

令和 5 年 5 月 24 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：2018～2022

課題番号：18H05410

研究課題名（和文）シンギュラリティ細胞を探索・操作するための細胞機能3次元可視化・光操作技術の開発

研究課題名（英文）Development of optical probes and actuators to investigate singularity cells

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） 104,730,000円

研究成果の概要（和文）：細胞集団の中から特定の細胞を区別して観察するための可視化プローブ、また細胞活動を時空間的に操作する技術の開発を行なった。可視化プローブへ用いる要素技術として、短波長励起により蛍光性を示す蛍光タンパク質Sumireを開発した。また化学発光を利用したプローブとして、アルツハイマー病の原因となるタウタンパク質の凝集を検出するプローブを開発した。細胞操作技術では、青色光受容体を用いたオプトジェネティクスツールとして、タウタンパク質の凝集を光照射により誘導する分子ツールを開発した。さらにA03生物班や公募班に技術支援を行い、相互に成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本学術変革領域の目的である「シンギュラリティ現象の理解および応用」においては、シンギュラリティ現象の発端となるシンギュラリティ細胞を観察し操作することが根幹の技術となる。蛍光、化学発光といった手段による可視化プローブは、観察対象を1細胞、細胞集団、組織、個体へとトランススケールに解析する中で、適材適所に選択することにより現象解明に寄与する重要なツールとなる。また細胞操作技術は、予想されたシンギュラリティ現象を再現することに不可欠であり、そこから得られた知見を元に、より詳細に現象の解明を進めることができる。

研究成果の概要（英文）：We developed a visualization probe to distinguish and observe specific cells in a cell population and a technique to manipulate cell activity spatiotemporally. As an elemental technology for use in visualization probes, Sumire, a fluorescent protein that shows fluorescence by short-wavelength excitation, was developed. As a chemiluminescent probe, we developed a probe that detects the aggregation of tau protein, which causes Alzheimer's disease. In cell manipulation technology, an optogenetic tool using blue photoreceptors was developed to induce tau protein aggregation by light irradiation. In addition, technical assistance was provided to A-03 group and the public recruitment group, and mutual results were obtained.

研究分野：生物物理学

キーワード：イメージング 蛍光 発光 生理機能操作

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

シンギュラリティ細胞がもつ特徴を捉える、つまり極めてまれにしか起こらない少数要素が多要素システム全体の働きに不連続な変化(=臨界)をもたらすイベントを知るためには、時間軸の情報も加えた全細胞の定量的な計測技術が必須である。そのためには、計測用の蛍光・化学発光プローブの開発、光刺激等による細胞操作法の確立、さらには各種顕微鏡技術開発が必須である。特に、生きた個体の深部も含めた全細胞を効率よく解析する目的では、励起光照射の必要ない化学発光イメージング法や、特定の領域や細胞のみを標識、活性化する外部からの物理刺激システムの利用が注目されている。

化学発光イメージングは励起光の照射が必要なく、試料からの自家蛍光や励起光の散乱による影響を受けない。したがって、蛍光イメージングでは困難な研究を可能にするために生命科学研究において潜在的な需要が高い。しかし、従来の化学発光タンパク質は発光強度が弱いため、十分なシグナルを得るには長時間のカメラ露光が必要となり、実時間での観察が困難であった。この問題を解決するために我々は、化学発光タンパク質 **RLuc** に黄色蛍光タンパク質 **Venus** を融合し、高効率に **RLuc** の化学発光エネルギーを **Venus** に移動(フェルスター共鳴エネルギー移動、**FRET**) させることで、従来の 10 倍以上の高光度発光を示す **Nano-lantern** を開発し、有毛マウスへ移植したがん細胞の実時間イメージングを可能とした (*Nat. Commun.* 2012)。その後我々は、**Nano-lantern** における **RLuc** をより明るい化学発光タンパク質 **NanoLuc** に置換し、様々な色の蛍光タンパク質を融合し、青、緑、黄、橙、赤の **enhanced Nano-lantern** シリーズを開発した (*Nat. Commun.* 2016)。

励起光の必要ない化学発光は、チャンネルロドプシンなどの光遺伝学ツールとの相性が良い。光など物理刺激による生命現象の人為的操作は、目的の対象を局所的に、任意の時間で制御できる利点がある。シンギュラリティ細胞の存在および役割を同定するうえで、現象を証明し再現する上で不可欠な手法であり、積極的に導入すべきツールである。我々は、**NanoLuc** を膜電位感受性ペプチドドメインと融合させることにより、世界初の膜電位感受性センサー **LOTUS-V** の開発にも成功し、チャンネルロドプシンやハロロドプシンといった光遺伝学ツールとの同時併用や、自由行動下のマウスの脳活動計測にも成功した (*Sci. Rep.* 2017)。

しかしながら、化学発光プローブを用いて、3次元像の組織や個体内の細胞機能を捉える技術は開発されていない。また、個体深部での光遺伝学を用いた解析なども、侵襲性の問題を解決しておらず実用化には至っていなかった。

### 2. 研究の目的

組織や個体といった細胞集団の中から、シンギュラリティ現象の発端となるシンギュラリティ細胞を観察し操作することは、本領域の目的である「シンギュラリティ現象の理解および応用」を達成する上で根幹となる技術である。本計画研究では、どのように巨大な細胞集団(組織、器官、個体)の中から特定の細胞を区別して観察するのか? また、シンギュラリティ細胞の時空間的操作によりシンギュラリティ現象を制御できるのか? という問いに答えるための可視化・操作プローブ技術基盤の開発を行う。組織や個体内の細胞機能を 1 細胞レベルで定量的に可視化し、さらにその遺伝子発現、活性、挙動を時空間的に操作する新技術を開発することで、周囲の細胞とは応答が異なり、かつ組織や個体レベルのシンギュラリティ現象を引き起こす稀有で機能的に重要な細胞を捉える方法論を確立する。

### 3. 研究の方法

本計画班では、組織や個体内の細胞機能を 1 細胞レベルで定量的に可視化する新技術を開発し、周囲の細胞とは応答が異なり、かつ組織や個体レベルのシンギュラリティ現象を引き起こす稀有な細胞を捉える方法論を確立する。以下の 3 点を中心に取り組む。

#### I. 化学発光を利用したリアルタイム 3次元機能イメージング法の開発

組織や個体内の 1 細胞機能を捉えるための、遺伝子にコードされた高光度な化学発光性可視化プローブおよび 3次元機能イメージング顕微鏡の開発を行う。

#### II. 生体深部での操作を指向した人為的シンギュラリティ誘導ツールの開発

外部からの光照射もしくは磁場により、生体深部での特定の細胞を操作するツール開発を行う。

#### III. 計画班の各研究開発に連動した生体分析プローブの開発

A03 の各班および公募班の要望に応じて可視化、操作用プローブの開発を進める。さらにイメージング装置との組み合わせおよび実際の観察をサポートし、最終的に確立した技術を総括班で作製する **AMATERAS** に実装する。

#### 4. 研究成果

##### ◆ 世界最短波長蛍光タンパク質 Sumire の開発

GFP に代表される蛍光タンパク質は、生体内の特定の分子を追跡するマーカーや、細胞内環境を測定するための機能性プローブの材料として用いられる。オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質 (Aequorea victoria green fluorescent GFP: avGFP) は、蛍光波長の異なる多くの改変体が作製されているが、開発当初、短波長の青色蛍光タンパク質は不足しており、複数の Förster resonance energy transfer (FRET) 型プローブを細胞内にて同時に使用するという目的においては十分ではなかった。これまでの短波長側 avGFP 変異体の多くは、発色団を構成するチロシンを他の芳香族アミノ酸に置き換えることで発色団中の  $\pi$  共役系を狭小化し、蛍光色を短波長にシフトさせている。本開発では、蛍光タンパク質の発色団に対する水分子の付加を利用した蛍光波長の改変を試みた。avGFP の改変体である Super folder GFP (sfGFP) に対して 9 カ所のアミノ酸変異を加えることによって、水分子が付加した発色団の蛍光量子収率を改善した。さらに発光色を短波長化するため、発色団を非電離型に保つとともに、励起状態プロトン移動 (Excited state proton transfer: ESPT) の発生を抑え蛍光波長の長波長化を防ぐアミノ酸変異を導入した。結果、これまでの最短波長蛍光タンパク質 Sirius よりも短い波長で且つ 3 倍以上の輝度を有する蛍光タンパク質 Sumire を開発した (図 1)。

この Sumire と acGFP 改変体である T-Sapphire とを組み合わせることで FRET 型のカルシウムイオンプローブ vgCam を作製した。既存の ATP プローブ Ateam1.03 と同時に動物培養細胞へ導入することで、カルシウムイオンと ATP の濃度変化を同時に観察することに成功した。

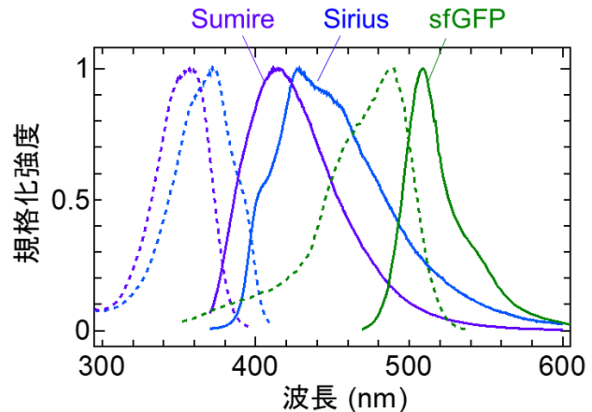


図 1. 蛍光タンパク質の励起波長 (点線) および蛍光波長 (実線)。

##### ◆ タウタンパク質凝集を検出する化学発光プローブの開発

認知症の代表的な症例であるアルツハイマー病では、脳幹内の部位である青斑核にあるごく少数の細胞において、微小管結合タンパク質タウの過剰なリン酸化とそれに伴う凝集が観察される。この凝集タウは細胞外へ放出され近傍の神経細胞へと伝播するため、その細胞間拡散はシグナリティ現象として研究すべき対象である。タウの凝集を検出するにあたり、生きた個体の脳において観察することを想定した場合、既存の蛍光プローブでは励起光の透過率の問題から使用が困難となる。そこで、励起光が不要な化学発光を用いたタウ凝集プローブを開発した。高輝度化学発光タンパク質 NanoLuc を二断片に分割し順序を入れ替えて連結すると、1 分子では発光を示さないが、複数分子が接近すると分子間にて再構成が起こり発光するという作動機序が成立する。これを利用して、タウの凝集時に互いに結合する領域を NanoLuc 分子と連結することで化学発光プローブを開発した。

同プローブを動物培養細胞へ導入し凝集を誘導する刺激を加えた結果、経時的な発光の上昇が測定された。また発光顕微鏡を用いることで、生きた細胞内における凝集の増加を 1 細胞単位で観察することに成功した。この開発したプローブを用いることで、シグナリティ現象としてタウの凝集が細胞間を伝播し拡大する様子を観察することができるようになる。

##### ◆ タウタンパク質凝集を誘導する光操作ツールの開発

人為的シグナリティ誘導ツールの開発研究として、A03-1 班と共同でタウタンパク質凝集の光操作ツール開発を行った。開発の背景として、タウタンパク質オリゴマーの形成や伝搬開始というサブマイクロメートルスケールで起こるシグナリティ現象と、その結果数年後に生じるアルツハイマー病の病態発生との間には、時間・空間両面から大きな空白があり、シグナリティを引き起こす初期タウタンパク質オリゴマーについて研究することは困難であった。そこで本研究では、光照射によりタウタンパク質のオリゴマー形成を人為的に誘導するシステム、Opto-tau を開発した。開発にあたり、まずタウタンパク質およびその変異体に青色光照射によりオリゴマーを形成する CRY2oligo を融合したタンパク質を作製した。さらにオリゴマー形成を

顕微鏡で可視化検出できるように、蛍光修飾可能なタンパク質タグ SNAPf を CRY2oligo ドメインとタウドメインの間に挿入した。タウドメインとしては、全長野生型タウトタンパク質に加え、アルツハイマー病の原因変異となる P301L 変異体、および野生型と P301L 変異体それぞれについてオリゴマー形成に関与しないとされる NH2 末端ドメインを切除したものを作製した (図 2)。これら 4 種類の Opto-tau 候補分子の遺伝子を組み込んだ発現ベクター

を Neuro2A 細胞に導入した。

各 Opto-tau 候補分子を発現した Neuro2A について、Opto-tau の SNAPf ドメインをテトラメチルローダミン (TMR) で染色し蛍光顕微鏡観察したところ、青色光照射下において P301L 変異型 Opto-tau の微小管上への集合が見られた。微小管の脱重合促進剤であるノコダゾールで処理をした細胞について同様の観察を行ったところ、P301L 変異体 Opto-tau は青色光照射下で顆粒状の凝集物を形成した。これらの結果は、Opto-tau は青色光照射下における凝集体形成能を有しており、微小管存在下でその凝集体は微小管に集積することを示している。タウトタンパク質オリゴマーは微小管上で生成すると考えられており、Opto-tau は本来のタウトタンパク質オリゴマー形成の性質を再現していえると考えられる。また、24 時間の青色光照射ののち青色光照射を停止し、その後 Opto-tau および内在性タウトタンパク質を免疫染色したところ、青色光照射後も内在性タウを含む凝集体が形成している様子が観察された。この結果は、Opto-tau の凝集体形成が内在性タウを含むより大きなオリゴマー形成を誘導している可能性を示唆している。以上の結果から、本研究において開発した Opto-tau はアルツハイマー病におけるシンギュラリティ現象を人為的に操作する基盤となる分子ツールを与えることが期待される結果が得られた。

#### ◆ 新学術領域内での化学発光観察のサポート

計画班が有している化学発光観察装置を領域内メンバーに使用してもらうと共に、化学発光プローブの提供、観察の指導などを行なった。特に公募班 (蛭田代表) には、開発した発光基質のデモンストレーションとして、化学発光顕微鏡による細胞観察、化学発光イメージング装置による実験用マウス観察を共同で実行した。

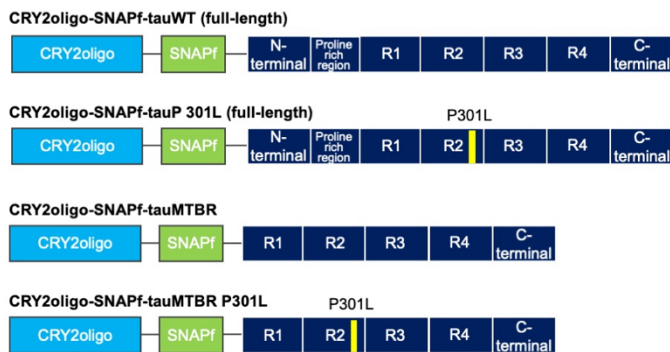


図 2. タウトタンパク質オリゴマーを誘導する光操作ツールの構造。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Zhai L, Nakashima R, Shinoda H, Ike Y, Matsuda T, Nagai T	4. 巻 31
2. 論文標題 Structure-based analysis and evolution of a monomerized red-colored chromoprotein from the <i>Olindias formosa</i> jellyfish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Protein Science	6. 最初と最後の頁 e4285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pro.4285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Lu K, Wazawa T, Sakamoto J, Vu C.Q, Nakano M, Kamei Y, Nagai T	4. 巻 22
2. 論文標題 Intracellular heat transfer and thermal property revealed by kilohertz temperature imaging with a genetically encoded nanothermometer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nano Letters	6. 最初と最後の頁 5698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.nanolett.2c00608	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kanadome T, Hayashi K, Seto Y, Eiraku M, Nakajima K, Nagai T, Matsuda T	4. 巻 5
2. 論文標題 Development of intensimetric indicators for visualizing N-cadherin interaction across cells Communications Biology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04023-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sugiura K, Nagai T	4. 巻 5
2. 論文標題 Extension of the short wavelength side of fluorescent proteins using hydrated chromophores, and its application	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04153-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ado G, Noda N, Vu H. T, Mahapatra A. D, Arista K. P, Yoshimura H, Packwood D. M, Ishidate F, Sato S, Ozawa T, Uesugi M	4. 巻 13
2. 論文標題 Discovery of a phase-separating small molecule that selectively sequesters tubulin in cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 5760-5762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC07151C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai T, Hattori M	4. 巻 6
2. 論文標題 Tiny but bright	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature reviews chemistry	6. 最初と最後の頁 522-523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41570-022-00413-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wazawa T, Noma R, Uto S, Sugiura K, Washio T, Nagai T	4. 巻 70
2. 論文標題 A photoswitchable fluorescent protein for hours-time-lapse and sub-second-resolved super-resolution imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 340-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfab001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tran Q, Osabe K, Entani T, Nagai T	4. 巻 38
2. 論文標題 A novel petal up-regulated PhXTH7 promoter analysis in Petunia hybrida by using bioluminescence reporter gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plant Biotechnology	6. 最初と最後の頁 197-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5511/plantbiotechnology.21.0130a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaku T, Sugiura K, Entani T, Osabe K, Nagai T	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhanced brightness of bacterial luciferase by bioluminescence resonance energy transfer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94551-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Vu C.Q, Fukushima S, Wazawa T, Nagai T	4. 巻 11
2. 論文標題 A highly-sensitive genetically encoded temperature indicator exploiting a temperature-responsive elastin-like polypeptide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96049-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ichimura T, Kakizuka T, Horikawa K, Seiriki K, Kasai A, Hashimoto H, Fujita K, Watanabe TM, Nagai T	4. 巻 11
2. 論文標題 Exploring rare cellular activity in more than one million cells by a transscale scope	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95930-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubo T, Temma K, Sugiura K, Shinoda H, Lu K, Smith NI, Matsuda T, Nagai T, Fujita K	4. 巻 8
2. 論文標題 Visible-wavelength multiphoton activation confocal microscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Photonics	6. 最初と最後の頁 2666-2673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsp Photonics.1c00685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hattori M, Sugiura N, Wazawa T, Matsuda T, Nagai T	4. 巻 93
2. 論文標題 Ratiometric bioluminescent indicator for a simple and rapid measurement of thrombin activity using a smartphone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 13520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.1c02396	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanadome T, Hoshino N, Nagai T, Matsuda T, Yagi T	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of FRET-based indicators for visualizing homophilic trans interaction of a clustered protocadherin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01481-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Goto A, Bota A, Miya K, Wang J, Tsukamoto S, Jiang X, Hirai D, Murayama M, Matsuda T, McHugh TJ, Nagai T, Hayashi Y	4. 巻 374
2. 論文標題 Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abj9195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizui Y, Eguchi M, Tanaka M, Ikeda Y, Yoshimura H, Ozawa T, Citterio D, Hiruta Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Long-term single cell bioluminescence imaging with C-3 position protected coelenterazine analogues.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 579-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob02020f.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Hattori, M., Shirane, S., Matsuda, T., Nagayama, K., Nagai, T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Smartphone-Based Portable Bioluminescence Imaging System Enabling Observation at Various Scales from Whole Mouse Body to Organelle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 7166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s20247166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizui, Y., Eguchi, M., Tanaka, M., Ikeda, Y., Yoshimura, H., Ozawa, T., Citterio, D., Hiruta, Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Long-term single cell bioluminescence imaging with C-3 position protected coelenterazine analogues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 579, 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob02020f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hossain, Md. N., Ishida, R., Hattori, M., Matsuda, T., Nagai, T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Bioluminescent Ratiometric Indicator for Analysis of Water Hardness in Household Water	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 3164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s20113164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura, H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Potential of Single-Molecule Live-Cell Imaging for Chemical Translational Biology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 2941-2945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202100258	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watabe, M., Yoshimura, H., Ajunan, S.N.V., Kaizu, K., Takahashi, K.	4. 巻 102
2. 論文標題 Signaling activations through G-protein-coupled-receptor aggragations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phys. Rev. E	6. 最初と最後の頁 32413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.102.032413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishiguchi, T., Yoshimura, H., Kasai, R.S., Fujiwara, T.K., Ozawa, T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Synergetic roles of Formyl Peptide Receptor 1 oligomerization in ligand-induced signal transduction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2577-2587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00631	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木和志, 稲垣成矩, 松田知己, 永井健治	4. 巻 70
2. 論文標題 細胞・個体イメージング用光学プローブの開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 516-520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Farhana Israt, Hossain Md Nadim, Suzuki Kazushi, Matsuda Tomoki, Nagai Takeharu	4. 巻 4
2. 論文標題 Genetically Encoded Fluorescence/Bioluminescence Bimodal Indicators for Ca <sup>2+</sup> Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 1825 ~ 1834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.9b00531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda Hajime, Lu Kai, Nakashima Ryosuke, Wazawa Tetsuichi, Noguchi Kosuke, Matsuda Tomoki, Nagai Takeharu	4. 巻 26
2. 論文標題 Acid-Tolerant Reversibly Switchable Green Fluorescent Protein for Super-resolution Imaging under Acidic Conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1469 ~ 1479.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2019.07.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Mizuki, Iwawaki Takumi, Yoshimura Hideaki, Ozawa Takeaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Photocleavable Cadherin Inhibits Cell-to-Cell Mechanotransduction by Light	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2206-2214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.9b00460	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 松田知己, 永井健治	4. 巻 49
2. 論文標題 高輝度発光タンパク質による高感度バイオイメージング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 光学	6. 最初と最後の頁 26-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe M, Yoshimura H, Arjunan S. N. V, Kaizu K, Takahasashu K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiary complex formations in GPCR signaling activations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 arXiv	6. 最初と最後の頁 2004.0744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 松田知己, 永井健治	4. 巻 52
2. 論文標題 光増感蛍光タンパク質を用いた多色機能破壊	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 47-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松田知己, 永井健治	4. 巻 4
2. 論文標題 多色の光増感蛍光タンパク質を用いた複数機能の個別破壊	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 61-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前島一博, 松田知己, 永井健治	4. 巻 37
2. 論文標題 蛍光マグネシウムイオンプローブの開発とそれを利用した新たな染色体凝縮メカニズムの解明	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 マグネシウム	6. 最初と最後の頁 13-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nezu A, Morita T, Nagai T, Tanimura A	4. 巻 104(1)
2. 論文標題 Simultaneous monitoring of Ca <sup>2+</sup> responses and salivary secretion in live animals reveals a threshold intracellular Ca <sup>2+</sup> concentration for salivation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Physiol	6. 最初と最後の頁 61-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP086868	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計114件（うち招待講演 47件 / うち国際学会 51件）

1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Trans-scale-scope enabling high-throughput exploring rare cellular activity in more than one million cells
3. 学会等名 Focus on microscopy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部 満, 永井 健治
2. 発表標題 発光観察を目的とした顕微鏡法の開発とその可能性
3. 学会等名 日本顕微鏡学会 第78回学術講演会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 バイオ DX 先端イメージングによる生命科学研究の新たな潮流
3. 学会等名 神戸大学次世代光散乱イメージング科学研究センターキックオフシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 発光するタンパク質の応用研究
3. 学会等名 科学工学技術委員会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Singularity created by fluorescent protein technologies
3. 学会等名 Lecture on IVC2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Singularity created by bioluminescent protein technologies
3. 学会等名 Lecture on IVC2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanaka R, Sugiura K, Hattori M, Nagai T
2. 発表標題 スマートフォンカメラによるグルコース濃度測定を可能にする生物発光センサーの開発
3. 学会等名 日本バイオイメージング学会 第31回バイオイメージング学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mao Y, Peng X, Matsuda T, Nagai T
2. 発表標題 Development of K <sup>+</sup> indicator for quantification of [K <sup>+</sup> ] in blood
3. 学会等名 日本バイオイメージング学会 第31回バイオイメージング学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 京卓志, 永井健治, 松田知己
2. 発表標題 N-cadherin 相互作用可視化のためのインジケータ開発
3. 学会等名 日本バイオイメージング学会 第31回バイオイメージング学会学術集会, (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mao Y, Peng X, Matsuda T, Nagai T
2. 発表標題 Development of K+ indicator for quantification of [K+] in blood
3. 学会等名 生理研研究会細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakai S, Okazaki K, Matsuda T, Nagai T
2. 発表標題 AlphafoId2 による遺伝子にコードされた FRET 型カルシウム指示薬の設計
3. 学会等名 生理研研究会細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakai S, Okazaki K, Matsuda T, Nagai T
2. 発表標題 AlphafoId2 による遺伝子にコードされた FRET 型カルシウム指示薬の設計
3. 学会等名 日本生物物理学会 第60回日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野間 涼平, 原 聡, 松田 知己, 和沢 鉄一, 鷲尾 隆, 永井 健治
2. 発表標題 Functional super-resolution (fSR) imaging with conventional SR and functional fluorescent indicators 従来の超解像用、生理機能蛍光指示薬による生理機能超解像イメージング法
3. 学会等名 日本生物物理学会 第60回日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lu K
2. 発表標題 Kilohertz imaging of intracellular heat diffusion with a genetically encoded temperature indicators
3. 学会等名 日本生物物理学会 第60回日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fukushima S, Nagai T
2. 発表標題 蛍光タンパク質型高感度温度センサーを用いた小胞体での微小な熱発生計測
3. 学会等名 日本生物物理学会 第60回日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wazawa T, Lu K, Nagai T
2. 発表標題 Joule heat production in cells
3. 学会等名 日本生物物理学会 第60回日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Development of the shortest wavelength fluorescent protein for multifunctional imaging
3. 学会等名 ICRP2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 自発光植物デバイスの創出と社会実装に向けた展望
3. 学会等名 JMAC 第 152 回定例会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanaka R, Sugiura K, Hattori M, Nagai T
2. 発表標題 唾液中グルコース濃度測定を可能にする発光センサーの開発
3. 学会等名 日本分子生物学会 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉浦 一徳, 永井 健治
2. 発表標題 多機能観察のための世界最短波長蛍光タンパク質の開発
3. 学会等名 日本分子生物学会 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部 満, 和沢 鉄一, 松田 知己, 永井 健治
2. 発表標題 生物発光指示薬及びスマートフォンカメラによる血液検査法の開発
3. 学会等名 日本分子生物学会 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 バイオ DX 先端イメージングによる生命科学研究の新たな潮流 - 外れ値へのアプローチ -
3. 学会等名 第 41 回 日本マグネシウム学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 自発光植物デバイスの創出と社会実装に向けた展望
3. 学会等名 けいはんなサイエンスカフェ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 自動化トランススケールスコープが拓く新たな世界観
3. 学会等名 理研シンポジウム: 第 10 回「光量子工学研究」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治, 出村 拓
2. 発表標題 発光生物のシステムで、電力が必要ない照明を
3. 学会等名 CES2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Development of glowing plants as an electrical powerless lightning device for future sustainable society
3. 学会等名 The 26 th SANKEN international symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村英哲
2. 発表標題 生細胞1分子イメージングで見るRNAの動態と作動機構
3. 学会等名 第4回形態解析ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村英哲・江口正敏・小澤岳昌
2. 発表標題 mPUMテクノロジーを用いた生細胞内在性RNAの可視化追跡技術
3. 学会等名 日本分析化学会第71年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimura H, Ozawa T
2. 発表標題 Oligomerization and dynamics of receptor molecules during the signaling process
3. 学会等名 生物物理学会第60回年会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村英哲
2. 発表標題 細胞内分子動態の蛍光1分子観察でわかること
3. 学会等名 第20回関東光科学若手研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimura H
2. 発表標題 Analysis of molecular motility in living cells for understanding mechanisms of living system through single-molecule imaging
3. 学会等名 15th International Symposium on Nanomedicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村英哲
2. 発表標題 蛍光と発光で生細胞内RNAを観察する
3. 学会等名 第14回光塾
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村英哲、小澤岳昌
2. 発表標題 生細胞 1 分子イメージングによる細胞膜受容体のリガンド結合と集合体形成によるシグナル入力活性化機構解明
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 Singularity created by fluorescent/bioluminescent protein technologies
3. 学会等名 Osaka University Anniversary Lecture Series 7 Advanced Biotechnology and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Exploring rare cellular activity in more than one million cells by a trans-scale-scope
3. 学会等名 8th Japan-China Symposium on Nanomedicine 2021 Zoom (Japan Nanomedicine Society) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 蛍光・生物発光イメージングの最前線
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケープスコープによる大量細胞診断法の確立
3. 学会等名 上原記念生命科学財団第11回特定研究「AI・ビックデータ駆動型生命科学」研究計画発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 蛍光タンパク質を改変して機能指示薬を作成する方法
3. 学会等名 第46回組織細胞化学講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 蛍光・生物発光タンパク質が変革する細胞農業
3. 学会等名 第3回細胞農業会議（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 部分と全体を同時に観察可能なトランススケールスコープ "AMATERAS" / オールインワン発光顕微鏡システム
3. 学会等名 ARO協議会第8回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野間 涼平, 和沢 鉄一, 宇土 周作, 杉浦 一徳, 鷲尾 隆, 永井 健治
2. 発表標題 光スイッチング蛍光タンパク質「Kohinoor2.0」による長時間・高速超解像イメージング
3. 学会等名 生理学研究所研究会 -細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線-
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉浦 一徳, 見原 翔子, 中村 俊吾, 傅 奈恵, 永井 健治, 久堀 徹
2. 発表標題 蛍光タンパク質プローブを利用したラン藻細胞内環境の可視化
3. 学会等名 ラン藻ゲノム交流会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケールスコープAMATERASが拓くシンギュラリティ生物学
3. 学会等名 新学術三領域合同勉強会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakai S, Matsuda T, Nagai T
2. 発表標題 Development of a genetically encoded fluorescent indicator for molecular crowding with large dynamic range and high sensitivity
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 SEMATERASでシンギュラリティをとらえる！
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会 バイオフィジックスセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhai Le, Nakashima Ryosuke, Ike Yoshimasa, Matsuda Tomoki, Nagai Takeharu
2. 発表標題 Structure-based analysis and evolution of a monomerized red-color chromoprotein from jellyfish <i>Olindias formosa</i> for bioimaging
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和沢 鉄一, 野間 涼平, 杉浦 一徳, 永井 健治
2. 発表標題 発色団および非発色団解離基間の相互作用は、蛍光タンパク質の光学的性質において重要な役割を担う
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 垣塚 太志, 原 佑介, 市村 垂生, 永井 健治, 堀川 一樹
2. 発表標題 社会性アメーバの時空間自己組織化過程におけるシンギュラリティ ~AMATERAS1.0 で実現した定量トランススケール解析~
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会（国際学会）
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 杉浦 一徳, 永井 健治
2. 発表標題 生体機能多重測定のための最短吸収・発光波長を持つ蛍光タンパク質の開発
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会, (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福島 俊一, 永井 健治
2. 発表標題 0.1 μmの温度上昇をオルガネラレベルで可視化する: 蛍光タンパク質を用いた高感度温度プローブの開発
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉浦 一徳, 永井 健治
2. 発表標題 生体機能多重測定のための最短吸収・発光波長を持つ蛍光タンパク質の開発
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会 若手奨励賞招待講演 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Exploring rare cellular activity in more than one million cells by a trans-scale-scope
3. 学会等名 Nano Thailand 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagai T
2. 発表標題 Toward personalization and portability of bioluminescence measurement
3. 学会等名 PaCifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 100万細胞をミクロの空間分解能で瞬時に撮像・解析するトランススケールスコープAMATERAS
3. 学会等名 第15回情報計測セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和沢 鉄一, 野間 涼平, 杉浦 一徳, 鷲尾 隆, 永井 健治
2. 発表標題 光スイッチング蛍光タンパク質と偏光照明を用いた細胞に優しい超解像イメージング
3. 学会等名 一般社団法人レーザー学会学術講演会第42回年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 スマートフォンを利用した簡易迅速分析法の開発と展望
3. 学会等名 第6回デジタルバイオ分析研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 スマートフォンを利用した生体物質の簡易迅速分析法の開発と展望
3. 学会等名 バイオ・メディカル・フォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケールイメージングが拓く生命科学の新たな地平
3. 学会等名 第25回アディボサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 次世代統合バイオイメージング研究所の設設計画(Establishment Plan for the Next Generation Integrated Bioimaging Research Center)
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケールスコープが拓く生命科学の新たな潮流-シンギュラリティ生物学
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケールバイオイメージングが拓くシンギュラリティ生物学
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagai, T.
2. 発表標題 Trans-scale bioimaging for singularity biology
3. 学会等名 A3 Foresight & 5 Star Alliance Joint Workshop on Organic/Inorganic Hybrid Nano Materials and Bio Imaging（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部 満
2. 発表標題 生物発光で観えるもの，出来ること
3. 学会等名 光塾（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部 満，白根 純人，松田 知己，永山 國昭，永井 健治
2. 発表標題 生物発光イメージングのパーソナル化・携帯可を目指して
3. 学会等名 第29回日本バイオイメージング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 生物発光計測デバイスのパーソナル化・携帯可を目指して
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉村英哲
2. 発表標題 生命の仕組みを解明する蛍光分析 - 生きたままの細胞を対象に -
3. 学会等名 光とレーザーの科学技術フェア2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Yoshimura, Takeaki Ozawa
2. 発表標題 Long Time Single Molecule Tracking on Receptor Molecules in the Plasma Membrane to Understand Signal Transduction.
3. 学会等名 Focus on Microscopy (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 マルチモーダルトランススケールイメージングの展望
3. 学会等名 光ネットワークシステム技術第171委員会第67回研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 「シンギュラリティ生物学」概説
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Development of fluorescent/ bioluminescent probes toward singularity biology
3. 学会等名 TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Singularity Biology overview
3. 学会等名 The 1st International Training Course for Singularity Biology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 SUPER-DUPER BIOLUMINESCENT PROTEINS FOR WIDE RANGE OF BIOIMAGING
3. 学会等名 AIBBC Workshops (4th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 TRANS-SCALE IMAGING TOWARD SINGULARITY BIOLOGY
3. 学会等名 AIBBC Conference (4th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osamu Takenouchi, Hideaki Yoshimura, Takeaki Ozawa
2. 発表標題 Molecular tools for optical control of the fate of receptors in living cells.
3. 学会等名 Royal Society of Chemistry Tokyo International Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケールイメージングが拓く新たな地平
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Trans-Scale Imaging for Singularity Biology
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging & The 28th Annual Meeting of the Bioimaging Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Opening Remarks about Singularity Biology: Small elements change the function of the whole systems
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki Yoshimura, Takeaki Ozawa
2. 発表標題 Signal transduction mechanism revealed with single molecule imaging of Akt on the plasma membrane.
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケールイメージングが拓く生命科学の新たな潮流
3. 学会等名 理化学研究所 - 広島大学 合同シンポジウム 「イメージングから理論」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems
3. 学会等名 ICSB2019 Workshop (The 20th International Conference on Systems Biology) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 吉村英哲
2. 発表標題 分子動態からメカニズムを探る - 生細胞1分子イメージングを用いたアプローチ -
3. 学会等名 第11回光塾 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Trans-scale imaging toward singularity biology
3. 学会等名 18th IPR Retreat (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki Yoshimura
2. 発表標題 The roles of receptor oligomerization for signal transduction - A study through single-molecule live-cell imaging-
3. 学会等名 13th International Symposium on Nano Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井健治
2. 発表標題 ハナガサクラゲ由来色素タンパク質の試験管内進化と光音響イメージングへの応用
3. 学会等名 第13回先端的バイオ計測研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井健治
2. 発表標題 光るタンパク質が拓く未来社会
3. 学会等名 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）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Yoshimura, Takeaki Ozawa
2. 発表標題 Analysis of molecular motility and assembly in living cells based on single molecule imaging to understand mechanisms of cellular functions
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagai T.
2. 発表標題 Bioluminescent indicators for neuroscience research
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 蛍光・化学発光ライブイメージングの現状と展望
3. 学会等名 組織細胞化学講習会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 高輝度化学発光バイオ光源の開発とその応用利用
3. 学会等名 第20回日本光生物協会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 蛍光・化学発光ライブイメージングの現状と展望
3. 学会等名 第3回JKiCイメージングセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagai T. (Organizer)
2. 発表標題 Evolution of fluorescent proteins toward easy and bio-compatible super-resolution imaging
3. 学会等名 First UK/Japan Super-resolution Bioimaging Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuichi Wazawa, Yoshiyuki Arai, Yoshinobu Kawahara, Takashi Washio, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Highly-biocompatible superresolution imaging by SPoD-ExPAN with Lp-regularized image reconstruction
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kai Lu, Tomoki Matsuda, Tetsuichi Wazawa, Satsuki Fujiwara, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Genetically encoded photoswitchable indicators towards super-resolution calcium imaging
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Israt Farhana, Kazushi Suzuki, Tomoki Matsuda, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Bimodal Ca <sup>2+</sup> indicator toward spatiotemporally-scalable imaging
3. 学会等名 生理学研究所研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kai Lu, Tetsuichi Wazawa, Tomoki Matsuda, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Photoswitchable indicators towards nanoscopic calcium imaging
3. 学会等名 生理学研究所研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 シンギュラリティ生物学
3. 学会等名 生理学研究所研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 A bimodal fluorescent and bioluminescent Ca <sup>2+</sup> indicator toward spatiotemporallyscalable imaging
3. 学会等名 Janelia Conferences: Fluorescent Proteins and Biological Sensors VI (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Israt Farhana, Kazushi Suzuki, Tomoki Matsuda, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Bimodal Ca <sup>2+</sup> indicator toward spatiotemporally-scalable imaging
3. 学会等名 Janelia Conferences: Fluorescent Proteins and Biological Sensors VI (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 発光タンパク質の開発による生命科学研究への貢献 ~ バイオイメージング技術からスマート社会に役立つ技術への展開 ~
3. 学会等名 第36回 (平成30年度) 大阪科学賞表彰式・記念講演 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 シンギュラリティ生物学
3. 学会等名 第三回 ルミノジェネティクス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 マグネシウムイオン指示薬の開発とバイオイメージングへの応用
3. 学会等名 第38回マグネシウム学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Israt Farhana, Kazushi Suzuki, Tomoki Matsuda, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Bimodal Ca <sup>2+</sup> indicator toward spatiotemporally-scalable imaging
3. 学会等名 The 22nd SANKEN International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuhei Ogami, Mitsuru Hattori, Takeharu Nagai
2. 発表標題 A reversibly photoconvertible chemiluminescent protein for bioimaging with high depth resolution
3. 学会等名 The 22nd SANKEN International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shusaku Uto, Tetsuich Wazawa, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Development of a reversibly photoswitchable fluorescent protein with fast chromophore maturation and enhanced brightness for cell imaging
3. 学会等名 The 22nd SANKEN International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Quang Tran, Kenji Osabe, Takeharu Nagai
2. 発表標題 Generation of inventive genetically modified chemiluminescent plants by using a potent new generation luciferase
3. 学会等名 The 22nd SANKEN International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimasa IKE, Tetusichi WAZAWA, Tomoki MATSUDA, Takeshi NAMITA, Tsuyoshi SHINA, Takeharu NAGAI
2. 発表標題 Toward photoacoustic bioimaging with a chromoprotein
3. 学会等名 The 22nd SANKEN International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoki Matsuda, Israt Farhana, Kazushi Suzuki, Takeharu Nagai
2. 発表標題 A bimodal bioluminescent Ca <sup>2+</sup> indicator toward spatiotemporally-scalable imaging
3. 学会等名 SPIE. PHOTONICS WEST BIOS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Fluorescent protein vs chemiluminescent protein
3. 学会等名 バイオ情報計測技術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 Singularity biology
3. 学会等名 OIST Mini-Symposium The 16th International Membrane Research Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村英哲、山田俊理、島田林太郎、小澤岳昌
2. 発表標題 生細胞内RNA可視化プローブを用いた機能性RNAの1分子追跡
3. 学会等名 第12回バイオ関連シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村英哲、山田俊理、江口正敏、島田林太郎、小澤岳昌
2. 発表標題 機能解析を志向した生細胞内RNAの1分子標識・動態分析法
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideaki Yoshimura, Takeaki Ozawa
2. 発表標題 Analysis of real-time motion of signal transduction molecule Akt in living cells to reveal its functioning mechanism
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Hideaki Yoshimura
2. 発表標題 A single molecule imaging approach to understand signal transduction on the plasma membrane in living cells
3. 学会等名 International Symposium on Nano Medicine 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村英哲
2. 発表標題 分子動態解析による細胞内分子作動機構の解明-生細胞1分子イメージングによるアプローチ-
3. 学会等名 第95回創薬科学セミナー
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計21件

1. 著者名 Hattori M, Itoh Y, Nagai T	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 425
3. 書名 Methods in Molecular Biology: Method for measuring bioactive molecules in blood by a smartphone using bioluminescent ratiometric indicators	

1. 著者名 Horikawa K and Nagai T	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Methods Molecular Biology	5. 総ページ数 366
3. 書名 Methods in Molecular Biology: Live Imaging of cAMP Signaling in D. discoideum Based on a Bioluminescent Indicator, Nano-lantern (cAMP)	

1. 著者名 永井 健治 他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 70
3. 書名 診療における薬理遺伝学検査の社会実装に向けて：センチメートル規模の視野をマイクロメートルレベルの空間分解能でワンショット観察可能なトランススケールスコープ	

1. 著者名 永井 健治, 市村 垂生	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 211
3. 書名 シン・マクロファージ：100万以上の細胞をミクロンレベルの空間分解能でワンショット観察可能なトランススケールスコープAMATERAS - 外れ値科学の創出をめざして -	

1. 著者名 市村 垂生, 永井 健治	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本工業出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 画像ラボ；100万以上の細胞を同時観察可能なトランススケールスコープ	

1. 著者名 松田 知己, 服部 満, 永井 健治	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本材料科学会	5. 総ページ数 204
3. 書名 材料の科学と工学：蛍光・生物発光タンパク質を利用した機能分子の開発	

1. 著者名 Suzuki K, Hossain M.N, Matsuda T, Nagai T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 341
3. 書名 Multiplexed Imaging, p229-237	

1. 著者名 Hattori M, Matsuda T, Nagai T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 443
3. 書名 Live Cell Imaging, p295-304	

1. 著者名 Riani Y, Matsuda T and Nagai T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 663
3. 書名 Optogenetics, p265-279	

1. 著者名 吉村英哲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 2
3. 書名 月刊化学 2019年4月号, 細胞膜は二次元流体の夢を見るか?	

1. 著者名 鈴木和志, 永井健治	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 発光イメージング実験ガイド, プロトコール編, .機能を可視化するセンサープローブ, 発光Ca <sup>2+</sup> + プローブの種類と特性	

1. 著者名 松田知己, Israt Farhana, 永井健治	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 5
3. 書名 発光イメージング実験ガイド, 発展編, 蛍光 / 発光バイモダルプローブ	

1. 著者名 吉村英哲, 小澤岳昌	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 9
3. 書名 発光イメージング実験ガイド, 二分割ルシフェラーゼ再構成法による発光プローブ	

1. 著者名 和沢鉄一, 永井健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 2
3. 書名 高生体適合性SPoD-ExPANイメージング /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	

1. 著者名 篠田肇、永井健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 3
3. 書名 蛍光タンパク質_ .総論 /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	

1. 著者名 松田知己、永井健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 3
3. 書名 蛍光タンパク質_ .総論 /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	

1. 著者名 松田知己、永井健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 2
3. 書名 蛍光タンパク質_ .マグネシウム指示薬 /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	

1. 著者名 稲垣成矩、揚妻正和、永井健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 3
3. 書名 蛍光タンパク質_ .脳活動計測のための膜電位プローブ /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	

1. 著者名 鈴木和志、永井健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 3
3. 書名 発光タンパク質 /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	

1. 著者名 吉村英哲、小澤岳昌	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 6
3. 書名 生命分子の機能を超えるための解析化学 /生命機能に迫る分子化学：生命分子を真似る、飾る、超える	

1. 著者名 Hideaki Yoshimura, Takeaki Ozawa	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Series in Chemical Physics	5. 総ページ数 10
3. 書名 Chapter 7, Optical Control of G Protein-Coupled Receptor Activated in Living Cells /Progress in Photon Science: Recent Advances	

〔産業財産権〕

〔その他〕

「シンギュラリティ生物学」領域HP <a href="http://singularity-bio.jp/">http://singularity-bio.jp/</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	吉村 英哲  (Yoshimura Hideaki)  (90464205)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・助教     (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関