

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23115001

研究課題名（和文）少数性生物学一個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求－

研究課題名（英文）Spying minority in biological phenomena -Toward bridging dynamics between individual and ensemble processes-

研究代表者

永井 健治（Nagai, Takeharu）

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：20311350

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 57,700,000 円

研究成果の概要（和文）：総括班では、各研究グループがスムーズに自発的研究交流を推進するための場を提供することに専念した。そのために、通常の領域会議は夏冬の年2回開催し、構成メンバーが自発的に開催する研究会も積極的にサポートしてきた。この他、班員以外の研究者への成果発信と研究交流を目的とした国内・国際シンポジウムの開催を積極的に行った。また、研究の推進や産学連携活動を推進するために、技術開発支援班として参加しているメーカー（20社）との合宿形式勉強会を開催し、バイオナノフォトンクス Consortium を開設して領域内外の研究者、技術者への支援を行った。さらに、若手研究者向けに2週間におよぶトレーニングコースを毎夏開催した。

研究成果の概要（英文）：This organizing group was engaged in providing opportunities to facilitate exchange and cooperation for the researchers of this project. For this purpose, we held the formal meeting twice a year in summer and winter season. Alternately, we supported the meetings by members with free will. In order to spread our achievements and promote the research cooperation outward, we also held many symposiums in conferences including international meetings held in Taipei and Hawaii. In addition, we held retreat style meetings with supporting companies (20 manufacturers) to discuss future industry-academia collaboration, and also established the Bionanophotonics Consortium as a venue for promotion of researches and industry-academia collaboration. Furthermore, we held a training course for young researchers over 2 weeks in every summer.

研究分野：生物物理学

キーワード：少数性 個性 協働性 コヒーレンス 自己組織化 エルゴード性 多階層間相互作用 生物物理

## 1. 研究開始当初の背景

生命システムでは、分子数が1個から数万個と多種多様な成分が階層的に関与しあっている。分子が数〜数十個程度になると「数」の離散性が顕著となり、フィードバック回路等の動作不安定が誘発される。一方、こうした少数分子の離散性が、システムの可塑性・適応性をもたらす重要な役割を果たす可能性も示されている。例えば、生物において同じ種は、基本的に同じゲノムを持つことが知られているが、近年のシーケンシング技術の進歩より、ゲノムにはかなりの個体差(多型)が存在することが明らかになった。ヒトの場合、このようなゲノムの多型が発がん、生活習慣病、精神疾患など、様々な疾病に関与することが示されつつあるものの、ゲノムが同じクローンでも、個体によって、異なる表現型を示す例が古くから知られている。例えば、バクテリアなどのクローン集団に、抗生物質を与えると、大多数の細胞がすみやかに殺される一方で、一部の細胞が非常に長い期間生き残る(パーシスタンス)。同じようにクローンである培養細胞(がん細胞など)でも、薬剤に対する感受性は様々であることが経験的に知られている。最近、遺伝的にクローナルなバクテリア内のタンパク質(約1000種類)の個数が計測され、60%もの種類のタンパク質の数が10個以下であり、それらの個数に驚くほどの個体差があることや、その個数が「少数」になればなるほど、バラツキが大きくなることが発見された(Taniguchiら Science 2010)。これはつまり、分子の数が「少数」であることにより、個体のバリエーションが生み出だされることを示している。上述の薬剤に対する感受性の違いはこのような少数分子の僅かな発現量の差によって生み出されるかも知れない。その一方で、生物は「少数」のインプットから驚くほど安定な(頑健な)アウトプットを引き出せることも知られている。例えば、1個の神経成長円錐はたった30個のNGFに応答し、指状突起から葉状突起へ大きく形態を変化させることが知られている(Taniら J. Neurosci 2005)。つまり、生物は「少数性」をうまく使い分け、驚くほどの適応性と頑健な構造を生み出していると言えよう。少数の要素分子によって頑健な構造・機能が生み出される際には、例えば、筋収縮において複数のアクチンとミオシンが協同して滑り反応を起こすように、各構成要素の協同的な振る舞いが観察される。これまでアクチン-ミオシンを含め生体分子の“単分子”の素過程を観察した例は数多く報告されているものの、“少数分子間”で生まれる協同性の素過程を生きた細胞内において解析した報告は“皆無”であり、少数の要素分子が如何にして高い協同性を生み出すのかについては全く分かっていない。また、細胞内における少数の分子反応を扱う理論が未整備であったことに加え、少数

分子の細胞内挙動を操作し計測する技術も無かったため、少数分子反応システムという観点ではこれまでほとんどアプローチされてこなかった。そこで本領域研究では、数学から物理学、化学、生物学までを含む広範囲な研究者の交流を促進することで、

- ① 生命現象における少数性問題の発掘
  - ② 少数性問題にアプローチするための技術開発
  - ③ 少数性が関わる生物学の探求
  - ④ 少数性の分子反応を扱う理論の構築
  - ⑤ 構成的手法による少数性理論の検証
  - ⑥ 少数性生物学的パラダイムの流布
- の六つに取り組み、以って少数性生物学という新学術の創成を図る。

## 2. 研究の目的

本領域研究では、顕微光学、MEMS工学、蛍光物理化学、合成有機化学、タンパク質工学、細胞生物学、システム生物学、数理科学など多岐にわたる専門家を結集した学際研究を推進する。このような取り組みにおいては、明快な研究目的を掲げるとともに、各研究グループ間における緊密な連携が欠かせない。

したがって、総括班の役割は、まず各研究リーダー同士の交流を積極的に促進させるための領域会議運営を核とする。また、少数性生物学の学際研究に関する動向を調査する上でも、国内外からの招待講演者を交えた企画シンポジウムを行なう。さらに領域以外の研究者も積極的に参加可能な研究会や、大学院生・ポスドクを対象にした少数性生物学トレーニングコースを開催し、領域外の研究者に対し少数性生物学の考えを発信していく。

## 3. 研究の方法

本研究領域では、少数の要素(分子、細胞など)から構成されるシステムが関わる生命現象(small number issue)や、たとえ多数の要素が存在したとしてもその内の少数要素によりシステム全体のアウトプットが左右される生命現象(minority issue)に着目し、以下の研究を展開した。

- A01 分子・細胞の数や機能の計測と制御を可能にする基盤技術開発研究
- A02 モデル生命現象にA01で開発した技術で切り込む解析研究
- A03 A02で得られたデータをもとに、少数分子系理論の構築と再構成系による理論検証

これらの研究を実質的・継続的・共鳴的に推し進める為に、以下の活動を企画・運営し、最終的には生命現象を「少数性」の観点からアプローチする科学的思考法および方法論を創出すると共に、少数性生物学的パラダイムを研究者コミュニティーや一般社会に発信した。

### (1) 領域会議運営の企画、運営

本研究領域は、個と多数の狭間である少数個の要素分子が織りなす生命系の化学反応システム全過程を統合的に扱った。そのため、顕微光学、蛍光物理化学、合成有機化学、細胞生物学、システム生物学、数理科学などの諸分野が一体となって、研究項目で分断されることなく研究を推進することに重点を置いた領域活動を行った。

研究者間のコヒーレンスを維持する最大のポイントは、領域会議における制限の無い人的交流である。従って、領域メンバー同士が十分な時間をかけてディスカッションできる濃密な場を提供するため、合宿形式の領域会議を年2回開催した。

また、領域運営をスムーズに行うための意見交換の場として、総括班会議を定期的に開催し、また、必要に応じてTV会議を開催した。

### (2) 研究支援

#### ①バイオナノフォトニクスコンソーシアム(BNPC)の運営

「少数性生物学」の推進、普及に欠かせないバイオフィotonics技術の共通利用施設および新技術開発のための産学連携活動の場として、大阪大学産業科学研究所内にバイオナノフォトニクスコンソーシアム(BNPC)を2012年10月1日に開設し、領域内外の研究者、技術者への研究支援を行なった。

### (3) 技術開発支援

新技術の開発を効果的に推し進めるために、顕微鏡、検出器、光源、光学部品、細胞培養、画像解析、イメージング試薬等々の専門的ノウハウを有する21社のエンジニアによって構成される技術開発支援班を総括班に設け、領域研究者に技術開発支援を行った。

### (4) トレーニングコース・研究会の企画、運営

#### ①トレーニングコースの開催

生体内で起こる少数分子によって引き起こされる現象を解明するために必要な顕微鏡観察技術(1分子観察、超解像顕微鏡)やデータ解析技術(画像解析、時系列データ解析)を講義・実習・ブレインストーミングを通して修得する2週間のトレーニングコースを平成25年から毎年開催した。

#### ②研究会の開催

領域内外の研究者との意見交換、ディスカッションを通じ、少数性生物学の深化を図ることを目的とする研究会の開催を支援した。

### (5) 企画シンポジウムの企画、運営

海外との交流の場を積極的に構築し、相互訪問、研究会企画を行なって日本発の情報を積極的に発信し、国際的なプレゼンスの獲得を目指した。また、教育現場、一般社会に向け、本活動を新しい生物学の展開として情報公

開を目的とし、国内外の学会にて領域主催の企画シンポジウムを行った。

### 4. 研究成果

### (1) 領域会議運営の企画、運営

以下の領域会議を合宿形式で1年に2回開催した。

また、全ての領域会議の際、総括班会議を同時開催し、領域運営をスムーズに行うための意見交換を行った。

1. キックオフミーティング, 2011/09/21, 京都大学(京都府京都市)
2. 第1回領域会議, 2012/02/18 ~ 2012/02/20, ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡ニセコ町)
3. 第2回領域会議, 2012/06/11 ~ 2012/06/12, 湖邸滋びわこクラブ(滋賀県大津市)
4. 第3回領域会議(第1回国際会議同時開催), 2012/10/16 ~ 2012/10/19, Academia Sinica Activity center(台北, 台湾)
5. 第4回領域会議, 2013/02/27 ~ 2013/03/02, ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡ニセコ町)
6. 第5回領域会議, 2013/06/15 ~ 2013/06/16, 湖邸滋びわこクラブ(滋賀県大津市)
7. 第6回領域会議, 2014/02/20 ~ 2014/02/23, ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡ニセコ町)
8. 第7回領域会議, 2014/06/21 ~ 2014/06/22, 湖邸滋びわこクラブ(滋賀県大津市)
9. 第8回領域会議, 2015/01/29 ~ 2015/01/31, ルスツリゾート(北海道虻田郡留寿都村)
10. 第9回領域会議, 2015/06/05 ~ 2015/06/07, 万国津梁館(沖縄県名護市)
11. 第9回領域会議・サテライトミーティング, 2015/06/07, 沖縄県市町村自治会館(沖縄県那覇市)

### (2) 研究支援

#### ①バイオナノフォトニクスコンソーシアム(BNPC)の運営

施設の利用者は1ヶ月平均で50名にのぼり、バイオフィotonics技術の推進を図ることができた。

### (3) 技術開発支援

技術開発支援班メンバーには、積極的に領域会議に参加し、技術提供を行っていただいた。

その結果、30件を越す、領域メンバーと技術開発支援企業との共同研究が実施されている。

#### (4) トレーニングコース・研究会の企画、運営

##### ① トレーニングコースの開催

少数性生物学の概念及び方法論を一通り学ぶことが可能な2週間に渡るトレーニングコースを研究期間中3回開催し、博士後期課程学生・ポスドク研究者・助教等を中心とした、総計73名の若手研究者に対して教育・訓練を行った。

1. 第1回少数性生物学トレーニングコース, 2013/07/28~2016/08/10, 大阪大学産業科学研究所(大阪府茨木市), 受講者24名
2. 第2回少数性生物学トレーニングコース, 2014/07/20~2014/08/02, 大阪大学産業科学研究所(大阪府茨木市), 受講者26名
3. 第3回少数性生物学トレーニングコース, 2015/07/27~2015/08/09, 大阪大学産業科学研究所(大阪府茨木市), 受講者23名

##### ② 研究会開催支援

領域内外の研究者との意見交換、ディスカッションを通じ、少数性生物学の深化を図ることを目的とする以下の研究会の開催を支援した。

1. 第1回少数性生物学研究会, 2013/07/11, 東京大学本郷キャンパス(東京都文京区)
2. 第1回少数性生物学データ検討会, 2014/02/21, ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡ニセコ町), 世話人: 富樫祐一(広島大)
3. 第1回少数性生物学デバイス研究会, 2014/06/15~2014/06/16, ラフォーレ那須/ニコン黒羽工場(栃木県那須郡那須町)
4. 第2回少数性生物学研究会, 2014/10/21~2014/10/22, 和みの宿いい田(北海道積丹郡積丹町), 世話人: 永井健治(阪大)、石島秋彦(東北大)
5. 第2回少数性生物学データ検討会, 2014/10/31, 広島パシフィックホテル(広島県広島市), 世話人: 富樫祐一(広島大)
6. 第3回少数性生物学討論会, 2014/12/20, 大阪大学産業科学研究所(大阪府茨木市), 世話人: 永井健治(阪大)
7. 第3回少数性生物学データ検討会, 2015/01/30, ルスツリゾート(北海道虻田郡留寿都村), 世話人: 富樫祐一(広島大)
8. 第2回少数性生物学デバイス研究会,

2015/03/25~2015/03/26, ホテル紫苑/盛岡セイコー工業株式会社(岩手県盛岡市), 世話人: 原田慶恵(京大)

9. 第4回少数性生物学討論会, 2015/04/18, 北海道大学電子科学研究所(北海道札幌市), 世話人: 小松崎民樹(北大)
10. 第5回少数性生物学討論会, 2015/05/24~2015/05/25, 民宿いかだや(兵庫県淡路市), 世話人: 永井健治(阪大)、石島秋彦(東北大)
11. 第3回少数性生物学デバイス研究会, 2015/09/09, ヘルツ株式会社/岡本光学加工所(神奈川県横浜市), 世話人: 石島秋彦(阪大)
12. 第1回産学アライアンス討論会, 2015/09/11, にしやま旅館(石川県白山市), 世話人: 田端和仁(東大)
13. 少数性生物学研究会 2016~少数性生物学の未来を語る~, 2016/02/14~2016/02/16, ホテルミリオーネ(北海道札幌市), 世話人: 小松崎民樹(北大)

#### (5) シンポジウムの企画、運営

領域研究の情報公開を目的とし、以下のシンポジウムの企画、運営を行った。

1. 第84回日本生化学会大会・シンポジウム「1分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」, 2011/09/21, 京都国際会議場(京都府京都市), オーガナイザー: 原田慶恵(京大)、永井健治(北大)
2. 第50回日本生物物理学会年会・シンポジウム「1分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」, 2012/09/22, 名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市), オーガナイザー: 石島秋彦(東北大)、永井健治(阪大)
3. 生理研研究会 シグナル伝達研究の新发展(協賛), 2012/10/01~2012/10/02, 岡崎コンファレンスセンター(愛知県岡崎市)
4. 第1回国際会議「Paradigm Innovation in Biology: Novel Strategy and Thinking」, 2012/10/16~2012/10/19, Academia Sinica Activity center(台北, 台湾), オーガナイザー: Peilin Chen(Academia Sinica)、前島一博(遺伝研)
5. 新学術領域「少数性生物学」「超高速バイオアセンブラ」ジョイント研究会, 2012/11/19, 東京大学生産技術研究所(東京都目黒区)
6. International Joint Symposium on Single-Cell Analysis(共催), 2012/11/27~2012/11/28, 京都リサー

- チパーク(京都府京都市)
7. 第35回日本分子生物学会年会・ワークショップ「分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」, 2012/12/11, 福岡国際会議場(福岡県福岡市), オーガナイザー: 永井健治(阪大)、原田慶恵(京大)
  8. 第85回日本生化学会大会・シンポジウム「少数性: 生化学の新たな視点」, 2012/12/16, 福岡国際会議場(福岡県福岡市), オーガナイザー: 今田勝巳(阪大)、野地博行(東大)
  9. 日本生体エネルギー研究会第38回討論会(協賛), 2012/12/22~2012/12/24, 岡山大学薬学部大講義室(岡山県岡山市)
  10. 14th International Membrane Research Forum(共催), 2013/03/15~2013/03/17, 京都大学 iCeMS 本館(京都府京都市)
  11. 日本顕微鏡学会 第69回学術講演会・シンポジウム「最先端バイオイメージングによる生命システムの動作原理解明にむけて」, 2013/05/22, ホテル阪急エキスポパーク(大阪府吹田市), オーガナイザー: 永井健治(阪大)、上田昌宏(阪大)、岡田康志(理研)
  12. 第65回日本細胞生物学会大会・シンポジウム「少数要素の分子反応的視点から細胞生物学的現象を理解する試み」, 2013/06/20, ウィンクあいち(愛知県名古屋市中区), オーガナイザー: 原田慶恵(京大)、永井健治(阪大)
  13. 第86回日本生化学会大会・シンポジウム「使える! マイクロデバイス」, 2013/09/11, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), オーガナイザー: 野地博行(東大)、竹内昌治(東大)
  14. 第51回日本生物物理学会年会・シンポジウム「少数個分子の協同が生み出す生命機能のメカニズム」, 2013/10/29, 国立京都国際会館(京都府京都市), オーガナイザー: 政池知子(東京理科大)、広瀬恵子(産総研)
  15. 定量生物学の会 第六回年会(協賛), 2013/11/22~2013/11/24, 大阪大学銀杏会館(大阪府吹田市)
  16. 第36回日本分子生物学会年会・ワークショップ「遺伝子発現のゆらぎ・学習の動作原理を測る・導く」, 2013/12/04, 神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市), オーガナイザー: 前島一博(遺伝研)、上田泰己(東大・理研)
  17. 第36回日本分子生物学会年会・日本分子生物学会 公開プレゼンテーション「生命世界を問う」, 2013/12/06, 神戸国際会議場 ポートピアホール(兵庫県神戸市)
  18. 第1回 新学術領域「植物環境感覚」 「少数性生物学」 ジョイントシンポジウム, 2013/12/17, 大阪大学中之島センター(大阪府大阪市)
  19. Tokyo ATPase Workshop(協賛), 2014/06/02~2014/06/03, 東京大学弥生キャンパス武田ホール(東京都文京区)
  20. 第66回日本細胞生物学会大会・シンポジウム「遺伝情報を司るDNAのふるまい」, 2014/06/12, 奈良県新公会堂(奈良県奈良市), オーガナイザー: 前島一博(遺伝研)、原田慶恵(京大)
  21. 日本物理学会 2014年秋季大会・シンポジウム「N=1と∞の狭間の生命現象の物理」, 2014/09/09, 中部大学春日井キャンパス(愛知県春日井市), オーガナイザー: 富樫祐一(広島大)
  22. 第52回日本生物物理学会・シンポジウム「少数性、数揺らぎが創出する機能のシナリオ」, 2014/09/26, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市), オーガナイザー: 小松崎民樹(北大)、永井健治(阪大)
  23. 第87回日本生化学会大会・シンポジウム「疾患克服を目指したケミカルバイオフォトニクス技術」, 2014/10/17, 国立京都国際会館(京都府京都市), オーガナイザー: 浦野泰照(東大)、永井健治(阪大)
  24. 新学術領域「少数性生物学」・さきがけ「細胞機能の構成的な理解と制御」合同シンポジウム, 2015/02/01, ルスツリゾート(北海道虻田郡留寿都村)
  25. 2014年度べん毛研究交流会(協賛), 2015/03/02~2015/03/03, 合歓の郷ホテル&リゾート(三重県志摩市)
  26. 第53回日本生物物理学会年会・シンポジウム「少数分子が担う生命現象」, 2015/09/15, 金沢大学自然科学本館(石川県金沢市), オーガナイザー: 永井健治(阪大)、石島秋彦(阪大)
  27. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会・合同大会(BMB2015)・ワークショップ「生命を司る少数分子のふるまい」, 2015/12/02, 神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市), オーガナイザー: 前島一博(遺伝研)、上田泰己(東大・理研)
  28. PacifiChem2015・シンポジウム「Life at Small Copy Numbers」, 2015/12/19~2015/12/20, Sheraton Waikiki(Honolulu, Hawaii), オーガナイザー: 吉村成弘(京大)、Jie Xiao(Johns Hopkins Univ., USA)、Peilin Chen(Academia Sinica, Taiwan)
  29. 2015年度べん毛研究交流会(協賛),

2016/03/06～2016/03/08, 山形県天童温泉 滝の湯 (山形県天童市)

30. 新学術領域「少数性生物学」研究成果報告会, 2016/03/15, 東京大学伊藤謝恩ホール(東京都文京区)

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

総括班は、領域の運営や、班員の研究支援が主な業務であるため、本研究課題より、雑誌論文、学会発表、図書、産業財産権の取得はない。

[その他]

ホームページ等

領域 HP

<http://www.paradigm-innovation.jp/>

バイオナノフォトニクスコンソーシアム (BNPC) HP

[http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bs\\_e/src/](http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bs_e/src/)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究者代表者

永井 健治 (TAKEHARU NAGAI)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：20311350

##### (2) 分担研究者

上田 泰己 (HIROKI UEDA)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20373277

(平成27年度まで連携研究者)

##### (3) 連携研究者

石島 秋彦 (AKIHIKO ISHIJIMA)

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：80301216

今田 勝巳 (KATSUMI IMADA)

大阪大学・理学研究科・教授

研究者番号：40346143

前島 一博 (KAZUHIRO MAESHIMA)

国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター・教授

研究者番号：00392118

野地 博行 (HIROYUKI NOJI)

東京大学・工学系研究科・教授

研究者番号：00343111

富樫 祐一 (YUICHI TOGASHI)

広島大学・理学研究科・特任准教授

研究者番号：50456919

新井 由之 (YOSHIYUKI ARAI)

大阪大学・産業科学研究所・助教

研究者番号：20444515

松田 知己 (TOMOKI MATSUDA)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：50419206

吉村 成弘 (SHIGEHIRO YOSHIMURA)

京都大学・生命科学研究所・准教授

研究者番号：90346106

堀川 一樹 (KAZUKI HORIKAWA)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：70420247

渡邊 朋信 (TOMONOBU WATANABE)

理化学研究所・生命システム研究センター・チームリーダー

研究者番号：00375205

藤田 克昌 (KATSUMASA FUJITA)

大阪大学・工学研究科・准教授

研究者番号：80362664

金原 数 (KAZUSHI KINBARA)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号：30282578

山東 信介 (SHINSUKE SANDO)

東京大学・工学研究科・教授

研究者番号：20346084

竹内 昌治 (SHOJI TAKEUCHI)

東京大学・生産技術研究所・教授

研究者番号：90343110

小松崎民樹 (TAMIKI KOMATSUZAKI)

北海道大学・電子科学研究所・教授

研究者番号：30270549

岡田 康志 (YASUSHI OKADA)

理化学研究所・生命システム研究センター・チームリーダー

研究者番号：50272430

(平成23年度～平成25年度)

原田 慶恵 (YOSHIE HARADA)

京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授

研究者番号：10202269

(平成23年度～平成25年度)