

## 2.4.5 オプトバイオロジー

### (1) 研究開発領域の定義

生命現象を光照射で自由自在に操作するための技術の総称である。最近の研究により、チャンネルロドプシンとは全く異なる新たな基盤技術が創出され、神経科学・脳科学のみならず、生命科学の広範な分野への応用が始まっている。今後は、基礎研究のみならず、医療を含めた様々な応用分野にも研究が広がっていくと思われる。

### (2) キーワード

光操作、光スイッチタンパク質、タンパク質、ゲノム、細胞、細胞デザイン、合成生物学、医療

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

例えば、脳であれば、ヒトの場合は約860億個、マウスの場合は約7,000万個の神経細胞がそれぞれの役割を持って活動している。マウスの脳に光刺激を与えて特定の神経細胞の特定の遺伝子の働きを光操作した上で、マウスの行動等がどのように変化するかを観察すれば、光刺激で狙った神経細胞の遺伝子が脳の中でどのような役割を持っているのかを解明できる。また、同様の光操作のアプローチにより、生体内で生じたゲノムや遺伝子の異常（変異や欠失など）がどのように様々な疾患に繋がるのかを解明できる。上述の例で挙げたような生命現象の解明や疾患の解明にとどまらず、創薬や医療等の様々な分野への応用が期待されている。例えば、これまでの薬は、体内をくまなく循環することを大前提として開発する必要があったため、薬効と副作用のバランスに主眼をおいた創薬にならざるを得なかった。光操作技術の導入によって、光を照射した部位に限定して強い薬効を生じさせ、疾患部位以外での副作用を大幅に低減するといった、新しいコンセプトの創薬が可能になるかもしれない。また、遺伝子治療において、必要なタイミングで遺伝子の働きをONにして、治療が終わったら、あるいは、問題が生じたらOFFできるようになれば、遺伝子治療の有効性の観点のみならず、安全性の観点でも非常にメリットが大きい。このように、光操作技術は、既存の技術では不可能だった様々なアイデアを実現し、様々なニーズに答えることができる可能性を秘めている。

生命現象の光操作技術に関する研究は、2005年のチャンネルロドプシンの神経科学・脳科学への応用が大きな転機になった。さらに、光刺激によって構造変化を起こしたり、光刺激によって速やかに二量体を形成し光照射を止めると解離する、光スイッチタンパク質と呼ばれる基盤技術が2009年以降に次々と開発されたことにより、生命現象に関わる様々なタンパク質の光操作が可能になった。この一般性の高い基盤技術の創出により、光が得意とする高い時間・空間制御能に基づいて、狙った細胞・生体部位のみで、かつ狙ったtime windowのみで、様々な生命現象を自在に光操作することが可能になり、今まさに光操作の分野は大きく発展しようとしている。このような光操作技術に関する期待から、生命科学の諸分野の研究者が光操作の分野に参入している。加えて、光操作技術を高度化したり、新たな光操作技術を開発すべく、生命科学、化学、物理学、情報科学の諸分野の多くの研究者が当該分野に注目している。

#### [研究開発の動向]

分子の機能を光で操作する技術は、1970年代に創案された“ケージド化合物 (caged compound)”が最初のものである。ニトロベンジル基に代表される光感受性官能基を用いて不活性化(caged)した小分子(グ

ルタミン酸等の神経伝達物質や環状核酸など)の当該官能基を光照射で解離させ、当該小分子の本来の機能を出現(uncaging)させるという優れたアイデアである。1980年代から光線力学療法(photodynamic therapy:PDT)で利用されるポルフィリン誘導体も、ケージド化合物と同様に有機化合物を利用した光操作技術の源流をなすものであろう。これらの研究は、Rakuten Medical, Inc.(日本法人は楽天メディカルジャパン株式会社)が2020年に我が国で製造販売の承認を得た頭頸部癌の光免疫療法の開発につながっている。しかし、有機合成化学に基づくアプローチは光操作が可能な対象が小分子に限定される点や、光操作の可逆性が無いという点などが課題として残っていた。また、有機合成化学に基づくアプローチが精密な合成化学の技術を必要とする点も当該分野への参入障壁を高め、その発展を遅らせる要因となっていた。

光操作技術は、2005年に単細胞緑藻のクラミドモナス(*Chlamydomonas reinhardtii*)の光受容器官(眼点)の細胞膜に発現する光駆動型イオンチャネルのチャンネルロドプシンが神経細胞の膜電位の光操作に利用できることが発見され、神経科学・脳科学に応用されることにより転機を迎える<sup>1),2)</sup>。チャンネルロドプシンを用いることにより、光照射で狙った神経細胞を活性化できるため、神経科学・脳科学の分野で爆発的に利用されている。しかし、チャンネルロドプシンは膜電位をコントロールすることしかできないので、その応用範囲は興奮性細胞である神経細胞や心筋細胞等に限定される。このことから、非興奮性細胞のコントロールにも応用可能な、新たな光操作技術の開発が求められていた。このような中、2009年に光刺激によって構造変化を起こす光スイッチタンパク質(AsLOV2ドメイン)<sup>3)</sup>が開発され、2010年には光刺激によって結合・解離を制御できる、より一般的な光スイッチタンパク質(CRY2-CIBシステム)<sup>4)</sup>が開発され、非興奮性細胞のコントロールにも応用可能な、新たな光操作技術への道が開かれた。光スイッチタンパク質は光操作の基盤技術であるため、上述のもの以外にも様々な光スイッチタンパク質が開発されている<sup>5)</sup>。初期に開発された光スイッチタンパク質の多くは、植物等が有する天然のタンパク質をそのまま利用していたが、天然のタンパク質に大幅にプロテインエンジニアリングを施して、天然のタンパク質が抱える問題点を克服した光スイッチタンパク質も、我が国の研究グループ等から発表されている<sup>6)</sup>。最近では、生体組織透過性が高い赤色光や近赤外光等の長波長の光照射で利用できる新たな光スイッチタンパク質が報告されるようになってきている<sup>7),8)</sup>。

光スイッチタンパク質による光操作が報告された対象は、イオンチャネル、受容体タンパク質、抗体、キナーゼ、GTP結合タンパク質、ヌクレアーゼ、DNAリコンビナーゼ、RNAポリメラーゼ、プロテアーゼなど、多岐にわたっている。また、生命現象についても、細胞内シグナル伝達、ベシクル輸送、細胞骨格、セカンドメッセンジャー、細胞周期、細胞死、細胞分化、遺伝子発現、遺伝子編集、エピゲノムなどの光操作が報告されている。このように数多くのタンパク質や幅広い生命現象の光操作が可能になった背景には、上述の光スイッチタンパク質の開発と共に、光スイッチタンパク質を用いて様々なタンパク質を制御するための一般的アプローチが確立してきたことが挙げられる。このアプローチは大きく次の三つに分けるとことができる:(1)光スイッチタンパク質の構造変化を光刺激で誘導してタンパク質の活性を制御するアプローチ、(2)タンパク質の局在変化を光刺激で誘導してタンパク質の活性を制御するアプローチ、(3)タンパク質を分割し、その断片の会合を光刺激で誘導してタンパク質の活性を制御するアプローチ。それぞれのアプローチに最適な光スイッチタンパク質が開発されている。

重要なことは、チャンネルロドプシンや光スイッチタンパク質を導入した光操作ツールがすべてタンパク質を利用しているという点である。光操作ツールがタンパク質であるため、細胞種特異的のプロモーターを用いて、特定の細胞種のみでの光操作が可能であり、プラスミドベクターや各種ウィルスベクターを用いて、細胞や生体に光操作ツールを導入できる点が大きなメリットである。また、光操作ツールを染色体に組み込んだトランスジェニック生物やノックイン生物を樹立して利用できる点も大きな特徴である。上述のように、従来の有機合

成化学に基づく光操作技術は、精密な合成化学の技術を必要とする点が当該分野への参入障壁になっていたが、チャンネルロドプシンや光スイッチタンパク質を導入した光操作ツールは、簡便な遺伝子工学的手法を用いて光操作ツールを開発したり、細胞生物学の分野で広く用いられている方法で光操作ツールを細胞や生体に導入して利用することができるため、様々な分野の研究者が光操作技術の分野に参入することが可能である。光操作自体が既存の技術では不可能だったアプローチを可能にするといった魅力があるだけでなく、このような参入障壁の低さも、当該分野の急速な発展の大きな要因となっている。

諸外国の状況について、チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術に関する開発研究および応用研究は、神経科学・脳科学に関係する世界中の研究室で行われているが、米国が特に優勢である。これは、米国が進める脳科学に関係した大型プロジェクト「Brain Initiative」の影響が強く出ていると思われる。一方、光スイッチタンパク質による光操作技術については、トップジャーナルに論文を発表する研究室が米国、日本、欧州、カナダ、韓国、中国に存在している。当該分野で日本が存在感を発揮しているのは、光スイッチタンパク質という光操作の基盤技術の一つが日本で開発されていること、および、JST-CRESTとJST さきがけにおいて、チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術に限定されない光操作技術の研究を進めていることが理由として挙げられる。当該分野の潮流として、チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術については、これらを使って神経科学・脳科学に関係する生命現象を解明する研究がメインである。光スイッチタンパク質による光操作技術についても、生命現象の解明を目指した光操作技術の開発研究がメインである。ただ、ゲノムエンジニアリング技術の光操作やがん治療技術の光操作など、医療応用を目指した、光操作技術の開発研究が増加の傾向にある。なお、2018年に、光操作に関する情報を集約したデータベース「OptoBase」が発足し、光操作に関する国際的な研究状況を把握しやすくなっている。

#### (4) 注目動向

##### [新展開・技術トピックス]

###### ・医療応用

当該分野はこれまで生命現象の解明のための研究が主流であったが、ここ数年、医療応用に通じる光操作技術が報告されるようになってきた。主要なものについて、いくつか紹介する。まずゲノムの光操作技術の開発が挙げられる。この技術はCRISPR-Cas9システムなどのゲノムエンジニアリング技術と光操作技術を組み合わせた新たな技術であり、光刺激によってゲノムの塩基配列を書き換えたり、ゲノムにコードされた遺伝子の発現を光刺激で自在に操作することが可能になっている<sup>9-11)</sup>。当該技術の研究は我が国が世界をリードしている。抗体も医療応用に通じる技術であるが、韓国と米国のグループによって、細胞内で働く抗体の光操作技術が開発されている<sup>12-14)</sup>。ゲノムや抗体のような分子レベルでの治療技術に加えて、免疫細胞やウイルスを用いた治療技術にも光操作技術が応用され始めている。免疫細胞への応用として、キメラ抗原受容体を用いた遺伝子改変T細胞療法（CAR-T細胞療法）への光操作技術の応用が挙げられる。CAR-T細胞療法はがんに対する薬効の高さが注目される一方で、活性のコントロールが難しいという課題があった。アメリカのグループは、CAR-T細胞療法に光操作技術を導入することにより、当該療法の特異性と安全性を高めることができることを示している<sup>15)</sup>。がん治療への光操作技術の応用については、日本のグループが光で増殖能を制御できる腫瘍溶解性ウイルスの開発に成功している<sup>16)</sup>。

###### ・光免疫療法

Rakuten Medical, Inc. (日本法人は楽天メディカルジャパン株式会社) が光免疫療法として開発していた

光操作技術「イルミノックス」に基づく頭頸部がんの治療薬「アキシャルクス」、および光照射のための医療機器「BioBladeレーザーシステム」が、2020年、日本での製造販売について承認を得た。最先端の光操作技術が医療技術として実用化に至ったことは、光操作技術の今後の発展にとって追い風になると思われる。

・光スイッチタンパク質の長波長化

光操作の基盤技術である光スイッチタンパク質について、その長波長化に関する研究が進められている。これまで青色光で制御できる光スイッチタンパク質が広く光操作技術に利用されてきたが、青色光の生体組織透過性が低いため、より生体組織透過性の高い長波長の光照射で利用できる光スイッチタンパク質の開発が強く求められていた。米国の研究グループは、バクテリア (*Rhodospseudomonas palustris*) が有するフィトクロム (RpBphP1) とその結合タンパク質 (RpPpsR2) が、遠赤色や近赤外の光照射で光スイッチタンパク質として利用できることを示している<sup>7)</sup>。この光スイッチタンパク質は、哺乳類を含めて様々な動物種が広く有するビリベルジンを補因子として結合し、光操作の長波長化を実現したという点で注目されたが、この光スイッチタンパク質を利用した研究が開発者の研究室以外からあまり報告されていないため、その実用性については改良の必要があるのかもしれない。長波長化という点では、シアノバクテリアから、非常に小さな光受容ドメイン (シアノバクテリオクロム) が発見されている<sup>17), 18)</sup>。この研究は我が国が分野をリードしており、今後の発展が期待されている。

・アップコンバージョン現象

光操作の長波長化については、光スイッチタンパク質以外にも研究が進められている。特にアップコンバージョン現象を利用した技術が近年開発され、神経科学の分野を中心に利用が始まっている。これまでは、光駆動型のイオンチャネルであるチャンネルロドプシンを使って神経細胞を光操作する場合に、生体組織透過性の低い青色光を使う必要があったため、頭蓋骨に穴を開け、光ファイバーを脳に挿入して光を照射しなくてはならなかった。アップコンバージョンナノ粒子を用いることにより、光ファイバーを脳に挿入することなく、生体外からの近赤外光で脳の活動を制御できるようになった<sup>19)</sup>。また、アップコンバージョンナノ粒子として、これまで無機結晶が利用されていたが、無機結晶よりも制御しやすい有機物でアップコンバージョン現象を生起する技術が日本から発表され、生命現象の光操作に利用できることが示されている<sup>20)</sup>。また、日本から、共鳴エネルギー移動現象を利用して、多光子励起による光操作技術の基盤技術が開発されたことも特筆に値し、今後のさらなる発展が期待される<sup>21)</sup>。

・光操作に関する情報を集約したデータベース「OptoBase」

このデータベース (URL: <https://www.optobase.org/about/>) は、ドイツのフライブルク大学の研究者によって2018年に開設された。光操作に関係した最新の論文の出版情報と関連文献の検索、用途別に整理された光操作の基盤技術や光操作ツールのリスト、光操作に関係した統計データ、光操作に関係したQ&Aなどからなっている。このデータベースを見れば、光操作の分野が今まさにどうなっているのか、光操作の研究を始める場合にどのツール選べばいいのか、光操作の研究で困難に直面した場合にどうすればいいのか、などが分かるようになっている。この統合的なデータベースの構築は、光操作の分野の今後の発展に大きく貢献すると思われる。

2.4  
俯瞰区分と研究開発領域  
分子・細胞  
基礎基盤科学技術

### [注目すべき国内外のプロジェクト]

脳科学に関係した大型プロジェクトとして、米国の「Brain Initiative」、欧州の「Human Brain Project」、我が国の「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (Brain/MINDS)」がある。これらのプロジェクトの中で、チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術の開発と応用研究が数多く実施されている。チャンネルロドプシン関連とは異なる光操作技術の開発とその応用研究については、研究課題は非常に限定的である。

我が国では、2016年にJST-CRESTの「光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用」(オプトバイオ) 領域、およびJSTさきがけの「生命機能メカニズム解明のための光操作技術」(光操作) 領域が立ち上がり、光操作技術の開発とその応用研究が実施されている。JST-CRESTのオプトバイオ領域では、チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術の応用研究の採択数が全体の6割程度であり、チャンネルロドプシン関連とは異なる光操作技術の開発とその応用研究の採択数は全体の4割程度である。JSTさきがけの光操作領域でも、チャンネルロドプシン関連とは異なる光操作技術の開発とその応用研究について、挑戦的な課題に取り組む若手の研究者が数多く採択されている。

### (5) 科学技術的課題

- ・ 生体深部に存在する分子や細胞の光操作を実現する技術開発

光操作の基盤技術である光スイッチタンパク質について、その長波長化に関する研究が進められている。生体組織に光を照射した場合に、その光の透過性が高い「第一の生体の窓」と言われる650 nmから900 nmの波長領域、「第二の生体の窓」と言われる1,100 nmから1,350 nmの波長領域、「第三の生体の窓」と言われる1,550 nmから1,800 nmの波長領域でコントロールできるような新たな光スイッチタンパク質を開発することができれば、生体外からの光照射で操作できる生体部位は、現状の主流である青色光による光操作に比べて、格段に増えると思われる。加えて、生体組織透過性が高い「磁場」や「超音波」等で生命現象をコントロールする技術も報告されており、長波長の光による操作に加えて、今後の発展が期待されている。

- ・ 疾患の治療を目的とした光操作技術の研究推進

従来の薬は、身体中を循環することを大前提として、薬効と副作用のバランスに主眼をおいた創薬にならざるを得なかったが、光操作技術の導入によって、光照射部位でのみ強い薬効を発揮させるような、新しいコンセプトの創薬が可能になるかもしれない。また、遺伝子治療に光操作技術を導入することにより、状況に応じてON/OFFが可能な、有効性と安全性の両面でメリットが大きい治療が実現できるかもしれない。このように、既存の技術では不可能だった様々なアイデアを実現できる光操作技術は、がん治療や遺伝子治療のみならず、今まで治療法がなかった様々な疾患においてアンメットメディカルニーズに答えることができる可能性を秘めている。

- ・ 関連する周辺技術との連携・融合

例えば、ドラッグデリバリーシステム、タンパク質の細胞への送達技術、抗体関連技術と光操作技術の組み合わせによって、疾患治療への光操作技術の応用が格段に進歩すると思われる。また、近年の合成生物学の発展により、人工的な遺伝子回路を導入するなどして新たな機能を有する細胞をデザインすることが可能になっているが、この細胞デザインのアプローチと光操作技術を融合することによっても大きな相乗効果が期待でき、今までにない治療技術や物質生産の技術を創出することが可能になると期待される。さらに、レーザ

技術などの光量子技術およびウェアラブルデバイス技術などの生体への光照射に関係する技術分野との連携はもとより、疾患に関する生体情報を正確に計測し、これらを統合的に診断する「IoT-AI技術」と光操作技術の連携も、疾患の精密なモニタリングから精密な治療までをシームレスに行い新たな医療技術を創出する上で重要になると思われる。

(6) その他の課題

我が国では、神経科学・脳科学にフォーカスした「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (Brain/MINDS)」だけでなく、JST-CRESTのオプトバイオ領域、およびJSTさきがけの光操作領域を立ち上げて、戦略的に光操作技術の開発研究と応用研究を進めている。これにより、光操作技術の研究分野をリードする国の一つになっており、関連のベンチャー企業も立ち上がっている。このような戦略的研究推進により得られた研究シーズや研究人材を活用して当該分野をさらに大きく発展させるために、継続的な支援や適切な施策が必要である。

また、光操作技術は様々な周辺技術との連携により大きな相乗効果が期待できる分野であるため、分野横断的な支援体制の構築や、異なる専門性を持つ研究者が一つの方向を向いて研究できる体制の構築が非常に有効と思われる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術の応用研究について、国際的に高いレベルの研究成果を報告している。</li> <li>膜電位以外の光操作技術についても、光操作の基盤技術である光スイッチタンパク質を開発するとともに、ゲノムの光操作技術や多光子励起による光操作技術の開発など、分野をリードする研究成果を多数発表している。</li> <li>JST-CRESTのオプトバイオ領域、およびJSTさきがけの光操作領域を立ち上げるなど、戦略的に研究を行なっている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>ゲノムの光操作技術や腫瘍溶解性ウィルスの光操作技術など、医療技術につながる光操作技術に関する研究が行われている。</li> <li>光操作技術の実用化を目指すベンチャー企業の株式会社ミーバイオ (miibio, Inc.) が立ち上がっている。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術の開発と応用について分野をリードしている。</li> <li>膜電位以外の光操作技術についても、光操作の基盤技術である光スイッチタンパク質を開発して分野をリードしている。</li> <li>光スイッチタンパク質の長波長化等の技術の高度化についても分野をリードしている。</li> <li>光操作の研究分野を研究する研究者の数が非常に多い。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>チャンネルロドプシンの臨床応用に関する研究が活発に行われている。</li> <li>Rakuten Medical, Inc. (日本法人は楽天メディカルジャパン株式会社) が立ち上がり、光免疫療法を実用化した。</li> <li>抗体の光操作技術、がん免疫療法 (CAR-T) の光操作技術など、医療技術につながる光操作技術の研究が多数行われている。</li> </ul>

2.4  
俯瞰区分と研究開発領域  
分子・細胞  
基礎基盤科学技術

欧州	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術の応用研究について、国際的に高いレベルの研究成果を報告している。</li> <li>・膜電位以外の光操作技術についても、ドイツを中心に、高いレベルの研究成果を報告している。</li> <li>・ドイツの研究者によって開設されたデータベース「OptoBase」に光操作に関する情報が集約されており、分野の発展に大きく貢献している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チャンネルロドプシンの臨床応用に関する研究が活発に行われている。</li> <li>・チャンネルロドプシンを用いた遺伝子治療を目指すベンチャー企業のGenSight Biologicsがフランスで立ち上がっている。</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長波長の光で駆動できる光スイッチタンパク質の開発と応用研究で、分野をリードする成果を報告する研究グループがある。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長波長の光スイッチタンパク質を応用してゲノムをコントロールする研究が行われている。</li> </ul>
韓国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞内シグナル伝達の光操作技術において、分野をリードする成果を報告する研究グループがある。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗体の光操作技術に関する研究が行われている。</li> </ul>
その他の国・地域	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カナダにおいて、細胞内シグナル伝達の光操作技術において、分野をリードする成果を報告する研究グループがある。</li> <li>・蛍光タンパク質を応用した独自の光操作技術も開発している。</li> </ul>
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特記事項なし。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## 参考・引用文献

- 1) E. S. Boyden et al., "Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity", *Nat. Neurosci.* 8, no. 9 (2005) : 1263-1268. doi : 10.1038/nn1525
- 2) F. Zhang et al., "Optogenetic interrogation of neural circuits : technology for probing mammalian brain structures", *Nat. Protoc.* 5, no.3 (2010) : 439-456. doi : 10.1038/nprot.2009.226
- 3) Y. I. Wu et al., "A genetically encoded photoactivatable Rac controls the motility of living cells", *Nature* 461 no. 7260 (2009) : 104-108. doi : 10.1038/nature08241
- 4) M. J. Kennedy et al., "Rapid blue-light-mediated induction of protein interactions in living cells", *Nat. Methods* 7, no. 12 (2010) : 973-975. doi : 10.1038/nmeth.1524
- 5) J. I. Spiltoir and C. L. Tucker, "Photodimerization systems for regulating protein-protein interactions with light", *Curr. Opin. Struct. Biol.* 57 (2019) : 1-8. doi : 10.1016/j.sbi.2019.01.021

- 6) F. Kawano et al., “Engineered pairs of distinct photoswitches for optogenetic control of cellular proteins”, *Nat. Commun.* 24, no. 6 (2015) : 6256. doi : 10.1038/ncomms7256
- 7) A. A. Kaberniuk, A. A. Shemetov and V. V. Verkhusha, “A bacterial phytochrome-based optogenetic system controllable with near-infrared light”, *Nat. Methods* 13, no. 7 (2016) : 591-597. doi : 10.1038/nmeth.3864
- 8) T. A. Redchuk et al., “Near-infrared optogenetic pair for protein regulation and spectral multiplexing”, *Nat. Chem. Biol.* 13, no. 6 : 633-639. doi : 10.1038/nchembio.2343
- 9) Y. Nihongaki et al., “Photoactivatable CRISPR-Cas9 for optogenetic genome editing”, *Nat. Biotechnol.* 33, no. 7 (2015) : 755-760. doi : 10.1038/nbt.3245
- 10) Y. Nihongaki et al., “CRISPR-Cas9-based photoactivatable transcription systems to induce neuronal differentiation”, *Nat. Methods* 14, no. 10 (2017) : 963-966. doi : 10.1038/nmeth.4430
- 11) Y. Nihongaki et al., “A split CRISPR-Cpf1 platform for inducible genome editing and gene activation”, *Nat. Chem. Biol.* 15, no. 9 (2019) : 882-888. doi : 10.1038/s41589-019-0338-y
- 12) D. Yu et al., “Optogenetic activation of intracellular antibodies for direct modulation of endogenous proteins”, *Nat. Methods* 16, no. 11 (2019) : 1095-1100. doi : 10.1038/s41592-019-0592-7
- 13) A. A. Gil et al., “Optogenetic control of protein binding using light-switchable nanobodies”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 4044. doi : 10.1038/s41467-020-17836-8
- 14) C. Carrasco-López et al., “Development of light-responsive protein binding in the monobody non-immunoglobulin scaffold”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 4045. doi : 10.1038/s41467-020-17837-7
- 15) Z. Huang et al., “Engineering light-controllable CAR T cells for cancer immunotherapy”, *Sci. Adv.* 6, no. 8 (2020) : eaay9209. doi : 10.1126/sciadv.aay9209
- 16) M. Tahara et al., “Photocontrollable mononegaviruses”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, no. 24 (2019) : 11587-11589. doi : 10.1073/pnas.1906531116
- 17) R. Narikawa et al., “A biliverdin-binding cyanobacteriochrome from the chlorophyll d-bearing cyanobacterium *Acaryochloris marina*”, *Sci. Rep.* 5 (2015) : 7950. doi : 10.1038/srep07950
- 18) K. Fushimi et al., “Rational conversion of chromophore selectivity of cyanobacteriochromes to accept mammalian intrinsic biliverdin”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, no. 17 (2019) : 8301-8309. doi : 10.1073/pnas.1818836116
- 19) S. Chen et al., “Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics”, *Science* 359, no. 6376 (2018) : 679-684. doi : 10.1126/science.aag1144
- 20) Y. Sasaki et al., “Near-Infrared Optogenetic Genome Engineering Based on Photon-Upconversion Hydrogels”, *Angew. Chem.* 58, no. 49 (2019) : 17827-17833. doi : 10.1002/anie.201911025
- 21) T. Kinjo et al., “FRET-assisted photoactivation of flavoproteins for in vivo two-photon

optogenetics”, *Nat. Methods* 16, no. 10 (2019) : 1029-1036. doi : 10.1038/s41592-019-0541-5

## 2.4

俯瞰区分と研究開発領域  
基礎基盤科学技術  
分子・細胞