

研究領域

「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」

事後評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域では、光操作技術の開発および応用による生命機能の高度理解と制御を目的とします。

近年、オプトジェネティクスなどの光操作技術の進展により、生命科学研究のあり方が大きく変わろうとしています。これらの技術は、高い時空間分解能での機能制御を特徴とすることから、生命機能の理解に飛躍的な進展をもたらしつつあります。光の特性を活かした生命機能の制御技術は、可逆性・即時性などの他にない技術特性等からも今後は多様な分野への急速な展開が予想されます。

一方で、これらの技術は生命機能の解明に向けて決して万能とは言えません。例えば、光源毒性による生体への影響や因子導入による機能障害、さらには光タンパク質の精密制御など、技術が浸透しつつある現在もなお多数の課題が挙げられています。また、将来の医療応用を見据えた場合、光照射や因子導入の生体侵襲そのものが臨床展開への大きな障害となることは容易に類推できます。

以上のような背景から、本領域では、上記課題を克服する光操作技術の開発とそれらを活用する生命機能の制御動作原理の解明を行います。具体的には、脳・神経、免疫、発生、再生、がんなどの多様な生命現象を対象とし、複雑な生体システムの理解と制御を目指します。

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・CRESTにおける事後評価の目的、方法、評価項目及び基準に沿って実施した。

2-2. 評価対象研究代表者及び研究課題

2017年度採択研究課題

- (1) 磯村 宜和（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授）
シナプス光遺伝学を用いた脳領域間シグナル伝播機構の解明
- (2) 小澤 岳昌（東京大学大学院理学系研究科 教授）
定量的光操作と計測技術を基軸とする生体深部の細胞応答ダイナミクスの解析
- (3) 神取 秀樹（名古屋工業大学大学院工学研究科 特別教授）
細胞内二次メッセンジャーの光操作開発と応用
- (4) 野田 昌晴（東京工業大学科学技術創成研究院 特任教授）
オプトバイオロジーの開発による体液恒常性と血圧調節を司る脳内機構の解明
- (5) 和氣 弘明（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）
ホログラム光刺激による神経回路再編の人為的創出
- (6) 渡邊 大（京都大学大学院医学研究科 教授）
自由行動下での神経情報操作・解読技術の開発と意思決定の神経基盤解明への応

用

2016年度採択研究課題（1年追加課題）

- (1) 松田 道行（京都大学大学院生命科学研究科 教授）
ミクロからマクロまでシームレスに細胞と会話する光技術の開発
- (2) 柳沢 正史（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 機構長・教授）
光を用いた睡眠の機能と制御機構の統合的解析

2-3. 課題事後評価会の実施時期

2022年11月28日（月曜日）

2022年12月 各研究者からの研究報告書に基づき研究総括による事後評価（1年追加支援課題）

2-4. 評価者

研究総括

影山 龍一郎 理化学研究所脳神経科学研究センター センター長

領域アドバイザー

石井 優 大阪大学大学院医学系研究科／生命機能研究科 教授

伊藤 博康 浜松ホトニクス（株）取締役役員室 顧問
／光産業創成大学院大学 副学長・特任教授

狩野 方伸 東京大学大学院医学系研究科 教授

河村 悟 大阪大学 名誉教授

清末 優子 理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー

小早川 令子 関西医科大学附属生命医学研究所 教授

武田 洋幸 東京大学大学院理学系研究科 教授

永井 健治 大阪大学産業科学研究所 教授

南部 篤 自然科学研究機構生理学研究所生体システム研究部門 教授

濡木 理 東京大学大学院理学系研究科 教授

外部評価者

該当なし

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： シナプス光遺伝学を用いた脳領域間シグナル伝播機構の解明
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者
磯村 宜和（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授）
主たる共同研究者
大塚 稔久（山梨大学大学院総合研究部 教授）
渡部 文子（東京慈恵会医科大学臨床医学研究所 教授）

3. 事後評価結果

○評点：**公開**

A 優れている

○総合評価コメント：**公開**

本課題は、軸索終末（プレシナプス）の光刺激によって軸索を逆行するスパイクを発生させると、神経細胞の細胞体からプレシナプスに向かって伝達するスパイク信号と衝突することで両スパイクが消失するという「スパイク・コリジョン」現象を用いて、広範囲の脳領域間の神経信号の伝達を追跡する Multi-Linc 法を提唱する独創的な研究課題である。

研究期間において、ハードウェアとソフトウェアの両面の開発により、既存の Multi-Linc 法を完全自動化・並列化した次世代 Multi-Linc 法の開発に成功した。ラットを用いた実証実験により、次世代 Multi-Linc 法が大脳皮質の神経投射を同定できることを示した。加えて、チャンネルロドプシンをプレシナプスに効率良く発現させる新規光刺激ツールの開発や、さらにはトランスジェニックマウス/ラットの作製など、次世代 Multi-Linc 法を運用するための光遺伝学的な基盤技術の整備も進められている。次世代 Multi-Linc 法を生体応用することによる新たな生命機能の解明までは達成されなかったものの、同法を用いて情動制御や報酬の脳内回路とそのメカニズムを解明しようとする生物学研究も実施されている。

本課題で開発された次世代 Multi-Linc 法や様々な光操作の基盤ツールは、神経投射や神経メカニズムの研究に新たな展開をもたらすことが期待される。今後は、当初の目的であった広範囲の脳領域間の神経投射の同定に対して次世代 Multi-Linc 法を活用し、新たな生命現象の解明を進めていくことが望まれる。

以 上

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 定量的光操作と計測技術を基軸とする生体深部の細胞応答ダイナミクスの解析

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者

小澤 岳昌（東京大学大学院理学系研究科 教授）

主たる共同研究者

今吉 格（京都大学大学院生命科学研究科 教授）

榎本 和生（東京大学大学院理学系研究科 教授）

久保田 浩行（九州大学生体防御医学研究所 教授）

島田 林太郎（青山学院大学理工学部 助教）

3. 事後評価結果

○評点：**公開**

A 優れている

○総合評価コメント：**公開**

本課題は、近赤外光で駆動する光操作ツールとラマン測定装置とを組み合わせることで、生体深部で働く細胞内シグナルの近赤外光による定量的制御技術を開発し、マウスの代謝調節と神経幹細胞分化の動的メカニズム解明を目指した。

光操作ツールの開発においては、光応答型インスリン受容体やその下流分子のリン酸化を誘導可能な光操作モジュールが開発され、さらには光制御システムの数理モデル構築も実施された。開発されたツールの生体への応用と生命機能の解明においては、マウスへの応用によって、海馬での神経幹細胞の休眠・活性化の制御に関わる因子の同定に成功した。また、ランタニドナノ粒子からのアップコンバージョンを利用した手法および近赤外光感受性タンパク質を利用した手法により、近赤外光によって肝臓での光制御が可能になった。なお、ラマン測定装置の開発においては、ラマンエンドスコーピーシステムの開発まで至ったものの、マウスの肝臓におけるグリコーゲン定量の可能性を示すにとどまった。

本課題では、体深部での細胞内シグナルの定量的操作に対し有用な技術となる可能性が見込まれる光操作ツールの開発に貢献したといえる。本課題で開発された光遺伝学ツールの脳・肝臓以外の臓器への応用を含め、今後も継続的に有用な光制御ツールの開発に取り組んでいただきたい。

以上

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞内二次メッセンジャーの光操作開発と応用
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者

神取 秀樹（名古屋工業大学大学院工学研究科 特別教授）

主たる共同研究者

寺北 明久（大阪公立大学大学院理学研究科 教授）

日比 正彦（名古屋大学大学院理学研究科 教授）

山下 高廣（京都大学大学院理学研究科 講師）

3. 事後評価結果

○評点：**公開**

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：**公開**

本課題は、Ca²⁺イオンや環状ヌクレオチド等の濃度を光で自在に制御する光操作ツールを開発し、それらをゼブラフィッシュの脳神経回路に応用し、新たな生物学的知見を得ることを目指した。

本課題において、新規ロドプシンとして、ヘリオロドプシン、シゾロドプシン、ベストロドプシンを発見し、構造や機能を解析した。また、光サイクルでGタンパク質活性化が制御される動物ロドプシンの発見と光操作ツールへの改変に成功した。本ツールは多くの組織で汎用的に利用することが可能であり、今後、多くの細胞機能の研究に資するものと期待される。高い光感度をもつ陽イオン透過型チャンネルロドプシンは、予想に反してCa²⁺イオンを透過しないことが明らかになったが、その特徴と光感度の高さから、神経科学分野において新たな光操作ツールとして利用されているほか、産業界との連携によって視覚再生への応用も試みられており、科学技術イノベーションへの寄与が期待される。加えて、開発された光操作ツールをゼブラフィッシュに発現させ、その活性を測定し、神経活動や心臓の機能を制御する能力の高い光操作ツールであることを実証した。

本課題は、多くの新規ロドプシンの発見と光操作ツールの作出など研究期間において優れた成果を挙げており、光遺伝学ツールの展開に大きく貢献したといえる。今後は開発したツールを新たな生命機能解明の研究に応用し、その実用性をより一層実証していただきたい。

以上

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： オプトバイオロジーの開発による体液恒常性と血圧調節を司る脳内機構の解明
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者
野田 昌晴（東京工業大学科学技術創成研究院 特任教授）
主たる共同研究者
大倉 正道（九州保健福祉大学大学院医療薬学研究科 教授）
亀井 保博（自然科学研究機構基礎生物学研究所 特任教授）
作田 拓（自然科学研究機構基礎生物学研究所 助教）

3. 事後評価結果

○評点：**公開**

B やや劣っている

○総合評価コメント：**公開**

本課題では、近赤外光照射によって加温することで局所的に遺伝子発現を制御する手法や、複数種のニューロンあるいは複数の神経核の活動を同時に観察し、活性化した神経細胞を同定する解析技術（マルチファイバー解析法）の開発を行い、それらを用いて体液恒常性や血圧調節を担う脳内機構と神経回路を明らかにすることを目指した。

本課題によって、体液 Na^+ 濃度上昇による血圧上昇の脳内機構の解明や脳内ナトリウムセンサー分子の新規同定、また CCK ニューロンが主導する水分または塩分摂取抑制機構の同定など、体液恒常性と血圧調節の脳内分子メカニズムについて、非常に優れた基礎研究としての成果が得られている。

その一方で、光の特性を活用した新たな生命現象の解明については、当初計画されていた哺乳類に適用可能な近赤外光照射による遺伝子発現制御ツールや新規 Ca^{2+} インジケータの開発、及びこれらのツールの体液恒常性と血圧調節の研究への応用は、研究期間内での達成には至らなかった。

本課題で解明された血圧調節の脳内機序は、塩分摂取による高血圧の治療法確立に繋がる可能性がある。また、新規 Ca^{2+} インジケータの開発途上で新たな機能を持つインジケータを発見しており、今後の血圧制御に関わる医療応用を期待したい。

以 上

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ホログラム光刺激による神経回路再編の人為的創出
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者
和氣 弘明（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）
主たる共同研究者
平等 拓範（自然科学研究機構分子科学研究所 特任教授）
鍋倉 淳一（自然科学研究機構生理学研究所 所長）
的場 修（神戸大学大学院システム情報学研究科 教授）

3. 事後評価結果

○評点：**公開**

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：**公開**

本課題では、デジタルホログラフィック技術*と2光子顕微鏡とを組み合わせることによって神経細胞活動の3次元計測を行い、高次脳機能を操作することを目指した。

研究期間において、デジタルホログラフィック技術を組み合わせた2光子顕微鏡の開発に成功し、3次元で複数の細胞を光刺激するシステム、および3次元での高速蛍光イメージングが可能なシステムの実現に成功した。さらに、慢性疼痛モデルマウスにおいて疼痛が慢性化する機序の可視化、人為的な痛みの疑似感覚生成に成功するなど、開発された技術を用いた生物学研究の面でも成果が得られた。本課題において開発された3次元計測技術は、神経科学分野における生命現象の新たな研究を展開できる可能性を示している。

今後は、開発された2光子顕微鏡の一般化や社会実装にも努めていただくとともに、実験動物を用いた高次脳機能の人為的操作の可能性について研究をより進めていくことが期待される。

*デジタルホログラフィック技術：物体を通過または反射した物体光と基準となる参照光との干渉強度分布をイメージセンサーで記録して、光波の伝搬計算により元の物体光を計算機で復元・再生する方法。

以 上

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 自由行動下での神経情報操作・解読技術の開発と意思決定の神経基盤解明への応用
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者
渡邊 大（京都大学大学院医学研究科 教授）
主たる共同研究者
石川 正俊（東京大学情報基盤センター 特任教授）

3. 事後評価結果

○評点：**公開**

A 優れている

○総合評価コメント：**公開**

本課題は、脳神経細胞の活動を単一細胞レベルの精度で計測する技術を開発し、さらにその技術を用いて自由行動下の動物個体における意思決定の神経基盤を解明することを目指した。

研究期間前半では、チーム内での密接な連携体制のもと、高性能の膜電位センサーの開発、マルチカラー内視顕微鏡イメージングでの光照射制御技術などの技術開発が進められた。期間の後半では、より高感度な膜電位センサーの改良、高速・高感度のイメージング技術の開発と内視顕微鏡イメージングへの適応により、単一細胞精度で神経活動および細胞内シグナル動態を追跡可能な内視顕微鏡イメージング技術の開発に成功した。加えて、開発された内視顕微鏡を用いて、自由行動下のマウスから長期間にわたり脳神経細胞の活動電位を測定することに成功した。

開発された膜電位センサーを生体に応用し、新たな生命機能を解明するまでには至らなかったものの、内視顕微鏡イメージングを利用してマウスにおける認知・意思決定機構の神経基盤に関する生物学研究を進展させた。

本研究課題によって開発された膜電位計測のシステムは、神経科学研究に新たな展開をもたらす可能性が見込まれる有用な技術である。今後は国内外の研究コミュニティへの普及や、他の研究チームとの共同研究にも努めていただきたい。

以上

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ミクロからマクロまでシームレスに細胞と会話する光技術の開発
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者
松田 道行（京都大学大学院生命科学研究科 教授）

3. 事後評価結果

○評点（2021年度事後評価時）：**公開**

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：**公開**

（以下、2021年度課題事後評価時のコメント）

本課題は、細胞内情報伝達分子を制御する光スイッチを開発し、組織・個体レベルで分子活性の観察と操作を可能とする技術基盤を構築することで、新たな生命科学のブレークスルーを目指している。光スイッチの開発においては、赤色光および近赤外光に応答する光遺伝学ツールの発色団であるフィコシアノビリリン（PCB）を動物細胞で合成させる産生系を確立し、その応用を広げた。さらに、赤色 FRET*バイオセンサー、蛍光と発光のハイブリッド型バイオセンサーの開発も行った。開発した技術を用いて、細胞の増殖や癌化に関わるタンパク質である ERK の酵素活性が波状に伝搬する現象（ERK 活性波）を可視化するとともに、その上皮細胞集団運動およびマウス内耳形成過程における生物学的意義を明らかにした。ERK 活性波の重要性は様々な生命現象で見出されており、本課題で開発された技術は、今後幅広く利用されることが期待できる。従来の光遺伝学分野では、その生物学的応用の多くは脳神経組織に限定されていた。本課題では、細胞運動、がん、免疫など、脳神経系以外を含めた多様な生命現象において、光遺伝学ツールの展開に貢献したといえる。今後も、開発された光遺伝学ツールおよび遺伝子導入マウスの他研究者への提供や、高次生命維持に重要なシグナル伝達の可視化に取り組んでいただきたい。

*FRET：分子間の共鳴によりエネルギー移動が起こる現象のこと。

（2022年12月 追記）

1年追加支援によって、上皮細胞集団運動の時の先導細胞と後続細胞の差異を、光遺伝学ツールを用いて解明した。研究期間内に開発された光遺伝学ツールの PCB を用いた組織深部イメージングの改良にも取り組んでおり、支援期間中に科学技術イノベーションに貢献する研究が展開されたと言える。

以 上

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 自由行動下での神経情報操作・解読技術の開発と意思決定の神経基盤解明への応用
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者
柳沢 正史（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 機構長・教授）
主たる共同研究者
Lazarus Michael（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 准教授）

3. 事後評価結果

○評点（2021年度事後評価時）：**公開**

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：**公開**

（以下、2021年度課題事後評価時のコメント）

本課題では、「眠気」に関する分子を光学的に計測したり制御したりする技術と、生化学や電気生理学的手法を組み合わせることで、その分子機構を統合的に解明し、睡眠の根本的な謎に挑んだ。

新規発見した睡眠欲求を惹起する因子 salt-inducible kinase 3 (SIK3) の可視化および生理的動態の検討、生体脳内の神経活動を光遺伝学操作と同時に観察可能な超小形蛍光顕微鏡の開発、線虫の睡眠に関するハイスループット解析系の開発など、独創的かつ優れた研究成果が得られている。特に、睡眠覚醒制御に関わる神経機能の解析に用いることを目的とした光遺伝学ツールの開発においては、開発および評価の過程で冬眠様状態を光誘導する技術の開発に成功し、社会的にも大きく注目された。冬眠のメカニズムの解明に向けた基礎研究の進展に大きく貢献する想定外の成果であり、新たな展開が期待される。

眠気の分子メカニズムと生理的役割について、新規睡眠薬の開発などの医療応用も視野に入れ、今後も世界最先端の研究開発を進めていただきたい。

（2022年12月 追記）

1年追加支援により、研究期間内に発見された新規睡眠惹起因子 SIK3 を活性化する化合物を発見し、さらに化合物を光制御できるよう改良を進めている。これは光操作によって睡眠を制御できる可能性が見込まれる成果であり、支援期間中に想定以上の研究成果が得られたと言える。

以上