

## 主要論文、解説、著書、および招待講演のリスト

### 論文

1. **T. Yanagida:** Angles of nucleotides bound to cross-bridges in glycerinated muscle fiber at various concentrations  $\epsilon$ -ATP,  $\epsilon$ -ADP and  $\epsilon$ -AMPPNP detected by polarized fluorescence. **J. Mol. Biol.**, **146**, 539-560 (1981)  
筋収縮中のミオシン分子頭部の動きを初めて偏光蛍光法で捉えることに成功し、広く受け入れられてきた“首振り説”を否定した。筋収縮のメカニズムの研究は振り出しに戻ったと大きな話題となった。
2. **T. Yanagida, M. Nakase, K. Nishiyama and F. Oosawa:** Direct observation of motion of single F-actin filaments in the presence of myosin. **Nature**. **307**, 58-60 (1984)  
溶液中のアクチンフィラメント 1 本を蛍光顕微鏡で可視化することに成功。筋肉の滑り運動を分子レベルで可視化することや細胞中のアクチンフィラメントの動体観察を可能にした。(1996 年ノーベル化学賞 ATP 合成酵素 F1F0 の回転モデルを証明する実験に使われた)
3. **T. Yanagida, T. Arata and F. Oosawa:** Sliding distance of actin filament induced by a myosin crossbridge during one ATP hydrolysis cycle. **Nature**. **316**, 366-369 (1985)  
筋肉中でアクチンフィラメントの滑り距離と ATP の分解量を測定した。そして、ATP の分解反応とミオシンの運動 (構造変化) が 1 : 1 に固く共役していない、ルースカップリング説 (後のバイアスブラウン運動) を提唱。
4. **Y. Harada, A. Noguchi, A. Kishino and T. Yanagida:** Sliding movement of single actin filaments on one-headed myosin filaments. **Nature**. **326**, 805-808 (1987)  
筋肉ミオシンは、2 つの頭を持つ構造になっているが、*in vitro* 運動アッセイシステムを使って、1 つ頭でもアクチンフィラメントの運動を引き起こすことができることを示した。
5. **Kishino and T. Yanagida:** Force measurements by micromanipulation of a single actin filament by glass needles. **Nature**. **334**, 74-76 (1988)  
直径 7 nm のアクチンフィラメント 1 本をマイクロニードルで操作し、筋肉ミオシンとの相互作用で生ずる変位と力を直接測定することに成功。筋収縮反応を分子レベルで観るだけでなく力も測るシステムを構築した。筋肉研究に変革をもたらしたと評価されている。(後に光ピンセットを使ったタンパク質分子操作法が開発され、2018 年ノーベル物理学賞を受賞している)
6. **Ishijima, T. Doi, K. Sakurada and T. Yanagida:** Sub-piconewton force fluctuations of actomyosin *in vitro*. **Nature (Article)**. **352**, 301-306 (1991)  
筋肉ミオシンの変位と力をそれぞれ、ナノメートル、ピコニュートンの精度で測定することに成功。ミオシン分子 1 個が 2 pN (2 g (重) / 100 億) の力を発生することを初めて直接示した。ナノ計測操作技術の開発
7. **T. Funatsu, Y. Harada, M. Tokunaga, K. Saito and T. Yanagida:** Imaging of single fluorescent molecules and individual ATP turnovers by single myosin molecules in aqueous solution. **Nature**. **374**, 555-559 (1995)  
多くの化学、物理学者が長年挑戦してもできなかった水溶液中での 1 分子のイメージングに成功した。これにより、分子の運動、構造変化、酵素反応、生きた細胞中でのシグナリングの観察、次世代超高速 DNA 1 分子シーケンサーなどの道を拓いた。“Single Molecule Biophysics” 分野の基礎を築いた。(2014 年のノーベル化学賞超解像顕微鏡の基礎となった)
8. **R. D. Vale, T. Funatsu, D. W. Pierce, L. Romberg, Y. Harada and T. Yanagida:** Direct observation of single kinesin molecules moving along. **Nature**. **380**, 451-453 (1996)  
分子モーター、キネシン分子の運動を 1 分子で観察した最初の報告。この研究はキネシン

に限らず、非筋ミオシン、ダイニンなど細胞小胞輸送分子モータの研究に新しい時代を開いた。

9. C. Shingyoji, H. Higuchi, M. Yoshimura, E. Katayama and **T. Yanagida**: Dynein arms are oscillating force generators. **Nature**. 393, 711-714 (1998)  
精子の鞭毛の波打ち運動を担う分子モーター、ダイニン1分子の変位、力の測定を行った。ダイニンアームがオシレーターであることを発見した。
10. Ishijima, H. Kojima, T. Funatsu, M. Tokunaga, H. Higuchi, H. Tanaka and **T. Yanagida**: Simultaneous observation of individual ATPase and mechanical events by a single myosin molecule during interaction with actin. **Cell**. 92, 161-171 (1998)  
Cell 誌からの招待論文。筋肉ミオシン分子1個の力学反応（変位、力）と ATPase 反応サイクルを同時に実時間測定した初めての実験。化学反応と力学反応が必ずしも1:1に共役していないこと（ルースカップリング）を発見。
11. H. Yokota, K. Saito and **T. Yanagida**: Single molecule imaging of fluorescently labeled proteins on metal by surface plasmons in aqueous solution. **Phys. Rev. Letter**. 80(20), 4606-4609 (1998)  
金属表面に発生させたプラズモンで、水溶液中の蛍光標識タンパク質1分子をイメージングすることに成功。物理と生物（Cell）のトップジャーナルに同じ年（1998年）に論文を発表した異分野融合の象徴的研究。
12. K. Kitamura, M. Tokunaga, A. H. Iwane and **T. Yanagida**: A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of ~5.3nm. **Nature (Article)**. 397, 129-134 (1999)  
筋肉ミオシン分子の頭部1個の動きをミリ秒、nmの精度で計測に成功。ミオシンがブラウン運動（熱ゆらぎ）をうまく使って（一方向にバイアスして）運動していること（バイアスブラウン運動）を直接証明した。
13. Y. Sambongi, Y. Iko, M. Tanabe, H. Omote, A. Iwamoto-Kihara, I. Ueda, **T. Yanagida**, Y. Wada and M. Futai: Mechanical Rotation of the c Subunit Oligomer in the ATP Synthase (FoF1): Direct Observation. **Science**. 286, 1722-1724 (1999)  
1分子イメージング法を使って、ATP合成酵素F1の回転を駆動するF0との複合体で回転が起こることを示した。
14. Y. Harada, T. Funatsu, K. Murakami, Y. Nonoyama, A. Ishihama, T. Yanagida, Single molecule imaging of RNA polymerase-DNA interactions in real time. **Biophys. J.**, 76, 709-715 (1999)  
最近精力的に行われているDNAとタンパク質の相互作用の1分子イメージングを最初に行った研究。RNAポリメラーゼがプロモーター位置をDNAに沿って熱拡散でサーチすることを見出した。
15. Y. Sako, S. Minoguchi and **T. Yanagida**: Single-molecule imaging of EGFR signaling on the surface of living cells. **Nature Cell Biology** 2, 168-172 (2000)  
1分子イメージング法で生きた細胞中のシグナル伝達過程を直接観察した世界最初の論文。生きた細胞でEGFレセプターにEGFが結合し、それらの複合体がどのようにダイマーを形成しシグナルを下流に伝達して行くかを直接観察した。
16. M. Ueda, Y. Sako, T. Tanaka, P. Devreotes and **T. Yanagida**: Single molecule analysis of chemotactic signaling in *Dictyostelium* cells. **Science** 294, 864-867 (2001)  
1分子イメージング法でアメーバの走化性に関するcAMP情報伝達過程を実時間追跡し、アメーバがノイズな環境で微小なcAMPの濃度差をどのように検出しているかを観察。
17. M. Nishiyama, E. Muto, Y. Inoue, T. Yanagida, H. Higuchi, Substeps within the 8-nm

- step of the ATPase cycle of single kinesin molecules. **Nature Cell Biology**, 3, 425-428 (2001)  
キネシンの8 nm ステップに4 nm のサブ構造があることを示した
18. H. Tanaka, K. Homma, A. H. Iwane, E. Katayama, R. Ikebe, J. Saito, **T. Yanagida** and M. Ikebe: The motor domain determines the large step of myosin-V. **Nature** 415, 192-195 (2002)  
ミオシンの運動を起こしていると考えられている構造（レバーアーム）を取り除いても、運動が起こることを示した。運動に構造変化だけでなくブラウン運動が働いていることを示した。
  19. M. Nishiyama, H. Higuchi and **T. Yanagida**: Chemomechanical coupling of the ATPase cycle to the forward and backward movements of single kinesin molecules. **Nature Cell Biology**. 4, 790-797 (2002).  
分子モーター、キネシンがブラウン運動を使って微小管上を8 nm ステップを前後に繰り返し、ゆらぎながら進むことを証明
  20. T. Murata, N. Matsui, S. Miyauchi, Y. Kakita, T. Yanagida, \_Discrete stochastic process underlying perceptual rivalry. **Neuroreport**, 14, 1347-1352 (2003)  
多義図形の知覚の過程において、見え方の遷移は、一気に起こるのではなく離散的な複数の状態を経て起こることを示した。
  21. J. Kozuka, H. Yokota, Y. Arai, Y. Ishii, **T. Yanagida**, \_Dynamic polymorphism of single actin molecules in the actin filament, **Nature Chem. Biol.**, 2, 83-86 (2006)  
1分子蛍光エネルギー移動（FRET）で、アクチンが2つの状態を行ったり来たりと遷移していることを見出した。蛋白質が一つの状態に安定して存在するのではなく、複数の状態を熱ゆらぎしてること（動的多型）を直接示した注目の論文
  22. M. Nishikawa, H. Takagi, T. Shibata, A. H. Iwane, **T. Yanagida**, \_Fluctuation Analysis of Mechanochemical Coupling Depending on the Type of Biomolecular Motors, **Phys. Rev. Lett.**, 101(12), 128103 (2)  
ミオシンがブラウン運動を使って負荷に応じて運動モード（ルースカップリング度合い）を制御していることを実験と理論解析で示した
  23. M. Iwaki, A. H. Iwane, T. Shimokawa, R. Cooke, **T. Yanagida**. Brownian search-and-catch mechanism for myosin-VI steps. **Nature Chem. Biol.**, 5(6), 403-405 (2009)  
ミオシン頭部は歪みセンサーになっていて、順方向のアクチンに相互作用するとより強く結合し、逆に逆方向では解離する、非対称結合でブラウン運動を順方向にバイアスしていた。
  24. T. Fujii, A. H. Iwane, **T. Yanagida**, K. Namba. Direct visualization of secondary structures of F-actin by electron cryomicroscopy. **Nature** 467(7316), 724-8 (2010)  
アクチンフィラメントの二次構造を極低温電子顕微鏡で観察することに成功した
  25. S. Nishikawa, I. Arimoto, K. Ikezaki, M. Sugawa, H. Ueno, T. Komori, A. H. Iwane, **T. Yanagida**. Switch between large hand-over-hand and small inchworm-like steps in myosin VI. **Cell** 142(6),879-88 (2010)  
30  $\mu$  sec という超高速で分子の動きを見る1分子ナノイメージング法を開発。非筋ミオシンVIが負荷に応じて運動パターンをハンドオーバーハンドからインチワーム様にスイッチしていることを発見した。
  26. K. Fujita, M. Iwaki, A. H. Iwane, L. Marcucci, **T. Yanagida** "Switching of myosin-V motion between the lever-arm swing and Brownian search-and-catch", **Nature Commun.**, 3, 956 (2012)

ミオシン V が構造変化（レバーアームスイング）とバイアスブラウン運動で発生するパワーを実測。構造変化が 30%、バイアスブラウン運動が 70%であることを見出した。

27. L.Marcucci, T. Yanagida, "From Single Molecule Fluctuations to Muscle Contraction: A Brownian Model of A.F. Huxley's Hypotheses", **PLoS One**.7, e40042,(2012)  
バイアスブラウン運動モデルが筋肉の基本的運動特性、速度と力、消費エネルギー、パワーの関係、そして筋肉に外部から力学刺激（長さや負荷変化）を与えた時の柔軟な応答をうまく説明することをシミュレーションで証明した。
28. Murata T, Hamada T, Shimokawa T, Tanifuji M, Yanagida T. "Stochastic process underlying emergent recognition of visual objects hidden in degraded images.", **PLoS One**, (2014)  
隠し絵のひらめきは、隠し絵に含まれる少数の離散的な要素の自発的な創発によって起こる
29. K. Fujita, M. Iwaki, T. Yanagida, "Transcriptional bursting is intrinsically caused by interplay between RNA polymerases on DNA.", **Nature Commun.**, 7, 13788 (2016)  
DNA と RNA ポリメラーゼの相互作用と転写反応を 1 分子イメージングし、転写が一様に起こるのではなく大きく揺らぐことを直接観察した。細胞の多様性が転写の自発的揺らぎで引き起こされていることを示唆した
30. M. Iwaki, S. Wickham, K. Ikezaki, T. Yanagida, W. Shih, "A programmable DNA origami nanospring that reveals force-induced adjacent binding of myosin VI heads.", **Nature Commun.**, 7, 13715 (2016)  
DNA折り紙を使ってナノサイズのスプリングをつくりモーター分子の運動と力を同時測定できる方法を開発。
31. L. Marcucci, T. Washio, T. Yanagida, "Including Thermal Fluctuations in Actomyosin Stable States Increases the Predicted Force per Motor and Macroscopic Efficiency in Muscle Modelling.", **PLoS Comput Biol**. 12, e1005083, (2016)  
バイアスブラウン運動機構が心臓拍動の柔軟で高い効率の力学特性をうまく説明することをコンピュータシミュレーションで解析
32. K. Fujita, M. Ohmachi, K. Ikezaki, T. Yanagida, M. Iwaki, Direct visualization of human myosin II force generation using DNA origami-based thick filaments. **Commun. Biol.**, 2(1):437(2019)  
DNA折り紙を使って筋肉構造（サルコメア）を再構成し、筋肉構造の中でもミオシンがバイアスブラウン運動と構造変化（レバーアームスイング）をうまく使い分けて運動を起こしていることを 1 分子レベルで直接可視化し、証明した。

## 解説・著書

33. T. Yanagida, K. Kitamura, H. Tanaka, A. H. Iwane and S. Esaki: Single molecule analysis of the actomyosin motor. **Current Opinion in Cell Biology**. 12, 20-25 (2000)  
ミオシン分子モーターの 1 分子計測の解説
34. Y. Ishii and T. Yanagida: Single Molecule Detection in Life Science. **Single Molecules**. 1, 5-14 (2000)  
1 分子イメージング、ナノ計測の生命科学研究への応用の解説
35. Y. Sako and T. Yanagida, (2003) :Single-molecule visualization in cell biology. **Nature Rev. Mol. Cell Biol**. 4, s1-6 (2003)  
1 分子イメージング法の細胞生物学への応用を解説

36. Ishijima and **T. Yanagida**: Single Molecule Nano-Bioscience. **Trends in Biochemical Sciences**. 26, 438-444(2001).  
1分子イメージング、ナノ操作計測の研究の解説
37. Y. Ishii, Kitamura K, Tanaka H, **Yanagida T**: Molecular motors and single-molecule enzymology. **Methods in Enzymol**. 361:228-245 (2003).  
分子モーター、酵素に関する1分子計測の研究の解説
38. **T. Yanagida** and Y. Ishii (ed) Single Molecule Dynamics in Life Science **Book (Wiley-VCH)** (2009)  
世界の最もホットな1分子イメージング研究を集大成した本
39. Peter Karagiannis, Yoshiharu Ishii, **Toshio Yanagida** “Myosin Uses Randomness to Behave Predictably” **Chemical Review (ACS)** 114:3318-3334 (2014)  
1分子ナノ計測の実験結果と理論、計算機シミュレーション結果を基に、ミオシン分子モーターがゆらぎを使って状況に合わせて柔軟に働く仕組みを解説している
40. **Yanagida T**, Ishii Y. “Single molecule detection, thermal fluctuation and life.”, **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.** 10; 93(2): 51–63 (2017)  
ゆらぎを遮断するのではなくそれをうまく利用することが、省エネで柔軟な生物機械特有の性質に重要であること、そして、それが生物機械と人工機械との根本的違いであることを解説
41. **柳田敏雄**：生物分子モーター：ゆらぎと生体機能 **岩波講座 物理の世界 物理と情報 7** (2002)  
生物分子モーターが熱ゆらぎを巧く使って、熱ゆらぎ程度の小さなエネルギーでも高い効率で働くことができることを実験的に示し、そのしくみを、マックスウエルの悪魔やファイマンの熱ラチェットなどを参考にして議論している。18年経つ現在も再版されている。
42. 川口 淳一郎/佐藤 勝彦/**柳田 敏雄**/吉川 真/唐津 治夢【共著】「ゆらぎ」の力—はやぶさの帰還・宇宙の始まり・高次元生命機能 武田計測先端知財団【編】ケイ・ディー・ネオブック (2011)  
ゆらぎと生命の働きに関して解説

## 国際会議での主要な招待講演など (2002～)

1. **Yanagida ,T.** (June,2002), Single Molecule Nano-Bioscience, **Plenary Lecture**, 5<sup>th</sup> International Symposium on Functional $\pi$ -electron Systems, Germany
2. **Yanagida, T.**(June,2002), The acto-myosin motor: theoretical and experimental finding, **Plenary Lecture**, BIOCOMP2002, Italy
3. **Yanagida, T.**(August,2002), How do biological motors work?, **Plenary Lecture**, IVWorld Congress on Biomechanics, Canada
4. **Yanagida, T.**(June,2003), Single Molecule Nano-Bioscience, **Plenary Lecture**, TRANSDUCERS'03, USA

5. **Yanagida, T.**(August,2003), Single Molecule Nano-Bioscience, **Plenary Lecture**, 11th European Congress on Biotechnology, Switzerland
6. **Yanagida, T.**(September,2004), Single Molecule Nano-Bioscience, **Plenary Lecture**, Micro TAS (Total Analysis Systems) 2004 Conference, Sweden
7. **Yanagida, T.**(June,2008), A strain-dependent search and catch mechanism to describe direction movement in myosin, **Invited Speaker**, Novel Symposium on single Molecule Spectroscopy in Chemistry, Physics and Biology, Sweden
8. **Yanagida, T.**(September,2008), Single-Molecule Nanobiology, **Plenary Lecture**, XIV International Symposium on Small Particles and Inorganic Clusters, Spain
9. **Yanagida, T.**(September,2009), Single Molecule Nano-biology: Fluctuation and Function of Life, **Plenary Lecture**, 15th Anniversary International Workshop on "Single Molecule Spectroscopy and Ultra Sensitive Analysis in the Life Sciences", Germany
10. **Yanagida, T.**(May,2010), Single Molecule Imaging and Nanometry: Fluctuation and Function of Life, **Plenary Lecture**, Symposium on Frontiers of Biophysics, Korea
11. **Yanagida, T.**(July,2010), Single Molecule Nanobioscience: Fluctuation and Function of Life, **Plenary Lecture**, International Symposium on Advancing the Chemical Sciences, Hungary
12. **Yanagida, T.** (June,2011), Single Molecule imaging and nanometry :Fluctuation and the Function of life, **Plenary Lecture**, The 85th ACS Colloid and Surface Science Symposium, Canada
13. **Yanagida, T.**(July,2011), Single molecule nanoscale imaging: Fluctuation and the function of life, **Plenary Lecture**, Engineering of Chemical Complexity, Germany
14. **Yanagida, T.**(July,2012), Single molecule in vitro and vivo, **Keynote Lecture**, Gordon Research Conferences -Single Molecule Approaches to Biology, USA
15. **Yanagida, T.**(May,2013), What is a biological principle to control complex systems with extremely low energy consumption and high robustness?, **Plenary Lecture**, 8th Symposium of Asian Biophysics Association, Korea
16. **Yanagida, T.**(October,2014), Single Molecule Imaging and Nanometry: Fluctuation and Function of Life, **Plenary Lecture**, 2014 IEEE Photonics Conference, USA
17. **Yanagida, T.**(July,2014), **Discussion leader & Conference Vice Chairman**, Gordon Research Conference /Seminar, Single Molecule Approaches to Biology, Italy
18. **Yanagida, T.**(May,2015), Role of fluctuations for driving bio-molecular machines, **Invited Speaker**, Novel Workshop Molecules in life science research, Sweden

19. **Yanagida, T.**(July,2016), **Conference Chair**, Gordon research conference, Hong Kong
20. **Yanagida, T.**(March,2018), Role of Fluctuations for driving bio-machines, **Keynote Lecture**, 2<sup>nd</sup> Plenary ARBRE-MOBIEU meeting, Poland
21. **Yanagida, T.**(September,2019), Single molecule study on how muscle works, **Keynote Lecture**, Single Molecule and Superresolution Microscopy Workshop, Germany
22. **Yanagida, T.**(September,2019), Single Molecule Nano-Science: Noise and Function of Life, **Keynote Lecture**, 49<sup>th</sup> ESSCIRC/45<sup>th</sup> ESSCERC joint conference, Poland
23. **Yanagida, T.**(August, 2020), Single Molecule Nano-Science: Role of fluctuation of biological molecular machine, **Keynote Lecture**, SPIE (Optics + Photonics) Conference, USA