

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「生命システムの動作原理と基盤技術」
研究課題「細胞における確率的分子情報処理のゆ
らぎ解析」

研究終了報告書

研究期間 平成19年10月～平成25年3月

研究代表者：上田昌宏
(大阪大学大学院・理学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

細胞は分子運動・分子反応の確率性に起因するゆらぎを内包した動的システムである。確率的にはたらく分子を要素として情報処理機能・運動機能などを有するシステムが自律的に組織化されている。本研究では、細胞内の確率的分子情報処理システムの構築原理を理解することを目的として、分子運動や分子反応の確率性(ゆらぎ)に着目した1分子レベルからの定量的イメージング解析技術と、そこで得られる不規則時系列データの統計解析法を開発し、実験結果に基づいた理論・数理モデルの構築を行った。3つのサブグループ間の密な連携により、定量的イメージング解析法と理論・数理モデル解析を統合的に用いる方法論を実現し、細胞の走化性応答を担う情報処理システムに適用した。これにより、確率的にはたらく分子から構成された情報処理システムが、情報処理機能や運動調節機能を発現する際の機能発現ダイナミクスを1分子・分子ネットワーク・細胞の各階層において時間的・空間的に追跡・解析することを可能にした。

こうした研究の結果、走化性の情報処理システムは”興奮系(excitabile system)”であることが明らかになった。興奮系の特性を有するシステムが確率的にはたらく分子から自己組織化メカニズムにより形成される。こうしたシステムの構築原理により、分子レベルでの「分子数ノイズ」が細胞レベルでの確率的な行動(ゆらぎ探索)を可能にし、変動する環境に対して柔軟な適応を実現している(organized randomness, 構造化された確率性)。これらの知見は、同時にまた、細胞の自発性の起源と意義も明らかにしている。すなわち、分子運動や分子反応の確率性を起源として細胞の自発的なダイナミクスが生み出され、自発性が利用されて柔軟な環境適応が実現されている。

(2) 顕著な成果

1. 細胞内1分子イメージング解析の自動化により多種分子の迅速な1分子解析を実現した。

概要: (1分子レベル) 細胞内1分子イメージング顕微鏡の改良・自動制御化, 1分子輝点自動追跡ソフトの開発, 1分子時系列データの拡散・キネティクス統計解析法の開発により, 細胞膜上で機能するシグナル分子の確率的特性を従来より 1/10~1/30 の時間で計測できるようになった。この手法を走化性情報処理システムに適用することにより, シグナル分子の確率的な振る舞いを多状態間遷移モデルで記述することが可能となり, ノイズ処理の分子メカニズムとして三量体 G 蛋白質の時間平均化作用が明らかになった。

2. 走化性情報処理システムは興奮系(excitabile system)であることを明らかにした。

概要: (分子ネットワークレベル) 走化性のシグナル伝達を担うイノシトールリン脂質代謝系の自己組織化の研究から, このシステムが興奮性と振動性の状態遷移を示し, 興奮系の特徴を有することが明らかになった。このシステムは, 分子数ノイズに対してロバストに情報処理機能・運動調節機能を発現すると共に, 分子数ノイズの影響により細胞の行動を確率的にする揺らぐ自発運動シグナルを生成することが明らかになった。

3. 細胞運動の統計解析に基づく数理モデルを構築し, 自発運動の生理的意義を解明した。

概要: (細胞レベル) 細胞の自発運動・走性運動の統計解析により, 細胞のランダムな運動がブラウン運動とは異なる「超拡散」性を有することを明らかにし, その複雑な振る舞いを記述する一般化ランジュバンモデルを構築した。シミュレーションによる解析の結果, 細胞が環境変動に柔軟に適応できるように自発運動のランダムネスが最適化されていることが分かった。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

細胞は分子運動の無秩序さや分子反応の確率性に起因する「ゆらぎ」を内包した動的システムである。確率的にはたらく分子を要素として情報処理機能・運動調節機能などを有するシステムが自律的に組織化されている。本研究プロジェクトでは、細胞内の情報処理システムのダイナミックな振る舞いを1分子レベルからの定量的イメージング技術により計測し、計測結果に基づいた理論・数理モデルの構築を通して、情報処理システムの構築原理と演算原理の解明を目指した。特に、分子運動や分子反応の確率性に起因する「ゆらぎ」が細胞の情報処理機能・運動調節機能の発現に積極的に利用される可能性について追求し、それを可能にするシステムの構造と機能発現ダイナミクスを解明を目的とした。

こうした目標の実現に向けて、本研究プロジェクトでは、1分子・分子ネットワーク・細胞の各階層において定量的なイメージング計測法(1分子イメージング法・マルチカラーイメージング法・細胞運動計測法など)とそこで得られる不規則時系列データの統計解析法を開発し、実験結果に基づいた理論・数理モデルの構築を計画した。こうした理論と定量計測を統合的に用いる方法論を細胞の走化性情報処理システムに適用することにより、多階層にわたって情報処理機能・運動調節機能の機能発現ダイナミクスを時間的・空間的に追跡・解析することを目指した。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

多階層にわたる実験と理論の連携研究により、中間評価までの段階で次の作業仮説 (organized randomness (構造化された確率性)) を得ることが出来た。すなわち、「細胞は分子運動・分子反応の確率性に起因するゆらぎを内包しながら、自己組織化メカニズムを通して分子のゆらぎを情報処理機能・運動調節機能の発現へと結びつけ、細胞の振る舞いを確率的にすることによって変動する環境に対して柔軟に適応するシステムを作り上げている。つまり、細胞に確率的な振る舞いを可能にするような階層構造がシステムとして構築されており、細胞が環境変動に柔軟に適応できるように、個々の分子の確率的特性や、それらの分子が作る分子ネットワークの確率的特性が最適化されている」。こうしたシステム構築の原理は、分子運動や分子反応の確率性(ゆらぎ)を利用して細胞の自発性を生み出す仕組みとなっている。細胞に内在する自発的なダイナミクスが細胞の柔軟性を生み出していることを示唆している。こうした中間評価までの結果を踏まえ、さらに詳細な理解を本研究プロジェクト後半における重要課題とした。結果、分子レベルの微小な変化を利用して細胞運動の調節シグナルを確率的に作り出す仕組みとして、「興奮性を有する自己組織化メカニズム」を見出した。

§ 3 研究実施体制

(1)「実験:大阪大学」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
上田 昌宏	大阪大学理学研究科	教授	H19.10～H25.3
富樫 祐一	神戸大学・システム情報学 研究科	講師	H19.10～H25.3
新井 由之	大阪大学生命機能研究科	特任助教(離脱)	H19.10～H22.3
松岡 里実	理化学研究所・QBiC	研究員	H19.10～H25.3
宮永 之寛	大阪大学理学研究科	助教	H19.11～H25.3
佐藤 雅之	大阪大学生命機能研究科	特任研究員(離脱)	H19.10～ H22.11
森松 美紀	大阪大学生命機能研究科	特任研究員(離脱)	H19.12～H24.3
田邊 香	理化学研究所・QBiC	テクニカルスタッフ	H20.1～H25.3
高山 愛理	大阪大学生命機能研究科	大学院生(離脱)	H19.10～H20.3
畑野 豪	大阪大学生命機能研究科	大学院生(離脱)	H19.10～H20.3
西村 信一郎	広島大学理学研究科	博士研究員	H19.10～H25.3
堀 道弘	大阪大学理学研究科	特任研究員	H21.4～H25.3
小川 瑠里子	大阪大学生命機能研究科	特任研究員(離脱)	H21.4～H21.5
高見 道人	大阪大学生命機能研究科	大学院生(離脱)	H21.4～H23.4
辻岡 政経	大阪大学理学研究科	特任研究員	H21.6～H25.3
山崎 真一	大阪大学生命機能研究科	大学院生	H22.4～H25.3
井上 淳也	大阪大学基礎工学部	学部学生 (離脱)	H21.5～H24.3
山田 高義	大阪大学理学部	学部学生 (離脱)	H21.5～H24.3
川原 翔太	大阪大学理学部	学部学生	H21.5～H25.3
上村 陽一郎	理化学研究所・QBiC	上級研究員	H23.2～H25.3
石橋 宗典	理化学研究所・QBiC	テクニカルスタッフ	H23.3～H25.3
小松崎 章仁	大阪大学生命機能研究科	特任研究員(離脱)	H23.4～H24.3
石田 幸子	大阪大学理学研究科	特任研究員	H23.4～H25.3
西原 絵里	大阪大学理学研究科	特任研究員	H23.5～H25.3
安井 真人	大阪大学生命機能研究科	大学院生	H23.4～H25.3
吉田 宗生	大阪大学生命機能研究科	大学院生(離脱)	H23.4～H23.9
Stephen Young	大阪大学生命機能研究科	特任研究員	H24.4～H25.3
Johannes Frohnmayr	大阪大学生命機能研究科	大学院生	H24.4～H24.9
小手石 泰康	大阪大学理学研究科	特任研究員	H24.5～H25.3
田鍋 友紀	大阪大学理学部	学部学生	H24.4～H25.3
出川 拓馬	大阪大学理学部	学部学生	H24.4～H25.3
福島 誠也	大阪大学理学部	学部学生	H24.4～H25.3

②研究項目

- (1) 細胞内1分子顕微鏡法の開発とゆらぎ計測
 - (1-1) 細胞内1分子顕微鏡の構築
 - (1-2) 1分子輝点自動追跡ソフトの開発
 - (1-3) 走化性情報処理システムのゆらぎ計測
- (2) ネットワーク解析法の開発と再構成ゆらぎ計測実験系による検証
 - (2-2) 再構成ゆらぎ計測実験系による検証

(3) ノイズ印加実験系の開発および数理モデル構築

(3-1) 電場を用いたノイズ印加実験系の開発

(2)「理論:広島大学-理研神戸 CDB」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
柴田 達夫	理化学研究所・CDB	ユニットリーダー	H19.10～H25.3
馬場 昭典	理化学研究所・CDB	研究員	H22.10～H25.3
西川 正俊	理化学研究所・CDB	研究員(離脱)	H19.12～H24.3
平岩 徹也	理化学研究所・CDB	研究員	H23.4～H25.3
中村 直俊	理化学研究所・CDB	研究員	H23.4～H25.3
西村 信一郎	広島大学理学研究科	特任研究員	H21.1～H25.3
阿久沢 直弘	広島大学理学研究科	大学院生(離脱)	H21.412～H24.3
長松 陽太	広島大学理学研究科	大学院生(離脱)	H19.10～H21.3
椿 直輝	広島大学理学研究科	大学院生(離脱)	H20.4～H21.3
長浜 慎吾	広島大学理学研究科	大学院生(離脱)	H20.4～H22.3
難波 利典	広島大学理学研究科	大学院生	H20.4～H25.3
藤瀬 智志	広島大学理学研究科	大学院生(離脱)	H20.4～H22.3

②研究項目

(1) 細胞内1分子顕微鏡法の開発とゆらぎ計測

(1-2) 1分子輝点自動追跡ソフトの開発

(2) ネットワーク解析法の開発と再構成ゆらぎ計測実験系による検証

(2-1) ネットワーク解析法の開発と数理モデル構築

(3)「理論:奈良県立医科大学」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
高木 拓明	奈良県立医科大学	講師	H19.10～H25.3

②研究項目

(3) ノイズ印加実験系の開発および数理モデル構築

(3-2) 細胞運動解析法の開発と数理モデル構築

§ 4 研究実施内容及び成果

研究項目(1) 細胞内1分子顕微鏡解析法の開発とゆらぎ計測
研究項目(2) ネットワーク解析法の開発と再構成ゆらぎ計測実験系による検証
研究項目(3) ノイズ印加実験系の開発および数理モデル構築

3つの研究項目のほとんど全てを3つのサブグループ間の共同で進めたので、研究項目ごとに実施内容を報告する。ただし、各項目について主要な役割をはたしたグループを記載する。

4. 1 細胞内1分子顕微鏡解析法の開発とゆらぎ計測

本研究項目では、細胞内情報処理システムの時空間ダイナミクスを明らかにするためのイメージング解析法を開発した。特に、ハイスループット化された細胞内1分子イメージング解析法およびマルチカラーイメージングによる分子ネットワークダイナミクスの時系列解析法の開発に集中した。これらを用いて走化性情報処理システム最上流にあたる受容体-G 蛋白質共役反応過程、及び、その下流にあるイノシトールリン脂質代謝系の細胞内ダイナミクスを解析した。

(1) 研究実施内容及び成果

4.1.1 細胞内1分子イメージング解析法のハイスループット化を達成(主に大阪大学グループ)

細胞内1分子イメージング解析の高速化を実現するために、全反射エバネッセント照明法の光学系の改良、蛍光標識法の検討、及び、1分子輝点自動追跡ソフトの開発に取り組んだ。

まず、顕微鏡光学系を見直し、これまで手動のアナログ形式で制御していた励起光強度と入射角をデジタル制御により再現性を高め、安定した1分子観察を可能にした(図1A)。次に、HaloTag 技術の導入により、ローダミン等の有機系蛍光色素を用いた蛍光標識が利用できるようになり、GFP 等の蛋白質系色素に比べて明るく安定で S/N 比の高い1分子観察が可能となった(図1B)。褪色時間として約18倍長く1分子を連続観察できる(同程度の S/N 比を得る場合、EYFP, 0.64s; ローダミン, 11.3s)。また、HaloTag を用いた系では蛍光標識効率を化学的に調節できる為に、GFP 等を用いる場合に必要となる蛋白質発現量の調節を行う必要がない。これにより、1分子観察に適した細胞を容易に調製でき、1分子観察の効率が飛躍的に向上した(Matsuoka et al., 2008; Miyana et al., 2009)。1分子輝点自動解析ソフトに関しては、アルゴリズムとコードの徹底的な見直しにより処理速度と安定性の向上を実現し、解析に要する時間をこれまでの 1/10 ~ 1/30 に短縮できた(図1C)。以上の実験装置と解析ソフトの効率化・高速化等により、従来は数週間かけて得ていたデータを数時間で取得できるようになった。

1分子解析から得られる主なパラメータは、個々の分子の①位置の変化から求められる拡散係数、②細胞膜結合時間から求められる反応速度である。これらのパラメータを正確に計測するためには、①、②のそれぞれに対して1分子輝点の位置決め精度と蛍光強度分布(或いは褪色時間)の再現性を高める必要がある。今回開発したシステムの評価を行うために、100以上の細胞から受容体の1分子データ(約5000分子、約150万点のデータポイント)を取得し、これらのパラメータについて細胞毎に解析した。①の位置決め精度は約27nmで、自動化による精度の低下はなく、受容体等の膜蛋白質の拡散係数に関しては自動解析が可能になった。図1Cに見

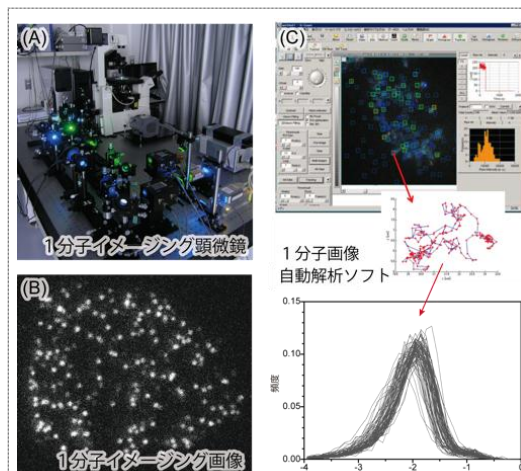


図1 (A) 開発した顕微鏡システム。(B) 細胞の1分子イメージング。白い点は HaloTag を付加した PTEN。(C) 1分子画像自動解析ソフト。細胞毎の拡散係数分布等の自動解析が可能。

られる細胞毎にばらついた拡散係数の分布は計測誤差によるものではなく、受容体の拡散に影響を与える何らかの細胞内要因の違いを反映している。②の蛍光強度分布は細胞間で大きな違いはないことから、蛍光の励起も再現性よく安定して行われていることが分かる。このため、褪色時間も一定しており(約 10 秒)、反応速度の計測も可能となった。このように1分子解析の高速化により、統計解析に必要な数千分子を越える多量のデータを迅速に取得できるようになった。また、数百程度の細胞を一度に解析できることから、細胞の個別性を1分子特性の分布の違いに基づいて議論できる技術基盤ができた(図1C)。

こうした細胞内1分子イメージング顕微鏡の機能を拡張し、個々の分子の挙動(1分子計測)と分子集団の挙動(多分子計測)を同時に観察できる顕微鏡を構築した。これにより1分子レベルでの個々の分子の確率的な振る舞いとネットワークレベルでの時空間ダイナミクスを直接同時に計測することが可能になった。多分子計測には構造化照明による超解像イメージング(SIM)を利用することも可能になっており、アクチン骨格系などの細胞内構造の超解像イメージングと1分子イメージングの同時計測を行なえる。こうした多階層にわたる同時イメージング系の開発により、イノシトールリン脂質代謝系の自己組織化(後述)の分子メカニズムを1分子粒度で解明するための技術基盤を確立できた。

4.1.2 細胞膜分子の1分子拡散・キネティクス統計解析法を開発した (大阪大学グループと広島大学-理研グループの共同)

細胞内情報処理システムのダイナミクスを解明するためには、シグナル伝達反応のキネティクスが細胞膜上で時間的・空間的にどのように制御されているのかを明らかにする必要がある。1分子イメージング解析を用いれば、シグナル分子のシグナル処理特性を規定する細胞膜滞在時間(解離速度定数)や2次元拡散係数などの時空間パラメータを、生きた細胞において細胞膜上の位置や入力刺激と関連づけて解析できる。特に、拡散運動性に関しては、同一分子集団においても多状態が存在することがこれまでの観察から示唆されており、各状態が情報伝達の各反応段階を反映している可能性がある。そこで、状態間の遷移キネティクスを推定するために、分子の拡散運動の時間変化に対する統計解析法を開発した。開発は次の4つの項目の順に進めた。①方法論の確立、②自動解析プログラムの作製、および③実用可能性の確認、④1分子輝点自動追跡ソフトへの組み込み。以下に各項目について得られた成果を記す。

① 拡散運動する分子が単位時間あたりに示す変位に関する統計理論を導入した。これにより、拡散係数が経時変化を伴う場合においても拡散係数を定量することが可能となり、さらに情報量基準(Akaike Information Criterion, AIC)を導入して状態数の推定を行えるようにした。次に、変位時系列の自己相関解析により状態間遷移の検出を可能にした。最後に、分子反応を含めた2次元拡散方程式に基づいてモデル関数(変位確率密度関数など)を導出することにより、状態間遷移や細胞膜からの解離などのキネティックパラメータを推定する方法論を確立した。

② 上記の方法論を元に、各解析操作のフローからなる自動解析プログラムを作製した。まず、ミニマムモデルとして細胞膜結合性の分子を想定した解析プログラムを作製し、次に細胞膜と細胞質を行き来する分子への適用が可能なプログラムへと拡張した。結果、分子の軌跡デ

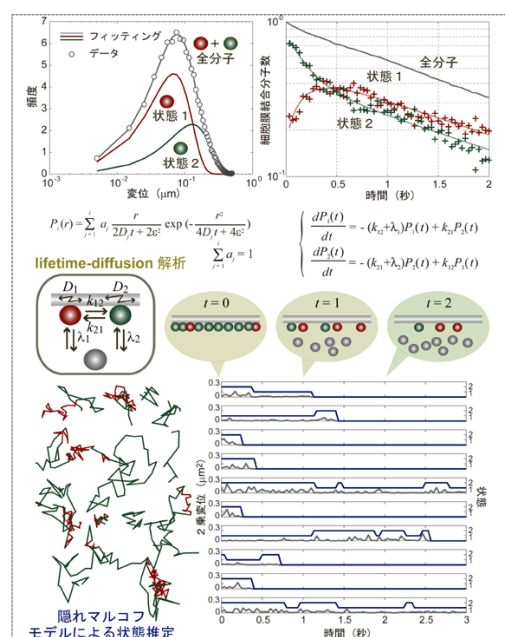


図 2 拡散運動性が経時変化する分子のキネティクス推定。1分子の細胞膜上での拡散運動において、拡散係数(D_1 , D_2)が異なる多状態間を遷移し細胞膜から解離するときの各パラメータを統計的に推定する。

ータからモデルの判別と各パラメタの推定を自動的に行えるようになった。

- ③ 数値シミュレーションによって生成した既知パラメタに基づく不規則時系列データを対象として、開発した解析プログラムの実用可能性を確認した。また、推定精度のデータ量依存性の解析から、自動追跡ソフトにより得られる1分子データを用いれば十分に高い精度でパラメタ推定が可能であることを確認した。これにより、細胞膜上のシグナル伝達分子全般に適用しうる1分子拡散・キネティクス解析法の基盤技術を開発できた (lifetime-diffusion 解析) (Matsuoka et al., 2009; Matsuoka, 2010; Matsuoka et al., 2013)。さらに一般性を高めるために、隠れマルコフモデルを用いた推定法を実装した。状態遷移を伴った拡散運動を行なう分子の変位時系列に対して推定を行ったところ、時系列上での状態割り当てにおいて十分な推定力を有することを確認した。これにより、刺激依存的あるいは自発的に変化する細胞の膜上で、任意のタイミングや場所で個々の分子の状態変化を解析することが可能となった。
- ④ 上述した手法を1分子輝点自動追跡ソフトへ組み込み、統計解析で得られた1分子の拡散状態の変化を細胞画像上で表示することにより、細胞内での分子状態イメージングを実現した。1分子輝点自動追跡ソフトについては、実験研究での利用をすでに開始している。本ソフトの適用範囲をさらに広げる観点から、粘菌細胞への適用だけでなく、免疫系細胞を含む様々な細胞種における1分子イメージング解析に適用した。この過程で各種統計解析法や分子状態イメージング法、解析結果の可視化のための機能拡張モジュールの開発・統合化を進めた。これにより、顕微鏡による画像データの取得から統計解析結果の表示までのワークフロー全体を効率的に進めることが可能になった。

4.1.3 受容体-G 蛋白質共役過程におけるノイズ処理の仕組みを1分子イメージング解析で解明した。—時間平均によるノイズ除去— (主に大阪大学グループ)

走化性情報処理システムにおける「ノイズの生成・処理・伝搬」の仕組みを明らかにすることを目的として、G 蛋白質共役型受容体 (cAR1) および三量体 G 蛋白質 ($G\alpha_2$, $G\beta\gamma$) の共役反応過程の解析を進めてきた。1分子イメージング法を用いて細胞内のシグナル伝達過程を直接観察することで (図 3A, B), G 蛋白質の細胞質-細胞膜シャトリング, G 蛋白質の活性化に伴う低親和性受容体-G 蛋白質複合体の形成, リガンド濃度依存的な G 蛋白質活性化時間の調節など、従来の反応スキームには全く考慮されていなかった新たな現象とそれらに伴う反応パラメタが明らかになった (図 3C)。得られた反応スキームとパラメタを基に従来モデルの拡張を行い、モデルを解析する事により、受容体-G 蛋白質共役過程の入出力関係を調べた。その結果、1

分子解析から見つかった新しい現象だけでなく、1980 年代に反応速度論的解析によって明らかにされた受容体特性についても説明できるモデルであることが分った。

「ノイズ処理」における G 蛋白質の機能として注目すべき事は、受容体からのノイズを減退することである。実験結果から、G 蛋白質の細胞膜結合時間は、cAMP 存在下で1秒から13秒にまで延長される。この時間は リガンド結合時間の1秒よりもかなり長いため、cAMP 結合に伴うノイズが G 蛋白質の長い膜結合時間により時間的に平均化される。この時間平均効果については、これまで我々が提案してきた *Gain fluctuation relation* によって説明できる (Ueda and Shibata, 2007; Shibata and Ueda, 2008)。この理論を用いて走化性シグナルの S/N 比を計算したところ、G 蛋白質の活性化時間が長くなるにつれて S/N 比が向上することが確かめられた。

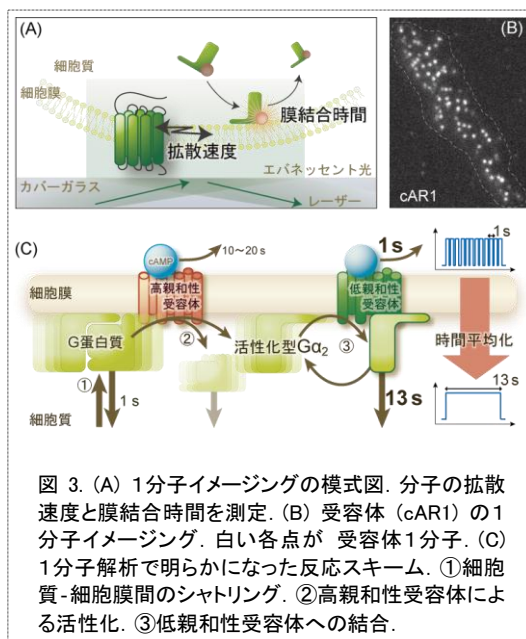


図 3. (A) 1分子イメージングの模式図。分子の拡散速度と膜結合時間を測定。(B) 受容体 (cAR1) の1分子イメージング。白い各点が 受容体1分子。(C) 1分子解析で明らかになった反応スキーム。①細胞質-細胞膜間のシャトリング。②高親和性受容体による活性化。③低親和性受容体への結合。

このノイズ除去機能の分子の実体は、主に、活性化された G 蛋白質と低親和性受容体の複合体形成である。複合体形成により、活性化した G 蛋白質が細胞膜に滞在する時間が決まり、上流からのシグナルを時間平均することでノイズを減らし、シグナルの S/N 比を向上させる。これは G 蛋白質のキネティクスがノイズ処理の特徴時間を決めている事を示している。

こうしたノイズ減退機能に加えて、GPCR の全く新しいシグナル伝達の様式として、従来の酵素的様式で G 蛋白質を活性化しシグナルを伝達するメカニズムに加えて、化学量論的様式で G 蛋白質の結合サイトとしてはたらくことでシグナルを伝達するメカニズムが明らかになった。従来モデルでは、低親和性受容体はシグナルを伝達することに直接的には働かないとされ、低親和性が高親和性へと変化することで G 蛋白質を酵素的様式で活性化するとされる。我々の拡張モデルではこうした高親和性受容体の酵素的様式による G 蛋白質の活性化に加えて、活性化された G 蛋白質が低親和性受容体と化学量論的に複合体を形成することで、細胞膜上のシグナル量を調整するとしている(図 3C)。化学量論的様式が G 蛋白質のノイズ除去機能の分子の実体である。さらに、我々のモデルは、従来モデルでは説明できなかった細胞応答の濃度レンジの広さをうまく説明できた。

以上述べてきたように、細胞内1分子イメージング解析法を走化性情報伝達系に適用する事により、GPCR 型受容体-G 蛋白質共役過程で「時間平均作用によるノイズ除去(ローパスフィルタ)」が明らかになった。シグナル伝達に関わる分子反応の多くがローパスフィルタの機能を持つ事自体は驚きではない(Ueda and Shibata, 2007; Shibata and Ueda, 2008)が、本研究ではその機能発現の分子論的実体を1分子レベルで明らかにしたことに新規性がある。

4.1.4 走化性情報処理システムを構成する分子群のゆらぎ計測 (主に大阪大学グループ)

上述した G 蛋白質の解析から明らかになったように、情報処理システムを構成する分子の反応時定数を計測することで、上流からのノイズがその分子反応によってどのように処理されるのかが分かる。すなわち反応のキネティクスパラメタの実験的な決定が重要である。ここで開発してきた細胞内1分子イメージング解析法を走化性情報処理システムの構成分子群に適用することにより、システムを流れるシグナルとノイズがどのように加工され処理・伝搬されるのかを明らかにできる。また、イノシトールリン脂質代謝系の多分子マルチカラーイメージングで分かっていたように(4.1.5 に後述)、走化性情報処理システムには自己組織化による振動子形成のメカニズムが働いている。振動子はノイズロバスタなシグナル処理・伝達の仕組みを与えることから、どの分子が振動子形成に関与し、どういった時空間動態を持つのかを明らかにする事がノイズ処理の観点から重要になる。このように、走化性情報処理システムを構成する各分子について1分子から分子ネットワークの多階層にわたる動態解析が必要となる。

こうした研究を実現するためには、走化性情報処理システムを構成する20種類程度の分子種について1分子解析・多分子マルチカラーイメージング解析を進める必要があり、計測対象となる各蛋白質分子の蛍光プローブを調整しなければならない。そこで我々は、走化性情報処理システムを構成する複数の経路のうち、PI3K-PTEN 経路、TorC2 経路、及び、cGMP 経路の蛋白質分子群を対象として蛍光プローブの調整を行なった。具体的には、PI3K2, PTEN, AleA, ScaA, RasC, RasG, TorC, PiaA, Rip3, Lst8, PKBA, Talin B, PI5K, GCase, GbpC, GbpD 等について蛍光プローブの調製を進め、これらの各蛋白質分子の遺伝子破壊株作製と蛍光標識蛋白質による表現型の確認作業を行なった。これらの蛍光プローブのうち1分子計測が可能になったものから順次解析を進め、分子の振る舞いに応じて各種の統計解析法を適用し、その確率的特性(拡散係数、反応速度パラメタ)等を調べた。その結果、多くの分子種において拡散状態の多状態性が観察された。ここでは、イノシトールリン脂質代謝系の自己組織化(後述)に関与する PTEN 分子を例して1分子解析の結果を報告する。PTEN の確率的な振る舞いは、多状態間遷移モデルにより記述できることが明らかになった。

イノシトールリン脂質代謝系の自己組織化反応ネットワークは、各分子の確率的な動作に基づいて分子集団としてシグナルを自発生成するため、この系の分子論的理解は「構造化された確率性」の仮説を検証するために重要となる。特に、1 分子のミクロな確率的挙動を分子集団が示すマクロな局在構造と関連づけて定量化する必要がある。そこで細胞内 1 分子統計解析

法を適用することにより, PTEN の細胞膜結合・解離・多状態遷移キネティクスを定量化した. 細胞膜に結合した PTEN 分子は 3 種類の拡散係数の異なる分子状態をとり, 最も拡散係数の遅い状態では細胞膜からの解離も遅く, この安定結合状態をとる頻度が膜結合時間の決定要因となっていた (図4). 極性を示す細胞の前後それぞれにおいて 1 分子軌跡統計解析を行った結果, 仮足では安定結合状態への状態遷移および膜結合速度が減少していることが分かった. 仮足部の膜の環境に特有の何らかの因子によって安定結合状態が阻害される結果, 膜結合時間が短縮され結合分子数が減少すると考えられる. 得られた多状態遷移モデルに基づくシミュレーションにより, 確率的状態遷移のキネティクスの違いが前後極性に応じた局在を形成する一因となっていることが明らかになった. これにより, 細胞膜上で局在を形成しているまさにその分子の確率的な振る舞いを定量的に特徴づけることが可能となり, 1 分子の特性から分子集団の局在量の前後差を定量的に説明できた (Matsuoka et al., 2013).

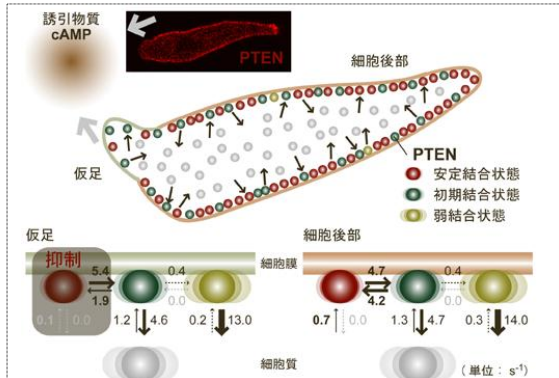


図4 PTEN 膜結合の多状態遷移モデル. 走化性を示す細胞は明確な前後極性を持つが(上), このとき PTEN は仮足部から排除された局在を示す. 1 分子統計解析の結果, 仮足部では安定結合状態への遷移が抑制されていることが分かった(下).

4.1.5 細胞内自己組織化による自発運動シグナルの発生メカニズムを解明した.

ー 構造化された確率性 ー (大阪大学グループと広島大学-理研グループの共同)

受容体・G 蛋白質による走化性情報処理システムの下流では, 細胞の極性や移動運動を制御するシステムが機能している. 走化性物質に対する細胞応答を理解するためには, 受容体・G 蛋白質を経たシグナルが極性・運動制御システムにおいてどのように処理されるのかを明らかにする必要がある. そのためには, 入力シグナルが無いときの極性・運動制御システムの自発的な動態を明らかにした上で, それに基づいて入力シグナルによる動態変化を明らかにする必要がある. これまでに, 細胞の前後極性の形成にはイノシトールリン脂質代謝系が関与することが知られていた. 移動運動をしている細胞において, PI3-kinase が細胞の前進端に, PTEN がそれ以外の細胞側面部と後部に局在する. PI3-kinase と PTEN がそれぞれ PI(3,4,5)P₃ の合成と分解反応を触媒する結果, 細胞の前進端の細胞膜に PIP₃ が蓄積し, これに結合する PH ドメイン含有蛋白質を介してシグナルが下流に伝達され, 細胞の運動方向が決定される. しかし, cAMP 濃度勾配が存在せず細胞が自発運動を行う際に, イノシトールリン脂質代謝系がどのように時空間的に制御されるか, さらに, その時空間動態が走化性刺激によってどのように制御されるかについては明らかではなかった.

そこで, PH ドメイン含有蛋白質(PHD)および PTEN の細胞膜上での局在の時空間変化をマルチカラーイメージング法により観察し, 以下の結果を得た (Arai et al., 2010). cAMP のない環境で自発運動を行う細胞のアクチン重合活性を阻害して観察したところ, 移動運動を行わない細胞 (丸い形態) においても PHD と PTEN が細胞膜上で排他的に局在していた (図 5A). これは, PI(3,4,5)P₃ の極性が走化性シグナルなどの外部環境や細胞運動に依存せずに形成されることを示しており, この代謝系の自己組織化の存在が示唆された. さらに, PHD と PTEN の局在は一定ではなく, 時間経過とともにそれぞれの局在領域が排他性を維持しながら細胞膜上で移動する様子が観察され, この時空間変化の様子は細胞ごとに異なり多様であることがわかった (図 5A, B). 両者の細胞膜上での蛍光強度変化の相互相関解析の結果, 膜上を伝搬するように移動する進行波 (traveling wave), あるいは局在場所を交互に変える振動 (spatiotemporal oscillation) の 2 種類の時空間パターンのいずれかを個々の細胞が示すことを明らかにした (図 5B). どちらの場合でも細胞膜上の任意の固定点における蛍光強度変化は PHD と PTEN が排他的に振動する性質を示し, 振動的なダイナミクスを持つ自己組織化構造 (PI(3,4,5)P₃/PTEN

進行波)が共通に存在する可能性が示唆された。遺伝子のノックアウト細胞の観察から、この振動子形成は PI3-kinase と PTEN の活性に依存していることが明らかとなった。また、これらの変異細胞は極性の異常を示し、自発運動の速度が野生型よりも低下していた。特に、PI3-kinase の阻害剤を用いて PI(3,4,5)P₃/ PTEN 進行波を段階的に阻害すると、細胞極性および運動速度もこれに応じて変化した。これらの結果から、PI(3,4,5)P₃/PTEN 進行波が細胞の自発運動を行う際の極性と運動の制御に関与していることが示唆された。

次に、PI(3,4,5)P₃/PTEN wave の本質的なダイナミクスを抽出するために統計的解析を行った。実験により得られた時空間パターンの主成分分析の結果、細胞ごとに多様であった PI(3,4,5)P₃/PTEN wave はどれも共通の緩和振動(relaxation oscillation)の特徴を持つことがわかった(図 5C)。これは、PI(3,4,5)P₃ 濃度が高く PTEN 濃度が低い状態と PI(3,4,5)P₃ 濃度が低く PTEN 濃度が高い状態との 2 状態が比較的安定に存在し、その状態間を両者の急激な濃度変化を伴って遷移するような振動である。PI(3,4,5)P₃ 濃度と PTEN 濃度を変数とする 2 次元平面上では、特徴的な三日月型の軌道を示した。この軌道は、両者の濃度に関して、細胞膜上の任意の局所領域における時間変化を表すと同時に、細胞膜上での空間分布も表す。この振動をコアとするダイナミクスに基づき、膜上の各局所領域間で位相がずれるために、細胞膜全体での時空間変化として traveling wave や oscillation が形成されることがわかった(図 5D)。また、状態間の遷移過程は上下で等価ではなく、PI(3,4,5)P₃/PTEN 波における対称性の自発的破れの存在を示している(図 5C)。

以上の実験・解析結果を踏まえ、この自己組織化過程の分子メカニズムを明らかにするために数理モデル化を行った。PI(3,4,5)P₃/PTEN 波の PI3-kinase および PTEN 依存性から、PI(3,4,5)P₃ 代謝反応を中心とする反応拡散方程式に基づくモデルを検討した(図 5E)。また、三日月型の振動ダイナミクスは、細胞膜上での PI(3,4,5)P₃ と PTEN の濃度の間におおよそ反比例の関係があることを示している。そこで、PTEN の膜結合に対する PI(3,4,5)P₃ からの negative regulation を採り入れた結果、緩和振動のダイナミクスを再現することに成功した(図 5F, G)。細胞膜上の各微小領域において PTEN, PI(3,4,5)P₃ および PI(4,5)P₂ 濃度が反応拡散方程式に従って振動ダイナミクスを示すとき、各領域間を PTEN の細胞質内拡散を介して連結することで細胞膜全体としての時空間ダイナミクスを構築すると、PI(3,4,5)P₃/PTEN 波を再現できた(図 5F)。この数理モデルに基づいてシミュレーションを行った結果、PI(3,4,5)P₃/PTEN 波はシステムの構成分子の数のゆらぎに対してロバストに形成されること、さらに、分子反応のゆらぎによって PI(3,4,5)P₃/PTEN 波の時空間ダイナミクスに実際の細胞で見られる多様性が生まれることを明らかにした(図 5F, 図 6)。

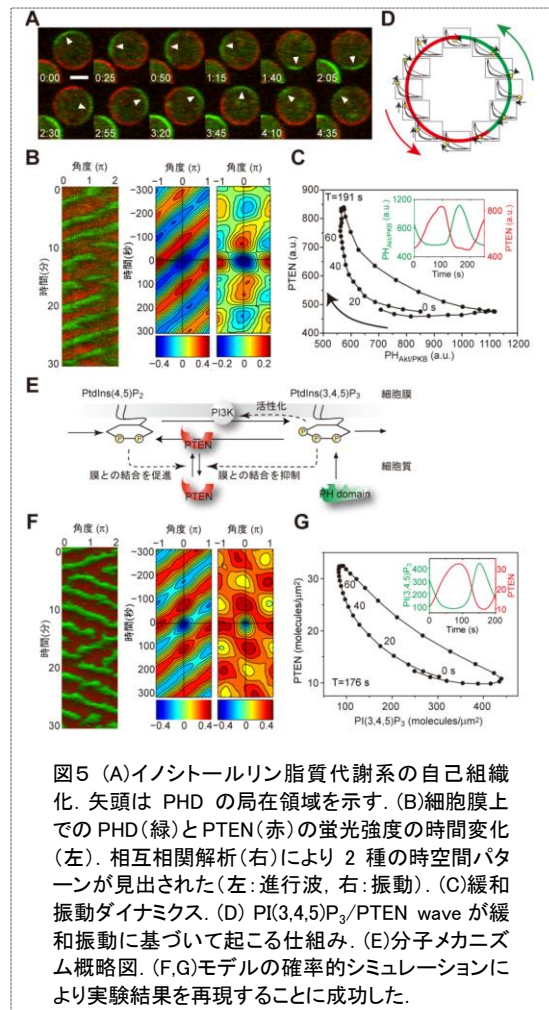


図5 (A)イノシトールリン脂質代謝の自己組織化。矢頭は PHD の局在領域を示す。(B)細胞膜上での PHD(緑)と PTEN(赤)の蛍光強度の時間変化(左)。相互相関解析(右)により 2 種の時空間パターンが見出された(左:進行波, 右:振動)。(C)緩和振動ダイナミクス。(D) PI(3,4,5)P₃/PTEN wave が緩和振動に基づいて起こる仕組み。(E)分子メカニズム概略図。(F,G)モデルの確率的シミュレーションにより実験結果を再現することに成功した。

以上の結果より、外部環境に非依存的な自発運動を行う上で、細胞内部において自発的に生成される $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3/\text{PTEN}$ 波が自発運動シグナルとして機能していること、さらに、そのシグナルがイノシトールリン脂質代謝反応の自己組織化を介して分子反応ゆらぎに対してロバストに生成されることがわかった (Arai et al., 2010) (図6). また、自己組織化過程はノイズロバストである一方、その振動ダイナミクスは分子反応のゆらぎの影響を免れえないために、分子反応ゆらぎにより自発シグナルの時空間パターンが多様化されることを明らかにした (図6). この時空間パターンの多様性がランダムな細胞運動を生み出すと考えられる. 細胞の自発運動のゆらぎは、環境変動に対する細胞の応答性において有利に働くことがわかってきており、柔軟なシステム構築にゆらぎの階層化が貢献する一例となっている (organized randomness).

走化性物質の濃度勾配情報は、受容体・G 蛋白質によって S/N 比が高められた後、イノシトールリン脂質代謝系に入力されるが、ここでは自己組織化のメカニズムによりノイズに左右されずに明確な前後極性が作り出される. このため、ノイズに翻弄されない安定した走化性応答が可能になると考えられる. つまり、自己組織化によって形成される前後極性が自発的にランダムに方向を変えるコンパスのように働き、受容体・G 蛋白質からのシグナルによってコンパスの方向がバイアスされることで走化性応答が可能になっている. 従来から、単細胞生物の走性行動は、環境からの刺激によって直接的に制御されるのではなく、無刺激状態での自発運動が刺激によってバイアスされるという間接的制御と考えられてきた (例えば、大沢文夫, “講座: 生物物理”). こうしたシステムの基本構造を踏まえた上で、従来から問題にされてきたことは、無刺激状態での自発運動を引き起す細胞内部のダイナミクスの実体は何かということであった. 細胞性粘菌の走化性情報処理システムでは、イノシトールリン脂質代謝系の内在的な自己組織化ダイナミクスによって自発的な運動が生成され、環境からの走化性刺激によって、その運動方向がバイアスされる. 今回我々が得た知見の新規性は、自発運動を生み出す実体がイノシトールリン脂質代謝系の自己組織化と構成分子群の分子反応ゆらぎにあることを示した点にある.

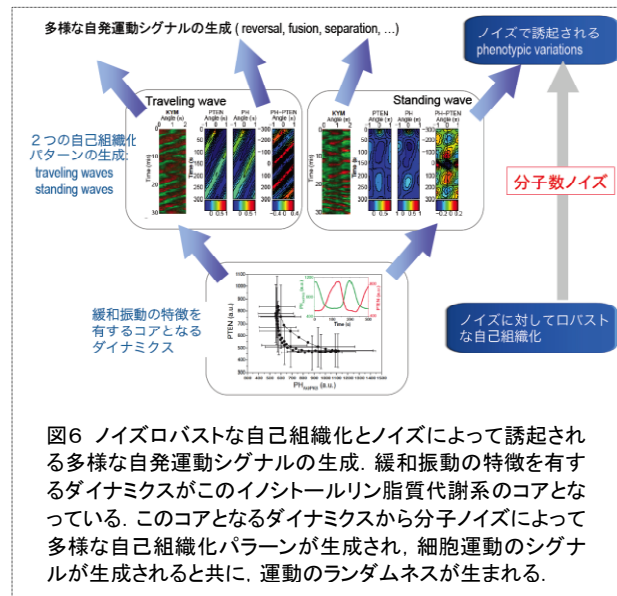


図6 ノイズロバストな自己組織化とノイズによって誘起される多様な自発運動シグナルの生成. 緩和振動の特徴を有するダイナミクスがこのイノシトールリン脂質代謝系のコアとなっている. このコアとなるダイナミクスから分子ノイズによって多様な自己組織化パターンが生成され、細胞運動のシグナルが生成されると共に、運動のランダムネスが生まれる.

4.1.6 走化性情報処理システムが興奮系であることを明らかにした.

(大阪大学グループと広島大学-理研グループの共同)

前述したイノシトールリン脂質代謝系の反応拡散方程式モデルを解析したところ、この反応拡散モデルは振動性に加えて、パラメタ依存的に興奮性を示すことが明らかになった. つまり、理論からの予測としてイノシトールリン脂質代謝系は $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3/\text{PTEN}$ の進行波を持続的に形成するだけでなく、 $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$ あるいは PTEN を集積したドメインを一時的に形成することが示唆された. 一方、実際の細胞の計測から、外液条件の変調等により、この代謝系が進行波を持続的に形成する場合とドメインを一時的に形成する場合があることが見つかった. このことは、イノシトールリン脂質代謝系が振動と興奮を生み出す興奮系であることを強く示唆している.

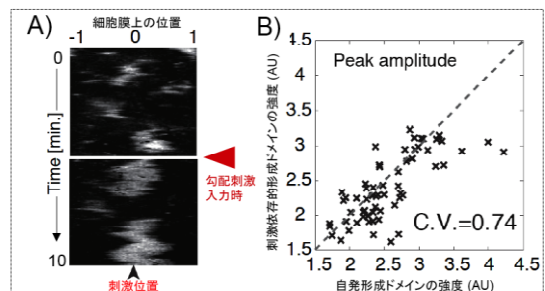


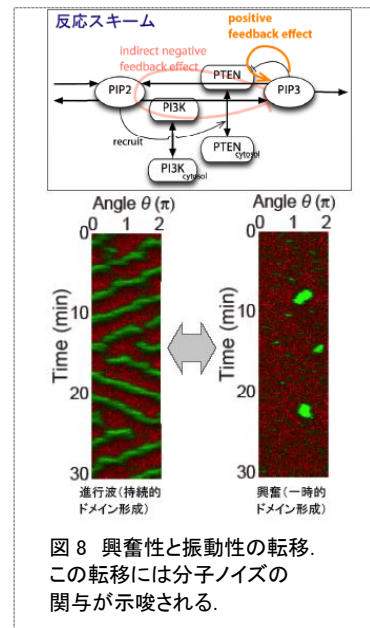
図7 興奮系の特徴に基づく走化性応答. (A) 自発ドメイン形成と走化性刺激によるバイアス. (B) 自発的ドメイン形成と刺激依存的なドメイン形成の比較.

興奮性は神経細胞の発火をはじめとする細胞応答の基本様式のひとつである。神経細胞では、Hodgkin-Huxley モデルに代表される理論モデルによって興奮と振動が数理的に記述されており、細胞のシステム論的な理解のよい例となっている。また近年では、大腸菌、酵母、ES 細胞の遺伝子発現においても興奮や振動を示す現象が見つかり、細胞の基本的な性質の一つとしてその普遍性が認識されるようになってきた。上述したイノシトールリン脂質代謝系の知見は、このシステムが示す振動と興奮が”興奮系”として理解できる可能性を示している。さらに、システムが興奮系である場合、上述した反応拡散モデルで記述されるドメイン形成におけるトリガーの仕組みを明らかにできる可能性がある。そこで、イノシトールリン脂質代謝系が興奮系である否かに焦点を絞って研究を進めた。

興奮性の応答は悉無律 (all or none) 的で、閾値を越えると反応自身によって決まる特定の変動を示す。入力は一瞬トリガーとして働き、いったん入力が閾値を越えれば、その後の応答に刺激は必要ない。すなわち、応答の時間変動の様子は入力に依存しない。そこで、一様な持続性刺激やパルス状の瞬間的な刺激など、様々な入力パターンで細胞を刺激し、入力に対する PI(3,4,5)P₃ の応答変化を詳細に調べた。その結果、刺激の大きさによらず PI(3,4,5)P₃ の応答の大きさは一定で、興奮系が持つ特徴を示した。また、周期的な繰り返し刺激に対して、PI(3,4,5)P₃ の応答性は低下し、興奮系の特徴とされる不応期が観察された。さらに、自発的に形成される局在ドメインは発火強度、発火時間ともに、刺激入力により得られた結果と一致していた (図 7)。これは、刺激依存的な PI(3,4,5)P₃ ドメインの形成は興奮性を起源とすることを示している。また、PI(3,4,5)P₃ の局在ドメインから仮足が形成されることから、興奮による PI(3,4,5)P₃ ドメインの形成が細胞の自発運動の源にあることが分かった。これらの結果から、イノシトールリン脂質代謝系は興奮系であると結論した。さらに、1細胞蛍光イメージングデータの統計解析と非線形・非平衡理論の知見にもとづいて、興奮性と振動性の転移を説明する反応拡散モデルの構築に成功した (図8) (Shibata et al., 2012)。加えて、走化性情報処理システムが興奮性を示すことから、細胞がスパイク的な応答を示す場合に、分子スケールの確率性が自発的なスパイク生成を引き起こすことを、提案されている理論モデルを用いて解析した (Ooyama et al., 2011)。この結果は、イノシトールリン脂質反応の自発的な局在形成が、反応の確率性によって誘起されていることを強く示唆している。

このように、イノシトールリン脂質代謝系は興奮系であるため、細胞外部に走化性刺激のない状態においても、細胞膜上に PI(3,4,5)P₃ の局在ドメインを自発的に形成する。このことは、細胞が細胞外部のシグナルに依存することなく、自発的に極性を形成できることを示している。このとき興奮を誘起するきっかけは、細胞に内在する分子数ノイズと考えられる。分子数ノイズがトリガーとなり、イノシトールリン脂質代謝系に影響することで自発的な PI(3,4,5)P₃ 局在ドメインを形成し、細胞の自発運動を誘起すると考えられる。この結果は、走化性情報処理システムにおける自己組織化現象の基礎をなすもので、分子反応の確率性に基づき極性が組織化される仕組みを説明している。また、細胞外部の走化性刺激の空間勾配がこの自発的な応答をバイアスすることで、細胞による勾配認識が実現していることから、興奮性は細胞性粘菌の空間的濃度勾配の情報処理における重要なシステム特性となっている。

興奮性の特徴は、神経細胞などと同様に、静止状態と興奮状態の 2 状態を持つことである。したがって、細胞膜上にいったん興奮状態が形成されれば、常に十分な強さの応答を生成する。しかし、細胞外部に存在する走化性刺激の勾配が緩やかな状況下においては、細胞内部の反応に興奮状態を自発的に誘起するのに必要な大きさの反応ゆらぎが必要である。一方で、あまりにも反応ゆらぎが大きいと、外部の勾配情報を細胞運動に反映させることが困難になる。



システムがうまく働くためには反応ゆらぎと自己組織化が協調的に働く必要があると考えられる。これまで解析してきた細胞内情報処理に伴うノイズの生成伝搬の基本的な性質を踏まえながら、確率的・統計的な情報処理と、反応の確率性によって誘起される自発的極性が協調的に働いて、走化性機能が発現される確率的情報システムの理論的理解が必要となる。

神経では入力シグナルが興奮パルスの頻度や強度にどのようにエンコードされているのかが問題とされているが、興奮・振動を示す細胞に共通する普遍的なシグナル伝達メカニズムが存在するのだろうか？また、走化性情報処理システムのような空間的非対称性の形成がシグナル伝達に本質的に働く細胞においては、他の細胞では見られない何か特徴的なシグナル伝達メカニズムが存在する可能性もある。このように本研究をさらに進めることにより、細胞の興奮性・振動性の生理的意義を、神経生理だけでなく細胞運動や細胞極性も含めたより広い生命現象の中で理解し捉えることが可能になるだろう。さらに、1分子粒度のシステム解析は神経細胞を含めても皆無と言って良く、細胞のシステム科学の新しい研究領域を拓くと期待される。

(2) 研究成果の今後期待される展開

細胞内1分子イメージング解析法の自動化については、数週間程度かかっていたデータ解析が1日で出来るようになり、100細胞、数万分子、数百万データポイントの自動解析が可能になった。また、多状態間遷移や膜との結合解離を伴うような複雑な振る舞いをする分子の統計解析法を確立し、ハイスループット化した。これにより、理論・数値モデル構築に必要な1分子のキネティクスパラメタを迅速かつより正確に計測できるようになった。こうした迅速な解析はこれまでのところ報告がなく、世界トップレベルにあると言える。今後の展開の一つとして、本研究プロジェクトで開発してきた細胞内1分子イメージング自動解析法をより汎用性の高い技術へと発展させることができるだろう。例えば、細胞試料の自動転送ロボットと自動焦点制御技術の導入により、多数の細胞試料を自動的に解析できるだろう。この自動化システムの実現に必要な1分子顕微鏡技術、1分子自動追跡ソフト、1分子統計解析法などの要素技術は、本研究プロジェクトで開発したものを利用できる。より汎用性の高い自動解析システムの実現は、細胞内シグナル動態の1分子粒度の解明に基づく細胞動態の予測と操作に途を拓くだろう。

これまで細胞内1分子計測では、個々の細胞の差異を詳細に調べる事は非常に時間がかかり難しかったが、本研究における解析法の進展により、細胞の個性や時間変化を1分子特性の変化(例えば受容体の拡散性)として定量化できるようになった。個々の細胞の状態を1分子特性の違いとして特徴付けるような研究手法はこれまでになく、細胞状態の定量的記述法の開発に向けた先駆的手法と言える。この解析手法の汎用性を高めることにより、本手法を適用できる範囲を広げる必要がある。

本研究で着目してきた粘菌細胞の走化性情報処理システムは、免疫細胞や神経細胞における走性応答のモデル系と考えられている。さらに、ここで注目したイノシトールリン脂質代謝系は、多くの真核生物において細胞の増殖、分裂、運動などの制御に働くことが知られており、高等動物におけるそのシステムの破綻は癌化の要因の一つと考えられている。イノシトールリン脂質の一種である PIP_3 を合成するPI3-kinaseは癌化に関与する分子であり、逆に PIP_3 を分解するPTENは癌抑制遺伝子として知られる。両者の活性がバランスされることが、正常な細胞状態の維持に重要と考えられるが、そのバランスをもたらすシステムの時空間動態や分子メカニズムは不明である。我々が見出したイノシトールリン脂質代謝系の自己組織化による振動子形成は、このシステムの状態を振動させながらも振幅の範囲内に動的かつ自律的に維持する仕組みとなっている。すなわち、細胞はその状態を自ら振動させながら、環境変動による摂動に対して柔軟に適応していると考えられる。本研究で構築したイノシトールリン脂質代謝系の反応拡散モデルは、こうした他の細胞系の恒常性の維持と破綻の仕組みを知る上でも有効であるだろう。本研究の成果は、癌における恒常性の破綻の問題や、免疫細胞における走性運動の分子メカニズムの理解にも繋がることが期待される。

4. 2 ネットワーク解析法の開発と再構成ゆらぎ計測実験系による検証

本研究項目では、細胞内情報処理システムにおける「ノイズの生成・処理・伝搬」を記述するための理論を構築した。これまで、修飾・脱修飾のような比較的簡単な反応の場合やそのような反応が一連に繋がってカスケードになった場合について、シグナルの増幅率とノイズの伝搬との間の関係 (*Gain fluctuation relation, GFR*) を明らかにしてきた。本研究項目においては、細胞の走化性情報処理にとって重要な役割を果たす「応答・適応反応」に焦点を絞り、そのノイズ伝搬や応答との関係、ノイズの情報処理に果たす役割の解明を目指した。

(1) 研究実施内容及び成果

4.2.1 応答・適応反応におけるノイズの生成と、その機能的意義を理論的に解明した。ーノイズによる環境情報のエンコーディングー (主に広島大学-理研グループ)

細胞外の刺激に応答したのちに、シグナル伝達系の活性のレベルが元に戻る反応は“適応 (adaptation)”と呼ばれ、感覚受容のダイナミックレンジを大きくするために細胞が獲得した性質であり、走化性応答においても重要である。そこで、応答・適応反応の確率的な振る舞いを調べ、ミニマムモデルを用いてゆらぎの理論を構築した。その結果、平均値として完全適応が実現されているにも関わらず、活性のゆらぎ (ノイズ) は適応せず、刺激依存的に抑制されることが

明らかになった (図9A)。GFR が成立するカスケード回路では応答とゆらぎの大きさが比例するが、応答・適応回路では高い応答性を維持しながらノイズを抑制的にコントロールする可能性が期待できる。また、応答・適応回路では、完全適応をした状態においても、ノイズによって濃度情報が伝達される可能性がある。そこで、応答・適応反応が実験的によく分っているバクテリアの走化性システムに注目し、走化性応答におけるノイズの影響を調べた。その結果、誘引物質濃度が低いときには、応答・適応反応のノイズの無い細胞に比べて、ノイズのある細胞はより広い空間を探索でき、また、勾配を上る速度も高いことが分かった (図9B 左)。速度の向上は緩勾配において顕著で、勾配認識が困難な状況においてノイズがあることで走化性が向上することを示している。環境の誘引物質濃度が高くなるとノイズが小さくなり、誘引物質濃度の頂点にうまく留まることができる (図9B 右)。このように、応答・適応回路

はノイズの伝搬により刺激濃度の情報を下流に伝え、細胞の感覚受容と応答に影響を与えることができる。以上の研究から、ノイズによる環境情報のエンコーディングというコンセプトを提案した (Nishikawa & Shibata 2010)。また、バクテリア走化性の精度の理論的な解析を進め、走化性の精度がシグナル伝達系におけるシグナル増幅とダイナミックレンジを特徴づける2つのシステムパラメタで決まることを明らかにした (Namba et al., 2012)。様々なバクテリア菌種や誘引物質の種類に対する公表されている実験データから、私たちの理論を用いてシステムパラメタを求めることが可能になった。バクテリアの走化性システムは細胞性粘菌をはじめとする真核細胞の走化性システムと定性的に大きく違っている。前者が濃度の時間変化を感じることによって走化性をする時間センシングのシステムであるのに対して、後者は空間勾配を直接検出する空間センシングシステムである。これらのセンシングのメカニズムの違いを反映して、前者における走化性の精度は受容体の性質に依存するが、後者では受容体やその下流のシグナル伝達系での確率性が走化性の精度に強く影響する。

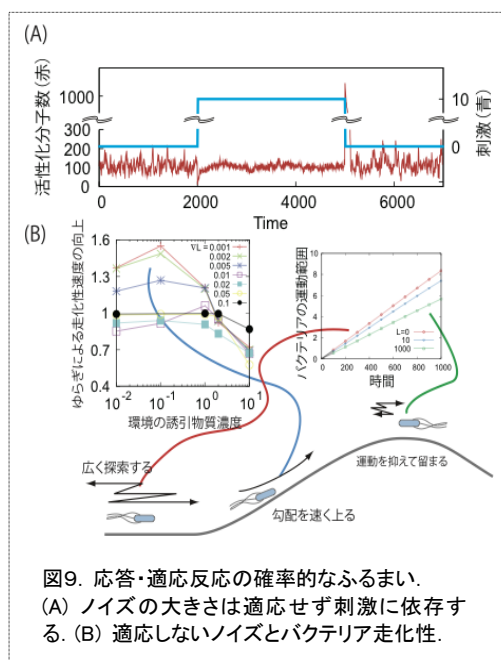


図9. 応答・適応反応の確率的なふるまい。
(A) ノイズの大きさは適応せず刺激に依存する。
(B) 適応しないノイズとバクテリア走化性。

4.2.2 細胞形態の主成分解析法を開発し、細胞形態の変化が化学濃度勾配認識に及ぼす影響に関して理論を構築した（主に広島大学-理研グループ）

アメーバ型細胞の走化性では、細胞の変形を伴いながら細胞が応答し移動する。細胞の形態変化が濃度勾配の認識にどのような影響を及ぼすのかは明らかでない。そこで、勾配認識の情報処理に伴うノイズとそれが細胞運動に与える影響に関して理論的な解析を進めた。はじめに、細胞形態の主成分分析に基づくデータ解析法を構築し、実際の細胞性粘菌の複雑な形態変化を解析した(図10)。その結果、比較的少数の形のパターンの組み合わせで形態変化を表わせることがわかった (Baba et al., 2012)。そこで、細胞の形態の変化が細胞の勾配推定におよぼす影響を理論的に調べた。細胞が受容体とリガンドの結合から統計的に最も確からしい勾配方向を推定していると仮定した際に、リガンドの平均濃度が小さい場合には推定した方向が細胞の形態に依存して特徴的な分布を示すことを明らかにした (Baba et al., 2012)。また、推定の確率性によって生まれるノイズが細胞運動に与える影響を計算する方法を構築し、細胞運動に如何に影響を与えるかを明らかにした (Hiraiwa et al., 2013)。さらに、自発的に形成された細胞極性によって、化学勾配情報が時間的に積算されることで走化性の精度が向上することを見出した (Hiraiwa et al., 2013)。



図10. 細胞形態の主要な成分. 左から3つを適切な重みで重ね合わせる事で実際の細胞の形を概ね表わせる。

4.2.3 応答・適応反応におけるネットワーク構造の特徴抽出法を開発した。（主に広島大学-理研グループ）

一般に、シグナル伝達系で応答・適応回路を作るにはフィードバックループ(FBL)、もしくはフィードフォワードループ(FFL)が必要である。FBL は出力を入力に戻して差をとることで適応を実現するのにに対し、FFL は逆応答が同時に働くことにより適応する(図11A)。両者は異なるネットワーク構造を持ちながら、一見、同じ振る舞いを示す。両者の間には、構造の違いに起因した何らかの機能的な差はあるのだろうか？ それを明らかにするために、2 因子の生化学反応系を考え、FFL, FBL により適応を示す回路モデルを構築した。反応パラメタをランダムに生成した時の回路の振る舞いを調べることで、ネットワークの構造の違いに起因する応答とゆらぎの関係を調べた。各パラメタに対して得られた応答とゆらぎの大きさを頻度分布としてプロットすると、FFL は広い領域に分布していた(図11(A)右)。特に応答が小さく、ゆらぎが大きい領域で存在確率が高い。応答とゆらぎの間に顕著な相関は見られない。一方 FBL は応答とゆらぎに明確な正の相関があり、大きなゆらぎを示すときには応答も大きい(図11A 左)。また、パラメタによらず分布している領域が狭い。したがって、完全適応を実現する2つのタイプの回路を比較すると、(1) FBL では高い応答性が酵素濃度などのパラメタの広い範囲で実現しているのに対して、FFL では、狭いパラメタの範囲でのみ実現している。このため、FBL は回路構成

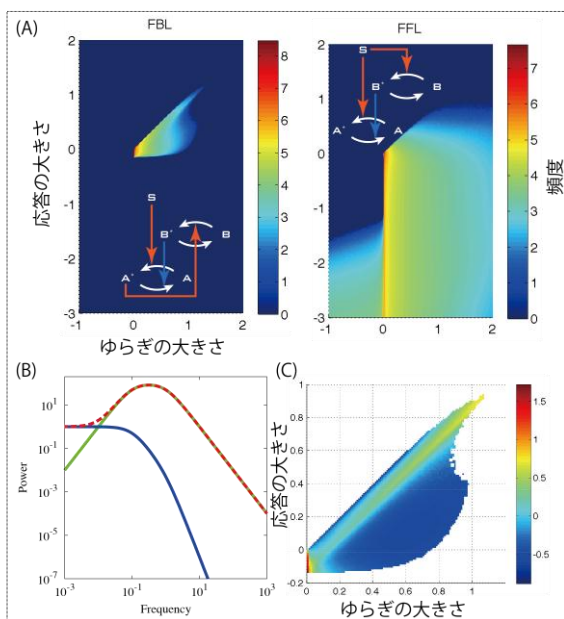


図 11. 応答・適応回路のゆらぎと応答 (A) ランダムに生成した 10 億個のパラメタに対し、ゆらぎと応答の大きさを計算し、頻度分布に表した。軸はすべて対数表示である。(B) FBL 適応回路のスペクトル。黄緑は適応因子の反応に由来する成分、青はもう一つの因子に由来する成分を示す。(C) FBL で応答とゆらぎを計算し、ピークと周波数 0 におけるスペクトル値の比（山型の度合い）を対数表示した。値が 0 より大きいと山型のノイズスペクトルを表す。

回路を比較すると、(1) FBL では高い応答性が酵素濃度などのパラメタの広い範囲で実現しているのに対して、FFL では、狭いパラメタの範囲でのみ実現している。このため、FBL は回路構成

要素の濃度ゆらぎに対してロバストな回路であるのに対し、FFL は濃度を正確に調整する必要がある。また、(2)FFL は FBL に比べて、ゆらぎが大きい。この事は、FFL は細胞の振る舞いの多様性を生み出す回路として働く可能性を示唆する。また、図11AB に示されるように、両者に共通して「ゆらぎの大きさ」は「応答の大きさ」に比べて必ず大きいという性質が明らかになった。これは *Gain fluctuation relation* (Shibata & Fujimoto, 2005)の拡張といえる。さらに、適応因子のノイズスペクトルを計算すると、両者の間で異なる周波数特性を示すことがわかった。FFL ではゆらぎスペクトルは周波数に対して単調減少となるが、FBL の場合は山型のスペクトルをとりうる(図11B)。ランダムに生成したパラメタセットに対し、FBL のスペクトル形状を調べた結果、広い範囲のパラメタセットに対し、ゆらぎスペクトルが山型になることが確認された(図11C)。以上の研究により、シグナル伝達系の適応反応について、ネットワークの構造に起因して、濃度ゆらぎに対するロバスト性や応答の多様性に違いがあることが分った。スペクトルを実験的に計測することにより、その回路構造(FFL か FBL か)を同定できる可能性が示唆された。

4.2.4 1分子計測データからノイズの伝搬を解析するための新たな方法を開発した。 (大阪大学グループと広島大学-理研グループの共同)

本研究項目では、本プロジェクトの特徴である1分子計測データからノイズの伝搬に関する情報を取り出すための新しい方法の開発を目標としている。1分子計測では細胞質にあるシグナル分子が細胞膜上の基質分子に結合して細胞膜に滞在する時間を計測でき、それを解析することで反応のキネティクスを決めることが出来る。そこで、この反応の上流となる基質分子の濃度が時間的にゆらぐ場合を想定し、それが下流のシグナル分子の細胞膜滞在時間分布にどのような影響を及ぼすかを調べた。具体的に考察した反応は、3量体 G タンパク質や PTEN などを想定した。理論的解析の結果、次のことが分かった。(1)シグナル分子の細胞膜滞在時間分布は、基質分子のゆらぎを考慮しなければ指数分布に従うが、基質分子が時間的に変動すると指数分布からずれる。(2) 指数分布からのズレは、短時間の側では、基質分子の個数が確率的にある分布に従っていることを考慮することで説明できる。一方、長時間側のズレは、基質分子が極めて少数になる効果から説明できることが分かった。(3) シグナル分子濃度の時間変動のパワースペクトルを調べると、基質分子濃度がゆらぐときには低周波数側にシフトしており、ゆらぎがない場合に比べてシグナル分子の時間変動が遅くなることがわかった。これらの振る舞いは、基質がゆらがない場合は現れない現象であり、基質のゆらぎがシグナル分子に伝搬した結果であると考えられる。この手法は、1分子計測の適用範囲をさらに広げる新たな解析手法といえる。

(2) 研究成果の今後期待される展開

細胞内のネットワークの入出力応答には大別して2種類あり、持続的な刺激入力に対して持続的な応答を行う場合と一過性の応答を行う場合とがある。これまでに、前者については *Gain fluctuation relation*によってそのノイズ特性を記述できることを示してきた。本プロジェクトにおける研究により、後者の一過性応答を生み出す応答・適応反応について理論解析を進め、その結果として、応答・適応反応を実現する代表的な二つの回路(フィードフォワードループ(FFL)とフィードバックループ(FBL))についてノイズ特性を明らかにし、両者を実験的に区別する方法を提案することができた。これにより、細胞内分子ネットワークに広く見られる持続的応答と一過性応答の両方について、その分子回路が持ちうるノイズ特性を理論的に議論することを可能にした。スペクトル解析などを用いたゆらぎの解析によって、応答・適応反応を実現する反応ネットワークの同定につながる新しい方法の開発へと道が開けた。また、応答・適応反応のノイズを環境状況に応じて変化させ、細胞の走化性の機能発現に有利に働くことを理論的に明らかにした。こうした応答・適応反応におけるノイズの役割に関する数理的な解析の報告例はなく、ゆらぎの研究に関する新しい方向性を示したといえる。特に、環境情報の感知に関して新しいコンセプト(ノイズによる環境情報のエンコーディング)を示した点がユニークである。

4.3 ノイズ印加実験系の開発および数理モデル構築

本研究項目は、細胞内情報処理システムに外部から積極的にノイズを印加することにより、細胞内情報処理におけるノイズの役割を探ることを目的とした。細胞は不可避免的に様々なゆらぎに晒されているが、一方で細胞全体としては外部からのシグナルに対して安定に応答する。このことは、細胞が入力シグナルを処理する過程において、何らかの仕組みでゆらぎを抑制、あるいは有効に利用する仕組みを持つ可能性を示唆している。この細胞におけるゆらぎの役割を検討するために、細胞内情報処理システムに積極的に摂動を加えてゆらがせ、細胞の出力である細胞運動を定量的に計測することで、どのようにゆらぎが処理されているのかを明らかにすることを目指した。よって、本研究項目においては、走化性・走電性情報処理システムを流れるシグナルを外部から任意のタイミングで変調できる実験系の開発を行うとともに、出力としての細胞運動の不規則時系列データから細胞内情報処理システムの構造と機能に関する情報を引き出す解析法を開発した。

(1) 研究実施内容及び成果

4.3.1 細胞内分子の活性を電場により操作する手法を開発（主に大阪大学グループ）

細胞内情報伝達システムを構成するシグナル分子の活性を自在に制御することができれば、システムにノイズを印加することが可能となる。入力制御が容易な手法として、電気シグナルの利用が考えられる。本グループではこれまでに電場に対する細胞応答（走電性）のシグナル伝達の仕組みを明らかにしてきており（Sato et al., 2009）、電場の実験操作に十分な経験を持つ。そこで本研究では、電位感受性を有するPTEN 様酵素（VSP）を用いて、任意のタイミングで生細胞内において走化性情報処理分子の活性を調節する実験系の開発を行った。まず、VSP を安定に発現するPTEN 欠損細胞株を作製した（VSP/*pten*⁻）。電気パルスを印加する前、この細胞は、PTEN 欠損細胞に特徴的な丸みを帯びた極性のない形態を示し、仮足を全方位からランダムに突出させるために運動性が著しく低かった。ところが、高電場短パルスを印加すると、細胞は明確な前後極性を回復し、運動性も向上する様子が観察された。これは、電気パルスの印加によって誘導された膜電位の脱分極により VSP が活性化され、細胞膜上の PIP₂/PIP₃ の量比が変化し、細胞の極性形成に関与する下流分子の活性化が引き起こされたためである。これにより、走化性に関与する情報伝達分子の活性を操作する手法の開発に成功した。

4.3.2 細胞の自発運動の解析に基づく運動モデルの構築に成功した。

（大阪大学グループと奈良県立医科大学グループの共同）

細胞は外部シグナルが存在しない条件下でも自発的な運動を示す一方で、外部シグナルが与えられるとその情報を処理し、方向性のある移動運動（走性）を示すことが出来る。我々は細胞の自発的な運動を走性応答の基礎と捉え、細胞がその自発的な運動を適度にバイアスすることで、外部シグナルに対して適切な走性応答を実現している可能性について実験と理論の両面から検証を進めて来た。まず、細胞の自発的な運動を定量化するため、一細胞ごとの重心位置の時系列データを大量に取得し、平均二乗変位、速度分布、速度の自己相関関数、速度と加速度の関係といった運動を特徴づける各種統計量の解析を行った。その結果、細胞はブラウン運動よりも高い直進性を持ちつつ揺らぐ運動をし、数秒程度の時間スケールをもつ運動と数分程度の運動とが混在していることが明らかになった。ここで、運動の直進性は細胞極性の強さに関連し、数秒程度の運動は仮足形成に関わるような細胞形態の局所的な揺らぎに、数分程度の運動は細胞サイズ程度の運動に関連していると考えられる。このような特徴を持つ細胞の自発運動を表現するために、細胞運動の直進性と揺らぎ度合いを統合的に表現する一般化ランジュバン方程式によるモデルを構築した（Takagi et al., 2008）。

$$\frac{d\vec{v}(t)}{dt} = -\beta(v(t))\vec{v}(t) + \alpha\vec{V}(t) + \sigma(v(t))\vec{\eta}(t) \quad (1)$$

$$\vec{V}(t) = \alpha \int_{-\infty}^t e^{-\gamma(t-t')} \vec{v}(t') dt' \quad (2)$$

ここで、 $\overline{v(t)}$ は細胞重心の運動速度、 $\beta(v(t))$ は運動速度の減衰強度、 $\overline{V(t)}$ は運動速度の記憶項、 γ は記憶の特徴時間の逆数、 $\sigma(v(t))$ はノイズ強度、 $\eta(t)$ はガウシアンホワイトノイズであり、細胞の運動速度は、減衰項、記憶項、ノイズ項のせめぎ合いで決まることをこの方程式は表している。細胞運動の直進性は、運動速度の記憶項の大きさに反映され、記憶項が大きいと、細胞はより直進的な運動を行うようになる。このモデルを用いて、実験データからパラメータを同定し、自発的な細胞運動を定量的に表現することが可能となった。

4.3.3 走電性応答下の細胞運動モデルを確立し、ゆらぎを利用した環境適応の仕組みを解明した。(主に大阪大学グループと奈良県立医科大学グループの共同)

細胞性粘菌は一定の外部電場の存在下では、陰極への方向性のある運動を示す(走電性応答)。この方向性のある運動は、外部シグナルに応答して細胞が行う情報処理の出力であり、その運動方向を検知する効率は、電場強度の2次関数に依存することをこれまでに実験データの統計解析から明らかにして来た(Sato et al., 2007)。我々は細胞の自発的な運動モデルを基礎にして、この応答を定量的に再現を試み、細胞の自発運動を記述する一般化ランジュバン方程式によるモデルの運動速度の記憶項に外部電場依存性を加えることで、その変調が定量的に説明できることを明らかにした(図12A)。

$$\overline{V(t)} = \alpha \int_{-\infty}^t e^{-\gamma(t-t')} (\overline{v(t')} + \overline{f(E)}) dt' \quad (3)$$

ここで、 $\overline{f(E)}$ は運動速度の記憶項の外部電場依存性であり、実験結果より、 $\overline{f(E)} \propto \frac{E^2}{K_E^2 + E^2} \cdot \frac{\vec{E}}{|\vec{E}|}$ と表せる(K_E は細胞の電場感度パラメタ)。(3)を(1)に代入すると、

この電場依存性は $\frac{\alpha^2}{\gamma} \overline{f(E)}$ と表せることから、外部電場シグナルは、細胞の運動速度の記憶強度を表すパラメタである $\frac{\alpha^2}{\gamma}$ を経由して、細胞の運動速度の決定に寄与することになる。これ

より、細胞は自発的な運動を基礎に、外部刺激に則してそれを適度にバイアスすることによって走電性応答を実現していることが示された。

次に、この走電性応答モデルを用いて、一定ではなく変動する入力に対して、細胞がどのように応答するのかを計算機シミュレーションによって検討した。その際、一定入力存在下での細胞の応答効率と、入力反転に対する細胞の追従能の双方を取り入れることにより、変動する入力に対する細胞の走電性応答の効率指標を新たに導入した。その結果、細胞の応答を規定する主要因は運動速度の記憶項とノイズ強度の比率であり、野生型細胞では環境変動に対してもっとも効率よく適応可能な記憶強度に進化的に最適化されていることが明らかになった(図12B)。つまり、細胞は運動に適度なゆらぎを内在化させていることによって、環境のゆらぎに対して柔軟に応答する仕組みを持っていると言える。

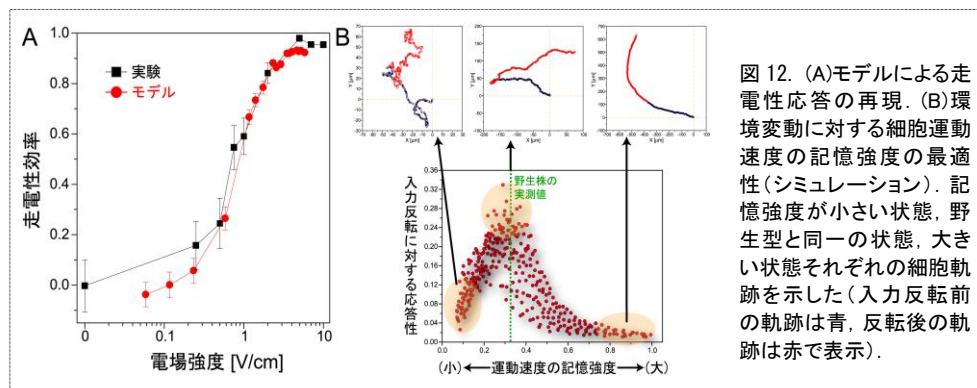


図 12. (A)モデルによる走電性応答の再現。(B)環境変動に対する細胞運動速度の記憶強度の最適性(シミュレーション)。記憶強度が小さい状態、野生型と同一の状態、大きい状態それぞれの細胞軌跡を示した(入力反転前の軌跡は青、反転後の軌跡は赤で表示)。

さらに、理論研究によって明らかになった野生型細胞の最適性を検証することを目指した。これまでの研究から、走化性シグナル伝達分子の変異体で走電性効率が低減するものを見出しているので(Sato et al., 2009), それら変異体を用いてシミュレーションと同様な設定となるように電場入力の変換実験を実施した。その結果、一定入力下で走電性効率が低い細胞種では、電場反転に対して追従するまでの時間が長くなり、一定入力下で走電性効率が低い細胞種では、電場反転に対して追従するまでの時間が短くなるというトレードオフ関係が見出され、野生型ではどちらの性質も適度に持っていることが分かった(図 13)。これは理論研究での最適性の結果を支持するものであり、環境のゆらぎに対する細胞の柔軟応答能の一端を、理論と実験の融合研究によって示すことが出来た。

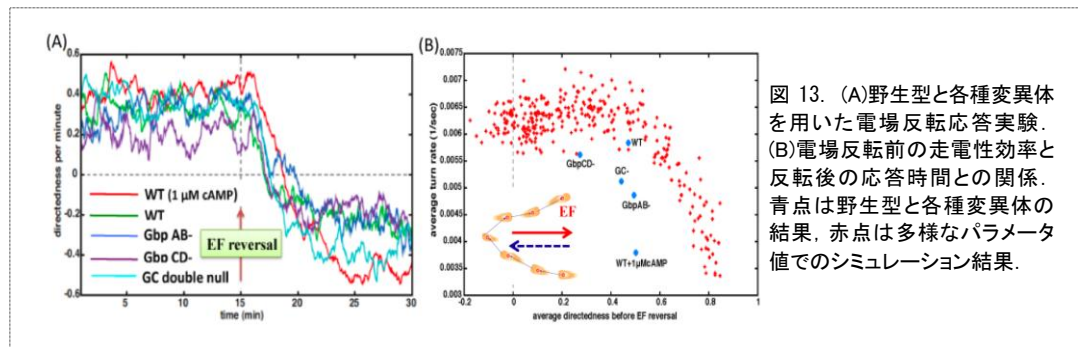


図 13. (A)野生型と各種変異体を用いた電場反転応答実験. (B)電場反転前の走電性効率と反転後の応答時間との関係. 青点は野生型と各種変異体の結果, 赤点は多様なパラメータ値でのシミュレーション結果.

4.3.4 細胞運動のゆらぎを再現する細胞運動モデルを構築した。(主に大阪大学グループ)

細胞の自発運動には様々な形態的なパターンが見られる。例えば、多数の仮足を形成するアメーバ型運動や扇状に広がった仮足を一つ形成するような keratocyte 型運動などである。こうした細胞運動に加え、同じアクチン系のダイナミクスにより、血小板形成における細胞の断片化や細胞周期における細胞分裂が起こる。本研究項目では、こうした多様な形態変化を統一的に記述するモデル — Cortical factor feedback model — を構築した(Nishimura et al., 2009)。このモデルではアクチン重合を制御する一連の調節因子を cortical factor と呼び、この cortical factor が細胞の変形に伴い細胞後部へと移動し、細胞極性の確立を通して細胞運動を増強することでさらに細胞後部へと factor の移動を引き起こすというフィードバックモデルとなっている(図14)。確率的なシミュレーションにより、自発運動に見られる様々な形態パターンや自発運動の軌道のゆらぎを再現する事に成功した。加えて、実験的に得られた細胞運動の統計的特性を再現することにも成功した。さらに、自発運動のゆらぎが障害物の回避や環境変動への適応に利用されることを明らかにした(Nishimura et al., 2012)。CF モデルはアメーバ型細胞の運動のゆらぎが柔軟な環境適応に重要であることを示唆する。走化性因子があるソースから分泌されているが障害物がある直接たどり着けない場合でも、ときどき走化性因子の濃度勾配に逆らって障害物を迂回しソースに到達することが計算機によって示された(図14)。我々の体中ではリンパ球などが常に往来しており、炎症箇所には結合組織を通りぬけなければならない。その際、結合組織は繊維状でその隙間を通過しなければならない、障害物の迂回などが実際に行われていると考えられる。モデルの解析から、こうした回避行動は、野生型細胞が示す運動の直進性と方向転換頻度のときにもっとも効率よく実現されることが分かった。このことは、細胞運動のランダムさの程度が複雑な自然環境に柔軟に適応できるように丁度よいかげんに設定されていることを示唆しており、organizaed randomness の仮説を支持する結果である。

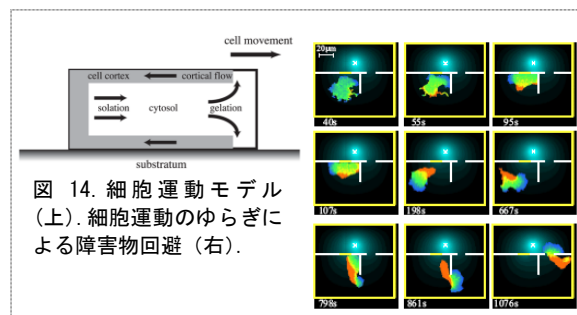


図 14. 細胞運動モデル (上). 細胞運動のゆらぎによる障害物回避 (右).

(2) 研究成果の今後期待される展開

本研究項目では、細胞運動の定量的な解析とモデル化を進め、細胞の環境適応における運動のゆらぎの役割を明らかにした。真核生物の細胞運動系において高い定量性が実現された例は我々の研究を除いてほとんどない。また、細胞運動のゆらぎを考慮した走性応答の数理モデル構築については最近報告が増えてきたが、我々の研究が先駆的である。数理モデルの解析から、細胞内情報処理システムを流れるシグナルにノイズが伴うことが、細胞の行動に確率的な性質をもたらし、それにより細胞が予期せぬ環境変動へ柔軟に応答できることが示唆された。こうしたゆらぎを利用した細胞の適応的振る舞いのメカニズムを追求することは、生物らしいシステム構築の原理の解明に通じていくと考えられる。

細胞運動のランダムさが柔軟な環境適応に有利に働くというコンセプト (organized randomness) は、新学術領域『動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成』の中心的なコンセプトとして採用された。この新学術領域では、細胞の動きの確率論的な特性を細胞の「ゆらぎ」として捉え、そうした個々の細胞の「ゆらぎ」がやがて細胞集団・組織の構造的および機能的な秩序、あるいは柔軟かつ頑強な調和状態に至るメカニズムを明らかにすることを目指しており、様々な多細胞体生物を対象として解析が進められている。本研究の成果(解析技術とコンセプト)を他の細胞系へ応用する試み、及び、「新しい現象の発見」につなげるため、新学術領域の班員と積極的に共同研究を進めている。本研究で提案しているコンセプトが他の細胞系のダイナミクスを理解する上でも有用であるのかを確かめるために、本研究をより広く展開していきたい。

4. 4 研究実施内容のまとめ

階層	具体的対象	開発した計測技術	構築した理論・モデル	コンセプト
1分子	受容体-G 蛋白質共役反応	(1) 細胞内1分子イメージング解析の自動化・ソフト開発	(1) Gain fluctuation relation (GFR)	時間平均作用によるノイズ除去
	イノシトールリン脂質代謝系	(2) 拡散・キネティクス統計解析法	(2) 受容体-G 蛋白質共役反応モデル	構造化された確率性 (organized randomness)
	cGMP, TorC2 経路	(3) 細胞内分子状態イメージング	(3) 1分子ノイズ伝搬解析法	—
	インテグリン(免疫細胞)	(4) 多階層同時イメージング	(4) 多状態間遷移モデル	—
分子ネットワーク	化学物質濃度勾配のセンシング回路	—	(1) 最尤推定による化学濃度勾配認識の理論	—
	応答・適応回路	微小流路デバイスを用いた適応応答スペクトル計測法	(2) 濃度勾配認識における細胞形態の影響に関する理論	—
	イノシトールリン脂質代謝系	マルチカラーイメージングによる自己組織化ダイナミクス解析法	(3) 応答・適応回路のノイズ伝搬理論 (4) 適応回路構造 (FFL, FBL) の推定法	ノイズによる環境情報のエンコーディング
細胞	自発運動と走性運動	マルチカラーイメージングによる自己組織化ダイナミクス解析法	(1) 細胞内自己組織化の反応拡散モデル	構造化された確率性 (organized randomness)
	自発運動と走性運動	(1) 電場変調実験系 (2) 細胞運動統計解析法 (3) 細胞形態の主成分解析による定量化手法	(1) 細胞運動のランジュバンモデル (2) cortical factor feedback model	構造化された確率性 (organized randomness)

本研究プロジェクトでは、確率的分子情報処理システムの構築原理を理解することを目的として、1分子・分子ネットワーク・細胞の多階層にわたってイメージング手法を中心とした定量的な計測技術の開発と理論・数理モデルの構築を行ってきた。近年、生命科学においては定量性の高い実験が飛躍的に可能になってきているが、そうした定量データを説明するためには、デ

ータの定量性に見合うような数理モデル化が必要である。実験と理論の密な連携により注目している現象の背後にあるメカニズムをより深く理解できるだろう。本研究プロジェクトでは、1分子・分子ネットワーク・細胞の各階層において実験と理論の連携研究を実現し、それぞれの階層において新規に見つかってきた現象を理解するためのモデルを構築した(上の表)。

1分子レベルの解析では、細胞内1分子計測の自動化、1分子輝点自動追跡ソフト、拡散・キネティクス統計解析法、1分子ノイズ伝搬解析法を開発し、従来は数週間かけて得られていたデータを数時間で取得できるようになるなど、走化性情報処理システムを構成する多数の分子種の1分子計測を定量計測する技術基盤を確立した。その結果、シグナル分子の確率的な特性を多状態間遷移モデルで記述できることを明らかにした。

分子ネットワークレベルの解析では、分子ネットワークの時空間ダイナミクスを反映する時系列データからネットワークの構造を推定するための解析法を開発した。特に、イノシトールリン脂質代謝系の自己組織化ダイナミクスを定量的に計測するためのマルチカラーイメージング法・統計解析法・反応拡散方程式による理論モデルの構築を行った。その結果、走化性情報処理システムは興奮系であることを明らかにした。

細胞レベルの解析では、細胞運動の不規則時系列データの統計解析法を開発し、細胞運動のランジュバンモデル、及び、フィードバックメカニズムに基づくモデルの構築に成功した。これらの数理モデルの解析を通して、環境適応における細胞運動のゆらぎの意義を明らかにした。

走化性情報処理システムの各階層に対して、こうした実験と理論を統合的に用いる方法論を適用することにより、このシステムの階層構造と柔軟な環境適応機能を理解するコンセプトとして organized randomness (構造化された確率性)を提案した(下図)。このコンセプトは、確率的に動作する細胞内情報処理システムの構築原理と演算原理を理解するために重要である。

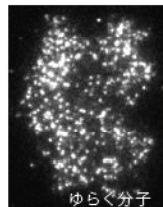
今後は、多階層間のダイナミクスを連結して理解する方法論を開発し、organized randomnessを生み出すシステムの構造と機能発現ダイナミクスを1分子レベルの分子動態に基づいて明らかにする必要がある。1分子、分子ネットワークレベルで得られる実験・理論解析の結果を細胞レベルでの計測と共に統合し、それによって多階層間においてコンシステントかつ包括的な理解を目指す。これにより、柔軟な環境適応を生み出す生物の階層構造を解明し、計算に基づく細胞動態の予測と操作を可能にする技術体系を世界に先駆けて確立したい。

Organized randomness 『細胞は分子運動・分子反応の確率性に起因するゆらぎを内包しながら、自己組織化メカニズムを通して分子のゆらぎを情報処理機能・運動機能の発現へと結びつけ、細胞の振る舞いを確率的にすることによって変動する環境に対して柔軟に適応するシステムを作り上げている。つまり、細胞に確率的な振る舞いを可能にするような階層構造がシステムとして構築され、細胞が環境変動に柔軟に適応できるように、個々の分子の確率的特性や、それらの分子が作る分子ネットワークの確率的特性が最適化されている。』

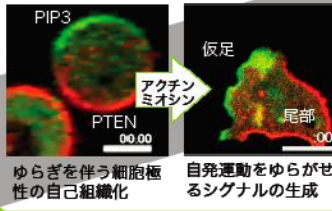
作業仮説： ゆらぎの階層化による柔軟なシステム構築

Organized randomness

確率的な分子運動・反応



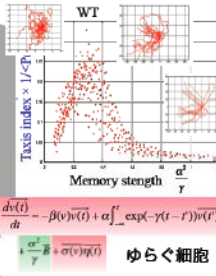
ゆらぎを伴う分子ネットワークの自己組織化によるダイナミックな極性形成・運動機能発現



ゆらぎを伴う細胞極性の自己組織化

自発運動をゆらがせるシグナルの生成

ゆらぐ環境への柔軟な適応



ゆらぐ細胞

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件, 国際(欧文)誌 23 件)

1. Shibata, T., and Ueda, M. (2008). Noise generation, amplification and propagation in chemotactic signaling systems of living cells. *BioSystems*, 93, 126-132.
2. Ishihara, S., and Shibata, T. (2008). Mutual interaction in network motifs robustly sharpens gene expression in developmental processes. *J. Theor. Biol.*, 252, 131-144.
3. Takagi, H., Sato, M. J., Yanagida, T., and Ueda, M. (2008). Functional analysis of spontaneous cell movement under different physiological conditions. *PLoS ONE*, 3, e2648.
4. Yumura, S., Ueda, M., Sako, Y., Kitanishi-Yumura, T., and Yanagida, T. (2008). Multiple mechanisms for accumulation of myosin II filaments at the equator during cytokinesis. *Traffic*, 9, 2089-2099.
5. Nishikawa, M., Takagi, H., Shibata, T., Iwane, A. H., and Yanagida, T. (2008). Fluctuation analysis of mechanochemical coupling depending on the type of biomolecular motors. *Physical Review Letters*, 101, 128103.
6. Nishimura, S. I., Ueda, M., and Sasai, M. (2009). Cortical factor feedback model for cellular locomotion and cytofission. *PLoS Computational Biology*, 5, e1000310.
7. Sato, M. J., Kuwayama, H., van Egmond, W. N., Takayama, A. L. K., Takagi, H., van Haastert, P. J. M., Yanagida, T., and Ueda, M. (2009). Switching direction in electric-signal induced cell migration by cGMP and phosphatidylinositol signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 106, 6667-6672.
8. Matsuoka, S., Shibata, T., and Ueda, M. (2009). Statistical analysis of lateral diffusion and multi-state kinetics in single-molecule imaging,” *Biophys. J.*, 97, 1115-1124.
9. Arai, Y., Shibata, T., Matsuoka, S., Sato, M. J., Yanagida, T., and Ueda, M. (2010). “Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling for random cell migration,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 107, 12399-12404.
10. Nishikawa, M., and Shibata, T. (2010). “Nonadaptive fluctuation in an adaptive sensory system: Bacterial chemoreceptor,” *PLoS ONE*, 5, e11224.
11. Ochiai, H., Fujita, K., Suzuki, K., Nishikawa, M., Shibata, T., Sakamoto, N., and Yamamoto, T. (2010). “Targeted mutagenesis in the sea urchin embryo using zinc-finger nucleases,” *Genes Cell*, 15, 875–885.
12. Ooyama, S., and Shibata, T. (2011). “Hierarchical organization of noise generates spontaneous signal in Paramecium cell,” *J. Theor. Biol.*, 283, 1–9.
13. Kobayashi, Y., Shibata, T., Kuramoto, Y., and Mikhailov, A. S. (2011). Robust network clocks: Design of genetic oscillators as a complex combinatorial optimization problem. *Phys Rev E*, 83, 060901.
14. Nishimura, S. I., Ueda, M., and Sasai, M. (2012). Non-Brownian dynamics and strategy of amoeboid cell locomotion. *Phys Rev E*, 85, 041909.
15. Ochiai, H., Sakamoto, N., Fujita, K., Nishikawa, M., Suzuki, K., Matsuura, S., Miyamoto, T., Sakuma, T., Shibata, T., and Yamamoto, T. (2012). Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 109, 10915-10920.
16. Tsujioka, M. Yumura, S., Inouye, K., Patel, H., Ueda, M., and Yonemura, S. (2012). Talin couples the actomyosin cortex to the plasma membrane during rear retraction and cytokinesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 109, 12992-12997.
17. Takahashi, M., Shibata, T., Yanagida, T., and Sako, Y. (2012). A protein switch with tunable steepness reconstructed in Escherichia coli cells with eukaryotic signaling proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 421, 731-735.

18. Namba, T., Nishikawa, M., and Shibata, T. (2012). The relation of signal transduction to the sensitivity and dynamic range of bacterial chemotaxis. *Biophys. J.*, 103, 1390-1399.
19. Shibata, T., Nishikawa, M., Matsuoka, S., and Ueda, M. (2012). Modeling the self-organized phosphatidylinositol lipids signaling system in chemotactic cells based on quantitative image analysis". *J. Cell Sci.*, 125, 5138-5150.
20. Baba, A., Hiraiwa, T., and Shibata, T. (2012). Directional sensing of deformed cells under faint gradients. *Physical Review E*, 86, 060901(R).
21. Lee, J., Miyana, Y., Ueda, M. and Hohng, S. (2012). Video-rate confocal microscopy for single-molecule imaging in live cells and super-resolution fluorescence imaging. *Biophys. J.* 103, 1691-1697.
22. Matsuoka, S., Shibata, T., and Ueda, M. (2013). Asymmetric PTEN distribution regulated by spatial heterogeneity in membrane-binding state transitions. *PLoS Computational Biology*, 9, e1002862.
23. Hiraiwa, T., Baba, A., and Shibata, T. (2013). Theoretical model for cell migration with internal polarity, shape deformation, and gradient sensing. *The European Physical Journal E*, in press.

(2)その他の著作物(総説, 書籍など)

1. Ueda, M., Shibata, T., and Sako, Y. (2008). Signal transduction across the plasma membrane, *In Single Molecule Dynamics in Life Science* (eds. T. Yanagida and Y. Ishii), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, pp. 99-116.
2. Ueda, M., Ueda, M., Takagi, H., Sato, M. J., Yanagida, T., Yamashita, I., and Setsune, K. (2008). Biologically-inspired stochastic vector matching for noise-robust information processing. *Physica A* 387: 4475-4481.
3. Matsuoka, S., Miyana, Y., Yanagida, T., and Ueda, M. (2008). Single molecule imaging of stochastic signaling events in living cells, *In Single Molecule Manual* (eds. P. R. Selvin and T. Ha), Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 239-258.
4. 上田昌宏, 高木拓明, 新井由之 (2008). 細胞における確率的情報処理の解明に向けて, 「バイオナノプロセス—溶液中でナノ構造を作るウェット・ナノテクノロジーの勧め—」(株)シーエムシー出版, 第34章, pp. 339-349.
5. 新井由之, 松岡里実, 上田昌宏 (2009). 走化性情報処理反応の細胞内自己組織化とゆらぎ, 「自己組織化ハンドブック」(株式会社 エヌ・ティー・エス), 第8節3項3.1, Vol 26, pp. 349-354.
6. Miyana, Y., Matsuoka, S., and Ueda, M. (2009). Single-molecule imaging techniques to visualize chemotactic signaling events on the membrane of living *Dictyostelium* cells, *In Chemotaxis* (eds. D. Hereld and T. Jin), *Methods in Molecular Biology*, 571: 417-435.
7. 上田昌宏 (2009). 確率的シグナル伝達反応の細胞内1分子蛍光イメージング解析, バイオインダストリー, (株式会社 シーエムシー出版), Vol 26, pp. 39-46.
8. 上田昌宏 (2009). 粘菌の走化性情報処理の仕組みを1分子計測で探る, 「研究をささえるモデル生物—実験室いきものガイド—」, (株式会社 化学同人), pp. 193-194.
9. 宮永之寛, 上田昌宏 (2009). 走化性応答における確率的シグナルの1分子イメージング解析, 蛋白質・核酸・酵素(共立出版), Vol 54, No15, pp. 1928-1936.
10. 高木拓明 (2010). 多成分 Gray-Scott 型モデルによる分化スポットパターンの構成, 京都大学数理解析研究所講究録, 1680, pp.68-79.
11. Takagi, H., and Kaneko, K. (2010). Topological, statistical, and dynamical Origins of Genetic Code, *Physics of Life Reviews*, 7, 379-380.

12. 松岡里実, 佐藤雅之, 上田昌宏 (2010). 細胞の自発運動における PI(3,4,5)P₃ 代謝系の自己組織化, 「脂質生物学 - 脂質による生体調節の機構 - 」, 実験医学 28, 3266-3274.
13. Sako, Y. and Ueda, M. eds. (2011). Cell Signaling Reactions: Single-Molecule Kinetic Analysis. Springer-Verlag.
14. Miyanaga, Y., and Ueda, M. (2011). Single-molecule kinetic analysis of stochastic signal transduction mediated by G-protein coupled chemoattractant receptors, *In Cell Signaling Reactions: Single-Molecule Kinetic Analysis.* (eds. Y. Sako and M. Ueda). Springer-Verlag. pp. 33-57.
15. Matsuoka, S. (2011). Statistical analysis of lateral diffusion and reaction kinetics of single molecules on membranes of living cells, *In Cell Signaling Reactions: Single-Molecule Kinetic Analysis.* (eds. Y. Sako and M. Ueda). Springer-Verlag. pp. 265-296.
16. Shibata, T. (2011). Noisy signal transduction in cellular systems, *In Cell Signaling Reactions: Single-Molecule Kinetic Analysis.* (eds. Y. Sako and M. Ueda). Springer-Verlag. pp. 297-324.
17. Tsujioka, M. (2011). Cell migration in multicellular environments”, *Develop. Growth Differ.*, 53, 528-537.
18. 松岡里実, 上田昌宏 (2011). 確率的な細胞内シグナル処理の1分子イメージング解析, 最新医学 第66巻, 第10号, pp.100-106.
19. 柴田達夫, 上田昌宏 (2011). 細胞の反応ゆらぎとシグナル伝達, 『生命科学の新しい潮流 理論生物学』(共立出版), 望月敦史編, 分担執筆, 第3章 分子から細胞へ, 第1節 細胞における情報処理の確率性と自発的対称性の破れ, pp.97-115.
20. Takagi, H., and Nishikawa, M. (2012). Mechanochemical coupling revealed by the fluctuation analysis of different bio-molecular motors, *Advances in Chemical Physics on Single Molecule Biophysics: Experiments and Theories*, 146, 419-435.
21. Takagi, H., Morimatsu, M., and Sako, Y. (2012). Static and dynamic disorder in in vitro reconstituted receptor/adaptor interaction, *Advances in Chemical Physics on Single Molecule Biophysics: Experiments and Theories*, 146, 195-215.
22. 小森智貴, 宮永之寛, 上田昌宏 (2012). タンパク質蛍光1分子解析, 『試料分析講座』, 第2巻, タンパク質, 第5章1節, 丸善出版株式会社, 印刷中.
23. 松岡里実, 宮永之寛, 上田昌宏 (2012). 1分子イメージング, 『細胞性粘菌(研究の新展開)〜モデル生物, 創薬資源, バイオ〜』, アイピーシー出版 (編集: 阿部知顕, 前田靖男), pp 51-71.
24. 辻岡政経 (2012). 細胞接着の分子的な機構, 『細胞性粘菌(研究の新展開)〜モデル生物, 創薬資源, バイオ〜』, アイピーシー出版 (編集: 阿部知顕, 前田靖男), pp 239-255.
25. Shibata, T. (2012). Stochastic fluctuations and spontaneous symmetry breaking in the hemotaxis signaling system of *Dictyostelium* cells, *In "Engineering of Chemical Complexity"*, pp 187-200. *Engineering of Chemical Complexity: Edited by: Alexander S Mikhailov and Gerhard Ertl.* 187-200 World Scientific.
26. 小塚淳, 宮永之寛, 上田昌宏 (2013). 1分子蛍光イメージング(原理と考え方, 応用例), 『発光の事典』, 朝倉書店 (編集: 木下修一, 太田信廣, 永井健治, 南不二雄), 印刷中.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 46 件, 国際会議 26 件)

1. 柴田達夫, “Stochastic signal processing in living cells,” 情報計算化学生物学会 (CBI学会) 2007 年大会 (広島大学, 広島, 2007年10月3~5日).
2. 上田昌宏, “分子数ノイズと細胞応答,” 日本発生物学会・秋季シンポジウム(岡崎コンファレンスセンター, 岡崎, 2007 年 11 月 5~7 日).
3. 上田昌宏, “Biologically-inspired stochastic computation for noise-robust information processing”, 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会 ワークショップ『生物学はナノテクノロジーに何を貢献できるか?』(横浜パシフィコ, 横浜, 2007年12月11~15日).
4. 柴田達夫, “細胞内の確率的な情報処理, “非線形数理東京フォーラム「人と自然の数理」(東京大学, 東京, 2008年2月2~3日).
5. Shibata, T., “Self-organization in chemotactic signal transduction of eukaryotic cell,” International Workshop on Bio-Soft Matter (東京大学小柴ホール, 東京, 2008年6月9~10日).
6. 柴田達夫, “細胞スケールの自己組織化現象, イメージ・データ解析と数理モデル,” 細胞・発生物学研究への数理科学的アプローチ,(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター, 神戸, 2008年9月2~3日).
7. 柴田達夫, “細胞スケールの自己組織化現象, イメージ・データ解析と数理モデル,” 細胞・発生物学研究への数理科学的アプローチ,(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター, 神戸, 2008年9月2~3日).
8. Shibata, T., “Self-organization in chemotactic signaling for spontaneous cell migration of Eukaryotic cells,” Integrating Physics, Chemistry, Mathematics and Biology to understand living systems (IPCMB 2008) (Bose Institute, Kolkata, India, 4 ~ 6 December, 2008).
9. 上田昌宏, “走化性応答における確率的シグナル処理”, 第46回日本生物物理学会年会・シンポジウム『機能性膜タンパク質系1分子計測最前線』(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月4日).
10. Takagi, H., "From fluctuation to function - an approach to molecular & cellular dynamics -", The IPR seminar on New Approaches to Complexity of Protein Dynamics by Single Molecule Measurements: Experiments and Theories, (Osaka University, Osaka, December 7-9, 2008).
11. 上田昌宏, “細胞における確率的情報処理の1分子イメージング解析”, 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008), シンポジウム『生命システムの階層間をまたぐイメージング技術』(神戸国際展示場, 神戸, 2008年12月9~14日).
12. 柴田達夫, “分子スケールから細胞スケールまで, 数理諸学と生物学の統合科学としての生命システム科学への挑戦,” INSAM シンポジウム, 数理シミュレーション科学プロジェクト研究センター(広島大学, 広島, 2008年12月22日).
13. 柴田達夫, “シグナル伝達と符号・暗号”, 「離散力学系の分子細胞生物学への応用数理」(京都大学数理解析研究所, 京都, 2009年1月5~9日).
14. Shibata, T., “Self-organisation in chemotactic signaling for spontaneous cell migration of Eucaryotic cells,” The 3rd International Workshop on Systems Radiation Biology, (Rovaniemi, Finland, January 12-14, 2009).
15. 柴田達夫, “1細胞の自己組織化現象を蛍光イメージデータの時系列解析と数理モデルによって解明する,” 京都駅前セミナー, ～非線形現象の数理を考える～(キャンパスプラザ京都, 京都, 2009年1月22日).
16. 高木拓明, “細胞運動に見る自発的な揺らぎとその機能的意義” 情報処理学会関西

支部第三回環境知能研究会（大阪大学, 大阪, 2009年3月27日）.

17. * Ueda, M., "Single-molecule imaging analysis of chemotactic signaling," Gordon Research Conference, Gradient sensing and directional cell migration (Hotel Galvez, Galveston, TX, USA, March 29 - April 3, 2009).
18. 高木拓明, “多成分 Gray-Scott 型モデルによる分化スポットパターンの構成,” 研究集会「散逸系の数理-パターンを表現する漸近解の構成」(京都大学数理解析研究所, 京都, 2009年6月25日).
19. 柴田達夫, 西川正俊, 難波利典, “Stochastic signal transduction of bacterial chemotaxis”, 第19回 日本数理生物学会年会, 企画シンポジウム, “生物学におけるランダムウォークモデルとその周辺” (東京大学, 東京, 2009年9月9~11日).
20. Shibata, T., “Deterministic and probabilistic aspects of signal processing and transduction in chemotactic response of eukaryotic cells,” 第32回日本分子生物学会年会, シンポジウム”Systems biology of cellular signaling” (パシフィコ横浜, 横浜, 2009年12月9~12日).
21. 上田昌宏, “イノシトールリン脂質代謝系の自己組織化による自発運動シグナル発生,” 生理学研究所研究会『食細胞機能のイメージング』(岡崎コンファレンスセンター, 岡崎, 2010年1月20~21日).
22. 上田昌宏, “細胞内自己組織化による自発運動シグナルの発生”, 第3回北大若手研究者交流会(北海道大学, 札幌, 2010年2月20日).
23. 上田昌宏, “細胞における確率的分子情報処理の1分子イメージング解析,” 『次世代情報処理における揺らぎと確率』研究会 (理化学研究所, 埼玉, 2010年3月4日).
24. Takagi, H., “Cellular sensing strategy based on spontaneous migration revealed under electrotaxis in Dictyostelium cells,” International symposium of joint research network on advanced materials and devices “彫(Chou)” (ホテルニドム, 札幌, 2010年3月25~26日).
25. 上田昌宏, “細胞内分子ダイナミクスのイメージング解析,” イブニングレクチャー『ライブイメージングデータをもとにした定量解析入門』第62回日本細胞生物学会大会 (大阪国際会議場グランキューブ, 大阪, 2010年5月19日).
26. Sato, M. J. and Ueda, M., “Electrotactic signaling pathways in *Dictyostelium* cell,” The 15th Joint Biophysics Conference (Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taiwan, May 19-21, 2010).
27. Sato, M. J. and Ueda, M., “Electrotactic signaling pathways in *Dictyostelium* cell,” Gordon-Kenan Research Seminar (New England University, USA, July 10-11, 2010).
28. *Shibata, T., “Self-organization of chemotactic signaling system for spontaneous motion of Eukaryotic cells,” Biological physics seminar, (Max Planck Institute for physics of complex systems, Dresden, Germany, June 28, 2010).
29. Shibata, T., “Statistical analysis and mathematical modeling of spontaneous activities of chemotactic cells,” RIKEN Mathematical Sciences Workshop (Kamisuwa, Japan, Sep 19 - Oct 2, 2010).
30. 上田昌宏, “細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* に学ぶ細胞内の確率的なシグナル”, つくば藻類プロティストフォーラム (筑波大学, 筑波, 2010年10月25日).
31. 上田昌宏, 柴田達夫, “細胞性粘菌の極性形成と走化性”, 理研ASI細胞システムコロキウム「理論生物学」(理化学研究所, 埼玉, 2010年11月5日).
32. 上田昌宏, 柴田達夫, “細胞内自己組織化による自発シグナル生成 - Organized randomness -”, 定量生物学の会 第三回年会, (東京大学, 東京, 2010年11月26

~28日).

33. 高木拓明, “定量データの統計解析法基礎,” 第 3 回定量生物学の会年会 (東京大学生産技術研究所コンベンションホール, 東京, 2010年11月26日).
34. Shibata, T., “Spontaneous symmetry breaking in chemotactic signaling systems”, ワークショップ「生命現象の数理:ミクロの世界の仕組み」東京大学 GCOE 主催, 明治大学 GCOE 共催, (東京大学 駒場キャンパス, 東京, 2011年1月21日).
35. 柴田達夫, “細胞の情報処理”, 現象数理学:冬の学校「数学の眼で探る生命の世界」, (東京大学 駒場キャンパス, 東京, 2011年1月18~20日).
36. Ueda M., "Single-molecule imaging analysis of chemotactic signaling", *Dictyostelium* meeting at Devreotes Laboratory, (WBSB Conference Room, Department of Cell Biology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA, March 10, 2011).
37. 上田昌宏, “ゆらぎを利用した柔軟な細胞応答”, 理研シンポジウム:生物を律する揺らぎのメカニズムを追い求めて (理化学研究所和光研究所 鈴木梅太郎ホール, 埼玉和光, 2011年4月20日).
38. Ueda M., “Self-organization of the PtdIns lipids signaling system for spontaneous motility in *Dictyostelium* cells”, Morphogenesis based on cell polarization, 44th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists (cosponsor: the Asia-Pacific Developmental Biology Network) (Okinawa Convention Center, Okinawa, Japan, May 18-21, 2011).
39. *Ueda M., "Self-organization of chemotactic signaling system for spontaneous random migration in *Dictyostelium* cells", Gordon Research Conference, Gradient sensing and directed cell migration (Les Diablerets Conference Center, Les Diablerets, Switzerland, June 5-10, 2011).
40. Shibata T., “Inherent Polarity and Gradient Sensing of the Self-organized Signaling System in Chemotactic Cells” RIKEN CDB-QBiC Joint Symposium “Towards Innovation in Developmental Cell Biology: The impact of Emerging Technologies” (RIKEN CDB, Kobe, Japan, June 30-July 1, 2011)
41. * Shibata T., “Spontaneous symmetry breaking and signal processing in chemotactic response of eukaryotic cells”, International conference “Engineering of Chemical Complexity” (Berlin, Germany, July 4-8, 2011).
42. Togashi Y., “Modeling Bio-Molecular Machinery in the Complex Environment inside the Cell”, The 11th IEEE/IPSJ International Symposium on Applications and the Internet (SAINT2011) (Holiday Inn Munich City Centre, Munich, Germany, July 19, 2011).
43. 上田昌宏, “細胞内自己組織化による自発的な運動シグナルの生成”, 神戸大学のグローバル COE 統合的膜生物学の国際教育研究拠点・シンポジウム『細胞膜シグナル伝達と細胞骨格制御』 (ウェスティンホテル淡路, 兵庫県淡路島, 2011年7月21~22日).
44. Shibata T., “Inherent Polarity and Gradient Sensing of the Self-organized Signaling System in Chemotactic Cells,” Biological physics seminar, (Max Planck Institute for physics of complex systems, Dresden, Germany, July 11, 2011).
45. 西川正俊, “走化性シグナル分子の示す興奮性”, シンポジウム『生命の体づくりと数理』, 日本数理生物学会第 21回年会 (明治大学, 東京, 2011年9月13~15日).
46. 柴田達夫, “細胞の走化性シグナル伝達系の自己組織化と応答”, シンポジウム『細胞生物における数理モデルの役割』, 日本数理生物学会第 21回年会 (明治大学, 東京, 2011年9月13~15日).

47. 柴田達夫, “Inherent polarity and gradient sensing of the self-organized signaling system in chemotactic cells” シンポジウム『Progress in the understanding of intracellular signaling networks of molecules』, 第 49 回日本生物物理学会年会, (兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 兵庫, 2011年9月16~18日).
48. 上田昌宏, “細胞における自発的シグナル生成と柔軟な環境応答 Spontaneous signal generation and flexible response to environmental cues in living cells”, 第 49 回日本生物物理学会年会・シンポジウム『生命システムの情報処理』, (兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 兵庫, 2011年9月16~18日).
49. 上田昌宏, “イノシトールリン脂質代謝系の細胞内自己組織化による自発的な運動シグナルの形成”, 第 84 回日本生化学会大会・シンポジウム『脂質生化学の新展開 – 脂質機能に迫る新しい構成論的アプローチ –』 (国立京都国際会館, 京都, 2011年9月21~24日).
50. 上田昌宏, “細胞内自己組織化による自発的な運動シグナルの生成”, 生理研研究会『超階層シグナル伝達研究の新展開』, (岡崎コンファレンスセンター, 岡崎, 2011年9月29日).
51. 上田昌宏, “細胞内の確率的シグナル伝達の1分子イメージング解析”, 第4回 JSBi 応用システムバイオロジー研究会, ワークショップ『細胞環境の測定とモデリング』 (神戸国際会議場, 神戸, 2011年11月7日).
52. 柴田達夫, “走化性細胞における細胞の自発的な極性形成と勾配認識”, 『計算科学の拓く新しい生命像』 CBI/JSBi2011 合同大会 (神戸国際会議場, 兵庫, 2011年11月8~10日).
53. * Ueda M., “Self-organization of the PtdIns lipids signaling system for spontaneous random motility in *Dictyostelium* cells”, 国際シンポジウム New Aspect of Phospholipid Biology and Medicine 2011 (リン脂質機能の新機軸 2011) (ホテル・レイガンズ スパ&リゾート, 福岡, 2011年11月14日).
54. 柴田達夫, “細胞を導く自己組織化とゆらぎのリズム”, 『第8回生物数学の理論とその応用』 RIMS 研究集会 (京都大学数理解析研究所, 京都, 2011年11月15~18日).
55. Ueda M. “Intracellular signalling oscillators for random cell migration and chemotaxis in *Dictyostelium* cells”, 国際シンポジウム “Designing the Circadian Clock” 名古屋大学 GCOE システム生命科学: 生命機能の設計, (名古屋大学東山キャンパス 野依記念学術交流館, 愛知, 2011年11月25日).
56. 柴田達夫, “走化性シグナル伝達系の自己組織化と応答に実験と理論からアプローチする”, 日本発生生物学会 秋期シンポジウム2011 (自然科学研究機構・岡崎カンファレンスセンター, 愛知, 2011年12月19~21日).
57. Shibata T., “Self-organization in signaling system of chemotactic cells.” Modeling and Analysis in the Life Sciences (A ReaDiLab Conference in Tokyo, Japan, November 28-30, 2011).
58. *Shibata T., “Mathematical mechanisms underlying cell polarization and asymmetry”, The first bilateral Indo-Japan Developmental Biology Workshop (National Center for Biological Sciences, Bangalore, India, January 9-10, 2012).
59. 上田昌宏, “走化性シグナル伝達系の自己組織化による誘引物質濃度勾配の認識”, 認識と形成研究会 2011 (国立遺伝学研究所, 三島, 2012年1月21~22日).
60. 上田昌宏, “細胞の走性行動に学ぶ自発性の階層構造”, 第5回応用システムバイオロジー研究会, 情報ダイナミクスの定量生物学 (東京大学生産技術研究所, 東京, 2012年2月18日).

61. *Shibata T., “Self-organization of signaling system in chemotactic cells” East Asia Joint Seminars on Statistical Physics 2012 (Center for Soft Condensed Matter Physics & Interdisciplinary Research Soochow University, Soochow, China, March 18-20, 2012).
62. Shibata T., “Self-Organized Signaling System in Chemotactic Cells” CDB Symposium 2012 “Quantitative Developmental Biology”, (RIKEN CDB Center for Developmental Biology, Kobe, Japan, March 26-28, 2012).
63. 松岡里実, “確率的生体分子による細胞内自己組織化”, 大阪大学生命機能数理モデル検討会 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター, 大阪, 2012年5月9日).
64. Togashi Y., “Modeling of Molecular Networks in the Cell: Minority and Crowd”, Brock-Kobe Bilateral Workshop on Scientific Computation, (Integrated Research Center of Kobe University, Kobe, Japan, May 22, 2012).
65. Shibata, T., “Self-organization of intracellular signaling system in single chemotactic cells”, Nonlinear Partial Differential Equations: Theory and Applications to Complex Systems An International Conference in honor of Hiroshi Matano” (Institute of Advanced Scientific Studies Marilyn and James Simon Conference Center, Paris, France, June 25-28, 2012).
66. Shibata, T., “Self-Organization in Signaling System of Eukaryotic Chemotaxis”, Dynamic Days Asia Pacific7 (DDAP), (Academia Sinica, Taipei, Taiwan, August 5-9, 2012).
67. *Ueda M., "Self-organization of chemotactic signaling networks for random and directional cell migration", UK-Japan Symposium for Mechanochemical Cell Biology (Scarman House, University of Warwick, UK, August 23-24, 2012).
68. Shibata, T., “Self-organization in the processes of inherent polarity formation, gradient sensing, and directional motility in eukaryotic chemotaxis”, NECD12 - International Conference of GRK 1558 “NonEquilibrium Collective Dynamics: Bridging the Gap between Hard and Soft Materials”, (Seminaris SeeHotel Potsdam, Germany, October 1-4, 2012).
69. Ueda M., “Self-organization of intracellular signaling networks for chemotactic response and migration”, 第 41 回日本免疫学会学術集会, 国際シンポジウム Systems immunology (神戸国際会議場, 兵庫, 2012年12月5 ~ 7日).
70. 上田昌宏, “走化性情報処理システムの多階層イメージング解析”, 宇都宮大学 第2回オプト・バイオシンポジウム, (宇都宮大学陽東(工学部)キャンパス オプティクス教育研究センター, 2012年12月12日).
71. * Ueda M., "Single-molecule analysis of heterotrimeric G protein dynamics during chemotaxis in living cells", Single Molecule Biophysics 2013 (Aspen Center for Physics, Colorado, USA, January 6-11, 2013).
72. 上田昌宏, “生命動態におけるバイオイメージング”, シンポジウム『バイオインフォマティクスのパラダイムシフト 30年後の生命科学の姿を描いて』, (名古屋大学ESホール, 名古屋大学, 2013年1月25日).

② 口頭発表 (国内会議 68 件, 国際会議 4 件)

1. 高木拓明, “自発運動から探る細胞の情報処理メカニズム,” 「理論と実験」研究会 (広島大学, 広島, 2007年10月13~14日).
2. 高木拓明, “生体に学ぶ確率的情報処理,” 第 4 回オープンワークショップ「バイオとナノテクノロジーの融合研究」(日本科学未来館, 東京, 2007年11月9~10日).
3. 佐藤雅之, “電気シグナルに応答する細胞性粘菌,” 生命分子の集合原理に基づく分子情報科学研究ネットワーク拠点スクリーニング(九州大学箱崎キャンパス, 福岡, 2

007年12月11~12日).

4. Matsuoka, S., Yanagida, T., and Ueda, M., "Dynamic regulation of PI(3,4,5)P₃ phosphatase activity of PTEN on membranes revealed by single-molecule imaging," Biophysical Society 52nd Annual Meeting (Long Beach, CA, USA, February 2-6, 2008).
5. 柴田達夫, 新井由之, 松岡里実, 上田昌宏, "細胞性粘菌の走化性シグナル伝達系における自己組織化現象の蛍光イメージ解析と理論的解析," 数理生物学会年会 (同志社大学, 京都, 2008年9月16~18日).
6. 西川正俊, 柴田達夫, "Molecular noise can improve bacterial chemotaxis," 数理生物学会年会 (同志社大学, 京都, 2008年9月16~18日).
7. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, "細胞性粘菌にみる自発運動と走電性応答との関係," 日本物理学会秋期大会 (岩手大学, 岩手, 2008年9月20~23日).
8. 上田昌宏, "生体ゆらぎに学ぶコンセプト," 第4回大阪大学ゆらぎプロジェクト東京シンポジウム (秋葉原コンベンションホール, 東京, 2008年9月24日).
9. 椿直輝, 柴田達夫, 小林亮, "粒子法を用いた細胞運動のモデル," INSAM シンポジウム, 数理シミュレーション科学プロジェクト研究センター (広島大学, 広島, 2008年12月22日).
10. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, "細胞性粘菌は自発運動を変調して走電性情報処理を実現する," 生体運動研究合同班会議 (東京大学, 東京, 2009年1月9~11日).
11. 西川正俊, 柴田達夫, "バクテリアの適応反応で生じるノイズと走化性," 2009 年生体運動研究合同班会議 (東京大学, 東京, 2009年1月9~11日).
12. 宮永之寛, 柴田達夫, 上田昌宏, "走化性シグナル伝達における三量体 G タンパク質のダイナミクス," 2009 年 生体運動研究合同班会議 (東京大学, 東京, 2009年1月9~11日).
13. 佐藤雅之, 高木拓明, "細胞の自発運動を巡る自発的協同研究," 日本定量生物学の会第一回年会 (東京大学生産技術研究所, 東京, 2009年1月10~12日).
14. Takagi, H., "Cellular spontaneous movement and electrotactic response described by a stochastic differential equation," Conference on Mathematical Biology: Modeling and Differential Equations Spain, Bellaterra, Centre de Recerca Matemàtica, Universitat Autònoma de Barcelona, February 9-13, 2009).
15. 上田昌宏, "走化性応答における確率的シグナル伝達と処理," 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2009年4月9~10日).
16. 佐藤雅之, "走電性における cGMP と PI3 キナーゼ依存性経路を介した運動方向の逆転現象," 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2009年4月9~10日).
17. 西川正俊, 柴田達夫, "バクテリアの適応反応で生じるノイズと走化性," 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2009年4月9~10日).
18. 柴田達夫, "自発的なシグナル生成," 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2009年4月9~10日).
19. 高木拓明, "細胞性粘菌は自発運動をバイアスして走電性情報処理を実現する," 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2009年4月9~10日).
20. 柴田達夫, "細胞スケールの現象を1細胞イメージングと数理モデルにより解明す

- る,”広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻シンポジウム『数理生命科学の形成と発展』(広島大学, 広島, 2009年9月3~4日).
21. 佐藤雅之, “電気シグナルで探る細胞運動と細胞内情報伝達経路,” 日本バイオリンフォマティックス学会夏の学校 2009(御殿場時之栖, 2009年9月12~13日).
 22. 上田昌宏, “細胞の運動と走化性の観察,” 第 12 回細胞性粘菌研究会ワークショップ「細胞性粘菌を 100%活用するテクニック」(山口大学吉田キャンパス大学会館, 山口, 2009年10月10日).
 23. 上田昌宏, 宮永之寛, 堀道弘, “走化性濃度勾配センシングにおける受容体2状態モデルの拡張,” 第12回細胞性粘菌研究会(山口大学吉田キャンパス大学会館, 山口, 2009年10月11日).
 24. 松岡里実, 柴田達夫, 上田昌宏, “拡散係数の異なる 2 状態を遷移する分子の拡散と細胞膜からの解離に関する解析,” 第 47 回日本生物物理学会年会(アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日~11月1日).
 25. 西村信一郎, 笹井理生, 上田昌宏, “アメーバ様細胞の走化性運動の戦略,” 第 47 回日本生物物理学会年会(アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日~11月1日).
 26. 西川正俊, 柴田達夫, “Bacterial chemotaxis is enhanced by nonadaptive fluctuation in sensory system,” 第 47 回日本生物物理学会年会(アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日~11月1日).
 27. 柴田達夫, “走化性シグナル伝達系におけるゆらぎの生成, 増幅, 伝搬,” 第 16 回べん毛交流会(三谷温泉, 愛知, 2010年3月14~16日).
 28. 難波利典, “走化性シグナル伝達系の情報処理精度に関する定量的解析,” 第 16 回べん毛交流会(三谷温泉, 愛知, 2010年3月14~16日).
 29. 堀道弘, 宮永之寛, 上田昌宏, “細胞性粘菌の走化性における受容体モデル,” 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理 II』(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8~9日).
 30. 辻岡政経, “アクチオシンと細胞膜を繋ぐ分子 talin A”, 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8~9日).
 31. 宮永之寛, “細胞性粘菌の走化性における受容体-G タンパク質間相互作用の1分子観察,” 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8~9日).
 32. 西川正俊, 柴田達夫, “適応反応のゆらぎと応答,” 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8~9日).
 33. 柴田達夫, “自己組織化現象による走化性情報処理,” 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理』(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8~9日).
 34. 辻岡政経, 祐村恵彦, 米村重信, “アクチオシンと細胞膜を繋ぐ分子 talin A,” 第62回日本細胞生物学会大会ワークショップ(大阪国際会議場, 大阪, 2010年5月19~21日).
 35. 難波利典, 西川正俊, 柴田達夫, “大腸菌走化性における走化性精度を決定付ける性質の特定,” 第4回細菌学若手コロッセウム(ラフォーレ修善寺, 静岡, 2010年8月26~28日).
 36. 辻岡政経, “単細胞状態, 多細胞状態での細胞運動の違い” 第 5 回細胞運動研究会(理化学研究所発生・再生総合研究センター, 神戸, 2010年8月28~29 日).
 37. 柴田達夫, “細胞の自発的な対称性の破れと情報処理”, 理論と実験研究会(広島大学, 広島, 2010年10月8~9日).

38. 難波利典, “大腸菌走化性における走化性精度を決定付ける性質の特定”, 理論と実験研究会 (広島大学, 広島, 2010年10月8~9日).
39. 辻岡政経, “多細胞体形成に必要な細胞運動特性の解析” 理論と実験研究会 (広島大学, 広島, 2010年10月8~9日).
40. 高木拓明, “細胞運動のゆらぎ解析から走性応答機構を探る理論と実験,” 理論と実験研究会 (広島大学, 広島, 2010年10月8~9日).
41. 辻岡政経, 上田昌宏, “多細胞体形成に必要な細胞運動特性の解析” 第13回細胞性粘菌研究会 (富山大学, 富山, 2010年11月20日).
42. 宮永之寛, 森松美紀, 上田昌宏, “走化性応答における三量体 G 蛋白質のダイナミクスの1分子解析”, 第13回細胞性粘菌研究会 (富山大学, 富山, 2010年11月20日).
43. 松岡里実, 上田昌宏, “PTENの極性形成機構の1分子イメージングによる解析,” 第13回細胞性粘菌研究会 (富山大学, 富山, 2010年11月20日).
44. 松岡里実, 上田昌宏, “PTENの極性形成機構の1分子イメージングによる解析,” 新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」第2回生体運動研究合同班会議 (大阪市立大学杉本キャンパス, 大阪, 2011年1月7~9日).
45. Shibata, T., Arai Y., Matsuoka S., Sato M.J., Ueda, M., “Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling system for random cell migration”, Biophysical Society 55th annual meeting Baltimore (Maryland, USA, March 5-9, 2011).
46. 松岡里実, “Polarized membrane localization of PTEN based on multiple states with different diffusion coefficients revealed by single-molecule imaging”, 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理 III』 (理化学研究所, 埼玉, 2011年5月24~25日).
47. 難波利典, “シグナル伝達系から導かれるバクテリア走化性精度”, 理研シンポジウム『細胞システムの動態と論理 III』 (理化学研究所, 埼玉, 2011年5月24~25日).
48. 山崎 真一, 松岡 里実, 辻岡 政経, 高木 拓明, 上田 昌宏, “Regulation by Adhesion Molecule in Self-organization of Phosphatidylinositol Lipid Signaling System”, 第49回日本生物物理学会年会 (兵庫県立大学, 姫路書写キャンパス, 2011年9月15~18日).
49. 宮永之寛, 上田昌宏, “G 蛋白質共役型受容体との複合体形成による活性型 G 蛋白質 α サブユニットの局在制御”, 第49回日本生物物理学会年会 (兵庫県立大学, 姫路書写キャンパス, 2011年9月15~18日).
50. 森松美紀, 宮永之寛, 田邊香, 上田昌宏, “Novel interaction mode between active G protein alpha subunits and G protein coupled receptors”, 第49回日本生物物理学会年会 (兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 兵庫, 2011年9月15~18日).
51. Yasui, M., Matsuoka, S. and Ueda, M., “一分子計測による膜から消えて戻ってくる分子の解析法, The analysis method to reveal the properties of molecules vanishing from and returning to a membrane by single molecule imaging”, 第49回日本生物物理学会年会 (兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 兵庫, 2011年9月15~18日).
52. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “Dynamics of spontaneous cell migration in Dictyostelium cells: revisited,” 日本生物物理学会第49回年会 (兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 兵庫, 2011年9月15~18日).
53. Masatoshi Nishikawa, Masahiro Ueda, and Tatsuo Shibata, “Intrinsic heterogeneity of the phosphatidylinositol response against cAMP in Dictyostelium discoideum”, 第49

- 回日本生物物理学会年会 (兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 兵庫, 2011年9月15~18日).
54. 山崎 真一, 松岡 里実, 辻岡 政経, 上田 昌宏, “接着分子によるイノシトールリン脂質代謝系自己組織化パターンの制御”, 「理論と実験」研究会 (広島大学理学部, 2011年10月7~8日).
 55. 松岡里実, “PIP3 との結合による PTEN の膜移行の抑制”, 「理論と実験」研究会 2011 (広島大学, 広島, 2011年10月7~8日).
 56. 山崎 真一, 松岡 里実, 辻岡 政経, 上田 昌宏, “接着分子によるイノシトールリン脂質代謝系自己組織化パターンの制御”, 第1回日本細胞性粘菌学会 (大阪大学バイオ関連多目的施設, 2011年11月4~5日).
 57. 安井真人, 松岡里美, 上田昌宏, “一分子計測による膜から消えて戻ってくる PTEN の解析”, 第1回日本細胞性粘菌学会 (大阪大学バイオ関連多目的施設, 2011年11月4~5日).
 58. 上村陽一郎, Peter Devreotes, 上田昌宏, “細胞性粘菌における TORC2-PDK -PKB 経路の活性化機構”, 第 1 回日本細胞性粘菌学会 (大阪大学バイオ関連多目的施設, 2011年11月4~5日).
 59. 内川徹, “細胞性粘菌における形態形成運動”, 第44回日本原生動物学会大会 若手の会ワークショップ (奈良女子大学, 奈良, 2011年11月11日).
 60. 辻岡 政経, “1細胞運動から多細胞運動への様式の変化”, 新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」若手の会 (有馬瑞宝園, 2012年3月17~18日).
 61. 石田幸子, 松岡里実, 上村陽一郎, 上田昌宏, “PTEN/PIP3 自発的パターン形成の試験管内再構成の試み”, 新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」若手の会 (有馬瑞宝園, 2012年3月17~18日).
 62. 内川徹, “細胞性粘菌における子実体形成過程の live-imaging”, 新学術領域研究「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」若手の会 (有馬瑞宝園, 2012年3月17~18日).
 63. 石橋宗典, “免疫細胞におけるインテグリン 1 分子解析”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 IV」(理化学研究所, 埼玉, 2012年4月12~13日).
 64. 平岩徹也, 馬場昭典, 柴田達夫, “アメーバ細胞の変形を伴う走化性運動の理論”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 IV」(理化学研究所, 埼玉, 2012年4月12~13日).
 65. 馬場昭典, 平岩徹也, 柴田達夫, “走化性細胞の形と勾配認識 (Cell shape and gradientsensingofchemotaxis)”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 IV」(理化学研究所, 埼玉, 2012年4月12~13日).
 66. 内川徹, 安井真人, 上田昌宏, 井上敬, “Analysis of cell movement in the multicellular tissue of Dictyostelium discoideum by 4D live-imaging”, 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同大会 (神戸国際会議場, 2012年5月28~31日).
 67. 馬場昭典, 平岩徹也, 柴田達夫, “細胞性粘菌の細胞形状の解析(Cell shape analysis of *D. discoideum*)”, 理論と実験 2012 (広島大学, 広島, 2012年10月5~6日).
 68. 松岡里実, “PTENを介した positive feedback 機構の1分子イメージング解析”, 理論と実験 2012 (広島大学, 広島, 2012年10月5~6日).
 69. 松岡里実, “Asymmetric PTEN Distribution Regulated by Spatial Heterogeneity in

Membrane-Binding State Transitions”, 第2回日本細胞性粘菌学会（東京大学，東京，2012年11月17日）。

70. Shibata, T., “Self-organization in polarity formation and gradient sensing in eukaryotic chemotaxis ,The First Annual Winter q-bio Meeting (Hawaii, USA, February 18-21, 2013).
71. 馬場昭典, “細胞性粘菌の細胞形状の主成分および相関解析”, 理研シンポジウム「細胞システム動態と論理V」(理化学研究所, 埼玉, 2013年3月21~22日).
72. 柴田達夫, “真核細胞の走化性シグナル伝達系の自己組織化による勾配のセンシング”, 理研シンポジウム「細胞システム動態と論理V」(理化学研究所, 埼玉, 2013年3月21~22日).

③ ポスター発表 (国内会議 92 件, 国際会議 43 件)

1. 松岡里実, 柳田敏雄, 上田昌宏, “Dynamic regulation of PI(3,4,5)P3 phosphatase activity of PTEN on membranes revealed by single-molecule imaging,” 「理論と実験」研究会 (広島大学, 広島, 2007年10月13~14日).
2. 新井由之, 松岡里実, 柳田敏雄, 上田昌宏, “Traveling waves in PI3K-PTEN system for spontaneous cell migration and tactic responses,” 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会(パシフィコ横浜, 横浜, 2007年12月11~15日).
3. Matsuoka, S., Yanagida, T., Devreotes, P.N., and Ueda, M., “Dynamic regulation of PI(3,4,5)P3 phosphatase activity of PTEN on membranes revealed by single-molecule imaging,” 45th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (Yokohama, Japan, December 21-23, 2007).
4. Miyana, Y., Yanagida, T., and Ueda, M., “Single-molecule imaging analysis of heterotrimeric G protein dynamics in Dictyostelium cells”, 45th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (Yokohama, Japan, December 21-23, 2007)
5. 新井由之, 松岡里実, 柳田敏雄, 上田昌宏, “PI3K-PTEN システムにおける自己組織化現象,” 第45回日本生物物理学会年会(パシフィコ横浜, 横浜, 2007年12月21~23日).
6. 佐藤雅之, 柳田敏雄, 上田昌宏, “振動する電気シグナルの細胞運動への影響”, 第45回日本生物物理学会年会(パシフィコ横浜, 横浜, 2007年12月21~23日).
7. 高木拓明, 佐藤雅之, 柳田敏雄, 上田昌宏, “細胞性粘菌における走電性運動の解析,” 第45回日本生物物理学会年会(パシフィコ横浜, 横浜, 2007年12月21~23日).
8. 黒岩 延裕, 柴田達夫, “バクテリア走化性受容体の共有結合修飾によるシグナル増幅への影響,” 第45回日本生物物理学会年会(パシフィコ横浜, 横浜, 2007年12月21~23日).
9. 宮永之寛, “走化性シグナル伝達における三量体 G protein のダイナミクス”, 生体運動研究合同班会議(仙台市戦災復興記念館, 宮城, 2008年1月7~9日).
10. 新井由之, 松岡里実, 柳田敏雄, 上田昌宏, “走化性におけるイノシトールリン脂質代謝系の自己組織化ダイナミクス,” 生体運動研究合同班会議(仙台市戦災復興記念館, 宮城, 2008年1月7~9日).
11. Arai, Y., Matsuoka, S., Yanagida, T., and Ueda, M., “Traveling Waves In Inositol Phospholipids Signaling Pathways For Spontaneous Cell Migration And Tactic Responses,” Biophysical Society 52nd Annual Meeting (Long Beach, CA, USA, February 2-6, 2008).

12. Takagi, H., Sato, M.J., Yanagida, T., and Ueda, M., "Spontaneous cell movement and galvanotactic response in *Dictyostelium* cells," Biophysical Society 52nd Annual Meeting (Long Beach, CA, USA, February 2-6, 2008).
13. Takayama, A., Sato, M.J., Arai, Y., Yanagida, T., and Ueda, M., "Behavior of signaling molecules in electrotaxis of *Dictyostelium* cells," Biophysical Society 52nd Annual Meeting, (Long Beach, CA, USA, February 2-6, 2008).
14. Takagi, H., Sato, M.J., Yanagida, T., and Ueda, M., "Analysis of electrotaxis based on spontaneous motility in *Dictyostelium* cells," 3rd International Nonlinear Sciences Conference (INSC2008) (Chuo University, Tokyo, Japan, March 13-15, 2008).
15. 高木拓明, "分子・細胞の自発揺らぎから考える生体情報処理," 研究会「生物理論の前後左右 — 数理と実験の接点を求めて —」(神戸セミナーハウス, 兵庫, 2008年3月6~8日).
16. Nishikawa, M., and Shibata, T., "Noise in adaptation reaction," International Workshop on Bio-Soft Matter (東京大学小柴ホール, 東京, 2008年6月9~10 日).
17. Sato, M. J., van Egmond, W. N., Takagi, H., van Haastert, P. J. M., Yanagida, T., and Ueda, M., "Switching direction in electric signal-induced cell migration by cGMP and phosphatidylinositol signaling," Gordon Research Conference on Bioelectrochemistry (New England University, USA, July 19-25, 2008).
18. Takagi, H., Sato, M. J., Yanagida, T., and Ueda, M., "From spontaneous cell movement to tactic response: Analysis of electrotaxis in *Dictyostelium* cells," The 9th International Conference on Systems Biology (Gothenburg Convention Centre, Gothenburg, Sweden, August 22-27, 2008).
19. Takagi, H., Sato, M. J., and Ueda, M., "Functional relationship between cellular spontaneous movement and tactic response -in the case of *Dictyostelium discoideum*-, " The 5th International Conference on Nonlinear Science (Nara Prefectural New Public Hall, Nara, Japan, September 9-12, 2008).
20. Arai, Y., Shibata, T., Matsuoka, S., Yanagida, T., and Ueda, M., "Self-organization in the phosphatidylinositol lipids signaling pathway," International *Dictyostelium* Conference (Tsukuba International Congress Center, Ibaragi, September 15-20, 2008).
21. Sato, M. J., van Egmond, W. N., Takagi, H., van Haastert, P. J. M., Yanagida, T., and Ueda, M., "Switching direction in electric signal-induced cell migration by cGMP and phosphatidylinositol signaling," International *Dictyostelium* Conference (Tsukuba International Congress Center, Ibaragi, September 15-20, 2008).
22. Miyanaga, Y., Shibata, T., and Ueda, M., "Single-molecule imaging analysis of heterotrimeric G protein dynamics in early signaling events of chemotactic responses," International *Dictyostelium* Conference (Tsukuba International Congress Center, Ibaragi, September 15-20, 2008).
23. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, "自発運動から探る細胞の走性情報処理 —細胞性粘菌の走電性応答解析—," 第18回日本数理生物学会年会 (同志社大学寒梅館, 京都, 2008年9月16~18日).
24. Matsuoka, S., Shibata, T., and Ueda, M., "Theory and experiment of diffusion process of single membrane protein with two different states," The 18th Annual Meeting of Japanese Society for Mathematical Biology (Kyoto, Japan, September 16-18, 2008).
25. 森松美紀, 田邊香, 上田昌宏, "G proteins-mediated signal processing in chemotactic response of *Dictyostelium* cells," 第46回日本生物物理学会年会 (福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
26. Sato, M. J., van Egmond, W. N., Takagi, H., van Haastert, P. J. M., Yanagida, T., and Ueda, M., "Switching direction in electric signal-induced cell migration by cGMP and

- phosphatidylinositol signaling,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
27. Takagi, H., Sato, M.J., Yanagida, T., and Ueda, M., “Spontaneous cell movement and galvanotactic response in *Dictyostelium* cells,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 28. Arai, Y., Shibata, T., Matsuoka, S., Yanagida, T., and Ueda, M., “Self-organization of phosphatidylinositol lipids signaling involved in spontaneous cell movements and chemotaxis,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 29. Miyanaga, Y., Shibata, T., and Ueda, M., “Heterotrimeric G protein dynamics in early signaling events of chemotactic responses revealed by single-molecule imaging analysis,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 30. Nishikawa, M., and Shibata, T., “応答・適応反応におけるシグナルとノイズ, Signal controlled noise in response-adaptation reaction,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 31. Matsuoka, S., Shibata, T., and Ueda, M., “拡散係数の異なる2状態を遷移する分子の拡散過程の解析, A method for analyzing diffusion process of single molecules switching between two states with different mobility,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 32. Ohishi, I., Ebisu, K., and Shibata, T., “多重分子修飾による記憶, ヒステリシス, 振動とそのシアノバクテリアの概日リズムへの応用, Memory, hysteresis and oscillation induced by multiple covalent modifications and its application to circadian rhythm of Cyanobacteria,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 33. Shibata, T., Arai, Y., Matsuoka, S., and Ueda, M., “細胞性粘菌の走化性シグナル伝達系における自己組織化現象の蛍光イメージ解析と理論的解析, Fluorescent image analysis and theoretical study of self-organization in chemotaxis signal processing of *Dictyostelium*,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 34. Namba, T., Nishikawa, M., and Shibata, T., “細菌の走化性精度の限界について, What limits the accuracy of the bacterial chemotaxis?,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 35. Nagamatsu, A., Fujise, A., Akuzawa, N., Nishikawa, M., and Shibata, T., “細胞性粘菌における自発的な仮足形成の時系列解析,” Time series analysis of spontaneous pseudopodium formation in *Dictyostelium*,” 第46回日本生物物理学会年会(福岡国際会議場, 福岡, 2008年12月3~5日).
 36. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞性粘菌は自発運動をバイアスして走電性情報処理を実現する,” 日本定量生物学の会 第1回年会 (東京大学生産技術研究所, 東京, 2009年1月10~12日).
 37. 西川正俊, 柴田達夫, “バクテリアの走化性とセンシングのノイズ,” 日本定量生物学の会 第1回年会 (東京大学生産技術研究所, 東京, 2009年1月10~12日).
 38. Matsuoka, S., Shibata, T., and Ueda, M., “Diffusion process of signaling molecules switching two states with different mobility,” Gordon Research Conference on Gradient Sensing & Directed Cell Migration (Galveston, Texas, USA, March 29 - April 3, 2009).

39. Sato, M. J., van Egmond, W. N., Takagi, H., van Haastert, P. J. M., Yanagida, T., and Ueda, M., “Switching direction in electric signal-induced cell migration by cGMP and phosphatidylinositol signaling,” Gordon Research Conference on Gradient Sensing & Directed Cell Migration (Galveston, Texas, USA, March 29 - April 3, 2009).
40. Miyanaga, Y., Shibata, T., and Ueda, M., “Single-molecule imaging analysis of heterotrimeric G protein dynamics in early signaling events of chemotactic responses,” Gordon Research Conference on Gradient Sensing & Directed Cell Migration (Galveston, Texas, USA, March 29 - April 3, 2009).
41. Nishimura, S.-I., Ueda, M., and Sasai, M., “Cortical factor feedback model for cellular locomotion and cytofission,” Gordon Research Conference on Gradient Sensing & Directed Cell Migration (Galveston, Texas, USA, March 29 - April 3, 2009).
42. Nishikawa, M., and Shibata, T., “Relationship between the noise in adaptation reaction and the chemotactic performance in bacterium,” Gordon Research Conference on Gradient Sensing & Directed Cell Migration (Galveston, Texas, USA, March 29 - April 3, 2009).
43. Takagi, H., Sato, M. J., and Ueda, M., “Functional relationship between spontaneous cell movement and electrotactic response in *Dictyostelium* cells,” Gordon Research Conference on Gradient Sensing & Directed Cell Migration (Galveston, Texas, USA, March 29 - April 3, 2009).
44. 難波利典, 西川正俊, 柴田達夫, “大腸菌走化性精度の誘引物質依存性に関する理論解析,” 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理」(理化学研究所, 埼玉, 2009年4月9~10日).
45. 難波利典, 西川正俊, 柴田達夫, “What determines the accuracy of Bacterial Chemotaxis?,” 広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻シンポジウム『数理生命科学の形成と発展』(広島大学, 広島, 2009年9月3~4日).
46. 西川正俊, 柴田達夫, “Nonadaptive fluctuation in adaptive sensory system of bacterial chemotaxis,” 広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻シンポジウム『数理生命科学の形成と発展』(広島大学, 広島, 2009年9月3~4日).
47. 大山俊亮, 柴田達夫, “Generation of large spike-like fluctuations in the Oosawa model(大沢モデルにおける大きなスパイク状の揺らぎ生成),” 広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻シンポジウム『数理生命科学の形成と発展』(広島大学, 広島, 2009年9月3~4日).
48. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞性粘菌の走電性情報処理にみる自発運動の機能的意義,” 日本物理学会秋季大会, (熊本大学黒髪キャンパス, 熊本, 2009年9月25~28日).
49. Nishikawa, M., and Shibata, T., “Nonadaptive fluctuation in adaptive sensory system of bacterial chemotaxis,” International Symposium on Complex Systems Biology (Tetsumon Memorial Hall, University of Tokyo, Tokyo, September 29-October 1, 2009).
50. Takagi, H., Sato, M. J., and Ueda, M., “How does spontaneous cell migration contribute to the efficiency of electrotaxis?,” International Symposium on Complex Systems Biology (Tetsumon Memorial Hall, University of Tokyo, Tokyo, September 29-October 1, 2009).
51. Sato, M.J., Okamura, Y., and Ueda, M., “Electrical manipulation of phosphatidylinositol lipids signaling by voltage sensitive phosphatase in living cells,” 第 47 回日本生物物理学会年会 (アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日~11月1日).

52. Hori, M., and Ueda, M., “Single Molecule Bio-Simulator on FPGA,” 第 47 回日本生物物理学会年会(アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日～11月1日).
53. Miyanaga, Y., Hori, M., Shibata, T., and Ueda, M., “Two state model of G protein-coupled chemoattractant receptors for directional sensing in chemotaxis,” 第 47 回日本生物物理学会年会(アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日～11月1日).
54. 難波利典, 西川正俊, 柴田達夫, “What determines the accuracy of Bacterial Chemotaxis?,” 第 47 回日本生物物理学会年会 (アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日～11月1日).
55. 大山俊亮, 柴田達夫, “Generation of large spike-like fluctuations in the Oosawa model (大沢モデルにおける大きなスパイク状の揺らぎ生成),” 第 47 回日本生物物理学会年会(アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日～11月1日).
56. Takagi, H., Sato, M. J., and Ueda, M., “Functional analysis of cellular migrational fluctuation under electrotaxis in *Dictyostelium* cells,” 第 47 回日本生物物理学会年会(アスティとくしま, 徳島, 2009年10月30日～11月1日).
57. Matsuoka, S., Shibata, T., and Ueda, M., “Statistic analysis of lateral diffusion and lifetimes of single molecules on membranes,” Single Molecule Biology Symposium, 2nd Kanazawa Bio-AFM Workshop (Senri Lifescience Center, Osaka, December 15-17, 2009).
58. Miyanaga, Y., Hori, M., and Ueda, M., “Heterotrimeric G protein Dynamics in Early Signaling Events of Chemotactic Responses Revealed by Single-Molecule Imaging Analysis,” Single Molecule Biology Symposium, 2nd Kanazawa Bio-AFM Workshop (Senri Lifescience Center, Osaka, December 15-17, 2009).
59. 宮永之寛, 堀道弘, 上田昌宏, “走化性シグナル伝達における G 蛋白質のふるまい,” 2010 年 生体運動研究合同班会議 (中央大学, 東京, 2010年1月9～11日).
60. Sato, M. J., Okamura, Y., and Ueda, M., “Electrical manipulation of phosphatidylinositol lipids signaling by voltage sensitive phosphatase in living cells,” 定量生物学の会 第 2 回年会(大阪大学・銀杏会館, 大阪, 2010年1月10～11日).
61. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞性粘菌の走性から探る揺らぐ環境に適応的な運動様式,” 第2回日本定量生物学の会 年会(大阪大学・銀杏会館, 大阪, 2010年1月10～11日).
62. Shibata, T., Arai, Y., Matsuoka, S., Sato, M. J., and Ueda, M., “Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling system of chemotactic eukaryotic cells *Dictyostelium*,” International Symposium Fifty years of Biophysics Research at Nagoya University (Nagoya University, Nagoya, March 12-14, 2010).
63. 松岡里実, 佐藤雅之, 柴田達夫, 上田昌宏, “PTEN の自己組織化パターン形成,” 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 II」(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8～9日).
64. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞運動から探る自発と走性,” 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 II」(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8～9日).
65. 森松美紀, 宮永之寛, 田邊香, 上田昌宏, “粘菌走化性応答に対する cAMP 受容体 C 末端の役割,” 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 II」(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8～9日).
66. 阿久澤直弘, “一分子計測における反応ノイズの伝搬と理論解析,” 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 II」(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8～9日).
67. 難波利典, “大腸菌の走化性情報処理精度に関する定量的解析,” 理研シンポジウム

- ム「細胞システムの動態と論理 II」(理化学研究所, 埼玉, 2010年4月8~9日).
68. 辻岡政経, 祐村恵彦, 米村重信, “アクチンと細胞膜を繋ぐ分子 talin A,” 第62回日本細胞生物学会大会 (大阪国際会議場, 大阪, 2010年5月19~21日).
 69. 宮永之寛, 森松美紀, 上田昌宏, “走化性受容体と G タンパク質のダイナミクスの細胞内1分子計測,” CREST「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域 平成22年度公開シンポジウム (品川コクヨホール, 東京, 2010年6月1日).
 70. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “走性応答における自発運動の機能的意義”, CREST「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域第一回公開シンポジウム (品川コクヨホール, 東京, 2010年6月1日).
 71. Takagi, H., Sato, M. J., and Ueda, M., “Functional relationship between spontaneous cell migration & electrotactic response in *Dictyostelium* cells,” IUPAP International Conference on Statistical Physics 24 (Cairns Convention Centre, Australia, July 19-23, 2010).
 72. Sato, M. J. and Ueda, M., “Electrotactic signaling pathways in *Dictyostelium* cell, ” Gordon Research Conference on Bioelectrochemistry (New England University, USA, July 11-16, 2010)
 73. 松岡里実, 柴田達夫, 上田昌宏, “細胞膜上で分子が示す多状態と遷移キネティクスの1分子イメージング解析法,” 第8回「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域会議(神戸ポートピアホテル, 兵庫, 2010年9月7~8日)
 74. 堀道弘, 宮永之寛, 上田昌宏, “走化性受容体シグナル伝達の数理モデル,” CREST「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域 平成22年度公開シンポジウム (品川コクヨホール, 東京, 2010年6月1日).
 75. 阿久澤直弘, 柴田達夫, “一分子計測における反応ノイズの伝搬と理論開発,” CREST「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域 平成22年度公開シンポジウム (品川コクヨホール, 東京, 2010年6月1日)
 76. 柴田達夫, 新井由之, 松岡里実, 佐藤雅之, 柳田敏雄, 上田昌宏, “細胞性粘菌の走化性シグナル伝達系における自己組織化現象” CREST「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域 平成22年度公開シンポジウム (品川コクヨホール, 東京, 2010年6月1日).
 77. 西川正俊, 柴田達夫, “適応を示す反応系のゆらぎとバクテリアの走化性”, CREST「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域 平成22年度公開シンポジウム (品川コクヨホール, 東京, 2010年6月1日)
 78. Akuzawa, N., and Shibata, T. “Propagation of noise in a signal transduction cascade and single-molecule measurement”, 第48回日本生物物理学会年会, (東北大学, 宮城, 2010年9月20~22日).
 79. Namba, T., and Shibata, T. “What properties of signal processing in bacterial chemotaxis determines its accuracy? ”, 第48回日本生物物理学会年会, (東北大学, 宮城, 2010年9月20~22日).
 80. 松岡里実, 上田昌宏, “Polarized membrane localization of PTEN based on multiple states with different diffusion coefficients revealed by single-molecule imaging,” 第48回日本生物物理学会年会, (東北大学, 宮城, 2010年9月20~22日).
 81. 佐藤雅之, 高木拓明, 上田昌宏, “自発運動シグナル発生におけるグアニル酸シクラーゼ経路の自己組織化”, 第48回日本生物物理学会年会, (東北大学, 宮城, 2010年9月20~22日)
 82. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞の自発運動は走性情報処理の効率にどの

- ように寄与するか?,” 第48回日本生物物理学会年会, (東北大学, 宮城, 2010年9月20~22日).
83. Hori, M., Miyanaga, Y., and Ueda, M., (2010). “Modeling of G Protein-Coupled Receptor-mediated Chemotactic Signaling”, 第48回日本生物物理学会年会, (東北大学, 宮城, 2010年9月20~22日).
 84. 阿久澤直弘, 柴田達夫, “一分子計測とシグナル伝達系におけるノイズ伝搬理論”, 理論と実験研究会(広島大学, 広島,, 2010年10月8~9日).
 85. 西川正俊, “cAMP 刺激と細胞性粘菌の応答”, 理論と実験研究会 (広島大学, 広島,, 2010年10月8~9日).
 86. 松岡里実, 上田昌宏, “PTEN の極性形成機構の 1 分子イメージングによる解析,” 「理論と実験」研究会(広島大学, 広島,, 2010年10月8~9日)
 87. 宮永之寛, 森松美紀, 堀道弘, 上田昌宏, “走化性応答における三量体 G 蛋白質のダイナミクス”, 定量生物の会 第3回年会 (東京大学生産技術研究所, 東京, 2010年11月26~28日).
 88. 山崎 真一, 佐藤 雅之, 松岡 里実, 高木 拓明, 上田 昌宏, “細胞性粘菌の自発運動解析”, 定量生物の会 第3回年会 (東京大学生産技術研究所, 東京, 2010年11月26~28日).
 89. 高木拓明, “細胞の自発運動から探る走性情報処理機構”, 定量生物学の会 第3回年会 (東京大学生産技術研究所, 東京, 2010年11月26~28日).
 90. Matsuoka, S., Shibata, T. and Ueda, M., “Statistical analysis of lateral diffusion and kinetics of state transition and membrane dissociation of single molecules on membranes.” Gordon Research Conference on Stochastic Physics in Biology (Four Points Sheraton, Ventura, USA, January 23-28, 2011).
 91. Matsuoka, S., Shibata, T. and Ueda, M., “Statistical analysis of lateral diffusion and kinetics of state transition and membrane dissociation of single molecules on membranes.” Biophysical Society 55th Annual Meeting (Baltimore Convention Center, Baltimore, USA, March 5-9, 2011).
 92. Yamazaki S., Sato M.J., Matsuoka S., Takagi H., Ueda M., “Relationship between Spontaneous Cell Migration and Self-organization of Phosphatidylinositol Lipids Signaling System,” Biophysical Society’s 55th Annual Meeting (Baltimore Convention Center, Baltimore, USA, March 5-9, 2011).
 93. Matsuoka, S. and Ueda, M., “Polarized membrane localization of PTEN based on multiple states with different diffusion coefficients revealed by single-molecule imaging”, 日本発生物学会第44回大会(沖縄コンベンションセンター, 沖縄, 2011年5月18~21日).
 94. 堀道弘, 宮永之寛, 上田昌宏, “細胞性粘菌の走化性受容体シグナル伝達モデル”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 III」(理化学研究所, 埼玉, 2011年5月24~25日).
 95. 山崎 真一, 佐藤 雅之, 松岡 里実, 高木 拓明, 上田 昌宏, “細胞内自己組織化現象と自発運動の関係”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 III」(理化学研究所, 埼玉, 2011年5月24~25日).
 96. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “時系列解析から探る細胞運動・走性ダイナミクス”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 III」(理化学研究所, 埼玉, 2011年5月24~25日).
 97. 森松美紀, 宮永之寛, 田邊香, 上田昌宏, “Ga2活性化後の遅い拡散にはcAMP受容体 C 末端が関与している”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 III」

(理化学研究所, 埼玉, 2011年5月24~25日)

98. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “時系列解析から探る細胞運動・走性ダイナミクス“, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 III」(理化学研究所, 埼玉, 2011年5月24~25日).
99. Miyanaga, Y., Kuwayama, H., Devreotes, P. N. and Ueda, M., “Single-molecule Imaging analysis of receptor modulated heterotrimeric G-protein dynamics in early signaling event of chemotactic responses”, Gordon Research Conference, Gradient sensing and directional cell migration (Les Diablerets conference center, Les Diablerets, Switzerland, June 5-10, 2011).
100. Matsuoka, S. and Ueda, M., “Polarized membrane localization of PTEN based on multiple states with different diffusion coefficients revealed by single-molecule imaging”, Gordon Research Conference on Gradient Sensing and Directed Cell Migration (Les Diablerets conference center, Switzerland, June 5-10, 2011).
101. Kamimura, Y., Cai, H., Ueda M., Devreotes, P.N., "Spontaneous activation of chemotactic TORC2-PDK-PKB pathway", Gordon Research Conference, Gradient sensing and directed cell migration (Les Diablerets conference center, Switzerland, June 5-10, 2011).
102. 辻岡政経, 上田昌宏, “細胞運動における talin の機能”, 第63回日本細胞生物学会大会 (北海道大学, 札幌, 2011年6月27~29日).
103. Uchikawa, T., Ueda, M., and Inouye, K., “Live-cell-imaging of fruiting body formation,” Annual International *Dictyostelium* Conference on Baltimore (Radisson Hotel at Cross Keys, Baltimore, USA, August 14-18, 2011).
104. Kamimura, Y., Cai, H., Ueda M., Devreotes, P.N., "The TORC2-PDK-PKB pathway has the feature of spontaneous activation in vegetative growth", Annual International *Dictyostelium* Conference 2011 (Radisson Hotel at Cross Keys, Baltimore, USA, August 14-18, 2011).
105. Takagi, H., Sato, M. J., and Ueda, M., “Dynamics of spontaneous cell migration and its relevance to electrotaxis in *Dictyostelium* cells”, 12th International Conference on Systems Biology (Rosengarten Conference Center, Mannheim, Germany, August 28-September 1, 2011).
106. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞性粘菌の自発運動ダイナミクスと走電性応答の関係”, 日本物理学会秋季大会(富山大学五福キャンパス, 富山, 2011年9月21~24日).
107. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “自発的な細胞運動から探る細胞内動態”, 「理論と実験」研究会 (広島大学理学部, 広島, 2011年10月7~8日).
108. 平岩徹也, 柴田達夫, “アメーバ様細胞の変形を伴う走化性運動の理論”, 「理論と実験」研究会 (広島大学理学部, 広島, 2011年10月7~8日).
109. 西川正俊, 柴田達夫, “イノシトールリン脂質反応の自発的極性形成と興奮性”, 「理論と実験」研究会 (広島大学理学部, 広島, 2011年10月7~8日).
110. Takagi, H., Sato, M. J., and Ueda, M., “Spontaneous cell migration and its relevance to electrotaxis in *Dictyostelium* cells”, 17th International Biophysics Congress (IUPAB) (China National Convention Center, Beijing, China, October 30-November 3, 2011).
111. 山崎 真一, 松岡 里実, 辻岡 政経, 上田 昌宏, “接着分子によるイノシトールリン脂質代謝系自己組織化パターンの制御”, 定量生物の会第4回年会 (名古屋大学野依学術記念館, 2012年1月7~9日).
112. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞性粘菌で探る自発的運動と走電性応答の関係”, 定量生物学の会第四回年会(東京大学生産技術研究所, 東京, 2012年1

月7~9日).

113. Yamazaki S., Matsuoka S., Tsujioka M., Ueda M., “Regulation of self-organization in chemotactic signaling system by an adhesion-related molecule, talin” Biophysical Society’s 56th Annual Meeting (San Diego Convention Center, San Diego, USA, February 25-29, 2012).
114. Nishikawa, M., Ueda, M., and Shibata, T., “Excitable PtdIns3 burst triggers spontaneous cell migration”, CDB Symposium 2012 (RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan, March 26-28, 2012).
115. Baba, A., and Shibata, T., “Cell shape and gradient sensing of chemotaxis”, CDB Symposium 2012 (RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan, March 26-28, 2012)
116. Hiraiwa, T., and Shibata, T., “Theoretical model for chemotactic migration with shape deformation of an amoeboid cell”, CDB Symposium 2012 (RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan, March 26-28, 2012).
117. 松岡里実, 上田昌宏, “PTEN の PI(3,4,5)P3 による負の制御の 1 分子イメージング解析,” 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 IV」(理化学研究所, 埼玉, 2012年4月12~13日).
118. 石橋宗典, 松岡里実, 宮永之寛, 小塚淳, 木梨達雄, 上田昌宏, “免疫細胞におけるインテグリン 1 分子解析”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 IV」(理化学研究所, 埼玉, 2012年4月12~13日).
119. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “細胞運動のゆらぎと走性情報処理”, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 IV」(理化学研究所, 埼玉, 2012年4月12~13日).
120. Shankar, P., Nishikawa, M., and Shibata, T. "Noise in Adaptation network ", 広島大学大学院理学研究科 数理分子生命理学専攻 第4回公開シンポジウム, “数理生命科学の新展開 - 階層間で自発的に干渉し合う形・動き・機-“ (広島大学, 広島, 2012年9月6~7日).
121. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “Cell migration dynamics and its relevance to electrotaxis in *Dictyostelium* cells”, 第 50 回日本生物物理学会 (名古屋大学東山キャンパス, 愛知, 2012年9月22~24日).
122. 高木拓明, “Functional Analysis of cell migration dynamics under electrotaxis in *Dictyostelium* cells”, 「理論と実験」研究会 (広島大学理学部, 広島, 2012年10月5~6日).
123. 堀道弘, 宮永之寛, 桑山秀一, 森松美紀, 田邊香, 上田昌宏, “GPCR 型走化性受容体のシグナル伝達モデル”, 「理論と実験」研究会 (広島大学理学部, 広島, 2012年10月5~6日).
124. 高木拓明, 佐藤雅之, 上田昌宏, “自発運動から探る細胞の確率的情報処理機構”, 第 5 回定量生物学の会年会, (東京大学生産技術研究所, 東京, 2012年11月24~25日).
125. 上村陽一郎, 田口静香, 田邊香, 上田昌宏, “走化性を制御するシグナル伝達経路のネットワーク構成”, 第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡国際会議場・マリンメッセ福岡, 福岡, 2012年12月14日).
126. 石橋宗典, 松岡里実, 宮永之寛, 小塚淳, 木梨達雄, 上田昌宏, “Single-molecule Analysis of Integrin, LFA-1 in Lymphocyte”, 第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡国際会議場・マリンメッセ福岡, 福岡, 2012年12月14日).
127. Shibata, T., Hiraiwa, T., and Baba, A., "Theoretical Model for Cell Migration with

Gradient Sensing and Shape Deformation" The 23rd CDB Meeting "Building multicellular systems from Cellular Cross-Talk", (RIKEN CDB, Kobe, Japan, January 22-23, 2013).

128. Matsuoka, S., and Ueda, M., "Single-Molecule Imaging Analysis of Asymmetric PTEN Distribution", Gordon Research Conference (Directed Cell Migration) , (Hotel Galveston, TX, USA, January 20-25, 2013).
129. Kamimura, Y., and Ueda, M., "Protein interactions between the chemotactic signaling proteins of *Dictyostelium discoideum*", Gordon Research Conference (Directed Cell Migration) , (Hotel Galveston, TX, USA, January 20-25, 2013).
130. Nishikawa, M., Ueda, M., and Shibata, T., "An excitable mechanism produces both spontaneous activities and directional responses in phosphatidylinositol lipids signaling of a chemotactic eukaryotic cell," Gordon Research Conference (Directed Cell Migration) , (Hotel Galveston, TX, USA, January 20-25, 2013).
131. Miyanaga, Y. and Ueda, M., "G Protein Coupled Chemoattractant Receptor Modulates the Diffusion and Membrane Binding of Activated G α ; via Their Association", Biophysics Society 57th Annual Meeting (Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA, February 2, 2013).
132. Takagi, H., Sato, M.J., & Ueda, M., "Functional analysis of cell migration dynamics under electrotaxis in *Dictyostelium* cells", 1st Annual Winter Q-Bio Meeting (Hawaii, USA, February 18-21, 2013).
133. 平岩徹也, 馬場昭典, 柴田達夫, "細胞極性を考慮した真核細胞の走化性運動に関する理論モデル", 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 V」(理化学研究所, 埼玉, 2013年3月21~22日).
134. 西川正俊, 上田昌宏, 柴田達夫, "細胞の走化性応答は興奮性シグナル伝達系によって駆動されている", 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 V」(理化学研究所, 埼玉, 2013年3月21~22日).
135. 松岡里実, 上田昌宏, "PIP3/PTEN 系における positive feedback 機構の 1 分子イメージング解析", 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 V」(理化学研究所, 埼玉, 2013年3月21~22日).

(4)知財出願

- ①国内出願 (0件)
- ②海外出願 (0件)
- ③その他の知的財産権

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 柴田達夫, 「細胞の確率的な情報処理システムに関する研究」, 平成 22 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞.

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

1. 原著論文(9)について JST, 大阪大学, 広島大学の共同でプレス発表を行なった. 平成 22 年 6 月 15 日. <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20100615/index.html>
2. 日経産業新聞, 『酵素が細胞の動き決定』, 平成 22 年 6 月 16 日.
3. 科学新聞, 『細胞の自発運動時に機能, 分子挙動を解明』, 平成 22 年 6 月 25 日.

③その他

1. Faculty of 1000 Biology に原著論文(7)が選ばれた。
<http://www.f1000biology.com/article/id/1159138>
2. Science Signaling, EDITORS' CHOICE にて原著論文(9)が紹介された. “Organized Randomness”, Vol. 3, Issue 130, p. ec210 (13 July, 2010) .
3. Nature Chemical Biology, Research Highlights にて原著論文(9)が紹介された. “Migration in cue-less cells”, Vol. 6, p564 (August, 2010).
4. Faculty of 1000 Biology に原著論文(9)が選ばれた。
<http://www.f1000biology.com/article/id/4195956>
5. 物理系研究者に生物関連論文を紹介する; Virtual Journal of Biological Physics Research に原著論文(5)(7)(9)が選ばれた.

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- ・ 細胞内1分子イメージングワークショップを開催し、研究者に対して細胞内1分子イメージング法の実習と1分子統計解析法について紹介・指導を行なった(上田による)。
- ・ 細胞運動解析ワークショップを開催し、研究者に対して細胞運動統計解析法について紹介・指導を行っている(高木による)。
- ・ 数理生物学サマーレクチャーコース第1回「数理モデリングの基礎と応用」(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター, 2012年7月9日～12日に開催)において、生命科学における数理モデルについて講義を行なった(柴田による)。この一連の講義では、本研究プロジェクトで開発した定量的なイメージング解析法に基づく数理モデル構築についても紹介した。

②社会還元的な展開活動

- ・ 第12回細胞性粘菌研究会において、高校教師・高校生を対象としたワークショップ「細胞性粘菌を100%活用するテクニック」を開催し、最新の知見を織り交ぜながら粘菌細胞を使った生物実習法について講義を行った(上田による)。
- ・ 研究項目(1)で開発した細胞膜分子の拡散統計解析ソフトウェアを公開(原著論文(8))し、ソフトウェア利用者に対してソフトの操作法・解析法の実践について支援・情報提供を行なっている(上田による)。
- ・ 共同研究者の主宰により、毎年「理論と実験研究会(広島大学)」および「細胞システムの動態と論理(理化学研究所)」が開催されてきたが、本研究プロジェクトのメンバーはこの開催に共同して取り組み、本研究プロジェクトの成果に関する情報発信と情報提供を行なってきた。これらの研究会では、生命科学において実験家と理論家が共同しておこなうべき研究について多くの研究者と共に議論を重ねて来ており、毎回40～50名の観客を集めている(柴田、高木、上田による)。
- ・ 主たる共同研究者の高木は、「定量生物学の会」の世話人・コアメンバーとして活動し、これまで毎年「定量生物学の会年会」を開催してきた。この会では、研究発表に加えて、理論や画像解析等の技術に関するチュートリアルを実施しており、高木はこれまでに本研究プロジェクトで実施して来た方法論を基に、「実験データの統計解析法基礎」チュートリアルを2回実施し、情報発信と情報提供を行って来た。この会は、定量的な解析から生命システムの定性的な性質を明らかにする生命科学の発展を目指し、若手研究者を中心に主催しており、実験家と理論家ともに、多様な分野から毎回150名程度の参加者を集める盛況な会となっている。
- ・ 本研究成果をインターネットで公開し、一般に情報提供している。
(URL; http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/ueda/index.html)

§ 6 研究期間中の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2008年10月 10～11日	『理論と実験』研究会 (第3回)	広島大学	約30名	数理生物学・生物物理学研究者と合同で研究会を開催し、成果発表、研究打ち合わせを行なった。
2009年10月 9～10日	『理論と実験』研究会 (第4回)	広島大学	約30名	数理生物学・生物物理学研究者と合同で研究会を開催し、成果発表、研究打ち合わせを行なった。
2009年10月 10日	ワークショップ「細胞性粘菌を100%活用するテクニック」	山口大学	約40名	山口大学吉田キャンパス大学会館にて、近郊の高等学校教師・学生を対象とし、細胞性粘菌を使った“細胞の運動と走化性の観察”方法について講義を行なった。
2010年10月 8～9日	『理論と実験』研究会 (第5回)	広島大学	約30名	数理生物学・生物物理学研究者と合同で研究会を開催し、成果発表、研究打ち合わせを行なった。
2011年5月2 4日～25日	細胞システムの動態と論 理 III	理化学研究所(和光)	50名	数理生物学・生物物理学研究者と合同で研究会を開催。
2011年8月3 日	細胞運動解析ワークショ ップ I	大阪大学	11名	本研究プロジェクトで開発した細胞運動軌跡の統計解析手法について講習会を開催
2011年10月 8～9日	『理論と実験』研究会 (第6回)	広島大学	約40名	数理生物学・生物物理学研究者と合同で研究会を開催し、成果発表、研究打ち合わせを行なった。
2011年11月 5日	細胞運動解析ワークショ ップ II	大阪大学	5名	細胞運動軌跡の統計解析手法に関する講習会
2011年11月 6～7日	細胞内1分子イメージン グワークショップ I	大阪大学	10名	本研究プロジェクトで開発してきた細胞内1分子イメージング解析に関する講習会を開催

§ 7 結び

本研究チームが目指した「細胞における確率的分子情報処理のゆらぎ解析」では、細胞の情報処理機能や運動調節機能の機能発現ダイナミクスを1分子・分子ネットワーク・細胞の各階層において定量的に計測し、計測結果に基づいた理論・数理モデルの構築を通して、分子運動・分子反応の確率性に起因して生じるゆらぎが機能発現に果たす役割を明らかにすることを目的とした。「研究実施内容のまとめ」に報告したように、各階層においてイメージング技術の開発と理論・数理モデルの構築を行い、両者を連携させた研究を実現した。その結果として、例えば、イノシトールリン

脂質の自己組織化によってこの代謝系の分子ノイズから細胞極性が形成され、ランダムにゆらぐ自発運動が生成されることを明らかにした(Arai et al.,2010). この研究成果は, Science Signaling 誌の EDITORS' CHOICE, Nature Chemical Biology 誌の Research Highlight, Faculty of 1000 Biology に選出されるなど国際的にも注目された. 特に, Science Signaling 誌においては, “Organized Randomness”のタイトルで我々の研究成果が紹介され, 細胞における“構造化された確率性”の発見として評価された. また, 細胞内1分子解析法を用いた研究については, Springer 社より単行本の出版依頼があり, 研究代表者の上田昌宏と理化学研究所の佐甲靖志氏を editor として, 「Cell Signaling Reactions: Single-Molecule Kinetic Analysis」のタイトルで出版された. また, 研究分担者の柴田達夫は, 本研究の中心的な課題である「細胞の確率的な情報処理システムの理論研究」における業績が認められ, 平成 22 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞を受賞した. このように本研究チームの研究は, 国内外から高い評価を受けている.

本研究プロジェクトの開始時の目標の一つに, 理論と実験を組み合わせたオリジナル論文を発表することにあつたが, 当初の予想以上に困難であつた. 理論と実験の結果を別の論文としてまとめた方が簡単であつたかもしれない. こうした状況の中で, オリジナル論文23報のうち8報(原著論文 3, 5, 8, 9, 14, 17, 19, 22)が理論と実験を組み合わせた論文となっている. また, 本研究チームを構成する3つのサブグループ間の共著論文は8報(原著論文 1, 3, 5, 7, 8, 9, 19, 22)あり, プロジェクト期間中のサブグループ間の連携がうまく取れたと考えている. 加えて, 理論を主とした論文を物理系の雑誌(Phys. Rev. Letter; Plos Comp. Biol.; Phys. Rev. E.; J. Theor. Biol.; Biophys. J.など)に13報の原著論文を報告した(原著論文 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 18, 20, 23). これら理論論文のいくつかは, 実験との連携を想定しており, 実際に実験が進められているものを含む. このように本研究プロジェクトでは, 実験家と理論家の密な連携による融合研究を実現できた.

こうした理論と実験の融合研究の推進により, 本プロジェクトに参画した若手博士研究員の多くが, 分子生物学手法による解析, 顕微鏡装置の構築, 制御ソフトの構築, 実験データ解析用ソフトの構築, 計算機シミュレーションなど, いわゆる Wet と Dry の研究を一人の研究者で行なえるようになった. システム生物学を担う次世代の若手研究者の人材育成にも貢献できた.



2012年6月15～18日 CREST チーム内ミーティング@理化学研究所 CDB
(各サブグループの所属メンバーおよび共同研究者と合同開催)