

○戦略目標「革新的な細胞操作技術の開発と細胞制御機構の解明」の下の研究領域

細胞操作

研究総括：宮脇 敦史（理化学研究所 脳神経科学研究センター・光量子工学研究センター チームリーダー）

副研究総括（さきがけ担当）：山本卓（広島大学 ゲノム編集イノベーションセンター 教授・センター長）

研究領域の概要

本研究領域は、細胞制御の機構に関する操作と理解をインタラクティブに進めることにより、ライフサイエンスの幅広い分野にインパクトをもたらす技術革新の創出を目指します。

ここでは「細胞制御」における細胞を、個体や組織を構成する要素、または各種オルガネラから構成される集合システムと捉えます。10の6乗個以上の細胞をすり潰して生化学実験に供するような従来の解析手法に対して、近年のシングルセルオミクス解析およびバイオイメージング技術による時空間解析は、細胞個々のパーソナリティやインテグリティを尊重しながら、細胞制御機構に関するより詳細かつ多面的なデータをもたらしてくれています。こうしたデータ量の爆発的増大と歩調を合わせたかのように人工知能の基盤技術が広く伝播し、データ分析の高速化が実現しています。

ただしデータの量が増えても細胞制御機構の理解が深まるとは限りません。複雑なシステムを支配する因果関係を暴くには、ある特定の要素の働きを操作してシステム全体あるいは他の要素の振る舞いを調べるのが有効です。そこで本研究領域は、技術開発の側に立って、細胞制御機構の操作（以降、細胞操作と略称）に焦点を合わせる方針をとります。解析に伴って必然的に起こる対象への操作を定量的に扱う必要を認識しつつ、対象を自在に操作する技術の開発を鋭意進めます。既存の技術に潜むノビシロを粘り強く追及することは大切であり、現在の細胞操作の中心的要素技術、たとえば、ゲノム編集や光・化学遺伝学を、最先端技術を駆使して改善すれば、精度向上や多様化の点で相応の進歩が達成されるでしょう。細胞操作を支援するハードウェアやソフトウェアも併せて開発する必要があります。異分野技術とのクロスオーバーを網羅的に行うことで飛躍的進歩を起こす試みも大切です。一方で、全く新しい細胞操作のための要素技術をゼロから創り上げ、細胞制御機構の新局面を開拓する試みが必要です。

細胞は驚嘆すべき謎をたくさんはらんでいます。細胞は、科学の常識で凝り固まった研究者を避けて、無邪気に接する研究者に心を許してその制御機構を開示してくれるのでしょう。細胞操作とは「細胞を遊ぶ」ことであると捉えていきます。参画研究者が失敗を恐れず

細胞を遊びぬく環境を創りたいと思います。細胞遊びを巡って生まれる操作と理解のスパイラルが、領域の外とも相互作用しながら正に成長し、どこかでたとえ小さくても新しい渦を創ることを望みます。想定外の展開を積極的に取り込み、採択された各研究チームが設定目標を大胆に見直しながら研究を進めることで、領域自身もしなやかな成長を図ります。

<副研究総括より：さきがけ研究についての概要（補足）>

さきがけ領域では、CREST「細胞操作」の方針を踏まえ、細胞制御機構に関する新たな知見の創出と革新的細胞操作技術の開発（操作ツールの開発を含む）を目指す意欲的かつ斬新な提案を期待します。

近年、オプトジェネティクスやゲノム編集を基盤技術として、細胞操作のための様々な発展技術（エピゲノム編集など）の開発が競って進められています。これら新規技術の開発は単なる要素技術の組み合わせでなく、未知の微生物種からの機能分子の特定や構造生物学的なアプローチ、進化工学を取り入れた機能の高度化が必要とされます。細胞制御機構の解明には、新規の細胞操作技術の活用に加えて、AI やビッグデータ解析などのデータ駆動型アプローチや数理モデル解析を融合したアプローチも重要であり、これにより様々な分野で応用可能な制御技術へ道が拓けるでしょう。

革新的細胞操作技術の開発には、地球上の多様な生物のもつ優れた機能に注目することも重要です。この生物種特有の機能を発揮させるためには、人工染色体技術や合成生物学的手法の導入も有効です。さらに、操作した細胞の個体レベルでの活用や個体内での細胞操作を目指す課題設定も重要であり、それらの研究成果が創薬や品種改良に直結する革新的なイノベーションにつながるものと期待されます。

以上を踏まえ、さきがけ領域では、領域内での異分野連携を積極的に推進することにより、次世代のライフサイエンスの基盤技術となる新規の細胞操作技術の創出を目指します。

募集・選考・領域運営にあたっての副研究総括の方針

※ CREST「細胞操作」の研究総括方針を末尾に記載していますので、必ずお読みください。

1. 期待される研究開発課題

細胞制御の機構に関する操作と理解に関連した以下の項目の単一あるいは組み合わせでの提案を期待しています。

- (1) 細胞操作ツールと細胞操作技術の開発
- (2) 細胞制御機構の解明
- (3) 個体における細胞操作技術の開発
- (4) 社会実装を目指した細胞操作技術の開発

(1) と (2) については、標的分子やオルガネラを操作するための新規の技術の開発と

高度化を目指した研究を想定します。ここでは既存のオプトジェネティクスやゲノム編集技術を超える新規の革新的操作ツールの開発を対象とします。特に CRISPR-Cas9 やロドプシンを超える操作ツールの開発への挑戦は重要です。既存技術の組み合わせは重要である一方、基礎科学と産業分野へ向けたオリジナリティの高い技術の創出を期待します。細胞操作技術の開発では、様々な生物（微生物）の有する多彩な機能の解明から制御法を模索することも重要です。例えば、高い放射線耐性を示す生物種（微生物を含む）では、断片化されたゲノムを正確に修復する機能を有しており、このような機能に着目して DNA 修復に関わる機能分子の同定やその制御機構の解明から新しい細胞操作技術の開発が期待されます。また、ミトコンドリアや葉緑体などのオルガネラの制御技術は十分に開発が進んでいない領域と考えられ、本さがけ領域では重要な課題と位置づけています。

(3) については、(1) の開発および (2) の知見をもとに作製した細胞を個体で活用する技術や個体内での改変によって細胞制御を実現する技術の開発を目指します。ここでの開発には、人工染色体技術や合成生物学的手法も重要となります。現状では、多くの生物種の細胞操作に有用な染色体レベルの改変技術は確立されておらず、受精卵や幹細胞を利用した新規の技術開発によって複数の操作ツールやプローブを個体内で発現する制御系の確立が必要とされます。個体内での改変では、操作ツールやプローブの送達法の開発も重要な課題と位置づけています。

(4) については、細胞操作技術が産業分野においても大きなインパクトをもつことから、バイオものづくり、アグリ分野や創薬治療分野における社会実装を意識した研究開発が重要となります。基礎技術開発の段階から、知的財産や社会受容の問題を意識し、研究者が社会的ニーズを理解することが重要なポイントとなります。

2. 研究期間と研究費

研究期間は3年半以内とします。当初研究費は、1課題あたり総額3千~4千万円（直接経費）を上限とします。採択にあたっては研究費の調整を行う場合がありますので、予めご了承ください。

3. その他留意事項

本さがけ研究の公募は、2024年度1回のみの予定です。

【参考：CREST「細胞操作」の研究領域の概要／募集・選考・研究領域運営にあたっての研究総括の方針】

1. 背景

現代のライフサイエンスにおける細胞操作の位置付けは「研究領域の概要」に記したとおりです。最先端の細胞操作技術を代表するものとして、ゲノム編集と光遺伝学が挙げられま

す。両技術の成り立ちについて共通するのは、根源的な現象や物質の発見において日本の科学が著しく貢献しながら、コンセプトを掲げてフラッグシップのポジションを占めているのが欧米の科学であることです。我が国でも、戦略的に基礎と応用の間の往来や融合を促し、想像力溢れる研究プロジェクトを無条件にサポートすることで、日本科学の日本科学による世界のための技術革新の創出が可能となるでしょう。今回はそのような技術革新を、いまだ発展途上の細胞操作の分野で起こすことを考えます。

2. 期待される達成目標と具体的な研究開発課題例

初年度の募集ではあまり目標や課題を特定しません。次年度からは幾らか焦点を明確にする予定です。細胞操作の内容に関連してあえて以下のようなカテゴリーを記してみましたが、研究提案作成の際は忘れていただいて構いません。

- (1) 多細胞社会（個体やオルガノイドを含む）における先端的細胞操作技術の開発
- (2) 細胞内現象を解析するための先端的細胞操作技術の開発
- (3) 画期的な細胞操作技術の開発
- (4) 細胞操作の定量的計測
- (5) 細胞操作技術の社会的要請などに関する調査研究

(1) は特定の細胞の挙動を操作するもので、内容的には一番多いと予想されます。(2) は細胞内の特定のオルガネラや分子を操作するもので、(1) に次いで多いと予想されます。

(1) と (2) は系の境界設定が異なるだけで、実質的に重なりが大きいと思われます。いずれもいわゆる最先端の細胞操作技術の範疇にあると言えます。これらをピボットとして、さまざまな異種技術とのクロスオーバーが提案されることを期待します。また、これらの実践的開発を通して、身近な細胞の制御機構に関する謎を解こうとする意欲的な研究提案をおおいに期待します。対象となる細胞は、すべての生物種に広げたいと思います。実際、CRISPR-Cas9 や微生物ロドプシンの（古）細菌や藻類における制御機構もいまだ謎に満ちていると言えます。

(3) は未知数の可能性を秘めた内容です。(4) は最先端とは言えないかもしれません。

(5) は領域全体で取り組むべき内容かもしれません。以下にこれらについて半ば偏った説明を加えます。このような研究提案があるかどうかは予想がつきませんが、もし採択されて参画することになれば、本研究領域を特徴づけるものとなるでしょう。もちろん、(6) 以降の、すなわち、他にも異色の研究提案があれば歓迎します。

(3) 画期的な細胞操作技術の開発

生命体は、太古より、電磁波、粒子線、音波、圧力、電流、熱、乾燥、馴染みのないガスや化合物などに晒されてきました。逞しく生き延びるため、外界にある様々な因子から身を

守るための堅牢な細胞システムを装備してきました。またそうした因子を上手く活用する
或いは自ら産生する精巧なデバイスを創ってきました。さらに、感染、寄生、共生のように
異種生命体との持続的な関わりにおいて狡猾なデバイスを創ってきました。昨今流行りの
「細胞操作技術」には、人間目線で特殊と思われるデバイスを、生物のドメインや界を越え
て複製し、人間本位に洗練化や多様化を図るものが多くあります。複製の異所性が大きいほ
ど、すなわち遺伝的距離が遠いほど、発現が難しい代わりにバイオ直交が実現しやすい傾向
があると言えるでしょう。細胞操作技術の進歩は日進月歩と言われますが、そのノビシロも
また我々の想像を超えて計り知れません。現時点で地球上に存在する生命体のデバイスの
ほとんどを人間は活用できていないし、知りえてもいないはずで。生物分類学者の有志を
募って、細胞操作に使えるような現存デバイスを予言的に概観する試みも重要でしょう。さら
に、生命誕生から今に至るまでに、優れたデバイスを武器に繁栄しながら何らかの理由で絶
滅した（しかも化石にも残ることのない）生命体が数多く存在したはずで。失われたデバ
イスをコンピュータシミュレーションで取り戻すことを夢見てもよいと思います。

（４） 細胞操作の定量的計測

言葉の問題ですが「細胞操作」とは本来は、細胞の個々を突つつく、撫でる、掴むなどの
手作業や、あるいは細胞の群を蒔く、集める、壊すなどの機械作業を指すことが一般的です。
培養細胞は人工の環境下に在るのでいつもいろいろな操作を受けています。たとえば細胞
核への遺伝子導入の際、どういう状態・条件でガラス管を刺入すると一番 DNA 傷害が少ない
のか？またたとえば培養細胞をほぐして掻き取ったり g をかけて回収する際、どの段階で
一番ストレスがかかるのか？細胞操作を当たり前のように行ってきた研究者が抱く素朴な
疑問でしょう。そこで、様々な工程に注目し、細胞の操作と反応を定量する計測法を考案し
ます。両量間の相関を調べることで、操作される細胞の状態バラツキを解析します。すでに
iPS 細胞や幹細胞の増殖や分化を制御する需要に沿って、こうした技術の確立が期待されて
います。日本が誇るクラフトマンシップをベースに、バイオイメージング、精密工学、ロボ
ティクス、材料科学などを巻き込んで新たに発展する余地があると思われま。

（５） 細胞操作技術の社会的要請などに関する調査研究

将来の社会実装をグローバルに進めるうえで国際的な条約などを主体的に理解しておく
必要があると思われま。遺伝子組み換えやゲノム編集による成果物が多いのが本研究領
域の特徴です。生物多様性条約カルタヘナ議定書（国内ではカルタヘナ法）にどう向き合
うかを考えま。先進国の中では未だ米国がこの条約を批准しておらず、当該問題の複雑さを
窺い知ることができます。身近なところでは、実験中の遺伝子組み換え魚が近くの川に逃亡
したと仮定し、その生存や生態系への影響などを、パラメータを様々に設定してシミュレ
ーションする演習は積極的に行っておいてよいでしょう。

3. 研究期間と研究費

研究期間は5年半以内とします。当初研究費は、1課題あたり総額3億円（直接経費）を上限とします。採択にあたっては研究費の調整を行う場合がありますので、予めご了承ください。発展的柔軟性の重要性を考慮し、小規模チーム構成（ミニCREST）でのスタートも歓迎します。ミニCRESTとしての予算上限は設けませんが、規模や内容に見合った予算計画を記載してください。研究期間中に規模拡張のための追加支援を行う可能性があります。

4. 提案に関する留意事項

原則的にCRESTはチーム型研究です。チームを構成する研究者がそれぞれの強みを活かし相乗効果を生み出すような体制を練ってください。しかしながら、チームづくりは時間がかかるものです。‘彼是のチームメンバー求ム’の状態でも提案する場合もあり得るでしょう。