

戦略的創造研究推進事業
—CREST(チーム型研究)—

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」

研究領域中間評価用資料

研究総括：影山 龍一郎

2021 年 1 月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標.....	1
(2) 研究領域.....	4
(3) 研究総括.....	5
(4) 採択研究課題・研究費.....	6
2. 研究総括のねらい.....	8
3. 研究課題の選考について.....	10
4. 領域アドバイザーについて.....	14
5. 研究領域のマネジメントについて.....	15
6. 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況について.....	17
7. 総合所見	20

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標¹

①目標名

「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」

②概要

近年、光の特性を利用した生命機能の制御技術が飛躍的な進展を遂げている。例えば、光遺伝学は、光感受性タンパク質を遺伝子工学の手法により特定の細胞に発現させ、その機能を特定の波長の光照射によって高い時間精度で操作する技術として脳・神経科学分野で急速に浸透している。本技術は特定の神経活動と行動発現を直接つなげることを可能とし、神経細胞の機能解明の研究パラダイムに革命的な変化をもたらしている。また、最近では脳・神経科学分野だけではなく、酵素活性操作や細胞内シグナル伝達操作、遺伝子発現操作、さらにはゲノム編集操作などの萌芽的な光操作技術も登場し、その研究対象は神経活動から生体の機能全般へと広がりを見せつつある。

以上を踏まえ、本戦略目標では、新しい光操作技術の開発や既存技術の高度化、関連する操作・計測技術等の開発を異分野技術との融合によって推進することで、現在もなお発展途上にある技術課題を克服し、光操作技術を生命科学研究における汎用基盤技術に発展させることを目指す。また、脳・神経科学分野では、細胞の現象から神経回路、さらには個体レベルの行動に至る過程をシームレスにつなげ、様々な脳の動作原理や疾患・障害に関わる神経回路の解明等を目指す。発生・再生・免疫・代謝等の分野においては、光操作技術の最大の特徴である高い空間・時間精度を活用し、多様な細胞・組織等の生命機能メカニズムの解明を目指す。

③達成目標

本戦略目標では、脳・神経科学分野とともに多様な生命科学分野を対象とし、光操作技術を用いて生命現象の理解を目指す。また、技術開発においては、物理学・工学・化学・情報科学等の異分野とも連携・融合し、光操作技術を「生体の様々な機能を操作する汎用基盤技術」へと発展させることを目指す。具体的には、以下の達成を目指す。

- (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

¹ 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」

https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/11293659/www.mext.go.jp/b_menu/houdou/28/03/attach/1368513.htm

(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

④研究推進の際に見据えるべき将来の社会像

③「達成目標」に記載した事項の達成を通じ、以下に挙げるような社会の実現に貢献する。

本戦略目標で見いだされた光操作技術が、生体の機能を担う様々な実態を自在に操作する汎用技術として発展し、生命機能メカニズム解明のための強力な基盤技術として確立されることで、生命科学研究におけるイノベーション創出力が向上した社会。

光操作技術を用いて、現在では解明不可能な生命機能メカニズムを明らかにすることによって、生命科学の知的基盤が強化された社会。また、見いだされたシーズをもとにした、難病を含む様々な疾患メカニズムの解明、さらには診断・治療・予防法の創出による医療革新、作物・家畜の効率的生産法の創出による農業・畜産業の持続的発展、人工知能の性能向上による情報処理・通信基盤の高度化等により、人々の健康長寿や産業発展を実現した社会。

⑤具体的な研究例

(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

光操作技術の新規開拓や既存技術の高度化を異分野技術との融合によって推進することで、現在もなお発展途上にある技術課題を克服することを目指す。例えば、生体の深部を非侵襲的に操作するための近赤外光・超音波・磁場等を利用した光操作技術の開発や、対象とする動物種の小動物から霊長類への拡大を可能とする技術開発、これら技術開発の基盤となる光感受性分子の構造解析や光情報変換メカニズムの解明等を行う。また、酵素活性操作や細胞内シグナル伝達操作、遺伝子発現操作、ゲノム編集操作、細胞内小器官の生理機能操作等の近年新たに登場した光操作技術の更なる高度化や新規開拓を進める。

(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

光操作技術を用いて生命機能メカニズムを解明する際に必要な観察・解析技術を開発する。例えば、生体の深部の機能を非侵襲的に可視化するための技術開発や、光による操作と同時に光を用いた計測を行う技術開発、ライブイメージング技術開発、複数の種類の観察結果を対応付ける技術開発等を進める。

(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

光操作技術を用いることで、これまで解明できなかった様々な生命機能メカニズムを明らかにする。例えば、記憶形成や意思決定、本能行動（睡眠・摂食・性行動等）を制御する機構の解明や、発生・再生・免疫・代謝系等のメカニズムの解明、生命現象のモデル構築等を進める。

⑥国内外の研究動向

(国内動向)

米国において光遺伝学が神経科学分野で創始されたのとはほぼ同時期に、我が国からも動物（マウス）での成果が報告されるなど先駆的な業績が上がっている。当初は個々の研究者によって光遺伝学の開発・導入がなされたのみで、研究成果としては米国に遅れを取っていた。しかしながら、関連する研究者による研究会の設立などにより脳・神経科学分野において本技術の普及が進んだこともあり、2015 年末までの論文数は米国・ドイツに次ぐ 3 位と健闘するに至っている。例えば、逆行性ウイルスベクターを用いた特定の神経経路への選択的な遺伝子導入技術の開発や、シナプス光遺伝学の創出といった脳・神経科学分野での顕著な業績のみならず、世界最速で切り替わる「光スイッチタンパク質」に代表される世界最先端の技術の創出や、チャンネルロドプシンの構造解析等の基盤的な研究成果など、個別の研究レベルは高く我が国の強みとなっている。一方、それらを利用して生命科学的課題の解明につなげる融合的研究においては、米国にやや遅れを取っており、最近になって記憶のメカニズム解明など国際的評価の高い研究成果が出始めたところである。

（国外動向）

米国では、2005 年に神経細胞での世界で最初の光遺伝学に関する報告がなされ、Nature Methods 誌により全自然科学研究分野の中から最もインパクトのある技術として 2010 年度の Method of the year に選出された。光遺伝学の創始後、特に 2010 年以降は脳・神経科学分野を中心に世界的に関連する論文数が飛躍的に増加している中で、米国が関連論文数の半数以上を占め、現在も世界の研究をリードしている。欧米、特に米国では生命科学・物理学・工学・化学等の異分野の研究者が一体となって取り組み、各々の技術を迅速に融合し重要な生命科学的課題の解決を推進する体制ができている。

⑦検討の経緯

「戦略目標等策定指針」（平成 27 年 6 月 8 日科学技術・学術審議会戦略的基礎研究部会決定）に基づき、以下の通り検討を行った。

（科学研究費助成事業データベース等を用いた科学計量学的手法による国内外の研究動向に関する分析資料の作成）

科学研究費助成事業データベース等を用いて、研究論文の共引用関係又は直接引用関係の分析等の科学計量学的手法を活用することにより、国内外の研究動向に関する分析資料を作成した。

（分析資料を用いた専門家へのアンケートの実施及び注目すべき研究動向の作成）

「科学技術振興機構研究開発戦略センターの各分野ユニット」、「日本医療研究開発機構のプログラムディレクター等」及び「科学技術・学術政策研究所科学技術動向研究センターの専門家ネットワークに参画している専門家」に対し、作成した分析資料を用いて今後注目すべき研究動向に関するアンケートを実施した。その後、アンケートの結果の分析等を行い、

注目すべき研究動向として「脳科学をはじめとする生命科学の革新をめざした光科学研究と光操作技術応用」を特定した。

(ワークショップの開催及び戦略目標の作成)

注目すべき研究動向「脳科学をはじめとする生命科学の革新をめざした光科学研究と光操作技術応用」に関する産学の有識者が一堂に会するワークショップを開催し、特に注目すべき国内外の動向、研究や技術開発の進展が社会的・経済的に与え得るインパクトやその結果実現し得る将来の社会像、研究期間中に達成すべき目標などについて議論を行い、ワークショップにおける議論等を踏まえ、戦略目標を作成した。

⑧閣議決定文書等における関係記載

「科学技術イノベーション総合戦略 2015」(平成 27 年 6 月 19 日閣議決定)

第 1 部 第 1 章 2.

「超スマート社会」において我が国の強みを活かし幅広い分野でのビジネス創出の可能性を秘めるセンサ、ロボット、先端計測、光・量子技術、素材、ナノテクノロジー、バイオテクノロジー等の共通基盤的な技術の先導的推進を図ることも重要である。

⑨その他

○既存の研究開発事業では、科学技術振興機構(JST)CREST「新たな光機能や光物性の発現・利活用を基軸とする次世代フォトニクス基盤技術」(平成 27 年度発足)やさきがけ「光の極限制御・積極利用と新分野開拓」(平成 27 年度発足)において、多様な分野における光利用や光科学技術開発等を目指した研究が行われている。また、日本医療研究開発機構(AMED)「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」(平成 26 年度～平成 35 年度)の一部において、既存の光遺伝学によるマーマセツトの大脳皮質高次機能回路操作等にターゲットを限定した研究が行われている。本戦略目標の下で行われる研究との連携により、成果創出の加速が期待される。

(2) 研究領域²

「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」
(2016 年度発足)

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

² [オプトバイオ] 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
https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah28-1.html

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。

(3) 研究総括

影山 龍一郎 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授)

(4) 採択研究課題・研究費

(百万円)

採択 年度	研究代表者	所属・役職 上段：中間評価時 下段：採択時	研究課題	研究費*
2016 年度	伊佐 正	京都大学・教授	霊長類の大規模回路の光遺伝学的操作による高次脳機能の解明	260
	河西 春郎	東京大学・教授	記憶構造を解明する新しい光操作・画像法の開発	379
	佐藤 守俊	東京大学・教授	ゲノムの光操作技術の開発と生命現象解明への応用	272
	松田 道行	京都大学・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	388
	柳沢 正史	筑波大学・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	302
	山中 章弘	名古屋大学・教授	ファイバーレス光遺伝学による高次脳機能を支える本能機能の解明	225
2017 年度	礪村 宜和	東京医科歯科大学・教授 玉川大学・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	317
	小澤 岳昌	東京大学・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	326
	神取 秀樹	名古屋工業大学・教授	細胞内二次メッセンジャーの光操作開発と応用	264
	野田 昌晴	東京工業大学・特任教授 自然科学研究機構・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	297
	和氣 弘明	名古屋大学・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	292
	渡邊 大	京都大学・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	333
2018	小坂田 文隆	名古屋大学・准教	神経回路の4次元解析法の開発とサ	258

年度		授	ブネットワークの機能解明	
	倉永 英里奈	東北大学・教授	オールオプティカルメカノバイオロジーの創出に向けた技術開発と発生生物学への応用	255
	松本 正幸	筑波大学・教授	光操作技術による基底核ドーパミン回路の機能局在解明と機能再建	256
	柚崎 通介	慶應義塾大学・教授	光操作によるシナプス可塑性と記憶形成の因果関係の解明	300
			総研究費	4,724

*研究費：2020年度第3四半期までの実績額に2020年度第4四半期以降の計画額を加算した金額

- ・ 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いる。また、生命機能の解明にあたっては、モデル生物も細胞からマウス、ラット、サルまで多岐にわたる。そのため、光操作ツールの開発手法と生命機能の解明に至るまでのコストを採択時に見極めることで、メリハリをつけて予算配分を行った。また、予算配分にあたっては、他の競争的資金制度と不合理な重複・過度な集中にあたらぬかについても考慮した。
- ・ 期中の予算見直しにおいては、サイトビジット・領域会議・年次報告・評価等の機会を活かし、①研究加速の期待、②チーム間の共同研究促進、③国際共同研究促進、④研究成果の展開支援、⑤その他（移籍による研究室セットアップ経費等）を重視し、研究総括の目利きにより、「研究総括裁量経費」を必要に応じて柔軟に支援している。
- ・ 上記総括裁量経費に加え、JSTの「国際強化支援」の活用や、CREST全体の予算状況に応じて、上記①～⑤に該当するチームに増額を行っている。

2. 研究総括のねらい

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る。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、本戦略目標は、その流れを受けて立ち上げられたものである。

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る。しかしながら、その一方で、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ない。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る。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よう。

以上のような背景から、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うことが、本研究領域に課せられた使命であると考えている。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ている。

本研究領域においては、多様な生命現象を対象とする点から、領域としての一体感を高めることを目的に、研究総括と JST が研究領域の理念を策定し、領域アドバイザーおよび領域内の研究チームに共有した。領域の理念は、参画者の行動指針が含まれることから、各人が置かれている立場や取り組むべき課題を認識する契機となる。また、領域アドバイザー等の運営者の戦略・方向性の判断基準として機能することで、意思決定を容易にする。下記は運営理念（抜粋）である。本研究領域の参加者は、本理念を念頭に置き、領域マネジメント（評価および助言・指導、支援等）や研究開発に努めるものとしている。なお、本理念は、国内外の研究動向や政策状況等に応じて適宜改訂する。

研究領域の基本理念

生体の光応答に関する理解と生体制御の基盤技術の創出を通して、わが国の科学技術の飛躍的な進展と社会、経済が抱える様々な課題に対応する新技術の創出および当該分野の人材育成を行う。また、拙速な成果は求めず、領域終了後 5 年～10 年に大きな成果が期待される挑戦的で創造的な研究開発を実施する。

領域の目指すビジョン（8年後のあるべき姿）

1 光操作技術を活用して新たな生命機能が解明されている

光の特性を活用する多様な技術により、細胞レベルから組織や臓器、ひいては個体レベルの生命現象解明に向けた研究開発を推進する。また、光操作技術の活用により生命機能の制

御動作原理の解明を行い、複雑な生体システムの理解と制御を行う。

2 開発した光操作技術が国内外で普及し利用されている

光操作技術が浸透し、光による遺伝子発現等の制御が一般の研究室で実施されている。またこれにより、多くの生命現象が明らかになり、わが国から新たなサイエンスのフロンティアが世界に向けて発信されている。

3 生物・医学系研究者とツール開発者のネットワークが構築されるとともに、双方を理解する人材が育成されている

生物学・医学系研究者と技術開発者のネットワークが構築されている。また、生物学と光科学の双方を理解する研究者の数が増えることを起点とし、光生物学研究の新時代を迎えている。さらに、上記以外の学術分野（センサ、ロボット、先端計測、量子、素材、ナノテクノロジー）との学術交流を通して光生物学に関する新たなコミュニティが形成されている。

領域の目指すべきビジョンとして掲げた3つの姿は、それぞれ以下の指標で評価するものとする。

1 光操作技術を活用して新たな生命機能が解明されている

指標：国際論文（査読付）の発表数、主たる論文の被引用数 等

2 開発した光操作技術が国内外で普及し利用されている

指標：開発した技術を利用している論文（共著または引用）、領域内外の共同研究（共著）、開発した技術に関する特許出願数、起業または産学連携数 等

3 生物・医学系研究者とツール開発者のネットワークが構築されるとともに、双方を理解する人材が育成されている

指標：国内外の光生物学の会合等へ参加している若手研究者数、新学術領域（若手）や科研費において光生物学に関する採択数の増加 等

領域の達成目標（8年後のあるべき姿）

＜技術開発者と生理研究者の関係の現状＞

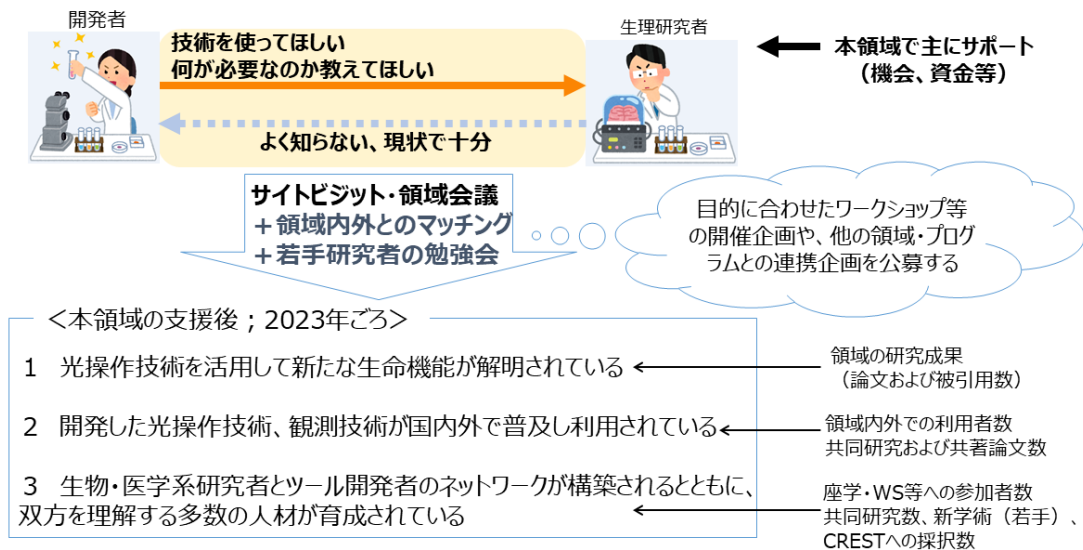


図1 本研究領域が目指す姿

3. 研究課題の選考について

本研究領域では、2016年度から3年度にわたり、3回の研究提案募集を実施した。下記は、上記研究総括のねらいに沿った2016年度研究提案時の選考方針³であるが、募集3カ年を通じて、方針の変更はない。

1. 背景

ライフサイエンス分野における光操作技術は、2005年のオプトジェネティクスの開発以降、光受容タンパク質を特定の神経細胞に発現させて神経活動を人工的に操作し、神経回路の動作原理や行動レベルでの機能を明らかにするという新たな研究手法として発展してきました。時空間的にターゲット細胞をコントロール可能な本技術は転写制御分野にまで発展し、対象とする分野は脳神経系から他のライフサイエンス分野全般にまで広がるトレンドが確認されています。一方わが国では、こういった技術の展開はまだまだ限定的で、神経分野などの特定領域での浸透が顕著に認められるに留まります。このため、本研究領域では、光を活用した機能制御技術を脳や神経分野を含む多様な生命現象へ展開・応用し、生命機能の制御に関する革新的な技術の創出を目指します。

³ 平成28年度戦略的創造研究推進事業（CREST・さきがけ）募集要項第4章
<https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/application/pdf/H28-1youkou.pdf>

2. 期待される達成目標と具体的な研究開発課題例

CRESTは、社会的・経済的ニーズの実現に向けたトップダウン型の研究開発プログラムです。従って、これまでの研究の延長の視点ではなく、達成目標を見据えた研究提案が必要となります。以下に領域の目指す方向性と具体的な研究開発課題例を示しますので、提案書作成の際の参考として下さい。

本研究領域では、将来の医療や生物生産分野での技術展開を見据え、①超低侵襲で時空間分解能に優れた光操作技術、②光照射による生命現象を組織から臓器、さらには個体全体を視野に入れて観察する技術の開発、③光操作技術を活用した生命機能の時空間解析と制御、の3つを領域の柱に据えて研究開発を推進します。

①超低侵襲で時空間分解能に優れた光操作技術の開発

現在の光操作技術の課題は、用いる光源の生体毒性や遺伝子導入に伴うウイルスの使用、さらには深部への光照射や観察に伴うプローブ・ファイバー等の埋め込みによる生体侵襲などが挙げられます。このため、本課題では、上記の生体侵襲を低減する革新的な技術開発を推進します。また、光源の生体毒性や到達性の観点からは、近赤外光での光操作などの新技術をターゲットとします。このような技術が確立されると、これまで用いられてきた可視光領域での観察プローブとの同時併用が可能になるからです。また、上記に加え、DDSと光照射を活用する機能制御や化合物(ケージド化合物など)と光を組み合わせるなどの遺伝子組換えを伴わない新技術開発なども歓迎します。以下に具体的な研究開発課題を例示します。これらはあくまでも例であり、これら以外の革新的な技術の積極的な提案を期待しています。

- ・ 近赤外光を用いる光操作技術の開発
- ・ ターゲット特異的遺伝子導入法の開発
- ・ 光操作可能な薬物のターゲット送達技術
- ・ 光受容タンパク質の導入・発現効率向上技術の開発

②光操作による生体応答を組織から臓器、さらには個体全体を視野に入れて観察する技術の開発

現在のオプトジェネティクスやイメージングなどの光関連技術は、観察技術面においては解像度や観察可能な範囲が限定されるなどの局所性が課題として挙げられています。例えば、哺乳動物の脳神経系では観察範囲は数百マイクロメートルオーダーであり、関連する組織全体を観察する技術はありません。しかし、将来の応用展開では、光操作による現象の対象範囲を拡大し、広範におよぶ生命現象を高精度でリアルタイムに観察する必要があります。そこで本課題では、光操作に伴う生体応答のリアルタイムイメージングや観察範囲を拡大する技術を開発します。本技術は、日本がこれまで得意としてきたプローブ開発や顕微鏡などの光学技術、さらにはそれらをシステム化する工学技術とを組み合わせることで、組

織・臓器レベルから個体に向かうライブイメージングの実現などの画期的な観察技術の開発を目指します。

③光操作技術を活用した生物機能の時空間解析と制御

生命機能の解析における光操作技術の中で、オプトジェネティクスはターゲット分子を高い時空間精度で操作できる技術として、ライフサイエンスの分野で急速に浸透しています。しかしながら、操作や観察の範囲は限定的で、今後は、より広範囲を高精度に解析する研究が求められます。そこで本課題では、光の特性を活用する多様な技術により、細胞レベルから組織や臓器、ひいては個体レベルの生命現象解明に向けた研究開発を推進します。

近年の生命科学研究は、システムズバイオロジーに端を発する要素の統合的研究が主流となっています。しかしながら、タンパク質間もしくは細胞間の相互作用により表出する機能を時空間的に解析する研究は、統合生命科学の一つの重要な方向性であるにもかかわらず、十分に研究が行われているとは言えません。

そこで本課題では、光操作技術を活用した多因子の時空間解析と生命現象の包括的な理解から、生命機能の制御と応用に向けた基盤技術の創出を目指します。

具体的な生命現象としては、脳神経、免疫、発生、再生、がんなどに加え、微生物などの多様な生命現象も対象とし、光を活用した疾患制御や生命機能制御に関する革新的な技術を創出します。以下に、本課題が対象とする研究開発課題例を示します。これらは、あくまでも例であり、これら以外の多因子操作、多因子解析に関する積極的な提案を期待しています。

- ・ 神経細胞の光操作における時空間分解能を格段に高め、従来の観察範囲を拡げることにより反応の全体像を解析する研究開発
- ・ シグナル分子や転写因子等の多因子の光操作により、生命現象の分子相関や動作原理を明らかにし、生命機能や病態の制御を目指す研究開発

3. 提案に際してのチーム構成

※本 CREST 研究領域の提案に関しては、上記 3 つの柱一体型の提案を推奨します。

※①「超低侵襲で時空間分解能に優れた光操作技術」または②「光操作による生体応答を組織から臓器、さらには個体全体を視野に入れて観察する技術の開発」に関する研究は、③「光操作技術を活用した生物機能の時空間解析と制御」の研究における有用性を実証するチーム体制が望まれます。

4. その他の留意点

本研究領域への応募にあたっては、「採択 3 年後・5 年後の達成目標」、「終了後の成果の波及効果」について明確に示してください。研究費は総額 5 億円（間接経費を除く）を上限としますが、3 億円（間接経費を除く）を超える提案については、その根拠を提案書に明

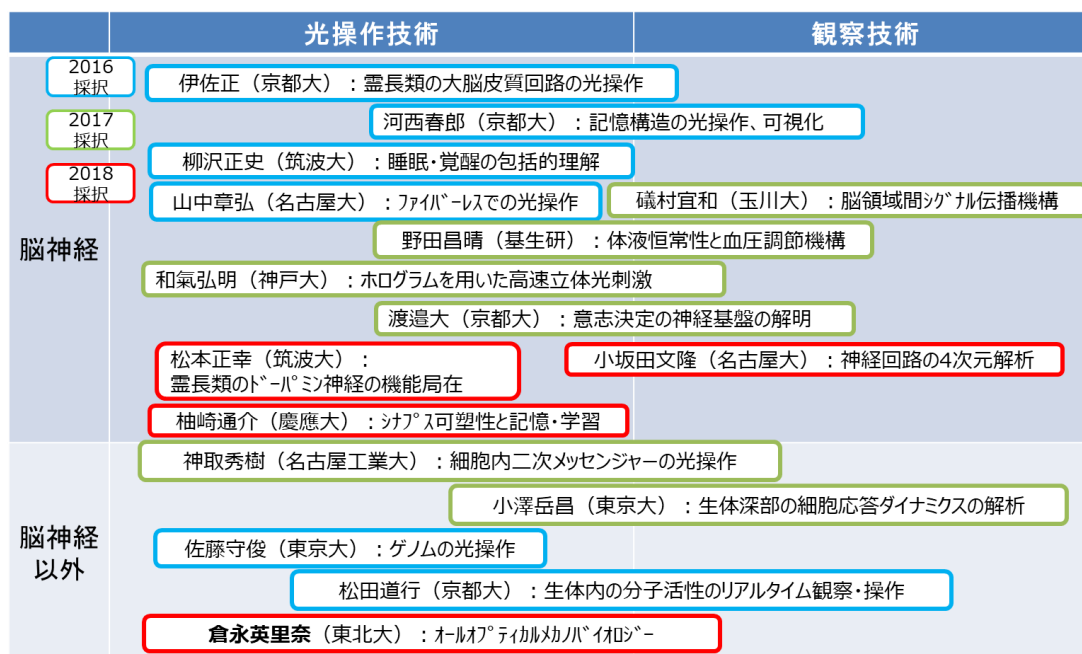
示ください。なお、研究費は年度ごとに見直しますので、研究進捗に応じた増減があることを予めご了承ください。

5. 他の研究領域との連携・協働について

領域運営においては、CREST「新たな光機能や光物性の発現・利活用を機軸とする次世代フォトニクス」の基盤技術、さきがけ「生命機能メカニズム解明のための光操作技術」、「光の極限制御・積極利用と新分野開拓」研究領域との連携推進を図り、必要に応じて領域会議やワークショップ等の開催を共同で行います。また、関連する学会や研究機関等との連携を促進し、新たな研究展開を積極的に図るため、シンポジウム等を随時開催し、研究の融合を推進します。

募集の結果、2016年度は68件、2017年度は28件、2018年度は36件の応募があった。本領域では、革新的な光操作／観察技術の開発と、それを応用した新たな生命機能解明の両方が可能となるような研究提案を求めた。技術開発についても、観察技術と光操作技術の双方を含むことが望ましいとした。3回の募集の結果、16の研究チームを採択することが出来た（図2）。

領域ポートフォリオ



（現在継続中の課題：16件 うち女性代表課題：1件）

図2 領域ポートフォリオ

4. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名 (専門分野)	現在の所属	役職	任期
石井 優 (免疫・イメージング)	大阪大学 大学院医学系研究科／生命機能研究科	教授	2016年5月～現在 に至る
伊藤 博康 (生物物理・顕微鏡システム)	浜松ホトニクス(株) 中央研究所	センター 長・第9研 究室室長	2016年5月～現在 に至る
狩野 方伸 (神経生理学・マウス神経回路)	東京大学 大学院医学系研究科	教授	2016年5月～現在 に至る
河村 悟 (オプシン)	大阪大学	名誉教授	2016年5月～現在 に至る
清末 優子 (細胞生物学・顕微鏡)	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	2016年5月～現在 に至る
小早川 令子 (嗅覚神経回路)	関西医科大学 附属生命医学研究所	特命教授	2016年5月～現在 に至る
小林 和人 (マウス神経回路・行動選択)	福島県立医科大学 医学部 附属生体情報伝達研究所	教授	2016年5月～現在 に至る
武田 洋幸 (ゼブラフィッシュ・発生)	東京大学 大学院理学系研究科	教授	2016年5月～現在 に至る
永井 健治 (生物物理・イメージング)	大阪大学 産業科学研究所	教授	2016年5月～現在 に至る
南部 篤 (サル脳回路)	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	2016年5月～現在 に至る
濡木 理 (ロドプシン・構造解析)	東京大学 大学院理学系研究科	教授	2016年5月～現在 に至る

領域アドバイザーの人選にあたっては、技術開発と生命機能の解明とが連携する研究課題を評価・アドバイスしてもらう目的を重視し、生物物理、イメージングや顕微鏡開発をご

専門とするアドバイザー5名に加え、神経、免疫、発生の分野で優れた研究実績をもつアドバイザー6名を選定した。また、所属機関として国公立大学、私立大学、国立研究開発法人、企業から幅広く参画してもらおうと共に、40歳代から60歳代（委嘱当時）と、幅広い年齢層に考慮した。

5. 研究領域のマネジメントについて

本研究領域では、革新的な光操作／観察技術の開発と、それを応用した新たな生命機能解明のため、研究成果を最大化させることを目的として、下記の取り組みを行った。

(1) 研究領域会議・アドバイザー会議の開催

各研究チームの進捗を把握する目的で、研究総括、領域アドバイザー、および研究代表者の参加を必須、主たる共同研究者や研究参加者は任意参加とした領域会議を年1回、開催している。また、実験に携わる若手の研究参加者等にはポスター発表をしてもらい、互いのチームの理解や交流を図っている。会議の休憩時間には、研究総括およびアドバイザーの参加によるアドバイザー会議を開催し、領域運営の方針等について検討を行っている。

(2) 研究チームのサイトビジット

研究チームに対して、研究進捗状況の確認、および領域会議や評価会等で研究総括・アドバイザーから指摘された事項を再確認する目的で行っている。また、予算配分時（総括裁量経費等）の判断材料のため、研究推進上の問題等をヒアリングし情報収集することも目的の一つである。サイトビジットには、研究総括、研究課題の専門分野に近い領域アドバイザー1-4名程度、およびJST担当により研究現場を訪問している。なお、サイトビジット後は、必要に応じてアドバイザーより各チームに対するコメントを作成してもらい、内容を取捨選択の上、後日、研究代表者へフィードバックしている。2020年度には新型コロナウイルス感染症流行の影響を受け、一部研究発表はオンラインに切り替える等して、2020年11月現在、全チーム1回ずつ、合計16回のサイトビジットを終えている。

(3) 研究課題の中間評価

2020年11月現在、2016年度、および2017年度採択の合計12チームの課題中間評価を終えている。中間評価結果については、研究総括・アドバイザーの非公開コメントを含めて、研究代表者へフィードバックしている。フィードバック内容は、必要に応じて次年度以降の研究計画書へ反映してもらおうこととしている。

(4) 研究成果の公開

研究成果を領域内外の研究者へ周知する目的で、JSTとのプレスリリースを11件と積

極的に行い、公共放送でのニュース放送や新聞等のメディアに数多く取り上げられた。また、技術紹介パンフレットを作成した。

(5) 研究費の配分

研究総括裁量経費として、①研究加速の期待、②チーム間の共同研究促進、③国際共同研究促進、④研究成果の展開支援、⑤その他（移籍による研究室セットアップ経費等）の5項目に絞って、各研究チームから定期的に増額要望を募っている。必要性や緊急性を研究総括が承認した案件のみ、当該経費を配賦している。また、上記総括裁量経費に加え、JSTの「国際強化支援」の活用や、CREST全体の予算状況に応じて、上記①～⑤に該当するチームに増額を行っている。

(6) 国際強化支援

領域内で開発した光操作ツールを国内のみならず国外の利用者へ普及させるとともに、国外の最新技術をいち早くキャッチアップして自身の研究へ生かすことを目的として、JSTのアドオン施策の一環である国際強化支援を利用し、海外研究者の招へいおよび海外研究機関への派遣、国際共同研究、国際シンポジウム等の開催に対して積極的に予算配賦を行っている。その結果、7件の派遣、11件の招へい、2件の国際共同研究に対して合計25,411千円の予算配賦を行った。

また、2021年3月には、佐藤チームを中心に、米国コロンビア大学で光操作技術ワークショップを行う予定であったが、新型コロナウイルス感染症流行の状況を考慮して2021年度に延期して開催する予定である。ワークショップでは、佐藤チームが開発した光操作技術(P.19(3)参照)を紹介し、多くの研究者に使用してもらい生命現象解明へ結びつくきっかけとしたい。

(7) 領域内連携

領域内の共同研究を推進し、領域会議の場で議論を促進したり、共同研究に必要な経費については総括裁量経費を活用して支援を行ったりした。その結果、13チームで、光ツールの提供や共同研究に発展している。

(8) 領域外連携

領域内で開発された技術を領域外へ発展させ、国内外で多くの研究者に使ってもらえるよう、領域外へ成果情報を発信する場を設けるとともに、領域外との共同研究を奨励した。領域外へ成果情報を発信する場として、2018年7月に第41回日本神経科学大会にてシンポジウムを共催した。「A new horizon of optogenetics researches」と題し、Michael Z. Lin 准教授 (Stanford Univ.)、Lukas Kapitein 教授 (Utrecht Univ.) の講演に加え、2名の研究代表者が講演を行い、約150名が集まった。

さらに2018年9月には、「どこまで光は届くのか？ オプトジェネティクスの挑戦」と題し、第56回日本生物物理学会年会にて共催シンポジウムを行った。領域内の若手研究者6名が講演を行い、約100名が参加した。

また、2019年9月に第11回光操作研究会を共催し、本研究領域の研究代表者および主たる共同研究者5名の発表と、領域内の若手研究者による発表を含むポスター発表が行われ、約130名が集まった。光操作技術ツール開発者とユーザー側である国内外の研究者らとが意見を交わす場となっており、領域内の技術の実証や改善につながっている。

その他、AMED「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」や新学術領域研究「次世代脳プロジェクト」と有機的に連携していくことを目的としたシンポジウムの共催も行った。

また、さきがけ研究領域「生命機能メカニズム解明のための光操作技術（七田 芳則 研究総括）」に所属する研究者を領域会議に招待し、講演や議論に参加してもらっている。佐藤チームでは、これまでに開発した遺伝子発現の光操作技術を改良型アデノウイルスベクターと組み合わせることを目的に、前述のさきがけ研究領域の卒業生である高山 和雄 京都大学 iPS 細胞研究所 講師との共同研究に発展した。

6. 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況について

研究は計画に沿って概ね順調に進められている。論文発表は486報(2020年8月31日現在、添付資料参照)であり、学術的に優れた研究成果が得られている。また、科学技術イノベーション創出への貢献という点でも、これまでに26件の国内・国際特許出願がなされている。さらに、神取チームらが発見した高い光感度をもつ新規チャンネルロドプシン GtCCR4をもとに、名古屋工業大学と第一三共、三菱UFJキャピタルとともに大学発ベンチャーOiDE OptoEye (オイデ オプトアイ) 株式会社が立ち上げられ、2020年4月より、視覚再生のための遺伝子治療薬に関するオープンイノベーション研究が開始された⁴。また、数名の研究代表者は「朝日賞」「文化功労者」(柳沢チーム)、「紫綬褒章」(河西チーム)、「日本学術振興会賞」(倉永チーム)、「内藤記念科学振興賞」(神取チーム)等の著名な賞を受賞しており、その研究業績に対する高い評価を得ている。研究課題の中間評価は、2016年度、2017年度に採択した12研究課題分が終了している。以下、これまでに特に優れた研究成果を挙げた研究課題について、成果の具体的な内容と今後の見通しを記載する。

(1) 柳沢チーム(2016年度採択、研究課題名：光を用いた睡眠の機能と制御機構の統合的解析)

⁴ 名古屋工業大学プレスリリース「視力を失った方に対する革新的な遺伝子治療薬の実用化を目指すオープンイノベーション研究を開始します」
<https://www.nitech.ac.jp/news/press/2020/8230.html>

本研究課題では、「眠気」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む。具体的には、本研究チームが見出した遺伝子変異マウスとその過眠原因分子を対象に、光学計測法と光操作法を用いて睡眠のメカニズムおよび機能的意義の解明を目指している。

睡眠欲求を惹起する新規因子 salt-inducible kinase 3 (SIK3)の発見 (Nature 2018) や、アデノシン 2A 受容体 (A2AR) のアロステリック作動薬が睡眠を惹起することを明らかにしたり (Neuropharmacology, 2019)、メラノプシンと CRY が相互作用して極めて微弱な光による神経活動のメタボトロピックな操作ができる系や、睡眠異常変異体の線虫を見出したりするなど、独創的かつ優れた研究成果が得られている。既存のオプトジェネティクスを駆使したマウスの実験では、新たな睡眠誘発の神経基盤が見えつつあり、科学的に大きなインパクトが期待できる。

今後、本研究チーム内外と連携して、オプトジェネティクスを活用しつつ、SIK3 の機能解明や活性の可視化、線虫を用いた進化的な意義の解明などを進めることで、分子レベル、神経ネットワークレベル、組織レベル、個体レベルで睡眠の本質に迫る研究につながることを期待される。

(2) 松田チーム(2016 年度採択、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)

本研究課題では、細胞内情報伝達分子を制御する、FRET バイオセンサーを基盤とした光スイッチを開発し、生きたマウス組織の中で分子活性を観察し操作でき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。

研究開始以来、短波長光でしか活性化できず、また二光子励起で低効率であったフラボタンパク質の課題に対して、FRET associated photo-activation (FRAPA)法を適用することで、二光子励起での長波長励起が可能な 2-photon activatable Cryptochrome 2 (2paCRY2)の開発に成功し、FRAPA 法が CRY2 以外のフラボタンパク質へ応用できる可能性も示した (Nature Methods 2019)。また、細胞内シグナルをリアルタイムでイメージングする新たな技術、センサーも開発しており、細胞内シグナリングの光による“操作”と“観察”を同時に実現する技術開発に向けて、個々のツール開発から定量的な実証、応用が着実に進んでおり、国際的に高い水準の成果が得られている。さらに、2paCRY2 による SPREAD 現象の解析 (Developmental Cell 2017)、ES 細胞での ERK 活性化解析など生命科学研究への展開についても順調に進展しており、卓越した研究を推進している。

今後、開発した光操作ツールおよびイメージング技術を用いて、細胞間コミュニケーションの生物学的意義を明らかにすると共に、in vivo での生命現象への応用に注力することで、生命現象のメカニズムが解明されることが期待できる。

(3) 佐藤チーム(2016 年度採択、研究課題名：ゲノムの光操作技術の開発と生命現象解明への応用)

本研究課題では、近赤外光スイッチタンパク質と光駆動型トランスポゾンを開発し、ゲノムを光で操作する新たな光遺伝学の開拓を目指している。また、光操作ツールを導入したトランスジェニックマウスを樹立し、生体における造血系細胞の動態の解明に応用等の検証も進めている。

研究開始以来、DNA 組換え反応の光操作技術として PA-Cre (Nat. Chem. Biol. 2016) を開発するとともに、ゲノムにコードされた遺伝子の発現を光操作する技術 (Nat. Methods 2017)、CRISPR を光操作する技術 (Nat. Chem. Biol. 2019)、トランスポゾンの光操作技術の開発などを精力的に進めており、新たな技術が順調に開発されている。特に、ビリベルジン結合型のシアノバクテリオクロム (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2019) の創出は、遠赤色光～近赤外光を用いた光操作の基盤技術の開発に活路を開いた。今後、開発した技術を用いて生物学的な課題を明らかにすべく、国内外の生命科学分野の研究者との共同研究が多数始まっている。特に、新型コロナウイルス感染症流行の影響を受け延期中であるが、米国コロンビア大学での国際ワークショップを計画しており、開発した技術の国際的普及の機会として期待がもたれる。

(4) 神取チーム(2016 年度採択、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)

本研究課題は、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ている。

これまでに、新規ヘリオロドプシンの発見と構造および機能の解析 (Nature, 2018; Nature, 2019)、多くの組織で汎用的に利用できる光サイクル型動物ロドプシン Opn5L1 の発見とツールへの改変 (Sci. Rep. 2019) 等、優れた成果を挙げている。

特に、研究開始当初、高い光感度をもつ Ca²⁺イオン透過型チャネルロドプシンとして期待されていたチャネルロドプシン GtCCR4 は、予想に反して Ca²⁺イオンを透過しないことが明らかとなったが、その特徴と光感度の高さから、光操作ツールとして領域内外の神経科学分野の研究者に利用されている。さらに、産業界からも注目され、第一三共が三菱 UFJ キャピタルと共同して開始した OiDE プロジェクトによる、ベンチャー企業 OiDE OptoEye の立ち上げにもつながっている。失明者の視覚再生のため、遺伝子治療薬を目指すオープンイノベーション研究を推進しており、高い社会的波及効果が期待できる。

(5) 和氣チーム(2016 年度採択、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)

本研究課題では、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ている。

これまでに、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（ホログラフィック顕微鏡）を完成させ、現在までに50-100個の神経細胞を10Hzで3次元にパターン刺激することを可能とした(Opt letter, 2019)。本技術を用いて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、神経科学分野への適用についても順調に進められている。今後は、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がある。感覚識別学習などへの応用を展開し、高次脳機能の操作を進めていくことが期待される。

さらに、ホログラフィック顕微鏡の技術の民間への技術移転を進めるため、世界有数の光学顕微鏡メーカーである株式会社ニコンソリューションズと2018年に共同研究契約を締結した。プロトタイプ作製とその後の商品化を目指して産学連携ファンドへの申請も行われており、産業への展開も見据えた活動も精力的に行われている。

7. 総合所見

(1) 研究領域のマネジメントと研究領域の成果の見通し

本研究領域においては、各研究課題の研究開発を促進し、領域全体の成果を最大化するためのさまざまな取り組みを行ってきた。1期から3期までの研究課題選考を行う上で特に意識したのは、領域の3本柱「1. 光操作技術」「2. 観察技術」「3. 生命機能の解明」である。技術は使われてこそ初めて意味を持つものなので、3本柱を全て網羅するチーム体制を推奨し、それが困難な場合でも必ず3番目の柱を含むチーム体制、すなわち開発技術の有用性を実証するチーム体制とすることを求めた。また、本研究領域は神経科学分野が最も進んでいるが、多様な生命現象への光操作技術の応用展開を求めたため、神経科学分野でレベルの高い提案の多くを不採択にせざるを得なかったのは残念であった。それを踏まえた上で採択課題全体を改めて見渡すと、各種光操作ツールや革新的な観察技術といった幅広い技術が、神経科学だけでなく他の分野にも応用されていることがわかる。また、生命機能の解明にあたっては、モデル生物も細胞からショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウス、ラット、さらにはヒトへの応用を見据えたサルまで多岐にわたる課題を採択することができた。いずれのチームも創意工夫を行い、順調に研究成果をあげている。領域内外の共同研究も活発に行われており、領域会議は領域内での密接な共同研究の推進に貢献し、共催シンポジウムは領域外との連携のきっかけとなっている。本研究領域では拙速な成果は求めているが、既に多くのチームから重要な成果が一流国際誌に発表されており、成果の見通しは明るいと考えている。

(2) 本領域を設定したことの意義と今後の期待・展望

本研究領域は光操作技術を用いて生命現象を理解するために、物理学・工学・化学・情報科学等の異分野と連携・融合して技術開発を行い、光操作技術を「生体の様々な機能を操作する汎用基盤技術」へと発展させることを目指している。チームによって3本柱に置くウエイトは異なるが、チーム間の共同研究も進んでおり、大変楽しみなステージに入ってきた。

例えば、高次脳機能の発現にはニューロンが特定の順番で発火することが重要であるが、本研究領域が始まるまでは、記憶を構成するニューロン集団全体（エンGRAM）を同時刺激することである程度の記憶励起に成功しているのみであった。しかし、和氣チームによって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とホログラフィック顕微鏡が開発され、100個のニューロンを10Hzでパターン照射することが可能になり、特定の感覚を創出することに成功した。現在、この顕微鏡の製品化を目指しているとのことで、将来的に広く使われることが期待される。さらに性能を高めることで、記憶の実体に迫る多くの研究に使われると考えられる。

また、本研究領域で新規ロドプシンが発見されるとともに、近赤外光を用いてファイバレスで光操作する技術、LTP/LTDの阻害ツール、睡眠の可視化と操作技術といった神経科学分野の種々のツールが開発され、新たな展開を見せている。さらに、よく使われているロドプシン系以外の光感受性タンパク質を利用して、DNA組換えやゲノム編集を誘導する技術、遺伝子発現やシグナル分子の活性を操作する技術等が開発され、新たな生命現象の理解につながりつつある。特に後者の技術は、神経科学以外の分野で応用が広がっており、より汎用化が進むことが期待される。

光操作技術は究極的にはヒトへの応用が期待されるが、その前段階として霊長類を対象にした2つの研究チーム（伊佐チーム、松本チーム）が採択された。マウスやラットのような小動物に比べて霊長類の脳組織は巨大なため、より深部への操作とはるかに多くのニューロン活動を制御する必要があること、またより低侵襲性が要求されることから、霊長類を対象にした光操作の応用例は世界的にもまだ少ない。その中で、伊佐チームによって広範な光刺激を可能にする新たなLEDプローブが開発され、脳機能の操作が可能になってきた。また、このデバイスは松本チームにも導入され成果を上げつつある。このように、CREST研究で開発された新規技術が領域内でまず共有化されて実績を積むことは、今後、多くの研究者に本技術を使ってもらおう上で大きな一歩を踏み出したと評価できる。

本領域から世界を先導する技術開発や生命機能解明に関する多くの成果が既に発表されており、本領域設定が時宜にかなったものであることが伺える。領域会議やサイトビジットでは、いつもアドバイザーから重要な質問やコメントが出され、各チームはそれに真摯に答える努力をしているので、研究総括としてはただそれを見守るだけで良いという状況である。また、領域会議では実際に研究を担っている若い研究者同士がいつも熱心に議論しており、次世代が育っているのが実感できる。今後、技術開発を行う研究者とその技術を使う研究者との新たなマッチングをチームや領域を超えて推進し、技術の汎用性を高めるような

方策ができればと考えている。

以上