

領域略称名：シンギュラリティ
領域番号：8007

令和2年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「シンギュラリティ生物学」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和2年6月

領域代表者 大阪大学・産業科学研究所・教授・永井 健治

目 次

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3	研究領域の目的及び概要	6
4	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	8
5	研究の進展状況及び主な成果	9
6	研究発表の状況	13
7	研究組織の連携体制	18
8	若手研究者の育成に関する取組状況	19
9	研究費の使用状況・計画	20
10	今後の研究領域の推進方策	21
11	総括班評価者による評価	23

研究組織

(令和2年6月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

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

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

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

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

A03 公	19H05434 シンギュラリティシナプスの探索 と機能解析	令和元年度 ～ 令和2年度	村越 秀治	生理学研究所・脳機能計測・ 支援センター・准教授	1
A03 公	19H05435 ME Tイベントのリアルタイム評 価系を用いたシンギュラリティ環 境の特異性の理解	令和元年度 ～ 令和2年度	高里 実	国立研究開発法人理化学研 究所・生命機能科学研究セ ンター・チームリーダー	1
A03 公	19H05437 マルチモーダル生体イメージング システムを活用したタウ蛋白質相 転移メカニズムの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	佐原 成彦	量研機構・放射線医学総合 研究所・グループリーダー	1
公募研究 計 26 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

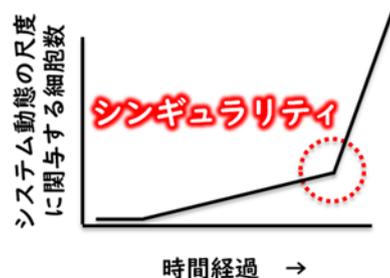
研究領域全体に係る事項

3 研究領域の目的及び概要

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

<背景>

ビッグバンのように「無から有が創出される特異点」や、人工知能(AI)がヒトの知能を凌駕するターニングポイントはシンギュラリティ(臨界点)と呼ばれる。生命科学においても「シンギュラリティ現象」は多く存在し、有機スープからの生命



シンギュラリティ現象とは

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

がん: がん幹細胞の異常な増殖
感染: スーパー・スプレッダーによる爆発的拡大(パンデミック)
発生: 細胞分化やパターン形成(無から有の創出)

誕生、進化、単細胞世界からの多細胞システムの創発、感染や社会動態の爆発的な変化はその典型である。これらの現象は、極めて稀にしか起こらない少数要素が核となってシンギュラリティを形成し、多要素システム全体の働きに不連続な変化をもたらすという共通点をもつ。生命現象においてその重要性を疑う余地はないが、シンギュラリティ現象を駆動する原理や仕組みの詳細は未解決問題としてとり残されている。

<本新学術領域の目的と全体構想>

本領域ではシンギュラリティを形成する重要で稀な細胞を「シンギュラリティ細胞」と定義し、それがどのように生起し、如何にしてシステム全体に爆発的で不連続な現象(シンギュラリティ現象)を引き起こすのかを解明する方法論を確立する。さらに、様々な生物種や生命現象におけるシンギュラリティ細胞やシンギュラリティ現象を新たに同定し、生命におけるその普遍性を示すことで、シンギュラリティ生物学を創生する。

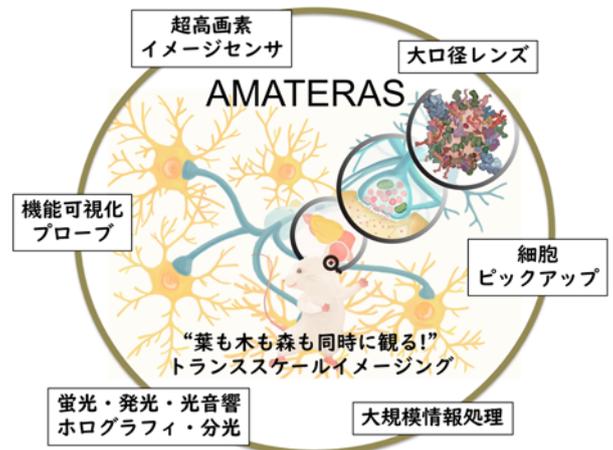
本領域で確立する方法論の本質は、マイクロからマクロまでを同一標本上で「分断なく」「動態解析」すること、つまり cm サイズの視野を細胞粒度で高精細に解析することである。これは、従来の「マイクロとマクロ」をつなぐとされる多くの研究が、分子、細胞や細胞集団階層での独立したものであることとは一線を画す。さらに、しばしば時間的な分断も伴う従来研究に対して、本研究では、シンギュラリティ細胞を中心に、そのマイクロな生起機構を分子階層にまたがって解析すると同時に、シンギュラリティ細胞がマクロシステム全体($10^4 \sim 10^8$)細胞からなる組織・臓器や全個体にシンギュラリティ現象をもたらす過程を全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

- A01 シンギュラリティ細胞の計測・操作技術の開発
- A02 シンギュラリティ現象を解析するための技術開発
- A03 シンギュラリティ現象の生物学的意義の解明

具体的には、コア技術として以下の開発を行う。

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

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

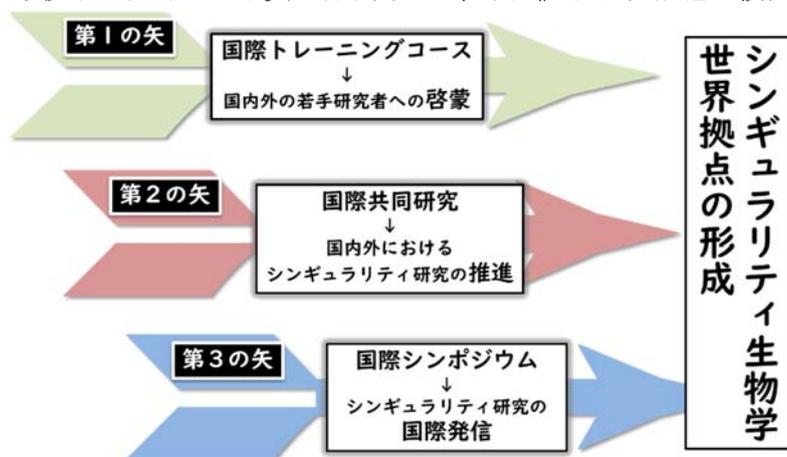


「同一標本の」シンギュラリティ現象を
マルチモーダル・スケールで観察・操作・解析

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

希少であるが特別な役割を持つ細胞がどのように生起し、システム全体に爆発的で不連続な変化をもたらすのか、を理解するには「分子～細胞～臓器(全身)」をスケール横断的に計測・可視化できるイメージングシステムが必要となる。そこで、コアチームを総括班内に編成し、「葉も木も森も見る」システムつまり、マイクロな精度でマクロな時空間動態を解析できる世界で唯一無二の **AMATERAS (A Multi-scale/modal Analytical Tool for Every Rare Activities in Singularity)**を開発する。AMATERAS は cm サイズの視野を μm サイズのサブ細胞空間分解能で高精細に観察できることに加え、シンギュラリティ細胞の分取・解析を可能にする計測・解析統合デバイスとする。この AMATERAS を中心にそれぞれの研究項目の力を集結させて有機的・相乗的な連携研究を推し進めることをコアチームの運営戦略の柱とする。つまり、A01 班が、多くの細胞を長時間に渡って、複数の特徴量について計測するための要素技術を開発し、AMATERAS を随時進化させる。AMATERAS により得られた膨大なデータをもとに、シンギュラリティ細胞を同定する革新的方法を開発することを A02 班が担当する。A03 班が、AMATERAS を駆使し脳や発生、免疫を含むさまざまなモデル生命現象において、シンギュラリティ細胞の存在を実証し、その生物学的意義を示す。解析規模の単純な拡大や時間の延長に留まらず、分子、時間、空間という 3 つの観点からこれらを有機的に連動させ、「マイクロからマクロをシームレスにつなぐ」真のトランススケール解析でしか理解し得ないシンギュラリティ生物学研究を展開する。

<本領域の重要性と期待される成果> ゲノムプロジェクト終了以降、テーラーメイド医療を見据えた、次世代シーケンシング技術が発達してきた。またゲノムのみならず、プロテオーム、メタボローム、コネクトームといった、オミックス解析技術の発展により、多細胞システムの構造や機能を定量的に解析するための研究開発は年を追うごとに拡大している。一方で、これらの研究の多くは、システムを均質化された細胞の集団として捉えるため、各細胞の個性を保持したままシステム動態を研究するという視点が欠けている。極端な例では、外れ値を示す細胞が検出



されても全体の解析から意図的に除外されたり、平均化によって間接的に除外される。本領域が掲げる重要な視点は、これまでは解析から除外されてきた外れ値的な特性を有する**希少な細胞**に注目することにある。もちろん、単なる**希少な細胞**では不十分で、多細胞システムの機能発現や維持に必須の役割を果たす**希少な細胞**に注目しなくてはならない。加えて従来の研究では、重要で**希少な細胞**がどのように生起し、システム全体に不連続な変化をもたらすのかに関する原理を解明するという視点も欠けているため、**パラダイムシフト**をもたら

すほどの科学的発見には至っていない。本領域においては、イメージング技術やイメージ・インフォマティクスなど「国際的優位性を有する(期待される)もの」がある。一方で、1細胞計測→多細胞計測への基盤技術は全世界的に整いつつあることから、「学術の国際的趨勢等の観点から見て重要であるが、我が国において立ち遅れており、当該領域の進展に格段の配慮を必要とする」に該当しうる領域であると考えられる。また重要で**希少な細胞**がどのようにシンギュラリティ現象を生起するかを解明するために、単位要素としての細胞を基軸に、その内部状態の分析のために分子階層を、またマクロな多細胞システム動態の解析のために臓器・全身を標的とし、3つの異なる階層を横断する研究を展開する。2つの階層をまたぐという視点での研究はこれまでも散見されているものの、**スケール分離が極めて大きい3つの階層をシームレスにつないだ研究はこれまでなされていない**。従って、本領域がこの多階層横断型研究に取り組む初めての例となり、「我が国固有の分野もしくは国内外に例を見ない独創性・新規性を有する(期待される)もの」となると考えられる。このような科学的方法は基礎生物学だけでなく、あらゆる学問分野への適用が可能となることから、科学的波及効果が極めて高い。例えば、疾患発症に関与する**希少な細胞**に関する理解が重要であり、その**希少な細胞**を標的とする治療が可能になるなど、革新的な治療薬や診断薬の開発につながる可能性がある。或いは、人間社会のシステム変革に対する根本原理と指針を与える。本新学術領域が啓発、研究推進、国際発信の 3 つを束ねることで、領域終了後はシンギュラリティ生物学の世界拠点が形成されると期待される。

4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

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

該当せず

5 研究の進展状況及び主な成果

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとしているか？

本領域の最終目標は、分野横断型の研究開発グループを組織化することで、我が国が世界に先駆けてトランススケール1細胞解析技術を開発し、世界レベルの共同研究拠点を形成することである。このために総括班を含む4つの研究項目を設定し中間評価までに、AMATERASを核とした共同研究のための基盤整備を目指した。

成果の概要

A01 班: シンギュラリティ細胞の計測・操作技術の開発を目的とした研究を行い、49報の論文発表、5件の特許出願/公開を行なった。具体的な成果の一部として、①生体深部を観察可能にする1000nm超蛍光観察技術、②タウ凝集を人為的に誘導するための光操作ツールの開発③シンギュラリティ細胞の内部状態を同定/解析する1細胞操作デバイスの開発を行なった。中間評価までにこれら技術の一部についてはAMATERASへの統合を完了しており、今後A03班や公募班が研究対象とする様々なシンギュラリティ現象についてこれらの有用技術を利用できる体制が整った。

A02 班: シンギュラリティ現象を理解するためのデータ解析法の開発と利用基盤、ならびに理論構築を目的とした研究を行い、領域内共同研究7件を含む23報の論文を発表した。具体的には、①AMATERASで取得された大規模データの共有体制を構築、②ハイスループットな細胞トラッキングによる大規模データの効率的な解析法の開発、③複数のシンギュラリティ現象を対象に、稀な細胞の機能的な重要性を評価・予測する情報理論的な評価手法の開発、を行った。中間評価までに、AMATERASで取得されたデータを共有するプラットフォームの構築を終え、トラッキングや因果関係推定のための情報解析基盤を整えることができているなど、順調に進捗していると言える。

A03 班: シンギュラリティ現象の生物学的意義を解明するため、神経変性・個体発生・神経生理・がん・免疫、ウイルス感染など多岐にわたるモデル現象を対象にした研究を進め、107報の論文を発表した。一例として、①細胞間信号伝達波の自己組織化過程をAMATERAS2019を用い大規模解析することで、信号核となりうるリーダー細胞は全体の0.2%とごく少数であること、数百細胞単位での局所信号は不連続かつ爆発的に成長すること、などシンギュラリティ現象の根幹に関わる発見をした。②抑制性免疫補助受容体PD-1を核とした免疫制御をモデルに、T細胞の適切な活性化、腫瘍の排除や自己組織の破壊、がん転移などをシンギュラリティ現象と捉え、それらの現象を担う細胞や分子を同定し、その発生条件や機能の一端を解明した。③ヘルペスウイルスがごく稀に致死性の脳炎を惹起する現象や、極少数個のインフルエンザウイルス粒子が細胞集団内で感染拡大する現象をシンギュラリティ現象と捉え、ウイルスの感染・伝播をAMATERASを用い可視化・操作するための様々な基盤技術を開発した。以上のように、シンギュラリティ現象の存在と重要性をAMATERASの有用性ととも示していること、AMATERASの活用に必要な基盤技術の整備が進んでいるなど順調に進捗している。また、がんや免疫に関する重要な発見を複数のトップジャーナルに報告しているなど、今後ますます大きな成果が得られることが期待される。

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

以上、領域全体として179報の論文を発表し(23報を投稿中)、64件の招待講演を行うなど十分な成果を得た。加えて、領域内共同研究についても60件超が進行中であり、共同研究論文15報を発表し、2報が投稿中である。さらに、知財3件を共同出願するなど、今後も領域内連携による多くの成果が期待される。

(2) 本研究領域により得られた成果

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

計画 A01-1 渡邊班: 個体や組織中で起きる現象を1細胞レベルの空間分解能で可視化することを目的にAR(Acoustical Resolution)型光音響イメージング顕微鏡を構築し、永井班と共同で蛍光タンパク質の可視域から

近赤外域における光音響スペクトルの有用性を検証した。また**大浪班**と共同でシート光励起により形成される蛍光像から数学的に共焦点画像を構築する数学的手法を開発し、マウス初期胚においてほぼ単細胞精度で 5 分毎 24 時間の連続撮像に成功した(特願準備中)。その他、1000 nm 超蛍光観察技術、発光タンパク質を利用した高速レポーター、遺伝子にコードされた MRI/超音波プローブ、さらには、**城口班**と共同でラマン散乱スペクトルと RNA シーケンスを単細胞精度で同時取得する装置を開発するなど、計 23 報の論文を発表した。

計画 A01-2 永井班: 各計画班および公募班が必要とする各種分子ツールの開発を担った。坂内班とは、アルツハイマー病におけるシグナリティ細胞の生起にタウタンパク質の凝集が関与するとの仮説をもとに、生細胞内にてタウ凝集を蛍光検出するためのプローブや、人為的に誘導するための光操作ツールの開発も進めた。光音響イメージングの開発を進めている**渡邊班・公募 A01 班 石原**とは、新規開発した色素タンパク質の性能評価を進めた。この他多くのグループと連携し多様なツール開発を進めた成果の一部を、計 12 報の論文として発表した。

計画 A01-3 城口班: シグナリティ細胞の網羅的遺伝子発現解析を実施するためのデバイス開発を進めた。画像取得、細胞分取、アーム移動、吐出など一連の工程を自動化し 96well plate に1細胞ずつ自動分取することに成功(右図、**技術開発支援班**との共同で特願済)するとともに、その有用性を**岡崎班**と共同でT細胞の一細胞計測・解析にて実証(投稿準備中)するなど、計 4 報の論文発表と 2 件の特許出願を行った。本装置と **AMATERAS 2019** のシステム統合を進めており、他の計画班・公募班などの研究へ応用する。



公募 A01 班(4 名): 計画班の研究を補完する要素技術を開発し、成果の一部を計 10 報の論文として発表した。**公募 A01 班 花岡**ならびに**公募 A01 班 蛭田**は蛍光イメージングに適した 650~900 nm の近赤外領域の蛍光を有し、かつ蛍光プローブの体内分布を補正できるレシオイメージングへと応用可能な蛍光プローブの開発・実証研究を共同で行った。**蛭田**は**公募 A02 班 岡**と共に、生体透過率の高い近赤外光を Mg^{2+} イメージングに利用する研究を行い、その成果を発表した。**公募 A01 班 難波**はヒト幹細胞培養系に出現する異質細胞の非侵襲的検出手法を開発した(特願済)。

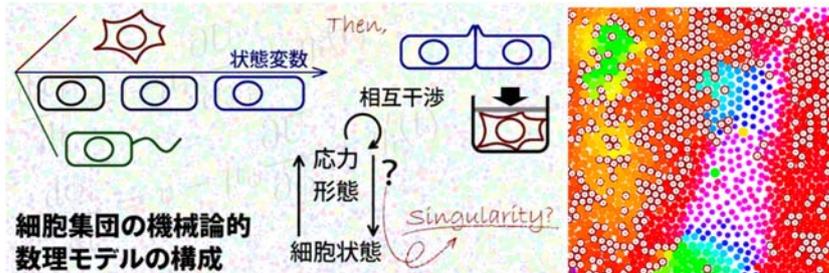
A02 班はシグナリティ現象を理解するためのデータ解析法の開発と利用基盤、ならびに理論構築を担っている。シグナリティ細胞を同定するには、組織や個体を構成する全細胞について、多様な特徴量を抽出しそれらの時空間動態を解析するだけでなく、因果関係をデータから如何に推定できるかを情報理論的に検証する必要がある。

計画 A02-1 大浪班: 深層学習技術を応用し、これまでに開発した細胞核および細胞膜の4次元動態を自動計測する装置の測定精度を改善した。さらに、**堀川班**から提供された粘菌および**岡崎班**から提供された T 細胞の2次元タイムラプス顕微鏡画像に対する細胞動態自動計測装置の開発を行った。また **AMATERAS 2019** で取得した大規模画像データや、一細胞網羅的遺伝子発現データなどの当領域で取得された多様なデータと、それらの解析/活用のために開発されたソフトウェアを領域内で共有するために、1.0 ペタバイトのストレージシステムを含むデータ共有プラットフォームを構築し、運用を開始した。これにより領域全体の共同研究を加速させることに大きく貢献した。

計画 A02-2 小松崎班: **堀川班**とともに、細胞性粘菌の栄養枯渇時におけるの離合集散動態に隠れている因果関係を推定する一般的な情報理論的手法を開発することに成功した。シグナリティ現象候補として単純性脂肪肝 (NAFL) から非アルコール性脂肪肝 (NASH) への病態遷移を取りあげて、**総括班 藤田**らとともに病理組織学的な特徴が顕在化する前にラマン分光画像にその予兆が存在すること等を明らかにするなど(特願準備中)、計 8 報の論文発表を行った。

公募 A02 班(4 名): 計画班でカバーしきれないデータ解析法やモデル構築法に焦点を当て研究を進め、成果の一部を計 7 報の論文として発表した。**公募 A02 班 富樫**は細胞同士が力学的に相互作用しあう中から、シグナリティ細胞が現れる過程とその振舞い、さらにそれが集団に与える影響を、機械論的に表現・予言できるよ

うな粗視的モデルや理論的枠組みを構築し成果を公開した(右図)。また公募 A03 班 昆と共同で、上皮組織から力学的に異常な細胞を排除するメカニズムの数理モデル化と解析を行った。公募 A02 班 原田は特定の細胞が次にどのような運命をたどるのかを単一細胞レベルで「予測」するため、クロマチン修飾変化(予測)と転写状態(現在)を、単一細胞レベルで、同時取得することで、より精度の高いシンギュラリティ細胞の同定と計測を可能にする技術を開発した(特願済)。



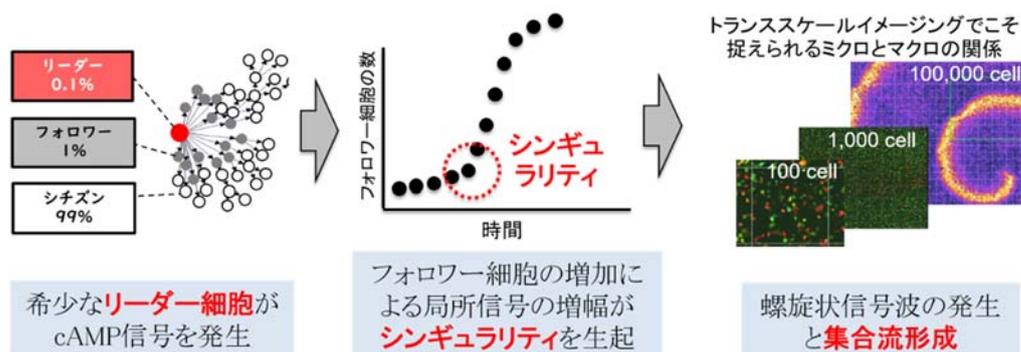
抽象的な「細胞」の集団がつくる時空間パターン

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

計画 A03-1 坂内班: アルツハイマー型神経変性疾患をモデルとして、本疾患の発症がタウタンパク質の凝集によって生じる毒性タウオリゴマーの蓄積によって生起するシンギュラリティ細胞が関与するとの仮説を立てた。この仮説を検証するため、永井班と共同で、毒性タウの凝集と伝播を「計測する」ツールであるタウプローブと、「操作する」ためのタウ凝集光操作ツールのプロトタイプの開発に成功した。これにより、タウの凝集というシンギュラリティ現象候補を可視化・操作できる基盤が整った。同時に、タウオリゴマーが伝播するメカニズムを「解析する」手段として、膜分子動態1分子可視化技術のハイスループット化を行った。また、神経細胞を用いて、従来の1分子可視化法に改良を加えて、神経細胞膜上のタンパク質・脂質の動態データを網羅的に取得する技術を確立した。これらの成果を、16 報の論文として発表した。

計画 A03-2 堀川班:

社会性アメーバが栄養枯渇時に形成する多細胞螺旋集合流に着目し、それを生み出す走化性信号が全く存在しない状態から、最初にその信号を発する細胞(リーダー細胞)がどのように生じるのか?、走化性信号波が同心円状から螺旋状に変化する際に現れるシンギュラリティがどのように生起するのか?という課題に答えるための研究を行なった。



総括班と共同で AMATERAS 2019 を用い、走化性信号波の出現過程を、信号の実態である cAMP の動態を1細胞粒度の空間分解能で広視野ライブイメージングした。機械学習を用い 13 万細胞/cm² が形成する cAMP 信号の時空間パターンを解析した結果、最初に cAMP 信号を生じる1細胞の出現ならびに、螺旋信号核の出現過程の両方を捉えることに成功した。特に、マイクロな信号核となりうるリーダー細胞は全体の 0.2%とごく少数であること、螺旋信号核の形成を支配するのはリーダー細胞ではなく、フォロワー細胞であること、数百細胞単位での局所信号は不連続かつ爆発的に成長すること、などシンギュラリティ現象の根幹に関わる発見をした(図)。これらを含む成果を9報の論文として発表した。

計画 A03-3 橋本班: 精神疾患等の脳疾患を、ごく少数の神経細胞の異常によって脳全体の神経活動異常を惹起することにより引き起こされるシンギュラリティ現象と捉え、ストレスによる脳機能異常や精神疾患に関わるごく少数の神経活動に異常がある大脳皮質神経細胞をシンギュラリティ細胞候補として同定した。さらに、シンギュラリティ細胞の発達過程を解析するために、モデルマウスと同様の変異を持つ疾患 iPS 細胞を開発するとともに、実際の脳発達を再現する3Dオルガノイド培養技術を公募 A03 班太田、公募 A03 班六車らの協力のもと開発した。これらの成果を計 18 報の論文として発表した。

計画 A03-4 岡崎班: 抑制性免疫補助受容体 PD-1 を核とした免疫制御をモデルに、T 細胞の適切な活性化、腫瘍の排除や自己組織の破壊、がん転移などをシンギュラリティ現象と捉え、それらの現象を担う細胞や分子を同定し、その発生条件や機能を解明することを目的としている。これまでに、1 型糖尿病を自然発症する NOD マウスを用いて、PD-1 阻害により膵 β 細胞の破壊が急速に進展する際に、著しく高い細胞傷害活性を有する自己反応性 T 細胞が誘導されることを、1細胞遺伝子発現解析により明らかにした。また、PD-1 の機能が特

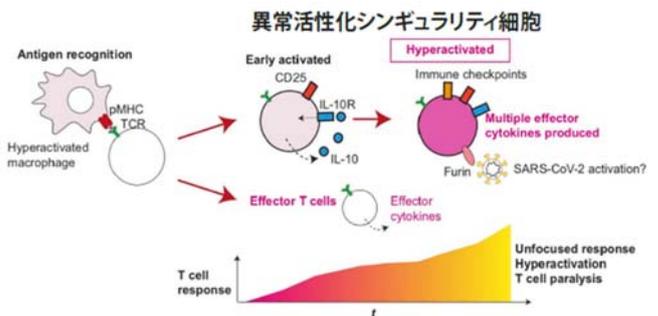
定の条件下で制限を受けていること、PD-1 が T 細胞の活性化を質的に変化させることなどを明らかにした。これらの結果をもとに、T 細胞の活性化を質的に評価し得るレポーターマウスの作製を堀川班と、イメージング1細胞発現解析を城口班との共同で進めている。さらに、LAG-3 という抑制性免疫補助受容体が特定の T 細胞を選択的に抑制することを明らかにするとともに、LAG-3 発現細胞が、他の T 細胞の活性化を阻害する可能性を見出した(投稿準備中)。これらの成果を計 29 報の論文として発表した。

公募 A03 班(18 名): 計画班での生物学的シンギュラリティ研究を相補する現象に焦点を当て研究を進め、成果の一部を計 35 報の論文として発表した。**公募 A03 班 有井**は、ほとんどのヒトに潜伏するヘルペスウイルスがごく稀に致死性の脳炎を惹起する現象に注目し、脳炎発症の引き金を引く細胞(群)の特定ならびにその性状解明を目指した。これまでに、組換えウイルス作成・解析系を確立した成果を論文発表するとともに、**公募班 A02 原田**と共同でヒト臨床検体におけるヘルペスウイルス感染細胞の単一細胞解析を行った。**公募 A03 班 小野**は T 細胞活性化におけるシンギュラリティに着目し、腫瘍免疫・感染症免疫におけるシンギュラリティ T 細胞の意義を検討するため、新規ツール作成ならびに新規機序を解明した。さらに COVID-19 重症化におけるシンギュラリティ細胞として、異常活性化された T 細胞の関与と作用機序を明らかにするなど(右図)、6 報の論文として発表した。

公募A03班 上原はがん形成を駆動する普遍的レアイベント「倍数性逆転」に注目した研究を行った。細胞分裂に失敗した染色体倍加細胞は、大規模な染色体喪失を経てもとの二倍体に近い細胞に戻る「倍数性逆転」を起こす。このレアイベントを人為的に制御するため、光刺激依存的に分裂異常を誘導し、染色体倍加させる光応答性化合物の開発に成功した。また、「倍数性逆転」をもらさず捕らえる広視野長期細胞追跡と、倍数性逆転を成立させる細胞内メカニズムを特定する高解像撮像を組み合わせたマルチスケール顕微鏡システムを開発した。これらの技術を駆使することで倍数性逆転の発生原理を明らかにできると期待される。

COVID-19重症例における異常活性化シンギュラリティ細胞による病態悪化機序の解明

- ✓ COVID-19の気管洗浄液の1細胞RNAseqデータ解析
- ✓ 重症例異常活性化シンギュラリティ現象と重症化機序同定
- ✓ 論文完成(Kalfaoglu et al, bioRxiv, 2020)
- 現在J Clin Invにて査読中



総括班(AMATERAS について)

総括班は計画班で開発される計測・操作・解析技術をアセンブルすることで、シンギュラリティ研究の中核を担う **AMATERAS** を構築/運用する役割を担っている。初年度に **AMATERAS** に搭載する各種機器の選定を、2019 年度には基本部分の組み上げを終えその運用を開始させた (**AMATERAS 2019** と命名、9.研究費の使用状況・計画に概要を記載)。視野角 1cm 超えの広視野高解像対物レンズや 1.2 億画素の超高精細イメージセンサ、1 細胞ハンドリングシステム (城口班、技術開発支援班ヨダカ技研) を搭載することにより、トランススケールイメージングおよびシンギュラリティ細胞候補の分取を可能とした。またデータサーバーの設置により、**AMATERAS** で取得した大規模データに対して外部からアクセスして解析を行うことができるデータ共有体制を整備した (**大浪班**)。

AMATERAS 2019 の利用については主に **A03 班**により行われた。**堀川班**は細胞性粘菌を用いて、大規模かつ高い時間分解能で走化性信号波の出現過程をライブイメージングした。**橋本班**はヒト型疾患モデルマウスの脳切片における神経細胞間の関係性について **AMATERAS 2019** を用いて解析した。また、領域外においても、澤芳樹氏 (阪大医学部)や西田 幸二氏 (阪大医学部)との領域外共同研究により、**AMATERAS 2019** を利用して心筋シート細胞や角膜シート細胞のトランススケールイメージングを行い、得られたデータからシート細胞の品質を検査することが可能かどうかに関する研究を進めている。さらに 2020 年度以降の利用に向けて主に**公募班**に対してヒアリングを行い、具体的な観察計画を開発メンバーが助言する形で進めている。

上記と並行して、**AMATERAS 2019** の性能を強化した次世代機 **AMATERAS 2020** の構築に着手している。現行機運用の中で得られた技術知見と、領域研究の生物学ターゲットの多様性を考慮して仕様設計し、2019 年度中に筐体の試作まで至っている。2020 年度中の運用開始を予定しており、運用開始後は現行機と併用して2 台体制で領域研究を推進する予定である。

6 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けのアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

主な雑誌論文 総計 179 報 ○印は領域内共同研究の成果(領域内研究協力者との共同研究の場合は、研究協力者には破線下線)

計画 A01-1 渡邊班 合計 23 報

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

計画 A01-2 永井班 合計 12 報

- ① *Ichimura T, Kakizuka T, Horikawa K, Seiriki K, Kasai A, Hashimoto H, Fujita K, Watanabe TM, *Nagai T. Trans-scale-scope to find rare cellular activity in sub-million cells. **bioRxiv**, (2020)
2. Shinoda H, Kai L, Nakashima R, Wazawa T, Noguchi K, Matsuda T, *Nagai T. “Acid-Tolerant Reversibly Switchable Green Fluorescent Protein for Super-resolution Imaging under Acidic Conditions.” **Cell Chem Biol** 26: 1469-79 (2019).
- ③ Oketani R, Suda H, Uegaki K, Kubo T, Matsuda T, Yamanaka M, Arai Y, Smith N, Nagai T, *Fujita K. “Visible-wavelength two-photon excitation microscopy with multifocus scanning for volumetric live-cell imaging.” **J. Biomed. Opt.** 25: 014502 (2019).
4. Endo M, Iwakaki T, Yoshimura H, *Ozawa T. “Photocleavable Cadherin Inhibits Cell-to-cell Mechanotransduction by Light.” **ACS Chem Biol** 14: 2206-14 (2019).
5. Takenouchi O, Yoshimura H, *Ozawa T. “Unique Roles of β -Arrestin in GPCR Trafficking Revealed by Photoinducible Dimerizers.” **Sci Rep** 8: 677 (2018).

計画 A01-3 城口班 合計 4 報

- ① Aso H, Nagaoka S, Kawakami E, Ito J, Islam S, Tan BKY, Nakaoka S, Ashizaki K, Shiroguchi K, Suzuki Y, Satou Y, Koyanagi Y, *Sato K “Multiomics investigation revealing the characteristics 1 of HIV-1-infected cells.” **Cell Reports**, (2020). **In press**
- ② *Kimura S, Nakamura Y, Kobayashi N, Shiroguchi K, Kawakami E, Mutoh M, Takahashi-Iwanaga H, Yamada T, Hisamoto M, Nakamura M, Udagawa N, Sato S, Kaisho T, Iwanaga T, *Hase K. “Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity.” **Nat Commun** 11:234 (2020).
3. *Yazaki J, Kawashima Y, Ogawa T, Kobayashi A, Okoshi M, Watanabe T, Yoshida S, Kii I, Egami S, Amagai M, Hosoya T, Shiroguchi K, Ohara O. “HaloTag-based conjugation of proteins to barcoding-oligonucleotides.” **Nucleic Acids Res** 48:e8. (2020).
4. Miyamoto C, Kojo S, Yamashita M, Moro K, Lacaud G, Shiroguchi K, Taniuchi I, *Ebihara T. “Runx/Cbfb complexes protect group 2 innate lymphoid cells from exhausted-like hyporesponsiveness during allergic airway inflammation.” **Nat Commun** 10:447 (2019).

計画 A02-1 大浪班 合計 8 報

1. Kyoda K, Ho KHL, Itoga H, Tohsato Y, *Onami S. “BD5: an open HDF5-based data format to represent quantitative biological dynamics data.” **bioRxiv** (2020).
- ② *Shinkai S, Nakagawa M, Sugawara T, Togashi Y, Ochiai H, Nakato R, Taniguchi Y, *Onami S. “Phi-C: deciphering Hi-C data into polymer dynamics.” **NAR Genom Bioinform** 2: lqaa020 (2020).
3. *Shinkai S, Sugawara T, Miura H, Hiratani I, *Onami S. “Micro-rheology for Hi-C data reveals the spectrum of the dynamic 3D genome organization.” **Biophys J** 118: 2220-8 (2020).
4. Onoue Y, Kyoda K, Kioka M, Baba K, Onami S, *Koyamada K. “Development of an integrated visualization system for phenotype character networks.” **IEEE Pacific Visualization Symposium** 21-5 (2018).

計画 A02-2 小松崎班 合計 8 報

- ① Basak US, Sattari S, Horikawa K, *Komatsuzaki T. Inferring Domain of Interactions among Particles from Ensemble of Trajectories. **Phys. Rev. E**, Accepted (2020).
- ② Tabata K, *Nakamura A, Honda J, Komatsuzaki T, “A bad arm existence checking problem: How to utilize asymmetric problem structure?” **Mach Learn** 109: 327-72 (2020).
3. *Komatsuzaki T, *Pressé S, *Senet P “Deciphering Molecular Complexity in Dynamics and Kinetics - From the Single Molecule to the Single Cell Level.” **J Phys Chem B** 123: 6387-88 (2019).
4. Helal KM, Taylor JN, Cahyadi H, Okajima A, Tabata K, Itoh Y, Tanaka H, Fujita K, *Harada Y, *Komatsuzaki T. “Raman spectroscopic histology using machine learning for nonalcoholic fatty liver disease.” **FEBS Lett** 593: 2535-44 (2019).

計画 A03-1 坂内班 合計16報

1. *Hiroshima M, Yasui M, Ueda M. "Large-scale single-molecule imaging aided by artificial intelligence." **Microscopy (Oxf)** 69: 69-78, (2020).
2. *Bannai H, Niwa F, Sakuragi S, Mikoshiba K. "Inhibitory synaptic transmission tuned by Ca²⁺ and glutamate through the control of GABAAR lateral diffusion dynamics." **Dev Growth Differ** doi.org/10.1111/dgd.12667 (2020).
3. Soeda Y, Saito M, Maeda S, Ishida K, Nakamura A, Kojima S, *Takashima A. "Methylene blue inhibits formation of tau fibrils but not of granular tau oligomers: A plausible key to understanding failure of a clinical trial for Alzheimer's disease." **J Alzheimers Dis** 68:1677-86.(2019).
4. Kobayashi S, Tanaka T, Soeda Y, *Takashima A. "Enhanced Tau Protein Translation by Hyper-Excitation." **Front Aging Neurosci** 11:322, (2019).

計画 A03-2 堀川班 合計9報

1. Kakizuka T, Hara Y, Ohta Y, Mukai A, Ichiraku A, Arai Y, Ichimura T, Nagai T, *Horikawa K "Cellular logics bringing the symmetry breaking in spiral nucleation revealed by trans-scale imaging." **bioRxiv** doi:/doi.org/10.1101/2020.06.29.176891 (2020).
2. Iida H, Furukawa Y, Teramoto M, Suzuki H, Takemoto T, Uchikawa M, *Kondoh H. "Sox2 gene regulation via the D1 enhancer in embryonic neural tube and neural crest by the combined action of SOX2 and ZIC2." **Genes Cells** 25:242-56 (2020).
3. Yamamoto S, Uchida Y, Ohtani T, Nozaki E, Yin C, Gotoh Y, Yakushiji-Kaminatsui N, Higashiyama T, Suzuki T, Takemoto T, Shiraishi Y, *Kuroiwa A "Hoxa13 regulates expression of common Hox target genes involved in cartilage development to coordinate the expansion of the autopodal anlage." **Dev Growth Differ** 61:228-51 (2019).
4. Morishima M, Horikawa K, *Funaki M. "Cardiomyocytes cultured on mechanically compliant substrates, but not on conventional culture devices, exhibit prominent mitochondrial dysfunction due to reactive oxygen species and insulin resistance under high glucose." **PLoS One** 13: e0201891 (2018).

計画 A03-3 橋本班 合計18報

1. Tanuma M, *Kasai A, Bando K, Kotoku N, Harada K, Minoshima M, Higashino K, Kimishima A, Arai M, Ago Y, Seiriki K, Kikuchi K, Kawata S, Fujita K, *Hashimoto H. "Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain." **JCI Insight**, 5:e133348 (2020).
2. Matsumura K, Seiriki K, Okada S, Nagase M, Ayabe S, Yamada I, Furuse T, Shibuya H, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kitagawa K, Miura H, Gotoda-Nishimura N, Igarashi H, Hayashida M, Baba M, Kondo M, Hasebe S, Ueshima K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Tamura M, Wakana S, Yoshiki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, *Hashimoto H, *Nakazawa T. "Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes." **Nat Commun** 11: 859 (2020).
3. Baba M, Yokoyama K, Seiriki K, Naka Y, Matsumura K, Kondo M, Yamamoto K, Hayashida M, Kasai A, Ago Y, Nagayasu K, Hayata-Takano A, Takahashi A, Yamaguchi S, Mori D, Ozaki N, Yamamoto T, Takuma K, Hashimoto R, *Hashimoto H, *Nakazawa T. "Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome." **Neuropsychopharmacology** 44: 2125-35 (2019).
4. Seiriki K, *Kasai A, Nakazawa T, Niu M, Naka Y, Tanuma M, Igarashi H, Yamaura K, Hayata-Takano A, Ago Y, *Hashimoto H. "Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST." **Nat Protoc** 14: 1509-29 (2019).

計画 A03-4 岡崎班 合計29報

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

公募 A01 班 合計10報

1. Ikeda Y, Nomoto T, Hiruta Y, Nishiyama N. *Citterio D. "Ring-Fused Firefly Luciferins: Expanded Palette of Near-Infrared Emitting Bioluminescent Substrates." **Anal Chem** 92: 4235-43(2020).
2. Okawa S, Hirasawa T, Tsujita K, Kushibiki T, Fujita M, *Ishihara M. "Photoacoustic tomography reconstructing absorption coefficient and effect of regularization minimizing p-norm." **Proc SPIE**. 11240:112403N (2020)
3. 大川 晋平, 平沢 壮, 辻田 和宏, 櫛引 俊宏, *石原 美弥. 光音響的作用の数値計算とその画像診断・治療支援への応用の可能性. **日本レーザー医学会誌** 40: 348-58.(2020)
4. Ikeno T, Hanaoka K, Iwaki S, Myochin T, Murayama Y, Ohde H, Komatsu T, Ueno T, Nagano T, *Urano Y. "Design and Synthesis of an Activatable Photoacoustic Probe for Hypochlorous Acid." **Anal Chem** 91, 9086-92 (2019).
5. Koide Y, Kojima R, Hanaoka K, Numasawa K, Komatsu T, Nagano T, Kobayashi H, *Urano Y. "Design strategy for germanium-rhodamine based pH-activatable near-infrared fluorescence probes suitable for biological applications." **Commun Chem** 2: 1-8 (2019).

6. Nomura N, Nishihara R, Nakajima T, Kim SB, Iwasawa N, Hiruta Y, Nishiyama S, Sato M, *Citterio D, *Suzuki K. “Biothiol-Activatable Bioluminescent Coelenterazine Derivative for Molecular Imaging *in Vitro* and *in Vivo*.” **Anal Chem** 91: 9546-53 (2019).
7. *Sato M, Yamato M, Mitani G, Takagaki T, Hamahashi K, Nakamura Y, Ishihara M, Matoba R, Kobayashi H, Okano T, Mochida J, Watanabe M. “Combined surgery and chondrocyte cell-sheet transplantation improves clinical and structural outcomes in knee osteoarthritis.” **NPJ Regen Med** 4:4. (2019).

公募 A02 班 合計 7 報

1. Handa T, Harada A, Maehara K, Sato S, Nakao M, Goto N, Kurumizaka H, *Ohkawa Y, *Kimura H. **Nat Protoc** (2020). In press.
2. Murata O, Shindo Y, Ikeda Y, Iwasawa N, *Citterio D, *Oka K, *Hiruta Y. “Near-Infrared Fluorescent Probes for Imaging of Intracellular Mg²⁺ and Application to Multi-Color Imaging of Mg²⁺, ATP, and Mitochondrial Membrane Potential.” **Anal Chem** 92:966-74 (2020).
3. *富樫 祐一, マイクロマシン集団の力学的相互干渉:「シンギュラリティ細胞」のモデルとして. 第 64 回システム制御情報学会研究発表講演会講演論文集 (2020).
4. *Oka M, Mura S, Otani M, Miyamoto Y, Nogami J, Maehara K, Harada A, Tachibana T, Yoneda Y, Ohkawa Y. “Chromatin-bound CRM1 recruits SET-Nup214 and NPM1c onto HOX clusters causing aberrant HOX expression in leukemia cells.” **Elife** 8 pii: e46667 (2019).
5. Fukuda S, Kaneshige A, Kaji T, Noguchi YT, Takemoto Y, Zhang L, Tsujikawa K, Kokubo H, Uezumi A, Maehara K, Harada A, Ohkawa Y, *Fukuda SI. “Sustained expression of HeyL is critical for the proliferation of muscle stem cells in overloaded muscle.” **Elife** 8. pii: e48284 (2019).

公募 A03 班 合計 35 報

1. Mafy NN, Matsuo K, Hiruma S, *Uehara R, *Tamaoki N “Photoswitchable CENP-E Inhibitor Enabling the Dynamic Control of Chromosome Movement and Mitotic Progression.” **JACS** 142: 1763-7 (2020).
2. Kalfaoglu B, Almeida-Santos J, Tye CA, Satou Y, *Ono M. “T-cell hyperactivation and paralysis in severe COVID-19 infection revealed by single-cell analysis.” **bioRxiv** 2020.05.26.115923. (2020).
3. *Ono M. “Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes.” **Immunology** 160: 24-37.(2020).
4. *Kubo M, Nagashima R, Kurihara M, Kawakami F, Maekawa T, Eshima K, Ohta E, Kato H, Obata F. “Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Controls Inflammatory Cytokines Production through NF- κ B Phosphorylation and Antigen Presentation in Bone Marrow-Derived Dendritic Cells.” **Int J Mol Sci** 21: 1890 (2020).
5. Hata M, Kinoshita H, Hayakawa Y, Konishi M, Tsuboi M, Oya Y, Hayata, Y., Nakagawa, H., Tateishi, K., Fujiwara, H., Hirata, Y., Worthley, D. L., Muranishi, Y., Furukawa, T., Kon, S., Tomita, H., Wang, T. C and Koike, K. “Gastric chief cells are eliminated via GPR30-dependent cell competition during metaplasia development and do not dedifferentiate.” **Gastroenterology**. (2020). In press
6. Shimojo M, Takuwa H, Takado Y, Tokunaga M, Tsukamoto S, Minatohara K, Ono M, Seki C, Maeda J, Urushihata T, Minamihisamatsu T, Aoki I, Kawamura K, Zhang MR, Suhara T, Sahara N, *Higuchi M. “Selective disruption of inhibitory synapses leading toneuronal hyperexcitability at an early stage of tau pathogenesis in a mouse model.” **J Neurosci** 40: 3491-501 (2020).
7. *Kondo T, Fujioka M, Fujisawa S, Sato K, Tsuda M, Miyagishima T, Mori A, Iwasaki H, Kakinoki Y, Yamamoto S, Haseyama Y, Ando S, Shindo M, Ota S, Kurosawa M, Ohba Y, Teshima T. “Clinical efficacy and safety of first-line nilotinib therapy and evaluation of the clinical utility of the FRET-based drug sensitivity test.” **Int J Hematol** 110: 482-9, (2019).
8. *Kano M, Watanabe T “Developmental synapse remodeling in the cerebellum and visual thalamus.” **F1000Res** 8: F1000 Faculty Rev-1191 (2019).
9. Senoo H, Kamimura Y, Kimura R, Nakajima A, Sawai S, Sesaki H, *Iijima M “Phosphorylated Rho-GDP directly activates mTORC2 kinase towards AKT through dimerization with Ras-GTP to regulate cell migration.” **Nat Cell Biol** 21:867 – 78 (2019).
10. Takeshima K, Arii J, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, *Kawaguchi Y. “Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication.” **J Virol** 93: e01290-19, (2019).
11. Okada D, Nakamura N, Wada T, Iwasaki A, Yamada R. “Extension of Sinkhorn Method: Optimal Movement Estimation of Agents Moving at Constant Velocity.” **人工知能学会論文誌** 34, D-J13_1-7, (2019).
12. Goto M, Chamoto K, Higuchi K, Yamashita S, Noda K, Iino T, Miura M, Yamasaki T, Ogawa O, Sonobe M, Date H, Hamanishi J, Mandai M, Tanaka Y, Chikuma S, Hatae R, Muto M, Minamiguchi S, Minato N, *Honjo T, “Analytical performance of a new automated chemiluminescent magnetic immunoassays for soluble PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in human plasma.” **Sci Rep** 9: 10144.(2019).
13. *Murakoshi H, Horiuchi H, Kosugi T, Onda M, Sato A, Koga N, and Nabekura J. “ShadowR: a novel chromoprotein with reduced non-specific binding and improved expression in living cells.” **Sci Rep** 9: 12072 (2019).
14. *Hashimoto S, Matsuba Y, Kamano N, Mihira N, Sahara N, Takano J, Muramatsu S, *Saido TC, *Saito T. “Tau binding protein CAPON induces tau aggregation and neurodegeneration.” **Nat Commun** 10: 2394.(2019).

国際会議における招待講演と基調講演 合計 63 件

計画 A01-1 渡邊班: TM Watanabe “Machine learning can predict gene expression from scattering light,” The 21th SANKEN International Symposium “AI Evolution in Science and Technology”, Osaka, Jan, 2019. 他 2 件

- 計画 A01-2 永井班: Nagai T. “TRANS-SCALE IMAGING TOWARD SINGULARITY BIOLOGY”, AIBBC Conference (4th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference), Kenya, Aug, 2019. 他 8 件
- 計画 A01-3 城口班: Shiroguchi K. “The combination of live imaging and whole gene expression analysis for single cell studies”, Single cell biology meets diagnostics workshop, Upusala, Sweden, Mar, 2019. 他 2 件
- 計画 A02-1 大浪班: Swedlow J., Onami S. “Public Data Resources for the Global Bioimaging Community. “Global Bioimaging Exchange of Experience IV, Singapore, Sep, 2019. 他 10 件
- 計画 A02-2 小松崎班: Komatsuzaki T. “Raman pathology and its phenotypic landscape for Non-alcoholic fatty liver diseases,” The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells, Telluride, CO. USA. Jun, 2019. 他 2 件
- 計画 A03-1 坂内班: Bannai H. “Physiology and pathology of brains revealed by single molecule imaging.” 16th International Membrane Research Forum, Okinawa, Japan, Mar, 2019. 他 9 件
- 計画 A03-2 堀川班: Horikawa, K. “Onset dynamics of the intercellular communication in 100,000 cell population. “ICSB2019 Workshop “Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems”, Okinawa, Japan, Oct.2019.
- 計画 A03-3 橋本班: Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T., Hashimoto H. “Whole-brain analysis of the NMDA receptor antagonist-induced neuronal activation on mice using high-speed and high-resolution imaging system FAST (block-face serial microscopy tomography)” Cold Spring Harbor Asia, Advances in Optical imaging of Living cells & Organisms: Focus on the brain, Suzhou, China, Oct, 2018. 他 2 件
- 計画 A03-4 岡崎班: Okazaki T., Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki I, “Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses” Cytokines 2019, Vienna, Austria, Oct, 2019, 他 6 件
- 公募 A01 班: Hanaoka K. “Development of Far-Red to Near-Infrared Small-Molecule Fluorophores and their Application to Fluorescent Probes” The 6th International Symposium on Bioimaging & The 28th Annual Meeting of the Bioimaging Society, Teikyo Univ., Tokyo, Japan, Sep, 2019. 他 4 件
- 公募 A02 班: Oka K., Yamanaka R, Shindo R. “Mg ion as a novel candidate for second messenger.” The 6th International Symposium on Bioimaging. Tokyo, Japan, Sep, 2019.
- 公募 A03 班: Kano M. “Cellular and circuit mechanisms of developmental synapse pruning in the cerebellum.” NUS Neuroscience & Technology Symposium. Singapore, Nov, 2019. 他 6 件

書籍 合計 14 件

1. 渡邊朋信 「生体試料深部を観察する光イメージング技術」, 実験医学別冊「決定版 オルガノイド実験スタンダード」 (羊土社) 311-8 (2019).
2. 松田知己, Israt Farhana, 永井健治 「蛍光・発光バイモダルフローブ」, 発光イメージング実験ガイド (羊土社) 198-202 (2019).
3. 吉村英哲, 小澤岳昌 「二分割ルシフェラーゼ再構成法による発光プローブ」, 発光イメージング実験ガイド (羊土社) 62-70 (2019).
4. Yoshimura H., Ozawa T. “Optical Control of G Protein-Coupled Receptor Activated in Living Cells.” In Progress in photon Science (Springer), 129-138 (2019).
5. 城口克之 「1 細胞, 1 分子における核酸配列決定・定量技術の現状と展望」, 臨床免疫・アレルギー科 (科学評論社) Vol.70 No.5 526-31 (2018).
6. 城口克之, 小川泰策 「DNA 分子バーコード法とその新機能」, バイオインフォメーションに向けて～バイオテクノロジーの新技術からの新しい視点～ (シーエムシー出版), (2019).
7. 大浪修一 「生細胞イメージング画像の画像解析」, 実験医学, Vol.36, No. 20, 213-4, (2018).
8. Komatsuzaki T. “The Personality of Small Numbers: Do Molecules Have Personality?”, In Minorities and Small Numbers from Molecules to Organisms in Biology-Toward a New Understanding of Biological Phenomena (eds. Nagai T., Togashi Y.) (Springer), 31-7, (2018).
9. Kano H, Honda J, Sakamaki K, Matsuura K, Nakamura A., Sugiura M, “Good arm identification via bandit feedback”, Machine Learning (Springer), (2018).
10. Bannai H., Inoue T, Hirose M, Niwa F, Mikoshiba K “Synaptic function and neuropathological disease revealed by quantum-dot single particle tracking.” Chapter 7, In Single Molecule Microscopy in Neurobiology, Neuromethods, (eds. Yamamoto N, Okada Y), vol. 154, 131-56. (Springer Nature), (2020).
11. Takashima A Wolozin B, Buee L. eds. “Tau Biology” (Springer Nature), (2019).
12. Takemoto T. “Zygote Electroporation for CRISPR/Cas9 Delivery to Generate Genetically Modified Mice” in Electroporation Protocols (Methods in Molecular Biology),” (Humana Press), (2020).
13. *Horikawa K. “How Low Can You Go? The Numbers of Cells That Make Up Bodies: Large Numbers and Small Numbers” In Minorities and Small Numbers from Molecules to Organisms in Biology-Toward a New Understanding of Biological Phenomena (eds. Nagai T., Togashi Y.).(Springer), (2018).
14. 堀川一樹, 「蛍光タンパク質 iv.cAMP プローブ」, 実験医学増刊 36 「生きてるものは全部観る! イメージングの選び方・使い方 100+」 (羊土社) 158-9 (2018).

アウトリーチ活動など 合計 84 件

- 計画 A01-1 渡邊班: 渡邊朋信, 生命現象と光, 第 28 回理化学研究所里庄セミナー(市民講座), 岡山県里庄町仁科会館, 2019/8/17, 他 3 件
- 計画 A01-2 永井班: 永井健治, 光るタンパク質が拓く未来社会, 北海道大学公共政策大学院 第 6 回文理融合セミナー(招待講演), 2020/2/7, 他 14 件
- 計画 A01-3 城口班: 城口克之, 北條望, 第 33 回理研と未来を創る会 理化学研究所と産業界との交流会, 「核酸の数は健康の指標!? ~DNA 分子バーコード法:核酸の数を正確に数える基盤技術~, 東京・ホテルニューオータニ, 2020/1/31, 他4件
- 計画 A02-1 大浪班: 大浪修一, 理化学研究所神戸キャンパス一般公開 2019/11/9,他 6 件
- 計画 A02-2 小松崎班:小松崎民樹 第 11 回数理デザイン道場, 2019/1/25,他 1 件
- 計画 A03-1 坂内班: 坂内博子, 早稲田理工 by AERA 2020 (AERA ムック) ISBN-10: 4022792485, 他3件
- 計画 A03-2 堀川班: 竹本龍也, 私立徳島文理高等学校・授業, 2019/11/8
- 計画 A03-3 橋本班: 橋本均,プレスリリース,AMED、国立精神・神経医療研究センターとの共同, 他 10 件
- 計画 A03-4 岡崎班: 岡崎拓, 中学生向け研究室見学・授業, 2020 年 2 月 4 日 東京都, 他 19 件
- 公募 A01 班:花岡健二郎 東京大学, JST 共同発表 「卵巣がんなどを短時間で高感度に検出できる蛍光試薬の開発 ~手術中に目では見分けにくいがんを蛍光検出する臨床医療への応用に期待~」2020/1/28,他1件
- 公募 A02 班: 岡浩太郎 NHK「ガッテン」 心疾患&糖尿病をダブルで予防! すごい再発見“あの栄養素”とは!? 2019/9/4, 他 1 件
- 公募 A03 班: 高里実, 臓器を自在に作れる時代がやってくる! 神戸 078 市民公開講座 2019/4/28, 他 10 件

産業財産権 合計 3 件

- PCT/JP2019/022198: 永井健治, 岩野恵, 「発光蛋白質、その基質、及びそれらの使用」
- PCT/JP2019/47913: 岡崎拓, 他, 「免疫抑制剤」
- 特許 6537143: 武藤誠, 園下将大, 坂井義治, 河田健二, 板谷喜朗 「METHODS FOR DETERMINING PROGNOSIS OF CANCER」

ホームページ

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

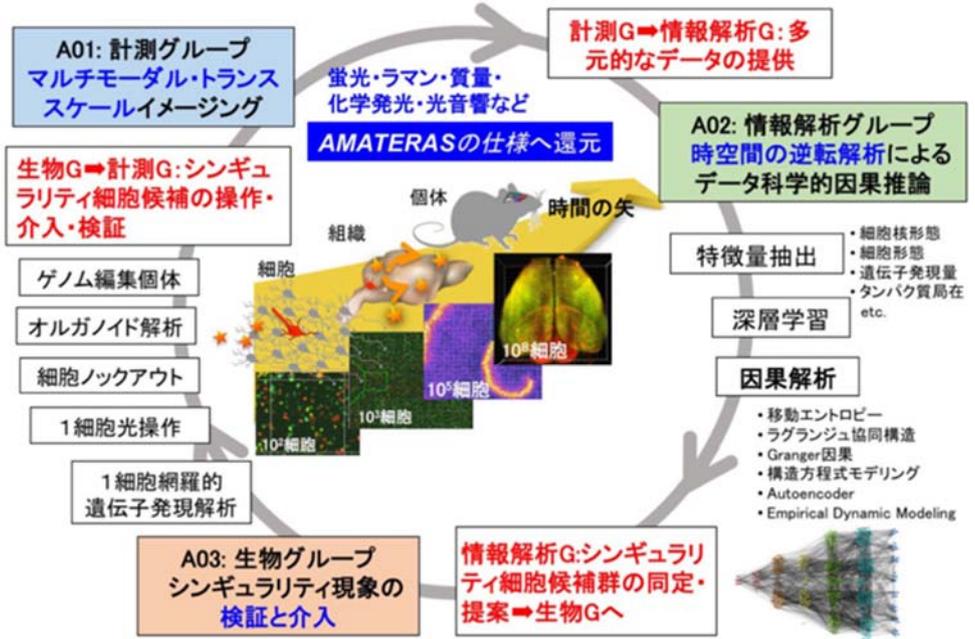
主催シンポジウム 合計 6 件

1. 第 56 回日本生物物理学会年会 共催シンポジウム「シンギュラリティ生物学」, 2018/09/17, 岡山大学
2. シンギュラリティ生物学 キックオフシンポジウム, 2018/9/26, 東京大学本郷キャンパス小柴ホール
3. 第 19 回日本タンパク質学会・第 71 回日本細胞生物学会合同年次大会 共催シンポジウム「シンギュラリティ生物学」, 2019/6/24, 神戸国際会議場
4. NURO2019 共催シンポジウム「Singularity Brain Science – toward discovery of singularity in brain system by massive trans-scale imaging –」, 2019/7/26, 朱鷺メッセ
5. 第 57 回日本生物物理学会年会 共催シンポジウム「シンギュラリティ生物学:少数の要素が全体の機能を変革する」, 2019/09/25, シーガイアコンベンションセンター
6. ICSB2019 Satellite Workshop ”Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems”, 2019/10/31, OIST

7 研究組織の連携体制

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

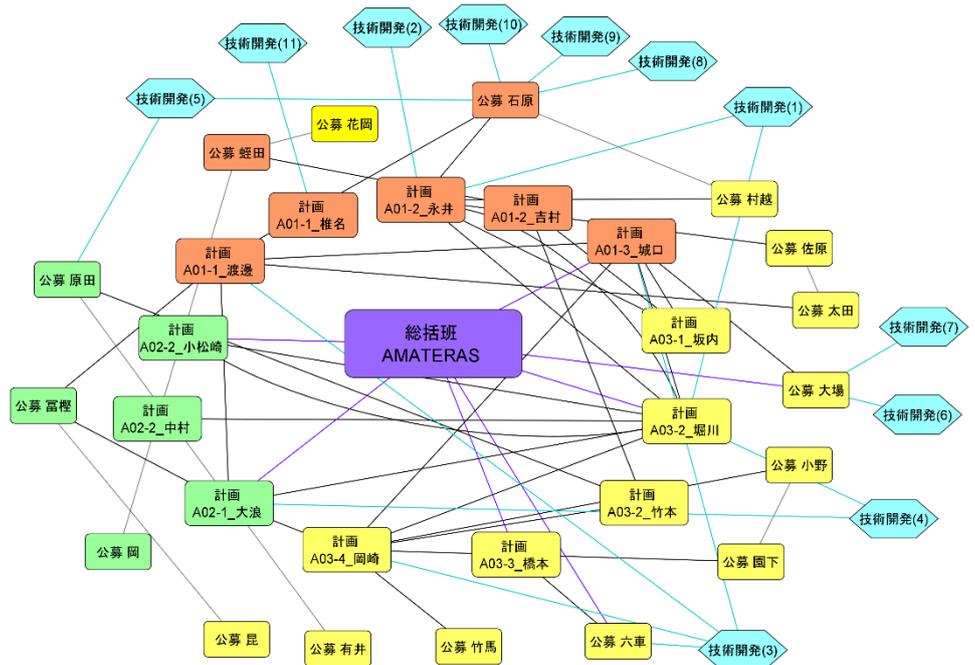
生命システムにおけるシンギュラリティ現象を「計測・分析・制御」を通じて理解するため、本領域ではA01、A02、A03班並びに総括班を組織する。これら各項目間は有機的・相乗的に連携し、右図に示すような循環的研究を推進する。研究領域内では共同研究を積極的に推進しており、現在60件超の領域内共同研究が行われている(R2年6月時点)。総括班は事務的なサポートはもちろん、23の連携企業から構成される技術開発支援班を設置しており、領域会議への積極的参加を通じて研究者間と直接連携をはかっている。この結果、シンギュラリティ生物学の発展に寄与するデバイス開発等を目的とする産学共同研究も15件進行中である。このような研究組織間連携によりシンギュラリティ生物学を学問として確立し、生命現象の動作原理の解明を目指す。



「計測・解析・検証」の循環的アプローチによるシンギュラリティ現象の解明

より強固な連携を実現するための具体的な取り組みとして、年2回の領域会議を開催し、進捗状況を共有している。2020年度は新型コロナウイルスの影響を踏まえ開催中止となった領域会議に代わる交流の場として、オンラインでの研究交流会を実施している。6月までに4回のweb交流会を開催し、8名が研究発表を行った。アドバイザーや技術開発支援班を交えた議論を行うことで、様々な視点からのアドバイスを個々の研究に反映させることができている。

これら領域全体としての会議に加え、具体的な課題の解決を図ることを目的とした中規模な研究会を10回超開催した(デバイス研究会@浜名湖、デバイス研究会@浜野製作所、バイオナノフォトニクス研究会@阪大中之島キャンパスなど)。成果発表ではなく、課題とその解決策を徹底的に議論する場を今後も設けることで、領域内共同研究をますます活性化できるものと期待される。



8 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスト、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

学生の学位取得

本領域の発足後に、領域の内容に関連した研究内容で学位取得した学生を13名輩出しており、今後その人数は増加していくことが見込まれる。

シンギュラリティ生物学 国際トレーニングコース

若手研究者の育成のために、シンギュラリティ研究の推進に必要な研究手法であるトランススケールイメージング技術、一細胞遺伝子解析技術、画像情報解析技術を講義・実習・討論を通して習得する国際トレーニングコースを開催している。2019年度の第一回目では外国人若手研究者8名を含む43名の研究者を領域内外から集め、7日間に渡り濃厚な国際交流を行った。若手参加者が自らの言葉でコースの内容をSNSで伝えるなど、国際的な情報発信の場としての役割も果たした。

領域若手メンバーの受賞 (16件)

- A01-1 班 Arno Germond (渡邊研研究員)第14回生物物理学会若手奨励賞
- A01-1 班 岡本和子(渡邊研研究員) 第15回生物物理学会若手招待講演賞
- A01-2 班 Atika Hanoum Rahasta (永井研博士前期課程2年) 第23回産研国際シンポジウム Young Poster Awards
- A01-2 班 伊藤友希乃 (永井研博士前期課程1年) 第23回産研国際シンポジウム Young Poster Awards
- A01-2 班 篠田肇 (理研研究員) 第15回日本生物物理学会若手奨励賞
- A03-3 班 竹内修斗(橋本研博士前期課程1年)第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会合同年会 若手道場優秀発表賞
- A03-3 班 勢力薫(橋本研招へい教員)平成30年度日本薬学会近畿支部奨励賞
- A03-3 班 松村憲佑(橋本研博士課程4年)Neuro2019 若手道場優秀発表賞
- A03-3 班 田沼将人(橋本研博士課程1年)Neuro2019 若手道場優秀発表賞
- A03-3 班 塚田信司(橋本研博士前期課程2年) 第136回日本薬理学会近畿部学生会優秀発表賞
- A03-4 班 丸橋拓海(岡崎研特任助教)2018年度岡奨学賞
- A03-4 班 丸橋拓海(岡崎研特任助教)2019年度徳島大学若手研究者学長表彰
- A03-4 班 前田菜摘(岡崎研大学院生)2019年度康楽賞
- A03-4 班 杉浦大祐(岡崎研特任助教)2019年度徳島大学若手研究者学長表彰
- A03-4 班 杉浦大祐(岡崎研特任助教)第14回日本免疫学会研究奨励賞
- A01公募班 池田裕真 (蛭田研博士課程3年) 第35回生物発光化学発光研究会ルミカ賞

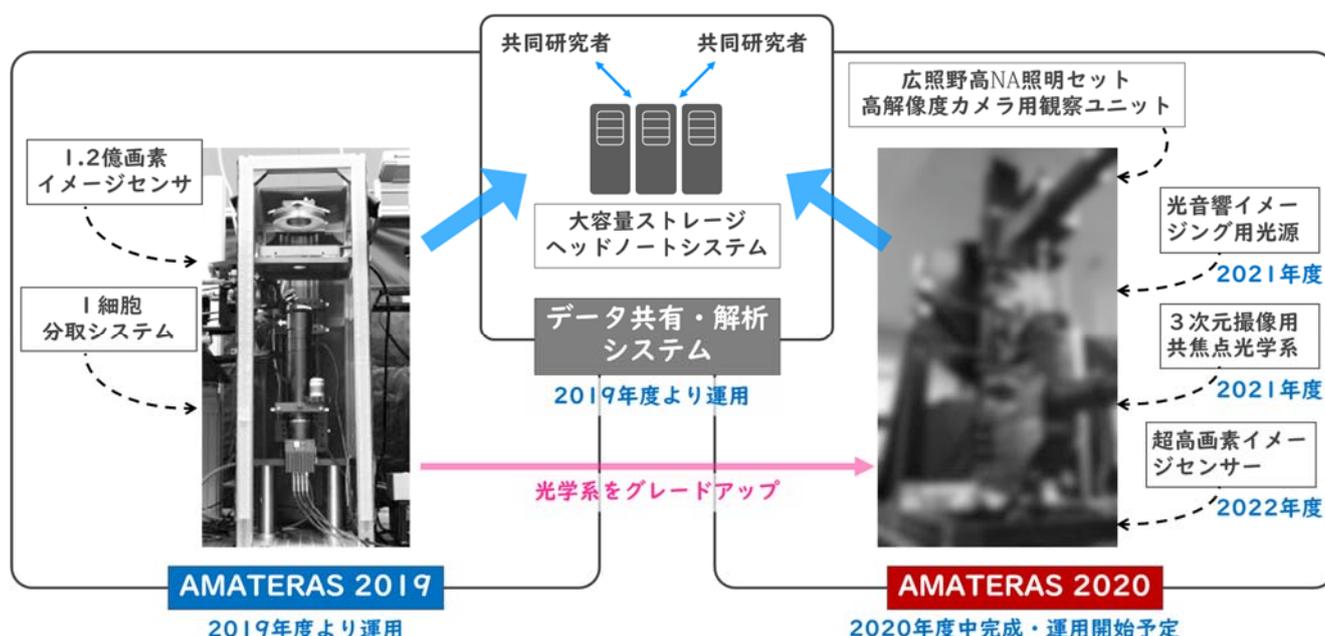
領域若手メンバーのステップアップ

本領域の研究者の中には42歳以下のメンバーが多く含まれており、彼らのステップアップを領域としてサポートしていきたいと望んでいる。これまでに公募班代表者ならびに計画班分担者から2名が准教授に昇進し新たな研究環境を獲得している。今後も本領域の研究の発展に伴いステップアップする研究者を数多く輩出したい。

9 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では総括班を中心としてシンギュラリティ現象を計測操作・解析するAMATERASを構築し、領域内外での使用を実施している。AMATERAS構築のために購入した高額物品は、波長可変光音響イメージング用光源、大容量ストレージシステム、ヘッドノートシステム、1細胞ハンドリングシステム、1.2億画素モノクロイメージ撮影システム、広照野高NA落射照射、透過照明セット、保持機構付き高解像度カメラ用観察ユニット、1細胞ハンドリングシステム アクチュエータ増設となっており、その一部はAMATERAS 2019への搭載が完了し、既に稼働している（下図）。また、AMATERAS 2020の開発も進めており、購入した各物品を順次搭載することで多彩な用途に対応したイメージングシステムへと進化させる。



AMATERAS への設備統合状況および今後の予定

また、領域全体に関わる活動における研究費の使用状況は次の通りである。

- ・ 領域メンバー全員が参加する領域会議（国内）を計3回実施した（第1回 2018/8/11～8/12, 新梅田研修センター、第2回 2019/5/30～6/1, 淡路夢舞台国際会議場、第3回（「細胞ダイバース」領域との合同ワークショップ）、2020/1/23～1/24, 東京大学医科学研究所）。その開催費用（会場費、会議運営費、諸費）および、領域アドバイザー、学術調査官の会議参加のための旅費を支出した。
- ・ 国内外各学会にて本領域主催で行なったシンポジウムにおける開催費用、総括班メンバーおよび研究協力者参加のための旅費を支出した。
- ・ 本領域主催で行なった国際トレーニングコース（2019/8/4～8/9, 大阪大学産業科学研究所、薬学研究科、理研大阪キャンパス）における開催費用を支出した。
- ・ 領域研究を紹介するニュースレターの発行（2019/5/13）及び領域活動を紹介するためのホームページの作成と維持について、一部業務を総括班経費に委託した。

以上の総括班活動の事務、連絡業務のためのノートパソコン、記録媒体、事務用品に関する費用を総括班経費から支給し、これらの業務に従事する非常勤職員（2名）を雇用した。

10 今後の研究領域の推進方策

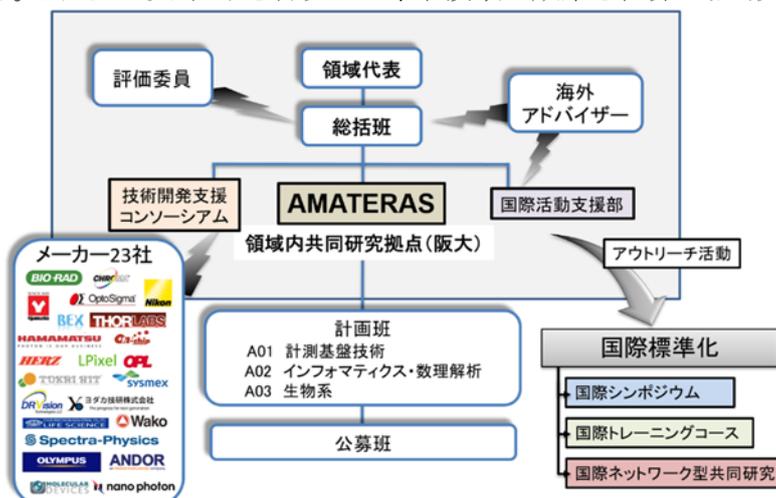
研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後公募する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

革新的・創造的な学術研究の発展の観点からの本研究領域の推進方策

有機的・相乗的連携を図るために、領域代表者を中心として、総括班、技術開発支援コンソーシアム、領域内共同研究拠点などを運営し、必要に応じて評価委員ならびに海外アドバイザーから助言を得る。

また、本新学術領域研究の理念や技術を国際標準化する仕組みとして、①国際シンポジウム、②国際トレーニングコース、③国際ネットワーク型共同研究を行う。従来の日本の研究の弱みは、自らの発見や発明を国際的に徹底的に広報する視点が欠けている点にある。これらの取組を行うことで、本領域の成果を世界に強く発信し定着させる。

さらに、最終的には、本領域の前身である新学術領域「少数性生物学」と同様、領域の研究成果をまとめた、「シンギュラリティ生物学」をテーマとした和文英文の書籍出版を予定している。（「少数性生物学」（和書：日本評論社(2017)、洋書：Springer Singapore(2018)、永井健治・富樫祐一編）



国際的なネットワークの構築等の取組

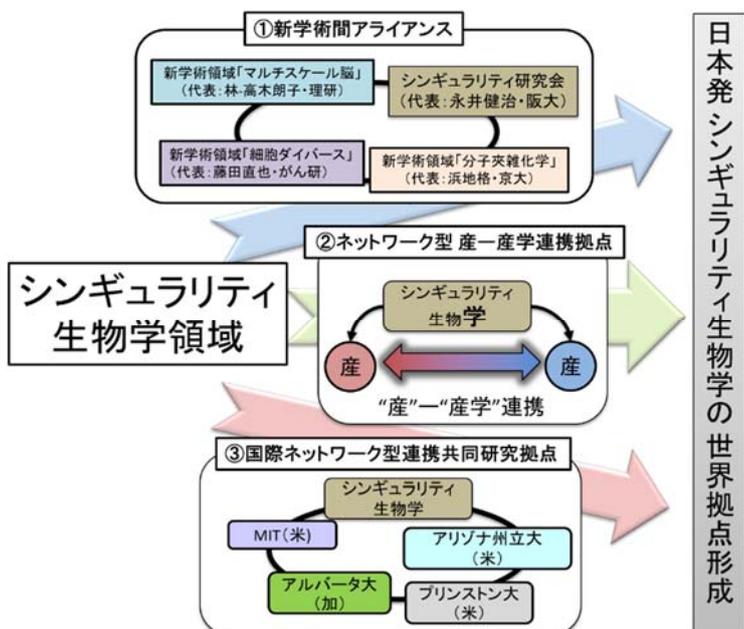
既に、国際会議における招待講演ならびに基調講演として合計 65 件の発表を行ったが、引き続きこれらの活動を継続させ、本領域の取組の革新性を国際的にアピールしていく。

2020年12月にハワイで開催される PacifiChem にて国際シンポジウムを実施する。本領域での研究に関連する国内研究者9名、国外(中国、米国、オーストラリア)研究者8名(うち、海外アドバイザー2名 Steve Preese (アリゾナ州立大), Feng Zhang (MIT))を招待し、シンギュラリティ現象に関する議論およびレビューを受ける予定である。

2019年度から開催している国際トレーニングコースについては、社会情勢を鑑み2020年の開催は見送ったが、2021年度から再開させる予定である。これまでも、永井らはオックスフォード大学にてイメージングに関するワークショップを2018年9月5～6日に開催し、シンギュラリティ生物学の研究動向について発表したのを契機に、University College London の Ricardo Henrique 教授と知り合い、市村、橋本、永井研の若手研究者 Kai Lu 博士研究員を同研究室に派遣し、シンギュラリティ生物学に関する国際共同研究を開始した。

小松崎は海外アドバイザーの Steve Preese と J. Phys. Chem. B, 123(30) (2019)の特集号を企画、また、2019年6月15～20日にワークショップを共催し、総括班藤田らを招待するなどシンギュラリティ生物学の研究動向を紹介した。

計画班による海外若手研究者の短期受け入れ(3名、うち、公募班小野グループ(Imperial College London)からの派遣1名(竹本)、ウィスコンシン大学1名(大浪)、ENS 1名(新型コロナの影響で中止)(小松崎)、および海外国際会議での若手研究者の研究発表を促進した(計9



名、城口班 1 名、大浪班 6 名、小松崎班 2 名)。

多くの計画が新型コロナの影響で延期ないし中止となったが、海外アドバイザーや以前より協力関係にある海外研究機関との合同国際シンポジウムの開催などを推進していく。

＜公募班の役割＞

計画研究でカバーできなかった生命現象における細胞のシンギュラリティ性を技術的、理論的、実験的に強力に推進する班員を公募で採択する。

技術要素に関する研究としては例えば、

1. 画像からシンギュラリティ性を特徴づける状態量を抽出する画像解析技術
2. ビッグデータから必要な情報を取り出すインフォマティクス技術
3. ハイスループット細胞分取技術、もしくはそれに貢献する要素技術
4. 超高感度網羅的遺伝子発現解析技術、もしくはそれに貢献する要素技術
5. 生理機能プローブ
6. データの圧縮やデータ転送の高速化に関わる技術開発

などを歓迎する。

理論要素に関する研究としては、応用数学的な課題から、具体的な対象・実験を想定したものまで対象とする。例えば、

1. シンギュラリティ細胞研究に資するデータ解析・シミュレーションの新たな技法の開発
2. シンギュラリティ現象を包括する普遍的原理を見出す理論的研究
3. 隷属原理を越える数理科学的な数理研究
4. ビッグデータからの因果推論の新規手法の開発
5. イメージ・インフォマティクスの新規アルゴリズムの開発

などを歓迎する。

実験要素に関する研究としては、細胞のシンギュラリティ性を論じることができるものであれば、植物、バクテリア、ウイルスなども含めて幅広いシステムを対象とするが、本領域研究の趣旨を理解し、領域メンバーとの密接な研究交流が期待できる研究を採択する。例えば、

1. 循環器、呼吸器、消化器、代謝、脳、免疫、生殖、老化、発がんなど、様々な生命現象の恒常性維持や変化、破綻におけるシンギュラリティ性を対象とする研究
2. シンギュラリティ細胞の存在を証明することを目的とする研究
3. 機能を制御するシンギュラリティ細胞の同定を目的とする研究
4. 機能を制御するシンギュラリティ細胞の発生原理や機能の解明を目的とする研究
5. 人為的制御によりシンギュラリティ細胞の実存を証明することを目的とする研究

などを歓迎する。

11 総括班評価者による評価

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

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

本領域は、少数のシンギュラリティ細胞が核となり、生物の多要素システム全体の働きに不連続な変化をもたらす特異点(シンギュラリティ)を明らかにする極めてチャレンジングな目標を掲げて、新しい学問領域を創出するための活発な研究を進めている。第1回、2回領域会議およびWeb交流会に出席して、その目標達成のために、3つの計画班の緊密な連携に基づき、現状の解析技術では不可能な「分子～細胞～臓器」をスケール横断的に可視化できるイメージングシステムである世界で唯一無二の **AMATERAS** を開発するとともに、様々な生命現象におけるシンギュラリティ現象を同定しその普遍性を示すことで、シンギュラリティ生物学の本質に迫ろうとしている姿勢が良く理解できた。

本領域は、さらに、多くの若手研究者が実施する公募研究に加えて、技術開発支援班として二十数社の企業が領域会議等に最初から参画することで、**AMATERAS** の研究開発のみならず、実用化を加速する体制となっていることが非常にユニークでありかつ本領域の目標達成に向けて極めて有効に機能している。計画班、公募研究班、技術開発支援班の緊密な連携が進展しており、新しい生物学としてシンギュラリティ生物学という学問分野を開拓するために、極めて高いモチベーションをもち、優れた研究を展開していることは極めて高く評価できる。この領域から、将来の生物学を担う多くの優れた研究者を輩出することが期待される。

領域代表者の優れたリーダーシップのもと、極めて優秀な研究者が集結した領域となっており、新しい分野を開拓する情熱に満ちあふれた研究が推進されている。シンギュラリティ生物学という新しい領域が将来の生物学のみならず、他の学問領域にも大きなインパクトを与える成果をもたらすものと期待している。今後の益々の研究の進展により、新たなパラダイムシフトを引き起こすことに大いに期待したい。

高木 利久、富山国際大学・教授

シンギュラリティ生物学は、単に生物学的な興味だけでなく、COVID19のパンデミックなどにより、その実用的な観点からの必要性・重要性も高まっていると思われる。今後のさらなる発展に期待したい。できれば実用的な観点からインパクトのある成果を期待したい。

本領域では、これまでの2年間で細胞の計測・操作技術などをはじめとして多くの進展があり、全体的に順調に進捗しているように見受けられる。これまでスケール横断的な可視化技術、データ・ツールの共有プラットフォームなど本領域を特徴づける成果が出ているが、シンギュラリティ生物学をより確固としたものにするために、今後は様々なデータや数理モデルの共有を促進するなどして、より統合的な視点での研究の展開を期待したい。そのためには、現在流行・普及しつつあるシークエンサーを用いたシングルセル解析研究との連携やそれとの違いの明確化を図ることも重要であろう。

なお、A02班「シンギュラリティ現象を解析するための技術開発」を推進する人材、中でも、情報解析、数理解析の人材が我が国では少ないことから、この分野の人材育成にも期待したい。そのための(国際)トレーニングコース開催などの活動が今後も望まれる。

石渡信一、早稲田大学・理工学術院・名誉教授

「シンギュラリティ生物学」という、従来にない新学術領域の開拓を標榜する本領域は、その課題名の奇抜さだけでなく、視点の新鮮さという点で、生物学研究に新風を吹き込むことが期待できる。

これまで、平均値の周りに一様に分布するデータに着目し、それが事象の特質を表すものだと理解されてきたが、むしろその一様分布からかけ離れたところに現れたデータ(シンギュラリティ)に着目する。その異常データに特別な意味を見出そうというのである。例えば、正常細胞と異なる振舞を示す細胞を、本質を表していないとか、計測のあやまりだとはみなさず、むしろそのような“異常性”に着目する。シンギュラリティを示した細胞が、独自の細胞集団パターンを形成する上で必要な核となると考える。あるいは、細胞組織に現れる病変が、シンギュラリティ細胞(細胞集団)を核として成長すると考える。このように考える上で、カギとなるような現象を、計画班の研究者はすでに幾つか得てきた。その視点を、本研究領域活動を通して一気に広めようというのである。

シンギュラリティは稀有な事象なので、これを捉え、その特徴を解析するのは困難を極めることが予測される。そこで、そのための装置作りに成功するか否かが、本研究領域の成否を握るカギとなる。AMATERAS と名付けた、従来の光学顕微鏡のスペックを飛躍的に超える広域(3D)高解像度の光学顕微鏡システムの構築が進んでおり、すでに成果が出始めているのは心強い。

捉えたシンギュラリティ事象の状態を解析するために必要な、1細胞レベルでの細胞操作法や遺伝子解析法の開発、そして、データ処理法を独自開発するなど、一連の研究支援スキームも構築しつつある。さらに、シンギュラリティ事象の存在が期待される神経疾患や発がんといった病態発現、そして発生時のパターン形成などの、シンギュラリティの発生が期待される生物事象の探索についても、有力な研究グループが実績を挙げつつある。その上、適切に選ばれた多彩な公募研究を通じて、新しいシンギュラリティ生物事象が発見されることが期待される。

以上を総合すると、本領域は目標達成に向けて順調に活動しているとみることができる。

山本雅、沖縄科学技術大学院大学・教授 & 研究ディーン

“シンギュラリティ生物学”“シンギュラリティ細胞”、これらはこれまでの私の研究人生で初めて聞いたもの。私が知らないだけで、みんな知っているのだろうか。Advisory Board に入りませんかと誘われて、なにか面白そうだ、ということで、期待感で引き受けた。シンギュラリティを wiki で調べると、技術的特異点がでてきた。AI に支配される世界への入口か。一般的だが、人生いろんな特異点“岐路”がある。大変重要なポイントで、そこでどのように振る舞うべきかをきめるのは難しい。しかし心の中に、自覚していようといまいと、指針を決める何かがある。実態としての生命体で組織や細胞も、いろんな場面でそのような岐路に立たされているのだろうか？それがシンギュラリティ現象だろうか？指針となりうる細胞が、シンギュラリティ細胞なのか？

生命システムを全空間・全時間的に計測・解析・検証するための、分子から細胞から生命体を横断的に可視化できるイメージングシステム、AMATERAS (A Multi-scale/modal Analytical Tool for Every Rare Activities in Singularity) の開発を中間報告までに作り上げるという目標があったが、どうもできているらしい。これは素晴らしい。領域会議では、是非ともそれをうかがい、素晴らしさを実感したいと思う。

近年分子生物学が進展し、20 年余前にシステムズ生物学が出てきた。個々人の捉え方が多少異なるにしてもシステムズ生物学は生命科学者の多くには、おそらく把握しやすい。生命の完全理解をめざし、多くの生命情報があるときは AI をもちいて、またあるときは物理学を用いて研究がすすんできた。生命体のある局面—“シンギュラリティー局面”—に注目した本領域から、システムズ生物学では達成できない新展開を大いに期待する。最近の成果に、細胞性粘菌を観察し、渦巻き現象がシンギュラリティ現象だということを示した研究があると聞いた。この領域のイメージが掴めるものかもしれない。

私には“シンギュラリティ生物学”はまだぴったり来ない。“sin”だから一つとなる。そこから特異点を思いつくのは、言語の感性が高い人だろう。言葉は踊るという感覚は否めない。しかし、領域参加者の鋭い感性に立脚して、踊ることばの中から真に重要な発見がうまれるように期待したい。