

領域略称名：少数性生物学
領域番号：3306

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「少数性生物学—個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求—」

(領域設定期間)

平成23年度～平成27年度

平成28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

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	23
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	23115001 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ー	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	永井 健治	大阪大学・産業科学研究所・教授	24
A01 計画	23115002 細胞内分子数を定数解析するデバイスの開発ー少数生体分子の計数化技術ー	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	野地 博行	東京大学・工学系研究科・教授	4
A01 計画	23115003 分子プローブと光摂動ツールの開発ー少数生体分子の可視化・操作技術ー	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	永井 健治	大阪大学・産業科学研究所・教授	8
A02 計画	23115004 細胞内情報伝達の少数性生物学	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	石島 秋彦	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	2
A02 計画	23115005 遺伝子発現の少数性生物学-少数分子による情報探索原理の解明-	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	前島 一博	国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究中心・教授	4
A02 計画	23115006 生体リズムの少数性生物学ー生命システムにおけるターンオーバー制御と分子少数性	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	上田 泰己	東京大学・医学系研究科・教授	2
A03 計画	23115007 少数分子反応ネットワーク理論の構築ー少数性と階層性の観点からのモデリングー	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	富樫 祐一	広島大学・理学研究科・特任准教授	6
A03 計画	23115008 少数分子生体システムの再構成 -複合体構成分子の数の制御と理論検証-	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	今田 勝巳	大阪大学・理学研究科・教授	4

計画研究 計 8 件

A01 公募	24115508 「数」を視点とした走光性信号伝達過程における信号増幅機構の解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	井上 圭一	名古屋工業大学・大学院工学研究科 未来材料創成工学専攻・助教	2
A01 公募	26115706 細菌の走性における数的多様性の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	井上 圭一	名古屋工業大学・大学院工学研究科 未来材料創成工学専攻・准教授	2
A01 公募	24115520 シナプス内分子数揺らぎが可塑性誘起に与える影響	平成 24 年度 ～ 平成 25 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
A01 公募	26115718 シナプス内状態揺らぎによる反応モジュレーションと機能連関	平成 26 年度 ～ 平成 27 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
A01 公募	24115510 動的カドヘリン複合体の機能: 3次元1分子超追跡法の開発による解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	藤原 敬宏	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・特定拠点講師	1
A01 公募	26115707 動的少数分子複合体ユニット機構: 3次元1分子超局在顕微鏡による解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	藤原 敬宏	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・特定拠点准教授	1
A01 公募	24115516 腸炎ピブリオにおけるⅢ型分泌機能の数と病原性誘導	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	高橋 章	徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授	1
A01 公募	24115509 光によるGタンパク質シグナリング制御を可能にする受容体の開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	山下 高廣	京都大学・大学院理学研究科・助教	1
A01 公募	24115513 光機能性プローブを用いた生体分子の少数活性化	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	水上 進	大阪大学・工学研究科・准教授	1
A01 公募	24115517 リン酸結合蛋白の微小溶液チャンバーによる、少数個蛋白質からのリン酸検出系の構築	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	政池 知子	東京理科大学・理工学部・講師	1

A01 公募	26115703 ミオシン少数分子間の 動態を可視化する 1 分 子計測法に基づく共同 性の検証	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	茅 元司	東京大学・大学院理学系研究科・助 教	1
A01 公募	26115708 DNA-タンパク質相互 作用のデジタルカウン ティング	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	原田 慶恵	京都大学・物質-細胞統合システム 拠点・教授	1
A01 公募	26115716 少数のプロトンが駆動 するシナプス小胞再充 填の定量解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	高森 茂雄	同志社大学・脳科学研究科・教授	3
A01 公募	26115719 細胞集団中のマイノリ ティのジェノタイプを 一細胞レベルで同定す る方法の開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	城口 克之	理化学研究所・統合生命医科学研究 センター・上級研究員	1
A02 公募	24115506 細菌べん毛形成を 1 本 に制御する仕組み	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	小嶋 誠司	名古屋大学・理学研究科・准教授	3
A02 公募	26115705 細菌べん毛本数を厳密 に制御する分子機構	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	小嶋 誠司	名古屋大学・理学研究科・准教授	3
A02 公募	24115511 G P C R のシグナル伝 達経路の分岐の仕組み： 1 分子観察法を用いた 研究	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	笠井 倫志	京都大学・再生医科学研究所・助教	1
A02 公募	24115512 核-細胞質間の物質輸 送を制御する核膜孔複 合体内の分子動態の解 明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	桑田 昌宏	京都大学・生命科学研究所・助教	1
A02 公募	24115522 少数のダイニンと微小 管から成る振動系の作 成と構造・機能研究	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	広瀬 恵子	産業技術総合研究所・バイオメディ カル研究部門・上級主任研究員	1
A02 公募	24115507 少数分子時における生 物時計の時計安定性評 価	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	小嶋 勝	大阪大学・基礎工学研究科・助教	1

A02 公募	24115519 分子イメージングによる異物排出ポンプ細胞内動態の解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	川岸 郁朗	法政大学・生命科学部・教授	2
A02 公募	24115518 生物回転ナノマシン構成素子の機能イメージング	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	曾和 義幸	法政大学・生命科学部・専任講師	1
A02 公募	24115504 発現量の少ないタンパク質の凝集性とシャペロン要求性の解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	丹羽 達也	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・助教	1
A02 公募	24115502 シナプス機能制御における少数分子の空間的コーディネートの意味の解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	並木 繁行	東京大学・大学院医学系研究科・助教	4
A02 公募	24115501 染色体分離を制御する動原体に働くカバランスの定量	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	矢島 潤一郎	東京大学・総合文化研究科・准教授	1
A02 公募	26115721 神経細胞の自発的形態形成における少数資源の奪い合いによる自己組織化機構の研究	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	岡田 康志	国立研究開発法人理化学研究所・生命システム研究センター・チームリーダー	1
A02 公募	26115715 構成論的アプローチによる収縮環の収縮機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	宮崎 牧人	早稲田大学・理工学術院・助教	1
A02 公募	26115720 細胞内局所 pH 制御メカニズムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	森本 雄祐	国立研究開発法人理化学研究所・生命システム研究センター・研究員	1
A02 公募	26115701 バイオイメージングによるウイルス感染と細胞応答の定量解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	大場 雄介	北海道大学・大学院医学研究科・教授	4
A02 公募	26115710 情報伝達チャンネルの興奮と抑制を修飾する少数分子の機構解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	竹内 裕子	大阪大学大学院・生命機能研究科・准教授	1

A02 公募	26115712 発現のオンとオフを繰り返す少数分子によるES細胞の多能性の制御	平成26年度 ～ 平成27年度	堀江 恭二	奈良県立医科大学・医学部・教授	1
A03 公募	24115514 モデル生体膜の物質封入における1分子性の物理化学的基盤の解明	平成24年度 ～ 平成25年度	鈴木 宏明	中央大学・理工学部・准教授	1
A03 公募	26115713 細胞分裂時のゲノム分配における1分子性のモデル研究	平成26年度 ～ 平成27年度	鈴木 宏明	中央大学・理工学部・准教授	1
A03 公募	24115515J 細胞内反応場の実効的分子数の少数生と状態・機能最適化の統計力学的研究	平成24年度 ～ 平成25年度	栗津 暁紀	広島大学大学院・理学研究科・准教授	1
A03 公募	24115503 少数分子世界の細胞情報伝達理論	平成24年度 ～ 平成25年度	石原 秀至	東京大学・大学院総合文化研究科・助教	1
A03 公募	24115505 ミクロ小胞内DNAの分子挙動と微小空間特性	平成24年度 ～ 平成25年度	濱田 勉	北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・准教授	1
A03 公募	26115709 生体高分子が化学反応ネットワークに与える微小空間効果の解明	平成26年度 ～ 平成27年度	市川 正敏	京都大学・理学研究科・講師	2
A03 公募	26115722 シグナル伝達系におけるゆらぎの生成と伝搬の少数性生物学	平成26年度 ～ 平成27年度	柴田 達夫	生命システム研究センター・フィジカルバイオロジー研究チームト・チームリーダー	2
A03 公募	26115704 少数性転移を起こすコア反応モチーフの解析とその探索	平成26年度 ～ 平成27年度	斉藤 稔	東京大学・総合文化研究科・特任助教	1
A03 公募	26115702 少数のタンパク質モーターによる神経細胞オルガネラ輸送の協同的メカニズムの解明	平成26年度 ～ 平成27年度	林 久美子	東北大学・工学研究科・助教	2
公募研究 計 40 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

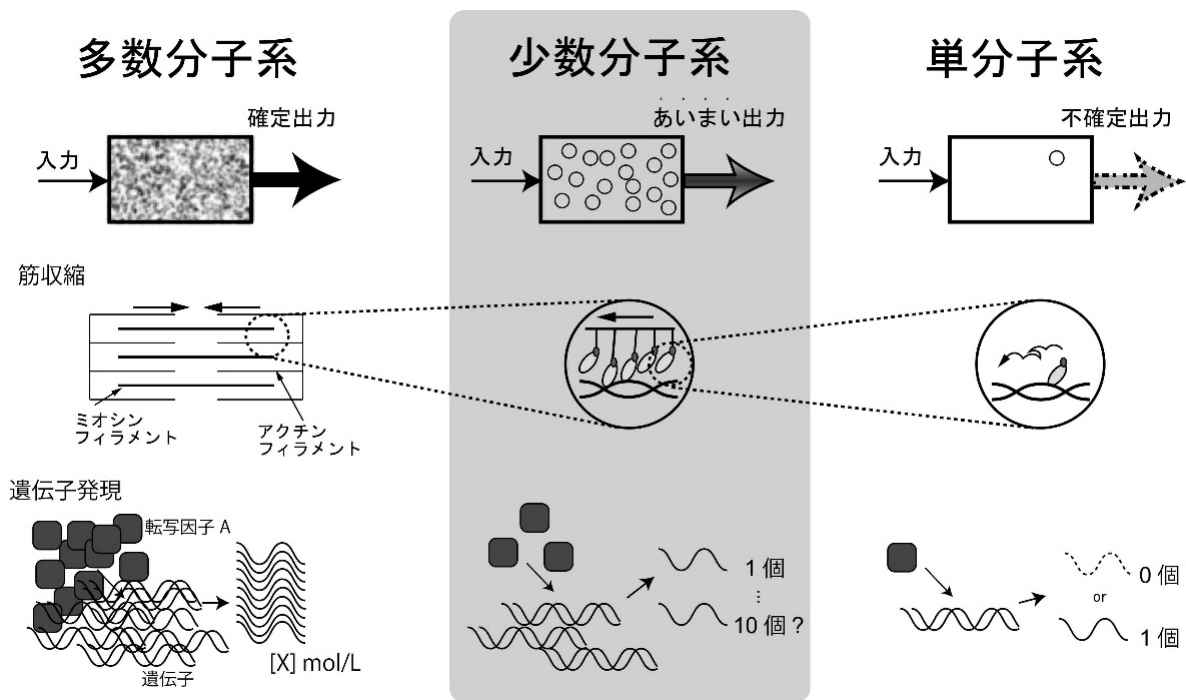
<領域の研究目的>

生命現象の本質の一つとして、“**数個から数10個程度**”の少数の要素分子から構成されるナノシステムが“**協働的**”に動作することが挙げられる(small number issue: 少数性問題)。例えば、筋収縮において複数のアクチンとミオシンが協働して滑りが起きることなどがこれに該当する。これまでアクチン-ミオシンを含め“**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**”で生まれる協働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**極めて高い協働性**を生み出すのかについては全く分かっていない。少数分子が協働的に反応することで、出力の安定化に寄与する一方、分子の少数性に起因する不安定な出力も起こり得る。この反応の曖昧さが、ひいては、階層を越えたマクロな生命システムの動作安定性と一部の動作不安定性に結びつく可能性があり、生命の動作原理を理解する上で、極めて重要な観点といえよう。しかしながら、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、これまでほとんどアプローチされてこなかった。そこで本研究領域では、このような少数分子からなる生体システムを実験に供し、理論を構築するために以下の研究を展開する。

A01 分子数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、1分子系と多分子系のギャップを埋める少数分子系理論の構築、ならびにその理論を再構成系で検証する研究



<学術的背景・問題点>

分子生物学の進展により、様々な生命現象に関わる遺伝子が同定され、遺伝子産物(タンパク質)が形成する分子ネットワークがプロテオーム解析により網羅されつつある。また、タンパク質間の相互作用や酵素活性の強さなどは、生化学的解析により解離定数(K_d)やミカエリス定数(K_m)などの濃度のパラメータで“**確定的**”に表記され、それらのパラメータを分子ネットワーク内にインプットすることで、コンピュータ上に分子ネットワークが動作する様

子を疑似計算できるようになってきた。

一方、生命現象を分子論的に理解するためには、生化学のような大多数分子の集合体(アンサンブル)の振る舞いではなく、現象の素過程である個々の分子の振る舞いを捉える事が重要である。この観点から1分子生物学が近年大いに発達し、様々な生体分子の素過程が1分子レベルで観察されてきた。そこで見えてきたものは、生体1分子が示す出力が測定毎に異なり“不確定”である、というものである。ところが、多くの1分子測定データを平均化すると、生化学的手法で得られた測定値と一致することから、生体分子の素反応が何万回と繰り返され、平均として捉えた場合には確定的な出力を産み、細胞というマクロレベルでの安定応答を引き起こすという描像を多くの研究者が持つに至っている。

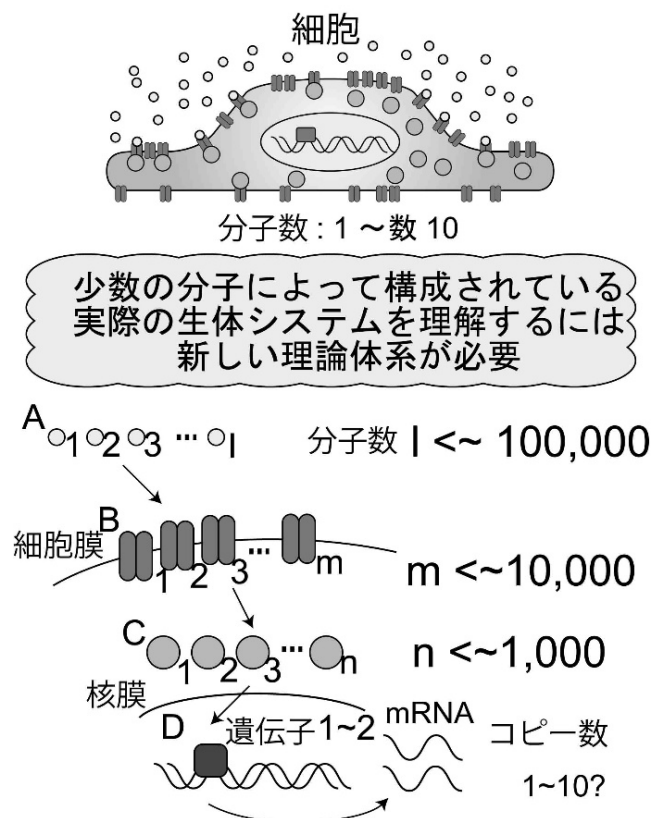
他方、GFP テクノロジーを用いたバイオイメーjingによって、多くの生命現象が生きた細胞や個体内で観察されるようになったが、ここで見えてきたものは、生物が研究者のいわば恣意的な行為に対し、常に期待通りの安定した出力ではなく、時に予測不可能な不安定な挙動を示すというものである(Minority issue: マイノリティ問題)。この動作の曖昧さ、つまり大部分の安定さとともに一部の不安定性を許容できるところに生命システムの大きな特徴があるが、この描像は上述の生化学や1分子生物学からは見出す事は不可能である。

このミッシングリンクを考える上で重要な鍵は、少数の要素分子が共存する細胞内環境下での分子反応の素過程を観察し、より現実的な生命システムの動作描像に迫ることである。

<新学問領域「少数性生物学」の提唱>

そこで本研究領域では「個と多数の狭間である少数個の要素分子が織りなす化学反応システム」に注目し、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、数理科学の諸分野を融合することにより「少数性生物学」と称する新学問領域を形成する。技術開発系と実験系、理論系の専門家が手を組み、従来とは異なる視点で生命現象にアプローチする。とくに、少数の生体分子からなる化学反応システムにおける分子間の協働性、超コヒーレンス、自己組織化、ポアゾン性、エルゴード性、多階層間相互作用などの観点からのアプローチを進める。本領域で扱う生命現象は真核生物、原核生物を問わずあらゆる生物で見出される現象であることから生命現象一般を説明しうる統一的原理を提出できる可能性が高い。

本研究領域に計画研究として参加している研究者は国際的に誇れる高い水準を有しているが、本邦における研究のさらなる広がり一層の先端的研究の推進が望まれる。本研究領域における研究協力のもとに、新たな手法を用いて先に記載した重要な問題点について取り組むことにより、従来なし得なかった先鋭的・独創的な研究成果が得られると見込まれる。その成果は従来の学問領域ではなし得なかった「生命とは何か?」の解明に寄与するのみならず、化学・物理学分野へもパラダイムの変革をもたらす可能性がある。本研究領域では比較的若いメンバーで計画研究が構成され(発足当時の構成メンバーの平均年齢は39歳)、若手育成にも力を入れるため、本領域の活動は将来にわたって我が国における当該分野・理工系分野の多大な発展に貢献できると考えられる。



2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ以内）

研究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、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

当領域は、細胞の内外で繰り広げられる分子間・細胞間の化学反応や相互作用の中でも、特に少数の要素によって担われている生命現象に着目し、従来の科学的描像やパラダイムの妥当性を検証する研究を推進することで、従来の生命科学では定量的に扱われることが少なかった、分子（細胞）間の協働性、超コヒーレンス、自己組織化、ポアゾン性、非マルコフ性、エルゴード性、多階層間相互作用などの観点から生命現象を見つめ直し、以て生命システムの正確性・頑健性・適応性に迫ることを目標とした。このために掲げた設定項目は以下の通りである。

1. 既存の学問分野の枠に収まらない**振興・融合領域の創成**を目指すもの
2. **異なる学問分野の研究者の共同研究等の推進**により研究領域の発展を目指すもの
3. 多様な研究者による**新たな視点や手法による共同研究**を推進し、研究領域の発展を目指すもの（生物学、化学、物理学、工学、および数理科学それぞれの異なる視座からの共同研究など）
4. 当該領域の研究の発展が**他の研究領域の発展に大きな波及効果**をもたらすもの（例えば現在の分子生物学・生化学・生物物理学への技術や方法論、理論の適用）

研究領域としての目標達成度

本新学術領域の科学的な目標は上述した通りであるが、これを領域一丸となって達成するために年2回の領域会議において、参加者一人一人に「3質問、3交流、3論文」を促した。この結果、各研究発表に対する質疑が活発になり、領域会議全体での質問数が200を超える場合もあった。この「議論する雰囲気」はポスター発表にも波及し、深夜まで議論が継続することも少なくなかった。また、**本新学術の際立った特徴は総括班に20社のメーカーから構成される技術開発支援班を設置し、領域会議への参加のみならず、企業訪問などを行ってきた点にある。**このような取り組みの結果、中間評価までに自発的な領域内共同研究は70件を超え、最終的な共同研究総数は160件（領域内共同研究117件、領域内産学共同研究28件、領域外産学共同研究15件）に達した。

また、本新学術領域のユニークな点は、自身の従来のものの考え方（パラダイム）とは異なる観点で生命現象を見つめなおす機会を作った点にある。さらに、科学の発展は思わぬ発見によってもたらされるが、これは往々にして新しい技術によってなされることからメソドロジー開発にも力を入れた。本研究領域はこれら二つを融合することで、新学問の創出を加速させようと狙った。その結果、**当初の予想を遥かに上回る516報の論文発表（うち Cell, Nature, Science などのハイインパクト雑誌60報、融合領域共同研究論文51報）に加え、153のメディア報道（新聞、雑誌など）、32件の受賞に結びついた。**領域メンバーの招待講演総数は247件に及び、さらに分子生物学会、生化学会、生物物理学会などの国内会議や台湾・ハワイで開催した国際会議では立ち見が出るほどの盛況ぶりであった。**市民講座などのアウトリーチ活動も82件に及んだ。**これらは当新学術領域の活動が方々に大きな波及効果をもたらした結果であり、**教授採用12件を含む数多くの若手研究者のキャリアアップにもつながった。**

計画研究毎の目標達成度

A01-1 野地班

1 分子・1タンパク質複合体・1粒子計測の全く新しい計測技術を開発し、ごく少数の粒子が重要な働きをするという少数性生物学的課題の解明の糸口をつかむ結果を当初の目標以上に数多く得ることに成功した。例えば、独自に開発したフェムトリットルチャンバー技術を活用し、タンパク質の計数法を確立するとともに、このデバイスを用いてデジタル ELISA を確立し、通常より感度を100万倍向上させることに成功した。本プロジェクト初期は、1細胞内タンパク質量に応用した。プロジェクト後半では、**A02 公募班(H26-27)の大場らと共同でインフルエンザウイルス自身の酵素活性（ノイラミニダーゼ活性）に基づくウイルス1粒子計数法も確立した。**その結果、インフルエンザウイルスは単粒子では非常に感染能力が低く、PFU (plaque forming unit) よりも数十倍の数のウイルス粒子が検出された。この結果は、**ウイルス粒子は品質的にばらついており（ウイルス粒子ごとに個性がある）、多数のウイルス粒子のうちの「ごく少数」が感染という大きな現象を引き起こしていることを意味する。**

また、**バクテリアの ATP 濃度の細胞間ばらつきを1細胞 ATP イメージングによって解明することにも世界で初めて成功した。**これによって、タンパク質の発現量ほどではないが、**代謝ネットワークのハブとなる分子においても数倍程度のばらつきがあることを発見した。**

さらに、**微小管の少数分子（キネシン）との相互作用による構造遷移を、生体環境中で計測することを目指して第二次高調波顕微鏡の開発に取り組んだ。**応用物理学者の市村が生物学者の岡田（公募班）らとの共同で、微

小管を構成するチューブリンの構造変化を、第二次高調波の偏光特性の変化として捉えることを可能にした。この方法により、キネシンの結合に対してチューブリン構造の変化が協働的に(ヒル係数 5 程度)引き起こされることを、世界で初めて実測することに成功した。本手法は、筋繊維やコラーゲンなど繊維状タンパク質構造体の計測への応用が見込まれ、他の研究領域との融合研究にも発展できると考えている。

A01-2 永井班

細胞内の生体分子数に摂動をかけ、どのような反応が起きるかを可視化によって捉える技術の開発を行い、少数の分子によって引き起こされる細胞の走化性応答機構にアプローチしただけでなく、少数性生物学の基盤技術として数多くの領域内共同研究に展開し当初の目標を上回る成果を挙げることができた。

可視化技術は蛍光および化学発光プローブの二つを柱として、細胞への光損傷が極めて少ない超解像イメージングを可能にする光スイッチング蛍光タンパク質(A01-1 班の藤田らとの共同)や、cGMP、cAMP 蛍光センサー(A01-2 堀川らとの共同)、分子混雑蛍光センサータンパク質(A01-1 班の渡邊と A03-2 班の今田らの共同)、極めて広い範囲の温度(10–50°C)を高速に細胞内で可視化可能な蛍光センサーを開発し、細胞内局所領域における不均一な温度分布の可視化にも成功した。さらに、1fl(フェムトリットル)以下の微小領域における Ca^{2+} の濃度(数)を超解像可視化しうる光スイッチング蛍光 Ca^{2+} センサーの開発分子にも成功した。これらの成果は、細胞内化学反応ネットワークにおいて従来の生命科学ではほとんど考慮されてこなかった微小反応場における分子の数や混雑度、温度の空間不均一性などの各種パラメータを取得することを可能にする少数性生物学ならではの視点に基づく成果であり、本ツールによって細胞内における少数分子反応の理解が大きく前進するものと期待される。

一方、光摂動ツールについては、細胞内の任意の領域における特定のタンパク質を瞬時に不活性化することが可能な光増感蛍光タンパク質や光照射によって細胞内の任意の部位における Ca^{2+} 濃度の操作を可能にするタンパク質、光照射により cAMP 濃度を可逆的に調節可能なタンパク質モジュールを開発した。また、細胞内情報伝達に関与するセリンなどのアミノ酸をケージド化し、光による濃度制御を可能にしたのみならず(A02-1 班の石島らとの共同)、細胞内イオン濃度の人為的調節を目的として、リガンド応答性イオンチャネルの開発にも成功した(A01-1 班の野地らとの共同)。

これら光摂動ツールを利用しながら可視化解析を可能とする高光度化学発光タンパク質やその波長変異体(A01 公募班岡田らとの共同)、生理機能センサーを作製リアルタイム機能イメージングに成功した。励起光を照射しないため原理的に蛍光法よりも高いシグナル/バックグラウンド比が得られ、検出感度が理論上格段に高くなるこの技術は、少数性生物学にとどまらず、広く生物学全般に、そして化学や物理学、医学研究等にも応用が期待され、従来の枠組みに収まらない融合学問領域の創成が大いに期待される。

A02-01 石島班

細胞内情報伝達にかかわる生体分子反応が、従来の化学的常識である「ランダムに生起する確率過程(ポアソン過程)」のみで果たして説明が可能かどうかを検証することを目標として掲げ、当初の予想を上回る成果を挙げた。具体的には、少数性の定義の一つである「複数の分子間における高い協働性が生じる機構、およびその細胞内反応はどのようにして記述されるのか」にアプローチするためにバクテリアの走化性応答におけるべん毛モーターの解析を行った。その結果、複数のべん毛モーター間には回転転換に相関があり、細胞内情報伝達は極から波のように伝わり、極に発現している受容体分子はあたかも1分子のようにふるまう非常に強い協働性を有することを発見した。また、バクテリアのべん毛が「スピン+旋回運動」というコマのような回転挙動をする現象も発見した。この発見は、粘性力が支配するマイクロ系においても慣性力が支配するマクロ系と同様な歳差運動が見られことを意味し、マイクロ系がマクロ系の単純な縮小として説明できないことを示唆している点で、少数性生物学のみならず熱力学・統計力学的な観点からも極めて重要な発見であり、想定以上の成果を挙げることができたといえる。

A02 前島班

一つの細胞のなかに基本的に僅か“2 コピー”しか存在しない遺伝子が、膨大な遺伝情報の中から如何にして読み出されるのか？また、一つの細胞当たり総延長2mにも及ぶ 30 億塩基対からなる DNA が直径僅か 10 μm の核の中にどのようにして収納されるのか？という正に少数性生物学のモデル的対象を題材に検証を行い、ヌクレオソームがダイナミックに揺らいでいること、そして不規則に収納されているという二つの科学的に重要な発見をした。前者は細胞内における少数しかない特定の情報を検索する原理の一つであり、工学的なメモリデバイスに比べ、極小でエネルギーを必要とせず、革新的なデバイスを創造しうることから、今後のデバイス開発への応用に期待がかかる。後者は従来の教科書モデルをくつがえすものであり、しばらくは「継子扱い」の感があつた

が、徐々に認められ、Molecular Cell Biology などの国際的な教科書における該当箇所の改訂が行われるに至った。この他、2セットのゲノム DNA が正確に分配される過程で重要となる染色体凝集に ATP の加水分解に伴って放出される Mg^{2+} が関与することを突き止めるなど、望外の研究成果を上げることができた。

A02-2 上田班

哺乳類概日時計研究は、生理学あるいは神経科学に端を発し、近年遺伝学的な解析が精力的になされてきた。本研究では、生体分子振動子としての原理的な特性、すなわち分子の協同的振る舞いを担う生化学的特性の厳密な理解を志向し、生化学的・構造生物学的に哺乳類概日時計タンパク質中に周期長決定ドメインを見出し、その機能をマウス個体行動レベルで評価するとともに、分子状態遷移とその同期機構についての予測と解釈を数理的に行う、分野横断的な研究を展開した。その結果、哺乳類概日時計(転写因子)は細胞内に少量しか存在せず、正確な概日周期長は、それらの量変動制御ではなく、分子状態変動が重要であることを提唱するに至った。従来の分子生物学的な記述は、分子数の増減(例えば遺伝子発現の亢進・減少など)によって生命現象の説明をする場合が多かったため、本知見はそのようなパラダイムに一石を投じる点で大きな意義がある。

また、概日時計タンパク質の発現量の分子少数性を、発現分子数を絶対定量することによって明らかにする過程では、概日時計研究者に加えて、質量分析測定 of 専門家と無細胞ペプチド合成の専門家による、分析系に最適なペプチド合成法の新規開発が行われた。さらに、概日時計タンパク質のリン酸化とタンパク質相互作用による概日時計周期長決定機構を明らかにする過程では、生化学的に明らかにしたタンパク質の機能ドメインの役割を、マウス個体の表現型で階層を超えて検証する挑戦的な試みを行った。この過程で開発された、**遺伝子改変マウスの作成法**やその行動を正確に測定する**新規測定法**、**遺伝子改変の結果を1細胞解像度、全身スケールで観察するための組織透明化と顕微観察法**はいずれも当初の目論見を大きく上回る成果であり、生物学的にも技術的にも設定目標を十分以上に達成した。

A03-1 富樫班

データ駆動型アプローチによる解析手法を確立し、他班の研究に応用展開することで分子個性の研究のみならず細胞個性の探究にまで進展できたことは当初の想定以上の成果であるといえる。当初は当班の開発した統計物理学・数理科学などに基づく手法を領域内の実験系に適用して検証する方向で共同研究が進んだが、公募班との新たな連携(公募 A02 曾和班、矢島班ほか)が想定以上に進んだこともあり、やや重点を移し、新たに領域内の実験対象に即した理論の構築・実証を進めた。これにより、「大腸菌内 ATP 濃度分布の不偏推定」「変化点解析を用いた F_1 -ATPase 回転機序の解析」(A01-1 野地班と共同)、「拡散時系列からの遺伝子構造推定」(A02-2 前島班と共同)などの成果を得た。また**少数分子反応系理論の構築**という目標に対して、いくつかの理論的課題が懸案として残されていたが、領域内共同研究が功を奏し、当初計画時点で想定できなかった手法、つまり各成分の濃度の平均・分散といった量を求めることで反応系における少数性効果を予言する理論を構築して解決に至ることができた。さらに、少数性生物学に関する計測に不可避なノイズを克服するために、新たな解析手法の構築にも成功した。

A03-2 今田班

少なくとも 13 種類、250 以上のサブユニットから成る前例のない巨大な分子複合体の *in vitro* 再構成に挑み、反転膜を用いることで外部条件を制御しながら III 型分泌輸送を計測する系を確立した。この再構成系により少数のサブユニット分子が分子複合体の形成過程にどのように関与するのかを解析する道が拓けた。さらにこの系は、病原性輸送系を含む他の巨大な分泌輸送系に応用可能であり、広く生物学全般に、また病原因子輸送系をターゲットとした薬剤スクリーニングにも応用が期待できる。また、タンパク質の構造変化や離散集合過程を直接可視化し少数分子が関わる生体现象の素過程のダイナミクスを明らかにするために開発した高度化高速 AFM は、様々な生物学的課題はもちろんのこと、化学系分野への適用も行われており、大きな広がりを見せている。反転膜系の定量性を高めるために、蛍光による輸送計測を A01-1 班の野地や A01-2 班の永井らとの連携により実施した。また、A01-1 班の渡邊分担研究者らと新規蛍光蛋白質を、A01-2 公募班の川岸らと走化性受容体の受容体結合を *in situ* で蛍光計測する方法を共同研究により開発した。

また、開発した広範囲スキャナーや高速 AFM/蛍光顕微鏡複合機、高速 AFM による分子操作モード、温度制御高速 AFM といった高度化 AFM は、領域内外の多くの研究者との共同研究で広く活用されるに至った。反転膜系はこれまでも膜蛋白質複合体に適用されてきたが、膜超分子複合体にも適用可能であることが示された。細胞内の機能をほぼ完全に保持した状態であるため、広範な応用可能である。機能拡張された高速 AFM は従来不可能であったタンパク質の構造変化や離散集合過程を直接可視化観測することができるため、生物学はもちろんのこと、ナノスケールの材料科学や高分子科学分野にも大きな波及効果をもたらすと期待される。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

該当なし

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

審査結果所見：(太字部分が指摘事項)

本研究領域は、超解像顕微光学、光分子制御技術、細胞生物学、数理科学などの諸分野の融合により、濃度依存性の理論では解釈できない分子数依存性の生命現象にアプローチする極めて必要性と独創性の高い意欲的な研究である。領域代表者をはじめ実績のある若手の計画研究代表者によって領域組織は構成されており、計測技術の開発、モデル生命現象における適用および理論構築の研究などバランスのとれた計画研究の構成となっている。総括班については若手支援や研究交流を積極的に図るように計画されており、新規技術開発のために関連メーカーとの積極的な技術連携を仲介するなど大いに評価できる。本研究領域の推進により、少数の分子の協同性という全く新しい概念に基づいた既存の学問には収まらない新たな学問領域の創出が期待される。その一方で、研究項目A01の基盤技術開発と研究項目A02の生物学研究の連携が具体的に示されておらず、やや総花的で研究領域内で各研究課題が有機的に結びつくのか多少の疑問を呈する意見がみられた。また、分子の個性の概念が曖昧であることや分子が存在する場の概念も考慮する必要があることを指摘する意見がみられた。さらには、少数分子を対象とするためS/N比の悪い曖昧な結果が得られるだけで終わることを危惧する意見、テクノロジードリブンの提案であるが本質を見失わないためにも生理学的・細胞学的・遺伝学的知識をもつ研究者の参加が望ましいといった意見、時計遺伝子に研究の偏りがみられるといった意見もあった。

領域の対応：

「研究項目 A01 の基盤技術開発と研究項目 A02 の生物学研究の連携が具体的に示されておらず、やや総花的で研究領域内で各研究課題が有機的に結びつくのか多少の疑問を呈する」に対しては、領域発足後直ちに有機的に領域内の課題を結びつける取り組みを行った。その結果、中間評価までに 70 件に及ぶ領域内共同研究が実施され、20 報の共同研究論文を含む 148 報の原著論文が報告されるに至った。

また、「分子の個性の概念が曖昧であることや分子が存在する場の概念も考慮する必要がある」については、領域発足以前から計画班員間では概念のコンセンサスは得られていたものの、改めて領域会議で領域代表から説明して対応し、公募班員も含めその概念の曖昧さを払拭した。

「少数分子を対象とするため S/N 比の悪い曖昧な結果が得られるだけで終わることを危惧する」に対しては、A01 班が開発したデジタル ELISA 法や蛍光タンパク質プローブなど、世界最先端の技術を大いに領域研究に展開することで対応し、分子や構成要素の数や個性を的確に取り入れた実験結果に基づく現象の理解に迫ることができた。

「テクノロジードリブンの提案であるが本質を見失わないためにも生理学的・細胞学的・遺伝学的知識をもつ研究者の参加が望ましいといった意見、時計遺伝子に研究の偏りがみられる」については、公募班において生理学、細胞生物学、遺伝学等に精通し、かつ少数性生物学的課題に合致する研究を行っている研究者を採択することで対応した。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

領域全体への総合所見：(太字部分が指摘事項)

本研究領域は、一分子と多分子の狭間である少数個の分子が織りなす化学反応システムに依存する生命現象にアプローチするという新しい学問分野の創成を目指し、超解像顕微光学、光分子制御技術、細胞生物学、数理科学などの異分野融合研究が共同研究により積極的に行われている。また、多くの企業や企業研究者が参画しており、多くの産学共同研究が進んでいることは**特筆に値**する。その一方で、計画研究の一部に本領域の主旨である「少数性生物学」との関連を汲みにくい課題も含まれており、全体としては概ね期待どおりに進展しているが、一部に遅れが認められると評価した。1分子生物学でもなく多分子生物学でもない「少数性生物学」という新しい概念の理解をまずは領域内で共有できるよう領域代表者のリーダーシップに期待したい。

領域の対応：

「計画研究の一部に本領域の主旨である「少数性生物学」との関連を汲みにくい課題も含まれており、全体としては概ね期待どおりに進展しているが、一部に遅れが認められると評価した。」に対しては、中間報告書での説明が不十分であったことが否めなかったため、継続審査が必要となった2班において、以下に示す通り少数性生物学との関連についての説得力ある説明を行うことで対応した。

「「少数性生物学」という新しい概念の理解をまずは領域内で共有できるよう領域代表者のリーダーシップに期待

したい)に対しては、後半開始直後の領域会議において領域代表が当初示していた「絵」を補足するさらなる「絵」を作成することで、領域内での概念の共有強化を図った。さらに、第二期公募班の選定にあたっては、少数性生物学の概念が曖昧な領域外の研究者でさえも、少数性生物学の内容や目指す方向が何なのかが直感的に分かる課題を多数採択し、かつそれら公募班と計画班が領域内共同研究を推進することで、少数性生物学の概念の定着を図った。

A02-1(石島)班への中間評価所見:(太字部分が指摘事項)

鞭毛モーターの可視化技術は興味深い。しかし、研究項目 A02 のミッションである「少数性の生物学研究」からすると技術論に偏りすぎており、**どのように「少数性の生物学研究」に寄与するのか不明**である。また、研究成果や計画が領域代表者の提案する「少数性生物学」の概念からやや逸脱している印象がある。このため、本計画研究については、**領域内での役割を明確にする**など、より領域の目標に合致した研究計画とすべきであることから、継続に係る審査が必要である。

A02-1(石島)班の対応:

中間評価において「**どのように「少数性の生物学研究」に寄与するのか不明**」という指摘を受けた。「鞭毛モーターの可視化」は少数性の定義の一つである「**複数の分子間における高いコヒーレンス性、協働性が生じる機構、およびその細胞内反応はどのようにして記述されるのか**」を対象とした研究であるが、研究計画では「少数性生物学」に関する問題意識と位置づけに関する説明が不十分であったため、「少数性」との関わりを研究目的・研究計画・方法に具体的に明示した。具体的には、従来の統計、熱力学では記述することが非常に困難なこのような事象は、本領域のメインテーマとしても合致しており、さらに、研究テーマである細胞内情報伝達機構は少数性のモデル系としても実験手法、理論・計算科学的考察を推敲しやすいという点で必ずしも少数製生物学の概念から逸脱はしていない。また、「**領域内での役割を明確にする**」という指摘も受けた。本新学術領域の計画班の中での当班の役割は、ヒル係数が 10 を超える極めて協働性が高い反応がどのように生じるかを解明することにある。このような高い協働性はバクテリアの走化性応答に見られる現象であり、少数分子間の協働性を理解するうえで極めて重要な研究対象となる。そこで、A03-1 富樫らとの共同で、彼らが推進する理論的構築のための基礎データの提供を行った。さらに、従来のイメージング技術では細胞内情報伝達を明らかにできないため、A01 班の永井(A01-2)らと新規機能性蛍光タンパク質の開発、藤田(A01-1)らとのラマン顕微鏡による細胞内代謝反応の可視化、金原(A01-1)らとケージド化合物の開発を進め、異分野融合型共同研究を推進した。

A03-2(今田)班への中間評価所見:(太字部分が指摘事項)

鞭毛モーター研究、1 分子スケールでの AFM と蛍光像の観察を可能にするなど順調に研究成果が出ているが、**成果のほとんどが既存の「生物学」的な研究であり、領域の目標である「少数性生物学」との関連が明確でない。研究計画全体が「1 分子生物学」との区別がつきにくいなど、研究成果や今後の計画が領域として目指している「少数性生物学」の概念からやや逸脱している印象がある。**このため、本計画研究については、より領域の目標に合致した研究計画とすべきであることから、継続に係る審査が必要である。

A03-2(今田)班の対応:

中間評価において「**少数性生物学との関連が明確でない。研究計画全体が1分子生物学との区別がつきにくい**」など、研究成果や今後の計画が領域として目指している少数性生物学の概念からやや逸脱している印象がある」との指摘を受けた。研究計画では「少数性生物学」に関する問題意識と位置づけ説明が不十分であったため、「少数性」との関わりを研究目的・研究計画・方法に具体的に明示し、「少数性」が最も端的に問題となる輸送シャペロンに関する研究内容を具体的に記述した。すなわち、べん毛形成では、輸送シャペロンや可溶性輸送装置蛋白質など少数分子のふるまいがべん毛全体の構築や本数決定に大きく影響することを明示し、べん毛 1 本あたり約 3 万のフラジェリン分子に対して 1 本あたり少コピー数分子を優先選択し輸送順序を決定する機構の解明、べん毛本数の決定機構、それらを制御する輸送シャペロンの分子機構の解明を目指すことを明記した。そのために in vivo に加え輸送シャペロンや可溶性輸送装置蛋白質の動態と条件を厳密に設定できる再構成系の測定と高速 AFM で観察した分子レベルの構造変化を総合し、秩序だったべん毛形成の分子機構を明らかにする研究を実施した。

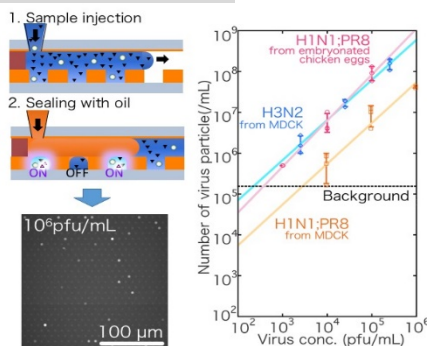
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る** こととします。

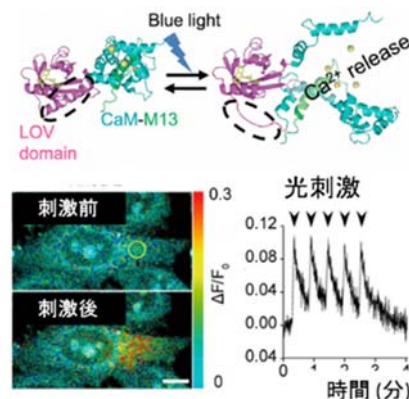
A01-1 野地班 細胞内分子数を定数解析するデバイスの開発—少数生体分子の計数化技術—

インフルエンザ 1 粒子毎のデジタル計数にも成功し、全ウイルスのうち感染性の粒子の割合が数%しかないことを明らかにした(領域内共同研究成果、投稿中)。細胞内の分子混雑具合により蛍光スペクトルが変化する蛍光センサータンパク質の開発に成功した(領域内共同研究成果、*Sci. Rep.* 2016)。1細胞の分泌物の網羅的解析デバイス技術を確立した(領域内共同研究、*RSC Adv.* 2015)。脂質膜でシールしたドロプレットアレイデバイスの開発に成功した(*Nat. Commn.* 2014 など)。バクテリア1細胞毎の ATP 量を計測可能な蛍光性センサータンパク質を開発し、細胞間分布の定量に成功した(*Sci. Rep.* 2014)。マイクロドロプレットアレイ技術に基づく 1 分子デジタル ELISA 法を確立した(*Lab on a chip* 2012)。



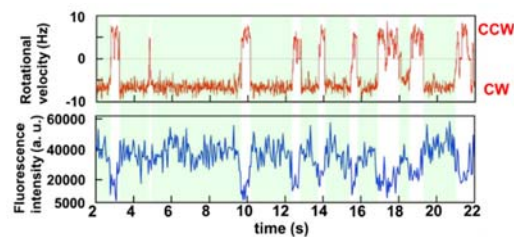
A01-2 永井班 分子プローブと光摂動ツールの開発—少数生体分子の可視化・操作技術—

Mg²⁺センサーの開発に成功し、2 セットのゲノム DNA が正確に分配される過程で重要となる染色体凝集に Mg²⁺の増加が関与することを突き止めた(領域内共同研究成果、投稿準備中)。高性能な FRET 型センサーを迅速かつ簡便に開発できる手法を確立した(領域内共同研究成果、*ACS Chem. Biol.* 2016)。細胞内分子動態を長時間超解像イメージングすることが可能な光スイッチング蛍光タンパク質を開発した(領域内共同研究成果、*Nat. Methods.* 2014)。光摂動実験と併用が可能な高光度化学発光プローブを開発した(*Nat. Commun.* 2012, 領域内共同研究成果、*PNAS* 2014)。細胞内情報伝達に關与する Ca²⁺の濃度を光照射により制御可能な分子ツールの開発に成功した(*ACS Chem. Biol.* 2014)。細胞内の任意の領域における特定のタンパク質を瞬時に不活性化することが可能な光増感蛍光タンパク質(*Sci. Rep.* 2013)を開発した。



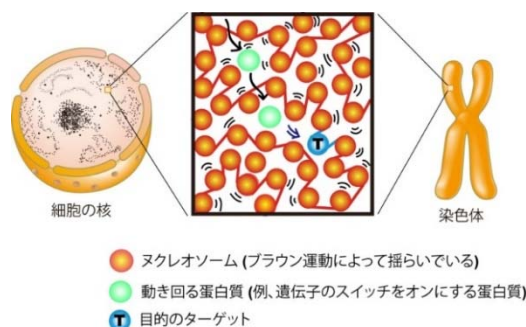
A02-1 石島班 細胞内情報伝達の少数性生物学—生命システムにおけるポアソン性の解析—

細菌のべん毛が「スピン+旋回運動」というコマのような回転挙動をしていることを発見した。慣性力が支配するマクロな系ではこのような運動形態はよく見られるが(歳差運動)粘性力が支配するミクロな系でも同様な運動形態が見られたことはミクロな系がマクロな系の縮小ではないことを示唆しており、細胞内での少数の分子の挙動の理解につながるものである(*Sci. Rep.* 2015)。べん毛モーターの回転方向転換を制御する CheY タンパク質の蛍光イメージングと、モーターの回転方向転換(明視野観察)を同時に計測する系を確立し、モーターの回転方向転換がリン酸化 CheY の結合・解離によって直接制御されることを実証した(*Sci. Signal.*, 2014)。複数のべん毛モーター間には回転転換に相関があり、細胞内情報伝達は極から波のように伝わり、極の受容体はあたかも 1 分子のように非常に強い協同性を有することを示した(*Biophys. J.* 2011)。



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

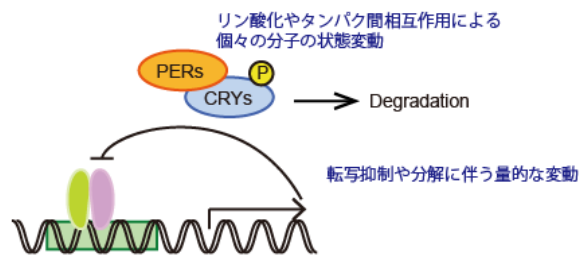
染色体凝集の不連続過程の最後の段階で Mg²⁺の上昇が関与することを発見した(領域内共同研究成果、投稿準備中)。細胞が分裂する際に、複製された 2 コピーのゲノム DNA を姉妹染色体として凝縮させ、不連続的に厳密に娘細胞に分配することを発見した (*Cell* 2015)。ヌクレオソームの分子「揺らぎ」が蛋白質分子によるゲノム DNA の情報検索を助けていることを計算機シミュレーションにより明らかにした(領域内共同研究成果、*Nucleus* 2013)。ヌクレオソームの 1 分子観察により、細胞の中でヌクレオソームがダイナミックに揺らいでいることを発見し、細胞内において膨大な情報から少数しかない特定の情報を検索するモデルを提唱した(領域内共同研究成果、*Cell Rep.* 2012)。



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

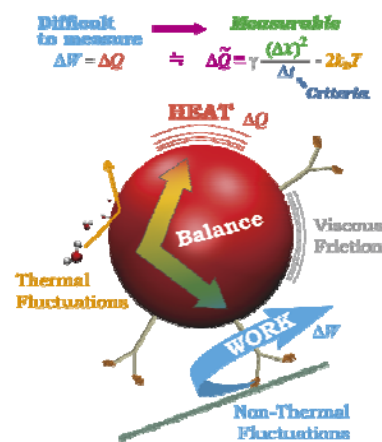
濃度既知の同位体ラベルペプチドを多種並列的に作成する新規手法を開発し、質量分析計を用いたタンパク質絶対定量から、概日時計振動体の中核を担う転写因子群が一細胞あたり 1,000~20,000 分子の範囲で概日変動することを明らかにした (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016)。組織透明化技術を開発し、全脳の一細胞レベルでの蛍光分子観察系を確立した(領域内共同研究成果 *Cell*, 2014a)。同様の手法を全身全臓器に適用した (*Cell*, 2014b)。CRISPR/Cas9 を用いた高効率なゲノム編集技術を開発した (*Cell Reports*, 2016)。この技術を用いて、げっ歯類の睡眠覚醒リズム制御を司る遺伝子を複数同定した (*Neuron*, 2016)。ミカエリス-メンテン型の酵素反応のみで記述される可逆的リン酸化過程が、少数分子との相互作用を介して自律振動子を形成しうることを明らかにした (*Cell Reports*, 2012)。

A. 哺乳類概日振動体の中心を担う CRY と PER



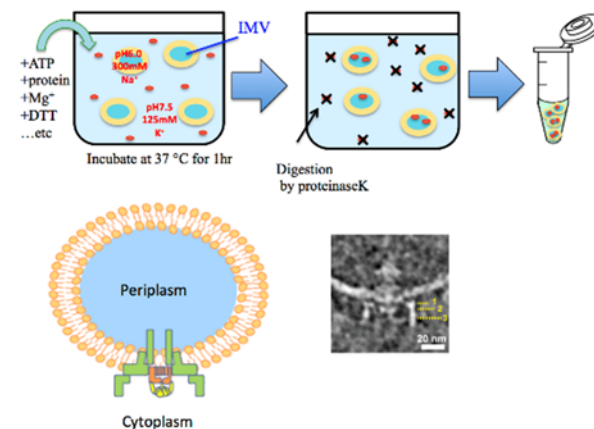
A03-1 富樫班 少数分子反応ネットワーク理論の構築—少数性と階層性の観点からのモデリング—

いくつかの条件を満たす2体触媒反応ネットワーク一般に対し、各成分の濃度の平均・分散といった量を求めることで反応系における少数性効果を予測する理論を構築した (*Front. Physiol.* 2016)。尤度関数を前提としない汎用性の高い変化点解析法を開発し、従来法では検出不可能であったタンパク質構造の僅かの角度変化を検出し、反応機序の解明に応用した(領域内共同研究成果、*Nature Commun.* 2015)。少数分子間の協調動作の検出を目的として、拡散時系列から化学反応と関係した非熱的ゆらぎを評価する1分子拡散時系列解析手法を開発した (*Europhys. Lett.* 2014)。ヌクレオソームの拡散時系列から局所的な遺伝子構造情報を推定する手法を開発した(領域内共同研究成果)。観測データが保証していない「過剰情報量」を評価し最小化することで解釈の恣意性を排した客観的モデルを得る手法を開発した (*Phys. Rev. Lett.* 2013)。観測量のばらつきの非線形性を考慮し、観測量から背後に存在する物理量の任意の関数を不偏推定する理論を構築し (*J. Phys. Chem. B* 2013)、大腸菌内 ATP 濃度の対数正規性の原因を検討した(領域内共同研究成果、*Sci. Rep.* 2014)。少数の分子やドメイン間での構造変化を介した力学的情報伝達の向きと強さを評価する手法を確立し、分子モーターなどに応用した (*Biophys. J.* 2012)



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

反転膜により外部から制御が可能な III 型蛋白質輸送計測系の構築に成功した。この系が細胞内と同様の機能を保持することを実証し、輸送装置に輸送順序を決めるしくみが存在する(でたらめ(確率的)ではない)ことや、フックの長さ分布が FliK 量のみで制御されること等、従来の説を覆す知見を数多く得た(論文投稿中)。輸送シャペロン FliN が構造変化により輸送基質の受け渡しをするしくみ (*Mol Microbiol* 2016)、輸送 ATPase 複合体の構造 (*Proc Natl Acad Sci USA* 2016) を明らかにした。in vivo においては、Na⁺ をエネルギー源とした輸送 (*PLoS Path* 2016)、間欠的な ATP 加水分解と H⁺ による連続輸送 (*Sci. Rep.* 2014) 等のエネルギー変換に関する新発見、輸送装置中の FliF・FliH の化学量論 (*Mol. Microbiol.* 2014)、輸送装置への ATPase の turnover 測定から入替わりは 1 分間にわずか数回であること (*Sci. Rep.* 2014)、ある数の ATPase の細胞質中での存在が効率的な輸送に必須であることが判明した。さらに、少数の輸送シャペロン FliT が構造変化により輸送ゲートとの相互作用を制御するしくみを解明した (*Mol Microbiol* 2013)。高速 AFM の機能拡張や光学顕微鏡技術を融合により、F1ATPase が回転時の分子運動の実時間可視化 (領域内共同研究成果、*Science* 2011)、輸送 ATPase の集合ダイナミクスや Kai タンパク質の結合解離過程など少数分子が関わる生体現象の素過程のダイナミクスを明らかにした。



A01 公募班(村越) シナプス内状態揺らぎによる反応モジュレーションと機能連関 高精度で CaMKII の活性化を捉えるための FRET プローブの開発に成功した (*PloSONE* 2015)。マイクロメートルの空間分解能と秒レベルの時間分解能をもつ、光応答性 CaMKII 阻害分子 (paAIP2) の開発に成功した (*Neuron in revision*)。

A01 公募班(茅) ミオシン少数分子間の動態を可視化する 1 分子計測法に基づく協同性の検証 異なる蛍光波長のアビジン化量子ドットを用いてミオシンフィラメント上のミオシン分子を標識し、分光顕微鏡によりアクチンと相互作用中のミオシン 2-3 分子の動態を個別に検出することに成功した (2015 年、領域内共同研究成果)。ミオシンフィラメントとアクチンの相互作用時の力変化を光ピンセットにより計測し、ビーズの変位波形解析からミオシン分子間の

力発生が高負荷条件ではより同調してくる協同現象を見出し、シミュレーションモデルの解析から分子間の力発生が同調する仕組みを提唱した(2016年, 論文投稿中)。

A01 公募班(高森) 少数のプロトンが駆動するシナプス小胞再充填の定量解析 pHプローブを改良し、脳内シナプス小胞の酸性化過程では、約1200個のプロトンが時定数約15秒で流入していることを明らかにした(*J Neurosci* 2015)。

A01 公募班(城口) 細胞集団中のマイノリティのジェノタイプを一細胞レベルで同定する方法の開発 次世代シーケンサを用い、10種の菌からなるモデルシステムを対象に、ハイスループットかつ1細胞の分解能で細菌種の同定・細胞数の定量を行う計測系を開発した(2016)。

A02 公募班(小島誠) 細菌べん毛本数を厳密に制御する分子機構 FlhGのATPase活性に応じて極におけるFlhF分子数が制御され、本数が厳密に制御されることを見出した(*Mol. Microbiol.*, 2015)。また、FlhFの細胞極における分子数の計測を、FlhF-Venus発現株を作成し10数個のFlhFが極に存在する様子が観察できた(領域内共同研究成果)。

A02 公募班(曾和) 生物回転ナノマシン構成素子の機能イメージング 生物回転ナノマシンは、構成する少数個の素子をダイナミックに入れ替えることで、外環境に柔軟に対応した出力制御が可能であることを証明できた(領域内共同研究成果 *PNAS* 2014)。大腸菌内で機能する異物排出ポンプの膜内移動をナノメートル程度の精度で追跡することで、構成素子の交換モデルを提唱できた(領域内共同研究成果、*Sci Rep* 2016)。

A02 公募班(岡田) 神経細胞の自発的形態形成における少数資源の奪い合いによる自己組織化機構の研究 世界最高の時間分解能1/100秒のライブイメージングのための高速超解像顕微鏡を開発した(*Mol Biol Cell* 2015)。神経細胞軸索輸送中の小胞にかかる力の非侵襲的計測手法を開発した(領域内共同研究成果、投稿中)微小管の共同的構造多型変換による神経細胞内物質輸送の自己組織化的制御機構を解明した(領域内共同研究成果、投稿中)。

A02 公募班(大場) バイオイメージングによるウイルス感染と細胞応答の定量解析 マイクロチャンバーを用いたデジタルカウントで決定したウイルス粒子数に基づき、粒子数依存的な細胞応答の変化を解析した。粒子数が20個以上の時にはカルシウムシグナルを介したブースト機構を介して多くの粒子が細胞内に取り込まれるが、それより少ない時にはカルシウム非依存的経路によりゆっくりと感染が進行することが明らかになった。(領域内共同研究成果)

A02 公募班(堀江) 発現のオンとオフを繰り返す少数分子によるES細胞の多能性の制御 マウスES細胞の多能性を制御する少数分子を、Nano-lanternをレポーターに用いた生細胞観察によりスクリーニングし、未分化状態で発現がオンとオフを繰り返す新規遺伝子を同定した。さらに、Nano-lantern陽性/陰性細胞のRNAseqから、ES細胞の多能性を制御する未知の遺伝子ネットワークの存在を明らかにした。(領域内共同研究成果)

A03 公募班(齊藤) 少数性転移を起こすコア反応モチーフの解析とその探索 化学反応系の数理モデルにおいて、分子の数が少数性になると化学反応フローが逆流するような少数性効果を発見した。(領域内共同研究成果、*Physical Review E* 2015)

A03 公募班(林) 少数のタンパク質モーターによる神経細胞オルガネラ輸送の協同的メカニズムの解明 ゆらぎを利用した低侵襲的な力測定法を開発した(2012-2015)。この手法をタンパク質モーターの力測定に応用し、神経細胞軸索輸送が少数(2, 3個)のタンパク質モーターに協同的輸送されることを発見した(投稿準備中、領域内共同研究成果)。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したものの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

主な論文

A01-1 野地班（合計49報）

- ◎▲Morikawa, T. J., Fujita, H., Kitamura, A., Horio, T., Yamamoto, J., Kinjo, M., Sasaki, A., Machiyama, H., Yosizawa, K., Ichimura, T., Imada, K., Nagai, T., *Watanabe, T. M. (2016). Dependence of fluorescent protein brightness on protein concentration in solution and enhancement of it. **Scientific Reports** 6, 22342.
- ◎Soga N, *Watanabe R and *Noji H (2015). Attolitre-sized lipid bilayer chamber array for rapid detection of single transporters, **Scientific Reports**, 5, 11025.
- ◎Fujita, H., Esaki, T., Masujima, T., Hotta, A., Kim, S.-H., Noji, H., and *Watanabe, T. M. (2015). Comprehensive chemical secretory measurement of single cells trapped in a micro-droplet array with mass spectrometry. **RSC Advances**, 5, 16968-16971.
- ◎*Watanabe R, Soga N, Yamanaka T and *Noji H (2014). High-throughput formation of lipid bilayer membrane arrays with an asymmetric lipid composition. **Scientific Reports**, 4:7076, 1-6.
- ◎Yaginuma, H., Kawai, S., Tabata, K.V., Tomiyama, K., Kakizuka, A., Komatsuzaki, T., *Noji, H. and *Imamura, H., (2014). Diversity in ATP concentrations in a single bacterial cell population revealed by quantitative single-cell imaging. **Scientific Reports**, 4, 6522.
- ◎*Watanabe R, Soga N, Fujita D, Tabata KV, Yamauchi L, Kim SH, Asanuma D, Kamiya M, Urano Y, *Suga H and *Noji H. (2014). Arrayed Lipid Bilayer Chambers Allow Single-Molecule Analysis of Membrane Transporter Activity, **Nature Communications**, 5:4519, 1-8.
- ◎Kim, S.H., Iwai, S., Araki, S., Sakakihara, S., Iino, R., and *Noji, H. (2012). Large-scale femtoliter droplet array for digital counting of single biomolecules. **Lab on a Chip** 12, 4986–4991.

A01-2 永井班（合計71報）

- ◎▲Ohta, Y., Kamagata, T., Mukai, A., Takada, S., Nagai, T., and *Horikawa, K. Non-trivial effect of the color-exchange of a Donor/Acceptor pair in the engineering of Förster resonance energy transfer (FRET)-based indicators. **ACS Chemical Biology**. In press.
- ◎▲Tiwari, DK., Arai, Y., Yamanaka, M., Matsuda, T., Agetsuma, M., Nakano, M., Fujita, K. and *Nagai, T. (2015) A fast- and positively photoswitchable fluorescent protein for ultralow-laser-power RESOLFT nanoscopy., **Nature Methods**, 12, 515-518.
- ◎▲Arai, Y., Yamamoto, T., Minamikawa, T., Takamatsu, T. and *Nagai, T. (2015) Spectral fingerprinting of individual cells visualized by cavity-reflection-enhanced light-absorption microscopy., **PLoS ONE**, 10, e0125733
- ◎▲Takai, A., Nakano, M., Saito, K., Haruno, R., Watanabe, T.M., Ohyanagi, T., Jin, T., *Okada, Y., and *Nagai, T. (2015) Expanded palette of Nano-lantern for real-time multi-color luminescence imaging, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 112, 4352-4356
- ◎Sagawa, T., Kikuchi, Y., Inoue, Y., Takahashi, H., Muraoka, T., Kinbara, K., Ishijima, A., and *Fukuoka, H. (2014) Single-Cell E. coli Response to an Instantaneously Applied Chemotactic Signal, **Biophysical Journal**, 107, 730-739
- ◎▲Fukuda, N., Matsuda, T., and *Nagai, T., (2014) Optical control of the Ca²⁺ concentration in a live specimen with a genetically encoded Ca²⁺-releasing molecular tool., **ACS Chemical biology**, 9, 1197-1203.
- ◎▲Takemoto, K., Matsuda, T., Sakai, N., Fu, D., Noda, M., Uchiyama, S., Kotera, I., Arai, Y., Horiuchi, M., Fukui, K., Ayabe, T., Inagaki, F., Suzuki, H., and *Nagai, T., (2013) SuperNova, a monomeric photosensitizing fluorescent protein for chromophore-assisted light inactivation., **Scientific Reports**, 3, 2629.
- ◎▲Saito, K., Chang, Y.F., Horikawa, K., Hatsugai, N., Higuchi, Y., Hashida, M., Yoshida, Y., Matsuda, T., Arai, Y., and *Nagai, T., (2012) Luminescent protein for high-speed single-cell and whole-body imaging., **Nature Communications**, 3:1262, 1-9

A01 公募班(合計:102報)

- *Sugawa, M., Okazaki K., Kobayashi M., Matsui T., Hummer, G., Masaike, T., *Nishizaka, T. (2016). F₁-ATPase conformational cycle from simultaneous single-molecule FRET and rotation measurements. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** in press
- ◎▲Fujiwara, T.K., Iwasawa, K., Kalay, Z., Tsunoyama, T.A., Watanabe, Y., Umemura, Y.M., Murakoshi, H., Suzuki, K.G.N., Nemoto, Y.L., Morone, N., and *Kusumi, A. (2016). Confined diffusion of transmembrane proteins and lipids induced by the same actin meshwork lining the plasma membrane. **Molecular Biology of the Cell**, 27, 1101-1119.
- ▲*Murakoshi, H., Shibata, AC, Nakahata, Y, and Nabekura, J. (2015). A dark green fluorescent protein as an acceptor for measurement of Förster resonance energy transfer by fluorescence lifetime imaging microscopy. **Scientific Reports**, 5, 15334
- ◎▲Zeng, Z., Mizukami, S., Fujita, K., *Kikuchi, K. (2015). An enzyme-responsive metal-enhanced near-infrared fluorescence sensor based on functionalized gold nanoparticles. **Chemical Science**, 6, 4934–4939.
- ◎▲Iwasa, T., Han Y.-W., Hiramatsu, R., Yokota, H., Nakao, K., Yokokawa, R., Ono T., and *Harada, Y. (2015) Synergistic effect of ATP for RuvA–RuvB–Holliday junction DNA complex formation. **Scientific Reports**, 5, 8177.
- ▲Egashira, Y., Takase, M., *Takamori, S. (2015) Monitoring of vacuolar-type H⁺ ATPase-mediated proton influx into synaptic vesicles. **J Neurosci**, 35, 3701-3710
- *Kusumi, A., Tsunoyama, T.A., Hirokawa, K.M., Kasai, R.S., and Fujiwara, T.K. (2014). Tracking single molecules at work in living

cells. **Nature Chemical Biology**, 10, 524-532.

8. Nakahashi M., *Mawatari, K., Hirata, A., Maetani, M., Shimohata, T., Uebanso, T., Hamada, Y, Akutagawa, M, Kinouchi, Y., Takahashi A. (2014). Simultaneous irradiation with different wavelengths of ultraviolet light has synergistic bactericidal effect on *Vibrio parahaemolyticus*. **Photochemistry and Photobiology**, 90, 1397-1403.
9. Yamashita, T., Ono, K., Ohuchi, H., Yumoto, A., Gotoh, H., Tomonari, S., Sakai, K., Fujita, H., Imamoto, Y., Noji, S., Nakamura, K., and *Shichida, Y. (2014) Evolution of mammalian Opn5 as a specialized UV-absorbing pigment by a single amino acid mutation. **Journal of Biological Chemistry**, 289, 3991-4000.
10. ©Sotoma, S., Yoshinari, Y., Igarashi, R., Yamazaki, A., Yoshimura, S. H., Tochio, H., Shirakawa, M., and *Harada, Y. (2014) Effective Production of Fluorescent Nanodiamond Containing Negatively-Charged Nitrogen-Vacancy Center by Ion Irradiation. **Diamond and Related Materials**, 49, 33–38.
11. ▲Inoue, K., Ono, H., Abe-Yoshizumi, R., Yoshizawa, S., Ito, H., Kogure, K., and *Kandori, H. (2013). A light-driven sodium ion pump in marine bacteria. **Nature Communications**, 4, 1678.

A02-1 石島班(計 17 報)

1. ©▲Sotoma, S., Iimura, J., Igarashi, R., Hirotsawa, M K., Ohnishi, H., Mizukami, S., Kikuchi K., Fujiwara, K. T., Shirakawa, M., *Tochio, H. (2016) Selective Labeling of Proteins on Living Cell Membranes Using Fluorescent Nanodiamond Probes. **Nanomaterials**, 6, 56-64
2. ©*Yoshinari, Y., Mori, S., Igarashi, R., Sugi, T, Yokota, H., Ikeda, K, Sumiya, H., Mori, I., Tochio, H., *Harada, Y., Shirakawa, M. (2015) Optically Detected Magnetic Resonance of Nanodiamonds In Vivo; Implementation of Selective Imaging and Fast Sampling. **J Nanosci Nanotechnol**, 15, 1014-21
3. ▲*Shimogonya, Y., Sawano, Y., Wakebe, H., Inoue, Y., Ishijima, A. & Ishikawa, T., (2015) Torque-induced precession of bacterial flagella, **Scientific Reports**, 5, 18488.
4. ▲Fukuoka H., Sagawa, T, Inoue, Y, Takahashi, H., and *Ishijima, A. (2014) Direct Imaging of Intracellular Signaling Components That Regulate Bacterial Chemotaxis. **Science Signaling**, 319, ra32
5. *Inoue, Y., Baker, A.B.M., Fukuoka, H., Takahashi, H., Berry, M. R., Ishijima, A. (2013)Temperature Dependences of Torque Generation and Membrane Voltage in the Bacterial Flagellar Motor. **Biophysical Journal**, 105, 2801–2810.
6. Terasawa, S., Fukuoka, H., Inoue, Y., Sagawa, T., Takahashi H., and *Ishijima, A. (2011). Coordinated Reversal of Flagellar Motors on a Single *Escherichia coli* Cell, **Biophysical Journal**, 100, 2193-2200.

A02-2 前島班(計 45 報)

1. ©*Maeshima, K., Rogge, R., Tamura, S., Joti, Y., Hikima, T., Szerlong, H., Krause, C., Herman, J., DeLuca, J., Ishikawa, T., *Hansen, J.C. (2016) Nucleosomal arrays self-assemble into supramolecular globular structures lacking 30-nm fibers. **EMBO Journal**, 35, 1115–1132.
2. ©Liang, Z., Zickler, D., Prentiss, M., Chang, F.S., Witz, G., Maeshima, K., *Kleckner, N. (2015) Chromosomes progress to metaphase in multiple discrete steps via global compaction/expansion (stress) cycles. **Cell**, 161, 1124-1137.
3. ©*Maeshima, K., Kaizu, K., Tamura, S., Nozaki, T., Kokubo, T., Takahashi, K. (2015) The physical size of transcription factors is key to transcriptional regulation in the chromatin domains. **Journal of Physics: condensed matters**, 27, 064116.
4. ©*Taniguchi, Y. (2015) Genome-wide analysis on protein and mRNA copy numbers in single *Escherichia coli* cells with single-molecule sensitivity. **Methods in Molecular Biology**, 1346, 55-67.
5. ©Nozaki, T., Kaizu, K., Pack, C.G., Tamura, S., Tani, T., Hihara, S., Nagai, T., Takahashi, K., *Maeshima, K. (2013) Flexible and dynamic nucleosome fiber in living mammalian cells. **Nucleus**, 4, 349–356.
6. ©Hihara, S., Pack, C.G., Kaizu, K., Tani, T., Hanafusa, T., Nozaki, T., Takemoto, S., Yoshimi, T., Yokota, H., Imamoto, N., Sako, Y., Kinjo, M., Takahashi, K., Nagai, T., *Maeshima, K. (2012) Local Nucleosome Dynamics Facilitate Chromatin Accessibility in Living Mammalian Cells. **Cell Reports**, 2, 1645-1656.

A02-3 上田班(計 28 報)

1. ©▲Narumi, R., *Shimizu, Y., Ukai-Tadenuma, M., Ode, K.L., Kanda, G.N., Shinohara Y., Sato A., Matsumoto K., and *Ueda, H.R. (2016). The mass spectrometry-based absolute quantification reveals rhythmic variation of mouse circadian clock proteins. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** *accepted*
2. ©▲Tatsuki, F., Sunagawa, G.A., Shi, S., Susaki, E.A., Yukinaga, H., Perrin, D., Sumiyama, K., Ukai-Tadenuma, M., Fujishima, H., Ohno, R., Tone, D., Ode, K.L., Matsumoto, K., and *Ueda, H.R. (2016). Involvement of Ca²⁺-dependent hyperpolarization in sleep duration in mammals. **Neuron**, 90, 70-85.
3. ©▲Sunagawa, G.A., Sumiyama, K., Ukai-Tadenuma, M., Perrin, D., Fujishima, H., Ukai, H., Nishimura, O., Shi, S., Ohno, R., Narumi, R., Shimizu, Y., Tone, D., Ode, K.L., Kuraku, S., and *Ueda, H.R. (2016) Mammalian Reverse Genetics without Crossing Reveals Nr3a as a Short-Sleeper Gene. **Cell Reports**, 14, 662-677.
4. ©▲Susaki, E.A., Tainaka, K., Perrin, D., Yukinaga, H., Kuno, A., and *Ueda, H.R. (2015) Advanced CUBIC protocols for whole-brain and whole-body clearing and imaging. **Nature protocols**, 10, 1709-1727.
5. ©▲Tainaka, K., Kubota, S.I., Suyama, T.Q., Susaki, E.A., Perrin, D., Ukai-Tadenuma, M., Ukai, H., and *Ueda, H.R. (2014) Whole-Body Imaging with Single-Cell Resolution by Tissue Decolorization. **Cell**, 159, 911-924.
6. ©▲Susaki E.A., Tainaka K., Perrin D., Kishino, F., Tawara, T., Watanabe, T.M., Yokoyama, C., Onoe, H., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Abe, T., Kiyonari, H., Shimizu, Y., Miyawaki, A., Yokota, H., and *Ueda, H.R. (2014) Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis. **Cell**, 157, 726-739.
7. ©▲Jolley, C.C., Ode, K.L., and *Ueda, H.R. (2012) A design principle for a posttranslational biochemical oscillator. **Cell Reports**, 2, 938-950.

A02 公募班(合計:73 報)

1. ©宮崎牧人, 石渡信一 (2016). In vitro 再構成による収縮環の形成機構の解明. **生物物理**. *in press*.
2. Yamamoto, K., Tamai, R., Yamazaki, M., Inaba, T., Ŝowa, Y., and *Kawagishi, I. (2016) Substrate-dependent dynamics of the multidrug efflux transporter AcrB of *Escherichia coli*. **Scientific Reports**, 6, 21909.
3. Inuzuka, T., Fujioka, Y., Tsuda, M., Fujioka, M., Satoh, A.O., Horiuchi, K., Nishide, S., Nanbo, A., Tanaka, S. and *Ohba, Y. (2016). Attenuation of ligand-induced activation of angiotensin II type 1 receptor signaling by the type 2 receptor via protein kinase C. **Scientific Reports**, 6, 21613.

4. © ▲Hayashi, S, *Okada, Y. (2015) Ultrafast superresolution fluorescence imaging with spinning disk confocal microscope optics. **Mol. Biol. Cell.**, 26, 1743-51
5. ▲Ono, H., Takashima, A., Hirata, H., Homma, M., and *Kojima, S. (2015). The MinD homolog FlhG regulates the synthesis of the single polar flagellum of *Vibrio alginolyticus*. **Molecular Microbiology**, 98, 130-141.
6. Niwa T, Sugimoto R, Watanabe L, Nakamura S, Ueda T, and *Taguchi H (2015). Large-scale analysis of macromolecular crowding effects on protein aggregation using a reconstituted cell-free translation system. **Frontiers in Microbiology**, 8, 1113.
7. Yamaguchi, S, Saito, K., Sutoh, M., Nishizaka, T., Toyoshima, Y.Y., *Yajima, J. (2015). Torque generation by axonemal outer-arm dynein. **Biophysical Journal**, 108, 872-879.
8. © ▲Miyazaki, M., Chiba, M., Eguchi, H., Ohki, T., *Ishiwata, S. (2015). Cell-sized spherical confinement induces the spontaneous formation of contractile actomyosin rings in vitro. **Nature Cell Biology**. 17, 480-489.
9. Kasai, R.S., and *Kusumi, A. (2014) Single-molecule imaging revealed dynamic GPCR dimerization. **Current Opinion in Cell Biology**. 27, 78-86.
10. ▲*Sowa, Y., Homma, M., Ishijima, A. and *Berry, R. M. (2014) Hybrid-fuel bacterial flagellar motors in *Escherichia coli*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 111, 3436-41
11. ▲*Kumeta, M., Hirai, Y., Yoshimura, S.H., Horigome, T., Takeyasu, K. (2013) "Antibody-based analysis reveals "filamentous vs. non-filamentous" and "cytoplasmic vs. nuclear" crosstalk of cytoskeletal proteins" **Experimental Cell Research**, 319, 3226-3237
12. ▲*Kojima, M., Zhang, Z., Nakajima, M., Ooe, K., Fukuda, T., (2013) Construction and evaluation of bacteria-driven liposome, **Sensors and Actuators B**, 183, 395-400.
13. ©*Tokunaga, T., *Namiki, S., Yamada, K., Imaishi, T., Nonaka, H., Hirose, K., *Sando, S. (2012). Cell surface-anchored fluorescent aptamer sensor enables imaging of chemical transmitter dynamics. **Journal of the American Chemical Society**. 134, 9561-9564.

A03-1 富樫班(計 33 報)

1. ▲*Nakagawa, M., and *Togashi, Y. (2016). An analytical framework for studying small-number effects in catalytic reaction networks: a probability generating function approach to chemical master equations. **Frontiers in Physiology**, 7, 89.
2. © ▲Li, C.-B., Ueno, H., Watanabe, R., Noji, H., and *Komatsuzaki, T. (2015). ATP hydrolysis assists phosphate release and promotes reaction ordering in F₁-ATPase. **Nature Communications**, 6, 10223.
3. © ▲Taylor, J.N., Li, C.-B., Cooper, D.R., Landes, C.F., and *Komatsuzaki, T. (2015). Error-based extraction of states and energy landscapes from experimental single-molecule time-series. **Scientific Reports**, 5, 9174.
4. ▲*Togashi, Y., and Casagrande, V. (2015). Spatiotemporal patterns enhanced by intra- and inter-molecular fluctuations in arrays of allosterically regulated enzymes. **New Journal of Physics**, 17, 033024.
5. ▲*Shinkai, S., and Togashi, Y. (2014). Energetics of single active diffusion trajectories. **Europhysics Letters**, 105, 30002.
6. © Yaginuma, H., Kawai, S., Tabata, K.V., Tomiyama, K., Kakizuka, A., Komatsuzaki, T., *Noji, H., and *Imamura, H. (2014). Diversity in ATP concentrations in a single bacterial cell population revealed by quantitative single-cell imaging. **Scientific Reports**, 4, 6522.
7. ©Li, C.-B., and *Komatsuzaki, T. (2013). Aggregated Markov model using time series of single molecule dwell times with minimum excessive information. **Physical Review Letters**, 111, 058301.
8. ©Kawai S, Cooper D, Landes C, Mootz HD, Yang H, *Komatsuzaki T. (2013) Numerical construction of estimators for single-molecule fluorescence measurements. **J. Phys. Chem. B.**, 117, 8061-8074.

A03-2 今田班(計:57 報)

1. *Minamino T, Morimoto YV, Hara N, Aldridge PD, *Namba K. (2016) The Bacterial Flagellar Type III Export Gate Complex Is a Dual Fuel Engine That Can Use Both H⁺ and Na⁺ for Flagellar Protein Export. **PLoS Pathog**, 12, e1005495
2. ▲Kinoshita M, Nakanishi Y, Furukawa Y, Namba K, Imada K, *Minamino T. (2016). Rearrangements of α -helical structures of FlgN chaperone control the binding affinity for its cognate substrates during flagellar type III export, **Mol. Microbiol.**, 93, in press.
3. ▲*Imada, K., Minamino, T., Uchida, Y., Kinoshita, M., Namba, K. (2016). Insight into the flagella type III export revealed by the complex structure of the type III ATPase and its regulator, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 113, 3633-3638
4. ▲Uchihashi, T., Watanabe, H., Fukuda, S., Shibata, M., and *Ando, T. (2016). Functional extension of high-speed atomic force microscopy, **Ultramicroscopy**, 160, 182-196.
5. ▲*Minamino, T., Morimoto, Y. V., Kinoshita, M., Aldridge, P. D., Namba, K. (2014) The bacterial flagellar protein export apparatus processively transports flagellar proteins even with extremely infrequent ATP hydrolysis. **Scientific Reports**, 4, 7579.
6. ▲Zhu, S., Takao, M., Li, N., Sakuma, M., Nishino, Y., Homma, M., Kojima, S., *Imada, K. (2014). Conformational change in the periplasmic region of the flagellar stator coupled with the assembly around the rotor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 111, 13523-13528.
7. ▲Bai F, Morimoto YV, Yoshimura SD, Hara N, Kami-Ike N, Namba K, *Minamino T. (2014). Assembly dynamics and the roles of FliI ATPase of the bacterial flagellar export apparatus. **Scientific Reports**, 4, 6528.
8. ▲Morimoto YV, Ito M, Hiraoka KD, Che YS, Bai F, Kami-Ike N, Namba K, *Minamino T. (2014). Assembly and stoichiometry of FliF and FlhA in Salmonella flagellar basal body. **Mol. Microbiol.**, 91, 1214-1226.
9. ▲Terashima, H., Li, N., Sakuma, M., Koike, M., Kojima, S., Homma, M., *Imada, K. (2013). Insight into the assembly mechanism in the supramolecular rings of the sodium-driven Vibrio flagellar motor from the structure of FlgT. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 110, 6133-6138.
10. ©Uchihashi T, Iino R, *Ando T, *Noji H. (2011) High-speed atomic force microscopy reveals rotary catalysis of rotorless F₁-ATPase. **Science**, 333, 755-758.

A03 公募班(合計:38 報)

1. © ▲*Hayashi, K., Hasegawa, S., and Tsunoda, S. P. (2016). Giant enhancement of fluctuation in small biological systems. **Journal of Statistical Mechanics**. In press
2. © ▲Nishigami, Y., *Ito, H., Sonobe, S., and *Ichikawa, M. (2016). Non-periodic oscillatory deformation of an actomyosin microdroplet encapsulated within a lipid interface. **Scientific Reports**, 6, 18964.
3. Tsugane, M., Uejima, E. and *Suzuki, H. (2015) Microchamber device for detection of transporter activity of adherent cells. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, 3, 32.
4. *Sato, K., Hiraiwa, T., Shibata, T., (2015) Cell chirality induces collective cell migration in epithelial sheet, **Physical Review Letters**, 115, 188102

5. ▲*Saito, N., and *Kaneko, K., (2015) Theoretical analysis of discreteness-induced transition in autocatalytic reaction dynamics. **Physical Review E**, 91, 022707
6. ▲*Hamada, T., Fujimoto, R., Shimobayashi, S., Ichikawa, M. and *Takagi, M. (2015). Molecular behavior of DNA in a cell-sized compartment coated by lipids. **Physical Review E**, 91, 62717.
7. ▲*Awazu, A. (2014). Segregation and phase inversion of strongly and weakly fluctuating Brownian particle mixtures and a chain of such particle mixtures in spherical containers. **Physical Review E**, 90, 042308.
8. ▲*Kondo, Y., Kaneko, K. and Ishihara, S. (2013) Identifying dynamical systems with bifurcations from noisy partial observation **Physical Review E**, 87, 042716

書籍(合計:67件)

1. 野地博行, 柳田敏雄, 永井健治, 林重彦「<座談会>1 分子ナノバイオ 熱いユメを語る分子計測と計算化学のマッチングがもたらすパラダイムシフト」(2014) 化学フロンティア 1 分子ナノバイオ計測野地博行(編), 3~17, 化学同人
2. 渡邊朋信, 市村垂生 (2012). 1分子を見る光学顕微鏡「1 分子生物学」14 章, pp. 179-192, 化学同人.(分担執筆)
3. Hashimoto, M., Ichimura, T., Fujita, K. (2012). CARS Microscopy: Implementation of Nonlinear Vibrational Spectroscopy for Far-Field and Near-Field Imaging. In Raman Imaging, Springer Series in Optical Sciences 168, (**Springer-Verlag Berlin Heidelberg**), pp. 317-346.
4. 永井健治, 朝倉書店, 発光の事典・蛍光イメージング/蛍光タンパク質 (7.1.3), 2015, 12(536-547)
5. 堀川一樹, 永井健治, (株)エヌ・ティー・エス, 生物の科学、遺伝 65 細胞性粘菌の集合流形成における細胞間シグナル伝達, 2012, 5(87-91)
6. 金原 数, 日本光学会, 光学 41 光で駆動する分子機械, 2012, 6(78-83)
7. 井上裕一, 石島秋彦, 1 分子生物学, 18 章担当, 化学同人, 2014
8. 柄尾豪人, 白川昌宏, NMR で細胞内のタンパク質を見る「ここまで進んだバイオセンシング・イメージング」(CSJ カレントレビュー), pp.144-149, 化学同人.(分担執筆)
9. 前島一博, (2014), DNA 収納のなぞ:DNA は細胞内でどのように折り畳まれているのか? (遺伝子が語る生命 38 億年の謎——なぜ、ゾウはネズミより長生きか?), pp.134-144, 悠書館(分担執筆)
10. 谷口雄一 (2014), 転写翻訳1細胞定量測定 (1分子ナノバイオ計測), pp. 170-179, 化学同人
11. Komatsuzaki, T., Kawakami, M., Takahashi, S., Yang, H., and Silbey, R.J., eds. (2011). Single Molecule Biophysics: Experiment and Theory, Advances in Chemical Physics 146 (**John Wiley & Sons**), 512 ページ(共編・分担執筆)
12. Uchihashi T., Kodera N., Ando T. (2015). Noncontact Atomic Force Microscopy: Chapter 22: High-speed Atomic Force Microscopy. Springer, pp. 481–518. (分担執筆)
13. 井上 圭一, 「キサントロドブシン」(光と生命の事典), pp.60-61, 朝倉書店.(分担執筆)
14. 柴田明裕, 村越秀治, 細胞内発現パターンを劇的に改善した高精度 FRET センサーの開発、生物物理 in press (分担執筆)
15. Yamashita, T., and Shichida, Y. (2013) Molecular aspect of evolution and diversity of animal photoreception. In “Evolution and Senses” pp.1-22, Springer (分担執筆)
16. 木下佳昭, 政池知子, 西坂崇之, 新しい偏光イメージングとトラッキング技術「DOJIN BIOSCIENCE SERIES 17 1 分子生物学」(化学同人) pp.193–194 化学同人(分担執筆)2014
17. 茅 元司, 2 章 筋肉ミオシン 「1分子生物学」原田慶恵・石渡信一編, pp.20-35, 化学同人.
18. ◎韓龍雲, 原田慶恵 (2014). ナノ開口基板を用いた DNA メチル化パターン維持機構に関与する生体分子の機能解析 生体の科学 第 65 巻 第 6 号 pp.553-558.
19. Takamori, S. Transport of amino acid neurotransmitters into synaptic vesicles. In ‘Presynaptic Terminals’ edited by Mochida S. Springer Publishing. 275-294, 2015
20. *Suzuki, K.G.N., Kasai, R.S., Fujiwara, T.K., and Kusumi, A. (2013). Single-Molecule Imaging of Receptor-Receptor Interactions. Methods in Cell Biology Volume 117, P. M. Conn, ed. (**Elsevier**), pp. 373-390.
21. 藤原敬宏, 笠井倫志, 楠見明弘, 超高速・超解像1蛍光分子顕微鏡「現代化学」(508), pp.50-51, 東京化学同人 (2013)
22. 曾和義幸, エネルギーを使い分けるハイブリッド型べん毛モーター—環境に適応するナノマシンの実現に向けて「化学 69(9)」, pp37-40, 化学同人.(分担執筆)
23. Sowa, Y. & Berry, R. M. The Rotary Bacterial Flagellar Motor. Comprehensive Biphysics (Edward Egelman ed.), Academic Press, vol. 8 50-71 (2012)
24. 矢島潤一郎, (2014). 1 分子ナノバイオ計測 「リニアモーター:キネシン」, pp.59-68, 化学同人.(分担執筆)
25. 宮崎牧人, 右渡信一(翻訳), 細胞に働く力とエネルギー論, バリテイ, pp.32-40, 丸善出版(2016).(分担執筆)
26. 竹内裕子 (2015). 嗅覚. Clinical Neuroscience Vol.33 (2015 年) 05 月号 感覚とその異常. p516-519.
27. 西上幸範, 伊藤弘明, 市川正敏, (2015). 試験管内再構築系を用いたブレブ駆動型アメーバ運動機構の研究, 植物科学最前線 6, 82-91
28. 市川正敏, (2014). 原生生物をより深く理解するための物理「原生生物フロンティア 洲崎敏伸 編」(DOJIN BIOSCIENCE SERIES), ISBN: 9784759815177, 化学同人.(分担執筆)
29. 濱田勉, 市川正敏, (2014). 人工細胞システムの創成と構造制御, 生化学第86巻第2号, pp. 209-213
30. 林久美子 (2014). 揺らぎ解析を使った出力計測「1分子ナノバイオ計測」, pp.213-215, 化学同人.(分担執筆)

ホームページ

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/bse/src/>

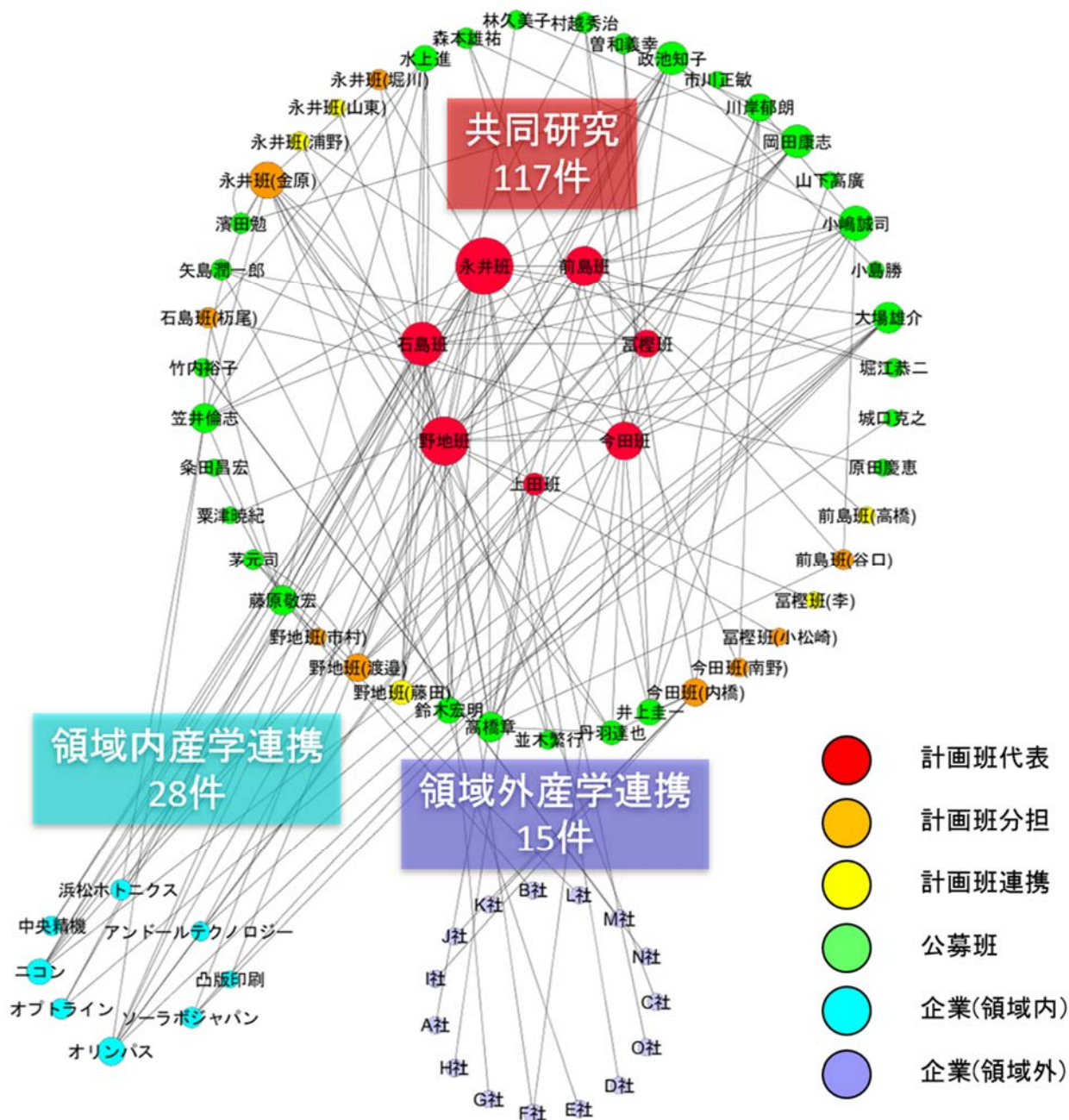
主催シンポジウム(30件)

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展開(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, 東大生産研(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), 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)

領域主催のアウトリーチ活動

1. 少数性生物学トレーニングコースの開催
博士後期課程学生・ポスドク研究者・助教等を中心とした若手研究者対象
 - (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

ところを、我々の場合は 13 分発表 7 分質疑応答、という具合に時間設定をした。このような議論重視の雰囲気を作った結果、領域会議の口頭発表に対する質問数は平均して 300 程度となった。この議論する雰囲気はポスター発表にも波及し、深夜まで議論が継続することも少なくなかった。この議論の活性化に不可欠な要素として、当新学術領域が従来の常識に囚われずに異なる観点で生命現象を見つめなおすことに重点を置いた点は重要である。この点こそが「新学術」を創生するのに必要不可欠だからである。このような取り組みの結果、班員の交流が促進され、ボトムアップ的に領域内外共同研究が自然発生し、最終的な共同研究総数は160件(領域内共同研究117件、領域内産学共同研究28件、領域外産学共同研究15件)に達した(下図参照)。



これらの数々の共同研究の成果として、51報の共同研究論文が出版されただけでなく、共同研究に至らない個々の研究に対して連携してサポートする雰囲気も醸成された結果、個別研究の推進にも貢献し、最終的に516報の論文発表につながった。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

バイオナノフォトニクスコンソーシアム運営費用

本領域研究は、生細胞内の分子計数や分子反応を可視化することが基本的な解析となり、顕微鏡技術は不可欠となる。そこで、本領域研究の推進のために、顕微鏡システムとその開発を支援するバイオナノフォトニクスコンソーシアム（BNPC）を平成 24 年度 10 月に大阪大学産業科学研究所内に設立した。本コンソーシアムでは、顕微鏡・光源・カメラ・スキャナー・機器制御ソフト等から構成される 7 つの Station（多点刺激・高速スペクトル共焦点顕微鏡、超解像顕微鏡（SIM）、白色光源・多点共焦点顕微鏡、全反射蛍光顕微鏡、落射蛍光顕微鏡、発光インビボイメージングシステム、発光イメージングシステム）、2 台の解析用パソコンと細胞培養設備（P2 仕様の安全キャビネット、細胞培養用インキュベータ）によって構成されていたが、その機器の多くは、領域総括班に設けた、技術開発支援班に所属する企業から提供（無償借受）されたものであり、最低限の経費でコンソーシアム運営することが出来た。BNPC は領域内のみならず領域外研究者の利用も受け入れており、施設の利用者は 1 ヶ月平均で 50 名にのぼり、領域内研究の支援に加えて異分野交流にも大いに役立った。BNPC での研究支援のための顕微鏡設備、光学機器・部品、機器制御やイメージング解析用のソフトウェア、細胞観察用試薬、その他の消耗品、顕微鏡の保守費用を総括班経費より支出した。

トレーニングコース開催費用

博士後期課程学生・ポスドク研究者・助教等を中心とした若手研究者の育成のために、少数性生物学の基本実験解析技術である顕微鏡観察技術（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・討論を通して指導するトレーニングコースを、平成 25 年度以降、年 1 回、計 3 回開催した。総括班の研究者を中心とする講師陣が、BNPC・各講師・技術開発支援班の企業から提供を受けた機材を用いて、2 週間に渡り、受講者に対してトレーニングを行った。実習に必要な光学部品、蛍光試薬、講師の旅費、募集のポスター作成等の費用は総括班経費より支出した。

領域会議開催費用

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と考え、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、その開催費用を総括班経費より支出した。

主催シンポジウム、研究会開催費用

領域内の研究を海外で発信し研究交流を深めるために、領域主催のシンポジウム、国内外の学会にて企画シンポジウム（計 30 回）を行い、国際会議への領域内研究者の旅費、会場費、国際会議の海外からの招待講演者の旅費、これらの会議の運営、受付業務の委託（株式会社ポラリス・セクレタリーズ・オフィス）に総括班経費を用いた。

ビデオ会議システム購入費用

ビデオ会議システム（Polycom）を初年度に総括班予算にて導入し、総括班会議、研究打合せのために継続的に利用することにより、出張経費、時間の削減につながった。

その他

領域研究を紹介するニュースレターの発行（平成 23 年度 3 月、平成 24 年度 3 月）及び領域研究を紹介するためのホームページの作成と維持を総括班経費で委託（株式会社ポラリス・セクレタリーズ・オフィス）した。

以上の総括班活動の事務、連絡業務のための印刷、記録媒体、事務用品に関する費用を総括関係費から支出し、これらの業務に従事する非常勤職員（1 名）を雇用した。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細(計画研究において購入した主要な物品(設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。)について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置(使用)研究機関	
23	たんぱく質構造解析 分光システム	XploRA-ST	1式	15,540,000	15,540,000	京都大学	
	モビリティーフトアクセシシステム	EZ Reader II	1式	14923650	14923650	理化学研究所	
	電動倒立顕微鏡 Ti TIRF セット	㈱ニコン社製、ECLIPSE Ti-E	1式	9,544,500	9,544,500	大阪大学	
	解析基盤開発実証用計算機システム	RCSelfServerFUYUKIRCFuS PX90-12CG	1式	6,930,000	6,930,000	北海道大学	
	共焦点レーザー 走査型顕微鏡	オリンパス㈱社製、FV1000	1式	5,174,102	5,174,102	大阪大学	
	電子増幅デジタル CCD	アンドールテクノロジー DU897型 iXon 3	1式	4,579,312	4,579,312	金沢大学	
	シミュレーション用計算機システム	VisualTechnology VT64Serverシステム	1式	4,042,498	4,042,498	神戸大学	
	研究用倒立顕微鏡Ti蛍光顕微システム	Ti-U(第2対物 1.5x 抜き)	1式	4,011,000	4,011,000	東北大学	
	分光蛍光光度計	FP-8600	1式	3,721,725	3,721,725	東京大学	
	キセノン光源装置	朝日分光(株)製 LAX-1000(UV) UI0278	1式	3,670,800	3,670,800	東北大学	
	細胞破碎装置	Stansted Fluid Power STHPCD-S	1式	3,368,925	3,368,925	大阪大学	
	デュアル CCD カメラ RCM-D2	浜松フォトニクス C11254-10B	1式	3,336,375	3,336,375	大阪大学	
	4波長 Light engine 光源	Lumencor 社製 Spectra4/NG1-LGG2M	1式	3,325,166	3,325,166	徳島大学	
	グラジェントステーション	BIOCOMP 153001,105925,151125	1式	2,851,065	2,851,065	大阪大学	
	除振台	Newport・M-RS4000	1式	2,643,900	2,643,900	理化学研究所	
	24	ナノポジショニングシステム	米)MCL 社製 Nano-LP100KNOB10	1式	2,572,553	2,572,553	東北大学
		鏡 Ti 多点・タイムプライムスセット	ニコン社製、ECLIPSE Ti-E	1式	5,607,000	5,607,000	大阪大学
絶対 PL 量子収率測定装置 Quantaurus-QY		浜松ホトニクス社製、C11347-01	1式	4,830,000	4,830,000	大阪大学	
卓上型超遠心機		ベックマン・コルター社製、Optima Max	1式	4,341,750	4,341,750	東北大学	
モジュレーター装置		モデル 350-210	1式	2,520,000	2,520,000	大阪大学	
超音波細胞破碎装置	BM サンプル密閉式	1式	2,509,920	2,509,920	国立遺伝学研究所		
25	電動倒立顕微鏡 一式	Ti-E	1式	4,970,227	4,970,227	東京大学	
	アルゴンイオンレーザー	innova70C-5W	1式	4,410,000	4,410,000	理化学研究所	
	高速スットプトフローシステム	日本分光(株)製 SFS-853型	1式	3,438,750	3,438,750	大阪大学	
電子増幅デジタル CCD カメラ iXonUltra	DU897UCS0#BV120 アンドールテクノロジー製	1式	2,992,500	2,992,500	大阪大学		
26	電子冷却型 EM-CCD 検出器	ProEM : 512-UV-MF2	1式	4,749,840	4,749,840	理化学研究所	
27	レーザーセット	ニコン製 LU4A レーザーユニットセット	1式	4,983,858	4,983,858	国立遺伝学研究所	

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成23年度】

・旅費

研究発表、研究打合せを行うための旅費を支出。主な出張は以下の通り。

1. 力学的ストレス応答と細胞の表現型の階層性の数理モデリングに関する研究打合せ、用務先:札幌市、旅費:360千円、出張期間:平成24年1月30日～2月9日
2. Wavelet 多重分解を用いたデノイズングに関する研究打合せ、用務先:札幌市、旅費:230千円、出張期間:平成24年1月9日～1月26日
3. Gordon Conference 出席、用務先:アメリカ(カリフォルニア)、旅費:225千円、出張期間:平成24年1月15日～1月21日
4. Gordon Conference 出席、用務先:アメリカ(カリフォルニア)、旅費:225千円、出張期間:平成24年1月15日～1月21日

・人件費・謝金

主に、研究員(計:1名、総額:4,387千円)、技術員雇用(計:1名、総額:479千円)、総括班事務補佐員(計:1名、総額:969千円)を雇用するための人件費を支出。

・その他

主な支出は以下の通り。

1. 第1回領域会議開催費用、707千円、平成24年2月18日～2月20日開催、開催場所:ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡ニセコ町)

【平成24年度】

・旅費

研究発表、研究打合せを行うための出張旅費を支出。主な出張旅費は以下の通り。

1. The 26th Annual Symposium of the Protein Society に出席、用務先:アメリカ(San Diego)、旅費:668千円、平成24年8月5日～平成24年8月9日
2. ワークショップ「Characterizing Landscapes: From Biomolecules to Cellular Network」・ワークショップ「Searching for Reaction Coordinates and Order Parameters」出席、用務先:アメリカ(テルライド)、旅費:612千円、出張期間:平成24年6月9日～6月24日
3. Lorentz Center Workshop 出席、用務先:オランダ(Leiden)、旅費:601千円、出張期間:平成24年12月8日～12月25日
4. Chromatin Structure& Function 出席、用務先:イタリア(PISA)、旅費:468千円、出張期間:平成24年5月4日～5月12日

・人件費・謝金

主に、研究員(計:6名、総額:24,460千円)、技術員雇用(計:3名、総額:3,606千円)、総括班事務補佐員(計:1名、総額:2,299千円)を雇用するための人件費を支出。

・その他

主な支出は以下の通り。

1. AV700用クライオプローブ定期メンテナンス費用、2,085千円
2. 第4回領域会議、会場費など、1,335千円、平成25年2月27日～3月2日、ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡ニセコ町)
3. オリンパス共焦点レーザー FV1000 保守費用、837千円
4. ジェネティックアナライザー(シーケンサー)保守 997千円

【平成25年度】

・旅費

研究発表、研究打合せを行うための出張旅費を支出。主な出張旅費は以下の通り。

1. 国際会議(TRANS)に出席、用務先:スペイン(Barcelona)、旅費:638千円、平成25年6月16日～6月20日
2. Gordon Research Conference: Chromosome Dynamics Location: Renaissance Tuscany Il Ciocco Resort in Lucca (Barga) Italy に出席、用務先:イタリア(Lucca)、旅費:575千円、出張期間:平成25年5月25日～6月1日
3. 各研究機関との研究打ち合わせと講演、用務先:アメリカ(Cambridge, Massachusetts, Bethesda, New York)、旅費:565千円、出張期間:平成25年10月13日～10月26日
4. 第7回 Engineering of Chemical Complexity 国際会議・新学術領域「少数性生物学」第9回領域会議出席、用務先:ドイツ(ロストック)/大津市、旅費:456千円、出張期間:平成25年6月8日～6月16日

・人件費・謝金

主に、研究員(計:7名、総額:26,245千円)、技術員雇用(計:4名、総額:10,398千円)、総括班事務補佐員(計:1名、総額:2,291千円)を雇用するための人件費を支出。

・その他

主な支出は以下の通り。

1. 東京大学医学部 動物施設利用料 4月-12月、3,339千円
2. 東京大学医学部 動物施設利用料 1月-3月、1,341千円
3. 第6回領域会議、会場費など、平成24年2月20日～2月23日、ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡ニセコ町)、1,246

千円

4. オリンパス共焦点レーザー FV1000 保守費用、756 千円

【平成26年度】

・旅費

研究発表、研究打合せを行うための出張旅費を支出。主な出張旅費は以下の通り。

1. 各研究機関での講演と研究打ち合わせ、用務先:イギリス(London, Oxford, Warwick, Cambridge)、旅費:570 千円、出張期間:平成 26 年 4 月 20 日～5 月 4 日
2. 14th Site-Specific Recombination, Transposition and DNA dynamics workshop に出席、用務先:フランス(Oléron)、旅費:551 千円、出張期間:平成 26 年 9 月 6 日～9 月 14 日
3. the 2014 FASEB SRC on Calcium and Cell Function 出席、用務先:バハマ(Nassau)、旅費:506 千円、出張期間:平成 26 年 5 月 31 日～6 月 8 日
4. The 7th biennial Australian colloid & interface symposium 出席、オーストラリア(Hobart)、旅費:356 千円、出張期間:平成 27 年 2 月 1 日～2 月 15 日

・人件費・謝金

主に、研究員(計:8 名、総額:29,101 千円)、技術員雇用(計:3 名、総額:8,581 千円)、総括班事務補佐員(計:1 名、総額:2,300 千円)を雇用するための人件費を支出。

・その他

機器修理、保守、領域会議開催費用などを支出した。主な支出は以下の通り。

1. オリンパス共焦点レーザー FV1000 保守費用、777 千円
2. 第8回領域会議会場費など、平成 27 年 1 月 29 日～1 月 31 日、ルスツリゾート(北海道虻田郡留寿都村)、1,543 千円

【平成27年度】

・旅費

研究発表、研究打合せを行うための出張旅費を支出。主な出張旅費は以下の通り。

1. Gordon Research Conference 2015 に出席、用務先:アメリカ(Newry)、旅費:1,278 千円、平成 27 年 6 月 28 日～7 月 4 日
2. Dynamics in Complex Environments 会議出席、およびライス大学でのシグナル/ノイズ比の低い一分子蛍光データからのエネルギー地形再構成に関する共同研究打合せ、用務先:アメリカ(テルライド、ヒューストン)、旅費:591 千円、出張期間:平成 27 年 6 月 13 日～6 月 29 日
3. 各研究機関での講演と研究打ち合わせ、用務先:アメリカ(Cambridge, Woods Hole)、旅費:348 千円、出張期間:平成 27 年 11 月 1 日～11 月 9 日
4. PACIFICHEM 環太平洋国際化学会 2015 に出席、アメリカ(Honolulu)、旅費:295 千円、出張期間:平成 27 年 12 月 15 日～12 月 21 日

・人件費・謝金

主に、研究員(計:6 名、総額:25,372 千円)、技術員雇用(計:5 名、総額:13,439 千円)、総括班事務補佐員(計:1 名、総額:2,280 千円)を雇用するための人件費を支出。

・その他

主な支出は以下の通り。

1. 金原実験室実験機器等移設作業費、7,033 千円
2. 第9回領域会議・会場費など、平成 27 年 6 月 5 日～6 月 7 日、万国津梁館(沖縄県名護市)、1,034 千円
3. 大阪大学生命機能研究科動物飼育施設利用料、697 千円
4. 新学術領域「少数性生物学」研究成果報告会・会場費など、平成 28 年 3 月 15 日、東京大学伊藤謝恩ホール(東京都文京区)、545 千円

(3) 最終年度(平成27年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

A02-1 班

平成 27 年 8 月、遺伝子導入作業を行う過程で、今まで順調に作成してきた遺伝子導入菌体の機能、バクテリアべん毛モーター間の同調性、に異常が発覚した。そのため、遺伝子導入・光学システムの再検討を行う必要が生じ、当初の実験計画を予定通り遂行することが困難になった。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

解析技術分野

マイクロドロプレットアレイ技術を駆使して**世界最高の検出感度(aM)を有する 1 分子デジタル ELISA 法**を確立した。これによりインフルエンザ 1 粒子毎のデジタル計数に成功し、全ウイルスのうち感染性の粒子の割合が数%しかないことだけでなく、**少数のウイルス粒子が感染を引き起こすことを発見し、従来の常識を覆した。**

高性能蛍光・化学発光プローブの開発を行い、様々な細胞内微小領域で起こる生化学反応をこれまでにない高い精度で計測する道を開いた。また、光応答性シグナル分子の開発にも成功し、複雑なネットワークの中で、単一シグナル経路のみを動作・阻害し、その出力をモニターすることを可能にした。これら開発した**分子プローブは、論文出版されたものについては、世界中に配布しており、世界中への大きな波及効果が期待できる。**

遺伝子変異マウスの高効率作製技術と、**全身一細胞レベルでの解析法を開発の技術は特に少数の細胞が個体全体の表現型を決定する現象の解明に特に適した方法論であり、波及効果が高い。**質量分析計の高感度化は、プロテオミクス分野全体の課題と認識されており、超高感度質量分析技術はこれに貢献するものとして一般的に応用されることが期待できる。

ハイスループットに細胞の数を正確に定量し、全体の細胞数分布におけるマイノリティ細胞の寄与を評価する方法を開発した。本解析法は集団に埋もれているマイノリティな要素が異なる空間階層にどのような影響を与えるかの理解につながるものであり、マイノリティ細胞研究のみならず、他の関連分野の発展にも大きく貢献することが期待される点で、波及効果が高い。

生物学分野

一つの細胞のなかに基本的に**僅か 2 コピーしか存在しないゲノム DNA の不規則な収納原理を明らかにした。**これは従来の教科書モデルをくつがえすものである。しばらくは「継子扱い」の感があったが、論文の出版以降、注目を集め始め、Faculty of 1000 や海外の科学ブログにも取り上げられ、出版した関連論文の引用件数が飛躍的に増加し、国際 meeting への招待、専門誌や著名 review 誌、本への寄稿依頼が増えた。それに伴い、**Molecular Cell Biology などの国際的な教科書における該当箇所の改訂が行われるに至った点で関連学問分野への貢献は極めて大きい。**

バクテリアの走化性応答における細胞内情報伝達の解析から、細胞の一端(極)に密集して発現している受容体分子間に強い協働性があり、見かけ上 1 分子のように振る舞うこと、また、バクテリアのべん毛が「スピン+旋回運動」というコマのような回転挙動をする現象の二つを発見した。これは「**ランダムに生起する確率過程(ポアソン過程)のアンサンブルとして化学反応を捉える従来のパラダイムを覆す知見であるのみならず、ミクロな系がマクロな系の単純な縮小として説明できないことを示唆しており、少数性生物学が取り扱う微小空間における熱力学・統計力学的な概念の再考を迫るものとしてインパクトが大きい成果である。**

新規に開発したタンパク質絶対定量デバイスを用いることで、一細胞あたり 1,000 分子程度しか発現していない転写因子が存在し、しかもその DNA 結合サイトが全ゲノム上で同程度の個数しかないことを見出した。**従来の分子生物学・生化学では「転写因子の発現=ゲノム上の標的配列に結合し、下流の遺伝子の発現を制御」と考えられていたが、発現タンパク質数と結合配列数が同程度である場合、このことは自明ではないため、分子生物学的・生化学的パラダイムに一石を投じる成果である。**これと関連して、ミカエリス-メンテン型の酵素反応のみで記述される可逆的リン酸化過程が、少数分子との相互作用を介して自律振動子を形成しうることも明らかにした。リン酸化や少数分子との相互作用を介した概日時計制御機構は、うつ病などの原因となるリズム障害治療薬の有力な創薬ターゲットを提示しており、医学的な波及効果が期待される。

理論分野

確率的な反応系の振舞いに対する理論研究を行い**確率母関数に基づく手法を開発した。**本手法は、拡張性が高くかつ理解しやすい利点を持っており、**応用数学にも新しい視点を持ち込める可能性がある。**また、分子・ドメイン間の力学的情報伝達を推定する手法は、精度は粗いが簡便なため、**機能性材料の開発など、他の用途でのスクリーニングにも転用できる。**さらに、小松崎らは少数性生物学に関する計測に不可避な低いシグナル/ノイズ比から客観的に情報を抽出するための解析技術を構築した。従来、Dynamic disorder と呼ばれる 1 分子生物学固有の概念は少なくとも解析された一分子データに関しては「物理モデルとしては蓋然性が高いものの」解析上のアーティファクトであることを明らかにした。このことは、**低いシグナル/ノイズ比の解析手法の確立の重要性、ならびに interdependent な共同研究の重要性を主張するものでそのインパクトは極めて高い。**

A03 公募班の栗津らは1)細胞膜上の分子混み合いによる秩序構造形成が、膜上シグナル伝達の効率化を促す可能性、2)細胞核内の性質の異なるクロマチン領域の核内秩序形成が、クロマチン物性のみならず核自身の動態に大きな影響を受け制御されている事、等を理論的に見出した。これらの成果は、**少数性が顕著となる系においてこそ顔を出す「排除体積効果」「要素の個性」「境界と要素の不分離性」の重要性を明示しており、様々な生命活動を理解する上で必要不可欠な新たな概念の提示に繋がっている。**

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

領域会議への参加

本領域の領域会議では学生や若手研究者の参加を認めており、ポスター発表での研究内容の発表の機会も設けている。これまでの領域会議でのべ40名の学生が参加し発表・領域研究者との交流を図った。また、領域外からの参加も認めた点は本新学術領域のユニークな点である。これまでに7名の領域外研究者が(当領域から旅費のサポートをしていないにもかかわらず)領域会議に参加し、積極的に議論に加わった。

若手研究者・リサーチアシスタントの雇用

領域研究の推進と研究者育成のため、博士卒業後の若手研究者18名、大学院学生のリサーチアシスタント48名を本領域で雇用し少数性生物学に関わる研究活動に取り組んだ。

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博士の学位を取得した学生は18名にのぼる。

少数性生物学トレーニングコース

若手研究者の育成のために、2週間にわたる少数性生物学トレーニングコースを毎年1回開催した。参加学生の顕著な成長の例として、参加当時京大理学部2年であった学生が阪大生命機能研究科へ進学し、所属研究室において顕微鏡の機種選定や保守管理担当を現在担当している例や、参加当時東大理学部4年であった学生がトレーニングコース参加後、所属研究室においてライトシート顕微鏡を独力で構築し、その後少数性生物学に類似した研究を行っているプリンストン大学に留学した(領域代表および計画班員が推薦書を作成)ことなどが挙げられる。

領域若手メンバーの受賞(計32件)

- A01-1 班 野地博行 2013年9月20日 山崎貞一賞(他3件)
- A01-1 班 渡邊力也(野地研助教)2012年9月23日 生物物理学会、若手奨励賞
- A01-2 班 永井健治 2013年2月10日 第10回日本学術振興会賞(他4件)
- A01-2 班 金原 数 2012年9月20日 高分子学会 Wiley 賞(他1件)
- A02-2 班 前島一博 2016年5月17日 第24回木原記念財団学術賞
- A02-3 班 上田泰己 2012年3月22日 第26回塚原仲晃記念賞(他1件)
- A03-2 班 内橋貴之(他2名) 2012年4月17日 平成25年度文部科学大臣表彰(科学技術賞開発部門)
- A03-1 班 李 振風 2013年3月20日 2013年度 HFSP「プログラム・グラント賞」
- A03-1 班 河合信之輔(小松崎研特任助教) 2012年6月1日 日本化学会「BCSJ賞」受賞
- A01 公募班 井上圭一 2014年4月15日 平成26年度文部科学大臣表彰(若手科学者賞)(他3件)
- A01 公募班 政池知子 2012年6月8日 第5回資生堂 女性研究者サイエンスグラント
- A01 公募班 水上 進 2012年4月9日 平成24年度文部科学大臣表彰(若手科学者賞)(他3件)
- A01 公募班 山下高廣 2014年8月23日 日本光生物学協会奨励賞
- A02 公募班 竹内裕子 2014年4月15日 平成27年度文部科学大臣表彰(若手科学者賞)(他1件)
- A02 公募班 小嶋誠司 2016年3月24日 日本細菌学会小林六造記念賞
- A03 公募班 濱田勉 2013年10月28日 第8回日本物理学会若手奨励賞

領域若手メンバーのキャリアアップ

本領域は構成員の平均年齢が発足当時は39歳であった。これらの若手研究者のステップアップを領域として大いにサポートした結果、教授12件、准教授9件、講師1件、助教11件、研究員7件の採用があり、数多くのキャリアアップを達成した。

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

神原秀記（株式会社日立製作所・フェロー）

本新学術領域は、生命活動に関与している種々分子あるいは細胞の中には数は少ないが重要な働きをしているものがあるに違いないのでそれらを探求しようという趣旨で始まったと理解している。当初は生物活動の少数成分は揺らぎの範疇であり、本当に重要なものが発見されるのかどうか多少の疑問も感じつつ興味を持って見守っていた。しかし、この領域が終了するころになると、研究対象となる種々の重要な少数分子あるいは細胞が見つかってきており大変喜ばしいことである。生命体では多くの個性ある細胞が集まり、調和を取りながら種々機能しているのであるが、一つ一つの細胞を一人一人の人間に置き換えてみるとその仕組みがわかるような気がする。人間集団は個性のある（様々な揺らぎのある）集団である。刺激があると数は少ないが大きく応答する人間が出てくる。それらの応答（主張）が周りに受け入れられて人数が増えてくると全体としての応答に繋がる。この場合も最初のトリガーになるのは少数である。細胞集団もおそらくこのような変化をするに違いない。刺激に対して様々な応答をする細胞群の中でさらに周りに影響を与えていく少数の細胞が全体の流れを決めてゆくのであろう。そのリーダー格の細胞はあらかじめ決まっているのではなく、最初のリーダー細胞がいなくなると新たなリーダーが出てくるに違いない。このように、この新学術領域では生物における少数性に対して人間社会をモデルに考えてきたのであるが、その進展の過程で注目した少数のリーダー格の分子や細胞の解明こそが今後生物関連分野のキーになるように思えてくる。本領域メンバーの方々には、ぜひ少数性生物学を大きな分野へと発展させてほしい。

河田 聡（大阪大学フォトニクスセンター・センター長）

物理屋としての個人的な見解としては、1、2、3くらいの分子が関わる現象は、1次、2次、3次方程式だとか1次、2次、3次微分とか、1次元、2次元、3次元で問題が解けてしまうため、あまり面白くない印象を持っている。一方、個数があまりたくさんになると統計量として扱うことになり、結晶だとかアモルファスだとか液体とか固体として定義されてしまってこれもまた研究対象として面白くない。それに対して、10個とか20個くらいの分子が関わる多体問題は、解くには手に負えず多様性が示されて面白い。ナノテクノロジーあるいはナノマテリアルと呼ばれる研究領域で興味深いのは、それくらいの分子数かあるいは原子数を扱った微妙な数の多体問題が複雑系を構成するスケールの科学ではなかろうか。この領域は20～30人くらいのメンバーで構成されていて、互いに反発や協調をしながら相互作用を繰り返して新しい科学を創出されたのだと想像され、まさに少数性生物学が体現されている。研究対象が少数性の生物学ではなく、領域のメンバー自身が少数性生物学そのものであり、研究対象だったのではないかとさえ思えてくる。個々の研究の展開と少数精鋭のメンバーのネットワークの今後の益々の発展に期待したい。

金子邦彦（東京大学・複雑系生命システム研究センター・センター長）

計測技術に関してはそうそうたるメンバーが集まっているので、1年目の報告会でその驚異的な進展をみせていただくと、測定技術の刷新なくして科学の進歩なしと言うのももっともと説得させられかけられた。一方で理論家としては、新しい概念なくして科学の革新はないとも信じているので、そこはどうなるだろうかという思いもあり、少数性といっても結局1分子計測と揺らぎで、「少数性」と名づけるだけのものがあるのだろうか、と憎まれ口をたたいたりもした。ところが3年目の報告会では、特に公募班に、少数性の「意識高い」系が多数見られてきた。少数性が生物学に意味を持つようになるには、私見では (i) 少数性による制御 (ii) 少数性に起因する状態の多様化、分化 (iii) 少数性による固有時間生成、記憶 (iv) 少数性が働くための適度な空間、区画化 (v) 少数性ゆらぎのマクロ状態への増幅による機能発現、といった概念化が必要であると思われる。この会では、そうした問題意識を刺激する研究が多く見られるようになってきて、興奮を覚えた。成果報告会では、そうした研究と高度な測定技術があいまって、生物機能につながる道が見え始めてきたように思う。これは理論グループを緯糸にした計画班が公募班と密な連絡をとって、この5年間、進めてきた成果に違い無い。あと一步で、生命の普遍的原理としての少数性が確立されるのではという期待を十分感じさせられた。今後、こうした分野の研究がさらに進展して多数となっていくことを心から祈っている。

柳田敏雄(理化学研究所・生命システム研究センター・センター長)

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

