

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月17日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K14703

研究課題名(和文)細胞の集団と少数性のシステム生物学

研究課題名(英文)Systems Biology of Minority and Majority of Cells

研究代表者

小松崎 民樹 (Komatsuzaki, Tamiki)

北海道大学・電子科学研究所・教授

研究者番号：30270549

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：有限の計測点数による数揺らぎを含めた誤差を考慮に入れたファジークラスタリングと機械学習手法に基づいて、1細胞ラマン分光イメージングデータによる高次元特徴量空間から細胞状態を識別する情報解析手法を開発した。通常の病理組織学では困難とされている甲状腺濾胞癌の識別、ラット肝モデルの非アルコール性脂肪肝疾患の線維症予測に応用し、その有用性を示すことに成功した。また、リーダー・フォロアー細胞仮説を模倣する数理モデリングを行い、情報理論における因果推論によるリーダー分類の可能性を示した。この他、植物器官の構造均一性と細胞単位のランダム性の補償現象に関する研究等を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子発現やマーカータンパク質に依拠する細胞判別法は大変強力な手法であるが、マーカーが不明な細胞や、遺伝型の相違がなくとも機能的な違いがある細胞の判別には原理的に利用できない。シグナル/ノイズ比が小さいデータに関して、誤差を考慮に入れたラマン分光イメージング解析技術は、細胞の表現型(すなわち、ミクロ環境の化学的多様性)に基づいて、細胞状態を生きのまま無標識で識別する新しい細胞判別法である。そのため、医学、創薬分野へ細胞ラマン分光技術が活用される可能性が高く、社会に与えるインパクトも高い。特に、標的となる病気のバイオマーカーが特定されていないような場合にも重要となる。

研究成果の概要(英文)：We developed an information theoretic analysis method to enable us to predict the cell states from a high dimensional feature space spanned by single cell Raman imaging in terms of rate-distortion theory in information theory taking into account noises from number fluctuation of finite measurements and ensemble machine learning. We showed its versatility by applying the methods to follicular thyroid carcinoma whose morphological features of cells and nucleus are almost identical to those of non-carcinoma, and non-alcoholic fatty liver disease, in which the transitions in disease states require morphological changes like fibrosis. We constructed a mathematical modelling to mimic leader-follower relationship, and we scrutinized the identifiability of leader and followers from their movements by using causal inference in information theory. Furthermore, we studied how organs, a set of huge number of cells, have rather uniform structures irrespective of randomness at cell level.

研究分野：生物物理学

キーワード：バイオイメージング 細胞性粘菌 情報理論 因果推論 アンサンブル学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞などの複雑な分子環境における1分子イメージングが蓄積されてきているが、細胞内の分子環境を分子レベルで書き下し、実時間シミュレーションすることは不可能である一方、モデル先行型の理論研究では原理的に研究者の帰趨を越えられない。そのため、『それらの分子情報を担ったビックデータからどのように背後の分子情報を読み解くか』は喫緊の課題である。パーシスタ細胞のように、細胞集団のなかには遺伝子上の違いではなく表現型の違いによって獲得された(抗生物質耐性などの)機能をもつ細胞、リーダー・フォロアー細胞のように集団の中から役割分担をする細胞が存在する。このような細胞における「集団と個」の問いは、酵素分子が複数の形を取り得、その形に依存して分子認識のし易さが変化する分子個性の細胞版に当たるが、研究開始当初は、表現型の違う細胞群を如何に分類し得るかという挑戦的な問いに応え得るデータ科学は未開拓状態であった。例えば、教師つき機械学習では、研究者がラベル(例:癌・非癌、リーダー・フォロアー)付けした、ある次元の特徴量ベクトルをもつデータ群に対して、どのような特徴量に着目すれば、そのラベル付けを推定できるかという問いを考える。それら人工知能に関連する解析技術をスペクトル解析に導入するというのは自然な方向であるが、計測誤差を陽に扱う必要性などから、あまり系統的には展開されていなかった。

2. 研究の目的

本研究課題では非破壊・非侵襲に1細胞レベルで細胞分析を可能とする1細胞ラマン散乱スペクトルのビックデータから細胞種・状態を同定する解析理論を開発する。申請者が開発した、有限サンプル数による数揺らぎを含めた誤差を考慮に入れて1分子データから状態、反応ネットワーク、エネルギー地形を抽出する方法をスペクトル画像用に拡張する。既知の細胞機能とラマン散乱スペクトル群から分類されるクラスター間の相関を定量し、これまで遺伝子発現やマーカータンパク質の検出をベースとした細胞判別法との関係を明らかにする。また、集団と個の問題としては、細胞集団から成る植物の器官の均一性と細胞単位のランダム性の補償機構などもあり、細胞レベルに関わることなく、様々な階層に関して、集団と個の生物学を展開する。

3. 研究の方法

分子のスペクトルデータは高次元空間における多変量ベクトルとして示されて、その座標軸は分子振動の各振動数である。例えば、我々が取り扱う1細胞ラマンスペクトルでは、ひとつの細胞の状態は、ラマンスペクトルの1,000次元空間の情報に加えて、細胞内の場所の情報(例えば、核と細胞質、核と他のオルガネラ)と時間の情報が加わることになる(1,000は任意で仮に1細胞で平均されたラマンスペクトル0~4000 cm^{-1} 域を4 cm^{-1} 毎に刻んだ場合に相当する。実際の次元(刻み幅)は計測誤差との兼ね合いで決定される)。重要なことは、異なる2つの細胞間において、細胞内の化学環境(表現型)が類似しているとその高次元空間上でそれらの二点間距離が小さいことである。従来の解析法では、主成分解析等で次元を数個に落としただけでクラスタリングを行うため、細胞判別が選択する主成分軸に大きく依存し、かつ有限の誤差をもつスペクトルを「一義的に」ひとつのクラスターに帰属するという欠点があった。本研究課題では、その高次元スペクトル空間に距離概念を新規に導入することで、この問題点を克服し、高次元空間上そのものでクラスター解析を行い、波数依存の実験誤差および有限サンプルが創り出す数揺らぎの誤差を定量し、情報理論におけるファジークラスタリングの概念を導入し、クラスター自身の「質」、「精度」を客観的に評価する。高次元の周波数空間から情報を落とすことなく誤差を定量的に評価しながら細胞種、細胞状態を分類する解析理論を、情報理論におけるファジークラスタリングの概念を導入することで開発する。細胞内の化学的多様性、その動態を定量し、表現型が分かっている細胞種や細胞分化の前後などの動態が判明している細胞種/状態と比較して、開発する解析理論の性能を多角的に評価する。

また、画像毎の背景雑音、検出雑音などの雑音ゆらぎを再現性高く除去するアルゴリズムを混合ガウスモデルなどに基づいて開発し、スペクトルデータの標準化を検討する。さらに、集団と個の問題としては、細胞集団から成る植物の器官の均一性と細胞単位のランダム性の補償メカニズムもあり、細胞レベルに関わることなく、様々な階層に関して、集団と個の生物学研究を展開する。

4. 研究成果

(1)ラマン分光イメージングの情報解析技術の開発 生細胞のラマン顕微鏡画像は細胞全体、例えば膜組織や核といった細胞を成す構成要素、それから脂質、タンパク質、核酸などの細胞成分を形作る構成要素などについての情報を豊富に含んでいる。しかしながら、現在のラマン画像の分析手法は、観測によって得られる情報のほんの少ししか扱っていない。例えば、アポトーシスの直前にミトコンドリア膜からシトクロムcが放出されることが観察されているが、

ミトコンドリアは局在化や同定の助けとなり得るその他多くの化学種を含んでいる。そのため、シトクロム c から生じる少数のスペクトル特性を用いるのではなく、細胞成分の分類における全スペクトルを用いることが有益である。

我々は細胞ないし細胞核の形態に差違が殆どなく、通常の病理組織学では識別困難とされている甲状腺濾胞癌にも適用できるラマン情報解析手法を考案した。情報理論のレート歪み理論によるファジークラスタ解析と教師つきアンサンブル学習のひとつであるランダムフォレスト等に基づいて、計測誤差を考慮しつつ、細胞内の化学的性質が似ている、すなわち、ラマンスペクトルが類似した集団を、識別子とする機械学習を考案した。図 1 は、甲状腺濾胞癌株 (FTC-133) と甲状腺上皮細胞株 (Nthy-ori 3-1) の高解像度ラマン画像 (空間解像度 $\sim 1.7 \mu\text{m}^2$) から、化学的性質が似ている細胞内領域を抽出したもので、色が異なる化学的性質に相当し、各々背後に異なるラマンスペクトルのクラスターが存在する。そこで、各細胞に現れる、それらのクラスターの密度分布関数を識別子とする機械学習を実行したところ、1 細胞における平均のラマンスペクトルを識別子とする場合 (77.6%) に比べて、その識別精度は顕著に向上する (89.8%) ことを見いだした。また、ランダムフォレスト解析を通して FTC-133 は Nthy-ori 3-1 に比して、より脂質成分を多く、反面、cytochrome がより少ないことが判明した。このことは、癌、非癌を分類するうえで、細胞内の分布情報がより重要な情報を含んでいることを示している (論文 1 など)。

方法論の有用性を示すべく、非アルコール性肝疾患のラマン画像解析も実施した。4 パターンの摂食周期でそれぞれコントロール食 (CD)、高脂肪食 (HFD) および高脂肪高コレステロール食 (HFHC) を与えた 3 匹のラットの組織切片の 48 のラマン画像 (各画像: 70×20 pixels, ピクセルサイズ: $5 \mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$) と細胞病理士が同定した病態ラベル (標準肝 (SD)、単純性脂肪肝 (NAFL)、脂肪性肝炎 (NASH)) に基づいてレート歪み理論とランダムフォレスト等を適用し、病態の分類と予測可能性を考察した。非線形多次元尺度構成法 (ISOMAP) によりスペクトルが張る高次元データ構造を分類したところ、NAFL は (細胞病理的には NASH のもつ繊維形態が認められないが) ラマンスペクトル空間上、NASH のスペクトル群に非常に近い NAFL- と SD に近い NAFL- に大別されることを新規に見だし、まだ病理が観察されていない初期段階でも組織状態を見分ける診断の能力向上に繋がった。また、ランダムフォレストを用いて、「正常」か「非正常」か、もしくは「NAFL」か「非 NAFL」かを分ける重要な波数を解明し、その波数は主に脂質に関連することを示すことに成功した (投稿中)。

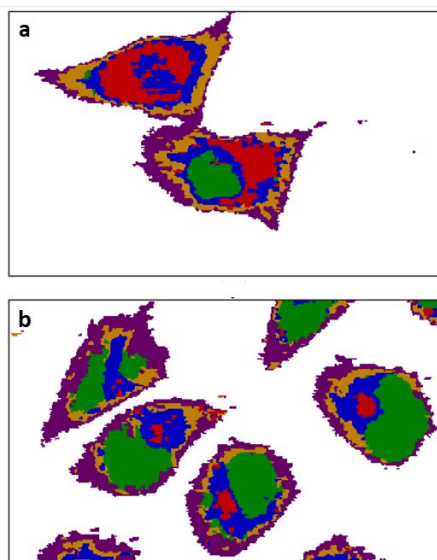


図 1: 空間的にコヒーレントな細胞領域に示される癌性および非癌性のヒトの濾胞甲状腺細胞のラマン顕微鏡画像のスペクトルの分類。内部の特殊な細胞環境を示す a) 濾胞甲状腺癌細胞と、b) ヒトの濾胞甲状腺細胞。

(2) アメーバにおけるリーダー・フォロアー細胞の役割分化 細胞性粘菌は飢餓状態に近くなるとおよそ 1 万細胞の集団のなかから、cAMP を発現しリーダーとなる細胞が 10 個程度出現し、同時にその細胞に追従するフォロアー細胞といった役割分化が生起することが示唆されている。しかしながら、それらの因果的な関係性は不明で、リーダー細胞、フォロアー細胞の同定も cAMP 発現がある一定の閾値を超えてパルス状に発現する時期の順序に基づいて行われている。我々は、パルスの発現時期の順序に基づいて同定された、リーダー細胞およびリーダー細胞による cAMP 発現を受けて応答する (と解釈される) 早期フォロアー細胞、晚期フォロアー細胞の cAMP のパルス列の系列データに基づいて、(因果の必要条件である) 情報量の流れ、およびその流れが一方向的であるかを移動エントロピーに基づいて定量できるか否かを検討した。移動エントロピーは、ある確率変数 $X(n)$ のみを知ったときに次の時刻で生じる $X(n+1)$ のもつ不確かさ度が、別の確率変数 $Y(n)$ も知ることで、どれくらい減少するかを評価することで、 Y から X への因果律を推定するものであり因果推論において最もよく用いられている。近年、移動エントロピーのなかには $X(n)$ から $X(n+1)$ への情報伝搬も含まれているため、純粋に Y から X への固有な移動情報量だけを取り扱っていないことが示唆されている。そこで、移動エントロピーに加えて、それら成分に相当する、固有情報量 (intrinsic information)、共有情報量 (shared information)、シナジー情報量 (synergistic information) も評価し、鳥などの集団運動を扱う Vicsek モデルを変形し、異なる相互作用関係を陽に入れたリーダー・フォロアー数理モデルを考案し、その相互作用関係をから同定可能であるか、また、上記の実データで示唆されたリーダー・フォロアー細胞間に一方向的な情報の流れが存在するかを考察した。その結果、モデル系に

加える摂動（ノイズ）の大きさに依存して、それらの割合が顕著に変化することを見だし、移動エントロピーによる因果推論を正しく行うために注意を要することを明らかにした（投稿準備中）。 実データに関しては、まだ、細胞のトラッキング数が少ないため、統計的な信頼性を上げなくてはならないものの、リーダー細胞から早期フォロワー細胞への一方向的な情報の流れが定量できる可能性があることが明らかとなった。

(3)細胞集団が構成する器官の構造均一性と個々の細胞のランダム性の補償現象 植物器官は個体に依らず、ほぼ同形・同サイズの形状を獲得する驚くべき相同性や再現性を持つ。しかしながら、細胞レベルでは形状やサイズが多様であり、植物がどのように多様性をコントロールして最終形状に至るかは未だ解明されていない。本研究では、植物器官に点在する毛細胞(図2A)が器官サイズに与える影響を調べた。力学シミュレーションモデル(論文6)で予言された毛細胞の周りの引張応力への微小管応答が野生型と変異体でどの程度異なるかを定量化することで、局所的な力学変化が全体の器官サイズに与える影響を明らかにすることを検討した。

細胞圧力化モデルにより、コンピュータ上の仮想毛細胞に対して内側から膨圧を想定した圧力を与え、周りの細胞の表面応力を調べたところ、毛細胞の周りに円状の応力ネットワークが構築されることが明らかになった。この原因としては、1)細胞の急激な膨圧変化に起因する場合、あるいは2)膨圧一定下で細胞の表面が軟化して急激に成長する場合の2つが考えられるが、シミュレーション上はどちらの場合も(2の場合は細胞全体への張力が必要であるが)毛細胞周りに円状の応力構造が現れることが数値実験を援用して確かめられた。

植物細胞は応力構造に起因して微小管切断タンパク質Kataninが機能することが知られており、微小管は応力方向に並んで配向することが多くの実験で明らかになっている。我々は野生型(WT)、微小管重合化欠陥変異体(bot1-7)、微小管重合化促進変異体(spr2-2)の3つの変異体の毛細胞の周りの微小管配向角度を開発した解析方法(論文7)により定量化した(図2B-E)。

その結果、毛細胞の近い近傍で、毛細胞の出現直前の微小管配向は、WTとspr2-2はほとんど同程度の円状配向度であったが、bot1-7は円状に配向していないことがわかった。一方で、spr2-2では毛細胞が出現した後も円状の配向を維持していることも確かめられた(図2F)。またその傾向は、毛細胞の遠い近傍においても認められた(図2G)。すなわち、bot1-7は微小管応答が弱く遅いため、円状配向が毛細胞近傍でも形成されず、spr2-2は微小管応答が強く早いため、円状配向が長く遠くまで維持されると結論づけられる(論文4)。

この他、計測データの背後に存在するエネルギー地形の時間スケール依存性を定量化することを可能とする解析理論を開発し、その有用性を実証した。

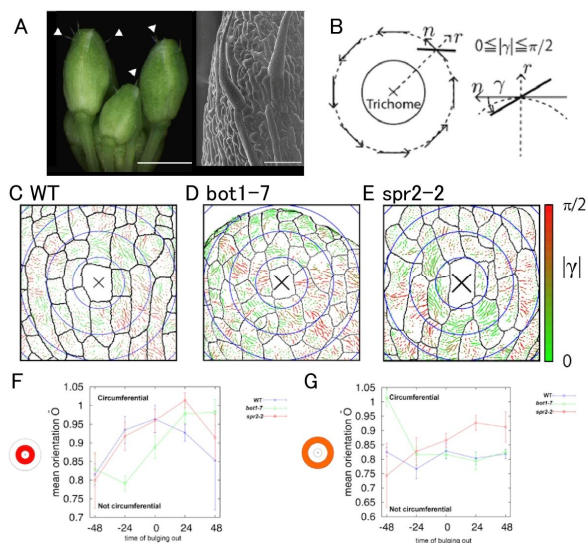


図2. A)シロイヌナズナ萼片の毛細胞. B)微小管配向の円状配向度の定量化方法の概念図. C-E)野生型と変異体の微小管配向の円状配向度の空間分布. F-G)円状配向度の比較(F:10um-20um, G:20um-30um).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7件)

- (1) J. Nicholas Taylor, Kentaro Mochizuki, Kosuke Hashimoto, Yasuaki Kumamoto, Yoshinori Harada, Katsumasa Fujita, Tamiki Komatsuzaki, “High-Resolution Raman Microscopic Detection of Follicular Thyroid Cancer Cells with Unsupervised Machine Learning” *Journal of Physical Chemistry B virtual special issue “Deciphering Molecular Complexity in Dynamics and Kinetics from the Single Molecule to the Single Cell Level”* in press. DOI:10.1021/acs.jpcc.9b01159 査読有
- (2) J. Nicholas Taylor, M. Pirchi, G. Haran, T. Komatsuzaki, “Deciphering hierarchical features in the energy landscape of adenylate kinase folding/unfolding” *The Journal of Chemical Physics* 148, pp.123325-1-123325-14 (2018) (chosen as Editor’s Pick, invited) DOI:10.1063/1.5016487 査読有
- (3) Y. Tamiya, R. Watanabe, H. Noji, C.-B. Li, T. Komatsuzaki, “Effects of non-equilibrium angle fluctuation on F₁-ATPase kinetics induced by temperature increase” *Physical Chemistry Chemical Physics* 3(20), pp.1872-1880 (2017) DOI: 10.1039/C7CP06256G 査読有
- (4) N. Hervieux, S. Tsugawa, A. Fruleux, M. Dumond, A.-L. Routier-Kierzkowska, T. Komatsuzaki, A. Boudaoud, J. C. Larkin, R. S. Smith, C.-B. Li, O. Hamant, “Mechanical Shielding of Rapidly

- Growing Cells Buffers Growth Heterogeneity and Contributes to Organ Shape Reproducibility” *Current Biology* 27(22), pp.3468-3479 (2017) DOI: 10.1016/j.cub.2017.10.033 査読有
- (5) J. Alfermann, X. Sun, F. Mayerthaler, T. E. Morrell, E. Dehling, G. Volkmann, T. Komatsuzaki, H. Yang, H. D. Mootz, “FRET monitoring of a nonribosomal peptide synthetase” *Nature Chemical Biology* 13, pp.1009-1015 (2017) DOI:10.1038/nchembio.2435 査読有
- (6) L. Hong, M. Dumond, S. Tsugawa, A. Sapala, A.-L. Routier-Kierzkowska, Y. Zhou, C. Chen, A. Kiss, M. Zhu, O. Hamant, R. S. Smith, T. Komatsuzaki, C.-B. Li, A. Boudaoud & A. H. K. Roeder, “Variable cell growth yields reproducible organ development through spatiotemporal averaging” *Developmental Cell* 38(1), pp.15-32 (2016) DOI: 10.1016/j.devcel.2016.06.016 査読有
- (7) S. Tsugawa, N. Hervieux, O. Hamant, A. Boudaoud, R. S. Smith, C.-B. Li, T. Komatsuzaki, “Extracting subcellular fibrillar alignment with error estimation: Application to microtubules” *Biophysical Journal* 110(8), pp.1836-1844 (2016) DOI:10.1016/j.bpj.2016.03.011 査読有

〔学会発表〕(計 55 件)

- (1) Sulimon Sattari, Udoy Basak, Schuyler Nicholson, Jason Green, Mikito Toda, Tamiki Komatsuzaki: “A sandbox model system for studying leadership in collective motion”, 研究会「理論と実験」2018(2018)
- (2) J. Nicholas Taylor, Kentaro Mochizuki, Katsumasa Fujita, Tamiki Komatsuzaki: “Classification of Raman Spectra of Healthy and Cancerous Human Follicular Thyroid Cells”, 研究会「理論と実験」2018(2018)
- (3) 小松崎 民樹: “ラマン計測と情報科学：情報科学は計測を迅速化できるか”, 第 1 回計測インフォマティクス研究会 (招待講演) (2018)
- (4) 小松崎 民樹: “Information theoretic approach to reveal singularity in biology”, 第 56 回日本生物物理学学会年会(2018)
- (5) Helal Khalifa Mohammad, Cahyadi Harsono, Taylor J. Nicholas, Okajima Akira, Kumamoto Yasuaki, Tanaka Hideo, Harada Yoshinori, Komatsuzaki Tamiki: “Machine Learning Approaches to Raman Micro-spectroscopic Images”, 第 56 回日本生物物理学学会年会(2018)
- (6) 小松崎 民樹: “1 細胞ラマン分光イメージングと情報科学の高度融合を目指して”, ImPACT 合田プログラム Serendipity セミナー (招待講演) (2018)
- (7) Sulimon Sattari, Tamiki Komatsuzaki, Schuyler B. Nicholson, Jason R. Green: “Understanding cell colony dynamics from images using velocity extraction and analysis”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 X」(2018)
- (8) 小松崎 民樹: “一細胞ラマン計測と情報科学の高度融合による情報計測技術”, 2017 年度第 2 回バイオ単分子研究会 (招待講演) (2018)
- (9) 小松崎 民樹: “1 細胞ラマン分光イメージングと情報科学の interdependent な融合を目指して”, 第 65 回応用物理学会春季学術講演会 (招待講演) (2018)
- (10) 小松崎 民樹: “一細胞ラマン計測と情報科学の融合による少数性の生命科学”, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (招待講演) (2017)
- (11) 小松崎民樹, 中村篤祥, 藤田克昌, 原田義規: “ラマン分光イメージング計測と情報科学との高度融合”, 2017 年度 人・環境と物質をつなぐイノベーション創出 ダイナミックアライアンス G3 分科会-異分野融合とイノベーション創出を目指して-(2017)
- (12) 小松崎 民樹: “ラマン分光イメージングにおける情報計測技術の展開”, 基盤(S) 離散構造処理系プロジェクト 「2017 年度 秋のワークショップ」(2017)
- (13) Tamiki Komatsuzaki: “How one can extract energy landscape from single molecule time series under the existence of noise?”, The 2nd Korea-Japan Joint Symposium on Single-Molecule Biophysics (招待講演)(国際学会) (2017)
- (14) 山田 寛子, 田畑 公次, Khalifa Mohammad Helal, Harsono Cahyadi, J. Nicholas Taylor, 伊藤 創祐, 熊本 康昭, 田中 秀央, 原田 義規, 小松崎 民樹: “ラマンスペクトルで細胞の病態を分ける - PCA とランダムフォレストを用いて - ”, 研究会「理論と実験」2017(2017)
- (15) 小松崎 民樹: “How can one quantify singularity in cells from Single Cell Raman Imaging?”, 第 55 回日本生物物理学学会年会 (招待講演) (2017)
- (16) Helal Khalifa mohammad, Cahyadi Harsono, Taylor J. nicholas, Okajima Akira, Kumamoto Yasuaki, Tanaka Hideo, Harada Yoshinori, Komatsuzaki Tamiki: “Information-theoretical data analysis approaches to Raman micro-spectroscopic images”, 第 11 回分子科学討論会(2017)
- (17) Tamiki Komatsuzaki: “Energy landscapes learned from single molecule FRET time series: Role of Photobleaching”, Deciphering complex energy landscape and kinetic network from single molecules to cells: a new challenge to make theories meet experiments (招待講演)(国際学会) (2017)

- (18) Tamiki Komatsuzaki: “Global Transition States in Reaction Network”, Telluride Workshop on The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells (招待講演)(国際学会)(2017)
- (19) Tamiki Komatsuzaki: “Global Transition States in Reaction Network”, Telluride Workshop on Chemistry & Dynamics in Complex Environments (招待講演)(国際学会)(2017)
- (20) 小松崎 民樹: “一細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断”, 2017 年度人工知能学会全国大会(招待講演)(2017)
- (21) 小松崎 民樹: “1 細胞ラマン分光イメージング画像から読み解く情報計測科学”, バイオ計測解析技術研究会(2017)
- (22) 小松崎 民樹: “分子から細胞の個性に関するデータ駆動型数理科学”, 第 1117 回生物科学セミナー(招待講演)(2016)
- (23) 小松崎 民樹: “マイノリティ細胞を彫りだすデータ科学”, 第 39 回日本分子生物学会年会(招待講演)(2016)
- (24) Nag Preetom, Khalifa Helal, Teramoto Hiroshi, Yamaguchi Naoya, Li Chun-Biu, Haga Hisashi, Komatsuzaki Tamiki: “Spatial heterogeneous and transient dynamics during collective cell migration in a monolayer of MDCK epithelial cells”, 第 54 回日本生物物理学会年会(2016)
- (25) 小松崎 民樹: “1 細胞ラマン分光イメージングから如何にして細胞の個性を定量化するか?”, 第 54 回日本生物物理学会年会(招待講演)(2016)
- (26) Tamiki Komatsuzaki: “Single Molecule Biophysics: How can One Dig the Underlying Network from Noisy and Short Time Series?”, Seminar of the ICB/Nanosciences department (招待講演)(国際学会)(2016)

「ほか 29 件」

〔図書〕(計 3 件)

- (1) Tamiki Komatsuzaki, “Minorities and Small Numbers from Molecules to Organisms in Biology-Toward a New Understanding of Biological Phenomena” Chapter 5 in *The Personality of Small Numbers: Do Molecules Have Personality?* edited by Takeharu Nagai and Yuichi Togashi (Springer) pp31-37 (2018)
- (2) M. Tavakoli, J. Nicholas Taylor, C.-B. Li, T. Komatsuzaki, S. Pressé "Single Molecule Data Analysis: An Introduction" *Advances in Chemical Physics* Vol.162: Edited by Stuart A. Rice, Aaron R. Dinner (Wiley) pp205-305 (2017)
- (3) 富樫祐一, 新海創也, 小松崎民樹, 特集: 少数性生物学ってなんだ?: 「少数と個性—分子の数と生命らしさ」*実験医学* 35(19), pp3190-3196(2017)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://mlns.es.hokudai.ac.jp/>

植物器官の均一な形状が相反する不均一な細胞成長によってもたらされる予想外の仕組みを解明 <http://www.es.hokudai.ac.jp/result/2016-07-26-mlns/>

植物器官の均一な形状が相反する不均一な細胞成長によってもたらされる予想外の仕組みを解明 https://www.hokudai.ac.jp/news/160712_es_pr.pdf

<http://news.cornell.edu/stories/2016/07/flower-bud-uniformity-beholden-time-and-space>

6. 研究組織

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 藤田 克昌 (大阪大学大学院工学研究科教授)

ローマ字氏名: Katsumasa Fujita

研究協力者氏名: Chun Biu Li (ストックホルム大学数学科准教授)

研究協力者氏名: James Nicholas Taylor (北海道大学電子科学研究所 特任助教)

研究協力者氏名: 寺本 央 (北海道大学電子科学研究所准教授)

ローマ字氏名: Hiroshi Teramoto

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。