

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(生命動態システム科学推進拠点事業) 補助事業成果報告書

I. 基本情報

事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（生命動態システム科学推進拠点事業）
Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research
(Platform for Dynamic Approaches to Living System)

補助事業課題名：(日本語) 多次元定量イメージングに基づく数理モデルを用いた動的生命システムの革
新的研究体系の開発・教育拠点
(英語) Research and Education Platform for Innovative Research on Dynamic
Living Systems Based on Multi-dimensional Quantitative Imaging and
Mathematical Modeling

補助事業担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科病態生物医学分野 教授 松田 道行
所属 役職 氏名：(英語) Michiyuki Matsuda, Professor, Department of Pathology and Biology of
Diseases, Graduate School of Medicine, Kyoto University

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

本拠点の掲げるテーマは「細胞イメージングにより得られる多次元情報をもとに生命現象の数理的理解を進める」ことであった。その成果は分子活性がどのように細胞の動きや複雑な組織構築へ結びつかを物理あるいは数学的に理解するという形で結実している。以下、拠点で雇用した特定教員の業績を中心に具体的研究成果を示す。

青木特定准教授らのグループは、細胞増殖や腫瘍新生に重要な役割を果たす ERK MAP キナーゼの確率的な活性化現象と細胞間伝搬現象を発見し、細胞増殖が ERK 活性の振幅ではなく周波数に依存することを光遺伝学的手法により示した。さらに、松田研究代表者らのグループはこの現象が生きたマウスの皮膚でも観察されることを示し、上皮細胞間での活性化状態の伝播現象が組織の中で細胞コミュニティを形成する重要な手段であることを示した。

本田特定准教授らのグループは、研究代表者および分担研究者の石井らのグループと共同で、イメージングデータから細胞内シグナル伝達における情報処理様式を定量的に同定する数理的手法を開発した。

この手法を運動する細胞の解析へと適用し、分子シグナルの時系列は微分に変換されて、形態変化を出力することを明らかにした。この情報処理を用いることで、分子シグナルのみから細胞移動や形態変化を予測（デコード）することにも成功した。

近藤特定助教は、青木、石井らと共同研究を進め、細胞組織のマルチフィジックスモデルを構築し、そのパラメータを顕微鏡タイムラプスイメージングデータによって最尤推定するという手法を提案した。これにより、細胞がなぜ集団運動するのかについての物理的な回答を示すことに成功した。

平島特定助教は、分担研究者の安達、影山らと共同研究を進め、二光子顕微鏡を用いた三次元蛍光イメージングと多細胞力学シミュレーション解析を融合した多細胞動態のモデル構築につながる研究アプローチを確立した。これにより、脳および精細管のような管腔組織の形態形成の物理的理解を進めた。その結果、未知の細胞間シグナリングを予測するとともに、組織の形や大きさの決定にかかわる多細胞システムの情報処理と応答の発見にいたった。

Holden 特定助教は、研究代表者および分担研究者の松田哲也らとともに、画像データから分子活性をもっともノイズが少なく抽出する数学的手法を開発した。

榎本特定助教らのグループは、がん遺伝子 **Src** を活性化した細胞集団が **JNK** シグナル依存的な細胞死を起こす一方で、**Hippo** 経路の標的因子である **Yorkie (Yki)** 活性を周辺細胞に伝搬し細胞非自律的な増殖を引き起こしていること、および、**Ras** シグナルが **JNK** シグナルと協調することで **F-actin** の制御を介して **Yki** を活性化していることを見出した。これらの結果から、**Src** 活性化細胞は自身の増殖能は高くないものの「がんニッチ細胞」として周辺細胞の増殖を促し、がん微小環境を制御していることを示した。

以上の研究成果は、いずれもイメージングのデータに基づき、分子活性がどのように細胞の運動や形態形成を制御してるかを、数学的モデルを作ることで理解したものであり、今後の生物学の研究の方向性を示すものと考えられる。

The principal theme our platform has been the mathematical understanding of life by means of cell imaging-based multidimensional data. We have successfully shown how activity changes of signaling molecules lead to cell migration and formation of complicate three-dimensional structures of tissues and to describe the phenomena in mathematical terms. Followings are representative achievements, primarily produced by the faculty members employed at the platform.

Aoki's group studied the dynamic change in ERK MAP kinase activity, which plays an important role in cell proliferation and tumorigenesis. They found stochastic activation and intercellular propagation of ERK activation. Optogenetic tools enabled them to show that cell proliferation is dependent on the frequency of ERK activation, but not their amplitude. Furthermore, Matsuda's group have shown such stochastic activation and propagation of ERK activation could also be observed in the skin of living mice and named the phenomenon as Stochastic Propagation of Radial ERK Activity Distribution. They also showed that SPREAD plays critical role in the promotion of growth factor-mediated cell proliferation.

Honda's group developed a computational method to identify quantitatively information processing underlying intracellular signal transduction based on time lapse imaging data. By applying this method to analysis of cell migration, they discovered a hidden information processing from molecular signals to morphological change of the cells. Furthermore, by the use of the identified information processing, they successfully predicted cell migration and morphological change.

In collaboration with Aoki's and Honda's groups, Kondo's group developed a non-invasive method to estimate biophysical parameters from time-lapse imaging data by combining biophysical tissue modeling and statistical machine learning. By this way, they have shown physical answer on the question how cells migrate collectively in vitro. Meanwhile, to understand the cell migration in vivo, Hirashima's group in collaboration with Adachi's group constructed mathematical models by integrating 3D fluorescence imaging and multicellular mechanics-based simulation analysis. They identified chemical compounds involved in size regulation of multicellular tissues. By this way, they predicted intercellular signaling systems in the tissues, leading to the establishment of novel cellular response to control the tissue morphogenesis.

Finally, Enomoto's group used Drosophila genetic approach to show that the Src oncogene-activating cell clones regulate tumor microenvironment by JNK-dependent propagation of Hippo pathway activity. They also found that Ras signaling switches the role of JNK signaling from pro-apoptosis to pro-proliferation via F-actin accumulation, which leads to activate Yki through Warts/Lats inhibition. Based on these results, they propose a mechanism by which oncogenic mutant cells control tumor microenvironment through cell-cell communication.

In conclusion, through these achievements, we have successfully shown that by means of imaging data, we could understand the mechanism of cell migration and tissue morphogenesis in mathematical terms and show a prospect of biology.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 4 件、国際誌 38 件)

1. Yamauchi, F., Kamioka, Y., Yano, T. & Matsuda, M. In vivo FRET imaging of tumor endothelial cells highlights a role of low PKA activity in vascular hyperpermeability. *Cancer Res.* 2016, **76(18)**: 5266-5276.
2. Yamao, M., Aoki, K., Yukinawa, N., Ishii, S., Matsuda, M. & Naoki, H. Two New FRET Imaging Measures: Linearly Proportional to and Highly Contrasting the Fraction of Active Molecules. *PLoS One.* 2016, **11(10)**:e0164254.
3. Takaoka, S., Kamioka, Y., Takakura, K., Baba, A., Shime, H., Seya, T. & Matsuda, M. Live imaging of TAK1 activation in Lewis lung carcinoma 3LL cells implanted into syngeneic mice and treated with polyI:C. *Cancer Sci.* 2016, ;**107(5)**:644-52.
4. Sano, T., Kobayashi, T., Negoro, H., Sengiku, A., Hiratsuka, T., Kamioka, Y., Liou, L. S., Ogawa, O. & Matsuda, M. Intravital imaging of mouse urothelium reveals activation of extracellular signal-regulated kinase by stretch-induced intravesical release of ATP. *Physiological reports.* 2016, **4(21)**. pii: e13033.
5. Sakamoto, K., Fukushima, Y., Ito, K., Matsuda, M., Nagata, S., Minato, N. & Hattori, M. Osteopontin in spontaneous germinal centers inhibits apoptotic cell engulfment and promotes anti-nuclear antibody production in Lupus-prone mice. *J. Immunol.* 2016, **197(6)**:2177-86.
6. Okuchi, Y., Imajo, M., Mizuno, R., Kamioka, Y., Miyoshi, H., Taketo, M. M., Nagayama, S., Sakai, Y. & Matsuda, M. Identification of aging-associated gene expression signatures that precede intestinal tumorigenesis. *PLoS One.* 2016, **11(9)**:e0162300.
7. Mizuno, R., Kamioka, Y., Sakai, Y. & Matsuda, M. Visualization of signaling molecules during neutrophil recruitment in transgenic mice expressing FRET biosensors. *Methods Mol. Biol.* 2016, **1422**:149-160.
8. Maryu, G., Matsuda, M. & Aoki, K. Multiplexed fluorescence imaging of ERK and Akt activities and cell-cycle progression. *Cell Struct. Funct.* 2016, **41(2)**:81-92.
9. Li, C., Imanishi, A., Komatsu, N., Terai, K., Amano, M., Kaibuchi, K. & Matsuda, M. A FRET biosensor for ROCK based on a consensus substrate sequence identified by KISS technology. *Cell Struct. Funct.* 2016, **42(1)**:1-13.
10. Kawabata, N. & Matsuda, M. Cell Density-Dependent Increase in Tyrosine-Monophosphorylated ERK2 in MDCK Cells Expressing Active Ras or Raf. *PLoS One.* 2016, **11(12)**:e0167940.
11. Kamioka, Y., Takakura, K., Sumiyama, K. & Matsuda, M. Intravital Förster resonance energy transfer imaging reveals osteopontin-mediated polymorphonuclear leukocyte activation by tumor cell emboli. *Cancer Sci.* 2016, **108(2)**:226-235.

12. Candeias, M. M., Hagiwara, M. & Matsuda, M. Cancer-specific mutations in p53 induce the translation of Delta160p53 promoting tumorigenesis. *EMBO reports*. 2016, **17**(11):1542-1551.
13. Kamezaki A, Sato F, Aoki K, Asakawa K, Kawakami K, Matsuzaki F, Sehara-Fujiwara A. Visualization of Neuregulin 1 ectodomain shedding reveals its local processing in vitro and in vivo. *Scientific Reports*, 2016, **6**:28873.
14. Maryu G, Matsuda M, Aoki K. Multiplexed fluorescence imaging of ERK and Akt activities and cell-cycle progression. *Cell Structure and Function*, 2016, **41**:81-92.
15. Inaba K, Oda K, Aoki K, Sone K, Ikeda Y, Miyasaka A, Kashiyama T, Fukuda T, Makii C, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Yano T, Osuga Y, Fujii T. Synergistic antitumor effects of combination of PI3K/mTOR and MEK inhibition (SAR245409 and pimasertib) in mucinous ovarian carcinoma cells by fluorescence resonance energy transfer imaging. *Oncotarget*, 2016, **7**:29577-91
16. Keita Kamino and Yohei Kondo. Rescaling of Spatio-Temporal Sensing in Eukaryotic Chemotaxis. *PLoS ONE*. 2016, **12**(2):e0171765
17. Shimojo, H., Isomura, A., Ohtsuka, T., Kori, H., Miyachi, H., and Kageyama, R. (2016) Oscillatory control of Delta-like1 in cell interactions regulates dynamic gene expression and tissue morphogenesis. **Genes & Dev.** **30**, 102-116.
18. Shimojo, H., Isomura, A., Ohtsuka, T., Kori, H., Miyachi, H., and Kageyama, R. (2016) Oscillatory control of Delta-like1 in cell interactions regulates dynamic gene expression and tissue morphogenesis. **Genes & Dev.** **30**, 102-116.
19. Isomura, A., Ogushi, F., Kori, H., and Kageyama, R. (2017) Optogenetic perturbation and bioluminescence imaging to analyze cell-to-cell transfer of oscillatory information. **Genes & Dev.** **31**, 524-535.
20. Kawaguchi, K., Kageyama, R., and Sano, M. (2017) Topological defects control collective dynamics in neural progenitor cell cultures. **Nature** in press.
21. 榎本将人. 細胞競合と代償性増殖における JNK シグナルの役割. *生体の科学*. 2016, **67** (2), 101-106.
22. 平島剛志, 安達泰治. 細胞間で働く力の受容と細胞応答による生体組織中の力の制御. *実験医学*. 2016, **34**, 40-45.
23. HIRASHIMA T. Mathematical Study on Robust Tissue Pattern Formation in Growing Epididymal Tubule. *Journal of Theoretical Biology*. 2016, **407**, 71-80.
24. 平島剛志. 上皮管組織の異方的な成長を支える協調的な多細胞動態と力学. *生体の科学*. 2016, **67**, 168-172.
25. 平島剛志, 松田道行. ライブイメージングに基づくシミュレーション解析. *実験医学*. 2017, **35**, 134-138.
26. HIRASHIMA T, RENS EG, MERKS RMH. Cellular Potts Modeling of Complex Multicellular Behaviors in Tissue Morphogenesis. *Development, Growth & Differentiation*, 2017, in press.

27. TSUYAMA T, TSUBOUCHI A, USUI T, IMAMURA H, and UEMURA T. Mitochondrial dysfunction induces dendritic loss via eIF2 α phosphorylation. *Journal of Cell Biology*. 2017, 216, 815-834.
28. WATANABE K, FURUMIZO Y, USUI T, HATTORI Y, AND UEMURA T. Nutrient-dependent dendrite arborization of somatosensory neurons. *Genes to Cells*. 2017, 22, 105-114.
29. Tsukada Y, Yamao M, Naoki H, Shimowada T, Ohnishi N, Kuhara A, Ishii S, Mori I. Reconstruction of spatial thermal gradient encoded in thermosensory neuron AFD in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Neuroscience*. 2016, 36(9), 2571-2581.
30. Kanatsu-Shinohara M, Naoki H, Shinohara T. Nonrandom germline transmission of mouse spermatogonial stem cells. *Developmental Cell*. 2016, 38, 248–261.
31. Li Y, Nakae K, Ishii S, Naoki H. Uncertainty-dependent extinction of fear memory in an amygdala-mPFC neural circuit model. *PLoS Computational Biology*. 2016, 12(9): e1005099.
32. Yamao M, Aoki K, Yukinawa N, Ishii S, Matsuda M, Naoki H. Two new FRET imaging measures: linearly proportional to and highly contrasting the fraction of active molecules. *PLoS ONE*. 2016, 11(10), e0164254.
33. Naoki H, Nishiyama M, Togashi K, Igarashi Y, Hong K, Ishii S. Multi-phasic bi-directional chemotactic responses of the growth cone. *Scientific Reports*. 2016, 6, 36256.
34. Tsuyoshi Kato, Satoshi Tsujimoto, Andrzej Zuk, Spectral coincidence of transition operators, Automata groups and BBS in tropical geometry, *Comm. Math. Phys*, 350,1,205-229.
35. Oba S, Nakae K, Ikegaya Y, Aki S, Yoshimoto J, & Ishii S. Empirical Bayesian significance measure of neuronal spike response. *BMC Neuroscience*. 17.
36. Meshgi K, Maeda S, Oba S, Skibbe H, Li Y, & Ishii S. An occlusion-aware particle filter tracker to handle complex and persistent occlusions. *Computer Vision and Image Understanding*. 2016, 150, 81-94.
37. MAKI K, HAN S-W, HIRANO Y, YONEMURA S, HAKOSHIMA T, ADACHI T. Mechano-adaptive Sensory Mechanism of α -catenin under Tension. *Scientific Reports*, 2016, 6, #24878.
38. OKUDA S, INOUE Y, EIRAKU M, ADACHI T, SASAI Y. Modeling Cell Apoptosis for Simulating Three-dimensional Multicellular Morphogenesis Based on Reversible Network Reconnection Framework. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2016, 15(4), 805-816.
39. MAKI K, NAKAO N, ADACHI T. Nano-mechanical Characterization of Tension-sensitive Helix Bundles in Talin Rod. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017, 484(2), 372-377.
40. Shikauchi Y, & Ishii S. Robust encoding of scene anticipation during human spatial navigation. *Scientific Reports*. 2016, 6, 37599.
41. Meshgi K, Maeda S, Oba S, & Ishii S. Constructing a meta-tracker using dropout to imitate the behavior of an arbitrary black-box tracker. *Neural Networks*. 2017, 87, 132-148.

42. Murakami Y, Koyama M, Oba S, Kuroda S, & Ishii S. Model-based control of the temporal patterns of intracellular signaling in silico. 2017, Biophysics and Physicobiology. 14, 29-40.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Tumor progression by heterogeneity of cell clones with distinct oncogenic activities, Enomoto M, Takemoto D, Igaki T, 口頭, 2nd Cell competition International Symposium, 2016/4/12, 国内.
2. A Linear Measure of Forster Resonant Energy Transfer (FRET) Efficiency Incorporating a Shot Noise Uncertainty Model for Fluorescence Microscopy Intensity Images, 口頭, Mark Holden, 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI2016) 2016/04/14, 国外.
3. ERK activity propagation orients collective cell migration, 口頭, Kazuhiro Aoki, Swiss-Kyoto Joint Symposium on Life Science 2016, 2016/06/13, 国内.
4. Oscillatory control of neural stem cells, 口頭, 影山龍一郎, Swiss-Kyoto Joint Symposium on Life Science, 2016/06/13, 国内.
5. 5. 頂端収縮調整に関する細胞メカノフィードバックの数理モデル, 口頭, 井上康博, 榎本祥英, 米村重信, 安達泰治, 第 68 回日本細胞生物学会大会・日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会合同大会, 2016/06/15-17, 国内.
6. 集団的細胞移動の方向を制御する非典型的カドヘリン Dachsous の機能解析 The atypical cadherin Dachsous-dependent mechanism of directing collective cell migration, 口頭, Masaki Arata, Kaoru Sugimura, Tadashi Uemura, 第 68 回日本細胞生物学会大会シンポジウム「セルジャンクションを介する細胞と場の協調」, 2016/06/15, 国内.
7. 新規オルガノイド培養法を用いた肝芽腫発生機構の解析, 口頭, 今城 正道, 松田 道行, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
8. 赤色光による細胞内シグナル伝達系の操作技術の開発, 口頭, 宇田 耀一, 松田 道行, 青木一洋, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
9. FRET バイオセンサーを用いた生体内 AMPK の可視化, 口頭, 小長谷 有美, 平尾 勇介, 今城 正道, 上岡 裕治, 松田 道行, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
10. 織細胞間コミュニケーションのライブイメージングに資する細胞形態マーカー発現マウスの作成, 口頭, 今西 彩子, 小松 直貴, 隅山 健太, 松田 道行, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
11. 赤色蛍光色素、タンパク質の 2 光子励起スペクトル, ポスター, 小西 義延, 上岡 裕治, 松田 道行, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
12. ゲノム編集技術を用いた内在性タンパク質の定量, ポスター, 小松原 晃, 松田 道行, 青木一洋, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
13. 2 光子励起顕微鏡を用いたマウスの膀胱生体イメージング：膀胱内圧刺激による尿路上皮の ERK 活性化, ポスター, 佐野 剛視, 小林 恭, 根来 宏光, 平塚 拓也, 小川 修, 松田 道行, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.

14. マウス小腸オルガノイドにおけるシグナル伝達経路の解析, ポスター, 牟田 優, 今城 正道, 松田 道行, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
15. Single cell analysis of stress signaling dynamics in the life-death decision, ポスター, Miura Haruko, Matsuda Michiyuki, Aoki Kazuhiro, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15, 国内.
16. 1 細胞レベルでの多重シグナル可視化レポーターの開発, ポスター, 真流 玄武, 松田 道行, 青木 一洋, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/06/15-17, 国内.
17. Propagating wave of ERK activation orients collective cell migration, 口頭, Kazuhiro Aoki, 第 68 回日本細胞生物学会年会, 2016/06/15-17, 国内.
18. がん遺伝子活性の不均一性による腫瘍悪性化, 榎本将人, 竹本大策、井垣達吏, 口頭, 第 68 回日本細胞生物学会・第 11 回日本ケミカルバイオロジー学会 合同大会, 2016/06/15-17 国内.
19. Neuronal processing of harmful stimuli mediated by dendritic Ca²⁺ rises and specific firing patterns, 口頭とポスター発表, Koun Onodera, Shin-Ichiro Terada, Daisuke Matsubara, Masanori Matsuzaki, Risa Nishimura, Akira Murakami, Tadashi Uemura and Tadao Usui, 第 15 回京都大学・国立台湾大学・筑波大学合同「分子細胞生物学シンポジウム」, 2016/06/18, 国外.
20. Comparative studies of the nocifensive behaviors of *Drosophila* species and the firing properties of the somatosensory neurons, ポスター, Risa Nishimura, Koun Onodera, Akira Murakami, Tadashi Uemura and Tadao Usui, 第 15 回京都大学・国立台湾大学・筑波大学合同「分子細胞生物学シンポジウム」, 2016/06/18, 国外.
21. Decoding of intracellular signal transfer from FRET imaging: distinct functions of Rac1 and Cdc42 in cell migration, 口頭, Naoki H., Yamao M, Ishii S., The 11th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 2016/07/01, 国外.
22. Gene expression signature preceding loss of heterozygosity of the *Apc* gene in *Apc*^{Δ716} mice, ポスター, Okuchi Yoshihisa*, Imajo Masamichi, Mizuno Rei, Kamioka Yuji, Miyoshi Hiroyuki, Taketo M Makoto, Nagayama Satoshi, Sakai Yoshiharu, Matsuda Michiyuki, 第 41 回内藤カンファレンス, 2016/07/05, 国内.
23. Descriptive, generative, and hybrid approaches for neural connectivity inference from neural activity data, 口頭, Baek J, Oba S., Yoshimoto, J, Doya K, & Ishii S., CNS2016, 2016/07/07, 海外.
24. Genetic and mathematical dissection of tumor heterogeneity that triggers cancer progression, ポスター, Enomoto M., Naoki H., Takemoto D, Igaki T, The Allied Genetics Conference 2016, 2016/07/13-17, 国外.
25. Dynamic control of neural stem cells, 口頭, 影山龍一郎, 第 39 回日本神経科学大会, 2016/07/20-22, 国内.
26. Dynamic control of neural stem cells, 口頭, 影山龍一郎, Volga Neuroscience Meeting, 2016/07/24-30, 国外.
27. Role of Mechanical Forces that Shape Living Tissues and Organs: Multiscale Modeling and Simulation, 口頭, Taiji Adachi, 2nd International Symposium on Nanoarchitectonics for Mechanobiology, 2016/7/27-28, 国内.

28. Sparse shape model for fibular transfer planning in mandibular reconstruction, ポスター, Riho Kawasaki, Megumi Nakao, Yuichiro Imai, Nobuhiro Ueda, Toshihide Hatanaka, Mao Shiba, Tadaaki Kirita, Tetsuya Matsuda, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2016), 2016/08/16-20, 国外.
29. Estimation of External Forces Based on Local Displacement Observations of an Elastic Body, ポスター, Ryohei Sakata, Megumi Nakao, Tetsuya Matsuda, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2016), 2016/08/16-20, 国外.
30. Genetic and mathematical dissection of tumor heterogeneity that causes cancer progression, 口頭, Enomoto M, Naoki H, Takemoto D, Igaki T, 第 12 回日本ショウジョウバエ研究会, 2016/09/09-11, 国内.
31. Neuronal processing of harmful stimuli mediated by dendritic Ca²⁺ rises and specific firing patterns, 口頭, Tadao Usui, Koun Onodera, Shin-Ichiro Terada, Daisuke Matsubara, Masanori Matsuzaki, Risa Nishimura, Akira Murakami, Naoki Honda, and Tadashi Uemura, The 12th Japanese Drosophila Research Conference (JDRC12), 2016/09/11, 国内.
32. Passive measurement of epithelial rigidity during collective cell migration, 口頭, Yohei Kondo, Kazuhiro Aoki, and Shin Ishii, International Conference on Systems Biology 2016, 2016/09/17, 国外.
33. New measures in FRET imaging, ポスター, Naoki H, Yamao M, International Conference on Systems Biology 2016, 2016/09/17, 国外.
34. Behavioral analysis of C. elegans by inverse reinforcement learning, ポスター, Yamaguchi S, Ikeda M, Nakano S, Mori I, Ishii S, Naoki H, International Conference on Systems Biology 2016, 2016/09/17, 国外.
35. 細胞内シグナル伝達系の可視化と光制御による細胞運命制御機構の定量的解析, 口頭, 青木 一洋, 新潟大学医学部, 2016/09/20, 国内.
36. 実験と数理・統計を組み合わせた癌研究, 口頭, 青木 一洋, 第 1 回肺癌バイオカンファレンス, 2016/09/24, 国内.
37. Three-dimensional Vertex Simulation of Multicellular Dynamics for Understanding Mechanics of Epithelial Tissue Morphogenesis, 口頭, Yasuhiro Inoue, BioImage Informatics Conference 2016, 2016/10/10-12, 国外.
38. Understanding the mechanism of biological events by using mathematical modeling, 口頭, 影山龍一郎, Life Science Seminars of EPFL, 2016/10/14, 国外.
39. Src drives cell-to-cell propagation of JNK signaling to control tumorigenesis and regeneration, 口頭, 榎本将人, 日本発生生物学会 秋季シンポジウム 2016, 2016/10/19-21, 国内.
40. Nanofishing and Structural Imaging of Tension-sensor Protein Employing Atomic Force Microscopy, 口頭, Koichiro Maki, Taiji Adachi, 日本機械学会第 27 回バイオフロンティア講演会, 2016/10/22-23, 国内.

41. Intramolecular FRET efficiency measures for time-lapse fluorescence microscopy images, 口頭, Mark Holden, Advanced Concepts for Intelligent Vision Systems (Acivs2016), 2016/10/26, 国外.
42. Mathematical modeling in stem cell dynamics, 口頭, Naoki H, The 6th Ritsumeikan-Monash Symposium on Probability and Related Fields, 2016/11/12, 国内.
43. 短周期遺伝子発現リズムの動作原理と意義, 口頭, 影山龍一郎, 第 23 回日本時間生物学会学術大会, 2016/11/12-13, 国内.
44. ERK MAP kinase signaling under molecular crowding, 口頭, Kazuhiro Aoki, The 9th Korea-Japan Seminar: Experiments and Simulations, 2016/11/13, 国外.
45. 立体組織の形態形成における力の役割: *in silico* 実験, 口頭, 安達泰治, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 2016/11/21-22, 国内.
46. Intercellular propagation of ERK activity orients collective cell migration, 口頭, Kazuhiro Aoki, 第 54 回日本生物物理学会年会, 2016/11/25, 国内.
47. Mechanical, Structural and Functional Dynamics of α -catenin Molecule at Intercellular Adherens Junctions, ポスター, 牧功一郎, 安達泰治, 第 54 回日本生物物理学会年会, 2016/11/25-27, 国内.
48. Computational Biomechanics of Multicellular Tissue Morphogenesis, 口頭, Taiji Adachi, The 3rd Joint Workshop between E-JUST and SRTA-City on Advanced Materials and Its Applications, Egypt-Japan University of Science and Technology (E-JUST), 2016/11/28, 国外.
49. Effects of cellular cytoplasm on kinetic reactions, 口頭, Kazuhiro Aoki, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内.
50. The control of adaptive escape behavior by the induction of specific firing patterns in primary somatosensory neurons, ポスター発表, 碓井理夫, 小野寺孝興, 西村理沙, 村上 晃, 寺田晋一郎, 松原大佑, 松崎政紀, 上村 匡, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/02, 国内.
51. Role of Mechanical Force Feedback in Multicellular Morphogenesis: *in silico* and *in vitro* Studies, 口頭, Taiji Adachi, The 16th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2016), 2016/12/6-9, 国外.
52. Oscillatory control of neural stem cells, 口頭, 影山龍一郎, Keystone Symposium “Neurogenesis during Development and in the Adult Brain”, 2017/01/08-12, 国外.
53. 上皮折りたたみの多細胞力学シミュレーション, 口頭, 井上康博, 立尾 樹, 安達泰治, 日本機械学会バイオエンジニアリング部門第 29 回バイオエンジニアリング講演会, 2017/1/19-20, 国内.
54. Propagating wave of ERK activation orients collective cell migration, ポスター, Kazuhiro Aoki, FIFTH ANNUAL WINTER Q-BIO MEETING, 2017/02/21, 国外.
55. ERK MAP キナーゼによる細胞増殖と集団細胞運動の制御, 口頭, 青木 一洋, 生命動態システム科学四拠点・CREST・PRESTO・QBiC 合同シンポジウム 2017 “生命動態の分子メカニズムと数理”, 2017/03/17, 国内.

56. Rescaling of Spatio-Temporal Sensing in Eukaryotic Chemotaxis, ポスター, 近藤洋平, 神野圭太, 生命動態合同シンポジウム 2017, 2017/03/18, 国内.
57. 細胞間コミュニケーションによるがん進展, 榎本将人, 本田直樹, 武本花奈美, 竹本大策, 井垣達吏, ポスター, 生命動態の分子メカニズムと数理, 2017/03/17-18, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 受精から体ができるまで、影山龍一郎、世界トップレベル研究拠点プログラム 10 周年記念講演会「日本の科学の未来に向けて」, 2016/12/17, 国内.

(4) 特許出願