

機関番号：14401

領域設定期間：2018年6月29日～2023年3月31日

領域番号：8007

研究領域名（和文） シンギュラリティ生物学

研究領域名（英文） Singularity Biology

領域代表者

永井 健治 (NAGAI Takeharu)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：20311350

交付決定（予定）額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,063,240,000円

研究の概要

ビッグバンのように無から有が創出される特異点や、人工知能がヒトの知能を凌駕するターニングポイントは「シンギュラリティ」と呼ばれる。極めて稀にしか起こらない少数要素のイベントが核となり、多要素システム全体の働きに爆発的（急激）で不連続な変化（シンギュラリティ現象）をもたらすことが大きな特徴である。本研究では、生命現象におけるシンギュラリティにアプローチするために、超広視野と高解像度、高速と長時間撮影を両立した世界初のイメージングプラットフォームを構築し、個体の中でシンギュラリティを引き起こす細胞（シンギュラリティ細胞）を見出し、それ生成する機構や法則、並びにその生物学的な役割を解明する。

研究分野：生物物理学関連、細胞生物学関連、生命、健康および医療情報学関連

キーワード：シンギュラリティ、少数、特異点、システム転換、トランススケール

1. 研究開始当初の背景

生命に関わる現象においてもシンギュラリティ現象は多く存在し、有機スープからの生命誕生、進化、単細胞世界からの多細胞システムの創発、感染の感染爆発（パンデミック）や社会革命など、あらゆる階層において見出される。これらの現象は、極めて稀にしか起こらない少数要素が核となってシンギュラリティを形成し、多要素システム全体の働きに不連続な変化をもたらすという共通点をもつ。生命現象においてその重要性を疑う余地はないが、シンギュラリティ現象を駆動する原理や仕組みの詳細は未解決問題としてとり残されていた。

2. 研究の目的

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

本領域で確立する方法論の本質は、マイクロからマクロまでを同一標本上で「分断なく」「動態解析」すること、つまり cm サイズの視野を細胞粒度で高精細に解析することである。これは、従来の「マイクロとマクロ」をつなぐとされる多くの研究が、分子、細胞や細胞集団階層での独立したものであることとは一線を画す。さらに、しばしば時間的な分断も伴う従来研究に対して、本研究では、シンギュラリティ細胞を中心に、そのマイクロな生起機構を分子階層にまたがって解析すると同時に、シンギュラリティ細胞がマクロシステム全体（総数1万から1億個の細胞で構成される組織・臓器や全個体）にシンギュラリティ現象をもたらす過程を全空間・全時間的に計測・解析することで、真の意味において階層間を連続的につなぐ研究を推進する。

3. 研究の方法

脳活動、発生、免疫を含むさまざまな生命現象において、シンギュラリティ細胞の存在を実証し、その生物学的意義を示すためには、注目する現象に応じた「観察・分析・操作」技術を創出・改良することが肝要である。このため本領域では、3つの研究項目：観察操作（A01

班)・分析(A02班)・生物(A03班)を設定し、密接な連携を図る。各班はコア技術として、(1)シンギュラリティ細胞を捉えるための各種機能プローブと計測・操作技術、(2)組織・臓器・個体を全細胞計測するための技術の応用と標準化、(3)1細胞レベルで多数の細胞の特徴をDNA/RNAの配列や発現量で同定する技術、(4)シンギュラリティ細胞を同定するためのイメージ・インフォマティクス技術、(5)大量の1細胞定量データから特徴データを発掘するデータマイニングと効率的な情報探索、などの先端的な情報解析技術を開発する。さらに、これらを有機的に統合させたアプローチで、脳疾患・発生・がん・免疫などをモデルに、(6)シンギュラリティ細胞がシンギュラリティ現象をもたらす原理や、(7)シンギュラリティ細胞を生み出す分子機構を解明するための研究を行う。

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

4. 研究の進展状況及び成果

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

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

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

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

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

以上、領域全体として 179 報の論文を発表し、国際学会での招待講演を 63 件を行うなど十分な成果を得た。加えて、領域内共同研究についても 60 件超が進行中であり、共同研究論文 15 報を発表した。さらに、知財 3 件を共同出願するなど、今後も領域内連携による多くの成果が期待される。

5. 今後の研究計画

すでに運用を開始している AMATERAS の第 1 号機 (AMATERAS 2019) の解析対象を、がん・免疫・神経変性以外の様々なモデル現象に拡大する(A03 班)。取得される膨大なデータから、イメージ・インフォマティクス技術ならびに情報科学的アプローチによりシンギュラリティ細胞の候補を同定する(A02 班)。同定されたシンギュラリティ細胞を分取・解析するとともに、シンギュラリティ細胞の機能を人為的に操作することでその機能的な重要性を実証する(A01 班)。また、AMATERAS2019 の機能向上を図るため、シンギュラリティ細胞の検出・分取・解析の自動化や、化学発光や光音響イメージングなどのマルチモダリティ化を進め AMATERAS2020 を構築する(総括班)。誕生以来、基本的な姿を変えずにその役割を果たしてきた顕微鏡デザインを大きく一新し、ライフサイエンスにおける「カミオカンデ」や「すばる望遠鏡」となりうる革命的デバイスとして、シンギュラリティ生物学の重要性を広く世界に発信する。

6. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

主な発表論文: 以下を含む全 179 報

1. Shinoda H, Kai L, *[Nagai T](#), 他 4 名. "Acid-Tolerant Reversibly Switchable Green Fluorescent Protein for Super-resolution Imaging under Acidic Conditions." **Cell Chem Biol** 26: 1469-79 (2019).
2. Aso H, [Shiroguchi K](#), *Sato K, 他 10 名. "Multiomics investigation revealing the characteristics 1 of HIV-1-infected cells." **Cell Reports**, (2020). In press
3. Okawa S, Hirasawa T, *[Ishihara M](#). 他 3 名 "Photoacoustic tomography reconstructing absorption coefficient and effect of regularization minimizing p-norm." Proc SPIE. 11240:112403N (2020)
4. Basak US, Sattari S, [Horikawa K](#), *[Komatsuzaki T](#). Inferring Domain of Interactions among Particles from Ensemble of Trajectories. **Phys. Rev. E**, Accepted (2020).
5. Handa T, [Harada A](#), *Kimura H, 他 6 名. **Nat Protoc** (2020). In press.
6. *Oka M, [Harada A](#), Ohkawa Y, 他 7 名. "Chromatin-bound CRM1 recruits SET-Nup214 and NPM1c onto HOX clusters causing aberrant HOX expression in leukemia cells." **Elife** 8 pii: e46667 (2019)
7. Matsumura K, *[Hashimoto H](#), *[Nakazawa T](#), 他 34 名. "Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes." **Nat Commun** 11: 859 (2020).
8. Sugiura D, Maruhashi T, *[Okazaki T](#), 他 4 名. "Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses." **Science**, 364: 558-66, (2019).
9. Nagai M, Noguchi R, [Katakai T](#), 他 20 名. "Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses." **Cell**. 178: 1072-87, (2019).
10. Mafy NN, *[Uehara R](#), *Tamaoki N, 他 2 名. "Photoswitchable CENP-E Inhibitor Enabling the Dynamic Control of Chromosome Movement and Mitotic Progression." **JACS** 142: 1763-7 (2020).
11. *[Ono M](#). "Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes." **Immunology** 160: 24-37.(2020).
12. *Hashimoto S, [Sahara N](#), *Saito T, 他 6 名. "Tau binding protein CAPON induces tau aggregation and neurodegeneration." **Nat Commun** 10: 2394.(2019).

国際会議における招待講演と基調講演:以下を含む全 64 件

Nagai T. "TRANS-SCALE IMAGING TOWARD SINGULARITY BIOLOGY", AIBBC Conference (4th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference), Kenya, Aug, 2019.

受賞: 以下を含む全 27 件

平成 30 年度 第 36 回 (平成 30 年度) 大阪科学賞 永井 健治, 2018.10.31

ホームページ等

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