

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06442

研究課題名(和文)生合成リデザイン・研究総括班

研究課題名(英文) Redesigning Biosynthetic Machineries (Project Team)

研究代表者

阿部 郁朗 (Abe, Ikuro)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：40305496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,600,000円

研究成果の概要(和文)：本領域では、生合成の「設計図を読み解く」から、「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図った。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強力に推進した。

総括班では研究計画を円滑に進めるため、研究方針を策定し、個々の計画研究や公募研究推進者の交流、連携、共同研究を積極的に促進する場を提供した。多方面の研究者が得意とする分野で連携、互いに補完しながら共同研究を行い、一つの新たな学術領域を創成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生合成システムの合理的デザインによる効率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シード化合物ライブラリーの構築等も可能となり、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。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。従来の生合成工学や合成生物学の枠にとどまらず、新たな学術領域の創成や発展にも資する。

研究成果の概要(英文)：In this project, we have made a dramatic development from simply learning biosynthetic machineries to designing new blueprints for producing desired natural products. Based on the detailed analyses of the structural diversity of natural products from the viewpoint of genes, enzymes, and reactions, we established a new world-leading technology platform for creation of complex functional molecules by rational reconstruction of biosynthetic machineries as a new academic field. In order to facilitate the research plan, the project team formulated a research policy and provided a forum to actively promote exchanges, collaborations, and joint research among individual research promoters. Researchers from various fields collaborated and complemented each other in their areas of expertise to conduct joint research and create a new academic field.

研究分野：合成生物学

キーワード：生合成リデザイン 合成生物学 生合成工学 天然物化学 生物分子科学

1. 研究開始当初の背景

本領域では、生合成の「設計図を読み解く」から、「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図る。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強力に推進する。

たった一つの天然物の発見が世界中にパラダイムシフトを起こした事例は数多い。古くは抗生物質ペニシリンに始まり、近年では抗マラリア薬のアルテミシニンや抗フィラリア薬のイベルメクチンの発見が記憶に新しい。このような事例は医薬品に止まらず、新たな生物現象の解明にもテトロドトキシンなど特異的作用を示す天然物が不可欠であった。生き物が作り出す二次代謝産物は進化過程によって選抜され、精緻に設計された構造と機能が付与されている。その特異的な機能は天然物骨格特有の所産であり、有機合成化学が進歩した現代においても際立っている。自然界では比較的単純な構造を有する前駆体から複雑な天然物骨格が生合成される。このような生合成マシナリーを人為的に利用できれば、特異的機能を有する天然物様分子を自在に作り上げる夢の物質生産技術の開発につながる。近年のゲノムシーケンシング技術の革新と共に、多くの生物のゲノム情報が容易に入手可能となり、世界中で生合成遺伝子と酵素の解析が進められた。時を同じくして、前身の「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、微生物を宿主とした異種発現、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、*Nature* 2015, 521, 281)、タキソール(抗ガン薬、*Science* 2010, 330, 70)、アルテミシニン(抗マラリア薬、*Nature* 2013, 496, 528)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、この分野の研究(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。

2. 研究の目的

「生合成系の再設計」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**。最後に、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、酵素のみが効率良く行うことができるものも少なくなく、生体触媒を用いた合成法の利点は計り知れない。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強力に推進する。

生合成リデザインの達成に向けて3つのグループを計画班に設けた。先の新学術領域研究「生合成マシナリー」の計画班員のうち、旧メンバー4名、今回新たに加わるメンバー8名の総勢12名が計画研究代表者として参画する。メンバーの大幅な入れ替えと若手の抜擢を行い、計画研究代表者12名中8名が新メンバーである。また、限られた数の班員で、他分野との連携を強化する目的で、各計画研究には、結晶構造解析、進化分子工学などの異分野の研究者が、多数、連携研究者として含まれている。総括班では円滑な情報共有と連携の強化を進める。研究成果は、国内外の学会や一流の学術誌に論文として公表するとともに、積極的なアウトリーチ活動等により一般国民に対してもわかりやすい言葉で広く発信する。

3. 研究の方法

総括班では研究計画を円滑に進めるため、研究方針を策定し、個々の計画研究や公募研究推進者の交流、連携、共同研究を積極的に促進する場を提供する。本学術領域では以下の3つの異なる研究領域の連携融合によって推進する。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 **希少なものを大量につく**

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、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つの研究項目を設定した。多方面の研究者が得意とする分野で連携、互いに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、合理的な「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と飛躍的な展開をめざす。また、公募研究では、他領域分野との連携を強化する目的で、構造生物学や有機合成化学、計算化学、また、代謝工学、進化分子工学など、異分野や若手の研究者による意欲的な研究を積極的に採用する。

本領域の総括班は3つの計画班の円滑な連携を実現するために、研究代表者の阿部郁朗(東京大学・教授)および研究分担者:菅裕明(東京大学・教授) 濱野吉十(福井県立大学・教授) 南篤志(北海道大学・准教授) 池田治生(北里大学・教授) 脇本敏幸(北海道大学・教授) 渡辺賢二(静岡県立大学・准教授) 梅野大輔(千葉大学・准教授) 江口正(東京工業大学・教授) 大川徹(北海道大学・教授) 葛山智久(東京大学・准教授) 山崎真巳(千葉大学・准教授) 計画班員12名で構成した。これによりA01~03班の有機的な連携のもと、各計画研究、計画研究相互および公募研究の積極的な支援を行う。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、研究領域を協力を推進する。

まず計画研究を中心に研究体制の構築を行い、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。年2回の公開シンポジウムを含む、研究集会を定期的開催し、今後の領域の方針や計画を確認する。班員の相互の密接な情報交換、解析データの共有および共同研究の推進を図る。異分野研究者のコミュニケーションの円滑化、国内外の当該研究分野との連携を図り、本研究領域を適切な方向へ進展させる。本学術領域ホームページを開設し、逐次研究成果を公表していく。また、定期的にニュースレターを発行し、関係各所に送付する。公開シンポジウムや国際シンポジウムを開催し、得られた研究成果を広く国内外に発信するとともに、若手が発表する機会を積極的に提供していく。

4. 研究成果

領域開始の1年目(平成28年度)は総括班を含む計画研究のみが研究を開始した。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に、各班の計画的共同研究の推進と異分野の融合に配慮した。年2回の公開シンポジウムを含む研究集会を開催し、今後の領域の方針や計画を確認した。班員の相互の密接な情報交換、解析データの共有および共同研究の推進を図る。異分野研究者のコミュニケーションの円滑化、国内外の当該研究分野との連携を図り、本研究領域を適切な方向へ進展させた。広報担当(濱野吉十、南篤志、脇本敏幸、梅野大輔)を中心に本学術領域ホームページを開設した。今後、逐次研究成果を公表していく。また、今回新たに若手育成担当(葛山智久、山崎真巳)を設け、若手シンポジウムなどを企画し、当該分野の若手研究者が成果報告や意見交換を行い、切磋琢磨する場を設けた。さらにシンポジウムの告知や報告、研究成果を掲載したニュースレターを定期的発行し、関係各所に送付した。

領域開始の2年目(平成29年度)は総括班に加え、公募班が研究を開始した。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に、各班の計画的共同研究の推進と異分野の融合に配慮した。年2回の公開シンポジウムを含む研究集会を開催し、領域の方針や計画を確認した。班員の相互の密接な情報交換、解析データの共有および共同研究の推進を図る。異分野研究者のコミュニケーションの円滑化、国内外の当該研究分野との連携を図り、本研究領域を適切な方向へ進展させた。広報担当(濱野吉十、南篤志、脇本敏幸、梅野大輔)を中心に本学術領域ホームページを運営した。逐次研究成果を公表した。また、若手育成担当(葛山智久、山崎真巳)を中心に、若手シンポジウムなどを企画し、当該分野の若手研究者が成果報告や意見交換を行い、切磋琢磨する場を設けた。さらにシンポジウムの告知や報告、研究成果を掲載したニュースレターを定期的発行し、関係各所に送付した。

領域開始の3年目(平成30年度)は総括班に加え、公募班が研究に従事した。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に、各班の計画的共同研究の推進と異分野の融合に配慮した。年2回の公開シンポジウムを含む研究集会を開催し、領域の方針や計画を確認した。班員の相互の密接な情報交換、解析データの共有および共同研究の推進を図る。異分野研究者のコミュニケーションの円滑化、国内外の当該研究分野との連携を図り、本研究領域を適切な方向へ進展させた。広報担当(濱野吉十、南篤志、脇本敏幸、梅野大輔)を中心に本学術領域ホームページを運営した。逐次研究成果を公表した。また、若手育成担当(葛山智久、山崎真巳)を中心に、若手シンポジウムなどを企画し、当該分野の若手研究者が成果報告や意見交換を行い、切磋琢磨する場を設けた。さらにシンポジウムの告知や報告、研究成果を掲載したニュースレターを定期的発行し、関係各所に送付した。中間評価でA判定を受けた。

領域開始の4年目(2019年度)は総括班に加え、第2期公募班が研究に従事した。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に、各班の計画的共同研究の推進と異分野の融合に配慮した。年2回の公開シンポジウムを含む研究集会を開催し、領域の方針や計画を確認した。班員の相互の密接な情報交換、解析データの共有および共同研究の推進を図る。異分野研究者のコミュニケーションの円滑化、国内外の当該研究分野との連携を図り、本研究領域を適切な方向へ進展させた。広報担当(濱野吉十、南篤志、脇本敏幸、梅野大輔)を中心に本学術領域ホームページを運営した。逐次研究成果を公表した。また、若手育成担当(葛山智久、山崎真巳)を中心に、若手シンポジウムなどを企画し、当該分野の若手研究者が成果報告や意見交換を行い、切磋琢磨する場を設けた。さらにシンポジウムの告知や報告、研究成果を掲載したニュースレターを定期的に発行し、関係各所に送付した。

領域開始の5年目(最終年度)についても、昨年度に引き続き、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に、各班の計画的共同研究の推進と異分野の融合に配慮した。新型コロナウイルスの感染拡大により、第8回公開シンポジウム(第2回日独セミナーを兼ねる)、日中韓生合成シンポジウム、第4回若手シンポジウムは、残念ながら中止となったが、11月に最終回となる第9回公開シンポジウムをオンラインにて開催し、これまでの領域の成果を確認した。班員の相互の密接な情報交換、解析データの共有および共同研究の推進を図った。異分野研究者のコミュニケーションの円滑化、国内外の当該研究分野との連携を図り、本研究領域を適切な方向へ進展させることができた。広報担当を中心に本学術領域ホームページを運営した。逐次研究成果を公表した。また、若手育成担当を中心に、若手シンポジウムなどを企画し、当該分野の若手研究者が成果報告や意見交換を行い、切磋琢磨する場を設けた。シンポジウムの告知や報告、研究成果を掲載したニュースレターを定期的に発行し、関係各所に送付した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新学術領域研究（研究領域提案型）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 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/%7Etennen/bs_index.html

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	菅 裕明 (Suga Hiroaki) (00361668)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授 (12601)	
研究分担者	濱野 吉十 (Hamano Yoshimitsu) (50372834)	福井県立大学・生物資源学部・教授 (23401)	
研究分担者	南 篤志 (Minami Atsushi) (40507191)	北海道大学・理学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	池田 治生 (Ikeda Haruo) (90159632)	北里大学・感染制御科学府・特任教授 (32607)	

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	脇本 敏幸 (Wakimoto Toshiyuki) (70363900)	北海道大学・薬学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	渡辺 賢二 (Watanabe Kenji) (50360938)	静岡県立大学・薬学部・教授 (23803)	
研究分担者	梅野 大輔 (Umeno Daisuke) (00400812)	千葉大学・大学院工学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	江口 正 (Eguchi Tadashi) (60201365)	東京工業大学・理学院・教授 (12608)	
研究分担者	大利 徹 (Dairi Tohru) (70264679)	北海道大学・工学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	葛山 智久 (Kuzuyama Tomohisa) (30280952)	東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・教授 (12601)	
研究分担者	山崎 真巳 (Yamazaki Mami) (70222370)	千葉大学・大学院薬学研究院・准教授 (12501)	

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			
米国	カリフォルニア大学	テキサス大学	ペンシルベニア大学	他5機関
ドイツ	ボン大学	ライプニッツ天然物研		
中国	中国科学院	武漢大学	暨南大学	他5機関
スイス	チューリッヒ連邦工科大学			