

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」

研究領域事後評価用資料

研究総括：影山 龍一郎

2024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.....	5
2. 研究総括のねらい	7
3. 研究課題の選考について	9
4. 領域アドバイザーについて	13
5. 研究領域のマネジメントについて.....	14
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.....	27
7. 総合所見	35

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標¹

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
- (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

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を用いた生命機能メカニズムの解明」
https://warp.ndl.go.jp/info:ndl.jp/pid/11293659/www.mext.go.jp/b_menu/houdou/28/03/attach/1368513.htm

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

(i) 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。

(ii) 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。

(iii) 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

(i) 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、米国にやや後れを取っており、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。

(ii) 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（2015 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）

「国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 研究開発戦略センターの各分野ユニット」、
「国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 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 (NISTEP) 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」に関係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(2015 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、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(2015 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(2015 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、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(2014 年度)～令和 5 年度(2023 年度))の一部において、既存の光遺伝学によるマーモセッ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

領域名：「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」(2016 年度発足)

領域概要：

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

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

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、本研究領域では、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。

(研究領域 Web サイトより引用)

(3) 研究総括

影山 龍一郎 (国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター センター長)

上記詳細は、以下 URL をご参照ください。

JST 公開資料「新規研究領域の事前評価」

<http://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/index.html>

平成 28 年度新規研究領域の事前評価

https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/hyouka_h28.pdf

(4) 採択研究課題・研究費

本研究領域の研究課題は、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、メリハリをつけた予算配分を実施した。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。

表 1. 採択研究課題と配賦した研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	所属・役職 上段：課題事後評価時 () 内：採択時	研究課題	研究費 ^{*1}
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	340
	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	495
	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	373
	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	520 ^{*2}
	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	415 ^{*2}
	須藤 雄気	岡山大学・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	240
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	424
	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	430
	神取 秀樹	名古屋工業大学・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	354 ^{*3}
	野田 昌晴	東京工業大学・特任教授 (基礎生物学研究所・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	405
	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	386
	渡邊 大	京都大学・教授 (神戸大学・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	450 ^{*3}
2018年度	小坂田 文隆	名古屋大学・准教授	神経回路の4次元解析法の開発とサブネットワークの機能解明	353 ^{*3}
	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	398 ^{*3}
	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	330 ^{*3}
	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	410 ^{*3}
			総研究費	6,323

^{*1} 研究費：2023年度第3四半期まで収支決算書における収入決算額^{*2}：1年追加支援期間を含む^{*3}：2023年12月現在 課題進行中

2. 研究総括のねらい

領域発足時から現在まで、オプトジェネティクスなどの光操作技術の進展により、生命科学のあり方は大きく変容してきた。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、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、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た。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領域運営を実施した。

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った。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、意思決定を容易にした。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た。なお、本理念は、国内外の研究動向や政策状況等に応じ、適宜改訂を実施した。

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した。

- 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>



<本領域の支援後；2023年ごろ>

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 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 ← 2 開発した光操作技術、観測技術が国内外で普及し利用されている ← 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、双方を理解する多数の人材が育成されている ← | <ul style="list-style-type: none"> ← 領域の研究成果（論文および被引用数） ← 領域内外での利用者数、共同研究および共著論文数 ← 座学・WS等への参加者数、共同研究数、新学術（若手）、CRESTへの採択数 |
|--|--|

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、本研究課題では、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

³ 平成28年度（2016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>

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。そこで本研究課題では、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。そこで本研究課題では、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。

そこで本研究課題では、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、本研究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）。

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」領域



図2 領域ポートフォリオ

4. 領域アドバイザーについて

表 2. 領域アドバイザー一覧

領域アドバイザー名 (専門分野)	現在の所属 (着任時の所属)	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 ～2024年3月
伊藤 博康 (生物物理・ 顕微鏡システム)	光産業創成大学院大学/ 浜松ホトニクス(株) 取締役役員室 (浜松ホトニクス(株)中央研究所)	学長/ 顧問	2016年5月 ～2024年3月
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/ 帝京大学 先端総合研究機構	教授/ 特任教授	2016年5月 ～2024年3月
河村 悟 (オブシン)	大阪大学	名誉教授	2016年5月 ～2024年3月
清末 優子 (細胞生物学・顕微鏡)	関西医科大学 附属生命医学研究所 (理化学研究所 生命機能科学研究 センター)	学長特命 教授	2016年5月 ～2024年3月
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	教授	2016年5月 ～2024年3月
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 ～2024年3月
武田 洋幸 (ゼブラフィッシュ・発生)	京都産業大学 生命科学部 (東京大学 大学院理学系研究科)	教授	2016年5月 ～2024年3月
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 ～2024年3月
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 ～2024年3月
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 ～2024年3月

領域アドバイザーの人選にあたっては、光操作技術の開発と生命機能の解明が連携する研究課題に対し、研究推進に関する助言や研究進捗および成果の評価を実施いただく目的を重視した。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（委嘱開始時）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（委嘱開始時）と、幅広い年齢層から参画いただくことも考慮し、上記11名の領域アドバイザーを選定した。

5. 研究領域のマネジメントについて

(1) 研究課題の進捗状況の把握と評価、それに基づく研究課題の指導

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回開催した。また、研究課題に参画する若手の研究者等にはポスター発表や口頭発表を実施してもらい、互いのチームの理解や交流を促進した。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、領域運営の方針等を検討した。

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）」との領域間連携を促進するため、さきがけ領域に所属する研究者を領域会議に招待し、講演や議論に参加いただいた。

表 3. 研究領域会議の開催実績

	日時	会場	実施プログラム	参加人数
第1回	2017年1月16日	京都大学 芝蘭会館 (京都府)	研究チームの発表、ポスター発表、 アドバイザー講演(永井健治ア ドバイザー)、領域交流会	約70名
第2回	2018年1月30日 ～1月31日	KFCホール(東京都)	研究チームの発表、ポスター発表& 発表内容のショートトーク、領域交流会	約140名
第3回	2019年1月16日 ～1月18日	浜松プレスタワー (静岡県)	浜松ホトニクス中央研究所見学会 (1/16)、研究チームの発表、ポ スター発表、領域交流会	約150名
第4回	2020年1月16日 ～1月17日	東京大学 伊藤謝恩 ホール(東京都)	研究チームの発表、ポスター発表、 さきがけ「光操作」領域から発表(6 題)、領域交流会	約180名
第5回	2021年2月17日 ～2月18日	完全オンライン (Zoom Webinar)	研究チームの発表、さきがけ「光操 作」領域から発表(4題)	約140名
第6回	2022年12月23日 ～12月24日	完全オンライン (Zoom meeting)	研究チームの発表、若手研究者の 口頭発表(12題)	約230名
第7回	2023年1月19日 ～1月20日	淡路夢舞台国際 会議場(兵庫県)& オンライン	研究チームの発表、領域内の技術 系研究講演(4題)、若手研究者の口 頭発表(12題)	約180名
第8回	2023年9月1日	ベルサール八重洲 (東京都)&オンラ イン	研究チームの発表、若手研究者の 口頭発表(6題)、終了チームのショ ートトーク	約70名

② 研究チームのサイトビジットの実施

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実施した。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とした。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担当者により研究現場を訪問した。なお、サイトビジット後は、必要に応じて参加した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た。2020年度以降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の対策を講じた上でサイトビジットを実施し、2023年12月までに合計20回のサイトビジットを完了している。

表4. サイトビジットの実施実績

年	日程	対象チーム	採択年度	訪問先	参加者（評価者）
2017	5/22	伊佐チーム	2016	京都大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、南部篤アドバイザー
2017	5/22	松田チーム	2016	京都大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、南部篤アドバイザー
2018	2/12	渡邊チーム	2017	京都大学	影山龍一郎総括、小早川令子アドバイザー、清末優子アドバイザー、永井健治アドバイザー
2018	2/13	須藤チーム (元・山中チーム)	2016	名古屋大学	影山龍一郎総括、河村悟アドバイザー、清末優子アドバイザー
2018	2/19	松本チーム	2018	筑波大学	影山龍一郎総括、狩野方伸アドバイザー、小林和人アドバイザー、南部篤アドバイザー
2018	2/19	柳沢チーム	2016	筑波大学	影山龍一郎総括、狩野方伸アドバイザー、小林和人アドバイザー、南部篤アドバイザー
2018	2/20	佐藤チーム	2016	東京大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、武田洋幸アドバイザー
2018	2/27	和氣チーム	2016	神戸大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、伊藤博康アドバイザー
2018	3/8	河西チーム	2016	東京大学	影山龍一郎総括、狩野方伸アドバイザー、小林和人アドバイザー
2018	5/9	小坂田チーム	2018	名古屋大学	影山龍一郎総括、清末優子アドバイザー、小林和人アドバイザー、永井健治アドバイザー
2018	7/4	倉永チーム	2018	東北大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、小林和人アドバイザー、永井健治アドバイザー

2018	7/12	小澤チーム	2017	東京大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、小林和人アドバイザー、武田洋幸アドバイザー
2018	7/12	柚崎チーム	2018	慶應義塾大学	影山龍一郎総括、小早川令子アドバイザー、狩野方伸アドバイザー、南部篤アドバイザー
2018	7/18	神取チーム	2017	名古屋工業大学	河村悟アドバイザー、南部篤アドバイザー、濡木理アドバイザー
2020	8/3	野田チーム	2017	オンライン	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、清末優子アドバイザー、永井健治アドバイザー、狩野方伸アドバイザー、南部篤アドバイザー
2020	8/3	磯村チーム	2017	オンライン	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、清末優子アドバイザー、永井健治アドバイザー、狩野方伸アドバイザー、南部篤アドバイザー
2020	8/5	野田チーム	2017	東京工業大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、清末優子アドバイザー、永井健治アドバイザー
2020	8/5	磯村チーム	2017	東京医科歯科大学	影山龍一郎総括、石井優アドバイザー、清末優子アドバイザー、永井健治アドバイザー
2021	8/4	河西チーム	2016	オンライン	影山龍一郎総括、狩野方伸アドバイザー、小林和人アドバイザー、南部篤アドバイザー
2021	9/14	野田チーム	2017	オンライン	影山龍一郎総括、清末優子アドバイザー、永井健治アドバイザー

③ 課題中間評価、課題事後評価

2023年12月31日現在、領域の全ての研究課題の課題中間評価・事後評価を終了している。中間評価結果は、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た。課題事後評価は、公開版の評価コメントを研究代表者へフィードバックした。

課題中間評価では、全16課題のうち、A⁺評価が6課題、A評価が9課題、B評価が1課題であった。報告内容や評価に基づいて今後の研究計画や最終目標を精査・修正し、必要に応じて次年度以降の研究計画書へ反映してもらった。特にB評価となった野田昌晴チーム（2017年度採択）については、中間評価終了後に研究総括・領域アドバイザーとの研究方針の議論を実施し、研究期間後半の研究計画と最終目標を修正いただいた。

課題事後評価では、全16課題のうち、A⁺評価が6課題、A評価が9課題、B評価が1課題であった。

野田昌晴チーム（2017年度採択）は、当初計画し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Ca²⁺インジケーターの開発、および体液恒常性と

血圧調節研究へのツールの応用といった点について、研究期間中に達成に至らなかったことから、課題中間評価から続いてB評価となった。一方で、新規Ca²⁺インジケータの開発途上において、新たな機能を持つインジケータを発見しており、この新規インジケータは、その機能の特性から血圧制御に関わる医療への応用が期待されている。加えて、研究代表者のグループが実施した体液恒常性と血圧調節の脳内分子メカニズムに関する研究においては、非常に優れた基礎研究としての成果が得られている。

表 5. 課題中間評価・課題事後評価の総合評点比較

採択年度	研究代表者	課題名	中間	事後
2016年度	伊佐 正	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	A：優れている	A：優れている
	河西 春郎	記憶構造を解明する新しい光操作・画像法の開発	A：優れている	A：優れている
	佐藤 守俊	ゲノムの光操作技術の開発と生命現象解明への応用	A：優れている	A：優れている
	松田 道行	マイ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	A+：非常に優れている	A+：非常に優れている
	柳沢 正史	光を用いた睡眠の機能と制御機構の統合的解析	A+：非常に優れている	A+：非常に優れている
	須藤 雄気	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	A+：非常に優れている	A：優れている
2017年度	磯村 宜和	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	A：優れている	A：優れている
	小澤 岳昌	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	A：優れている	A：優れている
	神取 秀樹	細胞内二次メッセンジャーの光操作開発と応用	A+：非常に優れている	A+：非常に優れている
	野田 昌晴	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	B：やや劣っている	B：やや劣っている
	和氣 弘明	ホログラム光刺激による神経回路再編の人為的創出	A：優れている	A+：非常に優れている
	渡邊 大	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	A：優れている	A：優れている

2018 年度	小坂田 文 隆	神経回路の4次元解析法の開発とサブ ネットワークの機能解明	A：優れている	A：優れている
	倉永 英里 奈	オールオプティカルメカノバイオロ ジの創出に向けた技術開発と発生 生物学への応用	A：優れている	A：優れている
	松本 正幸	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	A+：非常に優れ ている	A+：非常に優れ ている
	柚崎 通介	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	A+：非常に優れ ている	A+：非常に優れ ている

(2) 研究課題間や他の研究領域との連携・協力の推進

① 領域内の課題間連携

領域内の共同研究を推進する目的で、領域会議において議論を促進するためのプログラム（ポスター発表、交流会など）を企画・実施した。また、共同研究に必要な経費は、総括裁量経費を活用して支援した。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（図3）。

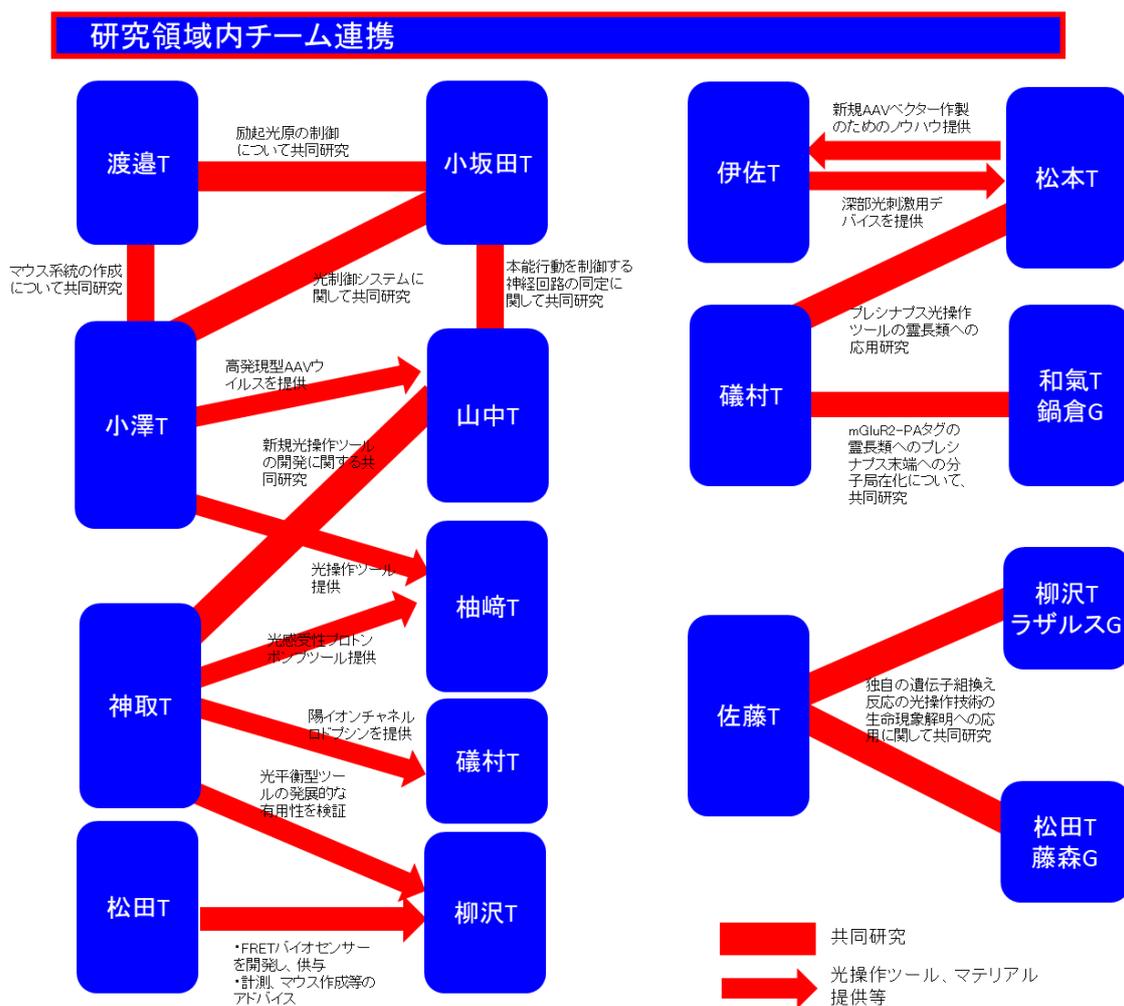


図3 領域内共同研究の状況

② 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、2023年12月までに、7件のシンポジウムおよび1件の研究会を共催した。以下に、本研究領域より共催費用の支援も実施したシン

ポジウム等について報告する。

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。

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。

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。

2022年3月には、第99回日本生理学会大会でのサテライト国際シンポジウムを共催した。「JST-CREST “Opt Bio” /WPI-IIIIS Joint Symposium～Deciphering the Brain through “Opt Bio” Tools～」と題し、本研究領域の研究代表者および主たる共同研究者3名の発表と、Adam E. Cohen 教授 (Harvard Univ.) や Karl Deisseroth 教授 (Howard Hughes Medical Institute. / Stanford Univ.) を含む6名の海外招聘講演者による講演が実施された。加えて、柳沢チームの研究参加者によるポスター発表が実施され、オンラインにて300名以上が視聴した。

2022年11月には、第19回レチナル蛋白質国際学会でのシンポジウムを共催し、本研究領域の領域アドバイザーおよび研究代表者2名の発表と、Peter Hegemann 教授 (Humboldt Univ.) と Elena Govorunova 教授 (UTHealth Houston.) による講演が実施され、約160名が集まった。

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」とのシンポジウムの共催も実施し、他の助成機関が推進する研究プロジェクトとの有機的な連携促進に努めた。

表6. シンポジウム等共催実績

年度	イベント	タイトル	オーガナイザー	参加人数
2018	共催シンポジウム (第41回日本神経科学大会)	A new horizon of optogenetics researches	伊佐正(1期生) 渡邊大(2期生)	約150名
2018	共催シンポジウム (第56回日本生物物理学会 年会)	「どこまで光は届くのか？ オプトジェネティクスの 挑戦」	神取秀樹(2期生)	約100名
2018	共催シンポジウム (次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム)	攻める脳科学 ～脳を見る・ 脳を変える～	大塚捻久(2期生、神取 チーム) 磯村宜和(2期生)	430名 以上

2019	研究会の共催	第 11 回光操作研究会	山中章弘(1 期生) 神取秀樹(2 期生)	約 130 名
2022	共催シンポジウム (ASHBi Symposium 2022)	The International Symposium on Development and Plasticity of Neural Systems	影山龍一郎(研究総括) 伊佐正(1 期生)	不明
2022	共催シンポジウム (第 99 回日本生理学会 サテライト国際シンポジウム)	JST-CREST ” Opt Bio” /WPI-IIIIS Joint Symposium ~Deciphering the Brain through “Opt Bio” Tools~	柳沢正史(1 期生)	300 名以上が視聴
2022	共催シンポジウム (第 19 回レチナール蛋白質国際学会)	Optogenetics I, sponsored by JST / Optogenetics II, sponsored by JST	神取秀樹(2 期生)	約 160 名
2023	共催シンポジウム (第 61 回生物物理学会 年会)	Welcome to the borderless rhodopsin world(ようこそ、ボーダーレスなロドプシンの世界へ)	山下高廣(2 期生、神取チーム) 角田聡(2 期生、神取チーム)	約 150 名

(3) 研究費配分上の工夫

① 目的に応じた研究総括裁量経費の措置

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、研究推進に必須である機器の故障への対応等）の 5 項目を重視し、各研究チームから定期的に増額要望を募った。申請されたもののうち、必要性や緊急性を研究総括が承認した案件のみ、当該経費を配賦した。

② 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研究へ活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（2022 年度まで実施）を利用し、積極的に予算配賦を実施した。本施策では各研究チームから支援要望を募り、海外研究者の招へい、海外研究機関への領域内の研究者の派遣、国際共同研究の実施、国際シンポジウム等の開催に対して予算配賦した。

③ 1年追加支援制度への推薦

CREST では、課題事後評価結果に基づき、戦略目標の達成に資する成果が期待される課題に対し、1年間の研究期間延長と、必要な研究費の追加支援を実施している。本研究領域では、課題事後評価に合わせて各チームより希望を募り、1年追加支援を希望する課題に対して、事後評価結果を踏まえた上で追加支援の実施可否を判断し、JST へ推薦した。

推薦の結果、1期生では柳沢チームが研究期間の延長と研究費の追加支援を、松田チームが研究期間の延長のみの支援が決定した。松田チームの延長期間分の研究費は、本研究領域の総括裁量経費より措置した。1年追加支援によって、柳沢チームは新規睡眠惹起因子 Salt-Inducible Kinase 3 (SIK3) を活性化する化合物の発見に至り、松田チームは上皮細胞集団運動の際の先導細胞と後続細胞の差異を解明した。

2期生では、神取チームと渡邊チームに対し、研究期間の延長と研究費の追加の両支援が決定した。1年追加支援によって、神取チームはゼブラフィッシュを用いた新規ロドプシンの機能解析を追加で実施し、これらの研究成果を論文発表した。さらに、産業界と連携して実施された、高い光感度をもつ陽イオン透過型チャネルロドプシンの視覚再生への応用についても、1年追加支援期間中に進展があった。渡邊チームは内視顕微鏡イメージング技術の改良に取り組み、単一細胞レベルでの内視顕微鏡イメージングがより長期間可能になるような改良に成功した。

(4) 研究領域中間評価結果への対応

領域中間評価までの領域運営に対し、本研究領域は「総合的に特に優れている」という非常に高い評価を受けている。研究マネジメントにおいても「特に優れている」との評価を受けている。領域の研究開発成果を最大化するため、同様の研究マネジメントを領域中間評価後も継続して実施した。

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」と評価いただいている。領域中間評価後も本研究領域から多様かつ高水準の成果が創出されており、論文発表数やトップジャーナルへの掲載数からも、本研究領域にて非常に高い水準の研究開発が行われたことが窺える。

領域中間評価時のコメントとして、「(1) 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。」

「(2) 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。」の2件をいただいている。

(1) 生命機能のメカニズム解明を加速するマネジメントについては、領域会議やサイトビジットにおいて、研究総括や領域アドバイザーと生命機能のメカニズム解明に関する

研究の方向性に関する議論を実施した。加えて、研究の必要経費を総括裁量経費から配賦するなど、研究費の面でもメカニズム解明を促進する取り組みを実施した。

(2)特許出願については、領域中間評価時の出願件数が26件、現時点（2023年12月31日）では29件と、領域中間評価時点から出願件数はそれほど増加していないという結果となった。本研究領域では多くの独創的な技術開発が実施され、様々なシーズが生み出されているが、基礎研究に近いものも数多く含まれる。それらの技術が実用化まで発展し、将来的に特許化されることに期待したい。

(5) その他マネジメントに関する特記事項

① 研究成果の公開・発信

JSTとのプレスリリースの共同発表

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の共同発表を積極的に実施した。2023年12月までに下記の表に記載の21件を実施した。プレスリリースはそれぞれ、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、領域の研究成果を発信する役割を果たした。

表 7. 本研究領域でのプレスリリースの共同発表実績

成果年度	採択期	研究者名 (チーム名)	論文掲載誌	プレスタイトル	URL	被引用数*
2018	2 期生	神取秀樹 (神取チーム)	Nature	光を信号へと変換するタンパク質の新型ヘリオロドプシンを発見～生物の新たな光利用戦略が明らかに～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20180621/index.html	203
2018	2 期生	寺北明久 (神取チーム)	PNAS	色覚の起源にせまる。もっともシンプルな色検出システムを解明	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20181016/index.html	21
2018	2 期生	野田昌晴 (野田チーム)	Neuron	食塩の過剰摂取によって高血圧が発症する脳の仕組みを解明～新たな治療薬の開発に期待～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20181130/index.html	70
2019	3 期生	倉永英理奈 (倉永チーム)	Developmental Cell	体の中で細胞がスムーズに集団移動する仕組みを解明～体の器官の形づくりや傷の修復メカニズムの理解に貢献～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20190726/index.html	38
2019	1 期生	佐藤守俊 (佐藤チーム)	Nature Chemical Biology	ゲノム編集を制御する新たな技術～Split-CRISPR-Cpf1 の開発～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20190813/index.html	74
2019	1 期生	山中章弘 (須藤チーム)	Science	浅い眠りで記憶が消去される仕組みを解明～なぜ夢は起きるとすぐに忘れてしまうのか～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20190920/index.html	148
2019	2 期生	神取秀樹 (神取チーム)	Nature	新型の光応答性タンパク質であるヘリオロドプシンの構造を解明	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20190926/index.html	76
2019	1 期生	河西春郎 (河西チーム)	Nature	統合失調症治療薬（ドーパミン D 2 受容体阻害剤）や妄想症状の機構を解明	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20200319/index.html	109
2020	2 期生	神取秀樹*1 (神取チーム)	Science Advances	真核生物の祖先に最も近縁なアスガルド古細菌の持つ新しい光受容タンパク質の機能を解明	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20200411/index.html	71

2020	1期生	成川礼 (佐藤チーム)	PNAS	多彩な可視光を感知する光スイッチたんぱく質の設計に成功～シアノバクテリアの分子進化に基づく新たな人工分子の創出～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20200623/index.html	19
2020	3期生	柚崎通介*2 (柚崎チーム)	Science	途切れた神経回路を再びつなぐ人工シナプスコンネクターを開発～シナプス異常による精神・神経疾患の治療に新しい道～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20200828/index.html	71
2020	2期生	野田昌晴 (野田チーム)	Nature Communications	水分摂取を抑制する脳内メカニズムを解明～口渇感を調節する新たな脳機能の発見～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20201110/index.html	12
2020	2期生	和氣弘明 (和氣チーム)	Science Advances	痛みを感じた時の脳内の神経回路変化をホログラフィック顕微鏡によって解明	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20210320/index.html	42
2021	1期生	河西春郎 (河西チーム)	Nature	脳は記憶を力で刻む～シナプスの力と圧感覚による新しい伝達様式の発見～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20211125/index.html	36
2021	1期生	須藤雄気 (須藤チーム)	Journal of the American Chemical Society	光で狙った細胞を死滅させる新技術の開発～副作用のない光がん治療法に向けて～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20220217-2/index.html	13
2022	1期生	佐藤守俊*3 (佐藤チーム)	eLife	致死的な遺伝子変異に対しても細胞は適応できる～遺伝的变化に対する細胞の適応現象の発見～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20220510/index.html	6
2022	1期生	佐藤守俊 (佐藤チーム)	Nature Biotechnology	生命現象を赤色光でコントロールする技術を開発～遺伝子発現とDNA組み換え反応の光操作を実現～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20220614/index.html	11
2022	2期生	神取秀樹*4 (神取チーム)	Nature Structural & Molecular Biology	世界初 「光で駆動する巨大イオンチャネルたんぱく質」を藻類から発見～深部脳領域の新たな診断・治療法の開発への応用に期待～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20220617-3/index.html	15

2022	2期生	神取秀樹 (神取チーム)	eLife	光で水素イオンを輸送するウイルス由来のヘリオロドプシンを発見～円石藻大量発生の抑制に関する、光遺伝学ツールとしての応用も～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20220906/index.html	14
2022	2期生	小澤岳昌 (小澤チーム)	Science Signaling	細胞内の酵素の働きを徹底解剖する～リン酸化酵素 Akt2 のつかさどる分子ネットワークの解明～	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20230222/index.html	1
2023	2期生	和氣弘明 (和氣チーム)	Cell Reports	「目が見えなくなると触覚が鋭敏になる」メカニズムを解明	https://www.jst.go.jp/pr/announcement/20230422/index.html	1

*当該論文の被引用数は Google Scholar の情報をもとに集計した (2024 年 1 月 23 日)
 *1 さきがけ「光極限」領域の成果を含む
 *2 ERATO「浜地ニューロ分子技術プロジェクト」の成果を含む
 *3 CREST「多細胞」、ERATO「深津共生進化機構プロジェクト」の成果を含む
 *4 CREST「次世代フォトニクス」、さきがけ「光操作」の成果を含む

② 領域独自の研究成果展開に対する取り組み

領域技術紹介パンフレットの作成

本研究領域では、領域の目指すビジョンの 1 つとして、領域にて開発した光操作技術が国内外で普及し利用されていることを掲げている。そのため、本研究領域にて開発された光操作技術の領域内外への幅広い周知を目的に、領域技術紹介パンフレットを作成した。領域内外を問わず、研究者が利用したいと考えている技術の本パンフレット内から発見し、開発者と繋がることできるようにページ構成等を工夫した。本パンフレットには、各課題の研究概要とチーム編成に加え、開発している光操作技術とその開発者をイラストや写真を含めて掲載している。技術の紹介については、使用方法や結果サンプル、機器の仕様を掲載し、詳細が把握できる構成となっている。開発者への問い合わせ先情報も掲載しており、開発者へコンタクトをとりやすい工夫を施している。

2018 年度に初版を作成後、2022 年度までの 4 年間、毎年内容を更新した。2021 年度、2022 年度にはパンフレット冊子を製本・作成し、領域アドバイザーを含む領域内の研究者に配賦した。データ版は JST CREST の本研究領域 HP に掲載し、web から閲覧可能となっている⁴。

⁴ JST 戦略的創造研究推進事業 CREST 取組・成果 領域の成果紹介
<https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research/activity/1111091/index.html>

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

(1) 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

戦略目標にて掲げられた達成目標に向けて、本研究領域では以下の 3 つを領域の目指すべきビジョンとして定め、それぞれを下記の指標によって評価するものとした。

- 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

特に、1 つ目のビジョン「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」については、論文数および被引用数といった、領域における研究成果によって評価することを定めた。現時点での領域全体の国際・国内論文発表総数は 907 報（2023 年 12 月 31 日現在）であり、非常に多くの学術的に優れた成果が発表されている。上記の論文発表のうち、Nature 系列誌（Nature, Nature Communications, Scientific Reports など）に掲載された論文が 169 報、Cell 系列誌（Cell, Cell Reports, iScience など）への掲載論文は 56 報、Science 系列誌（Science, Science Advance など）への掲載論文は 17 報であった。そのため、本研究領域より発表された論文のうち、およそ 27%もの論文が国際的なトップジャーナルに掲載されている。このように、数多くの研究成果がトップジャーナル誌に掲載されていることから、本研究領域にて非常に高い水準の光操作技術の開発や、それらを用いた生命機能研究が実施されたことがうかがえる。

研究課題の課題事後評価について、16 課題すべての評価が終了している（2023 年 12 月 31 日現在）。前述の通り、課題事後評価において、A⁺評価は 6 課題、A 評価は 9 課題であり、研究期間を通して、ほぼ全てのチームの研究が当初の計画に沿って順調に進捗したといえる。以下、課題事後評価にて A⁺評価を獲得し、特に優れた研究成果を挙げたと評価された 6 つの研究課題について、成果の具体的な内容と今後の見通しを記載する。

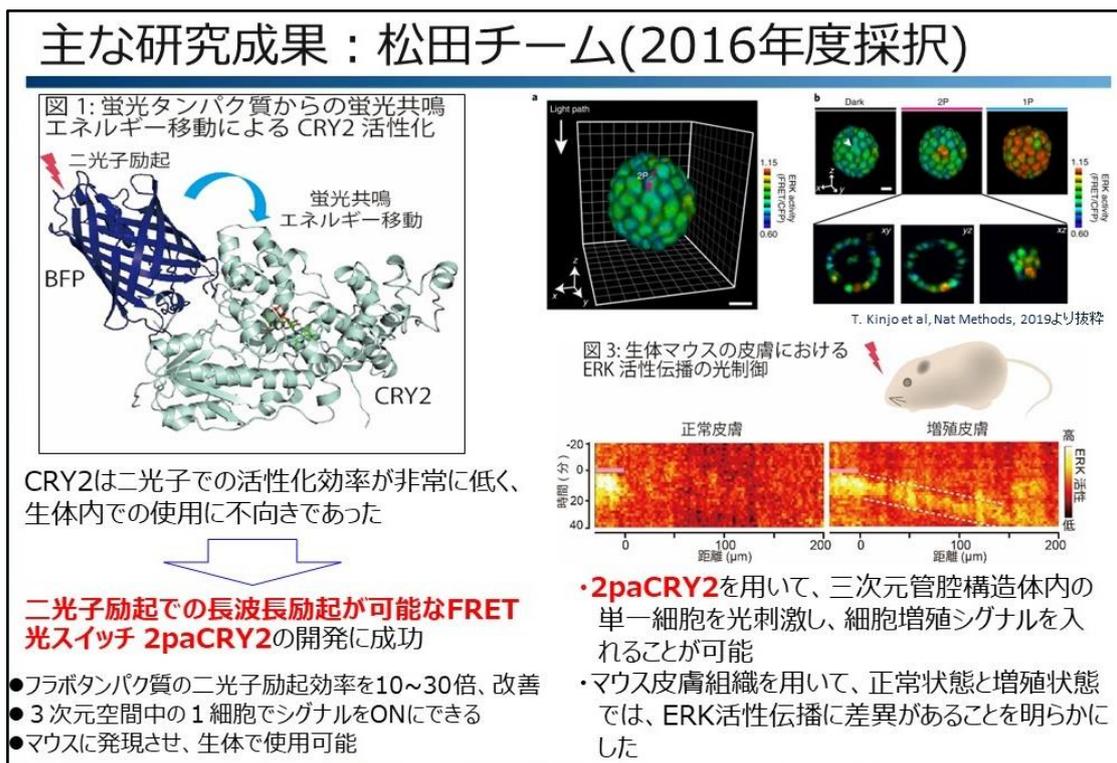
① 松田道行チーム（2016 年度採択、研究課題：ミクロからマクロまでシームレスに細胞と会話する光技術の開発）

本研究課題では、細胞内情報伝達分子を制御する光スイッチを開発し、組織・個体レベルにおける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、本研究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。本研究課題では、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。今後は、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と解明が期待される。

(*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。)



② 柳沢正史チーム (2016 年度採択、研究課題：光を用いた睡眠の機能と制御機構の統合的解析)

本研究課題では、「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 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。

今後は眠気のみ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た研究開発が期待される。

主な研究成果：柳沢チーム(2016年度採択)

睡眠欲求を惹起する新規因子 Salt-Inducible Kinase 3 (SIK3)の可視化技術開発

SIK3のキナーゼ活性をモニターするFRETセンサー (Eevee-SIKプローブ)

SIK3プローブ (HyBRET-SIK)発現マウスの作成

SIK3を標的とした、SIK3を活性化する新規化合物の発見と最適化を実施

その他の技術開発

自由行動下でイメージングと光操作が可能な超小型顕微鏡

冬眠様状態を誘導できる光操作技術の開発

TM. Takahashi et al, Nature, 2020より抜粋

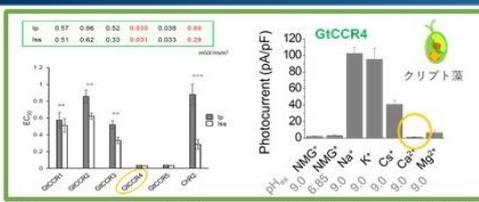
線虫の睡眠を簡易かつハイスループットで解析できるシステムの開発

③ 神取秀樹チーム (2017 年度採択、研究課題：細胞内二次メッセンジャーの光操作開発と応用)

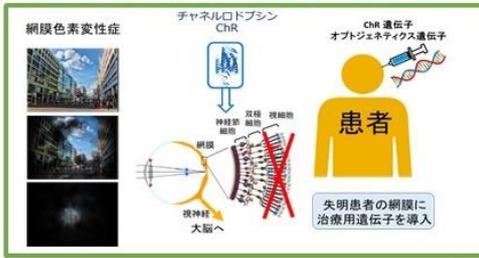
本研究課題は、Ca²⁺イオンや環状ヌクレオチド等の濃度を光で自在に制御する光操作ツールを開発し、それらをゼブラフィッシュの脳神経回路研究に応用し、新たな生物学的知見を得ることを目指した。本研究課題において、新規ロドプシンとして、ヘリオロドプシン、シゾロドプシン、ベストロドプシンを発見し、その構造や機能を解析した。また、光サイクルでGタンパク質活性化が制御される動物ロドプシンの発見と光操作ツールへの改変に成功した。このツールは多くの組織で汎用的に利用することが可能であり、今後、多くの細胞機能の研究に資するものと期待される。高い光感度をもつ陽イオン透過型チャネルロドプシンは、予想に反してCa²⁺イ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、ゼブラフィッシュにおける開発された光操作ツールの活性を測定し、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。本研究課題は、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、その実用性がより一層実証されることを期待する。

主な研究成果：神取チーム(2017年度採択)

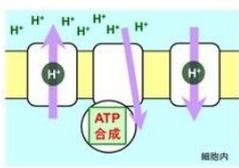


当初、GtCCR4を用いてCa²⁺チャネルを作製する計画だったが、Ca²⁺を透過しないことが判明
→ **Ca²⁺を透過しないチャネルロドプシンの開発**

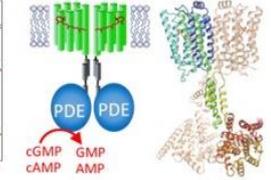


GtCCR4の高い光感度を応用し、名工大発ベンチャー企業OiDE OptoEyeで視覚再生のための遺伝子治療薬に関する**オープンイノベーション研究を実施**

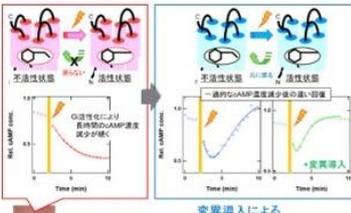
その他の技術開発



内向きプロトンポンプの創生、ツールへの応用(柚崎チーム, PhotonSABER)



環状ヌクレオチド濃度を直接変化させる**酵素ロドプシンの発見、ツールへの応用**



繰り返しの光刺激に対応できる**光サイクル型動物ロドプシンの分子メカニズムを解明、ツールへの改変**

④ 和氣弘明チーム (2017 年度採択、研究課題：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させた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。本研究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。

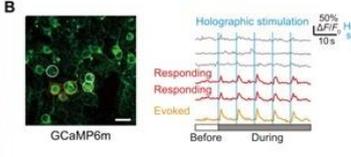
今後は、開発された 2 光子顕微鏡の一般化や社会実装に加え、実験動物を用いた高次脳機能の人為的操作の可能性について研究をより進めていくことが期待される。

(*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。)

主な研究成果：和氣チーム(2017年度採択)



B



GCaMP6m

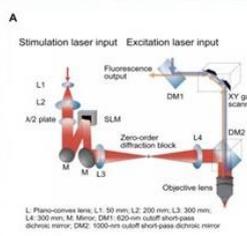
Holographic stimulation 50% ΔF/F (10 s)

Responding

Evoked

Before During

A



Stimulation laser input Excitation laser input

Fluorescence output DM1 XY galvo scanner

L1 L2 A/2 plate SLM Zero-order diffraction block L4 DM2 Objective lens

L: Plano-convex lens, L1: 50 mm, L2: 200 mm, L3: 300 mm, L4: 300 mm, M: Mirror, DM1: 500-nm cutoff short-pass dichroic mirror, DM2: 1000-nm cutoff short-pass dichroic mirror

デジタルホログラフィック技術を組み合わせた、**計測・刺激一体型2光子ホログラフィー顕微鏡**の開発に成功した

- 高精度な時空間分解能
- XY 1.2 μ m, Z 3.6 μ m の解像度
- 100個の細胞を30Hzで刺激

↓

2件の特許出願、民間への技術移転
(ニコンソリューションズとの共同研究)も進められた

A Two-photon microscope AAV1-Syn-GCaMP6f L2/3 L5

B S1HL

C Imaging Thermal stimulation

D Temperature (°C) 50 30 0 150 180 300 Time (s)

ROI 1 2 3 4

Stimulation 30 s

100% ΔF/F

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

人為的感覚を入力すること(痛みの疑似感覚の生成)に成功

T. Okada et al, Sci Adv, 2021より抜粋

⑤ 松本正幸チーム (2018 年度採択、研究課題：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)

本研究課題は、ヒトに近縁なマカクザルに適用する光遺伝学技術を確立し、ドーパミン神経系が多様な脳機能を実現するメカニズムを解明するとともに、ドーパミン神経系の異常がもたらす様々な脳機能障害に対して、光遺伝学を用いた脳深部刺激療法 (DBS) を開発することを目指した。

研究期間において、蛍光ドーパミンイメージング技術をマカクザルに応用することに成功した。また、この技術を活用し、意思決定過程で活動する新たなドーパミン神経路を発見した。さらに、マカクザルのドーパミン神経路に適用可能な光遺伝学システムを開発し、ドーパミンニューロンを光操作することで、サルの意味決定を制御することに成功した。加えて、サルの大脳皮質一次運動野の神経細胞を光刺激することにより、上肢運動を誘発することに成功した。このように、霊長類に適用可能な光遺伝学技術確立

に成功し、同技術がマカクザルの脳活動を操作できることを実証するなど、本研究課題では高い水準の研究が実施され、学術的・社会的にも非常に意義深い成果が得られたといえる。

また、脳機能障害の治療に対する光遺伝学を用いた脳深部刺激療法（DBS）の開発については、病態モデルザルでの電気生理学的解析により、治療標的となりうる神経回路の同定まで至った。

本研究課題で開発された技術と成果は、霊長類における脳機能の更なる解明や、将来的な医療応用が期待される。霊長類を標的とした脳機能のメカニズム解明や、光遺伝学を用いた脳機能障害の治療法開発について、今後も高い水準での研究開発が望まれる。

主な研究成果：松本チーム(2018年度採択)

サルの意思決定課題

Dopamine Value (n = 38) OFC Value (n = 101)

D Value Intermediate Choice n = 32 OFC Value Intermediate Choice n = 34

M. Yun et al, Sci Adv, 2020より抜粋

意思決定課題遂行中のサルの神経活動を計測し、ドーパミンニューロンや側坐核が、意思決定の実行に必要な様々な情報をコードすることを明らかにした

その他の技術開発

H. Watanabe et al, Nat Commun, 2020より抜粋

霊長類(マカクザル)の脳に適用可能な光刺激装置の開発、マカクザルの運動野の光刺激

霊長類脳でドーパミン神経回路の光操作に適したウイルスベクターシステム (AAVベクター) の開発

霊長類脳でドーパミン放出動態を計測する蛍光イメージングシステム (dLight1.1) の確立

⑥ 柚崎通介チーム (2018 年度採択、研究課題：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)

本研究課題は、シナプス可塑性のモデルである長期増強（LTP）、および長期抑圧（LTD）を急速かつ可逆的に制御する光操作ツールを開発し、LTPおよびLTDと記憶・学習との因果関係の解明につなげることを目的とした。

研究期間において、光照射によって特定のシナプスの LTD を阻害するツールである PhotonSABER、および光照射で特定のシナプスの LTP を阻害するツールである LysopH-up の開発に成功した。期間の後半では、これらの光操作ツールの改良や、代謝型グルタミン酸受容体（mGlu1）の化学遺伝学的活性化による LTD 誘導ツールの開発にも取り組んだ。開発された光操作ツールを活用し、長年結論づいていなかった LTD/LTP と記憶・学

神取チーム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株式会社（以下、「第一三共」）、三菱UFJキャピタル株式会社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、網膜色素変性症による視力喪失患者の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⁵。さらに、本オープンイノベーション研究は、予定していた3年の期間内で目標を達成したと評価されたため、第一三共が OiDE OptoEye の株式を全て買い取り、自らのプロジェクトとして開発に向けた研究を進めることが 2023年7月に発表された⁶。本成果は、領域内の研究チームにおける基礎研究が、応用まで到達した極めて優れた事例といえる。

本研究領域の研究代表者および主たる共同研究者は、研究期間中に様々な賞を受賞し、研究業績が社会的にも高い評価を得ている。特に、研究代表者である柳沢正史先生（2016年度採択、筑波大学）は「朝日賞(2017年度)」「文化功労者(2019年度)」「Breakthrough賞(2023年度)」を、河西春郎先生（2016年度採択、東京大学）は「紫綬褒章(2018年度)」を、神取秀樹先生（2017年度採択、名古屋工業大学）は「内藤記念科学振興賞(2019年度)」「紫綬褒章(2021年度)」を、倉永英理奈先生（2018年度採択、東北大学）は「日本学術振興会賞(2019年度)」を、柚崎通介先生（2018年度採択、慶應義塾大学）は「紫綬褒章(2023年度)」を受賞している。

⁵ 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>

⁶ 三菱UFJキャピタル株式会社プレスリリース「OiDE ファンド5号案件 目標達成のお知らせ」<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000220.000076057.html>

7. 総合所見

(1) 研究領域のマネジメント

本研究領域においては、研究期間において、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実施した。下記の3項目を「8年後のあるべき姿」と位置づけ、領域の目指すビジョンとして設定し、達成に向けた研究領域のマネジメントを心がけた。

- 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
- 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
- 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

研究課題を選考する際には、領域の3本柱である「1. 光操作技術」「2. 観察技術」「3. 生命機能の解明」を特に意識した。研究課題の応募時には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. 生命機能の解明」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。本研究領域にて採択した研究課題においては、種々の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た。さらに、「3. 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。

本研究領域では、サイトビジット（不定期）、領域会議（毎年）を実施し、各課題の研究開発の進捗状況の把握に努めた。また、サイトビジットや領域会議での領域アドバイザーとの議論や、領域アドバイザーからのコメントのフィードバック等によって、各課題の研究成果の最大化を目指して指導した。

研究期間中は、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、各研究チームから増額等望を募る形で予算見直しを適宜実施した。申請されたもののうち、必要性や緊急性を研究総括が承認し、目的に応じて総括裁量経費等を配賦した。

ビジョン 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」については、国際論文（査読付）の発表数および主たる論文の被引用数で評価した。領域全体の国際論文発表総数は891報（2023年12月31日現在）であり、また非常に多くの学術的に優れた成果が発表されている。そのうちの多くの論文がNature, Science, Cellといったトップジャーナルやその系列誌に掲載されている。

ビジョン 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」の達成のため、研究成果を領域内外へ周知する目的で、JST とのプレスリリースの共同発表を積極的に実施した。2023年12月までに21件のプレスリリースの共同発表を実施している。加えて、本研究領域にて開発された光操作技術の領域内外への幅広い周知を目的に、領域技術紹介パンフレットを作成した。本パンフレットは領域関係者に製本版を配賦した他、JST CREST

のHPからも閲覧が可能となっている。

ビジョン 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」について、領域内外の連携を促進するよう努めた。領域内連携を促進する施策の 1 つとして、総括裁量経費を活用した共同研究費用の支援を行った。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。領域外連携を促進する施策として、本研究領域によるシンポジウム等の共催を実施した。2023 年 12 月までに 7 件のシンポジウムおよび 1 件の研究会を共催し、ほとんどのイベントで参加者が 100 名を超える実績を挙げている。

上記のような領域マネジメントにより、領域発足時に設定した「8 年後のあるべき姿」について、およそ達成されたものと考えられる。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

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」において、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ことを目標としている。本研究領域の研究課題においては、研究対象が分子レベルから個体まで多階層にわたっており、またモデル生物も多様である。加えて、脳・神経科学分野の研究課題だけでなく、細胞内情報伝達物質やチャネルロドプシン、ゲノムの光操作や発生生物学への応用を目指した課題など、多様な生命科学分野の研究が実施された。

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している。本研究領域では、各課題に対し、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構成を求めているため、生命科学分野の研究者と工学分野、あるいは情報科学分野の研究者がチームを組み、研究開発を実施した。

上記の様な側面から、本研究領域における各課題の研究開発、および得られた成果は、戦略目標の達成に十分に貢献するものと考えられる。

(3) 本研究領域を設定したことの意義と妥当性

本研究領域は、発足当時の光操作技術における課題を克服し、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して運営を実施した。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まで、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した。発生・再生・免疫・代謝等の分野においては、多様な細胞・組織等の生命機能メカニズムの解明を目指した。

本研究領域が発足して 8 年が経過した現在、生命科学分野において、光操作技術は生体

機能を操作する非常に有用かつ汎用性の高い技術として認知され、様々な研究で活用されている。

また、本研究領域の成果として非常に多くの論文発表が実施されており、そのうちの多くの論文がトップジャーナルやその系列誌に掲載されていることから、本研究領域にて非常に高いレベルの研究開発が展開されたことが窺える。

例えば、本研究領域にて様々な機能を持った新規ロドプシンが発見されるとともに、こうした発見を応用して、LTP/LTD の阻害ツールや、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た。

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っている。これらの技術は、神経科学以外の分野で応用が広がっており、よりいっそう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た。この LED プローブを活用し、霊長類におけるリスク依存的な意思決定の操作に成功した。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。松本チームでは、光操作技術を霊長類のドーパミン神経系研究に応用し、意思決定や行動抑制に関わるドーパミン神経回路基盤の一端を解明した。

上記のとおり、本研究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得られたことから、本研究領域が非常に意義のあるものであったと考えられる。

(4) 科学技術イノベーション創出に向けた、今後への期待、展望、課題

本研究領域では、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発表された事に加え、将来的に目標の達成に貢献する可能性の極めて高いシーズを産出することができた。

研究領域事後評価時点までに 29 件の国内・国際特許出願がなされており、研究期間を通じて、本研究領域から独創性の極めて高い科学技術イノベーションが創出されたといえる。また、各課題にて開発された光操作ツールは領域内のみならず、領域外の研究室等にも供与されており、本研究領域の成果が今後、広く使用されるようになっていくことが期待される。

加えて、神取チームでの新規チャンネルロドプシン GtCCR4 の発見と、CtCCR4 をもとにした遺伝子治療薬に関する研究については、本研究領域での基礎研究が応用まで到達した極めて優れた事例である。当該研究は 2023 年 7 月に第一三共が自らのプロジェクトとして研

究を進めることが発表されており、今後、社会的にも有用な成果が得られると期待される。

今後は本研究領域で開発された光操作技術がより汎用化され、様々な研究のシーンで活用されるように、開発者と新規の使用者のマッチング等が進むことが望まれる。

(5) 所感、その他

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、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うえで特に重視したのは、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」であった。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。その結果、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た。生命機能の解明にあたっては、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研究が展開され、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た。また、領域内外の共同研究も活発に行われ、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た。本研究領域では拙速な成果は求めていなかったが、多くのチームから重要な成果が一流国際誌に発表され、本研究領域の発展に大きく貢献した。幅広い分野の基礎研究への応用だけでなく、社会実装への発展も期待されており、このような素晴らしい研究成果が本研究領域から創出されたことは、領域総括としても望外の喜びである。

領域会議やサイトビジットでは、いつもアドバイザーの先生方から重要な質問やコメントが出され、各チームの研究発展に大きく貢献していただいた。貴重な時間を割いて各チームの研究発展にご尽力いただいたアドバイザーの先生方に深く感謝申し上げたい。各チームはアドバイザーからのコメントや質問に真摯に答える努力をし、研究発展に活かしていた。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、次世代が育っていることも実感できた。チームを先導していただいた研究代表者の先生方に深く感謝したい。最後に、このような素晴らしい本研究領域の設定や運営に関わっていただいた JST 関係者の皆様にも深く感謝申し上げたい。

以上