

領域略称名：生合成マシナリー  
領域番号：2207

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「(研究領域名) 生合成マシナリー：  
生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (北海道大学・大学院理学研究院・教授・及川 英秋)

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	21
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	28
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	32
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	36
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	37
11. 総括班評価者による評価	38

## 研究組織

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	22018001 生合成マシナリーの総括	平成22年度～ 平成26年度	及川 英秋	北海道大学・大学院理学研究院 ・教授	10
A01 計	22018002 抗ガン剤生合成マシナリーの再構築および多様性創出機構の解明	平成22年度～ 平成26年度	及川 英秋	北海道大学・大学院理学研究院 ・教授	3
A01 計	22108003 糖転移反応を基盤とする抗生物質生合成マシナリー多様性創出機構の解明	平成22年度～ 平成26年度	江口 正	東京工業大学・大学院理工学研究科・教授	2
A01 計	22108004 メロテルペノイド生合成アセンブリーラインの解明と制御	平成22年度～ 平成26年度	阿部 郁朗	東京大学・大学院薬学系研究科・教授	3
A01 計	22108005 テルペンおよびヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明とエンジニアリング	平成22年度	葛山 智久	東京大学・生物生産工学研究センター・准教授	1
A01 計	23108101 環状テルペノイドおよびヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明と再構築	平成23年度～ 平成26年度	大利 徹	北海道大学・大学院工学研究院・教授	2
A02 計	22108006 二次代謝産物生合成マシナリー構築用モデル宿主の開発	平成22年度～ 平成26年度	池田 治生	北里大学・大学院感染制御科学府・教授	4
A02 計	22108007 二次代謝産物生産に適した糸状菌遺伝子発現システムの開発	平成22年度～ 平成26年度	五味 勝也	東北大学・大学院農学研究科・教授	4
A03 計	22108008 メタボロミクスによる植物成分生合成のゲノムマイニング	平成22年度～ 平成26年度	斉藤 和季	千葉大学・大学院薬学研究院・教授	6
A03 計	22108009 悉皆的二次代謝経路推定に向けたデータベースおよび要素技術の研究開発	平成22年度～ 平成26年度	金谷 重彦	奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・教授	4

A03 計	22108010 放線菌ゲノム解析と二次代謝産物生合成遺伝子情報の効果的利用	平成22年度～平成26年度	石川 淳	国立感染症研究所・室長	3
計画研究 計 11 件					
A01 公	23108502 渦鞭毛藻由来マクロリドの特異な生合成経路の解明	平成23年度～平成24年度	久保田 高明	北海道大学・大学院薬学研究院・准教授	1
A01 公	23108503 海綿共生微生物複合体由来の小分子生合成マシナリーの探索	平成23年度～平成24年度	酒井 隆一	北海道大学・水産科学院・教授	2
A01 公	23108504 Fengycin 構造混乱の終結：生合成経路の矛盾解消	平成23年度～平成24年度	橋本 勝	弘前大学・農学生命科学部・教授	1
A01 公	23108506 糸状菌のキメラ型ジテルペン合成酵素の機能的ドメイン交換酵素の創製	平成23年度～平成24年度	豊増 知伸	山形大学・農学部・准教授	1
A01 公	23108507 基質消費スクリーニングを用いたテルペン酵素の機能進化	平成23年度～平成24年度	梅野 太輔	千葉大学・大学院工学研究科・准教授	3
A01 公	23108511 イソキノリンアルカロイド生合成マシナリーの構築	平成23年度～平成26年度	佐藤 文彦	京都大学・大学院生命科学研究科・教授	2
A01 公	23108512 サブユニット組成によるノルリグナン生合成反応の制御機構	平成23年度～平成24年度	鈴木 史朗	京都大学・生存圏研究所・助教	5
A01 公	23108513 多様な植物トリテルペノイド生合成マシナリーの再構築	平成23年度～平成24年度	關 光	大阪大学・大学院工学研究科・准教授	3
A01 公	23108515 放線菌プラスミド上の特異二次代謝生合成系の解析および人為制御による有用分子生産	平成23年度～平成24年度	荒川 賢治	広島大学・大学院先端物質科学研究科・准教授	1
A01 公	23108517 メタゲノム法による難培養海洋環境微生物からの新規生合成マシナリーの探索と物質生産	平成23年度～平成24年度	藤田 雅紀	北海道大学・創成研究機構・特任助教	3

A01 公	23108518 プレニル化インドール アルカロイドの生合成 経路と生合成マシナリ ーの解明	平成23年度～ 平成24年度	塚本 佐知子	熊本大学・大学院生命科学研究部・ 教授	1
A01 公	23108521 未利用遺伝子資源の発 掘研究と合成生物学的 手法による次世代微生物 触媒の開発	平成23年度～ 平成24年度	鮎 信学	静岡県立大学・食品栄養科学部・准 教授	1
A01 公	23108526 芳香族ポリケタイド生 合成マシナリー再構築 に向けた比較ゲノム機 能解析	平成23年度～ 平成24年度	市瀬 浩志	武蔵野大学・薬学研究所・教授	2
A01 公	23108527 ステロイド類生合成修 飾酵素を活用した有用 物質生産系の構築	平成23年度～ 平成24年度	久城 哲夫	明治大学・農学部・准教授	1
A01 公	23108530 メタゲノム由来モジュ ールライブラリーを用いた 非天然型ペプチドの創出	平成23年度～ 平成24年度	佐藤 努	新潟大学・大学院自然科学研究科・ 准教授	3
A01 公	23108531 生合成マシナリーへの アーキア酵素組み込み による非天然イソプレ ノイド化合物の創出	平成23年度～ 平成24年度	邊見 久	名古屋大学・大学院生命農学研究 科・准教授	1
A02 公	23108510 放線菌での二次代謝系 操作に適した新規ゲノ ム操作システムの構築	平成23年度～ 平成24年度	片岡 正和	信州大学・工学部・准教授	2
A02 公	23108514 原核生物P450を機能発 現する植物形質転 換系の構築	平成23年度～ 平成24年度	水谷 正治	神戸大学・大学院農学研究科・准教 授	1
A02 公	23108519 翻訳系を介した複素環 含有ペプチド生合成機 構を応用した抗生物質 生産システムの構築	平成23年度～ 平成24年度	尾仲 宏康	東京大学・大学院農学生命科学研究 科・特任教授	2
A02 公	23108520 ATP 生産能が高いポリ リジン生産放線菌を宿主 とした有用物質生産	平成23年度～ 平成24年度	濱野 吉十	福井県立大学・生物資源学部・教授	1
A02 公	23108529 生合成マシナリー構築 に向けたロドコッカス 属細菌の宿主最適化と 遺伝子ツールの拡充	平成23年度～ 平成24年度	北川 航	産業技術総合研究所・生物プロセス 研究部門・主任研究員	3

A03 公	23108508 ポリケチド合成経路の 情報解析	平成23年度～ 平成24年度	有田 正規	国立遺伝研究所・生命情報研究セン ター・教授	1
A03 公	23108509 非天然型生合成マシナリ ーのデザインと機能化	平成23年度～ 平成24年度	工藤 史貴	東京工業大学・大学院理工学研究 科・准教授	1
A03 公	23108516 基礎生化学と網羅的遺 伝子解析を基盤とする ビベンジルカンナビノ イド設計図の完全解明	平成23年度～ 平成24年度	田浦 太志	富山大学・大学院医学薬学研究部・ 准教授	3
A03 公	23108524 海生糸状菌ポリケタイ ド生合成マシナリー	平成23年度～ 平成24年度	藤井 勲	岩手医科大学・薬学部・教授	3
A03 公	23108525 cDNA 発現ライブラリ ーを利用した植物成分 生合成酵素遺伝子マイ ニング	平成23年度～ 平成24年度	明石 智義	日本大学・生物資源科学部・准教授	3
A03 公	23108528 ウリ科植物の苦味配糖 体サポニン生合成系酵 素遺伝子群の機能解析	平成23年度～ 平成24年度	鈴木 秀幸	公益財団法人かずさDNA研究所・ 産業基盤開発研究部・主席研究院	4
A01 公	25108701 レポーターアッセイを 用いた海洋メタゲノム からの新規生合成マシ ナリーの探索	平成25年度～ 平成26年度	藤田 雅紀	北海道大学・創成研究機構・特任助 教	3
A01 公	25108702 新規生合成マシナリー 開拓を志向した未利用 遺伝子活性化による天 然物構造多様性の創出	平成25年度～ 平成26年度	浅井 禎吾	東北大学・大学院薬学研究科・助教	1
A01 公	25108703 汎用的な生合成マシナ リー発現誘導物質の検 索と物質生産	平成25年度～ 平成26年度	高谷 直樹	筑波大学・生命環境系・教授	1
A01 公	25108704 基質消費スクリーニン グを用いたテルペン酵 素の多様化と機能進化	平成25年度～ 平成26年度	梅野 太輔	千葉大学・大学院工学研究科・准教 授	1
A01 公	25108705 Calyculin A 生合成機構 の解析	平成25年度～ 平成26年度	脇本 敏幸	東京大学・大学院薬学系研究科・准 教授	1
A01 公	25108706 ユニークな骨格を持つ 放線菌由来二次代謝産 物の生合成経路の解明	平成25年度～ 平成26年度	勝山 陽平	東京大学・大学院農学生命科学研究 科・講師	1

A01 公	25108708 真菌類ゲノムからの新規酵素遺伝子発見	平成25年度～ 平成26年度	山田 拓司	東京工業大学・生命理工学研究科・ 講師	1
A01 公	25108709 新規酵素群の探索を軸とするイソプレノイド分子多様性の拡充	平成25年度～ 平成26年度	佐藤 努	新潟大学・大学院自然科学研究科・ 准教授	3
A01 公	25108710 インドールプレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張	平成25年度～ 平成26年度	森田 洋行	富山大学・和漢医薬学総合研究所・ 教授	1
A01 公	25108712 新奇アーキア酵素を活用した非天然イソプレノイドの生合成マシナリー	平成25年度～ 平成26年度	邊見 久	名古屋大学・大学院生命農学研究科・ 准教授	1
A01 公	25108713 イソキノリンアルカロイド生合成マシナリーの構築	平成25年度～ 平成26年度	佐藤 文彦	京都大学・大学院生命科学研究科・ 教授	2
A01 公	25108715 新規トリテルペン配糖体生合成マシナリーの構築	平成25年度～ 平成26年度	關 光	大阪大学・大学院工学研究科・准教授	3
A01 公	25108718 放線菌由来特異二次代謝生合成マシナリーの解析および人為制御による有用分子生産	平成25年度～ 平成26年度	荒川 賢治	広島大学・大学院先端物質科学研究科・ 准教授	1
A01 公	25108719 ノトアミド類の生合成経路と生合成マシナリーの解明	平成25年度～ 平成26年度	塚本 佐知子	熊本大学・大学院生命科学研究部・ 教授	1
A01 公	25108720 アデニル化酵素の機能改変による新規ストレプトスリシン類縁体の創製	平成25年度～ 平成26年度	濱野 吉十	福井県立大学・生物資源学部・教授	1
A01 公	25108721 環状アミン・ポリケタイド融合化合物の生合成研究と微生物生産	平成25年度～ 平成26年度	鮎 信学	静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授	1
A01 公	25108724 トリプトファンイソプレニルトランスフェラーゼのメカニズム解明とマシナリーの構築	平成25年度～ 平成26年度	岡田 正弘	中部大学・応用生物学部・講師	1
A01 公	25108725 糸状菌二次代謝産物のユニークな構造形成に関わる新規酵素の同定と構造多様化への展開	平成25年度～ 平成26年度	加藤 直樹	独立行政法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員	1

A02 公	25108707 翻訳系複素環ペプチド 生合成遺伝子群の覚醒 と新奇抗生物質生産シ ステムへの適応	平成25年度～ 平成26年度	尾仲 宏康	東京大学・大学院農学生命科学研究 科・特任教授	1
A02 公	25108711 接合伝達を利用した遺伝 子移動システムの構築	平成25年度～ 平成26年度	片岡 正和	信州大学・工学部・准教授	2
A02 公	25108717 酵母の生合成キャパシ ティーの拡大	平成25年度～ 平成26年度	守屋 央朗	岡山大学・異分野融合先端研究コ ア・准教授	1
A02 公	25108726 経路特異的転写因子を 活用したテルペノイド 生合成遺伝子群の一括 発現と有用物質生産	平成25年度～ 平成26年度	高橋 俊二	独立行政法人理化学研究所・環境資 源科学研究センター・ユニットリー ダー	1
A02 公	25108728 生合成マシナリー構築 に向けたロドコッカス 属細菌の宿主最適化と 遺伝子ツールの拡充	平成25年度～ 平成26年度	北川 航	産業技術総合研究所・生物プロセス 研究部門・主任研究員	3
A03 公	25108714 アブイニシオ代謝経路 再構築へ向けた反応ネ ットワーク予測	平成25年度～ 平成26年度	小寺 正明	東京工業大学・生命理工学研究科・ 講師	1
A03 公	25108716 大腸菌バーコード欠失株 による化合物-遺伝子相 互作用 Multiplex 解析	平成25年度～ 平成26年度	森 浩禎	奈良先端科学技術大学院大学・バイ オサイエンス研究科・教授	2
A03 公	25108722 海生糸状菌のポリケタ イド生合成マシナリー	平成25年度～ 平成26年度	藤井 勲	岩手医科大学・薬学部・教授	3
A03 公	25108723 発現スクリーニングを 利用したイソフラボノ イド生合成機構の解析	平成25年度～ 平成26年度	明石 智義	日本大学・生物資源科学部・准教授	2
A03 公	25108727 メタボローム解析技術 を用いた苦味配糖体サ ポニン生合成系酵素遺 伝子群の機能解析	平成25年度～ 平成26年度	鈴木 秀幸	公益財団法人かずさDNA研究所・ 産業基盤開発研究部・主席研究院	5
公募研究 計 55 件					



## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

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

### 研究の学術的背景

生物は何億年もの進化の過程で自然淘汰を通して、多様な生物活性を有する構造多様性に富んだ二次代謝産物（天然物）を進化させてきた。この結果、生物は酵素という優れた分子認識能を有する触媒を用い、たった一つの細胞という反応容器を使って、複雑な分子の多段階合成を収率良く達成している。生合成酵素の集合したシステムは生合成マシナリーとも呼ぶべき装置である。このシステムの理解が進めば、ペニシリンやバンコマイシンなどと同様に医薬品候補として多様な分子を創り出すことができるはずである。国内外の研究者によるここ 20 年間の生合成マシナリーに関する精力的な研究により塩基配列情報を利用した生合成遺伝子の同定が可能になると同時に生化学的理解が深まり、ほぼ 6 種に大別される天然物の基本骨格合成経路と修飾反応の組み合わせからなる多様性創出機構の概要が提出された。これまでゲノム上に存在する生物固有の天然物の設計図（生合成酵素遺伝子）は、単離・同定に多大な労力がかかったが、次世代シーケンス法の登場によりゲノム情報が容易に入手可能になった。機を同じくして微生物への多数の遺伝子導入法が提案され、生合成マシナリーの再構築による複雑な機能分子の合成は、現実のものとなりつつある。

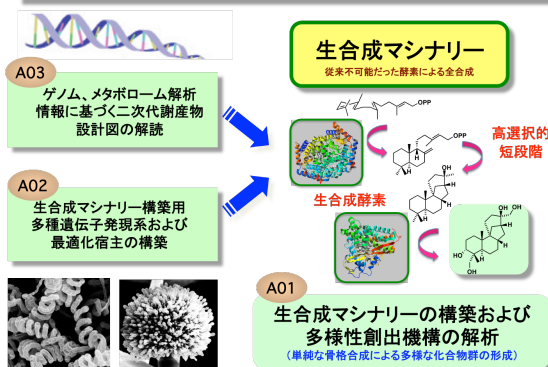
### 研究目的

天然から見つかる化学物質の驚異的な生物活性や多様な化学構造は、大変興味深くその生体内での合成反応（生合成）とともに多くの科学者を魅了してきた。しかしどのようにして天然物質が合成されるのか、何故作られるのかという問題は長らくブラックボックスとして残されてきた。最近、ヒトのテーラーメイドな治療を目指した分野などでゲノム解析の需要が高まり、DNA シーケンス技術の飛躍的な進歩で、先の問題に答えることができるエキサイティングな時代が到来した。最初にゲノム上のどこかに天然物質生合成遺伝子があるはずであり、それを同定する方法論を開発する必要がある。次にそれを適切に発現させれば、*in vivo* および *in vitro* で個々の反応が再現できるはずである。また適切な宿主に多数の遺伝子を導入し正常に機能させることで物質生産も可能になる。この過程を通して生物が持つ進化というプロセスで酵素触媒に何が起きているかを突き止めれば、比較的単純なシステムでなぜ多様な分子群が合成されるかが判るはずである。この興味深いシステム（生合成マシナリー）を人工的に再構築させる基本的な方法論を開発し利用することが、この領域の目的である。

### 研究概要

生合成マシナリーの再構築を実現させるため、必要となる基本技術の開発には、以下の 3 分野の連携が重要となる。すなわち、1) 標的化合物の構造およびバイオインフォマティクスや統合オミクスデータを駆使して、微生物のみならずより複雑な植物ゲノム上の設計図（生合成遺伝子）を解読し、論理的に反応経路や出発物質を推定する方法論の確立；2) 天然物質生産生物から取り出した遺伝子群を導入し、機能を持った形で酵素が発現できる適切な宿主-ベクター系の開発；3) 多段階の変換反応を遺伝子工学的および生化学・有機化学的手法を用いて解き明かしながら、代表的骨格合成酵素と典型的修飾酵素からなる生合成マシナリーを再構築して有用物質の生産を行うの 3 分野である。この方法論が確立できれば、再構築系において機能が相

#### 本新学術領域研究の目標を達成するための研究項目



同様な生合成酵素遺伝子を入換えるなどして、分子進化的に興味深い天然物質の多様性創出機構を探ることも可能になる。上記3項目と対応させて以下の3班で研究を推進することを計画した。

#### A03 ゲノム、メタボローム解析情報に基づく二次代謝産物設計図の解読

#### A02 生合成マシナリー構築のための多種遺伝子発現系および最適化宿主の構築

#### A01 生合成マシナリーの構築および多様性創出機構の解析

現在ノーベル賞級の有機合成反応が多数開発され、人類が作れない分子などないと言われる時代となっても、天然から見つかる分子を短期間で大量に作る技術は未だ確立されていない。これまで有機合成では、酵素は使い物にならないと言われてきたが、この認識を払拭し、少なくとも物質生産において有機合成を補完できる触媒であるという認識を持ってもらうような成果をあげることを目指す。

### 我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域

#### <生物活性物質の合成>

これまで実用性に乏しかった生合成マシナリーを用いた生物活性物質の合成法の開発は、以下のことを可能にする。1) 有機合成による供給が困難だった複雑な天然物、特に稀少海洋生物や難培養生物由来の抗ガン剤の生産；2) 有望な生物活性を持ちながら、構造が複雑で物性の適正化が困難な天然物に関し、多様性創出機構を解明しつつ誘導体合成を行う；3) ゲノム上に眠る生合成遺伝子の強制発現による天然物生産（ゲノムマイニング）。現在様々な生物種のゲノム上に未知遺伝子群が膨大な数見つかっていることから、ゲノムマイニングは、医薬候補物質の探索法として有望である。世界でもまだ実用レベルに達していないこうした合成法が可能になれば、新たな医薬資源の確保につながり、この分野に強い日本の優位性を確立することができる。

#### <グリーンケミストリー>

細胞あるいは酵素を使った化学変換や物質生産は、実際に食品や醸造以外に、スタチン系抗肥満剤の微生物変換などにも工業的に利用されているが、今後期待される酵素反応としては、全化学プロセスの30%を占めるといわれる酸化反応がある。天然物生合成では、限られた酵素種が多様な酸化反応を触媒しており、今後機能解析により基質の酸化位置などの基質特異性および酸化酵素の立体構造が決定されるはずである。二次代謝における主要な修飾反応であるため、急増するゲノム情報から膨大な数の酸化酵素が見つかることが予想され、不活性な位置の酸化などに本反応を利用するための学術的基盤が整備される。このほかにも生合成マシナリーの構成酵素には、電子環状反応、Diels-Alder反応、Claisen転位など有機合成では良く知られているものの、一次代謝には見られない特異な変換反応も数多く存在する。こうした酵素は触媒機構の詳細な解析が済めば、有機合成や物質生産に使える触媒となるであろう。また本研究でデータベースが整備され、機能類似の生合成遺伝子が多数入手可能になれば、進化分子工学などに頼っていたタンパク機能の改変を効率化することも可能になる。その結果、基質特異性が緩やかな酵素は様々なファインケミカルの生産に応用されることが期待される。

#### <その他の研究領域への波及効果>

工業的な物質生産を行う場合は、基質供給系あるいは中間体分解系も含めた全代謝酵素量を、転写および翻訳レベルで適正化する必要がある。これは合成生物学との連携が不可欠であり、今回行うトランスクリプトーム、メタボロームデータはこの基本データとなるはずである。また今後天然物とその生合成マシナリーの情報を実験的に対応させることができれば、既知分子だけで数十万個といわれる膨大な数の天然物が、なぜ、どんな目的で作るのかという分子進化と生物進化に関する根源的疑問にも答えることができるかもしれない。

## 2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、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の達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

### 当初設定した目標

最近必要なゲノム情報が短時間で入手可能となったほか、遺伝子発現系の整備が進み、生合成酵素を使った多様な有機化合物の合成が可能な時代を迎えた。この状況をふまえ従来の有機合成とは、全く異なる方法論による有用物質生産法を提案する。すなわち標的化合物の構造情報およびバイオインフォマティクスを利用してゲノム上の設計図（生合成遺伝子）を解読し、論理的に反応経路や個々の反応の出発物質を推定する方法論を開発する。次いで多段階の変換反応を解き明かしながら、既存の手法および新たに考案された遺伝子導入法を用いて代表的骨格合成酵素と典型的修飾酵素からなる生合成マシナリーを再構築して有用物質の生産を行うとともに、分子進化的に興味深いその多様性創出の機構を探る。

### 目標の達成度

まず研究を取り巻く環境の変化に触れたい。DNAシーケンスコストは、我々が領域を立ち上げた平成22年では、微生物一株あたり約100万円（ドラフトゲノム解析のコスト）であったが、平成26年には約20万円程度まで低下した。従って小さな研究室でも十分狙った天然物の設計図を入手可能になり、ゲノムデータからの設計図探索のニーズは格段に高まってきた。この中で、A03班は設計図解読するためのツールとして、石川は増大するゲノム情報を迅速に処理してマシナリー構築に必要な情報を抽出するWebツール2ndFind (<http://biosyn.nih.go.jp/2ndfind/>)を作成した。また金谷は、自身が開発した代謝産物データベースKNpSACkとリンクさせた形で、塩基およびアミノ酸配列情報から近縁酵素の機能を検索し、生成する代謝産物の骨格が予測可能なデータベースMotorcycleの構築を行い、Web上で公開した (<http://kanaya.naist.jp/motorcycle/top2.html>)。前者のアクセス数は平成26年1万6千件、平成27年6月現在で1万7千件と増加傾向にあり、後者は統合データベース全体で月間16万件と、天然物の設計図情報を入手するため、領域班員のみならず、世界各国の研究者に利用が拡大していることが窺える。

生合成マシナリー構築用の宿主-ベクターの構築を行うことを目的に、A02班の池田は、まず工業規模抗生物質生産菌*Streptomyces avermitilis*が持つ1.4 Mb以上の天然物質生産用の遺伝子クラスター領域の除去株を作成し、この株をクリーンホストとして用いることとした。次いで多数かつ巨大な酵素遺伝子が関与する細菌由来の天然物質を適当な宿主にそのまま導入する方法として、200 kbまでの外来DNAを挿入できるBACベクターをモデルホストの染色体上に導入する手法を開発した。これにより、BACベクターを用いた注目する放線菌のゲノムDNAのライブラリーを作成し、設計図情報から目的のBACクローンを選別し、モデル宿主に導入すれば、基本的には、標的生合成マシナリーをコードする設計図を発現させ、物質生産が可能になった。ホストが発現できない場合は、設計図内の制御因子を過剰発現させるなどして強制発現する手法も開発し、既に20個の代表的な抗生物質の生産に成功した (ACS-Synth. Biol., 2013)。一方、A02班の五味は自らが開発した日本固有の糸状菌である麴菌のモデル宿主株を利用して、A01班の及川と共同で天然物質の異種発現法の改良に取り組んだ。まず薬剤耐性能の高い麴菌のスクリーニングマーカーとして栄養要求性変異株を利用することとし、5個のベクターが使用可能なことを確認後、作業の律速段階となる形質転換数を減らすため二カ所のクローニングサイトを有するベクターを導入して、4個以上の複数遺伝子同時導入を可能にした。また染色体に導入されたスクリーニングマーカーを効果的に除去し、リサイクル可能なシステムを構築した。後述するように、これにより多数の糸状菌天然物質が合成可能になった。

最後に生合成マシナリー再構築による構造の複雑な天然物質生産を目指した成果について報告する。A01班の及川は、麴菌宿主を用いた物質生産を検討し、ジテルペン（遺伝子数4個）、ポリケタイド2種（3および4個）を>100 mg/L相当の収量で生産に成功した。7個の遺伝子を2回の形質転換で導入することで、さらに糸状菌で最大の遺伝子数17個の機能解析を行なうことで、インドールジテルペンの生産および詳細な機能解析に成功した（JACS, 2013; ACIE, 2015, 新聞報道）。またこの解析により、インドールジテルペンの多様性創出戦略が解明された。またA01班の阿部は、独自にメロテルペノイドの麴菌異種発現系を用いた生産に挑戦し、順次遺伝子導入と導入株の生産する物質の構造決定で、従来の遺伝子破壊法で解明できなかった生合成経路を詳細に解明するとともに、物質生産に成功した（*Nat. Chem.* 2010; JACS, 2013; 2014; 2015）。こうしたアプローチで重要な点は、酵素と基質／生成物の関係を明らかにしながら、順次遺伝子導入している点であり、様々な応用展開が可能である。インドールジテルペンの生産では、設計図がゲノム上で分断されていたため、発現解析（A03鈴木秀幸）、詳細なゲノム解析（A03石川）のサポートを受け、容易に設計図解読が可能になった。同様に微生物より巨大なゲノム上に分散した形で生合成遺伝子が存在する植物成分では、設計図解読が問題になるが、公募のA01関は、A03の斉藤らのメタボローム解析の支援を受けて目的遺伝子を同定し、A03班明石およびA02班水谷と共同で発現解析した後、最終的に酵母で生合成マシナリーを構築し、甘草の生薬成分glycyrrhizinの最重要部分の生産に成功した（*Plant Cell*, 2011, 新聞報道）。公募のA01佐藤文彦は、汎用宿主である大腸菌と酵母を用いた発現系でマシナリーを構築し、医薬品として使用されるイソキノリンアルカロイドの生産に成功した（*Nature Commun.*, 2011）。

今回、生合成マシナリー構築用に開発された遺伝子発現系は、何を生産するのか不明な設計図を使った物質生産（ゲノムマイニング）にも使用可能なことも分かった（放線菌ペプチド、*Chem. Biol.*, 2014; 糸状菌C25テルペン、*Org. Lett.*, 2013）。糸状菌および放線菌は、これまで報告された微生物由来の天然物質の大半を占める大きな供給源であり、本研究ではこれら生産菌由来の多くの物質を射程に収める方法論が開発できた。これらの発現系は、世界的に見ても優れたものであり、今後こうした異種発現の方法論で日本の研究者がリードしていく可能性が高い。以上紹介した本領域の研究成果から、目標を十分以上にクリアして、新たな天然物の供給法を提供できたと考えている。ここで生産した化合物の数や収量を議論するつもりはなく、重要なのは、我々が開発したのは汎用性の高い方法論であり、遺伝子を変えれば基本的にあらゆる天然物の生産に適用可能な点である。以下に、他の計画班員や公募班員が本領域の将来に貢献するべくあげた成果について各研究項目ごとに紹介する。

## A01 生合成マシナリーの構築および多様性創出機構の解析

（計画研究代表者：◎及川英秋、江口正、阿部郁朗、大利徹、葛山智久（2010年のみ））

この研究項目では、適切な微生物宿主への遺伝子導入による天然物質の酵素合成、他の類縁化合物の合成に適用可能な酵素反応機構の解析、骨格構築酵素および修飾酵素の多様性創出に関する研究を設定している。

物質生産の前段階として、大きなファミリーを形成している化合物群の生合成経路にある鍵酵素による変換反応の機構解明、新規生合成経路や従来報告例のない酵素反応の発見は、多様性創出の観点から重要な問題である。微生物が生産するポリエーテルの普遍的な骨格構築機構の立体構造に基づく解析は、酵素ならではの変換反応の好例である（及川、*Nature* 2012; JACS 2012）。アミノグリコシド系抗生物質生合成で最後まで解明されなかった radical SAM 型酵素の解析（江口、JACS 2014）、新規ペプチド合成酵素の機能解析（大利、*Nature Chem. Biol.* 2014）や C35 のテルペン合成を行う新規酵素反応の発見（佐藤努、JACS 2011 x2）が報告された。また酵素機能の人工的改変の例として、III 型ポリケタイド合成酵素の論理的改変で多様な物質を合成に成功した（阿部、PNAS 2010 x2; PNAS 2011）。

また生合成マシナリーを用いた物質生産において今後重要になる骨格合成酵素の活性改良・改変に色素生産スクリーニングする手法を開発（梅野、*FEBS Lett.* 2014, 特許）、多機能性生合成中間体を生合成および半合成で変換し、化合物ライブラリーの作成などに成功した（浅井、*Nature Chem.* 2015）。このほか海洋生物由来の天然物質は、有望な医薬品の供給源として注目されているが、採取が困難である上に、実際に生産している共生微生物は難培養性という問題があった。この物質生産に必要な設計図の入手を試み、海綿のメタゲノム解析から強力な細胞毒性物質 calyculin A の生合成遺伝子を発見すると同時に、同遺伝子をコードする生産菌を同定した（*Nature*, 2014; *Nature Chem. Biol.*, 2014）。

## A02 生合成マシナリー構築のための多種遺伝子発現系および最適化宿主の構築

（計画研究代表者：◎池田治生、五味勝也）

本項目では、主に生合成マシナリー構築に必要な宿主-ベクター系や新規宿主の開発、そしてそれらを使った物質生産を行っている。池田の放線菌や五味の糸状菌汎用宿主のほかにも、タンパク生産性に優れた *Rhodococcus* 属菌の宿主ベクター系の開発（*ChemBioChem*, 2013）、代表的な天然物であるテルペンの生産能の優れた *Streptomyces sp. SN-593* をテルペン生産用宿主への改変（高橋、*JBC*, 2014）が行われた。放線菌異種発現を利用した抗生物質の生産も達成された（尾仲、*Chem. Biol.*, 2014; 濱野、*Nature Chem. Biol.*, 2012）。このほか微生物生合成酵素遺伝子の植物タバコでの発現（水谷、*PPB*, 2012）や、酵母での生合成酵素発現能の限界の調査など興味深い研究も行われた（守屋、*BMC Syst Biol.*, 2014）。

## A03 ゲノム、メタボローム解析情報に基づく二次代謝産物設計図の解読

（計画研究代表者：◎斉藤和季、金谷重彦、石川淳）

この研究項目では、機械的に取得可能なゲノムやメタボローム情報を基に生合成マシナリーの構築なデータを抽出する手法を提供し、自らあるいは他の班員が利用して成果を上げるよう支援を行っている。植物の生合成遺伝子はゲノム上に散在するため、鍵となる酵素遺伝子をまず同定し、次に時期を同じくして発現する酵素を絞り込むため、mRNA（トランスクリプトーム）や変動する代謝物のパターン（メタボローム解析）を詳細に取り込んだ統合オミクスデータを自在に扱い、必要情報を見出す方法論を確立する必要がある。その一環として、斉藤はキノリチジンアルカロイド生合成の初発反応の普遍的酵素遺伝子の特定（*Plant Cell*, 2012）に成功し、このファミリーの代謝産物の生合成経路の網羅的解析に途を拓いた。斉藤と金谷は、メタボローム解析で検出される微量代謝産物の同定するための LC-MS データベース（*ReSpec: Phytochemistry*, 2012）と KNApSAcK をリンクさせたもの（*Front. Plant Sci.*, 2011）を開発し公開した。純粹に情報学的手法を用いて、化合物情報のみ、あるいは遺伝子や酵素などの配列情報加えて反応経路を予測する方法の開発など挑戦的な試み（小寺、*Bioinformatics*, 2014）、植物の特定部位 cDNA から作成した生合成マシナリーライブラリーによる発現スクリーニングを用いた重要な変換酵素の同定（明石、*FEBS Lett.*, 2011）、開発されたツールを利用による、ユニークな 4-6 縮環構造を有する海洋糸状菌由来の天然物の設計図を迅速な予想およびその麴菌発現系による生産（藤井、2015）などが行われた。

このほか、メタボローム解析では世界的な権威である斉藤は、植物由来の天然物質の生合成マシナリーの構築による物質生産に関する共同研究に参加し、インパクトの高い成果に貢献している。石川も、8名の領域班員との共同研究において設計図解読を担当するなど、精力的に多くの重要な成果をあげた。

### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

#### [計画班員および公募班員で生じた欠員とその対策]

**問題点：**2013 年度開始時点で、最先端・次世代研究開発支援に計画班員の葛山智久氏（東大生産生物センター）および公募班員として内定していた渡辺賢二氏（静岡県大薬）の両名が採択され、また同年度から発足した新学術領域ケミカルバイオロジーでも同様な事象が起り、本領域の2名の公募班員品田哲郎氏（大阪市立大院理）および叶直樹氏（東北大院薬）をケミカルバイオロジー領域の計画班員として送り出す必要が生じた。

**対策：**欠員が生じた計画班員には、同等の能力を持つと判断された大川徹氏（北大院工）を新たに加え、活動に支障が出ないよう手当をした。また併願がわかっていた公募班員2名分の欠員については、補欠となっていた2名の若手研究者、邊見久氏（名大院生命農学）および佐藤努氏（新潟大自然科学）に加わって頂き、早速3名ともに優れた成果を出してもらい、領域に貢献して頂いた。このような欠員は領域の目指す研究に多少の影響を与えるが、この分野の注目度が高いことを意味すると捉え、新たに加わった高い能力のある研究者と一緒に乗り越えることができた。

**関連した事項：**領域構成メンバーおよび連携研究者のうち、8名の昇任あるいは他大学への異動人事があったが、これに伴った研究面での停滞は見受けられず、逆にこれらの研究者の実績が評価され、モチベーションがさらに上がったと評価したい。

#### [共同研究推進のための工夫]

**問題点：**生合成研究を行っている研究者は、通常化学会、薬学会、農芸化学会などで発表するため、あまり交流する機会がなく、開始当初はあまり交流がスムーズではなかった。

**対策：**共同研究を推進すべく、年に2回の公開シンポジウムでは、計画班員も含めて公募班員とともにポスター発表を行っている。参加者は多すぎず少なすぎずであり、これにより直接対話形式で話すことが可能になり、その後の懇親会と合わせ、打ち解けた話をするとともに、研究上の日頃の問題点を話しあうと同時に一部は共同研究に発展している。平成23年9月には、領域の問題であるゲノムやメタボローム情報をいかに扱うかを話し合うため、ブレインストームミーティングを開催したが、問題点を共有することに繋がったようである。さらに平成24年6月に開催した国際シンポジウムでは、内外の研究者100人余りが参加し合宿形式で一週間滞在したが、参加者の交流が深まり、また多くの共同研究が生まれたと聞いている。

#### [新領域普及のための方策]

**問題点：**従来、天然物質の生合成は、天然物化学研究で、単離構造決定や天然物全合成と同じグループに括られていて、ある意味存在感の薄い領域であった。

**対策：**領域代表は、依頼のあった講演はなるべく引き受けて宣伝活動を行っている。計画班員を中心に、講演を依頼された場合は、なるべく領域の説明を講演に組込んでもらうよう依頼している。領域が立ち上がって3年目を迎え、活動が活発になってきたことに加え、若手を中心に研究者数が確実に増えてきた。これを反映して、領域が始まってから毎年農芸化学会大会では、従来一日で終わるセッションが丸二日間にわたって生合成の発表が続いたことは印象深い。



#### 4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価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への対応状況>

本研究領域に関する審査結果の所見では、従来の有機合成とは全く異なり、生合成酵素を用いた多様な有用物生産システム開発を行う融合研究としての期待が寄せられた。これに答えるべく、すべての領域班員が努力し、多くの天然物質に適用可能な生合成マシナリーを使った物質生産法の開発が、今回達成されたと考えている。

##### <中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

“医薬品合成など物質合成としては産業への波及も重視すべきと考えられるが、その点で特許件数が少ない。学術基盤の構築を重視しつつも、産業界にもインパクトのある研究を進展させて欲しい”

“今後は本領域研究の世界的位置づけを明確にし、創薬分野など異分野へも波及する技術基盤の確立に寄与して欲しい”

生物を相手にした研究のため、研究成果を論文化・特許化する速度がやや遅く、特許件数は2010-2012年に3件と少なかったが、2013-2014は9件と改善した。

国内外のシンポジウムでの発表後に意見交換すると、生物が酵素という触媒を用いて生産する物質を、異なる生物ながら同一の設計図を使って、同じ酵素で生産する手法は合理的であるとの見解が多く、有機合成分野の研究者に、天然物の新たな供給法と認知してもらいつつあるというのが実感である。現時点で班員の中には、既に製薬系や化学系の会社から、有用生物活性天然物の生産法として注目され、有機合成では大量合成が困難で、難培養性あるいは生産性が低い菌の物質の場合、生産に関し相談が持ち込まれるケースも出始めている。我々は、今回天然物の生産用に構築した生合成マシナリーの性能を十分とは考えていない。しかし有機合成とは全く異なる今回の物質生産法は、既に生物により触媒活性が適正化されていると推測されることから、一旦合成さえできれば、工業化に関しては、今後専門の企業と進めるのが望ましいと考えている。

今回領域で開発した方法論は、日本オリジナルのものであり、国際シンポジウムの招待講演などで認知されている。既に麹菌を利用した発現システムでの物質生産レベルは、約100 mg/Lであり、放線菌の場合でも約5 mg/L程度になっており、発酵生産を工業的行なっている企業が改良すれば、かなりの収量向上が期待できるであろう。これは発酵法によって多くの医薬品が企業により供給されていることから理解されやすい。従って企業にアピールするためには、植物由来の天然物も含めて、いかなる化合物種でも同じ方法論で生産できることがポイントと考えている。放線菌の場合も同様に考えているが、主要な方法論となるクラスター丸ごと発現は、遺伝子の発現調節を自在に行なえるかが鍵であり、クリアできれば日本企業の抗生物質の発酵生産技術から多様な天然物の生産に適用可能になるものと思われる。平成24年度の日本化学会では、製薬企業とタイアップしてシンポジウムを開催し、領域の成果のみならず、海外の先進的なベンチャー企業の講演者を呼んで議論した。この点を中心にさらに改善し、企業に本領域の成果をアピールしていきたい。

“班内及び班間の連携が十分になされておらず、個別の研究の寄せ集めとの印象が否めない”

“「共同研究が生まれた」との記載はあるものの、その多くは具体的な成果には至っておらず、むしろ多少遅れている印象である” “新興・融合領域の創成にはA02班、A03班の強化及び各班間の共同研究の推進が必須であろう”

中間評価の時点で共同研究は 17 報の論文、12 件の学会発表、現在進行中のものが 26 件という形で報告されていた。これに対し具体的な成果が少ないとの指摘であった。この一因は、この領域が研究対象とするものが生物であるためであり、一般に成果発表に時間がかかる。実際中間評価の際に学会発表程度だったものは、終了時点では 54 件とこれを上まわっており、しっかりと成果に繋がっていることを示している。連携研究の項目で詳しく説明しているが、これらの多くが A02 班、A03 班との共同研究であり、個別の研究の寄せ集めというより、互いに得意なところをカバーし合い、個々のグループだけでは、達成できない成果につながっているものである。今回の成果でも、中々注目する遺伝子が見つからない；遺伝子クラスターが分断されていて前に進めない；膨大なデータの中に埋もれている情報を拾い出せないなどの困難な局面を打開して、顕著な成果に繋がっている。これは異種発現用の宿主の場合も同様で、複数ある宿主の中からどれを選択すべきか判らないなど、専門家と共同で行うとスムーズに進むケースもあった。

また A02 班、A03 班の強化及び各班間の共同研究の推進が必須との指摘があるが、班員数が A01 班と残る二班では大きく異なることから、このような印象を受けるかもしれない、しかし物質生産を主眼とするプロジェクトであるため、これは避けられない面もあるが、共同研究があつて初めて成果に繋がった面も見逃さないで頂きたい。終了時点でも、共同研究が活発に進められており、今後論文発表となるはずである。他の公募班員も A02 班の遺伝子発現系を試しており、これは、この領域が発展する上で欠かせない要因であると考えている。今後まとまった成果が上がるものと期待している。

**“既存物質ばかりではなく、有機合成化学のように「狙ったものを正確に作る」という、設計した物質を作る方法論への展開なども視野に入れるべきではないか”**

確かに我々は生合成酵素を使って天然物質を合成できるようになったが、有機合成と異なり、生合成酵素を使った合成は、つい最近可能になった方法論であり、多くの欠点があることをあげたい。既知物質とはいうものの構造が既知なだけであり、その生合成の各反応経路、反応条件や反応機構などは不明であり、あらゆる化合物を同じ方法論で合成可能なことを示すのは、それ程たやすいものではないことをご理解頂きたい。

タンパクを自在に設計し予想した立体構造のものを確実に作る；酵素という触媒を人工的に設計し、期待した機能を賦与すること；以上の 2 点は、発展目覚ましいタンパク科学および酵素科学の分野でも、ノーベル賞級の難題である。酵素の de novo 合成の第一歩として、生合成では近縁の構造の天然物質が多数生産されており、生合成酵素遺伝子を網羅的に集め、こうした遺伝子がコードする酵素のアミノ酸配列から立体構造と機能の相関を調べることができるデータベース(DB)を作って整理すれば、機能と構造を議論することが可能になる。将来的にこの DB 情報を基にキメラ酵素、酵素の de novo 合成を目指すことが可能になるであろう。そこで変異やキメラ酵素の作成による新規物質の合成のほか、現在作成中の生合成酵素遺伝子 DB を充実させるように、務めた。

平成 26 年度にドイツの研究者から、既知の天然物質の設計図に関するデータベース (MIBiG: Minimal Information about a Biosynthetic Gene cluster) の企画が提案され、我々の目的と重複する面もあることから、当領域も協力することで、設計図と既知酵素のデータベース化が進みつつある。この DB は、最近公開されている (<http://mibig.secondarymetabolites.org>)。



## 5. 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 ページ程度）

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。

### A01 班：生合成マシナリーの構築および多様性創出機構の解析

及川（計画）：糸状菌の生合成遺伝子導入と物質生産を行う一般的方法論の開発を行った。産業利用されゲノム解析が終了した麹菌 (*Aspergillus oryzae*) の栄養要求性変異株 NSAR1 株および 5 種のベクターを利用した方法論の適用を A02 五味と共同で検討した。骨格合成酵素や修飾酵素遺伝子の発現による中間体の生成を指標に、遺伝子機能を順次確認しながら、4~17 個の遺伝子導入を行って生合成マシナリーを構築し、最終的に DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  特異的阻害剤など 8 個の複雑な構造を持つ天然物質の生産を達成した (20~200 mg/L 相当)。これにより *A. oryzae* は、多くの一般的な生合成遺伝子は発現可能であり、代表的な経路で生合成される天然物質の生産能は申し分なく、毒性が懸念された物質の生産も可能なことを示した (BBB, 2011; JACS, 2013; ACIE, 2015、新聞報道、図 A01-1)。有機化学では長年の懸案であった多数のエーテル環を有する天然物質が、いかに生合成されるかを世界に先駆けて解明した。エポキシ化酵素が異なる置換様式のオレフィンに立体選択的にかつ連続的に酸化し、次いで環化酵素が生じたポリエポキシド中間体を化学的には困難なモードで順次閉環させるメカニズムを基質-酵素複合体の立体構造解析から明らかにした (JACS, 2012; Nature, 2012、新聞報道、図 A01-2)。

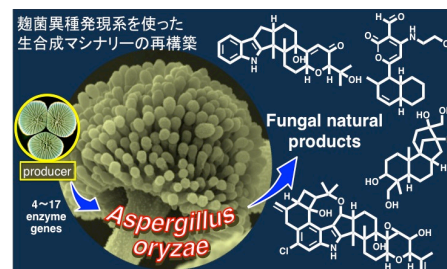


図 A01-1 麹菌を用いた生合成マシナリーの再構築（及川）

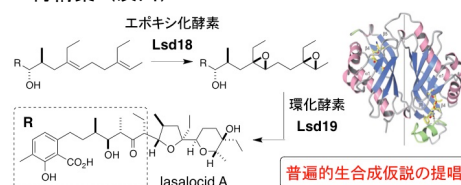


図 A01-2 ポリエーテル系天然物の普遍的骨格構築機構の解明（及川）

江口（計画）：種々の生物活性を有するマクロラクタム抗生物質の生合成マシナリーによるマクロラクタム構築機構の詳細を解析し、保護・脱保護反応を利用して基本骨格を構築する普遍的な反応経路を提唱した (JACS, 2011)。さらに、臨床医学上重要なアミノグリコシド抗生物質であるカナマイシンおよびネオマイシンの全生合成経路を明らかにした。(ACIE, 2012, JACS, 2014)

阿部（計画）：糸状菌の産生する代表的なメロテルペノイド化合物に着目し、麹菌異種発現系を駆使して生合成研究に取り組んだ。その過程で、発現系構築法を改良し 10 個を超える外来遺伝子の効率的導入法を確立するとともに、多数の多段階の反応を触媒する酵素を見出した。これにより初めて一群のメロテルペノイドの生合成経路の詳細とともに多様性創出機構を解明し、世界的に注目される成果となった (JACS-3 報、図 A01-3)。

葛山（計画）：テルペン生合成の普遍的な前駆体メバロン酸の供給で問題となる acetoacetyl CoA の新規供給酵素の機能解析を行った (PNAS, 2010)。また天然物の構造多様性を作り出す基質許容性の高い酵素の機能解析の一環として、芳香環にアルキル基 (C5 単位、プレニル基) を導入する酵素を調べ、新たな構造多様性創出機構の解析を行った (JBC, 2010)。

大利（計画）：ジテルペン Fusicocin 高生産株 *Phomopsis amigdalii* の生合成マシナリーを解明後、遺伝子破壊により有用な合成中間体を大量に入手することに成功した (PLoS ONE, 2012; 特許, 2013)。これにより本菌はテルペンの大量生産用の宿主として、有望なことを示した。(非)タンパク性のアミノ酸をリン酸化し、次いでペプチドのアミノ基を求核剤に用いてアミドを形成する新規ペプチドリガーゼを見出し、細菌由来の新規ペプチド生合成経路を見出した (NCB, 2015、図 A01-4)。

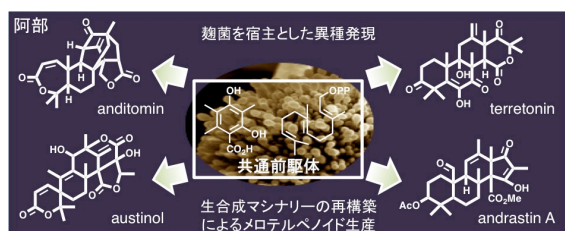


図 A01-3 メロテルペノイド生合成マシナリー再構築による多様性創出（阿部）

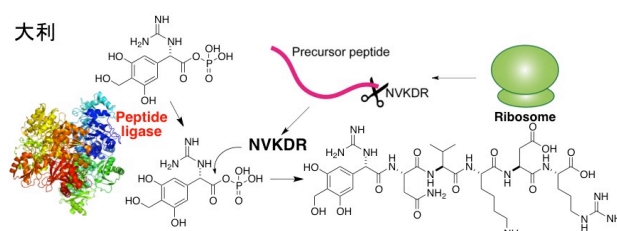


図 A01-4 新規ペプチド生合成経路の発見とマシナリー再構築（大利）

久保田（公募）：共生微生物が多様な新規生物活性天然物を供給することが知られる *Hyrtios* 属や *Amphimedon* 属の海綿ならびに *Eudistoma* 属のホヤが生産する新規生物活性天然物の構造を明らかにし

(OL-4 報)、生産微生物の同定および遺伝子クラスターの取得を開始した。

**酒井 (公募)**: 海洋生物由来天然物で、グルタミン酸受容体アゴニストの *dysiherbaine* の生合成研究を行う第一段階として、海綿生産種由来の *dysiherbaine* と結合タンパク質に狙いを定め、その分離・精製を行うとともに、難培養微生物からのメタゲノム解析により生合成遺伝子を探索した。

**橋本 (公募)**: 多くの細菌が生産する *fengycin* 型ペプチド系抗生物質は、生合成遺伝子が酷似するにも関わらず、異なる化学構造が提唱されていた。その原因究明のため *fengycin* を全合成するとともに、ゲノム配列既知の生産菌から単離し、それを様々な塩とした後 NMR 測定して、文献上の混乱に終止符をうった (BMCL, 2012)。

**豊増 (公募)**: ゲノム解析により次々に明らかになる植物由来のジテルペン環化酵素遺伝子の生成物構造多様性を調べるべく、イネに続いて同じイネ科植物コムギの複数のホモログ遺伝子について検討を行った。その結果 TaKSL5 では通常とは異なり、一部ドメインが欠失すること、*ent-kaurene* 合成活性を保持しながらも、セスキテルペン環化酵素活性を有する等、興味深い事実を見出した (Plant J., 2011)。

**梅野 (公募)**: 色素生産スクリーニングする手法を開発し (特許, 2013), 生合成マシナリーを用いた物質生産において今後重要になる複数のテルペン酵素の活性改良・改変に成功した。また、効率的なトリテルペン生産への第一歩として、大腸菌の代謝工学により世界最高のスクアレン生産量を達成した (図 A01-5)。

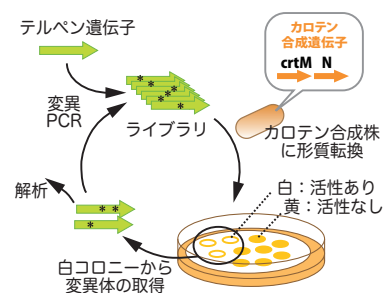


図 A01-5 機能改変酵素の色素生産スクリーニング法の概略 (梅野)

**佐藤文彦 (公募)**: 植物の代表的アルカロイドで医薬としても用いられるイソキノリンアルカロイドの汎用的な生合成マシナリーの構築を目指し、鍵中間体レチクリンから様々な活性物質への変換系を大腸菌および酵母を宿主として検討した (Nature Commun., 2011、図 A01-6)。サンギナリン生合成系の構築では、*Pichia* 酵母を用いた系が有効で、レチクリンから 6 工程でジヒドロサンギナリンの効率的変換が可能な系を確立した。

**鈴木史朗 (公募)**: 樹木に常在する天然物質リグナンの生合成鍵酵素に関する詳細な機能解析を行う為、代表的物質であるヒノキレジノールの骨格合成酵素の速度論データや生成物の光学純度や生成比などを用いた解析のほか、詳細な結晶構造の解析を進めた。

**關 (公募)**: トリテルペノイド生合成関連酵素である、オキシドスクアレン環化酵素、シトクロム P450 酸化酵素、シトクロム P450 還元酵素、および UDP 糖依存性糖転移酵素を組換え酵母において共発現させることにより、天然には稀少なトリテルペノイド配糖体を酵母内在基質から生産することに成功した。また輸入量減少で問題になっている薬用植物カンゾウの重要成分を酵母で生産することを目指して研究を行った。根で特異的に発現している遺伝子について A03 齊藤と共同でオミクス解析を駆使して絞り込み、2 種の鍵酵素遺伝子を機能解析したところ、数種の植物種から各種オキシドスクアレン環化酵素と複数の P450 遺伝子を単離し、A02 水谷および A03 明石らと共同で、酵母細胞に同時導入して生合成マシナリーを再構築し、カンゾウが生産する薬効成分 *glycyrrhizin* のアグリコンである *glycyrrhetic acid* や (Plant Cell, 2011、新聞報道)、などの植物トリテルペノイドをインビボ生産に成功した (Plant Physiol. Cell, 2011、新聞報道) (図 A01-7)。

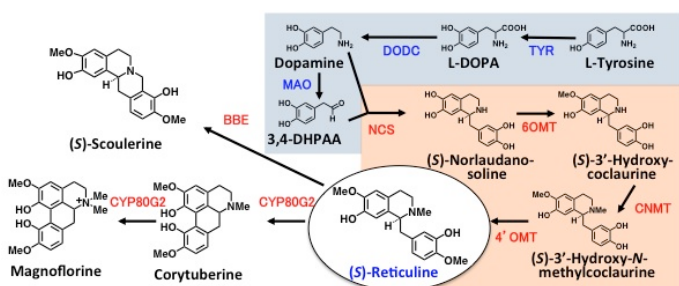


図 A01-6 複合発現系を用いた有用物質生産マシナリーの構築例 (佐藤文彦)

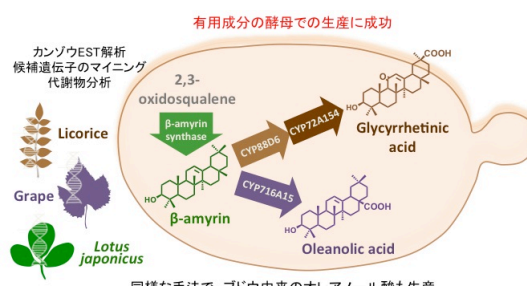


図 A01-7 有用医薬品成分の酵母発現系を用いた生合成マシナリー再構築 (關)

**荒川 (公募)**: 2 つのマクロライド系抗生物質を生産する放線菌株に注目し、制御遺伝子の機能を調べた。A03 班の石川と共同でゲノムおよび天然物質生合成遺伝子を解析するとともに、その結果制御遺伝子の多重変異株において、有名な化合物群ながら生合成経路が不明なアズキシアルケン類の蓄積を見出した。本化合物の生合成遺伝子を遺伝子破壊実験から解析し、アズキシアルケン類の生産に途を拓いた。

**藤田 (公募)**: 様々な海洋無脊椎動物から効率的なメタゲノムライブラリ調製法を確立し、生物活性および保存配列を指標に、生理活性物質の生合成遺伝子クラスター (設計図) をクローニングした。この過程で見出されたクラスターの異宿主発現により、複数のシデロフォアの生産に成功した (Mar. Drugs, 2014)。

**塚本 (公募)**: 特異な構造を有する糸状菌由来インドールアルカロイドの生合成において、アキラルな共通中間体からエナンチオ選択的な反応により一対の鏡像体が生成する機構を調べた。2 種の *Aspergillus* 属真菌から中間に生じる [4+2] 環化体を経て鏡像異性体が生成されるが、さらに別な真菌から異なった環化反応



によりジアステレオマーが生成していることを明らかとした (OL-2 報)。

**鮎 (公募)**: 微生物及び植物には普遍的に存在する III 型ポリケタイド合成酵素 (PKS) があるが、*Streptomyces* 属放線菌のゲノム解析で発見された機能未知の III 型 PKS を生合成マシナリーの再構築および *in vitro* で機能解析し、アルキルジヒドロピロンを与える PKS であることを明らかにした (JA, 2014、特許、2013)。

**市瀬 (公募)**: 放線菌由来 II 型ポリケタイド合成酵素の生合成マシナリー構築による多様な芳香族ポリケタイドの汎用的合成を目指して、最後まで不明であったベンゾイソクロマンキノン系抗生物質 (BIQ) の各生合成遺伝子クラスターに共通する二成分系酸化酵素 FMO の詳細な機能解析を行い、代表的な物質である actinorhodin 生合成のほぼ全容を解明した (Chem. Biol., 2013)。

**久城 (公募)**: 糸状菌由来抗生物質 helvolic acid の生合成マシナリーの構築を目指し、酵母での 3 遺伝子共発現系を利用し、生合成の重要中間体の合成に成功した。

**佐藤努 (公募)**: ゲノム上に眠る新規天然物の設計図の発掘を行う過程で、設計図情報を基に新型テルペン環化酵素および多機能性テルペン生合成酵素 (3 種類) を発見した。さらに酵素を用いて希少・非天然型テルペンの創出に成功し、この中で特に龍涎香の主成分アンブレインの酵素合成は高く評価された (JACS-3 報、特許、2013)。

**邊見 (公募)**: これまで例のない古細菌由来の脂質生産を、予め生産される生合成中間体の定量、構造解析を終えた後、4 種の生合成酵素遺伝子を組込んだ大腸菌で生合成マシナリーを再構築して達成した (PNAS, 2011)。併せて古細菌におけるイソプレノイド生合成全体のフローに関わるメバロン酸経路の酵素についても解析した。

**浅井 (公募)**: 生合成遺伝子発現の ON-OFF を司る制御系に作用する物質を用いて糸状菌の休眠型生合成経路を活性化し、多様な新規物質の取得に成功した (OL-7 報)。また、休眠型 PKS 産物を活用した多様性指向型半合成プロセスにより高度に多様化した非天然型ポリケタイド化合物を創生した (Nat. Chem. 2015; 図 A01-8)。

**高谷 (公募)**: 生合成マシナリーの再構築とは異なる手法として注目される遺伝子クラスターの網羅的発現誘導を目指して、糸状菌のサーチュインのヒストン脱アセチル化活性の阻害剤を探索・分離し、構造を決定した。本物質は、通常条件では生産しない天然物の生産を誘導したことから、未知の天然物発現の誘導物質として機能することが明らかとなり、その普遍性が注目される。

**脇本 (公募)**: 海綿動物に由来する強力な細胞毒性物質 calyculin A の生合成遺伝子を発見すると同時に、同遺伝子をコードする生産菌を同定した。さらに修飾酵素の機能解析によって、世界的にも極めて稀な難培養性微生物由来の海洋天然物の生合成遺伝子の同定に成功した (Nature, 2014; NCB, 2014、図 A01-9)。さらに生産生物の巧妙な化学防御機構を明らかにした。

**勝山 (公募)**: 特異な構造を有するペプチド JBIR-34、-35 の生合成酵素を生合成マシナリーの再構築および *in vitro* の両面から詳細に解析し、この化合物が  $\alpha$ -methyl-L-serine を用いる非リボソームペプチド合成酵素により生合成される事を明らかにした (Chem. Biol., 2014)。また、dihydrocyclopenta[b]pyridine 環を持つポリケタイド、streptazone E の生合成遺伝子クラスターを同定した。さらに生合成遺伝子破壊株が蓄積する化合物を調べる事で新規な環構造形成酵素の関与が推定できた。

**山田 (公募)**: 真菌類において、遺伝子配列が未同定の酵素反応に対して、その遺伝子を情報学的手法により予測するツールを開発した。本手法は遺伝子配列類似性を持たない完全に未知の配列も探索することができる。

**森田 (公募)**: 天然物質生合成後期に関与する普遍的プレニル基転移酵素 (PT) の広い基質特異性に着目して、放線菌由来インドール PT に人工基質を作用させ、3 種の新規プレニル化  $\beta$  カルボリン類の創出に成功した。酵素を利用した多様性創出機構には興味もたれる。

**岡田 (公募)**: 枯草菌など細菌の生育制御に関与するクオラムセンシングフェロモンの生合成に特徴的なトリプトファンのイソプレニル化酵素の詳細な機能解析を行った (BBB-2014)。また、同様の酵素により生産されるクオラムセンシングフェロモンが納豆菌のネバネバを誘導することを明らかにした。

**加藤 (公募)**: 糸状菌ゲノム上に多数存在する PKS-NRPS ハイブリッド酵素の骨格構築機構の解明は、十分には進んでいない。本酵素の重要な生成物としてテトラミン酸型ポリケチド化合物類があり、その中で

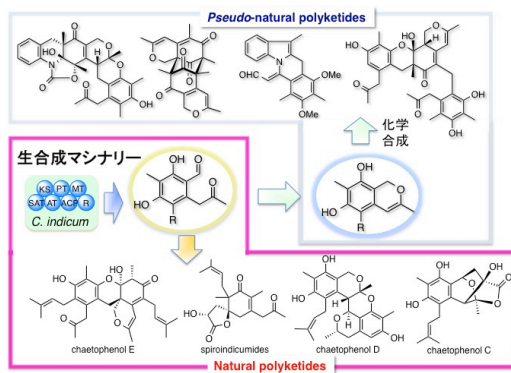


図 A01-8 休眠遺伝子の活性化を利用した新物質創製 (浅井)

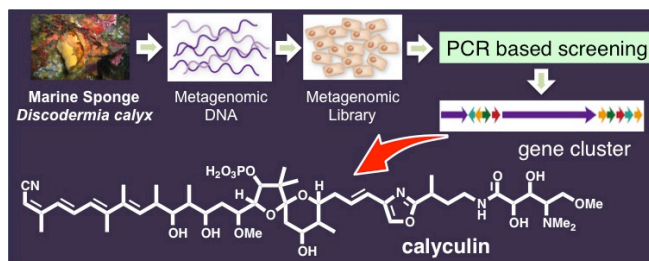


図 A01-9 難培養性微生物由来海洋天然物の生合成マシナリーの同定 (脇本)

もユニークな5環性縮環構造を有するフサリセチン A の生合成機構の解析を行い、Fsa2 がエキセチン生合成経路において *endo* 選択的な Diels-Alderase として特徴的な環形成に関わることを見出した。

### A02 班：生合成マシナリー構築のための多種遺伝子発現系および最適化宿主の構築

池田 (計画)：ラクトン型ポリケチドのように放線菌の持つ2次代謝産物生合成遺伝子群は、極めて複雑かつ、骨格修飾が多く 100 kb を越えるものがある。このような巨大 DNA 断片を宿主生物に導入するために、信頼性の高いモデル宿主として *Streptomyces avermitilis* の構築および安定かつ高発現の達成できるベクターおよび多数の遺伝子の導入可能な生合成マシナリーのツールを作製し、25 個の生物活性天然物の生産に成功した (図 A02-1)。



図 A02-1 全長サイズの大きい生合成遺伝子クラスターの導入による生合成マシナリーの再構築 (池田)

五味 (計画)：変異型 *loxP* 配列を用いた自己切断型選択マーカーカセットによるマーカーリサイクリングシステムを確立し、麴菌宿主に多数の遺伝子を効率的に導入できる方法の開発に成功した (AEM, 2012)。多重遺伝子導入および多重遺伝子破壊が容易に行えるようになるとともに、生合成マシナリーの細胞内局在を明らかにし、排出トランスポーターの高発現が二次代謝化合物の生産性向上に重要であることを認めた。

片岡 (公募)：生合成マシナリーの再構築で問題となる巨大な生合成遺伝子クラスターの宿主への導入法を確立するため、大腸菌接合と中間宿主放線菌、宿主となる放線菌の接合機構を応用して生合成クラスターを様々な放線菌へ導入可能なシステムを池田らと共同で開発した。

水谷 (公募)：微生物由来の天然物質を植物で生産することを目的に、天然物質の修飾で普遍的に使われる P450 の導入発現系を迅速に評価するため、タバコ発現系を利用したアグロインフィルトレーション法を構築し、非常に効率よく遺伝子導入可能なことを確認した。これにより原核生物型 P450 をタバコへ遺伝子導入し、代謝産物の変換を検討することが可能になった。

尾仲 (公募)：A02 班計画班員の池田とともに、放線菌ゲノム内に存在する休眠遺伝子クラスターを放線菌宿主内で生合成マシナリーを再構築し、新規ペプチド系抗生物質を生産することに成功した。これによりゲノムマイニング法の有効性を実証した (Chem. Biol., 2014)。

濱野 (公募)：ポリリジン生産菌がもつ高 ATP 生産能を利用して、有用天然物であるヒアルロン酸の微生物高生産法を開拓した。さらに、抗生物質ストレプトスリシンの生合成遺伝子クラスターを別種の放線菌でマシナリーの再構築を行った後、各種遺伝子除去株を調製し、アミノ酸ポリマーを合成する新規ペプチド合成酵素遺伝子の同定と機能解析を行った (Nat. Chem. Biol., 2012)。

北川 (公募)：生合成マシナリー構築用宿主として、タンパクの高い異種発現能を有するロドコッカス属細菌の宿主-ベクター系を行い、その応用例として初めて抗生物質 aurachin RE の生合成マシナリーの再構築による生産に成功した (ChemBioChem, 2013)。またロドコッカスの宿主ベクター系を発展させ、3つの発現ベクターを用いて複数の酵素の同時発現を行う系を確立した。

守屋 (公募)：独自に開発した gTOW 法を用いて、細胞内の様々なコンパートメントに局在させたモデルタンパク質 GFP の発現量の限界を測ることで、細胞内の各コンパートメントのもつ生合成マシナリーのキャパシティを測定することに成功した。

高橋 (公募)：リベロマイシン生産菌 (*Streptomyces reveromyceticus*) は、テルペノイド化合物の前駆体を高生産する能力を有している。そこでメバロン酸生合成遺伝子クラスターと二次代謝生合成遺伝子の全発現を一括誘導できる転写制御因子 *fur22* を活用することによって、テルペノイド化合物生産に特化した放線菌生合成プラットフォームを構築した。

### A03 班：ゲノム、メタボローム解析情報に基づく二次代謝産物設計図の解読

斎藤 (計画)：モデル植物であるシロイヌナズナにおける植物の普遍的成分フラボノイドの生合成遺伝子の機能同定と共に、薬用植物由来の抗がん成分カンプトテシンやキノリチジンアルカロイド、硫黄原子を含んだニンニクの健康機能成分などについて、トランスクリプトミクスとメタボロミクスを統合したゲノムマイニングにより、その鍵酵素遺伝子をいくつか同定した (Plant Cell., 2012, Plant J., 2014, 新聞報道, 図 A03-1)。

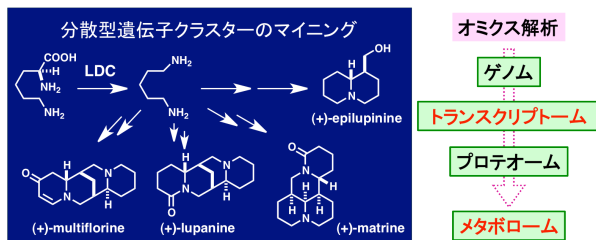


図 A03-1 キノリチジンアルカロイド生合成遺伝子のマイニング (斎藤)

これによりこれら重要化合物と一連のファミリー天然物のゲノム上に散在する生合成遺伝子群の同定に途を拓いた。

金谷 (計画)：5万種の代謝物 (天然物質) が登録されているデータベース KNApSAcK に、天然物質の代



謝経路（生合成経路）を個々の反応を触媒する酵素、さらに酵素と塩基およびアミノ酸配列情報をリンクしたデータベース **Motorcycle** を開発し、一般に公開した (<http://kanaya.naist.jp/motorcycle/top2.html>)。これにより、取得したゲノムデータから、既知の生合成経路を推定することが可能になるとともに、未知の経路を絞り込む有用なツールを提供した (図 A03-2)。

**石川 (計画)**: これまで多くの微生物由来の天然物質生合成遺伝子クラスターを解析した経験を生かし、天然物質生合成酵素に特徴的なモチーフや配列の有無により配列情報のみから、生合成マシナリー遺伝子を検出する Web ツール **2ndFind** を作成し、公開した (<http://biosyn.nih.go.jp/2ndfind/>)。これにより取得した原核および真核微生物ゲノム解析データから、標的天然物質の設計図情報を簡単に絞り込むことが可能になり、生合成マシナリー構築作業を加速することが期待される (図 A03-3)。

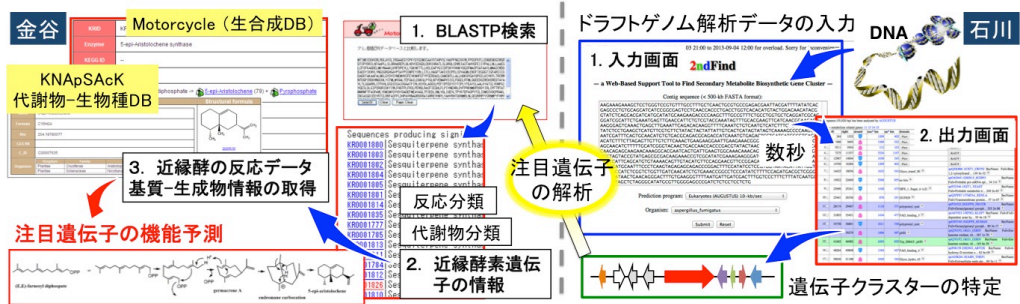


図 A03-2 (左) KNAPSAcK の生合成経路検索および表示画面 (金谷)

図 A03-3 (左) 2ndFind による生合成遺伝子クラスターの探索および表示画面 (石川)

**有田 (公募)**: 糸状菌由来の代表的天然物質供給酵素であるポリケチド合成酵素 (PKS) は、ゲノム解析などにより急速にデータが蓄積され、系統的な分類が十分ではない。そこで約 400 種の酵素のデータを収集し、これを PKS の各ドメインの推定、相同性と化学構造の対応付け、生物種や関連文献を網羅した Wiki 形式でのデータベース化を行い、生合成産物予測システム構築を行った (*J. Evol. Bioinform.*, 2012)。

**工藤 (公募)**: 既にアミノグリコシド系抗生物質の設計図情報を集積し、主たる変換酵素の機能解析を終えている。今回マシナリーの機能比較から予想されたカナマイシン型抗生物質骨格合成における特徴的な遺伝子の機能解析を行い、特異的脱アミノ化を触媒する鍵酵素であることを明らかにした (*ACIE*, 2012)。

**田浦 (公募)**: 苔類オオケビラゴケが大麻カンナビノイドの類似物質 *perrottetinene* を生産することに注目し、これら物質の予想される三種の生合成酵素の探索を行った。まず生産コケの網羅的発現解析を行い、予想生合成酵素群と相同性から候補遺伝子をそれぞれ 4-8 種クローン化することに成功し、大腸菌あるいは酵母を宿主としてそれぞれの組み換え酵素発現系を構築して機能解析を進めた。

**藤井 (公募)**: 糸状菌由来の PKS が合成する鎖状中間体を多様な骨格に変換する機構解明の一環として、極めてユニークな電子環状反応による骨格が合成される海生糸状菌 *Emericella varicolor* 由来の *shimalactone* の設計図解説を行った。取得した生合成遺伝子クラスターを同定し、その PKS 遺伝子を含む 5 種の遺伝子からなる生合成マシナリーを麹菌で再構成させて、*shimalactone* の生産に成功した。

**明石 (公募)**: ダイズなど 4 種のマメ科植物、さらにアヤメ科植物などから植物に普遍的に存在する (イソ)フラボノイド生合成に関わる新規酵素遺伝子を独自に開発した機能発現スクリーニング法にて取得を行うとともに、大腸菌で (イソ)フラボノイド生合成マシナリーを再構築させ、物質生産を行った。

**鈴木秀幸 (公募)**: 生合成関連酵素遺伝子の「単離」するための遺伝子共発現解析を簡便な操作で実行可能な相関ネットワーク解析ソフト (金平糖 Java-GUI) の開発を行った。さらに、本ソフトを利用して、ウリ科植物ニガウリ由来の苦味配糖体サポニン (Cucurbitacin 類) 生合成後期に関与する 3 種の水酸化酵素遺伝子の機能同定に成功した。

**小寺 (公募)**: 代謝経路未知の天然物の生合成経路を情報学的に予測する手法の開発を行ない、与えられた任意の 2 つの化合物間が 1 段階あるいは複数段階の酵素反応で結ばれるか、そしてもし複数段階であればその中間体化合物は何かを予測する方法を開発した。

**森 (公募)**: 生合成マシナリー再構築で生産される物質の生物活性の評価を目的とし、20 塩基の分子バーコードを持たせた欠失株及び欠失遺伝子をプラスミドより相補させた株を完成し、バーコード解析の評価実験を行った。薬剤等の化合物を含んだ培地中の各欠失株混合培養で、薬剤と各遺伝子との相互作用を次世代シーケンサーで定量解析を可能にした。

## 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

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。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。また、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。また、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。

	原著論文	総説等	著書	特許出願	国際発表	国内発表	共著論文*	表紙掲載	受賞	新聞報道
22年度	26件	4件	8件	0件	27件	7件	6件	1件	6件	3件
23年度	90件	29件	10件	2件	59件	17件	10件	3件	7件	11件
24年度	96件	30件	12件	2件	78件	11件	14件	0件	10件	14件
25年度	100件	23件	13件	5件	57件	19件	12件	0件	10件	1件
26年度	128件	30件	15件	3件	44件	23件	16件	3件	27件	15件
合計	440件	116件	58件	12件	265件	77件	58件	7件	60件	44件

\*: 領域の複数のメンバーが著者となっている論文の数を示す。

- 本領域における成果は、以下のハイインパクトジャーナル（うち IF 5 以上のものは 117 報）を初めとする多数の学術雑誌、専門誌、単行書、新聞に発表された。  
Nature 2件、PNAS 10件  
Nature Chem. Biol. 6件、Nature Chem. 3件、Nature Commun. 2件  
Angew. Chem. Int. Ed. 4件、J. Am. Chem. Soc. 18件、Plant Cell. 4件  
Nucleic Acids Res. 3件、Plant J. 8件、Chem. Biol. 4件、Org. Lett. 23件  
Curr. Opin. Chem. Biol. 3件、Nat. Prod. Rep. 4件、Annu. Rev. Plant. Biol. 1件
- 本領域構成員による招待講演、依頼講演の総数は領域発足以来 342 件を数え、各研究者がそれぞれ分野で活躍し、我が国の学術水準の向上・強化に大きな役割を果たしている。

### 【査読付き論文・総説・著書の一部】

#### A01 班 生合成マシナリーの構築および多様性創出機構の解析

【及川英秋】原著論文（査読有り）：◎T. Ugai, A. Minami, R. Fujii, M. Tanaka, K. Gomi, \*H. Oikawa, Heterologous expression of highly reducing polyketide synthase involved in betaone biosynthesis, *Chem. Commun.*, Vol. 51, 1878-1881 (2015)./◎C. W. Liu, K. Tagami, A. Minami, T. Matsumoto, J. C. Frisvad, H. Suzuki, J. Ishikawa, K. Gomi, \*H. Oikawa, Reconstitution of biosynthetic machinery for the synthesis of highly elaborated indole diterpene penitrem, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 54, No. 19, 5748-5752 (2015)./◎T. Hiratsuka, H. Suzuki, R. Kariya, T. Seo, A. Minami, \*H. Oikawa, Biosynthesis of the structurally unique polycyclopropanated polyketide-nucleoside hybrid Jawsamycin (FR-900848), *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 53, 5423-5426 (2014)./◎A. Minami, T. Ose, K. Sato, A. Oikawa, K. Kuroki, K. Maenaka, H. Oguri, \*H. Oikawa, Allosteric Regulation of Epoxide Opening Cascades by a Pair of Epoxide Hydrolases in Monensin Biosynthesis, *ACS Chem. Biol.*, Vol. 9, No. 2, 562-569 (2014)./H. Mizoguchi, H. Oikawa, \*H. Oguri, Biogenetically Inspired Synthesis and Skeletal Diversification of Indole Alkaloids, *Nat. Chem.*, Vol. 6, 57-64 (2014)./V. Mahendar, H. Oikawa, \*H. Oguri, Sequential [6+2], [2+2], and [3+2] Annulations for Rapid Assembly of Multiple Fragments, *Chem. Commun.*, Vol. 49, 2299-2301 (2013)./T. Hiratsuka, K. Koketsu, A. Minami, S. Kaneko, C. Yamazaki, K. Watanabe, H. Oguri, \*H. Oikawa, Core Assembly Mechanism of Quinocarcin/Sf-1739: Bimodular Complex Nonribosomal Peptide Synthetases for Sequential Mannich-Type Reactions, *Chem. Biol.*, Vol. 20, 1523-1535 (2013)./R. Chiba, A. Minami, K. Gomi, \*H. Oikawa, Identification of ophiobolin F synthase by genome mining approach: a sesterterpene synthase from *Aspergillus clavatus*, *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 3, 594-597 (2013)./K. Tagami, C. Liu, A. Minami, M. Noike, T. Isaka, S. Fueki, Y. Shichijo, H. Toshima, K. Gomi, T. Dairi, \*H. Oikawa, Reconstitution of biosynthetic machinery for indole-diterpene paxilline in *Aspergillus oryzae*, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 135, 1260-1263 (2013)./O. Ariyawuthiphon, T. Ose, A. Minami, S. Sinde, M. Tsuda, Y.G. Gao, M. Yao, H. Oikawa, \*I. Tanaka, Structure analysis of geranyl pyrophosphate methyltransferase and the proposed reaction mechanism of SAM-dependent C-methylation, *Acta. Cryst. D*, Vol. 68, 1558-1569 (2012)./A. Minami, M. Shimaya, G. Suzuki, A. Migita, A. Migita, S. S. Shinde, K. Sato, K. Watanabe, T. Tamura, H. Oguri, \*H. Oikawa, Sequential enzymatic epoxidation involved in polyether lasalocid biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 134, 7246-7249 (2012)./K. Hotta, X. Chen, R. S. Paton, A. Minami, H. Li, K. Swamina-than, I. Mathews, K. Watanabe, H. Oikawa, K. N. Houk, \*C.-Y. Kim, Enzymatic Catalysis of Anti-Baldwin Ring-Closure in Polyether Biosynthesis, *Nature*, Vol. 483, 355-359 (2012)./H. Oguri, T. Hiruma, Y. Yamagishi, H. Oikawa, A. Ishiyama, K. Otoguro, H. Yamada, S. Omura, Generation of Anti-trypanosomal Agents through Concise Synthesis and Structural Diversification of Sesquiterpene Analogues, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 133, No. 18, 7096-7105 (2011)./A. Minami, A. Migita, D. Inada, K. Hotta, K. Watanabe, H. Oguri, \*H. Oikawa, Enzymatic Epoxide-opening Cascades Catalyzed by a Pair of Epoxide Hydrolases in the Ionophore Polyether Biosynthesis, *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 7, 1638-1641 (2011)./Y. Matsuura, Y. Shichijo, A. Minami, A. Migita, H. Oguri, M. Watanabe, T. Tokiwano, K. Watanabe, \*H. Oikawa, Intriguing Substrate Tolerance of Epoxide Hydrolase Lsd19 Involved in Biosynthesis of the Ionophore Antibiotic Lasalocid A, *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 10, 2226-2229 (2010)./K. Koketsu, K. Watanabe, H. Suda, H. Oguri, \*H. Oikawa, Reconstitution of the Saframycin Core Scaffold Defines Dual Pictet-Spengler Mechanisms, *Nat. Chem. Biol.*, Vol. 6, No. 6, 408-410 (2010)./Y. Ishigaki, V. Mahendar, H. Oguri, \*H. Oikawa, An anti-tetraamination of a 1,3-diene unit via cascade annulations of the azulene scaffold with dicarbonyl azo-compounds, *Chem. Commun.*, Vol. 46, 3304-3305 (2010). 他 11 報、総説: A. Minami, H. Oguri, K. Watanabe, \*H. Oikawa, Biosynthetic Machinery of Ionophore Polyether Lasalocid: Enzymatic Construction of Polyether Skeleton, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, Vol. 17, 555-561 (2013)./K. Koketsu, A. Minami, K. Watanabe, H. Oguri, \*H. Oikawa, Pictet-Spenglerase involved in tetrahydroisoquinoline antibiotic biosynthesis, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, Vol. 16, 142-149 (2012).

【江口正】原著論文（査読有り）：◎F. Kudo, S. Hoshi, T. Kawashima, T. Kamachi, \*T. Eguchi, Characterization of a Radical S-Adenosyl-L-methionine Epimerase, NeoN, in the Last Step of Neomycin B Biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 136, 13909-13915 (2014)./H. Sucipto, F. Kudo, \*T. Eguchi, The Last Step of Kanamycin Biosynthesis: A Unique Deamination Reaction Catalyzed by an  $\alpha$ -Ketoglutarate-dependent Nonheme Iron Dioxygenase KanJ and an NADPH Dependent Reductase KanK, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 51, No. 14, 3428-3431 (2012)./M. Takaishi, F. Kudo, \*T. Eguchi, A Unique Pathway for the 3-Aminobutyrate Starter Unit from L-Glutamate through b-Glutamate during Biosynthesis of the 24-Membered Macrolactam Antibiotic, Icedine, *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 17, 4591-4593 (2012)./Y. Shinohara, F. Kudo, \*T. Eguchi, A Natural Protecting Group Strategy To Carry an Amino Acid Starter Unit in the Biosynthesis of Macrolactam Polyketide Antibiotics, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 133, No. 45, 18134-18137 (2011). 他 12 報

【阿部郁朗】原著論文（査読有り）：◎Y. Matsuda, T. Iwabuchi, T. Wakimoto, T. Awakawa, \*L. Abe, Uncovering the unusual D-ring construction in

terretonin biosynthesis by collaboration of a multifunctional cytochrome P450 and a unique isomerase, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 137, No. 9, 3393-401 (2015)./©M. C. Wilson, T. Mori, C. Rückert, A. R. Uria, M. J. Helf, K. Takada, C. Gernert, U. A. E. Steffens, N. Heycke, S. Schmitt, C. Rinke, E. J. N. Helfrich, A. O. Brachmann, C. Gurgui, T. Wakimoto, M. Kracht, M. Crüsemann, U. Hentschel, L. Abe, S. Matsunaga, J. Kalinowski, H. Takeyama, \*J. Piel, An environmental bacterial taxon with a large and distinct metabolic repertoire, *Nature*, Vol. 506, 58-62 (2014)./©Y. Matsuda, T. Wakimoto, T. Mori, T. Awakawa, \*L. Abe, Complete Biosynthetic Pathway of Anditomin: Nature's Sophisticated Synthetic Route to a Complex Fungal Meroterpenoid, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 136, 15326-15336 (2014)./©T. Awakawa, L. H. Zhang, T. Wakimoto, S. Hoshino, T. Mori, T. Ito, J. Ishikawa, M. E. Tanner, \*L. Abe, A Methyltransferase Initiates Terpene Cyclization in Teleocidin B Biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 136, 9910-9913 (2014)./K. C. Tan, T. Wakimoto, \*L. Abe, Lipodiscamides A-C, New Cytotoxic Lipopeptides from *Discodermia kiiensis*, *Org. Lett.*, Vol. 16, 3256-3259 (2014)./Y. Matsuda, T. Awakawa, T. Wakimoto, \*L. Abe, Spiro-ring formation is catalyzed by a multifunctional dioxygenase in austinol biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 135, 10962-10965 (2013)./Y. Yan, J. Chen, L. Zhang, Q. Zheng, Y. Han, H. Zhang, D. Zhang, T. Awakawa, L. Abe, \*W. Liu, Multiplexing of combinatorial chemistry in antimycin biosynthesis: expansion of molecular diversity and utility, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 52, 12308-12312 (2013)./J. Chen, H. Morita, T. Wakimoto, T. Mori, H. Noguchi, \*L. Abe, Prenylation of a non-aromatic carbon of indolylbutenone by a fungal indole prenyltransferase, *Org. Lett.*, Vol. 14, 3080-3083 (2012)./Y. Yan, L. Zhang, T. Ito, X. Qu, Y. Asakawa, T. Awakawa, L. Abe, \*W. Liu, Biosynthetic pathway for highly structural diversity of a common dilactone core in antimycin production, *Org. Lett.*, Vol. 14, 4142-4145 (2012)./T. Wakimoto, T. Mori, H. Morita, \*L. Abe, Cytotoxic tetramic acid derivative produced by a plant type III polyketide synthase, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 133, 4746-4749 (2011)./T. Wakimoto, H. Kondo, H. Nii, K. Kimura, Y. Egami, Y. Oka, M. Yoshida, E. Kida, Y. -P. Ye, S. Akahoshi, T. Asakawa, K. Matsumura, H. Ishida, H. Nukaya, K. Tsuji, T. Kan, \*L. Abe, Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from green-lipped mussel *Perna canaliculus*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 108, 17533-17537 (2011)./H. Morita, Y. Shimokawa, M. Tanio, R. Kato, H. Noguchi, S. Sugio, T. Kohno, \*L. Abe, A Structure-Based Mechanism for Benzalacetone Synthase from *Rheum palmatum*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 107, 669-673 (2010)./H. Morita, K. Wanibuchi, H. Nii, R. Kato, S. Sugio, \*L. Abe, Structural Basis for The One-pot Formation of The Diarylheptanoid Scaffold by Curcuminoid Synthase from *Oryza sativa*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 107, 19778-19783 (2010)./T. Itoh, K. Tokunaga, Y. Matsuda, I. Fujii, \*L. Abe, Y. Ebizuka, T. Kushihiro, Reconstitution of A Fungal Meroterpenoid Biosynthesis Reveals The Involvement of A Novel Family of Terpene Cyclases, *Nature. Chem.*, Vol. 2, 858-864 (2010)./D. Cook, A. M. Rimando, T. E. Clemente, F. E. Dayan, N. P. D. Nanayakkara, J. Schröder, Z. Pan, B. P. Noonan, M. Fishbein, L. Abe, S. O. Duke, \*S. R. Baerson, Alkylresorcinol Synthases from *Sorghum bicolor* Involved in The Biosynthesis of The Allelopathic Benzoquinone Sorgoleone, *Plant Cell*, Vol. 22, 867-887 (2010). 他 31 報, 総説: \*L. Abe, Biosynthesis: an HR-PKS stereo surprise, *Nature Chem. Biol.*, Vol. 8, 322-323 (2012)./ \*L. Abe, Novel applications of plant polyketide synthases, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, Vol. 16, 179-185 (2012).

【葛山智久】原著論文(査読有り): E. Okamura, T. Tomita, R. Sawa, M. Nishiyama, \*T. Kuzuyama, Unprecedented acetoacetyl-coenzyme A synthesizing enzyme of the thiolase superfamily involved in the mevalonate pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 107, 11265-11270 (2010). 他 1 報, 解説: 岡村英治、葛山智久、テルペノイドの増産を可能にする新規アセトアセチル CoA 合成酵素、バイオサイエンスとインダストリー, Vol. 69, No. 2, 125-126. 著書: T. Kuzuyama, H. Hemmi, S. Takahashi, Chapter 12 mevalonate pathway in archaea and bacteria, *Comprehensive Natural Products II. Chemistry and Biology*, L. Mander, H. -W. Liu, Eds.; Elsevier: Oxford, 2010, Vol. 1, 493-416 (2010).

【大利徹】原著論文(査読有り): ©M. Noike, T. Matsui, K. Ooya, I. Sasaki, S. Ohtaki, Y. Hamano, C. Maruyama, J. Ishikawa, Y. Satoh, H. Ito, \*H. Morita, \*T. Dairi, A Peptide Ligase and the Ribosome Cooperate to Synthesize the Peptide Pheganomycin, *Nat. Chem. Biol.*, Vol. 11, 71-76 (2015)./N. Mahanta, D. Fedoseyenko, T. Dairi, \*T. P. Begley, Menaquinone Biosynthesis: Formation of Aminofutalosine Requires a Unique Radical SAM Enzyme, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 135, 15318-15321 (2013)./Y. Ono, A. Minami, M. Noike, Y. Higuchi, T. Toyomasu, T. Sassa, N. Kato, \*T. Dairi, Dioxygenases, key enzymes to determine the aglycon structures of fusicoccin and brassicene, diterpene compounds produced by fungi, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 133, 2548-2555 (2011)./S. Takahashi, A. Toyoda, Y. Sekiyama, H. Takagi, T. Nogawa, M. Uramoto, R. Suzuki, H. Koshino, T. Kumano, S. Panthee, \*T. Dairi, J. Ishikawa, H. Ikeda, Y. Sakaki, \*H. Osada, Reveromycin A biosynthesis uses RevG and RevJ for stereospecific spiroacetal formation, *Nat. Chem. Biol.*, Vol. 7, 461-468 (2011). 他 16 報, 特許: Method for producing intermediate for biosynthesis of fusicoccin a, and synthase for use in said method, 大利徹、加藤修雄、野池基義、小野祐介、樋口雄介、出願番号 PCT/JP2012/072221, No. 61/593,436. 公開日 2013.3.7

【久保田高明】原著論文(査読有り): T. Kubota, Y. Kamiyo, A. Takahashi, Nakaguchi, J. Fromont, T. Gonoji, \*J. Kobayashi, Zamamiphidin A, a new manzamine related alkaloid from an Okinawan marine sponge *Amphimedon* sp., *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 3, 610-612 (2013)./N. Tanaka, S. Suto, H. Ishiyama, T. Kubota, A. Yamano, M. Shiro, J. Fromont, \*J. Kobayashi, Halichonadins K and L, new dimeric sesquiterpenoids from a sponge *Halichondria* sp., *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 13, 3498-3501 (2012)./Y. Takahashi, T. Kubota, A. Shibazaki, T. Gonoji, J. Fromont, \*J. Kobayashi, Nakijinamines C-E, new heteroaromatic alkaloids from the sponge *Suberites* species., *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 12, 3016-3019 (2011)./Y. Takahashi, Y. Inuma, T. Kubota, M. Tsuda, M. Sekiguchi, Y. Mikami, J. Fromont, \*J. Kobayashi, Hyrtioseragamines A and B, new alkaloids from the sponge *Hyrtios* species., *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 4, 628-631 (2011). 他 12 報

【酒井隆一】原著論文(査読有り): L. Juknaite, Y. Sugamata, K. Tokiwa, Y. Ishikawa, S. Takamizawa, A. Eng, R. Sakai, D. S. Pickering, K. Frydenvang, G. T. Swanson, J. S. Kastrop, \*M. Oikawa, Studies on an (s)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic acid (AMPA) receptor antagonist ikm-159: Asymmetric synthesis, neuroactivity, and structural characterization, *J. Med. Chem.*, Vol. 56, No. 6, 2283-93 (2013)./D. Freymann, Y. Nakamura, P. Focia, R. Sakai, \*G. Swanson, Structure of a tetrameric galectin from *Naechyrella* sp. (Ball sponge), *Acta Crystallographica Section D. Biol. Crystallogr.*, Vol. 68, 1163-1174(2012). 他 3 報

【橋本勝】原著論文(査読有り): R. Yasumura, K. Tanaka, T. Nehira, \*M. Hashimoto, Structural corrections of photinides A, B and their novel derivatives, *Tetrahedron*, Vol. 68, No. 38, 7991-7996 (2012)./M. Honma, K. Tanaka, K. Konno, K. Tsuge, T. Okuno, \*M. Hashimoto, Termination of the structural confusion between plipastatin A1 and fengycin IX, *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 20, No. 12, 3793-3798 (2012). 他 7 報

【豊増知伸】原著論文(査読有り): K. Zhou, M. Xu, M. Tiernan, Q. Xie, T. Toyomasu, C. Sugawara, M. Oku, M. Usui, W. Mitsuhashi, M. Chono, P. M. Chandler, \*R. J. Peters, Functional characterization of wheat *ent*-kaurene(-like) synthases indicates continuing evolution of labdane-related diterpenoid metabolism in the cereals, *Phytochemistry*, Vol. 84, 47-55 (2012)./M. L. Hillwig, M. Xu, T. Toyomasu, M. S. Tiernan, G. Wei, G. n.Cui, L. Huang, \*R. J. Peters, Domain loss has independently occurred multiple times in plant terpene synthase evolution, *Plant J.*, Vol. 68, 1051-1060 (2011). 他 3 報

【梅野太輔】原著論文(査読有り): Y. Tashiro, A. Katabami, K. Saito, \*D. Umeno, A System for the Rapid Determination of the Mutation Spectrum in *Escherichia coli*., *Anal. Chem.*, Vol. 28, 95-101 (2012)./Y. Tashiro, H. Fukutomi, K. Terakubo, K. Saito, \*D. Umeno, A nucleoside kinase as a dual selector for genetic switches and circuits, *Nucleic Acids Res.*, Vol. 39, e12 (2011). 他 9 報, 特許: テルペン合成酵素をコードする遺伝子のスクリーニング方法、梅野太輔、岩寄美希、特願 2013-104412.

【佐藤文彦】原著論文(査読有り): A. Nakagawa, H. Minami, J.S. Kim, T. Koyanagi, T. Katayama, F. Sato, \*H. Kumagai, A Bacterial Platform for Fermentative Production of Plant Alkaloids., *Nature Commun.*, Vol. 2, Article number 326 (2011). 他 10 報, 解説: 南博道、佐藤文彦、微生物による高等植物アルカロイドの生産、Bioindustry, Vol. 29, No. 5, 53-59 (2012). 池澤信博、佐藤文彦、植物二次代謝系に存在する特異なシトクロム P450 遺伝子と合成生物学的利用、バイオサイエンスとインダストリー, Vol. 69, No. 2, 96-102 (2011).

【鈴木史郎】原著論文(査読有り): S. Suzuki, K. Suda, N. Sakurai, Y. Ogata, T. Hattori, H. Suzuki, D. Shibata, \*T. Umezawa, Analysis of expressed sequence tags in developing secondary xylem and shoots of *Acacia mangium*, *J. Wood Sci.*, Vol. 57, 40-46 (2011). 著書: 鈴木史郎、ヘミセルロース合成の分子生物学、木質の形成・第 2 版、福島和彦、高部圭司、船田良、梅澤俊明、杉山淳司、山本浩之編、海青社 (2011).

【關光】原著論文(査読有り): ©S. Sawai, K. Ohyama, S. Yasumoto, H. Seki, T. Sakuma, T. Yamamoto, Y. Takebayashi, M. Kojima, H. Sakakibara, T. Aoki, T. Muranaka, K. Saito, \*N. Umemoto, Sterol Side Chain Reductase 2 Is a Key Enzyme in the Biosynthesis of Cholesterol, the Common Precursor of Toxic Steroidal Glycoalkaloids in Potato, *Plant Cell*, Vol. 26, 3763-3774 (2014)./ \*H. Seki, \*S. Sawai, \*K. Ohyama, M. Mizutani, T. Ohnishi, H. Sudo, E.O. Fukushima, T. Akashi, T. Aoki, K. Saito, T. Muranaka (equal contribution), Triterpene functional genomics in licorice for identification of CYP72A154 involved in the biosynthesis of glycyrrhizin., *Plant Cell*, Vol. 23, 4112-4123 (2011). 他 6 報, 特許: 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、關光、村中俊哉、斉藤和季、太山清、特願 2013-078847

【荒川賢治】原著論文(査読有り): Y. Nindita, Z. Cao, Y. Yang, K. Arakawa, Y. Shiwa, H. Yoshikawa, M. Tagami, A. Lezhava, \*H. Kinashi, The *tap-tpg* gene pair on the linear plasmid functions to maintain a linear topology of the chromosome in *Streptomyces rochei*, *Mol. Microbiol.*, Vol. 95, 846-858 (2015)./M. J. Belousoff, T. Shapira, A. Bashan, E. Zimmerman, H. Rozenberg, K. Arakawa, H. Kinashi, \*A. Yonath, Crystal structure of the synergistic antibiotic pair, lankamycin and lankacidin, in complex with the large ribosomal subunit, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 108, No. 7, 2717-2722 (2011). 他 7 報

【藤田雅紀】原著論文(査読有り): S. Matsunaga, R. Kishi, K. Otsuka, M. J. Fujita, M. Oikawa, \*R. Sakai, Protoaculeine B, a Putative N-Terminal Residue for the Novel Peptide Toxin Aculeines, *Org. Lett.*, Vol. 16, 3090-3093 (2014)./ M. J. Fujita, \*R. Sakai, Heterologous Production of Desferrioxamines with a Fusion Biosynthetic Gene Cluster, *Biosci. Biotech. Biochem.*, Vol. 77, 2467-2472 (2013). 他 6 報 著書: 大塚雅巳、藤田雅紀、第一章核酸 生体有機化学、橋本祐一、村田道雄、東京化学同人、3-14 (2012).

【塚本佐知子】原著論文(査読有り): H. Kato, T. Nakahara, K. Sugimoto, K. Matsuo, I. Kagiya, J. C. Frisvad, D. H. Sherman, R. M. Williams, \*S. Tsukamoto, Isolation of Notoamide S and Enantiomeric 6-epi-Stephacidin A from the Terrestrial Fungus *Aspergillus amoensis*: Biogenetic Implications, *Org. Lett.*, Vol. 17, 700-703 (2015)./A. Furusato, H. Kato, T. Nehira, K. Eguchi, T. Kawabata, Y. Fujiwara, F. Losung, R. E. P. Mangindaan, N. J. de Voogd, M. Takeya, H. Yokosawa, \*S. Tsukamoto, Acanthomanzamines A-E with New Manzamine Frameworks from the Marine Sponge *Acanthostrongylophora ingens*, *Org. Lett.*, Vol. 16, 3888-3891 (2014)./Y. Nakamura, H. Kato, T. Nishikawa, N. Iwasaki, Y. Suwa, H. Rotinsulu, F. Losung, W. Maarisit, R. E. P. Mangindaan, H. Morioka, H. Yokosawa, \*S. Tsukamoto, Siladenoserinols A-L: New Sulfonated Serinol Derivatives from a

Tunicate as Inhibitors of p53-Hdm2 Interaction, *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 2, 322-325 (2013)./J. D. Sunderhaus, T. J. McAfoos, J. M. Finefield, H. Kato, S. Li, S. Tsukamoto, D. H. Sherman, \*R. M. Williams, Synthesis and Bioconversions of Notoamide T: A Biosynthetic Precursor to Stephacidin A and Notoamide B, *Org. Lett.*, Vol. 15, 22-25 (2013)./J. M. Finefield, H. Kato, T. J. Greshock, D. H. Sherman, S. Tsukamoto, \*R. M. Williams, Biosynthetic Studies of the Notoamides: Isotopic Synthesis of Stephacidin A and Incorporation into Notoamide B., *Org. Lett.*, Vol. 13, 3802-3805 (2011). 他 19 報、特許：新規なユビキチン活性化酵素阻害剤及び該阻害剤を含む医薬品、塚本佐知子、熊本大学、特願 2012-110583、公開日 2013.11.28.

【鮎信学】原著論文（査読有り）：©T. Aizawa, S.-Y. Kim, S. Takahashi, M. Koshita, M. Tani, Y. Futamura, H. Osada, \*N. Funa, Alkyldihydroprones, new polyketides synthesized by a type III polyketide synthase from *Streptomyces revermyceticus*, *J. Antibiot.*, Vol. 67, 819-823 (2014)./R. Satou, A. Miyayama, H. Ozawa, N. Funa, Y. Katuyama, M. Tanokura, Y. Ohnishi, \*S. Horinouchi, Structural Basis for Cyclization Specificity of Two Azotobacter type III Polyketide Synthases: a Single Amino Acid Substitution Reverses Their Cyclization Specificity, *J. Biol. Chem.*, Vol. 288, 34146-34157 (2013). 他 3 報、特許：クルクミノイド合成酵素およびクルクミノイド製造方法、堀之内 末治、鮎信学、喜多智子、特許第 527219 号、登録日 2013. 3. 22.

【市瀬浩志】原著論文（査読有り）：T. Taguchi, M. Yabe, H. Odaki, M. Shinozaki, H. Arai, M. Metsa-Ketela, S. Okamoto, \*K. Ichinose, Novel Biosynthetic Conclusions from the Functional dissection of oxygenases for biosynthesis of actinorhodin and related *Streptomyces* antibiotics, *Chem. Biol.*, Vol. 20, No. 4, 510-520 (2013)./T. Taguchi, S. Okamoto, K. Hasegawa, \*K. Ichinose, Epoxyquinone formation catalyzed by a flavin-dependent monooxygenase involved in biosynthesis of the antibiotic actinorhodin, *ChemBioChem*, Vol. 12, 2767-2773 (2011). 他 1 報

【久城哲夫】原著論文（査読有り）：T. Itoh, K. Tokunaga, E. K. Radhakrishnan, I. Fujii, I. Abe, Y. Ebizuka, \*T. Kushiro, Identification of a key prenyltransferase involved in biosynthesis of the most abundant fungal meroterpenoids derived from 3,5-dimethylorsellinic acid, *ChemBioChem*, Vol. 13, No. 8, 1132-1135 (2012). 他 2 報、著書：T. Itoh, T. Kushiro, I. Fujii, Chapter 12 Reconstitution of a secondary metabolite biosynthetic pathway in a heterologous fungal host, In *Fungal Secondary Metabolism*; N. P. Keller, T. Geoffrey, Eds.; Springer: London, 2012.

【佐藤努】原著論文（査読有り）：D. Ueda, T. Hoshino, \*T. Sato, Cyclization of squalene from both termini: identification of an oncoeroid synthase and enzymatic synthesis of ambrein, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 135, 18335-18338 (2013)./ \*T. Sato, S. Yoshida, H. Hoshino, M. Tanno, M. Nakajima, T. Hoshino, Sesquiterpenes (C<sub>15</sub> terpenes) biosynthesized via the cyclization of a linear C<sub>35</sub> isoprenoid by a tetraprenyl-*b*-curcumene synthase and a tetraprenyl-*b*-curcumene cyclase: identification of a new terpene cyclase., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 133, 9734-9737 (2011)./ \*T. Sato, H. Hoshino, S. Yoshida, M. Nakajima, T. Hoshino, Bifunctional triterpene/sesquiterpene cyclase: tetraprenyl-*b*-curcumene cyclase is also squalene cyclase in *Bacillus megaterium*., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 133, 17540-17543 (2011)./R. Ito, K. Mori, I. Hashimoto, C. Nakano, T. Sato, \*T. Hoshino, Triterpene cyclases from *Oryza sativa* L.: cycloartenol, parkeol and achilleol B synthases., *Org. Lett.*, Vol. 13, 2678-2681 (2011). 他 3 報、特許：アンブレインの製造方法、佐藤努、上田大次郎、星野力、特願 2013-184143.

【邊見久】原著論文（査読有り）：T. Nagai, H. Unno, M. W. Janczak, T. Yoshimura, C. D. Poulte, \*H. Hemmi, Covalent modification of reduced flavin mononucleotide in type-2 isopentenyl diphosphate isomerase by active-site-directed inhibitors, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 108, No. 51, 20461-20466 (2011). 他 9 報、総説・解説：邊見久、ユニークなフラビン酵素：タイプ 2 イソペンテニルリン酸イソメラーゼ、生化学, Vol. 83, No. 4, 35-44 (2011)、邊見久、高熱性アーキア *Thermoplasma acidophilum* に見いだされた新しいタイプのメバロン酸経路、化学と生物, Vol. 53, No. 3, 146-147 (2015).

【浅井禎吾】原著論文（査読有り）：©\*T. Asai, K. Tsukada, S. Ise, N. Shirata, M. Hashimoto, I. Fujii, K. Gomi, K. Nakagawara, E. N. Kodama, Y. Oshima, Use of a Biosynthetic Intermediate to Explore the Chemical Diversity of Pseudo-natural Fungal Polyketides, *Nat. Chem.*, Accepted./T. Asai, T. Taniguchi, T. Yamamoto, K. Monde, \*Y. Oshima, Structures of Spiroinducimides A and B, Unprecedented Carbon Skeletal Spirolactones, and Determination of the Absolute Configuration by Vibrational Circular Dichroism Exciton Approach, *Org. Lett.*, Vol. 15, 4320-4323 (2013)./T. Asai, T. Yamamoto, N. Shirata, T. Taniguchi, K. Monde, I. Fujii, K. Gomi, \*Y. Oshima, Structurally Diverse Chaetophenol Productions Induced by Chemically Mediated Epigenetic Manipulation of Fungal Gene Expression, *Org. Lett.*, Vol. 15, 3346-3349 (2013)./T. Asai, S. Otsuki, H. Sakurai, K. Yamashita, T. Ozeki, \*Y. Oshima, Benzophenones from an Endophytic Fungus, *Graphiopsis chlorocephala*, from *Paeonia lactiflora* Cultivated in the Presence of an NAD<sup>+</sup>-Dependent HDAC Inhibitor, *Org. Lett.*, Vol. 15, 2058-2061 (2013)./T. Asai, D. Luo, K. Yamashita, \*Y. Oshima, Structures and Biomimetic Synthesis of Novel  $\alpha$ -Pyrone Polyketides of an Endophytic *Penicillium* sp. in *Catharanthus roseus*, *Org. Lett.*, Vol. 15, 1020-1023 (2013). 他 3 報

【高谷直樹】国際会議での発表：N. Takaya, Novel fungal nitrosothionein peptide involved in tolerance to nitric oxide, International symposium on new frontiers in microbiology and biotechnology, Jan. 12-14, 2015, Wuxi, China.

【脇本敏幸】原著論文（査読有り）：©T. Wakimoto, Y. Egami, Y. Nakashima, Y. Wakimoto, T. Mori, T. Awakawa, T. Ito, H. Kenmoku, Y. Asakawa, J. Piel, \*I. Abe, Calyculin biosynthesis from a pyrophosphate protoxin produced by a sponge symbiont, *Nat. Chem. Biol.*, Vol. 10, 648-655 (2014). その他 11 報、総説・解説：脇本敏幸、阿部郁朗、海綿動物の化学防衛を担う共生細菌、ライフサイエンス新着論文レビュー、脇本敏幸、阿部郁朗、カイモ-共生バクテリアの化学防衛機構、バイオサイエンスとインダストリー、Vol. 73, 49-51 (2015).

【勝山陽平】原著論文（査読有り）：©A. Muliandi, Y. Katsuyama, K. Sone, M. Izumikawa, T. Moriya, J. Hashimoto, I. Kozono, M. Takagi, K. Shin-ya, \*Y. Ohnishi, Biosynthesis of the 4-Methylxazoline-Containing Nonribosomal Peptides, JBIR-34 and -35, in *Streptomyces* sp. Sp080513GE-23, *Chem. Biol.*, Vol. 21, 923-934 (2014). 他 4 報、総説・解説：勝山陽平、組換え微生物を利用した新規物質創製、化学と生物, Vol. 52, 447-452 (2014).

【山田拓司】原著論文（査読有り）：Wang, H. Mori, C. Zhang, K. Kurokawa, \*X. H. Xing, \*T. Yamada, DomSign: A top-down annotation pipeline to enlarge enzyme space in protein universe, *BMC. Bioinformatics*, Vol. 16, 96 (2015).

【森田洋行】原著論文（査読有り）：H. Morita, M. Yamashita, S.-P. Shi, T. Wakimoto, S. Kondo, R. Kato, S. Sugio, T. Kohno, \*I. Abe, Synthesis of unnatural alkaloid scaffolds by exploiting plant polyketide synthase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 108, 13504-13509 (2011). 他 7 報、総説・解説：森貴裕、脇本敏幸、森田洋行、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素による生物活性テトラミン酸誘導体の合成、バイオサイエンスとインダストリー、Vol. 69, 26-30 (2011).

【岡田正弘】原著論文（査読有り）：©M. Okada, A. Ishihara, R. Yamasaki, F. Tsuji, S. Hayashi, S. Usami, \*Y. Sakagami, A region corresponding to second aspartate-rich motif in tryptophan isoprenylating enzyme, ComQ, serves as a substrate-binding site, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 78, 550-555 (2014).

【加藤直樹】原著論文（査読有り）：N. Kato, H. Suzuki, H. Okumura, S. Takahashi, \*H. Osada, A point mutation in *fmd* blocks the fumitremorgin biosynthetic pathway in *Aspergillus fumigatus* strain Af293, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 77, 1061-1067 (2013). 総説・解説：徳岡昌文、加藤直樹、麹菌の二次代謝産物研究の新展開、日本醸造協会誌、Vol. 108, 628-635 (2013).

## A02 班 生合成マシナリー構築のための多種遺伝子発現系および最適化宿主の構築

【池田治生】原著論文（査読有り）：©Y. Yamada, T. Kuzuyama, M. Komatsu, K. Shin-ya, S. Omura, D. E. Cane, \*H. Ikeda, Terpene synthases are widely distributed in bacteria, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 112, 857-862 (2015)./©T. Hashimoto, J. Hashimoto, K. Teruya, T. Hirano, K. Shin-ya, H. Ikeda, H.-W. Liu, M. Nishiyama, \*T. Kuzuyama, Biosynthesis of Versipolstatin: Identification of an Enzyme-Catalyzed [4+2]-Cycloaddition Required for Macrocyclization of Spirotetronate-Containing Polyketides, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 137, 572-575 (2014)./S. Kitani, K. T. Miyamoto, S. Takamatsu, E. Herawati, H. Iguchi, K. Nishitomi, M. Uchida, T. Nagamitsu, \*S. Omura, \*H. Ikeda, \*T. Nihira, Avenolide, a *Streptomyces* hormone controlling antibiotic production in *Streptomyces avermitilis*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 108, 16410-16415 (2011)./D. Zhu, M.-J. Seo, H. Ikeda, \*D. E. Cane, Genome mining in *Streptomyces*. Discovery of an unprecedented P450-catalyzed oxidative rearrangement that is the final step in the biosynthesis of pentalenolactone, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 133, 2128-2131 (2011)./W. K. W. Chou, I. Fanizza, T. Uchiyama, M. Komatsu, H. Ikeda, \*D. E. Cane, Genome mining in *Streptomyces avermitilis*: Cloning and characterization of SAV\_76, the synthase for a new sesquiterpene, avermitilol., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 132, 8850-8851 (2010)./M. Komatsu, Uchiyama, Takuma, D. E. Cane, \*S. Omura, \*H. Ikeda, Genome-minimized *Streptomyces* host for the heterologous expression of secondary metabolism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 107, 2646-2651 (2010). 他 16 報、特許：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、池田治生、特願 2014-099647、新規テルペノイド化合物およびその製造方法、池田治生、特願 2013-168230.

【五味勝也】原著論文（査読有り）：O. Mizutani, K. Masaki, K. Gomi, \*H. Iefuji, Modified Cre-loxP recombination in *Aspergillus oryzae* by direct introduction of Cre recombinase for marker gene rescue, *Appl. Environ. Microbiol.*, Vol. 78, No. 12, 4126-4133 (2012)./Y. Terabayashi, M. Sano, N. Yamane, J. Marui, K. Tamano, J. Sagara, M. Dohmoto, K. Oda, E. Ohshima, K. Tachibana, Y. Higa, S. Ohashi, H. Koike, \*M. Machida, Identification and characterization of genes responsible for biosynthesis of kojic acid, an industrially important compound from *Aspergillus oryzae*, *Fungal Genet. Biol.*, Vol. 47, 953-961 (2010). 他 2 報、総説・解説：江原直樹、水谷治、五味勝也、糸状菌における効率的な多重遺伝子導入系の開発、生物工学, Vol. 90, No. 6, 298-301 (2012).

【片岡正和】原著論文（査読有り）：J. H. Kim, M. Kataoka, Y. C. Jung, Y. I. Ko, K. Fujisawa, T. Hayashi, Y. A. Kim, \*M. Endo, Mechanically tough, electrically conductive polyethylene oxide nanofiber web incorporating DNA-wrapped double-walled carbon nanotubes, *ACS. Appl. Mater. Interfaces.*, Vol. 5, 4150-4154 (2013)./Y. Nakata, T. Yasuda, M. Fukaya, S. Yamamori, M. Itakura, T. Nihira, H. Hayakawa, A. Kawanami, M. Kataoka, M. Nagai, H. Sakagami, M. Takahashi, Y. Mizuno, \*H. Mochizuki, Accumulation of  $\alpha$ -synuclein triggered by presynaptic dysfunction, *J. Neurosci.*, Vol. 32, No. 48, 17186-17196 (2012). 他 5 報

【水谷正治】原著論文（査読有り）：G. Vialart, A. Hehn, A. Ply, K. Ito, C. Krieger, R. Larbat, C. Paris, B. Shimizu, Y. Sugimoto, M. Mizutani, \*F. Bourgaud, A 20oxoglutarate-dependent dioxygenase from *Ruta Graveolens* L. Exhibits p-coumaroyl-CoA 2'-hydroxylase activity (C2'H), a missing step in the synthesis of umbelliferone in plants, *Plant J.*, Vol. 70, 460-467 (2012). 他 2 報



【尾仲宏康】原著論文(査読有り) : ©S. Hayashi, T. Ozaki, S. Asamizu, H. Ikeda, S. Omura, N. Oku, Y. Igarashi, H. Tomoda, \*H. Onaka, Genome Mining Reveals a Minimum Gene Set for the Biosynthesis of 32-Membered Macrocyclic Thiopeptides Lactazoles, *Chem. Biol.*, Vol. 21, 679-688 (2014). / Y. Kim, Y. In, T. Ishida, H. Onaka, \*Y. Igarashi, Biosynthetic origin of alchivemycin A, a new polyketide from *Streptomyces* and absolute configuration of alchivemycin B, *Org. Lett.*, Vol. 15, 3514-3517 (2013). 他 8 報、特許: 複合培養による二次代謝産物の製造方法、尾仲宏康、五十嵐康弘、森田希子、富山県、特許第 5643475 号、登録日 2014. 11. 7.、複素環含有ペプチド化合物の製造方法及びゴードスポリンの類縁体、尾仲宏康、五十嵐康弘、中保美珠帆、特許第 5596271 号、登録日 2014. 8. 15.、二次代謝産物のスクリーニング方法、その製造方法、及びその培養物、富山県(尾仲宏康)、特願 2011-158843、特開 2013-21957、生体試料中の L-トリプトファン分析方法およびそれに用いるキット、尾仲宏康、尾野泰久、特願 2011-48101

【濱野吉十】原著論文(査読有り) : C. Maruyama, J. Toyoda, Y. Kato, M. Izumikawa, M. Takagi, K. Shin-ya, H. Katano, T. Utogawa, \*Y. Hamano, A stand-alone adenylation domain forms amide bonds in streptothricin biosynthesis. *Nat. Chem. Biol.* Vol. 8, No. 9, 791-797 (2012). 他 4 報、総説: Y. Hamano, T. Arai, M. Ashiuchi, \*K. Kino, NRPSs and amide ligases producing homopoly(amino acids) and homooligo(amino acids), *Nat. Prod. Rep.*, Vol. 30, 1087-1097 (2013).

【北川航】原著論文(査読有り) : ©Y. Yasutake, W. Kitagawa, M. Hata, T. Nishioka, T. Ozaki, M. Nishiyama, T. Kuzuyama, \*T. Tamura, Structure of the quinolone N-hydroxylating cytochrome P450 RauA, an essential enzyme that confers antibiotic activity on aurachin alkaloids, *FEBS Lett.*, Vol. 588, 105-110 (2014). / W. Kitagawa, T. Ozaki, T. Nishioka, Y. Yasutake, M. Hata, M. Nishiyama, T. Kuzuyama, \*T. Tamura, Cloning and heterologous expression of the aurachin RE biosynthesis gene cluster afford a new cytochrome P450 for quinolone N-hydroxylation, *ChemBioChem*, Vol. 14, 1085-1093 (2013). 他 3 報

【守屋央朗】原著論文(査読有り) : Y. Tsunematsu, N. Ishikawa, D. Wakana, Y. Goda, H. Noguchi, H. Moriya, K. Hotta, \*K. Watanabe, Distinct mechanisms for spiro-carbon formation reveal biosynthetic pathway crosstalk, *Nat. Chem. Biol.*, Vol. 9, 818-825 (2013). 他 3 報、総説・解説: 守屋央朗、生命システムのロバストネスとは何か? 特集(監修)、細胞工学, Vol. 33 (2014)、守屋央朗、タンパク質の発現量の変化に対する細胞システムのロバストネスを測る、細胞工学, Vol. 33、19-25 (2014).

【高橋俊二】原著論文(査読有り) : ©S. Takahashi, S. Nagano, T. Nogawa, N. Kanoh, M. Uramoto, M. Kawatani, T. Shimizu, T. Miyazawa, Y. Shiro, \*H. Osada, Structure-Function Analyses of Cytochrome P450 revI Involved in Reveromycin A Biosynthesis and Evaluation of the Biological Activity of Its Substrate, Reveromycin T, *J. Biol. Chem.*, Vol. 289, 32446-32458 (2014). 他 5 報

### A03 班 ゲノム、メタボローム解析情報に基づく二次代謝産物設計図の解説

【齊藤和季】原著論文(査読有り) : K. Yonekura-Sakakibara, R. Nakabayashi, S. Sugawara, T. Tohge, T. Ito, M. Koyanagi, M. Kitajima, H. Takayama, \*K. Saito, A flavonoid 3-O-glucoside: 2'-O-glucosyltransferase responsible for terminal modification of pollen-specific flavonols in *Arabidopsis thaliana*, *Plant J.*, Vol. 79, 769-782 (2014). / R. Nakabayashi, K. Yonekura-Sakakibara, K. Umano, M. Suzuki, Y. Yamada, T. Nishizawa, F. Matsuda, M. Kojima, H. Sakakibara, K. Shinozaki, A. J. Michael, T. Tohge, M. Yamazaki, \*K. Saito, Enhancement of oxidative and drought tolerance in *Arabidopsis* by overaccumulation of antioxidant flavonoids, *Plant J.*, Vol. 77, 367-379 (2014). / J. Kurepa, R. Nakabayashi, T. Paunesku, M. Suzuki, K. Saito, G. E. Woloschak, \*J. A. Smalle, Direct isolation of flavonoids from plants using ultra-small anatase TiO<sub>2</sub> nanoparticles, *Plant J.*, Vol. 77, 443-453 (2014). / R. Nakabayashi, Y. Sawada, Y. Yamada, M. Suzuki, M. Y. Hirai, T. Sakurai, \*K. Saito, Combination of liquid chromatography-Fourier transform-ion cyclotron resonance-mass spectrometry with <sup>13</sup>C-labeling for chemical assignment of sulfur-containing metabolites in onion bulbs, *Anal. Chem.*, Vol. 85, 1310-1315 (2013). / Y. Okazaki, H. Otsuki, T. Narisawa, M. Kobayashi, S. Sawai, Y. Kamide, M. Kusano, T. Aoki, M. Yokota Hirai, \*K. Saito, A new class of plant lipid is essential for protection against phosphorus depletion, *Nature Commun.*, Vol. 4, 1510, doi:10.1038/ncomms2512 (2013). / K. Yonekura-Sakakibara, A. Fukushima, R. Nakabayashi, K. Hanada, F. Matsuda, S. Sugawara, E. Inoue, T. Kuromori, T. Ito, K. Shinozaki, B. Wangwattana, M. Yamazaki, \*K. Saito, Two glycosyltransferases involved in anthocyanin modification delineated by transcriptome independent component analysis in *Arabidopsis thaliana*, *Plant J.*, Vol. 69, 154-167 (2012). / S. Bunsupa, K. Katayama, E. Ikeura, A. Oikawa, K. Toyooka, K. Saito, \*M. Yamazaki, Lysine decarboxylase catalyzes the first step of quinolizidine alkaloid biosynthesis and coevolved with alkaloid production in Leguminosae, *Plant Cell.*, Vol. 24, 1202-1216 (2012). / M. Kusano, A. Fukushima, N. Fujita, Y. Okazaki, M. Kobayashi, N. Fujita Oitome, K. Ebana, \*K. Saito, Deciphering starch quality of rice kernels using metabolite profiling and pedigree network analysis, *Mol. Plant*, Vol. 5, 442-451 (2012). / F. Matsuda, Y. Okazaki, A. Oikawa, M. Kusano, R. Nakabayashi, J. Kikuchi, J. Yonemaru, K. Ebana, M. Yano, \*K. Saito, Dissection of genotype-phenotype associations in rice grains using metabolome quantitative trait loci analysis, *Plant J.*, Vol. 70, 624-636 (2012). / M. Kusano, T. Tohge, A. Fukushima, M. Kobayashi, N. Hayashi, H. Otsuki, Y. Kondou, H. Goto, M. Kawashima, F. Matsuda, R. Niida, M. Matsui, K. Saito, \*A. R. Fernie, Metabolomics reveals comprehensive reprogramming involving two independent metabolic responses of *Arabidopsis* to ultraviolet-B light, *Plant J.*, Vol. 67, 354-369 (2011). / F. Matsuda, M. Y. Hirai, E. Sasaki, K. Akiyama, K. Yonekura-Sakakibara, N. J. Provart, T. Sakurai, Y. Shimada, \*K. Saito, AtMetExpress development: A phytochemical atlas of *Arabidopsis thaliana* development, *Plant Physiol.*, Vol. 152, 566-578 (2010). 他 17 報、総説: L. W. Sumner, Z. Lei, B. J. Nikolau, \*K. Saito, Modern plant metabolomics: Advanced natural product gene discoveries, improved technologies, and future prospects, *Nat. Prod. Rep.*, Vol. 32, 212 - 229 (2015). / M. Kusano, Z. Yang, Y. Okazaki, R. Nakabayashi, A. Fukushima, \*K. Saito, Using metabolomic approaches to explore chemical diversity in rice, *Mol. Plant*, Vol. 8, 58-67 (2015). / R. Nakabayashi, \*K. Saito, Integrated metabolomics for abiotic stress responses in plants, *Curr. Opin. Plant Biol.*, Vol. 24, 10-16 (2015). / Y. Okazaki, \*K. Saito, Roles of lipids as signaling molecules and mitigators during stress response in plants, *Plant J.*, Vol. 79, 584-596 (2014). / \*K. Saito, Phytochemical genomics - a new trend, *Curr. Opin. Plant Biol.*, Vol. 16, 373-380 (2013). / K. Yonekura-Sakakibara, A. Fukushima, \*K. Saito, Transcriptome data modeling for targeted plant metabolic engineering, *Curr. Opin. Biotech.*, Vol. 24, 285-290 (2013). / A. Oikawa, \*K. Saito, Metabolite analyses of single cells, *Plant J.*, Vol. 70, 30-38 (2012). / \*K. Saito, F. Matsuda, Metabolomics for functional genomics, systems biology, and biotechnology, *Annu. Rev. Plant Biol.*, Vol. 61, 463-489 (2010).

【金谷重彦】原著論文(査読有り) : K. Nakamura, T. Oshima, T. Morimoto, S. Ikeda, H. Yoshikawa, Y. Shiwa, S. Ishikawa, M. C. Linak, A. Hirai, H. Takahashi, M. D. ALTAF-UL-AMIN, N. Ogasawara, \*S. Kanava, Sequence-specific error profile of Illumina sequencers, *Nucleic Acids Res.*, 1-13 (2011). 他 22 報、総説・解説: F. M. Afendi, N. Ono, Y. Nakamura, K. Nakamura, L. K. Darusman, N. Kibinge, A. H. Morita, K. Tanaka, H. Horai, M. A. Amin, \*S. Kanava, Data mining methods for omics and knowledge of crude medicinal plants toward big data biology, *Comput. Struct. Biotech. J.*, Vol. 4, e201301010 (2013).

【石川淳】原著論文(査読有り) : Y. Hoshino, K. Chiba, K. Ishino, T. Fukai, Y. Igarashi, K. Yazawa, \*J. Ishikawa, Identification of Nocobactin NA Biosynthetic Gene Clusters in *Nocardia farcinica*, *J. Bacteriol.*, Vol. 193, No. 2, 441-448 (2011). 他 2 報、総説・解説: 石川淳、放線菌の薬剤耐性、化学療法領域, Vol. 30, 122-128 (2014).

【有田正規】原著論文(査読有り) : S. H. Lin, M. Yoshimoto, P. C. Lyu, C. Y. Tang, \*M. Arita, Phylogenomic and domain analysis of iterative polyketide synthases in *Aspergillus* species, *J. Evol. Bioinform.*, Vol. 7, 1-14 (2012). 他 1 報、総説・解説: M. Arita, From metabolic reactions to networks and pathways, *Methods in Mol. Biol.*, Vol. 804, 93-106 (2012). 著書: 有田正規(編集)、使えるデータベース・ウェブツール 実験医学別冊、羊土社、Vol. 29, No. 15 (2011).

【工藤史貴】原著論文(査読有り) : K. Amagai, E. Kudo, \*T. Eguchi, Biosynthetic Pathway of Macrolactam Polyketide Antibiotic Cremimycin. *Tetrahedron*, Vol. 67, No. 44, 8559-8563 (2011). 総説・解説: 工藤史貴、ネオマイシン生合成酵素の機能解析から見てきた生合成光学による構造多様化の可能性、バイオサイエンスとインダストリー, Vol. 70, No. 2, 120-123 (2012).

【田浦太志】原著論文(査読有り) : Y. Shoyama, T. Tamada, K. Kurihara, A. Takeuchi, F. Taura, S. Arai, M. Blaber, Y. Shoyama, S. Morimoto, \*R. Kuroki, Structure and Function of  $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinolic Acid (THCA) Synthase, the Enzyme Controlling the Psychoactivity of *Cannabis sativa*, *J. Mol. Biol.*, Vol. 423, No.1, 96-105 (2012). 他 2 報

【藤井勲】原著論文(査読有り) : ©M. Hashimoto, T. Koen, H. Takahashi, C. Suda, K. Kitamoto, \*I. Fujii, *Aspergillus oryzae* CsyB Catalyzes the Condensation of Two beta-Ketoacyl-CoAs to Form 3-Acetyl-4-hydroxy-6-alkyl-alpha-pyrone. *J. Biol. Chem.*, Vol. 289, 19976-19984 (2014). 他 8 報、総説: M. Hashimoto, T. Nonaka, \*I. Fujii, Fungal type III polyketide synthases. *Nat. Prod. Rep.*, Vol. 31, 1306-1317 (2014). / T. Dairi, T. Kuzuyama, M. Nishiyama, \*I. Fujii, Convergent strategies in biosynthesis, *Nat. Prod. Rep.*, Vol. 28, 1054-1086 (2011).

【明石智義】原著論文(査読有り) : S. Sawai, H. Uchiyama, S. Mizuno, T. Aoki, T. Akashi, S. Ayabe, \*T. Takahashi, Molecular characterization of an oxidosqualene cyclase that yields shionone, a unique tetracyclic triterpene ketone of *Aster tataricus*, *FEBS Lett.*, Vol. 585 No. 7, 1031-1036 (2011). 他 1 報、総説・解説: 明石智義、イソフラボノイド生合成酵素遺伝子のディスカバリーから見てきた多様性、植物科学の最前線, Vol. 2, 18-23 (2011).

【鈴木秀幸】原著論文(査読有り) : ©S. K. Ragamustari, M. Yamamura, E. Ono, T. Hattori, S. Suzuki, \*H. Suzuki, D. Shibata, and T. Umezawa, Substrate-enantiomer selectivity of matairesinol O-methyltransferases, *Plant Biotechnol.*, Vol. 31, 257-267 (2014). 他 6 報、総説: Y. Ogata, \*H. Suzuki, Plant expressed sequence tags databases: practical uses and the improvement of their searches using network module analysis, *Plant Biotechnol.*, Vol. 28, 351-360 (2011).

【小寺正明】原著論文(査読有り) : M. Kotera, Y. Tabei, Y. Yamanishi, Y. Moriya, T. Tokimatsu, M. Kanehisa, \*S. Goto, KCF-S: KEGG Chemical Function and Substructure for improved interpretability and prediction in chemical bioinformatics, *BMC. Systems Biology.*, Vol. 7, S2 (2013). 他 3 報

【森浩禎】原著論文(査読有り) : Y. Otsuka, A. Muto, R. Takeuchi, C. Okada, M. Ishikawa, K. Nakamura, N. Yamamoto, H. Dose, K. Nakahigashi, S. Tanishima, S. Suharnan, W. Nomura, T. Nakayashiki, W. G. Aref, B. R. Bochner, T. Conway, M. Gribskov, D. Kihara, K. E. Rudd, Y. Tohsato, B. L. Wanner, \*H. Mori, GenoBase: comprehensive resource database of *Escherichia coli* K-12, *Nucleic Acids Res.*, Vol.43, D606-17 (2014). 他 10 報

○ 学術誌の表紙を飾った研究

[A03]藤井勲他  
ChemBioChem,  
11: 9 (2010)



[A01]關光他  
Plant Cell Physiology,  
52: 12 (2011)



[A01]酒井隆一  
ChemBioChem,  
12: 14 (2011)



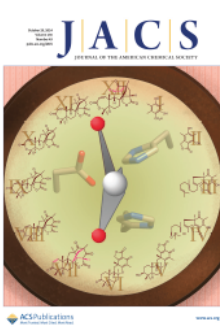
[A01] 關光他  
The Plant Cell,  
23: 11 (2011)



[A01]荒川賢治  
Biosci. Biotechnol.Biochem.,  
78: 2 (2014)



[A01]阿部郁朗  
J. Am. Chem. Soc.,  
136: 43 (2014)

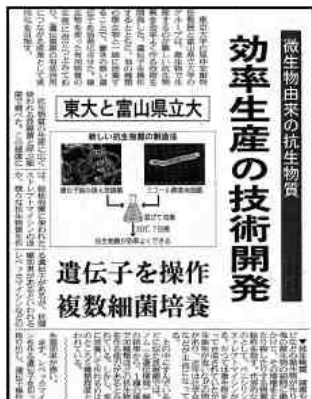


[A01]及川英秋他  
Angew. Chem. Int. Ed.,  
54: 19 (2015)



○ 報道機関などによる紹介の一例（総数； 44件）

[A02]尾仲宏康  
日経産業新聞 (2013/3/26)



[A01]脇本敏幸  
日本経済新聞 (2014/7/1)



[A01]關光 他  
読売新聞 (2011/11/26)



[A01]及川英秋 他  
北海道新聞 (2015/4/13)



○ 一般向けのアウトリーチ活動

- ・ サイエンスアゴラ 2012「進化する天然物質！～医薬品から最強の毒素まで～」(2012. 11. 10. ～11. 11.)
- ・ サイエンスアゴラ 2013「天然からの贈り物～抗生物質の発見と生合成」(2013. 11. 9. ～11. 10.)
- ・ サイエンスアゴラ 2014「健康を支える天然物質～生物に学ぶものづくり戦略～」(2014. 11. 8. ～11. 9.)
- ・ サイエンスアゴラ 2015 (申請済み)

一日あたりの来場者数が 3300 人 (2014 年実績) にも及び日本最大級のサイエンスコミュニケーションイベントに 3 年連続で出展した。「体験型」と「展示型」の 2 種類の企画を用意し、領域の活動内容を一般の方や将来の科学技術を担う高校生・大学生に発信した。5 年間の研究成果を一般向けに幅広く発信する重要な機会になるものと考えており、本年度も出展を予定している (サイエンスアゴラ 2015 への申請済み)。



会場の様子  
(サイエンスアゴラ 2013)



## ○ 本領域が主催した会議、シンポジウム

本領域が主催した会議・シンポジウムの総数は領域発足以来50件を数える。特に我が国の次代を担う若手研究者の育成に注力し、国際シンポジウム(15件)、若手研究者が企画した国内シンポジウム(14件)、技術共有のための講習会(2件)を実施した。

### 【国際シンポジウム、国際会議など(14件)】

#### ・ International Conference of Natural Products Biosynthesis (2012. 6. 17. ~6. 21.)

招待講演; 30名(国内)、19名(海外)、ポスター発表; 35名

本国際会議は、天然有機化合物生合成にかかわる様々な分子について緊密な最新情報の交換と討論を通じて現状分析・問題提起を行い、それに立脚した物質生産法に関する将来の学際研究分野の開拓を目指した。十分な討論時間を含めた口頭発表と若手研究者によるポスター発表を通じての参加者同士の研究交流も重要な事項として考慮し、参加人数を92名と大幅に制限した。その結果、国際的な研究者コミュニティの拡大と天然物生合成研究の進展に大きく貢献する国際会議となった。



#### ・ Pacificchem 2010 「Biosynthesis of Natural Products」

オーガナイザー; 阿部郁朗 (A01)、J. Vederas、C. Townsend

#### ・ 日本化学会第94春季年会特別企画シンポジウム「Challenge for Reconstitution of Biosynthetic Machinery of Bioactive Natural Products」(2014. 3. 30.)

海外招待講演者; Yi Tang (Univ. of California)、Michael Leavell (Amyris Inc.)

#### ・ Mini-international symposium on biosynthetic machinery (2011.9.6.) 生合成マシナリー国際特別講演会

海外招待講演者; Wen Liu (Changhai Institute of Organic Chemistry)、Craig A. Townsend (John Hopkins Univ.)

#### ・ 第53回日本植物生理学会年会シンポジウム

#### 「Phytochemical Genomics: Genome-wide understanding of metabolic diversity in plants」(2012. 3. 16)

海外招待講演者; Gane Ka-Shu Wong (Univ. Alberta)、Dean DellaPenna (Michigan State Univ.)、Peter Facchini (Univ. Calgary)

#### ・ 日本薬学会第133年会シンポジウム「The Biosynthetic Machinery」(2013. 3. 28)

オーガナイザー; 阿部郁朗 (A01)、斉藤和季 (A03)、海外招待講演者; Wen Liu (Changhai Institute of Organic Chemistry)

#### ・ Pacificchem 2015 「Biosynthesis of Natural Products」

オーガナイザー; 阿部郁朗 (A01)、B. Moore、D. -K. Ro

#### ・ International lecture on natural products biosynthesis (合計7回)

海外招待講演者; Tadhg P. Begley (Texas A&M Univ.) (2013.5.17.)、Hung-wen Liu (Univ. of Texas, Austin) (2013.7.31.)、Martin Tanner (The Univ. of British Columbia) (2013.10.23.)、Jonathan Page (Univ. Saskatchewan) (2013.11.13.)、2013.11.14.)、Shu-Ming Li (Marburg Univ.) (2014.4.21.)、Michel Rohmer (Université de Strasbourg) (2014.10.24.)

### 【シンポジウム、会議など(9回)】

#### ・ 公開シンポジウム(第1回~第8回)

公開シンポジウムへの参加者総数は1000名を数え、口頭発表総数89件、ポスター発表総数197件と領域の研究成果を広く発信した。{第1回; 2011.1.8. (於: 東工大)、第2回; 2011.6.4. (於: 東大)、第3回; 2011.12.3. (於: 東大)、第4回; 2012.12.7.~12.8. (於: 東大)、第5回; 2013.6.15.~6.16. (於: 北大)、第6回; 2013.12.6.~12.7. (於: 千葉大)、第7回; 2014.6.21.~6.22. (於: 東工大)、第8回; 2014.12.5.~12.6. (於: 東大)}



- ・ ブレインストームミーティング (2011.9.5.)

テーマ：生物情報データベースの構築と利用-今後のあるべきデータベースとは？-

本領域の班員である金谷重彦 (A03) と有田正規 (A03) が中心となり、生物情報データベースに関する討論会を開催した。領域内、特に A03 班と他班との連携につながる有益なディスカッションが行われた。その結果、ミーティング前には 2 件であった共同研究 (A03 班-他班) が、ミーティング以降には 10 件へと増加した。

講演者：金谷重彦 (A03)、西岡孝明 (奈良先端)、池田治生 (A02)、有田正規 (A03)

【若手国際シンポジウム、若手シンポジウムなど (16 件)】

- ・ **US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products For Young Researcher** (2014.3.2.~3.3.)

海外招待講演者：Adrian T. Keatinge-Clay (Univ. of Texas at Austin)、Brian O. Bachmann (Vanderbilt Univ.)、Michelle C. Y. Chang (Univ. of California)、Katherine S. Ryan (Univ. of British Columbia)

本領域の班員である工藤史貴 (A03) と葛山智久 (班友) が中心となり、サイエンティフィックなプレゼンテーションと活発な質疑応答を通して天然有機化合物生合成分野の次代を担う日米の若手研究者が交流する国際シンポジウムを開催した。

- ・ **若手シンポジウム (第 1 回~第 6 回)**

本領域の班員である工藤史貴 (A03) と勝山陽平 (A01) が中心となり、若手研究者が集まり学会の枠を超えて切磋琢磨するための勉強会を計 6 回開催した。十分な質疑応答時間を設け、濃密なディスカッションを通して相互に多様な刺激を与え合い、個々の専門性に更に磨きをかけることを目指した。{第 1 回; 2010.7.10. (於: 東大)、第 2 回; 2011.7.2. (於: 理研)、第 3 回; 2011.12.26. (於: 東工大)、第 4 回; 2012.8.25. (於: 静岡県大)、第 5 回; 2013.8.3. (於: 東大)、第 6 回; 2014.8.2. (於: 東大)}

- ・ **生合成マシナリー札幌セミナー (第 1 回~第 12 回)**

講演会への参加が難しい札幌地区の若手研究者のため、「札幌セミナー」を開催した。新進気鋭の若手研究者や世界の第一線で活躍されている先生に講演を依頼し、最新の話題を提供して頂いた。{第 1 回; 2012.4.28.、第 2 回; 2012.5.24.、第 3 回; 2012.7.23.、第 4 回; 2012.11.27.、第 5 回; 2013.4.22.、第 6 回; 2013.5.17.、第 7 回; 2013.7.31.、第 8 回; 2013.10.23.、第 9 回; 2014.4.21.、第 10 回; 2014.6.18.、第 11 回; 2014.9.2.、第 12 回; 2014.10.24.}

- ・ **生合成マシナリー実験講習会 (第 1 回、第 2 回)**

池田治生 (A02)、守屋央朗 (A02) が開発した実験手法の共有と情報交換の促進、共同研究の推進などを目的として、実験講習会を企画した。生合成マシナリーの再構築を行う A01 班の班員の多くが参加し (累計: 63 名)、新しい技術の習得に取り組んだ。{第 1 回; 2013.10.19. (於: 北里大)、第 2 回; 2014.9.6. (於: 岡山山大)}



その他のシンポジウム

- ・ 第 52 回日本植物生理学会年会シンポジウム「ファイトケミカルゲノミクス：ゲノム情報から読み解く代謝多様性」(震災により中止)
- ・ 日本農芸化学会 2012 年度大会シンポジウム「生合成マシナリーを用いた生物活性天然物の生産」(2012. 3. 25)
- ・ 植物化学シンポジウム第 50 回記念大会 (2013. 11. 15)
- ・ 日本農芸化学会関東支部シンポジウム「微生物の多様な代謝メカニズムと精巧な生合成マシナリー」(2014. 5. 24)
- ・ 第 66 回日本生物工学会大会シンポジウム「天然物生合成研究の最前線」(2014. 9. 10)
- ・ 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム (2014. 11. 5~11. 6)
- ・ 第 3 回植物二次代謝産物フロンティア研究会 (2014. 11. 23)
- ・ 東京大学生物生産工学研究センターシンポジウム「生合成マシナリーの精密解析と有用物質生産への応用」(2014. 12. 8)
- ・ 日本化学会第 95 春季年会イブニングセッション「天然物化学研究の最前線：生合成とケミカルバイオロジーの新展開」(2015. 3. 26)
- ・ 日本農芸化学会 2015 シンポジウム「分子構造多様性創出を指向した二次代謝生合成マシナリーの精密解析及び合理的制御」(2015. 3. 29)



## 7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

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、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

**研究組織：**本領域は、3種の研究項目が生物情報学、応用微生物学、生化学、有機化学、構造生物学などの間で異分野融合することにより、構造多様性および優れた生物活性を有する天然物質を生産する方法論を開発する。領域のコア部分は計画研究が担当し、研究分野の広がりを公募研究が加えるよう構成した。研究組織・研究課題一覧を以下に示す。

領域代表				
及川 英秋（北海道大学理学研究院）				
総括班員（計画班員全員：A01 ○及川、大利、阿部、江口、葛山；A02 ○池田、五味；A03 ○斉藤、金谷、石川）				
評価委員（総括班研究協力者）				
磯貝 彰（奈良先端科学技術大学院大学・前学長）				
海老塚 豊（日本薬学会・元副会長、東京大学名誉教授）				
上村 大輔（日本化学会・副会長、神奈川大学理学部・教授）				
大村 智（北里研究所・名誉理事長）				
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）				
楠本 正一（サントリー生物有機科学研究所・前所長、大阪大学名誉教授）				
[A01 班] 「生合成マシナリーの構築および多様性創出機構の解析」（計画班員）				
1	計	北大	及川 英秋 抗ガン剤生合成マシナリーの再構築および多様性創出機構の解明	生物有機化学
2	計	北大	大利 徹 環状テルペノイドおよびヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明と再構築	応用微生物学
3	計	東大	阿部 郁朗 メロテルペノイド生合成アセンブリーラインの解明と制御	生物有機化学
4	計	東工大	江口 正 糖転移反応を基盤とする抗生物質生合成マシナリー多様性創出機構の解明	生物有機化学
5	計	東大	葛山 智久 テルペンおよびヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明とエンジニアリング	応用微生物学
6	計	北大	藤田 雅紀 レポーターアッセイを用いた海洋メタゲノムからの新規生合成マシナリーの探索	ケミカルバイオロジー
7	計	東北大	浅井 禎吾 新規生合成マシナリー開拓を志向した未利用遺伝子活性化による天然物構造多様性の創出	天然物化学
8	計	筑波大	高谷 直樹 汎用的な生合成マシナリー発現誘導物質の検索と物質生産	微生物遺伝学
9	計	千葉大	梅野 太輔 基質消費スクリーニングを用いたテルペン酵素の多様化と機能進化	進化分子工学
10	計	東大	脇本 敏幸 Calyculin A生合成機構の解析	海洋天然物化学
11	計	東大	勝山 陽平 ユニークな骨格を持つ放線菌由来二次代謝産物の生合成経路の解明	応用微生物学
12	計	東工大	山田 拓司 真菌類ゲノムからの新規酵素遺伝子発見	バイオインフォマティクス
13	計	新潟大	佐藤 努 新規酵素群の探索を軸とするインプレノイド分子多様性の拡充	生物有機化学
14	計	富山大	森田 洋行 インドールブレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張	構造生物学
15	計	名大	邊見 久 新奇アーキア酵素を活用した非天然インプレノイドの生合成マシナリー	微生物遺伝学
16	計	京大	佐藤 文彦 イソキノリンアルカロイド生合成マシナリーの構築	応用分子細胞生物学
17	計	阪大	關 光 新規トリテルペン配糖体生合成マシナリーの構築	植物細胞工学
18	計	広島大	荒川 賢治 放線菌由来特異二次代謝生合成マシナリーの解析および人為制御による有用分子生産	生合成工学
19	計	熊本大	塚本佐知子 ノアミド類の生合成経路と生合成マシナリーの解明	天然物化学
20	計	福井県大	濱野 吉十 アデニル化酵素の機能改変による新規ストレプトスリシン類縁体の創製	応用微生物学
21	計	静岡県大	鮎 信学 環状アミン・ポリケタイド融合化合物の生合成研究と微生物生産	生物有機化学
22	計	中部大	岡田 正弘 トリプトファンイソプレニルトランスフェラーゼのメカニズム解明とマシナリーの構築	生物有機化学
23	計	理研	加藤 直樹 糸状菌二次代謝産物のユニークな構造形成に関わる新規酵素の同定と構造多様化への展開	微生物遺伝学
24	計	北大	久保田高明 渦鞭毛藻由来マクロリドの特異な生合成経路の解明	海洋天然物化学
25	計	北大	酒井 隆一 海綿共生微生物複合体由来の小分子生合成マシナリーの探索	海洋天然物化学
26	計	弘前大	橋本 勝 Fengycin 構造混乱の終結：生合成経路の矛盾解消	有機合成化学
27	計	山形大	豊増 知伸 糸状菌のキメラ型ジテルペン合成酵素の機能的ドメイン交換酵素の創製	酵素化学
28	計	京大	鈴木 史朗 サブユニット組成によるノルリグナン生合成反応の制御機構	木質資源学
29	計	武蔵野大	市瀬 浩志 芳香族ポリケタイド生合成マシナリー再構築に向けた比較ゲノム機能解析	生合成工学
30	計	明大	久城 哲夫 ステロイド類生合成修飾酵素を活用した有用物質生産系の構築	生合成工学
[A02 班] 「生合成マシナリー構築のための多種遺伝子発現系および最適化宿主の構築」（計画班員）				
1	計	北里大	池田 治生 二次代謝産物生合成マシナリー構築用モデル宿主の開発	微生物遺伝学
2	計	東北大	五味 勝也 二次代謝産物生産に適した糸状菌遺伝子発現システムの開発	応用微生物学
3	計	東大	尾仲 宏康 翻訳系複素環ペプチド生合成遺伝子群の覚醒と新奇抗生物質生産システムへの適応	微生物遺伝学
4	計	信州大	片岡 正和 接合伝達を利用した遺伝子移動システムの構築	細胞遺伝学
5	計	岡山大	守屋 央朗 酵母の生合成キャパシティの拡大	システム細胞学
6	計	理研	高橋 俊二 経路特異的転写因子を活用したテルペノイド生合成遺伝子群の一括発現と有用物質生産	微生物遺伝学
7	計	産総研	北川 航 生合成マシナリー構築に向けたロドコッカス属細菌の宿主最適化と遺伝子ツールの拡充	微生物工学
8	計	神戸大	水谷 正治 原核生物 P4 5 0 を機能発現する植物形質転換系の構築	植物細胞工学
[A03 班] 「ゲノム、メタボローム解析情報に基づく二次代謝産物設計図の解読」（計画班員）				
1	計	千葉大	斉藤 和季 メタボロミクスによる植物成分生合成のゲノムマイニング	メタボロミクス
2	計	奈良先端大	金谷 重彦 悉皆的二次代謝経路推定に向けたデータベースおよび要素技術の研究開発	バイオインフォマティクス
3	計	国立感染研	石川 淳 放線菌ゲノム解析と二次代謝産物生合成遺伝子情報の効果的利用	ゲノム機能科学
4	計	京大	小寺 正明 アブイニシオ代謝経路再構築へ向けた反応ネットワーク予測	バイオインフォマティクス
5	計	奈良先端大	森 浩禎 大腸菌バーコード欠失株による化合物-遺伝子相互作用Multiplex解析	微生物遺伝学
6	計	岩手医科大	藤井 勲 海生糸状菌のポリケタイド生合成マシナリー	生合成工学
7	計	日大	明石 智義 発現スクリーニングを利用したイソフラボノイド生合成機構の解析	植物細胞工学
8	計	かずさDNA	鈴木 秀幸 メタボローム解析技術を用いた苦味配糖体サポニン生合成系酵素遺伝子群の機能解析	メタボロミクス
9	計	東大	有田 正規 ポリケタイド合成経路の情報解析	バイオインフォマティクス
10	計	東工大	工藤 史貴 非天然型生合成マシナリーのデザインと機能化	生物有機化学
11	計	九大	田浦 太志 基礎生化学と網羅的遺伝子解析を基盤とするピベンジルカンナビノイド設計図の完全解明	植物細胞工学

共同研究	論文発表	学会発表	現在進行中	広報活動	合計
件数	54件	20件	18件	1件	93件

(a) 論文発表

【 計画班-計画班：19報 】

- ・ A01 計画及川（生物有機化学）－A02 計画五味（応用微生物学）（5件）  
麴菌発現系を用いた生合成マシナリーの再構築による物質生産  
*Chem. Commun.*, **51**, 1878–1881 (2015); *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 1260–1263 (2013); *Tetrahedron Lett.* **54**, 2999–3002 (2013); *Org. Lett.* **2013**, **15**, 594–597; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **75**, 1813–1817 (2011)
- ・ A01 計画大利（応用微生物学）－A01 計画及川／南（生物有機化学）  
*J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2548–55 (2011).
- ・ A03 計画斉藤（メタボロミクス）－A03 計画金谷（バイオインフォマティクス）（2件）  
オミクス解析データを用いた植物天然物の生合成経路を推定  
*Front. Plant Sci.*, **2**:40 (2011); *Plant Cell Physiol.*, **53**: e1. doi: 10.1093/pcp/pcr165 (2012) PCP 論文賞
- ・ A01 計画及川（生物有機化学）-A02 計画五味（応用微生物学）-A03 計画石川（ゲノム機能科学）  
-A03 公募鈴木秀（メタボロミクス） バイオインフォを駆使した設計図同定と麴菌発現系を用いた生合成マシナリーの再構築による物質生産 *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 5748–5752 (2015).
- ・ A01 計画及川（生物有機化学）-A01 計画大利（応用微生物学）-A02 計画五味（応用微生物学）（2件）  
生合成マシナリーの再構築による物質生産と新規酵素の機能解析  
*ChemBioChem*, **15**, 2076–2080 (2014); *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 1260–1263 (2013).
- ・ A01 計画大利（応用微生物学）－A03 計画石川（ゲノム機能科学）－A01 公募濱野（応用微生物学）  
－A01 公募森田（構造生物学）  
新規生合成マシナリーの機能解析；*Nat. Chem. Biol.*, **11**, 71–76 (2015).
- ・ A01 計画大利（応用微生物学）－A01 計画及川（生物有機化学）（3件）  
生合成マシナリーによる多様性創出機構の解析  
*Biosci. Biotech. Biochem.*, **78**, 448–454 (2014); *Appl. Microbiol. Biotech.*, **98**, 199–206 (2014); *Appl. Environ. Microbiol.*, **79**, 7298–7304 (2013).
- ・ A02 計画池田（微生物遺伝学）－A01 計画江口（生物有機化学）  
バイオインフォを駆使した新規な設計図同定と機能未知生合成遺伝子の機能解析  
*J. Antibiot.* doi:10.1038/ja.2014.171.
- ・ A02 計画池田（微生物遺伝学）－A01 計画大利（応用微生物学）－A03 計画石川（ゲノム機能科学）  
*Nat. Chem. Biol.*, **7**:461–468 (2011).
- ・ A02 計画池田（微生物遺伝学）－A03 計画石川（ゲノム機能科学）  
*Genomic Sci.*, Vol.7, 294–303 (2012).
- ・ A01 計画阿部（生物有機化学）－A03 計画石川（ゲノム機能科学） バイオインフォを駆使した設計図同定と新規生合成マシナリーの機能解析 *J. Am. Chem. Soc.*, **136**:9910–9913 (2014).

【 計画班-公募班：26報 】

- ・ A01 計画及川（生物有機化学）－班友（旧 A01 公募）渡辺（生合成工学）（7件）  
生合成マシナリーで鍵となる酵素反応の機構解析 *Chem. Biol.*, Vol.20, 1523–1535 (2013);  
*Nat. Chem. Biol.*, Vol 6, No 6, 408–410 (2010); *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 10, 2226–2229 (2010); *Org. Lett.*,  
Vol. 13, No. 7, 1638–1641 (2011); *J. Antibiot.*, Vol. 64, No. 1, 117–122 (2011); *Nature*, **483**, 355–359  
(2012); *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 134, 7246–7249 (2012).
- ・ A01 計画阿部（生物有機化学）－A01 公募久城（生合成工学）－A03 公募藤井（生合成工学）  
*ChemBioChem*, Vol. 13, 1132–1135 (2012).
- ・ A01 計画大利（応用微生物学）－A01 公募豊増（酵素化学）－A02 公募濱野（応用微生物学）  
*ChemBioChem*, Vol.13, 566–573 (2012)
- ・ A03 計画斉藤（メタボロミクス）－A03 公募有田（バイオインフォマティクス）  
*BMC Systems Biology*, 2011, **5**:1 (2011).

- A01 計画大利 (応用微生物学) -A01 公募豊増 (酵素化学) -A01 公募濱野 (応用微生物学) (2 件)  
新規発現ホストの開発と中間体の大量生産  
*PLoS ONE* 7(8): e42090 (2012); *ChemBioChem*, 13, 566-573 (2012).
- A01 計画阿部 (生物有機化学) -A03 公募藤井 (生合成工学) -A01 公募森田 (構造生物学) (2 件)  
*J. Biol. Chem.*, **290**, 5214-5225 (2015); *Acta Crystallographica*, **F70**, 730-733 (2014).
- A02 公募北川 (遺伝子発現解析) - A03 計画石川 (標的遺伝子探索)  
*Genome Announcement* **2**:e01026-14 (2014).
- A01 計画阿部 (生物有機化学) - A02 公募尾仲 (微生物遺伝学)  
*J. Antibiot.*, Vol.67, doi: 10.1038/ja.2014. (2015)
- A01 公募浅井 (天然物化学) -A02 計画五味 (応用微生物学) -A03 公募藤井 (生合成工学) (2 件)  
麹菌発現系を用いた生合成マシナリーの再構築による物質生産および中間体の化学変換による多  
様性創出 *Nat. Chem.*, in press; *Organic Letters*, **15**, 3346-3349 (2013).
- A02 計画池田 (微生物遺伝学) - 班友 (旧 A01 計画) 葛山 (応用微生物学) (2 件)  
独自に開発した発現ホストを用いて、生合成マシナリーを構築し物質生産  
*J. Am. Chem. Soc.*, Vol.137, 572-575 (2014); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.112, 857-862 (2015).
- A02 計画池田 (微生物遺伝学) - A02 公募尾仲 (微生物遺伝学)  
*Chem. Biol.*, Vol.21, 679-688 (2014).
- A01 公募關 (植物細胞工学) - A03 計画斉藤 (メタボロミクス) (3 件)  
発現解析、メタボロミクスを駆使して、生合成マシナリーを同定した後、機能解析  
*Plant. Cell.*, Vol.26, 3763-3774 (2014); *Plant. Cell. Physiol.*, doi:10.1093/pcp/pct015 (2013); *Plant. Cell. Physiol.*, Vol. 54, 697-710 (2013);
- A01 公募關 (植物細胞工学) - A02 公募水谷 (植物細胞工学) - A03 公募明石 (植物細胞工学)  
A03 計画斉藤 (メタボロミクス) 以下の 2 件は、各々得意な酵素を担当して生合成マシナリー  
を再構築して物質生産と機能解析を行った。 *Plant Cell* 23, 4112-4123 (2011).
- A01 公募關 (植物細胞工学) - A02 公募水谷 (植物細胞工学) - A03 計画斉藤 (メタボロミクス)  
*Plant Cell Physiol.* 52: 2050-2061 (2011).

#### 【 公募班-公募班 : 9 報 】

- A01 公募守屋 (システム細胞学) - 班友 (旧 A01 公募) 渡辺 (生合成工学)  
*Nat Chem Biol.* 2013 Dec;9(12):818-25.
- A01 公募鈴木木史朗 (木質資源学) - A01 公募鈴木秀幸 (メタボロミクス)  
*J. Wood Sci.*, Vol.57, 40-46 (2011).
- A01 公募鮎 (生物有機化学) - A01 公募勝山 (応用微生物学)  
*J. Biol. Chem.*, Vol.288, 34146-34157 (2013).
- A01 公募鮎 (生物有機化学) - A02 公募高橋 (微生物遺伝学)  
*J. Antibiot.*, Vol.67, 819-823 (2014).
- A01 公募佐藤努 (生物有機化学) - 班友 (旧 A01 公募) 品田 (有機合成化学)  
*Chembiochem*, 2013 10, 822-825; *Chembiochem*, in press.
- A02 公募高橋 (微生物遺伝学) - 班友 (旧 A01 公募) 叶 (有機合成化学)  
*J. Biol. Chem.*, Vol.289, 32446-32458 (2014).
- A02 公募北川 (遺伝子発現解析) - 班友 (旧 A01 計画) 葛山 (応用微生物学) (2 件)  
*ChemBioChem*, 14, 1085-1093 (2013); *FEBS Lett.*, 588, 105-110 (2014).

#### (b) 学会発表

##### 【 計画班-計画班 : 4 件 】

- A01 計画及川 (機能解析) - A02 計画五味 (発現系提供) : 日本化学会 2017 年度大会 (4 件)

##### 【 計画班-公募班 : 15 件 】

- A02 計画池田 (発現系提供) - A01 公募濱野 (新規発現系構築) : 日本農芸化学会 2014 年度大会・2015 年度大会 (2 件)、酵素工学会 第 71 回講演会 2 件, 2014 年、2014 年度日本放線菌学会大会、014 年度

日本生物工学会大会 2件 合計8件

- ・ A01 公募荒川（機能解析）－A03 計画石川（発現系提供）：日本農芸化学会 2014 年度大会・2015 年度大会 2 件
- ・ A01 公募高橋（機能解析）－A03 計画石川（発現系提供）：日本農芸化学会 2014 年度大会
- ・ A01 公募濱野（機能解析）－A03 計画石川（発現系提供）：日本農芸化学会 2015 年度大会、第 29 回日本放線菌学会大会、平成 26 年、第 66 回日本生物工学会大会、平成 26 年、酵素工学会 第 71 回講演会、2014 年

### 【 公募班-公募班：1 件 】

- ・ A01 公募關（植物細胞工学）－A03 公募鈴木秀幸（メタボロミクス）－A03 公募明石（植物細胞工学）第 56 回 日本植物生理学会年会（2015 年 3 月 16 日）

### 研究組織間の連携

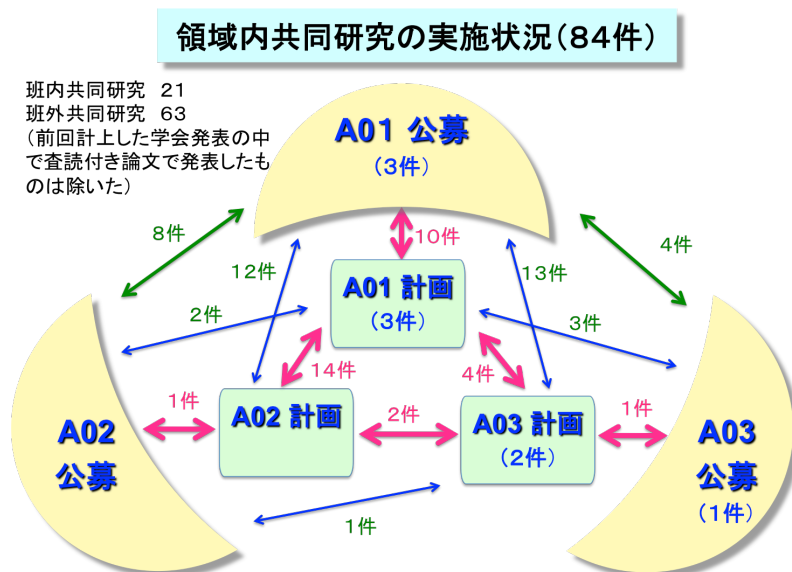
領域全体の行事や運営方法については、若い研究者の意見は機会を見て、総括班員が意見を吸い上げ年二回の総括班会議で議論して決めた。領域全体で活用するデータベースや Web ツールの開発については、総括班で開発の方針を確認して大筋を決め、公募班員を交えてブレインストームミーティングで意見交換し、出された要望などを汲み取り、班員が研究に使用する環境を整えた。班員が持つデータを総括班で集約する形で集め、開発者に送るなど、積極的に支援する体制で進めた。個別の提案は、バイオマシナリーフォーラムを通じて行った。総括班全体発表、特にポスター発表に十分討論できるよう時間を取り、相互の情報交換を行った。若手シンポジウムや若手国際シンポジウムは、すべて運営を若手が進める形を取った。有用技術を持っている班員を講師として講習会を開催し、技術移転の促進を図った。国際シンポジウムで招請した講師は、なるべく日本国内の複数箇所で発表してもらうよう調整した。

### 計画研究と公募研究の調和

研究項目は、互いの得意な点を補完しあうように設定したため、共同研究は比較的順調になされた。遺伝子を全くいじったことのない若手の何人かは、積極的に最も対象に近い研究者と共同研究が進み、成果につながった例も見受けられた。

生物を対象にした研究のため、公募研究者との共同研究が開始してもしばらく成果が出るまで時間を要した。このため中間報告の時点で、論文発表 17 件；学会発表 12 件；進行中 26 件との報告に対して、少ないとの指摘があったのも事実である。しかしこの時点で継続中の研究はかなりのものが論文化され、最終的には、54 報の論文に結集されたものと考えている。現在も 40 件近くの共同研究が進んでおり、計画中のものもあると聞き及んでいることから、領域として推進した効果は、かなりあった。

共同研究の内容も、計画班員同士のものばかりでなく、公募班員を加えた形のものも少なくない。特に研究項目間をまたいだものが多いのが特徴で、互いの得意とする分野を補完する関係が形成されていたと思われる。代表者が最後に仕上げた論文は、まさに設計図解釈チーム、発現系提供チームそして物質生産チームの力が結集したものであり、麹菌発現系という日本独自のツールを使って、有機合成でも困難な物質を、17 工程のすべての触媒段階を明らかにしながら、物質生産を行った象徴的な成果といえるだろう。以上のように、当初予定していた以上の成果が上がったものと考えている。





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

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。

### 設備等の活用状況

本領域では装置依存型の研究を指向しておらず、研究領域内で共有する設備・装置の購入は、行っていない。高額なDNAシーケンサーを購入するよりは、ゲノムやトランスクリプトーム解析では安価で合理的なサービスを提供される委託解析を利用した。メタボローム解析に必要なLC-MS/MSなどは、参加した班員が所属する機関が所有する既存の装置を利用された。計画班員である国立感染症研究所の石川氏、公募班員であるかずさDNA研究所の鈴木秀幸氏には、施設にある分析機器のサービスを利用して共同研究を効果的に行っていた。

### 総括班経費の効果的使用

本学術領域研究では、総括班は円滑な運営を行うための経費を支出した。具体的には総括班の経費は、領域内の連絡・交流を行うためのホームページやフォーラム開設などウェブの運営に関する機器の設置および維持費、データベース公開用のサーバーの購入費用、毎年1~2回の領域公開シンポジウムの開催費用、国際シンポジウムの開催の会場費など運営費、シンポジウムにおける国内外の招待講演者に対する旅費および謝金として支出した。若手支援として、企画シンポジウムへの補助や博士課程学生の海外発表に関する財政支援を行った。さらに、総括班に設定した謝金は、領域全体の事務的作業を担当する研究支援員の雇用費として使用した。

総括班経費（年間750万円程度）は、経常経費として研究支援員雇用（約200万円；名簿、成果報告書、ニュースレター作成支援、ホームページ管理、シンポジウム開催作業支援、その他）、年平均2回開催した公開シンポジウム開催費用（約200万円）があり、この他、総括班で企画したシンポジウムや講演会（外国人を招請した場合も含む）、アウトリーチ（発表者旅費、領域説明用アニメーション作成費、展示用分子模型、学生アルバイト）などに使用された。班員企画シンポジウム支援（講師旅費・謝金）、札幌で定期的で開催したセミナー支援（講師謝金、旅費）、印刷費（ニュースレターなど）、事務費（コピー代、トナー代）などに使用した。2012年度は他の年度より多めの予算を立てており、国際会議の会場使用料および外国人の招請費用に充てた。このほかHPや領域のフォーラムのサーバーやWebツール公開用のストレージ等の備品を購入した。

公開シンポジウムの開催費用の内訳は、印刷費（シンポジウム要旨集、ポスター）、会議費（会場使用料、ポスターボード使用料、コーヒー、会議弁当代）、送料（前記印刷物）、評価委員、総括班員旅費、学生アルバイト代など一回あたり100万円程度が支出された。

本領域で500万円を越える大型備品は個別研究室の使用予定で購入したGC-MSの一件のみで、計画研究、公募研究ともに、必要な少額備品、ポスドクの採用、消耗品費、旅費などに適正に使用している。領域全体に共通する支出として、微生物ではゲノム解析、植物ではトランスクリプトーム解析のために次世代シーケンサーによる解析費用（外注）が比較的多い。領域のフォーラムなどで納入データの質、コストなどの情報を共有しながら、場合によってはまとめて発注するなど節約に注意した。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	・ラックマウントサーバー	日本 SGI・C2108-TY10	1 式	2,573,340	2,573,340	国立感染症研究所
	・超低温フリーザー	三洋電機・MDF-U33V	1 式	1,602,300	1,602,300	千葉大学
	・サーマルサイクラー	BioRad・S1000	1 式	798,000	798,000	北海道大学
2 3	・高速液体クロマトグラフ	島津製作所	1 式	3,727,500	3,727,500	北海道大学
	・高速液体クロマトグラフ	日立ハイテクノロジー・L2130 型	1 式	2,677,500	2,677,500	東京工業大学
	・高速液体クロマトグラフ	島津製作所	1 式	3,895,500	3,895,500	東京大学
	・リアルタイム PCR システム	Applied Biosystems・StepOnePlus	1 式	2,887,500	2,887,500	東北大学
	・バイオシェーカー	タイテック・BR-43FL・MR	4 台	874,650	3,498,600	北海道大学
	・凍結乾燥機	東京理科・FDU-2200	1 式	1,481,455	1,481,455	北里大学
	・ゲル撮影装置	BioRad・Gel Doc EZ 型	1 式	1,232,700	1,232,700	東京工業大学
2 4	・GC-MS 分析装置	島津製作所・GCMS-QP2010SE	1 式	5,460,000	5,460,000	北海道大学
	・高速液体クロマトグラフ	Waters・UPLC/ACQUITY	1 式	4,200,000	4,200,000	北海道大学
	・Helios Gene Gum システム	BioRad・1652431J2	1 式	5,722,500	5,722,500	千葉大学
	・電気泳動ノートシステム	Agilent・2100	1 式	2,992,500	(3,147,375) 2,992,500	(3,147,375) 東北大学
	・超低温槽	Thermo・UXF40086K	1 式	2,200,000	2,200,000	北里大学
	・制御精製クロマトグラフ	山善・AI-580S 型	1 式	2,226,000	2,226,000	東京工業大学
	・超低温フリーザー	パナソニック・KN-DU53Y1J	1 式	1,575,000	1,575,000	国立感染症研究所
2 5	・ストレージ	SGI 社・Infinite Storage 5000	1 式	1,490,000	1,490,000	国立感染症研究所
	・ストップフローシステム	日本分光・FS-110DS 型	1 式	3,980,550	3,980,550	東京工業大学
	・高速液体クロマトグラフ	島津製作所	1 式	2,262,750	2,262,750	北海道大学
	・超低温フリーザー	パナソニック・MDF-U384	1 式	1,149,750	1,149,750	東北大学
2 6	・高速液体クロマトグラフ	日立・クロムマスター	1 式	6,998,400	6,998,400	千葉大学
	・グラジエントシステム	日本分光	1 式	(1,049,760) 1,609,200	(1,049,760) 1,609,200	(共同購入) 東京工業大学
	・紫外可視分光光度計	日本分光・V-630 型	1 式	980,640	980,640	東京工業大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

**【平成22年度】**

( ) 内の数字は、計画研究の総額。これ以外に高額な支出に関して金額を記した。以下各年度も同様に記載。

**・旅費**

計画研究総額 (2,663,813 円) 内訳：国際学会参加ほか (Durham, UK/1 名 ; Honolulu, USA/2; Turku, Finland/1; San Francisco, USA/1; Melbourne, Australia/1; Asilomar, USA/1; Creswick, Australia/1; Bangkok, Thailand/1)、総括班 (1,014,090 円) 内訳：キックオフミーティング参加 (札幌、8 名)、国際学会参加 (Durham, UK/1 名)

**・人件費・謝金**

計画研究総額 (1,457,900 円) 内訳：派遣研究員給与 (及川 144 万円)、総括班 (1,230,885 円) 内訳：研究支援員給与 (98 万円)、学生アルバイトほか

**・その他**

計画研究総額 (9,128,361 円) 内訳：ゲノム DNA シーケンス解析 422 万円、網羅的発現解析 254 万円  
総括班 (385,058 円) 内訳：コンピュータ、印刷費 (シンポジウム要旨集、ポスター、ニュースレター)、会議費 (会場使用料、コーヒー、会議弁当代)、送料 (前記印刷物)

**【平成23年度】**

**・旅費**

計画研究総額 (3,876,393 円) 内訳：国際学会参加ほか (Veil, Colorado, USA /1 名 ; Honolulu, USA/4; Turku, Finland/ 1; Dalian, China/1; Marburg, Germany /1; Waterville Valley, NH, USA/1; Cairns, Australia /1; Dublin, Ireland /1 ; Lorne, Australia/1)、総括班 (1,564,553 円) 内訳：国際シンポジウム講師招請ほか (Johns Hopkins University, USA/1 名; Shanghai Institute of Organic Chemistry, China/1 ; Michigan State University, USA/1)

**・人件費・謝金**

計画研究総額 (15,060,977 円) 内訳：ポスドク雇用 (及川 413 万円 ; 池田 234 ; 斎藤 481 ; 金谷 251)、総括班 (2,879,530 円) 内訳：研究支援員給与 (185 万円)、班員企画シンポジウム支援 (講師謝金)、学生アルバイトほか

**・その他**

計画研究総額 (12,604,634 円) 内訳：ゲノム DNA シーケンス解析 408 万円 ; LC-MS リース料 173 ; LC-MS 修理 2 件 177+118  
総括班 (1,533,829 円) 内訳：印刷費 (シンポジウム要旨集、ポスター、ニュースレター)、会議費 (会場使用料、ポスターボード賃料、コーヒー、会議弁当代)、送料 (前記印刷物)

**【平成24年度】**

**・旅費**

計画研究総額 (4,727,360 円) 内訳：国際学会参加ほか (Nottingham, UK /1 名 ; Washington DC, USA/1; Sant Feliu de Guixols, Spain/ 1; Kuala Lumpur, Malaysia/1; Vienna, Austria /1; Asilomar, USA/1; Banff, Canada /1; Ghent, Belgium /1 ; Austin, Texas, USA/1)

総括班 (3,617,148 円) 内訳：国際シンポジウム講師招請ほか (Warwic, UK/1 名; Bristol, UK/1; Texas, USA/3; Florida, USA/1; Saarland, Germany/1; Los Angeles, USA/2; San Francisco, UAS/2; Kentucky, USA/1、他 10 名)

**・人件費・謝金**

計画研究総額 (21,334,333 円) 内訳：ポスドク雇用 (及川 435 万円 ; 大川 206 ; 池田 446 ; 斎藤 636 ; 金谷 354)

総括班 (1,835,716 円) 内訳：研究支援員給与 (173 万円) 学生アルバイト

**・その他**

計画研究総額 (9,080,649 円) 内訳：DNA シーケンス解析 265 万円; LC-MS リース料 283; LC-MS 修理 118; UPLC 修理 52

総括班 (4,691,690 円) 内訳：国際シンポジウム会議費 (会場使用料 203 万円、コーヒー、会議弁当代) ; サーバー用外部記憶装置ストレージ等の備品 149;アウトリーチ用 (分子模型、アニメ作成 23 万円)、印刷費 (シンポジウム要旨集、ポスター、ニュースレター)、会議費 (会場使用料、ポスターボード賃料、コーヒー、会議弁当代)、送料 (前記印刷物)

**【平成25年度】**

**・旅費**

計画研究総額 (6,665,501 円) 内訳：国際学会参加ほか (Frankfurt, Germany /4 名 ; Creta, Greece/3; La Toja, Spain/1; Seville, Spain/1; Wargeningen, Netherland/1; Gargnano, Italy/1)、

総括班 (2,535,700 円) 内訳：国際シンポジウム招請 (Oregon State University, USA/1 名; University of California Los Angeles, USA/1; Amyris Co. Ltd., San Francisco/1; University of British Columbia, Canada/2)

**・人件費・謝金**

計画研究総額 (20,682,690 円) 内訳：ポスドク雇用 (及川 299 万円 ; 大川 413 ; 池田 292 ; 斎藤 623 ; 金谷 121)

総括班 (2,492,525 円) 内訳：研究支援員給与 (206 万円) 学生アルバイト

・その他

計画研究総額 (10,272,033 円) 内訳：LC-MS リース料 283 万円; DNA シーケンス解析 197; LC-MS 修理 169

総括班 (2,594,035 円) 内訳：印刷費 (シンポジウム要旨集、ポスター、ニュースレター)、会議費 (会場使用料、ポスターボード賃料、コーヒー、会議弁当代)、送料 (前記印刷物)

【平成 26 年度】

・旅費

計画研究総額 (5,506,530 円) 内訳：国際学会参加 (Norwich, UK/1 名 ; Lyon, France/1; Vancouver, Canada/1; San Diego, USA/2; Barcelona, Spain/1; Asilomar, USA/1)、

総括班 (1,558,106 円) 内訳：国際シンポジウム招請 (Los Angeles, USA/1 名; San Francisco/1; Norwich, UK/1 名)

・人件費・謝金

計画研究総額 (25,855,135 円) 内訳：ポスドク雇用 (及川 446 万円 ; 大川 310 ; 池田 458 ; 斎藤 653 ; 金谷 412)

総括班 (2,762,724 円) 内訳：研究支援員給与 (246 万円)

・その他

計画研究総額 (10,701,293 円) 内訳：LC-MS リース料 283 万円; DNA シーケンス解析 273; NMR 修理 132

総括班 (2,530,297 円) 内訳：印刷費 (シンポジウム要旨集、ポスター、ニュースレター)、会議費 (会場使用料、ポスターボード賃料、コーヒー、会議弁当代)、送料 (前記印刷物)

当該経費の研究上必要な理由

旅費：領域の研究者の活動状況を国内外に示し、研究成果の積極的な公表をするとともに、生合成マシナリーの概念を理解してもらう。

人件費：研究を効率良く進め、成果をあげるためには、研究室で扱う以外の専門技術を持つポスドクを雇用することが必要であり、実際彼らの貢献は非常に大きいものであった。またポスドク自身の就職活動にも好影響を与えた。

その他の経費：DNA のシーケンスは、当初より使用頻度が高いことが予想され、申請以前には次世代シーケンサーの購入も検討されたが、ランニングコスト、人件費を考慮すると、委託解析の方が合理的との結論に至った。実際、領域の研究対象が遺伝子情報であり、比較的高額な委託解析費用を支出されているが、使用頻度からも委託解析の方が安価であった。

(3) 最終年度 (平成 26 年度) の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし。

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

### 新たな物質生産法としての生合成マシナリー

生物現象に関与する生物活性物質を取り扱う学問分野として天然物化学があるが、その中心は生物から注目物質を単離構造決定する研究が主であり、その化学構造を確認のための有機合成である天然物全合成の両輪でこの分野が発展してきた。この分野では、多くの研究者が生物は酵素を使ってエレガントな合成法で天然物を作ることは解っている、それを現実化することは夢のまた夢と考えられていた。今回次世代シーケンサーの出現で設計図が容易に入手出来る状況になって、一挙にこの状況を変える好機と考え、新しい領域を提案したわけだが、この領域活動を加わったもの全員が、設計図を使った天然物合成が現時点のレベルまでできることを予想した方はほとんどいないように思う。

生物が酵素という触媒を用いて生産する物質を、異なる生物ながら同一の設計図を使って、同じ酵素で生産する手法は合理的である。国際会議での発表後に意見交換すると、国内外の有機合成分野の研究者に、天然物の新たな供給法と認知してもらいつつあるというのが実感である。班員の中には、既に製薬系や化学系の会社から、有用生物活性天然物の生産法として注目され、有機合成では大量合成が困難で、難培養性あるいは生産性が低い菌の物質の場合、生産に関し相談が持ち込まれるケースも出始めている。

### 構造未知の生物活性物質の探索法としての生合成マシナリー

興味ある生物活性物質を問題にする場合、従来の天然物化学の手法では、微生物のように培養可能な時は一旦微生物を純粋に取り出し、適切な生物検定法を用いた目的天然物を特定する方法論を確立してから、大量培養後に精製を繰返し、構造決定するという作業が必要であった。しかし生合成マシナリーの研究を通して、天然物の生産のスイッチがONになる時期（生合成遺伝子が発現する時期）さえわかれば、少量の生物試料を経時的に観察することで、発現情報が入手でき、情報を遺伝子という増幅可能な物質に還元して、生合成マシナリー再構築による候補天然物の合成することもできるため、生物活性物質の探索には、新たなアプローチの一つとして有力である。

（微）生物の染色体上にある多数の物質の設計図は、なぜ、なんのために存在するかは学術的に非常に興味深い。実際に生物が遭遇する環境要因の変化で、こうした物質が使い分けられるとすれば、その因果関係を突き止めることで、抗菌性であったり、哺乳動物への毒性など新たに我々に役立つ、あるいは興味深い生命現象を引き起こす物質が見つかるかもしれない。

生物が進化の過程で選別してきた天然物に期待するのは、新たな魅力ある生物活性を持つ分子を発見することであり、人智の延長線上にない物質の発見である。例えばケミカルバイオロジー分野や医薬開発分野で要求されるのは、様々な目的のスクリーニングに十分な数の分子を供給できるかであろう。このニーズに応えるためには、ゲノム上に存在する設計図の合理的かつ網羅的な発現法の開発であろう。この目的を達成するためには、遺伝子発現の制御機構が解明されなければならない。それが現実化した時、また新たなブレイクスルーが生まれるものと思われる。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

### 研究領域内での若手研究者育成の取組

若手支援の重要性は論をまたない。本領域では、①若手研究者が集い、研究に関するディスカッションと国際交流を行うための若手国際シンポジウムの開催（2014年）、②若手研究者だけで企画実施する“若手シンポジウム”への財政支援（計6回）、③博士課程学生の海外国際学会での発表支援、④招聘した海外著名研究者とのディスカッションの機会の提供、⑤領域の開発した技術の継承のための実験講習会（2回）などを通して、プレゼンテーション能力、ディスカッション能力、論理的思考力、国際力、英語力の向上などを図ってきた。その結果、公募班員（3名）、分担・連携研究者（2名）、博士研究員（3名）、博士課程卒業学生（1名）が有名国公立大学などの常勤職員として採用された（下表）。また、若手の転出などで生じたポジションには新たに次の世代を担う若手研究者が常勤職員として採用した（7名、下表）。

### プロモーションの状況（2015年時点で39歳以下の若手研究者に限定）

名前	班	前職	現職	備考
岡田正弘	A01班 代表	中部大学講師	東京大学准教授	
藤田雅紀	A01班 代表	北海道大学創成研究機構特任助教	北海道大学准教授	
小寺正明	A03班 代表	東京工業大学助教	東京工業大学講師	
南篤志	A01班 分担	北海道大学助教	北海道大学准教授	
小松護	A02班 連携	北里大学助教	北里大学講師	
野池基義		ポスドク([A01] 大利徹)	秋田工業高等専門学校准教授	
Somnuk Bunsupa		ポスドク([A03] 斉藤和季)	講師	
林昌平		ポスドク([A01] 尾仲宏康)	島根大助教	
小川拓哉		博士課程学生:[A01] 邊見久	京都大学助教	
江上蓉子	—	—	北海道大学助教	採用先:[A01] 脇本敏幸
小笠原泰志	—	—	北海道大学助教	採用先:[A01] 大利徹
森貴裕	—	—	東京大学助教	採用先:[A01] 阿部郁朗
松田侑大	—	—	東京大学助教	採用先:[A01] 阿部郁朗
浅水俊平	—	—	東京大学特任助教	採用先:[A01] 尾仲宏康
尾崎太郎	—	—	東京大学特任助教	採用先:[A01] 尾仲宏康
福島エリオデット	—	—	大阪大学助教	採用先:[A01] 關光

### 参画した若手研究者の研究終了後の動向

#### 研究費獲得状況：

若手研究（A）；藤田雅紀（A01 公募）、山田拓司（A01 公募）

基盤研究（C）；鈴木史朗（A01 公募）、浅井禎吾（A01 公募）、小松護（A02 連携）

その他、若手研究（B）など。

#### 若手研究者の受賞状況：

濱野吉十（A01）；日本学士院学術奨励賞、日本学術振興会賞、福井県科学学術大賞、荒川賢治（A01）；日本農芸化学会奨励賞、佐藤努（A01）；日本農芸化学会奨励賞、浅井禎吾（A01）；平成26年度薬学研究科長賞、南篤志（A01 分担）；第54回天然有機化合物討論会奨励賞（口頭発表）、日本農芸化学会欧文誌平成23年度論文賞（共著）、松田侑大（A01 連携）；薬学会生薬天然物部会奨励賞、田口貴章（A01 連携）；平成26年度浜田賞、北川航（A02）；平成26年度浜田賞、小松護（A02 連携）；平成25年度浜田賞  
その他、指導学生のポスター賞など。

## 11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

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。

### 奈良先端大名誉教授 磯貝 彰

本領域では、植物および微生物を主要な対象として、二次代謝産物の生合成にかかわる遺伝子群や、生合成システムについて解析すると共に、それらの情報を活用して、新たな、又有用な二次代謝産物を作成する手法などを開発しよとしている。そのために、本領域ではこれまで天然物化学の領域で多くの成果を上げてきた理学、薬学、農学、工学などの分野の研究者を中心に、ゲノム科学やバイオインフォマティクスという、遺伝子からの研究を展開してきた研究者を加えた総合的な研究チームを作ってきた。この5年間の、領域としての活動によって、世界の第一線の多くの優れた研究成果を出してきたばかりでなく、若手研究者の育成にも努力してきており、その成果が認められる。

二次代謝産物の科学は、日本では長い歴史があり、しかも、世界をリードする分野として発展してきた。そしてそこでは主として化学者がその研究を担ってきた。一方、ゲノム科学や分子生物学の発展により、生物現象を遺伝子で理解する動きが近年活発である。しかし、生物現象の分子レベルの理解には、ゲノム情報から最終的に生まれてくる二次代謝産物を無視することはできない。ゲノム情報や遺伝情報が充実してきている今だからこそ、二次代謝産物の科学が、生物学の立場からも重要であることが、本領域の活動の中で示されてきた。このように、本領域は、化学と生物学にまたがる領域であり、こうした複合的、あるいは総合的な領域は新学術領域の中でも貴重な領域である。そして、本領域の活動のなかでの化学者と生物学者との連携によって新たな学術領域が確立され、発展しつつあると考えている。

なお、二次代謝産物は、微生物や植物において、きわめて特徴的であることから、本領域では、それらを材料として研究が行われてきたが、動物においても当然のことながら、二次代謝の科学は重要である。今後、本領域の実績を元に、動物を含むいろいろな生物における二次代謝のシステムを研究する研究グループができてくるのがこの領域の成果を生かし、また、発展させる方途ではないかと考えている。

### 理化学研究所 環境資源科学研究センター 副センター長 長田裕之

植物や微生物由来の天然有機化合物は、医薬品のリード化合物として重要である。したがって古くから異なるバックグラウンドを持つ研究者が、種々のスクリーニング系を用いた有用化合物の探索、その生産菌の高生産化に向けた育種、生合成機構の解明などを個別に行って来た。このような背景下、平成22年度に発足した「生合成マシンリー」では、生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御を目的とし、①当時容易に入手可能となったゲノム情報からの二次代謝産物生合成遺伝子の同定と機能推定（A03班）、②見出した遺伝子の効率的異種発現系の構築（A02班）、③機能未知な生合成遺伝子・酵素の詳細な解析と、それらを利用した更なる二次代謝産物多様性創出の試み（A01班）で活躍する研究者が有機的に連携し得る体制を敷き、領域代表の及川教授の強いリーダーシップのもとに本領域の更なる発展を目指した。その成果は、多くの原著論文として発表されているのはもとより、異分野の班員が共著者となっている論文数が多いこと、また、若手が多い公募班の班員の優れた業績に現れており、当初の目的は十分達成し得たと評価できる。今後は、本領域で明らかになった「生合成マシンリー」の再構築による有用物質の生産や、さらなる多様性創出などへの展開に大いに期待したい。そのためにも本領域が若手を中心とした何らかの体制で引き継がれることを願望する。

#### 北里大学北里生命科学研究所 名誉理事長 大村 智

20世紀後半から21世紀にかけてゲノム解析の著しい進歩により、極めて多くの生物種のゲノムが明らかにされた。ゲノム解析は生命現象の理解のみならず生物の持つ多様な物質生産システムを解き明かす糸口を見出すことが多いに期待できる。本領域研究はこのような状況をいち早く認識し、複雑な天然物の生成の過程の設計図をゲノムから解読し、生合成の素反応解析に留まらず、包括的に物質生産機構を理解する斬新的な課題である。本領域研究は、生物情報学、微生物遺伝学、さらには有機化学の研究者の統合によって、ゲノム情報解析やメタボローム解析から天然物の生合成過程を予測し(A-03班)、汎用性のある、かつ安定発現が可能な異種発現系で得られた生合成遺伝子情報の検証(A-02班)、そして生合成経路の個々の反応を検証すること(A-01班)によって、極めて効率的かつ精密に多様な物質生産システムを理解する方法論を創出することができたことは評価に値する。また、これらの成果は *Nature*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *JACS* および *Chem. Biol.* といったインパクトファクターの高い雑誌への掲載や国際学会などへの招待講演、さらには各種受賞に見られるように客観的に評価されていることが理解できる。一方、新学術領域という基礎研究領域にもかかわらず、本領域研究の成果の一部によって複数の工業所有権の取得に至っていることも誠に高く評価できるものである。これらの成果を踏まえ、この新領域のさらなる発展と、本邦の革新的技術基盤の発展を期待したい。

#### 東京大学大学院薬学研究院 名誉教授 海老塚 豊

複雑かつ多様な構造を有する天然物は、医薬・農薬など多方面においてその有用性が利用されてきている。これらの天然物は、多段階からなる酵素変換反応の精緻なメカニズムを巧みに制御することで生合成されているが、近年のゲノム科学の進展により、生産生物のゲノム配列や遺伝子発現プロファイルのデータが充実してきており、生合成遺伝子マイニング、生合成酵素群の精密機能解析および再構成系の構築を効率よく組み合わせることで、従来の有機合成とは異なる生物学的な天然有機化合物の供給が可能になっている。本研究領域では、このような物質供給法、すなわち「生合成マシナリー」という概念のもと、関連領域の研究者を結集し実用となり得る有用天然物質生産法の開拓を提案した。

第一班では、生合成マシナリーの構築原理および多様性創出機構を分子レベルで解析し、物質合成につなげる研究を目的とした。第二班では、生合成マシナリーのための多種遺伝子発現系および最適化宿主の構築を目的とし、生合成の最適なホスト系を作出する研究を行った。第三班では、ゲノム・メタボローム解析情報に基づく二次代謝産物設計図の解読を目的とし、ゲノム関連科学とバイオインフォマティクスを駆使した研究を推進した。これらの研究で得られた成果は、多数のハイインパクトジャーナルでの論文発表、国際会議での招待講演、各種学術賞の受賞や表彰に見られるように客観的な指標で評価されている。また、研究領域全体としても、半年ごとに開催した公開シンポジウム、若手研究者シンポジウム、国際会議、ニュースレターの発行など、極めて活発に情報交換・発信に取り組み、領域内外における共同研究を推進したほか、若手班員が各種学会の若手奨励賞、日本学術振興会賞、日本学士院学術奨励賞を受賞するなど、この分野の次世代研究者や女性研究者の育成にも顕著な成果を挙げている。

以上のように、本新学術領域研究は、領域代表である及川英秋北大教授の強力なリーダーシップのもと、有機合成に代わり得る有用天然物供給法として「生合成マシナリー」という学術分野を開拓し、世界的なレベルでその存在と重要性を認識させることに成功し、さらに次世代研究者の育成にも成功している。科学技術立国を目指す我が国の次世代産業の基幹となることが期待される医薬品・食品・化粧品等の知識集約型産業を支援する学術領域として、本領域を定着、継続させ、さらに大きく発展させることが切望される。



大阪大学大学院理学研究科名誉教授 楠本 正一

特有の生物活性によって生命現象解明の手段や医薬として古くから注目されてきた植物、微生物の二次代謝産物の生合成機構は我国で永年活発に研究されてきた分野である。分子遺伝学の急速な発達とともにその生合成研究が大きく進み始めた時期に計画され、平成22年に発足した本領域研究は、その5年の研究期間にまさに大きく発展した。分子生物学や構造生物学の新手法や知識を取り入れるだけでなく、領域研究者自らもそれを発展させる積極的な取り組みを行い、バイオインフォマティクスなどの新分野の知識も融合することによって、酵素反応の集積からなる多くの生合成システムの全貌解明に成功した。そして標榜している通りにそれらの物質生成システムを生合成マシナリーとして捉え、そのシステムの修飾や組み換え、別種の微生物への導入による効率化の試み、酵素そのものの機能修飾などによって、医学的にも生物学的にも価値ある多様な化合物を得る道を開いた。また多様な研究対象や手法を持つ研究者を発足当初から公募研究者として参加させたことによって、領域の多様性と幅を拡大することにも成功しているほか、成果を多くの優れた論文や公開シンポジウムで発表しているだけでなく、充実した領域ニュースレターの発行、若手シンポジウムの開催など周辺領域への発信と若手研究者育成にも優れた成果を挙げ、将来性のある大きな研究領域を開拓した成果は極めて優れたものと高く評価する。