情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理

領域番号 8104

令和元年度～令和5年度

科学研究費助成事業(科学研究費補助金)

(新学術領域研究 (研究領域提案型))

研究成果報告書

令和 7 年6月

領域代表者 岡田 康志

東京大学･医学系研究科･教授･

研究組織（令和６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。）

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	19H05794 情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理	令和元年度 ～ 令和５年度	岡田 康志	東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授	18
A01 計	19H05795 ゆらぎと応答の基本限界から探索する生体分子の設計原理	令和元年度 ～ 令和５年度	岡田 康志	東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授	7
B01 計	19H05796 情報熱力学による生体情報処理の理論研究	令和元年度 ～ 令和５年度	沙川 貴大	東京大学・大学院工学系研究科・教授	2
B02 計	19H05797 細菌個体レベルの情報処理の情報熱力学的な理解	令和元年度 ～ 令和５年度	石島 秋彦	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	3
B03 計	19H05798 細胞内情報伝達の情報熱力学的な理解	令和元年度 ～ 令和５年度	青木 一洋	大学共同利用機関法人自然科学研究機構（機構直轄研究施設）・生命創成探究センター・教授	2
C01 計	19H05799 適応過程の情報物理学的理解	令和元年度 ～ 令和５年度	小林 徹也	東京大学・生産技術研究所・教授	1
C02 計	19H05800 高密度細菌集団の秩序創発・状態制御を司る熱統計力学原理の探求	令和元年度 ～ 令和５年度	竹内 一将	東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・准教授	2
C03 計	19H05801 多細胞システムにおける細胞運動と運命決定の情報処理特性の解析	令和元年度 ～ 令和５年度	澤井 哲	東京大学・総合文化研究科・教授	2
総括班・総括班以外の計画研究　計　８　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。）

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]
D01 公	20H05536 揺動散逸定理の破れと非ガウス性解析に基づく非熱的揺らぎの有用性評価	令和２年度 ～ 令和３年度	水野 大介	九州大学 理学研究院・教授	1

D01 公	20H05538 粗視化モデルで解明する生体ナノマシンの自律的な運動機構	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	好村 滋行	東京都立大学 理学研究科・准教授	1
D01 公	20H05526 アクティブマターにおける異常拡散現象を記述する微視的数理基盤の創出	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	金澤 輝代士	筑波大学 システム情報系・助教	1
D02 公	20H05522 回転拡散測定による細胞内転写因子の情報伝達特性の研究	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	金城 政孝	北海道大学 先端生命科学研究院・教授	1
D02 公	20H05525 多機能を実現する細胞ネットワークの情報処理特性	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	谷本 拓	東北大学 生命科学研究科・教授	1
D02 公	20H05542 分子モーターキネシンのラッチェット機構の高速一分子計測	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	富重 道雄	青山学院大学 理工学部・教授	1
D02 公	20H05537 細胞骨格タンパク質動態の熱測定	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	小松 英幸	九州工業大学 大学院情報工学研究院 准教授	1
D02 公	20H05539 細胞の力学と情報	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	谷本 博一	横浜市立大学 理学部・准教授	1
D02 公	20H05532 バクテリアべん毛モーター反転制御装置の設計原理の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	南野 徹	大阪大学 生命機能研究科・准教授	1
D02 公	20H05533 実験生態系を用いた生態系変化の情報物理学的理解	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	細田 一史	国立研究開発法人情報通信研究機構・未来 ICT 研究所 脳情報通信融合研究センター・主任研究員	1
D02 公	20H05531 高解像度分子可視化による力学的情報メモリの定量的解析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	山城 佐和子	京都大学 生命科学研究科・講師	1
D02 公	20H05543 細菌個体レベルの「光」情報処理の理解	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	中根 大介	電気通信大学 情報理工学研究科・助教	1
D02 公	20H05524 細菌分子モーターの長距離同期を制御する物理情報の時空間コンビネーション	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	中村 修一	東北大学 工学研究科・准教授	1
D02 公	20H05541 変異 ES 細胞を用いた分化状態と未分化状態の遷移制御機構の解析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	吉田 純子	奈良県立医科大学 医学部・助教	1

D03 公	20H05530 タンパク質概日リズム振動の情報物理学	令和２年度 ～ 令和３年度	笹井 理生	名古屋大学 工学研究科・教授	1
D03 公	20H05540 植物概日時計における位相特異点群の自発生成と内部ノイズ定量化	令和２年度 ～ 令和３年度	福田 弘和	大阪府立大学 工学(系)研究科(研究院) 教授	1
D03 公	20H05545 F1 モーターを情報熱力学の観点から理解する	令和２年度 ～ 令和３年度	宗行 英朗	中央大学 理工学部・教授	1
D03 公	20H05535 歩行型分子モーターの変異体散逸計測と情報の視点を導入した数理モデル構築	令和２年度 ～ 令和３年度	有賀 隆行	山口大学 医学系研究科 准教授(特命)	1
D03 公	20H05551 3D 器官形態情報のみから上皮組織内応力分布と組織変形動態を予測する	令和２年度 ～ 令和３年度	森下 喜弘	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
D03 公	20H05523 細胞内非平衡状態を情報源とした上皮性維持と喪失の制御	令和２年度 ～ 令和３年度	及川 司	北海道大学 医学研究院・講師	1
D03 公	20H05528 アクティブマターが集団で実現する外部刺激に関する情報の伝達	令和２年度 ～ 令和３年度	永井 健	北陸先端科学技術大学院大学	1
D03 公	20H05534 動物胚発生過程におけるシグナル伝達の頑強性の定量的理解	令和２年度 ～ 令和３年度	穐枝 佑紀	大阪大学 微生物病研究所・助教	1
D03 公	20H05548 低密度で動き回る精子幹細胞が集団としてホメオスタシスを維持する機構の解明	令和２年度 ～ 令和３年度	北舘 祐	基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門・助教	1
D03 公	20H05527 統計力学的手法を用いた血管内皮細胞集団の血管形成メカニズムの解明	令和２年度 ～ 令和３年度	田久保 直子	東京大学 アイソトープ総合センター 特任助教	1
D03 公	20H05550 ゲノム３次元構造に潜在する動的レオロジー特性に基づいたゲノム情報物理学	令和２年度 ～ 令和３年度	新海 創也	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・研究員	1
D01 公	22H04830 アクティブマター系の非マルコフ異常拡散を記述する確率解析・ミクロ理論の開発	令和４年度 ～ 令和５年度	金澤　輝代士	京都大学 理学研究科・准教授	1

D01 公	22H04841 Optimal wound healing in a hybrid mechanochemical model	令和４年度 ～ 令和５年度	Schnyder Simon	東京大学・生産技術研究所・ 特任助教	1
D02 公	22H04825 微小管が制御する力学－化学情報の変換メカニズム	令和４年度 ～ 令和５年度	西村　有香子	北海道大学 遺伝子病・助教	1
D02 公	22H04826 蛍光動的消光測定による生細胞内ＲＮＡ立体構造の情報物理解析	令和４年度 ～ 令和５年度	北村　朗	北海道大学 先端生命科学研究院・講師	1
D02 公	22H04827 活動電位を発するカエル卵アレイを用いた細胞集団活動の時空間情報解析	令和４年度 ～ 令和５年度	西野　敦雄	弘前大学 農学生命科学部・教授	1
D02 公	22H04828 細菌べん毛の同期性を制御する化学－物理情報変換・伝達の理解	令和４年度 ～ 令和５年度	中村　修一	東北大学 工学研究科・准教授	1
D02 公	22H04833 「アクチンを湾曲させる」ミオシンの設計原理	令和４年度 ～ 令和５年度	伊藤　光二	千葉大学 理学研究院・教授	1
D02 公	22H04834 大脳皮質における高発火レア神経細胞のシナプス可塑性	令和４年度 ～ 令和５年度	太田　桂輔	東京大学 医学系研究科・助教	1
D02 公	22H04836 情報理論で顕在化するミオシン分子集団の協同的な機能	令和４年度 ～ 令和５年度	茅　　元司	東京大学 理学系研究科・助教	1
D02 公	22H04843 高解像度分子可視化による力学的方向情報伝達機構の解明	令和４年度 ～ 令和５年度	山城　佐和子	京都大学 生命科学研究科・講師	1
D02 公	22H04844 バクテリアべん毛モーターの自律的なフィードバック制御機構の解明	令和４年度 ～ 令和５年度	南野　徹	大阪大学 生命機能研究科・准教授	1
D02 公	22H04845 動物胚発生過程におけるシグナル伝達の頑強性の定量的理解	令和４年度 ～ 令和５年度	龜枝　佑紀	大阪大学 微生物病研究所・助教	1
D02 公	22H04849 多能性幹細胞の分化制御機構の情報物理学的解析	令和４年度 ～ 令和５年度	吉田　純子	奈良県立医科大学 医学部・助教	1
D02 公	22H04850 キネシン１の協調的運動に与えるゆらぎの効果の高速一分子計測	令和４年度 ～ 令和５年度	富重　道雄	青山学院大学 理工学部・教授	1

D02 公	22H04851 細胞反応拡散波が示す情報・力学変換の理解	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	藤原　慶	慶應義塾大学 理工学部・准教授	1
D02 公	22H04852 分子機械を情報熱力学の観点から理解する	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	宗行　英朗	中央大学 理工学部・教授	1
D02 公	22H04854 毛包細胞社会の秩序形成原理の多階層的理解	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	森田　梨津子	大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授	1
D02 公	22H04829 細胞内ナノドメインでのカルシウム動態の制御と機能的意義	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	谷本　拓	東北大学 生命科学研究科・教授	1
D02 公	22H04847 細胞内ストレス応答の情報熱力学的な理解	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	松崎　元紀	徳島大学 先端酵素学研究所・助教	1
D03 公	22H04832 霊長類大脳皮質における局所神経細胞集団の演算様式の同定	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	山田　洋	筑波大学 医学医療系・助教	1
D03 公	22H04837 血管内皮細胞の集団運動が血管新生に及ぼす影響の解明	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	田久保 直子	東京大学 アイソトープ総合センター・特任講師	1
D03 公	22H04838 神経回路における多重情報コードの情報物理学的解析	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	豊島　有	東京大学 理学系研究科・准教授	1
D03 公	22H04839 ベイズ深層学習による細胞ダイナミクスの新次元俯瞰	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	島村　徹平	名古屋大学 医学系研究科・教授	1
D03 公	22H04840 動物の探索行動に対する情報物理学	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	塚田　祐基	慶應義塾大学 理工学部・専任講師	1
D03 公	22H04842 Rheo-NMR と Rheo-MD によるタンパク質が流れの中で会合する機構解明	令和 4 年度 (中途終了)	菅瀬　謙治	京都大学 農学研究科・教授	1
D03 公	22H04846 頭部間コミュニケーションを導入したキネシンの数理モデル構築とパラメータ定量	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	有賀　隆行	大阪大学 生命機能研究科・准教授	1
D03 公	22H04848 細胞質中の非熱揺らぎの実態とその有用性の情報熱力学解析	令和 4 年度 ～ 令和 5 年度	水野　大介	九州大学 理学研究院・教授	1
公募研究　計　51　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。）

交付決定額（配分額）

年度	合計	直接経費	間接経費
令和元年度	308, 490, 000 円	237, 300, 000 円	71, 190, 000 円
令和 2 年度	295, 490, 000 円	227, 300, 000 円	68, 190, 000 円
令和 3 年度	295, 230, 000 円	227, 100, 000 円	68, 130, 000 円
令和 4 年度	300, 430, 000 円	231, 100, 000 円	69, 330, 000 円
令和 5 年度	298, 610, 000 円	229, 700, 000 円	68, 910, 000 円
合計	1, 498, 250, 000 円	1, 152, 500, 000 円	345, 750, 000 円

研究発表

<以下すべて原著論文(査読あり)>

A01 班 計 47 件(うち、2022 年以降の主な論文 22 件)

1. Q. Wu, M. Taki, Y. Tanaka, M. Kesherwani, Q. Phung, ***S. Enoki**, ***Y. Okada**, F. Tama, S. Yamaguchi, "Stereochemistry-Dependent Labeling of Organelles with a Near-Infrared-Emissive Phosphorus-Bridged Rhodamine Dye in Live-Cell Imaging.", ANGEWANDTE CHEMIE, 63, e202400711 (2024).
2. Y. Kado, **S. Sasa**, "Microscopic Cutoff Dependence of an Entropic Force in Interface Propagation of Stochastic Order Parameter Dynamics", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 132, 057010 (2024).
3. R. Ando, S. Shimozono, H. Ago, M. Takagi, M. Sugiyama, H. Kurokawa, M. Hirano, Y. Niino, G. Ueno, F. Ishidate, T. Fujiwara, **Y. Okada**, M. Yamamoto, A. Miyawaki, "StayGold variants for molecular fusion and membrane-targeting applications", NATURE METHODS, 21, 648 (2023).
4. S. Ishikawa, Y. Iwanaga, T. Uneyama, X. Li, H. Hojo, I. Fujinaga, T. Katashima, T. Saito, **Y. Okada**, U. Chung, N. Sakumichi, T. Sakai, "Percolation-induced gel–gel phase separation in a dilute polymer network", NATURE MATERIALS, 22, 1564 (2023).
5. A. Dechant, J. Garnier-brun, **S. Sasa**, "Thermodynamic Bounds on Correlation Times", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 131, 167101 (2023).
6. K. Okamoto, H. Fujita, **Y. Okada**, **S. Shinkai**, S. Onami, K. Abe, K. Fujimoto, K. Sasaki, G. Shioi, T. Watanabe, "Single-molecule tracking of Nanog and Oct4 in living mouse embryonic stem cells uncovers a feedback mechanism of pluripotency maintenance", THE EMBO JOURNAL, 42, e112305 (2023).
7. I. Kobayashi, **S. Sasa**, "Phase transition of parallelizability in assembly systems", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 5, 033004 (2023).
8. M. Kobayashi, N. Nakagawa, **S. Sasa**, "Control of Metastable States by Heat Flux in the Hamiltonian Potts Model", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 130 (2023).
9. M. Minoguchi, ***S. Sasa**, "Divergent Stiffness of One-Dimensional Growing Interfaces", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 130, 197101 (2023).
10. T. Haga, **S. Sasa**, "Interscale entanglement production in a quantum system simulating classical chaos", JOURNAL OF STATISTICAL MECHANICS: THEORY AND EXPERIMENT, 2022, 123102 (2022).
11. K. Cockburn, K. Annusver, D. Gonzalez, S. Ganesan, D. May, K. Mesa, **K. Kawaguchi**, M. Kasper, V. Greco, "Gradual differentiation uncoupled from cell cycle exit generates heterogeneity in the epidermal stem cell layer", NATURE CELL BIOLOGY, 24, 1692 (2022).
12. **S. Sasa**, K. Hiura, N. Nakagawa, A. Yoshida, "Quasi-static Decomposition and the Gibbs Factorial in Small Thermodynamic Systems", JOURNAL OF STATISTICAL PHYSICS, 189 (2022).
13. M. Hiraizumi, H. Ohta, **S. Sasa**, "Phase Growth with Heat Diffusion in a Stochastic Lattice Model", JOURNAL OF STATISTICAL PHYSICS, 189 (2022).
14. T. Yamamoto, K. Cockburn, V. Greco, **K. Kawaguchi**, "Probing the rules of cell coordination in live tissues by

interpretable machine learning based on graph neural networks", PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY, 18, e1010477 (2022).
15. N. Nakagawa, **S. Sasa**, "Unique extension of the maximum entropy principle to phase coexistence in heat conduction", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 033155 (2022).
16. A. Dechant, **S. Sasa**, **S. Ito**, "Geometric decomposition of entropy production into excess, housekeeping, and coupling parts", PHYSICAL REVIEW E, 106, 024125 (2022).
17. M. Hirano, R. Ando, S. Shimozono, M. Sugiyama, N. Takeda, H. Kurokawa, R. Deguchi, K. Endo, K. Haga, R. Takai-todaka, S. Inaura, Y. Matsumura, H. Hama, **Y. Okada**, T. Fujiwara, T. Morimoto, K. Katayama, A. Miyawaki, "A highly photostable and bright green fluorescent protein", NATURE BIOTECHNOLOGY, 40, 1132 (2022).
18. I. Kobayashi, **S. Sasa**, "Characterizing the Asymmetry in Hardness between Synthesis and Destruction of Heteropolymers", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 128, 247801 (2022).
19. R. Lefevere, **S. Sasa**, "Macroscopic Stability of Time Evolution of Gibbs Measures", JOURNAL OF STATISTICAL PHYSICS, 188 (2022).
20. T. Tanogami, **S. Sasa**, "XY model for cascade transfer", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, L022015 (2022).
21. A. Dechant, **S. Sasa**, **S. Ito**, "Geometric decomposition of entropy production in out-of-equilibrium systems", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, L012034 (2022).
22. K. Adachi, K. Takasan, ***K. Kawaguchi**, "Activity-induced phase transition in a quantum many-body system", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 013194 (2022).

B01 班 計 41 件(うち、2022 年以降の主な論文 23 件)

1. K. Sone, M. Ezawa, Y. Ashida, N. Yoshioka, ***T. Sagawa**, "Nonlinearity-induced topological phase transition characterized by the nonlinear Chern number", NATURE PHYSICS, (2024).
2. N. Ohga, ***S. Ito**, "Inferring nonequilibrium thermodynamics from tilted equilibrium using information-geometric Legendre transform", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 6, 013315 (2024).
3. T. Sawada, K. Sone, R. Hamazaki, Y. Ashida, ***T. Sagawa**, "Role of Topology in Relaxation of One-Dimensional Stochastic Processes", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 132 (2024).
4. A. Kolchinsky, N. Ohga, ***S. Ito**, "Thermodynamic bound on spectral perturbations, with applications to oscillations and relaxation dynamics", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 6, 013082 (2024).
5. Y. Fujimoto, ***S. Ito**, "Game-theoretical approach to minimum entropy productions in information thermodynamics", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 6, 013023 (2024).
6. K. Tsubouchi, **T. Sagawa**, N. Yoshioka, "Universal Cost Bound of Quantum Error Mitigation Based on Quantum Estimation Theory", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 131 (2023).
7. N. Ohga, **S. Ito**, A. Kolchinsky, "Thermodynamic Bound on the Asymmetry of Cross-Correlations", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 131, 077101 (2023).
8. M. Hoshino, R. Nagayama, K. Yoshimura, J. Yamagishi, ***S. Ito**, "Geometric speed limit for acceleration by natural selection in evolutionary processes", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 5, 023127 (2023).
9. T. Kamijima, ***S. Ito**, *A. Dechant, ***T. Sagawa**, "Thermodynamic uncertainty relations for steady-state thermodynamics", PHYSICAL REVIEW E, 107 (2023).
10. ***S. Ito**, "Geometric thermodynamics for the Fokker–Planck equation: stochastic thermodynamic links between information geometry and optimal transport", INFORMATION GEOMETRY, 7, 441 (2023).
11. S. Baba, N. Yoshioka, Y. Ashida, ***T. Sagawa**, "Deep Reinforcement Learning for Preparation of Thermal and Prethermal Quantum States", PHYS. REV. APPLIED, 19, 014068 (2023).
12. K. Yoshimura, A. Kolchinsky, *A. Dechant, ***S. Ito**, "Housekeeping and excess entropy production for general nonlinear dynamics", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 5, 013017 (2023).
13. N. Ohga, ***S. Ito**, "Information-geometric structure for chemical thermodynamics: An explicit construction of dual affine coordinates", PHYSICAL REVIEW E, 106, 044131 (2022).
14. *A. Dechant, ***S. Sasa**, ***S. Ito**, "Geometric decomposition of entropy production into excess, housekeeping and coupling parts", PHYSICAL REVIEW E, 106, 024125 (2022).
15. S. Tsutsui, M. Hongo, S. Sato, ***T. Sagawa**, "Quantum hydrodynamics from local thermal pure states", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 033059 (2022).
16. S. Yoshida, ***Y. Okada**, ***E. Muneyuki**, ***S. Ito**, "Thermodynamic role of main reaction pathway and multi-body information flow in membrane transport", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 023229 (2022).
17. K. Sone, Y. Ashida, ***T. Sagawa**, "Exceptional mode topological surface laser", PHYSICAL REVIEW B, 105, 235426 (2022).
18. K. Sone, Y. Ashida, ***T. Sagawa**, "Topological synchronization of coupled nonlinear oscillators", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 023211 (2022).
19. T. Yada, N. Yoshioka, ***T. Sagawa**, "Quantum Fluctuation Theorem under Quantum Jumps with Continuous Measurement and Feedback", PHYSICAL REVIEW LETTERS, 128, 170601 (2022).

20. Y. Mitsuhashi, K. Kaneko, *T. Sagawa, "Characterizing symmetry-protected thermal equilibrium by work extraction", PHYSICAL REVIEW X, 12, 021013 (2022).
21. E. Iyoda, K. Kaneko, *T. Sagawa, "Eigenstate fluctuation theorem in the short- and long-time regimes", PHYSICAL REVIEW E, 105, 044106 (2022).
22. *A. Dechant, *S. Sasa, *S. Ito, "Geometric decomposition of entropy production in out-of-equilibrium systems", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, L012034 (2022).
23. S. Otsubo, S. Manikandan, T. Sagawa, S. Krishnamurthy, "Estimating time-dependent entropy production from non-equilibrium trajectories", COMMUNICATIONS PHYSICS, 5 (2022).

B02 班 計 2 件(うち、2022 年以降の主な論文 1 件)
1. Y. Uchida, T. Hamamoto, *Y. Che, H. Takahashi, J. Parkinson, *A. Ishijima, *H. Fukuoka, "The Chemoreceptor Sensory Adaptation System Produces Coordinated Reversals of the Flagellar Motors on an Escherichia coli Cell", JOURNAL OF BACTERIOLOGY, 204 (2022).

B03 班 計 18 件(うち、2022 年以降の主な論文 10 件)
1. *S. Matsuoka, K. Iwamoto, D. Shin, M. Ueda, "Spontaneous signal generation by an excitable system for cell migration", FRONTIERS IN CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY, 12 (2024).
2. H. Sugiyama, Y. Goto, Y. Kondo, D. Coudreuse, K. Aoki, "Live-cell imaging defines a threshold in CDK activity at the G2/M transition", DEVELOPMENTAL CELL, 59, 545 (2024).
3. T. Banerjee, S. Matsuoka, D. Biswas, Y. Miao, D. Pal, Y. Kamimura, M. Ueda, P. Devreotes, P. Iglesias, "A dynamic partitioning mechanism polarizes membrane protein distribution.", NATURE COMMUNICATIONS, 14, 7909 (2023).
4. M. Yagi-utsumi, H. Miura, C. Ganser, H. Watanabe, M. Hiranyakorn, T. Satoh, T. Uchihashi, K. Kato, K. Okazaki, *K. Aoki, "Molecular Design of FRET Probes Based on Domain Rearrangement of Protein Disulfide Isomerase for Monitoring Intracellular Redox Status", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, 24, 12865 (2023).
5. T. Hirashima, N. Hino, *K. Aoki, M. Matsuda, "Stretching the limits of extracellular signal-related kinase (ERK) signaling - Cell mechanosensing to ERK activation.", CURRENT OPINION IN CELL BIOLOGY, 84, 102217 (2023).
6. K. Kamino, N. Kadakia, F. Avgidis, Z. Liu, K. Aoki, T. Shimizu, T. Emonet, "Optimal inference of molecular interaction dynamics in FRET microscopy.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 120, e2211807120 (2023).
7. S. Oda, E. Sato-ebine, A. Nakamura, K. Kimura, *K. Aoki, "Optical Control of Cell Signaling with Red/Far-Red Light-Responsive Optogenetic Tools in Caenorhabditis elegans.", ACS SYNTHETIC BIOLOGY, 12, 700 (2023).
8. K. Kunida, N. Takagi, K. Aoki, K. Ikeda, T. Nakamura, Y. Sakumura, "Decoding cellular deformation from pseudo-simultaneously observed Rho GTPase activities.", CELL REPORTS, 112071 (2023).
9. D. Shin, H. Takagi, M. Hiroshima, *S. Matsuoka, M. Ueda, "Sphingomyelin metabolism underlies Ras excitability for efficient cell migration and chemotaxis", CELL STRUCTURE AND FUNCTION, (2023).
10. R. Tany, Y. Goto, Y. Kondo, *K. Aoki, "Quantitative live-cell imaging of GPCR downstream signaling dynamics.", THE BIOCHEMICAL JOURNAL, 479, 883 (2022).

C01 班 計 23 件(うち、2022 年以降の主な論文 14 件)
1. S. Nakashima, *T. Kobayashi, "Population dynamics models for various forms of adaptation", BIOPHYSICS AND PHYSICOBIOLOGY, 20, e200034 (2023).
2. S. Horiguchi, *T. Kobayashi, "Cellular gradient flow structure linking single-cell-level rules and population-level dynamics", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 5, L022052 (2023).
3. T. Tottori, *T. Kobayashi, "Decentralized Stochastic Control with Finite-Dimensional Memories: A Memory Limitation Approach", ENTROPY, 25, 791 (2023).
4. T. Tottori, *T. Kobayashi, "Forward-Backward Sweep Method for the System of HJB-FP Equations in Memory-Limited Partially Observable Stochastic Control", ENTROPY, 25, 208 (2023).
5. T. Tottori, *T. Kobayashi, "Memory-Limited Partially Observable Stochastic Control and Its Mean-Field Control Approach", ENTROPY, 24, 1599 (2022).
6. D. Loutchko, Y. Sughiyama, *T. Kobayashi, "Riemannian geometry of optimal driving and thermodynamic length and its application to chemical reaction networks", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 043049 (2022).
7. *T. Kobayashi, D. Loutchko, A. Kamimura, Y. Sughiyama, "Hessian geometry of nonequilibrium chemical reaction networks and entropy production decompositions", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 033208 (2022).
8. *T. Kobayashi, D. Loutchko, A. Kamimura, Y. Sughiyama, "Kinetic derivation of the Hessian geometric structure in chemical reaction networks", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 033066 (2022).
9. Y. Sughiyama, D. Loutchko, A. Kamimura, *T. Kobayashi, "Hessian geometric structure of chemical thermodynamic systems with stoichiometric constraints", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 033065 (2022).
10. Y. Katayama, *T. Kobayashi, "Comparative Study of Repertoire Classification Methods Reveals Data Efficiency

of k-mer Feature Extraction", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, 13 (2022).
11. Y. Katayama, R. Yokota, T. Akiyama, *T. Kobayashi, "Machine Learning Approaches to TCR Repertoire Analysis", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, 13 (2022).
12. D. Mashiko, Z. Ikeda, M. Tokoro, Y. Hatano, T. Yao, T. Kobayashi, N. Fukunaga, Y. Asada, K. Yamagata, "Asynchronous division at 4–8-cell stage of preimplantation embryos affects live birth through ICM/TE differentiation", SCIENTIFIC REPORTS, 12, 9411 (2022).
13. K. Nakamura, *T. Kobayashi, "Optimal sensing and control of run-and-tumble chemotaxis", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 013120 (2022).
14. S. Nakashima, *T. Kobayashi, "Acceleration of evolutionary processes by learning and extended Fisher's fundamental theorem", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 4, 013069 (2022).

C02 班 計 14 件(うち、2022 年以降の主な論文 6 件)
1. Y. Zushi, C. Schimming, *K. Takeuchi, "Approach and rotation of reconnecting topological defect lines in liquid crystal", PHYS. REV. RES., 6 (2024).
2. *D. Nishiguchi, "Deciphering Long-Range Order in Active Matter: Insights from Swimming Bacteria in Quasi-2D and Electrokinetic Janus Particles", JOURNAL OF THE PHYSICAL SOCIETY OF JAPAN, 92, 121007 (2023).
3. Y. Takaha, *D. Nishiguchi, "Quasi-two-dimensional bacterial swimming around pillars: Enhanced trapping efficiency and curvature dependence", PHYSICAL REVIEW E, 107, 014602 (2023).
4. *T. Shimaya, *K. Takeuchi, "Tilt-induced polar order and topological defects in growing bacterial populations", PNAS NEXUS, 1, pgac269 (2022).
5. Y. Zushi, *K. Takeuchi, "Scaling and Spontaneous Symmetry Restoring in Reconnecting Nematic Disclinations", PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, 119, e2207349119 (2022).
6. A. Kato, K. Takeuchi, M. Sano, "Active colloid with externally induced periodic bipolar motility and its cooperative motion", SOFT MATTER, 18, 5435 (2022).

C03 班 計 5 件(うち、2022 年以降の主な論文 1 件)
1. Y. Shirokawa, M. Shimada, N. Shimada, S. Sawai, "Prestalk-like positioning of de-differentiated cells in the social amoeba Dictyostelium discoideum", SCIENTIFIC REPORTS, 14, 7677 (2024).

D01 班 計 18 件(うち、2022 年以降の主な論文 6 件)
1. K. Kanazawa, D. Sornette, "Standard form of master equations for general non-Markovian jump processes: The Laplace-space embedding framework and asymptotic solution", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 6, 023270 (2024).
2. K. Umeda, K. Nishizawa, W. Nagao, S. Inokuchi, Y. Sugino, H. Ebata, *D. Mizuno, "Activity-dependent glassy cell mechanics II: Nonthermal fluctuations under metabolic activity", BIOPHYSICAL JOURNAL, 122, 4395 (2023).
3. *S. Schnyder, J. Molina, R. Yamamoto, M. Turner, "Rational social distancing policy during epidemics with limited healthcare capacity.", PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY, 19, e1011533 (2023).
4. K. Kanazawa, D. Sornette, "Asymptotic solutions to nonlinear Hawkes processes: A systematic classification of the steady-state solutions", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, 5, 013067 (2023).
5. *S. Schnyder, J. Molina, R. Yamamoto, M. Turner, "Rational social distancing in epidemics with uncertain vaccination timing.", PLOS ONE, 18, e0288963 (2023).
6. J. Li, S. Schnyder, M. Turner, R. Yamamoto, "Competition between cell types under cell cycle regulation with apoptosis", PHYSICAL REVIEW RESEARCH, (2022).

D02 班 計 33 件(うち、2022 年以降の主な論文 25 件)
1. *A. Kitamura, A. Fujimoto, R. Kawashima, Y. Lyu, K. Sasaki, Y. Hamada, K. Moriya, A. Kurata, K. Takahashi, R. Brielmann, L. Bott, R. Morimoto, *M. Kinjo, "Hetero-oligomerization of TDP-43 carboxy-terminal fragments with cellular proteins contributes to proteotoxicity", COMMUNICATIONS BIOLOGY, 7, 743 (2024).
2. *K. Hosoda, K. Nishida, S. Seno, T. Mashita, H. Kashioka, I. Ohzawa, "A single fast Hebbian-like process enabling one-shot class addition in deep neural networks without backbone modification", FRONTIERS IN NEUROSCIENCE, 18 (2024).
3. Y. Fujikake, K. Fukuda, K. Matsushita, Y. Iwatani, K. Fujimoto, *A. Nishino, "Pulsation waves along the *Ciona* heart tube reverse by bimodal rhythms expressed by a remote pair of pacemakers", JOURNAL OF EXPERIMENTAL BIOLOGY, 227, jeb246810 (2024).
4. T. Koizumi, A. Fujimoto, H. Kawaguchi, T. Kurosaki, *A. Kitamura, "Stress Granule Dysfunction via Chromophore-Associated Light Inactivation", ACS OMEGA, (2024).
5. M. Strnad, N. Koizumi, S. Nakamura, M. Vancová, R. Rego, "It's not all about flagella – sticky invasion by pathogenic spirochetes", TRENDS IN PARASITOLOGY, 40, 378 (2024).
6. *K. Hosoda, S. Seno, R. Kamiura, N. Murakami, M. Kondoh, "Biodiversity and Constrained Information Dynamics

in Ecosystems: A Framework for Living Systems", ENTROPY, 25, 1624 (2023).
7. *K. Hosoda, S. Seno, N. Murakami, H. Matsuda, Y. Osada, R. Kamiura, M. Kondoh, "Synthetic model ecosystem of 12 cryopreservable microbial species allowing for a noninvasive approach.", BIO SYSTEMS, 235, 105087 (2023).
8. *T. Minamino, *D. Nakane, *S. Nakamura, H. Kiyama, Y. Morimoto, M. Miyata, "Frontiers of microbial movement research", BIOPHYSICS AND PHYSICOBIOLOGY, 19, e200033 (2023).
9. *A. Kitamura, S. Oasa, H. Kawaguchi, M. Osaka, V. Vukojević, *M. Kinjo, "Increased intracellular crowding during hyperosmotic stress.", SCIENTIFIC REPORTS, 13, 11834 (2023).
10. Y. Hamada, *A. Kitamura, "Light-Induced Condensates Show Accumulation-Prone and Less Dynamic Properties in the Nucleus Compared to the Cytoplasm", SPECTROSCOPY JOURNAL, (2023).
11. *T. Minamino, M. Kinoshita, "Structure, Assembly, and Function of Flagella Responsible for Bacterial Locomotion.", ECOSAL PLUS, eesp00112023 (2023).
12. Y. Azuma, S. Tsuru, M. Habuchi, R. Takami, S. Takano, K. Yamamoto, *K. Hosoda, "Synthetic symbiosis between a cyanobacterium and a ciliate toward novel chloroplast-like endosymbiosis", SCIENTIFIC REPORTS, 13 (2023).
13. A. Kitamura, J. Tornmalm, B. Demirbay, J. Piguet, M. Kinjo, J. Widengren, "Trans-cis isomerization kinetics of cyanine dyes reports on the folding states of exogeneous RNA G-quadruplexes in live cells", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, (2023).
14. *A. Kitamura, S. Yuno, R. Kawamura, *M. Kinjo, "Intracellular Conformation of Amyotrophic Lateral Sclerosis-Causative TDP-43", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, 24, 5513 (2023).
15. *D. Nakane, "Live Cell Imaging of the Twitching Motility of Cyanobacteria by High-Resolution Microscopy.", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, 2646, 255 (2023).
16. *D. Nakane, S. Shibata, "Live Cell Imaging of Gliding Motility of Flavobacterium johnsoniae Under High-Resolution Microscopy", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, 277 (2023).
17. S. Shibata, D. Nakane, "Isolation and Visualization of Gliding Motility Machinery in Bacteroidota", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, 267 (2023).
18. Y. Morimoto, T. Minamino, "Measurements of the Ion Channel Activity of the Transmembrane Stator Complex in the Bacterial Flagellar Motor.", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY (CLIFTON, N.J.), 2646, 83 (2023).
19. *S. Nakamura, *T. Minamino, "High-Resolution Rotation Assay of the Bacterial Flagellar Motor Near Zero Loads Using a Mutant Having a Rod-Like Straight Hook.", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY (CLIFTON, N.J.), 2646, 125 (2023).
20. M. Kinoshita, K. Namba, *T. Minamino, "Purification of the Transmembrane Polypeptide Channel Complex of the Salmonella Flagellar Type III Secretion System.", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY (CLIFTON, N.J.), 2646, 3 (2023).
21. *D. Nakane, "Swimming Motility Assays of Spiroplasma.", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, 2646, 373 (2023).
22. *R. Morita, H. Fujiwara, "Tracing the developmental origin of tissue stem cells", DEVELOPMENT, GROWTH & DIFFERENTIATION, (2022).
23. Y. Kanematsu, A. Narita, T. Oda, R. Koike, M. Ota, Y. Takano, K. Moritsugu, I. Fujiwara, K. Tanaka, H. Komatsu, T. Nagae, N. Watanabe, M. Iwasa, Y. Maéda, S. Takeda, "Structures and mechanisms of actin ATP hydrolysis.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 119, e2122641119 (2022).
24. *D. Nakane, Y. Kabata, T. Nishizaka, "Cell shape controls rheotaxis in small parasitic bacteria", PLOS PATHOGENS, 18 (2022).
25. T. Hara, S. Hasegawa, Y. Iwatani, *A. Nishino, "The trunk–tail junctional region in *Ciona* larvae autonomously expresses tail-beating bursts at ~20 second intervals", JOURNAL OF EXPERIMENTAL BIOLOGY, 225, jeb243828 (2022).

D03 班 計 17 件(うち、2022 年以降の主な論文 11 件)

1. *T. Oikawa, J. Hasegawa, H. Handa, N. Ohnishi, Y. Onodera, A. Hashimoto, J. Sasaki, T. Sasaki, K. Ueda, H. Sabe, "p53 ensures the normal behavior and modification of G1/S-specific histone H3.1 in the nucleus", LIFE SCIENCE ALLIANCE, 7, e202402835 (2024).
2. A. Matsumoto, Y. Toyoshima, C. Zhang, A. Isozaki, K. Goda, Y. Iino, "Neuronal sensorimotor integration guiding salt concentration navigation in Caenorhabditis elegans", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, (2024).
3. K. Umeda, K. Nishizawa, W. Nagao, S. Inokuchi, Y. Sugino, H. Ebata, *D. Mizuno, "Activity-dependent glassy cell mechanics II: Nonthermal fluctuations under metabolic activity", BIOPHYSICAL JOURNAL, 122, 4395 (2023).
4. K. Nishizawa, N. Honda, S. Inokuchi, H. Ebata, T. Ariga, D. Mizuno, "Measuring fluctuating dynamics of sparsely crosslinked actin gels with dual-feedback nonlinear microrheology", PHYSICAL REVIEW E, 108, 034601 (2023).
5. K. Okamoto, H. Fujita, Y. Okada, S. Shinkai, S. Onami, K. Abe, K. Fujimoto, K. Sasaki, G. Shioi, T. Watanabe,

"Single-molecule tracking of Nanog and Oct4 in living mouse embryonic stem cells uncovers a feedback mechanism of pluripotency maintenance", THE EMBO JOURNAL, e112305 (2023).
6. T. Nozaki, **S. Shinkai**, S. Ide, K. Higashi, S. Tamura, M. Shimazoe, M. Nakagawa, Y. Suzuki, **Y. Okada**, **M. Sasai**, S. Onami, K. Kurokawa, S. Iida, K. Maeshima, "Condensed but liquid-like domain organization of active chromatin regions in living human cells.", SCIENCE ADVANCES, 9, eadf1488 (2023).
7. ***T. Ariga**, K. Tateishi, ***M. Tomishige**, ***D. Mizuno**, "Nonthermal Fluctuation Accelerates Molecular Motor Kinesin", 生物物理, 63, 86 (2023).
8. ***S. Shinkai**, H. Itoga, K. Kyoda, S. Onami, "PHi-C2: interpreting Hi-C data as the dynamic 3D genome state", BIOINFORMATICS, 38, 4984 (2022).
9. ***Y. Kitadate**, S. Yoshida, "Regulation of spermatogenic stem cell homeostasis by mitogen competition in an open niche microenvironment", GENES GENET. SYST., 97, 15 (2022).
10. S. Iida, **S. Shinkai**, Y. Itoh, S. Tamura, M. Kanemaki, S. Onami, K. Maeshima, "Single-nucleosome imaging reveals steady-state motion of interphase chromatin in living human cells", SCIENCE ADVANCES, 8, eabn5626 (2022).
11. S. Fujishiro, ***M. Sasai**, "Generation of dynamic three-dimensional genome structure through phase separation of chromatin", PROC NATL ACAD SCI USA, 119, e2109838119 (2022).

研究成果

(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

A 班(生体分子の設計原理)

研究目標：

A 班(A01 班のみ)は、統計力学・情報熱力学の理論を実際の生体分子機械へ適用し、生体分子機械の設計原理の解明を目指してきた。このため、①一分子計測に適用可能な形での情報熱力学理論の整備、②情報熱力学計測に必要な品質・量の一分子計測を実現するための計測技術の整備、③細胞内非平衡混雑環境を理解するための非平衡多体現象の基礎理論の確立を目標とした。

達成状況：

佐々らは、岡田・川口ら A 班メンバーとの議論などを通じて情報熱力学理論を発展させ、熱力学不確定性関係を生体分子機械のようなゆらぎが支配的なミクロ系へと拡張することに成功した(**PNAS 2020**)。さらに、相関に着目して効率を議論する新しい理論的枠組(**PRL 2023a**)、マクロ系とミクロ系をつなぐメソスケールの情報ダイナミクスについての基礎理論(**PRL2023b, c**, **PRL2024**)、生体高分子の複雑性の情報熱力学(**PRR2023**)、B01 班伊藤研との共同研究による非平衡系におけるエントロピー生成分解の理論(**PRE 2022, PRR 2022**)など基礎理論構築で多くの成果を上げた。

岡田らは、情報熱力学的解析に必要な高精度・高速・長時間の計測を可能とする新規顕微鏡光学系および蛍光プローブの開発を行い(**ACIE 2024, Nat Meth 2023, Nat Biotech 2022**)、熱力学的不確定性関係を用いた新しいエントロピー生成推定理論(B01 班、PRE2020)による分子モーターの 1 分子効率計測や、磁気ピンセットを用いた分子モーターの 1 分子効率計測に成功した(論文作成中)。また、佐々・川口らとの共同研究により、細胞内非平衡混雑環境での分子モーター加速現象の理論モデルを構築し、神経細胞内での実験検証を進めている(論文作成中)。開発した計測技術は、細胞内液液相分離(**Nature 2020, Mol Cell 2023**)、ゲル-ゲル相分離現象の経時観察(**Nat Mater 2023**)など共同研究にも供された。

川口らは、高分子系に修飾変化の情報を取り込んだ構造転移のミニマルな理論模型の提案(**Phys Rev E 2019**)、対応する実験系としての再構成クロマチンの一分子計測(論文作成中)、細胞内液液相分離の基礎理論としてのヘテロポリマーの相互作用・相分離の物理(**Phys Rev X in press**, arXiv:2401.07826), 量子アクティブマターの提案と非平衡性による秩序形成メカニズムの解明(**Phys Rev Res 2022, 2024**)など、理論と実験の両面で成果を上げた。

B 班(細胞における情報処理)

研究目標：

1 細胞レベルでの情報処理を対象とする B 班の各計画班の目標は、以下の通りである。B01 班では、情報熱力学に基づいて生体情報処理の理論的研究を行うとともに、情報熱力学の理論そのものを拡張することを目的とした。B02 班では、大腸菌走化性をモデルとして、関係する全タンパク質の挙動を 1 細胞レベルでイメージングし、定量的計測により理論解析のためのデータ取得を行ってきた。B03 班は、真核細胞内情報伝達を対象に、リガンド-受容体-細胞内情報伝達系における情報の流れの定量化や、細胞内情報伝達系の符号化原理の解明を目指して、実験系の構築、データ解析プラットフォーム構築およびデータ取得・解析を行った。

達成状況：

B01 班では、情報幾何、リソース理論、トポロジーといった数理的な手法を活用し、多くの成果を上げた。沙川・伊藤による熱力学不確定性関係に基づく新たなエントロピー生成の推定手法(**PRE 2020**)は、生体情報処理などの複雑な確率過程に適用可能であり、領域内共同研究で分子モーター、細胞内情報伝達など様々な系への応用が進められている。

伊藤は、確率と幾何を結び付ける数理的概念である情報幾何と最適輸送を、熱力学へと応用することで、生体情報処理のコストを明らかにする基盤となる成果を得た(**PRX 2020, PRR2021**)。

沙川は、従来のトポロジカル物理を大きく拡張する研究を行い、その生物系との関係を議論した。バルクエッジ対応と呼ばれるトポロジカル物理の基本原理が、非エルミート系では破れうることを示し、それがバクテリア集団などのアクティブマターで生じることを理論的に提案した(**Nat Comm 2020**)。また、非線形トポロジカル同期(**PRR 2022**)、非線形チャーン数と非線形性誘起トポロジカル転移(**Nat Phys 2024**)など「非線形トポロジー」という新分野を開拓している。

B02 班では、CheW, CheZ, CheY, CheB のイメージングが確立され、CheZ の局在の違いによる情報伝達(Biomolecules 2020)などの成果が挙がっている。また、CheY-CheZ 間の FRET 計測による情報伝達測定とモーター回転方向転換の同時計測にも成功し、低濃度リガンドに対する予想外の適応特性を見出すなどの成果をあげてきた。これらの実験系を駆使して、適応物質 CheB の局在(論文投稿中)、バクテリアの走化性応答について受容体からべん毛モーターに至る情報伝達の情報量推定(C01 小林研との共同研究、論文作成中)などの成果が上がっている。

B03 班では、①リガンド-受容体-細胞内情報伝達系における情報の流れの特徴化と定量化について、受容体占有率がわずか 6 cAMP 分子／細胞でも走化性を誘導できる(**BBRC 2021**)などの驚くべき結果を得た。②多様なリガンドの細胞内情報伝達系による符号化原理については、G タンパク質共役型受容体の多様な下流シグナル動態を解析し、動的符号化の可能性を強く示唆する結果を得た(**Biochem J 2022**)。③細胞内情報伝達系の不均一性と細胞機能の情報の物理学では、細胞の不均一性が顕著な細胞周期に着目し、細胞内収縮力を走査する新規光遺伝学ツール(OptoMYPT)を開発した(**Nat Comm 2021**)。また、細胞周期のマスター制御因子 CDK 活性の FRET バイオセンサーを開発した(**Dev Cell 2024**)。

C 班(細胞集団の秩序創発)

研究目標：

C 班は、細胞集団の協同的現象や秩序形成を主な対象として、情報熱力学を拡張・発展させることを目指した。理論班である C01 班は熱力学的変分構造を媒介に、適応・学習などの生体の高次機能を情報熱力学と連結する理論を、化学反応・1 細胞・多細胞の各階層で展開してきた。C02 班は、高密度大腸菌集団という独自の実験系を確立し、熱統計力学の観点から高密度細菌の集団状態を左右する支配原理を追求した。C03 班は、モルフォゲンなどの情報分子濃度勾配による細胞集団運動や発生制御に対して、時間的・空間的に定量制御された濃度勾配を付与する実験系を開発し、応答を定量的に計測することで、情報熱力学理論に基づく解析を可能とする基盤を整備した。

達成状況：

C01 班では、①化学反応レベルでは、情報熱力学の方法論を非線形な平衡・非平衡化学反応へ拡張するヘッセ幾何学の方法を構築し(**PRR 2022a, b, c, d** など)、自己触媒反応と体積増加が共役した自己複製

過程の熱力学的条件と熱力学的コストを明らかにした(**PRR 2022, PRR 2024**)。②一細胞レベルでは、大腸菌走化性における最適性を感知と制御の両面で明らかにした(**PRL 2021, PRR 2022e**)。また、走化性情報処理において伝達される情報量を定量化する方法論を B02 とともに構築した(論文準備中)。さらに、生体のリソース制約を考慮した新しい推定・制御理論を構築し、その方法論を多細胞系にも拡張した(**Entropy 2022, 2023a, b**)。③多細胞レベルでは、集団の進化と個体の学習を統一的に捉える理論を構築し、個の学習が進化を本質的に加速させることを示した(**PRR 2022f**)。

C02 班はまず、高密度細菌集団の均一培養観察を実現する微小流体デバイス「広域マイクロ灌流系」の開発に成功した。本デバイスにより細菌集団の均一培養条件下の運動観察を実現し、高密度細菌集団のガラス転移を発見、それに伴う集団秩序創発と状態変化の特徴解明に成功した。本成果は、C02 班が目標とした秩序創発と状態変化の物理原理に迫る主要な成果である。C02 班ではまた、微細加工技術によって高密度細菌集団の閉じ込め強度を変化させ、細菌集団運動相の状態変化過程を捉えるとともに、状態変化を通した支配方程式の検証と、状態変化を司る物理機構の解明にも成功した。さらに、開発デバイスを用いて、細菌集団の飢餓条件への環境変化に対する応答を計測し、飢餓過程における細胞サイズ分布の頑健性を発見するとともに、頑健性を生み出す機構の洞察を得た。さらに高密度細菌のコロニー成長における配向秩序の役割を検討し、トポロジカル欠陥がコロニー三次元成長に影響する因子であることの同定にも成功した。以上により、C02 班が目指した高密度細菌集団の秩序形成や状態変化を司る物理原理の開拓を様々な面から実現した。

C03 班では、走化性や走触性の誘引場情報の読み取りによる細胞の移動方向の決定、さらには発生組織上に含まれる情報場による細胞分化領域の決定、に関する特性を明らかにすることを目的とした。具体的対象の定量的解析に加え、解析に必要な手法、材料の開発を行った。具体的な成果としては、①光遺伝学ツールを用いた収縮制御により、アフリカツメガエル胚におけるモルフォゲン排出機構を解明した(**iScience 2023**)。②粘菌のアクチンパッチが、膜上の反応拡散場の生成と消滅、進行方向の調節という機構によって、基質の形状情報を読み取ることを示した(**PNAS 2021**)。③好中球の誘引場の読み取りを題材として、細胞の時空間情報処理に関わる並行するシグナル経路が、時間スケールを使い分けていることが明らかにした(査読中、bioRxiv)。これら C03 班の成果は、複雑な多細胞組織の情報場としての性質を明らかにするための手法と、細胞と組織レベルの状態遷移に関わる具体的な量的変換の様式を浮かび上がらせている。

図 1. 佐々プレスリリース資料

(2) 本領域研究により得られた主な成果

A01 佐々研:分子機械におけるゆらぎと応答の基本限界 PNAS 2020

佐々らは、相対エントロピーという情報論理的な量に着目することで、熱力学不確定性関係を一分子実験のような、ゆらぎが支配的なミクロ系へと拡張することに成功し、ゆらぎ、応答、エントロピー変化の間に成立するトレードオフ関係だけでなく、さまざまな測定量に対するトレードオフ関係式を系統的に導出する理論的枠組みの確立に成功した(**PNAS2020**, 図 1)。A01 班の研究目標である生体分子機械の設計原理を考えるための基盤となる理論的枠組みにとどまらず、〈why(設計原理)を探求する生命現象の情報物理学〉という本研究領域の最終目標につながる理論基盤であり、研究期間前半を代表する重要な成果である。現在、これを発展させて、分子モーターの「効率」を計測する実験が岡田研との共同研究として進行中である。

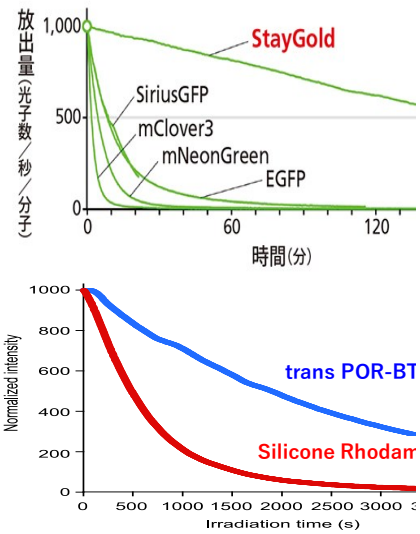

図 2. 新規蛍光プローブと既存プローブの褪色速度の比較

A01 岡田研：超耐光性蛍光プローブの開発 ACIE 2024, Nat Meth 2023, Nat Biotech 2022

情報物理学を利用して生命現象を解析するためには、従来の生物学実験より桁違いに多数回の計測が求められる。蛍光顕微鏡を用いた観察では、蛍光色素・蛍光タンパク質の光褪色により、実質的な計測回数が制限される。本領域発足後、理論家との議論を通じて、この問題が本質的な制約となることが明確化したため、岡田らは、蛍光色素・蛍光タンパク質の開発を行っている研究者との共同研究

を進め、従来の蛍光色素・蛍光タンパク質より 100 倍(以上)褪色しづらい新規蛍光プローブの開発に成功した(図 2 上：超耐光性緑色蛍光タンパク質 StayGold、下：超耐光性近赤外蛍光色素 *trans*POR-BT)。このような超耐光性蛍光プローブを用いることで、従来の 100 倍以上のデータ取得が可能となり、情報物理学の理論を用いた解析に必要なデータ量の確保が実現した。

A01 川口研：非平衡多体現象の基礎理論 PRX 2024 など

川口らは、平衡系の高分子ダイナミクスに修飾変化の情報を取り込んだモデルを提案し、構造転移が不連続的になる最小限のシナリオを提案した(**PRE2019**)。また、非平衡なマクロダイナミクスの基礎理論研究として、自己駆動粒子が多数集まったときに起きる相分離現象(Motility-induced phase separation=MIPS)について掘り下げ、細胞内の観察で仮定される平衡相分離と MIPS の関係を普遍性の観点から調べた研究と(arXiv 2020a)、量子多体系のモデルにおける相転移と秩序形成のメカニズム解明の研究 (**PRR 2022, 2024**)、また細胞集団運動におけるキラリティ駆動のトポロジカル端状態に関する研究(arXiv 2020c)、さらにクロマチンや膜のない細胞小器官の構成メカニズムを基礎づけるヘテロポリマーの相互作用の理論(図 3, **PRX 2024**)をまとめた。いずれも生物実験系と凝縮系物理理論を行き来する成果である。B01 の沙川らの理論や C02 竹内らの実験とも関係が深く、今後の発展が期待される。

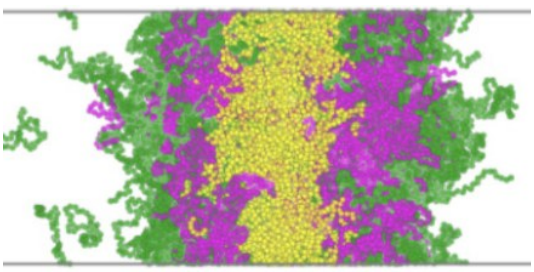

図 3. ヘテロポリマーが
三相分離する様子の MD 計算

B01 沙川研、伊藤研などの共同成果：機械学習を用いたエントロピー生成推定理論 PRE 2020

沙川らは、伊藤(B01 班)、Dechant (A01 班)らと共同で、熱力学的な不確定性関係の理論を構築・応用することで、機械学習によるエントロピー生成推定理論を構築することに成功した(**PRE 2020**)。これは生体時系列データのように短い時系列データでも精度よくエントロピー生成を推定できるものであり、A01 岡田研、B02 石島研などとの共同研究で実験データへの適用が進められている。

B01 伊藤研と B03 青木研の共同成果：細胞内情報伝達の情報熱力学的解析 bioRxiv 2020

伊藤らは、情報幾何を用いた情報熱力学の拡張・再定式化を進め(**A01 班 Dechant と共著** PRX 2020)、化学熱力学に基づいて細胞内化学反応ネットワークに適用可能な拡張に成功した(**PRR 2021**)。この理論的枠組みを **B03 班との共同研究**で、細胞内シグナル伝達の時系列データ解析に適用し、情報伝達速度制限の効率の定量化に成功した(図 4, bioRxiv 2020)。その結果、細胞密度や阻害剤の有無によって、情報処理効率がどのように変化するのかが明らかになった。本研究は、**訪問滞在型人材交流の成果**である。

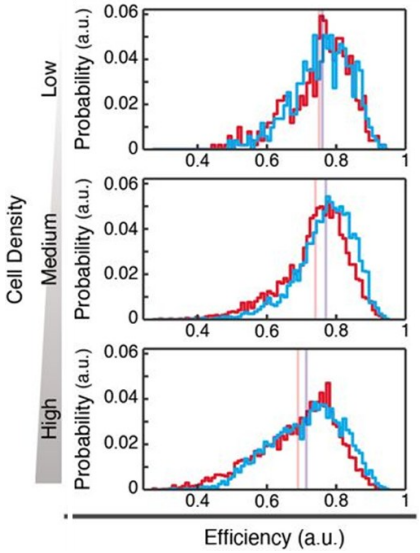

図 4. 細胞内情報伝達効率の解析

B02 石島研： CheZ 局在の違いによる細胞内情報伝達の変化 Biomolecules 2020, Biophys J 2021

石島らは、バクテリア走化性に関わるすべてのタンパク質の蛍光標識、イメージングを進めており、CheW, CheZ, CheY, CheB などの標識・イメージングを確立してきた。その結果、CheZ の局在の違いや CheY-P 濃度の細胞内変動による情報伝達の様子を明らかにすることができた(Biomolecules, 2020, Biophys J 2021)。こうして取得可能となった定量的なイメージングデータは、**C01 小林研との共同研究**で理論的解析が進められている。

B03 青木研： 多様なリガンドの細胞内情報伝達系による符号化原理 Biochem J 2022

G タンパク質共役型受容体 GPCR はヒトゲノムに 800 種類以上存在し、様々な生物機能の創発に関わっているが、GPCR の下流の細胞内情報伝達系は大別すると Gαs、Gαi、Gαq、Gα12/13 の 4 種類と

限られている。この 4 種類がどのようにして 800 種類もの情報を符号化しているのか、その符号化原理の解明を目的とした。

この問題にアプローチするため、各 Gα の下流シグナル（cAMP や Ca2+、RhoA、ERK）に対する蛍光レポーターを用いて、1 細胞レベルでこれらの 4 種類の Gα の活性を多重蛍光イメージングにより可視化、定量化するための実験系を構築し、74 種類の GPCR の下流シグナル伝達系のダイナミクスを定量化した(図 5)。時系列データを基にした解析により、少なくとも 2 bit 程度の相互情報量を細胞は得ていることを予備的な計算から見積もっている。このような解析の結果、動的符号化が行われている可能性が強く示唆された。

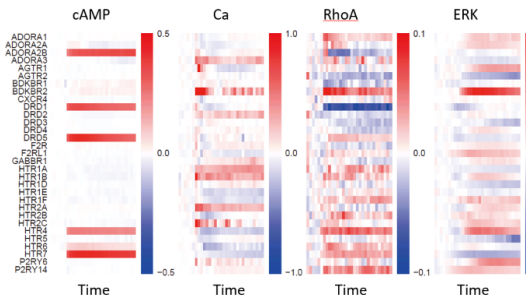

図 5 GPCR 下流シグナルの動態(一部)

C01 小林研： 大腸菌の勾配検知機構の情報論的解析 Phys Rev Lett 2021, Phys Rev Res 2022

小林らは、最適制御や強化学習の理論を元に、1 細胞レベルの走化性を部分でなく全体としてモデル化し、走化性における利得(分子源への迅速な到達/忌避)と、コスト(環境情報取得・運動駆動)の関係を変分構造の枠組みで明らかにすべく、B02 石島研と共同で研究を進めている。

本研究では、大腸菌化学走性における勾配感知過程を最適フィルター理論を用いてモデル化し、最適な勾配感知に必要な動的構造を導出した。そして方程式に適切な座標変換などを施すことで、大腸菌化学走性で標準物理化学モデルとして使われている Tu・Shimizu のモデルと同一になることを見出した。最適フィルターモデルでは、標準モデルで理論的に導けなかったメチル化によるフィードバック制御関数形状が陽に求まることから、この関数形状を実際の大腸菌からの計測と比較し非常によく一致することを確認した。この結果は大腸菌の勾配感知が情報論的に最適な構造を持つことを示唆する(Phys Rev Lett 2021)。

また、この枠組みにモーター制御も加えた走化性機構全体を考え、制御に伴うコストをエントロピー正則化最適制御の枠組みでモデル化し、感知と制御の両面で大腸菌走化性が最適に近いことを明らかにした(図 6)。

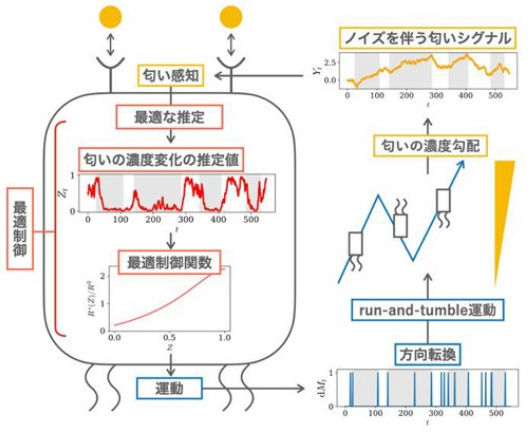

図 6. 大腸菌化学走性の最適制御理論

C02 竹内研： 広域マイクロ灌流デバイスの開発 Phys Rev Lett 2020a, b, Commun Phys 2021

竹内らは、高密度細菌集団を均一環境下で長時間培養・観察するのに適した独自の微小流体デバイスを開発した(図 7)。さらに、本デバイスの特長を活かして、成長条件から非成長条件への切替時の細菌形態変化の統計規則を発見した。本現象は、染色体複製過程による情報記憶を有するモデルで再現され、当初計画になかった情報物理学的進展に繋がった(Commun Phys 2021)。

この派生的結果として **A01 川口研との共同研究**で、細胞集団等の増殖過程では、集団の境界線に特徴的かつ普遍的な揺らぎの統計則を解析した。細胞集団を模した増殖過程を非生物実験で実現し、揺らぎの普遍法則に関する変分原理や非平衡定常状態に関する理論検証に成功した(Phys Rev Lett 2020a, b)。

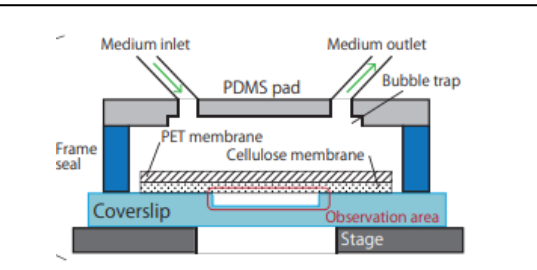

図 7. 広域マイクロ灌流デバイス

C03 澤井研： 微弱シグナル下の細胞情報処理 PNAS 2021

真核細胞の走化性等の一方向的運動においては、仮足がいわゆる自発的に形成されたのち、これが誘引性分子によって増幅されると考えられている。多細胞組織内のような複雑な環境では、リガンド・受容

体の特異的相互作用以外にも、細胞外環境の微小ゆらぎが増幅されることが考えられる。そこで、細胞性粘菌の底面に形成される F-アクチンに富んだ自己組織化パッチ（アクチンパッチ）の生成と伝播に着目し、基質との接触によって生じる細胞膜上のシグナル応答の定量化を行った。

マイクロメートルスケールの凹凸構造をもつ基質を作成し、基質曲率依存性の解析を行ったところ、アクチンパッチは PI3K 非依存的にリッジ上で選択的に出現すること、アクチン重合阻害下においても Ras-GTP の集積という形で観察されることを見出した。さらに、頂端部にさまざまな曲率を持ったリッジを用いた解析から、曲率半径 R = 3 μm の凸曲面上に強く拘束されること、それ以上の曲率半径では顕著なトラッピング効果が認められないことが明らかになった(図 8)。

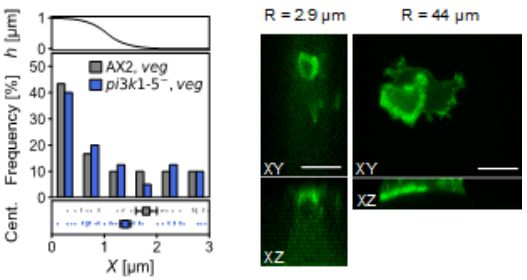

図 8.(左)基質表面の形状と Ras-GTP パッチの生成位置の分布
(右)リッジ上のアクチンパッチ

公募班 D01 金澤：非マルコフ過程の場の理論的解法の開発 PRR 2024, 2023, 2020, PRL 2020 など

金澤らは、非マルコフ過程を解析する新しい理論を、場の理論をベースに開発した。流体相互作用が重要な生物物理系では、揺らぎの非マルコフ性が顕在化した結果として異常拡散現象が現れることが知られている（金澤 Nature 2020)。しかし、非マルコフ過程を解析する理論的な枠組みは今まで発達してこなかった。そこで、ホークス過程と呼ばれる非マルコフモデルを題材に、非マルコフ過程を場のマスター方程式に埋め込んで解析する手法を開発した(**PRL2020, PRR2020, PRR2023**)。さらに、マルコフ埋め込み方を発展させることで、任意の 1 次元非マルコフジャンプ過程を記述できるマスター方程式を導出した(**PRR2024**)。本結果はどのような非マルコフ・ジャンプ過程を包括できる初めての解析的手法であり、細胞内混雑環境など非マルコフ的拡散現象を理解する理論基盤としての発展も期待される。

公募班 D02 谷本(拓)研： 連合学習におけるキノコ体出力神経の機能解析 Curr Biol 2021, eLife 2021

谷本らは、ショウジョウバエの記憶中枢である脳構造キノコ体において、全ての出力神経細胞種の機能を一時的に阻害し、嗅覚報酬・忌避記憶の獲得・保持・行動発現における動態変化を網羅的に解析した。これにより、連合記憶に基づいた多様な匂い探索行動は、同一脳構造からの別々の指令系統により並行して制御されること（**Curr Biol 2021**)、ドーパミンシナプスの制御により報酬効果が調節されること(**eLife 2021**)などを明らかにした。