

領域略称名：生合成リデザイン
領域番号：2805

平成30年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「生物合成系の再設計による
複雑骨格機能分子の革新的創成科学」

(領域設定期間)

平成28年度～平成32年度

平成30年6月

領域代表者 (東京大学大学院・薬学系研究科・教授・阿部 郁朗)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究の進展状況	10
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	13
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	14
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	17
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	22
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	24
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 総括班評価者による評価	26
10. 今後の研究領域の推進方策	28

研究組織 (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	16H06442 生合成リデザイン・研究 総括班	平成28年度 ～ 平成32年度	阿部 郁朗	東京大学大学院薬学系研究科・教授	12
Y00 支	16K21725 生合成リデザイン・国際 活動支援班	平成28年度 ～ 平成32年度	阿部 郁朗	東京大学大学院薬学系研究科・教授	12
A01 計	16H06443 人工生合成マシナリーの 合理的再構築による次世 代天然物化学	平成28年度 ～ 平成32年度	阿部 郁朗	東京大学大学院薬学系研究科・教授	4
A01 計	16H06444 試験管内人工生合成系を 活用した擬天然物合成生 物学	平成28年度 ～ 平成32年度	菅 裕明	東京大学大学院理学系研究科・教授	3
A01 計	16H06445 膜透過性・水溶性の一挙 改善を志向した新規機能 性低分子の生合成リデザ イン	平成28年度 ～ 平成32年度	濱野 吉十	福井県立大学生物資源学部・教授	4
A01 計	16H06446 ポリケタイド関連化合物 の生合成系リデザインに よる新規生体機能分子の 創製	平成28年度 ～ 平成32年度	南 篤志	北海道大学大学院理学研究院・准教授	3
A02 計	16H06447 モデル宿主を用いた有用 物質生成過程の包括的な 解析	平成28年度 ～ 平成32年度	池田 治生	北里大学大学院感染制御科学府・教授	2
A02 計	16H06448 難培養微生物を起源とす る希少医薬品資源の量産	平成28年度 ～ 平成32年度	脇本 敏行	北海道大学大学院薬学研究院・教授	2
A02 計	16H06449 実用的物質生産系構築に むけたゲノム情報に基づ く新規生合成システムの リデザイン	平成28年度 ～ 平成32年度	渡辺 賢二	静岡県立大学薬学部・教授	3

A02 計	16H06450 二次代謝経路の一次代謝 化技術による稀少機能分 子の高効率的生産系の構 築	平成28年度 ～ 平成32年度	梅野 太輔	千葉大学大学院工学研究科・准教授	3
A03 計	16H06451 非天然型天然物の生合成 リデザインを指向する微 生物二次代謝生合成系の 精密機能解析	平成28年度 ～ 平成32年度	江口 正	東京工業大学理学院化学系・教授	2
A03 計	16H06452 高機能性生体分子の創成 をめざした生合成マシナ リーの基盤解明	平成28年度 ～ 平成32年度	大利 徹	北海道大学大学院工学研究院・教授	4
A03 計	16H06453 複雑骨格を創成する革新 的生合成マシナリーの開 拓と精密機能解析	平成28年度 ～ 平成32年度	葛山 智久	東京大学生物生産工学研究センター・ 准教授	4
A03 計	16H06454 植物二次代謝経路のゲノ ム進化に学ぶ生合成デザ イン	平成28年度 ～ 平成32年度	山崎 真巳	千葉大学大学院薬学研究院・准教授	7
総括・支援・計画研究 計14件					
A01 公	17H05424 非天然型アドレナリン作 動薬の選択的生合成経路 の構築	平成29年度 ～ 平成30年度	姚 関	北海道大学大学院先端生命科学研究 院・教授	1
A01 公	17H05428 麹菌異種発現系を基盤と する人工代謝経路の構築 と抗がん活性擬天然物の 創生研究	平成29年度 ～ 平成30年度	浅井 禎吾	東京大学大学院総合文化研究科・准教 授	1
A01 公	17H05429 生合成リデザインによる 非天然セステルペンの 創製研究	平成29年度 ～ 平成30年度	岡田 正弘	神奈川大学工学部物質生命化学科・ 教授	1
A01 公	17H05430 理論計算を基盤とした生 合成経路の探索と生合成 リデザインへの挑戦	平成29年度 ～ 平成30年度	内山 真伸	東京大学大学院薬学系研究科・教授	1

A01 公	17H05433 多環式アルカロイド群の 化学-酵素ハイブリッド 合成	平成29年度 ～ 平成30年度	大栗 博毅	東京農工大学大学院工学研究院・教授	1
A01 公	17H05434 抗腫瘍性マクロライド抗 生物質生合成マシナリー のリデザイン	平成29年度 ～ 平成30年度	工藤 史貴	東京工業大学理学院化学系・准教授	1
A01 公	17H05435 植物由来新規ポリケタイ ド閉環酵素の探索と物質 生産	平成29年度 ～ 平成30年度	森田 洋行	富山大学和漢医薬学総合研究所・教授	1
A01 公	17H05438 生合成系プロテオミクス 網羅的機能解析技術を活 用した非天然型機能性分 子の合理的設計	平成29年度 ～ 平成30年度	石川 文洋	近畿大学薬学部・講師	1
A01 公	17H05439 新規酵素の立体構造を基 にした、有用酵素のマイ ニングと機能改良	平成29年度 ～ 平成30年度	藤橋 雅宏	京都大学大学院理学研究科化学科・ 助教	1
A01 公	17H05440 分子コンビナートによる非 天然化合物合成システム の創製	平成29年度 ～ 平成30年度	中田 栄司	京都大学エネルギー理工学研究所・ 准教授	1
A01 公	17H05450 特異な化学構造をもつ海 洋産リポペプチドの生合 成機構解明に基づく人工 誘導体生産	平成29年度 ～ 平成30年度	末永 聖武	慶應義塾大学理工学部化学科・教授	1
A01 公	17H05454 不斉生合成を指向したデ ィールス・アルドラーゼ の機能解析と新規デカリ ン誘導体の創製	平成29年度 ～ 平成30年度	加藤 直樹	理化学研究所環境資源科学研究セン ター・研究員	3
A01 公	17H05456 カビ新規R i P P s ライ ブラリ構築と非天然環状 ペプチド創製	平成29年度 ～ 平成30年度	梅村 舞子	産業技術総合研究所生物プロセス研 究部門・研究員	1

A02 公	17H05425 麹菌異種発現系を用いた 感染時特異的な糸状菌代 謝産物の安定供給	平成29年度 ～ 平成30年度	尾崎 太郎	北海道大学大学院理学研究院・助教	1
A02 公	17H05431 ゲノム編集による異種2 次代謝産物生産麹菌の迅 速・多重遺伝子操作技術 の開発	平成29年度 ～ 平成30年度	丸山 潤一	東京大学大学院農学生命科学研究科・ 准教授	5
A02 公	17H05441 生合成工学と輸送工学を 統合したプレニル化ポリ フェノールの生合成リデ ザイン	平成29年度 ～ 平成30年度	矢崎 一史	京都大学生存圏研究所・教授	1
A02 公	17H05451 シアノバクテリアを用い たストリゴラクトン高効 率生産系構築と新規類縁 体の創成	平成29年度 ～ 平成30年度	渡辺 智	東京農業大学生命科学部バイオサイ エンス学科・准教授	3
A02 公	17H05453 合成生物学における耐 性・輸送工学を用いた効 率的なアルカロイド分泌 生産系の開発	平成29年度 ～ 平成30年度	土反 伸和	神戸薬科大学薬学部・教授	3
A02 公	17H05455 テルペノイド生産特化型 放線菌生合成プラットフ ォームの構築と新規二次 代謝産物の創出	平成29年度 ～ 平成30年度	高橋 俊二	理化学研究所環境資源科学研究セン ター・研究員	1
A02 公	17H05457 逆進化ゲノム株と構造遺 伝子内発現調節を用いた 生合成リデザイン	平成29年度 ～ 平成30年度	北川 航	産業技術総合研究所生物プロセス研 究部門・研究員	1
A03 公	17H05426 巨大ゲノム生物の毒生合 成マシナリー探索とゲノ ム解析の基盤技術開発	平成29年度 ～ 平成30年度	長 由扶子	東北大学大学院農学研究科・助教	4

A03 公	17H05427 イネにおけるジテルペン 環化酵素触媒能の進化プ ロセス	平成29年度 ～ 平成30年度	豊増 知伸	山形大学農学部・教授	1
A03 公	17H05432 非リボソームペプチド合 成酵素の触媒機能の精密 解析	平成29年度 ～ 平成30年度	勝山 陽平	東京大学大学院農学生命研究科・准教 授	1
A03 公	17H05436 生理活性植物メロテルペ ノイド生合成酵素の立体 構造解明と機能的リデザ イン	平成29年度 ～ 平成30年度	田浦 太志	富山大学大学院医学薬学研究部・准教 授	2
A03 公	17H05437 イソプレノイドの構造多 様性を生み出すイソプレ ン単位間縮合反応のマシ ナリー	平成29年度 ～ 平成30年度	邊見 久	名古屋大学大学院生命農学研究科・ 准教授	2
A03 公	17H05442 植物の希少セスキテルペ ノイド生合成システムの 再構築	平成29年度 ～ 平成30年度	關 光	大阪大学大学院工学研究科・准教授	2
A03 公	17H05444 ラダラン脂質の高歪み骨 格を構築する生合成マシ ナリーの構造基盤の解明	平成29年度 ～ 平成30年度	永野 真吾	鳥取大学大学院工学研究科・教授	4
A03 公	17H05446 代謝経路の合理的改変に より得られた休眠二次代 謝産物の精密分子変換機 構とリデザイン	平成29年度 ～ 平成30年度	荒川 賢治	広島大学大学院先端物質科学研究科・ 准教授	2
A03 公	17H05447 芳香族ポリケタイド生合 成の理解・分解・再構築	平成29年度 ～ 平成30年度	鮎 信学	静岡県立大学食品栄養科学部・准教授	1
A03 公	17H05448 テルペノイド生合成機構 の解析に資する鎖状テル ペン分子プローブの効率 合成	平成29年度 ～ 平成30年度	品田 哲郎	大阪市立大学大学院理学研究科・教授	3

A03 公	17H05449 糸状菌生合成電子環化酵 素の機能と構造解析	平成29年度 ～ 平成30年度	藤井 勲	岩手医科大学薬学部・教授	1
公募研究 計31件					

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

本領域研究は、目覚ましい成果を挙げ高い評価を受けた、新学術領域研究「生合成マシナリー：生物活性物質の構造多様性創出システムの解明と制御」（平成22～26年度、領域代表者：及川英秋）の格段の発展をめざすもので、今回は、生合成の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図る。即ち、天然物構造多様性の遺伝子・酵素・反応の視点からの精密解析に基づき、新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立することで、**生合成システムの合理的再構築による複雑骨格機能分子の革新的創成科学**を新たな学術領域として展開する。

ポストゲノムの時代、多くの生物のゲノム情報が容易に入手可能で、ゲノムマイニング（遺伝子探索）が化合物の探索に直結する時代になった。先の「生合成マシナリー」では、さまざまな天然物の生合成遺伝子を取得し、微生物を宿主として異種発現、その生合成系を再構築して有用物質の生産を行うとともに、多段階の変換反応からなる分子多様性創出機構を明らかにした。次のブレークスルーは、「この生合成マシナリーを如何に活用するか」という点であり、生合成システムにさらに改良を加えることで、天然物を凌ぐ新規有用物質の創出や、希少有用天然物の大量、安定供給などが可能になる。生合成を利用した効率的な物質生産は、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として、医薬品など広く有用物質の安定供給を可能にするため、最近米国で報告された、モルヒネ（鎮痛薬）、タキソール（抗がん薬）、アルテミシニン（抗マラリア薬）などの薬用植物有効成分の微生物発酵生産の試みのように、合成生物学は、新たな学術領域として大きな注目を集めており、資源が枯渇しつつある現代にあって、ますます重要になる。

「生合成システムの合理的再構築」による物質生産を考える上で、各生合成反応を触媒する**酵素（生体触媒）の理解と応用が不可欠**である。二次代謝酵素の中には、微妙な構造の違いで基質や反応様式が大きく変化するものがあり、これが天然物分子多様性を生み出す大きな要因の一つとなっている。これら酵素は人為的な機能制御の格好の対象であり、既に我々はこれまで困難とされてきた触媒機能の操作にも展望を開きつつある。一方、高効率の遺伝子発現、代謝工学など、大量生産系構築のための革新的な手法の開発により、希少有用物質の大量安定供給が可能になる。**生合成システムの合理的再構築により、狙ったものを正確に作る、天然物を凌ぐ新規希少機能分子の大量安定供給が実現**する。これら酵素が触媒する反応には、有機合成化学が格段に進歩した今日にあって、酵素のみが唯一効率よく行うことが可能なものも少なくなく、生体触媒を用いた合成法の利点は計り知れない。また、物質の単離構造決定など、生命現象を物質レベルで精密に記述できる点は、多くの天然物化学者が参画する本領域の強みであり、次世代天然物化学の発展には欠かせない。先の「生合成マシナリー」では、天然物化学、生物有機化学、分子遺伝学、バイオインフォマティクスなど異分野の融合により、さまざまな天然物の生合成遺伝子の「設計図を読み解く」ことで、天然物の構造多様性を生み出すメカニズムの詳細を明らかにした。本領域では、さらに次の段階として、「**新しい設計図を書く**」方向に飛躍的な展開を図る。そのためには立体構造情報を基盤として、合理的な酵素の機能制御により生合成経路を一から組み立てることが鍵となる。新たに**生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立**し、他領域分野との連携を強力に推進することで、合理的な「生合成リデザイン」による、汎用性のある、実用に供する物質生産系を構築する。本領域で取り組むゲノム進化の機構解明や生合成工学や合成生物学の技術基盤の確立は、人類が全く新しい機能性分子創生技術を手にする将来へ向けた礎となる。この天然模倣型生物合成システムの解明と物質生産への応用が可能になれば、地球環境負荷の低減や自然資源の効率的利用に資することができるばかりでなく、合成化学的あるいは工学的な物質生産の研究領域の進展にも大きな貢献をもたらすことが期待される。また、生合成における新奇な反応を触媒する酵素（生体触媒）のメカニズムを解明することにより、有機化学の新たな触媒概念の確立や新規生体触媒の創製などが可能になる。物質生産過程における一次代謝と二次代謝とのクロストークの解明と制御など、**新しい学術領域の発展や技術基盤の創成に資**することが大いに期待される。

日本における天然物化学研究は、今年の大村智博士のノーベル賞受賞にも象徴されるように、世界第一級の成果をあげてきており、国民の認知度は高い。天然物からの医薬品など有用物質の創製には依然として大きな期待がある。特にこの分野は日本の研究者が世界をリードしてきており、これまで多大な貢献を果たしてきた。しかしそれらの多くは十分な開発研究に供されてきたとは言えない。その主な理由は十分な供給量を確保できないことや、誘導体調製の検討が十分になされてこなかったことにある。本領域で確立を目指す「生合成リデザイン」に基づく物質生産や誘導体調製技術は、上述の**技術的課題を一挙に解決しうる技術革新**であり、これまで埋もれていた医薬品シーズなどをくみ上げるシステムの構築に直結する。また、このような生物模倣技術は、石油化学に依存した従来の物質生産技術よりも、クリーンかつ経済的な技術となることから、医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新にも直結する。合成生物学による物質生産技術はすでに欧米においても注目されており、過去数年の間に本研究分野に関連する複数の研究所やベンチャー企業が設立されている。**より低コストかつクリーンな有用物質の新規製造技術は莫大な経済効果**が見込まれ、資源小国の我が国においては国家戦略として取り組むべき重要な研究課題である。我が国固有の伝統産業にも裏打ちされた発酵生産技術には長年の経験的知見が蓄積しており、世界的にも高いレベルにある。本研究の目指す生物生産技術の実用化には、我が国が有する発酵工業分野との協力が不可欠である。実際に本領域は国内発酵産業からも大きな期待が寄せられている。生合成システムの合理的デザインによる効率的、実用的な物質生産系の構築により、医薬品など広く有用物質の安定供給が実現する。また、天然物を凌ぐ新規有用物質の創出、天然物に匹敵する創薬リード化合物ライブラリーの構築なども可能となり、これまで埋もれていた有用物質をくみ上げるシステムなどの構築にも直結する。合理的な「**生合成リデザイン**」に基づく物質生産は、従来の有機合成によるプロセスに比べて、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として期待できることから、社会的にも意義があり、医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新にも直結する。**他分野への波及効果は甚大であり、資源が枯渇しつつある現代にあって、産学両面においてますます重要になる研究領域**である。

先の「生合成マシナリー」では、ポリケタイド、テルペノイド、ペプチドなど、さまざまな天然物の生合成遺伝子を取得し、微生物を宿主として異種発現、その生合成機構を再構築して有用物質の生産を行うとともに、多段階の変換反応からなる分子多様性創出機構を明らかにした。これにより、希少有用天然物の大量安定供給などへの基礎を築いた。本領域は、こうした一連の成果を踏まえ、生合成遺伝子の「設計図を読み解く」から、さらに「**新しい設計図をかく**」方向に大きく発展させ、飛躍的な展開を図る。次のブレークスルーは、「**この生合成マシナリーを如何に活用するか**」という点であり、生合成システムにさらに改良を加えることで、この大きな課題に挑戦する。そのために、天然物の構造多様性の遺伝子・酵素・反応の視点からの精密解析に基づき、新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立することで、生合成システムの合理的再構築による、**生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学**という新しい学問領域を開拓することを目的とする。これを達成するため、**A01 天然にないものをつくる**（非天然型機能性分子人工生合成のための革新的な手法、擬似天然物合成生物学、など）、**A02 稀少なものを大量につくる**（物質生産過程の包括的解析、二次代謝経路の一次代謝化、大量生産系構築のための革新的な手法、など）、**A03 マシナリーの構造と機能**（生合成系の精密機能解析、構造基盤の解明、ゲノム進化、など）の3つの研究項目を新たに設定した。これらはいずれも、本領域が、生合成工学、合成生物学の革新的技術基盤の確立、飛躍的な展開を図る上で欠かせないものであり、三者が互いに密接に連携し、有機的かつ補完的な共同研究を組織することで、領域全体の、次世代天然物化学研究を強力に推進する。**単なる継続ではなく、次のブレークスルーのための諸問題の解決と、その成果に立脚して新たに必要性が増してきた側面を主眼**としており、日本の生合成研究の更なる格段の発展と、世界最先端をいく、飛躍的な展開を図る内容となっている。また、今回の計画班では、先の「生合成マシナリー」より**大幅なメンバーの入れ替えと若手の抜擢**を行っている。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

領域が開始して2年余り、公募班員が加わって1年半と短期間ではあるが、概ね順調で、中には予想以上の大きな進展を見せるものもあり、質、量ともに充実した、世界を先導する、成果が挙がりつつある。応募時、申請書に記載した具体的な数値目標として、領域全体で5年間に、Nature/Science 3 報、Nature 姉妹誌/PNAS 30 報、JACS/Angewandte 30 報、論文総数 500 報（先の「生合成マシナリー」では5年間で Nature 2 報、Nature 姉妹誌/PNAS 20 報、JACS/Angewandte 22 報、論文総数 440 報）公表することを目標とした。2年間終了時点で既に計画を大幅に上回るペースで印刷公表を重ねており、Nature/Cell 2 報、Nature 姉妹誌/PNAS 22 報、JACS/Angewandte 33 報、論文総数 318 報を達成した。また、領域内での共同研究は、現在進行中のものも含め、100 件あり、成果が着実に多くの優れた共著論文として実を結びつつある。以下、研究項目ごとに主な進展状況を記述する。

研究項目 A01：天然にないものをつくる

本研究項目は、生合成システムを合理的に再構築し、狙ったものを正確につくる、非天然型新規機能性分子人工生合成のための革新的な手法の確立を目的としている。生合成工学や合成生物学の世界最先端の革新的な技術基盤を確立し、次世代天然物化学を強力に展開することをめざしている。

阿部らは、糸状菌由来メロテルペノイドの生合成において、多段階の劇的な骨格変換反応を触媒しその構造複雑化に決定的な役割を演じる、多機能型酵素の X 線結晶構造解析に成功し、酵素反応の立体構造基盤を明らかにした。また、立体構造に基づく合理的な部位特異的変異導入により、酵素触媒機能を拡大することで、一連の非天然型新規化合物の創出に成功し、複雑骨格天然物生合成の鍵となる酸化反応の再設計のために重要な知見を与えた。これ以外にも、ステロイド系抗生物質、ポリエン系ポリケタイドなど、複雑骨格天然物の構造多様化に重要な役割を演じる他の生合成酵素についても、同様に、酵素反応立体構造基盤の解明や生合成リデザインに成功した (Nat Chem Biol, Nat Comm x5, JACS, ACIE x5)。

菅らは、非蛋白質性アミノ酸を導入できる人工改変無細胞翻訳系を用いて多様な擬天然ペプチド骨格を生成し、さらに、ペプチド修飾酵素等を触媒させることにより、既存の化合物ライブラリーの多様性をも凌駕する（1 兆）、多彩な擬天然物骨格の創製を実現、無細胞翻訳系と異種由来ペプチド修飾酵素の融合による、簡便かつ高汎用性の、画期的な天然ペプチド骨格の合理的な設計手法を開発した (Nat Comm)。

濱野らは、ポリカチオン修飾によって生体膜透過性と水溶性の相反する特徴を一挙に改善させることを目的として、これまでに、クリック官能基導入ポリリジンによる機能性低分子のポリカチオン化修飾の生合成リデザイン（特許出願）と、微生物ゲノムマイニングと機能解析による新規抗生物質の創製に成功しており、現在さらに最適化をめざしている。

南らは、ポリケタイド関連化合物の生合成系リデザインによる新規生体機能分子の創製をめざしており、骨格構築酵素の機能解析にはドメイン交換実験が有効であることを明らかにし、また、ゲノム編集技術を利用した効率的な遺伝子導入法を確立した。本格的な生合成リデザインへの準備が整った。また、テルペン環化酵素の遷移状態モデルを計算化学により設計し、酵素反応の遷移状態制御に成功した (SciRep)。

藤橋らは、無機ピロリン酸をリン酸基供与体として用いる大変興味深い新規リン酸化酵素を発見、その立体構造を決定し、基質結合部位を同定した (Nat Comm)。現在、本酵素のテーラーメイド改良の実現と生合成リデザインへの応用に取り組んでいる。

中田らは、3 種類以上の酵素を配置する新規 DNA-酵素結合アダプター分子コンビナートを構築する手法の開発に成功し (JACS)、人工生合成マシナリー構築への応用を検討中である。

研究項目 A02：稀少なものを大量につくる

本研究項目は、大量生産系構築のための、物質生産過程の包括的解析、二次代謝経路の一次代謝化、革新的な手法の開発などを目的としている。いずれの研究課題も概ね計画通り順調に進捗している。

池田らは、汎用性の高い異種遺伝子群の効率的発現のためのモデル放線菌宿主を用いて、代謝フラックスや一次代謝改変による物質生成の効率化など物質生成過程の包括的な解析を行い、合成生物学的な代謝改変による効率化生物の創成をめざしている。二次代謝産物の前駆物質の生成に最も関連のある中心代謝経路(解糖系、ペントースリン酸経路、TCA 回路)の改変による二次代謝産物生成への影響を包括的に検討した結果、培養後期に著量の 2-oxoglutarate を蓄積することを新たに見出した。現在さらに解析を続けている。一方、ポリケチドおよびペプチド化合物の生成過程では生合成酵素の翻訳後修飾が酵素活性発現に必須であるが、その翻訳後修飾に関与する酵素の性状の網羅的解析を行った結果、画期的な有用二次代謝産物生合成遺伝子の異種発現手法を開発し、生合成リデザインに成功した (PNAS)。

脇本らは、稀少有用海洋天然物など、高機能性物質の大量安定供給の実現をめざしている。多様な医薬品資源の生産能を有する海綿共生微生物に着目し、その遺伝子資源を利用した二次代謝産物の大量安定供給法の確立を目的とした。これまでに、海綿メタゲノムから数種のポリケチドおよびペプチド生合成遺伝子の同定に成功した (ACIE, PLoS)。現在、池田らとの共同研究により、様々な微生物宿主やベクターを用いて、物質生産系の構築を検討している。

渡辺らは、ゲノム情報に基づき、プロモーター置換や転写因子の活性化等により、休眠型未利用新規生合成システムの機能を覚醒させる新たな技術基盤の確立と、新規機能分子の生合成デザインの実現を目的としている。研究は計画通りに進捗し大きな成果を挙げつつある。キノコのモデル生物であるウシグソヒトヨタケに導入する天然物生合成遺伝子と、それに付与するプロモータ配列の検討を行った結果、キノコ由来の休眠型生合成遺伝子の強制発現と新規天然物の獲得に成功し、現在、生合成リデザインへの応用を検討している。これ以外にも、糸状菌二次代謝生合成経路からのメチルイソシアネートの脱離を伴い新規骨格形成を触媒する新奇酵素の発見、S-アデノシルメチオニン依存性酵素により触媒されるペリ環状反応の発見、オレフィンの二重結合の異性化に関わる新規生合成経路の同定、など数多くの優れた研究成果を挙げた (Nature, Nat Chem Biol, Nat Comm, JACS x3, ACIE)。

梅野らは、宿主細胞に導入した人工生合成経路と宿主の代謝ネットワークとの融和的な生合成リデザイン、「二次代謝経路の一次代謝化」による機能性分子の高汎用性、高効率的生産系構築のための革新的な技術基盤の確立に挑戦する。これまでに、微生物内在経路とテルペノイド合成経路を共進化させることにより、テルペンの生産量の拡大に成功している (ACS Synth Biol)。現在さらなる最適化と、人工生合成経路への自律制御機能を賦与した生物生産系の開発や、細胞増殖と生産性を高度に両立した経路の確立などを検討している。

高橋らは、メバロン酸経路を直接制御する転写制御因子とプロモーターセットを内在する放線菌を活用し、遺伝子発現時期が異なる一次・二次代謝生合成遺伝子の全てを同調的に機能させることにより、テルペノイド高生産に特化した生合成プラットフォームを構築すること、さらに、この基盤を活用し機能未知の遺伝子クラスターから生合成される新規二次代謝産物を取得することに成功した (ACS Synth Biol)。

矢崎らは、生合成工学と輸送工学を統合したプレニル化ポリフェノールの生合成リデザインに取り組んでおり、研究は当初の計画通りに進捗している (Cell)。

研究項目 A03 : マシナリーの構造と機能

本研究項目は、生合成系の精密機能解析、構造基盤の解明、ゲノム進化の解明、など新規遺伝子、酵素、生合成系の探索と精密機能解析などを目的とする。有用二次代謝産物の生合成に関わる、新奇な反応を触媒する酵素群の網羅的に発掘し、その反応機構を解明するとともに、これら新規酵素群を組み合わせることで、分子多様性の創出と新規有用物質の生合成リデザインの実現をめざしている。新奇な反応を触媒する酵素（生体触媒）の反応機構の解明により、新たな触媒概念の確立などが可能になる。また、他班に、デザイン可能な生合成システムやその構成要素としての有用酵素、遺伝子、反応などの提供が可能になる。

江口らは、特徴ある化学構造と有用な生理活性を持つアミノグリコシド系抗生物質およびポリケチド系抗生物質を中心とした微生物二次代謝産物の生合成系に焦点を絞り、その生合成マシナリーの解明と生合成リデザインによる非天然型天然物生産への応用を最終的な目的とする。現在までに、数種の生合成酵素の結晶構造解析と酵素反応の立体構造基盤の解明に成功し、その生合成リデザインへの基盤を確立した。また、C-P 結合含有抗生物質フォスホマイシン生合成の鍵酵素であるラジカル SAM 酵素の基質を世界に先駆けて同定した。加えて、長年懸案となっていた、モジュール型ポリケチド合成酵素における transAT と ACP のタンパク間相互作用と動的構造変化を結晶構造解析により解明した点は特筆に値する (JACS)。

大利らは、多価不飽和脂肪酸生合成に関与する反復型ポリケチド合成酵素と新規アミド結合形成酵素を中心にそのマシナリーの詳細の解明と応用に取り組んでいる。研究は順調に進捗しており、これまでに酵素のキャリアープロテインの解析を行い、そのエンジニアリングにより 250%以上の収量の不飽和脂肪酸合成系の構築に成功した。また、ショットガンクローニング法を用いたスクリーニングにより、細菌の細胞壁成分合成に関わる新規異性化酵素を同定した。さらに、ペプチドの不安定性を解決するペプチド結合の置換技術の一例として大変興味深い疑似ペプチドを放線菌から見出し、その生合成マシナリーの詳細を初めて明らかにするなど、画期的な成果を挙げた (JACS, ACIE)。

葛山らは、「抗生物質ホルミシス」現象に基づく休眠遺伝子の覚醒法を多様な放線菌に適用して休眠遺伝子を覚醒させることで、これまでに人類が手にすることができなかった革新的生合成マシナリーの開拓を目的とした。これまでに本現象に基づく休眠遺伝子の覚醒法を用いて、新規骨格であるイソインドリノン骨格を含むポリケチド化合物の同定に成功した。また、特異なプレニル環であるシクロラバンデュリルジリン酸を構築する酵素の X 線結晶構造解析とマシナリーの解明、さらに、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるポリケチド化合物トリコスタチン A の構成単位であるヒドロキサム酸基の生合成機構などを世界に先駆けて解明した (JACS, ACIE)。

山崎らは、植物アルカロイドの生合成系のゲノム進化を解明し、その知見を新規なゲノム編集および合成生物学的な生合成デザインへ展開することを目的とした。現在までにカンプトテシン生産植物のゲノム解析をほぼ完了させ、今後のトランスオミクス解析の準備が整った。また、生合成の初段階を触媒する二機能性酵素について結晶構造を取得し、これに基づく反応機構を予測のための計算化学を開始した。アルカロイド生合成に関与する反応中間体および遺伝子のマイニングを開始、概ね順調に進んでいる。

勝山らは、非リボソームペプチド合成酵素の結晶構造解析によりその全体構造を明らかにすることに成功した。また、放線菌よりニトレン転移によって環化を触媒する P450 酸化酵素、さらに、ポリエンを合成する新規サブユニット型ポリケチド合成酵素を同定し報告した (JACS, ACIE)。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

留意事項

・個別の研究レベルは高く、一定以上の成果が期待される一方で、個別研究の寄せ集めとならないよう、新学術領域研究として研究を推進することでどのような発展が期待されるのかをより明確にする必要がある。そのためにも、具体的な共同研究テーマ設定するなど、計画研究間のさらなる連携体制の強化を図ることが求められる。

対応策:それぞれの研究の特性をよく理解するため、公募班員を招いて、合同ディスカッション、講演を積極的に行なっている。公開シンポジウム、班会議、ニュースレターなどで、領域内での研究目標やそこで進行中の共同研究内容についてアナウンス、ディスカッションすることによって、さらに領域内での研究融合を進め、その連携を強化している。領域代表者が、率先して、異分野の研究者との共同研究に積極的に取り組んでおり、研究成果も着実に多くの優れた共著論文として結実している。

・各計画研究の応募経費が画一的であるように見受けられるため、経費の必要性をより明確にした上で研究を遂行する必要がある。

対応策:本領域では全体的に既存の施設・装置を利用し、高額な装置を必要とするゲノム解析、メタボローム解析などは既存の装置および外注によってまかなう予定である。年間予算は初年度を除き一人あたり1080万円、領域代表1630万円である。計画研究で、1000万円を越える大型備品の購入としては、LCMSシステム（1200万）の1件のみであり、他は、ポストドクの採用、消耗品費、旅費などに適正に使用している。領域全体に共通する支出として、微生物ではゲノム解析、植物ではトランスクリプトーム解析に次世代シーケンサーによる解析費用（外注）が比較的多い。領域のフォーラムなどで納入データの質、コストなどの情報を共有しながら、場合によってはまとめて発注するなど節約に注意している。

参考意見

・応用プロセス開発のための研究が中心であり、新学術領域としての学理形成の方向性が不明瞭という意見が複数あったため、領域の運営においては、ブレークスルーを生むための分野融合や、合成した新規物質の生物学的評価を実施する体制の整備などの工夫が望まれる。

対応策:領域としての研究の方向性を公開シンポジウム、班会議において、確認し、相互理解を深めている。主に、生合成領域に加えて、酵素工学、有機合成化学、計算化学を中心とした新手法を加えて分野融合を進め、数々のブレークスルーを得ている。また、化合物の生物学的評価については、新学術領域研究、先端モデル動物支援プラットフォーム「分子プロファイリング支援活動」など、窓口となる団体を指示し、活性評価のための支援を進めている。

・公募研究の募集に際しては、本研究領域における公募研究の役割や計画研究との相補性をより具体的に説明する必要があるとの意見があった。

対応策:公募に際して、「特に、領域において共同研究を積極的に推進する提案や、若手研究者からの意欲的な提案を歓迎する。また、天然物化学だけでなく、物理分析化学、生物工学、有機合成化学、医薬化学、反応化学、計算化学、システム工学といった異分野の研究者の参画を期待している。」と明記した。また、主に公開シンポジウムにおいて、公募研究、計画研究の班員が話し合うことで、それぞれの研究活動の分担、支援を行い、よりよく相補し、領域研究を進めることができるように主導している。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する〕

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

研究項目 A01：天然にないものをつくる

A01（計画・阿部）

・多段階反応型新規人工酸化触媒の開発

天然物の酸化酵素の結晶構造情報に基づき、その機能改変を行うことで、驚異的な多段階反応型酸化触媒を創出した。*Nature Commun.*, 9, 104 (2018) (図 1)

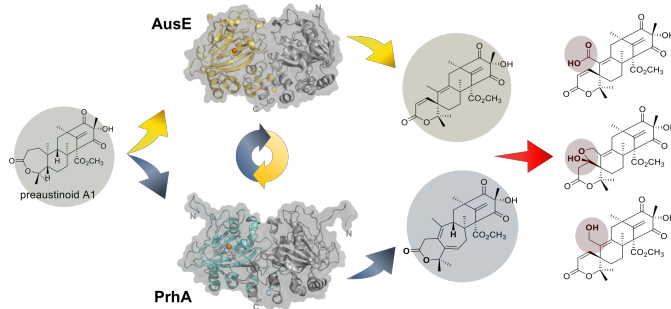


図 1 多段階反応型酸化触媒の創出

・フラノステロイド系天然物の生合成経路を利用した新規活性物質の創出

糸状菌由来フラノステロイド類ビリジンの生合成酵素経路を用いて、本来の化合物よりも生体内での安定性の高いイノシトールリン脂質キナーゼ阻害剤を取得することに成功した。*Nature Commun.*, 9, 1838 (2018)

・複雑天然物の生合成に関わる新規異性化酵素の反応メカニズムを解明

複雑天然物の生合成に関わる新規異性化酵素の立体構造を明らかにし、その酵素反応メカニズムを解明した。*Nature Chem. Biol.*, 13, 1066 (2017)

・新規ステロイド系抗生物質を創出する微生物生産系の構築

ステロイド抗生物質の微生物生産系を構築し、その生合成経路を利用することで、本来の化合物よりも抗菌活性の高いアナログを取得することに成功した。*Nature Commun.*, 8, 1644 (2017)

・ポリエン合成ポリケタイド合成酵素の巨大遺伝子クラスターの異種発現に成功 (A02 計画・池田、A02 公募・高橋と連携)

ポリエン合成に関わる酵素を機能解析し、その巨大遺伝子クラスターを BAC ベクターを用いて異種発現し、モジュール型ポリケタイド合成酵素の生合成エンジニアリングの道を開いた。*Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 1740 (2017)

・プレニル基転移酵素の鎖長特異性制御に成功

プレニル基転移酵素の結晶構造を基にアミノ酸変異を加えることで、プレニル基の鎖長制御に成功した。*Nature Commun.*, 7, 10849 (2016).

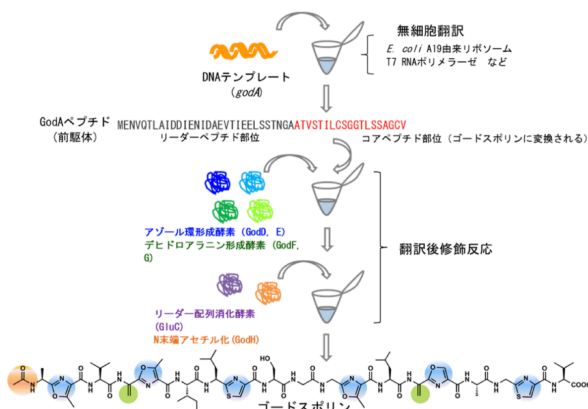


図 2 試験管内での天然ペプチド骨格の合理的設計手法の確立

A01（計画・菅）

・天然ペプチド骨格の合理的な設計手法の開発

(A02 計画・池田、A02 公募・尾崎と連携)
試験管内に短い遺伝子を入れるだけで、天然ペプチド抗生物質を可能となる新規手法を確立し、さまざまなアミノ酸配列のペプチド抗生物質を簡便に創出した。*Nature Commun.*, 8, 14207 (2017) (図 2)

A01（計画・南）

・テルペン環化酵素の遷移状態制御に成功 (A03

計画・山崎、A01 公募・内山、A03 公募・永野と連携)

テルペン環化酵素の遷移状態モデルを計算化学により設計し、酵素にドッキングすることにより、遷移状態の制御に関わるアミノ酸を同定。アミノ酸変異を加えることで、テルペン環化反応改変に成功した。*Sci. Rep.*, 8, 2473 (2018).

A01（公募・藤橋）

・無機ピロリン酸 (PPi) をリン酸基供与体として用いる新規リン酸化酵素の同定

PPi を基質として利用する新規酵素の立体構造を決定し、その基質結合部位を同定した。この情報を基にし

て、無機ピロリン酸をリン酸化する新規酵素を遺伝子データベースから探索し、細菌と真核生物から、それぞれ1種の新規無機ピロリン酸依存性リン酸化酵素を同定した。 *Nature Commun.* in press (2018).

A01 (公募・中田)

・新規 DNA 結合性酵素アダプター法の構築

既存の DNA-酵素結合アダプターでは、一種類の酵素しか共有結合で配置できなかったものを拡張し、3種類以上の酵素を配置する新規分子コンビナート構築手法を開発した。 *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 8487 (2017)

研究項目 A02 : 稀少なものを大量につくる

A02 (計画・池田)

・有用二次代謝産物合成に関わる翻訳後修飾酵素の網羅的性状解析

ポリケチドおよびペプチド化合物の生成過程では生合成酵素の翻訳後修飾が酵素活性発現に必須であるが、その翻訳後修飾に関与する酵素の性状の網羅的解析を行った。 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press (2018)

● 特許出願

・池田治生, 山本省吾, “微生物を用いたマイコsporin様アミノ酸を生産する方法” 特願20150545234, 特許第5927593号, May 13, 2016.

A02 (計画・梅野)

・微生物内在経路とテルペノイド合成経路の「共進化」による強化

アルコールの添加量を高めるとイソプレニルニリン酸が蓄積して細胞死を引き起こす微生物の生態を利用したテルペン酵素の活性選抜法を開発した。 *ACS Synth. Biol.*, 5, 1011 (2016)

● 特許出願

・梅野太輔, 大谷悠介, 河合繁子, “スクアレン消費酵素のスクリーニング法およびスクアレンーホペン環化酵素”, 特願2018-066299, Mar 30, 2018.

・梅野太輔, 木村友紀, 大内恭平, 河合繁子, “多入力・多出力型遺伝子スイッチおよびその製造方法”, 特願2018-057314, Mar 13, 2018.

・浅野真菜, 久野斉, 梅野太輔, 李伶, 眞岡孝至, “化合物およびトラクション油の製造法”, 特願2017-106008, ISBN978-4-254-10276-5, May 29, 2017. 同上国内優先権主張出願, 特願2018-045352, Mar 13, 2018.

・梅野太輔, 浅野真菜, 久野斉, 李伶, “ボトリオコッセン生合成経路の活性向上手法および細胞活性変異体”, 特願2017-105533, May 29, 2017.

A02 (計画・渡辺 賢二)

・糸状菌二次代謝生合成経路からの新規骨格変換酵素シクロペナーゼの発見

糸状菌二次代謝生合成経路を詳細に解析し、メチルイソシアネートの脱離を伴い、新規な骨格形成を触媒する新規酵素反応を発掘し、物質生産につながる知見を得た。 *Nature Commun.*, in press (2018)

・S-アデノシルメチオニン依存性酵素により触媒されるペリ環状反応の発見

S-アデノシルメチオニンを補酵素として駆使し脱水反応および3種のペリ環状反応を触媒する先例のない多機能性の酵素を発見した。万能な補酵素であるS-アデノシルメチオニンの新たな役割がメチル化反応のほかにも見出される可能性を提示した。 *Nature*, 549, 502 (2017) (図3)

・糸状菌のポリケチド合成酵素、非リボソームペプチド合成酵素の新たな相互作用による物質生産

糸状菌生合成において、ポリケチド合成酵素、非リボソームペプチド合成酵素が協奏的に働き、マレイミド、スクシンイミドを合成する生合成経路を解明した。 *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 5317 (2017)

・オレフィンの二重結合の異性化に関わる新規生合成経路を同定

グルタチオンに関わる糸状菌のペプチド-ポリケチドのオレフィン異性化に関わる新規生合成経路を見出し、関連化合物の物質生産への基盤を構築した。 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 6207-6210 (2016)

● 特許出願

・渡辺賢二, 恒松雄太, 佐藤道大, “コリバクチンおよびコリバクチン産生菌の検出方法および検出プローブ”, Aug 25, 2017.

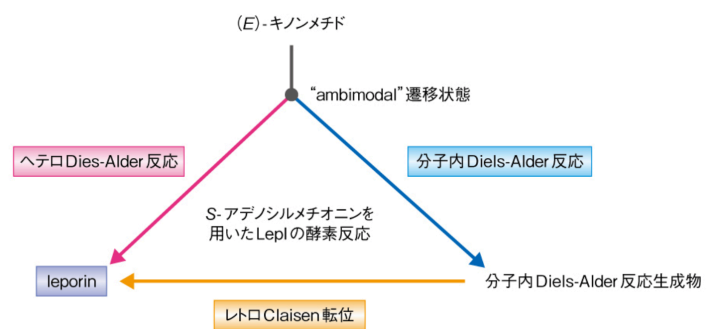


図3 S-アデノシルメチオニン酵素の新規機能解明

A02 (公募・矢崎)

・ゼニゴケ全ゲノムの解明

ゼニゴケ *Marchantia polymorpha* の全ゲノムシーケンスを行い、そのシグナル化合物や二次代謝生産に関わる遺伝子情報を取得した。 *Cell*, 171, 287 e15 (2017)

A02 (公募・高橋) (A02 計画・池田、A03 計画・江口、A03 公募・工藤と連携)

・テロメレースを阻害する特異な天然物の生産系を構築

テロメレーズ阻害という特異な作用点を持つチアゾール、オキサゾール含有ペプチドであるテロメスタチンの生合成経路を同定し、その生産経路を遺伝子の異種発現法によって構築した。 *Sci. Rep.*, 7, 3382 (2017)

・放線菌ホストを用いた藻類由来テルペン高生産系の構築

土壌細菌放線菌宿主に藻類由来のテルペン合成遺伝子を発現させることで、高収量の生産系の構築を達成した。 *ACS Synth. Biol.*, 6, 2339 (2017)

研究項目 A03 : マシナリーの構造と機能

A03 (計画・江口) (A03 計画・葛山と連携)

・C-P 結合含有抗生物質生合成経路中のラジカル SAM 酵素の反応解析

C-P 結合含有抗生物質フォスホマイシン生合成の鍵酵素であるラジカル SAM 酵素の基質を世界で初めて同定した。 *Biochemistry*, 56, 3519 (2017)

A03 (計画・大川)

・細菌の細胞壁成分合成に関わる新規異性化酵素の同定

ショットガンクローニング法を用いたスクリーニングにより、細菌の細胞壁成分合成に関わる新規異性化酵素を同定した。 *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 4243 (2017)

・疑似ペプチド (ケトメミシン) がもつカルボニルメチレンの生合成を解明

ペプチドの不安定性を解決するペプチド結合の置換技術の一例として興味深い疑似ペプチドである、ケトメミシンを放線菌から見だし、その生合成を初めて明らかにした。 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 2026 (2017) (図 4)

・酵素のエンジニアリングによる不飽和脂肪酸の高生産

酵素のキャリアープロテインの解析を行い、そのエンジニアリングによって、250%以上の収量の不飽和脂肪酸合成系を構築した。 *Sci. Rep.*, 6, 35441 (2016)

● 特許出願

・大川徹, 佐藤康治, 林祥平, 氏原哲朗, 協和発酵バイオ株式会社, “多価不飽和脂肪酸ポリケチドシンターゼ及びその利用”, 特開2017-184690

A03 (計画・葛山) (A03 公募・品田と連携)

・特異なプレニル環化を触媒する酵素の反応機構の解明

特異なプレニル環であるシクロラバンデュリルジリン酸を構築する酵素の X 線結晶構造解析と、重水素ラベル体基質を用いた精密反応解析を行った。 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 14913 (2017)

・ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDAC) の構成分子の生合成機構の解明

HDAC の阻害剤であるポリケチド化合物トリコスタチン A の構成単位であるヒドロキサム酸基の生合成機構を解明した。 *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 6799 (2017)

A03 (公募・勝山)

・ニトレン転移によって環化を触媒する P450 酸化酵素の同定

放線菌よりニトレン転移によって環化を触媒する P450 酸化酵素を同定し、その反応機構について生化学的解析を行った。 *J. Am. Chem. Soc.*, in press (2018)

・新規サブユニット型ポリケチド合成酵素による in vitro ポリエン合成

ポリエンを合成する新規サブユニット型ポリケチド合成酵素を同定し、その反応を in vitro にて詳細に解析した。 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 57, 1954 (2018)

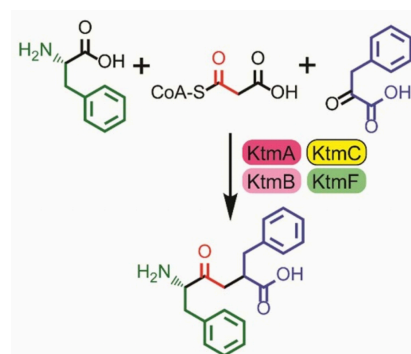


図 4 疑似ペプチド生合成の解明

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

<発表論文> 全318報のうち主要なものを記載

研究項目 A01：天然にないものをつくる

A01-1（計画・阿部）全40報のうち主要なものを記載

- ◎▲*Matsuda, Y., Bai, T., Phippen, C. B. W., Nødvig, C. S., Kjærboelling, I., Vesth, T. C., Andersen, M. R., Mortensen, U. H., Gotfredsen, C. H., *Abe, I., *Larsen, T. O., “Novofumigatonin biosynthesis involves a non-heme iron-dependent endoperoxide isomerase for orthoester formation”, *Nature Commun.*, 9, in press (2018).
- ▲Nakashima, Y., Mori, T., Nakamura, H., Awakawa, T., Hoshino, S., Senda, M., *Senda, T., *Abe, I., “Structure function and engineering of multifunctional nonheme iron dependent oxygenases in fungal meroterpenoid biosynthesis”, *Nature Commun.*, 9, 104 (2018).
- ◎▲Awakawa, T., Mori, T., Nakashima, Y., Zhai, R., Wong, C. P., Hillwig, M. L., *Liu, X., *Abe, I. “Molecular basis for Mg²⁺-dependent allosteric control of indole prenylation by aromatic prenyltransferase AmbP1.” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 6810-6813 (2018).
- ◎▲Wang, G.-Q., Chen, G.-D., Qin, S.-Y., Hu, D., Awakawa, T., Li, S.-Y., Lv, J.-M., Wang, C.-X., Yao, X.-S., *Abe, I., *Gao, H. “Biosynthetic pathway for furanosteroid demethoxyviridin and identification of an unusual pregnane side-chain cleavage”, *Nature Commun.*, 9, 1838 (2018).
- ◎▲Wong, C. P., Awakawa, T., Nakashima, Y., Mori, T., Zhu, Q., Liu, X., *Abe, I., “Two distinct substrate binding modes for the normal and reverse prenylations of hapalindoles by the prenyltransferase AmbP3”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 560-563 (2018).
- ▲Mori, T., Iwabuchi, T., Hoshino, S., Wang, H., Matsuda, Y., *Abe, I., “Molecular basis for the unusual ring reconstruction in fungal meroterpenoid biogenesis”, *Nature Chem. Biol.*, 13, 1066-1073 (2017).
- ◎▲Lv, J.-M., Hu, D., Gao, H., Kushiro, T., Awakawa, T., Chen, G.-D., Wang, C.-X., *Abe, I., *Yao, X.-S., “Biosynthesis of helvolic acid and identification of an unusual C-4-demethylation process distinct from sterol biosynthesis”, *Nature Commun.*, 8, 1644 (2017).
- ◎▲Zhang, L., Hashimoto, T., Qin, B., Hashimoto, J., Kozono, I., Kawahara, T., Okada, M., Awakawa, T., Ito, T., Asakawa, Y., Ueki, M., Takahashi, S., Osada, H., Wakimoto, T., *Ikeda, H., *Shin-ya, K., *Abe, I., “Characterization of giant modular PKSs provides insight into genetic mechanism for structural diversification of aminopolyol polyketides”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 1740-1745 (2017).
- ▲Matsuda, Y., Iwabuchi, T., Fujimoto, T., Awakawa, T., Nakashima, Y., Mori, T., Zhang, H., Hayashi, F., *Abe, I., “Discovery of key dioxygenases that diverged the paraherquonin and acetoxylhydroaustin pathways in *Penicillium brasilianum*”, *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 12671-12677 (2016).
- ◎▲Okada, M., Matsuda, Y., Mitsuhashi, T., Hoshino, S., Mori, T., Nakagawa, K., Quan, Z., Qin, B., Zhang, H., Hayashi, F., Kawaide, H., *Abe, I. “Genome-based discovery of an unprecedented cyclization mode in fungal sesterterpenoids biosynthesis”, *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 10011-10018 (2016).
- ◎▲Matsuda, Y., Mitsuhashi, T., Lee, S., Hoshino, M., Mori, T., Okada, M., Zhang, H., Hayashi, F., Fujita, M., *Abe, I., “Astellifadiene, a unique tetracyclic fungal sesterterpene: structure determination by an NMR-coupled crystalline sponge method and elucidation of its biosynthesis”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 5785-5788 (2016).
- Mori, T., Zhang, L., Awakawa, T., Hoshino, S., Okada, M., Morita, H., *Abe, I., “Manipulation of prenylation reactions by structure-based engineering of bacterial indolactam prenyltransferases”, *Nature Commun.*, 7, 10849 (2016).

A01-2（計画・菅）全16報のうち主要なものを記載

- ◎Rogers, J. M., Kwon, S., Dawson, S. J., Mandal, P. K., *Suga, H., *Huc, I., “Ribosomal synthesis and folding of peptide-helical aromatic foldamer hybrids”, *Nature Chem.*, 10, 405-412 (2018).
- ▲*Goto, Y., *Suga, H., “Artificial *In Vitro* Biosynthesis Systems for the Development of Pseudo-Natural Products”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 91, 410-419 (2018).
- ◎▲Ozaki, T., Yamashita, K., Goto, Y., Shimomura, M., Hayashi, S., Asamizu, S., Sugai, Y., Ikeda, H., *Suga, H., *Onaka, H., “Dissection of goadsporin biosynthesis by in vitro reconstitution leading to designer analogues expressed in vivo”, *Nature Commun.*, 8, 14207 (2017).
- ◎▲Kawamura, A., Munzel, M., Kojima, T., Yapp, C., Bhushan, B., Goto, Y., Tumber, A., Katoh, T., King, O. N., Passioura, T., Walport, L. J., Hatch, S. B., Madden, S., Muller, S., Brennan, P. E., Chowdhury, R., Hopkinson, R. J., *Suga, H., *Schofield, C. J., “Highly selective inhibition of histone demethylases by de novo macrocyclic peptides”,

Nature Commun., 8, 14773 (2017).

5. ©Yu, H., Dranchak, P., Li, Z., MacArthur, R., Munson, M. S., Mehzabeen, N., Baird, N. J., Battalie, K. P., Ross, D., Lovell, S., Carlow, C. K., *Suga, H., *Inglese, J., “Macrocyclic peptides delineate locked-open inhibition mechanism for microorganism phosphoglycerate mutases”, *Nature Commun.*, 8, 14932 (2017).

A01-3 (計画・濱野) 全10報のうち主要なものを記載

1. ▲*Katano, H., Maruyama, M., Kuroda, Y., Uematsu, K., Maruyama, C., Hamano, Y., “Partition of amines and lysine oligomers between organic solvent and water under a controlled interfacial potential difference”, *J. Electroanal. Chem.*, 820, 97-102 (2018).
2. ©▲Niikura, N., Maruyama, C., Ogasawara, Y., Shin-ya, K., Dairi, T., *Hamano, Y., “Functional analysis of methyltransferases participating in streptothricin-related antibiotic biosynthesis”, *J. Biosci. Bioeng.*, 125, 148-154 (2018).
3. ▲Ushimaru, K., Maruyama, C., *Hamano, Y., *Katano, H., “Antimicrobial activity of ε-poly-L-lysine after forming a water-insoluble complex with an anionic surfactant”, *Biomacromolecules*, 18, 1387-1392 (2017).

A01-4 (計画・南) 全11報中主要なものを記載

1. ▲*Minami, A., Ozaki, T., Liu, C., *Oikawa, H., “Cyclopentane forming di-/sesterterpene synthases: widely distributed enzymes in bacteria, fungi and plants”, *Nat. Prod. Rep.*, Just Accepted (2018).
2. ©▲Ozaki, T., Shinde, S. S., Gao, L., Okuizumi, R., Liu, C., Ogasawara, Y., Lei, X., Dairi, T., *Minami, A., *Oikawa, H., “Enzymatic formation of a skipped methyl-substituted octaprenyl side chain of longestin (KS-505a): Involvement of homo-IPP as a common extender unit”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press (2018).
3. ©▲Narita, K., Sato, H., *Minami, A., Kudo, K., Gao, L., Liu, C., Ozaki, T., Kodama, M., Lei, X., Taniguchi, T., Monde, K., Yamazaki, M., Uchiyama, M., *Oikawa, H., “Focused genome mining of structurally related sesterterpenes: enzymatic formation of enantiomeric and diastereomeric products”, *Org. Lett.*, 19, 6696-6699 (2017).
4. ©▲Liu, C., Minami, A., Dairi, T., Gomi, K., Scott, B., *Oikawa, H., “Diversification of a tandem prenyl moiety of fungal indole diterpenes”, *Org. Lett.*, 18, 5026-5029 (2016).

A01 (公募・姚) 全9報のうち主要なものを記載

1. ©Chen, M., Kato, K., Kubo, Y., Tanaka, Y., Liu, Y., Long, F., Whitman, B. W., Lill, P., Gatsogiannis, C., Raunser, S., Shimizu, N., Shinoda, A., Nakamura, A., Tanaka, I., *Yao, M., “Structural basis for tRNA-dependent cysteine biosynthesis”, *Nature Commun.*, 8, 1521 (2017).
2. ©Chen, M., Asai, S., Narai, S., Nambu, S., Omura, N., Sakaguchi, Y., Suzuki, T., Ikeda-Saito, M., Watanabe, K., Yao, M., *Shigi, N., *Tanaka, Y., “Biochemical and structural characterization of oxygen-sensitive 2-thiouridine synthesis catalyzed by an iron-sulfur protein TtuA”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 114, 4954-4959 (2017).

A01 (公募・内山) 全34報のうち主要なものを記載

1. ▲*Nagashima, Y., Yukimori, D., Wang, C., *Uchiyama, M., “In Situ Generation of Silylzinc by Si-B Bond Activation Enabling Silylzincation and Silaboration of Terminal Alkynes”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press (2018).
2. ▲Yang, Z.-K., Xu, N.-X., Takita, R., Muranaka, A., *Wang, C., *Uchiyama, M., “Cross-coupling Polycondensation via C-O or C-N Bond Cleavage”, *Nature Commun.*, 9, 1587 (2018).
3. ©▲Wang, D.-Y., Yang, Z.-K., *Wang, C., *Zhang, A., *Uchiyama, M., “From Aniline to Aryl Ether: A Facile, Efficient and Versatile Synthetic Protocol Employing Mild Conditions” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 3641-3645 (2018).
4. ▲*Kanazawa, J., Maeda, K., *Uchiyama, M., “Radical Multicomponent Carboamination of [1.1.1]Propellane”, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 17791-17794 (2017).

A01 (公募・藤橋) 全3報のうち主要なものを記載

1. ©▲Nagata, R., *Fujihashi, M., Sato, T., Atomi, H., *Miki, K., “Identification of a pyrophosphate-dependent kinase and its donor selectivity determinants”, *Nature Commun.*, 9, 1765 (2018).
2. ©▲*Fujihashi, M., *Sato, T., Tanaka, Y., Yamamoto, D., Nishi, T., Ueda, D., Murakami, M., Yasuno, Y., Sekihara, A., Fuku, K., Shinada, T., *Miki, K., “Crystal structure and functional analysis of large-terpene synthase belonging to a newly found subclass”, *Chem. Sci.*, 9, 3754-3758 (2018).

A01 (公募・中田) 全2報

1. ©Kurokawa, T., Kiyonaka, S., Nakata, E., Endo, M., Koyama, S., Mori, E., Tran, N. H., Dinh, H., Suzuki, Y., Hidaka, K., Kawata, M., Sato, C., Sugiyama, H., *Morii, T., *Mori, Y., “DNA Origami Scaffolds as Templates for Functional Tetrameric Kir3 K+ Channels”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 130, 2616-2621 (2018).
2. ▲Nguyen, T. M., Nakata, E., Saimura, M., Dinh, H., *Morii, T., “Design of Modular Protein-Tags for the Orthogonal Covalent Bond Formation at Specific DNA Sequences”, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 8487-8496 (2017).

A01 (公募・加藤) 全3報のうち主要なものを記載

1. ▲*Kato, N., Furutani, S., Otaka, J., Noguchi, A., Kinugasa, K., Kai, K., Hayashi, H., Ihara, M., Takahashi, S., Matsuda, K., Osada, H., “Biosynthesis and structure-activity relationship studies of okaramines that target insect glutamate-gated chloride channels”, *ACS Chem. Biol.*, 13, 561-566 (2018).

研究項目 A02 : 稀少なものを大量につくる

A02-1 (計画・池田) 全17報中主要なものを記載

1. ©▲Kim, J., Komatsu, M., Shin-ya, K., Omura, S., *Ikeda, H., “Distribution and functional analysis of the phosphopantetheinyl transferase superfamily in *Actinomycetales* microorganisms”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, in press.
2. ©▲Nara, A., Hashimoto, T., Komatsu, M., Nishiyama, M., Kuzuyama, T., *Ikeda, H., “Characterization of

bafilomycin biosynthesis in *Kitasatospora setae* KM-6054 and comparative analysis of gene clusters in *Actinomycetales* microorganisms”, *J. Antibiot.*, **70**, 616-624 (2017).

3. ©▲*Kasuga, K., Sasaki, A., Matsuo, T., Yamamoto, C., Minato, Y., Kuwahara, N., Fujii, C., Kobayashi, M., Agematu, H., Tamura, T., Komatsu, M., Ishikawa, J., Ikeda, H., Kojima, I., “Heterologous production of kasugamycin, an aminoglycoside antibiotic from *Streptomyces kasugaensis*, in *Streptomyces lividans* and *Rhodococcus erythropolis* L-88 by constitutive expression of the biosynthetic gene cluster”, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **101**, 4259-4268 (2017).

A02-2 (計画・脇本) 全 1 7 報中主要なものを記載

1. ©▲*Kuranaga, T., Matsuda, K., Sano, A., Kobayashi, M., Ninomiya, A., Takada, K., Matsuanaga, S., *Wakimoto, T., “Total synthesis of a non-ribosomal peptide surugamide B identifies a new offloading cyclase family”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press (2018).
2. ©▲*Uria, A. R., *Piel, J., *Wakimoto, T., “Biosynthetic insights of calyculin- and misakinolide-type compounds in “*Candidatus Entotheonella*” sp.”, *Methods in Enzymology*, in press (2018).
3. ▲Kuranaga, T., Enomoto, A., Tan, H., Fujita, K., *Wakimoto, T., “Total synthesis of theonellapeptolide Id.” *Org. Lett.* **19**, 1366-1369 (2017).
4. ▲Y. Nakashima, Y., Egami, M., Kimura, *T. Wakimoto, *I. Abe, Metagenomic analysis of the sponge *Discodermia* reveals the production of the cyanobacterial natural product kasumigamide by 'Entotheonella'. *PLoS One*, **11**, e0164468/1-e0164468/15 (2016)
5. *Wakimoto, T., Egami, Y., *Abe, I., “Nature's way of making the sponge-derived cytotoxin”, *Nat. Prod. Rep.*, **33**, 751-760 (2016).

A02-3 (計画・渡辺) 全 1 8 報中主要なものを記載

1. ▲©Kishimoto, S., Hara, H., Hashimoto, H., Hirayama, Y., Champagne, P. A., *Houk, K. N., *Tang, Y., *Watanabe, K., Enzymatic one-step ring contraction for quinolone biosynthesis. *Nature Commun.*, in press (2018).
2. ©Li, L., Tang, M.C., Tang, S., Gao, S., Soliman, S., Hang, L., Xu, W., Ye, T., *Watanabe, K., *Tang, Y. Genome mining and assembly-line biosynthesis of the UCS1025A pyrrolizidinone family of fungal alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 2067-2071 (2018).
3. ©Ohashi, M., Liu, F., Hai, Y., Chen, M., Tang, M.-C., Yang, Z., Sato, M., *Watanabe, K., *Houk, K. N., *Tang, Y. SAM-dependent enzyme-catalysed pericyclic reactions in natural product biosynthesis. *Nature*, **549**, 502-506 (2017).
4. ©Sato, M., Dander, J. E., Sato, C., Hung, Y.-S., Gao, S.-S., Tang, M.-C., Hang, L., Winter, J. M., *Garg, N. K., *Watanabe, K., *Tang, Y. Collaborative biosynthesis of maleimide- and succinimide- containing natural products by fungal polyketide megasynthases. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 5317-5320 (2017).
5. ©Zou, Y., Borrás, M. G., Tang, M., Hirayama, Y., Li, D., Li, L., *Watanabe, K., *Houk, K. N., *Tang, Y. Enzyme-catalyzed cationic epoxide rearrangements in quinolone alkaloid biosynthesis. *Nature Chem. Biol.*, **13**, 325-332 (2017).
6. ©Tang, M., Zou, Y., Watanabe, K., *Walsh, C. T., *Tang, Y. Oxidative cyclization in natural product biosynthesis. *Chem. Rev.*, **117**, 5226-5333 (2017).
7. ©Yamamoto, T., Tsunematsu, Y., Hara, K., Suzuki, T., Kishimoto, S., Kawagishi, H., Noguchi, H., Hashimoto, H., Tang, Y., Hotta, K., *Watanabe, K. Oxidative *trans*-to-*cis* isomerization of olefin in polyketide biosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 6207-6210 (2016).
8. ©Li, L., Yu, P., Tang, M. C., Zou, Y., Gao, S.-S., Hung, Y.-S., Zhao, M., *Watanabe, K., *Houk, K., *Tang, Y. Biochemical characterization of an eukaryotic decalin-forming Diels–Alderase. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 15837-15840 (2016).
9. ©Chankhamjon, P., Tsunematsu, Y., Ishida-Ito, M., Sasa, Y., Meyer, F., Boettger-Schmidt, D., Urbansky, B., Menzel, K. D., Scherlach, K., Watanabe, K., *Hertweck, C. Regioselective dichlorination of a non-activated aliphatic carbon and phenol bismethylation by a multifunctional fungal flavoenzyme. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 11955-11959 (2016).

A02-4 (計画・梅野) 全 8 報中主要なものを記載

1. ▲Tashiro, M., Ono, K., Kimura, O., Kawai-Noma, S., Saito, K., *Umeno, D., “Tweezing the cofactor preference of gymnosperm pinene synthase” *Biosci. Biochem. Bioeng.*, accepted (2018).
2. Saeki, K., Tominaga, M., Kawai-Noma, S., *Umeno, D., “Rapid Diversification of BetI-Based Transcriptional Switches for the Control of Biosynthetic Pathways and Genetic Circuits”: *ACS Synth. Biol.*, **5**, 1201-1210 (2016).
3. ©Tashiro, M., Kiyota, H., Kawai-Noma, S., Saito, K., Ikeuchi, M., Iijima, Y., *Umeno, D., “Bacterial production of pinene by laboratory-evolved pinene synthase”: *ACS Synth. Biol.*, **5**, 1011-1020 (2016).

A02 (公募・矢崎) 全 9 報中主要なものを記載

1. ©Bowman, J. L., ... Yazaki, K., ... *et al.*, “Insights into land plant evolution garnered from the *Marchantia polymorpha* genome”, *Cell*, **171**, 287-304.e15 (2017).

A02 (公募・渡辺) 全 8 報中主要なものを記載

1. ©Fujisawa T., Narikawa R., Maeda SI., Watanabe S., Kanasaki Y., Kobayashi K., Nomata J., Hanaoka M., Watanabe M., Ehira S., Suzuki E., Awai K., *Nakamura Y., “CyanoBase: a large-scale update on its 20th anniversary”, *Nucleic Acids Res.*, **45**, D551-D554 (2017).

A02 (公募・高橋) 全 1 0 報中主要なものを記載

1. ▲Khalid A., Takagi H., Panthee S., Muroi M., Chappell J., Osada H., *Takahashi, S., “Development of a terpenoid-production platform in *Streptomyces reveromyceticus* SN-593”, *ACS Synth. Biol.*, **6**, 2339-2349 (2017).

A02 (公募・長) 全 8 報中主要なものを記載

1. Tsuchiya, S., Cho, Y., Yoshioka, R., Konoki, K., Nagasawa, K., Oshima, Y., *Yotsu-Yamashita, M., “Synthesis and

identification of key biosynthetic intermediates for the formation of the tricyclic skeleton of saxitoxin”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 5327 (2017).

研究項目 A03 : マシナリーの構造と機能

A03-1 (計画・江口) 全 1 2 報中主要なものを記載

1. ▲Miyanaga, A., Ouchi, R., Ishikawa, F., Goto, E., Tanabe, G., Kudo, F., *Eguchi, T., “Structural basis of protein–protein interactions between a trans-acting acyltransferase and acyl carrier protein in polyketide disorazole biosynthesis”, *J. Am. Chem. Soc.*, 140, in press (2018).
2. ▲Hirayama, A., Chu, J., Goto, E., Kudo, F., *Eguchi, T., “NAD-Dependent Dehydrogenase PctP and PLP-Dependent Aminotransferase PctC Catalyze the First Post-glycosylation Modification of Sugar Intermediate in Pactamycin Biosynthesis”, *ChemBioChem*, 19, 126-130 (2018).
3. ▲Miyanaga, A., Takayanagi, R., Furuya, T., Kawamata, A., Itagaki, T., Iwabuchi, Y., Kanoh, N., Kudo, F., *Eguchi, T., “Substrate Recognition by a Dual Functional P450 Monooxygenase Involved in FD-891 Biosynthesis”, *ChemBioChem*, 18, 2179-2187 (2017).
4. ©▲Sato, S., *Kudo, F., Kim, S.-Y., Kuzuyama, T., *Eguchi, T., “Methylcobalamin-Dependent Radical SAM C-Methyltransferase Fom3 Recognizes Cytidylyl-2-hydroxyethylphosphonate and Catalyzes the Nonstereoselective C-Methylation in Fosfomycin Biosynthesis”, *Biochemistry*, 56, 3519-3522 (2017).
5. ▲Chisuga, T., Miyanaga, A., Kudo, F., *Eguchi, T., “Structural Analysis of the Dual Function Thioesterase SAV606 Unravels the Mechanism of Michael Addition of Glycine to an α,β -Unsaturated Thioester”, *J. Biol. Chem.*, 292, 10926-10937 (2017).
6. ▲Cieślak, J., *Miyanaga, A., Takaku, R., Takaishi, M., Amagai, K., Kudo, F., *Eguchi, T., “Biochemical Characterization and Structural Insight into Aliphatic β -Amino Acid Adenylation Enzymes IdnL1 and CmiS6”, *Proteins*, 85, 1238-1247 (2017).
7. ▲Miyanaga, A., Kudo, F., *Eguchi, T., “Mechanisms of β -Amino Acid incorporation in Polyketide Macrolactam Biosynthesis”, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 35, 58-64 (2016).
8. ▲*Kudo, F., Tsunoda, T., Takashima, M., *Eguchi, T., “Five-membered Cyclitol Phosphate Formation by a myo-Inositol Phosphate Synthase Ortholog in the Biosynthesis of the Carbocyclic Nucleoside Antibiotic Aristeromycin”, *ChemBioChem*, 17, 2143-2148 (2016).

A03-2 (計画・大和) 全 1 6 報中主要なものを記載

1. ▲*Ogasawara, Y., and *Dairi, T., Peptide epimerization machineries found in microorganisms, *Front. Microbiol.*, 9, 156 (2018).
2. ©▲Takeda, K., Kemmoku, K., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Shin-ya, K., and *Dairi, T., N-Phenylacetylation and nonribosomal peptide synthetases with substrate promiscuity for biosynthesis of heptapeptide variants, JBIR-78 and JBIR-95, *ACS Chem. Biol.*, 12, 1813-1819 (2017).
3. ▲*Ogasawara, Y., and *Dairi, T., Biosynthesis of oligopeptides using ATP-grasp enzymes, *Chem. Eur. J.*, 23, 10714-10724 (2017).
4. ▲Feng, R., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Yoshimura, T., and *Dairi, T., A glycopeptidyl-glutamate epimerase for bacterial peptidoglycan biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 4243-4245 (2017).
5. ▲Kawata, J., Naoe, T., Ogasawara, Y., and *Dairi, T., Biosynthesis of the carbonylmethylene structure found in the ketomycin class of pseudotriptides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 2026-2029 (2017).
6. ▲Hayashi, S., Satoh, Y., Ujihara, T., Takata, Y., and *Dairi, T., Enhanced production of polyunsaturated fatty acids by enzyme engineering of tandem acyl carrier proteins, *Sci. Rep.*, 6, 35441 (2016).

A03-3 (計画・葛山) 全 1 1 報中主要なものを記載

1. ▲Tomita, T., Kobayashi, M., Karita, Y., Yasuno, Y., Shinada, T., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., “Structure and mechanism of the monoterpene cyclolavandulyl diphosphate synthase that catalyzes consecutive condensation and cyclization”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 14913-14917 (2017).
2. ©▲Cho, S. H., Kim, S. Y., Tomita, T., Shiraiishi, T., Park, J. S., Sato, S., Kudo, F., Eguchi, T., Funai, N., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., “Fosfomycin biosynthesis via transient cytidylylation of 2-hydroxyethylphosphonate by the bifunctional Fom1 enzyme”, *ACS Chem. Biol.*, 12, 2209-2215 (2017).
3. ©▲Kudo, K., Ozaki, T., Shin-ya, K., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., “Biosynthetic origin of the hydroxamic acid moiety of trichostatin A: Identification of unprecedented enzymatic machinery involved in hydroxylamine transfer”, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 6799-6802 (2017).
4. ▲Tomita, T., Kim, S. Y., Teramoto, K., Meguro, A., Ozaki, T., Yoshida, A., Motoyoshi, Y., Mori, N., Ishigami, K., Watanabe, H., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., “Structural insights into the CotB2-catalyzed cyclization of geranylgeranyl diphosphate to the diterpene cyclooctat-9-en-7-ol”, *ACS Chem. Biol.*, 12, 1621-1628 (2017).

A03-4 (計画・山崎) 全 1 1 報中主要なものを記載

1. ©Yamamoto, K., Takahashi, K., Mizuno, H., Anegawa, A., Ishizaki, K., Fukaki, H., Ohnishi, M., Yamazaki, M., Masujima, T., *Mimura, T., “Cell-specific localization of alkaloids in *Catharanthus roseus* stem tissue measured with Imaging MS and Single-cell MS” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 3891-3896 (2016).
2. Rosseleena Rohani, E., Chiba, M., Kawaharada, M., Asano, T., Oshima, Y., Mitsuda, N., Ohme-Takagi, M., Fukushima, A., Rai, A., Saito, K., *Yamazaki, M., “An MYB transcription factor regulating specialized metabolisms in *Ophiorrhiza pumila*” *Plant Biotechnol.*, 33, 1-9 (2016).

A03 (公募・勝山) 全5報中主要なものを記載

1. ©Tsutsumi, H., *Katsuyama, Y., Izumikawa, M., Takagi, M., Fujie, M., Satoh, N., Shin-Ya, K., *Ohnishi, Y., "Unprecedented cyclization catalyzed by a cytochrome P450 in benzastatin biosynthesis." *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
2. ©▲Du, D., *Katsuyama, Y., Shin-Ya, K., *Ohnishi, Y., "Reconstitution of a type II polyketide synthase that catalyzes polyene formation" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 57, 1954-1957 (2018).

A03 (公募・關) 全5報中主要なものを記載

1. ▲Suzuki, H., Fukushima, E.O., Umemoto, N., Ohyama, K., Seki, H., *Muranaka, T., "Comparative analysis of CYP716A subfamily enzymes for the heterologous production of C-28 oxidized triterpenoids in transgenic yeast", *Plant Biotechnol.*, in press (2018).

A03 (公募・藤井) 全3報中主要なものを記載

1. ©Kawaguchi, M., Ohshiro, T., Toyoda, M., Ohte, S., Inokoshi, J., Fujii, I., *Tomoda, H., "Discovery of a Fungal Multicopper Oxidase That Catalyzes the Regioselective Coupling of a Tricyclic Naphthopyranone To Produce Atropisomers", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 535-539 (2018).

<新聞報道等>

1. フロントランナー挑む「創薬の異端「ペプチド」を先端にする：菅 裕明」日経サイエンス, 2018年3月号.
2. 変わる新薬開発「東大教授 菅裕明さんに聞く」中日新聞, Oct 12, 2017.
3. ティーブレイク「「異端」のススメ」, 読売新聞, Oct 1, 2017.
4. 天野エンザイム, 初の寄付講座「微生物潜在酵素」を東大に開設。放線菌のペプチド骨格など発表の尾仲特任教授が着任, 日経バイオテク, Jan 15, 2018. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atclac/news/18/01/15/00546/?ST=academic>
5. 東大の尾仲教授ら, 放線菌の天然ペプチド骨格を高効率設計。遺伝子の転写翻訳から翻訳後修飾まで試験管内で再構成, 日経バイオテク, Feb 7, 2017. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/17/02/06/02264/>
6. 若手研究者の肖像「東京大学大学院理学系研究科 後藤佑樹 准教授」日経バイオテク, Feb 12, 2018. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/report/16/082300009/020800019/>
7. 京大, ピロリン酸を利用する新規リン酸化酵素を発見しピロリン酸を選択的に利用する仕組みを解明, 日本経済新聞, May 16, 2018. https://www.nikkei.com/article/DGXLRS479899_W8A510C1000000/
8. 京都大学, お財布にも環境にもやさしい化学反応を発見, 日経バイオテク, May 17, 2018. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atclac/release/18/05/17/05195/?ST=academic>
9. 学校法人北里研究所, 長瀬産業株式会社 “微生物を用いたマイコスポリン様アミノ酸を生産する方法” 日経プレスリリース, 日本経済新聞 May 31, 2016.
10. 「麹菌遺伝子 自在に改変 日本酒もっとおいしく, 東大, ゲノム編集技術 活用」日経産業新聞, May 15, 2017.

<主催シンポジウム等の状況>

1. 2018/5/26, 27 第4回公開シンポジウム (北海道大学), 参加人数: 126名
2. 2018/5/24, 25 第2回若手シンポジウム (夏合宿、札幌), 参加人数: 56名
3. 2017/12/16, 17 第3回公開シンポジウム (東京工業大学), 参加人数: 110名
4. 2017/11/28 日中天然物シンポジウム (理研横浜), 参加人数: 37名
5. 2017/10/2, 3 1st China-Japan Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (上海), 参加人数: 38名
6. 2017/8/26, 27 第1回若手シンポジウム (夏合宿、草津セミナーハウス), 参加人数: 59名
7. 2017/8/5, 6 第2回公開シンポジウム (北海道大学工学部鈴木記念ホール), 参加人数: 115名
8. 2017/5/30-6/4 9th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products (UCLA Lake Center), 参加: 50名
9. 2017/3/26 日米薬学会(PSJ-AAPS)合同シンポジウム (仙台), 参加人数: 52名
10. 2017/1/28 第1回公開シンポジウム (東京大学理学部化学科本館講堂), 参加人数: 128名
11. 2016/9/10 キックオフシンポジウム (東京大学薬学部講堂), 参加人数: 139名

<アウトリーチ活動>

1. 「生物由来生合成酵素の分子構造情報に基づく新規生体触媒の開発～創薬に向けた合理的な生合成リデザイン的一步～」, KEK 高エネルギー加速器研究機構ニュースルーム プレスリリース, Jan 9, 2018. <https://www.kek.jp/ja/NewsRoom/Release/pressrelease20180109.pdf>
2. 「植物共生微生物における新規ステロイド生合成経路の解明に成功～創薬研究の発展に期待～」 科学技術振興機構 (JST) プレスリリース, May 9, 2018. <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20180509-2/index.html>
3. 「酵素による天然物の多様化メカニズム～メロテルペノイドの新規異性化酵素の構造解析に成功～」 UTokyo Research プレスリリース, Sep 27, 2017. <https://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/mechanism-of-enzyme-diversification-in-natural-product.html>
4. 「自然界が多様な化合物を生み出す遺伝子の組み替えメカニズム～抗生物質の生合成“アセンブリライン”をいかに組み立て並び替えるか?～」 UTokyo Research プレスリリース, Feb 9, 2017. <https://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/genetic-mechanism-for-structural-diversification-of-natural-compounds.html>
5. 「複雑な天然物を生体内で合成する酵素の仕組み～インドール化合物にプレニル鎖を付加する酵素の制御に向けて～」 UTokyo Research プレスリリース, Mar 9, 2016. <https://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/mechanism-of-action-of-enzyme-for-complex-natural-product-biosynthesis.html>
6. 「天然ペプチド骨格の合理的な設計手法の開発～天然物資源からの創薬研究がより簡便にスピーディーに～」 東京大学大学院農学生命科学研究科 プレスリリース, Feb 3, 2017. <http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2016/20170203.html>

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織】本領域では、3つの研究項目を設定し、研究を行なっている。

A01 「天然にないものをつくる」では、立体構造などに基づき合理的に酵素触媒機能を拡張、最適化することで、人工生成システムを合理的に改変し、狙ったものを正確につくる、非天然型新規機能性分子人工生成のための革新的な手法を確立するなど、生成工学や合成生物学の世界最先端の革新的な技術基盤を確立し、次世代天然物化学を強力に展開する。

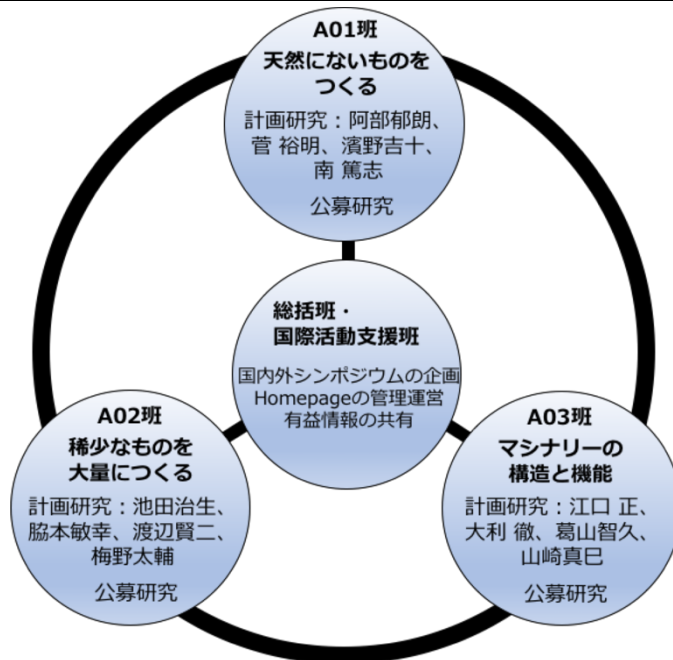
A02 「稀少なものを大量につくる」では、汎用性の高い異種遺伝子群の効率的発現のためにモデル宿主を用いて、代謝フラックスや一次代謝改変による物質生成の効率化など、物質生成過程の包括的な解析を行い、合成生物学的な代謝改変による効率化された生物を創成する。また、二次代謝経路の一次代謝化などにより機能性分子の高汎用性、高効率的生産系構築のための革新的技術を確立し、有用稀少化合物の大量供給を実現する。

A03 「マシナリーの構造と機能」では、新規遺伝子、酵素、生成系の探索と精密機能解析により、有用二次代謝産物の生成に関わる酵素群の反応機構の解明とともに、酵素群を組み合わせた分子多様性の創出と新規有用物質生成成りデザインの実現、さらには植物、微生物のゲノム進化を解明し、CRISPR/Cas9のゲノム編集技術などを用いた物質生産系の構築を行う。

各研究項目が、本領域の目的である「新たに生成工学や合成生物学の最先端の技術基盤を確立し、生成システムの合理的再構築と実用に供する物質生産系を構築する」を目指し、連携しながら研究を進行させている。この目的を達成するのに最も効率的に実現できる人材を配して研究組織体制を作り上げるため、計画班に加え、天然物化学、生物有機化学、ケミカルバイオロジー、分子遺伝学、ゲノム機能科学、代謝工学、酵素科学など、幅広い分野から31件の公募班研究を採択した。異なる分野の研究者が得意とする分野で互いに連携し、補完しあいながら共同研究を行い、一つの新たな学問領域の創成を目指し、当該領域の格段の発展と飛躍的な展開を試みている。総括班は、連携強化のために、計画研究代表者と評価委員によって構成し、公募班員も含めた班員間の密接な連絡と共同研究促進の体制整備に努めている。

【連携研究】

本研究領域内では、異なる分野の研究者が連携し、班員間の共同研究が活発に行われている。得られた研究成果は、共著として論文発表や学会発表、さらに公開シンポジウムや国際シンポジウムなどで、幅広く国内外に発信している。既に共同研究成果を28報、国際誌へ論文発表し、26件、学会発表を行なった。さらに現在進行中のテーマも45件と引き続き多くの共同研究が実施されている。研究期間の後半には前半を超える数の業績と大きな研究成果が期待される。以下に詳細な共同研究成果の内訳と、現在行われている共同研究の組み合わせについて示す。



連携研究	論文発表	学会発表	現在進行中	合計
件数	28件	26件	45件	99件

(a) 論文発表

【計画班-計画班：16報】

- A01 計画阿部-A02 計画池田-A02 計画脇本-A02 公募高橋 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 1740-1745 (2017).
- A03 計画葛-A03 計画江口-A01 公募工藤 *ACS Chem. Biol.*, 12, 2209-2215 (2017).
- A01 計画南-A03 計画大和 *Org. Lett.*, 18, 5026-5029 (2016).

他 13 報

【計画班-公募班：10報】

- A01 公募内山-A01 計画南-A03 計画山崎-A03 公募永野 *Sci. Rep.*, 8, 2473 (2018).
- A03 葛山-A013 公募品田 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 14913-14917 (2017).
- A01 計画南-A03 豊増 *J. Antibiot.*, 70, 632-638 (2017).

他 7 報

【公募班-公募班：2報】

- A01 公募藤橋-A01 公募品田 *Chem. Sci.* 9, 3754-3758 (2018).
- A01 公募内山-A01 計画南-A03 計画山崎-A03 公募永野 *PLoS One*, 12, e0177050 (2017).

(b) 学会発表

【計画班-計画班：3件】

- A01 計画南-A03 計画大和 日本農芸化学会 2018 年度大会；1件、日本化学会第 98 春期年会；1件
- A03 計画江口-A03 計画葛山-A01 公募班工藤 第 59 回天然有機化合物討論会；1件

【計画班-公募班：18件】

- A01 計画南-A01 公募大栗 第 59 回天然有機化合物討論会；1件、日本化学会第 98 春期年会；1件、他 10 件
- A03 計画江口-A01 公募班工藤-A01 公募石川 日本化学会第 98 春季年会；1件

他 5 件

【公募班-公募班：5件】

- A03 公募勝山-A03 公募丸山 日本農芸化学会大会 2018 年度大会；1件
- A03 公募藤井-A03 公募丸山 日本農芸化学会大会 2018 年度大会；1件、日本化学会第 98 春期年会；2件
- A03 公募矢崎-A03 公募關 第 59 回日本植物生理学会年会；1件

(c) 現在進行中の連携研究

【計画班-計画班：7件】

A01 計画阿部-A01 計画菅；1件、A01 計画阿部-A02 計画脇本；2件、A01 計画菅-A01 計画濱野；1件、A01 計画菅-A03 計画葛山；1件、A01 計画南-A03 計画大和-A02 公募尾崎；1件、A03 計画江口-A03 計画葛山-A01 公募班工藤；1件

【計画班-公募班：23件】

A01 計画菅-A01 公募岡田；1件、A01 計画菅-A01 公募石川；1件、A01 計画南-A01 公募大栗；1件、A01 計画南-A02 公募丸山；2件、A01 計画南-A02 公募丸山-A03 公募藤井；1件、A01 計画南-A02 公募梅村；1件、A03 計画大和-A01 公募森田；1件、A03 計画山崎-A03 公募土反；1件、A01 公募石川-A03 計画江口；1件、他 13 件

【公募班-公募班：15件】

A01 公募岡田-A01 公募森田；1件、A01 公募末永-A01 公募工藤；1件、A01 公募中田-A02 公募高橋；1件、A01 公募加藤-A03 公募永野；1件、A03 公募藤井-A02 公募丸山；1件、A03 公募勝山-A02 公募丸山；1件、A03 公募品田-A03 公募田浦；1件、他 8 件

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域研究を発展させ、今後も長期的に我が国が本領域を国際的にリードしていくためには 20-30 代若手研究者の育成が必要不可欠となる。若手研究者に対する支援は、国内での研究支援のみならず、その国内外での人的ネットワーク形成を積極的に推進し、容易に研究に着手、発展させるための環境を整える。

その結果として、最先端技術、手法またはそのシーズの相互発展、輸入につながっていき、領域の発展へと還元されると考えられるため、若手育成担当(葛山智久、山崎真巳)を中心とし、領域として強力に支援を行う。具体的には、国際支援班による若手研究者への海外研究機関への派遣、総括班による若手シンポジウム開催を行う。若手シンポジウムの主催は、若手育成担当の指導のもと、20-30 代の総括班若手教員が行うことによって、教員自身の運営能力のトレーニングも行う。

これまで開催した若手シンポジウムを以下に示す。

H28/7/23 生合成研究会（第1回）

H28/9/17 薬学会関東支部若手シンポジウム

H29/3/4,5 日米若手生合成セミナー

H29/8/26,27 第2回若手シンポジウム（群馬草津、1泊2日）

H30/5/24-26 第3回若手シンポジウム（札幌近郊、2泊3日）

また、これから開催する予定のものを以下に示す。

H31/8 第4回若手シンポジウム（1泊2日）

そのほか、以下の若手研究者の海外学会、研究機関へ派遣した。

国際シンポジウム派遣

H29/3/22 Directing Biosynthesis V (イギリス、院生 3 名)、H29/5/24 18th International Symposium on the Biology of Actinomycetes (韓国、院生 1 名)、H29/7/16 TERPNET2017 (中国、院生 2 名)、H29/7/16 Gordon Research Conference: Enzyme (アメリカ、助教 1 名)、H29/9/16 The First Li River International Pharmaceutical Forum (中国、助教 1 名)、H30/1/21 The Society for Industrial Microbiology (SIMB) Natural Products (アメリカ、院生 2 名)、H30/7/21 American Society of Pharmacognosy Annual Meeting (アメリカ、院生 1 名)、H30/7/3 Synthetic Biology: Engineering, Evolution and Design (アメリカ、院生 1 名)、H30/7/8 Gordon Research Conference: Biocatalysis (アメリカ、助教 1 名)、H30/9/2 European Conference on Natural Products (ドイツ、院生 2 名)

海外研究活動派遣支援

上海有機化学研究所 Wen Liu 研 2 ヶ月滞在 (中国、院生 2 名)、ボン大学 Jeroen Dickschat 研 1 ヶ月滞在 (ドイツ、院生 2 名)、カリフォルニア大学 Dean Tantillo 研 3 ヶ月滞在 (アメリカ、博士研究員)、ボン大学 Jeroen Dickschat 研 3 ヶ月滞在 (ドイツ、院生 1 名)

今後も、大学院生、若手研究者を問わず、積極的に若手研究者の国内外での研究人脈の拡大を支援する。また、必要に応じて、若手育成担当教員が中心となって、若手研究者のメンタリングを行い、個人としては研究者としての成長、領域としては有益な人材の育成を目的として、育成を行う。

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本学術領域研究では、総括班は円滑な運営を行うための経費を支出した。具体的には平成30年、31年、32年度ともに、設備備品費用0円、物品費100万円、旅費50万円、人件費・謝金150万円、その他100万円と計上した。本領域研究では、大型研究設備の申請は行わず、円滑な運営を行うための経費として年間400万円を計上する。総括班の経費は、領域内の連絡・調整等に要する事務用品など消耗品（100万円/年）、研究調査・打ち合わせのための国内旅費（50万円/年）、毎年2回の領域公開シンポジウムの開催、公開シンポジウム等における国内の招待講演者に対する謝金（50万円/年）、領域全体の事務作業を担当する事務員（1名、100万円/年）、資料整理のための研究支援者雇用費（適宜）などの雇用費も含む。これに加えて、その他、会議費、印刷費、ホームページやフォーラム開設などウェブの運営、ワークショップ、若手勉強会の補助などにあて（100万円/年）、いずれも領域の運営に不可欠である。

計画研究班経費について

本領域では全体的に既存の施設・装置を利用し、高額な装置を必要とするゲノム解析、メタボローム解析などは既存の装置および外注によってまかなう予定である。領域代表者に加え、計画研究に参画する研究者として3班12名の研究者を起用した。年間予算は初年度を除き一人あたり1080万円、領域代表1630万円である。消耗品および少額の備品については、各計画研究で個別に必要なものを購入する予定であり多品目に及ぶ。主な品名としては、有機溶媒、精製用クロマトグラフィー用品、NMR溶媒をはじめとする機器分析用消耗品、有機合成試薬類、生化学・分子生物学用試薬類、ゲノム依拠分析・解析費用などが想定される。これらに加えて、投稿料・別刷り代、成果発表のための旅費、研究打ち合わせのための旅費、実験補助のための謝金やポスドク・技術員など研究支援者雇用費が必要である。また、各計画研究において申請する少額設備・備品類としては、生化学・分子生物学機器としてサーマルサイクラーや遠心機など、生物試料あるいは酵素反応生成物からの天然物精製に用いる高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフ質量分析装置などに使用する。

計画研究で、500万円を越える大型備品の購入としては、UPLCシステム（南650万）、LCMSシステム（脇本1200万、江口600万）、GCMSシステム（葛山800万）、NMRプローブ（葛山900万）などがある。他は、大型器機のリースとして、NMRシステム（渡辺600万）、LC-MSシステムのリース（阿部680万/年）などを活用している。

公募研究班経費について

公募研究は、1研究課題あたり2年間600万円の経費を計上し、2年目および4年目にそれぞれ約30件程度（総額3億6千万円）の研究課題を採択する予定である。公募研究の経費は、研究用機器（有機合成、分析、生化学・分子生物学実験用、解析用パソコン）、研究消耗品（化学試薬、生化学・分子生物学試薬）、外注費（DNAシーケンサーなど）、ソフトウェアのリース・購入、成果発表のための旅費、論文校閲、投稿料・別刷り代などにあてる。

計画研究、公募研究ともに、ポスドクの採用、消耗品費、旅費などに適正に使用している。領域全体に共通する支出として、微生物ではゲノム解析、植物ではトランスクリプトーム解析に次世代シーケンサーによる解析費用（外注）が比較的多い。領域のフォーラムなどで納入データの質、コストなどの情報を共有しながら、場合によってはまとめて発注するなど節約に注意している。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

● 磯貝 彰（奈良先端科学技術大学院大学・名誉教授）

本新学術領域は、平成26年度まで展開された「生合成マシーナリー」の研究成果を引き継ぎ、さらに発展させるべく、平成28年度から発足した。本領域では、これまでの長年の化学的及び分子生物学的をベースにした生合成機構の解析的研究から、生合成ルートの設計法を確立するための研究に相の転換を図り、それによって、非天然型のあるいは稀少な有用な天然有機化合物の作出を目指そうとしている。これまでの本領域の活動では、研究代表者の研究を始め、極めて多くの優れた研究成果を発表している。領域内では、共同研究が盛んに行われ、また、29年度に採用された公募研究には計画研究を相補するようなものが多数含まれるなど、個別の研究の寄せ集めではなく、新たな領域を作り出すための運営が研究代表者のリーダーシップにより展開されており、今後のいっそうの発展が十分期待できる。化学と生物学の両方に足場を置く研究領域として、貴重な領域である。

● 上村大輔（神奈川大学・特別招聘教授）

本新学術領域研究は、生物合成系のレデザインによる複雑系骨格機能分子の革新的創成科学の分野の大きな飛躍を目指したものである。先行の新学術での成果を大きく飛躍させ、生合成系を自由、自在に動かし、全く新しい複雑系骨格分子や予想を遥かに凌駕する機能分子の構築を目指している。近年期待のかかっている分野の研究者が集まった実力のある研究者集団である。

まず、発表論文については、5年間で Nature, Cell, Science レベルの論文を3報以上、Nature 姉妹誌/PNAS 30報、JACS/ACIE 30報以上と、申請時に出していたが、期待を大きく上回るペースで目的を達成しつつある。共同研究も順調に進み、その論文が認識できるようになって来ている。また、新機能物質の構築には環状ペプチド分子の威力を発揮し、中分子医薬の花形として前に飛び出している。また、胃がんマーカーとしてのコリバクチン研究も興味深い。加えて、異常に機能・分類が広く、成果の出難い酸化酵素（SAM）の仕組みについて、巧みに機能解明を達成したことも評価できる。詳細な機能解析は他の追従を許さない結果である。キノロン分子の合成でも SAM の寄与があり、世界的に研究者が参入してくる分野となっているが、それを先導したものとして評価したい。ステロイド生合成の C-4-demethylation の過程の解明も古くから興味もたれていた反応で、教科書的に大きな成果である。計画研究グループの成果はそれぞれ、目的に沿った、迫力ある成果が出つつあるが、公募の研究グループの研究方向が必ずしも明確でない点が気になる。今後残った期間で、目標に沿った自由自在に酵素をレデザインして、重要な分子の創製を果たしてほしい。

結論としては、現時点では大きな成果も上がっており、領域代表者のリーダーシップも目を見張り、世界的な評価も高く、順調に推移していると判断する。

● 海老塚 豊（東京大学名誉教授）

本研究領域は、高い評価を受けた先の新学術領域研究「生合成マシーナリー」の目覚ましい成果を基盤に、天然有機化合物生合成遺伝子の「設計図を読み解く」から「新しい設計図を書く」方向へ飛躍的な展開を図ることを目的としている。生合成マシーナリーの合理的再構築により、「狙ったものを正確に作る」、すなわち天然物を凌ぐ新規希少機能分子の大量安定供給系の実現をめざしている。

（次ページに続く）

この目的のため、化学、薬学、農学分野の天然物有機化学者に加え、構造生物学、合成生物学などの研究者を加えたコンソーシアムを組織し、ユニークな研究拠点が形成されつつあることは評価できる。二年目終了時点で、研究成果の論文発表など外形的評価基準に照らしても、既に前回は大きく上回るペースで着々と成果を挙げつつある。今後とも、異分野の研究者間のボトムアップ的な連携融合を継続的に発展させることが目的達成に最重要と思われる。班員間はもとより海外の優れた研究者との計画的な共同研究や連携を推進することで、さらなる研究体制の強化を図って欲しい。同時に、本学術領域の定着・継続的発展のために、若手研究者の育成についても今まで以上に積極的かつ具体的な取り組みを期待したい。

● 浅野泰久（富山県立大学・生物工学科）

本研究領域は、前回の新領域研究の研究を踏まえて、「新しい設計図を書く」方向、すなわち、天然物の構造多様性の精密解析に基づき、新たに生合成工学や合成生物学の革新的な技術基盤を確立することを目的としている。

- (1) 計画研究代表者12名中8名が新メンバーであることは、大変評価できる。若い代表者に交代しても、前回の領域研究の速度を、上回りさらに加速しており、次世代の若手の研究層が形成されていることが認められる。
- (2) 現在は、③マシナリーの構造と機能の詳細な解析が、継続的に活発に行われていると見受けられる。一方、今回新たに設定された研究項目である①天然にないものをつくる、および②稀少なものを大量につくる研究が同時に行われていることも公開シンポジウムでの発表から認められる。今後①および②の分野において、一層の研究成果が出てくることが期待される。
- (3) さらに、本研究分野に関連する研究所やベンチャー企業の設立や、本研究での生物生産技術の実用化のために、わが国固有の発酵工業分野などとの協力が目に見える形で成されることが強く期待される。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

領域が開始して2年余り、公募班員が加わって1年半と短期間ではあるが、概ね順調で、中には計画を大幅に上回るペースで、予想以上の大きな進展を見せるものもあり、**質、量ともに充実した、世界を先導する、成果が挙がりつつある**。また、領域内での共同研究は、現在進行中のもも含め、100件あり、成果も着実に多くの優れた共著論文として実を結びつつある。

今後は、今一度初心に立ち戻り、引き続き以下のような構想を持って、本領域の組織運営、領域を推進し、真の意味での新学術領域の創成と、当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を図る予定である。

1. 「生合成リデザイン」に基づく物質生産は、有機化学、構造生物学、分析化学、分子遺伝学、代謝工学など、多領域の研究者の連携融合によって初めて実現できる。本領域では、これら異分野の研究者のボトムアップ的な連携融合を最も大きなチャレンジととらえ、**融合連携を特徴とする新学問領域の創成を第一目標とする**。

2. この目的のため、異分野の多方面の研究者が得意とする分野で**互いに連携、補完しながら共同研究を行い、一つの新たな学問領域の創成をめざす**。これにより、「生合成リデザイン」に基づく、実用に供する物質生産系を構築し、当該領域の格段の発展・飛躍的な展開をめざす。領域内の研究者同士が互いに切磋琢磨するとともに、異分野研究者のコミュニケーションの円滑化により、研究領域の推進を図る。領域代表者のリーダーシップにより、領域の意義がより明確になるような、各班内、班間の計画的共同研究の一層の推進に配慮する。

3. 新たな学術領域として大きく活性化、発展させるためには**若手研究者の養成が急務**である。本領域で扱う異分野との融合研究は、新規分野であるため、単純な発想で取り組める多くの挑戦すべき課題がある。そこで、公募研究により「生合成リデザイン」の構築例を増やして、方法論の汎用性を高めると同時に、将来を担うわが国の若手研究者の意欲的な研究をなるべく多く採用し、研究分野の裾野を広げる。若手研究者・博士課程学生の勉強会をより充実したものにするなど、若手研究者が、容易に研究に着手できる環境づくりを行う。

4. **学術基盤の構築を重視しつつ、産業界にもインパクトのある研究を進展させる**。領域をあげて特許の取得を奨励し、医薬品合成など物質合成として産業への波及も重視する。今回のプロジェクトは、有用物質の生産という応用分野にも大きな影響を与えるものと予想される。そこで企業などにも積極的に共同研究を持ちかけるとともに、国内の科学技術振興機構、経済産業省、厚生労働省などの関連したプロジェクトなどとの連携を図り、「生合成リデザイン」に基づく物質生産のさらなる展開を目指す。

5. **海外の優れた研究者との共同研究、海外の研究機関との連携を重視**する。内外の研究者を積極的に招待し、講演会やワークショップなどを定期的に開催する。また、異分野融合と共同研究の機会を提供し、ネットワークを構築する。さらに、米国に加え、新たにヨーロッパや中国、韓国などとの連携を強化する。若手の海外派遣など、海外とのより一層の交流を領域をあげて後援する。

本領域の前身となる「生合成マシナリー」での、若手研究者も着実に育ちつつあり、異分野融合の新しい学術領域としての裾野も広がりつつある。公募研究では、今回計画班に参画しない、「生合成マシナリー」計画班の旧メンバーや、顕著な成果を挙げつつある、公募班の中堅、若手のメンバーにも公募班として、引き続き協力を仰ぐ。

公募研究では、他分野との連携をさらに強化する目的で、特に以下の異分野の研究者の参画を期待している。

- (1) X線結晶構造解析、タンパク質NMR解析など、物理分析化学の分野
- (2) タンパク工学、酵素工学、代謝工学、進化分子工学、合成生物学など生物工学の分野
- (3) 基質や酵素阻害剤、活性中心探索プローブの合成など、有機合成化学、医薬化学の分野
- (4) 反応化学、計算化学、システム工学、など