

# 1 分子時系列情報に基づく反応ネットワーク構造の構成論とその複雑さ解析

●小松崎 民樹 ◆李振風 ◆馬場 昭典

北海道大学電子科学研究所分子生命数理研究分野

## <研究の目的と進め方>

近年の計測技術の飛躍的な進展により、これまで集団平均に埋もれていた生体分子、それらの複合体ならびに機能システムの動的な挙動を1分子レベルで追跡することが可能となり、分子の個別性に由来する構造多型性、長時間記憶などの新たな動態現象が発見されてきた。しかしながら、それらの動的発現原理はまだ解明されていない。本研究課題では、システムを化学反応の複雑ネットワークとして捉え、実際に観測される1分子観察データから背後に存在する化学反応ネットワークを構築する新しい“構成論”を開発する。マクロレベルでは、化学反応ネットワークは各化学成分の濃度とする連立微分方程式として表現されるが、ミクロレベルでは濃度として分子の個別性を単純化できる保証はなく、化学反応ネットワークは一般に多次元状態空間上の“アトラクター残骸”間の遷移のネットワークとして表現される。情報理論、不変多様体理論ならびに計算力学に立脚して、ミクロおよびマクロにおける化学反応ネットワーク構造がもつ複雑さおよびランダムネスを定量化し、ミクロとマクロをつなぐ「階層間のつながり」を考察する。また、化学反応ネットワークのトポロジーの動的変化も調べて、ネットワークの可塑性を考察する。

隷属原理の前提そのものが問われるメソスケールで生起する生命現象に対して、(観測される)1分子時系列情報のみから“状態”を規定し、遷移ネットワーク構造を構成するとともに、マクロ(=濃度)からミクロ(=状態空間上のアトラクター残骸)における「状態」概念の関係を考察し、ミクロとマクロを架橋するための新たな概念・研究手法の創出を目指す。

## <研究開始時の研究計画>

局所平衡を予め規定しないで、異なる時空間スケールの(状態空間上の)反応ネットワーク構造を構成する「第一原理的」時系列解析理論を開発する。ウェーブレット多重分解された1分子時系列集団からシンボル化された状態間遷移列を評価し、(動的に揺らぐ)遷移ネットワーク構造を時空間スケールの異なる階層毎に再構成する。状態遷移ネットワーク( $\epsilon$ マシーン)はこれまで位相的および統計的複雑さという2つの指標で主として解析されてきた。各準安定状態(Causal State)間に新たに“計量”を導入し、 $\epsilon$ マシンの可視化を自動化する。Causal Stateは異なる遷移確率分布関数を持つため、それらの分布関数間のHellinger距離を評価し、多次元尺度法によりCausal Stateの相対配置を2次元空間に投影する。これまでの(抽象的な)複雑さ解析を越えて、 $\epsilon$ マシーンに対する具体的な物理的解釈を与えることを検討する。

多次元自由エネルギー地形上での反応遷移は、本来、反応前に局所平衡が各状態内部で成立することを前提としている。その成立の可否を評価し、どのような時間スケールで自由エネルギー地形の概念が成り立つか、もしくは壊れるか、更には、分子記憶が保持しえる反応経路の有無を調べる。ある“状態”が局所平衡状態(Local Equilibrium State, LES)と見做せるためには、 $t_{eq} \ll t_{obs} \ll t_{esc}$ の(必要)条件を満たしている必要がある。ここで  $t_{eq}$ ,

$t_{obs}$ ,  $t_{esc}$  はそれぞれ各LES内部における局所平衡が達成されるための時間スケール、観測時間(=時間分解能)、LESを脱出する反応の時間スケールを表している。この条件を満たしていない過程、すなわち、自由エネルギー概念(=度概念)が成立しない動的な領域、を1分子時系列情報から探索する。また、構成した“自由エネルギー地形”上の仮想的マルコフ時系列と実際の時系列との対応関係を調べることで、異なる反応経路の非マルコフ性を解析することを検討する。

## <研究期間の成果>

### (1) 局所平衡および詳細つり合いを前提としない階層的な状態遷移ネットワークを時系列データから検出する解析手法の開発

局所平衡や詳細つり合いを前提とせず、生体分子が持つ“動的な”状態およびそれらをつなぐネットワークを時系列情報から再構成する方法論を開発した。この方法論では、与えられた時系列をある長さの(時系列)断片に分解し、「与えられた時系列に沿って次に現れる断片(未来配列)の情報を予測するうえで、どれくらいの長さの過去配列の情報を必要とするか?」を問い、その長さを同定し「状態」を同じ遷移確率分布をもつ時系列断片の集合として定義する(図1参照)。定義から、すべての断片は固有の遷移確率分布を持つひとつの状態に帰属することになるので、状態を繋ぐ状態遷移ネットワークを構成することができる。これは1分子時系列情報から離散的マルコフ確率過程を状態空間に構成したことに相当し、種々の関連する物理量を解析的に求めることができる。

図2に1分子観察されたフラビン還元酵素の構造揺らぎの自己相関関数の実測値(Yang, H. *et al. Science* 302, 262(2003))と我々の方法で構成された、時間スケールに応じて変化する状態遷移ネットワーク構造ならびにそのマスター方程式から評価される理論値(黒色の○)を示した。長時間領域( $>0.1s$ )ではブラウン拡散を呈するのに対し、短時間領域( $<<0.1s$ )では異常拡散を示しているが、各時間スケールの時系列情報から構成された状態遷移ネットワークに基づく理論値は長短の時間領域で実測値を正しく再現していることがわかる。各時間スケールにおける状態およびその状態遷移ネットワークはどのようになっているのだろうか?

図中、異常拡散を示す32ms、120msおよび異常拡散からブラウン拡散に移行する480msにおける状態遷移ネットワークを可視化した。円は時系列から抽出された各状態を示し、円の大きさは時系列に沿ってその状態にどれくらい頻りに滞在したか、換言すると、その状態がどれくらい安定であるかを表している。円の色は各状態から(有意に)遷移している状態(ノード)の数を表し、黄色から赤色になるにつれて、より多くのノードと繋がっていることを意味する。可視化方法の詳細は原著(Liら *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008)に委ねるが、“横軸”は各状態の平均色素分子間距離を、“縦軸”はあるノードからその他のノードへの(遷

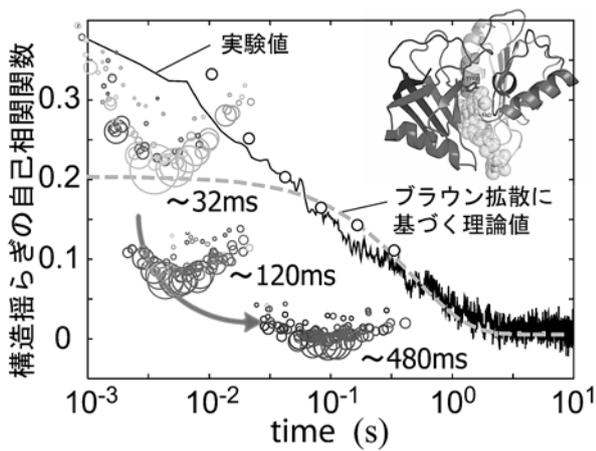


図2 観測時間の関数として変化するフラビン還元酵素の構造揺らぎの状態遷移ネットワーク (Liら *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 2008): ○は時系列から構成した状態遷移ネットワークに基づく理論値。時間スケールの増大とともに非ブラウン拡散からブラウン拡散へ移行する実験値とよく一致しているのがわかる。対応するネットワーク構造の変化を追跡することで背後に存在する動態構造・分子記憶を時系列から自然に読み解くことができる (自由エネルギー地形に基づいて無理矢理に評価するためには、Fractional Langevin 方程式を導入し、実験結果を再現するように *ad hoc* に記憶項をフィッティングするか、実験結果を再現するような自己相似的な自由エネルギー地形を仮定しなければならない)。

移確率分布で比べた) 相対距離の期待値を表している。“縦軸”に対する分散が小さいほど、各状態からの遷移確率分布が類似していることを意味する。図2から①ブラウン拡散の時間領域に近づくにつれて、ネットワークがコンパクトになるとともに、ノード(状態)当たりのリンク数が増大し、状態遷移ネットワークのもつ多様性が減少すること、②異常拡散を示す時間領域において、状態間遷移をマルコフ過程と見做すために、ある有限の長さの時系列断片から状態を定義する必要があること、すなわち、局所平衡に基づくマクロな意味のネットワーク描像はこの短時間領域においては成り立たないこと、③通常拡散を呈する時間領域においては、より少数の状態から構成され、「過去の履歴を伴う必要のない局所平衡概念に基づく通常の準安定状態」として解釈されること、などが新規に時系列情報から読み取ることができることを明らかにした。

生体分子、細胞、組織、そして個体に至る生命システムは常に外界に晒されながら、ミクロレベルでの“刺激”がマクロレベルまで伝達し頑健な機能を作り出している。階層を越えて情報が伝達していくメカニズムを一分子時系列情報に立脚して評価できれば、生体機能の原理を究明することに繋がる。我々は状態遷移ネットワークの情報から、時間スケールの異なる複数の時系列情報のあいだの情報伝達、情報伝達方向性、強さを移動エントロピー (Schreiber, *Phys. Rev. Lett.* 85, 461 (2000)) を用いて定量化する方法論を開発した。46 ビーズモデル蛋白質の折れ畳み温度におけるポテンシャルエネルギー揺らぎ時系列に対して適用し、異なる時間スケールにおける状態間の移動エントロピーを解析した。その結果、時間スケールの近接したネットワーク間の相互相関が一般的に大きい、情報伝達の大きさは必ずしも双方向的でなく、遅い時間スケール上のネットワーク上の遷移情報が早い時間スケールにおけるネットワーク上の遷移を支配する傾向があること、などが初めて明らかとなった。

## (2) 1分子時系列情報から多次元自由エネルギー地形を抽出する解析理論の開発

どのように1分子時系列データから「状態」、そして「状態間の遷移」を定義するのが自然であろうか? 時系列データの観測値に対するヒストグラムを正規分布の線形結合でフィットする状態推定が(古典的に)よく用いられているが、局所平衡の成立を陰に前提としており、かつ、一般に「正規」分布の重ね合わせで表わされる保証はどこにもない。分布関数の形状、状態数、ならびに系についての性質(局所平衡など)を予め規定するのではなく、1分子時系列情報から局所平衡、詳細釣り合いの成立の可否を検証しながら多次元自由エネルギー地形を抽出する方法論を開発し

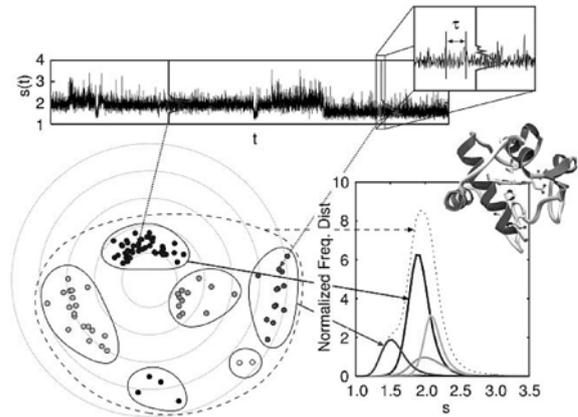


図3 一分子時系列からの状態推定法の概略 (Babaら *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 19297 (2007)) .

た。これまでの方法論の概略を図3に示す。時系列データからある観測時間幅  $\tau$  以内の局所確率密度関数を算出し、局所確率密度関数間の(分布関数の近さを評価する) Kantorovich 測度から定義される Kantorovich 計量空間におけるクラスター解析を行う。同じクラスターに帰属される局所密度関数群はほぼ同じ関数形をもつことが保証されることから、それらは局所平衡状態の候補の分布関数(一般には非ガウス分布)として考えることができる。このクラスター間の遷移時間および各“平衡時間”を評価することで、局所平衡の成立の可否を各候補に対して検定したうえで自由エネルギー地形を時系列情報から抽出することができる。その結果、時間スケールが長くなるにつれて、ある時間以内に頻繁に行き来し合う二つの準安定状態は融合すること; すなわち、時間スケールが増大するにつれて、地形はよりスムーズになり、準安定状態の数も減少すること; 更には、“平衡”に達して「平均場」として取り扱える熱的な自由度の総数も増えることから、自由エネルギー地形の次元(地形を記述するのに要する次元の数)も、時間スケールの増大とともに減少することなどを新規に見出した。すなわち、多次元自由エネルギー地形は、それが存在する場合には、リガンド結合に特徴的な時間スケール、それに応じて誘起されるタンパク質の構造変化が生じる時間スケールなど、系固有の様々な時間スケールに応じて変化する多様性に富んだ動的な概念であることを意味している。

また、開発した手法を、46 ビーズ off lattice のたんぱく質モデルのフォールディングシミュレーションの時系列データに適用し、自由エネルギー地形が観測される時間スケールに依存して変化すること、変性状態と天然状態では有意に局所平衡時間が異なり、構造空間が大きい変性状態は天然状態に比べて、“熱化”するための時間スケールが大きいことなどを明らかにした。

このほか、

### (3) エネルギー地形の構造多型性や経路多重性の情報理論的な定量化と高次元エネルギー地形の可視化技術の開発

クラスター、ガラス、過冷却液体およびたんぱく質の構造・物性・ダイナミクスを理解するうえでエネルギー地形学・形態学は非常に重要である。情報エントロピーに立脚して、エネルギー地形の構造多型性や経路多重性を定量化する指標を開発し、エネルギー地形の構造トポロジーの複雑さに基づいて、たんぱく質の折り畳み易さを系統的に評価することを可能にした。また、高次元エネルギー地形を可視化する方法論を開発した。

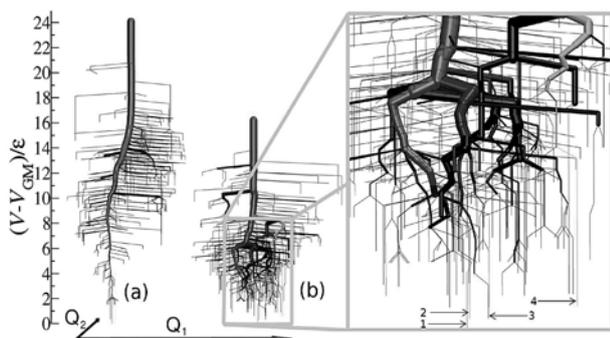


図4 ファネル型エネルギー地形(a)と非ファネル型エネルギー地形(b)の次元縮約による新しい可視化方法(Rylanderら *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006)。132次元のエネルギー地形を2次元空間に投影して、地形の絡まり具合を知ることができる。

(4) 無限小変位に対する軌道不安定性を評価するリヤプノフ指数を有限空間スケールに一般化した有限サイズリヤプノフ指数と統計学における主成分解析を融合した新しい解析手法の開発 46 ビーズたんぱく質モデルのフォールディングダイナミクスに適用し、フォールディング温度において、①無限小変位における軌道不安定性は系の温度や主成分座標の種類に依らず、ほぼ不変であるため、階層的なたんぱく質ダイナミクスの軌道特性を評価できないこと、②(天然状態を探し当てるための)変性状態のダイナミクスは、粗視化された有限空間スケールにおいては、数学的に探索効率ももっともよいと知られるLevy飛行的な弾道的拡散運動をしていること、③粗視化された有限空間スケールにおける天然状態では、通常のブラウン運動よりも束縛された拡散運動をしていること、などを新規に明らかにした(Matsunagaら *Phys. Rev. Lett.* (2007))。

#### <国内外での成果の位置づけ>

階層を越えた「状態変化」のつながりの産物である生命システムを理解するための理論的なアプローチには、大別して、背後に存在する数理構造を提唱するトップダウン的構成論的手法と微視的な立場からマクロな現象の再現を試みるボトムアップ的還元論的手法が存在する。しかしながら、前者は大胆な仮定や粗視化のために自然と乖離したモデルに陥る可能性が存在する一方で、後者は個々の微視的事象を枚挙するだけでシステム全体を捉えることは困難である。

本研究は、「系を構成するハミルトニアンかつ準安定状態の数および準安定状態間の計量関係が未知の状況下、唯一、一分子レベルの時系列情報があるとき、如何にして背後に存在する準安定状態およびそれらのネットワーク構造を構成できるか？」を問う、トップダウン的構成論的手法とボトムアップ的還元論的手法

を橋渡しする方法論ならびに新規概念を提出するもので、国内外に類を見ない独創的なものである。国内外の1分子分光の実験家から、多くのサンプルが寄せられ、新たな共同研究を実施している。現在、国内外(たとえば、福井大学、名古屋大学、理研、プリンストン大、UCLA(米)、Dortmund工科大(独)、ルーヴェン・カトリック大(ベルギー))の一分子計測のグループなどの共同研究を実施中/プログラムの公開に関する問い合わせを受けている(実施中の学振日米共同研究が一件、Human Frontier Science Programに日独米3ヶ国の共同研究を申請中)。

#### <達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

当初計画の7割強は達成できたといえる。Wavelet多重分割により構成された各階層における $\epsilon$ マシンの“繋ぐ”階層間の非隷属性・情報流を調べるための理論的な枠組みを定式化し、また、 $\epsilon$ マシン上の準不変集合(almost invariant sets)解析の可能性を検討した。しかしながら、予算が3年目で打ち切られたため、継続することができなかった。

#### <今後の課題、展望>

状態空間の階層的遷移ネットワーク構造の可視化技術を確立するとともに、生体系ネットワークにおけるスケールフリー性の起源を考察する。環境に適応しながら、時々刻々変化するネットワーク構造の遍歴現象を追跡し、一分子計測に基づいた生体システムの“適応”、“創発”のメカニズムを探る。また、各時間スケールの異なる複数の時系列情報のあいだの情報伝達、情報伝達の方向性、強さおよび階層間の情報伝達のカスケード性を評価する新しい指標を開発し、生体機能におけるマイクロとマクロを橋渡しする情報伝達メカニズムを考察する。

#### <研究期間の全成果公表リスト>

##### 1)論文/プロシーディング

##### 1. 801152335(その他)

松永康佑,小松崎民樹,“高分子とカオス-異常拡散と階層的規則性-”高分子57(2),58-61(2008)

##### 2. 801152323(論文)

Li, C.-B., Yang, H., and Komatsuzaki, T., Multiscale Complex Network of Protein Conformational Fluctuation Buried in Single Molecule Time Series, Proceedings of National Academy of Sciences USA, 105, 536-541(2008)

##### 3. 801241228(その他)

白川智弘・郡司ペギオ幸夫・小松崎民樹「惑星科学と非線形科学の接点:化学反応から生物計算まで」遊星人16(4)322-329(2007)

##### 4. 801152327(論文)

Matsunaga, Y., Li, C.-B., and Komatsuzaki, T., “Anomalous Diffusion in Folding Dynamics on Minimalist Protein Landscape”, *Phys. Rev. Lett.* 99, 238103(4pages)(2007)

##### 5. 801152318(論文)

Baba, T., Komatsuzaki, T., “Construction of effective free energy landscape from single molecule time series”, Proceedings of National Academy of Sciences USA, 104(49),19297-19302(2007)

##### 6. 708011832(論文)

Kinoshita, M., Kamagata, K., Maeda, A., Goto, Y., Komatsuzaki, T., and Takahashi, S., Development of a technique for the investigation of folding dynamics of single proteins for extended time periods, Proceedings of National Academy of Sciences USA, 104(25), 10453-10458(2007)

##### 7. 612281200(論文)

Gareth J. Rylance, Roy L. Johnston, Yasuhiro Matsunaga, Chun Biu Li, Akinori Baba, Tamiki Komatsuzaki, Topographical complexity of multidimensional energy landscapes, Proceedings of National Academy of Sciences USA, 103(49), 18551-18555 (2006)

## 2) 学会発表

1. 寺本 央、小松崎 民樹 「時系列データから間欠的なカオスおよび規則的挙動を抽出するための方法論」(ポスター)、日本物理学会 第63回年次大会プログラム、2008年3月22日-26日、近畿大学
2. Chun Biu Li, Haw Yang、小松崎 民樹 「Multiscale Complex network of protein conformation fluctuations in single molecule time series」(一般講演)、日本生物物理学会北海道支部例会2008年3月18日、北海道大学
3. 清一人、小松崎 民樹 「1分子時系列から抽出する複雑ネットワーク」(一般講演)、日本生物物理学会北海道支部例会、2008年3月18日、北海道大学
4. Akinori Baba, Tamiki Komatsuzaki "Effective energy landscape from single molecule time series" (ポスター), the 9th RIES-Hokudai International Symposium, Jan. 27, 2008, Hokkaido Univ.
5. Hiroshi Teramoto, Tamiki Komatsuzaki "A method to extract intermittent regular and chaotic behavior and their local properties from 1-dimensional time series" (ポスター), the 9th RIES-Hokudai International Symposium, Jan. 27, 2008, Hokkaido Univ.
6. Chun Biu Li, Haw Yang, 小松崎 民樹 「Complex Multiscale Networks and Information Flows for Protein Dynamics from Single-molecule Time Series」(一般講演)、第45回日本生物物理学会 2007年12月21-23日、パシフィコ横浜
7. 寺本 央、小松崎 民樹 「生体系時系列データから動力学諸量を抽出する方法論」(ポスター)、第45回日本生物物理学会 2007年12月21-23日、パシフィコ横浜
8. 小松崎民樹 「1分子時系列情報から我々は何を学び取ることができるか?」(招待)、統計数理研究所研究会「非線形科学と統計科学の対話」2007年11月26-28日、統計数理研究所
9. Tamiki Komatsuzaki "What will we "talk with" nature?" (主催者講演)、The Complexity of Kinetics and Dynamics in Many Degrees of Freedom Systems, Oct 22-23, 2007, Hokkaido Univ.
10. 馬場昭典 「時系列から見る運動の階層性」(招待)、日本物理学会第62回年次大会、2007年9月21-24日、北海道大学
11. 清 一人、小松崎 民樹 「1分子時系列情報から抽出する複雑ネットワーク: Kantorovich計量空間における動態構造」(一般講演)、日本物理学会第62回年次大会、2007年9月21-24日、北海道大学
12. Li Chun Biu, Tamiki Komatsuzaki 「Novel method and theory of multi-time-scale dynamical state-network from time series of single molecule experiments」(ポスター)、日本物理学会第62回年次大会、2007年9月21-24日、北海道大学
13. 小松崎民樹 「生体分子時系列情報から我々は何を学び取ることができるか?」(招待)、分子研研究会 分子科学における連成シミュレーションの基礎理論と応用、2007年8月29-31日、分子科学研究所
14. 馬場 昭典、小松崎 民樹 「一分子時系列から自由エネルギー地形を読み取る」(ポスター)、分子研研究会 分子科学における連成シミュレーションの基礎理論と応用 2007年8月29-31日、分子科学研究所
15. Li Chun Biu, Tamiki Komatsuzaki "Capturing the multiple-time-scale dynamical state-network in the time series of single molecule experiments" (ポスター), ACS National Meeting: Single Molecule Spectroscopy, Imaging and Manipulation of Biomolecular Systems, August 19-23, 2007, Boston
16. Chun Biu Li and Tamiki Komatsuzaki "Capturing the multiple-time-scale dynamical state-network in the time series of single molecule experiments" (一般講演), Division of Physical Chemistry, "Single Molecule Spectroscopy, Imaging and Manipulation of Biomolecular Systems" ACS conference, Aug 19-23 (2007), Boston
17. Tamiki Komatsuzaki "Multiple-Time-Scale State Space Landscape buried in Single Molecule Time Series" (主催者講演), Telluride Workshop, The Complexity of Dynamics and Kinetics in Many Dimensions, August 13-24, 2007, Telluride Science Research Center, CO, USA
18. Kazuto Sei and Tamiki Komatsuzaki "Complex network extracted from single molecule time series: Dynamical structure in Kantorovich metric space" (ポスター), International Symposium on Molecular Theory for Real Systems, July 27-29, 2007, Katsura, Kyoto
19. Chun-Biu Li, Tamiki Komatsuzaki "Extracting Protein Conformational Dynamics on a Photon-by-Photon Basis in Single Molecule Experiments" (一般講演), THE THIRD SHANGHAI INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON NONLINEAR SCIENCES AND APPLICATIONS, June 6-11, 2007, Shanghai, China
20. Yasuhiro Matsunaga, Chun-Biu Li, Tamiki Komatsuzaki "Anomalous Diffusion in Folding Dynamics of Minimalist Protein Landscape" (一般講演), THE THIRD SHANGHAI INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON NONLINEAR SCIENCES AND APPLICATIONS, June 6-11, 2007, Shanghai, China
21. 馬場 昭典 「生体分子の一分子時系列解析: 局所平衡状態と自由エネルギー地形」(招待)、非線形振動子系の物理学: 現代の問題とその解析、2007年6月5-7日、基礎物理学研究所
22. Tamiki Komatsuzaki "Multiple-Time-Scale State Network Topography buried in Single Molecule Time Series" (招待), Telluride workshop on Energy Landscapes: Negotiating the Black Diamonds, April 2-6, 2007, Telluride Science Research Center, CO, USA
23. Akinori Baba and Tamiki Komatsuzaki, "How can One Extract Free Energy Landscapes from Single Molecule Time Series?" (一般講演), Telluride workshop on Energy Landscapes: Negotiating the Black Diamonds, April 2-6, 2007, Telluride Science Research Center, CO, USA
24. Tamiki Komatsuzaki "Dynamical Hierarchy of Transitions in Chemical Reactions" (招待), DYNAMICS OF COMPLEX SYSTEMS - mathematical modeling, method and prediction -, March 19-20, 2007, Hokkaido, Japan.
25. 清一人・小松崎 民樹 「一分子時系列情報に潜む状態遷移ネットワークの構成論と可視化技術の開発」(一般講演)、第61回日本物理学会 2007年3月18-21日、鹿児島大学
26. 松永康佑・Chun Biu Li・小松崎 民樹 「タンパク質の階層的ダイナミクスにおける多様な時空間スケールでの協同現象」(一般講演)、第61回日本物理学会 2007年3月18-21日、鹿児島大学

27. Mustafa Demirplak・小松崎 民樹 「Causal structures of  $\epsilon$ -machine constructed from time series: Analogy with dynamical systems theory」 (一般講演)、第61回日本物理学会 2007年3月18-21日、鹿児島大学
28. Chun Biu Li “Detection of Phase Space Geometrical Structure Buried in Time Series” (一般講演), DYNAMICS OF COMPLEX SYSTEMS - mathematical modeling, method and prediction -, March 19-20, 2007 Hokkaido Univ, Japan.
29. 小松崎 民樹 「1分子時系列解析と分子科学」 (ポスター) 第二回 連成シミュレーションフォーラム2007年2月2-3日、福岡
30. Tamiki Komatsuzaki “What can one learn about the underlying free energy landscape or dynamical structure from single molecule time series?” (招待), Discussion on "Theory and simulation of biomolecular nano-machines", December 12-16, 2006, Kobe.
31. Akinori Baba and Tamiki Komatsuzaki “A Local ergodic state analysis of single molecule time series” (ポスター), Discussion on "Theory and simulation of biomolecular nano-machines" 2006年12月12-16日、舞子ビラ
32. Chun Biu Li and Tamiki Komatsuzaki “Extracting Protein Conformational Dynamics on a Photon-by-Photon Basis in Single Molecule Electron Transfer” (ポスター), Discussion on "Theory and simulation of biomolecular nano-machines" 2006年12月12-16日、舞子ビラ
33. Tamiki Komatsuzaki “A construction of the underlying free energy landscape from single molecule time series” (招待), Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, November 12-16, 2006, Okinawa
34. Chun Biu Li and Tamiki Komatsuzaki, “Extracting Dynamics from Time Series Data of Single Molecule Experiments on a Photon-by-Photon Basis” (ポスター), Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meetins of the Biophysical Society of Japan, 2006年11月12-16日、沖縄コンベンションセンター
35. Kazuto Sei and Tamiki Komatsuzaki, “Randomness and Memory in Single Molecule Time Series” (ポスター), Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meetins of the Biophysical Society of Japan, 2006年11月12-16日、沖縄コンベンションセンター
36. Chun Biu Li “Extracting Conformational Dynamics on a Photon by Photon basis in Single Molecule Electron Transfer” 「蛋白質の機能運動と折り畳み運動」(招待)、蛋白質研究所セミナー、2006年9月28-29日、大阪大学
37. 馬場 昭典・小松崎 民樹 「測定値の分布形状に基づく一分子時系列解析法：局所エルゴード状態の推定と自由エネルギー面の再構築」(一般講演)、日本物理学会 2006年秋季大会、2006年9月23-26日、千葉大
38. 馬場 昭典・小松崎 民樹 「生体分子の一分子時系列解析：測定値の分布関数による状態推定法」 (一般講演)、理論化学シンポジウム、2006年9月14-16日、湘南国際村センター
39. 清一人 “Analysis of Generalized Langevin Dynamics in terms of Computational Mechanics” (ポスター)、第47回生物物理若手の会夏の学校 2006年7月28-31日、神戸市立セミナーハウス
40. 小松崎民樹「1分子時系列情報から解釈される生体分子系の状態空間構造」(招待)、第46回生物物理若手の会夏の学校、2006年7月28-31日、神戸市立セミナーハウス
41. 小松崎民樹「1分子計測時系列情報から読み取るたんぱく質系の動的構造」(招待) ダイナミクス研究会、2006年6月22-23日、岐阜大学
- 6) 新聞発表、その他顕著なもの
1. 小松崎 民樹、馬場 昭典：北海道新聞朝刊2面 2007年11月22日「たんぱく質の折り畳み運動を読み解く新手法を開発」
  2. 小松崎 民樹、馬場 昭典：日刊工業新聞25面 2007年11月21日「たんぱく質の折り畳み運動を読み解く新手法を開発」
  3. 小松崎 民樹、馬場 昭典：化学工業新聞11面 2007年11月20日「たんぱく質の折り畳み運動を読み解く新手法を開発」