

研究領域「生命機能メカニズム解明のための光操作技術」 事後評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本領域では、光によって生体を制御する革新的な技術の開発を目的とする。このため、「操作」および「観察」とそれらの技術を活用した「機能解明」の3つを領域の柱とし、異分野による連携、融合による新しい生体機能制御技術の確立を目指す。

近年、ライフサイエンス分野では、光の特性を活かした様々な操作技術の開発により、生命現象の理解が飛躍的に進展しようとしている。例えば、オプトジェネティクスは、光感受性タンパク質の神経細胞への発現と特定波長の光照射によって、脳神経回路の機能解明に革命的な変化をもたらした。また、最近では、光感受性タンパク質を用いた酵素活性や細胞内シグナル伝達の操作技術、ゲノム編集などとの組み合わせによる遺伝子発現の制御技術など、新たな生体機能制御技術の萌芽も確認される。

これらの技術開発が爆発的に広がろうとしている背景には、光関連タンパク質の同定や関連因子の知見が過去70年以上にわたって膨大に蓄積され、これらタンパク質を利用した生体への応用の基礎ができあがっていたことが挙げられる。そのため、基礎的な知見のさらなる展開により既存の技術の弱点を解消し、さらに、世界的にも新奇な光操作技術の開発が喫緊の課題として浮かび上がっている。

以上のことから、本研究領域では、生体機能を光によって操作する技術、光操作によって表出する生命現象を観察・計測・解析する技術、さらにはそれらの技術を用いて生命機能の解明を目指す研究開発を推進する。領域の運営にあたっては、我が国が強みを持つ光生物学や光学、ナノテクノロジー、工学、生理学などとの連携を促すことで、革新的な光操作技術の確立を目指す。

2. 事後評価の概要

2-1. 評価の目的、方法、評価項目及び基準

「戦略的創造研究推進事業(先端的低炭素化開発を除く。)の実施に関する規則」における「第4章 事業の評価」の規定内容に沿って実施した。

2-2. 評価対象個人研究者及び研究課題

2018年度採択研究課題

- (1) 平野（坪田） 有沙（筑波大学医学医療系 助教）
哺乳類の非オプシン型青色光受容体CRYの機能の再検証とその光遺伝学的応用
- (2) 古川 太一（横浜国立大学大学院工学研究院 助教）
希土類添加蛍光体を用いた生体深部細胞の3次元マルチカラー光操作法

2-3. 事後評価の実施時期

- 2022年7月31日（日曜日）事後評価会（古川課題）開催
2022年10月7日（金曜日）事後評価会（平野課題）開催

2-4. 評価者

研究総括

七田 芳則 立命館大学総合科学技術研究機構 客員教授/京都大学 名誉教授

領域アドバイザー

片岡 幹雄 奈良先端科学技術大学院大学 名誉教授

高本 尚宜 浜松ホトニクス（株）中央研究所 室長

外部評価者

該当なし

3. 総括総評

本領域は、「生体機能を光によって操作する技術」、「光操作によって表出する生命現象を観察・計測・解析する技術」、さらには「それらの技術を用いて生命機能解明を目指す研究開発」の3つを領域の柱とし、異分野による連携・融合によって革新的な光操作技術の確立を目指している。

2021年度には第3期生（2018年度採択）11名のうち、ライフイベント等によりさきがけ研究を一時中断し、研究期間を2022年度まで延長した2名を除く、9名のさきがけ研究課題が終了した。今回評価対象となる研究課題は、光操作の方法や観察法を工夫して神経細胞や脳の機能解明に取り組む課題、光操作により睡眠の本質に迫ろうとする課題、光操作法で脳機能や視機能の回復を試みる課題、磁場やマイクロLEDデバイスを用いた計測・操作技術の開発をテーマとした課題など、多岐にわたる。

多くの課題ではさきがけ研究の目的を十分に達成し、自身が責任著者となる研究成果を多数発表している。今後この分野を牽引していくことを期待する。一方、当初の目標に対して予想通りの結果が得られなかった課題もあるが、目的達成のために最大限の努力をし、時には得られた結果を踏まえて研究計画を新たな方向に展開させるなどの工夫も見られ、今後の研究者人生の重要な基礎を築いたものと考えられる。

領域全体としては、生命科学系のみならず化学、工学、光科学、医学など異分野の研究者が集い、さらにはマーマセット、マウスやラットに加え、昆虫や植物などを研究対象にしたことにより、領域会議などの場においても多面的な意見交換が行われた。これまでは異分野とされていた研究者間の共同研究が盛んに行われたのも特徴的である。研究期間のうち中盤～後半にあたる2020年度以降のコロナ禍においては、領域会議は新型コロナウイルス感染拡大防止の観点からオンライン開催となったが、そのような環境下でも互いに助言し合うことによって研究のレベルを向上させた。また、本領域では、専門分野を考慮した「メンター（担当アドバイザー）制」を導入し、各研究者に担当アドバイザー1名を割り振っている。研究総括や担当アドバイザーとの意見交換も活発に行い、そのフィードバックを研究計画に積極的に反映させていた点も評価できる。さらに、研究成果報告を兼ねた学会シンポジウム・ワークショップも3回開催し、さきがけ研究の集大成として成果発表を行った。

9名の研究者のうち、さきがけ採択後に昇進を果たした研究者が6名、また、4名の研究者が新たにPIとして活躍できるポストに着任し、研究者としての大きな成長が見られた。今後、これらの研究者が、領域会議等で形成したネットワークを生かして、光によって生体を制御する革新的な技術の開発に向けてさらに研究を発展させていくことを期待する。

【2022年度追記】

ライフイベント等によりさきがけ研究の一時中断があった第3期生2名のさきがけ研究課題は、2022年度に研究期間を終了した。これらの研究者は研究を中断した時期がありながらも、領域内外の研究者との交流を積極的に行い、目的の達成に向けて研究を推進した。また、2名の研究者のうち1名の研究者は、さきがけ採択後に新たにPIのポストに着任した。今後それぞれの環境において、さらに活躍していくことを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 哺乳類の非オプシン型青色光受容体 CRY の機能の再検証とその光遺伝学的応用

2. 個人研究者名

平野（坪田） 有沙（筑波大学医学医療系 助教）

3. 事後評価結果

本研究課題では、非オプシン型光感受性タンパク質 CRY が哺乳類における概日時計の光同調機構にどのように関与しているかを明らかにし、光同調機構の光受容タンパク質と同定されている OPN4 と組み合わせることで新奇な光遺伝学ツールを開発することを目的とした。CRY の機能解析の結果、CRY の役割は OPN4 と共役する G タンパク質の活性を制御することにより、CRY が光同調機構に必須であることを示すことができた。一方、種々のドメイン欠損型 CRY を用いた実験から、CRY 自身の光受容機能や転写活性機能は光同調機構に必須ではないことも明らかにした。ハエなどの無脊椎動物の CRY は概日時計の光同調機構の光受容タンパク質であり、哺乳類の CRY とは機能が大きく異なる。哺乳類での CRY の機能を明らかにした本研究は、進化的にも非常に興味のある研究に発展している。

一方、CRY と OPN4 の光遺伝学ツールとしての開発では、所属研究室で発見された体温低下に関与する QRFP 産生ニューロンの機能解析に適用した。その結果、通常的光遺伝学ツールとして利用されているチャネルロドプシンを用いた場合よりも 1/1000 以下の光強度で OPN4 が十分に活性化され、さらに体温低下という生理現象も引き起こすことを発見した。CRY の効果がそれほど大きくなかったため、まずは光遺伝学ツールとしての OPN4 の最適化を試み、OPN4 の不活性化に関与する C 末端領域を欠損させることで、極めて高感度に冬眠状態を誘導できることを示した。さらに、野生の冬眠動物で観察される種々の生理現象を OPN4 の光励起により惹起できることを示した。これらの生理現象は薬理遺伝学を用いた先行研究ではできなかったことから、光遺伝学の有用性を十分に発揮できる系を構築することに成功したと考えられる。今後は、CRY による OPN4 シグナリングの調節などにより、更に精緻な実験ツールとして発展することが期待される。

本研究者は研究期間中に一時研究中断したため、2022年9月末まで6ヶ月間の研究期間延長を行った。本領域への採択がきっかけとなり所属機関のトップランナー教員に採択され、研究期間中に PI として研究室を主宰できるようになった。さらに、AMED ムーンショットや PRIME へ採択されるなど、自身の研究環境を大きく発展させている。研究の進め方としても、分子遺伝学、光観察、細胞実験、個体実験と幅広い手法をすべて自身のチームで実施しており、極めて効率的に有用な研究成果を創出している。また、領域内の研究者及び領域外の様々な研究機関の研究者との共同研究も積極的に推進した。今後は、これまでの成果を論文として発表していくことが重要であると考えられる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 希土類添加蛍光体を用いた生体深部細胞の3次元マルチカラー光操作法

2. 個人研究者名

古川 太一（横浜国立大学大学院工学研究院 助教）

3. 事後評価結果

本研究課題では、希土類元素を用いたプローブを生体透過性の高い近赤外光で励起することで、生体深部（2mm以上）における細胞のマルチカラーによる光操作手法を開発することを目指した。これまで、2波長交差を組み合わせたアップコンバージョンによる赤色発光を行うことに成功し、また3次元的な局所光操作技術も示しており、研究構想の基本的なアウトラインを整えることができた。本研究課題のコンセプトである、生体深部へ効率良く光操作（最低限の光エネルギーを駆使しての光操作）を行う技術は、今後、脳機能を解明する上で必須な技術であり、本研究課題で示されたようなアイデアは最も有用な手段と考えられる。このような技術は、大腦皮質のような層構造を有した記憶の解明につながると考えられ、光遺伝学の手法において、様々な実験展開における基盤的技術となっていくことが予想される。一方で、マルチカラー化についての進展は不足しており、2波長アップコンバージョンによる光遺伝学の実証実験も実施できなかったことは残念である。光照射手段と方法についてはまだ十分な検証が行われていないと思われるため、今後、ビームの時空間的な交差についての厳密な検証が望まれる。

本研究課題から派生する技術として提案された、非線形光学結晶であるBBOマイクロ粒子を超短パルスレーザーで励起した際の第二高調波発生（SHG）光を利用する手法については、光操作および蛍光イメージングに関する既存の課題を十分に意識し、その解決を期待できる結果が得られている。材質を工夫することで、イノベーションに繋がる可能性も考えられる。さらに、カソードルミネッセンスイメージングにおけるナノ粒子化については、ドラッグデリバリーシステム（DDS）への検証において必要不可欠な技術であり、イメージング手法としての展開も期待される。

本研究者は研究期間中に一時研究中断したため、2022年6月末まで3ヶ月間の研究期間延長を行った。2波長による効率の良いマルチカラー・アップコンバージョン粒子の開発という挑戦的な研究課題に取り組むにあたり、研究開発の過程では、1波長励起での微弱な発光現象を抑えることができないなど、多くの困難に直面したと思われる。しかしながら、周囲の助言に対して真剣に取り組む姿勢を崩さず課題遂行に取り組み、光操作の可能性を追求した。特に領域内の研究者との交流は、自身とは異分野であるバイオ系研究者とのコミュニケーションも含めて積極的に行った。本研究課題を通して、提案手法の長所・短所を明確にし、マルチカラー深部光操作手法の基礎を構築したことは評価できる。今後もさきがけ研究での経験を生かし、次のステージでの活躍を期待したい。