

領域略称名：化学コミュニ
領域番号：2906

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「化学コミュニケーションのフロンティア」

（領域設定期間）

平成29年度～令和3年度

令和元年6月

領域代表者 （京都大学・薬学研究科・教授・掛谷 秀昭）

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, 計：総括班以外の計画研究, 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	17H06400 化学コミュニケーション のフロンティア	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	掛谷 秀昭	京都大学・薬学研究科・教授	12
A01 計	17H06401 微生物間化学コミュニケ ーションの理解と有用生 物活性リガンドの開発	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	掛谷 秀昭	京都大学・薬学研究科・教授	3
A01 計	17H06402 菌類が関わる共生・寄生 における化学コミュニケ ーションの解明	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	河岸 洋和	静岡大学・グリーン科学技術研究所・ 教授	3
A01 計	17H06403 カイメン—共生微生物間 化学コミュニケーション の解析と有用共生微生物 の可培養化	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	松永 茂樹	東京大学・農学生命科学研究科・教授	2
A01 計	17H06404 ヒト-細菌叢間 化学コミ ュニケーションの理解と 炎症性腸疾患・がん・が ん免疫	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	西尾 和人	近畿大学・医学部・教授	4
A02 計	17H06405 天然 PKC リガンドに よる化学コミュニケーシ ョンの統合的理解と医薬 品シーズの開発	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	入江 一浩	京都大学・農学研究科・教授	3
A02 計	17H06406 天然物リガンドを利用し た生体膜経由の化学シグ ナル伝達機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	村田 道雄	大阪大学・理学研究科・教授	5
A02 計	17H06407 植物宿主特異的毒素にお ける化学コミュニケーシ ョンの理解と制御	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	上田 実	東北大学・理学研究科・教授	3
A02 計	17H06408 人工栄養素結合体の化学 シグナル	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	上杉 志成	京都大学・化学研究所・教授	2

A03 計	17H06409 時空間解析法による化学 コミュニケーション理解 と生物活性リガンドの高 次機能評価	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	菊地 和也	大阪大学・工学研究科・教授	1
A03 計	17H06410 人工知能を用いた化学コ ミュニケーション空間の 多様性と共通性の解明	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	榊原 康文	慶応義塾大学・理工学部・教授	3
A03 計	17H06411 A chemical genomics approach for understanding chemical communication	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	BOONE CHRLES	理化学研究所・環境資源科学研究セン ター・チームリーダー	2
A03 計	17H06412 プロテオミクスをベース にした化学シグナル解析 技術開発	平成 29 年度 ～ 平成 33 年度	長田 裕之	理化学研究所・環境資源科学研究セン ター・副センター長	1
総括・計画研究 計 13 件					
A01 公	18H04602 なぜネコはマタタビに反 応するのか？ マタタビ 活性物質の分子標的同一 と生理意義解明	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	宮崎 雅雄	岩手大学・農学部・准教授	1
A01 公	18H04607 腸内細菌叢による小腸内 分泌細胞の分泌機能制御	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	坪井 貴司	東京大学・総合文化研究科・教授	1
A01 公	18H04608 ストリゴラクトン機能制 御剤の選択性を利用した 根圏化学コミュニケーションの機構解明	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	中村 英光	東京大学・農学生命科学研究科・助教	1
A01 公	18H04610 母子間化学コミュニケーションの分子機構の解明	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	廣田 順二	東京工業大学・バイオ研究基盤支援総 合センター・准教授	1
A01 公	18H04612 植物病原糸状菌の生殖を 制御する宿主植物の化学 成分と制御機構・応用	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	小鹿 一	名古屋大学・生命農学研究科・教授	1

A01 公	18H04618 放線菌化学コミュニケーションの解明と休眠天然物覚醒法の開発	平成30年度 ～ 平成31年度	木谷 茂	大阪大学・生物工学国際交流センター・准教授	1
A01 公	18H04619 生殖戦略を決定する化学コミュニケーションの解明	平成30年度 ～ 平成31年度	渡邊 肇	大阪大学・工学研究科・教授	1
A01 公	18H04623 フザリウム属糸状菌がつかくる生理活性脂質リガンドの探索	平成30年度 ～ 平成31年度	櫻谷 英治	徳島大学・社会産業理工学研究部・教授	1
A01 公	18H04625 (廃止) 植物寄生性線虫-植物間コミュニケーションの実体解明	平成30年度	澤 進一郎	熊本大学・先端科学研究部(理)・教授	1
A01 公	18H04627 繊毛虫の生命現象における化学コミュニケーションの解明	平成30年度 ～ 平成31年度	臼杵 克之助	大阪市立大学・理学研究科・准教授	1
A01 公	18H04628 双方向性の化学コミュニケーションから探る異種微生物間相互作用	平成30年度 ～ 平成31年度	甲斐 建次	大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授	1
A01 公	18H04630 植物の被食害認識のための化学シグナル受容機構	平成30年度 ～ 平成31年度	有村 源一郎	東京理科大学・基礎工学部・教授	1
A01 公	18H04634 植物チロシンキナーゼを標的とするゲニステインのアレロパシー効果の分子機序の解明	平成30年度 ～ 平成31年度	根本 圭一郎	岩手生物工学研究センター・主任研究員	1
A01 公	18H04601 母親の行動を制御する化学コミュニケーション	平成30年度 ～ 平成31年度	室井 喜景	帯広畜産大学・獣医学部・准教授	1
A02 公	18H04599 緑膿菌選択的コミュニケーション分子の機能解明と創薬シーズへの展開	平成30年度 ～ 平成31年度	市川 聡	北海道大学・薬学研究院・教授	1

A02 公	18H04600 海洋生物のポリカチオン コミュニケーション戦略 の研究	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	酒井 隆一	北海道大学・水産科学研究院・教授	1
A02 公	18H04603 細胞膜に結合する天然物 リガンドの分子プローブ 化を基軸とした化学シグ ナル解析	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	叶 直樹	星薬科大学・医薬品化学研究所・教授	1
A02 公	18H04604 天然物リガンドの高機能 化に関する研究	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	有本 博一	東北大学・生命科学研究所・教授	1
A02 公	18H04606 海洋天然物と細胞骨格タ ンパク質との化学コミュ ニケーションの解析と応 用	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	木越 英夫	筑波大学・副学長、理事	1
A02 公	18H04609 蛍光プローブを活用した 活性イオウ分子産生酵素 の阻害剤の探索・創製	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	花岡 健二郎	東京大学・薬学系研究科・准教授	1
A02 公	18H04613 哺乳動物毒における化学 コミュニケーションの解 明	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	北 将樹	名古屋大学・生命農学研究科・教授	1
A02 公	18H04615 腸管免疫に関わる化学シ グナルの理解と制御を目 指したケミカルツールの 創製と機能解析	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	井貫 晋輔	京都大学・薬学研究科・助教	1
A02 公	18H04620 リポ多糖を介した腸内共 生菌と宿主間の化学コミュ ニケーションの理解と その応用	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	下山 敦史	大阪大学・理学研究科・助教	1
A02 公	18H04621 T1r 味覚受容体一味物 質分子間シグナリング構 造基盤の完全解明	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	山下 敦子	岡山大学・医歯薬学総合研究科（薬学 系）・教授	1
A02 公	18H04624 アレロパシーの理解に向	平成 30 年度 ～	新藤 充	九州大学・先導物質化学研究所・教授	1

	けた植物間コミュニケーションツール分子の開発	平成 31 年度			
A02 公	18H04626 化学シグナル伝達分子におけるアロステリック機構の動的構造基盤の解析	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	高橋 栄夫	横浜市立大学・生命医科学研究科・教授	1
A02 公	18H04629 大村天然化合物リガンドを用いたケミカルツール分子、医薬品シーズ分子の創生	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	砂塚 敏明	北里大学・北里生命科学研究所・教授	1
A02 公	18H04632 結核菌細胞壁脂質の化学生物学研究	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	細川 誠二郎	早稲田大学・理工学術院・准教授	1
A03 公	18H04605 化学シグナル解析に資するタンパク質分解光制御法の創出	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	小和田 俊行	東北大学・多元物質科学研究所・助教	1
A03 公	18H04616 化学物質の薬効・副作用発現を予測するプラットフォームの確立	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	金子 周司	京都大学・薬学研究科・教授	1
A03 公	18H04617 最適化アルゴリズムを用いたドラッグブルポケット構造の高速探索手法の開発	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	岩田 浩明	京都大学・医学研究科・特定助教	1
A03 公	18H04631 超高感度タンパク質-化合物アフィニティ検出技術を駆使した生物機能制御の実現	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	諸橋 賢吾	東京理科大学・理工学部・准教授	1
A03 公	18H04633 天然・合成ケミカルツール分子を利用した四重鎖核酸の統合機能解析	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	清宮 啓之	公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター・分子生物治療研究部・部長	1
A03 公	18H04636 深層学習と分子シミュレーションを用いた計算分子設計	平成 30 年度 ～ 平成 31 年度	齋藤 大明	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員	1

公募研究 計 34 件 (廃止 1 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（応募研究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。

【研究の学術的背景】

我が国の分子科学領域における天然物リガンド（生物活性を有する天然有機化合物）の探索・開発研究領域は国際的にも極めて高い水準にある。例えば、大村智博士（北里大）らにより開発された抗寄生虫薬イベルメクチンは、表現型スクリーニングにより放線菌から発見されたアベルメクチンをリード化合物として創製された生物活性リガンド（天然物リガンド・それをもとに開発した合成リガンドの総称）である。また、藤多哲朗博士（京大）らにより開発された多発性硬化症治療薬フィンゴリモドは、ツクツクボウシに寄生する冬虫夏草の一種でイサリア属菌が生産する ISP-1（マイリオシン）をリード化合物として展開された。この生物活性リガンドは、まったく新たな作用機序（スフィンゴシン 1-リン酸（S1P₁）受容体拮抗作用）をもち、基礎生物学の進展にも大きく貢献している。

一方で、これらいわゆる二次代謝産物の本来の生物学的意義は、ほとんど分かっていないのが現状であり、上述のアベルメクチンや ISP-1 の生産菌における真の生物学的意義でさえ解明されていない。一般的に抗生物質として利用されている天然物リガンドが、環境土壌中の微生物群集の中では最小生育阻止濃度（MIC）に達していない事実からも、これらの微生物が必ずしも他の微生物に対する「抗生」のために天然物リガンドを生産しているとは考えにくい。近年、これら天然物リガンドの本質的機能は、「抗生」ではなく、「共生」あるいは「共存」のための化学コミュニケーション（リガンドを起点としたシグナル伝達）であると考えられつつある。

これらの化学コミュニケーションは、微生物間のみならず、動植物—微生物間、ヒト—細菌叢間などでも同様の生物学的意義を担っていると考えられる。特に、ヒト—微生物間の化学コミュニケーションは、医学・薬学においても重要分野として認識されており、創薬研究に役立つ貴重な情報源となっている。一方、前述のように、医薬品として利用されてきた抗生物質の多くは強い選択毒性や強力な阻害活性によって生物間相互作用を劇的に変化させる化合物である。これに対して、化学コミュニケーションを介して機能する天然物リガンドは、複雑で繊細な生物間相互作用を保持しつつ、生物活性を発揮する。したがって、その解明には、従来の人工的な探索法やインビトロ作用機序解析に代わる新たな実験・解析手法と研究概念の創成が不可欠である。

【研究目的】

本研究領域では、これら研究上の課題を解決するために、関連分野を世界的にも先導している研究者を結集して、化学コミュニケーションの理解に適した革新的高次機能解析プラットフォーム（基盤）^{*1}の構築を行い、新たなコンセプトに基づいたケミカルツール分子・創薬シーズ開発を目指す。この革新的高次機能解析プラットフォームを活用することにより、化学コミュニケーションの中心を担う生物活性リガンドの探索・同定・機能解析、論理的設計・創製等に関して国際的にも格段にリードでき、「化学コミュニケーションの統合的理解」に重点を置いた革新的な学際融合領域の形成が可能になる。化学コミュニケーションの統合的理解は、天然物リガンドの真の生物学的意義の解明につながる。その成果に基づき、天然物リガンドを用いる研究の目標の一つである社会的価値の高い生物活性リガンド開発に関するパラダイムシフトを目指す。本研究領域は、生物は何のために二次代謝産物を生産するのかという、長年の天然物有機化学の謎にも迫るものであり、周辺分野への波及効果・インパクトも極めて大きい新たな学問分野の創成を目指すものである。

【本領域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点】

我々の周囲には多くの生物によって様々な共生・共存関係が営まれている。例えば、環境土壌中の微生物間の共生・共存の重要性は、土壌中に生存する微生物の約 1%程度しか人工培養できないこと、鉄キレーター（シデロフォア）を巡る siderophore piracy 戦略（自分自身でシデロフォアを生産できない微生物が周囲の微生物が産生するシデロフォアを自分自身の生存や物質生産に利用する戦略のこと）などから推察できる。一方、ヒトと微生物の共生・共存は、その精緻なバランスが崩れることによって病気の発症などに繋がり、植物と病原微生物の共生バランスの崩れは、世界の食料供給に大きなダメージを与え、食糧難を引き起こす主要因のひとつになりうる。また、土壌中における植物と土壌細菌の共生・共存は、栄養素のやり取りという重要な生理的意義を持ち、植物の生長に必須である。このように、精緻なバランスの上に成立している生物間共生・共存が、生物の健全な成長と生育に重要な役割をもっている。

このような生物間共生・共存は、主として化学シグナルを介する物質的コミュニケーションによって支えられている。化学シグナルとしては、揮発性有機化合物であるフェロモンがよく知られており、化学合成したフェロモンを利用した有害昆虫の生態学的防除などが実用化されている。一方で、高等生物の多くは、生物間コ

コミュニケーションに非揮発性有機化合物を用いているが、その物質的実体が解明された例はきわめて少なく、また、これらを利用した生態学的共生制御は未だ実用の域に達していない。これは主として、物質的実体としての天然物リガンドの解明やそれを起点とした作用機構に基づく統合的理解が国際的にも極端に遅れていることに起因している。本領域で推進する自然環境下での生態学的実体に基づく共生・共存制御は、大きな社会的意義をもつ学問領域であり、自然環境における生物間コミュニケーションの解明と制御を主体とした「分子社会学」ともいべき新しい学問分野を切り拓く端緒となることが期待できる。

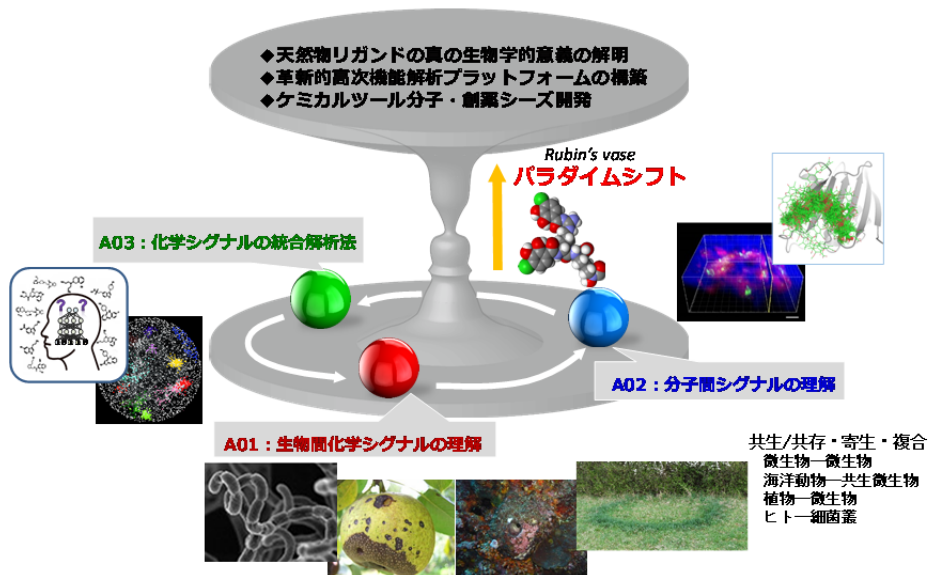
化学コミュニケーションの統合的理解に基づくことにより、社会的価値の高い生物活性リガンド開発に関するパラダイムシフトを目指した本領域は、理工系領域を中核とし、化学、工学、生物学、農学、薬学、生命科学、情報科学などを融合させた学際研究分野の一層の飛躍的展開を目指すものである。すなわち、生体分子科学分野関連研究領域において、国際的にも格段にリード可能な「生物活性リガンドを起点とした化学コミュニケーションのフロンティア」領域を構築するものである。

微生物間、植物—微生物間、海洋動物—共生微生物間、ヒト—微生物間、内因性生物活性リガンドなどの化学コミュニケーションを真に理解するためには、新規な生物現象の発見、天然物リガンドの探索・同定、化学シグナルの予測・実証・解析・高次機能化など、いずれの研究過程においても対応する研究分野における優れた最新の知識・テクノロジーを相互に連携させ展開することが必須である。特に、化学コミュニケーションの起点を担う生物活性リガンドの一次シグナルを誘起する生物活性リガンドの標的因子（受容体や生体内物質）の物理的相互作用解析法、遺伝学的相互作用解析法、インフォマティクスの予測法、時空間的解析法などは、本領域代表を含めて計画班員らのオリジナルな画期的手法が数多くあり国際的にも高く評価されている。すなわち、5-SOxT (5-sulfonyl tetrazole) プローブ法・TAL (thiourea-modified amphiphilic lipid) プローブ法 (掛谷)、固体核磁気共鳴スペクトル (NMR) 法 (村田)、釣り竿法 (上杉)、エナンチオディファレンシャル法 (上田)、機能可視化時空間解析法 (菊地)、ケミカルゲノミクス法 (酵母破壊株ライブラリー活用・ハイスループット変異同定など) (Boone)、COPICAT (Comprehensive predictor of interactions between chemical compounds and target proteins) 法 (榎原)、化合物アレイ法・ChemProteoBase 法 (長田) などである。本領域において、これらの手法を結集・統合、進化させ構築する革新的機能高次解析プラットフォームを領域内連携を活用して、「化学コミュニケーションの統合的理解」のために自由自在に活用できるようになる相乗効果は計り知れない。

以上のように、本学術領域の推進は、上記学問分野のそれぞれの垣根を超越し、革新的・創造的な学問分野である天然物の生命情報科学を機軸として、自然環境における生物間コミュニケーションの解明と制御を主体とした「分子社会学」ともいべき新しい学問分野を切り開く礎になることが期待できる。この展開において、従来個々の研究者が考案し世界的にも高い研究水準を築き上げてきた天然物探索技術を新技術との融合で太く繋ぎ直し、日本の資源とも言うべき天然物リガンドの研究素材を機軸として、世界における化学コミュニケーション研究のパラダイムシフトを目指す。

化学コミュニケーションのフロンティア

◆独創性の高い基礎科学研究を基盤として、医療・農業・食糧分野への貢献
◆天然物の生命情報科学を機軸にした「分子社会学」の創成へ



(用語説明)

*1 革新的高次機能解析プラットフォーム (基盤): 化学シグナルの物理化学的解析手法・時空間的解析手法、ならびに化学シグナルを複合的に解析するためのケミカルプロテオミクスの解析手法・ケミカルゲノミクスの解析手法・人工知能 (AI) による情報論的解析手法などを統合したプラットフォーム。

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。

本研究領域では、「化学コミュニケーションの統合的理解」のパラダイムシフトを目指し、化学コミュニケーションの中心を担う生物活性リガンドの探索・同定・機能解析ならびに標的指向型表現型スクリーニングの構築・実証を行う A01 生物間化学シグナルの理解、生物間化学コミュニケーションの基盤となる分子間シグナルの理解・制御を目指して論理的創製・物理化学的アプローチを行う A02 分子間シグナルの理解、化学コミュニケーションの中心を担う生物活性リガンドの探索・同定・機能予測・機能解析を高感度かつ高効率に展開するためのシステム構築を行う A03 化学シグナルの統合解析法からなる 3 つの研究項目を設置した。さらに、A01~A03 班を総括組織のもとで有機的に連携させることで、異分野融合研究や共同研究を促進している。以下に、研究の進展状況を研究項目ごとに記す。

【研究項目 A01 生物間化学シグナルの理解】

【設定目的】

研究項目 A01 は、さまざまな独創的な生物現象・表現型スクリーニングに着目し、それらにおける化学コミュニケーションを担う新規天然物リガンドの探索・同定・機能解析などオリジナリティーに溢れる研究を行う。異なる 2 種類の放線菌の複合培養によってのみ生産される新規天然物リガンド生産における微生物間の化学コミュニケーションの解析と有用生物活性リガンドの開発（掛谷）、菌類が関わる共生・寄生における化学コミュニケーションの解析（河岸）、カイメン（海洋動物）と共生微生物間の化学コミュニケーションの解析（松永）、ヒト一細菌叢間の化学コミュニケーションの解析（西尾）などに関する研究である。各計画班員は、微生物二次代謝産物、植物・キノコ・変形菌代謝産物等の二次代謝産物、海洋生物代謝産物等の探索研究・精密構造解析研究、さらにはバイオインフォマティクスを駆使した統合オミクス解析研究に優れた実績を有するエキスパートであり、既に構造多様性に富んだ多くの新規天然物リガンドを保有している。いずれの研究も A01/A02/A03 班との連携（分子設計シーズの提供/化学コミュニケーション分子の入力等）による生物活性リガンドの探索・同定・機能予測・機能解析を遂行し、生物活性リガンドの供給、詳細な構造活性相関研究による天然物リガンドを凌駕する生物活性リガンドの開発を行う。

【現在までの進展状況】

掛谷らは、微生物間化学コミュニケーションの理解・制御に向けて、放線菌 *Streptomyces* sp. HEK616 とミコール酸含有細菌 *Tsukamurella* sp. TO-B0596 の複合培養によって生産される 5aTHQs 及び streptoaminals の生合成遺伝子クラスターを解明した。さらに、5aTHQs の作用機序解析の結果、5aTHQs の凝集体形成と生物活性発現の関連を明らかにし、二次代謝産物生産の意義に迫りつつある（Boone（計画・A03）らとの共同研究）。一方、がんと宿主の化学コミュニケーション阻害を指向した水溶性プロドラッグ型抗がん剤 CMG の創製に成功し、*in vivo* における抗腫瘍効果を明らかにし、今後、GMP 製剤の剤型確立及び非臨床試験などを行い、CMG を用いた first-in-human (FIH) 治験の礎を築いていく予定である（西尾（計画・A01）らとの共同研究）。さらに、極微量のペプチド系化学コミュニケーション分子などに含有されるアミノ酸の絶対立体化学の決定に適した従来法の 50 倍以上の高感度アミノ酸光学分割ラベル化剤の開発に成功し、本手法は汎用性が期待される。

河岸らは、フェアリーリングを惹起する化学コミュニケーション分子として得られた 3 つのフェアリー化合物 (fairy chemicals, FCs), 2-azahypoxanthine (AHX), imidazole-4-carboxamide (ICA), 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH) のうち AHX と AOH は普遍的に植物に内生していることを明らかにした。さらに、これらフェアリー化合物の簡便な高感度検出法を開発し、ICA も植物に内生していることを証明しその生合成経路も明らかにし、「フェアリー化合物は、新しい植物ホルモンである」ことを提唱している。一方、AHX の aryl 誘導体を合成し、AHX よりも強い活性を示す生物活性リガンドを見出した。

松永らは、八丈島産カイメン *Theonella swinhoei* (TSY (内部が黄色の *T. swinhoei*)) 中における化合物の個体別分布を調べた結果、TSY 中に、共生微生物として第三の *Entotheonella* の存在を明らかにした。また、*Entotheonella* が生合成に関与しない化合物 (aurantoside) の生産者が、Chloroflexi 門に近い新規微生物であることを示した。一方、Mycale 属カイメンから放出された胚の飼育を続けた結果、1 年後に成体となり次世代の胚を放出し、この胚からも成体を得ることができた。カイメンのメタゲノム解析の結果、mycalolide の生合成遺伝子を発見するとともに、Verrucomicrobia 門と近縁の新規微生物を生産者として同定した。水槽内での飼育が困難と考えられていた TSY および TSW (内部が白色の *T. swinhoei*) の水槽中での飼育に世界で初めて成功した。*Entotheonella* を導入した中空糸膜をカイメン中に挿入したところ、*Entotheonella* の塊を認められたことから、中空糸膜法が有効であることが示唆された。

西尾らは、ヒト一細菌叢間の化学コミュニケーションの理解・制御を指向して、炎症性腸疾患患者の腸内細菌

菌叢の解析から特有の細菌叢プロファイルを見出した。また、潰瘍性大腸炎関連大腸癌の発生に関連すると考えられる癌遺伝子ガンキリンについて大腸炎発生との関連を検討した結果、小腸粘膜でのガンキリン欠損により、大腸炎を増悪させることを明らかにした。一方、中枢神経系 (CNS) 炎症性疾患である多発性硬化症 (MS) の発症に対する腸内細菌叢の影響の検討として、MS 様病態モデルを用いた宿主-腸内細菌叢間の相互作用解析を進め、MS 様病態モデルにおける細菌叢の多様性を明らかにした。さらに、MS の実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルに対して、掛谷ら (計画・A01) が開発中の水溶性プロドラッグ型クルクミン CMG の活性本体であるクルクミンの薬効検討を行い実験モデルの臨床症状の軽減が認められている。

以上、微生物間、植物—微生物間、カイメン—共生微生物間、ヒト—細菌叢間などにおける化学コミュニケーションの理解・制御に向けて、天然物リガンドの生物学的意義の解析や天然物リガンドを凌ぐ生物活性リガンドの創製など、当初の計画に対して概ね順調、あるいは想定以上に進展している。

【研究項目 A02 分子間シグナルの理解】

【設定目的】

研究項目 A02 は、生物間コミュニケーションの基盤となる分子間シグナルの理解を目指して、化学コミュニケーションを司る天然物リガンドの標的因子 (タンパク質、生体物質等) との相互作用を A01/03 班と連携して行う。また、取得した相互作用情報等をもとにした論理的戦略を活用し、分子間シグナルを高度に制御可能な生物活性リガンドの創製を行う。

具体的には、天然プロテインキナーゼ C (PKC) リガンドの単純化アナログによる化学シグナル解析 (入江)、高度な物理化学的手法 (結晶 X 線解析、固体 NMR 法等) による天然物を利用した生体膜由来の化学シグナルの解析 (村田)、植物宿主特異的毒素をツールとした植物免疫応答の分子機構やタンパク質間相互作用 (PPI) の制御を含む化学シグナルの解析 (上田)、天然物と合成化合物の中間に位置する新概念のリガンドである人工栄養素結合体による新規生物活性リガンドの創製 (上杉) などに関する研究である。いずれの研究課題も、精密有機合成化学を専門とする研究代表者/研究分担者を配置し、天然物リガンドを凌駕する生物活性リガンドの開発を目指し、A01/03 班と共同して (分子の提供、化学コミュニケーション分子の標的同一と化学シグナルの解析、人工知能 (AI) を利用した新規リガンドの分子設計など)、これらの生物活性リガンドの化学シグナルの統合的解析に挑む。

【研究の進展状況】

分子間シグナルの理解に関する現在までの研究成果として、PKC リガンドの単純化アナログ・10-Me-Aplog-1 による各種がん細胞に対する増殖抑制活性が、PKC α および δ アイソザイムの活性化によって引き起こされていること (入江、井本 (分担 A01) の共同研究)、抗真菌作用を有する環状ペプチド theonellamide とステロールとの結合様式が、水溶性の高い 25-ヒドロキシコレステロール (25-HC) を用いた溶液 NMR 解析によって明らかになったこと (村田、掛谷 (計画 A01)、松永 (計画 A01) の共同研究) などが挙げられる。

一方、分子間シグナルを高度に制御可能な生物活性リガンドの創製に関する研究成果として、化学コミュニケーション分子としてのフグ毒テトロドトキシンの生合成前駆体と考えられる分子 Cep-212 と Cep-210 の両鏡像体の全合成 (村田)、植物宿主非特異的毒素の構造をベースとした論理的分子設計による、植物の生長に影響せず、病原菌感染防御応答のみを活性化する植物ホルモン受容体バイアス型アゴニストの開発 (上田、齋藤 (公募 A03) の共同研究) などが挙げられる。特に後者については、植物の病原菌感染耐性を強化する画期的な植物免疫活性化剤の開発に繋がるものと期待される (Nat. Commun. 2018)。また、有用な天然物リガンドの単離・同定に関して、電位依存性 Na⁺チャンネルに作用する化合物を簡便に探索する方法を用いた、海綿、サンゴなどの海洋生物由来のセンブレン類の同定や (村田)、数種の植物宿主選択的毒素に共通する構造単位を基にした合成ケミカルライブラリーから、モデル植物イネ (*Oriza sativa*) に毒性を示し、別種のモデル植物シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) には毒性を示さないモデル植物間宿主選択的毒素 Ile-EDA を発見したことなどが挙げられる (上田)。

さらに、創薬シーズ等への展開可能な研究例として、潜伏しているヒト免疫不全ウイルス (HIV) の排除のための Shock and Kill 療法におけるウイルス再活性化剤としての PKC リガンド・10-Me-Aplog-1 がある (入江、京大ウイルス研・明里の共同研究)。10-Me-Aplog-1 は BET 阻害剤 JQ1 と併用することにより、潜伏 HIV-1 を再活性化するとともに、10-Me-Aplog-1 の細胞毒性が顕著に低下したことから、10-Me-Aplog-1 は Shock and Kill 療法に使える新しい latency reversing agent になる可能性が期待される。また上杉は、脂質、アミノ酸、糖質、核酸、ビタミン、代謝物などの内因性分子の複数を化学結合させた栄養素結合体の化合物ライブラリーの合成に成功し、その中から、Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP) 転写因子の活性化を阻害する化合物 DHG 及び免疫を賦活する化合物 F1D を同定している。

以上、応募時に設定した研究対象に対して、リガンドと標的分子との相互作用解析に基づく分子間化学シグ

ナルの理解を目指した研究が、順調に進展している。生物活性リガンドの単離や合成研究も応募時の研究目的に合致した方向で進んでいる。一部の計画研究においては、天然リガンドを凌駕する生物活性リガンドの同定に成功しており、今後の発展が大いに期待される。

【研究項目 A03 化学シグナルの統合解析法】

【設定目的】

研究項目 A03 では、A01/A02 班において発見された天然物リガンドおよび創製された生物活性リガンドの機能予測・実証及び機能解析を行うための革新的プラットフォームの構築・高度化をバイオイメージング・インフォマティクス・ケミカルゲノミクス・ケミカルプロテオミクス等を機軸として展開する。「生体内機能可視化プローブを利用した時空間解析法の確立」（菊地）、「生物活性リガンドの標的因子予測と化学コミュニケーション空間の解析法のシステム化」（榊原）、「酵母遺伝学を基盤としたケミカルゲノミクス解析法の確立」（Boone）、「細胞形態やプロテオーム変化を基に薬剤の細胞応答を解析する手法（ChemProteoBase）および改変 CETSA 法による化学シグナル解析のシステム化」（長田）を行うことを目的としている。

また、A03 班では他班との共同・連携によって、A01/A02 班で発見・合成された生物活性リガンド標的因子（受容体や生体内因子）の探索・同定・機能予測・機能解析研究を推進することも目的としている。A01/A02 班によって行われる天然物リガンドを生物活性リガンドへ高次機能化する過程では、膨大な構造活性相関データの人工知能（AI）による情報論的解析・予測、ならびに革新的 *in silico* 解析、すなわち、A03 班から A01/A02 班へのコミュニケーション情報のフィードバックが重要な役割を果たす。

【研究の進展状況】

現在までに、化学プローブを用いた生体内における化学コミュニケーションの動作原理の可視化技術（菊地）、人工知能（AI）分野における機械学習手法を利用した生物活性リガンドの重要部分構造を抽出する手法（榊原）、出芽酵母の非必須遺伝子破壊株ライブラリーから化合物の標的機能を予測・同定するツール、ならびにケミカルゲノミクスデータの解析パイプラインの確立（Boone）、ChemProteoBase のデータベースの拡張、ならびに改変 CETSA（2DE-CETSA）の解析系の構築（長田）といった解析プラットフォームの構築・高度化に成功している。また、これらのプラットフォームを用いて、生体内の破骨細胞活性、プロトンポンプの機能や、生細胞における DNA メチル化動態の蛍光イメージングによる時空間解析（菊地）、深層学習モデルの一種である畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を用いた、タンパク質との相互作用に重要な部分構造の自動検出と高精度化（榊原）、ケミカルゲノミクスプロファイリングによる抗真菌剤 NPD6433 の標的分子の予測（Boone）、高度化した ChemProteoBase による、Unantimycin A や NPD2381 といった抗がん剤シーズ化合物のミトコンドリアへの作用、標的的同定（長田）を達成しており、当該研究項目で構築した機能解析プラットフォームが天然物・生物活性リガンドの評価に有用であることを実証しつつある。

また、上述の高次機能解析プラットフォームを用いた A01/A02 班との共同研究も順調に進展しており、一例として、榊原グループが構築しているグラフ畳み込みネットワークに基づく相互作用予測システムを用い、入江グループ（A02 班）が持つ独自の Protein Kinase C（PKC）アッセイデータと文献データから学習を行うことで新規リガンドを探索し、既知リガンドとは骨格構造の異なる新規リガンド候補を多数見出している。また、学習と予測をやり直すというフィードバックを数回繰り返すことで予測結果を改善した。このほかにも A01/A02/A03 班との共同研究が多数実施されており、天然物リガンドの探索研究が融合展開されている。

以上、化学コミュニケーションの統合的理解に最適な革新的高次機能解析プラットフォームが構築されつつあり、当初の計画に対して概ね順調、あるいは想定以上に研究が進んでいる。

【研究項目横断型研究の進展状況】

人工知能分野における深層学習を応用することで、生物活性リガンドとその相互作用や化学シグナルに関わる膨大な情報を統一的に表現するモデル（化学コミュニケーション AI プラットフォーム）の開発を目指している。その中で、榊原（計画・A03）を中心に、掛谷（計画・A01）、上杉（計画・A02）、井貫（公募・A02）、砂塚（公募・A02）らが実際に保有する約 30,000 個の化合物のケミカルスペースの多様性を、深層学習手法である Deep Auto Encoder（自己符号化器）に PCA 解析（主成分分析）を組み合わせた手法により、Drug Bank DB（認可薬データベース）と比較して可視化することに成功した。今後、化合物タンパク質相互作用を予測する深層学習手法に、タンパク質タンパク質相互作用および化合物ネットワークのオミックスデータを導入することで、マルチオミックス統合モデルを構築し、予測精度を向上させ、領域内の共同研究支援体制をより充実させる予定である。

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。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項（公開）>

本研究領域は、日本が国際的優位性を誇る天然物化学を情報科学、ケミカルバイオロジー、生命科学と融合させることにより、天然物リガンドを介する生物間の化学コミュニケーションを統合的に理解しようとする意欲的な提案である。従来の枠組みを超えた、個人研究では達成できない目標が掲げられており、新学術形成の妥当性は高い。「抗生ではなく共生・共存のための化学コミュニケーション」という斬新な視点に立ち、なぜ生物が二次代謝物を生産するのかという長年の謎に迫ることで、天然有機化合物を介した生物間コミュニケーションの解明と制御に関する新しい学理の構築が期待される。また、これらの研究を通して創薬シーズとなり得る新規な生物活性リガンドが開発されるため、社会的な波及効果をもたらす可能性もある。研究組織は、生物間化学シグナルの理解、分子間シグナルの理解、化学シグナルの統合的解析法という3つの階層に実績のある研究者を配置し、12の計画研究が組織されている。人工知能や情報科学の利用も含めたこれらの計画研究が本研究領域の目的に向かって協働すれば「分子社会学」と言える新しい学問分野の創出に繋がると考えられる。(1) 個別研究の寄せ集めにならないように、領域内の有機的連携をより一層強化することが望まれる。

また、若手研究者育成や設備の共有化にも配慮がなされており、国際ネットワークを通じた共同研究や連携が計画されている点は高く評価できる。公募研究においては、萌芽的で意欲的な研究を重視することから領域推進に効果的に寄与すると期待できる。

(1)

総括班及び国際活動支援班からなる総括組織のもと、3つの研究項目（A01 生物間化学シグナルの理解, A02 化学シグナルの理解, A03 化学シグナルの統合的解析法）を設定し、領域代表者がリーダーシップを発揮して、総括班・班会議、領域全体会議などで常に領域の目指す方向性である「化学コミュニケーションの統合的理解」を共通の目的として、異分野融合連携・共同研究の支援・促進を行っている。例えば、計画研究代表者及び公募研究代表者が一堂に会し、守秘義務誓約を行い、相互理解や問題点把握のために全員発表を義務付けた第一回領域リトリート会議（2018.8.16-17, 京都）などを企画・実施した。現在までに、本報告書内、「6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況」に記載の通り、本領域内で66件の共同研究が進行中であり、今後も有機的連携を一層強化していく。

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]

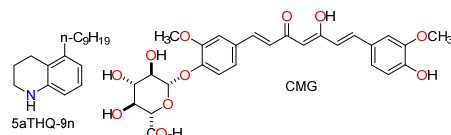
(3 ページ以内)

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 生物間化学シグナルの理解】

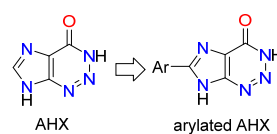
A01-1（計画・掛谷）

微生物の複合培養によって生産される 5aTHQs 及び streptoaminals の生合成遺伝子クラスターを解明し (*Org. Biomol. Chem.* 2019)、一方、5aTHQs の二次代謝産物生産の意義を提唱した (論文投稿中, Boone (計画・A03) らとの共同研究)。また、革新的水溶性プロドラッグ型抗がん剤 CMG の創製に成功した (*Biol. Pharm. Bull.* 2017)。極微量のペプチド系化学コミュニケーション分子などに含有されるアミノ酸の絶対立体化学の決定に適した汎用性のある高感度アミノ酸光学分割ラベル化剤の開発に成功した (特願 2019-081766)。



A01-2（計画・河岸）

フェアリー化合物 (fairy chemicals, FCs) として発見した AHX, ICA, AOH の簡便な高感度検出法を開発して、AHX と AOH は普遍的に植物に内生していること、ICA も植物に内生していることを証明し、その生合成経路も明らかにした (*Sci. Rep.* 2019)。一方、AHX よりも強い活性を示す類縁化合物を創製することに成功した (*Org. Lett.* 2018)。



A01-3（計画・松永）

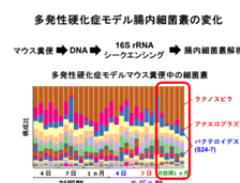
多様な有用生物活性物質を含む *Mycale* 属カイメンにおける化合物生産機構の解析を進め、カイメンの実験室内での再生産に世界で初めて成功するとともに、トリスオキサゾール類の生産微生物ならびにその生合成遺伝子を明らかにした (論文準備中)。



シャーレに着床し成長した *Mycale* sp.

A01-4（計画・西尾）

炎症性腸疾患および炎症が介在する消化器がん、多発性硬化症に焦点をあて、微小環境における宿主と細菌叢との相互作用を解析するために、腸内細菌叢プロファイル解析した結果、各病態特有の細菌叢プロファイルを明らかにした (論文準備中)。

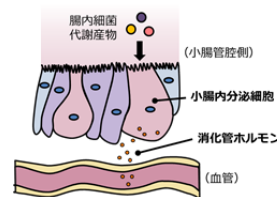


A01-5（公募・宮崎）

ネコの化学シグナルの受容機構の理解に向けて、尿中におい物質の網羅的な解析とにおい識別能力について明らかにした。ネコ尿から検出された数百に及ぶ揮発性化合物を多変量解析して、個体差や経時変化のパターンを明らかにし、またネコが同種の尿のにおいの個体差や経時変化を識別できることを行動学的に立証した。(論文投稿中)。

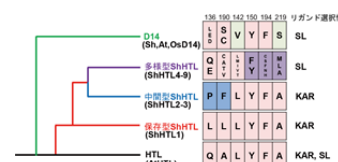
A01-6（公募・坪井）

宿主のエネルギー摂取や認知機能に関与すると予想される腸内代謝産物を消化管内分泌細胞に投与し、消化管ホルモン、特に摂食に関与するグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分泌に関与する腸内細菌代謝産物の同定を試みた結果、大豆ペプチドから腸内細菌によって産生されるエクオールが GLP-1 分泌を抑制することを明らかにした (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018)。



A01-7（公募・中村）

ストリゴラクトンアゴニスト、アンタゴニスト化合物の作用の汎用性と特異性を解析する基盤として、根寄生植物におけるストリゴラクトン受容に係わる HTL/D14 ファミリーの立体構造を決定し、発現解析やストリゴラクトン親和性・加水分解活性の検討を行った。ストライガの3つのクレードに属する HTL タンパク質と D14 タンパク質が、高いアミノ酸配列の相同性にも関わらず発芽誘導物質に対する選択性が異なる理由を、構造の比較解析により説明した (*Nat. Commun.* 2018)。



A01-8（公募・廣田）

脊椎動物におけるフェロモンを介した化学コミュニケーション機構の理解に向けて、新たに同定したフェロモン受容体候補分子 ancV1R のマウスおよびネッタイツメガエルにおける遺伝子発現パターン解析し、典型的 V1R や V2R 遺伝子との共発現など、ancV1R が従来の V1R にない特徴を有することを明らかにした (*Mole. Biol. Evol.* 2018) , 公募・A01 宮崎との共同研究)

A01-10 (公募・甲斐)

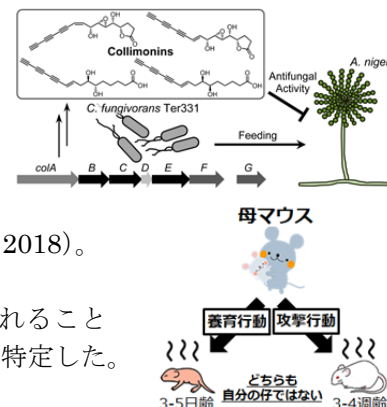
細菌と真菌間で機能する化学コミュニケーション分子として、非常にユニークな化学構造を有する細菌性ポリイン collimonin 類の単離・構造決定に成功した (*Org. Lett.* 2018)。

A01-11 (公募・有村)

ミントの近傍で香りを受容したダイズやコマツナ葉では、エピジェネティクス制御機構を介して防御応答が活性化されることを明らかにした (*Plant J.* 2018)。

A01-12 (公募・室井)

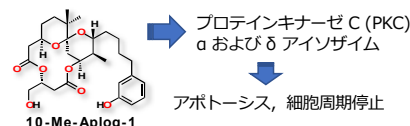
母マウスの攻撃行動は副嗅覚系で受容される化学シグナルによって誘起されることを明らかにし、母マウスの養育行動と攻撃行動を相反的に制御する神経回路を特定した (*Neuroscience*, 2019)



【研究項目 A02 分子間化学シグナルの理解】

A02-1 (計画・入江)

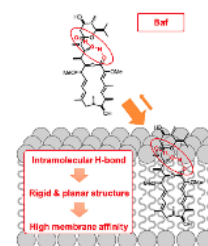
10-Me-Aplog-1 のがん細胞増殖抑制に関わるプロテインキナーゼ C (PKC) アイソザイムとして、PKC α および PKC δ を同定し、それらの様々ながん細胞における発現量を定量した (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018, 井本 (分担・A01) との共同研究)。



A02-2 (計画・村田)

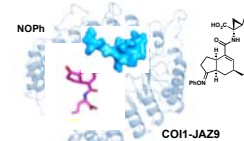
V-ATPase の阻害剤であるバフィロマイシン (Baf) と膜との特徴的な相互作用が生物活性の一部に寄与する可能性を示唆する知見を得た (*Bioorg. Med. Chem.* 2019)。

化学コミュニケーション分子としてのフグ毒テトロドトキシンの生合成前駆体と考えられる分子 Cep-212 と Cep-210 の両鏡像体を全合成した (*Org. Lett.* 2019)。



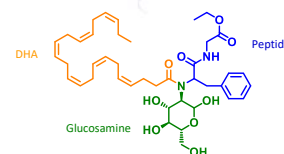
A02-3 (計画・上田)

植物宿主非特異的毒素の構造をベースに論理的分子設計を行い、植物の生長に影響せず、病原菌感染防御応答のみを活性化する植物ホルモン受容体バイアス型アゴニストを開発した (*Nat. Commun.* 2018, 斎藤 (公募・A03) との共同研究, 国際共同研究)。



A02-4 (計画・上杉)

脂質、アミノ酸、糖質、核酸、ビタミン、代謝物などの内因性分子の複数を化学結合させた栄養素結合体の化合物ライブラリーの合成に成功した。その中から、SREBP転写因子の活性化を阻害する化合物DHGを同定した (特願2019-007537)。



A02-5 (公募・酒井)

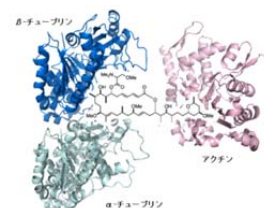
沖縄産海綿 *Spongosorites* sp に含まれる分子量 110kDa のタンパク質 soritesidin (SOR) を単離し、その細胞毒性がパリトキシンやマイトトキシンを上回る強力なものであることを見いだした (*Marine Drugs* 2019)。

A02-6 (公募・有本)

オートファジーを呼び寄せるキメラ分子 AUTAC を開発し応用展開した (論文投稿中)。

A02-7 (公募・木越)

海洋産抗腫瘍性物質アプリロニンAと同様のタンパク質間相互作用を誘導する簡略化アナログを設計・合成した。その結果、合成工程数を削減したアナログにおいて、天然品と同様の作用機序による腫瘍細胞増殖阻害活性を再現することができた (*Chem. Commun.* 2018)。

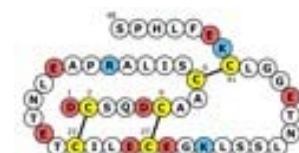


A02-8 (公募・花岡)

活性イオウ分子である H₂S や sulfane sulfur をそれぞれ検出する蛍光プローブの供与及びディスカッションを通して、Nアセチルシステインの抗酸化作用や細胞保護作用のメカニズムを明らかにすることに成功した (*Cell Chem. Biol.* 2018, 国際共同研究)。

A02-9 (公募・北)

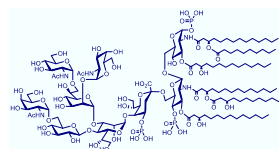
有毒哺乳類の一種トガリネズミ由来の新規麻痺性神経毒ペプチド 2 種を発見し、その一次構造と Ca チャネルに対する開口活性を明らかにした。(投稿準備中)。



A02-10 (公募・井貫)

腸管免疫における化学コミュニケーションの理解と制御を目指し、スフィンゴシン 1 リン酸産生経路の鍵酵

素であるスフィンゴシンキナーゼ (SphK) 阻害剤の開発を行った。海洋天然物 jaspine B の構造活性相関研究を基に、SphK のアイソフォームの一つである SphK2 に対する選択的阻害剤を取得することに成功した (*Chem. Pharm. Bull.* 2018)。



A02-11 (公募・下山)

共生菌リポ多糖の化学構造決定と活性中心リポド A およびアシル鎖パターンの異なる類縁体の化学合成を世界で初めて達成した (投稿準備中)。

A02-12 (公募・山下)

味覚受容体 T1r1-T1r3 味物質認識領域について、同定した味物質が結合した状態の結晶化条件を新たに見だし、2.8Å 分解能の X 線回折を示す結晶を得ることができた。ごく最近、結晶構造の解明に成功した (投稿準備中)。



【研究項目 A03 化学シグナルの統合解析法】

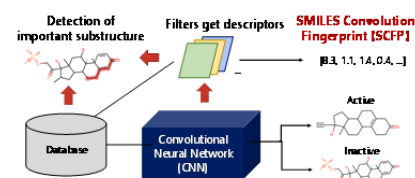
A03-1 (計画・菊地)

赤色蛍光を示す破骨細胞活性イメージングプローブを開発し、破骨細胞のプロトンポンプの動態と機能の解析を行った。また、イメージングを指標にして、プロトンポンプの機能を阻害する薬剤の効果をリアルタイムで解析した (*ACS Cent. Sci.* 2019)。



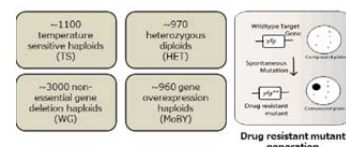
A03-2 (計画・榊原)

深層学習モデルの一種である畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いて、生物活性リガンドの重要部分構造を抽出する手法の開発に成功し、最新の深層学習手法よりも高い精度で化合物-タンパク質相互作用の予測を達成した (*BMC Bioinformatics*, 2018)。



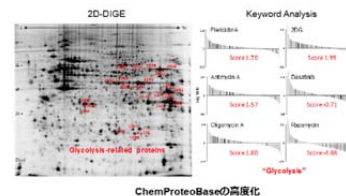
A03-3 (計画・Boone)

出芽酵母の非必須遺伝子破壊株のセットを用いたケミカルジェネティクスツールを開発し (*Nat. Chem. Biol.* 2017)、拡張した変異株ライブラリーを用いて高精度で化合物標的を予測できる系を構築した (投稿準備中, 国際共同研究)。



A03-4 (計画・長田)

ChemProteoBase の高度化により、Unantimycin A, NPL40330 の標的がそれぞれミトコンドリア呼吸鎖複合体 III、複合体 I であることを明らかにした (*Biochim Biophys Acta*, 2019)。ヒトヨタケ類から、ヒトヨボディン A を単離し、その絶対立体配置を有機合成と単結晶 X 線結晶構造解析により完全に決定した (*Org. Lett.* 2018)。

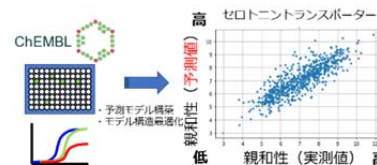


A03-5 (公募・小和田)

大腸菌由来ジヒドロ葉酸還元酵素 (eDHFR) に対する光応答性阻害剤を開発し、酵素反応を光照射により可逆的に制御することに成功した。 (*ChemBioChem*, 2019, 特願 2018-165991)。

A03-6 (公募・金子)

抗うつ薬の作用標的であるセロトニントランスポーター、および依存性薬物の作用標的であるドパミントランスポーターへの薬理作用を高精度で予測するモデルを開発した (投稿準備中)。

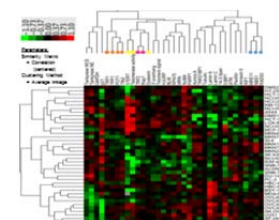


A03-7 (公募・岩田)

バーチャルスクリーニングに用いる最適なポケット構造を持つタンパク質構造を、最適化アルゴリズムによって探索する手法の高速化を達成した (投稿準備中)。

A03-8 (公募・諸橋)

次世代シーケンス技術と情報科学的解析アプローチにより、フラボノイドと結合するアミノ酸配列候補を数千種類同定した (投稿準備中)。



A03-9 (公募・清宮)

四重鎖核酸安定化化合物などのテロメア相互作用ケミカルツール分子のプロファイリングを可能にする “Telomere Fingerprint Database” を構築・拡充した (*Sci. Rep.* 2018)。

A03-10 (公募・齋藤)

植物の病原菌感染を防ぐ画期的な植物免疫強化剤を開発した (*Nat. Commun.* 2018, 上田 (計画・A02) との共同研究)。脂質 2 重層膜への他の分子添加によるダイナミクス変化を評価・解析することに成功した (*J. Phys.: Conf. Ser.* 2018)。

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>（すべて査読有）

研究項目 A01 生物間化学シグナルの理解

A01-1（計画・掛谷）（計 13 件）

- ◎▲1) Ozaki, T., Sugiyama, R., Nishimura, S., Asamizu, S., Katsuyama, Y., *Takeya, H., *Onaka, H. Identification of the common biosynthetic gene cluster for both antimicrobial streptoaminals and antifungal 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Org. Biomol. Chem.* 17, 2370-2378, 2019. [Hot article selection]
- ◎▲2) Ozawa, H., Imaizumi, A., Sumi, Y., Hashimoto, T., Kanai, M., Makino, Y., Tsuda, T., Takahashi, N., *Takeya, H. Curcumin β -D-glucuronide plays an important role to keep high levels of free-form curcumin in the blood. *Biol. Pharm. Bull.* 40, 1515-1524, 2017. [プレス発表]

A01-2（計画・河岸）（計 23 件）

- ◎▲1) Kitano, H., Choi, J-H., Ueda, A., Ito, H., Hagihara, S., Kan, T., Kawagishi, H., Itami, K., Discovery of plant growth stimulants by C-H arylation of 2-azahypoxanthine, *Org Lett.*, 20, 5684-5687, 2018. [プレス発表]
- ◎▲2) Takemura, H., Choi, J-H., Matsuzaki, N., Taniguchi, Y., Wu, J., Hirai, H., Motohashi, R., Asakawa, T., Ikeuchi, K., Inai, M., Kan, T., Kawagishi, H., A fairy chemical, imidazole-4-carboxamide, is produced on a novel purine metabolic pathway in rice, *Sci. Rep.*, in press.

A01-3（計画・松永）（計 7 件）

- ▲1) Suo, R., *Takada, K., Kohtsuka, H., Ise, Y., Okada, S., *Matsunaga, S. Miuramides A and B, Trisoxazole Macrolides from a Mycale sp. Marine Sponge That Induce a Protrusion Phenotype in Cultured Mammalian Cells. *J. Nat. Prod.* 81, 1108-1112, 2018.
- ◎▲2) Fukuhara, K., *Takada, K., Watanabe, R., Suzuki, T., Okada, S., *Matsunaga, S. Colony-wise Analysis of a Theonella swinhoei Marine Sponge with a Yellow Interior Permitted the Isolation of Theonellamide I. *J. Nat. Prod.* 81, 2595-2599, 2018.

A01-4（計画・西尾）（計 15 件）

- 1) Sakai, K., Ohira, T., Matsubayashi, J., Yoneshige, A., Ito, A., Mitsudomi, T., Nagao, T., Iwamatsu, E., Katayama, J., Ikeda, N., Nishio, K.*. Performance of Oncomine Fusion Transcript kit for formalin-fixed, paraffin-embedded lung cancer specimens. *Cancer Sci.* 10.1111/cas.14016, 2019.
- 2) Omura, S., Kawai, E., Sato, F., Martinez, N.E., Minagar, A., Al-Kofahi, M., Yun, J.W., Cvek, U., Trutschl, M., Alexander, J.S., *Tsunoda, I. Theiler's virus-mediated immunopathology in the CNS and heart: Roles of organ-specific cytokine and lymphatic responses. *Front. Immunol.* 9, 2870, 2018.

A01（公募・宮崎）（計 1 件）

- ◎▲1) Suzuki, H., Nishida, H., Kondo, H., Yoda, R., Iwata, T., Nakayama, K., Enomoto, T., Wu, J., Moriya-Ito, K., Miyazaki, M., Wakabayashi, Y., Kishida, T., Okabe, M., Suzuki, Y., Ito, T., Hirota, J., *Nikaido, M. A single pheromone receptor gene conserved across 400 my of vertebrate evolution. *Mol. Biol. Evol.* 35, 2928-2939, 2018.

A01（公募・坪井）（計 6 件）

- ▲1) Harada, K., Sada, S., Sakaguchi, H., Takizawa, M., Ishida, R., *Tsuboi, T. Bacterial metabolite S-equol modulates glucagon-like peptide-1 secretion from enteroendocrine L cell line GLUTag cells via actin polymerization. *Biochem Biophys Res Commun.* 501, 1009-1015, 2018.

A01（公募・中村）（計 2 件）

- ◎▲1) Xu, Y., Miyakawa, T., Nosaki, S., Nakamura, A., Lyu, Y., Nakamura, H., Ohto, U., Ishida, H., Shimizu, T., Asami, T., *Tanokura, M. Structural analysis of HTL and D14 proteins reveals the basis for ligand selectivity in Striga. *Nat. Commun.* 9, 3947, 2018.

A01（公募・廣田）（計 1 件）

▲1) Suzuki, H., Nishida, H., Kondo, H., Yoda, R., Iwata, T., Nakayama, K., Enomoto, T., Wu, J., Moriya-Ito, K., Miyazaki, M., Wakabayashi, Y., Kishida, T., Okabe, M., Suzuki, Y., Ito, T., Hirota, J., *Nikaido, M. A Single Pheromone Receptor Gene Conserved across 400 My of Vertebrate Evolution. *Mol. Biol. Evol.* 35, 2928-2939, 2018.

A01 (公募・木谷) (計1件)

◎▲1) Ueda, S., Ikeda, H., Namba, T., Ikejiri, Y., Nishimoto, Y., Arai, M., Nihira, T., *Kitani, S. Identification of biosynthetic genes for the β -carboline alkaloid kitasetaline and production of the fluorinated derivatives by heterologous expression. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2019.

A01 (公募・臼杵) (計2件)

▲1) Hamada, C., Usuki, Y., *Takeuchi D., Ogawa, H., Abe, R., Satoh, T. Total Syntheses and Configuration Assignments of JBIR-06 and Related Depsipeptides. *Org. Lett.* 21, 965-968, 2019.

A01 (公募・甲斐) (計2件)

◎▲1) *Kai, K., Sogame, M., Sakurai, F., Nasu, N., *Fujita M. Collimonins A-D, unstable polyynes with antifungal or pigmentation activities from the fungus-feeding bacterium *Collimonas fungivorans* Ter331. *Org. Lett.* 20, 3536-3540, 2018.

A01 (公募・有村) (計9件)

◎▲1) Sukegawa, S., Shiojiri, K., Higami, T., Suzuki, S., *Arimura, G. Pest management using mint volatiles to elicit resistance in soy: mechanism and application potential. *Plant J.* 96, 910-920, 2018.

A01 (公募・室井) (計1件)

▲1) *Muroi, Y., Ishii, T. Glutamatergic Signals in the Dorsal Raphe Nucleus Regulate Maternal Aggression and Care in an Opposing Manner in Mice. *Neuroscience.* 400, 33-47, 2019.

研究項目A02 分子間シグナルの理解

A02-1 (計画・入江) (計3件)

◎▲1) Hayakawa, Y., Hanaki, Y., Tokuda, H., Yanagita, R. C., Nakagawa, Y., Okamura, M., Dan, S., *Irie, K. Synthesis and biological activities of acetal analogs at position 3 of 10-methyl-aplog-1, a potential anti-cancer lead derived from debromoaplysiatoxin. *Heterocycles*, 97, 478-492, 2018.

◎▲2) Hanaki, Y., Shikata, Y., Kikumori, M., Hotta, N., Imoto, M., *Irie, K. Identification of protein kinase C isozymes involved in the anti-proliferative and pro-apoptotic activities of 10-methyl-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin, in several cancer cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 495, 438-445, 2018.

A02-2 (計画・村田) (15件)

◎▲1) Cornelio, K., Espiritu, R. A., Hanashima, S., Todokoro, Y., Malabed, R., Kinoshita, M., Matsumori, N., *Murata, M., Nishimura, S., Takeya, H., Yoshida, M., Matsunaga, S. Theonellamide A, a marine-sponge-derived bicyclic peptide, binds to cholesterol in aqueous DMSO: Solution NMR-based analysis of peptide-sterol interactions using hydroxylated sterol. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes.* 1861, 228-235, 2019.

▲2) *Adachi, M., Miyasaka, T., Kudo, Y., Sugimoto, K., Yotsu-Yamashita, M., *Nishikawa, T. Total Syntheses and Determination of Absolute Configurations of Cep-212 and Cep-210, Predicted Biosynthetic Intermediates of Tetrodotoxin Isolated from Toxic Newt. *Org. Lett.* 21, 780-784, 2019.

A02-3 (計画・上田) (計7件)

◎▲1) Takaoka, Y., Nagumo, K., Azizah, I. N., Oura, S., Iwahashi, M., Kato, N., *Ueda, M., A comprehensive in vitro fluorescence anisotropy assay system for screening ligands of the jasmonate COI1-JAZ co-receptor in plants, *J. Biol. Chem.* 294, 5074-5081, 2019.

◎▲2) Takaoka, Y., Iwahashi, M., Chini, A., Saito, H., Ishimaru, Y., Egoshi, S., Kato, N., Tanaka, M., Bashir, K., Seki, M., Solano, R., *Ueda, M., A rationally designed JAZ subtype-selective agonist of jasmonate perception, *Nature Commun.* 9, 3654, 2018.

A02-4 (計画・上杉) (計9件)

◎1) Takashima, I., Kusamori, K., Hakariya, H., Takashima, M., Vu, TH., Mizukami, Y., Noda, N., Takayama, Y., Katsuda, Y., Sato, S., Takakura, Y., Nishikawa, M., Uesugi, M. Multifunctionalization of Cells with a Self-Assembling Molecule to Enhance Cell Engraftment. *ACS Chem. Biol.*, 14, 775-783, 2019.

◎2) Mao, D., Chung, X. K. W., Andoh-Noda, T., Qin, Y., Sato, S., Takemoto, Y., Akamatsu, W., Okano, H., Uesugi, M. Chemical decontamination of iPS cell - derived neural cell mixtures. *Chem. Commun.* 54, 1355-1358, 2018.

A02 (公募・市川) (計1件)

▲1) Yamamoto, K., Katsuyama, A., *Ichikawa, S. Structural requirement of tunicamycin V for MrayY inhibition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 1714-1719, 2019.

A02 (公募・酒井) (計 1 件)

▲1) *Sakai, R., Tanano, K., Ono, T., Kitano, M., Iida, Y., Nakano, K., Jimbo, M. Soritesidine, a novel proteinous toxin from the Okinawan marine sponge *Spongisorites* sp. *Marine Drugs*, 17, 216, 2019.

A02 (公募・木越) (計 5 件)

◎▲1) Ohyoshi, T., Takano, A., Namiki, M., Ogura, T., Miyazaki, Y., Ebihara, Y., Takeno, K., *Hayakawa, I., *Kigoshi, H. Development of a novel inducer of protein-protein interactions based on aplyronine A. *Chem. Commun.* 54, 9537-9540, 2018.

A02 (公募・花岡) (計 3 件)

◎▲1) *Hanaoka, K., Kagami, Y., Piao, W., Myochin, T., Numasawa, K., Kuriki, Y., Ikeno, T., Ueno, T., Komatsu, T., Terai, T., Nagano, T., *Urano, Y. Synthesis of Unsymmetrical Si-Rhodamine Fluorophores and Application to A Far-Red to Near-Infrared Fluorescence Probe for Hypoxia. *Chem. Commun.* 54, 6939-6942, 2018.

A02 (公募・北) (計 4 件)

◎▲1) Watanabe, R., Hu, Y., Iio, K., Yoneda, K., Hattori, A., Arai, A., Kigoshi, H., *Kita, M. Specific protein-labeling and ligand-binding position analysis with amidopyrene probes as LDI-MS tags. *Org. Biomol. Chem.* 16, 7883-7890, 2018.

A02 (公募・井貫) (計 1 件)

◎▲1) *Inuki, S., Miyagawa, T., Oishi, S., *Ohno, H. Introduction of a Polar Functional Group to the Lipid Tail of 4-epi-Jaspine B Affects Sphingosine Kinase Isoform Selectivity. *Chem. Pharm. Bull.* 66, 866-872, 2018.

A02 (公募・下山) (計 8 件)

▲1) Masui, S., Manabe, Y., Hirao, K., Shimoyama, A., Fukuyama, T., Ryu, I., *Fukase, K. Kinetically controlled Fischer glycosidation under fluidic conditions: A new method for preparing furanosides. *Synlett.* 30, 397-400, 2019.

A02 (公募・新藤) (計 5 件)

◎▲1) Iwata, T., *Shindo, M. Synthesis, Stereochemical Stability, and Biological Activity of Stemonamine and Its Related Stemona Alkaloids. *Heterocycles.* 98, 349-377, 2019.

A02 (公募・高橋) (計 3 件)

▲1) Oshima, H., Re, S., Sakakura, M., Takahashi, H., *Sugita, Y. Population shift mechanism for partial agonism of AMPA receptor. *Biophys. J.* 116, 57-68, 2019.

A02-10 (公募・細川) (計 4 件)

▲1) Murakoshi, S., *Hosokawa, S. Synthesis of C3-C21 Segment of Aflastatin A Using Remote Asymmetric Induction Reactions. *Org. Lett.* 21, 758-761, 2019.

研究項目A03 化学シグナルの統合解析法

A03-1 (計画・菊地) (計 14 件)

◎▲1) Minoshima, M., Kikuta, J., Omori, Y., Seno, S., Suehara, R., Maeda, H., Matsuda, H., Ishii, M., *Kikuchi, K. "In Vivo Multicolor Imaging with Fluorescent Probes Revealed the Dynamics and Function of Osteoclast Proton Pumps", *ACS Cent. Sci.*, in press, 2019. DOI: 10.1021/acscentsci.9b00220

◎▲2) Akazawa, K., Sugihara, F., Nakamura, T., Matsushita, H., Mukai, H., Akimoto, R., Minoshima, M., Mizukami, S., *Kikuchi, K., "Perfluorocarbon-based ¹⁹F MRI Nanoprobes for In Vivo Multicolor Imaging", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 16742-16747, 2018.

A03-2 (計画・榊原) (計 6 件)

◎▲1) Hirohara, M., Saito, Y., Koda, Y., Sato, K., *Sakakibara, Y. Convolutional neural network based on SMILES representation of compounds for detecting chemical motif. *BMC Bioinformatics*, 19, 526, 2018.

◎2) Aoki, G., *Sakakibara, Y. Convolutional neural networks for classification of alignments of non-coding RNA sequences. *Bioinformatics*, 34, i237-i 244, 2018.

A03-3 (計画・Boone) (計 5 件)

◎▲1) Simpkins, SW, Nelson, J, Deshpande, R, Li, SC, Piotrowski, JS, Wilson, EH, Gebre, AA, Safizadeh, H, Okamoto, R, Yoshimura, M, Costanzo, M, Yashiroda, Y, Ohya, Y, Osada, H, Yoshida, M, Boone, C, *Myers, CL, Predicting bioprocess targets of chemical compounds through integration of chemical-genetic and genetic interactions, *PLoS Comput. Biol.*, 14, e1006532, 2018.

◎2) Piotrowski, JS, Li, SC, Deshpande, R, Simpkins, SW, Nelson, J, Yashiroda, Y, Barber, JM, Safizadeh, H, Wilson, E, Okada, H, Gebre, AA, Kubo, K, Torres, NP, LeBlanc, MA, Andrusiak, K, Okamoto, R, Yoshimura, M, DeRango-Adem, E, van Leeuwen, J, Shirahige, K, Baryshnikova, A, Brown, GW, Hirano, H, Costanzo, M, Andrews, B, Ohya, Y, *Osada, H, *Yoshida, M, *Myers, CL, *Boone, C. "Functional annotation of chemical libraries across diverse biological processes", *Nat. Chem. Biol.* 13, 982-993 (2017)

A03-4 (計画・長田) (計 21 件)

- ◎▲1) Futamura, Y., Muroi, M., Aono, H., Kawatani, M., Hayashida, M., Sekine, T., Nogawa, T., *Osada, H. Bioenergetic and proteomic profiling to screen small molecule inhibitors that target cancer metabolisms. *Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom.* 1867, 28–37, 2019.
- ▲2) Otaka, J., Shimizu, T., Futamura, Y., Hashizume, D., *Osada, H. Structures and synthesis of hitoyopodins: bioactive aromatic sesquiterpenoids produced by the mushroom *Coprinopsis cinerea*. *Org Lett*, 20, 6294-6297, 2018.

A03 (公募・小和田) (計 1 件)

- ◎▲1) Mashita, M., Kowada, T., Takahashi, H., Matsui, T., *Mizukami, S. Light-wavelength-based Quantitative Control of Dihydrofolate Reductase Activity Using Photochromic Isostere of Inhibitor. *ChemBioChem*. 2019.

A03 (公募・清宮) (計 6 件)

- ▲1) Okamoto, K., *Seimiya, H. Revisiting telomere shortening in cancer. *Cells*, 8, 107, 2019.
- ◎▲2) Fujiwara, C., Muramatsu, Y., Nishii, M., Tokunaka, K., Tahara, H., Ueno, M., Yamori, T. Sugimoto, Y., *Seimiya, H. Cell-based chemical fingerprinting identifies telomeres and lamin A as modifiers of DNA damage response in cancer cells. *Sci. Rep.* 8, 14827, 2018.

A03 (公募・齋藤) (計 5 件)

- ◎▲1) Takaoka, Y., Iwahashi, M., Chini, A., Saito, H., Ishimaru, Y., Egoshi, S., Kato, N., Tanaka, M., Bashir, K., Seki, M., Solano, R., *Ueda, M. A rationally designed JAZ subtype-selective agonist of jasmonate perception. *Nat. Commun.* 9, 1-13, 2018.

<学会発表>

A01-1 (計画・掛谷) (計 40 件)

- 1) Takeya, H. Development of cryptic antifungal 5aTHQs targeting cell membrane signaling. Asian Chemical Biology Initiative (ACBI) 2019 Yangon Meeting. Yangon, Myanmar, Jan. 2019. (招待講演)

A01-2 (計画・河岸) (計 44 件)

- 1) Kawagishi, H. Fairy chemicals -a candidate for a new family of plant hormones and for new agrochemicals-6th Biennial International Conference on New Developments in Drug Discovery from Natural Products and Traditional Medicines. National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Nagar, India, 11 月, 2018. (招待講演)

A01-3 (計画・松永) (計 22 件)

- 1) Matsunaga, S. "Biologically active marine metabolites isolated through cell-based assays", Fifty Years of Marine Natural Products, Ecology and Drug Discovery", at Tel Aviv University, Israel, December 9, 2018. (招待講演)

A01-4 (計画・西尾) (計 20 件)

- 1) 西尾和人. 宿主と環境の遺伝子解析に基づくがん治療, 化学コミュニケーションのフロンティア 第 3 回公開シンポジウム, 東京, 2018 年 6 月. (招待講演)

A02-1 (計画・入江) (計 16 件)

- 1) Washizaki, A., Murata, M., Seki, Y., Tang, Y.-P., Kangawa, H., Weikeat, T., Irie, K., Akari, H.: A novel PKC activator, 10-methyl-aplog-1 in combination with JQ1 showed high potency as LRA for shock and kill therapy. 36th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, Bell Harbor International Conference Center (Washington, USA), October 3, 2018.

A02-2 (計画・村田) (計 29 件)

- 1) 村田道雄: 膜脂質の構造・動態および膜タンパク質との相互作用. 日本学術振興会回折構造生物第 169 委員会 (東京) 2018 年 3 月. (招待講演)

A02-3 (計画・上田) (計 31 件)

- 1) Ueda, M., Chemical tuning of plant hormone by using stereoisomer of a natural product, 30th IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products & 10th IUPAC International Congress on the Biodiversity (30ISCNP&10ICOB), Athens, Greece (Nov 25-29, 2018). (招待講演)

A02-4 (計画・上杉) (計 27 件)

- 1) Uesugi, M. "Synthetic Molecules for Cell Biology and Cell Therapy." BOSS XVI - 16th Belgian Organic Synthesis Symposium. Brussels, Belgium. July 2018. (招待講演)

A03-1 (計画・菊地) (計 40 件)

- 1) Kikuchi, K. "In Vivo Chemical Probes for MRI and Fluorescence Imaging", 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (AsBIC9), 9-14 December 2018, Singapore. (招待講演)

A03-2 (計画・榊原) (計 16 件)

- 1) Aoki, G., Sakakibara, Y. Convolutional neural networks for classification of alignments of non-coding RNA sequences. The 26th International conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB2018), Chicago, Jul. 2018. (招待講演)

A03-3 (計画・Boone) (計 12 件)

- 1) Yashiroda, Y. Yeast Chemical Genomic Approach for Target Identification. Asian Chemical Biology Initiative (ACBI) 2019 Yangon Meeting, Yangon, Myanmar, Jan. 2019. (招待講演)

A03-4 (計画・長田) (計 22 件)

- 1) Osada, H., Nogawa, T., Futamura, F., Muroi, M., Kato, K. Construction of a potato fraction library for the investigation of functional secondary metabolites. 3rd European Conference on Natural Products 2018, Frankfurt, Sep. 2018. (招待講演)

<産業知財権・特許> (計 15 件)

A01-1 (計画・掛谷) (計 1 件)

- 1) 掛谷秀昭, 倉永健史, 小川はるか. 「新規フルオロジニトロフェニル化合物及びその用途」, 京都大学. 特願 2019-081766. 出願日 2019 年 4 月 23 日.

A01-2 (計画・河岸) (計 6 件)

- 1) 山口久笑, 河岸洋和, 崔宰熏, 田中薫. 「植物病害防除剤」, 静岡大学, 石原産業株式会社 PCT/JP2019/8681, 出願日 2018 年 3 月 5 日. 外国出願有

A02-1 (計画・上杉) (計 2 件)

- 1) 上杉志成, 古田智行, 西川元也. Nutrient Conjugates, 特願 2019-007537. 京都大学. 出願日 2019 年 1 月 21 日.

<メディア報道> (計 47 件)

- 1) 日刊工業新聞 (2017.9.1. 朝刊), 「水溶性クルクミン開発 血中濃度アップ 安全な抗がん剤に道」(計画 A01・掛谷)
- 2) ACS Chemical & Engineering News (2018.10.1, online), Charmed fairy chemical derivatives may work on the farm. (計画 A01・河岸)
- 3) 日刊工業新聞 (2018.9.6. 朝刊), 「たんぱく質を AI で自動設計 東北大など」(計画 A03・榊原)
- 4) 理研プレスリリース, 「キノコの新しい生理活性物質 一創薬研究に貢献するユニークな化学構造」
http://www.riken.jp/pr/press/2018/20181019_2/ (計画 A03・長田)

<主催シンポジウムの状況等> (計 13 件)

- 1) 第 1 回公開シンポジウム. 2017 年 9 月 16 日, 京都. (参加者数: 約 130 名)
- 2) 第 2 回公開シンポジウム. 2018 年 2 月 2 日, 京都. (参加者数: 約 120 名)
- 3) 第 3 回公開シンポジウム. 2018 年 6 月 27-28 日, 東京. (参加者数: 約 170 名)
- 4) 第 1 回国際シンポジウム (第 4 回公開シンポジウム). 2019 年 1 月 9-10 日, 東京. (参加者数: 約 200 名)
- 5) 第 1 回若手シンポジウム. 2018 年 6 月 28 日, 東京. (参加者数: 約 120 名)
- 6) 第 2 回若手シンポジウム. 2019 年 1 月 10 日, 東京. (参加者数: 約 110 名)
- 7) Asian Chemical Biology Initiative 2019 Yangon Meeting (共催). 2019 年 1 月 18-21 日, Yangon, Myanmar. (参加者数: 約 100 名)
- 8) The 16th Asia Pacific Bioinformatics Conference 2018 (APBC2018) (共催). 2018 年 1 月 15-17 日, Yokohama. (参加者数: 約 210 名)
- 9) International Seminar on Biophysics and Chemical Biology of Membrane and Lipid Bilayers (共催). 2017 年 10 月 9-10 日, Osaka. (参加者数: 約 70 名)

<ニュースレターの発刊> (計 3 件)

- 1) 化学コミュニケーションのフロンティア Newsletter vol. 1 (2018 年 3 月発刊, 250 部)
- 2) 化学コミュニケーションのフロンティア Newsletter vol. 2 (2018 年 9 月発刊, 400 部)
- 3) 化学コミュニケーションのフロンティア Newsletter vol. 3 (2019 年 3 月発刊, 400 部)

<本学術領域ホームページ>

URL: http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/fr_chemcomm

<アウトリーチ活動> (計 92 件)

- 1) 掛谷秀昭, 野中元裕, 倉永健史. 天然物創薬ケミカルバイオロジー. 京都大学アカデミックデイ 2018 (2018 年 9 月 22 日, 京都). (参加者数: 約 400 名)
- 2) 松永茂樹. 「天然物化学: 自然に学ぶサイエンス」. 東京大学オープンキャンパス (2017 年 8 月 2 日, 東京). (参加者数: 約 150 名)

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。

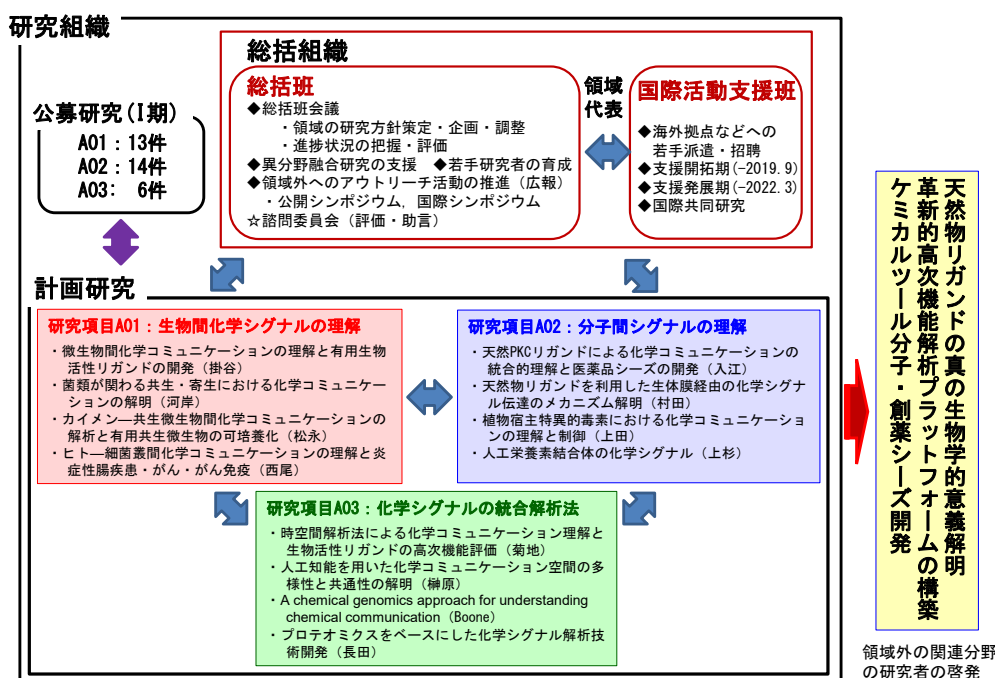
本研究領域は、理工系を機軸にした多彩な分野にまたがる研究となるために、領域代表者の卓越したリーダーシップのもと、3つの研究項目（A01 生物間化学シグナルの理解、A02 分子間化学シグナルの理解、A03 化学シグナルの統合解析法）を設定し、円滑な計画研究の遂行や公募研究との有機的な連携の推進、異分野融合研究の積極的な支援（大型共用設備の有効活用、本領域内で開発される高次解析システム・研究資源の利用等）、ならびに若手研究者の育成を行うために総括班を設置した。また、本研究領域が当該領域において世界を牽引すべく国際ネットワーク構築、国際共同研究の推進を行うために国際活動支援班を設置し企画・運営を行ってきた。

いずれの計画研究代表者（12名）も当該領域の関連分野において世界をリードする第一線の研究者であり、総括組織における各班員（所属・役職；専門）の主な役割分担は下記の通りであった。

[氏名（所属；専門分野）：役割]

- ・掛谷秀昭（京都大院薬・教授；ケミカルバイオロジー・天然物化学）：総括、企画・調整（研究項目 A01）
- ・河岸洋和（静岡大グリーン科技研・教授、生物有機化学）：研究支援・若手研究者支援
- ・松永茂樹（東京大院農生科・教授；海洋天然物）：国際・広報
- ・西尾和人（近畿大医・教授；バイオインフォマティクス）：データベース・研究支援
- ・入江一浩（京都大院農・教授；生物有機化学・有機合成化学）：企画・調整（研究項目 A02）
- ・村田道雄（大阪大院理・教授；生体分析化学）：広報・若手研究者支援
- ・上田 実（東北大院理・教授；生物有機化学・ケミカルバイオロジー）：広報・若手研究者支援
- ・上杉志成（京都大化研・教授；ケミカルバイオロジー）：国際・広報
- ・菊地和也（大阪大院工・教授；生物無機化学・バイオイメージング）：企画・調整（研究項目 A03）
- ・榊原康文（慶応大院理工・教授；バイオインフォマティクス）：データベース・研究支援
- ・Charles Boone（理研 CSRS・チームリーダー；ケミカルゲノミクス・バイオインフォマティクス）：国際・データベース
- ・長田裕之（理研 CSRS・副センター長；ケミカルバイオロジー）：国際・研究支援

一方、総括組織のもとに、研究項目 A01~A03 を有機的・機能的に連携させ、計画研究（12 件）と相加・相乗効果を期待して、公募研究班の研究内容を策定後、2018 年度より 33 件の公募研究代表者（A01: 13 名、A02: 14 名、A03: 6 名）が参画した。公募研究代表者の専門領域の内訳は、天然物化学（5 名）、生物有機化学（4 名）、ケミカルバイオロジー（2 名）、ビッグデータ解析（5 名）、バイオイメージング（2 名）、構造生物学（2 名）、有機合成化学（3 名）、化学生態学（3 名）、植物生理学（3 名）、微生物学（2 名）、医学・薬理学（2 名）であった。



いずれの公募研究課題も斬新で挑戦的であり、また若手研究者による萌芽的・意欲的な研究課題であった。「化学コミュニケーションの統合的理解」に向けたパラダイムシフトという研究コンセプトをもつ新領域の開拓を目指す本領域では、目的意識を同じくする広範な研究課題と研究成功例の蓄積が重要であり、総括班・班会議及び領域全体会議、公開シンポジウムなどにおいて、領域代表者のリーダーシップのもと、本領域の方向性を強く意識させ本領域オリジナルな連携・共同研究

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。

本領域は、前述の通り、12 件の計画研究と 33 件の公募研究から構成されている。年齢構成（2019.4.1 現在）は、右表に示した通り、計画研究代表者は 50 歳代・7 名、60 歳代・5 名から構成され、公募研究代表者は 39 歳以下・6 名、40 歳代・14 名、50 歳代・10 名、60 歳代・3 名から構成されている。公募研究代表者のうち、約 60%（20/33 名）が 40 歳代以下である。一方、計画研究における分担研究者は総数 19 名であるが、39 歳以下・5 名、40 歳代・11 名であり、約 84%（16/19 名）が 40 歳代以下である。したがって、総括組織のもと、本領域の推進はまさに新学術領域「化学コミュニケーションのフロンティア」の確立とともに当該領域の次世代を担う若手研究者の育成と捉えている。

	計画研究（名）	公募研究（名）			
	(A01, A02, A03)	A01	A02	A03	計
39歳以下	—	2	2	2	6
40歳代	—	7	5	2	14
50歳代	7	3	6	1	10
60歳代	5	1	1	1	3
計	12	13	14	6	33

総括班及び国際活動支援班からなる総括組織のもと、各研究項目における企画・調整担当者（A01・掛谷, A02・入江, A03・菊地）に加えて若手研究者支援担当者を設け、若手研究者の異分野融合研究の推進、新しい技術の習得などのための支援体制をとっている。また、国際ネットワーク構築のための海外研究機関への派遣や海外研究者招聘活動支援においては、候補者を領域内から公募し、積極的に大学院生を含めた若手研究者の海外派遣・招聘を行っている。例えば、計画研究代表者、計画研究分担者、公募研究代表者の海外派遣支援などに加えて、現在までに海外大学院生 3 名の日本への招聘（京都大学 2 名、理化学研究所 1 名）、領域内大学院生（研究協力者）4 名の共同研究推進のための海外研究機関・海外大学（復旦大学（中国）、ゲッティンゲン大学（ドイツ）、トロント大学（カナダ）、スイス連邦工科大学（スイス））へ派遣を行っている。それぞれの派遣期間は、約 1 週間から 9 ヶ月と臨機応変に対応しており、これら海外派遣実施大学院生には、本領域主催の若手シンポジウムでの講演機会を与えることにより、領域内の若手研究者及び大学院生などに対する大きな刺激になっている。当該若手シンポジウムでは、海外派遣・招聘実施大学院生及び若手研究者の講演に加えて、各研究項目の若手研究者の発表さらには関連領域で活躍中の若手研究者の特別講演も行っており、領域外の関連若手研究者とのネットワーク形成の推進も行っている。

本領域に携わっている大学院生（研究協力者）の就職状況は、東京理科大学・特定研究員（常勤）、農業・食品産業技術総合研究機構・研究員（常勤）、横浜市立大学理学部・助教（常勤）、日本大学生物資源科学部・助手（常勤）、製薬企業・研究職（常勤）などである。また、当該領域へ参画後の若手研究者の受賞、若手研究者の就職状況、及び領域内研究者の昇進状況は下記の通り（抜粋）であり、順調に若手研究者の育成を行っている。

【若手研究者（39 歳以下）の受賞】（計 3 件）

- ・井貫晋輔（公募・A02）：2019 年度日本薬学会奨励賞（日本薬学会, 2019 年 3 月）
- ・下山敦史（公募・A02）：2018 年天然物化学談話会奨励賞（天然物談話会, 2018 年 7 月）
- ・井貫晋輔（公募・A02）：2018 年天然物化学談話会奨励賞（天然物談話会, 2018 年 7 月）

【若手研究者（39 歳以下）の就職状況】（計 19 件）

- ・特定研究員から京都大学大学院医学研究科・准教授（常勤）[2019 年 4 月]
- ・特定研究員から京都大学生態学研究センター・研究員（常勤）[2019 年 4 月]
- ・特定研究員から琉球大学理学部・助教（常勤）[2018 年 10 月]
- ・特任研究員から東北大学農学研究科・助教（常勤）[2018 年 4 月]
- ・特定研究員から京都大学化学研究所・特定助教（常勤）[2018 年 4 月]

【領域関係者の昇進】（計 7 件）

- ・叶直樹（公募・A02）：東北大学薬学研究科・准教授から星薬科大学医薬品化学研究所・教授 [2019 年 4 月]
- ・有村源一郎（公募・A01）：東京理科大学基礎工学部・准教授から同・教授 [2019 年 4 月]
- ・甲斐建次（公募・A01）：大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・講師から同・准教授 [2019 年 4 月]
- ・安井典久（研究協力者・A02）：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・助教から同・准教授 [2018 年 11 月]
- ・高田健太郎（分担研究者・A01）：東京大学大学院農学生命科学研究科・助教から北里大学生命科学部・准教授 [2018 年 4 月]
- ・西村慎一（分担研究者・A01）：京都大学大学院薬学研究科・助教から東京大学 大学院農学生命科学研究科・講師 [2018 年 3 月]

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。

本学術領域の研究期間は平成 29 年度（2017 年度）から令和 3 年度（2021 年度）までの 5 年間であり、総括班及び計画研究は平成 29 年度より開始し、公募研究は、平成 30 年度から開始の第 I 期（2 年間）と令和 2 年度から開始の第 II 期（2 年間）を予定している。現在まで、総括班、計画研究、及び公募研究の年次予算（執行・交付額及び内定額）は下表の通りである。

			平成29 (2017) 年度	平成30 (2018) 年度	令和元 (2019) 年度	令和2 ^{a)} (2020) 年度	令和3 ^{a)} (2021) 年度	計	
総括班			16,800,000	26,200,000	26,200,000	26,200,000	26,200,000	121,600,000	
計画研究	A01	掛谷	14,700,000	16,500,000	16,500,000	16,500,000	16,500,000	80,700,000	
	A01	河岸	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A01	松永	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A01	西尾	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A02	入江	12,700,000	14,200,000	14,200,000	14,200,000	14,200,000	69,500,000	
	A02	村田	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A02	上田	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A02	上杉	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A03	菊地	12,700,000	14,198,097	14,200,000	14,200,000	14,200,000	69,498,097	
	A03	榊原	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A03	Boone	10,600,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,600,000	
	A03	長田	10,600,000	11,999,557	12,000,000	12,000,000	12,000,000	58,599,557	
	計			135,500,000	152,897,654	152,900,000	152,900,000	152,900,000	747,097,654
	公募研究			-	60,000,000	60,000,000	60,000,000	60,000,000	240,000,000
総計			152,300,000	239,097,654	239,100,000	239,100,000	239,100,000	1,108,697,654	

a) 内定額

本学術領域は、生物活性リガンドを起点とした化学コミュニケーションの統合的理解を指向した方法論の確立・実証と化学シグナルの解明に繋がる新領域の創成を目的としている。初年度は、総括組織のもと、研究遂行に加えて、企画・調整、公募手続き、研究環境の整備も行い、研究者間の有機的連携を醸成し目的意識の統一を諮った。2 年目は、公募研究代表者も加わり各研究課題の遂行に加えて、領域内の有機的連携の促進及び目的意識の統一を行うために、総括班予算の支援で第 1 回領域リトリート会議を行った。その結果、現在、領域内では 66 件の共同研究が進行中である。また、領域内において A03 を中心に構築中の高次機能解析プラットフォームの有効活用に加えて、領域内の研究者（計画・A01 掛谷、計画・A02 上杉、公募・A02 井貫、公募・A02 砂塚など）が保有する化合物ライブラリーの化学コミュニケーション分子としての有効活用を諮るために、計画・A03 榊原を中心に、これら化合物ライブラリーのケミカルスペースの多様性を深層学習手法である Deep Auto Encoder（自己符号化器）に PCA 解析（主成分分析）を組み合わせた手法により解析しつつある。

本総括班では、各計画研究代表者所属機関の大型設備（核磁気共鳴装置（NMR）、ライブセルイメージング顕微鏡、次世代シーケンサー、LC-MS/MS など）を各機関の所定の手続きに則り、効果的に活用している。そのため、総括班において、特に大型設備の購入を現在まで行っておらず、各班員の研究遂行上、高度な技術及びアウトソーシング分析等が必要な研究者をサポートする体制を構築している。したがって、総括班予算執行及び予定の内訳の主なものは、物品費（事務ソフトウェア、試薬類等）、旅費（国内・国外）、人件費・謝金（事務補佐員、研究補佐員等）、その他（会議費等）である。特に、旅費に関する主な支出は、総括班員及び評価者の班会議出席にかかる旅費、本学術領域の国際的プレゼンス向上に向けての国際活動支援班における国際派遣・招聘における執行や公開シンポジウム及び若手シンポジウムなどにおける招待講演者の旅費等である。一方、計画研究代表者の予算執行も概ね、当初の予定通り、小・中型設備備品、消耗品、旅費（国内・国外）、人件費・謝金、その他（成果発表費など）である。現在までに主に購入された小・中型設備備品は、分析・分取用 HPLC（H29, A01・掛谷）、倒立型リサーチ顕微鏡（H29, A01・松永）、マルチラベルプレートリーダー（H30, A02・上田）、GPGPU サーバー（H29, A03・榊原）などであり、いずれも各研究課題の遂行に必要なものであった。また、公募研究課題の予算は、単年度 60,000,000 円であり、第 1 期では 1 課題あたり単年度平均 1,818,000 円であり、いずれも物品費、旅費などに有効かつ効果的に活用されている。

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。

本領域の総括班評価者による領域体制及び研究進捗状況などに対する評価コメントを以下にまとめた。

福山 透（名古屋大学・名誉教授），専門分野：天然物化学

多様な生命現象が分子によるシグナル伝達（化学コミュニケーション）によって成り立っていることは概念上明らかであるが、起点から終点までの精密な分子的機構解明に至った例はそれほど多くはない。いわゆる「分子生物学」も生命現象に関与する核酸やタンパク質などの存在と役割は明らかにしたものの、厳密な意味での分子間相互作用はブラックボックスの中にあると言っている。また、従来の天然物化学は人類の役に立つ、新規かつ高い生物活性を有する天然有機化合物の探索に注力するものの、活性発現の分子的機構については推測の域に留まることが多かった。本新学術領域研究では個々の専門研究グループでは到底成し得ない生命現象の分子レベルでの解明を「化学コミュニケーションのフロンティア」を合言葉に天然物化学者、有機合成化学、生命情報科学を専門領域とする有能な科学者たちが緊密に連携して達成しようという、正しく時宜を得た試みである。すでに微生物間の相互作用など数々の興味深い生命現象が発見されており、今後の発展が大いに楽しみである。また、若手シンポジウムや海外派遣などを積極的に行っており、若手育成にも余念が無いことも記しておきたい。

別府輝彦（東京大学・名誉教授），専門分野：応用微生物学

始めに、本領域は化学と生物学にまたがる多様な課題をカバーして、学術的にも産業的にも多くの成果が期待される分野にもかかわらず、これまでその認知は必ずしも十分ではなかったため、まず領域の発足自体を評価したい。それだからこそ求められる高い評価基準を認識した上で、評者の全体的評価は、生物学的にも化学的にも、多くの新しい発見、またはこれからの発展の可能性が示されており、極めて優れていると評価したい。

以下に、評価に根拠がある証拠として一部のみ例示すれば、

1) 東大・松永らによるカイメン由来生理活性物質に関する長きにわたる業績が、カイメンの分散体細胞からの再構成の成功というブレークスルーによって、新しい局面を迎えられつつあることを評価する。2) 静岡大・河岸らによるフェアリー化合物の内在性の証明は、本物質の生物学的意義にとって極めて重要な成果である。3) 岡山大・山下らによる新しい味覚受容体についての成果は、化学信号系の受容体側の構造生物学をカバーする成果として評価できる。

なお以上の極めて限られた個別評価に関わる例示とは別に、プロジェクト全体についての評者の希望を申し述べれば、

- 1) 個別の研究グループ間、さらには計画班間で実際の研究上の相互交流を、引き続き、積極的に進め、化学コミュニケーションのフロンティア領域を確立して頂きたい。
- 2) 上記個別評価の項で述べられなかったが、優れた蛍光プローブなどの分析技術や、新しい生物学的実験システムの開発など、普遍性のある技術が本研究から数多く生まれることを期待したい。

磯部 稔（名古屋大学・名誉教授），専門分野：生物有機化学

生物体内外では多様な生物現象が展開され、学術的に「化学と生物」を基盤とした研究の歴史は「天然物化学」として成熟し、生物活性リガンドと標的タンパク質に集約されるケミカルバイオロジーや多数の周辺領域研究を進展させてきた。本領域ではこの熟成した境界領域を基軸に総合的に科学することを目的として「分子による生物間コミュニケーション」領域を形成し、従来型研究組織では取り組みが困難と言える広範で複合的学術手段を含む課題に挑戦している。さらに公募班も含めた共同研究や若手プログラムは、この領域が研究基盤形成から分子動態解明や応用まで長期戦略が必要で、研究人材育成まで含めた極めて合理的なものといえる。ここでは実際に共同研究が領域内の異種専門分野間で積極的に進められており、さらにその結果をフィードバックし相互刺激により刮目する総合的な成果を挙げている。具体例を一つ、阪大・名大・東北大を中心とする共同研究計画課題では、歴史的課題フグ毒テトロドトキシンの生合成・化学合成・生体膜中の動態が最新技法により総合的に解明され新分子毒性学ができつつある。これらの組織化と実績は高く評価できる。国際的に見てもこのような異種間の融合したグループ研究組織は例がない。本領域の残りの期間終了までには、さらに想定以上の結果を生み出し、融合する新学問領域の形成とともに担当する次世代研究者の成長をも期待できる。

萩谷昌己（東京大学・情報理工学研究所・教授），専門分野：情報科学

本領域は、天然物化学に情報科学とケミカルバイオロジーを融合させて新たな生命科学「分子社会学」を確立することを目指している。たとえば、癌と細菌の化学コミュニケーションが解明されることにより癌治療の新たな道が開かれると期待される。本領域は、天然物リガンドの探索と機能解析を行う A01 班、生物活性

リガンドの設計・合成と化学コミュニケーションの制御を目指す A02 班、生物活性リガンドの探索と解析のための方法論とシステム開発を担う A03 班からなるが、班の連携も密に有機的に進んでいる。たとえば、A03 班の人工知能の(グラフに CNN を適用して特徴量を獲得する)手法によりタンパクとリガンドの相互作用を探索するシステムを用いて、データベースから癌を制御できる可能性のあるリガンドを探索する試みが進展している。また、既存の PKC リガンドの化学構造を与えて頻出する部分構造をグラフ CNN により抽出し、その構造を専門家が評価・検討して新規リガンドを設計することも行われている。以上のように計画班の間の連携は着実に進んでいる。公募班と計画班の間の共同研究も数多く実施されているので、今後は領域全体の成果を体系化して行くことが重要と思う。

高林純示(京都大学・生態学研究センター・教授)、専門分野:化学生態学

理学、工学、情報科学における様々な研究者が結集し、微生物間、動植物-微生物間、ヒト-微生物間における多様な化学コミュニケーションの解明と制御を目的とした領域である。3つの研究項目「A01 生物間化学シグナルの理解」、「A02 分子間シグナルの理解」、「A03 化学シグナルの統合解析法」に焦点を絞って、異分野の有機的連携によって研究が推進されており高く評価できる。研究成果は、医療、農業等、我々の QOL (Quality of Life) に大きく貢献するものであり、概ね順調に進展しており、今後の研究の進展にも期待したい。研究の推進においては、異分野融合ゆえの困難さを伴う可能性が懸念されたが、発足以降、3 研究項目内および項目間の連携による様々な共同研究と新規の成果も得られている。また、発足以降、4 回の公開シンポジウム、2 回の若手シンポジウムの開催、多くの公募研究の採択、若手研究者の海外派遣・招聘等で、成果の積極的な社会発信と若手育成の取り組みもなされており、高く評価できる。さらに人工知能(AI)による機能解析プラットフォームは、生物間コミュニケーションに関する関連研究・プロジェクトや他の新学術領域等においても有用であり、汎用化が期待される。

上村大輔(神奈川大学・特別招聘教授)、専門分野:天然物化学

本研究領域は、自然環境の中で調和して機能する化学コミュニケーション分子の解明に焦点を絞った、意欲的な計画内容である。掛谷領域代表を中心にまとまりの良い研究者集団となっている。各研究者間での情報提供、共同研究は順調に実施されている。また、若手研究者への配慮も十分になされており、国際会議の開催も順調である。

A01 班では微生物間の化学コミュニケーションに関与する物質の探索に成功し、一般性を持った基盤を構築している。また、がんと宿主の関係を断つ物質を開発し、がん治療薬としての臨床実験への期待が高まっている。また、植物ホルモンとして期待の高いフェアリー物質の研究も評価できる。A02 班では、天然の PKC リガンドからチューニングしたがん、あるいはアルツハイマー治療薬の開発を目指した研究が展開されており、興味を保たれる。少し新しい切り口で展開を目指すことが必要であり、抗体医薬との関係が導かれるとより良いと考える。A03 班では可視化プローブの開発を遂行し、破骨細胞、骨芽細胞で実際に何が進んでいるかを可視化した成果は大きい。また、タンパク質と合成小分子を使った標的細胞内タンパク質の生細胞内イメージングは、重要な方法になりうると期待する。

以上のように、個々の研究班では成果が十分に出ていて問題はないが、今後、領域代表者のリーダーシップのもと、領域内の有機的連携をより一層強化し、本学術領域の「分子社会学」の基盤創成を達成して頂きたい。

只野金一(慶應義塾大学・名誉教授)、専門分野:有機合成化学

新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」では、「動植物および微生物間の生命現象を司る化学物質が介在する情報伝達」に関し、3 班より成る計画(12 名)および公募班(第 I 期)(33 名)で研究が実施されている。各班についてこれまでの研究実績を評価する。A01 班では「生物間化学シグナルの理解」を主題とし、ケミカルコミュニケーションに関与する天然物リガンドの探索、分子構造および機能の解析、創薬への展開等が、幅広い共同研究を基に着実に実績を積んでいる。論文学会発表等も活発に行われている。A02 班では「分子間シグナルの理解」を主題に、プロテインキナーゼ、生体膜タンパクのリガンドおよび植物毒素の機構解明等に関し、班員間の活発な共同研究も幅広く展開され、すでに多くの実績を挙げている。A03 班では「化学シグナルの統合的解析法」を主題に、生体内機能の可視化プローブの開発、人工知能を用いる計算科学的手法によるケミカルゲノミクス解析等に関する研究が幅広い共同研究とともに積極的に遂行され、すでに多くの実績が挙げられている。

総括すると、いずれの担当者も遅延なく相応の実績を挙げおり、今後も理工学、薬学、農学、医学分野の研究者による幅広い共同研究を通してさらなる研究実績が挙がることが望める。若手研究者の育成についても海外の大学への派遣、国際会議への派遣等を通して着実に実績が挙げられている。平成 30 年度よりスタートした公募研究についても、領域内連携を活用して個々の研究課題に関し、今後の着実な研究実績が期待される。

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。

本学術領域では、化学、理学、工学、情報科学などの理工系領域を中核とし、生命科学へリンクさせ、世界に先駆けて、自然環境の多様な生物種における化学コミュニケーションの解明と制御を主体とした「分子社会学」を創成し、医療・農業・食糧分野への貢献を目指している。総括班及び国際活動支援班からなる総括組織のもと、3つの研究項目（A01 生物間化学シグナルの理解、A02 分子間化学シグナルの理解、A03 化学シグナルの統合解析法）を設定し、領域代表がリーダーシップを発揮して、A01~A03 を有機的に連携させつつ計画研究間、計画研究と公募研究間、公募研究間の共同研究を促進させている。今後も引き続き、総括班・班会議、領域全体会議などで、「化学コミュニケーションの統合的理解」を共通の目的として意思統一しながら推進していく予定である。

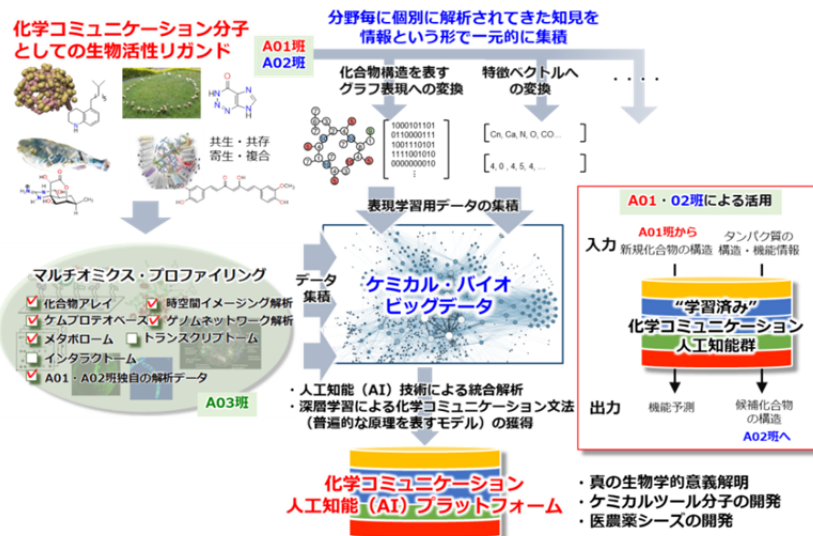
本領域の技術基盤である高次機能解析プラットフォーム（基盤）の構築・高度化の状況もこれまでに順調に進展している。そこで、研究項目 A03 を中心とするマルチオミクス・プロファイリング手法[改変 CETSA (Cellular Thermal Shift Assay)、化合物アレイ、ケムプロテオーム、メタボローム解析、時空間イメージング解析、ゲノムネットワーク解析など] を引き続き、最適化していくとともに、公募研究を含めた領域内の共同研究や異分野融合研究への活用を促す。

さらに、引き続き、榊原ら（計画・A03）を中心に、化学コミュニケーション分子としての生物活性リガンドの構造情報をデータベース化し、分野ごとに個別に解析されている知見をケミカルスペースという形で一元的な集積を継続して行う。マルチオミクス・プロファイリングから生じるケミカル・バイオビッグデータの集積も行うことによって、人工知能（AI）技術を用いて、これらの大規模なマルチオミクスデータの統合解析を行う。特に、機械学習（深層学習の表現学習）を用いて、化学コミュニケーション文法という普遍的な原理を表すモデルの獲得を行い、AI プラットフォームの構築を継続する。この学習済み AI プラットフォームを活用することで、生物活性リガンドの真の生物学的意義の解明や化学コミュニケーションの理解に基づいて、ケミカルツール分子、医薬・農薬シーズの開発が可能になる。例えば、入江ら（計画・A02）は、化学コミュニケーション分子としての新規 PKC リガンドの創出のために、本 AI プラットフォームを活用した一次スクリーニングを行うことで候補化合物を絞り込んでおり、今後の展開が期待される。

一方、研究項目横断型研究として、現在までに、榊原ら（計画・A03）を中心に、掛谷（計画・A01）、上杉（計画・A02）、井貫（公募・A02）、砂塚（公募・A02）らが実際に保有する約 30,000 個の化合物のケミカルスペースの多様性を、深層学習手法である Deep Auto Encoder（自己符号化器）に PCA 解析（主成分分析）を組み合わせた手法により、Drug Bank DB（認可薬データベース）と比較して可視化することに成功している。これまでに、榊原らは、機械学



革新的高次機能解析プラットフォームの構築・活用



習による化合物タンパク質相互作用予測システム COPICAT (Comprehensive predictor of interactions between chemical compounds and target proteins)を開発しており、今後、化合物タンパク質相互作用を予測する深層学習手法に、タンパク質タンパク質相互作用および化合物ネットワークのオミックスデータを導入することにより、マルチオミクス統合モデルを構築するとともに、予測精度を向上させ、領域内の共同研究支援体制を充実させる予定である。

研究項目 1 及び 2 においても、順調、あるいは想定以上に研究が進展しつつある。本研究領域では、微生物間、植物—微生物間、カイメン（海洋動物）—共生微生物間、ヒト—微生物間などの生物間化学シグナル及び分子間化学シグナルなどを研究題材に取り上げている。現在までに、領域内連携を活用しつつ、複合培養時に産生される生物活性リガンドの生産意義・作用機序の解明及び水溶性プロドラッグ型クルクミン CMG の開発（掛谷・計画 A01）、フェアリー化合物 AHX, ICA, AOH が普遍的に植物に内生していることの証明（河岸・計画 A01）、世界初のカイメンの実験室内での再生産（松永・計画 A01）、病態（炎症性腸疾患、消化器がん、多発性硬化症など）と腸内細菌叢プロファイルの同定（西尾・計画 A01）、10-Me-Aplog-1 の標的としての PKC α 及び PKC δ の同定（入江・計画 A02）、天然物リガンド Bafilomycin の V-ATPase との相互作用解析・フグ毒テトロドトキシンの生合成前駆体の合成（村田・計画 A02）、植物の生長に影響せず病原菌感染防御応答のみを活性化する植物ホルモン受容体バイアス型アゴニストの開発（上田・計画 A02）、人工栄養素結合体 DHG（脂質生合成阻害剤）及び F1D（免疫賦活剤）の開発（上杉・計画 A02）など、**いずれも画期的な研究成果が得られつつあり、これらの成果を基盤にして、今後も「化学コミュニケーションの統合的理解」を共通認識として推進していく予定である。**

一方、各研究項目において、**計画研究課題を補完する公募研究についても開始後 1 年ではあるが、順調に進展しつつある。**例えば、領域内連携を活用して、腸内細菌によって産生されるエクオールによる GLP-1 分泌抑制の発見（坪井・公募 A01）、ストリゴラクトンのケミカルバイオロジー研究（中村・公募 A01）、細菌と真菌間で機能する化学コミュニケーション分子 collimonin の発見（甲斐・A01）、オートファジーを呼び寄せるキメラ分子 AUTAC の開発（有本・公募 A02）、味覚受容体 T1r1-T1r3 味物質認識領域の結晶化に成功（山下・公募 A02）、トランスポーター作用薬予測システムの開発（金子・公募 A03）、Telomere Fingerprint Database の構築・拡充（清宮・公募 A03）、など優れた研究成果が得られつつあり、今後も本領域の目的達成に向けて公募研究を推進する予定である。また、**令和 2 年度からの公募研究（第 II 期）においても、より斬新で挑戦的な課題、若手研究者による萌芽的・意欲的な研究に重点を置いて選考を行い、本領域の目指す「化学コミュニケーションの統合的理解」に向けたパラダイムシフトという研究コンセプトをもつ新領域の開拓を目指す。**目的意識を同じくする広範な研究課題の募集と研究成功例の蓄積こそが新領域の勃興には必須であり、このため、公募研究（第 I&II 期）によって、研究意識のベクトルを同じくすることは極めて重要である。また、「化学シグナル」の微視的理解には X 線結晶構造解析などの構造生物学的理解が重要となり、個体レベルでの理解にはマウス等を用いた in vivo での薬理的・生理学的な機能評価における化学シグナルの重要性を議論できる研究分野が重要であり、これらの研究領域を含めた公募研究（II 期）を予定している。

以上、本領域の目指す「化学コミュニケーションの統合的理解」に向けたパラダイムシフトには、参画者の研究目的意識を揃えると同時に、新しい研究手法に関するテクニカルサポートが必須である。この点に関しては、上述の通り、革新的高次機能解析プラットフォームを活用することで、効果的かつ飛躍的な研究進展をもたらすことが期待される。また、**総括班及び国際活動支援班を複合的に企画・運営することによって、日本発の「化学コミュニケーションの統合的理解」に重点を置いた革新的な本学際融合領域の国際的プレゼンスの格段の向上を目指す。**

