



領域代表者	東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授	
	葛山 智久（くずやま とむひさ）	研究者番号: 30280952
研究領域情報	領域番号: 22A203 キーワード: 天然有機化合物、生合成、有機化学、生物情報科学、計算科学	研究期間: 2022年度～2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

● 研究の全体像

自然界に棲息する微生物や植物などがつくる天然有機化合物は、生体内での作用点やシグナル伝達機構の解明のみならず、創薬への応用の観点からも非常に重要な研究対象である。フレミングがペニシリンを発見して以来、日本国内からも土の中に棲む微生物などから多くの天然有機化合物が発見され、それらを基に、抗生剤カナマイシン、抗寄生虫薬イベルメクチン、免疫抑制剤FK506に代表される薬剤が開発されて医療に革新をもたらしてきた。これらの天然有機化合物は複雑な化学構造を持っており、その複雑な構造は、ほぼすべての生物が共通にもっている単純な前駆物質から、いくつかの酵素（生合成酵素と呼ばれる）が連携して働き、多段階に及ぶ連続的な反応を精巧に触媒するプロセスで組み立てられる（図1）。

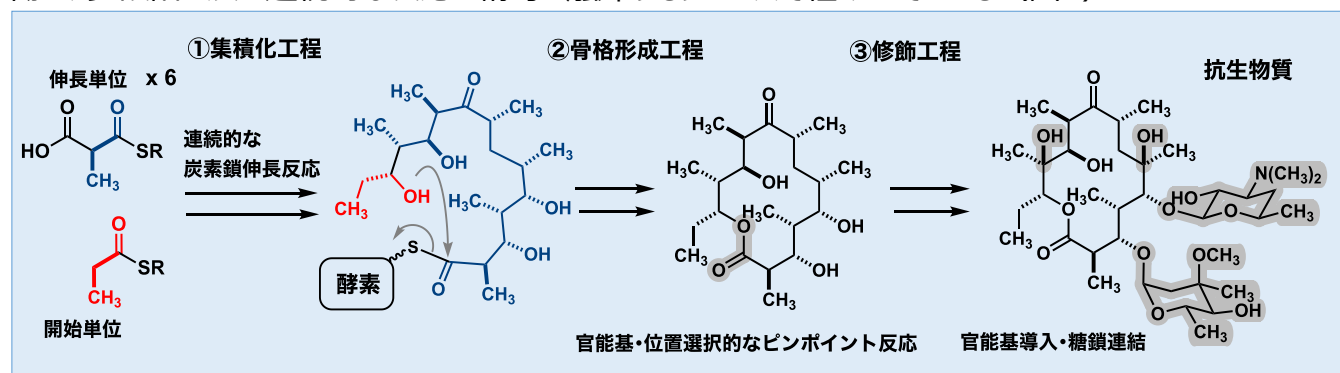


図1 微生物がつくる抗生物質の一つ、エリスロマイシンの生合成プロセスの模式図

近年ゲノム科学の進展により、天然有機化合物の生合成に関連する遺伝情報が大量に入手可能となった。一方、遺伝子産物である生合成酵素の構造や反応性・選択性に関しては解析や予測が困難であったため、現時点では、地球上に存在する天然有機化合物の生合成経路の多くが未知のままか、手付かずのまま残されている。したがって、これらの未利用資源を有効活用するためには、大きな変革が必要となる。そこで、本研究領域「予知生合成科学」では、天然有機化合物に関連する生体反応の集積（A01）、予知（A02）、創出（A03）の3つの研究項目を柱とし、互いに密接に連携し有機的かつ補完的な共同研究を推進するための本研究領域を立ち上げることとした（図2）。

本研究領域の究極の目的は、既存の方法では解析が追いつかず、解析されぬまま爆発的に蓄積し続ける未利用資源とも言うべきゲノム情報から未知の有益な配列情報を効率的に抽出し、さらに生物合成と化学合成の手法で未踏の有用物質の生産を可能にし、人類の生活向上に貢献することである。この爆発的に蓄積し続けるゲノム情報に埋もれている未開拓で真に有用な遺伝情報を汲み上げるには、実験を基盤とする既存の方法論だけでは不十分であり、新たに、人工知能（AI）を用いた機能予測の方法論が必要不可欠である。シンプルな基質群から複雑な骨格を迅速構築できる酵素反応の長所と、基質／中間体の構造や反応性を合理的に設計・最適化できる有機合成の利点を相乗的に活かして、生物合成プロセスを拡張し、複雑な多環性骨格群を簡便かつ自在に構築する化学－酵素ハイブリッド合成法も実現可能となってきた。また、進化工学や合成生物学に用いることのできるツールの発展は酵素機能拡張の効率化を可能にしている。一方で、実験的な方法論のみでは、膨大な遺伝子配列の組み合わせの検証は不可能である。そこで、AIを用いた新しい方法論の開発により、この問題点の突破口を開く。合成生物学と有機合成化学という実験系の2つの学問分野が自由に融合し、さらに情報系や物理化学系の計算科学分野と密に連携しながら、ゲノム情報という天然有機化合物の設計図を貴重な天然資源としてフル活用することで、自在に分子を創出する革新的な「生物合成科学」分野を切り拓くことができると着想し、本研究を行おうと考えた。

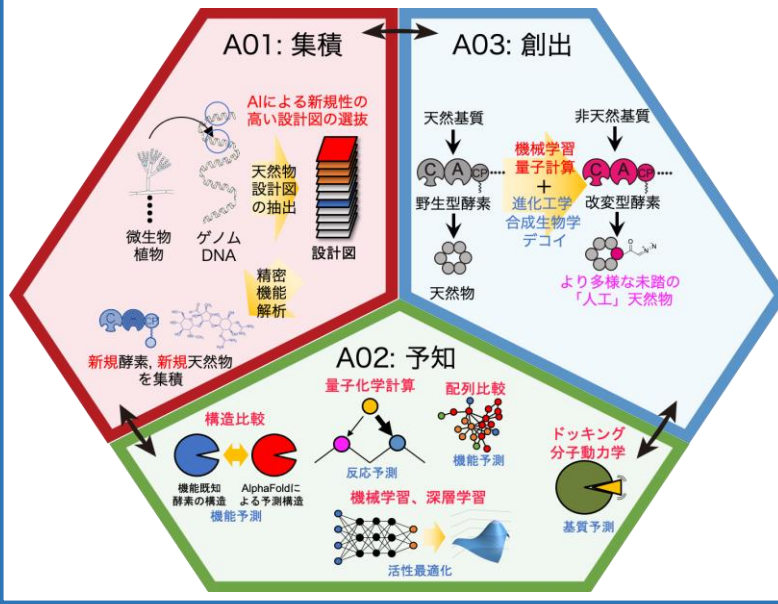


図2 本研究領域の概念図と各研究項目の役割

研究項目A01では、ゲノムデータベースから既存の生物情報科学的手法と研究項目A02で開発するAI（初期は途上のものを用いる）を駆使することで、天然有機化合物の基本骨格であるテルペン、ポリケチド、アルカロイド、ペプチドや、これらのハイブリッド化合物を合成する新規な生体触媒（酵素）を、放線菌をはじめとした細菌、真菌、植物などから同定を目指す。

研究項目A02では、構造予測、機械学習、量子化学計算を統合的に利用した、生体反応を予測する予測器の開発や、効率的に酵素の活性向上や基質特異性の拡張を可能とするAIの開発を目指す。

研究項目A03では、合成生物学や進化学による酵素の改変、機械学習、分子動力学計算、量子化学計算などを利用したAIを駆使した酵素の改変、デコイ（おとり）分子を利用した画期的な酵素の制御、化学-酵素ハイブリッド合成などのアプローチにより、生体触媒の反応を拡張することで新しい分子創製法を開発する。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

微生物や植物の進化の歴史が刻み込まれた天然有機化合物は、さまざまな生物活性を示す。たとえば、抗菌活性や抗癌活性を示す天然有機化合物が多数発見されている。その設計図、すなわち生合成遺伝子は、近年容易に入手可能になった。その数千から数十万に及ぶACGTの核酸塩基の組み合わせからなる「設計図」には、天然有機化合物（完成品）を作り上げるための前駆物質（材料）と生合成反応（作業工程）のすべてが暗号として書き込まれている。そうであるならば、生合成遺伝子配列を「文字情報」として捉えて情報処理することで、迅速に天然有機化合物の構造を予測することはできないだろうか？ また、その生合成遺伝子を合理的に改変したり、一からデザインすることで、望む化合物をつくりだすことはできないだろうか？ 本研究領域では、「設計図」に書かれた「作業工程」を読み解きながら、「材料」と「完成品」を高精度で予測する方法論を確立し、その予測器を開発することを目指す。また、「設計図」を新たに書き換えることで、さらに多様な化合物をつくりだすための方法論の構築も目指す。2021年夏に発表されたAlphaFold2が、生合成酵素の立体構造を配列情報のみから圧倒的に高い精度で予測可能にしたことで、生合成酵素の機能予測に大きなパラダイムシフトが起きようとしている。この進化を続ける予測器の出現により、未知の天然有機化合物の構造を予測し開拓する手法の現実味が大きく増してきている。

本研究領域では、実験系の天然物化学、生物有機化学、有機合成化学、合成生物学、構造生物学、理論系の計算化学、理論化学、計算生物物理学、情報科学、人工知能（AI）など、幅広い分野にまたがる多様な研究からブレイクスルーを起こし、新たな生物合成科学のパラダイムの確立を目指す。より具体的には、天然有機化合物は「探す」もの、という天然物化学分野で半世紀以上続いてきた既成概念から脱却し、天然有機化合物は「創り出す」もの、とする根本的な変革を先導していく。また、本研究領域では、実験系と理論系の単なる協業ではなく、両方を自在に使いこなせるような若い世代の研究者育成を目指しており、多方面における、デジタルトランスフォーメーション（DX）の推進に不可欠な若手人材の育成にも貢献する。

日本にとって「探す」天然物化学は、長い期間、得意領域であったことから、国内の公的機関に様々な菌株が保管されている。これらの多様な菌株の遺伝情報の多くは開示されつつあり、そこから得られる有益な化合物の構造情報を与えてくれるビッグデータを有効利用しない手はない。ビッグデータの利用とともに、公的機関に豊富に蓄積された菌株に容易にアクセス可能であることは、本領域の大きなアドバンテージである。

前身の「生合成マシナリー」や「生合成リデザイン」で開発、改良されてきた異種生産ホストは、エバームクチンを生産する放線菌や、我が国固有の日本酒製造という発酵産業で使用する麹菌という日本の国菌（こっきん）である。この麹菌を異種生産ホストに使用した生物合成法では、特段の最適化は不要で、1週間程度の培養で狙った天然物の生産を100 mg/L以上で達成できる。これらは世界的に見てもトップレベルの性能と汎用性を誇っており、工業的発酵生産を行なっている企業が改良すれば、実用レベルの収量が期待できる。

以上のように、「生物合成科学」は、独創的な天然物化学を展開してきた我が国がこれからも世界をリードすべき分野であり、その飛躍的な展開を目指す「予知生合成科学」は、我が国の未来に向けた持続可能なバイオエコノミー社会の実現に欠かせない研究領域と確信している。