

## CREST「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」 研究領域中間評価報告書

### 総合所見

本研究領域「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（オプトバイオ）」は、文部科学省の策定した戦略目標「生命科学分野における光操作技術の開発とそれを用いた生命機能メカニズムの解明」のもとに、平成28年度（2016年度）に発足し、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指している。

研究総括と領域アドバイザーにより採択された研究課題は、光操作ツールの開発とそれを用いた生命機能の解明との両輪で研究を推進することが可能となるチーム編成を前提としており、戦略目標に基づいた研究テーマを実行するために、研究者の専門性と所属ともにバランス良く構成されたチームが採択されている。

領域アドバイザーは大学、研究所などに属する各分野の専門家ばかりでなく産業界からの参加もあり、適切に構成されている。

また、領域ポートフォリオそのものが、達成目標に向けた研究総括の研究マネジメント力が発揮されていることを明確に示している。さらに、コロナ禍でも遠隔等で、サイトビジット、研究領域会議を行い、ここで指摘された事項を全研究代表者に伝達し、指導や助言を適切に行い、フィードバックしている。

領域の3本柱である（1光操作技術、2観察技術、3生命機能解明）に関して、基礎研究的な論文、技術を利用した論文、社会実装につながる特許出願など成果が順調に出てきている。具体的には、486報の論文発表、26件の国内・国際特許出願があり、高い生産性を示している点は、評価に値する。特に、論文は国際的トップジャーナルに掲載されており、被引用件数も多く、独創性・高い国際的優位性を有している。

また、産学連携による大学発のベンチャー企業の立ち上げ、遺伝子治療薬開発を目指すオープンイノベーション研究の開始、企業との製品化に向けた共同研究が行われるなど、本研究領域の研究成果を通じた高い社会的波及効果も期待される。研究代表者が文化功労賞、紫綬褒章、学術振興会賞などを受賞するなど、研究に対する高い外部からの評価も受けている。

上記に加え、チーム間の共同研究や情報共有を積極的に行い、国内外の他の研究機関や異分野との連携・協力を積極的に推進している。

以上より、生命科学研究に大きな価値と進展をもたらす可能性のある光操作技術が、その真価を発揮できるように、緻密かつ徹底した研究マネジメントが行われており、大きなインパクトが期待できる挑戦的な課題の設定とその進捗フォロー、柔軟な予算措置、充実した領域アドバイザーの構成が、研究成果のドライビングフォースになっているといえる。すなわち戦略目標の達成に必要な研究マネジメントが着実に実施されている。

世界で極めて注目度の高い、生命科学分野における光操作技術、その評価・計測技術、そして、これら技術による生命への貢献という達成目標に向け、研究が順調に進められており、CREST 研究事業が狙う社会的・経済的観点からの貢献度も高い。

以上を総括し、本研究領域は総合的に特に優れていると判断できる。

## 1. 研究領域としての成果について

### (1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

本研究領域では、光操作ツールの開発とそれを用いた生命機能の解明との両輪で研究を推進することが可能となるチーム編成を前提としており、戦略目標である (1) 生命機能を光によって自在に操作する基盤技術の確立、(2) 光操作によって表出する機能の計測技術・解析技術等の開発、(3) 光操作技術を用いた多様な細胞・組織等の生命機能メカニズムの解明を鑑み、第 1 期 (2016 年開始、6 課題)、第 2 期 (2017 年開始、6 課題)、第 3 期 (2018 年開始、4 課題) の 16 研究チームを採択した。生命機能メカニズムの解明という面では、脳、回路、記憶、睡眠・覚醒、行動、代謝、体液・血圧などの研究を先導する生命科学分野の専門家で構成され、技術開発の面においても、ウイルスベクター開発、機能的シナプスタグ開発、遺伝子発現と遺伝子編集の光操作技術開発、ファイバーレス光遺伝学技術開発、細胞内セカンドメッセンジャーの光操作開発、ホログラム顕微刺激技術開発、オールオプティカルな計測・操作技術開発など、多様な技術開発の専門家で構成されており、戦略目標に基づいた研究テーマを実行するために、研究者の専門性と所属ともにバランス良く構成されたチームが採択されていると評価できる。

11 名の領域アドバイザーは、技術系の研究者 5 名、生物系の研究者 6 名から構成され、技術開発と生命機能の解明が連携する研究課題を評価・アドバイス可能な、生物物理、イメージングの専門家や神経、免疫、発生の分野で優れた研究実績をもつ研究者が人選されており、また、所属も国公立、私立、研究所、企業の所属からなり、年齢層においても幅広く、上記 16 研究チームの多様性と包括性をカバーする陣容となっていることから、適切に構成されていると考える。

また、領域ポートフォリオそのものが、達成目標に向けた研究総括の研究マネジメント力が発揮されていることを明確に示している。コロナ禍でも遠隔等で、研究領域会議・アドバイザー会議を毎年行って研究進捗状況の把握と中間評価を行い、ここで指摘された事項を全研究チームへのサイトビジットで研究代表者に伝達し、指導や助言を適切に行い、フィードバックしている。加えて、領域内の共同研究を促進すべく、領域会議の場を活用してチーム間の研究交流と議論を促した結果、全 16 チーム中 13 チームでチーム間の共同研究が行われており、あるチームで開発された技術、分子ツール等を、他のチームで行われる光操作を用いた生命現象解明のために提供したりするなど、領域内の情報交換や交流も活発に

行われ、共同研究の実績も出ており、現在の積極的な領域マネジメントは、大変優れていると評価できる。JST の国際強化支援も利用して 7 件の海外機関への派遣、11 件の海外研究者の招聘、2 件の国際共同研究に対する予算配賦を行い、国内学会やシンポジウムの開催や共催を通して、国内外の他の研究機関や異分野との連携・協力を積極的に推進している。研究加速、チーム間の共同研究推進、国際共同研究の推進、研究成果の展開支援などの観点に、必要性や緊急性の観点を加え、機動的、かつ、柔軟性をもって研究費の追加配賦も行っている。

各課題の中間評価資料からは、研究総括による研究マネジメントにより、想定外の課題や結果をうまく捉え、確実に研究を前に進めていることが裏付けられている。なお、今後は、開発した光操作・計測ツールを使って生命機能のメカニズム解明を加速するマネジメントを一層推進することを期待する。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは特に優れていると評価できる。

## (2) 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況

### ① 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

8 年後のあるべき姿から 3 つのビジョンを設定している。これらは、世界で極めて注目度の高い、生命科学分野における光操作技術の利用価値を高めていくビジョンであり、これを達成するための技術的課題として、生体深部、霊長類への拡大、脳神経分野以外への適用という、かなり高いハードルを設定している。言い換えれば、これらが達成されれば科学的・技術的に大きなインパクトが期待できることになる。各チームが高いハードルを越えるべく、種々の知見を積み重ね、研究成果につなげようとしている、まさに ongoing であることが伝わる状況となっている。そのような状況の中、2016 年から 2020 年 8 月末までの期間において、論文発表数は 486 報、26 件の国内・国際特許出願があり、高い生産性を示している点は、評価に値する。

特に、論文は国際的トップジャーナルに掲載されており、被引用件数も多く、今後の伸びも期待され、独創性と高い国際的優位性を有している。

また、科学的・技術的に大きなインパクトを期待できる研究として、ホログラフィック顕微鏡によって多数の細胞を 3 次元にパターン照明刺激することを可能にする神経回路操作技術開発は今後製品化等が期待される(和氣チーム)。細胞内セカンドメッセンジャーの光操作を可能にする技術開発及び新規ロドプシンの発見(神取チーム)、DNA 組み換えなど遺伝子発現と遺伝子編集を光操作する技術開発(佐藤チーム)、細胞内シグナリングの光による操作と計測技術に代表される生組織で観察し操作できる FRET バイオセンサーを基盤とした光スイッチの開発(松田チーム)、光による睡眠操作など睡眠のメカニズムと機能的意義という根源的問題に取り組む他の追従を許さない独創的研究(柳沢チーム)など戦略目標に対応したそれぞれ国際的に高い科学技術の成果が出ており、国際的に高い水準の成果が

今後とも期待できる。また、光操作がヒトへ応用される前段階としての霊長類での応用研究がこの領域の2チーム（伊佐チーム、松本チーム）で進められており、この点でも世界をリードできると期待される。

以上により、研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献についても、特に高い水準が期待できると評価できる。

## ② 研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

科学的・技術的に大きなインパクトを期待できる研究成果は、生命科学研究に広く応用可能な技術であるため、本領域の推進は社会的・経済的価値の創造に貢献する卓越した研究成果となって世界の注目を集めることが十分に期待できる。

その代表的な事例として、神取チームの新規チャンネルロドプシン GtCCR4 の開発が、その特徴と光感度の高さから研究者だけでなく産業界から注目され、産学連携による大学発のベンチャー企業の立ち上げにつながり、2020年4月より遺伝子治療薬開発を目指すオープンイノベーション研究が開始されており、本研究を通して大きな社会的波及効果も期待される。

和氣チームのホログラフィック顕微鏡の開発で光のパターン照射で活性化する技術は、2018年にニコンソリューションズとの共同研究に発展しており、今後製品化等が期待される。

柳沢チームの睡眠の本質に迫る研究も、社会的に大きなインパクトが期待できる。

さらに、26件の国内・国際特許出願という状況は、産業・経済学的観点から、中間評価の時点で研究領域として十分な研究成果であり、実装も含めて、これから益々期待が高まる。

なお、本研究領域は、5年後・10年後を見据えて、大きな研究成果が得られることを目指しており、必ずしも、多くの特許出願を目指す必要はないと考えるが、実用化に近い成果が得られている場合は、幅広く特許出願をすることを推奨する。

また、「朝日賞」「文化功労者」（柳沢）、「紫綬褒章」（河西）、「日本学術振興会賞」（倉永）、「内藤記念科学振興賞」（神取）など著名な褒章を受賞していることが示すように、本研究領域の研究代表者による社会的・学術的貢献が目に見える形で評価されており、今後もさらなる発展が見込まれる。

以上により、研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献についても、特に高い水準が期待できると評価できる。