文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」
領域略称「シンギュラリティ」(2018-2022 年度) 領域番号 8007

シンギュラリティ生物学

News Letter No. 1

May, 2019

目次

領域概要.....3

領域代表あいさつ.....5

アドバイザーからのことば.....7

研究組織

総括班.....10

計画班.....11

A01 班.....12

A02 班.....15

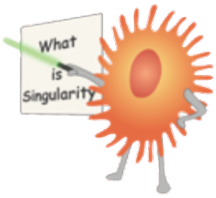
A03 班.....17

公募班.....21

技術開発支援班.....22

領域活動.....23

今後の予定.....25



表紙：シンギュラリティ生物学・メインビジュアル

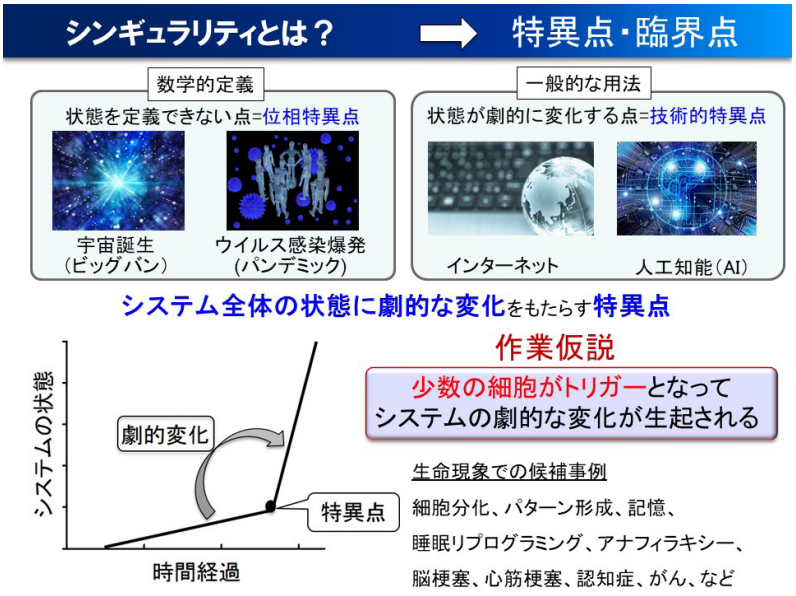
本領域が採択されて最初に行ったことの一つが、シンギュラリティ生物学を象徴するメインビジュアルの作成である。「シンギュラリティ生物学を絵で表現する」という難題に答えてくださったのが、サイエンス・イラストレーターの菊谷詩子氏。ドラクロワ作「民衆を導く自由の女神」と、細胞性粘菌の細胞内シグナルが融合し、このメインビジュアルが誕生した。中心の旗を掲げるシンギュラリティ細胞が、フォロワーを集め、大きなうねりを生み出そうとしている。個々の細胞は、シンギュラリティ生物学に挑む研究者自身を現しており、それぞれこだわりの実験道具や実験材料を手にしている。中央左下の細胞が手にしているのは、領域代表が研究室立ち上げ当時ビーカー代わりに愛用していたワンカップ大関である。

本領域の目的

ビッグバンのように「無から有が創出される特異点」や、人工知能がヒトの知能を凌駕する「技術的特異点」はシンギュラリティと呼ばれています。有機スープからの生命誕生、進化、感染爆発など、生命が絡む現象においても不連続かつ劇的に変化する現象（シンギュラリティ現象）は広く存在します。これらの現象では極めて稀にしか起こらない少数要素が誘発するイベント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可能性が示唆されています。しかしながら、シンギュラリティ現象が生起される作用機序はほとんど明らかにされていません。本領域では、生命現象において不連続かつ劇的な変化をもたらす「シンギュラリティ細胞」にアプローチするため、稀なイベントを見逃さない、超広視野と高解像度、高速と長時間撮影を両立したイメージングプラットフォームとそれに対応する情報解析手法を構築し、シンギュラリティ細胞が生成される作用機序、ならびにそれが果たす生物学的な役割を解明する新しい学術の開拓を目指します。

本領域の内容

少数派であるシンギュラリティ細胞がマクロなシステム全体（臓器や全個体）に臨界をもたらす過程を研究するには、巨大なシステムを全空間・全時間的に計測・解析・検証する必要があります。このためには、「分子～細胞～臓器」をスケール横断的に可視化できるイメージングシステムが必要です。そこで、本領域では総括班のもとにコアチームを編成し、「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 (Aspired Multimodal Analytical Tools for Every Rare Activities in Singularity) を開発します。また「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を展開するため、次の３班を構成します。つまり A01 班は、光学・分子工学の立場からシンギュラリティ細胞を計測・操作する技術を開発・統合します。A02 班は、情報科学の立場からシンギュラリティ細胞の同定と因果律検証のための論理的フレームワークを構築します。A03 班は、個々の生物モデルを対象に、導き出された因果律の検証を行い、シンギュラリティ現象の生物学的意義を解明します。これらの循環的な連携研究を展開し、様々な生命



領域概要

現象におけるシンギュラリティ現象を同定し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します。

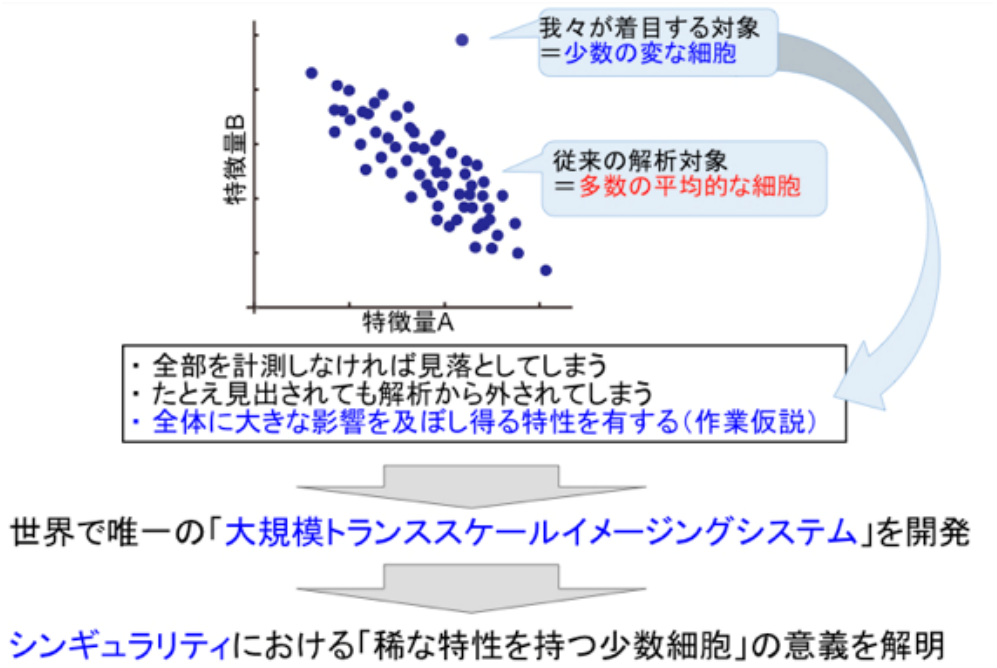
期待される成果と意義

世界的にも類例のない計測・解析統合デバイス AMATERAS を開発し、共同利用体制を確立します。その効果的な運用は、光学、分子工学、数理生物学、情報科学、生物学、医学研究者による大規模な異分野連携研究を加速させ、革新的なデバイスの開発、新たな情報処理理論の構築、疾患の超早期診断・介入法といった成果をもたらすことが期待されます。また、AMATERAS を核としたアライアンスネットワークを構築することで、産学連携を推進するとともに、トランススケール計測に特化した国際トレーニングコースや国際シンポジウムの開催を通じ、異分野連携に精通した次世代の若手リーダーを排出するなど、人材育成においても大きな貢献が期待されます。

キーワード

シンギュラリティ現象：

臓器や個体など膨大な数の細胞から構成される多細胞社会において、システム全体の動態が不連続かつ劇的に変化する現象。そのきっかけをとなる少数派の重要な細胞をシンギュラリティ細胞と呼びます。



大阪大学産業科学研究所
永井 健治

Let's dance together!

シンギュラリティ生物学という領域名を目にし、「なんやこの“ジンクピリチオン効果[注1]”丸出しのネーミングは？」と思ってもらえたらまずは我々の思惑通りである。そもそも多くの方が、“シンギュラリティ”ってなんやねん？と思われるであろうが、既にその語句を知っている方でもシンギュラリティときいて思い浮かべるのは、人工知能がヒトの知能を凌駕する技術的特異点に違いない。しかし、これは本来の意味からの転用に他ならない。学術的(数学的）な意味でのシンギュラリティとは、ビッグバンのようにそれ以前の時間や空間など状態を定義できない特異点を指すものである。我々が扱う生命現象の例としては、生物リズムが生みだされる瞬間に見出される時間位相を定義できない時間位相特異点や、生物のパターン形成でみられる螺旋信号波の中心のように信号状態を定義できない空間位相特異点があげられよう。これら特異点の出現過程はまさに無から有の創出であり、その前後ではシステム状態は劇的に変化する。

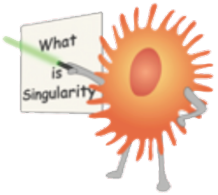
本新学術領域では、個体や臓器などの多細胞システムのうち、その形態・動態が劇的に変化する生物学的現象をシンギュラリティ現象ととらえ、その駆動力となる稀な細胞や、爆発的な生命システムの変化が生じる原理を理解することを目指す。対象とする多細胞システムについては、少数個の細胞が反応核となることが強く示唆され、集団の形態・動態が爆発的な変化を遂げるものであれば生物種は問わない。現象についても、個体発生時のパターン形成から神経変性や免疫など基礎から医学的な現象まで幅広くカバーするが、既存の顕微鏡を用いる場合のように部分を拡大して一部を観察するだけで事足りる現象は範疇としない。あくまでも「いつ」「どこで」「どのように」“稀な細胞”が反応核となるのかを見出すために、極めて大規模な計測を必要とする生命現象が対象である。つまり、例えば100万個に1個の割合でしか存在しない細胞を解析するのに部分を拡大して100個の細胞を観察して解析しようとするような研究では我々の問いにアプローチできないのである。逆に、個体内の全ての細胞を解析するという研究は、確実に目的の細胞を余すことなく観察することができるので、我々の問いに迫ることができるであろう。しかしこれはあくまでも理想であると同時に、労力の無駄を生む。解析する対象に応じた適切なミニマムスケールを設定し、そのスケールの範囲でミクロからマクロに至るまで大規模に観察し、

“稀な細胞”が引き起こす爆発的現象との相関関係、ひいては因果関係を突き詰めるような研究スタイルが望ましい。

当然のこととして、このような“稀な細胞”が引き起こす現象を見出すには、既存概念を打ち破る超広視野かつ高精細でのイメージングが必要となる。得られるビッグデータから因果律を抽出する情報科学的アプローチも必要である。さらに、抽出された因果律を実際の生物モデルで検証することが重要となり、ここでもまた大規模イメージングが活躍することになる。つまり、これらのサイクルを何周も循環させることこそシンギュラリティ現象を理解するカギと言えよう。密な連携を通じ、上記の研究サイクルを加速させるにこの上ない貢献を果たしてくれる解析技術や理論、生命現象を有する方に、公募研究 / 技術開発支援班 / 班友として参画してもらうことを期待したい。もちろんボランティア参加も大歓迎である。

さて、ここまでの説明で「ジンクピリチオン感」先行のイメージは払拭できたと思う。本領域アドバイザーの先生から頂いた、「シンギュラリティ現象とは溶液系における結晶核の出現と成長のようなもの」とはまさに的を射た表現であろう。或いは、デレク・シヴァーズ氏の TED トーク「社会運動はどうやって起こすか」[注2] に出てくる裸踊りをする若者はまさにシンギュラリティをひき起こす結晶核と言っても過言ではない。野外コンサートらしきものをくつろいで観ていた聴衆が、最初のアホ（トークでは「Nut（頭のおかしな奴）と表現されている」な数名が踊りだしたのを見てそのうち全員踊りだすというものである。トークの趣旨は、人間の社会行動に劇的な変化をひき起こすには、馬鹿にされるのも顧みず最初に踊りだす人に加えて、次に続くフォロワーの役割が大事であるということである。少数の変な個性がきっかけとなってシステムの性質を劇的に変えるという意味で、まさにシンギュラリティ現象である。このように我々の身近に相似する現象がみられるということは、もしかしたら「少数が引き金を引いて全体を変革する」という現象は分子のような極微のレベルから宇宙のような広大なレベルまで同じ原理で生じていて、大統一理論で説明できるかもしれない。こんなアホな発想・妄想に共感できる方、一緒に踊ろうではないか？踊る阿呆に見る阿呆、同じ阿呆なら踊らにゃ損々！

注 1) http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/skondo/saibokogaku/categories/funny%20columns/zincpyrithion%20effect.htm
注 2) https://www.ted.com/talks/derek_sivers_how_to_start_a_movement?language=ja



早稲田大学・理工学術院・名誉教授
石渡 信一

「シンギュラリティ生物学」に期待する

初めて「シンギュラリティ生物学」という課題名を聞いたとき、新鮮さを感じたと同時に戸惑いを覚えた。「シンギュラリティ」といって私が思いつくのは、数学でいう“特異点”だったので、それが“生物学”と結びつくことがピント来なかった。そこで当然のことながら、「シンギュラリティ生物学」とはいったい何なのか、という疑問が湧いた。

その後、「シンギュラリティ」というカタカナが世の中に比較的広まりつつあることを知って、この課題名を考えた方々の先取り能力の高さに感服した。ところが、この文章を書き始めようと思った日、4月7日（日）の朝日新聞朝刊を見て改めて驚いた。毎週日曜に「シンギュラリティーにっぽん」という特集が始まったのだ[注1]。「シンギュラリティー」とは、「人工知能（AI）が人間を超えるまで技術が進むタイミング」であり、「技術的特異点と訳される」とあった。これはまさに、本課題が採択されたときに発表された「領域課題」に書かれていた内容そのものだ。さらに「そこから派生して、社会が加速度的な変化をとげるときにもこの言葉が使われ始めている」とまとめられていた。つまり、「シンギュラリティ」はすでに、この世の中で一人歩きをし始めているのだ。

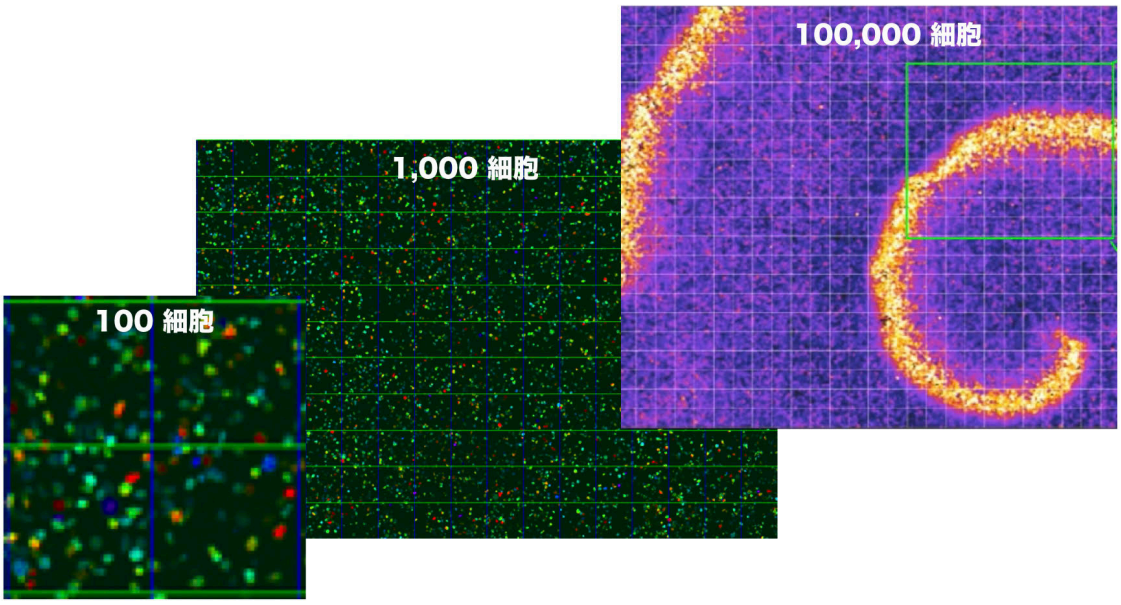
本領域の具体的な提案内容を知ると、なるほど生物学として新しい視点を獲得しようとする、意欲的・挑戦的な試みだと感じる。そしてこの課題が、新学術領域「少数性生物学」の展開の中で芽生えたものに違いない、つまり、自然な研究の発展の先に待ち受けているテーマとして浮かび上がったものだということが分かる（私は「少数性生物学」については、面白い視点だと思いつつ、このテーマの肝が何であるかについて関心が薄く、ほとんど知らなかった）。本領域の中心的研究課題は「正常な細胞集団の組織形成・発生や、異常細胞によるガン化、感染症」といった爆発的変化が、その細胞集団に「シンギュラリティ細胞」が出現することにあるという仮説を拠り所にして、新しい視点に立った生物学を志向するというものだ。これまでは、正常であれ病態であれ、組織固有の構造が自発形成される場合、その組織を支配する大多数の細胞がもつ特性によって決まると考え、その組織を代表する細胞の特性を調べるという考え方が支配的だった。その点に疑問を投げかけたのが「少数性生物学」だったとすると、本領域が立ち上がったのは必然だったとも言えよう。

アドバイザーからの言葉

さて、そこで本領域課題の成否の鍵は「シンギュラリティ細胞」をどのように捉えるか、定義は何か、まずその点をクリアにできるかどうか、にかかっていると思う。すでに、“特異（点）細胞”と思われる細胞が存在することは、幾つかの組織形成の過程で分かっている。では、その（リーダー細胞と名づけられた）細胞は、どの意味で特異細胞なのか。その細胞の組成・構造・内部状態が他の細胞と異なるのか、そうではなく、周囲を含む集団的効果によってたまたまリーダーにさせられるのか。であれば、発生生物学に見られるような、組織固有の生物的パターンが正確に出来あがる上で、リーダー細胞の位置決めはどのように決まるのか、正確な組織パターンが形成される情報はどのようなものか。次々と新しい疑問が湧いてくる。

「シンギュラリティ生物学」が 21 世紀をリードする新生生物学となるか、我々の期待は大きい。「シンギュラリティ生物学」がその提案に沿った研究成果を挙げたときには、「そこから派生して、生物学が加速度的な変化を遂げるとき」となるであろうし、その頃には社会に広く定着しているであろう「シンギュラリティ」を生物学で実現したプログラムであったと評価されることだろう。そのような時が来ることを期待したい。

注 1 ：https://digital.asahi.com/articles/DA3S13968090.html



社会性アメーバ集団における細胞内シグナルのマルチスケールイメージング。
巨大ならせん状の信号波を生み出す「リーダー細胞」はどのように決まるのか？
（A03-2 班　堀川一樹）

名古屋大学大学院・工学研究科・教授
馬場 嘉信

シンギュラリティ生物学と万葉集

最近話題の万葉集を久々に読み直そうと、本棚から『万葉集 全訳注原文付』(中西 進 (著) 講談社文庫 , 1978) をとってみました。万葉集は、約 4,500 首もの和歌が集められており、そのうち半数がよみ人知らずの和歌だそうです。中西先生は、前述の講談社文庫の万葉集の解説で、万葉集の特質の最初に「『万葉集』が右に述べたように半数の作者未詳歌を抱えているということは、何者にもまさる『万葉集』の特質である。」と述べられています。このように万葉集は、天皇、貴族から庶民まで極めて多様性の高い人々が詠んだ歌を集めていることが最大の特徴です。

万葉集は、中西先生の解説によると大化の改新（645 年）頃から約 120 年の期間の歌が集められているとのことです。この時代の日本の総人口は、500 万人ぐらいだったようで、そのうち 2%が和歌を詠んだとすると（現代の日本では 2%ぐらいの方が和歌を詠んでいるそうです)、一人当たり年間 10 首～ 100 首ぐらい詠んでいれば、年間 100 万首～ 1,000 万首が詠まれていたことになります。この推算が正しければ、万葉集に集められた和歌は、120 年間に詠まれた約 1 億 2 千万首～約 12 億首の和歌の集団から選ばれたことになります。

万葉集の撰者は、極めて多様性の高い人々が詠んだ約 1 億 2 千万首～約 12 億首の集団から、わずか 0.004% ～ 0.0004% のキラッと光る『外れ値』の “ シンギュラリティ ” な和歌を選んだように見えます。この “ シンギュラリティ ” な和歌は、8 世紀後半に選ばれてから 1,200 年以上たつにもかかわらず 21 世紀においても光り輝いています。

私は、シンギュラリティ生物学という新しい領域が将来の生物学のみならず、他の学問領域にも大きなインパクトを与える成果をもたらすものと大いに期待しています。永井先生のリーダーシップのもと、極めて優秀な研究者が集結した領域となっており、新しい分野を開拓する情熱に満ちあふれた研究が推進されていることに大変ワクワクしています。是非、本領域が、万葉集のように 1,000 年以上も光り輝く生物学の領域になることを期待しています。

万葉集は、4516 番目の大伴家持による以下の短歌で締めくくられています。

新　年乃始乃　波都波流能　家布敷流由伎能　伊夜　之家餘其騰

シンギュラリティ生物学の領域にも、この和歌のような素晴らしい未来が待っていることを期待しています。

総括班

希少で機能的に重要なシンギュラリティ細胞が如何にして時空間階層を超えてシステム全体に不連続な影響を及ぼし得るか？という問いに対して、「観察・分析・操作」の効果的な循環サイクルを通してアプローチすることで、シンギュラリティ生物学の創生ならびに新たな研究分野を生み出す知見を発信する。そのために総括班として、『ナノからマクロまでスケール横断的にマルチモーダル観察するだけなく、シンギュラリティ細胞分取・解析をも可能にする「観察・操作・分析」統合デバイス』AMATERAS（Aspired Multimodal Analytical Tools for Every Rare Activities in Singularity）を開発し、領域内外で共有する。また、シンギュラリティ生物学を推進するため領域運営を行い、ネットワーク 型シンギュラリティ生物学共同研究拠点を構築する。

研究代表者	永井　健治	阪大	領域総括、領域運営方針策定 AMATERAS 開発、研究拠点（阪大）の確立
研究協力者	渡邉　朋信	理研 BDR	AMATERAS 開発、研究会開催
	坂内　博子	慶大	ニュースレター・アウトリーチ
	堀川　一樹	徳大	ニュースレター・アウトリーチ
	橋本　均	阪大	国際トレーニングコース開催
	城口　克之	理研 BDR	AMATERAS 開発、研究会開催
	小松崎　民樹	北大	国際シンポジウム開催
	大浪　修一	理研 BDR	国際トレーニングコース開催
	岡崎　拓	徳大	領域事務、ニュースレター・ アウトリーチ
	長原　一	阪大	AMATERAS 開発
	藤田　克昌	阪大	AMATERAS 開発
	新間　秀一	阪大	AMATERAS 開発
	市村　垂生	阪大	AMATERAS 開発
アドバイザー	石渡　信一	早大・名誉教授・生物物理学	領域評価
	山本　雅	理研統医セ・センター長・ 細胞生物学	領域評価
	馬場　嘉信	名大・教授・ナノデバイス	領域評価
	高木　利久	富山国際大・教授	領域評価
海外 アドバイザー	Robert E. Campbell	アルバータ大学・ イメージング	
	Feng Zhang	MIT・ゲノム編集 / 光遺伝学	
	Haw Yang	プリンストン大学・ 一分子生物学	
	Steve Presse	アリゾナ州立大学・ 生物物理 / データ科学	
	James Lee	DRVision Technol・CEO・ コンピュータビジョン	画像処理技術開発支援

計画班

A01 班

A01-1 班	シンギュラリティ細胞を発見・追跡する光学基盤技術の開発と実証	渡邉 朋信	理研・BDR
A01-2 班	シンギュラリティ細胞を探索・操作するための細胞機能 3 次元可視化・光操作技術の開発	永井 健治	阪大・産研
A01-3 班	シンギュラリティ細胞の内部状態を同定するための細胞操作＆遺伝子発現解析法の開発	城口 克之	理研・BDR

A02 班

A02-1 班	シンギュラリティ細胞の同定と解析のためのインフォマティクス技術の開発	大浪 修一	理研・BDR
A02-2 班	細胞集団とシンギュラリティ細胞のデータ駆動型数理解析技術の開発	小松崎 民樹	北大・電子研

A03 班

A03-1 班	神経変性疾患におけるシンギュラリティ現象の解析と分子機構の解明	坂内 博子	慶大・医
A03-2 班	多細胞システムのパターン形成を駆動するシンギュラリティ細胞の同定と操作	堀川 一樹	徳大・医歯薬
A03-3 班	組織全細胞イメージング法を用いた精神疾患発症起点となるシンギュラリティ細胞の探索	橋本 均	阪大・薬
A03-4 班	免疫とがんを支配するシンギュラリティ細胞の解明	岡崎 拓	徳大・先端酵素研

A01 班　シンギュラリティ細胞の計測・操作技術の開発

多数の細胞を定量的に計測してシンギュラリティ細胞が持つ特徴量を捉えるためには、計測技術の革新が必須である。本項目では、生きた生体組織内において単細胞精度の分化能で、すべての細胞をワンショット立体可視化が可能な３次元広視野顕微鏡、および、蛍光 / 発光プローブをパルスレーザー光で励起して局所的に音波を発生する光音響効果を用いて、生きたマウス内において細胞個々の機能を３次元に実時間計測できる顕微鏡装置を開発する（A01-1 班）。また、個々の細胞の特徴・機能を定量的に画像化するために、細胞の各種状態（温度・力学・イオン濃度等）を可視化する分子プローブおよび少数の分子や細胞の機能を操作するためのオプトジェネティック操作プローブを開発する（A01-2 班）。さらに、イメージングした細胞をピックアップして１細胞遺伝子発現デジタル定量解析を行うシステムを開発し（A01-3 班）、オプティクスやプローブ（を用いたイメージングと、インフォマティクス（A02-1 班）や数理・異常値検出（A02-2 班）により捉えたシンギュラリティ細胞の内部状態を同定し、シンギュラリティ細胞の生起メカニズムや生理的意義を解明するための方法論を確立する。これらは全て最終的に AMATERAS に実装する。

A01-1 班

シンギュラリティ細胞を発見・追跡する光学基盤技術の開発と実証

研究代表者：渡邉 朋信

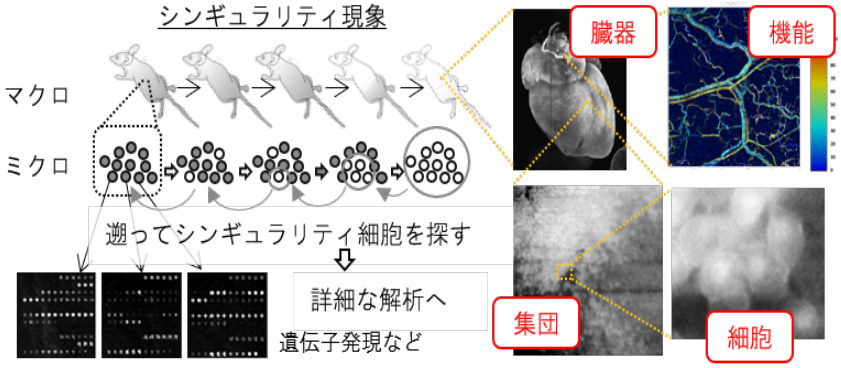
機関：理化学研究所・生命機能科学研究センター
専門分野：生物物理学
役割分担：光学基盤技術の開発と実証

研究分担者：椎名 毅

機関：京都大学大学院・医学研究科
専門分野：医療理工科学
役割分担：光音響を用いたイメージング技術の開発

研究の目的：

シンギュラリティ現象を議論するためには、マクロスコピックにシンギュラリティ発生を確認した後に、時間を遡って臨界点の起因となった細胞をシンギュラリティ細胞の候補と定義したうえで、ミクロスコピックな現象を解析する必要がある。本研究班は、光音響技術、光学顕微鏡技術、画像数学技術を包括的に用いて、①マウス個体内において細胞の生理機能を単細胞感度で追跡する技術（非侵襲生理機能イメージング法）、②対象とする現象に寄与する全ての細胞の状態や動きを集合の状態や動きと同時に観察する技術（全細胞動態イメージング技術）の開発を行い、シンギュラリティ現象のトランススケール観察を実現する。



A01-2 班

個体内細胞機能を観察・操作する分子ツールの開発

研究代表者：永井 健治

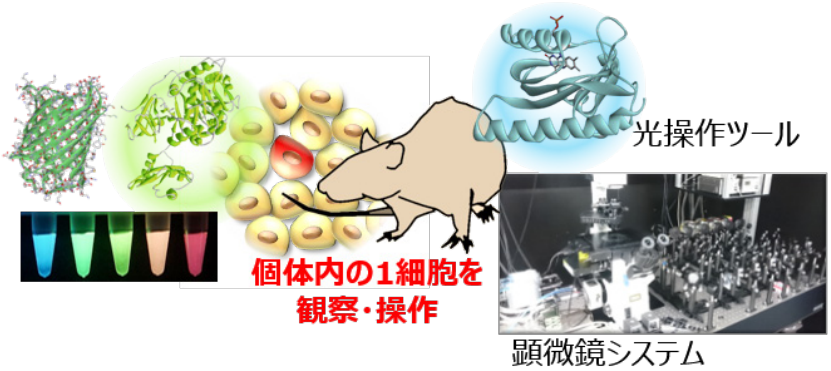
機関：大阪大学・産業科学研究所
専門分野：生物物理学
役割分担：シンギュラリティ細胞の可視化プローブ開発

研究分担者：吉村 英哲

機関：東京大学・大学院理学系研究科
専門分野：生体分析化学
役割分担：シンギュラリティ細胞の機能操作ツール開発

研究の目的：

組織や個体といった細胞集団においてシンギュラリティ現象を捉え理解するには、①他とは違う要素をもつ稀有で重要な生理機能を有する細胞を区別して観察する、②同細胞からシステム全体の働きへの不連続な変化 (= 臨界) に繋がる経時的な段階を分析する、③同細胞が臨界をもたらすシンギュラリティ細胞であるという多角的知見を得るための人為的摂動による検証を行うことが必要不可欠である。本計画班では、可視化計測用の各種プローブの開発、並びに物理的、化学的刺激等によって細胞に様々な摂動を与える分子ツールの開発を行い、シンギュラリティ細胞を見出し理解するための基盤技術を確立する。



A01-3 班

シンギュラリティ細胞の内部状態を同定するための細胞操作 & 遺伝子発現解析法の開発

研究代表者：城口 克之

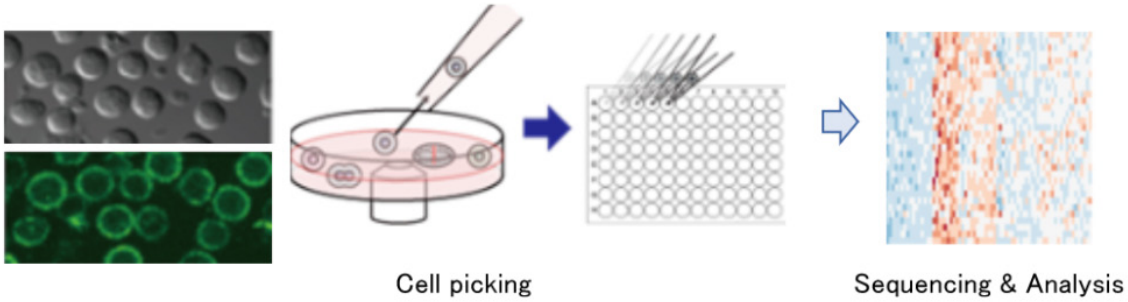
機関：理化学研究所・生命機能科学研究センター（BDR）
専門分野：生物物理学・定量ジェノミクス
役割分担：細胞操作法、遺伝子発現解析法の開発

研究協力者：川上 英良

機関：理化学研究所・科学技術ハブ推進本部
専門分野：システム生物学
役割分担：遺伝子発現解析における連携

研究の目的：

本計画班では、シンギュラリティ現象に関連する細胞の内部状態（遺伝子発現など）を理解するために、イメージングや数理情報解析などで特定した細胞を高速に分取し、網羅的遺伝子発現解析を行うシステムを開発する。これにより、本領域で対象としているシンギュラリティ現象を解析し、シンギュラリティ細胞を特徴づける遺伝子を同定することなどにより、シンギュラリティ現象をもたらすメカニズムを分子（遺伝子）レベルで理解する。さらに、現象を特徴づける遺伝子の発現制御などによる、シンギュラリティ現象の操作への道を拓く。



A02 班　シンギュラリティ現象を解析するための技術開発

計測したデータを解析し、効率的かつ確定的にシンギュラリティ細胞を同定する方法を確立することが求められる。そこで、個体内の細胞イメージングデータや一細胞トランスクリプトームデータ等のビッグデータを利用して、周囲の細胞とは異なる特性を持つシンギュラリティ細胞を同定するとともに、形質発現の因果関係ネットワークを推定してシンギュラリティ細胞の機能を解析するインフォマティクス技術を開発する（A02-1 班）。また、アルファ碁でも使われているバンディット手法による識別規則探索手法などに基づいて、種々の特徴量で表される超高次元特徴空間の経時変化のうち、シンギュラリティ細胞を識別し得る特徴量を効率的に探索する方法論を開発する。ついで、情報理論における典型集合 (typical set) の概念を導入して典型的／非典型的な振る舞いを分別する方法論を開発し、システム全体の機能に不連続な変化をもたらすシンギュラリティ細胞を予測する手法を開発する。

A02-1 班

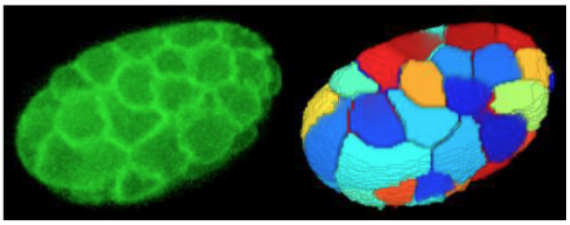
シンギュラリティ細胞の同定と解析のためのインフォマティクス技術の開発

研究代表者：大浪 修一

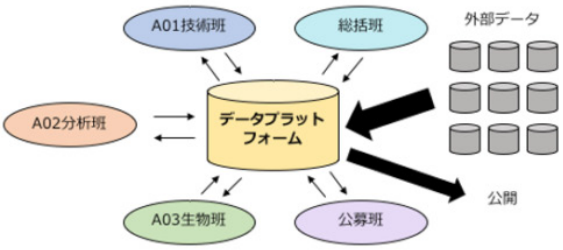
機関：理化学研究所・生命機能科学研究センター
専門分野：システム生物学
役割分担：シンギュラリティ細胞の同定と解析のためのインフォマティクス技術の開発

研究の目的：

組織や個体といった多細胞システムの中で、シンギュラリティ現象の発端となるシンギュラリティ細胞を同定し、そのメカニズムを解明するためには、標的とする多細胞システムに含まれる全ての細胞について、多様な細胞特徴量を抽出し、それらの時空間ダイナミクスを解析する必要がある。本計画研究では、どのようにしたら巨大な細胞システムに含まれる全ての細胞について多様な細胞特徴量のダイナミクスを抽出できるのか？また、どのようにしたら多様な細胞特徴量のデータからシンギュラリティ現象を解明できるのか？という問いに答えるためのインフォマティクス技術の開発を行う。



細胞特徴量の抽出



データプラットフォーム

A02-2 班

細胞集団とシンギュラリティ細胞のデータ駆動型数理解析技術の開発

研究代表者：小松崎 民樹

機関：北海道大学・電子科学研究所・社会創造数学研究センター
専門分野：数理科学，化学物理・生物物理
役割分担：シンギュラリティ細胞予測手法の開発

研究分担者：中村 篤祥

機関：北海道大学・情報科学研究科
専門分野：オンライン学習・能動学習
役割分担：シンギュラリティ細胞識別規則効率探索手法の開発

研究分担者：小野 峻佑

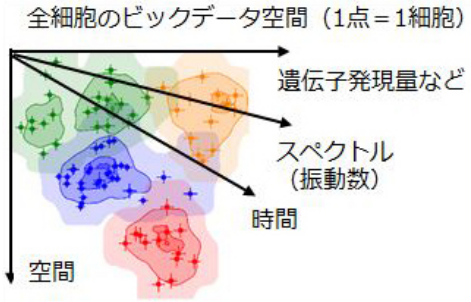
機関：東京工業大学・情報理工学院
専門分野：画像処理・信号処理
役割分担：シンギュラリティ細胞画像識別技術の開発

研究協力者：瀧川 一学

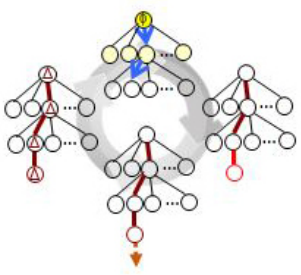
機関：理化学研究所 革新知能統合研究センター
専門分野：機械学習
役割分担：機械学習技術に関する助言

研究の目的：

細胞集団のなかから周囲を先導するリーダー細胞とそれに追随するフォロアー細胞に機能分化する現象や細胞内のタンパク質の発現量などの表現型の違いで抗生物質に対する耐性を獲得するパーシスタ現象が知られているが、このような特異現象の分子機序は未だよくわかっていない。本計画班では、何を観て、どう解析すればシンギュラリティを同定できるのか？換言すると、膨大な数の特徴量の時系列データ集合からシンギュラリティ細胞をどのように定量、抽出、かつ予測し得るか？などの情報解析的問いに答えるための情報解析基盤を開発する。



因果、典型／非典型のインフォマティクス



バンディット手法による識別規則の迅速探索

A03 班　シンギュラリティ現象の生物学的意義の解明

本項目では分子・細胞・器官・個体を対象に各階層にまたがる生物学的研究を行う。

A03-1 班

神経変性疾患におけるシンギュラリティ現象の解析と分子機構の解明

研究代表者：坂内 博子

機関：慶應義塾大学・医学部
専門分野：神経科学・生物物理学
役割分担：変性タウイメージング

研究分担者：廣島 通夫

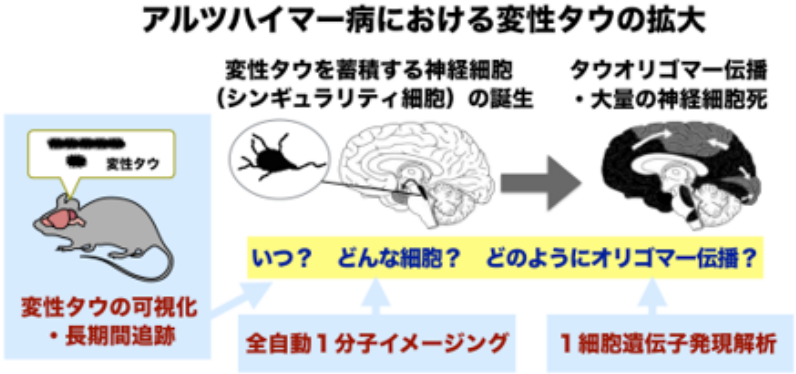
機関：理化学研究所 BDR
専門分野：生物物理学
役割分担：全自動 1 分子イメージングによるタウ伝播の分子機構の解明

研究分担者：高島 明彦

機関：学習院大学
専門分野：神経解剖学・神経病理学
役割分担：タウプローブ設計、タウ凝集メカニズムの研究

研究の目的：

大脳皮質の 50％に及ぶ大量の神経細胞死を伴うアルツハイマー病は、脳幹の青斑核のごく少数の細胞が、細胞毒性を持つタウオリゴマーを伝播する能力を持つことから始まるシンギュラリティ現象と考えられる。毒性タウオリゴマーを伝播し始める数個の「シンギュラリティ細胞」はどのように生まれるのか？および青斑核のシンギュラリティ細胞からタウオリゴマーはどのような時空間的動態で大脳皮質に広がるのか？　これらの生物学的問いに答えるために、本研究班では、領域内の計測／解析／操作技術を有機的に統合し、分子 - 細胞 - 脳の階層をすべて包括したシームレスな解析を実現することにより、脳神経疾患の発症ポイントを予期するための「シンギュラリティ脳科学」というべき脳神経疾患への新しいアプローチを創生する。



A03-2 班

多細胞システムのパターン形成を駆動するシンギュラリティ細胞の同定と操作

研究代表者：堀川 一樹

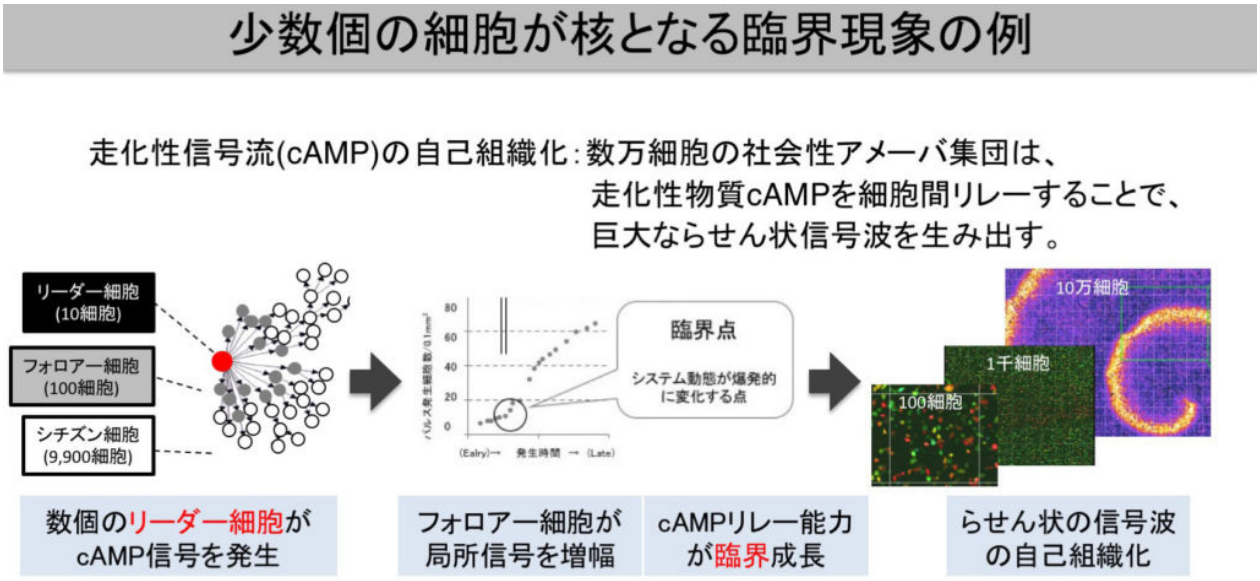
機関：徳島大学・医歯薬学研究部
専門分野：生物物理学
役割分担：シンギュラリティ細胞の検出とシステム操作

研究分担者：竹本 龍也

機関：徳島大学・先端酵素学研究所
専門分野：発生生物学
役割分担：人工遺伝子回路の構築、ゲノム編集マウスの開発

研究の目的：

発生過程における体軸・胚葉形成や自己組織化は無から有を生み出すシンギュラリティ現象の典型である。本計画研究では、最大 10 万細胞から構成される多細胞システム（マウス初期胚や細胞性粘菌）を対象に、等価な細胞群にシンギュラリティ細胞を生み出すためのミクロ機構を明らかにする。また、これらの細胞が臨界現象をもたらすメゾスケールでのメカニズムを解明し、マクロスケールでのシステム動態を予測・操作するための技術開発につなげる。



A03-3 班

組織全細胞イメージング法を用いた精神疾患発症起点となるシンギュラリティ細胞の探索

研究代表者：橋本 均

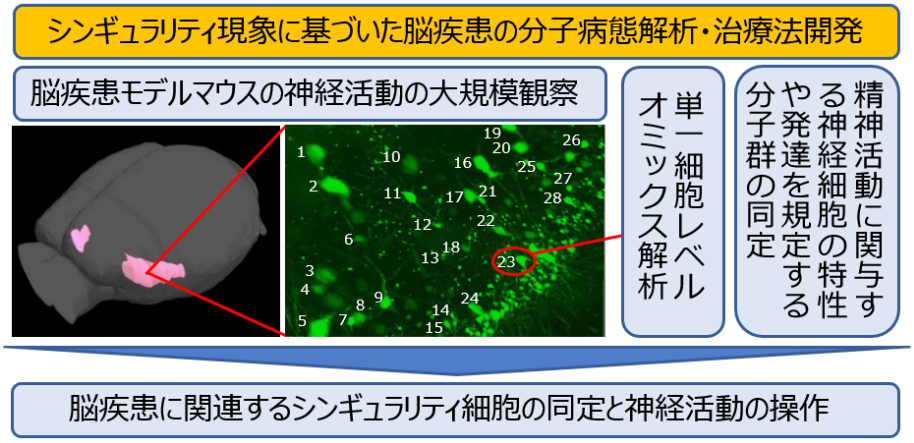
機関：大阪大学大学院薬学研究科
専門分野：神経薬理学
役割分担：高精細全脳イメージングの基盤技術開発、大規模細胞の網羅的解析

研究分担者：中澤 敬信

機関：大阪大学大学院歯学研究科
専門分野：分子神経科学
役割分担：疾患モデルマウス・iPS 細胞技術を用いた精神疾患解析

研究の目的：

高次脳機能を担う個々の神経細胞は、高度に局在化した機能を持っている。本計画研究では、広範な脳領域にわたって、経時的な神経機能の変化を大規模かつ単一の神経細胞のレベルで解析する技術基盤を確立し、脳疾患モデルマウスや疾患 iPS 細胞の神経機能異常を解析することにより、脳疾患の発症の起点に関与するシンギュラリティ細胞の分子特性を明らかにする。また、シンギュラリティ現象に基づく脳疾患の治療法の開発に貢献する基礎データを提供する。



A03-4 班

免疫とがんを支配するシンギュラリティ細胞の解明

研究代表者：岡崎 拓

機関：徳島大学先端酵素学研究所
専門分野：免疫学・分子生物学
役割分担：自己免疫・がん免疫におけるシンギュラリティ現象の解明

研究分担者：片貝 智哉

機関：新潟大学大学院医歯学総合研究科
専門分野：免疫学・細胞生物学
役割分担：がん免疫・がん転移におけるシンギュラリティ現象の解明

研究協力者：木戸屋 浩康

機関：大阪大学微生物病研究所
専門分野：血管生物医学
役割分担：腫瘍血管のライブイメージングに関する技術提供・助言

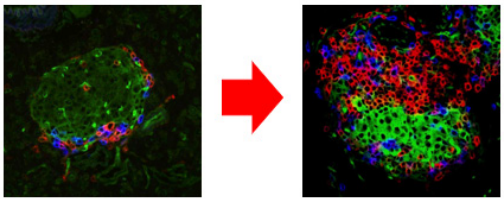
研究協力者：丸橋 拓海

機関：徳島大学先端酵素学研究所
専門分野：免疫学
役割分担：T 細胞活性評価に関する技術提供・助言

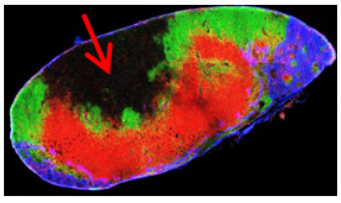
研究の目的：

生体に異物が侵入すると、樹状細胞が抗原を捕捉してリンパ節に移動し、T 細胞に抗原情報を提示する。しかし、T 細胞は抗原と遭遇するだけで一様に活性化される訳では無く、様々な時空間的あるいは確率的条件を満たす細胞のみが活性化に至り、免疫応答もしくは疾患を惹起すると考えられる。また近年、発癌や癌転移において、抗腫瘍免疫応答からの回避能を獲得することが必須であると明らかにされているが、回避能獲得のメカニズムは不明である。本研究では、腫瘍の排除や自己組織の破壊、発癌、癌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ごく少数の T 細胞、癌細胞、ストローマ細胞をシンギュラリティ細胞と定義し、それらを同定して解析することを目的とする。

自己免疫による組織破壊

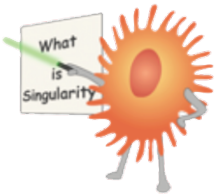


がん細胞のリンパ節転移



公募班

A01 班		
花岡 健二郎	東大・薬	ｐＨを指標にした生体内特異点の可視化を目指した蛍光プローブの創製
難波 大輔	東京医科歯科大・難治研	ヒト幹細胞培養系に出現する異質細胞の非侵襲的検出法の開発とその出現機構の解明
蛭田 勇樹	慶大・理工	時空間トランススケールイメージングを可能にする高分子ケージドルシフェリンの開発
石原 美弥	防衛医科大学校・医学	光音響イメージングに基づく臓器横断的なシンギュラリティ現象の解明
A02 班		
冨樫 祐一	広大・理	シンギュラリティ細胞が率いる集団を表現する機械論的モデルの構成
原田 哲仁	九大・生体研	単一細胞ｍｕｌｔｉ－ｏｍｉｃｓによるシンギュラリティー細胞同定技術の開発
岡 浩太郎	慶大・理工	神経回路形成時のシンギュラリティ細胞の検出
近藤 洋平	自然科学研究機構	時空間モデルの推定と「予測不可能性の定量」にもとづくシンギュラリティ細胞の同定
A03 班		
大場 雄介	北大・医	インフルエンザウイルス感染におけるシンギュラリティ
園下 将大	北大・遺伝子病	少数細胞が規定する膵臓がん発生過程の解明
上原 亮太	北大・先端生命	ガン形成を駆動する普遍的レアイベント「倍数性逆転」の発生原理に迫る
狩野 方伸	東大・医	発達脳のシナプス刈り込みにおけるシンギュラリティ現象のイメージング解析
澤井 哲	東大・総文	集団運動転移を先導する粘菌スター細胞とそのシンギュラリティ性の解析
有井 潤	東大・医科研	生死を分ける脳炎発火点の解明
中村 直俊	阪大・MMDS	極値統計理論を用いた、外れ値免疫細胞の動態の数理解析
加藤 泰彦	阪大・工	環境に応答して胚発生の司令塔オーガナイザーをオス化するシンギュラリティ細胞の同定
小野 昌弘	インペリアルカレッジロンドン	時間免疫学と１細胞解析の融合による免疫反応におけるシンギュラリティ現象の解明
山口 知也	熊大・生命科学	肺がんにおける腫瘍内不均一性を統括するシンギュラリティ細胞の探索と機能解明
太田 悦朗	北里大・医療衛生	疾患特異的ｉＰＳ細胞を用いたモザイシズムによるシンギュラリティ現象の解析
竹馬 俊介	慶大・医	自己免疫疾患の発症・非発症を規定する特異点の検出
昆 俊亮	東京理科大・生命科学	がん細胞が出現した正常間質組織でのシンギュラリティ現象の解明
六車 恵子	関西医科大・医	てんかん発作を惹起するシンギュラリティ構造の同定と制御
村越 秀治	生理研	シンギュラリティシナプスの探索と機能解析
高里 実	理研・BDR	ＭＥＴイベントのリアルタイム評価系を用いたシンギュラリティ環境の特異性の理解
佐原 成彦	量研機構	マルチモーダル生体イメージングシステムを活用したタウ蛋白質相転移メカニズムの解明



技術開発支援班

本領域においては、メーカー企業参画による技術開発支援班を形成する。これらの企業と計画班員の産学共創によって、1 企業では実現困難な、従来の顕微鏡の概念を一新する『ナノからマクロまでスケール横断的にマルチモーダル観察し、シンギュラリティ細胞の分取・解析を可能にする「観察・操作・分析」統合デバイス』AMATERAS を開発する。AMATERAS は、大阪大学先導的学際研究機構超次元ライフサイズイメージング研究部門内に設置する。

エルピクセル株式会社	オックスフォード・インストゥルメンツ株式会社	株式会社オプトライン
オリンパス株式会社	株式会社オンチップバイオテクノロジーズ	クロマテクノロジジャパン合同会社
シグマ光機株式会社	シスメックス株式会社	スペクトラ・フィジックス株式会社
ソーラボジャパン株式会社	中央精機株式会社	株式会社東海ヒット
ナノフォトン株式会社	バイオ・ラッド　ラボラトリーズ株式会社	浜松ホトニクス株式会社
富士フイルム和光純薬株式会社	株式会社ベックス	ヘルツ株式会社
モレキュラーデバイスジャパン株式会社	ヤマト科学株式会社	ヨダカ技研株式会社

新学術領域「シンギュラリティ生物学」 第 1 回領域会議

日程：2018 年 8 月 11 ～ 12 日
会場：大阪 新梅田研修センター

本領域最初の領域会議が開催され、計画班メンバーと技術開発支援班メンバー、領域アドバイザーの先生など約 40 名をこえる方にご参加いただきました。今後の領域運営、各計画研究の内容、計画研究間の連携、技術開発支援メンバーとの連携など多岐にわたり議論されました。これからの 4 年半、さらにその先へ、大きな発展が期待される会議となりました。

第 56 回日本生物物理学会年会シンポジウムにて「Singularity Biology」を開催

日程：2018 年 9 月 17 日
会場：岡山大学

立ち見が出るほどの参加者のもと、本領域の 6 名の研究代表者による講演が行われ、活発な討論が行われました。

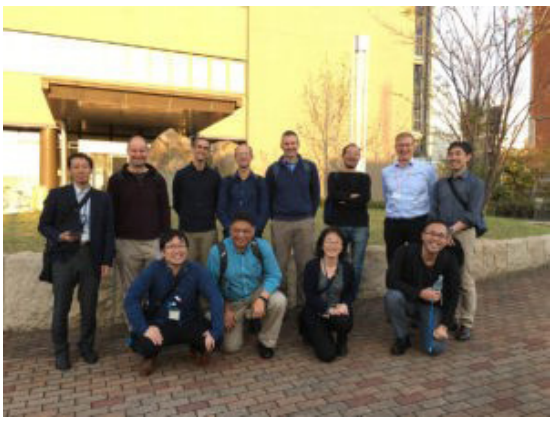
「キックオフシンポジウム・公募班概要説明」を開催

日程：2018 年 9 月 26 日
会場：東京大学小柴ホール

80 名近くの方にご参加いただき、領域内の研究者による研究内容の概要、公募班募集に関する説明が行われました。シンポジウム後の情報交換会でも領域内外の研究者間で活発な議論が続きました。

Open Microscopy Environment（OMERO) Open Work Shop in Kobe を開催

日程：2018 年 10 月 25 日
会場：神戸



全国から約 40 名をこえる方々にご参加いただきました。開発者である英国ダンディー大学の Jason Swedlow 教授と彼のチームから、実際に OMERO を使いながら顕微鏡画像を視覚化して分析する実践的なチュートリアルを体験することができました。

シンギュラリティ生物学デザイン思考研究会（浜松）を開催

日程：2019 年 2 月 23 日～ 25 日
会場：浜松

3 日間、白熱した議論が行われました。また、25 日には浜松ホトニクスの中央研究所を見学させていただきました。

今後の予定

- 2019 年 5 月 30 日（木）～ 6 月 1 日（土） 第 3 回領域会議：淡路夢舞台（兵庫県）
- 2019 年 6 月 24 日（月）第 1 9 回日本蛋白質学会年会：第 71 回日本細胞生物学会大会 合同大会　シンポジウム「シンギュラリティ生物学」：神戸国際会議場（兵庫県）
- 2019 年 8 月 4 日(日)～ 8 月 9 日(金)第 1 回シンギュラリティ生物学国際トレーニングコース / The 1st International Training Course for Singularity Biology: Osaka University (Osaka)
- 2019 年 7 月 26 日（金）Neuro2019 シンポジウム「シンギュラリティ脳科学ー大規模トランススケールイメージングを用いた脳システムにおける臨界点の探索へー」：朱鷺メッセ（新潟県）
- 2019 年 9 月 25 日 (水)　日本生物物理学会年会　シンポジウム「シンギュラリティ生物学」シーガイア（宮崎県）
- 2019 年 10 月 31 日 (木) The 20th International Conference on Systems Biology、Satellite Workshop "Singularity Biology: small elements change the function of the whole systems": Okinawa Institute of Science and Technology (Okinawa)

シンギュラリティな瞬間（とき）

本研究領域の原点ともいえる、高校の文化祭の風景。オクラホマミキサーが響き渡る校庭の真ん中で、若き日の N 代表を含むほんの数人がダンスを始めた。かなり無理矢理始まったダンスに、少しずつフォロワーが追従し始める。いつしか相転移がおこり、校庭には大きな輪が形成されていた。

同様の現象が、昨年、徳島市でも観測されている。「シンギュラリティ細胞」として最初に阿波踊りのステージに立ったのは、A01-1 班。それに N 代表、A03-2 班が early フォロワーとして加わったのを契機に、会場の観衆が次々にステージで踊り始める。いつしか、大きな踊りの輪が広がっていた。その後、N 代表が連長から表彰されたのは、言うまでもない。

※本領域新学術領域は、SDGs Action の一環として、ニュースレターのデジタル配信により、ペーパーレス化を行っております。

新学術領域研究
「シンギュラリティ生物学」
領域代表者：永井 健治

事務局
Email：secretariat@singularity-bio.jp