

データ数理研究分野

教 授 小松崎民樹 (2007.10～)
准教授 Chun Biu Li (2008.3～2016.9)
*2016.10～、Stockholm University、准教授
准教授 寺本 央 (2017.4～)
助 教 伊藤 創祐 (2017.4～)
助 教 西村吾朗 (2007.10～)
特任助教 James N. Taylor (2014.10～)
津川暁 (2015.9～2016.9)
*2017.2～、理化学研究所、基礎特別研究員
Preetom Nag (2016.5～2017.3)
*2018.1～、North South University、助教
田畑公次 (2017.7～)
特任講師 Jason Roger Green (2017.6～2017.8)
*University of Massachusetts Boston、助教
博士研究員 古川大介 (2012.4～2015.10)
Kernel Enrique Prieto Moreno (2015.8～
2017.5)
Sulimon Sarrari (2017.7～)
学術研究員 土田 旭 (2017.12～)
学 生 (平成27年4月～現在)
博士課程後期 6名
学部生 3名

1. 研究目標

生体分子、細胞、組織、そして個体に至る生命システムは常に外界に晒(さら)されながら、ミクロレベルでの“刺激”がマクロレベルまで伝達し頑健な機能を作り出している。生体系の反応現象の多くは、複雑な中に特異性、すなわち、選択性・機能性を保有していて、その特異性が生命現象の豊かさの源泉となっている。生体機能とは「外界からの刺激に対する応答として始まる一連の構造変化とそれに伴う化学反応」であり、階層を越えた「状態変化」のつながりの産物といえる。そのような生命システムを理解するためのアプローチには、大別して、背後に存在する数理構造を提唱するトップダウン的構成論的手法と微視的な立場からマクロな現象の再現を試みるボトムアップ的還元論的手法が存在する。前者は大胆な仮定や粗視化のために自然と乖離したモデルに陥る可能性が存在する一方で、後者は個々の微視的事象を枚挙するだけでシステム全体を捉えることは困難である。

自然科学研究において革命的な発展をもたらすものは、多くの場合、新しい実験技術とその新しい実験事実に基づいた理論・概念の転回である。近年、一分子計測技術等の飛躍的な進展により、「観測」の在り方が大きな変貌を遂げ、サブミリ秒程度の時間分解能で、一分子レベルの大規模構造変形や細胞の分化の経時変化を直接観測することが可能

になってきた。

当該研究分野では、化学反応や生体分子の構造転移などの状態変化における「偶然と必然」、「統計性と選択性」、「部分と全体」の基礎原理を解明するとともに、“トップダウン”と“ボトムアップ”の両アプローチを橋渡しする概念や方法論を確立し、できるだけ自然現象に照らし合わせながら生命システムの階層性の論理を構成し、生命の中に積木細工をこえる新しい概念を創出することを目指している。

この他、単一分子分光を用いた生体計測を通して、階層を越えた構造と機能の相関を探っている。具体的には、700～1400 nmの近赤外波長領域の光計測技術を用いた非侵襲計測により、生きたままの生体組織の定量的生体計測技術を確立する。それにより、単一分子レベルから個体レベルまでの階層をまたいだ総合的理解を目指している。

2. 研究成果

(1) 反応座標切り替え機構の実験的検証に向けて

[寺本ら PRL 106, 054101 (2011); 寺本ら PRL 115, 093003 (2015)]によって提案された、「分子のエネルギーを上げていくと、分子の反応座標がポテンシャルの形状から決まる極限反応座標の方向から、別の方向へと不連続に切り替わる新規反応機構」の実験的検証可能性を検討した。実験的検証のために選んだ系は直交する電場磁場中の水素原子である。我々はこの系を三つの観点から選んだ。一つ目は反応座標切り替え機構が起こるために必要最小限必要な3自由度を持つシンプルな系であること、二つ目はこの系はスケーリング則を満たし、適切に電場と磁場の強度を調整することにより系の有効プランク定数(量子性の強さの指標の一つ)を自由に変化させることができること、三つめは反応座標の切り替えが起こると水素原子から解離していく電子の飛散方向が変化するので、その電子の飛散方向を検出することで反応座標切り替えを検出できること、である。東北大学多元物質科学研究所の高橋正彦教授のもとにその詳細な検出プロトコルに関して議論をした。プロトコルとしては、真空中に水素原子を分子ビームで直交する電場磁場中に放射し、励起光により狙ったエネルギー準位に上げる、最後にディテクターを反応座標切り替え前と後の電子の解離方向に設置し、電子の飛散方向を検出するというものである。

・当初想定していた数テスラの磁場の強度を実現するのは実験的に難しいであろうことが判明し、ヘルムホルツコイル等で実現可能な数十から数百ガウス程度の磁場強度下で反応座標切り替えが起こるのか、あるいは、起こったとしてどの位置にどのサイズのディテクターを設置すれば反応座標切り替えを検出することができるのかを検討課題として浮上した。

・有効プランク定数を変化させることで、量子力学の特異極限にあたる半古典近似が良く成り立つ領域からその極限から離れた領域まで実験することが可能である。[寺本ら

PRL 106, 054101 (2011); 寺本らPRL 115, 093003(2015)]では、量子効果は考慮されていなかったが、この実験により、反応座標切り替え機構にとって量子効果がどのような役割を果たすのかを検証することが可能となる。

1) H. Teramoto, M. Toda, M. Takahashi, H. Kono and T. Komatsuzaki: “Mechanism and Experimental Observability of Global Switching Between Reactive and Nonreactive Coordinates at High Total Energies”, Physical Review Letter, 115(093003) (2015)

2) H. Teramoto, M. Toda and T. Komatsuzaki: “Breakdown mechanisms of normally hyperbolic invariant manifolds in terms of unstable periodic orbits and homoclinic/heteroclinic orbits in Hamiltonian systems”, Nonlinearity, 28(2677) (2015)

(2) 構造異性化反応ネットワークから時間階層構造を彫り出す情報科学的アルゴリズムの開発

化学反応は、フェムト秒から数時間に渡る多様な時間スケールで観測される。その反応速度定数を見積もる最も標準的な理論である遷移状態理論は素反応において成功した理論である。そのため、(多様な時間スケールと反応経路をもつ) 反応ネットワークの各素反応の見積もりに対して見積もりの良さが期待できる。他方で、実験系には固有の時空間解像度があるため、ゆっくりと進行する大きな反応に着目すると、詳細な反応が粗視化されて見えなくなってしまう。本年度、この粗視化と観測時間スケールの関係を明らかにする可視化法を開発した。

この数年の間に、第一原理計算に基づく反応経路自動探索アルゴリズムやMDシミュレーションから構築するマルコフ状態モデル、一分子計測から得られた時系列の隠れマルコフモデルを用いた解析(ε機械)によって、計算・実験両面で反応ネットワークを直接抽出する方法が開発された。しかしながら、得られたネットワークのノード数は数十から数百万あり、それらを解釈する上で問題があった。

このような課題を解決するため、永幡らは、北海道大学の前田理氏、埼玉大学の堀山貴史氏と協働で、“往来”最小となるネットワーク上の遷移状態を導入し、それに基づいてネットワークから反応時間階層の抽出法を独自に開発した。開発したアリルビニルエーテルのクライゼン転位の際の異性化反応ネットワークの解析に取り組んだ。この解析により、律速段階の速度定数や迅速平衡近似では表現できなかった、反応系でのエントロピーによる安定化を正確に表現することに成功し、得た反応時間階層が観測時間間隔を変えた場合に生じる階層関係と対応することを示した。加えて、得られた時間階層には、安定な部分構造があることを明らかにし、それが $n\pi$ 共役による安定化であることを指摘した。

しかし、このネットワーク上の遷移状態を用いた解析は、計算複雑性と仮定の正当性の両面で問題があった。永幡らは観測時間間隔を変えることにより生じるマルコフ性の混合階層を効率的に直接取り出すアルゴリズムを考案した。提案法を用いれば、初期分布に依存せず、与えた基準をも

とに、遷移確率が類似する時間間隔 Δt が階層的にどう生じるか表す図を効率的に得ることができる。さらに、各時間階層での粗視化されたネットワークの速度定数が Δt 不変であるかを評価することで、反応ネットワークとしての粗視化可能性を評価できる。

1) Y. Nagahata, S. Maeda, H. Teramoto, T. Horiyama, T. Taketsugu and T. Komatsuzaki: “Deciphering Time Scale Hierarchy in Reaction Networks”, The Journal of Physical Chemistry B(2015)

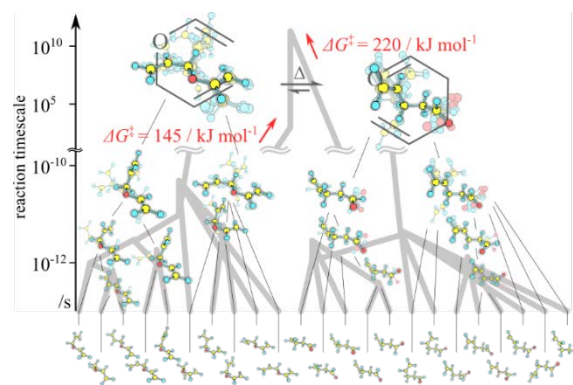


図1 取り出してきた反応時間階層と分子構造の関係

(3) トポロジカル絶縁体の表面状態の制御理論

トポロジカル絶縁体とはバルクでは絶縁体であるが表面では伝導性を示すという、一見、絶縁体が表面だけメッキされたような物性を示す。バンド理論によると、物質の価電子帯と伝導帯の間に熱励起エネルギーよりも大きなギャップが開いていると絶縁体となるので、トポロジカル絶縁体はバルクではバンドギャップがあり、表面では閉じている。そのようなギャップが閉じている点は、ディラック方程式の質量がゼロの自由粒子と同じエネルギーと運動量の分散関係を示すので、ディラック点と呼ばれており、質量ゼロの粒子のように振る舞うために、省エネルギートランジスター等への応用が期待されている。また、その近傍では、電子の運動量と電子のスピンの方向がロックされており、上向きのスピンをもつ電子は右側に、下向きのスピンをもつ電子は左向きに動く、というようになっている。それを用いると特定のスピンの方向を持った電流を取り出すことができ、スピントロニクスへの応用も可能である。このトポロジカル絶縁体、特にそのカギとなるディラック点近傍のハミルトニアンの一般的表式を広中分解を用いて得た。また、その一般的な表式の下、ディラック点近傍のバンドの構造がどのようなになるのか、それを応用特異点論の観点から分類するとどのようなバンド交差が可能であるのか、そのディラック点を物質に外場等を加えることでどのように制御できるのか、ということを解明するための数学的理論を応用特異点論の専門家である北海道大学理学部数学科の泉屋周一教授、スピントロニクスの専門家である北海道大学電子科学研究所の近藤憲治准教授らと構築した。予備的な結果であるが、この理論を用いることで、これまで知られていた摂動の結果 (L. Fu, Phys. Rev. Lett. 103,

266801 (2009)) を組織的に高次まで推し進め、これまで得られていたディラック点近傍での電子スピンの期待値を2割程度も改善できることが示された。

1) H. Teramoto, K. Kondo, S. Izumiya, M. Toda and T. Komatsuzaki: “Classification of Hamiltonians in neighborhoods of band crossings in terms of the theory of singularities”, Journal of Mathematical Physics, 58: 073502-1–073502-39 (2017)

How do crossings look like?:

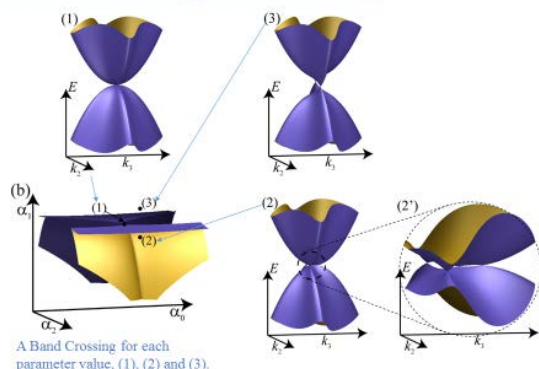


図 2: (1) 応用特異点論で得られる価電子帯のバンドと伝導帯のバンドの交差の様子。このバンド近傍でハミルトニアンの一般的な振る舞いを記述するためには、 α_0 , α_1 および α_2 の三つのパラメータだけで十分であることが普遍開折の理論より分かり、その三つのパラメータを (b) で示すようにいろいろと変化させる（外場等を介して）ことで、(1) のバンド交差点を (2) ((2')) はその拡大図) および (3) のように様々な形に分岐させることができる。

(4) バンド交差近傍のハミルトニアンの微分相幾何学的分類、バンドエンジニアリングに向けて

バンドエンジニアリングとは固体の複数のバンドを衝突させることにより、そのバンド構造を変化させ、それにより物性の制御を目指すものであり、Dirac-cone engineeringを含むより一般的な枠組みを指す。近年、ナノテクノロジーおよび観測技術の進歩により、バンド構造を物性パラメータを変化させることで制御したり、バンド構造を直接観測したりすることが可能となってきた。そのバンドエンジニアリングを実現するためには、与えられた結晶の対称性および時間反転対称性の下、二つのバンドを衝突させることでバンドにどのような幾何学的変化が生じ、それによりどのように物性が変わるのかを理解することが重要である。本研究ではまず時間反転対称性又は空間反転対称性が破れた状態で、二つのバンドが衝突する瞬間にバンドにどのような幾何学的な変化が生じるのかの包括的なリストを作成した[JMP 58, 073502 (2017)]。以上のような時間反転対称性又は空間反転対称性が破れた場合には、クラマース縮重が解けワイル点と呼ばれるバンド交差が生じる。ワイル点は近年二つの実験グループにより相次いでその存在が実験的にも証明されている。本研究ではそのようなワイル点を含むより一般のバンド交差の包括的なリストを得た。それらは二つのバンドが衝突し、まさにバン

ドの幾何学的構造が変わろうとする分岐において現れる。そのような交差を持つハミルトニアンの普遍開折を調べることで、その分岐点においてハミルトニアンを摂動すると衝突したバンドにどのような幾何学的変化が生じるのかを調べることができる。

なお、(3) (4) の研究は科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業/さきがけ「社会的課題の解決に向けた数学と諸分野の協働」、「特異点論の物質科学への応用」(H28-31, 寺本 央准教授代表) の成果である。

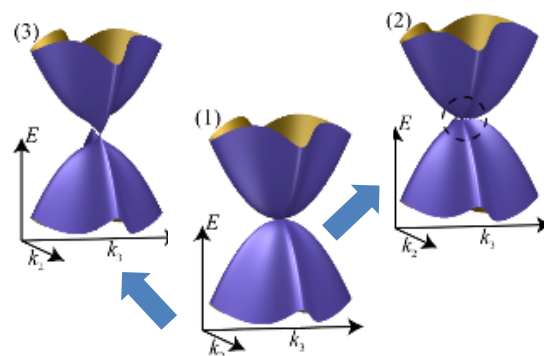


図3: バンド交差がいくつかのワイル点に分岐する様子

(5) 情報熱力学の構築

マイクロからナノスケールのメゾスコピック領域において、ダイナミクスの確率性を元に熱力学を構成しようとする確率的な熱力学と呼ばれる分野がある。確率的な熱力学において、特に近年では従来の情報理論と熱力学の関係が議論されており、情報理論と熱力学の融合分野である情報熱力学と呼ばれる研究が行われている。この情報熱力学はメゾスコピックな生体現象である細胞内の生化学反応の情報伝達などに適用可能なため、情報熱力学を用いることで生体系の情報処理を熱力学をベースに議論することができる。

直近では確率的な熱力学をベースとして、情報理論の幾何学的な理論形式である情報幾何との関係の解明を行なった。情報幾何における幾何学量は、熱力学的なエントロピー変化を用いて記述できることを明らかにし、幾何学的な不等式から熱力学的な不確定性原理を導くことに成功した。これは、状態の遷移に関する熱コストと、遷移スピードの間のトレードオフ関係になっており、酵素反応系などの生化学反応によって行われる情報伝達の熱力学的な原理的境界を与えるものになっている。

(6) 回転モーターF₁ - ATPaseの一分子時系列データから構成する反応機構の解明

生体系内のメカニズムを理解する上で最も重要な鍵の一つとして、酵素がどのように（化学-力学エネルギー変換の高効率といった）反応促進性や基質特異性を獲得しているのかが注目されている。回転分子モーターであるアデノ

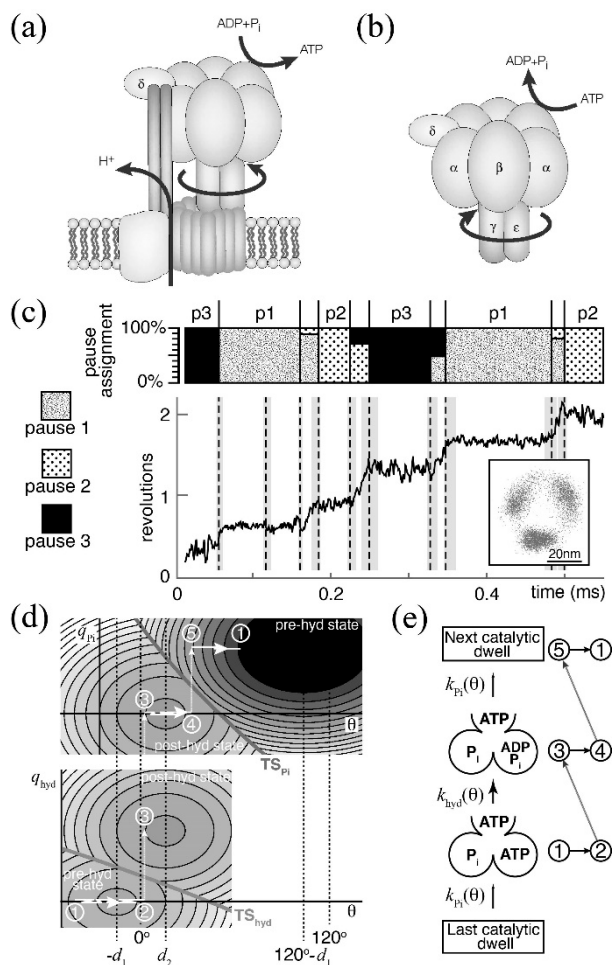


図4: (a) F_0F_1 -ATP合成酵素と(b) ATPを加水分解する水溶性成分の F_1 -ATPase (Yoshida *et al.*, Nat. Rev., 2, 669, 2001). (c) 下図: トレンドにおける変化を検出するために γ -サブユニットの単一モータ回転トラジェクトリを応用した変化点解析。破線: 検出された変化点、灰色部分: 変化点の位置の誤差範囲、挿入画像: XY平面上の回転跡。上図: 「休止」と「回転」を特定する変化点の間隔のソフトクラスタリング。クラスターが95%以上の確率で休止状態に属する場合に、変化点の間隔を「休止」に割り当てた。(d) 時系列分析によって示された触媒反応時の回転休止における化学-力学カップリングを描写する2次元自由エネルギープロファイル。 q_{hyd} と q_{pi} は加水分解とリン酸放出の反応座標で、 θ は γ -サブユニット角度である。下図: 前加水分解反応。上図: リン酸放出反応。2次元反応図の重要な特徴には、角度依存の反応速度定数 $k_{hyd}(\theta)$ と $k_{pi}(\theta)$ がある。白線は自由エネルギー表面上の反応(縦線)と拡散(横線)経路を示している。(e) 触媒反応時の回転休止に対応する分子モーターのスクレオチド状態。

シン三リン酸合成酵素 (F_0F_1 -ATP合成酵素) (図4a) もその1つで、その回転を利用し、多くの生体分子機械を駆動するために効率的にATP合成を触媒している。 F_1 -ATPase (図4b) は、好熱性細菌に存在する分子モーターであり、ATP加水分解の際に回転する F_0F_1 -ATP合成酵素の水溶性成分である。本研究では、時系列解析や反応拡散モデリングの観点から、 F_1 -ATPaseにおける化学-力学カップリングの作用メカニズムを分子レベルの回転時系列から直接解明することを目指している。

我々はこれまでの研究で、階段状の回転時系列データの中にある触媒反応時の回転休止過程を客観的に特定するた

めに、時系列のトレンドを検出する変化点解析やサンプリング誤差を考慮したソフトクラスタリング法 (図4c) を開発してきた。これらの手法によって F_1 の触媒状態を記述する様々な統計量を構成することができ、触媒サイクルの異なる成分の動力学 (たとえば、ATP結合、ADP放出、ATP加水分解、リン酸放出) を特定することができる。本研究では、加水分解とリン酸放出が起こる時の回転休止過程に着目した。

回転休止過程の動力学スキームを特定した結果は (図4e)、結合したATPが加水分解前後で約 20° という僅かな角度増分 (d_2+d_1) を誘発し、その次に他の触媒部位でのリン酸放出 (図4d) が起こるという新たなメカニズムを示唆している。化学-力学カップリングの効果は、電子移動速度論のSumi-Marcusモデル (Sumi *et al.*, J. Chem. Phys., 84, 4894, 1986) に類似の2次元反応拡散モデル (図4d) で説明することができる。この枠組みによって、ATP結合とリン酸放出反応の自由エネルギーよりも著しく小さい自由エネルギーを持つ結合ATPの加水分解反応には2つの重要な役割があることを指摘できる。1つ目は、リン酸の放出を加速させるきっかけを作る働きと、2つ目は触媒サイクルの正しい反応順序を促す働きである。

一方、この2次元反応拡散モデルの重要な特徴は触媒反応速度定数が γ -サブユニットの角度に依存することである。結果として、観測された触媒反応速度定数は γ -サブユニット角度の熱ゆらぎの緩和時間スケールによって調節される可能性があり、この驚くべき特徴はナノスケールで動作する分子機械でしか起こりえないものと期待される。

1) C. Li, H. Ueno, R. Watanabe, H. Noji and T. Komatsuzaki: "ATP hydrolysis assists phosphate release and promotes reaction ordering in F_1 -ATPase", Nature Communications, 6(10223): 1-9 (2015)

(7) F_1 分子モーターの回転揺らぎにおける非平衡性が反応動力学に及ぼす効果

F_1 -ATPaseはATPの加水分解エネルギーによって動く回転分子モーターであり、その化学-力学エネルギー間変換効率の高さも相まって、動作機構解明に向けた研究が続けられてきた。近年の一分子計測による研究で、「軸受け」に相当する $\alpha 3\beta 3$ サブユニット上で起こる加水分解中間反応の速度が、 $\alpha 3\beta 3$ の構造変化を介して回転軸 γ サブユニットの回転角度に制御されていることが明らかになり、特に角度依存性の強いリン酸解離過程では γ が溶媒から受ける熱揺らぎをうまく反応に利用していることがわかっている。

本研究では、温度変化とともに γ サブユニットの回転角度揺らぎがどのように変化するかを調べるとともに、それによりリン酸解離、 F_1 結合ATPの加水分解過程の反応動力学にもたらされる影響を調べた。その際、一分子計測では観測可能な温度領域に限られるほか、加水分解前後の角度揺らぎを識別することができないため、 $20\sim 33^\circ\text{C}$ までの実験データをもとに数理モデルを構築してシミュレーションを行い、主に角度揺らぎと各反応にかかる時間スケールを調

べた。

$\alpha 3 \beta 3$ 上で化学反応が起こるまでの間、 γ の回転は細かく揺らぎながら停止している。このことから回転角度に対する自由エネルギーポテンシャル面を化学反応とともに確率的に切り替えるモデルが従来より用いられており、さらに我々のグループは加水分解後に20°程度の小回転が生じることを明らかにし、加水分解待ちとリン酸解離待ちを別々のポテンシャル内の運動として組み込んだ。今回は、温度の異なる時系列データから得た各反応の時間スケールを元に活性化自由エネルギーを求め、これをポテンシャル切り替え率に取り入れることで温度を変えたシミュレーションを可能にした。

計算の結果、温度上昇に伴い回転角度揺らぎがポテンシャルから想定される局所熱平衡分布から外れていき、非平衡性が大きくなっていくことがわかった。これは、溶媒粘性の低下に伴うサブユニットの易動度上昇をはるかに上回るペースで化学反応速度が上昇することで、局所平衡緩和しきる前に次のポテンシャルへの切り替わりが起こってしまうためである。このことは、角度揺らぎの記憶が消失することなく次の反応待ち過程へ移行することを意味し、それにより連続する加水分解待ち時間とリン酸解離待ち時間の間に相関が生じることも明らかになった。従来、加水分解とリン酸解離の2つのステップは独立なポアソン過程として考えられ、それらの反応速度定数は回転角度停止時間の分布を二重指数関数でフィットすることにより見積もられていた。しかし今回の結果は、平衡から大きく外れた状況ではこの仮定が成立せず正しく反応速度定数を見積もることができない可能性を示唆している。実際に、70°C以上でのシミュレーションでは回転停止時間分布が二重指数関数でフィットすることができなかった。このほかにも、リン酸解離過程では温度上昇につれ反応待ち時間中の回転角度分布が反応活性化自由エネルギー障壁の高い領域に局在していくことにより、回転停止時間分布から得られる見かけ上の反応速度定数が温度上昇とともに抑制され、non-Arrheniusな温度依存性が現れることも分かっている。以上から、本研究では、平衡から外れた生体分子系ではArrhenius則から外れた温度依存性とnon-Markovianな反応動力学が生じることが示唆された。しかしながら、今回のモデル設定では、本来、多自由度で記述されるはずの分子モーターの運動を無理やり1自由度に落としたうえで、さらに分子の柔らかさに相当するポテンシャル幅も温度によらず一定と仮定して計算を行っている。今後は隠れた自由度の効果が実効摩擦係数やポテンシャル幅にどのような形で取り入れられるかを調べ、タンパク質の粘弾性を考慮したより正確なモデル化の提案を目指すとともに、回転運動時の $\alpha 3 \beta 3$ サブユニット内の熱散逸についても議論したいと考えている。

1) Y. Tamiya, R. Watanabe, H. Noji, C. Li and T. Komatsuzaki: "Effects of non-equilibrium angle fluctuation on F1-ATPase kinetics in-

duced by temperature increase", Physical Chemistry Chemical Physics, 3(20): 1872–1880 (2017)

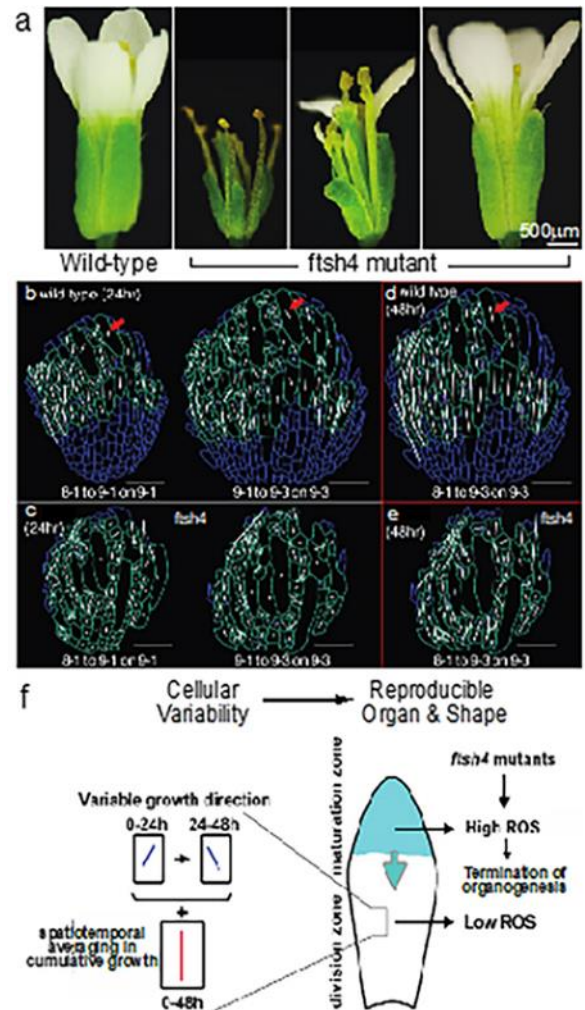


図 5: (a) 開花前 (左) と成熟後 (右) の野生型および *ftsh4*. *ftsh4* の花は同じ花序のものだが、その萼片のサイズは多様である。(b)–(e) 主成長方向における空間的変動。野生型の主成長方向 (PDG; 白線) (b) と 24 時間間隔での成長を計算した *ftsh4* (c) の萼片細胞 (下段)。萼片細胞が示す 24 時間の成長間隔での最大成長方向における時空間変動 (矢印)。白線は最大成長方向を示している。白線の長さはその方向における成長の規模を示している。解析では成長線 (白線) が表示された細胞のみを用いた。(d)–(e) 48 時間にわたる時間平均化。0–48 時間の累積成長の PDG を計算した。野生型の萼片細胞の 48 時間の最大成長方向 (d) は 24 時間の最大成長方向 (b) における積算結果であり、より協調的である。*ftsh4* の萼片細胞 (e) は、48 時間で統合された PDG が平行になっていない中で、野生型よりも時間平均化の変動性が少ない。(f) 細胞成長は変動性が高く、時間によって変化する。例えば、細胞の 24 時間ごとの PDG は左に傾いた後、右に傾くかもしれない。時間および空間による変化は細胞変動を平均的にするため、例えば 48 時間による累積成長では均一な器官を非常に規則的に作り出す。ROS (右図の萼片上部) が細胞の成熟、細胞分裂の縮小、および成長の停止を促進する。成熟した細胞において、ROS の蓄積は先端で始まり底に向かって低下していく (右図の萼片内部の矢印)。*ftsh4* 変異体の原因で、より遅くかつ変動性の少ない細胞成長、細胞分裂の縮小、成長の時空間平均化の抑制、および萼片サイズにおける頑健性の喪失をもたらす ROS の増加、変動、早期の蓄積が起こっている。

(8) 植物の多様な細胞成長から導く正確な器官成長の制御
器官が正しいサイズに到達したことをどのように細胞は「知る」のか、この問題の難易度が非常に高いと考えられ

ている理由は、器官内の細胞のランダムな挙動のためである。例えば、隣り合う植物細胞は多くの場合、全体的なパターンとは異なる仕方でも成長および分裂をする。ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラムの支援の下、我々は植物学者、コンピューター科学者、生物物理学者らと国際共同研究を行い、モデルシステムとしてシロイヌナズナの萼片を調べ、細胞の成長率などの時空間多様性（およびその時間平均化）が正しいサイズに到達する上で必要であるという重要かつ反直感的な結果を導いた。加えて、活性酸素が細胞のランダム性と器官のサイズを制御していることを新規に発見した。

我々はAAA-ATPaseとメタロプロテアーゼ（活性中心に金属イオンが配座しているタンパク質分解酵素）をもつ膜たんぱく質プロテアーゼのひとつであるFtsH4 というたんぱく質に変異導入したftsh4 変異体がシロイヌナズナの器官サイズを変化させることを見出した（図 5a参照）。萼片の計算モデルとして、萼片を“風船”に見立てて、萼片の場所場所に依存して異なる弾性率をランダムに与えて（ちょうど、大小様々な細胞の配置が規則的ではないことに相当）、ある細胞内圧下、平衡に到達するまで膨らませて、“萼片”がどういう形状に到達するかを評価するモデルを構築した。このモデルでは、弾性率を時間空間に渡って均一に与える場合には、“萼片”は均一な形状に到達するが、初期時刻においてランダムに弾性率を与えたモデルでは、いびつな“変異体もどき”の形状に到達し、弾性率の初期空間分布に応じた多様な形状を取る。しかしながら、成長経過とともに非一様な弾性率をランダムに振り直した計算モデルでは、“萼片”は均一な形状に到達し得ることが判明した。このことは、成長時のランダム性の時空間平均化が正常な器官を形成するうえで重要であることを示唆している。実際、ftsh4 変異体は時空間平均化において欠陥がある一方で、野生型の萼片はノイズの多い細胞成長の時空間平均化を経ており、それらをライブイメージングや定量的成長解析を用いて検証した。

更に、我々は細胞成長が時間的にも空間的にも 12 時間間隔で多様であることを見いだした。対照的に、48 時間間隔で細胞とその娘細胞の累積成長方向を観察すると、野生型の萼片の成長方向は萼片細胞の主な成長方向とほぼ均一に平行になった。一方で、変異体の萼片は平均化プロセスで欠陥が生じていることが確認された。変異体の細胞は野生型よりも小さな時空間変動を示すが、48 時間間隔の累積主成長方向は非常に多様であり、なおかつ萼片の主な成長方向と平行にはなっていない（図 5b-e参照）。

数値計算モデルと細胞壁弾性測定実験の結果は、野生型では細胞成長の多様性が高く、ftsh4 変異体では細胞成長の多様性が低い可能性を示唆している。そこで、我々は隣接細胞群の空間的な成長多様性を定量化する手法を開発し、実際に野生型の方が変異体よりも空間的な細胞成長の多様性が高いことを明らかにした。また、野生型とftsh4 変異体の器官の形状を比較するためにFourier解析による形状

多様性の定量的解析を行い、ftsh4 変異体は野生型と比べ萼片のサイズと形の両方で著しく変動性が高いことを明らかにした。

時空間の細胞成長の多様性とその平均化が萼片の形状、成長方向を決めるうえで重要であることが判明したが、一方で、細胞はいつどのように成長を止めるタイミングを知っているのか、また、ftsh4 変異体に見られるサイズおよび形状の高い変動性の原因は何か、といった問いに対しても考察した。

FtsH4 たんぱく質の変異体は活性酸素種（Reactive Oxygen Species, ROS）を増加し、葉の形態異常を起こすことがすでに知られている。そこで、ROSが萼片の成長段階でどのように分布しているかを野生型およびftsh4 変異体で評価した。その結果、野生型では萼片の成長とともに、ROS分布が萼片の先端部（tip）から底部（base）へ優位にシフトしている反面、ftsh4 変異体ではそのようなROS分布の段階的なシフトは顕著に認められず、早期の成長段階ですでに（相対的に）過剰発現し、ROSの分布も萼片に渡って不均一に分布していることを突き止めた。また、対照実験として、ある酵素を用いてROSを減少させることで、ftsh4 変異体の萼片のサイズ・形状が均一化されること、ならびに野生型でROSを減少させると、通常の植物で発見されたものよりも大きな（形状均一な）萼片が生産されることを見出した。

これらの知見を総合して、我々は、ftsh4 変異体の萼片のサイズ均一性が崩れる原因がROSの増加と非一様な空間分布であること、ならびにROSは萼片の成熟と成長の停止を促す内生的成長制御であることを提唱した。ROSが環境条件に成長を適応させたり自身の大きさを調整させたりする応力シグナルおよび発達シグナルの指標となっている可能性があり、今後の研究が期待される。

1) L. Hong, M. Dumond, S. Tsugawa, A. Sapala, A. Routier-Kierzkowska, Y. Zhou, C. Chen, A. Kiss, M. Zhu, O. Hamant, R. S. Smith, T. Komatsuzaki, C. Li, A. Boudaoud and A. H. Roeder: “Variable cell growth yields reproducible organ development through spatiotemporal averaging”, *Developmental Cell*, 38(1): 15-32 (2016)

2) S. Tsugawa, H. Nathan, O. Hamant, A. Boudaoud, R. S. Smith, C. Li and T. Komatsuzaki: “Extracting subcellular fibrillar alignment with error estimation: Application to microtubules”, *Biophysical Journal*, 110(8): 1836-1844 (2016)

（9）毛細胞の周りの引張応力へ微小管応答の定量化

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 6A）が器官サイズに与える影響を調べている。力学シミュレーションモデル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に挑戦した。

共同研究グループによる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。この結果の原因としては、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定量化した(図6B-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6F)。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6G)。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。

(8) (9) は電子科学研究所が学術協定を締結しているリヨン高等師範学校を含めたヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム グラント賞 研究課題名「From stochastic cell behavior to reproducible shapes: the coordination behind morphogenesis (リヨン高等師範学校 Arezki Boudaoud

教授 研究代表)」の研究成果である。

1) N. Hervieux, S. Tsugawa, A. Fruleux, M. Dumond, A. Routier-Kierzkowska, T. Komatsuzaki, A. Boudaoud, J. C. Larkin, R. S. Smith, C. Li and O. Hamant: “Mechanical Shielding of Rapidly Growing Cells Buffers Growth Heterogeneity and Contributes to Organ Shape Reproducibility”, Current Biology, 27(22): 3468–3479 (2017)

(10) 1 細胞ラマンイメージング情報理論的解析手法の開発

生細胞のRaman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。このように多くの情報を明らかにしているにも関わらず、現在のRaman画像の解析手法は、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と言える。さらに、我々は細胞スペクトルの分類に情報理論を活用した。すなわち、レート歪理論によるクラスタリングを用いることで、計測誤差の数ある原因の定量化および組み込みをすることで、雑音を含むRamanスペクトルの分類の精度を格段に高める

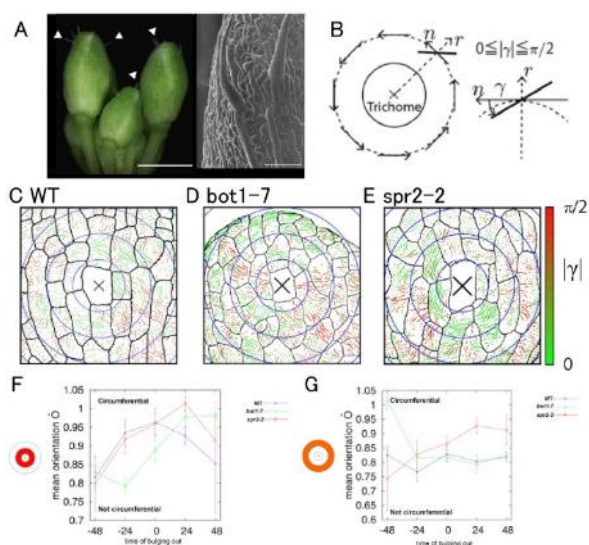


図6. A) シロイヌナズナ萼片の毛細胞。B) 微小管配向の円状配向度の定量化方法の概念図。C-E) 野生型と変異体の微小管配向の円状配向度の空間分布。F-G) 円状配向度の比較 (F: 10μm–20μm, G: 20μm–30μm)。

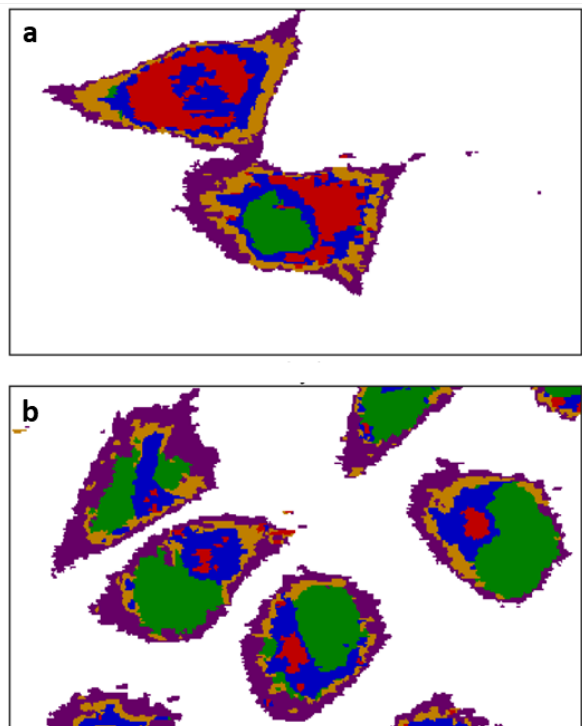


図7: 空間的にコヒーレントな細胞領域に示される癌性および非癌性のヒトの濾胞甲状腺細胞の Raman 顕微鏡画像のスペクトルの分類。内部の特殊な細胞環境を示す a) 濾胞甲状腺癌細胞と、b) ヒトの濾胞甲状腺細胞。

ことができた。図7ではそれぞれのスペクトルのクラスタが色分けされており、濾胞甲状腺癌細胞(図7a)とヒトの濾胞甲状腺細胞(図7b)の範囲が空間的にコヒーレントな領域に分類されており、それぞれがおおよそ化学的に特殊な細胞環境を示している。この結果を踏まえ、現在の研究ではそれぞれのクラスタが細胞ごとに占める量に焦点を当てることで、癌性および非癌性の細胞を識別する手法の提案を目指す。

(11) 悪腕存在チェックアルゴリズムの開発

病気や機械の故障の診断などでは、どこか一箇所でも異常があると問題があるものと診断される。そのような診断では、最初に異常が見つかった時点で診断を打ち切って、異常ありと結論づけることができる。このような異常のあるなしをできるだけ速く診断する問題は、腕を引く毎に各腕ごとに固有な区間 $[0,1]$ 上の分布に従い損失を被る、損失版K腕バンディット設定において、損失平均がある閾値以上である腕が存在するか否かを、できるだけ少ない試行回数(腕を引く回数)で判定する「悪腕存在チェック問題」として定式化できる。

悪腕存在チェック問題では、与えられたグレイゾーン幅 $\Delta \in (0,0.5)$ と閾値 $\theta \in (\Delta, 1-\Delta)$ に対し、損失平均 μ が $\theta + \Delta$ より大きければ正の腕、 $\theta - \Delta$ より小さな場合は負の腕とする。与えられた許容誤り確率 $\delta \in (0,0.5)$ に対し、正の腕が存在する場合には $1-\delta$ 以上の確率で「正」、負の腕しか存在しない場合は $1-\delta$ 以上の確率で「負」と出力するアルゴリズムを (Δ, δ) -悪腕存在チェックアルゴリズムと呼び、できるだけ試行回数が少ない (Δ, δ) -悪腕存在チェックアルゴリズムを開発することを目標とする。この設定に近い研究として、閾値バンディット問題と最良腕識別問題がある。悪腕存在チェック問題が少なくとも一つ正の腕を見つければいいのに対し、閾値バンディット問題はすべての正と負の腕を正しく区別しなくてはならない。また、最良腕識別問題は、損失平均が閾値よりも高い腕ではなく、最も高い腕を特定しなければいけない。

本研究では (Δ, δ) -悪腕存在チェックアルゴリズムにおいて、グレイゾーン幅 Δ がある程度大きい場合に、腕の正負の判定を少ないサンプル数で行える腕判定規則をもつアルゴリズムのサンプル複雑度の分析を行った。また、閾値バンディット問題に対する方策APTを悪腕存在チェック問題に合わせて改良を行ったAPT-BCと最良腕識別問題に対するLUCB方策を腕選択方策としたLUCB-BCに加え、累積報酬最大化問題に対するUCB方策を腕選択方策として採用したUCB-BCを実行した際の停止までのサンプル数を、シミュレーション実験により比較を行った(図8)。この実験ではAPT-BCの平均停止時刻がいつも最も早かった。また正の腕が多いときにはその差は顕著であった。これは、LUCB-BCやUCB-BCが複数の正の腕を多く選択してしまうのに対し、APT-BCは一つの正の腕を集中して引く傾向があるためだと考えられる。

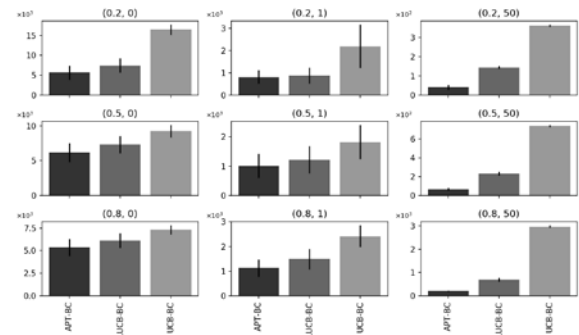


図8: 人工データによるシミュレーション実験の結果 ($\Delta=0.1$, $\delta=0.001$)。損失がベルヌーイ分布に従う100腕のうち m 腕を平均損失が閾値よりも大きな腕とし、 $100-m$ 腕を平均損失よりも小さな腕とし、APT-BC、LUCB-BC、UCB-BCの100回実行した平均停止時刻とその95%信頼区間をグラフにした。各グラフのタイトルは閾値 θ と正腕の個数 m を表す。

(12) ラマン顕微分光画像の機械学習的アプローチ

機械学習によるデータ分析を組み合わせたラマン分光測定は、生体の異なる状態の組織におけるラマンスペクトルの違いを詳細に分析する強力な診断ツールと成り得る。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りうる。なぜなら、ラマンイメージングは特定の分子に関する構造および化学情報をもたらすだけでなく、分析したサンプル全体の情報をももたらすため、あえてマーカー蛋白質によって同定する必要がないからである。

このラマン分光測定による診断において、適切なデータマイニング法の開発が要となる。そこで、ラマン信号に内在する分子のスペクトル差を参照することにより、基本的な組織型、疾病の段階を理論的に識別するアルゴリズムのプラットフォームを我々は開発している。特に我々は(CMDSもしくはISOMAPのような)次元削減や、分類に基づくアンサンブル学習(ランダムフォレスト)を行なっている。次元削減は遥かに少ない次元で高次元データに内在する構造を探ることを可能にし、かつ、データを可視化することで異なる組織状態に対応するクラスタリングを行える。また、ランダムフォレストはラマンスペクトルの構造を学習することにより、スペクトルの特徴から最も関連のあるクラスタを見出すものである。非アルコール性脂肪肝疾患(NAFI)の線維症を予測するラットモデルを用いて、次元削減およびランダムフォレストをラマンイメージングに対して実行することで、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、疾病の異なる段階を識別可能な特徴的なラマンスペクトルの周波数を同定し、NAFIの状態を2つに分類した。1つが安定的なNAFIで、もう1つがNAFIに進行中の非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である。NAFIスペクトルは通常型およびNASHの両方と大きく重複している部分

と異なっている部分の両方が観察され、不均一性が見られている。

我々の手法でサンプルに内在する生化学的情報を抽出することにより、NAFLの異なる状態を識別するためのバイオマーカーが特定可能であり、またランダムフォレスト分類器を用いて、「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と蛋白質に関連することを示した(図9)。「NASH」では脂質の大量蓄積により、「非NASH」とはタイプの異なる脂質になっている可能性がある。この診断方法が、ラットモデルのNAFLの線維症の予測に対して新たなツールとなりえ、ひいてはヒトの脂肪肝疾患の分析に非常に有効となり得ると考えている。

(10)–(12)は科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業/CREST「情報計測」,「一細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断の迅速解析技術の開発」(H28–33, 小松崎民樹教授代表)の成果である。

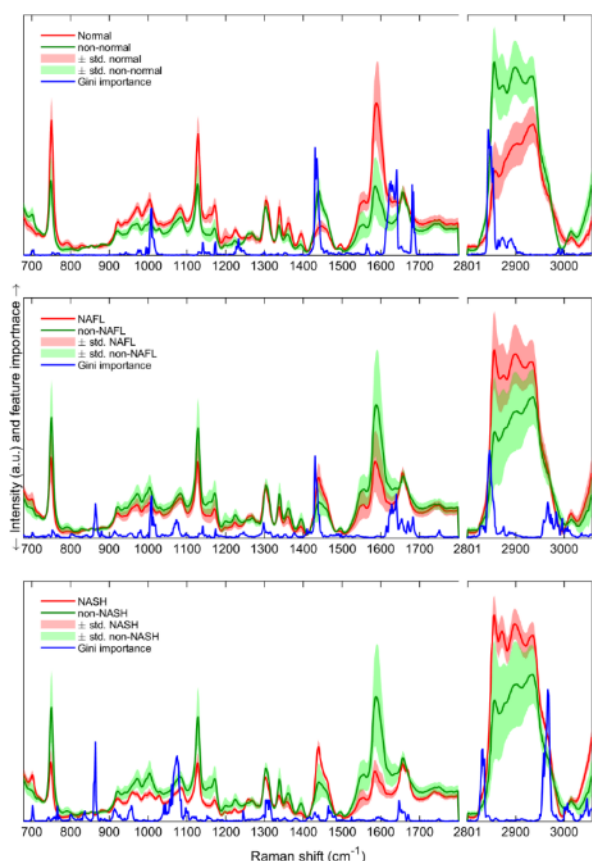


図9:「正規型」対「非正規型」(上段)、「NAFL」対「非NAFL」(中段)、「NASH」対「非NASH」(下段)における重要な特性。

(13) 細胞の役割分化のデータ科学

集団的細胞運動は、例えば、胚発生、癌転移、創傷治癒といった、いくつかの生物学的過程の中で極めて重要な役割を果たしている。Madin - Darbyイヌ腎臓(MDCK)上皮細胞の集団運動時に、突如現れた特殊化した“リーダー”と呼ばれる細胞が“フォロワー”と呼ばれる周辺の細胞群に対

してリーダー的な役割を担い上皮組織の全体性を保ちつつもコロニーの境目から出てきている様子が明らかになっている。最近の研究では、遊走コロニーの中でリーダー細胞に先導されて起こる末端での突起の発生のきっかけとなる生体分子が示された。しかし、リーダー細胞の出現の背後にある物理的現象は、未だ理解が深まっていない。上皮細胞の集団運動におけるリーダー細胞出現時の物理的現象の変化を理解するために、我々は軟コラーゲンゲル基質の上で培養されたMDCK上皮シートの位相差顕微鏡画像の経時変化(生命融合科学コース芳賀永教授らにより提供)から得られた速度場に注目した。個々の細胞追跡に特有の技術的問題(画像系列や細胞分裂の蛍光コントラストの不一致)を避けるために、ここでは上皮組織の速度場は粒子画像速度測定(PIV)技術を用いて得ている。実際に、PIVは連続画像の相互相関から局所変位ベクトルを抽出しており、通常、流体力学で用いられている。位相差顕微鏡の画像の構造のおかげで、我々の研究では実験系に微小なトレーサーを加える必要はない。

図10はPIV分析から得られた速度場の代表的なスナップ写真である。コロニーで突起が起こる前に、細胞はやや協働的ではない運動をしており、ともすれば、不規則かつ時には回転するような動きを見せていたことが観測された。しかしながら、リーダー細胞が現れた後は、この分析で観測されたように、細胞群の細胞がリーダー細胞の方向に沿って協働的に運動している。PIV技術で得られた速度場に基づき、時間ごとの速度の大きさの分布を計算した。突起が現れる前の初期段階と比べると、コロニーで突起が現れた後(観測を始めてから35時間後)では分布が広がることが分かった。これは、高い可動性を示すリーダー細胞に先導されて境界から指状に前に出る状態が出現し、さらに、リーダー細胞はフォロワー細胞とカドヘリンにより仲介された接触を強く保っているからである。そのため、表面の前身の間もフォロワー細胞も高い可動性を示し、結果として指状突起が現れた後は平均速度が上昇している。多次元尺度構成法を用いて、我々はリーダー細胞がコロニーに出現し始める際に、速度の大きさの分布があるクラスタから別のクラスタに変化するということを発見した。我々は、コロニーにおけるリーダー細胞の出現が観測される他の類似の実験においても、今回の結果と整合する結果が得られるだろうと考えている。

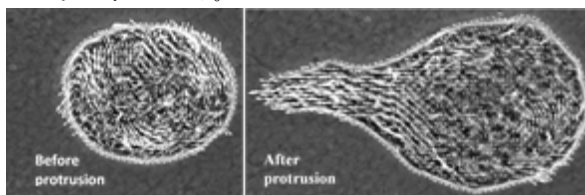


図10. 代表的な速度マップ: 速度マップは上皮細胞の上のみでプロットしており、軟コラーゲン基質上の培養されたMDCK細胞の位相差顕微鏡の画像の上に重ねて描かれている。

(14) アメーバにおけるリーダーフォロアー細胞の役割分化

細胞の集団運動は、例えば、癌の成長、創傷治癒、器官発生といった多くの生物学的過程において重要である。単細胞生物のコロニー、例えばアメーバ*Dictyostelium discoideum*(Dicty)は、ヒト組織を理解する上での望ましい特性を有している。この研究では情報理論的観点からそのシステムを分析することで、細胞凝集を明らかにすることを目指す。加えて、システム内での情報伝達を研究することで、細胞の影響の定量化、リーダーおよびフォロワー細胞の分類、命令を下す際のルールの理解を可能とする。

Dicty細胞はサイクリックAMPと呼ばれる化学物質を放出することにより連絡を取り合うが、このサイクリックAMPは普遍的な化学物質であり、例えばヒトおよび動物の肝臓において糖類をATPに変換する役割を担っているものである。Dicty細胞はサイクリックAMPの勾配に近づくことでに反応し、さらにサイクリックAMP自体を放出する。結果として、反応拡散系で有名なペロウソフ・ジャボチンスキー反応のような、細胞群を通るらせん波のパターンを生み出すこととなる。このようならせん波は心不整脈のような心臓の異常を引き起こす事も知られている。よってDicty細胞を理解することは、細胞の集団運動の理解を助けるだけでなく、生体系におけるらせん波の出現を理解することに繋がる。

直近ではDicty細胞を実験とシミュレーションの両方から研究した。実験では、図 11 に示したように、Dicty細胞の凝集による系の変化を調べるため、粒子画像流速測定を用いて速度場を算出した。凝集過程の発生につれて速度がますます空間的に相関するため、Shannonエントロピーによる凝集の予測が可能であることを発見した。加えて、細胞の凝集が始まると時間と共に「典型的」と「非典型的」の定義が変わるため、一連の典型性の手法により数時間前に凝集を予測することができる。さらには、個別の細胞のサ

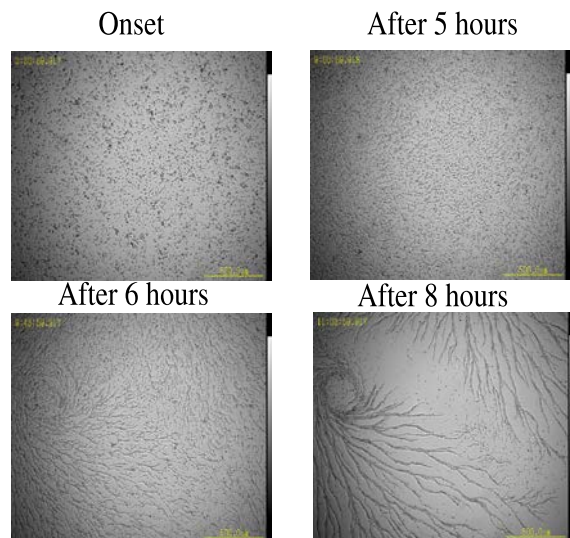


図 11 : Dicty 細胞の典型的な凝集過程

イクリックAMP濃度をたどることにより、リーダーおよびフォロワー細胞間でのエントロピーの移動がリーダー細胞特定のための有力なツールとなる。移動エントロピーが非対称があれば、リーダー-フォロワー関係が生じているであろうことを意味している。しかしながら、大きな細胞群の中での移動エントロピーの使用にはいまだ課題が残っており、更なるデータが必要となる。そのため、現在、大規模データセットの自動粒子追跡法に取り組んでいる。

(15) 時間分解法を用いた、組織深部の蛍光ターゲットイメージング手法の開発

ガンなどの病変部を放射性プローブにより高感度に検出する方法が実用化しているが、被曝や特殊な施設を必要とするなど問題が多い。放射性プローブを蛍光プローブなどに置き換えることによりそれらの問題は解消できると考えられるが、組織に埋め込まれた蛍光プローブの検出は極めて難しい。これは生体組織が強い散乱吸収を持つためである。しかし光子検出システムとパルスレーザーを用いた高い時間分解能を持つ計測により、深さ 1 cm 程度の蛍光プローブについても検出可能であることがわかってきている。しかし、実際にその空間的分布を知るいわゆる蛍光トモグラフィ手法は、現在も研究途上にある。本研究では、時間分解蛍光検出システムの開発とそこからの時間応答データを用いた蛍光トモグラフィ手法の開発とを行った。

蛍光のトモグラフィを行うためには、複数の空間的に異なる点において蛍光の時間応答関数を計測する。時間応答関数には、蛍光プローブの蛍光減衰特性とともに組織内を伝播した光路に関する情報が含まれる。これらに対し、光伝播の数値モデルを作り、その結果と比較しその差が小さくなるような操作を行い画像を得る。今回は、光伝播を輸送方程式で記述する一方、励起光は一樣な半空間の媒体での近似的な解析式を用いて単純化した。

アルゴリズムを確認するために、モンテカルロ法により光伝播をシミュレーションし、その結果をデータと見立て画像再構成を行った。シミュレーションでは半空間の組織を考え、その中に球形の蛍光ターゲットを設置した。半空間の表側の4箇所ですら順に光を入れ、12箇所の検出点で蛍光を観測したとした。それによる再構成画像を図12に示した。図12の A、B は各ピクセルでの蛍光ターゲットの吸収係数に制限を与えないいわゆるピクセルベースの画像再構成の結果である。赤の丸は真の位置を示す。ピクセルベースの結果においても、真の像に近い分布を再構成することができたが、値は小さくまた分布は広がっている。ここに、蛍光ターゲットでの値の分布がないとし2値化するような拘束を導入し、いわゆるレベルセット法により画像を再構成した結果が C,D である。2値化し解を制限することにより画像は大幅に改善し、また値自身も真値に近づいた。

今後は、実際の実験データを用いた画像再構成を進めるために、より計算付加が少ない、拡散方程式での光伝搬モデルを用いるとともに、安定でロバストなアルゴリズムの

構築を目指す。

1) K.Prieto, and G.Nishimura, “A new scheme of the time-domain fluorescence tomography for a semi-infinite turbid medium.” Opt.Rev. **24**, 242-251, (2017)

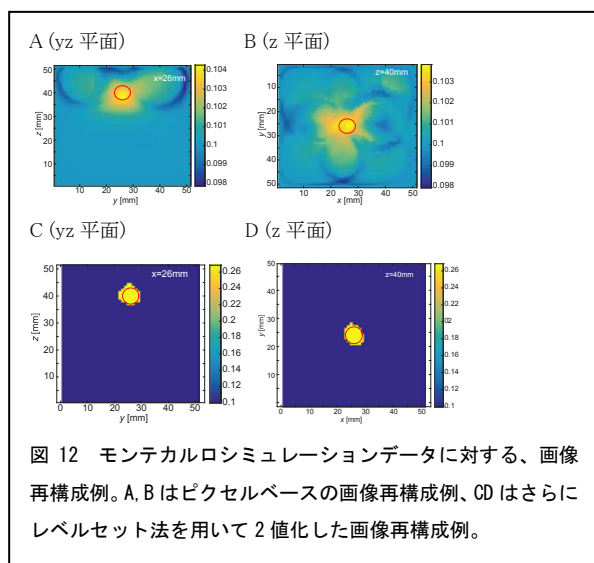


図 12 モンテカルロシミュレーションデータに対する、画像再構成例。A, B はピクセルベースの画像再構成例、CD はさらにレベルセット法を用いて 2 値化した画像再構成例。

(16) 光子検出システムを用いた生体組織の散乱光ゆらぎ測定の研究

組織レベルでの散乱光揺らぎ計測の定量化を行うために、生体組織模擬試料の多重散乱光揺らぎ計測と Time-of-Flight (TOF) 計測とを同時に測定するシステムを構築し、解析を行った。

生体組織に入射した光は、組織の強い散乱の影響を受け、組織内を拡散的に透過する。可干渉性の高い光が入射した場合、組織内の散乱粒子が動きにより、光強度が揺らぐため、その揺らぎを計測することにより組織の動的な情報を得る事ができる。通常の単散乱の時と異なり、多重に光は散乱され、また散乱回数は確率的に分布する。この分布は光路長分布に比例することから、もし光路長分布がわかれば、散乱体の動き（平均 2 乗変位）を評価することができる。生体組織の場合、均一と近似したとしても組織の光学定数が未知であるため、同時にそれらを知る必要がある。そのため光学定数は、ピコ秒の短パルス光入射に対する時間応答関数を測定し光路長分布を直接得ることのできる、TOF法を用い、それと同時に散乱光の揺らぎを光子相関法で計測する。短パルス光は、可干渉性が低いため、そのままでは散乱光の揺らぎを計測するのは難しいため、可干渉性の高い単一縦モードレーザーの光を同時に入射し、全く同じ光学系で同時に両者を測定できるようにシステムを構築した。また、高速に光子相関を計測するためデバイスも新規に試作した。

組織模擬試料として脂質粒子（イントラリピッド）の懸濁液を用いそこで光子相関測定とTOF測定を行った。図13にその結果を示した。図13(左)は光子相関関数を示し、入射検出間距離(ρ)を変え、また単一縦モード(CW)レーザーのみ

の入射とピコ秒パルスレーザーとの同時入射の結果を示している。CWレーザーのみの入射の場合に比べパルスレーザー入射の場合は振幅が減少するとともに、パルス光の繰り返し周期に対応する振動が見られる。距離が増加すると散乱回数が増加するため相関関数の減衰は速くなっている。パルス光を入射した場合でも、相関関数の減衰はCWのみの入射と一致することから、光子相関計測にパルスレーザー光が影響していないことが示されている。一方、同時に計測した時間応答特性は図13(右)に示されている。半無限媒体と考えたときの解析解を合わせることで、イントラリピッド溶液の光学定数を決定することが出来た。これを相関関数の解に入れデータに当てはめることにより、光路長の影響を取り除いた減衰時間を得る事ができた。この減衰時間は、十分薄め単散乱条件下で得られた減衰時間と比較することができ、ほぼ値が一致した。このことから同時測定により多重散乱の影響を取り除き相関関数を解析できることが示されている。

実際の生体組織では、吸収が大きく変化する。そのため、光路長は同一組織でも変化した個体間の差も大きい。そのため、多重散乱の影響を排することができることは極めて有用であると結論できる。この手法を用い生体組織の散乱体の動的な性質の解析へと応用して行く予定である。

1) G.Nishimura “Design of a full photon-timing recorder down to 1-ns resolution for fluorescence fluctuation measurements”, Review of Scientific Instruments, **86** : 106108 (2015)

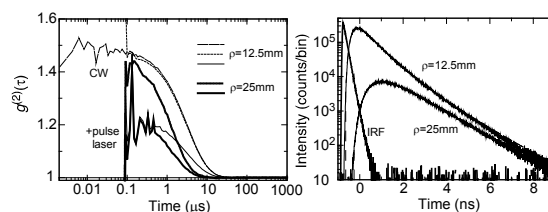


図13 イントラリピッド溶液の光子相関測定(左)とTOF測定(右)結果

(17) 時間分解法を用いた、高感度蛍光ターゲット検出法の開発

これまで、光子検出システムとパルスレーザーを組み合わせた高い時間分解能を持つ計測により、深さ 1 c m 程度に埋め込まれた蛍光プローブについての画像再構成手法を研究してきた。しかし画像再構成には多大な計算時間を要するなど実用に至るには、課題が多い。しかし、実際の医療現場では、その存在と定性的な位置に関する情報だけでも実用になる可能性があり、その方法を考察した。

蛍光体が組織などに埋め込まれている場合、検出限界は背景光により覆い隠されることによる。特に強い散乱体である場合、蛍光体の像が著しく広がることと、媒質の吸収による強度の減衰が相まって、背景光に埋もれ易くなっている。そのため、背景光と蛍光体由来の蛍光とを区別して測定することにより、より蛍光体の検出能を上げることが

できる。蛍光プローブに用いる色素は臨床に使用可能なインドシアニンググリーン(ICG)に限られるため、その制限のもとに、時間応答の違いから区別する方法を確かめた。図14には食肉をヒト組織と見立てたファントムを用い、ICGを含む蛍光体を埋め込みその蛍光の励起光パルスに対する時間応答関数を測定した。背景光の時間応答は蛍光体のそれよりも速く、その違いは2ns付近で最大であった図14(a)。その時間領域の強度を用いて蛍光像を作ったものと(gated)、定常光で得られるであろう蛍光像(total)を比較した(図14(b))。背景光が主体となる辺縁部での強度が時間領域を選ぶことにより下がり、コントラストが上昇していることがわかる。背景光と蛍光と強度比をコントラストと定義し、それを示したのが図14(c)である。コントラストは約5倍改善した。これは生体組織に埋め込まれた蛍光体についてより高感度に検出可能であることを示している。今後、センチネルリンパ節の検出などの実際のヒトへの応用へと進める。

1) 西村 吾朗：特願2017-181583、「生体検査装置及び生体検査方法」、2017.9.21。

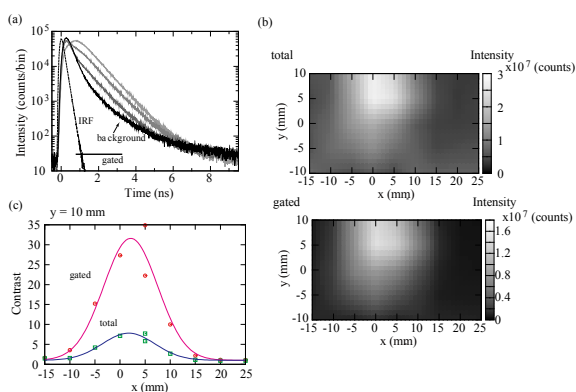


図 14: 蛍光体を埋め込まれたファントムでの時間応答関数 (a) とそれを用いて得られた蛍光像 (b)。また蛍光像の $y=10\text{mm}$ でのコントラストのプロファイル (c)。

4. 資料

4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) J. N. Taylor, M. Pirchi, G. Haran and T. Komatsuzaki: “Deciphering hierarchical features in the energy landscape of adenylate kinase folding/unfolding”, J. Chem. Phys. Special Issue on Single Molecule Biophysics, 148: 123325-1-123325-14 (2018)(invited)
- 2) Y. Tamiya, R. Watanabe, H. Noji, C. Li and T. Komatsuzaki: “Effects of non-equilibrium angle fluctuation on F1-ATPase kinetics induced by temperature increase”, Physical Chemistry Chemical Physics, 3(20): 1872-1880 (2017)
- 3) N. Hervieux, S. Tsugawa, A. Fruleux, M. Dumond, A. Routier-Kierzkowska, T. Komatsuzaki, A. Boudaoud, J. C. Larkin, R. S. Smith, C. Li and O. Hamant: “Mechanical

Shielding of Rapidly Growing Cells Buffers Growth Heterogeneity and Contributes to Organ Shape Reproducibility”, Current Biology, 27(22): 3468-3479 (2017)

- 4) J. Alfermann, X. Sun, F. Mayerthaler, T. E. Morrell, E. Dehling, G. Volkmann, T. Komatsuzaki, H. Yang and H. D. Mootz: “FRET monitoring of a nonribosomal peptide synthetase”, Nature Chemical Biology, 13: 1009-1015 (2017)
- 5) H. Teramoto, K. Kondo, S. Izumiya, M. Toda and T. Komatsuzaki: “Classification of Hamiltonians in neighborhoods of band crossings in terms of the theory of singularities”, Journal of Mathematical Physics, 58: 073502-1-073502-39 (2017)
- 6) K. Prieto, and G. Nishimura, “A new scheme of the time-domain fluorescence tomography for a semi-infinite turbid medium.” Opt.Rev. **24**, 242-251, (2017)
- 7) K. Prieto, and G. Nishimura, “A novel approach for the time-domain fluorescence imaging of a semi-infinite turbid medium: Monte Carlo evaluation.” SPIE Proc., 10059, 1005910 (2017).
- 8) L. Hong, M. Dumond, S. Tsugawa, A. Sapala, A. Routier-Kierzkowska, Y. Zhou, C. Chen, A. Kiss, M. Zhu, O. Hamant, R. S. Smith, T. Komatsuzaki, C. Li, A. Boudaoud and A. H. Roeder: “Variable cell growth yields reproducible organ development through spatiotemporal averaging”, Developmental Cell, 38(1): 15-32 (2016)
- 9) S. Tsugawa, H. Nathan, O. Hamant, A. Boudaoud, R. S. Smith, C. Li and T. Komatsuzaki: “Extracting subcellular fibrillar alignment with error estimation: Application to microtubules”, Biophysical Journal, 110(8): 1836-1844 (2016)
- 10) G. Nishimura, K. Awasthi, and D. Furukawa, “Fluorescence lifetime measurements I heterogeneous scattering medium,” J.Biomed.Opt. 21, 075013 (2016).
- 11) C. Li, H. Ueno, R. Watanabe, H. Noji and T. Komatsuzaki: “ATP hydrolysis assists phosphate release and promotes reaction ordering in F1-ATPase”, Nature Communications, 6(10223): 1-9 (2015)
- 12) Y. Nagahata, S. Maeda, H. Teramoto, T. Horiyama, T. Taketsugu and T. Komatsuzaki: “Deciphering Time Scale Hierarchy in Reaction Networks”, The Journal of Physical Chemistry B, 120, 1961-1971 (2016) (invited)
- 13) Y. Sumiya, Y. Nagahata, T. Komatsuzaki, T. Taketsu and S. Maeda: “Kinetic Analysis for the Multistep Profiles of Organic Reactions: Significance of the Conformational Entropy on

the Rate Constants of the Claisen Rearrangement”, The Journal of Physical Chemistry A, 119(49) : 11641-11649 (2015)

- 14) G. Nishimura “Design of a full photon-timing recorder down to 1-ns resolution for fluorescence fluctuation measurements”, Review of Scientific Instruments, 86 : 106108 (2015)
- 15) H. Teramoto, M. Toda, M. Takahashi, H. Kono and T. Komatsuzaki: “Mechanism and Experimental Observability of Global Switching Between Reactive and Nonreactive Coordinates at High Total Energies”, Physical Review Letters, 115(093003) (2015)
- 16) H. Teramoto, M. Toda and T. Komatsuzaki: “Breakdown mechanisms of normally hyperbolic invariant manifolds in terms of unstable periodic orbits and homoclinic/heteroclinic orbits in Hamiltonian systems”, Nonlinearity, 28(2677) (2015)

4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

4.3 総説・解説・評論等

- 1) 小松崎 民樹: 化学反応理論の普遍性: GRRM に期するもの、IQCE NEWS No.57, 1(2018).
- 2) 西村 吾朗 : 「組織等散乱体内部に含まれる蛍光物質の高感度検出技術」、ケミカルエンジニアリング、63(2):165-170 (2018).
- 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): 3190-3196 (2017)
- 4) 伊藤創祐, 沙川貴大: 「ネットワーク上の情報熱力学とその生体情報処理への応用」、日本物理学会誌、72(9):658 (2017)
- 5) 伊藤創祐: 「《講義ノート》ネットワーク上の情報熱力学とその生体情報処理への応用 (第 62 回物性若手夏の学校 集中ゼミ)」、物性研究、6(4):064232 (2017)
- 6) 西村 吾朗 : 「近赤外生体分光に関する最新技術」、光アライアンス、28(6): 7-10 (2017).
- 7) L. Wiesenfeld, W. Thi, P. Caselli, A. Faure, L. Bizzocchi, J. Brandão, D. Duflot, E. Herbst, S. J. Klippenstein, T. Komatsuzaki, C. Pizzarini, O. Oncero, H. Teramoto, M. Toda, A. Avoird and H. Waalkens : 「Theory of Gas Phase Scattering and Reactivity for Astrochemistry」、Report from the Workshop on Theory of Gas Phase Scattering and Reactivity for Astrochemistry Nov 23 - Dec 4, 2015, 1-24 (2016)
- 8) 小松崎 民樹 : 「データ科学雑感」、生物物理、54(4): 197 (2016)

- 9) 寺本 央、戸田 幹人、河野 裕彦、高橋 正彦、小松崎 民樹 : 「化学反応の行き先を変える“スイッチ”—エネルギーの上昇で反応経路が切り替わる新現象」、月刊化学、71(5): 25-30 (2016)

- 10) 西村 吾朗 ” 生体組織イメージング蛍光画像再構成のその方法と課題”, 光アライアンス 27:6-11 (2016).

4.4 著書

- 1) M. Tavakoli, J. N. Taylor, C.-B. Li, T. Komatsuzaki and S. Pressé : “Single Molecule Data Analysis: An Introduction” Advances in Chemical Physics”, John Wiley & Sons Inc. 162, 205-306 (2017)
- 2) 永井 健治、富樫 祐一(編)、小松崎 民樹(著) : 「少数性生物学: 第 5 章 「少数の個性—分子にも個性?」」、株式会社 日本評論社 (2017)

4.5 講演

a. 招待講演 (国際学会)

- 1) S. Ito* : “Stochastic thermodynamics of information”, Frontiers of complex systems science: soft matter, biophysics, and statistical physics, Institute of Physics Auditorium, Academia Sinica, Taipei, Taiwan (2018-01).
- 2) T. 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, Seoul National University, Korea (2017-11)
- 3) T. 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, Hotel Mercure Dijon, France (2017-09)
- 4) S. Ito* : “Thermodynamics of information on biochemical signaling networks”, Deciphering complex energy landscape and kinetic network from single molecules to cells: a new challenge to make theories meet experiments, Hotel Mercure Dijon, France (2017-09)
- 5) G. Nishimura*, “Near-infrared fluorescence detection and its medical applications,” The 10th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME2016), Tochigi Prefecture Culture Center Utsunomiya, Japan (2016.8.4-6)
- 6) T. Komatsuzaki* : “Global Transition States in Reaction Network”, Telluride Workshop on Chemistry & Dynamics in Complex Environments, Telluride Elementary School, United States of America (2017-06)
- 7) T. Komatsuzaki* : “Data-driven mathematics in single

cell Raman imaging”, Telluride Workshop on The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells, Telluride Elementary School, United States of America (2017-06)

- 8) T. Komatsuzaki*: “A kinetic disconnectivity graph to decode timescale hierarchy buried in reaction networks”, Conference on Energy Landscapes: Theory and Applications, The Centre IGESA, France (2016-06 ~ 2016-07)
- 9) C. Li*: “From single molecule time series to networks and dynamics: approaches from information theory”, Conference on the Time in Biological Systems and Beyond, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan (2016-03)

1 0) H. Teramoto*, M. Toda and T. Komatsuzaki*: “Classification of Electron Energy Level Crossings in terms of the Theory of Singularities and Analysis of Non-Adiabatic Transitions around the Crossings”, Computational Chemistry (CC) Symposium in ICCMSE, Metropolitan Hotel, Greece (2016-03)

1 1) T. Komatsuzaki*: “Toward deciphering cell individuality in systems biology”, Symposium #137 Life at Small Copy Numbers (The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies), Sheraton Waikiki, Hawaii, USA (2015-12)

1 2) T. Komatsuzaki*: “Energy landscapes and conformation network learned from single molecule time series”, Symposium #121 Deciphering molecular complexity from protein functions to cellular network (The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies), Convention Center, Hawaii, USA (2015-12)

1 3) 小松崎 民樹*: “Single Molecule Biophysics: How can One Dig the Underlying Network from Noisy and Short Time Series?”, International Conference on “Challenges in Data Science: a Complex Systems Perspective”, Torino, Italy (2015-10)

1 4) G. Nishimura*: “Diffuse Optical Tomography – Actual Problems in Reconstruction with Time-domain Data”, The 9th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME2015), Okayama Convention Center, Okayama, Japan (2015-06)

b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 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、御茶ノ水 AT I 会議室 (2018-03)
- 2) 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、早稲田大学西早稲田キ

ャンパス (2018-03)

- 3) 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、神戸国際会議場 (2017-12)
- 4) 伊藤 創祐*: “生化学系の情報熱力学”, 第 60 回自動制御連合講演会、電気通信大学 (2017-11)
- 5) 小松崎 民樹*: “How can one quantify singularity in cells from Single Cell Raman Imaging?”, 第 55 回日本生物物理学会年会、熊本大学黒髪北地区 (2017-09)
- 6) 伊藤 創祐*, ten Wolde Pieter rein: “Information thermodynamic study of biochemical clock”, 第 55 回日本生物物理学会年会、熊本大学黒髪北地区 (2017-9)
- 7) 伊藤 創祐*: “生体適応センサーの情報熱力学”, 日本神経回路学会 時限研究会 2017、京都大学吉田キャンパス、Japan (2017-7).
- 8) 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、ウインクあいち (2017-05)
- 9) 西村 吾朗*: “Time-domain fluorescence diffuse optical tomography for quantitative imaging of a fluorescence target in deep biological tissue” 第 94 回日本生理学会大会、浜松アクトシティコンgresセンター、浜松 (2017.3.28-30).
- 10) 小松崎 民樹*: “マイノリティ細胞を彫り出すデータ科学”, 第 39 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (2016-11 ~ 2016-12)
- 11) 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、つくば国際会議場 (2016-11)

c. 一般講演 (国際学会)

- 1) T. Suzuki, R. Saito, N. Kitada, T. Koike, S. Maki, Y. Michiwaki, G. Nishimura, H. Niwa and Y. Yamada, “Aspiration Risk Detection Using Oral Administration of Fluorescent Food – Preliminary Experiments Using Meat Phantoms”, 2017 IEEE International Conference on Cyborg and Bionic Systems (CBS 2017, Oct.17-Oct.19, Science Park of Beijing Institute of Technology, Beijing, China).
- 2) H. Teramoto*: “Application of Singularity Theory to Material Sciences”, Geometric and Algebraic Singularity Theory, Będlewo Conference Center, Poland (2017-09)
- 3) K. Prieto, and G. Nishimura, “A novel approach for the time-domain fluorescence imaging of a semi-infinite turbid medium: Monte carlo evaluation”, Bios SPIE Photonics West, The Moscone Center, San Francisco, CA, USA (2017.1.28-2.2)
- 4) K. Hattori, H. Fujii, G. Nishimura, K. Kobayashi and M. Watanabe, “Quantitative method to determine the optical properties of melons by the photon diffusion equation”, Asian NIR Symposium 2016 (ANS2016), Shiroshima

- Kanko Hotel, Kagoshima, Japan (2016.11.30-12.3)
- 5) H.Fujii, G.Nishimura, K.Hattori, K.Kobayashi and M.Watanabe, "Near-infrared optical properties of white bread using the light propagation model," Asian NIR Symposium 2016 (ANS2016), Shiroyama Kanko Hotel, Kagoshima, Japan (2016.11.30-12.3)
 - 6) K.Hattori, H.Fujii, G.Nishimura, K.Kobayashi and M.Watanabe, "Optical properties of melons determined by an analysis based on the photon diffusion equation," Furst Fiid Chemistry Conference - Shaping the Guture of Food Quality, Health and Safety, NH Grand Hotel Kransnapolsky, Amsterdam, The Netherlands (2016.10.30-11.1)
 - 7) K.Prieto and G.Nishimura, "A new strategy of the time-domain fluorescence imaging for a semi-infinite turbid media," 2nd Biomedical Imaging and Sensing Conference 2016 (BISC2016), Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2016.5.18-20).
 - 8) J. N. Taylor*, A. F. Palonpon, C. Li, K. Fujita and T. Komatsuzaki : "Data-driven quantification of heterogeneous microenvironments in live-cell Raman microscopic images", The Biophysical Society 2016 BPS Annual Meeting, Los Angeles Convention Center, USA (2016-02)
 - 9) J. N. Taylor*, A. F. Palonpon, C. Li, K. Fujita and T. Komatsuzaki : "Data-driven quantification of heterogeneous microenvironments in live-cell Raman microscopic images", Symposium #121 Deciphering molecular complexity from protein functions to cellular network (The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies), Convention Center, USA (2015-12)
 - 10) H. Teramoto*, M. Toda, M. Takahashi, H. Kano and T. Komatsuzaki : "A Global Dynamical Switching of a Reaction Coordinate and its Experimental Observability", 31st Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, Frontier Research in Applied Sciences Bldg., Faculty of Engineering, Hokkaido University (2015-06)
 - 11) Y. Nagahata*, S. Maeda, H. Teramoto, C. Li, T. Horiyama, T. Taketsugu and T. Komatsuzaki : "Deciphering timescale hierarchy encoded in complex reaction networks", 31st Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, Frontier Research in Applied Sciences Bldg., Faculty of Engineering, Hokkaido University (2015-06)
 - 12) T. Komatsuzaki*, M. Toda and H. Teramoto : "A Dynamical Switching of Reactive and Nonreactive Modes at High Energies", 2015 SIAM Conference on Dynamical Systems, Snowbird Ski and Summer

Resort, USA (2015-05)

- 13) G.Nishimura: "Near-infrared fluorescence fluctuation measurement system - Its design and applications", 5th Asian and Pacific Rim Symposium on Biophotonics (APBP`15), Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2015-04).
- 14) D.Furukawa and G.Nishimura: "Study on a reconstruction technique using time domain reflectance measurements data", 5th Asian and Pacific Rim Symposium on Biophotonics (APBP`15), Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2015-04)

d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 西村 吾朗,「生体組織中にある蛍光ターゲットの高感度検出」,Optics and Photonics Japan 2017, (2017) 10.30-11.2 (筑波大学東京キャンパス文京校舎、文京区)
- 2) 寺本 央*, 泉屋 周一、小松崎 民樹 : 「断熱エネルギー面交差近傍でのハミルトニアンの特異点論による分類」、日本物理学会 2017 年秋季大会、岩手大学 上田キャンパス(2017-09)
- 3) K. M. Helal*, H. Cahyadi, J. N. Taylor, A. Okajima, Y. Kumamoto, H. Tanaka, Y. Harada and T. Komatsuzaki : "Information-theoretical data analysis approaches to Raman micro-spectroscopic images", 第 11 回分子科学討論会, 東北大学 川内北キャンパス(2017-09)
- 4) 伊藤 創祐*, P. R. ten Wolde : 「生化学時計の情報熱力学」、日本物理学会 2017 年秋季大会、岩手大学上田キャンパス(2017-09)
- 5) J. N. Taylor*, K. Fujita and T. Komatsuzaki : "Data Driven Approaches to Raman Microscopic Analysis", 第 54 回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場 (2016-11)
- 6) N. Preetom*, K. Helal, H. Teramoto, N. Yamaguchi, C. Li, H. Haga and T. Komatsuzaki : "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, つくば国際会議場 (2016-11)
- 7) K.Prieto, 西村 吾朗*,「反射型拡散蛍光トモグラフィー - 半無限媒体中の蛍光ターゲットイメージング」、Optics and Photonics Japan 2016、筑波大学東京キャンパス文京校舎、(2016.10.30-11.2).
- 8) 永幡 裕、前田 理、寺本 央、武次 徹也、小松崎 民樹*: 「時間解像度に依存した反応ネットワークの階層的变化とその予測手法の開発」、分子科学討論会 2016、神戸ファッションマート (2016-09)
- 9) 古川 大介、西村 吾朗:「時間刻み補正による 3 次元拡散トモグラフィー法の高速化」日本光学会年次学術講演会 (OPJ2015)、筑波大学東京文京校舎、文京区、東京都 (2015. 10)

- 10) 西村 吾朗:「拡散干渉計測と時間分解計測の同時測定による散乱体動態解析」日本光学会年次学術講演会(OPJ2015)、筑波大学東京文京校舎、文京区、東京都(2015.10)
 - 11) 永幡 裕*, 前田 理、寺本 央、李 振風、堀山 貴史、武次 徹也、小松崎 民樹:「複雑分子系の異性化反応ネットワークに埋め込まれた時間階層構造の解説」、第9回分子化学討論会、東京工業大学 大岡山キャンパス(2015-09)
 - 12) 田宮 裕治*, 李 振風、渡邊 力也、野地 博行、小松崎 民樹:「非平衡効果が引き起こすF1分子モーターの非アレニウス型温度依存性」、第9回分子化学討論会、東京工業大学 大岡山キャンパス(2015-09)
 - 13) 田宮 裕治*, 李 振風、渡邊 力也、野地 博行、小松崎 民樹:「非平衡効果が引き起こすF1分子モーターの非アレニウス型温度依存性」、第53回日本生物物理学会、金沢大学角間キャンパス自然科学本館(2015-09)
 - 14) 津川 暁*, 李 振風、小松崎 民樹:「植物の中の局所微小管と細胞成長の関係について」、第53回日本生物物理学会、金沢大学角間キャンパス自然科学本館(2015-09)
 - 15) 永幡 裕*, 前田 理、寺本 央、李 振風、堀山 貴史、武次 徹也、小松崎 民樹:「複雑反応ネットワークに埋め込まれた時間階層構造の解説」、第53回日本生物物理学会、金沢大学角間キャンパス自然科学本館(2015-09)
 - 16) C. Li*: “Single Molecule Time Series Analysis of F1-ATPase to Unravel the Role of Bound-ATP Hydrolysis”, 第53回日本生物物理学会, 金沢大学角間キャンパス自然科学本館(2015-09)
 - 17) 寺本 央*:「特異点論を用いた非断熱交差の安定性と分岐の解析」、日本物理学会、関西大学(2015-09)
 - 18) 柳沼 秀幸*, 河合 信之輔、田端 和仁、富山 佳祐、垣塚 彰、小松崎 民樹、岡田 康志、野地 博行、今村 博臣:「一細胞計測で見てきたバクテリア細胞内ATP濃度の多様性」、第67回日本細胞生物学会大会、タワーホール船堀(2015-06)
- e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど(学会以外)**
- 1) K. M. Helal*, C. Harsono, J. N. Taylor, A. Okajima, Y. Kumamoto, H. Tanaka, Y. Harada and T. Komatsuzaki: “Multivariate Data-driven approach to Raman Hyperspectral Images to Diagnose Non-alcoholic Fatty Liver Disease(NAFLD)”, 2017年度日本生物物理学会北海道支部例会, 北海道大学理学部5号館, Japan(2018-03)
 - 2) S. Sattari* and T. Komatsuzaki: “Understanding cell colony dynamics from images using velocity extraction and analysis”, 2017年度日本生物物理学会北海道支部例会, 北海道大学理学部5号館, Japan(2018-03)
 - 3) 田畑 公次*, 中村 篤祥、本多 淳也、小松崎 民樹:「試行回数の少ない悪腕存在チェックアルゴリズム」、人工知能学会第106回人工知能基本問題研究会、指宿市民会館、Japan(2018-03)
 - 4) 伊藤 創祐*:「Stochastic Thermodynamic Interpretation of Information Geometry」、若手研究会「統計物理学とその周辺」、東京大学理学部(2018-03)(招待)
 - 5) 寺本 央*:「特異点論の物質科学への応用」、さががけ「数学協働」第8回領域会議、ホテルコスモスクエア国際交流センター、Japan(2018-02)
 - 6) G.Nishimura, “Diffuse Correlation Spectroscopy: Analysis of Moving Particles”, Inverse problems and medical imaging, (Graduate School of Mathematical Science, The University of Tokyo, 13 Feb.-- 16 Feb., 2018)
 - 7) 西村 吾朗,「散乱光の時間応答関数と入射射出ジオメトリ」、輸送理論と生体医用光学、(産総研臨海副都心センター, 1 Feb. 2018).
 - 8) 伊藤 創祐*:「情報熱力学の進展:細胞内ネットワーク及び情報幾何への拡張」、東北大学数理科学連携研究センター・ワークショップ 細胞内ネットワークのダイナミクス〜生物学と数理科学の協働〜、東北大学大学院情報科学研究科(2018-01)(招待)
 - 9) 田畑 公次*, 中村 篤祥、小松崎 民樹:「多階層システム生物学におけるデータ駆動科学の展開」、北海道大学電子科学研究所 平成29年度 研究交流会、北キャンパス電子科学研究所・1階会議室、Japan(2018-01)
 - 10) 伊藤 創祐*:「情報理論と熱力学」、北海道大学電子科学研究所 平成29年度 研究交流会、北キャンパス電子科学研究所・1階会議室、Japan(2018-01)
 - 11) 小松崎 民樹*:「北大と日立基礎研センタ連携による新概念コンピューティングの理論と応用」、AIMaP異分野連携のノウハウの共有と水平展開を目指すワークショップ、日本橋ライフサイエンスビルディング、Japan(2017-12)(招待)
 - 12) 寺本 央*:「自然現象の中に潜む特異点」、琵琶湖特異点論ワークショップ、ビューロジ琵琶、Japan(2017-12)(招待)
 - 13) H. Teramoto*, S. Izumiya and T. Komatsuzaki: “Toward Molecular Propagation through Degenerated Electron Energy Level Crossings”, The 18th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Japan(2017-11 ~ 2017-12)
 - 14) S. Ito*: “Thermodynamics and information geometry”, The 18th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Japan(2017-11 ~ 2017-12)
 - 15) K. M. Helal*, H. Cahyadi, J. N. Taylor, A. Okajima, Y.

- Kumamoto, H. Tanaka, Y. Harada and T. Komatsuzaki : “Raman Microscopic Image Analysis based on Information-theoretic Approach”, The 18th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Japan (2017-11 ~ 2017-12)
- 16) K. Tabata*, A. Nakamura and T. Komatsuzaki : “Bad Arm Existence Checking Algorithm”, The 18th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Japan (2017-11 ~ 2017-12)
- 17) J. N. Taylor* and T. Komatsuzaki : “Apparent Nonequilibrium Behavior in Single-Molecule FRET Time-Series Induced by Photophysics”, The 18th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Japan (2017-11 ~ 2017-12)
- 18) スリモン サッタリ*, 小松崎 民樹 : 「Predicting Biological Cell Aggregation Using Scalable Random Forest Decision Trees」, The 18th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Japan (2017-11 ~ 2017-12)
- 19) 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 分科会ー異分野融合とイノベーション創出を目指してー、東北大学 片平キャンパス さくらホール / 秋保温泉 ホテルニュー水戸屋、Japan (2017-11)
- 20) 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」、ホテル五味、Japan (2017-11)
- 21) 田畑 公次*, 中村 篤祥、本多 淳也、小松崎 民樹 : 「グレイゾーン幅を利用した悪腕存在チェックアルゴリズム」、第 20 回情報論的学習理論ワークショップ、東京大学本郷キャンパス、Japan (2017-11)
- 22) 山田 寛子*, 小松崎 民樹 : 「ラマンスペクトルで細胞の病態を分けるーPCA とランダムフォレストを用いてー」、研究会「理論と実験」2017、広島大学東広島キャンパス、Japan (2017-10)
- 23) 伊藤 創祐* : 「生化学時計の情報熱力学」、研究会「理論と実験」2017、広島大学東広島キャンパス、Japan (2017-10)
- 24) 伊藤 創祐* : 「Langevin 系における熱力学、情報熱力学」、Perspectives of Nonlinear Phenomena in Random and Non-autonomous Dynamics、京都大学 理学部 3 号館、Japan (2017-9) (招待).
- 25) 伊藤 創祐* : 「ネットワーク上の情報熱力学と生体シグナル伝達への応用」、第 62 回物性若手夏の学校、ぎふ長良川温泉ホテルパーク、Japan (2017-8) (招待)
- 26) 寺本 央* : 「特異点論による固有値交差近傍でのハミルトニアン分類」、RIMS 共同研究 力学系 ー 理論と応用の連携探索、京都大学数学教室、Japan (2017-06)
- 27) 小松崎 民樹* : 「多階層システム生物学におけるデータ駆動科学の展開」、「新学術領域研究」スパースモデリングの深化と高次元データ駆動科学の創成 2017 年度第 1 回公開シンポジウム、東京大学 武田ホール、Japan (2017-06)
- 28) 寺本 央* : 「特異点論によるバンド交差近傍でのハミルトニアン分類」、微分幾何学と特異点論の応用、岩手医科大学創立 60 周年記念館、Japan (2017-06)
- 29) 田宮 裕治*, 小松崎 民樹 : 「タンパク質一分子の粘弾性挙動を記述する方程式と内部摩擦の考察」、理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 IX」、理化学研究所 生物科学研究棟、Japan (2017-04)
- 30) 小松崎 民樹* : 「1 細胞ラマンスペクトル画像から抽出する細胞状態タキソノミー」、平成 28 年度新分野創成センターイメージングサイエンス研究分野プロジェクト成果発表会、自然科学研究機構事務局会議室 (2017-03)
- 31) 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、かんばんの宿 小樽 (2017-03)
- 32) G.Nishimura, “Optical tomography for near-infrared fluorescence imaging”, Inverse problems and medical imaging, Graduate school of mathematical science, The University of Tokyo (2017.2.13-17) (招待)
- 33) K.Prieto, G.Nishimura “A new scheme for the time-domain fluorescence imaging of a semi-infinite turbid medium: Monte Carlo evaluation.” Inverse problems and medical imaging, Graduate school of mathematical science, The University of Tokyo (2017.2.13-17) (招待)
- 34) J. N. Taylor*, 李 振風、Fujita Katsumasa、小松崎 民樹 : 「Data-Driven Analysis of Raman Microscopic Images」、電子科学研究所 研究交流会、電子科学研究所、1 階会議室 (2017-01)
- 35) 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、東京大学理学部 (2016-12) (招待)
- 36) K. M. Helal*, P. Nag, H. Teramoto, C. Li, H. Hisashi and T. Komatsuzaki : “Collective Cell Migration: Underlying Dynamics and Emergent Structures of Heterogeneity”, The 17th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2016-12)
- 37) P. Nag*, K. M. Helal, H. Teramoto, C. Li, H. Haga and T. Komatsuzaki : “Dynamical Heterogeneity During Collective Migration of MDCK Epithelial Monolayer”, The 17th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2016-12)
- 38) J. N. Taylor*, C. Li, K. Fujita and T. Komatsuzaki : “Data-Driven Approaches to Raman Microscopic Image

- Analysis”, The 17th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2016-12)
- 39) Y. Tamiya*, C. Li, R. Watanabe, H. Noji and T. Komatsuzaki: “The Non-equilibrium Effects on Reaction Kinetics of F1-ATPase”, The 17th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2016-12)
- 40) 小松崎 民樹*: 「一細胞ラマン計測とスパース学習、バンディット手法などの情報科学の融合による細胞診断の迅速解析」、基盤 (S) 離散構造処理系プロジェクト「2016 年度 秋のワークショップ」、ガトーキングダム・サッポロ (2016-11)
- 41) 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の迅速解析技術の開発」、CREST・さきがけ複合領域「計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の開発と応用」、キックオフ会議、TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター (2016-11) (招待)
- 42) 小松崎 民樹*: 「少数系から複雑反応ネットワークを含む遷移状態概念の深化と制御」、特設分野研究「遷移状態制御」研究代表者交流会、日本学術振興会 (2016-10) (招待)
- 43) J. N. Taylor*, F. Katsumasa and T. Komatsuzaki: “Data-Driven Approaches to Raman Microscopic Image Analysis”, 「理論と実験」研究会 2016, 広島大学東広島キャンパス (2016-10)
- 44) 田宮 裕治*: 「回転自由度の非平衡性が分子モーターF1-ATPase の反応動力学に及ぼす影響について」、 「理論と実験」研究会 2016, 広島大学東広島キャンパス (2016-10)
- 45) P. Nag*: “Spatio-temporal heterogeneity during collectivemigration in a confluent monolayer of MDCK epithelial cells”, 「理論と実験」研究会 2016, 広島大学東広島キャンパス (2016-10)
- 46) T. Komatsuzaki*: “Molecular Functions and Energy Landscapes Extracted from Single Molecule Time Series Data”, HOKUDAI-NCTU Joint Symposium on Nano, Photo and Bio Sciences in 2016, Lecture Hall, Frontier Research in Applied sciences Building, Hokkaido University (2016-10) (招待)
- 47) C. Li*: “Single Molecule Time Series Analyses of F1-ATPase to Unveil the Roles of ATP Hydrolysis”, 分子研研究会「超機能分子の創成-合成、計測、数理が織りなす社会実装分子の戦略的設計と開発-」, 岡崎コンファレンスセンター (2016-06) (招待)
- 48) T. Komatsuzaki*: “Phase Space geometry and Chemical Reaction Dynamics: Past, Present, and Future”, Seminar of the ICB/Nanosciences department, Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne, France (2016-06) (招待)
- 49) T. Komatsuzaki*: “Single Molecule Biophysics: How can One extract the Underlying Markovian/non-Markovian Network from Noisy and Short Time Series?”, IXXI-ENS Lyon seminar, ENS de Lyon, France (2016-06) (招待)
- 50) T. Komatsuzaki*: “Defining Global Transition State over an Entire Markov Network”, Seminar of the ICB/Nanosciences department, Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne, France (2016-06) (招待)
- 51) T. Komatsuzaki*: “Single Molecule Biophysics: How can One Dig the Underlying Network from Noisy and Short Time Series?”, Seminar of the ICB/Nanosciences department, Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne, France (2016-06) (招待)
- 52) T. Komatsuzaki*: “Defining Global Transition State over an Entire Markov Network”, Seminar at Beijing Computational Science Research Center, Beijing Computational Science Research Center, China (2016-05) (招待)
- 53) C. Li*: “A Nano-Scale Key-and-Lock Mechanism in the F1-ATPase revealed by Single Molecule Time Series Analysis”, Seminar at Beijing Computational Science Research Center, Beijing Computational Science Research Center, China (2016-05) (招待)
- 54) 小松崎 民樹*, 寺本 央, 戸田 幹人, 河野 裕彦, 高橋 正彦: 「化学反応の行き先を変えるスイッチーエネルギーの上昇で反応経路が切り替わる新奇現象」、附置研究所間アライアンスによるナノとマクロをつなぐ物質・デバイス・システム創製戦略プロジェクト平成 27 年度成果報告会、大阪大学銀杏会館 3 階 (2016-05)
- 55) H. Teramoto*: “Classification of Hamiltonians in neighborhoods of band crossings in terms of the theory of singularities”, 幾何学コロキウム, 北海道大学理学部 4 号館 (2016-05)
- 56) 寺本 央*: 「反応座標スイッチング機構の背景の概説、意義と今後の展望」、高橋研オープンセミナー、東北大学多元物質科学研究所 (2016-05) (招待)
- 57) 小松崎 民樹*: 「シロイヌナズナの萼片組織に見る植物細胞集団の振動現象」、理研シンポジウム: 細胞システムの動態と論理 VIII、理化学研究所 生物科学研究棟 (2016-04)
- 58) J. N. Taylor*: “Error-based Extraction of States and Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule Time-Series”, Mathematical Sciences Evening Seminar, 北海道大学遠友学舎 (2016-04)
- 59) 寺本 央*, 戸田 幹人, 小松崎 民樹: 「Classification of Electron Energy Level Crossings in terms of the Theory of Singularities and Analysis of Non-Adiabatic Transitions around the Crossings」、第 89 回現象数理解セミナー、九州大学伊都キャンパス (2016-04)
- 60) 寺本 央*: 「Classification of Electron Energy

- Level Crossings in terms of the Theory of Singularities and Analysis of Non-Adiabatic Transitions around the Crossings」、偏微分方程式姫路研究会、イーグレ姫路 (2016-03)
- 61) T. Komatsuzaki* : “Molecular Data Science Perspectives for Individuality Covering from Molecules to Cells”, 統合生命医科学研究センター疾患生物学セミナー, 理化学研究所横浜キャンパス (2016-03)
 - 62) 小松崎 民樹* : 「少数性生物学の新展開: 分子個性から細胞個性へ」、新学術領域「少数性生物学」研究成果報告会、東京大学 伊藤謝恩ホール (2016-03)
 - 63) C. Li*, H. Ueno, R. Watanabe, H. Noji and T. Komatsuzaki : “The key and unlock mechanisms in F1-ATPase unveiled by single molecule time series analysis”, 新学術領域「少数性生物学」研究成果報告会, 東京大学 伊藤謝恩ホール (2016-03)
 - 64) 寺本 央* : 「Classification of Hamiltonians in neighborhoods of electron energy level crossings in terms of the theory of singularities」、理論分子科学・分子非線形科学のこれまでとこれから、東京大学駒場リサーチキャンパス (2016-03)
 - 65) 小松崎 民樹* : 「生物個性学: 分子から細胞へ」、少数性生物学研究会2016～少数性生物学の未来を語る～、定山溪万世閣ホテルミリオオーネ、北海道札幌市 (2016-02)
 - 66) C. Li* : “Time Series, Networks and Dynamics: Constructing Hidden Markov Model from Information Theory”, Department Seminar in Department of Chemistry, Computational Biophysical Chemistry, Hong Kong University, Hong Kong University, Hong Kong, China (2016-02)
 - 67) 寺本 央*, 戸田 幹人、近藤 憲治、小松崎 民樹: 「特異点論によるバンド間交差の分類」、第1回「トポロジーが紡ぐ物質科学のフロンティア」領域研究会、京都大学芝蘭会館 (2015-12)
 - 68) Y. Tamiya*, C. Li, R. Watanabe, H. Noji and T. Komatsuzaki : “The Onset of Non-equilibrium Effects at High Temperature in the Reaction Kinetics of F1-ATPase”, The 16th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2015-11)
 - 69) G. Wang*, C. Li, H. Tatsumi and T. Komatsuzaki : “Kinetics of Multiple conductance levels of Mechanosensitive Ion Channel”, The 16th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2015-11)
 - 70) Y. Nagahata*, S. Maeda, H. Teramoto, C. Li, T. Taketsugu and T. Komatsuzaki : “Developing high precision algorithm to predict observation time-scale hierarchy of an isomerization reaction network”, The 16th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2015-11)
 - 71) H. Teramoto* : “Classification and Control of electron energy level crossings in terms of the theory of singularity”, The 16th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo (2015-11)
 - 72) 永幡 裕*, 前田 理、寺本 央、李 振風、武次 徹也、小松崎 民樹 : 「マルコフ連鎖の時間階層的クラスタリング」、ERATO 湊離散構造処理系プロジェクト「2015年度 秋のワークショップ」、丸駒温泉 (2015-11)
 - 73) T. Komatsuzaki* : “Phase Space geometry and Chemical Reaction Dynamics: Past, Present, and Future”, Colloquium on kinetics and scattering theory for astrophysics (Nov 26-27) (in a part of the extended workshop “Theory of Gas Phase Scattering and Reactivity for Astrophysics (Nov 23-Dec 8)” along COST ‘Our chemical History’ Action CM1401), Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Potsdam, Germany (2015-11)
 - 74) 寺本 央* : “Dynamical Reaction Theory: Beyond the conventional perturbation theory”」、Colloquium on kinetics and scattering theory for astrophysics (Nov 26-27) (in a part of the extended workshop “Theory of Gas Phase Scattering and Reactivity for Astrophysics (Nov 23-Dec 8)” along COST ‘Our chemical History’ Action CM1401), Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Germany (2015-11)
 - 75) 寺本 央*, 戸田 幹人、小松崎 民樹: 「特異点論を用いた非断熱交差の安定性と分岐の解析」、統計数理研究所 数学協働プログラム ワークショップ (社会創造数学研究センターとの共同開催)、大自由度分子系における化学反応機序の理解と制御、北海道大学理学部3号館 (2015-10 ~ 2015-11)
 - 76) Y. Tamiya*, C. Li, R. Watanabe, H. Noji and T. Komatsuzaki : “The temperature dependence and non-equilibrium properties of the single F1-ATPase kinetics”, 「理論と実験」研究会2015, 広島大学東広島キャンパス (2015-10)
 - 77) 津川 暁*, 李 振風、小松崎 民樹: 「細胞内レベルでの微小管配向の抽出」、「理論と実験」研究会2015、広島大学東広島キャンパス (2015-10)
 - 78) 永幡 裕*, 前田 理、寺本 央、李 振風、武次 徹也、小松崎 民樹 : 「複合化学反応系の分子シミュレー

- ション-第一原理シミュレーションから分子技術へ」、化学反応経路探索のニューフロンティア、品川区立総合区民会館きゅりあん (2015-09)
- 79) H. Teramoto* : “Classification and control of electron energy level crossings”, 北大理論化学ワークショップ, 北海道大学理学部 7 号館 7-219 室 (2015-09)
 - 80) 小松崎 民樹* : 「1分子時系列データから解読するエネルギー地形とネットワーク」、「データ駆動科学の新展開」ミニ研究会、北海道大学 百年記念会館 大会議室 (2015-09)
 - 81) 小松崎 民樹* : 「少数系から複雑反応ネットワークを含む遷移状態概念の深化と制御」、特設分野「遷移状態制御」研究代表者交流会、日本学術振興会 (2015-09)
 - 82) C. Li* : “The Key and Unlock Mechanisms in F1-ATPase Unveiled by Single Molecule Time Series Analysis”, the 4th Workshop on Molecular & Chemical Kinetics, Berlin, Germany (2015-09)
 - 83) 寺本 央* : 「Identifying Different Reaction Processes in terms of Graph Laplacian」、ランダム力学系理論とその応用 (2015)、京都大学数理解析研究所 111 号室 (2015-09)
 - 84) 小松崎 民樹* : 「審査員の経験からみたポイント」、平成 27 年度 北海道大学科研費申請セミナー、医学部学友会館「フラテ」 (2015-09)
 - 85) C. Li* : “Detection of Time Dependent Causality: An Information-theoretic Approach”, Dynamical System Seminar, Math. Department, Hokkaido Univ. (2015-07)
 - 86) T. Komatsuzaki* : “Transition States from Gas Phase, Condensed Phase to Complex Networks”, Telluride summer workshop “Geometry of Chemical Reaction Dynamics”, Telluride Elementary School, USA (2015-07)
 - 87) C. Li* : “Searching for New Mathematical Frameworks to Understand Complex Systems in the Real World”, Cross-border Forum of “Money problems, Job market, and Chaos: mathematical and economical perspective on distribution of value from a viewpoint of Italy’s and Japan’s Economy”, Hokkaido Univ. (2015-07)
 - 88) H. Teramoto* : “A Global Dynamical Switching of a Reaction Coordinate and its Experimental Observability”, Telluride summer workshop “Geometry of Chemical Reaction Dynamics”, Telluride, USA (2015-07 ~ 2015-08)
 - 89) 田宮 裕治*、李 振風、渡邊 力也、野地 博行、小松崎 民樹 : 「Sumi-Marcus 型ポテンシャルモデルを用いた F1分子モーターの反応速度定数の解析」、日本化学会北海道支部 2015年 夏季研究発表会、北海道教育大学函館校 (2015-07)
 - 90) 永幡 裕*、前田 理、寺本 央、李 振風、堀山 貴史、武次 徹也、小松崎 民樹 : 「複雑な異性化反応ネットワークに埋め込まれた時間階層構造の解読法の開発」、日本化学会北海道支部 2015年 夏季研究発表会、北海道教育大学函館校 (2015-07)
 - 91) 寺本 央*、A. Hadjighasem、D. Karrasch、G. Haller、小松崎 民樹 : 「グラフラブラシアンによる異なる反応プロセスの同定」、RIMS 研究集会『力学系とその諸分野への応用』、京都府京都市 (2015-06 ~ 2015-07)
 - 92) J. N. Taylor*, C. Li, D. F. Cooper, C. F. Landes and T. Komatsuzaki : “Error-based Extraction of States and Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule Time-Series”, The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells, Telluride Elementary School, USA (2015-06)
 - 93) 永幡 裕*、前田 理、寺本 央、李 振風、武次 徹也、小松崎 民樹 : 「マルコフ連鎖の時間階層的クラスタリング」、ERATO 湊離散構造処理系プロジェクト「2015年度 初夏のワークショップ」、北海道大学工学部 (2015-06)
 - 94) 小松崎 民樹* : 「「モデル先行の科学」から「データから彫りだす科学」へ」、「俺が考える少数性生物学の次」討論会 新学術領域「少数性生物学」第 9 回領域会議、万国津梁館 (沖縄県名護市) (2015-06)
 - 95) 富樫 祐一*、小松崎 民樹、李 振風、寺本 央、新海 創也、中川 正基、ジェームス ニコラス テイラー、フォルガ フレッチィグ : 「少数分子反応ネットワーク理論の構築 (7)」、新学術領域「少数性生物学」第 9 回領域会議、万国津梁館 (沖縄県名護市) (2015-06)
 - 96) T. Komatsuzaki* : “A kinetic disconnectivity graph to decode timescale hierarchy buried in reaction networks”, Chemistry & Dynamics in Complex Environments, Telluride Elementary School, USA (2015-06)
 - 97) T. Komatsuzaki* : “How can we define a transition state over a network?”, R. Stephen Berry Tribune Symposium, Telluride Elementary School, USA (2015-06)
 - 98) T. Komatsuzaki* : “Energy Landscapes learned from Single-Molecule Time-Series: Dimensionality and Disconnectivity Graph”, The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells, Telluride Elementary School, USA (2015-06)
 - 99) C. Li* : “The Roles of ATP Hydrolysis Revealed

- by Single Molecule Time Series Analysis of Rotary Fluctuations in F1-ATPase”, Telluride Workshop on “The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells”, Telluride, USA (2015-06)
- 100) H. Teramoto* : “Identifying different reaction processes in terms of graph laplacian”, Illuminating 2015, Instituto de Ciencias Matemáticas, Universidad Autónoma de Madrid, Spain (2015-05)
- 101) T. Komatsuzaki* : “A Dynamical Switching of Reactive and Nonreactive Modes at High Energies”, Department Seminar in Department of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, USA (2015-05)
- 102) T. Komatsuzaki* : “Error-based Extraction of Effective Free Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule Time-Series”, Department Seminar in Department of Chemistry, Boston University, USA (2015-05)
- 103) C. Li* : “Robust Construction of Dwell-Time Statistics from Experimental and Simulation Time Series”, Department talk, Potsdam, Germany (2015-04)
- 104) C. Li* : “Time Series, Networks and Dynamics: Constructing Hidden Markov Model from Information Theory”, Department talk, Department of Mathematics, Computer Science and Bioinformatics, Free University of Berlin, Germany (2015-04)
- 105) 津川 暁*, 李 振風, 小松崎 民樹: 「蛍光画像から微小管配向構造の抽出」、早稲田大学相澤研究室研究会、早稲田大学西早稲田キャンパス (2015-04)
- 106) 小松崎 民樹、戸田 幹人、寺本 央*, 河野 裕彦、高橋 正彦 : 「A Global Dynamical Switching of a Reaction Coordinate and its Experimental Observability」、平成26年度アライアンス成果報告会、九州大学 伊都キャンパス (2015-04)
- 107) 津川 暁*, 李 振風, 小松崎 民樹: 「蛍光画像から微小管配向構造を抽出する方法について」、理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 VII」、理化学研究所 生物科学研究棟 (2015-04)
- 108) 田宮 裕治*, 李 振風、渡邊 力也、野地 博行、小松崎 民樹: 「F1 分子モーターの温度依存性」、理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 VII」、理化学研究所 生物科学研究棟 (2015-04)
- 4.6 シンポジウムの開催
- 1) 寺本 央、山岡 雅直 : 「AIMaP ワークショップ「非ノイマン型計算、理論と応用」、北海道大学電子科学研究所 (北海道札幌市) (2018 年 03 月 30 日)
- 2) 小松崎 民樹 : 「北大・日立新概念コンピューティングコンテスト 2017 表彰式」、早稲田大学西早稲田キャンパス (東京都新宿区) (2018 年 03 月 15 日)
- 3) M. Nagayama, K. Ijro, N. Tamaoki, H. Uji-i, H. Kaiju, H. Aonuma, H. Mitomo, H. Teramoto, K. Sato, T. Inose, M. Jusup, Y. Kim, M. Akiyama and K. Sakai : “The 18th RIES-HOKUDAI International Symposium 極 [kyoku] joint with the 2nd International Symposium of Dynamic Alliance for Open Innovation Bridging Human, Environment and Materials (the Five-Star Alliance) ”, CHATERAISE Gateaux Kingdom SAPPORO (北海道札幌市) (2017 年 11 月 30 日～2017 年 12 月 01 日)
- 4) P. Senet and T. Komatsuzaki : “Deciphering complex energy landscape and kinetic network from single molecules to cells: a new challenge to make theories meet experiments”, Hotel Mercure Dijon (Dijon France) (2017 年 09 月 03 日～2017 年 09 月 08 日)
- 5) 小松崎 民樹 : 「ラマン情報計測会議」、19 人、ニセコ町民センター (虻田郡ニセコ町) (2017 年 08 月 18 日～2017 年 08 月 20 日)
- 6) T. Komatsuzaki, R. S. Berry and S. Presse : “The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells”, 25 人, Telluride Intermediate School (Telluride, CO. United States of America) (2017 年 06 月 20 日～2017 年 06 月 24 日)
- 7) 永井 健治、鷲尾 隆、小松崎 民樹 : 「バイオ計測解析研究会」、23 人、かんぼの宿 小樽 (北海道小樽市) (2017 年 03 月 18 日～2017 年 03 月 20 日)
- 8) 小松崎 民樹 : 「バイオ計測解析ブレ研究会」、7 人、かんぼの宿 小樽 (北海道小樽市) (2017 年 03 月 17 日)
- 9) 小松崎 民樹、富樫 祐一 : 「少数性生物学研究会 2016～少数性生物学の未来を語る～」、定山溪万世閣 ホテルミリオオーネ (北海道札幌市) (2016 年 02 月 14 日～2016 年 02 月 16 日)
- 10) T. Komatsuzaki, J. Wu and J. Wang : “Deciphering molecular complexity from protein functions to cellular network”, Hawaii Convention Center (Hawaii, U.S. USA) (2015 年 12 月 15 日～2015 年 12 月 16 日)
- 11) T. Komatsuzaki : “The workshop “Theory of Gas Phase Scattering and Reactivity for Astrophysics” along COST ‘Our Astrochemical History’ Action CM1401”, MIAPP, Max Planck Institute (Garching, Germany Germany) (2015 年 11 月 23 日～2015 年 12 月 08 日)
- 12) T. Nemoto, T. Komatsuzaki and K. Otomo : “Top-Collaboration Support Project International Lecture also as Nikon Imaging Center at Hokkaido Univ. International Lecture”, 30 人,

RIES, Hokkaido University (Sapporo) (2015 年 11 月 19 日)

- 13) 小松崎 民樹、寺本 央：「数学と化学の融合に関する研究集会「大自由度分子 系における化学反応機序の理解と制御」、北海道大学（北海道札幌市）（2015 年 10 月 31 日～2015 年 11 月 01 日）
- 14) Berry Stephen、Keshavamurthy Srihari、寺本 央、Waalkens Holger：「Geometry of Chemical Reaction Dynamics in Gas and Condensed Phases」、Telluride Elementary School 447 West Columbia Ave (Telluride USA) (2015 年 07 月 27 日～2015 年 08 月 07 日)
- 15) T. Komatsuzaki, S. Presse and R. S. Berry：「The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells」、Telluride Elementary School (Telluride USA) (2015 年 06 月 14 日～2015 年 06 月 18 日)
- 16) 武次 徹也、飯森 俊文、岩佐 豪、太田 信廣、小林 正人、小松崎 民樹、佐藤 信一郎、寺本 央、中谷 直輝、中山 哲、長谷川 淳也、廣川 淳、前田 理、渡部 直樹：「第 31 回化学反応討論会」、北海道大学工学部フロンティア応用科学研究棟（札幌市）（2015 年 06 月 03 日）
- 17) G.Nishimura：「5th Asian and Pacific Rim Symposium on Biophotonics (APBP'2015)」, Pacifico Yokohama (Yokohama) (2015 年 04 月 22 日～24 日)

4.7 共同研究

a. 国内大学、研究機関との共同研究

- 1) 奈良女子大学理学部物理学科 戸田幹人「化学反応の動力学とカオス」2007年度-現在
- 2) 大阪大学大学院工学研究科 精密科学・応用物理学専攻 藤田克昌「一細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断の迅速解析技術の開発、2016 年度-現在
- 3) 京都府立医科大学大学院医学研究科 原田義規「一細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断の迅速解析技術の開発、2016 年度-現在
- 4) 北海道大学大学院情報科学研究科工学研究科 中村篤祥「一細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断の迅速解析技術の開発、2016 年度-現在
- 5) 東京大学工学研究科応用化学専攻 野地 博行「F1 分子モーターのデータ駆動型数理科学」2010-2018 年度
- 6) 北海道大学理学研究院数学専攻 泉屋周一「応用特異点論の物質科学への応用」2016 年度-現在
- 7) 北海道大学理学研究院化学専攻 武次徹也、前田理「反応ネットワークに関するグラフ理論」2015-2016 年度
- 8) 東北大学多元物質科学研究所 高橋正彦「反応座標スイッチングで実験的検証」2015 年度-
- 9) 東北大学理学研究科化学専攻 河野裕彦「反応座標スイッチングで実験的検証」2015 年度

b. 産業界等との共同研究

- 1) 株式会社日立製作所「数理モデルとハードウェアアルゴリズムに基づく社会応用」2016-2018 年度
- 2) 株式会社ニコン「光学的手法を用いた生体組織計測技術に関する応用研究」2015.6-2019.7

c. 国際共同研究

- 1) 李 振風、小松崎 民樹（北海道大学）、Arezki Boudaoud（リヨン高等師範学校）、Adrienne Roeder（コーネル大）、Richard S. Smith（コンスタンツ大）との国際共同研究「From stochastic cell behavior to reproducible shapes: the coordination behind morphogenesis」、2013-2016 年度 国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム
- 2) J. N. Taylor、小松崎民樹（北海道大学）、Gilad Haran（ワインズマン研究所、イスラエル）との国際共同研究「AKタンパク質の折りたたみ一分子観察からのエネルギー地形再構成」
- 3) 小松崎民樹（北海道大学）、Rigoberto Hernandez（ジョンズ・ホプキンス大学）との国際共同研究「化学反応動力学における相空間構造理論」
- 4) 小松崎 民樹、寺本 央（北海道大学）、チューリッヒ工科大学（George Haller）とのラグランジュ協同構造に関する数理研究
- 5) 西村 吾朗（北海道大学）、Jijun Liu（東南大学）、町田学（浜松医大）、中村 玄（北海道大学）との国際共同研究「拡散蛍光トモグラフィ手法に関する数理研究」（2017 年度～）

d. 外国人研究者の招聘

- 1) Henry Arguello, Colombia (2017 年 09 月 25 日～2017 年 09 月 27 日)
- 2) Arezki Boudaoud, France (2017 年 07 月 31 日～2017 年 08 月 01 日)
- 3) Bi-Chang Chen, Taiwan (Province of China)、(2017 年 07 月 31 日)
- 4) Sky Nicholson, United States of America、(2017 年 07 月 11 日～2017 年 08 月 07 日)
- 5) Jason Roger Green, United States of America、(2017 年 06 月 12 日～2017 年 08 月 11 日)
- 6) David Allouche, France、(2017 年 05 月 01 日～2017 年 05 月 02 日)
- 7) Andrey Gritsenko, United States of America、(2017 年 04 月 04 日～2017 年 04 月 30 日)
- 8) Patrick Senet, France、(2016 年 11 月 12 日～2016 年 11 月 17 日)
- 9) Srihari Keshavamurthy, India、(2016 年 11 月 09 日～2016 年 11 月 10 日)
- 10) Nathan Hervieux, France、(2016 年 08 月 20 日～2016

年 08 月 28 日)

- 11) Kai-Chun Chang, Taiwan、(2016 年 08 月 15 日～2016 年 08 月 18 日)
- 12) Kevin Mitchell, USA、(2016 年 08 月 14 日～2016 年 08 月 19 日)
- 13) Sulimon Sattari, USA、(2016年05月28日～2016年09月11日)

4.8 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

a. 科学研究費補助金

- 1) 小松崎 民樹、基盤研究 B 特設分野研究、少数系から複雑反応ネットワークを含む遷移状態概念の深化と制御、2015～2017 年度
- 2) 小松崎 民樹、新学術領域研究、多階層システム生物学におけるデータ駆動科学の展開、2017 年度
- 3) 小松崎 民樹、萌芽研究、細胞の集団と少数性のシステム生物学、2016～2018 年度
- 4) 小松崎 民樹、基盤研究 B、生命動態システムに対する分子データ科学の構築、2017～2019 年度
- 5) 伊藤 創祐、若手 B、シグナル伝達系の情報熱力学、2017 年度
- 6) 小松崎 民樹、新学術領域研究、多階層システム生物学におけるデータ駆動科学の展開、2016 年度
- 7) 李 振風、基盤研究 B、Data-driven Multiscale Modeling of Signal Processing in Bacterial Chemotaxis、2016 年度
- 8) 寺本 央、若手 B、反応座標スイッチング機構の複雑分子系への展開、2016 年度
- 9) J. N. Taylor、若手 B、New Data-Driven Tools to Quantify Heterogeneous Microenvironments in Live Cell Images、2015～2016 年度
- 10) 小松崎 民樹、新学術領域「少数性生物学」計画班分担、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—2011～2015年度
- 11) 小松崎 民樹、基盤研究 B、階層性と頑健性をもつ生命動態システムの解析基盤構築、2013～2015年度
- 12) 小松崎 民樹、萌芽研究、分子個性を彫り出すシステム生物学の探求、2013～2015年度

b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 小松崎 民樹、CREST、一細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断の迅速解析技術の開発、2016～2021 年度、科学技術振興機構
- 2) 小松崎 民樹、株式会社日立製作所)、数理モデルとハードウェアアルゴリズムに基づく社会応用、2016～2018 年度
- 3) 寺本 央、さががけ、特異点論の物質科学への応用、2016～2019 年度、科学技術振興機構
- 4) 西村吾朗、連携協定活用型事業「構造化照明と機械学習による散乱媒体内部の検査技術に関する調査研究」北海道総合研究機構、2017.7.-2018.2

- 5) C.B. Li (国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム推進機構): “From stochastic cell behavior to reproducible shapes: the coordination behind morphogenesis”, 2013～2016 年度, A. Boudaoud (リヨン高等師範学校), A. Roeder (コーネル大), R. Smith (コンスタンツ大) との共同研究
- 6) 西村 吾朗、医療分野研究成果展開事業、産学共創基盤基盤研究プログラム:「ヒト組織深部のイメージングを可能とする定量的蛍光分子イメージング基盤技術の確立」、2011～2016 年度、日本医療研究開発機構

4.9 受賞

- 1) 永幡 裕: 第 31 回化学反応討論会「ベストポスター賞」 2015 年 6 月
- 2) 永幡裕:第 9 回分子科学討論会(東京)「分子科学会優秀ポスター賞」2015 年 10 月

4.10 アウトリーチ活動

- 1) 小松崎民樹、「新概念コンピューティングとは？」平成30年度北海道大学公開講座「去る時代、来る時代を考える」、北海道大学 (2018. 7. 2)
- 2) 西村 吾朗、高校生(北海道立札幌西高等学校)、国民との科学・技術対話出張講義、「光で生体を見る！」(2016. 10. 25)
- 3) 小松崎民樹、「審査員の経験からみたポイント」、平成 27 年度 北海道大学科研費申請セミナー、医学部学友会館「フラテ」 (2015. 9. 11)
- 4) 小松崎民樹、集中講義「物理学特別講義第三(分子データ科学)」中央大学 (2015. 9. 2-4)
- 5) 伊藤創祐、第62回物性若手夏の学校 集中ゼミ. ぎふ長良川温泉ホテルパーク, (2017-8) .
- 6) 寺本 央、琵琶湖特異点論ワークショップ 講師、大津市、ビューロジ琵琶湖 (2017.12.20-22)