

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05755

研究課題名（和文）生体分子工学と低物理エネルギーロジスティクスの融合による次世代非侵襲深部生体操作

研究課題名（英文）Next generation non-invasive deep biological manipulation by combining biomolecular engineering and low physical energy logistics

研究代表者

井上 圭一（Keiichi, Inoue）

東京大学・物性研究所・准教授

研究者番号：90467001

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,940,000円

研究成果の概要（和文）：本領域の総括班では、低エネルギー生体操作研究の遂行と研究交流の活発化のため、年二回の領域メンバーによる領域会議と年一回の公開シンポジウムを開催の運営を行った。また領域内メンバーの相互理解や周辺分野の研究者との意見交換、新たな研究対象の調査を目的とした、オンライン勉強会の開催を実施した。高校生向けの出張授業を通じ、本領域の研究に関するアウトリーチ活動を行った。さらにこれらの活動の発信のため、領域ホームページとツイッターアカウントの開設・運営を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究領域期間中に、計3回の公開シンポジウム、5回の領域会議、7回の勉強会を開催した。これにより、領域メンバー間での相互理解や周辺分野の研究者との意見交換、外部評価委員による意見やアドバイス、研究成果の発信などが活発に行われた。また生体操作分野研究や本領域の研究活動のアウトリーチのため、群馬県・樹徳高等学校でのオンライン出張授業や、日本科学振興協会第1回総会・キックオフミーティングでのポスター発表を行った。

研究成果の概要（英文）：In the Administrative Group of this research area, we conducted the implementation and operation of biannual area meetings involving research area members and an annual public symposium, aiming at the promotion of low-energy bio-manipulation research and the acceleration of research interactions. In addition, to foster mutual understanding among domain members, exchange opinions with researchers from related fields, and investigate new research subjects, we implemented online group study meetings. Through outreach lectures tailored for high school students, we performed outreach activities related to our research in this domain. Furthermore, to publicize these activities, we established and operated an official website and an official Twitter account. These operations were undertaken with the goal of maintaining effective communication channels within and beyond our research community.

研究分野：生物物理

キーワード：深部生体操作 光熱変換 超音波 磁場 低物理エネルギーロジスティクス

1. 研究開始当初の背景

古くから電気刺激や投薬刺激によって、様々な生理現象を人為的に操作し、生体の動作メカニズム解明や疾患治療に用いるという研究は数多く為されてきた。しかし電極挿入や電流の生体組織への高い侵襲性、投薬による副次効果、投薬した物質の代謝に長時間を要することなどが、正確な生体操作を行う上で大きな困難となっていた。その中でオプトジェネティクス(光遺伝学)の登場は、単一細胞・ミリ秒レベルでニューロンの活動を可視光で操作することを可能にし、飛躍的に生体操作の非侵襲性と時空間分解能を向上させた。

しかしオプトジェネティクスで用いられる中心的分子ツールである、光開閉式イオンチャネルのチャンネルロドプシンは、一般的なチャネルと比べてイオン輸送量が 1/100 程度であり、神経を十分に興奮させるには高強度の光照射が必要とされ、特に長時間の神経操作研究において、生体へのダメージが大きな問題となる。また脳など多くの生体組織は可視光を強く散乱するため、1~2 ミリメートルより深い組織にある神経を操作することは困難である。従って、脳深部を含めた神経回路研究や、器具の挿入を必要としない外部からの光照射を用いた医療応用の実現に向けては数多くの問題を解決する必要がある。同様の問題はチャンネルロドプシンと並ぶオプトジェネティクスの主要分子ツールである、青色光受容体のクリプトクロムなどでも深刻な弊害となっている。

これに対し磁場や超音波は古くから低侵襲の生体探査法として用いられており、近年では熱により神経細胞中のイオンチャネルの開閉が可能であるという報告がなされ、注目を集めている[1]。一方、より指向性が高く、組織深部への透過も可能な近赤外光を用いた温度ジャンプによって内在性のイオンチャネルを活性化し、神経興奮を誘発できることが知られている。また細胞膜中の圧力変化を感知する機械受容チャネルを神経細胞に異種発現することで、機械刺激に応じた神経興奮の誘発法も考案されている[2]。

従って、これらの手法を用いれば、従来法で問題となっていた生体侵襲性や深部操作の困難さを乗り越えることができ、器具の挿入などを必要としない、完全ストレスフリーな生体操作が可能となる。しかし熱・磁気・超音波いずれにおいても単一細胞レベルで対象を狙い撃ちすることは不可能であり、そのままでは興味のある細胞のみを選択的に操作することはできない。オプトジェネティクスにおいてそれが可能となったのは、光感受性タンパク質を遺伝学的に細胞種特異的に発現させることができるためであった。そこで本研究領域では熱・磁場・超音波の三種類の低物理エネルギーに高い感度を持つ人工低物理エネルギーレーザータンパク質を新たにデザインし、遺伝学的に細胞種特異的に発現させることで、単一細胞レベルでの深部組織非侵襲操作技術の確立が可能であると着想した。

2. 研究の目的

本研究領域では低物理エネルギー感受性分子ツール開発と、その操作技術の開発を主たる目的とし、主に三つの観点(研究項目 A01~A03)から研究を実施する。

研究項目 A01 ではまず従来のオプトジェネティクスではロドプシンの吸収波長の制約性から困難であった 600 nm 以上の可視光や近赤外光を用いた、光熱変換による生体操作に向けた分子開発と原理検証を実施する。具体的には長波長可視光や近赤外光に強い吸収を持つ分子を細胞膜上に発現させ、吸収した光子エネルギーを熱として放出することで、細胞膜上にある TRP チャネルなど、チャンネルロドプシンを遙かに凌駕する輸送量を誇るチャネルの開閉を操作する。この際の如何に効率的に吸収した光子エネルギーを熱へと変換し近傍にあるイオンチャネルへ届けるかが重要となる。そこでピコ秒紫外共鳴ラマン分光を用いて、エネルギーがタンパク質分子上をどの様に伝搬し、外部へ熱として伝わるのかをミクロスケールで観測し、分子設計に必要な物理化学的知見を得る(水野)。そしてさらにその知見を合わせ、長波長可視光や近赤外光を吸収可能な光熱変換タンパク質の開発を実施する(今村)。そしてさらに総括班の分子設計アドバイザーの古賀(分子科学研究所)のアドバイスのもと、チャンネルタンパク質との融合分子を作製

し、光熱変換を用いた神経操作技術の確立を目指す。

研究項目 A02 では光熱操作とクロストークのない、磁場や超音波による生体操作に向けた分子開発を実施する（井上）。磁場や超音波を用いることで生体へのダメージを引き起こすことなく、最も深部の組織であっても、ミリ秒オーダーでの迅速操作が可能となる。具体的な対象として、TRP チャンネルや MscL チャンネル、PIEZO1 チャンネルとフェリチンタンパク質との融合分子や超音波による神経操作のための機械受容性チャンネルの開発を行う。

研究項目 A03 では生体深部の局所部位操作に向けた、長波長光や磁場、音波などの低物理エネルギーの効率的な伝搬法（物理エネルギーロジスティクス）技術の開発を実施する（中川、関野）。

3. 研究の方法

総括班は以下のような形で組織された。

研究代表者（領域代表者）：井上 圭一（東大）、広報担当：今村 博臣（京大）、
シンポジウム担当：中川 桂一（東大）、アウトリーチ担当：水野 操（阪大）、
分子設計アドバイザー：古賀 信康（分子研）

この体制のもと、総括班では本領域の研究遂行と研究交流の活発化のため、年二回の領域メンバーによる領域会議と年一回の公開シンポジウムを開催した。また領域内や周辺分野の研究者との意見交換を目的とした、オンライン勉強会の開催も実施した。高校生向けの出張授業を通じ、本領域の研究に関するアウトリーチ活動を行った。さらにこれらの活動の発信のため、領域ホームページ（<https://lem.issp.u-tokyo.ac.jp/>）とツイッターアカウント（https://twitter.com/low_energy2020）の開設・運営を行った。

4. 研究成果

（1）公開シンポジウム

本研究領域での研究活動状況と研究成果の発信のため、各年度ごとに下記の形で公開シンポジウムを開催した。なお新型コロナウイルス感染拡大対策のため、2020年度と2021年度はいずれもオンラインでの開催とした。全ての公開シンポジウムには外部評価委員にも参加を依頼し、研究活動に対する意見やアドバイスをいただいた。

- ①第1回公開シンポジウム、日時：2021年3月26日、オンライン開催、参加者：約60名（ポスター発表：15件）
- ②第2回公開シンポジウム、日時：2022年3月11日、オンライン開催、参加者：約35名
- ③第3回公開シンポジウム、日時：2023年3月31日、東京・東京大学 HASEKOKUMAHALL、参加者：約20名

（2）領域会議

本研究領域での班間の相互理解と共同研究推進のため、公開シンポジウムと時期をずらした、夏と冬に領域会議を各年度ごとに2回ずつ開催した。なお新型コロナウイルス感染拡大対策のため、2020年度と2021年度はいずれもオンラインでの開催とした。全ての領域会議には外部評価委員にも参加を依頼し、研究活動に対する意見やアドバイスをいただいた。

- ①第1回領域会議、日時：2020年12月18日、オンライン開催
- ②第2回領域会議、日時：2021年8月23日、オンライン開催
- ③第3回領域会議、日時：2021年12月24日、オンライン開催
- ④第4回領域会議、日時：2022年8月8日、京都・芝蘭会館別館（国際交流会館）
- ⑤第5回領域会議、日時：2022年12月23日、大阪・大阪大学会館

（3）勉強会

本領域メンバーの相互理解、ならびに周辺分野の研究者との交流および最先端研究の理解、新たな研究対象の調査のため、領域期間内に下記7回の勉強会をすべてオンライン形式で行った。

- ①第1回勉強会、日時：2021年6月8日、オンライン開催、講師：大阪大学・鈴木 団先生
- ②第2回勉強会、日時：2021年6月8日、オンライン開催、講師：東京大学・A02班・井上 圭一
- ③第3回勉強会、日時：2021年6月8日、オンライン開催、講師：生理学研究所・富永 真琴先生
- ④第4回勉強会、日時：2021年6月8日、オンライン開催、講師：京都大学・A01班・今村 博臣
- ⑤第5回勉強会、日時：2021年6月8日、オンライン開催、講師：大阪大学・A01班・水野 操
- ⑥第6回勉強会、日時：2021年6月8日、オンライン開催、講師：名古屋大学・倭 剛久先生
- ⑦第7回勉強会、日時：2021年6月8日、オンライン開催、講師：金沢大学・新井 敏先生

(4) アウトリーチ活動

生体操作研究や本領域の活動・成果の発信のため、下記活動を行った。

- ①出張授業、日時：2021年10月16日、桐生・樹徳高等学校
- ②領域活動ポスター発表、日時：2022年6月19日、題目：学術変革領域研究(B)「生体分子工学と低物理エネルギーロジスティックスの融合による次世代非侵襲深部生体操作」、○井上圭一、水野操、今村博臣、中川桂一、関野正樹、日本科学振興協会第1回総会・キックオフミーティング、東京

<引用文献>

1. Owen *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2019) 22, 1061.
2. Soloperto *et al.*, *J. Cell. Sci.* (2018) 131, jcs210393.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 井上圭一、水野操、今村博臣、中川桂一、関野正樹 |
| 2. 発表標題 学術変革領域研究（B）「生体分子工学と低物理エネルギーロジスティクスの融合による次世代非侵襲深部生体操作」 |
| 3. 学会等名 日本科学振興協会第1回総会・キックオフミーティング |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>生体分子工学と低物理エネルギーロジスティクスの融合による次世代非侵襲深部生体操作 ホームページ https://lem.issp.u-tokyo.ac.jp/</p> <p>生体分子工学と低物理エネルギーロジスティクスの融合による次世代非侵襲深部生体操作 Twitter https://twitter.com/low_energy2020</p> |
|--|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 水野 操 (Mizuno Misao) (10464257) | 大阪大学・大学院理学研究科・助教 (14401) | |
| 研究分担者 | 今村 博臣 (Imamura Hiromi) (20422545) | 京都大学・生命科学研究所・准教授 (14301) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------------------|---|---|----|
| 研究 分 担 者 | 中川 桂一 (Nakagawa Keiichi) (00737926) | 東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・講師 (12601) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |