

「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」

領域番号:2805

平成28年度～令和2年度
科学研究費助成事業(科学研究費補助金)
(新学術領域研究(研究領域提案型))
研究成果報告書

令和4年6月

領域代表者 阿部 郁朗

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究組織

計画研究

領域代表者 阿部 郁朗 (東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

(総括班)

研究代表者 阿部 郁朗 (東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

(国際活動支援班)

研究代表者 阿部 郁朗 (東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

研究分担者 菅 裕明 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

研究分担者 濱野 吉十 (福井県立大学・生物資源学部・教授)

研究分担者 南 篤志 (北海道大学・理学研究院・准教授)

研究分担者 池田 治生 (北里大学・感染制御科学府・教授)

研究分担者 脇本 敏幸 (北海道大学・薬学研究院・教授)

研究分担者 渡辺 賢二 (静岡県立大学・薬学部・教授)

研究分担者 梅野 太輔 (千葉大学・大学院工学研究院・教授)

研究分担者 江口 正 (東京工業大学・理学院・教授)

研究分担者 大川 徹 (北海道大学・工学研究院・教授)

研究分担者 葛山 智久 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授)

研究分担者 山崎 真巳 (千葉大学, 大学院薬学研究院, 教授)

(計画班)

A01 班

研究代表者 阿部 郁朗 (東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

研究代表者 菅 裕明 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

研究分担者 後藤 佑樹 (東京大学・大学院理学系研究科・准教授)

研究分担者 尾仲 宏康 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授)

研究代表者 濱野 吉十 (福井県立大学・生物資源学部・教授)

研究分担者 丸山 千登勢 (福井県立大学・生物資源学部・准教授)

研究分担者 山中 一也 (関西大学・化学生命工学部・准教授)

研究代表者 南 篤志 (北海道大学・理学研究院・准教授)

A02 班

研究代表者 池田 治生 (北里大学・感染制御科学府・教授)

研究分担者 小松 護 (北里大学・感染制御科学府・講師)

研究代表者 脇本 敏幸 (北海道大学・薬学研究院・教授)

研究代表者 渡辺 賢二 (静岡県立大学・薬学部・教授)

研究分担者 植木 尚子 (岡山大学・資源植物科学研究所・准教授)

研究代表者 梅野 太輔 (千葉大学・大学院工学研究院・教授)

A03 班

研究代表者 江口 正 (東京工業大学・理学院・教授)

研究代表者 大利 徹 (北海道大学・工学研究院・教授)

研究代表者 葛山 智久 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授)

研究分担者 白石 太郎 (東京大学・生物生産工学研究センター・助教)

研究代表者 山崎 真巳 (千葉大学・大学院薬学研究院・教授)

(公募班)

研究代表者 姚 関 (北海道大学・大学院先端生命科学研究院・教授)

研究代表者 山下 まり (東北大学・農学研究科・教授)

研究代表者 石橋 正己 (千葉大学・大学院薬学研究院・教授)

研究代表者 淡川 孝義 (東京大学・大学院薬学系研究科・准教授)

研究代表者 浅井 禎吾 (東北大学・薬学研究科・教授)

研究代表者 内山 真伸 (東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

研究代表者 大栗 博毅 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

研究代表者 森田 洋行 (富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授)

研究代表者 有安 真也 (名古屋大学・大学院理学系研究科・助教)

研究代表者 藤橋 雅宏 (京都大学・理学研究科・助教)

研究代表者 中田 栄司 (京都大学・エネルギー理工学研究所・准教授)

研究代表者 一瀬 博文 (九州大学・大学院農学研究院・准教授)

研究代表者 末永 聖武 (慶應義塾大学・理工学部化学科・教授)

研究代表者 石川 文洋 (近畿大学・薬学部・講師)

研究代表者 加藤 直樹 (摂南大学・農学部・准教授)

研究代表者 岡田 正弘 (神奈川大学・工学部物質生命化学科・教授)

研究代表者 工藤 史貴 (東京工業大学・理学院化学系・准教授)

研究代表者 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)

研究代表者 尾崎 太郎 (北海道大学・大学院理学研究院・助教)

研究代表者 三浦 謙治 (筑波大学・生命環境系・教授)

研究代表者 丸山 潤一 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授)

研究代表者 矢崎 一史 (京都大学・生存圏研究所・教授)

研究代表者	梶川	昌孝	(近畿大学・生物理工学部生物工学科・講師)
研究代表者	岡野	憲司	(大阪大学・大学院工学系研究科・助教)
研究代表者	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)
研究代表者	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)
研究代表者	士反	伸和	(神戸薬科大学・薬学部・教授)
研究代表者	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)
研究代表者	尾瀬	農之	(北海道大学・先端生命科学研究院・准教授)
研究代表者	小林	達彦	(筑波大学・生命環境系・教授)
研究代表者	藤城	貴史	(埼玉大学・理工学研究科・助教)
研究代表者	勝山	陽平	(東京大学・大学院農学生命研究科・准教授)
研究代表者	佐藤	努	(新潟大学・農学部・教授)
研究代表者	邊見	久	(名古屋大学・大学院生命農学研究科・准教授)
研究代表者	關	光	(大阪大学・大学院工学研究科・准教授)
研究代表者	荒川	賢治	(広島大学・大学院先端物質科学研究科・准教授)
研究代表者	品田	哲郎	(大阪市立大学・大学院理学研究科・教授)
研究代表者	長	由扶子	(東北大学・大学院農学研究科・助教)
研究代表者	豊増	知伸	(山形大学・農学部・教授)
研究代表者	田浦	太志	(富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授)
研究代表者	永野	真吾	(鳥取大学・大学院工学研究科・教授)
研究代表者	鮒	信学	(静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授)
研究代表者	藤井	勲	(岩手医科大学・薬学部・教授)

交付決定額(配分額)

年度	合計	直接経費	間接経費
平成28年度	213,070,000 円	163,900,000 円	49,170,000 円
平成29年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
平成30年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
令和元年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
令和2年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
合計	1,438,190,000 円	1,106,300,000 円	331,890,000 円

研究発表

<発表論文> 全879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118報のうち主要なものを記載

1. Mori, T., Zhai, R., Ushimaru, R., Matsuda, Y., *[Abe, I.](#) “Molecular insights into the endoperoxide formation by Fe(II)/ α -KG-dependent oxygenase Nvfl” *Nature Commun.*, 12, in press (2021).
2. Tao, H., Mori, T., Wei, X., *Matsuda, Y., *[Abe, I.](#) “One polyketide synthase, two distinct products: trans-acting enzyme-controlled product divergence in calbistrin biosynthesis” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, 8851-8858 (2021).
3. Mitsushashi, T., Barra, L., Powers, Z., Kojasoy, V., Cheng, A., Yang, F., Taniguchi, Y., Kikuchi, T., *Fujita, M., *Tantillo, D. J., *Porco, J. A. Jr., *[Abe, I.](#) “Exploiting the potential of meroterpenoid cyclases to expand the chemical space of fungal meroterpenoids” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 23772-23781 (2020).
4. He, F., Mori, T., Morita, I., Nakamura, H., Alblova, M., Hoshino, S., Awakawa, T., *[Abe, I.](#) “Molecular basis for the P450-catalyzed C–N bond formation in indolactam biosynthesis”, *Nature Chem. Biol.*, 15, 1206-1213 (2019)
5. Hu, Z., *Awakawa, T., Ma, Z., *[Abe, I.](#) “Aminoacyl sulfonamide assembly in SB-203208 biosynthesis” *Nature Commun.*, 10, Article number: 184 (2019).
6. Nakashima, Y., Mitsushashi, T., Matsuda, Y., Senda, M., Sato, H., Yamazaki, M., *[Uchiyama, M.](#), *Senda, T., *[Abe, I.](#) “Structural and computational bases for dramatic skeletal rearrangement in anditomin biosynthesis” *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 9743-9750 (2018)
7. [Awakawa, T.](#), Fujioka, T., Zhang, L., Hoshino, S., Hu, Z., Hashimoto, J., Kozono, I., *[Ikeda, H.](#), *Shin-ya, K., Liu, W., *[Abe, I.](#) “Reprogramming of the antimycin NRPS-PKS assembly lines inspired by gene evolution” *Nature Commun.* 9, Article number: 3534 (2018).
8. 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, Article number: 104 (2018).
9. 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).
10. 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, Article number: 1644 (2017).

A01-2 (計画・菅) 全52報のうち主要なものを記載

11. Nagano, M., Huang, Y., Obexer, R., *[Suga, H.](#) “One-pot in vitro ribosomal synthesis of macrocyclic depsipeptides”, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 4741-4750 (2021).
12. Imanishi, S., *Kato, T., Yin, Y., Yamada, M., Kawai, M., *[Suga, H.](#) “In vitro selection of macrocyclic D/L-hybrid peptides against human EGFR”, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 5680–5684 (2021).
13. *Kato, T., Sengoku, T., Hirata, K., Ogata, K., *[Suga, H.](#) “Ribosomal synthesis and de novo discovery of bioactive foldamer peptides containing cyclic beta-amino acids”, *Nature Chemistry*, 12, 1081-1088 (2020).
14. Ishida, S., Terasaka, N., Kato, T., *[Suga, H.](#) “An aminoacylation ribozyme evolved from a natural tRNA-sensing T-box riboswitch”, *Nature Chem. Biol.*, 16, 702–709 (2020).
15. Kozakai, R., Ono, T., Hoshino, S., Takahashi, H., Katsuyama, Y., Sugai, Y., [Ozaki, T.](#), Teramoto, K., Teramoto, K., Tanaka, K., [Abe, I.](#), Asamizu, S., *[Onaka, H.](#) “Acyltransferase that catalyses the condensation of polyketide and peptide moieties of goadvionin hybrid lipopeptides”. *Nature Chemistry*, 12, 869-877 (2020).
16. 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 Chemistry*, 10, 405-412 (2018).
17. 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, Article number: 14207 (2017).

A01-3 (計画・濱野) 全21報のうち主要なものを記載

18. [Maruyama, C.](#) and *[Hamano, Y.](#), “tRNA-dependent amide bond-forming enzymes in peptide natural product biosynthesis”, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 59, 164-171 (2020).
19. [Yamanaka, K.](#), Fukumoto, H., Takehara, M., *[Hamano, Y.](#), *Oikawa, T., “The stereocontrolled biosynthesis of mirror-symmetric 2,4-diaminobutyric acid homopolymers is critically governed by adenylation activations”, *ACS Chem. Biol.*, 7, 1967-1973 (2020).
20. 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27報中主要なものを記載

21. Jiang, Y., Ozaki, T., Harada, M., Miyasaka, T., Sato, H., Miyamoto, K., Kanazawa, J., Liu, C., Maruyama, J., Adachi, M., Nakazaki, A., Nishikawa, T., Uchiyama, M., *[Minami, A.](#), *Oikawa, H. “Biosynthesis of indole diterpene lolitrems: Radical-induced cyclization of an epoxyalcohol affording a characteristic lolitremane skeleton”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 17996-18002 (2020).

22. Liu, C., *Minami, A., Ozaki, T., Wu, J., Kawagishi, H., Maruyama, J., *Oikawa, H. “Efficient reconstitution of Basidiomycota diterpene erinacine gene cluster in Ascomycota host *Aspergillus oryzae* based on genomic DNA sequences”, *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 15519-15523 (2019).
23. 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.*, 57, 6629-6632 (2018).

A01 (公募・姚) 全25報のうち主要なものを記載

24. Wang, W., Wang, H., Du, L., Li, M., Chen, L., Yu, J., Cheng, G., Zhan, M., Hu, Q., Zhang, L., *Yao, M., and Matsuda, Y. “Molecular Basis for the Biosynthesis of an Unusual Chain-Fused Polyketide, Gregatin A”, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 8464-8472 (2020)
25. 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 TuA”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 114, 4954-4959 (2017).

A01 (公募・内山) 全80報のうち主要なものを記載

26. *Fujii, I., Hashimoto, M., Konishi, K., Unezawa, A., Sakuraba, H., Suzuki, K., Tsushima, H., Iwasaki, M., Yoshida, S., Kudo, A., Fujita, R., Hichiwa, A., Saito, K., Asano, T., Ishikawa, J., Wakana, D., Goda, Y., Watanabe, A., Watanabe, M., Masumoto, Y., Kanazawa, J., Sato, H., *Uchiyama, M., “Shimalactone biosynthesis involves spontaneous double bicyclic formation with 8π - 6π electrocyclization”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 8464-8470 (2020).
27. *Sato, H., Mitsuhashi, T., Yamazaki, M., *Abe, I., *Uchiyama, M., “Computational studies on biosynthetic carbocation rearrangements leading to quiannulatene: initial conformation regulates biosynthetic route, stereochemistry, and type of skeleton” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 14752-14757 (2018).
28. *Kato, N., Nogawa, T., Takita, R., Kinugasa, K., Kanai, M., Uchiyama, M., Osada, H., Takahashi, S., “Control of the stereochemical course of [4+2] cycloaddition during trans-decalin formation by Fsa2-family enzymes” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 9754-9758 (2018).

A01 (公募・藤橋) 全4報のうち主要なものを記載

29. 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).
30. *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5報

31. 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).
32. 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

33. *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

34. Kudo, K., Hashimoto, T., Hashimoto, J., Kozono, I., Kagaya, N., Ueoka, R., Nishimura, T., Komatsu, M., Suenaga, H., *Ikeda, H., *Shin-Ya, K. “In vitro Cas9-assisted editing of modular polyketide synthase genes to produce desired natural product derivatives”. *Nat. Commun.*, 11, 4022 (2020).
35. 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*, 115, 6828-6833 (2018).
36. 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).

A02-2 (計画・脇本) 全37報中主要なものを記載

37. Matsuda, K., Zhai, R., Mori, T., Kobayashi, M., Sano, A., *Abe, I., *Wakimoto, T., “Heterochiral coupling in non-ribosomal peptide macrolactamization”, *Nature Catalysis*, 3, 507-515 (2020).
38. Kuranaga, T., Matsuda, K., Sano, A., Kobayashi, M., Ninomiya, A., Takada, K., *Matsunaga, S., *Wakimoto, T., “Total synthesis of a non-ribosomal peptide surugamide B and Identification of a new offloading cyclase family”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 9447-9451 (2018).

39. *Uria, A. R., *Piel, J., *Wakimoto, T., “Biosynthetic insights of calyculin- and misakinolide-type compounds in “*Candidatus Entotheonella*” sp.”, *Methods in Enzymology*, 604, 287-330 (2018).
40. Kuranaga, T., Enomoto, A., Tan, H., Fujita, K., *Wakimoto, T., “Total synthesis of theonellapeptolide Id.” *Org. Lett.* 19, 1366-1369 (2017).

A02-3(計画・渡辺)全43報中主要なものを記載

41. Zhou, T., Hirayama, Y., Tsunematsu, Y., Suzuki, N., Tanaka S., Uchiyama, N., Goda, Y., Yoshikawa, Y., Iwashita, Y., Sato, M., Miyoshi, N., Mutoh, M., Ishikawa, H., Sugimura, H., Wakabayashi, K., *Watanabe, K., “Isolation of new colibactin metabolites from wild-type *Escherichia coli* and *in situ* trapping of a mature colibactin derivative” *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 5526-5533 (2021)
42. Sato, M., Kishimoto, S., Yokoyama, M., Jamieson, C.S., Narita, K., Maeda, N., Hara, K., Hashimoto, H., Tsunematsu, Y., Houk, K.N., Tang, Y., *Watanabe, K., “Catalytic mechanism and *endo-to-exo* selectivity reversion of an octalin-forming natural Diels–Alderase” *Nature Catalysis*, 4, 223-232 (2021)
43. 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.*, 9, 2826-2833 (2018)
44. 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).
45. 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-catalyzed pericyclic reactions in natural product biosynthesis. *Nature*, 549, 502-506 (2017).
46. 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).
47. 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).
48. 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).

A02-4(計画・梅野)全18報中主要なものを記載

49. Tominaga, M., Nozaki, K., Umeno, D., *Ishii, J., Kondo, A., “Robust and flexible platform for directed evolution of yeast genetic switches”, *Nature Commun.*, 12, in press (2021)
50. 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).
51. 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26報中主要なものを記載

52. 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9報中主要なものを記載

53. Fujisawa T., Narikawa R., Maeda SI., Watanabe S., Kanesaki 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21報中主要なものを記載

54. 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).

研究項目 A03 : マシナリーの構造と機能

A03-1(計画・江口)全31報中主要なものを記載

55. Sato, S., *Kudo, F., Rohmer, M., *Eguchi, T., “Characterization of radical sam adenosylhopane synthase, Hpnh, which catalyzes the 5'-deoxyadenosyl radical addition to diploptene in the biosynthesis of C₃₅ bacteriohopanepolyols”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 237-241 (2020).
56. *Ishikawa, F., Miyayama, A., Kitayama, H., Nakamura, S., Nakanishi, I., Kudo, F., *Eguchi, T., *Tanabe, G., “An engineered aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 6906-6910 (2019).
57. *Miyayama, 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, 7970-7978 (2018).
58. 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).

59. 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).
60. 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).

A03-2 (計画・大和) 全34報中主要なものを記載

61. Feng, Z., Ogasawara, Y., *Dairi, T., “Identification of the peptide epimerase MslH responsible for D-amino acid introduction at the C-terminus of ribosomal peptides”, *Chem. Sci.*, 12, 2567-2574 (2021).
62. Hayashi, S., Naka, M., Ikeuchi, K., Ohtsuka, M., Kobayashi, K., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Maruyama, C., Hamano, Y., Ujihara, T., *Dairi, T., “Control mechanism for carbon chain length in polyunsaturated fatty acid synthases”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 6605-6610 (2019).
63. Hayashi, S., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Maruyama, C., Hamano, Y., Ujihara, T., *Dairi, T., “Control mechanism for cis-double bond formation by polyunsaturated fatty acid synthases”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 2326-2330 (2019).
64. 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).
65. 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).
66. 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).

A03-3 (計画・葛山) 全24報中主要なものを記載

67. Zhang, J., Yuzawa, S., Thong, W. L., Shinada, T., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., “Reconstitution of a highly reducing Type II PKS system reveals 6π -electrocyclization is required for *o*-dialkylbenzene biosynthesis”, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 2962-2969 (2021).
68. Kobayashi, M., Tomita, T., Shin-ya, K., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., “An unprecedented cyclization mechanism in the biosynthesis of carbazole alkaloids in streptomyces”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 13349-13353 (2019).
69. 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).
70. 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).

A03-4 (計画・山崎) 全30報中主要なものを記載

71. *Rai, A., Hirakawa, H., Nakabayashi, R., Kikuchi, S., Hayashi, K., Rai, M., Tsugawa, H., Nakaya, T., Mori, T., Nagasaki, H., Fukushi, R., Kusuya, Y., Takahashi, H., Uchiyama, H., Toyoda, A., Hikosaka, S., Goto, E., Saito, K., *Yamazaki, M., “Chromosome-level genome assembly of *Ophiorrhiza pumila* reveals the evolution of camptothecin biosynthesis”. *Nature Commun.* 12, 405 - 405 (2021).
72. 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).

A03 (公募・勝山) 全19報中主要なものを記載

73. *Katsuyama, Y., Sone, K., Harada, A., Kawai, S., Urano, N., Adachi, N., Moriya, T., Kawasaki, M., Shin-Ya, K., *Senda, T., Ohnishi, Y. “Structural and functional analyses of the tridomain-nonribosomal peptide synthetase FmoA3 for 4-methylloxazoline ring formation.” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, in press (2021)
74. Kawai, S., Sugaya, Y., Hagihara, R., Tomita, H., *Katsuyama, Y., Ohnishi, Y. “Complete biosynthetic pathway of alazopeptin, a tripeptide consisting of two molecules of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine and one molecule of alanine.” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, 10319–10325 (2021).
75. Du, D., *Katsuyama, Y., Horiuchi, M., Fushinobu, S., Chen, A., Davis, T. D., *Burkart, M. D., Ohnishi, Y. “Structural basis for selectivity in a highly reducing type II polyketide synthase.” *Nat. Chem. Biol.* 16, 776-782 (2020).
76. 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.*, 140, 21, 6631–6639, (2018).
77. Du, D., *Katsuyama, Y., Shin-Ya, K., *Ohnishi, Y., “Reconstitution of a type II polyketide synthase that catalyzes polyene formation” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 1954-1957 (2018).

A03 (公募・藤井) 全3報中主要なものを記載

78. 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).

産業財産権

出願

<A01 班>

濱野 吉十

1. クリック官能基をもつ ϵ -ポリ-L-リジン誘導体、その製法、及びその用途、濱野吉十、牛丸和乗、出願番号 PCT/JP2018/31153 (2018 年 8 月 23 日)

姚 閔

2. タンパク質結晶の核形成を促進する核剤、出願番号 2020-170450 (2019 年 10 月 31 日)
3. タンパク質結晶の核形成を促進する核剤ならびにタンパク質結晶化方法、出願番号 US 17/079739 (2020 年 10 月 26 日)

<A02 班>

渡辺 賢二

4. Colibactin Metabolites and Colibactin Derivative, 渡辺賢二, 米国仮出願 PH-8798-US、出願番号 63/156770 (2021 年 3 月 4 日)
5. 抗ウイルス活性を有する組成物、渡辺賢二、特許 特願 2021-9901 (2021 年 1 月 25 日)
6. コリバクチン産生菌検出用プライマーセット及び検出用キット、渡辺賢二、特願 2019-027695 (2019 年 2 月 19 日)
7. 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、渡辺賢二、国際特許 国際出願番号 PCT/JP2018/031489 (2018 年 8 月 27 日)
8. 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、渡辺賢二、恒松雄太、佐藤道大、特願 2017-163079 (2017 年 8 月 28 日)

脇本 敏幸

9. ペプチド類の大環状化酵素、脇本敏幸、倉永健史、松田研一、北海道大学、特願 PCT/JP2019/017707、(2019 年 4 月 25 日)
10. ペプチド類の大環状化酵素、脇本敏幸、倉永健史、松田研一、北海道大学、特願 2019-050797、(2019 年 3 月 19 日)
11. ペプチド類の大環状化酵素、脇本敏幸、倉永健史、松田研一、北海道大学、特願 2018-089287、(2018 年 10 月 23 日)

梅野 太輔

12. 変異型イソプレレン合成酵素およびそのスクリーニング方法、梅野太輔、荒木道備、出願番号 2020-036812(2020 年 3 月 4 日)
13. 代謝物センサ及び酵素活性のスクリーニング方法、梅野太輔、木村友紀、野々下芽以、出願番号 2020-034548(2020 年 2 月 29 日)
14. 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、梅野太輔、大谷悠介、河合繁子、特願 2018-066299 (2018 年 3 月 30 日)
15. 多入力・多出力型遺伝子スイッチおよびその製造方法、梅野太輔、木村友紀、大内恭平、河合繁子:特願 2018-057314(2018 年 3 月 23 日) PCT 出願番号 WO2019/182156 A1 (2019 年 9 月 26 日)
16. ボトリオコクセン生合成経路の活性向上手法および細胞活性変異体、梅野太輔、浅野真菜、久野 斉、李 伶、特願 2017-105533 (2017 年 5 月 29 日)。
17. 化合物およびトラクション油の製造法、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、出願番号 2017-106008 (2017 年 5 月 29 日) 同上国内優先権主張 出願(2018-045352, 2018 年 3 月 13 日)

矢崎 一史

18. イチイ属の毛状根の製造方法、南洋、多葉田 誉、矢崎一史、草野博彰、北海道三井化学株式会社、国立大学法人京都大学、国際出願 出願番号 PCT/JP2020/31802 (2020 年 8 月 24 日)
19. イチイ属の毛状根の製造方法、南洋、多葉田 誉、矢崎一史、草野博彰、北海道三井化学株式会社、国立大学法人京都大学、特願 2019-152191 (2019 年 8 月 22 日)

丸山 潤一

20. 糸状菌におけるゲノム編集を用いる多段階による多重変異株の製造方法、丸山潤一、片山琢也、国立大学法人東京大学、特許出願番号 2017-097014 (2017 年 5 月 16 日)

三浦 謙治

21. 細胞死抑制剤及び細胞死抑制方法、三浦謙治、鶴田文憲、出願番号 JP20190142038(2019年8月1日)
<A03 班>

佐藤 努

22. 変異型テトラプレニル-β-クルクメン環化酵素及びそれを用いたアンブレインの製造方法、佐藤 努、竹花 稔彦、小池 誠治、出願番号 2020-054692 (2020年3月25日)

邊見 久

23. 新規メバロン酸経路を有する非古細菌生物、邊見 久、早川 祝、本山賢人、祖父江史明、吉田 稜、名古屋大学、特許出願番号 2018-155000

關 光

24. グルクロン酸転移酵素、それをコードする遺伝子及びその利用方法、村中俊哉、關 光、Soo Yeon Chung、石本政男、平賀 勤、佐藤由紀子、出願番号 JP20190190060(2019年10月17日)

取得

<A01 班>

石橋 正己

1. 中枢神経疾患の予防及び治療に用いられるアデノシン、アデノシン誘導体、アデノシン又はアデノシン誘導体を含む医薬組成物及び飲食物、大泉康、嘉島康二、丸山浩司、石橋正己、公開番号 2019-147745(2019年9月5日)

<A02 班>

三浦 謙治

2. 植物細胞における発現システム及びその使用、三浦謙治、星川健、江面浩、特許第 6850041号(2021年3月6日)

<A03 班>

大利 徹

3. 多価不飽和脂肪酸ポリケチドシンターゼ及びその利用、大利 徹、佐藤康治、林 祥平、氏原哲朗、協和発酵バイオ株式会社、特開 2017-184690

その他

<新聞報道等>

1. 東大と大阪市大、電子環状反応を触媒する酵素を発見 日経新聞, Feb 15, 2021.
2. 『ヘルスケアの未来』「中分子薬」という新しい医薬資源を開拓 日経ムック, Aug 24, 2020.
3. センサー、1週間で作製 日本経済新聞、Mar 14, 2019.
4. 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.
5. 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.
6. ティーブレイク 「「異端」のススメ」、読売新聞、Oct 1, 2017.
7. 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>
8. 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/>
9. 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/DGXLRSP479899_W8A510C1000000/
10. 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.

<主催シンポジウム等の状況>

1. 2020/11/14, 15 第9回公開シンポジウム (オンライン) 参加人数：140名
2. 2019/12/6, 7 第7回公開シンポジウム (北里大学) 参加人数：113名
3. 2019/8/31, 9/1 第3回若手シンポジウム (夏合宿、千葉) 参加人数：57名
4. 2019/5/25, 26 第6回公開シンポジウム (北海道大学) 参加人数：104名
5. 2019/1/14, 15 2nd China-Japan Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (広州), 参加人数：200名

6. 2018/12/15, 16 第5回公開シンポジウム (千葉大学) 参加人数 : 120 名
7. 2018/9/6, 7 1st German-Japanese Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (Bonn) 参加人数 : 67 名
8. 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
9. 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
10. 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
11. 2017/11/28 日中天然物シンポジウム (理研横浜), 参加人数 : 37 名
12. 2017/10/2, 3 1st China-Japan Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (上海), 参加人数 : 38 名
13. 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
14. 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
15. 2017/5/30-6/4 9th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products (UCLA Lake Center), 参加 : 50 名
16. 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
17. 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
18. 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. 「コリバクチン化学構造の全容解明に成功」、静岡県立大学、プレスリリース、Apr 1, 2021. <https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/index.php/topic-res-res/1278-2021-04-01>
2. 「Diels-Alder 反応を触媒する酵素の機能解明およびその改変に成功」、静岡県立大学、プレスリリース、Mar 2, 2021、<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/index.php/topic-res-res/1275-2021-03-02>
3. 「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>
4. 「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>
5. 「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>
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>

研究成果

本領域研究は、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った。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ことを目的とした**。いずれの研究課題も概ね計画通り順調に進捗した。中には予想以上の大きな進展を見せるものもあり、質、量ともに充実した成果を挙げることができた。応募時、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/ACIE 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/ACIE 22 報、論文総数 440 報）を目標としたが、大幅に上回るペースで印刷公表を重ね、**Nature/Cell 2 報、Nature 姉妹誌/PNAS 49 報、JACS/ACIE 93 報、論文総数 879 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、210 件あり、着実に多くの優れた共著論文として結実させることに成功した。スペースの都合上、計画研究を中心に、以下に概要を記述する。

研究項目 A01：天然にないものをつくる

本項目は、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た。生合成工学や合成生物学の世界最先端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た。

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、ポリエーテル系ポリケタイド、インドールテルペノイド、デプシペプチド、スルホンアミド化合物など、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。

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。また、共同研究者の尾仲は微生物由来天然ペプチドの新規修飾酵素の発掘、生合成マシナリーの解明に成功した。

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、低分子および高分子の生理活性分子の生体膜透過性と水溶性を一挙に改善する基盤技術を確立した。生合成リデザインで創出する新規ポリカチオンおよび新規機能性低分子については、各種ペプチド化合物の生合成機構を解明した。

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、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示し、従来法を利用する過程で顕在化した遺伝子導入における課題を一挙に解決する Hot spot-Knock-in 法を確立し、これを用いて、アブシジン酸、インドールジテルペノイド、キノコ由来天然物などの生合成にかかわる特徴的な酵素の同定・機能解

析に成功した。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。

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た。いずれの研究課題も概ね計画通り順調に進捗した。

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を創成した。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 を蓄積することを見出した。一方、ポリケチド及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。

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。さらに、海洋放線菌由来の非リボソーム環状ペプチド類の生合成経路の解析を進め、新規ヘテロキラルペプチド環化酵素を同定し、その基質認識に関わる構造情報を明らかにし、ペプチド環化酵素のエンジニアリングへの礎を築いた。

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めざした。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た。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、発ガン性大腸菌代謝産物の中間体同定、Diels-alderase の endo-exo 選択性の構造機能解明、など数多くの優れた研究成果を挙げた。

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した。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、テルペン生産量の拡大に成功した。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を行い、細胞の中の様々な代謝物に応答するバイオセンサーをオンデマンドにつくる新技術、超天然色素合成経路の開発につなげた。

研究項目 A03 : マシナリーの構造と機能

本研究項目は、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た。

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生合成系に焦点を絞り、その生合成マシナリーの解明と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。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。

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だ。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、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。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。

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ユ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。その他にも、テルペン合成酵素の精密機能解析、ヌクレオシド系抗生物質、ジアルキルベンゼン、カルバゾールアルカロイドの生合成機構解明など、新規性の高い天然化合物の生合成機構を多数解明した。

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した。カンプトテシン生産植物のゲノム解析を完了させ、チャボイナモリのゲノム編集、ならびにイオンビーム照射による変異体作出系を確立することで、今後のポストゲノム解析の基盤を構築した。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た。リジン由来アルカロイド生合成の鍵反応リジン脱炭酸反応の分子基盤解明と代謝工学を達成し、新規酵素を創出するなど、順調に研究を進捗させた。