

2.3.8 オプトバイオロジー

(1) 研究開発領域の定義

光を使って生命現象を自在に操作するための技術開発が進められている。この分野は1970年代に有機合成化学のアプローチで創案されたケージド化合物 (caged compound) に端を発するが、2005年に単細胞生物の緑藻 (*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ン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・脳科学の分野に応用されたことにより大きく発展してきた。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に光操作技術の応用が始まっている。今後は、基礎研究のみならず、医療やバイオ生産を含めた様々な応用分野に研究開発が広がっていくと思われる。本項では、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説明は簡潔に触れるにとどめ、光操作の基盤技術とその関連研究に関して幅広く分析することとする。

(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、医療、細胞デザイン、合成生物学、バイオ生産

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

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ている。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、狙った細胞や生体部位でのみ、かつ狙った time window でのみ、様々な生命現象を自在に光操作することが可能になりつつある。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7000万個の神経細胞がそれぞれの役割を果たしている。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。このような期待から、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、新たな光操作技術を開発し、当該技術を高度化すべく、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光操作の分野に参入している。なお、光操作技術は、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、バイオ生産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をとること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、有害事象を検知してOFFにできるようにすれば、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。チャンネルロドプシンについては、網膜色素変性症の治療に向けて臨床試験が進められるなど、光操作技術の医療応用を先行している。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。

【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、有機合成化学のアプローチによる光操作技術の源流をなすものである。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年にわ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、有機合成化学の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、光操作の可逆性が無い点などが課題として残っていた。また、当該アプローチが精密な化学合成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年にチャンネルロドプシンが神経科学・脳科学に応用されたことにより転機を迎える¹⁾。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ため、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年に青色光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)²⁾が開発され、2010年には青色光によってタンパク質の二量体化を制御できる、より一般的な光スイッチタンパク質 (CRY2-CIBシステム)³⁾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⁴⁾。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、わが国の研究グループ等から発表されている⁵⁾。また、青色光により二量体から単量体に解離するタイプの光スイッチタンパク質⁶⁾や、紫外線に近い波長の光刺激により共有結合が切断されるタイプの新たな光スイッチタンパク質⁷⁾も開発されている。最近では、青色光等よりも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次々と開発されている^{8, 9, 10, 11)}。

長波長の光照射での光操作については、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、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¹²⁾。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わが国の研究室から発表され、生命現象の光操作に利用できることが示されている¹³⁾。また、わが国から、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¹⁴⁾。

光スイッチタンパク質は極めて一般性が高く、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、多くの種類のタンパク質の光操作に応用されている。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⁴⁾。近年、細胞生物学の分野で注目されている相分離の光操作も報告されている¹⁵⁾。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アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター等の各種ウイ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、精密な化学合成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、一般的な遺伝子工学的手法を用いて光操作ツールを開発でき、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。チャンネルロドプシンや光スイッチタンパク質が可能にする光操作自体が、既存のアプローチでは不可能だった操作を可能にするといった魅力があることに加えて、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、中国、欧州、カナダ、韓国に存在している。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。さらに日本では、2020年に若手研究者を中心に、科学研究費補助金学術変革領域研究 (B) の低エネルギー操作領域が立ち上がり、生体深部での操作を目指した研究が行われている。チャンネルロドプシン等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ったが、2021年に欧州と米国の研究者およびフランスのベンチャー企業から眼の遺伝子治療を目指す Phase I/II 相臨床試験における良好な結果が報告されたことから、チャンネルロドプシン等の臨床応用が加速すると思われる。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ったが、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米国、日本、中国、欧州から次々と発表されている。また、バイオ生産の分野に光スイッチタンパク質を応用する研究も始まっている。ドイツの研究者の貢献により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]

- ・光操作技術の研究分野は生命現象の解明のための研究が主流であったが、近年、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^{16, 17, 18)}。当該技術の研究はわが国が

世界をリードしているが、中国や米国のグループからも新たな技術が報告されている^{9, 10, 19}。遺伝子治療への光操作技術の応用については、上述のゲノムの光操作技術に加えて、ドイツのグループから、AAVベクターを光照射で狙った細胞に感染させる技術が開発されている²⁰。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^{21, 22}。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。米国のグループは、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^{23, 24}。中国のグループは、免疫細胞療法と光操作技術を組み合わせたがん治療技術を報告している²⁵。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²⁶。

- 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2016年、紅色光合成細菌(*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、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⁸)。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の報告が少ないため、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。最近になって、新たな赤色光スイッチタンパク質として、iLight⁹が米国のグループから、REDMAP¹⁰が中国のグループから報告されている。また2022年に日本のグループから、進化分子工学という新たなアプローチに基づいて、光制御能と一般性が極めて高い赤色光スイッチタンパク質のMagRedが報告されている¹¹)。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²⁷)。この研究はわ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。
- Rakuten Medical, Inc. (日本法人は楽天メディカルジャパン社)が光免疫療法として開発していた光操作技術「アルミノックス」に基づく頭頸部がんの治療薬「アキシャルックス」、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年に日本での製造販売承認を得た。同社は現在、頭頸部扁平上皮がんや食道がん、胃がんを対象として、臨床試験を行なっている。また、欧州と米国の研究者がGenSight Biologics社と共同で、網膜色素変性症で失明した患者に対して、チャンネルロドプシンを用いた臨床試験を行なっている。この臨床試験(Phase I/II)では、AAVベクターに搭載したチャンネルロドプシンの赤色変異体(ChrimsonR)を患者の網膜の神経細胞に導入するとともに、患者の視野に入る物体を検知し光パルスを網膜に投射できる光刺激ゴーグルを用いることで、網膜色素変性症により40年間失明していた患者がさまざまな物体を知覚できるようになったことが2021年に報告されている²⁸)。このように光操作技術が医療技術として実用化され、臨床試験が順調に進められていることは、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。これまで、光操作技術の研究は基礎研究がメインであったが、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。
- バクテリアや酵母などの微生物を使って様々な化学物質を生産しようというバイオ生産の研究分野が注目されている。この分野では、化学物質の生産を可能にする様々な代謝酵素の遺伝子を微生物に導入する手法が用いられているが、当該の代謝酵素や遺伝子回路を光操作技術でコントロールすることで生産の効率等を大きく向上できることが報告され注目されている^{29, 30})。バイオ生産の分野には、これまで合成生物学やゲノム編集、機械学習といった最先端の科学技術が導入されてきたが、光操作技術の導入によ

て、さらにバイオ生産が大きく発展すると思われる。

- ・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、関連分野の研究者に利用されている (URL: <https://www.optobase.org/about/>)。このデータベースは、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。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

脳科学に関連した大型プロジェクトとして、米国の「Brain Initiative」、欧州の「Human Brain Project」、わが国の「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が、本項が主に対象とする、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。わが国では、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きた。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62%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38%であった。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た。またわが国では2020年に若手研究者を中心に、科学研究費補助金学術変革領域研究 (B) の低エネルギー操作領域が立ち上がり、光熱や超音波、磁気による生体深部での操作を目指した研究が行われている。

(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できるような技術を開発することは、今後の重要な方向性の一つである。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、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1100 nmから1350 nmの波長領域、「第三の生体の窓」と言われる1550 nmから1800 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、これまでに主流であった青色光による光操作に比べて格段に増えると思われる。上述のように、「第一の生体の窓」を利用する赤色光スイッチタンパク質の報告は近年増加している、また、生体組織透過性が高い「磁場」や「超音波」等を用いて生体のより深部での操作を目指す技術も報告されつつあり、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。
- ・光操作技術は今後、生命現象の解明、疾患の治療、バイオ生産等に活用されていくと思われる。特に、疾患の治療を目的とした新たな光操作技術の研究推進は重要になるだろう。従来は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ことから、CAR-T細胞療法や腫瘍溶解性ウイルス、抗体医薬等のがん創薬を皮切りに光操作技術の導入が始まっている。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だろう。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。また、バイオ生産についても、合成生物学やゲノム編集等とともに、光操作技術の導入によって今までの技術で生産が困難だった化学物質の生産が可能になったり、生産性を大きく向上することが可能になったりするなど、バイオ生産の分野が大きく発展すると思われる。

- 光操作技術は新しい技術であり、今まさに光操作技術そのものの開発研究が進められている段階であるが、今後は光操作技術の開発と並行して、関連する周辺技術との連携・融合が重要な方向性になるだろう。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って新たな細胞をデザインすることが可能になり、特にバイオ生産の分野の発展につながっているが、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、バイオ生産の分野のみならず、細胞を利用可能な様々な技術や産業への大きな相乗効果が期待でき、新たな分野の創出につながると期待される。さらに、レーザー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と思われる。

(6) その他の課題

わが国では、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きた。これによりわが国は、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。2020年には若手研究者を中心に、科学研究費補助金学術変革領域研究 (B) の低エネルギー操作領域が立ち上がり、生体深部での操作を目指した研究が行われている。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。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。医療技術やバイオ生産の分野において光操作技術の応用が始まっているが、国際競争に勝つためには、どうすれば光操作で医療技術を革新できるのか、あるいはどうすれば光操作でバイオ生産を革新できるのかについて、異分野の研究者同士がアイデアを出し合い、新しい価値を創造できる研究体制の構築が必須と思われる。

(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"> チャンネルロドプシン等の構造解析や長波長化などに関して国際的に高いレベルの研究成果を報告している。 生体組織透過性が高い赤色光で操作可能で、かつ光制御能と汎用性が高い基盤技術として赤色光スイッチタンパク質 (MagRed) を開発するなど、分野をリードする研究成果を多数発表している。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ゲノムの光操作技術や腫瘍溶解性ウイ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。 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.) が立ち上がり、光操作ツールの試薬販売や光操作ツールを組み込んだ実験動物の販売が始まっている。

米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新たなチャンネルロドプシン等の開発と応用について分野をリードしている。 ・ 膜電位以外についても、相分離の光操作技術など、新たな光操作技術が次々と開発されている。 ・ 光スイッチタンパク質についても、既存の技術の改良や赤色光スイッチタンパク質 (iLight) の開発等において分野をリードしている。 ・ 青色光により二量体から単量体に解離するタイプの光スイッチタンパク質 (LOVTRAP) が開発されている。 ・ 光操作の研究分野を研究する研究者の数が非常に多い。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ バイオ生産に光操作技術を導入した研究が始まっている。
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ チャンネルロドプシン等の膜電位の光操作技術の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。 ・ 光スイッチタンパク質を応用した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。 ・ 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。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ チャンネルロドプシンの臨床応用に関する研究がフランスの研究者を中心に活発に行われている。 ・ チャンネルロドプシンを用いた眼の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り、Phase I/II 臨床試験において良好な結果を報告している。 ・ AAV による遺伝子送達技術と光操作技術を組み合わせた遺伝子治療技術に関する研究が報告されている。 ・ バイオ生産に光操作技術を導入した研究が始まっている。
中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 長波長の光で駆動できる光スイッチタンパク質 (REDMAP) 等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。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 長波長の光スイッチタンパク質を応用した免疫細胞療法に関する研究が行われている。
韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗体の光操作技術に関する研究が行われている。
その他の国・地域 (任意)	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ カナダにおいて紫外線に近い波長の光刺激により共有結合が切断されるタイプの新たな光スイッチタンパク質 (PhoCl) が開発されている。
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特記事項なし

(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

関連する他の研究開発領域

・人工生体組織・機能性バイオ材料 (ナノテク・材料分野 2.2.1)

参考文献

- 1) Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*. 2005 Sep ; 8 (9) : 1263-8. doi: 10.1038/nn1525.
- 2) Wu YI, Frey D, Lungu OI, Jaehrig A, Schlichting I, Kuhlman B, Hahn KM. A genetically encoded photoactivatable Rac controls the motility of living cells. *Nature*. 2009 Sep 3 ; 461 (7260) : 104-8. doi: 10.1038/nature08241.
- 3) Kennedy MJ, Hughes RM, Peteya LA, Schwartz JW, Ehlers MD, Tucker CL. Rapid blue-light-mediated induction of protein interactions in living cells. *Nat Methods*. 2010 Dec ; 7 (12) : 973-5. doi: 10.1038/nmeth.1524.
- 4) Manoilov KY, Verkhusha VV, Shcherbakova DM. A guide to the optogenetic regulation of endogenous molecules. *Nat Methods*. 2021 Sep ; 18 (9) : 1027-1037. doi: 10.1038/s41592-021-01240-1.
- 5) Kawano F, Suzuki H, Furuya A, Sato M. Engineered pairs of distinct photoswitches for optogenetic control of cellular proteins. *Nat Commun*. 2015 Feb 24 ; 6 : 6256. doi: 10.1038/ncomms7256.
- 6) Wang H, Vilela M, Winkler A, Tarnawski M, Schlichting I, Yumerefendi H, Kuhlman B, Liu R, Danuser G, Hahn KM. LOVTRAP: an optogenetic system for photoinduced protein dissociation. *Nat Methods*. 2016 Sep ; 13 (9) : 755-8. doi: 10.1038/nmeth.3926.
- 7) Zhang W, Lohman AW, Zhuravlova Y, Lu X, Wiens MD, Hoi H, Yaganoglu S, Mohr MA, Kitova EN, Klassen JS, Pantazis P, Thompson RJ, Campbell RE. Optogenetic control with a photocleavable protein, PhoCl. *Nat Methods*. 2017 Apr ; 14 (4) : 391-394. doi: 10.1038/nmeth.4222.
- 8) Kaberniuk AA, Shemetov AA, Verkhusha VV. A bacterial phytochrome-based optogenetic system controllable with near-infrared light. *Nat Methods*. 2016 Jul ; 13 (7) : 591-7. doi: 10.1038/nmeth.3864.
- 9) Kaberniuk AA, Baloban M, Monakhov MV, Shcherbakova DM, Verkhusha VV. Single-component near-infrared optogenetic systems for gene transcription regulation. *Nat Commun*. 2021 Jun 23 ; 12 (1) : 3859. doi: 10.1038/s41467-021-24212-7.
- 10) Zhou Y, Kong D, Wang X, Yu G, Wu X, Guan N, Weber W, Ye H. A small and highly sensitive red/far-red optogenetic switch for applications in mammals. *Nat Biotechnol*. 2022 Feb ; 40 (2) : 262-272. doi: 10.1038/s41587-021-01036-w.
- 11) Kuwasaki Y, Suzuki K, Yu G, Yamamoto S, Otabe T, Kakihara Y, Nishiwaki M, Miyake K, Fushimi K, Bekdash R, Shimizu Y, Narikawa R, Nakajima T, Yazawa M, Sato M. A red light-responsive photoswitch for deep tissue optogenetics. *Nat Biotechnol*. 2022 Nov ; 40 (11) : 1672-1679. doi: 10.1038/s41587-022-01351-w.
- 12) Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimoto Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, Okabe S, Teh DBL, All AH, Tsutsui-Kimura I, Tanaka KF, Liu X, McHugh TJ. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated

- optogenetics. *Science*. 2018 Feb 9 ; 359 (6376) : 679-684. doi: 10.1126/science.aag1144.
- 13) Sasaki Y, Oshikawa M, Bharmoria P, Kouno H, Hayashi-Takagi A, Sato M, Ajioka I, Yanai N, Kimizuka N. Near-Infrared Optogenetic Genome Engineering Based on Photon-Upconversion Hydrogels. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2019 Dec 2 ; 58 (49) : 17827-17833. doi: 10.1002/anie.201911025.
- 14) Kinjo T, Terai K, Horita S, Nomura N, Sumiyama K, Togashi K, Iwata S, Matsuda M. FRET-assisted photoactivation of flavoproteins for in vivo two-photon optogenetics. *Nat Methods*. 2019 Oct ; 16 (10) : 1029-1036. doi: 10.1038/s41592-019-0541-5.
- 15) Shin Y, Berry J, Pannucci N, Haataja MP, Toettcher JE, Brangwynne CP. Spatiotemporal Control of Intracellular Phase Transitions Using Light-Activated optoDroplets. *Cell*. 2017 Jan 12 ; 168 (1-2) : 159-171.e14. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.054.
- 16) Nihongaki Y, Kawano F, Nakajima T, Sato M. Photoactivatable CRISPR-Cas9 for optogenetic genome editing. *Nat Biotechnol*. 2015 Jul ; 33 (7) : 755-60. doi: 10.1038/nbt.3245.
- 17) Nihongaki Y, Furuhashi Y, Otabe T, Hasegawa S, Yoshimoto K, Sato M. CRISPR-Cas9-based photoactivatable transcription systems to induce neuronal differentiation. *Nat Methods*. 2017 Oct ; 14 (10) : 963-966. doi: 10.1038/nmeth.4430.
- 18) Nihongaki Y, Otabe T, Ueda Y, Sato M. A split CRISPR-Cpf1 platform for inducible genome editing and gene activation. *Nat Chem Biol*. 2019 Sep ; 15 (9) : 882-888. doi: 10.1038/s41589-019-0338-y.
- 19) Yu Y, Wu X, Guan N, Shao J, Li H, Chen Y, Ping Y, Li D, Ye H. Engineering a far-red light-activated split-Cas9 system for remote-controlled genome editing of internal organs and tumors. *Sci Adv*. 2020 Jul 10 ; 6 (28) : eabb1777. doi: 10.1126/sciadv.abb1777.
- 20) Hörner M, Jerez-Longres C, Hudek A, Hook S, Yousefi OS, Schamel WWA, Hörner C, Zurbriggen MD, Ye H, Wagner HJ, Weber W. Spatiotemporally confined red light-controlled gene delivery at single-cell resolution using adeno-associated viral vectors. *Sci Adv*. 2021 Jun 16 ; 7 (25) : eabf0797. doi: 10.1126/sciadv.abf0797.
- 21) Yu D, Lee H, Hong J, Jung H, Jo Y, Oh BH, Park BO, Heo WD. Optogenetic activation of intracellular antibodies for direct modulation of endogenous proteins. *Nat Methods*. 2019 Nov ; 16 (11) : 1095-1100. doi: 10.1038/s41592-019-0592-7.
- 22) Gil AA, Carrasco-López C, Zhu L, Zhao EM, Ravindran PT, Wilson MZ, Goglia AG, Avalos JL, Toettcher JE. Optogenetic control of protein binding using light-switchable nanobodies. *Nat Commun*. 2020 Aug 13 ; 11 (1) : 4044. doi: 10.1038/s41467-020-17836-8.
- 23) Huang Z, Wu Y, Allen ME, Pan Y, Kyriakakis P, Lu S, Chang YJ, Wang X, Chien S, Wang Y. Engineering light-controllable CAR T cells for cancer immunotherapy. *Sci Adv*. 2020 Feb 19 ; 6 (8) : eaay9209. doi: 10.1126/sciadv.aay9209.
- 24) Nguyen NT, Huang K, Zeng H, Jing J, Wang R, Fang S, Chen J, Liu X, Huang Z, You MJ, Rao A, Huang Y, Han G, Zhou Y. Nano-optogenetic engineering of CAR T cells for precision immunotherapy with enhanced safety. *Nat Nanotechnol*. 2021 Dec ; 16 (12) : 1424-1434. doi: 10.1038/s41565-021-00982-5.
- 25) Yu Y, Wu X, Wang M, Liu W, Zhang L, Zhang Y, Hu Z, Zhou X, Jiang W, Zou Q, Cai F, Ye H. Optogenetic-controlled immunotherapeutic designer cells for post-surgical cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2022 Oct 26 ; 13 (1) : 6357. doi: 10.1038/s41467-022-33891-9.

- 26) Tahara M, Takishima Y, Miyamoto S, Nakatsu Y, Someya K, Sato M, Tani K, Takeda M. Photocontrollable mononegaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 11 ; 116 (24) : 11587-11589. doi: 10.1073/pnas.1906531116.
- 27) Fushimi K, Miyazaki T, Kuwasaki Y, Nakajima T, Yamamoto T, Suzuki K, Ueda Y, Miyake K, Takeda Y, Choi JH, Kawagishi H, Park EY, Ikeuchi M, Sato M, Narikawa R. Rational conversion of chromophore selectivity of cyanobacteriochromes to accept mammalian intrinsic biliverdin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 23 ; 116 (17) : 8301-8309. doi: 10.1073/pnas.1818836116.
- 28) Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, Arleo A, Galluppi F, Martel JN, Esposti SD, Delaux A, de Saint Aubert JB, de Montleau C, Gutman E, Audo I, Duebel J, Picaud S, Dalkara D, Blouin L, Taiel M, Roska B. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med*. 2021 Jul ; 27 (7) : 1223-1229. doi: 10.1038/s41591-021-01351-4.
- 29) Zhao EM, Zhang Y, Mehl J, Park H, Lalwani MA, Toettcher JE, Avalos JL. Optogenetic regulation of engineered cellular metabolism for microbial chemical production. *Nature*. 2018 Mar 29 ; 555 (7698) : 683-687. doi: 10.1038/nature26141.
- 30) Zhao EM, Suek N, Wilson MZ, Dine E, Pannucci NL, Gitai Z, Avalos JL, Toettcher JE. Light-based control of metabolic flux through assembly of synthetic organelles. *Nat Chem Biol*. 2019 Jun ; 15 (6) : 589-597. doi: 10.1038/s41589-019-0284-8.