

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301
研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）
研究期間：2017～2021
課題番号：17H06400
研究課題名（和文）化学コミュニケーションのフロンティア

研究課題名（英文）Frontiers in Chemical Communications

研究代表者

掛谷 秀昭 (Takeya, Hideaki)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：00270596

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 121,600,000円

研究成果の概要（和文）：「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、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、の3つの研究項目を設けた。総括班のもとに、計画研究（12件）との相加・相乗効果を期待して、2018年度より33件（第1期）、2020年度より（第2期）の公募研究代表者が参画し、領域内連携により多くの質の高い研究成果を国内外へ発信し、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」の礎を構築した。国際活動支援班の活動を通じて、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った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本学術領域は、生体分子科学関連分野において、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となった。本学術領域の推進により、化学、生物学など理工系学問分野の垣根を超越し、分子科学領域を情報科学・ケミカルバイオロジー・生命科学へリンクさせ、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新学問分野「分子社会学」の礎が構築されたことは特筆に値する。得られた多くの研究成果は、学術的に意義深いのみならず、今後、医薬品・農薬・食糧などの開発に大きく寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Essential roles of natural products as chemical communication molecules among microbes, animals, plants, et cetera have not been fully elucidated. In this research project, we established the innovative high-order analysis platforms including bioimaging, chemical proteomics, chemical genetics/genomics, and AI-driven bioinformatics, clarifying essential roles of natural products/bioactive synthetic ligands as chemical communication molecules in the natural environment. In addition, this research project contributed to the advancement in medical, agricultural, and food sciences by developing useful chemical tools as well as pharmaceuticals/agrochemicals leads, opening up a new discipline, “Molecular Sociology”, which focuses on the frontiers in chemical communications in a variety of biological species. We also performed an international collaboration, leading to international network development and bringing up young scientist broader views and higher expertise.

研究分野：生物分子化学、ケミカルバイオロジー

キーワード：化学コミュニケーション 分子社会学 天然物化学 ケミカルバイオロジー 生物活性リガンド

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

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。

2. 研究の目的

本研究領域では、上述の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」ともいえる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。

（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。

3. 研究の方法

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

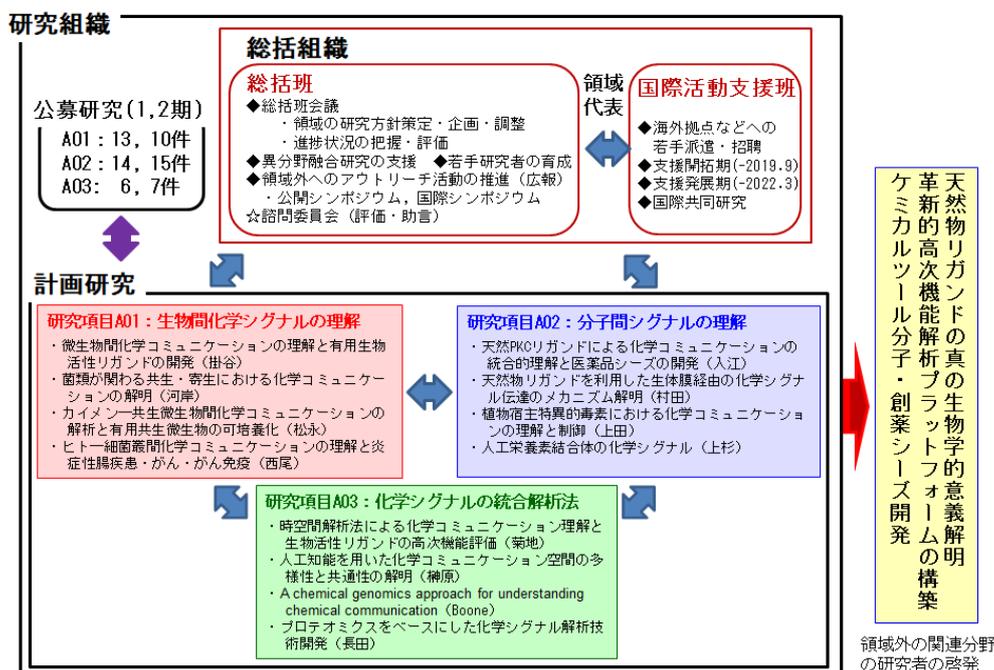
内で開発される高次解析システム・研究資源の利用等)、ならびに若手研究者の育成を行うために総括班を設置した。また、本研究領域が当該領域において世界を牽引すべく国際ネットワーク構築、国際共同研究の推進を行うために国際活動支援班を設置し企画・運営を行ってきた。

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の主な役割分担は下記の通りであった。

[氏名(所属・役職; 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
2020年9月以降は、研究協力者として参画(科研費・特別推進研究に採択のため)
- ・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(第1期:A01:13名、A02:14名、A03:6名)、2020年度より32件の公募研究代表者(第2期:A01:10名、A02:15名、A03:7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、生物有機化学、ケミカルバイオロジー、ビッグデータ解析、バイオイメージング、構造生物学、有機合成化学、化学生態学、植物生理学、微生物学、医学・薬理学、生理学などであった。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・意欲的な研究課題も数多く採択された。「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・共同研究を強く推進した。



4. 研究成果

◆領域の運営に係る活動

本学術領域では、領域代表者のリーダーシップのもと、「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、A01~A03の3つの研究項目を設けた。すなわち、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を設置した。総括班のもとに、これら研究項目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(第1期)、2020年度より32件(第2期)の公募研究代表者が参画した。領域全体の研究方針の策定、企画調整、研究評価などは、定期的開催している総括班・班会議、領域全体会議(総括班+公募班員)で行っている。特筆すべき点は、全研究代表者が一堂に会し全員口頭発表を義務付けた第1回領域リトリート会議(2018.8.16-17, 京都)の開催、コロナ禍における第2回領域リトリート会議(2020.12.15-16, オンライン)なども行い、連携・共同研究を促進した。また、下記の通り、若手シンポジウム(4回)に加えて、国際シンポジウムを含めて毎年2回の公開シンポジウムを開催すると共に、領域ホームページの管理・運営を行い、研究成果を広く社会・国民に発信した。公開シンポジウム開催に関しては、関連分野の諸外国における研究動向に鑑みて、先導的な国内外の科学者も招聘した。また、本領域構成メンバーが関連する国内外の会議・シンポジウム等において、積極的に本領域研究を中心とした共同シンポジウム開催を企画し、研究成果を国内外に発信した。さらに、構成メンバーが所属する各大学・研究機関で開催されるオープンキャンパス・所内公開、サイエンスカフェ、公開講座、体験学習、新聞発表等でも研究成果を広く分かりやすく説明し発信するとともに、ニュースレターを発刊して関係機関や関係者へ配布した。

・本領域主催の会議

総括班・班会議 [第1回(2017.7.20), 第2回(2017.9.16), 第3回(2018.2.2), 第4回(2018.6.27), 第5回(2019.1.9), 第6回(2019.6.25), 第7回(2019.12.9), 第8回(2020.12.15), 第9回(2021.7.2)]

領域全体会議 [第1回(2018.6.27), 第2回(2018.8.17), 第3回(2019.1.9), 第4回(2019.6.25), 第5回(2019.12.9), 第6回(2020.6, メール会議), 第7回(2020.12.15), 第8回(2021.7.2)]

・本領域主催の公開シンポジウム

第1回(2017.9.16, 京都, 参加者数:約130名), 第2回(2018.2.2, 京都, 参加者数:約120名), 第3回(2018.6.27-28, 東京, 参加者数:約170名), 第4回(第1回国際シンポジウム)(2019.1.9-10, 東京, 参加者数:約200名), 第5回(2019.6.25-26, 大坂, 参加者数:約150名), 第6回(2019.12.9-10, 横浜, 参加者数:約140名), 第7回(2020.6, 誌上シンポジウム(Newsletter vol.6), 参加者数:約300名), 第8回(2021.7.2, オンライン, 参加者数:約160名), 第9回(第2回国際シンポジウム)(2021.12.17-20, オンライン, 参加者数:約150名)

・本領域主催の若手シンポジウム

第1回(2018.6.28, 東京, 参加者数:約120名), 第2回(2019.1.10, 東京, 参加者数:約110名), 第3回(2019.6.26, 大阪, 参加者数:約100名), 第4回(2019.12.10, 横浜, 参加者数:約80名)、2020年1月以降は、コロナ禍の影響もあり、若手シンポジウム単独の開催を控え、多くの若手研究者が公開シンポジウムで積極的に成果発表できるように企画運営を行った。

・ニュースレターの発刊

第1号(2018.3発刊, 250部)、第2号(2018.9発刊, 400部)、第3号(2019.3発刊, 400部)、第4号(2019.8発刊, 400部)、第5号(2020.2発刊, 400部)、第6号(2020.6発刊, 400部)、第7号(2021.3発刊, 400部)、第8号(2021.6発刊, 450部)、第9号(2022.3発刊, 400部)

◆研究支援活動

本学術領域研究では、高磁場核磁気共鳴装置、構造解析用質量分析装置、ライブセルイメージング顕微鏡、次世代シーケンサーなどの大型研究設備は、総括班員が所属する各大学・研究機関

の規定に従い共同利用を行った。また、上述の通り、総括班のもと各計画研究及び公募研究の連絡調整や共同研究・研究支援の推進を行い、多くの共同研究成果がもたらされた。

さらに、特筆すべき点として、研究項目横断型研究として、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）の開発を行った。

◆国際活動支援

本領域では、領域国際活動支援期間を大きく2つに分け、「国際活動支援開拓期（2017年度～2019年度前期）」と「国際活動支援発展期（2019年度後期～2021年度）」を設定した。前期の「国際活動支援開拓期」では、各班員がこれまでに構築した国際的ネットワークを班員全体でシェアし、これを活性化することによって交流の基盤を構築してきた。若手研究者や大学院生の海外派遣・招聘を含めて、11件の海外招聘及び23件の海外派遣を行った。2020年度及び2021年度も多くの海外派遣・招聘を予定していたが、コロナ禍の影響を受けていずれも中止となったが、可能な限り、オンラインでのサポートを行った。本領域が主催する第1回国際シンポジウム（The 1st International Symposium on Chemical Communications）、第2回（The 2nd International Symposium on Chemical Communications）でも、海外のリーディングサイエンティスト（8名：内4名はオンライン招聘）を招聘することにより、新たなネットワークの拡張を踏った。

◆若手研究者の育成

本領域は、前述の通り、12件の計画研究と33件（第1期）、32件（第2期）の公募研究から構成された。年齢構成は、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 [第1期]、40歳代・14名 [第1期]、50歳代・10名 [第1期]、60歳代・3名 [第1期]、39歳以下・6名 [第2期]、40歳代・13名 [第2期]、50歳代・12名 [第2期]、60歳代・1名 [第2期]、から構成された。第1期及び第2期公募研究代表者のうち、約60%が40歳代以下の若手研究者であった。

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）、名古屋大学・助教（常勤）、北海道大学・助教（常勤）、製薬企業・研究職（常勤）などであった。また、当該領域へ参画後の若手研究者の受賞、若手研究者のアカデミア・産業界への就職、及び領域内研究者の昇進など、順調に若手研究者の育成を行った。

したがって、総括班組織のもと、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であった。

以上、理工系領域を中核として生命科学や情報科学など学際領域における世界的サイエンティストを結集して、総括班を設定し、質の高い研究成果を数多く発信し（国際誌（査読あり）：

841報）、学際融合研究の推進、若手研究者の育成、女性研究者の支援などを行った。また、総括班員がこれまでの研究活動で築き上げた国際ネットワークを、公募班員を含めた領域全体で共有することによりネットワークの活性化を促し、さらに、本領域の活動を通じて構築する新たなネットワークを加えていくことで、日本発の「化学コミュニケーションの統合的理解」に重点をお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行った。



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〕

「化学コミュニケーションのフロンティア」領域ホームページ
https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/fr_chemcomm/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	松永 茂樹 (Matsunaga Shigeki) (60183951)	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	西尾 和人 (Nishio Kazuto) (10208134)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	入江 一浩 (Irie Kazuhiro) (00168535)	京都大学・農学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	村田 道雄 (Murata Michio) (40183652)	大阪大学・理学研究科・教授 (14401)	

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	上田 実 (Ueda Minoru) (60265931)	東北大学・理学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	上杉 志成 (Uesugi Motonari) (10402926)	京都大学・化学研究所・教授 (14301)	
研究分担者	菊地 和也 (Kikuchi Kauzya) (70292951)	大阪大学・工学研究科・教授 (14401)	
研究分担者	榊原 康文 (Sakakibara Yasubumi) (10287427)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授 (32612)	
研究分担者	BOONE CHARLES (Charles Boone) (70601342)	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	長田 裕之 (Osada Hiroyuki) (80160836)	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・グループディレクター (82401)	
研究分担者	河岸 洋和 (Kawagishi Hirokazu) (70183283)	静岡大学・グリーン科学技術研究所・教授 (13801)	削除：2020年9月10日

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9件

国際研究集会 15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC19)	開催年 2019年～2019年
--	--------------------

国際研究集会 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (The 27th ISHC Congress))	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Marine Biotechnology Conference 2019	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 The 1st International Symposium on Chemical Communications	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Asian Chemical Biology Initiative 2019 Yangon Meeting	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 International Seminar on Biophysics and Chemical Biology of Biomembrane and Lipid Bilayers	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 The 16th Asia Pacific Bioinformatics Conference 2018	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Asian Chemical Biology Initiative 2021 Jerusalem Meeting (on line)	開催年 2021年～2021年
国際研究集会 The 2nd International Symposium on Chemical Communication (ISCC2021) (on line)	開催年 2021年～2021年

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
---------	---------