

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05408

研究課題名（和文）シンギュラリティ生物学

研究課題名（英文）Singularity biology

研究代表者

永井 健治（Nagai, Takeharu）

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：20311350

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 105,100,000円

研究成果の概要（和文）：研究：1.画像からシンギュラリティとなりうる細胞の特徴量を抽出する情報解析技術、2.ビッグ画像データから必要な情報を取り出す技術、3.ビッグ画像データを統合するデータプラットフォーム、4.網羅的細胞分取技術、5.イメージングモダリティの探索、等を行った。AMATERAS開発：紹介動画による広報や、領域内共同研究によってシンギュラリティ現象の発掘を行い、またAMATERAS3号機を開発した。領域運営：領域会議等を開催し、ニュースレターの発行やシンポジウム等の開催により領域成果を広く発信した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビッグバンのように「無から有が創出される特異点」や、人工知能がヒトの知能を凌駕する技術的特異点はシンギュラリティと呼ばれていて、生命現象においてもシンギュラリティが絡む現象が広く存在するが、その作用機序はほとんど明らかにされていなかった。そこで、シンギュラリティが絡む現象を理解するため、希少な細胞やイベントを見逃さない、超広視野と高解像度、高速と長時間撮影を両立したイメージング装置と得られるビッグ画像を定量解析する手法を開発し、シンギュラリティとなりうる細胞が生成される作用機序とその生物学的な役割を解明する新しい学術の開拓を目指した。

研究成果の概要（英文）：Research: We developed 1. Information analysis technology for extracting feature value that identify singularity cells from images, 2. Technology for extracting necessary information from big data, 3. Data platform that integrates big data obtained by the planning team and public recruitment team, 4. Comprehensive cell sorting technology, and 5. 6. Explored imaging modalities,

Development of AMATERAS: We promoted usage by releasing promotion video, and excavated the singularity phenomenon by strengthening development and research through collaboration within this area and developed AMATERAS ver3.

Management of the research area: The results of the project were widely disseminated by holding meetings and symposium, and publishing newsletters, etc.

研究分野：生物物理学

キーワード：シンギュラリティ 特異点 生物現象 AMATERAS

1. 研究開始当初の背景

ビッグバンのように「無から有が創出される特異点」や、人工知能がヒトの知能を凌駕する技術的特異点はシンギュラリティと呼ばれており、有機スープからの生命誕生、進化、感染爆発など、生命現象においてもシンギュラリティが絡む現象が広く存在する。このような現象は極めて稀にしか起こらない少数要素のイベントが核となり、多要素システム全体の働きに不連続な変化をもたらす可能性が示唆されているものの、その作用機序はほとんど明らかにされていない。

生命現象においてシンギュラリティになりうる細胞(シンギュラリティ細胞と定義)にアプローチするためには、稀にしか見いだされない細胞やイベントを見逃さない、超広視野と高解像度、高速と長時間撮影を両立したイメージングプラットフォームと対応する情報解析手法を構築し、シンギュラリティ細胞が生成される作用機序、ならびにそれが果たす生物学的な役割を解明する新しい学術の開拓が必要になっている。

2. 研究の目的

本領域では、希少で機能的に重要なシンギュラリティ細胞を起点とする生命現象に対して、「観察・分析・操作」の効果的な循環サイクルを通してアプローチすることで、シンギュラリティ生物学の創生ならびに新たな研究分野を生み出す知見を発信する。そのために総括班として、『ナノからマクロまでスケール横断的にマルチモーダル観察だけでなく、シンギュラリティ細胞の分取・解析をも可能にする「観察・操作・分析」統合デバイス』AMATERAS (Aspired Multimodal Analytical Tools for Every Rare Activities in Singularity)を開発し、領域内外で共有するための共同研究拠点を設立する。また、シンギュラリティ生物学を推進するための領域運営を行い、ネットワーク型シンギュラリティ生物学共同研究拠点を構築する。

3. 研究の方法

(1) 研究：AMATERAS を中心として、以下の技術的な研究を行う。

- ①画像からシンギュラリティ細胞を識別する特徴量を抽出する情報解析技術
- ②ビッグデータから必要な情報を取り出す技術
- ③計画班、公募班で得られたビッグデータを統合するデータプラットフォーム
- ④網羅的細胞分取技術
- ⑤超高光度生物発光型指示薬
- ⑥蛍光・生物発光・光音響・ラマン以外のイメージングモダリティ探索
- ⑦シンギュラリティ現象に関連する生物学的課題

(2) 領域運営

総括班を発足し、領域ホームページを立ち上げ、アライアンス交流支援の場、班員間の情報交換の場を構築する。また、総括班会議(領域会議)を開催し、領域全体の意思疎通を図るとともに、テレビ会議システム等を活用することにより、領域メンバー間で連携を密に取る。本領域が成功する鍵は、光学、分子工学、数理生物学、情報科学、生物学、医学研究者による異分野連携研究にあり、そうした研究体制を確立するために、領域発足後、各計画班は速やかに共同研究推進班メンバーを任命あるいは雇用し、AMATERAS の協働開発・共同研究拠点(大阪大学先導的学際研究機構超次元ライフサイズイメージング研究部門に開発スペースを確保済み)の形成につとめる。加えて、シンポジウム等の開催により、領域内のみならず、AMATERAS の領域外共用の促進とシンギュラリティ生物学の方法論の周知を図る。

(3) AMATERAS 開発

プロモーション動画の作成及び公開を行うことで、トランススケールイメージング装置 AMATERAS 1 号機 2 号機の利用を促進するとともに、領域内での連携による開発・研究を強化し、計測グループ、生物グループ、情報解析グループの間での研究サイクルを効果的に進めることで、シンギュラリティ現象の発掘とその解明を行い、また次号機の開発指針も設定する。

4. 研究成果

(1) 研究：AMATERAS を中心として、以下の技術的な研究を行う。

①画像からシンギュラリティ細胞を識別する特徴量を抽出する情報解析技術、
蛍光タンパク質は、細胞イメージングのための蛍光プローブとして有用であり、これまでに数多く開発されてきた。本研究では従来の蛍光タンパク質では観察が困難な対象をカバーするための蛍光タンパク質の開発を行った。酸性環境の細胞イメージングのため、pH<5 の酸性条件でも蛍光を維持する耐酸性光スイッチング蛍光タンパク質 rsGamillus を、ハナガサクラゲ由来の蛍光タンパク質に対して改変を行うことで開発し、酸性細胞内小器官のリゾチームの 1 分子局在超解像観察に成功した(Shinoda et al, Cell Chem. Biol., 2019)。従来の蛍光タンパク質が

カバーする蛍光波長を拡張し、多色イメージングの波長範囲を広げるため、superfolder GFP を改変し、世界最短波長の蛍光を示す蛍光タンパク質 Sumire を開発した (図 1) (Sugiura & Nagai, Commun. Biol., 2022)。また、SPoD-OnSPAN 高生体適合性超解像イメージングの高速観察および長時間観察のために、明るい蛍光を示す光スイッチング蛍光タンパク質 Kohinoor 2.0 を開発した (Wazawa et al, Microscopy, 2021)。

細胞内生理機能測定用には、温度指示薬と酸化還元指示薬を開発した。既存の蛍光タンパク質温度指示薬には、温度感が低く、温度変化に対する応答速度が遅いものしかなかった。従来温度指示薬の低い温度感度を解決するため、Elastin-like polypeptide と 2 種の蛍光タンパク質 mTurquoise2 および mVenus で構成される高感度温度指示薬 ELP-TEMP を開発した (Vu et al, Sci. Rep., 2021)。また、温度変化に対して高速に反応する温度指示薬として、mNeonGreen と tdTomato から構成され、熱消光の原理で温度変化に反応する B-gTEMP を開発した (図 2) (Kai et al, Nano Lett., 2022)。また、緑色蛍光タンパク質の発色団周辺で起こる Excitation State Proton Transfer (ESPT) を部位特異的変異で操作し、センサードメインと融合することで、蛍光比型の生理機能指示薬 (ESPT-based Dual-color Imaging Tools; EDIT) を開発する手法を確立した。これを用いて酸化還元状態指示薬を作成した。

がんは人類にとって最も身近な疾患の一つである。がん細胞は転移の際、活性酸素種による酸化ストレスに曝されることが知られている。そこで我々は、このような酸化ストレスに強いシグナリティー細胞を識別するために、『細胞内ストレス状態をモニターするための蛍光タンパク質プローブの開発』、及び、『機械学習を用いた光学顕微鏡の形態観察画像から細胞の酸化ストレス状態を推定する手法の開発』を行った。酸化還元状態指示薬 EDIT を発現させた HeLa 細胞において、EDIT の蛍光顕微鏡像から得られた酸化剤添加後の各細胞の酸化還元状態の測定データと、それに対応する明視野顕微鏡画像を得た。細胞内が還元的である細胞を酸化ストレスに強い細胞 (酸化剤刺激に対してロバストである細胞)、細胞内が酸化している細胞を弱い細胞と定義し、分類した。続けて、得られた画像群をトレーニングデータとして ResNet を訓練した。その結果、訓練された ResNet の酸化還元状態推定の正解率は 78% を達成した。本研究で開発した手法は、酸化ストレス状態の推定のみならず、トレーニング画像取得の際に用いるプローブの種類を変えることで、様々な細胞特徴量の推定に応用可能である。

② ビッグデータから必要な情報を取り出す技術、

AMATERAS は、100 万以上の培養細胞をスナップショットで撮像することが可能である。大量の細胞の情報を、ハイスループットで解析することが求められる。我々は、明視野画像に含まれる数万細胞の分類を、機械学習を用いて試みた。

それぞれ異なる波長特性を持つ蛍光試薬でマーカーングした乳がん由来培養細胞 MCF-7 と HeLa 細胞を含む細胞集団の蛍光・明視野画像を訓練データとして、明視野像がどちらの細胞種に帰属するかを 4 層の畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いて訓練した。入力画像として HeLa 細胞は約 1.5 万細胞、MCF-7 は約 1.1 万個を用いた。人の目で明視野像から二つの細胞種を識別するのが困難であるが、作成された CNN フィルターは、両細胞種を含む 6000 細胞が含まれるテスト画像において、正答率 89% で二つの細胞種を分類した。本手法は、多量の細胞が含まれる画像において、免疫染色などの工程を経ずに明視野のみから細胞識別を行うことを可能とし、AMATERAS によって取得されるビッグデータのハイスループット解析を可能とする。

③ 計画班、公募班で得られたビッグデータを統合するデータプラットフォーム、

AMATERAS を用いた共同研究によって産生される画像データはいずれも数百 GB~数 TB の巨大

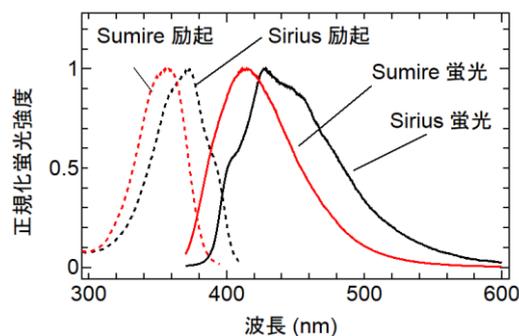


図 1. Sumire 及び Sirius の励起蛍光スペクトル比較

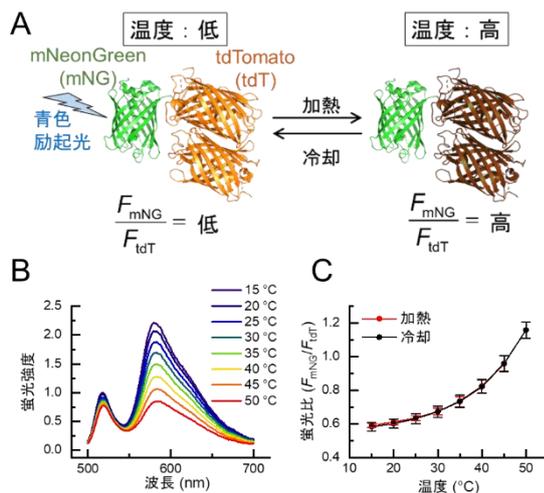


図 2. 蛍光タンパク質温度指示薬 B-gTEMP. (A) B-gTEMP の動作メカニズムの模式図。mNG: mNeonGreen; tdT: tdTomato。 (B) B-gTEMP の蛍光スペクトルの温度変化。 (C) B-gTEMP から測定された tdT に対する mNG の蛍光強度比の温度特性。

なデータであり、これが実験毎に生み出される。一般的なコンピュータではデータの共有・保存・解析ができない。この問題を回避するために、撮影された画像を保存し、共有するための専用のデータプラットフォームを理化学研究所内に整備した。計画班の大浪のグループ（理化学研究所BDR）が中心となって総括班と共同で進めた。このデータプラットフォームはファイルサーバ機能を提供しており、ストレージとして利用可能である。研究機関（理化学研究所）内から利用するためのCIFSファイル共有システムと、組織外部から利用するためのWebDAVファイル共有システムを組み合わせ提供した。AMATERASが設置された大阪大学と、データプラットフォームが設置された理化学研究所は遠距離にあるため、AMATERAS本体の近傍に数百TBの独立したストレージを設置し、一時的に画像データを保存可能とした。ストレージに保存された画像データは、夜間などネットワークの負荷が低い時間帯に、自動的にデータプラットフォームに転送される仕組みを導入した。転送済みの画像データは独立したストレージから消去し、新たな計測のデータを格納できるようにした。これを自動で行うことで、AMATERASで撮像した画像データを、翌日までにデータプラットフォームに移動させることを可能にした。学外のAMATERAS利用者は、データプラットフォームから画像データをダウンロードすることで、いつでも必要な画像を閲覧できる。

本データプラットフォームでは、保存された画像データは、画像解析などの技術をもった他組織と積極的に共有すべきである。機械学習・深層学習などの情報技術の発展の結果、実験生物学者による分析だけでなく、他分野の研究者によってより高度な解析が可能になることが期待される。標準的な認証情報を発行するとともに、一部のフォルダを利用者間で共有設定することで、画像データや解析結果のやり取りを可能にした。現在は標準的な認証情報を独自に管理しているが、今後は学術認証フェデレーション（GakuNin）などに参加し、研究者自身や研究組織によって認証情報を管理できるよう拡張する予定である。

④網羅的細胞分取技術、

シンギュラリティ生物学では、細胞集団内の稀少な細胞がシステム全体の運命を左右する系を対象とし、AMATERASを中心とした大規模イメージング法によって稀少かつ重要な細胞を検出する。イメージング下で検出した稀少細胞の状態と機能を理解するために、検出した細胞を選択的に分取し一細胞オミクス解析するための統合システムを開発した。おもに計画班の城口のグループ（理化学研究所BDR）が中心となり、技術支援班のヨダカ技研の協力を得ながら、総括班との共同で取り組んだ。イメージング装置（AMATERAS1号機）と画像解析装置および細胞分取装置をソフト的、ハード的に統合することで、ライブイメージング下でリアルタイムに稀少細胞を検出し、分取する技術の確立を目指した。このシステムでは、イメージングしながら得られる画像フレームを、画像解析プログラムによって逐次リアルタイムに細胞セグメンテーションし、細胞の形態や動態に関する特徴多変量を算出する。この多変量の統計解析もしくは機械学習によって稀少な特徴を有する細胞を選抜して、その空間座標を細胞分取装置に送り、これをロボットアームで操作されるマイクロピペットによって選択的に分取した。この方法により、約20万個の細胞集団の中に4個程度（存在確率0.002%）しかない稀少細胞を検出し、それらを1細胞あたり1~2分の速さで分取することに成功した。AMATERASに複数の技術統合により独自性が極めて高いながらも、様々な大規模細胞計測への拡張も可能とする基盤技術であり、今後様々な研究への応用が期待される。

⑤超高光度生物発光型指示薬

開発したAMATERASは主に蛍光観察を想定しており、現状では生物発光を検出できる仕様とはなっていない。将来的には、蛍光以外のイメージングモダリティにも適用できるよう改良を進めており、そちらに合わせて検出を容易にするため、より高光度な生物発光指示薬の開発を目指した。使用する生物発光タンパク質としては、NanoLucに蛍光タンパク質を繋げることで光度を向上させたenhanced-NanoLanternが十分であったが、生きた細胞に対しては一過的な発光光度を示したのち減衰することから、長時間安定した観察には課題がある。そこで生物発光基質の合成を専門とする公募班（蛭田代表）とA1-2計画班との共同研究を進めることで、長時間安定して発光を示す観察条件が整備された。AMATERASへの導入を想定した長時間細胞観察も実施した。

⑥蛍光・生物発光・光音響・ラマン以外のイメージングモダリティ探索

それぞれ既存のイメージングモダリティについては、解析するシンギュラリティ現象に適した選択により手法、プローブ等の開発が進められた。それ以外では、公募班（佐原代表）による放射線同位体を用いたpositron emission tomography (PET)による脳内タウの局在イメージングが実行された。また、領域内にて既存の手段を複数組み合わせることで、それぞれの利点を活かした新たなイメージングの可能性を見出した。

⑦シンギュラリティ現象に関連する生物学的課題

シンギュラリティ現象は本領域を立ち上げる際に定義した生物学的現象であったが、具体的な現象の候補の多くは公募班により提案された。シンギュラリティ現象の起点は「極めて稀にしか起こらない少数要素のイベント」と定義付けられ、起点となるシンギュラリティ細胞の探索がAMATERASの役割であった。しかしながら、いくつかの候補について研究と議論を重ねる中で、

少数要素は1細胞だけではなく、例えば細胞集団であっても現象として説明付けられること、さらには1細胞中の分子の動きであっても細胞全体の動きに不連続な変化をもたらすといった、シンギュラリティ現象の定義を大きく変更する必要がある興味深い研究結果が得られた。AMATERASもこのようなシンギュラリティ現象の多様性に合わせて、観察スケールの変更、より特化した性能の追加などの対応が必要とされる。

(2) 領域運営

総括班の発足、領域ホームページの立ち上げによって、アライアンス交流支援の場、班員間の情報交換の場を構築し、SNSも有効活用した。またオンライン・サイトビジットを33回、領域会議を計7回、Web交流会を計32回開催することで、メンバー間での連携を密に取り、領域全体の意思疎通を図るとともに、デザイン思考研究会を計5回（①浜松、②ガレージスマダ、③ヤマト科学、④牛窓、⑤大樹町）開催した。

加えてニュースレターを計4回発行し、Webセミナーを1回、国際トレーニングコースを1回、「分子夾雑」「生命金属」「シンギュラリティ生物学」の三つの新学術領域での合同勉強会を1回、ワークショップを計3回、シンポジウムを計6回、日本生物物理学会年会等での共催シンポジウムを計7回開催するとともに、第31回バイオイメージング学会学術集会にてAMATERAS見学会を開催することで、領域内のみならず、AMATERASの領域外共用の促進とシンギュラリティ生物学の方法論の周知を図り、またAMATERASの協働開発・共同研究拠点の形成につとめた。

上記活動の結果、計16名、210回、302日のAMATERAS利用があった。

（内訳：領域内：11名、202回、256日。領域外：5名、8回、46日）

(3) AMATERAS 開発

本領域では多数の細胞集団の中の少数の細胞が起点となるシステム変革（シンギュラリティ現象）をターゲットとして、そのシステム変革をトリガーした細胞（シンギュラリティ細胞）を観察によって見つけ出すということが領域内の多くの研究において重要な位置づけとなる。これを実現するためには、従来の顕微鏡よりも広い視野の中で個々の細胞の動態を観察できる光イメージング装置が必要であると考え、領域発足当初から開発に着手した。我々はこの装置をAMATERASと命名し、領域のフラッグシップ装置として重要な開発課題と位置づけ、大阪大学の総括班グループを中心に、幾つかの計画班並びに技術開発支援班の企業と共同開発を行う体制をとった。

研究開始当初は、様々なレンズとイメージセンサーの組合せを検討するところから着手した。多くの研究者、多くの技術支援班の企業との議論とデモ実験の結果、既存の生物顕微鏡のレンズとイメージセンサーは使わず、マシビジョン用のマクロレンズと多画素イメージセンサーによってプロトタイプ機AMATERAS1号機を構築するに至った（特許公開済）。1cmを超える視野（1.46x1.01cm²）の中で個々の細胞を空間分解してその動態を蛍光イメージングできる性能を実現した。同時観察可能な細胞数は最大100万を超えることが分かり、現在に至るまで世界でも最も多くの細胞を同時イメージングできる装置の地位にある。1号機的设计を踏襲して、さらに明るく高分解能でかつ3次元イメージングを実現するために、技術支援班の一つであるシグマ光機の協力によって大口径レンズ系を開発し、それを用いたAMATERAS2号機を構築した。3次元イメージングを実現するための要素技術として多点共焦点イメージング法と計算セクションング法を開発し、組織や個体の3次元イメージングを実現した。幾つかの計画班および公募班との共同で、モデル生物の胚発生の様子をタイムラプスイメージングによって3次元動画として記録することに成功した。そして、1号機、2号機の開発を通して得られた技術的知見の蓄積を基に細胞の操作などを自動化し、遠隔操作も可能なオートメーションAMATERASである3号機を開発した。

光学イメージング装置の開発のみならず、多くの領域内研究者が利用可能な共同研究設備として確立することを想定して、イメージング装置本体に加え、生物試料準備のための設備や、膨大なデータを保存解析するための計算機環境を整備した。これにより、領域内の計測技術のグループ、生物研究のグループおよび情報解析のグループの間で研究サイクルを効率的に進めることで、様々なシンギュラリティ現象の機序を解明し、さらに新たなシンギュラリティ現象を発掘するに至っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 永井健治・他	4. 巻 283
2. 論文標題 センチメートル規模の視野をマイクロメートルレベルの空間分解能でワンショット観察可能なトランススケールスコープ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 728-729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

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

〔学会発表〕 計61件（うち招待講演 18件 / うち国際学会 36件）

1. 発表者名 永井健治
2. 発表標題 シンギュラリティ細胞を見逃さない大規模イメージングを可能にするトランススケールAMATERAS
3. 学会等名 Neuro2022（神経科学学会、神経化学学会、神経回路学会合同大会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市村垂生
2. 発表標題 トランススケールスコープで見えたもの、これから見えるもの
3. 学会等名 第31回バイオイメージング学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 垣塚太志
2. 発表標題 オートメーション化されたトランススケールスコープが生み出す新しい世界観
3. 学会等名 第31回バイオイメージング学会学術集会 公開講座
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市村垂生
2. 発表標題 トランススケールスコープAMATERAS
3. 学会等名 第60回日本生物物理学学会年会 共催シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井健治
2. 発表標題 シンギュラリティ生物学のコンセプトとAMATERAS
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 共催シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松崎民樹
2. 発表標題 強化学習を利用したラマンイメージング法の高速化
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 共催シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大浪修一
2. 発表標題 バイオイメージングデータを世界で共有し解析するためのデータベースの構築現状と将来展望
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 共催シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀川一樹
2. 発表標題 10万個の粘菌の細胞内シグナル伝達
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 共催シンポジウム
4. 発表年 2022年

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

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

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

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 トランススケールスコープが開く生命科学の新たな潮流
3. 学会等名 未来医学研究会マンスリーセミナーvol.20 (招待講演)
4. 発表年 2021年

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

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

1. 発表者名 垣塚太志
2. 発表標題 「葉も木も森も見る」AMATERAS
3. 学会等名 第49回生物物理学会年会 共催シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 健治
2. 発表標題 蛍光・発光イメージングの最前線
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会・第36回日本生体磁気学会 合同大会 共催シンポジウム
4. 発表年 2021年

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

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

1. 発表者名 Shunsuke Chikuma
2. 発表標題 Singularity in Immunity: Immune-aging associates with a defect in Chromatin Regulation on Immune Cells
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinichiro Sawa
2. 発表標題 Which cells initiate lymph node formation?
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaharu Okada
2. 発表標題 Live imaging of epidermal sensory nerves and keratinocyte tight junctions
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shunsuke Kon
2. 発表標題 Singularity at emergence of cancer cells in normal stroma
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miya Ishihara
2. 発表標題 Development of photoacoustic imaging to study a singularity in high dynamic range measurement
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshitada Yoshihara
2. 発表標題 Visualization of hypoxia cells in tissues by using phosphorescence lifetime imaging microscopy
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of a near-infrared ratiometric fluorescent probe for pH inside the body
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野昌弘
2. 発表標題 T細胞による免疫制御のための1細胞レベルでの動的メカニズムについて
3. 学会等名 新学術領域研究「シンギュラリティ生物学」WEBセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

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

1. 発表者名 坂内 博子、廣島 通夫
2. 発表標題 1 分子イメージングで読み解くアルツハイマー病のシンギュラリティ
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・シンポジウム「シンギュラリティ生物学」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 朋信
2. 発表標題 シンギュラリティ生物学のための顕微鏡システムAMATERAS
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・シンポジウム「シンギュラリティ生物学」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 均、中澤 敬信
2. 発表標題 脳内シンギュラリティ細胞の探索を目指した全脳イメージングとアンパイ アス解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・シンポジウム「シンギュラリティ生物学」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城口 克之
2. 発表標題 細胞動態と遺伝子発現を結ぶイメージングとシークエンシングの統合解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・シンポジウム「シンギュラリティ生物学」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大浪 修一
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・シンポジウム「シンギュラリティ生物学」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 篤祥、ベリシエ オレリアン、田畑 公次、小松崎 民樹
2. 発表標題 バンディット問題の方策を用いたモンテカルロ木探索による最適属性集合 探索
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・シンポジウム「シンギュラリティ生物学」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 拓、岡村 陽香里、清水 謙次、丸橋 拓海、杉浦 大祐、岡崎 一美
2. 発表標題 シンギュラリティ生物学による自己免疫疾患制御機構の解明
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会・シンポジウム「シンギュラリティ生物学」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Nagai
2. 発表標題 What is "Singularity Biology"?
3. 学会等名 NEURO2019 Symposium "Singularity Brain Science - toward discovery of singularity in brain system by massive trans-scale imaging - " (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai , Michio Hiroshima , Akihiko Takashima
2. 発表標題 Approach to neurodegenerative disease by singularity biology
3. 学会等名 NEURO2019 Symposium "Singularity Brain Science - toward discovery of singularity in brain system by massive trans-scale imaging - " (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaoru Seiriki , Atsushi Kasai , Takanobu Nakazawa , Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 High-speed and scalable whole-brain imaging for finding singularity in the brain
3. 学会等名 NEURO2019 Symposium "Singularity Brain Science - toward discovery of singularity in brain system by massive trans-scale imaging - " (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonobu Watanabe
2. 発表標題 A challenging imaging technology for singularity brain science
3. 学会等名 NEURO2019 Symposium "Singularity Brain Science - toward discovery of singularity in brain system by massive trans-scale imaging - " (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shuo Chen , Xiaogang Liu , Thomas J McHugh
2 . 発表標題 Near-infrared upconversion optogenetics and nanoscopy
3 . 学会等名 NEURO2019 Symposium "Singularity Brain Science - toward discovery of singularity in brain system by massive trans-scale imaging - " (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hiroko Bannai, Michio Hiroshima, Yoshiyuki Soeda, Akihiko Takashima
2 . 発表標題 What singularity biology can do for understanding Alzheimer ' s disease
3 . 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity Biology: Small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Taku Okazaki, Hikari Okamura, Il-mi Okazaki, Kenji Shimizu, Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura
2 . 発表標題 Delineation of the activation trajectory of autoreactive T cells
3 . 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity Biology: Small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hitoshi Hashimoto, Takanobu Nakazawa, Kaoru Seiriki, Atsushi Kasai
2 . 発表標題 Unbiased and hypothesis-free approach to detect singularity in the brain using whole-brain imaging system FAST
3 . 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity Biology: Small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Taisaku Ogawa, Katsuyuki Shiroguchi
2. 発表標題 An automated system for combining single-cell RNA-seq with live cell imaging and its applications for Singularity Biology
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity Biology: Small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Imoto, Nen Saito, Satoshi Sawai
2. 発表標題 Morphodynamic feature space of migrating cells
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity Biology: Small elements change the function of the whole systems" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshifumi Asakura, Yohei Kondo, Kazuhiro Aoki, Naoki Honda
2. 発表標題 System identification of mechano-chemical epithelial sheet dynamics
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity Biology: Small elements change the function of the whole systems" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

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

1 . 発表者名 Kazuki Horikawa
2 . 発表標題 Onset dynamics of the intercellular communication in 100,000 cell population
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hiroko Bannai
2 . 発表標題 Approach to Alzheimer's disease by Singularity Biology
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hitoshi Hashimoto
2 . 発表標題 Whole-brain imaging system FAST toward the identification of psychiatric disorder-related singularity cells
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tomoya Katakai
2 . 発表標題 The battle of two singularities: Cancer vs Immune system
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonobu Watanabe
2. 発表標題 A challenging deep-imaging technology for Singularity Biology
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4. 発表年 2019年

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

1. 発表者名 Katsuyuki Shiroguchi
2. 発表標題 Automation of live imaging, single cell picking, and sequencing system
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuichi Onami
2. 発表標題 Development of Bioimage Informatics technologies for Singularity Biology
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamiki Komatsuzaki
2. 発表標題 Causal inference in Leader-follower relationship
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai, Misa Kanatani, Sumihiro Maeda, Matsumi Hirose, Akihiko Takashima, Katsuhiko Mikoshiba
2. 発表標題 Approach to neurodegenerative disease by singularity biology
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity biology" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tamiki Komatsuzaki
2. 発表標題 Information theoretic approach to quantify singularity in biology
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity biology" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomonobu M. Watanabe
2. 発表標題 A Challenges to use scattering lights for singularity biology
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity biology" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuyuki Shiroguchi
2. 発表標題 An automated system of single cell picking and sequencing for singularity biology
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity biology" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitoshi Hashimoto, Atsushi Kasai, Kaoru Seiriki, Takanoobu Nakazawa
2. 発表標題 High-speed and scalable whole-brain imaging system FAST: unbiased and hypothesis-free approach to detect singularity in the brain
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity biology" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Singularity cell research in autoimmunity
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan. Symposium "Singularity biology" (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 Detection of Singularity in Immunity and Cancer by Novel Imaging Techniques, The 58th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan	開催年 2020年～2020年
---	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	University College London			
米国	Emory University			
インド	BITS Pilani			