

第 6 章 募集対象となる研究領域

○ 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」(254 ページ)の下の研究領域

6.1.5 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)

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。

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

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いまだ限定的で、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。

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、広範囲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。

6. 平成 28 年度選考についての総評（抜粋）と平成 29 年度への期待

平成 28 年度の選考にあたっては、領域の趣旨に合致している提案の中で、選考方針となる下記の視点を取り込んだ提案を特に重視しました。

- ・ 提案した観察技術あるいは光操作技術でしか解明できない生命機能を含むこと。
- ・ 既存技術ではなく新しい技術を開発し活用していること。
- ・ 最適な研究実施体制であり、研究構想の実現に必要な手掛かりが得られていること。

採択に至らなかった提案の中にも、重要な生命現象を取り上げたもの、独自性の高いアイデアに基づくものなど、優れた提案が多くありました。しかしながら、そのような提案であっても、新規技術開発の要素が不十分と思われるもの、予備データ等が不足し実現可能性が不明確なもの、あるいは生命機能の解明に焦点が合っていないものは不採択としました。

募集 2 年目となる本年度も、既存技術では解析できなかった生命現象の理解と制御につながるような革新的な提案を期待します。

※本年度の本研究領域の募集説明会は開催いたしません。過年度の募集説明会の資料・動画を研究提案募集ウェブサイトに掲載しておりますので、そちらもご覧ください。

研究提案募集サイト <http://www.senryaku.jst.go.jp/teian.html>