動態解析	令和3年度 ～ 令和4年度	田中 伸弥	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
A03 公	21H00430(廃止) 位置情報を保持したシグニフィカンス細胞の遺伝子発現測定技術の開発	令和3年度	原田 哲仁	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
A03 公	21H00431 全細胞挙動履歴から血管ネットワーク形成の特異点を探る	令和3年度 ～ 令和4年度	佐藤 有紀	九州大学・医学研究院・准教授	1
A03 公	21H00432 神経精神疾患発症における免疫応答によるシグニフィカンスの解明	令和3年度 ～ 令和4年度	伊藤 美菜子	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
A03 公	21H00433 新規技術を用いた T 細胞の時空間動態測定による免疫系シグニフィカンス現象解明	令和3年度 ～ 令和4年度	小野 昌弘	熊本大学・国際先端医学研究機構・客員准教授	1
A03 公	21H00434 光により駆動するシグニフィカンス細胞による長期記憶維持システムの解明	令和3年度 ～ 令和4年度	坂井 貴臣	東京都立大学・理学研究科・教授	1

A03 公	21H00435 眼の進化におけるシンギュラリティ現象の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	小柳 光正	大阪公立大学・大学院理学研究科・教授	1
A03 公	21H00436 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経炎症を引き起こすシンギュラリティ現象の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	太田 悦朗	北里大学・医療衛生学部・准教授	1
A01 公	21H00437 時空間トランススケールイメージングを可能にする超分子ケージドルシフェリンの開発	令和3年度 ～ 令和4年度	蛭田 勇樹	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・講師	
A03 公	21H00438 臓器形成における自発的対称性の破れをオルガノイドモデルで明らかにする	令和3年度 ～ 令和4年度	今泉 研人	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教	1
A03 公	21H00439 自己免疫疾患の発症・非発症を規定する特異点の検出	令和3年度 ～ 令和4年度	竹馬 俊介	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授	1
A03 公	21H00440 ホヤ変態開始機構の定量解析	令和3年度 ～ 令和4年度	堀田 耕司	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授	1
A03 公	19H00441 がん細胞が出現した正常間質組織でのシンギュラリティ現象の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	昆 俊亮	東京理科大学, 研究推進機構生命医科学研究所, 講師	1
A03 公	21H00442 人工シナプスコネクターによるシンギュラリティシナプスの人為的構築とその制御	令和3年度 ～ 令和4年度	武内 恒成	愛知医科大学・医学部・教授	1
A03 公	21H00444 腎ネフロン形成現象を司るリーダー細胞の同定と特異性の理解	令和3年度 ～ 令和4年度	高里 実	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー	1
A01 公	21H00445 3次元空間でのシンギュラリティ細胞特定のための光音響イメージング	令和3年度 ～ 令和4年度	石原 美弥	防衛医科大学校・医学・教授	1
A03 公	21H00446 ニューロン-ミクログリア連関の破綻を起因としたタウ蛋白質相転移メカニズムの解明	令和3年度 ～ 令和4年度	佐原 成彦	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・上席研究員	1
公募研究 計 59 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

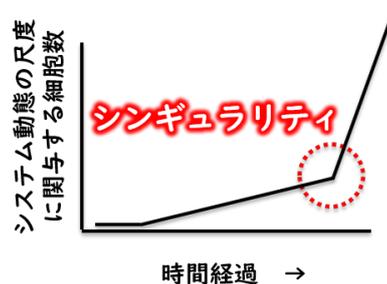
年度	合計	直接経費	間接経費
平成 30 年度	319,670,000 円	245,900,000 円	73,770,000 円
令和元年度	317,681,000 円	244,370,000 円	73,311,000 円
令和 2 年度	313,391,000 円	241,070,000 円	72,321,000 円
令和 3 年度	318,760,000 円	245,200,000 円	73,560,000 円
令和 4 年度	311,480,000 円	239,600,000 円	71,880,000 円
合計	1,580,982,000 円	1,216,140,000 円	364,842,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

<背景>

ビッグバンのように無から有が創出される現象や、人工知能がヒトの知能を凌駕する現象は、システム全体が劇的に変化する事例の典型である。これらは時空特異点や技術的特異点と呼ばれるシンギュラリティによって引き起こされると



シンギュラリティ現象とは

- 希少であるが特別な役割を持つ細胞に駆動され
- システムの動態や機能が急激かつ劇的に変化することを特徴とする

がん：がん幹細胞の異常な増殖

感染：スーパー・スプレッダーによる爆発的拡大（パンデミック）

発生：細胞分化やパターン形成（無から有の創出）

考えられている。生命システムにおいても、有機スープからの生命誕生や進化、感染爆発のように、システム全体の挙動が不連続かつ劇的に変化する例が多数知られており、これらも極めて稀にしか起こらない少数要素のイベントがシンギュラリティとなり、多要素システム全体の働きに爆発的で不連続な変化（シンギュラリティ現象）をもたらす可能性が示唆されている。しかしながら、シンギュラリティ現象を駆動する原理や仕組みの詳細は未解決問題としてとり残されていた。

<本新学術領域の目的と全体構想>

本領域ではシンギュラリティを形成する重要で稀な細胞を「シンギュラリティ細胞」と定義し、それがどのように生起し、如何にしてシンギュラリティ現象を引き起こすのかを解明する方法論を確立し、生命科学に応用することを目的とした。さらに、様々な生物種や生命現象におけるシンギュラリティ細胞やシンギュラリティ現象を新たに同定し、生命におけるその普遍性を示すことで、シンギュラリティ生物学の創生を目指した。

本領域で確立する方法論の本質は、マイクロからマクロまでを同一標本上で「分断なく」「動態解析」すること、つまり cm サイズの視野を μm サイズの細胞粒度で高精細に解析することであった。これは、従来の「マイクロとマクロ」をつなぐとされる多くの研究が、分子、細胞や細胞集団階層での独立したものであることとは一線を画す。さらに、しばしば時間的な分断も伴う従来研究に対して、本研究では、シンギュラリティ細胞を中心に、そのマイクロな生起機構を分子階層にまたがって解析すると同時に、シンギュラリティ細胞がマクロシステム全体 ($10^4 \sim 10^8$ 細胞) からなる組織・臓器や全個体にシンギュラリティ現象をもたらす過程を全空間・全時間的に計測・解析することで、真の意味において階層間を連続的につなぐ研究を推進した。これらの目的のため、本領域では以下の3項目を設定した。

A01 シンギュラリティ細胞の計測・操作技術の開発

A02 シンギュラリティ現象を解析するための技術開発

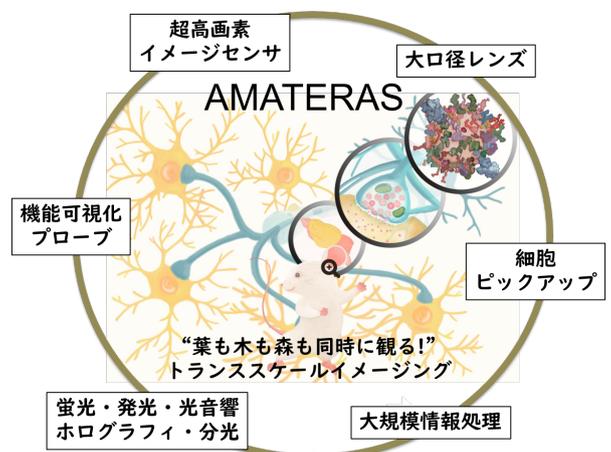
A03 シンギュラリティ現象の生物学的意義の解明

具体的には、コア技術として以下の開発を行った。

- シンギュラリティ細胞を捉えるための各種機能プローブと計測・操作技術
- 組織・臓器・個体を全細胞計測するための技術の応用と標準化
- 1細胞レベルで、たくさんの細胞の特徴を DNA/RNA の配列や発現量で同定する技術
- シンギュラリティ細胞を同定するためのイメージ・インフォマティクス技術
- 大量の1細胞定量データから特徴データを発掘するデータマイニングと効率的な情報探索などの先端的な情報技術

さらに、これらを有機的に統合させたアプローチで、脳・発生・がん・免疫などをモデルに、以下を実施した。

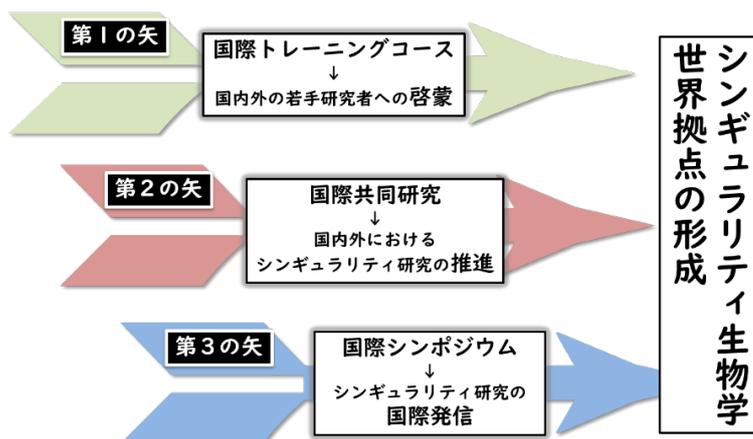
- シンギュラリティ細胞がシンギュラリティ現象をもたらす原理の解明
- シンギュラリティ細胞を生み出す分子機構の解明



「同一標本の」シンギュラリティ現象をマルチモーダル・スケールで観察・操作・解析

「分子～細胞～臓器(全身)」をスケール横断的に計測・可視化できるイメージングシステム AMATERAS (Aspired Multimodal Analytical Tools for Every Rare Activities in Singularity)を開発するために総括班内にコアチームを編成した。シンギュラリティ細胞の分取・解析を可能にする計測・解析統合デバイスの開発も総括班と計画班の連携により進めた。この AMATERAS を中心にそれぞれの研究項目の力を集結させて有機的・相乗的な連携研究を押し進めることをコアチームの運営戦略の柱とした。つまり、A01 班が、多くの細胞を長時間に渡って、複数の特徴量について計測するための要素技術を開発し、AMATERAS を随時進化させるとともに、AMATERAS により得られた膨大なデータをもとに、シンギュラリティ細胞を同定する革新的方法を開発することを A02 班が担当した。A03 班が、AMATERAS を駆使し脳や発生、免疫を含むさまざまなモデル生命現象において、シンギュラリティ細胞の存在を実証し、その生物学的意義を示す研究を進めた。解析規模の単純な拡大や時間の延長に留まらず、分子、時間、空間という 3 つの観点からこれらを有機的に連動させ、「マイクロからマクロをシームレスにつなぐ」真のトランススケール解析でしか理解し得ないシンギュラリティ生物学研究を展開した。

これらの研究戦略に加え、本領域では「シンギュラリティ生物学」を新たな学問分野として世界標準化することが重要と考え、様々な国際活動を全体構想に組み込んだ。具体的には、若手研究者を対象にした国際トレーニングコースの実施、関連領域のトップランナーとの国際共同研究、情報発信のための国際シンポジウムの開催などである。啓発・研究推進・国際発信を三位一体で押し進めることで、分野や国の垣根を超えた研究ネットワークを構築し、シンギュラリティ生物学の世界拠点の形成を目指した。



＜本領域の革新的・創造的特徴と、領域終了後に期待される成果＞

ゲノムプロジェクト終了以降、テーラーメイド医療を見据えた、次世代シーケンス技術が発達してきた。またゲノムのみならず、プロテオーム、メタボローム、コネクトームといった、オミックス解析技術の発展により、多細胞システムの構造や機能を定量的に解析するための研究開発が年を追うごとに拡大している状況であった。一方で、これらの研究の多くは、システムを均質化された細胞の集団として捉えるため、各細胞の個性を保持したままシステム動態を研究するという視点が欠けていた。極端な例では、外れ値を示す細胞が検出されても全体の解析から意図的に除外されたり、平均化によって間接的に除外される、という手法がとられていた。本領域が掲げた重要な視点は、これまで解析から除外されてきた外れ値的な特性を有する希少な細胞に着目することであった。もちろん、単なる希少細胞では不十分で、多細胞システムの機能発現や維持に必須の役割を果たす細胞に着眼することを前提とした。加えて従来の研究では、重要で希少細胞がどのように生起し、システム全体にどのように不連続な変化をもたらすのかに関する原理を解明するという視点も欠けていたため、パラダイムシフトをもたらすほどの科学的発見には至っていなかった。

本領域は、イメージング技術やイメージ・インフォマティクスなど「国際的優位性を有する研究成果」を有する研究者が加わったものの、1細胞計測から多細胞計測までを行う基盤技術の整備はむしろ世界に後れを取りつつあったことから、「学術の国際的趨勢等の観点から見て重要であるが、我が国において立ち遅れており、当該領域の進展に格段の配慮を必要とする」に該当する領域であると考えられた。そこで、科学的な視点として世界的にもまだ着眼されていない希少細胞に着目しつつ、国際的有意性を有する技術を活かして単位要素としての細胞を基軸とし、分子から個体レベルまでの3つの空間階層を横断する研究を展開することとした。2つの階層をまたぐという視点での研究はこれまでも散見されていたものの、スケール分離が極めて大きい3つの階層をシームレスにつないだ研究は世界的にもこれまでなされていなかった。従って、本領域がこの多階層横断型研究に取り組む初めての例となり、「我が国固有の分野もしくは国内外に例を見ない独創性・新規性を有する」研究が展開されるのみならず、本方法論はあらゆる学問分野への適用も可能となることから、非常に広範な科学的波及効果が期待された。具体的な例でいえば、希少な細胞が発端となって発症する疾患(がん転移やアルツハイマー病など)の発症機序解明や、それに基づく革新的な治療薬や診断薬の開発、さらには人間社会のシステム変革に対する根本原理の解明である。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

審査結果の所見において、次の留意事項の記載があった：

シンギュラリティ現象の詳細が明らかになれば、発生・成長・疾病のより詳細なメカニズムの解明に貢献でき、医学分野への貢献も期待できるため、その生物学的・数理学の実体について、研究期間内に明らかにすることが望まれる。

この留意事項に対応し、シンギュラリティ現象の生物学的・数理学の実体を明らかにするために、以下の通り取り組んだ。

まず、本領域で定義した、シンギュラリティを形成する重要で稀な細胞「シンギュラリティ細胞」を捉えるために、cmサイズの視野を細胞粒度で高精細に解析する装置を開発した。2019年度には基本部分を構築し運用を開始した（AMATERAS1.0と命名）。これにより、従来の技術では不可能であったマイクロ～マクロ（分子～細胞～臓器～個体）までを同一標本・同一視野で、スケール横断的に動態観察・解析できるようになった。AMATERASの構築・運用を早期に開始できたことにより、シンギュラリティ現象の生物学的実体を捉える領域内連携研究を多数実施できたことは、領域設定期間内の目標達成に大きく寄与した。

次に、シンギュラリティ現象の生物学的・数理学実体を明らかにするためには、両者からのアプローチを相互補完的に連携させることが必要であった。そこで、AMATERASで取得されたトランススケール大規模データの共有体制を構築し、データ解析法の開発と利用基盤、モデル理論構築、因果関係推定等の数理情報解析にシームレスに連結できるようにした。具体的には、総括班とA02班が、オンプレミスのデータ共有プラットフォームを構築するとともに、公募班も加わり数理情報解析基盤を整備した。総括班とA01班を中心としたAMATERAS初号機（AMATERAS1.0:16ページに説明）の運用チームとA03班と公募班の連携および個別研究からのデータを、上記プラットフォームにクラウドで双方向に転送し共有できるようにした。これらの研究基盤・体制の活用に加え、領域グループ間の個別の連携や領域外との共同研究により、これまでに次の例のような成果が得られている（下記は一部の成果の例であり、詳細は6研究目的の達成度及び主な成果に記載の通り）。

シンギュラリティ現象の実体解明については、細胞間信号伝達波の自己組織化過程をAMATERAS1.0を用いて大規模解析することで、信号核となりうるリーダー細胞は全体の0.2%とごく少数であること、数百細胞単位での局所信号は不連続かつ爆発的に成長すること、などシンギュラリティ現象の根幹に関わる発見をした。医学分野等への貢献については、ヘルペスウイルスがごく稀に致死性の脳炎を惹起する現象や、極少数個のインフルエンザウイルス粒子が細胞集団内で感染拡大する現象をシンギュラリティ現象と捉え、ウイルスの感染・伝播をAMATERAS1.0を用い可視化・操作するための様々な基盤技術を開発した研究、抑制性免疫補助受容体PD-1を核とした免疫制御をモデルに、T細胞の適切な活性化、腫瘍の排除や自己組織の破壊、がん転移などをシンギュラリティ現象と捉え、それらの現象を担う細胞や分子を同定し、その発生条件や機能の一端を解明した研究、アルツハイマー型認知症は、タウタンパク質凝集による毒性タウオリゴマーの蓄積によって生起するシンギュラリティ細胞が関与するとの仮説を検証するため、毒性タウの凝集と伝播を「計測する」ツールであるタウプローブと、「操作する」ためのタウ凝集光操作ツールのプロトタイプの開発に成功した。さらに、タウオリゴマーが伝播するメカニズムを「解析する」手段として、膜分子動態1分子可視化技術のハイスループット化、神経細胞膜上のタンパク質・脂質の動態データを網羅的に取得する技術を確立した研究等の成果がある。これらは、ウイルス感染症が重症化およびパンデミック化する機構、PD-1経路を標的にしたがん免疫療法の理解と高度化、アルツハイマー病を含む神経変性性認知症の、未病と発症機転の実験的解明に貢献する研究成果である。

一方、AMATERASのさらなる高度化、シンギュラリティ現象解析のための数理情報解析法の開発にも取り組んだ。前者の例としては、生体深部を観察可能にする1000nm超蛍光観察技術、個体や組織中で起きる現象を1細胞レベルの空間分解能で可視化することを目的に光音響イメージング顕微鏡の構築、蛍光タンパク質の可視域から近赤外域における光音響スペクトルの有用性の検証、シンギュラリティ細胞の内部状態を同定／解析する1細胞操作デバイスの開発、ラマン散乱スペクトルとRNAシーケンスを単細胞精度で同時取得する装置の開発がある。後者の例としては、ハイスループットな細胞トラッキングによる大規模データの効率的な解析法の開発、複数のシンギュラリティ現象を対象に、稀な細胞の機能的な重要性を評価・予測する情報理論的な評価手法の開発等がある。さらに計測器開発と数理情報学の両グループ連携による技術開発の例として、シート光励起によ

り形成される蛍光像から数学的に共焦点画像を構築する数学的手法の開発等がある。これらの計測・解析基盤開発の成果をただちに応用するために、各計画班および公募班が必要とする各種分子ツールの開発も行った。上述のアルツハイマー型認知症を標的とした検出・操作ツールのほか、多くのグループと連携し多様なツール開発を進めた。特筆すべきは、これらの開発に、計画班のみならず公募班、技術開発支援班(連携企業)が大きく貢献してきたことで、技術開発支援班との特許出願にもつながっている。

以上の通り本新学術領域が一丸となって取り組み、様々な生命現象におけるシンギュラリティ現象を同定し、その実態、すなわち重要で稀な細胞がシステム全体に不連続な変化をもたらす仕組みを、生物学的・数理的に解析し多くの成果を得ることができた。これらの成果には、重要疾患の発症機構研究に基づく医学分野への貢献、生物学の未解明の命題への今後のアプローチ法の提示が含まれている。さらに、本新学術領域が構築した世界で唯一無二の AMATERAS とその関連技術・ツールが、今後もシンギュラリティ生物学の概念の普遍化・一般化に寄与し得るものと考えている。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

留意事項等の指摘は受けなかった。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとしどの程度達成できたか？

本領域の最終目標は、分野横断型の研究開発グループを組織化することで、我が国が世界に先駆けてトランススケール1細胞解析技術を開発し、世界レベルの共同研究拠点を形成することである。このために総括班を含む4つの研究項目を設定し、AMATERASを核とした共同研究のための基盤整備、さらに公募班を中心としてシンギュラリティ現象の発見及び解明を目指した。

成果の概要

A01 班: シンギュラリティ細胞の計測・操作技術の開発を目的とした研究を行い、240報の論文発表、14件の特許出願/公開を行った。具体的な成果の一部として、①生体深部を観察可能にする1000nm超蛍光観察技術、②タウ凝集を人為的に誘導するための光操作ツールの開発、③シンギュラリティ細胞の内部状態を同定/解析する1細胞操作デバイスの開発を行った。A01班で開発されたこれら技術の一部についてはAMATERASに統合し、A03班や公募班が研究対象とする様々なシンギュラリティ現象を計測するプラットフォームを構築した。

A02 班: シンギュラリティ現象を理解するためのデータ解析法の開発と利用基盤、ならびに理論構築を目的とした研究を行い、領域内共同研究10件を含む84報の論文を発表した。具体的には、①AMATERASで取得された大規模データの共有体制を構築、②ハイスループットな細胞トラッキングによる大規模データの効率的な解析法の開発、③複数のシンギュラリティ現象を対象に、稀な細胞の機能的な重要性を評価・予測する情報理論的な評価手法の開発、を行った。AMATERASで取得されたデータの共有、トラッキングや因果関係推定のための情報解析基盤を整えることができた。

A03 班: シンギュラリティ現象の生物学的意義を解明するため、神経変性・個体発生・神経生理・がん・免疫、ウイルス感染など多岐にわたるモデル現象を対象にした研究を進め、511報の論文を発表した。一例として、①細胞間信号伝達波の自己組織化過程をAMATERASを用い大規模解析することで、信号核となりうるリーダー細胞は全体の0.2%とごく少数であること、数百細胞単位での局所信号は不連続かつ爆発的に成長すること、などシンギュラリティ現象の根幹に関わる発見をした。②抑制性免疫補助受容体PD-1を核とした免疫制御をモデルに、T細胞の適切な活性化、腫瘍の排除や自己組織の破壊、がん転移などをシンギュラリティ現象と捉え、それらの現象を担う細胞や分子を同定し、その発生条件や機能の一端を解明した。③ヘルペスウイルスがごく稀に致死性の脳炎を惹起する現象や、極少数個のインフルエンザウイルス粒子が細胞集団内で感染拡大する現象をシンギュラリティ現象と捉え、ウイルスの感染・伝播をAMATERASを用い可視化・操作するための様々な基盤技術を開発した。以上のように、シンギュラリティ現象の存在と重要性をAMATERASの有効性とともを示していること、AMATERASを用いた観測対象を大幅に拡大したことから、領域終了後もますます大きな成果が得られることが期待される。

総括班: 領域会議、研究会、Zoom交流会、サイトビジット、国際トレーニングコース等シンギュラリティ生物学を深耕・周知するための活動を主催した。また、シンギュラリティ現象を計測操作・解析するAMATERASを構築し、領域内外で運用した。

以上、領域全体として756報の国際論文を発表し(20報を投稿中)、139件の招待・基調講演を行うなど十分な成果を得た。加えて、共同研究論文29報を発表し、5報が投稿中である。さらに、知財3件を共同出願するなど、今後も領域内連携による多くの成果が期待される。

(2) 本研究領域により得られた成果

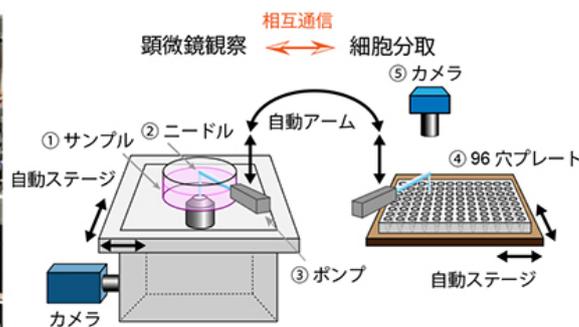
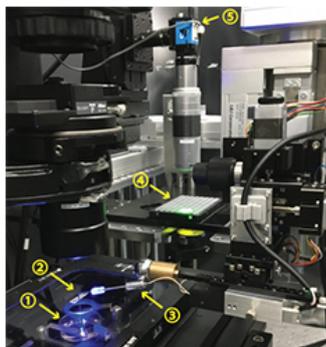
A01 班はシンギュラリティ細胞の出現とシンギュラリティ現象を可視化/操作するための、先鋭的要素技術の開発を行った。

計画 A01-1 渡邊班: 個体や組織中で起きる現象を1細胞レベルの空間分解能で可視化することを目的にAR(Acoustical Resolution)型光音響イメージング顕微鏡を構築し、永井班と共同で蛍光タンパク質の可視域から近赤外域における光音響スペクトルの有用性を検証した。また**大浪班**と共同でシート光励起により形成される蛍光像から数学的に共焦点画像を構築する数学的手法を開発し、マウス初期胚においてほぼ単細胞精度で5分

毎 24 時間の連続撮像に成功した(特願準備中)。その他、1000 nm 超蛍光観察技術、発光タンパク質を利用した高速レポーター、遺伝子にコードされた MRI/超音波プローブ、さらには、城口班と共同でラマン散乱スペクトルと RNA シーケンスを単細胞精度で同時取得する装置を開発するなど、計 37 報の論文を発表した。

計画 A01-2 永井班: 各計画班および公募班が必要とする各種分子ツールの開発を担った。坂内班とは、アルツハイマー病におけるシグナリティ細胞の生起にタウタンパク質の凝集が関与するとの仮説をもとに、生細胞内にてタウ凝集を蛍光検出するためのプローブや、人為的に誘導するための光操作ツールの開発も進めた。光音響イメージングの開発を進めている渡邊班・公募 A01 班 石原とは、新規開発した色素タンパク質の性能評価を進めた。その他多くのグループと連携し多様なツール開発を進めた成果を、計 43 報の論文として発表した。

計画 A01-3 城口班: シグナリティ細胞の網羅的遺伝子発現解析を実施するためのデバイス開発を進めた。画像取得、細胞分取、アーム移動、吐出など一連の工程を自動化し 96well plate に1細胞ずつ自動分取することに成功(技術開発支援班との共同で特願済)するとともに、その1細胞分取と顕微鏡観察を



自動で行うロボット「ALPS」を開発した(上図)。その有用性は岡崎班と共同でT細胞の1細胞計測・解析にて実証し、計 10 報の論文発表と2件の特許出願を行った。本装置と AMATERAS はシステム統合を進めている。

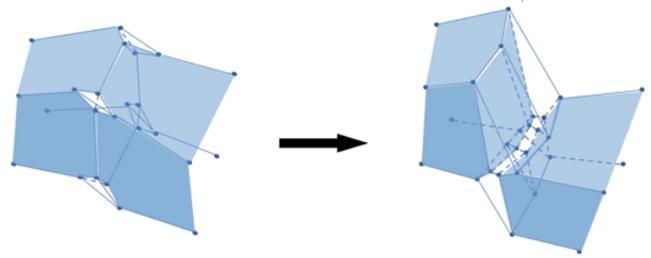
公募 A01 班(のべ 12 名): 計画班の研究を補完する要素技術を開発し、成果の一部を計 150 報の論文として発表した。**公募 A01 班 花岡**ならびに**公募 A01 班 蛭田**は 650~900 nm の近赤外領域かつ蛍光プローブの体内分布を補正できるレゾイメージングへと応用可能な蛍光プローブの開発・実証研究を共同で行った。**蛭田**は**公募 A02 班 岡**と共に、生体透過率の高い近赤外光を Mg²⁺イメージングに利用する研究、および計画班 A01 吉村と共同で長寿命発光基質を開発し、その成果を発表した。**公募 A01 班 難波**はヒト幹細胞培養系に出現する異質細胞の非侵襲的検出手法を開発した(特願済)。

A02 班はシグナリティ現象を理解するためのデータ解析法の開発と利用基盤、ならびに理論構築を担った。特に、シグナリティ細胞を同定するため、組織や個体を構成する全細胞について、多様な特徴量を抽出しそれらの時空間動態を解析するだけでなく、因果関係をデータから如何に推定できるかを情報理論的に検証するための研究を行った。

計画 A02-1 大浪班: 深層学習技術を応用し、これまでに開発した細胞核および細胞膜の四次元動態を自動計測する装置の測定精度を改善した。さらに、堀川班から提供された粘菌および岡崎班から提供された T 細胞の二次元タイムラプス顕微鏡画像に対する細胞動態自動計測装置の開発を行い、論文 12 報を発表した。また AMATERAS1.0 で取得した大規模画像データや、1細胞網羅的遺伝子発現データなどの当領域で取得された多様なデータと、それらの解析/活用のために開発されたソフトウェアを領域内で共有するために、1.0 ペタバイトのストレージシステムを含むデータ共有プラットフォーム SSBD:database, SSBD:repository を構築し、運用を開始した。これにより領域全体の共同研究はもちろん、国際的なオープンサイエンスを加速させることに大きく貢献した。

計画 A02-2 小松崎班: 堀川班とともに、細胞性粘菌の栄養枯渇時における離合集散動態に隠れている因果関係を推定する一般的な情報理論的手法を開発することに成功した。シグナリティ現象候補として単純性脂肪肝(NAFL)から非アルコール性脂肪肝炎(NASH)への病態遷移を取りあげて、総括班 藤田らとともに病理組織学的な特徴が顕在化する前にラマン分光画像にその予兆が存在すること等を明らかにした。さらに、データから因果関係を推論する従来の理論を一般化し、主従関係をより正しく評価する理論を確立した。この理論は、シグナリティ細胞を計測値から特定していく上で、複雑な要素間における多体の相互作用を分析する有力なデータ駆動型手法として期待される。これらの成果を計 57 報の論文として発表した。

公募 A02 班 (のべ 4 名): 計画班でカバーしきれないデータ解析法やモデル構築法に焦点を当て研究を進め、成果の一部を計 23 報の論文として発表した。**公募 A02 班 富樫**は細胞同士が力学的に相互作用しあう中から、シンギュラリティ細胞が現れる過程とその振舞い、さらにそれが集団に与える影響を、機械論的に表現・予言できるような粗視的モデルや理論的枠組みを構築し成果を公開した(右図)。また**公募 A03 班 昆**と共同で、上皮組織から力学的に異常な細胞を排除するメカニズムの数理モデル化と解析を行った。**公募 A02 班 原田**は特定の細胞が次にどのような運命をたどるのかを単一細胞レベルで「予測」するため、クロマチン修飾変化(予測)と転写状態(現在)を、単一細胞レベルで、同時取得することで、より精度の高いシンギュラリティ細胞の同定と計測を可能にする技術を開発した(特願済)。



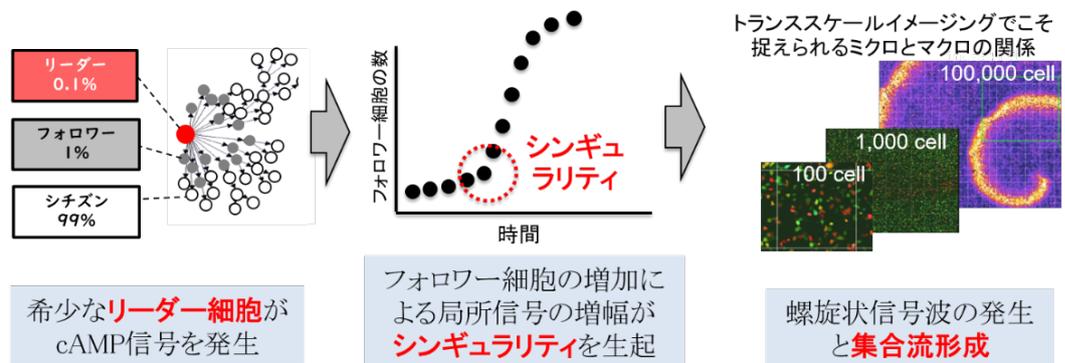
力学的相互作用によってシンギュラリティ細胞が生起するモデル

A03 班は、シンギュラリティ現象の生物学的意義を解明するため、神経変性・個体発生・神経生理・がん・免疫、ウイルス感染など多岐にわたるモデル現象を対象にした研究を行った。

計画 A03-1 坂内班: アルツハイマー型神経変性疾患をモデルとして、本疾患の発症がタウタンパク質の凝集によって生じる毒性タウオリゴマーの蓄積によって生起するシンギュラリティ細胞が関与するとの仮説を立てた。この仮説を検証するため、**永井班**と共同で、毒性タウの凝集と伝播を「計測する」ツールであるタウプローブと、「操作する」ためのタウ凝集光操作ツールのプロトタイプの開発に成功した。これにより、タウの凝集というシンギュラリティ現象候補を可視化・操作できる基盤を整えた。同時に、タウオリゴマーが発生・伝播するメカニズムを「操作する」手段として、光遺伝学を用いたタウ分子ダイナミクス操作法を開発し、タウオリゴマーの発生・伝播というシンギュラリティ現象に関わる特徴量を操作する技術確立した。さらに、シンギュラリティ細胞の状態を「計測する」ための膜分子動態1分子可視化技術のハイスループット化、および神経細胞膜上のタンパク質・脂質の1分子動態データを網羅的に取得する技術確立を行った。これらの成果を、59 報の論文として発表した。

計画 A03-2 堀川

班: 社会性アメーバが栄養枯渇時に形成する多細胞螺旋集合流に着目し、それを生み出す走化性信号が全く存在しない状態から、最初にその信号を発する細胞(リーダー細胞)がどのように



生じるのか?、走化性信号波が同心円状から螺旋状に変化する際に現れるシンギュラリティがどのように生起するのか?という課題に答えるための研究を行った。**総括班**と共同で **AMATERAS1.0** を使い、走化性信号波の出現過程を、信号の実態である cAMP の動態を1細胞粒度の空間分解能で広視野ライブイメージングした。機械学習を用い 13 万細胞/cm² が形成する cAMP 信号の時空間パターンを解析した結果、最初に cAMP 信号を生じる1細胞の出現ならびに、螺旋信号核の出現過程の両方を捉えることに成功した。特に、マイクロな信号核となりうるリーダー細胞は全体の 0.2%とごく少数であること、螺旋信号核の形成を支配するのはリーダー細胞ではなく、フォロワー細胞であること、数百細胞単位での局所信号は不連続かつ爆発的に成長すること、などシンギュラリティ現象の根幹に関わる発見をした(上図)。これらを含む成果を 30 報の論文として発表した。

計画 A03-3 橋本班: 精神疾患等の脳疾患を、ごく少数の神経細胞の異常によって脳全体の神経活動異常を惹起することにより引き起こされるシンギュラリティ現象と捉え、ストレスによって引き起こされる不安様行動を双方向に制御する前障内の少数の細胞集団を発見し、マウスの行動を制御するシンギュラリティ細胞候補として同定した。シンギュラリティ細胞の発達過程を解析するために、モデルマウスと同様の変異を持つ疾患 iPS 細胞を開発するとともに、実際の脳発達を再現する 3D オルガノイド培養技術を**公募 A03 班太田**、**公募 A03 班六車**らの協力のもと開発した。これらの成果を計 48 報の論文として発表した。

計画 A03-4 岡崎班: 抑制性免疫補助受容体 PD-1 を核とした免疫制御をモデルに、T 細胞の適切な活性化、腫瘍の排除や自己組織の破壊、がん転移などをシンギュラリティ現象と捉え、それらの現象を担う細胞や

分子を同定し、その発生条件や機能を解明することを目的とした。これまでに、1 型糖尿病を自然発症する NOD マウスを用いて、PD-1 阻害により膵 β 細胞の破壊が急速に進展する際に、著しく高い細胞傷害活性を有する自己反応性 T 細胞が誘導されることを、1細胞遺伝子発現解析により明らかにした。また、PD-1 の機能が特定の条件下で制限を受けていること、PD-1 が T 細胞の活性化を質的に変化させることなどを明らかにした。これらの結果をもとに、T 細胞の活性化を質的に評価し得るレポーターマウスの作製を堀川班と、イメージング1細胞発現解析を城口班との共同で進めた。さらに、LAG-3 という抑制性免疫補助受容体が特定の T 細胞を選択的に抑制することを明らかにするとともに、LAG-3 発現細胞が、他の T 細胞の活性化を阻害する可能性を見出した。これらの成果を計 37 報の論文として発表した。

公募 A03 班 (のべ 43 名): 計画班での生物学的シンギュラリティ研究を相補する現象に焦点を当て研究を進め、成果の一部を計 342 報の論文として発表した。**公募 A03 班 有井**は、ほとんどのヒトに潜伏するヘルペスウイルスがごく稀に致死性の脳炎を惹起する現象に注目し、脳炎発症の引き金を引く細胞(群)の特定ならびにその性状解明を目指した。これまでに、組換えウイルス作成・解析系を確立した成果を論文発表するとともに、**公募班 A02 原田**と共同でヒト臨床検体におけるヘルペスウイルス感染細胞の単一細胞解析を行った。**公募 A03 班 小野(昌)**は T 細胞活性化におけるシンギュラリティに着目し、腫瘍免疫・感染症免疫におけるシンギュラリティ T 細胞の意義を検討するため、新規ツール作成ならびに新規機序を解明した。さらに COVID-19 重症化におけるシンギュラリティ細胞として、異常活性化された T 細胞の関与と作用機序を明らかにするなど、6 報の論文として発表した。**公募 A03 班 佐原**は A03-1 班 **松本**と共同で毒性タウオリゴマーの分解に関わる p62タンパク質の役割を明らかにすることで、脳炎症や萎縮という現象を引き起こすシンギュラリティ現象を支える分子機構の一端を解明した。**公募 A03 班 林**は、線虫の中で、覚醒状態から睡眠状態への遷移を引き起こす ALA ニューロンというシンギュラリティ細胞を特定し、その作用機序を明らかにした。

総括班(AMATERAS について)

総括班は計画班で開発される計測・操作・解析技術をアSEMBLすること、シンギュラリティ研究の中核を担う AMATERAS を構築/運用する役割を担った。とくに大視野・高解像な光学イメージング機構の開発に集中的に取り組み、2019 年度にはマシビジョン用の大口径マクロレンズと 1.2 億画素 CMOS カメラを利用したプロトタイプ機 AMATERAS1.0 を開発し、ただちに領域内の研究者との共同研究利用の運用を開始した(9.研究費の使用状況・計画に概要を記載)。これと並行して、光学性能を向上した後継機の開発を進め、2021 年度には直径 120mm 径、長さ 300mm を超える巨大レンズ系で構成される AMATERAS2.0 を構築し(技術開発支援班シグマ光機)、三次元観察の要素技術を新規開発して融合することで、大視野三次元イメージングを実現した。さらに、1細胞ハンドリングシステムと画像解析システムを搭載することにより、トランススケールイメージングからシンギュラリティ細胞候補を検出し分取する装置系を開発した(城口班、技術開発支援班ヨダカ技研)。また、AMATERAS で取得した大規模データの研究者間共有と解析を行うことができるデータプラットフォームを整備した(大浪班)。

AMATERAS1.0 および 2.0 の利用は、主に A03 班により行われた。利用希望者に対してヒアリングを行い、実験デザインを入念に議論した上で実験に着手した。堀川班は細胞性粘菌を用いて、大規模かつ高い時間分解能で走化性信号波の出現過程をライブイメージングし、空間パターン形成をトリガーするシンギュラリティ細胞の検出を実現した。橋本班はヒト型疾患モデルマウスの脳切片における神経細胞間の関係性について AMATERAS1.0 および 2.0 を用いて解析した。公募班大場および藤岡は、上皮細胞のインフルエンザウイルス感染をライブイメージングし、ウイルス感染がカルシウムイオン波発生を伴うという仮説を証明し、その発生頻度を定量解析した(投稿中)。佐藤は、ウズラ胚発生のトランススケールイメージングによって全ての血管内皮細胞(〜40 万細胞)を観察することに初めて成功し、血管ネットワーク形成におけるシンギュラリティ細胞の発見に繋がる大規模データを取得し、現在、解析を進めている(投稿中)。荻沼は、キリフィッシュ休眠胚の維持および覚醒機構の研究にトランススケールイメージングを適用し、およそ 50 個の休眠胚を同時観察することで、細胞のオートファジー活性・動態と覚醒の個体差との関係を明らかにすることに取り組んだ。そのほか、永井班や公募班 六車、小野(昌)、難波、三木が AMATERAS によるイメージング実験を実施し、各々の生物系におけるシンギュラリティ細胞の特定に繋がる知見を得た。AMATERAS による共同研究は領域内にとどまらず、澤 芳樹氏(阪大医学部)や西田 幸二氏(阪大医学部)との領域外共同研究により、AMATERAS1.0 を利用して心筋シート細胞や角膜シート細胞のトランススケールイメージングによる細胞シートの品質検査の研究を進めている。

このような活発な領域内外の共同研究から、今後の **AMATERAS** の需要増が予想された。そこで、それまでの成果に基づいて大阪大学から基盤的設備「トランススケール光学イメージング迅速生検システム」の概算要求を文部科学省に行い、2020 年度第三次補正予算において「設備整備費補助金」として交付された。本補助金により自動細胞培養や自動イメージング、遠隔操作が可能なトランススケールスコープ **AMATERAS3.0** を、新学術領域の技術開発支援企業の協力を得て整備した (<https://www.youtube.com/watch?v=af-0ih2Cl-E>) (下図)。加えて、**AMATERAS3.0** を利用した大阪大学と理化学研究所間の共同研究「オープンバイオイメージング DX 研究拠点の構築」が開始され、**AMATERAS** が生み出す巨大画像データを理化学研究所 SSBDD に転送し、保存・管理・提供するオープンサイエンスに向けたプロジェクトが進行中である。さらに、このような **AMATERAS** を旗艦装置とする大規模共同研究をより一層生命科学研究に浸透させることを目的として、日本学術会議が進める「未来の学術振興構想」の策定に向けた「学術の中長期戦略目標」に申請し、採択(内定)を得た(2023 年秋公表予定)。このように **AMATERAS** は新学術領域「シンギュラリティ生物学」の枠を遥かに超えて、広く生命科学研究に貢献を続けている。



7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和5年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

主な雑誌論文 総計 959 報 ○印は領域内共同研究の成果

計画 A01-1 渡邊班 合計 70 報

1. Kaneshiro J, Shioi G, Okamoto K, Onami S, *Watanabe TM. “Improvement in image quality via the pseudo confocal effect in multidirectional digital scanned laser light-sheet microscopy.” **Opt Express** 29: 24278-24288 (2021).
2. *Mizushima R, Inoue K, Fujiwara H, Iwane AH, *Watanabe TM, *Kimura A. “Multiplexed ¹²⁹Xe HyperCEST MRI Detection of Genetically Reconstituted Bacterial Protein Nanoparticles in Human Cancer Cells.” **Contrast Media Mol Imaging** 12: 2020:5425934 (2020).
3. Matsumoto K, Mitani TT, Horiguchi SA, Kaneshiro J, Murakami TC, Mano T, Fujishima H, Konno A, Watanabe TM, Hirai H, *Ueda HR. “Advanced CUBIC tissue clearing for whole-organ cell profiling.” **Nat Protoc** 14: 3506-37 (2019).
4. Kaneshiro J, Okada Y, Shima T, Tsujii M, Imada K, Ichimura T, *Watanabe TM. “Second harmonic generation polarization microscopy as a tool for protein structure analysis.” **Biophys Physicobiol** 16: 147-57 (2019).
5. Nishiyama M, Namita T, Kondo K, Yamakawa M, *Shiina T. “Ring-array photoacoustic tomography for imaging human finger vasculature.” **J Biomed Opt** 24: 1-12 (2019).

計画 A01-2 永井班 合計 80 報

1. Ichimura T, Kakizuka T, Horikawa K, Seiriki K, Kasai A, Hashimoto H, Fujita K, Watanabe TM, *Nagai T. “Exploring rare cellular activity in more than one million cells by a transscale scope.” **Sci Rep** 11: 16539 (2021).
2. Shinoda H, Kai L, Nakashima R, Wazawa T, Noguchi K, Matsuda T, *Nagai T. “Acid-Tolerant Reversibly Switchable Green Fluorescent Protein for Super-resolution Imaging under Acidic Conditions.” **Cell Chem Biol** 26: 1469-79 (2019).
3. Oketani R, Suda H, Uegaki K, Kubo T, Matsuda T, Yamanaka M, Arai Y, Smith N, Nagai T, *Fujita K. “Visible-wavelength two-photon excitation microscopy with multifocus scanning for volumetric live-cell imaging.” **J. Biomed. Opt.** 25: 014502 (2019).
4. Endo M, Iwawaki T, Yoshimura H, *Ozawa T. “Photocleavable Cadherin Inhibits Cell-to-cell Mechanotransduction by Light.” **ACS Chem Biol** 14: 2206-14 (2019).
5. Takenouchi O, Yoshimura H, *Ozawa T. “Unique Roles of β -Arrestin in GPCR Trafficking Revealed by Photoinducible Dimerizers.” **Sci Rep** 8: 677 (2018).

計画 A01-3 城口班 合計 12 報

1. [§]Jin J, [§]Ogawa T, Hojo N, Kryukov K, Shimizu K, Ikawa T, Imanishi T, Okazaki T, *Shiroguchi K. ([§]equally contributed) “Robotic data acquisition with deep learning enables cell image-based prediction of transcriptomic phenotypes.” **Proc Natl Acad. Sci USA** 120 (1): e2210283120 (2022).
2. Jin J, Yamamoto R, Takeuchi T, Cui G, Miyauchi E, Hojo N, Ikuta K, Ohno H, *Shiroguchi K. “High-throughput identification and quantification of single bacterial cells in the microbiota.” **Nat Commun** 13: 863 (2022).
3. *Kimura S, Nakamura Y, Kobayashi N, Shiroguchi K, Kawakami E, Mutoh M, Takahashi-Iwanaga H, Yamada T, Hisamoto M, Nakamura M, Udagawa N, Sato S, Kaisho T, Iwanaga T, *Hase K. “Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity.” **Nat Commun** 11:234 (2020).
4. Miyamoto C, Kojo S, Yamashita M, Moro K, Lacaud G, Shiroguchi K, Taniuchi I, *Ebihara T. “Runx/Cbfb complexes protect group 2 innate lymphoid cells from exhausted-like hyporesponsiveness during allergic airway inflammation.” **Nat Commun** 10:447 (2019).

計画 A02-1 大浪班 合計 19 報

1. Nozaki T, Shinkai S, Ide S, Higashi K, Tamura S, Shimazoe MA, Nakagawa M, Suzuki Y, Okada Y, Sasai M, Onami S, Kurokawa K, Iida S, *Maeshima K. “Condensed but liquid-like domain organization of active chromatin regions in living human cells.” **Sci Adv** 11, eadf1488 (2023).
2. Kyoda K, Ho KHL, Itoga H, Tohsato Y, *Onami S. “BD5: an open HDF5-based data format to represent quantitative biological dynamics data.” bioRxiv (2020).
3. *Shinkai S, Nakagawa M, Sugawara T, Togashi Y, Ochiai H, Nakato R, Taniguchi Y, *Onami S. “PHi-C: deciphering Hi-C data into polymer dynamics.” **NAR Genom Bioinform** 2: lqaa020 (2020).
4. *Shinkai S, Sugawara T, Miura H, Hiratani I, *Onami S. “Micro-rheology for Hi-C data reveals the spectrum of the dynamic 3D genome organization.” **Biophys J** 118: 2220-8 (2020).
5. Onoue Y, Kyoda K, Kioka M, Baba K, Onami S, *Koyamada K. “Development of an integrated visualization system for phenotype character networks.” **IEEE Pacific Visualization Symposium** 21-5 (2018).

計画 A02-2 小松崎班 合計 57 報

1. Sattari S, Basak U, James R, Perrin L, Crutchfield J, *Komatsuzaki T. “Modes of information flow in collective cohesion.” **Sci Adv**, 8: 6 (2022).
2. Basak US, Sattari S, Horikawa K, *Komatsuzaki T. Inferring Domain of Interactions among Particles from Ensemble of Trajectories. **Phys. Rev. E**, 102, 012404 (2020).

3. Tabata K, Nakamura A, Honda J, Komatsuzaki T. “A bad arm existence checking problem: How to utilize asymmetric problem structure?” **Mach Learn** 109: 327-72 (2020).
4. Komatsuzaki T, *Pressé S, *Senet P “Deciphering Molecular Complexity in Dynamics and Kinetics - From the Single Molecule to the Single Cell Level.” **J Phys Chem B** 123: 6387-88 (2019).
5. Helal KM, Taylor JN, Cahyadi H, Okajima A, Tabata K, Itoh Y, Tanaka H, Fujita K, *Harada Y, Komatsuzaki T. “Raman spectroscopic histology using machine learning for nonalcoholic fatty liver disease.” **FEBS Lett** 593: 2535-44 (2019).

計画 A03-1 坂内班 合計 60 報

1. Okuzumi, A, Hatano, T, Matsumoto, G, Nojiri, S, Ueno, S, Imamichi Y, Kimura, H, Kakuta, S, Kondo, A, Fukuhara, T, Li, Y, Funayama, M, Saiki, S, Taniguchi, D, Tsunemi, T, McIntyre, D, Gérardy, J, Mittelbronn, M, Krüger, R, Uchiyama, Y, Nukina, N, *Hattori, N. “Propagative α -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies.” **Nat Medicine** 29, 1448-55 (2023).
2. Hiroshima M, Yasui M, Ueda M. “Large-scale single-molecule imaging aided by artificial intelligence.” **Microscopy (Oxf)** 69: 69-78, (2020).
3. Bannai H, Niwa F, Sakuragi S, Mikoshiba K. “Inhibitory synaptic transmission tuned by Ca^{2+} and glutamate through the control of GABAAR lateral diffusion dynamics.” **Dev Growth Differ** doi.org/10.1111/dgd.12667 (2020).
4. Soeda Y, Saito M, Maeda S, Ishida K, Nakamura A, Kojima S, Takashima A. “Methylene blue inhibits formation of tau fibrils but not of granular tau oligomers: A plausible key to understanding failure of a clinical trial for Alzheimer's disease.” **J Alzheimers Dis** 68:1677-86 (2019).

計画 A03-2 堀川班 合計 31 報

1. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Ikubo J, Yoshikawa H, Maenaka K, Ishimaru N, Kosako H, Takemoto T, Okazaki T. “Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity.” **Immunity** 55(5): 912-924 (2022).
2. Kakizuka T, Hara Y, Ohta Y, Mukai A, Ichiraku A, Arai Y, Ichimura T, Nagai T, Horikawa K. “Cellular logics bringing the symmetry breaking in spiral nucleation revealed by trans-scale imaging.” **bioRxiv**, doi:10.1101/2020.06.29.176891 (2020).
3. Iida H, Furukawa Y, Teramoto M, Suzuki H, Takemoto T, Uchikawa M, *Kondoh H. “Sox2 gene regulation via the D1 enhancer in embryonic neural tube and neural crest by the combined action of SOX2 and ZIC2.” **Genes Cells** 25:242-56 (2020).
4. Yamamoto S, Uchida Y, Ohtani T, Nozaki E, Yin C, Gotoh Y, Yakushiji-Kaminatsui N, Higashiyama T, Suzuki T, Takemoto T, Shiraishi Y, *Kuroiwa A “Hoxa13 regulates expression of common Hox target genes involved in cartilage development to coordinate the expansion of the autopodal anlage.” **Dev Growth Differ** 61:228-51 (2019).
5. Morishima M, Horikawa K. *Funaki M. “Cardiomyocytes cultured on mechanically compliant substrates, but not on conventional culture devices, exhibit prominent mitochondrial dysfunction due to reactive oxygen species and insulin resistance under high glucose.” **PLoS One** 13: e0201891 (2018).

計画 A03-3 橋本班 合計 48 報

1. Nagai Y, Kisaka Y, Nomura K, Nishitani N, Andoh C, Koda M, Kawai H, Seiriki K, *Nagayasu K, Kasai A, Shirakawa H, Nakazawa T, Hashimoto H, *Kaneko S. “Dorsal raphe serotonergic neurons preferentially reactivate dorsal dentate gyrus cell ensembles associated with positive experience.” **Cell Rep** 42: 112149 (2023).
2. Kawano S, Baba M, Fukushima H, Miura D, Hashimoto H, Nakazawa T. “Autism-associated ANK2 regulates embryonic neurodevelopment.” **Biochem Biophys Res Commun** 605:45-50 (2022).
3. Tanuma M, *Kasai A, Bando K, Kotoku N, Harada K, Minoshima M, Higashino K, Kimishima A, Arai M, Ago Y, Seiriki K, Kikuchi K, Kawata S, Fujita K, Hashimoto H. “Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain.” **JCI Insight**, 5:e133348 (2020).
4. Matsumura K, Seiriki K, Okada S, Nagase M, Ayabe S, Yamada I, Furuse T, Shibuya H, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kitagawa K, Miura H, Gotoda-Nishimura N, Igarashi H, Hayashida M, Baba M, Kondo M, Hasebe S, Ueshima K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Tamura M, Wakana S, Yoshiki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. “Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes.” **Nat Commun** 11: 859 (2020).
5. Seiriki K, *Kasai A, Nakazawa T, Niu M, Naka Y, Tanuma M, Igarashi H, Yamaura K, Hayata-Takano A, Ago Y, Hashimoto H. “Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST.” **Nat Protoc** 14: 1509-29 (2019).

計画 A03-4 岡崎班 合計 52 報

1. Sugiura D, Okazaki IM, Maeda TK, Maruhashi T, Shimizu K, Arakaki R, Takemoto T, Ishimaru N, *Okazaki T. “PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity.” **Nat Immun** 23: 399-410 (2022).
2. Shimizu K, Sugiura D, Okazaki IM, Maruhashi T, Takegami Y, Cheng C, Ozaki S, Okazaki T. “PD-1 imposes qualitative control of cellular transcriptomes in response to T cell activation.” **Mol Cell** 77: 937-50 (2020).
3. Okamura H, Okazaki IM, Shimizu K, Maruhashi T, Sugiura D, Mizuno R, and Okazaki T. “PD-1 aborts the activation trajectory of autoreactive CD8⁺ T cells to prohibit their acquisition of effector functions.” **J Autoimmun** 105: 102296 (2019).
4. Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, and Okazaki T. “Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses.” **Science**, 364: 558-66, (2019).
5. Nagai M, Noguchi R, Takahashi D, Morikawa T, Koshida K, Komiyama S, Ishihara N, Yamada T, Kawamura YI, Muroi K, Hattori K, Kobayashi N, Fujimura Y, Hirota M, Matsumoto R, Aoki R, Tamura-Nakano M, Sugiyama M, Katakai T, Sato S, Takubo K, Dohi T, *Hase K. “Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses.” **Cell**. 178: 1072-87, (2019).

公募 A01 班 合計 152 報

1. *Hanaoka K, Iwaki S, Yagi K, Myochin T, Ikeno T, Ohno H, Sasaki E, Komatsu T, Ueno T, Uchigashima M, Mikuni T, Tainaka K, Tahara S, Takeuchi S, Tahara T, Uchiyama M, Nagano T, *Urano Y. “General design strategy to precisely control the emission of fluorophores via a twisted intramolecular charge transfer (TICT) process.” **J Am Chem Soc** 144: 19778 (2022).
2. Liu N, *Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Geroges-Labouesse E, *Nanba D, *Nishimura, EK. “Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing.” **Nature** 568: 344-350 (2019).
3. Orioka M, Eguchi M, Mizui Y, Ikeda Y, Sakama A, Li Q, *Yoshimura H, Ozawa T, Citterio D, *Hiruta Y. “A Series of Furimazine Derivatives for Sustained Live-cell Bioluminescence Imaging and Application to the Monitoring of Myogenesis at Single-cell Level.” **Bioconjug. Chem.**, 33: 496-504 (2022).
4. Hirasawa T, Tachi K, Miyashita M, Okawa S, Kushibiki T, *Ishihara M. “Spectroscopic photoacoustic microscopic imaging during single spatial scan using broadband excitation light pulses with wavelength-dependent time delay.” **Photoacoustics** 26: 100364 (2022).
5. Satoh AO, Fujioka Y, Kashiwagi S, Yoshida A, Fujioka M, Sasajima H, Nanbo A, Amano M, *Ohba Y. “Interaction between PI3K and the VDAC2 channel tethers Ras-PI3K-positive endosomes to mitochondria and promotes endosome maturation.” **Cell Rep** 42: 112229 (2023).
6. Ugawa M, *Ota S. “High-speed 3D imaging flow cytometry with optofluidic spatial transformation.” **Biomed Opt Express** 13: 3647-3656 (2022).
7. Jahan A, Akter MT, Takemoto K, Oura T, Shitara A, Semba S, Nezu A, Suto S, Nagai T, Tanimura A. “Insertion of circularly permuted cyan fluorescent protein into the ligand-binding domain of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor for enhanced FRET upon binding of fluorescent ligand” **Cell calcium** 108: 102668 (2022).
8. Oe M, Suzuki K, Miki K, Mu H, Ohe K. “Steric Control in Activator-Induced Nucleophilic Quencher Detachment-Based Probes: High-Contrast Imaging of Aldehyde Dehydrogenase 1A1 in Cancer Stem Cells.” **ChemPlusChem** 87: e220200319 (2022).
9. Hosokawa T, Tanaka S, Mori T, Baba Y, *Katayama Y “Quiescent B cells acquire sensitivity to cell cycle arresting agents by B cell receptor stimulation” **Bio Pharm Bull** 45: 847-850 (2020).

公募 A02 班 合計 25 報

1. *富樫 祐一, マイクロマシン集団の力学的相互干渉:「シグギュラリティ細胞」のモデルとして. 第 64 回システム制御情報学会研究発表講演会講演論文集 (2020).
2. Handa T, Harada A, Maehara K, Sato S, Nakao M, Goto N, Kurumizaka H, *Ohkawa Y, *Kimura H. “Kimura H. “Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input.” **Nat Protoc** 215: 3334-3360 (2020).
3. Murata O, Shindo Y, Ikeda Y, Iwasawa N, *Citterio D, *Oka K, *Hiruta Y. “Near-Infrared Fluorescent Probes for Imaging of Intracellular Mg²⁺ and Application to Multi-Color Imaging of Mg²⁺, ATP, and Mitochondrial Membrane Potential.” **Anal Chem** 92:966-74 (2020).

公募 A03 班 合計 392 報

1. Fujioka Y, Kashiwagi S, Yoshida A, Satoh AO, Fujioka M, Amano M, Yamauchi Y and Ohba Y. “A method for the generation of pseudovirus particles bearing SARS coronavirus spike protein in high yields.” **Cell Struct Funct** 47: 43-53 (2022).
2. Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane S-I, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, *Bito H. “Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for in vivo imaging of complex brain circuit dynamics.” **Cell** 177: 1346-1360 (2019).
3. Perez CAG, Adachi S, Nong QD, Adhitama N, Matsuura T, Natsume T, Wada T, Kato Y, Watanabe H. “Sense-overlapping lncRNA as a decoy of translational repressor protein for dimorphic gene expression.” **PLoS Genet** 17: e1009683 (2021).
4. Akter E, Tasaki Y, Mori Y, Nakai K, Hachiya K, Lin H, Konno M, Kamasaki T, Tanabe K, Umeda Y, Yamano S, Fujita Y, *Kon S. “Non-degradable autophagic vacuoles are indispensable for cell competition.” **Cell Rep** 40: 111292 (2022).
5. Shibata AC, Ueda HH, Eto K, Onda M, Sato A, Ohba T, Nabekura J, *Murakoshi H. “Photoactivatable CaMKII induces synaptic plasticity in single synapses.” **Nat Commun** 12: 751 (2021).
6. Senoo H, Kamimura Y, Kimura R, Nakajima A, Sawai S, Sesaki H, *Iijima M “Phosphorylated Rho-GDP directly activates mTORC2 kinase towards AKT through dimerization with Ras-GTP to regulate cell migration.” **Nat Cell Biol** 21:867 – 78 (2019).
7. Tsai C.J, Nagata T, Liu C, Suganuma T, Kanda T, Miyazaki T, Liu K, Saitoh T, Nagase H, Lazarus M, Vogt K, Yanagisawa M, *Hayashi Y. “Cerebral capillary blood flow upsurge during REM sleep is mediated by A2A receptors.” **Cell Rep** 17: 109558 (2021).
8. *Ono D, Wang H, Hung J.C, Wang T.H, Kon N, Yamanaka A, Li Y, Sugiyama T. “Network-driven intracellular cAMP coordinates circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus.” **Sci Adv** 9: 1 (2023).
9. Kobayashi A, Hamada M, Yoshida MA, Kobayashi Y, Tsutsui N, Sekiguchi T, Matsukawa Y, Maejima S, Gingell JJ, Sekiguchi S, Hamamoto A, Hay DL, Morris JF, Sakamoto T, *Sakamoto H. “Vasopressin-oxytocin-type signaling is ancient and has a conserved water homeostasis role in euryhaline marine planarians.” **Sci Adv** 8: eabk0331 (2022).
10. *Koyanagi M, Shen B, Nagata T, Sun L, Wada S, Kamimura S, Kage-Nakadai E, *Terakita A. “High-performance optical control of GPCR signaling by bistable animal opsins MosOpn3 and LamPP in a molecular property-dependent manner.” **Proc Natl Acad. Sci USA** 119: e2204341119 (2022).

11. Itami C, Uesaka N, Huang JY, Lu HC, Sakimura K, Kano M, Kimura F. “Endocannabinoid-dependent formation of columnar axonal projection in the mouse cerebral cortex.” *Proc Natl Acad Sci USA* 119: e2122700119 (2022).

国際会議における招待講演と基調講演 合計 139 件

- 計画 A01-1 渡邊班: TM Watanabe “Machine learning can predict gene expression from scattering light,” The 21th SANKEN International Symposium “AI Evolution in Science and Technology”, Osaka, Jan, 2019. 他 3 件
- 計画 A01-2 永井班: Nagai T. “TRANS-SCALE IMAGING TOWARD SINGULARITY BIOLOGY”, AIBBC Conference (4th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference), Kenya, Aug, 2019. 他 18 件
- 計画 A01-3 城口班: Shiroguchi K. “The combination of live imaging and whole gene expression analysis for single cell studies”, Single cell biology meets diagnostics workshop, Upusala, Sweden, Mar, 2019. 他 3 件
- 計画 A02-1 大浪班: Swedlow J., Onami S. “Public Data Resources for the Global Bioimaging Community. “Global Bioimaging Exchange of Experience IV, Singapore, Sep, 2019. 他 19 件
- 計画 A02-2 小松崎班: Komatsuzaki T, “Raman pathology and its phenotypic landscape for Non-alcoholic fatty liver diseases,” The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells, Telluride, CO. USA. Jun, 2019. 他 10 件
- 計画 A03-1 坂内班: Bannai H. “Physiology and pathology of brains revealed by single molecule imaging.” 16th International Membrane Research Forum, Okinawa, Japan, Mar, 2019. 他 15 件
- 計画 A03-2 堀川班: Horikawa, K: “Onset dynamics of the intercellular communication in 100,000 cell population. “ICSB2019 Workshop “Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems”, Okinawa, Japan, Oct, 2019. 他 1 件
- 計画 A03-3 橋本班: Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, Hashimoto H. “Whole-brain analysis of the NMDA receptor antagonist-induced neuronal activation on mice using high-speed and high-resolution imaging system FAST (block-face serial microscopy tomography)” Cold Spring Harbor Asia, Advances in Optical imaging of Living cells & Organisms: Focus on the brain, Suzhou, China, Oct, 2018. 他 4 件
- 計画 A03-4 岡崎班: Okazaki T, Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki I, “Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses” Cytokines 2019, Vienna, Austria, Oct, 2019. 他 12 件
- 公募 A01 班: Hanaoka K, “Development of Far-Red to Near-Infrared Small-Molecule Fluorophores and their Application to Fluorescent Probes” The 6th International Symposium on Bioimaging & The 28th Annual Meeting of the Bioimaging Society, Teikyo Univ., Tokyo, Japan, Sep, 2019. 他 16 件
- 公募 A02 班: Oka K, Yamanaka R, Shindo R. “Mg ion as a novel candidate for second messenger.” The 6th International Symposium on Bioimaging. Tokyo, Japan, Sep, 2019.
- 公募 A03 班: Kano M, “Cellular and circuit mechanisms of developmental synapse pruning in the cerebellum.” NUS Neuroscience & Technology Symposium. Singapore, Nov, 2019. 他 26 件

書籍 合計 40 件

1. 渡邊朋信 「生体試料深部を観察する光イメージング技術」, 実験医学別冊「決定版 オルガノイド実験スタンダード」(羊土社) 311-8 (2019).
2. 松田知己, Israt Farhana, 永井健治 「蛍光・発光バイモダルプローブ」, 発光イメージング実験ガイド (羊土社) 198-202 (2019).
3. 吉村英哲, 小澤岳昌 「二分割ルシフェラーゼ再構成法による発光プローブ」, 発光イメージング実験ガイド (羊土社) 62-70 (2019).
4. Yoshimura H, Ozawa T. “Optical Control of G Protein-Coupled Receptor Activated in Living Cells.” In Progress in photon Science (Springer), 129-138 (2019).
5. 城口克之 「1 細胞, 1 分子における核酸配列決定・定量技術の現状と展望」, 臨床免疫・アレルギー科 (科学評論社) Vol.70 No.5 526-31 (2018).
6. 城口克之, 小川泰策 「DNA 分子バーコード法とその新機能」, バイオイノベーションに向けて～バイオテクノロジーの新技術からの新しい視点～ (シーエムシー出版), (2019).
7. 大浪修一 「生細胞イメージング画像の画像解析」, 実験医学, Vol.36, No. 20, 213-4, (2018).
8. Komatsuzaki T “The Personality of Small Numbers: Do Molecules Have Personality?” In Minorities and Small Numbers from Molecules to Organisms in Biology-Toward a New Understanding of Biological Phenomena (eds. Nagai T, Togashi Y) (Springer), 31-7, (2018).
9. Kano H, Honda J, Sakamaki K, Matsuura K, Nakamura A, Sugiyama M, “Good arm identification via bandit feedback”, Machine Learning (Springer), (2018).
10. Bannai H, Inoue T, Hirose M, Niwa F, Mikoshiba K “Synaptic function and neuropathological disease revealed by quantum-dot single particle tracking.” Chapter 7, In Single Molecule Microscopy in Neurobiology, Neuromethods, (eds. Yamamoto N, Okada Y), vol. 154, 131-56. (Springer Nature), (2020).
11. Takashima A, Wolozin B, Buee L. eds. “Tau Biology” (Springer Nature), (2019).
12. Takemoto T, “Zygote Electroporation for CRISPR/Cas9 Delivery to Generate Genetically Modified Mice” in Electroporation Protocols (Methods in Molecular Biology), (Humana Press), (2020).
13. *Horikawa K, “How Low Can You Go? The Numbers of Cells That Make Up Bodies: Large Numbers and Small Numbers”

In Minorities and Small Numbers from Molecules to Organisms in Biology-Toward a New Understanding of Biological Phenomena (eds. Nagai T., Togashi Y.)(Springer), (2018).

14. 堀川一樹、「蛍光タンパク質 iv. cAMP プローブ」, 実験医学増刊 36「生きてるものは全部観る! イメージングの選び方・使い方 100+」(羊土社) 158-9 (2018).

アウトリーチ活動など 合計 171 件

計画 A01-1 渡邊班: 渡邊朋信, 生命現象と光, 第 28 回理化学研究所里庄セミナー(市民講座), 岡山県里庄町仁科会館, 2019/8/17, 他 9 件

計画 A01-2 永井班: 永井健治, 光るタンパク質が拓く未来社会, 北海道大学公共政策大学院 第 6 回文理融合セミナー(招待講演), 2020/2/7, 他 24 件

計画 A01-3 城口班: 城口克之, 北條望, 第 33 回理研と未来を創る会 理化学研究所と産業界との交流会, 「核酸の数は健康の指標!? ~DNA 分子バーコード法:核酸の数を正確に数える基盤技術~, 東京・ホテルニューオータニ, 2020/1/31, 他 6 件

計画 A02-1 大浪班: 大浪修一, データベース SSBD、データ共有プラットフォーム OMERO が開くオープンサイエンス. 日本学術会議 公開シンポジウム「異なるモダリティを統合するバイオ計測の最前線と展望」(招待講演), 2022/11/15, 他 14 件

計画 A02-2 小松崎班: 小松崎民樹, 第 11 回数理解デザイン道場, 2019/1/25, 他 3 件

計画 A03-1 坂内班: 坂内博子, 早稲田理工 by AERA 2020 (AERA ムック) ISBN-10: 4022792485, 他 11 件

計画 A03-2 堀川班: 竹本龍也, 私立徳島文理高等学校・授業, 2019/11/8

計画 A03-3 橋本班: 橋本均, 高速全脳イメージング法を用いたアンバイアスな脳機能・病態解析, 第 18 回鹿児島ニューロフォーラム(招待講演), 2021/7/21, 他 21 件

計画 A03-4 岡崎班: 岡崎拓, 中学生向け研究室見学・授業, 2020 年 2 月 4 日 東京都, 他 21 件

公募 A01 班:花岡健二郎, 東京大学, JST 共同発表「卵巣がんなどを短時間で高感度に検出できる蛍光試薬の開発 ~手術中に目では見分けにくいがんを蛍光検出する臨床医療への応用に期待~」2020/1/28, 他 6 件

公募 A02 班: 岡浩太郎, NHK「ガッテン」, 心疾患&糖尿病をダブルで予防! すごい再発見“あの栄養素”とは!?, 2019/9/4, 他 2 件

公募 A03 班: 高里実, 臓器を自在に作れる時代がやってくる!, 神戸「078」市民公開講座, 2019/4/28, 他 42 件

産業財産権 合計 7 件

PCT/JP2019/022198:永井健治, 岩野恵, 「発光蛋白質、その基質、及びそれらの使用」

PCT/JP2019/47913: 岡崎拓, 他, 「免疫抑制剤」

特許 6537143: 武藤誠, 園下将大, 坂井義治, 河田健二, 板谷喜朗, 「METHODS FOR DETERMINING PROGNOSIS OF CANCER」

特許 6762069: 永井健治, 篠田肇, 松田知己, MA Yuanqing, 「蛍光タンパク質」

特許 6764469: 永井健治, 新井由之, 鈴木和志, 「生体試料を生存状態で観察する顕微鏡および方法」

特開 2023-3158: 永井健治, 市村垂生, 他, 「蛍光イメージング装置」

特願 2023-77341: 永井健治, 市村垂生, 橋本均, 「共焦点イメージング装置、及び共焦点イメージング法」

ホームページなど

新学術領域「シンギュラリティ生物学」 <https://singularity-bio.jp>

Twitter: @SingularityBio1

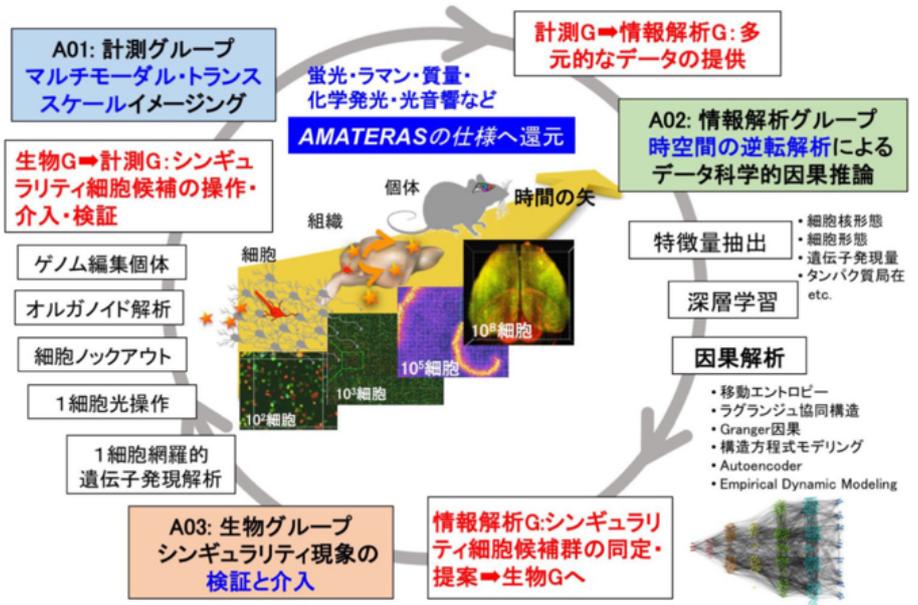
主催シンポジウム 合計 15 件

1. 第 56 回日本生物物理学会年会 共催シンポジウム「シンギュラリティ生物学」, 2018/09/17, 岡山大学
2. 新学術領域「シンギュラリティ x 細胞ダイバース」合同ワークショップ, 2020/1/23,24, 東京大学医科学研究所
3. 第 59 回日本生物物理学会年会 共催シンポジウム「シンギュラリティ細胞が生み出す多様な生命現象へのアプローチ」, 2021/11/25, オンライン
4. Pacificchem2021, Singularity Biology Symposium “Trans-scale Biochemical Analysis of Rare Events in Living Systems: Singularity Biology (#73)”, 2021/12/18,19,20, オンライン
5. Neuro2022(神経科学学会、神経化学学会、神経回路学会合同大会) 共催シンポジウム「脳神経疾患の解明に向けた「シンギュラリティ生物学」の新技术」, 2022/7/1, 沖縄コンベンションセンター
6. 第 60 回日本生物物理学会年会 共催シンポジウム「シンギュラリティ生物学を導くイメージング技術」, 2021/11/25, 函館 (ハイブリッド)
7. 第 45 回日本分子生物学会年会 共催シンポジウム「科学技術特異点 / トランススケールイメージングが拓くシンギュラリティ生物学:生命科学の特異点 Scientific and Technological Singularity/Singularity in bio-science research by Trans-Scale Imaging.」, 2022/12/1, 千葉幕張メッセ (ハイブリッド)
8. 新学術領域「シンギュラリティ生物学」成果報告シンポジウム 2023/03/10, 早稲田大学小野記念講堂

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

生命システムにおけるシンギュラリティ現象を「計測・分析・制御」することで理解するため、本領域ではA01、A02、A03班並びに総括班を組織した。これら各項目間には有機的・相乗的に連携し、右図に示すような循環的研究を展開した。特に、連携の核となるAMATERASを開発したことは本領域のユニークな取り組みの一つであるが、総括班が研究と事務の両方に関する手厚いサポートを行うことで、210件ののぼる多くの利用実績を上げることができた。さらに本領域では、24の連携企業から構成される技術開発支援班を設置し、研究者間と直接連携をはかった。この結果、AMATERASやシンギュラリティ生物学の発展に寄与するデバイス開発等を目的とする産学共同研究も17件実施された。

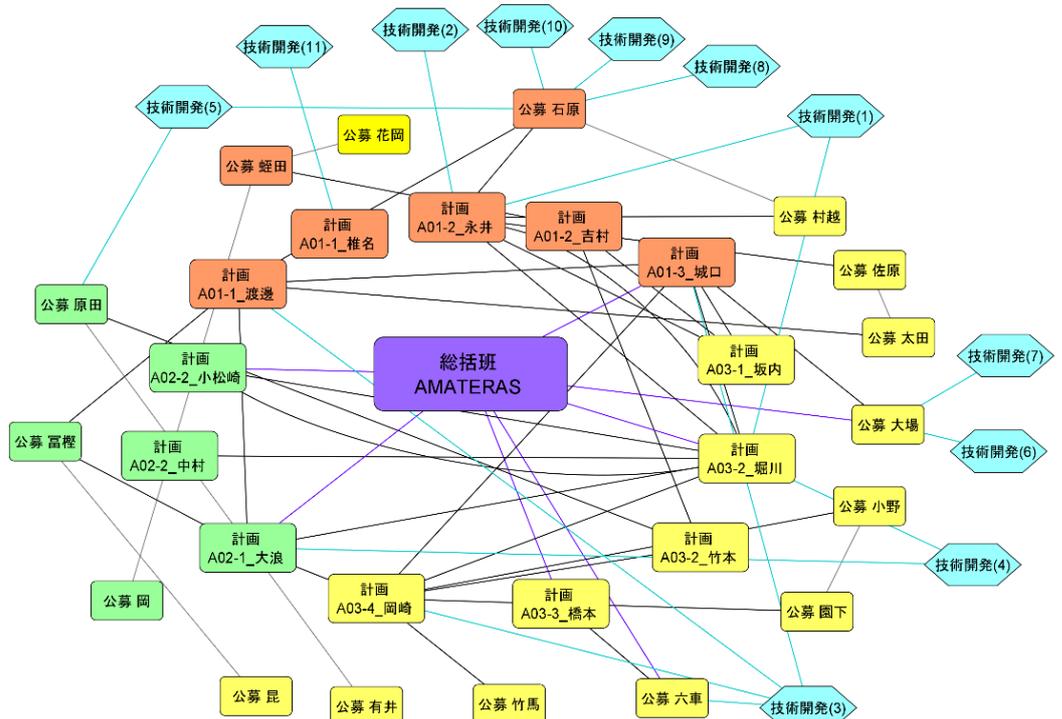


「計測・解析・検証」の循環的アプローチによるシンギュラリティ現象の解明

領域メンバー間の強固な連携を実現するための具体的な取り組みとして、年2回の領域会議を開催し進捗状況を共有した。2020年度以降は新型コロナの影響で対面での情報交換の機会が制限されたため、新たな情報交換の場として、オンラインでのサイトビジットや研究交流会を定期的実施した。合計72回のオンライン交流会を開催し、若手研究者を含め100名以上が口頭での研究発表などを行った。アドバイザーや技術開発支援班を交えた議論を行うことで、様々な視点からのアドバイスを個々の研究に反映させることができた。

これら領域全体としての会議に加え、具体的な課題の解決を図ることを目的とした中規模な研究会を7回開催した(デバイス研究会@浜名湖、デバイス研究会@浜野製作所、バイオナノフォトニクス研究会@阪大中之島キャンパス、新学術三領域合同勉強会@熱海など)。成果発表ではなく、課題とその解決策を徹底的に議論する場を設けたことで、領域内共同研究を大きく活性化できた。

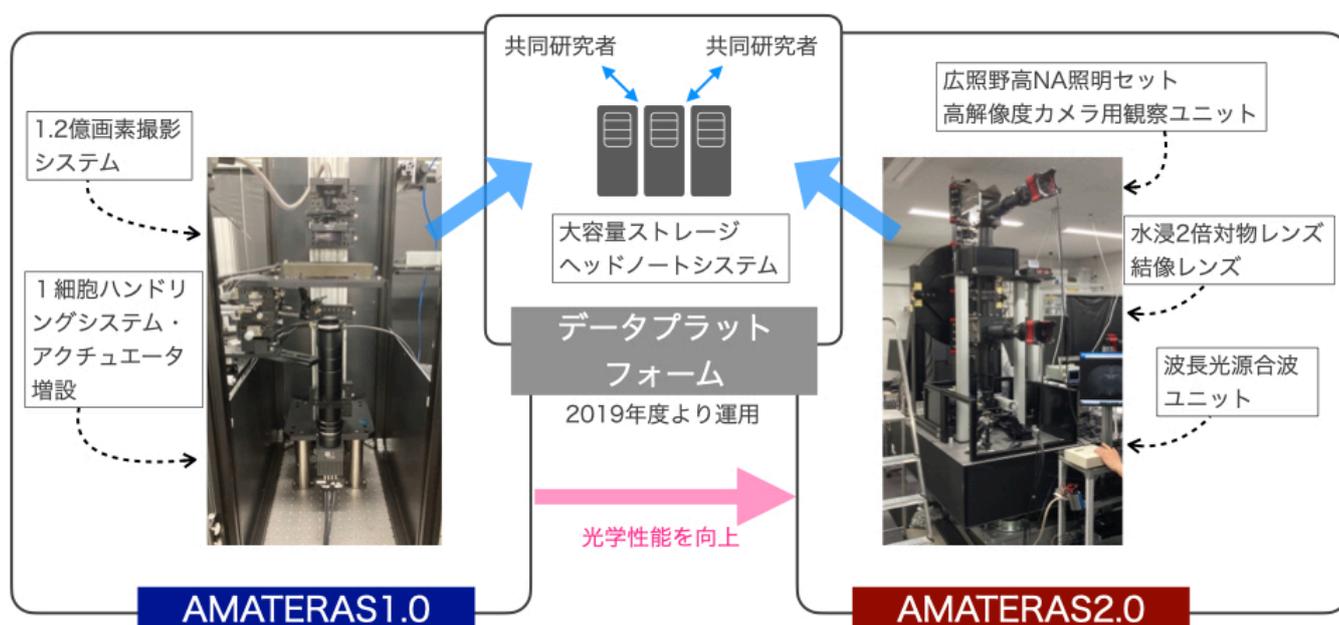
なお、他の新学術研究領域に先駆けて開始した一連のユニークな試みは、他の研究領域でも多数導入されたと聞き及んでいる。こうした事実は、本領域での連携を加速させるための取り組みが領域内外の両方で有効に機能したことを示している。



9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

本領域では総括班を中心としてシンギュラリティ現象を計測・操作・解析する **AMATERAS** を構築し、領域内外で活用した。**AMATERAS** 構築のために購入した高額物品は、波長可変光音響イメージング用光源、大容量ストレージシステム、ヘッドノードシステム、1細胞ハンドリングシステム、1.2億画素モノクロイメージ撮影システム、広照野高NA落射照射、透過照明セット、保持機構付き高解像度カメラ用観察ユニット、水浸2倍対物レンズ・結像レンズ、波長光源合波ユニット、1細胞ハンドリングシステムアクチュエータ増設となっており、その多くは **AMATERAS1.0** および **AMATERAS2.0** に搭載され、領域内共同研究に広く利用された。



AMATERAS への設備統合状況

また、領域全体に関わる活動における研究費の使用状況は次の通りである。

- ・ 領域メンバー全員が参加する実地での領域会議（国内）を計3回実施した（第1回 2018/8/11～8/12 新梅田研修センター、第2回 2019/5/30～6/1 淡路夢舞台国際会議場、第3回 2020/1/23～1/24 「細胞ダイバース」領域との合同ワークショップ 東京大学医科学研究所）。その開催費用（会場費、会議運営費、諸費）および、領域アドバイザー、学術調査官の会議参加のための旅費を支出した。
- ・ 国内外各学会にて本領域主催で行ったシンポジウムにおける開催費用、総括班メンバーおよび研究協力者参加のための旅費を支出した。また領域アドバイザー、学術調査官のシンポジウム参加のための旅費を支出した。さらに開催したセミナーの講演謝金及び講師の旅費を支出した。
- ・ 本領域主催で行った国際トレーニングコース(2019/8/4～8/9, 大阪大学産業科学研究所、薬学研究科、理研大阪キャンパス)における開催費用を支出した。
- ・ デザイン思考研究会を計5回(①浜松、②ガレージスミダ、③ヤマト科学、④牛窓臨海実験所、⑤大樹町)を開催し、その一部について総括班メンバーの旅費を支出した。また「分子夾雑」「生命金属」「シンギュラリティ生物学」の三つの新学術領域での合同勉強会(2021/11/22～11/23)を開催し、総括班メンバーの旅費を支出した。
- ・ 領域研究を紹介するニュースレターの発行(計4回)及び領域活動を紹介するためのホームページの作成と維持に関する費用を総括班経費から支出した。
- ・ **AMATERAS** 開発について、この業務に従事する研究員1名を雇用した。
- ・ 以上の総括班活動の事務、連絡業務のための記録媒体、事務用品に関する費用を総括班経費から支出し、これらの業務に従事する職員(計4名)を雇用した。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

当該領域は応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択した。本研究領域からは、2020年－2023年に掛けて、学術変革領域A(領域代表)1件(申請3件)、学術変革領域B(領域代表)1件(申請1件)、学術変革領域A(計画班代表)2件(申請2件)、学術変革領域B(計画班代表)1件(申請1件)、AMED3件(申請3件)、AMED-CREST2件(申請3件)、AMED-PRIME1件(申請4件)、JST CREST1件(申請4件)、JST さきがけ1件(申請10件)、JST 統合化推進プログラム1件(申請1件)、JST START1件(申請1件)、JST 創発的研究支援事業2件(申請4件)、BBRC International Partnerships Research Collaboration Development(英国)1件(申請1件)などの採択に至っていることから当該研究分野、関連分野の発展に大きく貢献を果たしていると判断される。

シンギュラリティ生物学の各関連学問分野に対する具体的な貢献としては、

- 1) 数理科学分野ではデータ駆動的に主従関係を同定するとともに要素間の多体相互作用を定量する枠組みなどの開拓、計測と数理・情報をオンラインで繋ぎ、最適な実験条件をフィードバック制御する数理情報計測分野の創成に繋がった(AMED、JST START など)。
- 2) インフォマテックス分野では、領域で取得された最先端のバイオイメーキングデータの第三者による利活用を最大化するために開発したバイオイメーキングデータの公共リポジトリ SSBD が、地球規模でのバイオイメーキングデータの共有システムの構築を目指した国際共同プロジェクトへと発展した(JST 統合化推進プログラム、BBRC IPRCD など)。計画班代表が国際連携組織 Global BioImaging の画像データ作業部会の共同座長を務め、バイオイメーキングデータのリポジトリとファイル形式に関する国際提言を Nature Methods 誌より発行するなど、バイオイメーキングのオープンサイエンスの地球規模での発展に大きなインパクトを与えた。また、領域で取得された大規模な研究データを領域内で共有するために構築したデータプラットフォームは、わが国の研究データ管理システムの開発に大きなインパクトを与えた。計画班代表が理化学研究所の生命科学分野のデータの管理と共有の責任者に就任し、文部科学省 AI 等の活用を推進する研究データエコシステム構築事業の推進に貢献した。これらの活動は、次世代の科学の重要分野として期待される「AI 駆動科学」の発展に大きく貢献することが期待される。公募班では要素間に力学的相互作用が存在する状況下で、シンギュラリティ細胞が現れる過程等を表現・予言する数理モデルなどを構築することに成功した。数理・情報科学と計測科学を繋ぐ学術研究の創成にも波及し、JST 情報計測セミナーシリーズに計画班代表、領域代表がそれぞれ(副)委員長および講師として参画し、産官学の計測工学の研究者に本研究領域を広めることに繋がっている。
- 3) 生命科学の計測・技術開発分野では、シンギュラリティ生物学領域を代表する装置として開発した AMATERS を用いた共同研究が分野を超えて多数展開されている。例えば、ヒトの iPS 細胞から作成した心筋細胞シートの動態をワンショットで観測することにより、細胞間の協働運動とそのトリガーとなる細胞のあいだの関係が解き明かされつつあり、iPS 細胞から取り出した組織の移植医療にも大きな貢献が期待されている。計画班で開発した自動細胞観察分取装置(ALPS: Automated Live imaging and cell Picking System)を用いた共同研究も領域内外で発展している。領域内ではシンギュラリティ細胞の起源に迫る研究に大きく貢献し、領域外では細胞の分化を決定するメカニズムに迫る課題に有効利用されている。これらの成果が先述した予算の採択や申請に繋がっている。また、領域代表と計画班代表とがクロスアポイントにより各研究機関の(特任)教授を併任し、AMATERAS ユーザーを理論と実験の両面からさらに発掘する動きを促進している。
- 4) 生物学系分野では、病原性微生物などの異物が生体内に侵入すると、生体内を駆け巡る免疫細胞が迅速に感染局所や所属リンパ節に移動し、細胞増殖や生理活性物質の放出などにより病原性微生物を排除する。特に、獲得免疫を担う T 細胞および B 細胞は、個々の細胞が異なる抗原特異性を有していることから、特定の抗原を認識する細胞はごくわずかである。したがって、免疫学はシンギュラリティ生物学という概念に親和性が高く、計画研究と公募研究を合わせて免疫・感染に関する研究班が11班参加し、AMATERAS を用いて免疫抑制性の機能を獲得するごく少数の細胞を検出するなど、免疫学と生物物理学、計測工学などを融合した学問を展開した。2020年度の日本生物物理学年会においては、「免疫とがんにおけるシンギュラリティの検出と新たなイメージング技術」というテーマのもとシンポジウムを開催し、新たな学問分野の発展を促した。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和5年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

学生の学位取得

本領域の発足後に、領域の内容に関連した研究内容で学位取得した学生を80名輩出することで、若手研究者の育成に貢献した。

シンギュラリティ生物学 国際トレーニングコース

若手研究者の育成のために、シンギュラリティ研究の推進に必要な研究手法であるトランススケールイメージング技術、1細胞遺伝子解析技術、画像情報解析技術を講義・実習・討論を通して習得する国際トレーニングコースを4回開催することを計画した。コロナ禍のため2020年度以降の開催はかなわなかったが、2019年度の第一回目では外国人若手研究者8名を含む43名の研究者を領域内外から集め、7日間に渡り濃厚な国際交流を行った。若手参加者が自らの言葉でコースの内容をSNSで伝えるなど、国際的な情報発信の場としての役割も果たした。

領域若手メンバーの受賞（51件）

- A01-1 班 金城純一(渡邊研技師) Biophysics and Physicobiology Editors' Choice Award（最高論文賞）, 2020.
他2件
- A01-2 班 野間涼平(永井研博士前期課程1年) 第25回産研国際シンポジウムポスター賞, 2022
他4件
- A02-2 班 小野峻佑(分担研究者) 文部科学大臣表彰 若手科学者賞, 2022
他2件
- A03-3 班 竹本智哉(橋本研博士前期課程2年) 日本薬学会第143回年会 学生優秀発表賞, 2023
他12件
- A03-4 班 丸橋拓海(岡崎研特任助教) 第51回日本免疫学会学術集会 ベストポスター賞, 2022
他7件
- A01公募班 織岡真理子(蛭田研修士課程2年) 第11回CSJ化学フェスタ2021 優秀ポスター発表賞
他3件
- A03公募班 平島剛志(代表) 文部科学省 若手科学者賞, 2023
- A03公募班 太田禎生(代表) 文部科学省 若手科学者賞, 2022
他14件

領域若手メンバーのステップアップ

本領域の研究者には39歳以下のメンバーが多く含まれ、彼らのステップアップを領域としてサポートした。これまでに公募班代表者ならびに計画班分担者から3名が准教授に昇進し新たな研究環境を獲得した。また、領域全体としては、教授を18名、その他PIを8名輩出(40歳以上を含む)しており、人材育成の観点からは大きな成功を収めたと言える。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

馬場 嘉信、名古屋大学未来社会創造機構・ナノライフシステム研究所・所長、量子科学技術研究開発機構・量子生命科学領域・領域長、JST CREST「細胞外微粒子」領域・研究総括

本新学術領域研究では、領域代表者・永井先生のリーダーシップのもと、極少数の細胞が特異点(シンギュラリティ)となり生命システム全体に不連続な変化をもたらす現象を解明し、さらには新しい学問領域を創出するため活発に研究が行われてきた。これまで領域会議や Web 交流会に出席して、本領域の技術的核である AMATERAS の開発、さらに領域研究者による AMATERAS を用いた様々な研究と活発な議論に触れることで、領域内の共同研究が大きく進展するとともに、領域としてシンギュラリティ生物学の本質に迫ろうとしている姿勢が良く理解できた。大変優れた研究成果が数多く創出されたことで、領域開始当初と比べて、シンギュラリティ生物学を取り巻く状況は大きく変化してきている。このシンギュラリティ生物学がどれほど世界に浸透しているかを推し量るため、ジェネレーティブ AI の“Bard”に、「シンギュラリティ生物学について教えて?」と入力した。その結果、『シンギュラリティ生物学は、多細胞システムにおいて少数の細胞が全体のダイナミクスに大きな影響を与える現象であるシンギュラリティ現象を研究する新しい学際的な分野です。この分野では、シンギュラリティ細胞の同定、シンギュラリティ現象の発生メカニズムの解明、シンギュラリティ現象の生物学的意義の解明などが行われています。』との回答が得られた。これは、本領域研究において世界トップ科学者が集結し、シンギュラリティ生物学を世界中に行き渡らせ新たな学問領域を創成していることを示す明確な証拠である。また、本領域研究と量子科学技術研究開発機構・量子生命科学研究所が、2023年3月10日の成果公表シンポジウムを共催して、シンギュラリティ生物学と量子生命科学の学問領域同士の相互作用を開始したことは、同領域の枠を超えたさらなる学問分野の創出といった次への展開が示されており、大変先見の明があったものと思われる。シンギュラリティ生物学の成果は、私の期待をはるかに超えるものであった。今後もシンギュラリティ生物学の研究が益々発展するとともに、他の学問領域にも大きなインパクトを与える成果をもたらすことを期待する。

石渡信一、早稲田大学・理工学術院・名誉教授

「シンギュラリティ生物学」という新概念に接して私が最も興味を抱いたのは、運動性の細胞集団が織りなす美しいパターン形成の様子と、その形成機構に関するアイデアだった。平面上をランダムにほふく運動している細胞集団が、ある時ある場所に現れた“特異点(シンギュラリティ)”を中心に、周囲の細胞を巻き込むようになり、大きな渦が形成されるという現象である。特異点となる細胞をリーダー細胞とよび、その細胞に引き込まれる沢山のフォロワー細胞が現れ、動的パターンが形成される、というのである。この5年間に、実験、理論(モデル)を含め多角的に研究が進められた。詳細の解明にはもう一步のようなので、改めて、この現象が“結晶成長”と似ている点を強調しておきたい。リーダーの出現というのは、いわば“過飽和状態”にある細胞集団での“核形成”であり、リーダー細胞というのは、無機物質の結晶成長がそうであるように、単一の細胞ではなく、複数個(例えば3個)からなる特殊な配置のミニ集合体ではないか。リーダーとして成熟するためには、1個 \leftrightarrow 2個 \leftrightarrow 3個 \leftarrow 3*個といった平衡関係が存在し、3個と3*個の間の平衡関係は3個の方に傾いているので、リーダー細胞として働くべき3*個組は出来にくい。しかし3*状態になったリーダー(集合体)にはフォロワー細胞が次々と結合し、特異点として安定化され、爆発的にパターンが形成される、というものである。細胞はそれ自体複雑で、様々な内部状態を取りうる。3状態から3*状態への転移とか、結晶成長に相当する過程の中に、爆発的成長をもたらす細胞の状態変化が存在するかもしれない。「シンギュラリティ生物学」が、生物学を豊かにし、生物学の地平を広げるものと期待する。

Robert E. Campbell、東京大学・大学院理学系研究科・教授/カナダ・アルバータ大学・教授

I am writing to provide a final evaluation of the completed project titled "Singularity Biology". This project was led by Principal Investigator Professor Takeharu Nagai of Osaka University, and it was my pleasure to have served as an advisor. Overall, this project has been tremendously successful, having led to breakthrough technologies, a large number of research publications, new collaborations, and multiple new opportunities for networking and researcher exchange. The advancements made in this research area, particularly the development and application of the trans-scale scope AMATERAS, have been very impressive. This new microscope technology has enabled the discovery of new singularity phenomena and has significantly enhanced our understanding of rare cells in complex biological systems. I am particularly impressed by the successful demonstration of fluorescent observation at 1000 nm and the utilization of luminescent probes, which substantially expand the technological capabilities in this field. The volume of scholarly output produced by this project is highly admirable, demonstrating a robust and productive research environment. Notably, the total number of reported papers exceeds 650, including 42 publications in high-impact journals such as Nature, Science, and Cell. I also understand that the project has received over 69 awards and has led to the awarding of about 10 additional grant to team members. Clearly, these awards and new grants validate the significant contributions made by the project team. Beyond the advances in research, the synergy between the Measurement Group, Information Analysis Group, and Biology Group has served as a remarkable example of the power of interdisciplinary collaboration. In summary, these research outputs and many awarded recognitions are unambiguous evidence of the impact and success of the Singularity Biology project. It is my opinion that this project has pioneered the promotion of singularity phenomena as an important new concept in biological research, while also deepening our understanding of this new biological paradigm. I am certain that the many collaborations formed through this project will persist long into the future and lead to many new and unexpected insights at the forefront of biology and medicine.

Haw Yang、アメリカ・プリンストン大学・教授

The idea of “Singularity Biology” is rather interesting. It could potentially usher in an entirely new era of research exploration, shifting the conventional emphasis from average behaviors to the exploration of statistical outliers at the level of single cells within tissues. If successful, this new direction should alter the landscape of our biological studies. Of note is that this shift is partly enabled by the innovative AMATERAS microscope. It allows imaging and analysis of single cells within a large sample pool, shedding light on the rare and unique cells that comprise around 0.01% of approximately 100 million cells. Critically, the development of such trans-scale tools is rooted in the interdisciplinary interactions of various disciplines, encompassing not only biology, but also mathematics, information science, and measurement technology. In addition, the combination of deep learning and cell picking system based on transcriptome phenotypes, ALPS, is also very remarkable. Moreover, it is not just about hardware; data science advancements have become an indispensable cornerstone for fully harnessing the potential of these novel tools. In this context, they had remarkable accomplishments in standardizing data formats. Sadly, COVID-19 restrictions have dampened the spirit of collaborative research, limiting the ability for in-person interaction and visits to related institutes in Japan. This pandemic on the global scale has impacted on everyone. Though the “Singularity Biology” consortium has tried its best to communicate with the community through a dedicated YouTube channel (<https://youtu.be/af-0ih2Cl-E>), there is nothing compared to in-person on-site visits and face-to-face communications. Looking forward, the “Singularity-Biology” direction promises to unveil a treasure trove of biological insights, potentially shedding light on basic-science topics including iPS cell-derived tissues, transparent medicine, and the dynamics of *D. discoideum*. These endeavors, akin to single-molecule biology I have also been involved, will bring about new knowledge that transcends an ensemble-based picture and potentially points to new ways of therapeutic innovations. All in all, despite setbacks, I believe that idea of “Singularity Biology” shall persist in its relentless pursuit of innovation, refining our understanding of biology from an entirely different lens.

Feng Zhang、アメリカ・Broad Institute (MIT/Harvard 大学)・教授

The team has done exceptional work on deciphering the "singularity phenomenon" and made many exceptional achievements. The conception, development, and deployment of AMATERAS, leading to the discovery of novel singularity phenomena, marks a paradigm shift, taking our understanding and approach to intricate biological systems to a new level. The synergistic collaboration among the Measurement Group, Information Analysis Group, and Biology Group isn't merely effective - it exemplifies the transformative power of interdisciplinary efforts, underscoring the dynamism and innovation that such an approach fosters. The team has generated a strong set of scholarly publications, complemented by numerous prestigious lecture invitations. These are further evidence for the significant global reputation that this research continues to gather. There is also lots of potential for future breakthroughs. The innovative application of fluorescence observation and luminescent probes, opens new dimensions in our observational and investigative capabilities. This ingenuity is indicative of the team's ingenuity. The team also has an impressive portfolio of research funding and awards which further demonstrates the impactful nature of their research.

Steve Presse、アメリカ・アリゾナ州大学・教授

First, I congratulate the successful achievements on the subject of “Singularity Biology”. When I first heard this phrase, I could not envision the type of biology the team would pursue, by gathering different disciplines ranging from biology to applied mathematics, information science, and measurement technology. I heard that inviting more than 20 instrument companies was also one of the very unique features of this area. The concept of singularity biology represented by the new gigantic microscope AMATERAS is perhaps one of the most remarkable achievements by one-shot imaging of single cells over 1cm square sample spanning around 1 M cells, and focusing on the unique, rare cells appearing about 0.01%. The YouTube (<https://www.youtube.com/watch?v=af-0ih2Cl-E&t=33s>) sounds remarkable, but this should be translated to English (with not only English subtitles). It is promising to imagine that many new biological findings will be further achieved in addition to the *D. discoideum* dynamics addressed in the paper, e.g., iPS cell-derived tissues for transparent medicine whose collective response has not been unresolved. I have heard that there are multiple on-going efforts with both domestic collaborators as well as collaborators from abroad in the future. The concept of rare cells (what they call singularity cells) or their events that trigger the global features on dynamics and kinetics is an opportunity presented here that has not systematically been explored by biologists. There is a strong analogy between the outliers identified here and work in single molecule where we study the individual behavior of molecules in their unique environment. Thus, this research arena sounds unique, and I anticipate other new findings to be published in the coming future. The advent of the new microscope is especially welcome as we continue to develop data-driven tools. In this regard, some recent achievements such as the standardization of data format, J.R. Swedlow et al “A global view of standards for open image data formats and repositories” *Nature methods* 18(12) 1440-1446 (2021), and many body causal inference among agents, Sattari et al “Modes of information flow in collective cohesion.” *Science Advances* 8(6), 1720 (2022) are noteworthy. Unfortunately, due to COVID-19, scientists were prevented from visiting the institutes/universities involved in AMATERAS in Japan. I myself could only partially interact with the researchers involved in this program and, though I was invited to their Pacificchem symposium extended one year, it was ultimately only offered virtually preventing us from hearing about the breakthroughs firsthand. My sincere hope is that the work continues, and that singularity biology further succeeds in influencing our way of thinking beyond the cellular ensemble average paradigm characteristic of the analysis of large scale tissue samples.