

領域略称名: 生合成リデザイン
領域番号: 2805

令和3年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究(研究領域提案型)」
に係る研究成果報告書(研究領域)兼
事後評価報告書

「生物合成系の再設計による
複雑骨格機能分子の革新的創成科学」

領域設定期間

平成28年度～令和2年度

令和3年6月

領域代表者 東京大学大学院・薬学系研究科・教授・阿部 郁朗

目 次

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	4

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	8
4 研究領域の目的及び概要	9
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	11
6 研究目的の達成度及び主な成果	13
7 研究発表の状況	14
8 研究組織の連携体制	19
9 研究費の使用状況	20
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	22
11 若手研究者の育成に関する取組実績	23
12 総括班評価者による評価	24

研究組織

(令和3年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	16H06442 生合成リデザイン・研究総括班	平成28年度 ～ 令和2年度	阿部 郁朗	東京大学大学院薬学系研究 科・教授	12
Y00 国	16K21725 生合成リデザイン・国際活動支援班	平成28年度 ～ 令和2年度	阿部 郁朗	東京大学大学院薬学系研究 科・教授	12
A01 計	16H06443 人工生合成マシナリーの合理的再 構築による次世代天然物化学	平成28年度 ～ 令和2年度	阿部 郁朗	東京大学大学院薬学系研究 科・教授	1
A01 計	16H06444(廃止) 試験管内人工生合成系を活用した 擬天然物合成生物学	平成28年度 ～ 令和2年度 (令和2年8月廃止)	菅 裕明	東京大学大学院理学系研究 科・教授	3
A01 計	16H06445 膜透過性・水溶性の一挙改善を志 向した新規機能性低分子の生合成 リデザイン	平成28年度 ～ 令和2年度	濱野 吉十	福井県立大学生物資源学 部・教授	3
A01 計	16H06446 ポリケタイド関連化合物の生合成系 リデザインによる新規生体機能分子 の創製	平成28年度 ～ 令和2年度	南 篤志	北海道大学大学院理学研究 院・准教授	1
A02 計	16H06447 モデル宿主を用いた有用物質生成 過程の包括的な解析	平成28年度 ～ 令和2年度	池田 治生	北里大学大学院感染制御科 学府・教授	2
A02 計	16H06448 難培養微生物を起源とする希少医 薬品資源の量産	平成28年度 ～ 令和2年度	脇本 敏幸	北海道大学大学院薬学研究 院・教授	1
A02 計	16H06449 実用的物質生産系構築にむけたゲ ノム情報に基づく新規生合成システ ムのリデザイン	平成28年度 ～ 令和2年度	渡辺 賢二	静岡県立大学薬学部・教授	2
A02 計	16H06450 二次代謝経路の一次代謝化技術に よる希少機能分子の高効率的生産 系の構築	平成28年度 ～ 令和2年度	梅野 太輔	千葉大学大学院工学研究 科・教授	1

A03 計	16H06451 非天然型天然物の生合成リデザインを指向する微生物二次代謝生合成系の精密機能解析	平成 28 年度 ～ 令和 2 年度	江口 正	東京工業大学理学院化学系・教授	1
A03 計	16H06452 高機能性生体分子の創成をめざした生合成マシナリーの基盤解明	平成 28 年度 ～ 令和 2 年度	大利 徹	北海道大学大学院工学研究院・教授	1
A03 計	16H06453 複雑骨格を創成する革新的生合成マシナリーの開拓と精密機能解析	平成 28 年度 ～ 令和 2 年度	葛山 智久	東京大学大学院農学生命研究科・教授	1
A03 計	16H06454 植物二次代謝経路のゲノム進化に学ぶ生合成デザイン	平成 28 年度 ～ 令和 2 年度	山崎 真巳	千葉大学大学院薬学研究院・教授	1
総括班・総括班以外の計画研究 計 14 件（廃止を含む）					

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	19H04633 非天然機能性分子生合成のために、新触媒酵素のAI設計・創製ツールの開発	令和元年度 ～ 令和2年度	姚 閔	北海道大学大学院先端生命科学研究所・教授	1
A01 公	19H04636 ドウモイ酸とカイニン酸の生合成を利用した多様な新規カイノイドの生産	令和元年度 ～ 令和2年度	山下 まり	東北大学, 農学研究科, 教授	1
A01 公	19H04640 放線菌と動物細胞の共培養による未知天然物創製技術の開拓	令和元年度 ～ 令和2年度	石橋 正己	千葉大学, 大学院薬学研究所, 教授	1
A01 公	19H04641 酵素機能改変による新規活性アルカロイド生産系の構築	令和元年度 ～ 令和2年度	淡川 孝義	東京大学, 大学院薬学系研究科, 准教授	1
A01 公	19H04642 糸状菌未開拓マクロライド生合成経路の再構築と再設計による新規抗生物質シーズの開拓	令和元年度 ～ 令和2年度	浅井 禎吾	東北大学, 薬学研究科, 教授	1
A01 公	19H04643 理論計算を基盤とした生合成経路の探索と生合成リデザインへの挑戦	令和元年度 ～ 令和2年度	内山 真伸	東京大学, 大学院薬学系研究科, 教授	1
A01 公	19H04647 非天然型基質群の設計・酵素変換による多環式アルカロイド群の迅速合成	令和元年度 ～ 令和2年度	大栗 博毅	東京大学, 大学院理学系研究科, 教授	1
A01 公	19H04649 ポリケタイド閉環酵素とバイヤービリガー酵素の機能改変と新規化合物の創出	令和元年度 ～ 令和2年度	森田 洋行	富山大学, 学術研究部薬学・和漢系, 教授	1
A01 公	19H04650 合成分子による酵素の機能改変に基づく化学的生合成リデザイン	令和元年度 ～ 令和2年度	有安 真也	名古屋大学大学院理学系研究科・助教	1
A01 公	19H04652 立体構造を基盤にした生合成酵素の探索ならびに機能の解析と改変の新展開	令和元年度 ～ 令和2年度	藤橋 雅宏	京都大学, 理学研究科・助教	1
A01 公	19H04653 酵素間距離を制御する分子コンビナートを用いた非天然化合物合成システムの創製	令和元年度 ～ 令和2年度	中田 栄司	京都大学, エネルギー理工学研究所・准教授	1

A01 公	19H04660 不自然なハイブリッドマシナリーがつくる新奇多彩なジテルペン	令和元年度 ～ 令和2年度	一瀬 博文	九州大学大学院農学研究院・准教授	1
A01 公	19H04662 特異な化学構造をもつ海洋産リポペプチドの生合成機構解明に基づく人工誘導体生産	令和元年度 ～ 令和2年度	末永 聖武	慶應義塾大学理工学部化学科・教授	1
A01 公	19H04664 大環状ペプチド人工生合成系を基盤とした生理活性中分子ライブラリーの構築	令和元年度 ～ 令和2年度	石川 文洋	近畿大学, 薬学部, 講師	1
A01 公	19H04665 環化付加反応を触媒する酵素と基質のリデザインによる非天然型機能性分子の創製	令和元年度 ～ 令和2年度	加藤 直樹	摂南大学, 農学部, 准教授	1
A01 公	17H05429 生合成リデザインによる非天然セステテルペンの創製研究	平成29年度～ 平成30年度	岡田 正弘	神奈川大学工学部物質生命化学科・教授	1
A01 公	17H05434 抗腫瘍性マクロライド抗生物質生合成マシナリーのリデザイン	平成29年度～ 平成30年度	工藤 史貴	東京工業大学理学院化学系・准教授	1
A01 公	17H05456 カビ新規RiPPsライブラリ構築と非天然環状ペプチド創製	平成29年度～ 平成30年度	梅村 舞子	産業技術総合研究所生物プロセス研究部門・研究員	1
A02 公	19H04635 植物病原菌が生産するペプチド系化合物の構造多様性創出機構の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	尾崎 太郎	北海道大学大学院理学研究院・助教	1
A02 公	19H04637 植物におけるタンパク質大量発現システムを用いた植物ホルモン大量生産系の確立	令和元年度 ～ 令和2年度	三浦 謙治	筑波大学生命環境系・教授	1
A02 公	19H04644 ゲノム編集育種による麹菌における天然物大量生産プラットフォームの構築	令和元年度 ～ 令和2年度	丸山 潤一	東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授	1
A02 公	19H04654 生合成工学と輸送工学を統合したブレニル化ポリフェノールの生合成リデザイン	令和元年度 ～ 令和2年度	矢崎 一史	京大大学生存圏研究所・教授	1
A02 公	19H04655 脂質代謝制御と新規代謝経路開拓による実用藻類および油糧生物での有用脂質生産	令和元年度 ～ 令和2年度	梶川 昌孝	近畿大学生物理工学部生物工学科・講師	1

A02 公	19H04656 メタノールをメチル基供与体としたS ーアデノシルメチオニン再生技術の 開発	令和元年度 ～ 令和2年度	岡野 憲司	大阪大学大学院工学系研究 科・助教	1
A02 公	19H04666 放線菌代謝ロジックに基づく有用物 質生産基盤の構築と未知生合成遺 伝子の機能解明	令和元年度 ～ 令和2年度	高橋 俊二	理化学研究所環境資源科学 研究センター・研究員	1
A02 公	17H05451 シアノバクテリアを用いたストリゴラ クトン高効率生産系構築と新規類縁 体の創成	平成29年度～ 平成30年度	渡辺 智	東京農業大学生命科学部バ イオサイエンス学科・准教授	1
A02 公	17H05453 合成生物学における耐性・輸送工学 を用いた効率的なアルカロイド分泌 生産系の開発	平成29年度～ 平成30年度	土反 伸和	神戸薬科大学薬学部・教授	1
A02 公	17H05457 逆進化ゲノム株と構造遺伝子内発 現調節を用いた生合成リデザイン	平成29年度～ 平成30年度	北川 航	産業技術総合研究所生物プ ロセス研究部門・研究員	1
A03 公	19H04634 必要時に可逆的立体構造形成する 新規ペア型エーテル環化酵素の解 析と再設計による応用	令和元年度 ～ 令和2年度	尾瀬 農之	北海道大学大学院先端生命 科学研究院・准教授	1
A03 公	19H04638 フラボノイド異性化マシナリーの機能 構造解析と応用	令和元年度 ～ 令和2年度	小林 達彦	筑波大学生命環境系・教授	1
A03 公	19H04639 ニッケル含有補欠分子族F430の生 合成酵素の触媒機構解明	令和元年度 ～ 令和2年度	藤城 貴史	埼玉大学大学院理工学研究 科・助教	1
A03 公	19H04645 チオテンプレート酵素の持つ生合成 機構の精密機能解析	令和元年度 ～ 令和2年度	勝山 陽平	東京大学大学院農学生命研 究科・准教授	1
A03 公	19H04648 対称分子から非対称環状骨格への トリテルペン生合成マシナリーの解 析とリデザイン	令和元年度 ～ 令和2年度	佐藤 努	新潟大学農学部・教授	1
A03 公	19H04651 「緩い」基質認識が可能にするプレ ニル基転移反応のリデザイン	令和元年度 ～ 令和2年度	邊見 久	名古屋大学大学院生命農学 研究科・准教授	1
A03 公	19H04657 植物由来セスキテルペンラクトンの 生合成リデザイン	令和元年度 ～ 令和2年度	關 光	大阪大学大学院工学研究 科・准教授	1

A03 公	19H04659 合理的代謝経路改変に基づく微生物二次代謝産物の創成および機能分子リデザイン	令和元年度 ～ 令和2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
A03 公	19H04661 テルペン生合成酵素の機能解析と含窒素化合物合成への応用	令和元年度 ～ 令和2年度	品田 哲郎	大阪市立大学大学院理学研究科・教授	1
A03 公	17H05426 巨大ゲノム生物の毒生合成マシナリー探索とゲノム解析の基盤技術開発	平成29年度～ 平成30年度	長 由扶子	東北大学大学院農学研究科・助教	1
A03 公	17H05427 イネにおけるジテルペン環化酵素触媒能の進化プロセス	平成29年度～ 平成30年度	豊増 知伸	山形大学農学部・教授	1
A03 公	17H05436 生理活性植物メロテルペノイド生合成酵素の立体構造解明と機能的リデザイン	平成29年度～ 平成30年度	田浦 太志	富山大学大学院医学薬学研究部・准教授	1
A03 公	17H05444 ラダラン脂質の高歪み骨格を構築する生合成マシナリーの構造基盤の解明	平成29年度～ 平成30年度	永野 真吾	鳥取大学大学院工学研究科・教授	1
A03 公	17H05447 芳香族ポリケタイド生合成の理解・分解・再構築	平成29年度～ 平成30年度	鮎 信学	静岡県立大学食品栄養科学部・准教授	1
A03 公	17H05449 糸状菌生合成電子環化酵素の機能と構造解析	平成29年度～ 平成30年度	藤井 勲	岩手医科大学薬学部・教授	1
公募研究 計 43 件 (廃止を含む)					

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成28年度	213,070,000 円	163,900,000 円	49,170,000 円
平成29年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
平成30年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
令和元年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
令和2年度	306,280,000 円	235,600,000 円	70,680,000 円
合計	1,438,190,000 円	1,106,300,000 円	331,890,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

本領域研究は、新学術領域研究「生合成マシナリー：生物活性物質の構造多様性創出システムの解明と制御」（平成22～26年度、領域代表者：及川英秋）の格段の発展をめざすもので、今回は、生合成の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図る。即ち、天然物構造多様性の遺伝子・酵素・反応の視点からの精密解析に基づき、新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立することで、**生合成システムの合理的再構築による複雑骨格機能分子の革新的創成科学**を新たな学術領域として展開する。

ポストゲノムの時代、多くの生物のゲノム情報が容易に入手可能で、ゲノムマイニング（遺伝子探索）が化合物の探索に直結する時代になった。先の「生合成マシナリー」では、さまざまな天然物の生合成遺伝子を取得し、微生物を宿主として異種発現、その生合成系を再構築して有用物質の生産を行うとともに、多段階の変換反応からなる分子多様性創出機構を明らかにした。次のブレークスルーは、「この**生合成マシナリーを如何に活用するか**」という点であり、生合成システムにさらに改良を加えることで、天然物を凌ぐ新規有用物質の創出や、希少有用天然物の大量、安定供給などが可能になる。生合成を利用した効率的な物質生産は、**クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として、医薬品など広く有用物質の安定供給を可能にするため**、最近米国で報告された、モルヒネ（鎮痛薬）、タキソール（抗ガン薬）、アルテミシニン（抗マラリア薬）、マリファナ（医療大麻）などの薬用植物有効成分の微生物発酵生産の試みのように、合成生物学は、新たな学術領域として大きな注目を集めており、資源が枯渇しつつある現代にあって、ますます重要になる。

「生合成システムの合理的再構築」による物質生産を考える上で、各生合成反応を触媒する**酵素（生体触媒）の理解と応用が不可欠**である。二次代謝酵素の中には、微妙な構造の違いで基質や反応様式が大きく変化するものがあり、これが天然物分子多様性を生み出す大きな要因の一つとなっている。これら酵素は人為的な機能制御の格好の対象であり、既に我々はこれまで困難とされてきた触媒機能の操作にも展望を開きつつある。一方、高効率の遺伝子発現、代謝工学など、大量生産系構築のための革新的な手法の開発により、希少有用物質の大量安定供給が可能になる。**生合成システムの合理的再構築により、狙ったものを正確に作る、天然物を凌ぐ新規希少機能分子の大量安定供給が実現する**。これら酵素が触媒する反応には、有機合成化学が格段に進歩した今日にあって、酵素のみが唯一効率よく行うことが可能なものも少なくなく、生体触媒を用いた合成法の利点は計り知れない。また、物質の単離構造決定など、生命現象を物質レベルで精密に記述できる点は、多くの天然物化学者が参画する本領域の強みであり、次世代天然物化学の発展には欠かせない。

先の「生合成マシナリー」では、天然物化学、生物有機化学、分子遺伝学、バイオインフォマティクスなど異分野の融合により、さまざまな天然物の生合成遺伝子の「設計図を読み解く」ことで、天然物の構造多様性を生み出すメカニズムの詳細を明らかにした。本領域では、さらに次の段階として、「**新しい設計図を書く**」方向に飛躍的な展開を図る。そのためには立体構造情報を基盤として、合理的な酵素の機能制御により生合成経路を一から組み立てることが鍵となる。新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立し、他領域分野との連携を強力に推進することで、**合理的な「生合成リデザイン」による、汎用性のある、実用に供する物質生産系を構築する**。

本領域で取り組むゲノム進化の機構解明や生合成工学や合成生物学の技術基盤の確立は、人類が全く新しい機能性分子創生技術を手にする将来へ向けた礎となる。この天然模倣型生物合成システムの解明と物質生産への応用が可能になれば、地球環境負荷の低減や自然資源の効率的利用に資することができるだけでなく、合成化学的あるいは工学的な物質生産の研究領域の進展にも大きな貢献をもたらすことが期待される。また、生合成における新奇な反応を触媒する酵素（生体触媒）のメカニズムを解明することにより、有機化学の新たな触媒概念の確立や新規生体触媒の創製などが可能になる。物質生産過程に

おける一次代謝と二次代謝とのクロストークの解明と制御など、**新しい学術領域の発展や技術基盤の創成に資するものと大いに期待される。**

日本における天然物化学研究は、2015年の大村智博士のノーベル賞受賞にも象徴されるように、世界第一級の成果をあげてきており、国民の認知度は高い。天然物からの医薬品など有用物質の創製には依然として大きな期待がある。特にこの分野は日本の研究者が世界をリードしてきており、これまで多大な貢献を果たしてきた。しかしそれらの多くは十分な開発研究に供されてきたとは言えない。その主な理由は十分な供給量を確保できないことや、誘導体調製の検討が十分になされてこなかったことにある。本領域で確立を目指す「生合成リデザイン」に基づく物質生産や誘導体調製技術は、上述の**技術的課題を一挙に解決しうる技術革新**であり、これまで埋もれていた医薬品シーズなどをくみ上げるシステムの構築に直結する。また、このような生物模倣技術は、石油化学に依存した従来の物質生産技術よりも、クリーンかつ経済的な技術となることから、**医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新にも直結する**。合成生物学による物質生産技術はすでに欧米においても注目されており、過去数年の間に本研究分野に関連する複数の研究所やベンチャー企業が設立されている。**より低コストかつクリーンな有用物質の新規製造技術は莫大な経済効果**が見込まれ、資源小国の我が国においては国家戦略として取り組むべき重要な研究課題である。我が国固有の伝統産業にも裏打ちされた発酵生産技術には長年の経験的知見が蓄積しており、世界的にも高いレベルにある。本研究の目指す生物生産技術の実用化には、我が国が有する発酵工業分野との協力が不可欠である。実際に本領域は国内発酵産業からも大きな期待が寄せられている。生合成システムの合理的デザインによる効率的、実用的な物質生産系の構築により、医薬品など広く有用物質の安定供給が実現する。また、天然物を凌ぐ新規有用物質の創出、天然物に匹敵する創薬シード化合物ライブラリーの構築なども可能となり、これまで埋もれていた有用物質をくみ上げるシステムなどの構築にも直結する。合理的な「生合成リデザイン」に基づく物質生産は、従来の有機合成によるプロセスに比べて、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として期待できることから、社会的にも意義があり、**医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新にも直結する。他分野への波及効果は甚大であり、資源が枯渇しつつある現代にあって、産学両面においてますます重要になる。**

先の「生合成マシナリー」では、ポリケタイド、テルペノイド、ペプチドなど、さまざまな天然物の生合成遺伝子を取得し、微生物を宿主として異種発現、その生合成機構を再構築して有用物質の生産を行うとともに、多段階の変換反応からなる分子多様性創出機構を明らかにした。これにより、希少有用天然物の大量安定供給などへの基礎を築いた。本領域は、こうした一連の成果を踏まえ、生合成遺伝子の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図をかく」方向に大きく発展させ、飛躍的な展開を図る。次のブレークスルーは、「この生合成マシナリーを如何に活用するか」という点であり、生合成システムにさらに改良を加えることで、この大きな課題に挑戦した。そのために、天然物の構造多様性の遺伝子・酵素・反応の視点からの精密解析に基づき、新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立することで、生合成システムの合理的再構築による、**生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学という新しい学問領域の開拓**を目的とした。これを達成するため、**A01 天然にないものをつくる**（非天然型機能性分子人工生合成のための革新的な手法、擬似天然物合成生物学、など）、**A02 稀少なものを大量につくる**（物質生産過程の包括的解析、二次代謝経路の一次代謝化、大量生産系構築のための革新的な手法、など）、**A03 マシナリーの構造と機能**（生合成系の精密機能解析、構造基盤の解明、ゲノム進化、など）の3つの研究項目を新たに設定した。これらはいずれも、本領域が、生合成工学、合成生物学の革新的技術基盤の確立、飛躍的展開を図る上で欠かせないものであり、三者が互いに密接に連携し、有機的かつ補完的な共同研究を組織することで、領域全体の、次世代天然物化学研究を強力に推進した。**単なる継続ではなく、次のブレークスルーのための諸問題の解決と、その成果に立脚して新たに必要性が増してきた側面を主眼としており、日本の生合成研究の更なる格段の発展と、世界最先端をいく、飛躍的な展開を図る内容となっている。**また、今回の計画班では、先の「生合成マシナリー」より大幅なメンバーの入れ替えと若手の抜擢を行った。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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)

留意事項

・個別の研究レベルは高く、一定以上の成果が期待される一方で、個別研究の寄せ集めとならないよう、新学術領域研究として研究を推進することでどのような発展が期待されるのかをより明確にする必要がある。そのためにも、具体的な共同研究テーマ設定するなど、計画研究間のさらなる連携体制の強化を図ることが求められる。

対応状況：それぞれの研究の特性をよく理解するため、公募班員を招いて、合同ディスカッション、講演を積極的に行なった。公開シンポジウム、班会議、ニュースレターなどで、領域内での研究目標やそこで進行中の共同研究内容についてアナウンス、ディスカッションすることによって、さらに領域内での研究融合を進め、その連携を強化している。領域代表者が、率先して、異分野の研究者との共同研究に積極的に取り組み、研究成果も着実に多くの優れた共著論文として結実した。

・各計画研究の応募経費が画的であるように見受けられるため、経費の必要性をより明確にした上で研究を遂行する必要がある。

対応状況：本領域では全体的に既存の施設・装置を利用し、高額な装置を必要とするゲノム解析、メタボローム解析などは既存の装置および外注によってまかなう予定である。年間予算は初年度を除き一人あたり1080万円、領域代表1630万円。計画研究で、1000万円を越える大型備品の購入としては、LCMSシステム(1200万)の1件のみであり、他は、ポスドクの採用、消耗品費、旅費などに適正に使用した。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努めた。

参考意見

・応用プロセス開発のための研究が中心であり、新学術領域としての学理形成の方向性が不明瞭という意見が複数あったため、領域の運営においては、ブレークスルーを生むための分野融合や、合成した新規物質の生物学的評価を実施する体制の整備などの工夫が望まれる。

対応状況：領域としての研究の方向性を公開シンポジウム、班会議において、確認し、相互理解を深めるように配慮した。主に、生合成領域に加えて、酵素工学、有機合成化学、計算化学を中心とした新手法を加えて分野融合を進め、数々のブレークスルーを達成した。また、化合物の生物学的評価については、新学術領域研究、先端モデル動物支援プラットフォーム「分子プロファイリング支援活動」など、窓口となる団体を指示し、活性評価のための支援を主導した。

・公募研究の募集に際しては、本研究領域における公募研究の役割や計画研究との相補性をより具体的に説明する必要があるとの意見があった。

対応状況：公募に際して、「特に、領域において共同研究を積極的に推進する提案や、若手研究者からの意欲的な提案を歓迎する。また、天然物化学だけでなく、物理分析化学、生物工学、有機合成化学、医薬化学、反応化学、計算化学、システム工学といった異分野の研究者の参画を期待している。」と明記した。また、主に公開シンポジウムにおいて、公募研究、計画研究の班員が話し合うことで、それぞれの研究活動の分担、支援を行い、よりよく相補し、領域研究を進めることができるように主導した。

（中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況）

中間評価の所見：A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

本研究領域では、薬学、農学分野の天然物有機化学、構造生物学、合成生物学などを包括した化学と生物の融合研究に取り組んでいる。生合成遺伝子の「設計図を読み解く」方向から、「新しい設計図を書く」方向に向かって、「生合成マシナリー」の理解に基づき、本研究領域は飛躍的な展開を図り、個々の計画研究において素晴らしい成果が多数上がっている。特に、研究項目 A01「天然にないものをつくる」においては、領域代表者によってポリケタイドとテルペンの部分構造を併せ持つメロテルペノイドの生合成の制御を通じて、本研究領域の中核をなす成果が上げられている。国際共同研究が多数実施されているなど国際的な研究者コミュニティづくりも積極的に行われており、質、量ともに充実した、世界を先導する成果が上がりつつある。

一方で、個々の研究チームの成果が多数創出されているのに対し、**領域として統合的な取組や目標が明確ではない点は今後の課題**と言える。具体的な共同研究テーマを設定するなど、計画研究間の更なる連携体制の強化を図り、新規性をうたえる合成手法の確立を目指して研究領域全体の研究方向を主導することにより、研究領域共通の基盤概念の創出を期待する。

対応状況：それぞれの研究の特性をよく理解するため、公募班員を招いて、合同ディスカッション、講演会を積極的に開催した。公開シンポジウム、班会議、ニュースレターなどで、領域内での研究目標やそこで進行中の共同研究内容についてアナウンス、ディスカッションすることにより、さらに領域内での研究融合を進め、その連携を強化した。領域代表者のリーダーシップにより、領域の意義がより明確になるような、各班内、班間の計画的共同研究の一層の推進に配慮するようにした。また、領域代表者が、率先して、異分野の研究者との共同研究に積極的に取り組んでおり、研究成果も着実に多くの優れた共著論文として結実した。

留意事項

・希少なものを大量につくる研究については、求められる生産量と現時点での具体的な生産（可能）量を明確にし、問題点等をより明確にすべきである。公募研究では、大量生産に向けたプロセス化学、生物学などを取り入れ、産業界へインパクトを与える成果が期待される。特に、薬学会だけでなく、プロセス工学や生物工学分野の関連学会における成果発表も期待したい。

対応状況：公募研究により「生合成リデザイン」の構築例を増やして、方法論の汎用性を高めると同時に、将来を担うわが国の若手研究者の意欲的な研究をなるべく多く採用し、研究分野の裾野を広げるように努めた。農芸化学会、生物工学会などでもシンポジウムを開催し、積極的な成果発表を行った。

・公募研究については方向性が必ずしも明確ではない。より広いスペクトルの研究が期待される一方、研究領域全体としての統一も重要であると考えられるため、研究領域としての方向性を明確にすることが望まれる。

対応状況：領域としての研究の方向性を公開シンポジウム、班会議において、確認し、相互理解を深めた。領域代表者のリーダーシップにより、領域の意義がより明確になるような、各班内、班間の計画的共同研究の一層の推進に配慮している。生合成領域に加えて、酵素工学、有機合成化学、計算化学を中心とした新手法を加えて分野融合を進め、数々のブレイクスルーを達成した。

・新学術領域研究として連携した共同研究によって初めて達成できた成果について、明確に説明することが望まれる。一般へのアウトリーチ活動を活発化し、目に見える発信を図ることを期待する。

対応状況：得られた研究成果は、共著として論文発表や各種学会発表、さらに公開シンポジウムや国際シンポジウムなどで、また、研究成果のマスメディアへのプレス発表、領域ホームページの拡充などにより、幅広く国内外に発信した。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定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、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 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

本領域研究は、新学術領域研究「生合成マシナリー：生物活性物質の構造多様性創出システムの解明と制御」（平成22～26年度、領域代表者：及川英秋）の格段の発展をめざすもので、今回は、生合成の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図った。即ち、天然物構造多様性の遺伝子・酵素・反応の視点からの精密解析に基づき、新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立することで、**生合成システムの合理的再構築による複雑骨格機能分子の革新的創成科学を新たな学術領域として展開することを目的とした**。いずれの研究課題も概ね計画通り順調に進捗した。中には予想以上の大きな進展を見せるものもあり、質、量ともに充実した成果を挙げる事ができた。応募時、具体的な数値目標として、領域全体で5年間に、Nature/Science 3報、Nature 姉妹誌/PNAS 30報、JACS/ACIE 30報、論文総数 500報（先の「生合成マシナリー」では5年間で Nature 2報、Nature 姉妹誌/PNAS 20報、JACS/ACIE 22報、論文総数 440報）を目標としたが、大幅に上回るペースで印刷公表を重ね、**Nature/Cell 2報、Nature 姉妹誌/PNAS 49報、JACS/ACIE 93報、論文総数 879報**を達成した。また、領域内での共同研究は、現在進行中のものも含め、210件あり、着実に多くの優れた共著論文として結実させることに成功した。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況(主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。)について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者(発表当時、以下同様。)には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

<発表論文> 全879報のうち主要なものを記載

研究項目 A01 : 天然にないものをつくる

A01-1 (計画・阿部) 全118報のうち主要なものを記載

1. Mori, T., Zhai, R., Ushimaru, R., Matsuda, Y., *Abe, I. “Molecular insights into the endoperoxide formation by Fe(II)/ α -KG-dependent oxygenase Nvfl” *Nature Commun.*, 12, in press (2021).
2. Tao, H., Mori, T., Wei, X., *Matsuda, Y., *Abe, I. “One polyketide synthase, two distinct products: trans-acting enzyme-controlled product divergence in calbistrin biosynthesis” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, 8851-8858 (2021).
3. Mitsuhashi, T., Barra, L., Powers, Z., Kojasoy, V., Cheng, A., Yang, F., Taniguchi, Y., Kikuchi, T., *Fujita, M., *Tantillo, D. J., *Porco, J. A. Jr., *Abe, I. “Exploiting the potential of meroterpenoid cyclases to expand the chemical space of fungal meroterpenoids” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 23772-23781 (2020).
4. He, F., Mori, T., Morita, I., Nakamura, H., Alblova, M., Hoshino, S., Awakawa, T., *Abe, I. “Molecular basis for the P450-catalyzed C-N bond formation in indolactam biosynthesis”, *Nature Chem. Biol.*, 15, 1206-1213 (2019)
5. Hu, Z., *Awakawa, T., Ma, Z., *Abe, I. “Aminoacyl sulfonamide assembly in SB-203208 biosynthesis” *Nature Commun.*, 10, Article number: 184 (2019).
6. Nakashima, Y., Mitsuhashi, T., Matsuda, Y., Senda, M., Sato, H., Yamazaki, M., *Uchiyama, M., *Senda, T., *Abe, I. “Structural and computational bases for dramatic skeletal rearrangement in anditomin biosynthesis” *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 9743-9750 (2018)
7. Awakawa, T., Fujioka, T., Zhang, L., Hoshino, S., Hu, Z., Hashimoto, J., Kozono, I., *Ikeda, H., *Shin-ya, K., Liu, W., *Abe, I. “Reprogramming of the antimycin NRPS-PKS assembly lines inspired by gene evolution” *Nature Commun.* 9, Article number: 3534 (2018).
8. Nakashima, Y., Mori, T., Nakamura, H., Awakawa, T., Hoshino, S., Senda, M., *Senda, T., *Abe, I., “Structure function and engineering of multifunctional nonheme iron dependent oxygenases in fungal meroterpenoid biosynthesis”, *Nature Commun.*, 9, Article number: 104 (2018).
9. Mori, T., Iwabuchi, T., Hoshino, S., Wang, H., Matsuda, Y., *Abe, I., “Molecular basis for the unusual ring reconstruction in fungal meroterpenoid biogenesis”, *Nature Chem. Biol.*, 13, 1066-1073 (2017).
10. Lv, J.-M., Hu, D., Gao, H., Kushiro, T., Awakawa, T., Chen, G.-D., Wang, C.-X., *Abe, I., *Yao, X.-S., “Biosynthesis of helvolic acid and identification of an unusual C-4-demethylation process distinct from sterol biosynthesis”, *Nature Commun.*, 8, Article number: 1644 (2017).

A01-2 (計画・菅) 全52報のうち主要なものを記載

1. Nagano, M., Huang, Y., Obexer, R., *Suga, H., “One-pot in vitro ribosomal synthesis of macrocyclic depsipeptides”, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 4741-4750 (2021).
2. Imanishi, S., *Kato, T., Yin, Y., Yamada, M., Kawai, M., *Suga, H., “In vitro selection of macrocyclic D/L-hybrid peptides against human EGFR”, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 5680-5684 (2021).
3. *Kato, T., Sengoku, T., Hirata, K., Ogata, K., *Suga, H., “Ribosomal synthesis and de novo discovery of bioactive foldamer peptides containing cyclic beta-amino acids”, *Nature Chemistry*, 12, 1081-1088 (2020).
4. Ishida, S., Terasaka, N., Kato, T., *Suga, H., “An aminoacylation ribozyme evolved from a natural tRNA-sensing T-box riboswitch”, *Nature Chem. Biol.*, 16, 702-709 (2020).
5. Kozakai, R., Ono, T., Hoshino, S., Takahashi, H., Katsuyama, Y., Sugai, Y., Ozaki, T., Teramoto, K., Teramoto, K., Tanaka, K., Abe, I., Asamizu, S., *Onaka, H. “Acyltransferase that catalyses the condensation of polyketide and peptide moieties of goadivionin hybrid lipopeptides”. *Nature Chemistry*, 12, 869-877 (2020).
6. Rogers, J. M., Kwon, S., Dawson, S. J., Mandal, P. K., *Suga, H., *Huc, I., “Ribosomal synthesis and folding of peptide-helical aromatic foldamer hybrids”, *Nature Chemistry*, 10, 405-412 (2018).
7. Ozaki, T., Yamashita, K., Goto, Y., Shimomura, M., Hayashi, S., Asamizu, S., Sugai, Y., Ikeda, H., *Suga, H., *Onaka, H., “Dissection of goadsporin biosynthesis by in vitro reconstitution leading to designer analogues expressed in vivo”, *Nature Commun.*, 8, Article number: 14207 (2017).

A01-3 (計画・濱野) 全21報のうち主要なものを記載

1. Maruyama, C. and *Hamano, Y., “tRNA-dependent amide bond-forming enzymes in peptide natural product biosynthesis”, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 59, 164-171 (2020).
2. Yamanaka, K., Fukumoto, H., Takehara, M., *Hamano, Y., *Oikawa, T., “The stereocontrolled biosynthesis of mirror-symmetric 2,4-diaminobutyric acid homopolymers is critically governed by adenylation activations”, *ACS Chem. Biol.*, 7, 1967-1973 (2020).

3. Ushimaru, K., Maruyama, C., *Hamano, Y., *Katano, H., “Antimicrobial activity of ϵ -poly-L-lysine after forming a water-insoluble complex with an anionic surfactant”, *Biomacromolecules*, 18, 1387-1392 (2017).

A01-4 (計画・南) 全27報中主要なものを記載

1. Jiang, Y., Ozaki, T., Harada, M., Miyasaka, T., Sato, H., Miyamoto, K., Kanazawa, J., Liu, C., Maruyama, J., Adachi, M., Nakazaki, A., Nishikawa, T., Uchiyama, M., *Minami, A., *Oikawa, H. “Biosynthesis of indole diterpene lolitrems: Radical-induced cyclization of an epoxyalcohol affording a characteristic lolitremane skeleton”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 17996-18002 (2020).
2. Liu, C., *Minami, A., Ozaki, T., Wu, J., Kawagishi, H., Maruyama, J., *Oikawa, H. “Efficient reconstitution of Basidiomycota diterpene erinacine gene cluster in Ascomycota host *Aspergillus oryzae* based on genomic DNA sequences”, *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 15519-15523 (2019).
3. Ozaki, T., Shinde, S. S., Gao, L., Okuizumi, R., Liu, C., Ogasawara, Y., Lei, X., Dairi, T., *Minami, A., *Oikawa, H., “Enzymatic formation of a skipped methyl-substituted octaprenyl side chain of longestatin (KS-505a): Involvement of homo-IPP as a common extender unit”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 6629-6632 (2018).

A01 (公募・姚) 全25報のうち主要なものを記載

1. Wang, W., Wang, H., Du, L., Li, M., Chen, L., Yu, J., Cheng, G., Zhan, M., Hu, Q., Zhang, L., *Yao, M., and Matsuda, Y. “Molecular Basis for the Biosynthesis of an Unusual Chain-Fused Polyketide, Gregatin A”, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 8464-8472 (2020)
2. Chen, M., Asai, S., Narai, S., Nambu, S., Omura, N., Sakaguchi, Y., Suzuki, T., Ikeda-Saito, M., Watanabe, K., Yao, M., *Shigi, N., *Tanaka, Y., “Biochemical and structural characterization of oxygen-sensitive 2-thiouridine synthesis catalyzed by an iron-sulfur protein TtuA”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 114, 4954-4959 (2017).

A01 (公募・内山) 全80報のうち主要なものを記載

1. *Fujii, I., Hashimoto, M., Konishi, K., Unezawa, A., Sakuraba, H., Suzuki, K., Tsushima, H., Iwasaki, M., Yoshida, S., Kudo, A., Fujita, R., Hichiwa, A., Saito, K., Asano, T., Ishikawa, J., Wakana, D., Goda, Y., Watanabe, A., Watanabe, M., Masumoto, Y., Kanazawa, J., Sato, H., *Uchiyama, M. “Shimalactone biosynthesis involves spontaneous double bicycloforming formation with 8π - 6π electrocyclization”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 8464-8470 (2020).
2. *Sato, H., Mitsuhashi, T., Yamazaki, M., *Abe, I., *Uchiyama, M. “Computational studies on biosynthetic carbocation rearrangements leading to quiannulatene: initial conformation regulates biosynthetic route, stereochemistry, and type of skeleton” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 14752-14757 (2018).
3. *Kato, N., Nogawa, T., Takita, R., Kinugasa, K., Kanai, M., Uchiyama, M., Osada, H., Takahashi, S., “Control of the stereochemical course of [4+2] cycloaddition during trans-decalin formation by Fsa2-family enzymes” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 9754-9758 (2018).

A01 (公募・藤橋) 全4報のうち主要なものを記載

1. Nagata, R., *Fujihashi, M., Sato, T., Atomi, H., *Miki, K. “Identification of a pyrophosphate-dependent kinase and its donor selectivity determinants”, *Nature Commun.*, 9, 1765 (2018).
2. *Fujihashi, M., *Sato, T., Tanaka, Y., Yamamoto, D., Nishi, T., Ueda, D., Murakami, M., Yasuno, Y., Sekihara, A., Fuku, K., Shinada, T., *Miki, K. “Crystal structure and functional analysis of large-terpene synthase belonging to a newly found subclass”, *Chem. Sci.*, 9, 3754-3758 (2018).

A01 (公募・中田) 全5報

1. Kurokawa, T., Kiyonaka, S., Nakata, E., Endo, M., Koyama, S., Mori, E., Tran, N. H., Dinh, H., Suzuki, Y., Hidaka, K., Kawata, M., Sato, C., Sugiyama, H. *Mori, T. *Mori, Y. “DNA origami scaffolds as templates for functional tetrameric Kir3 K⁺ channels”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 130, 2616-2621 (2018).
2. Nguyen, T. M., Nakata, E., Saimura, M., Dinh, H., *Mori, T. “Design of Modular Protein-Tags for the Orthogonal Covalent Bond Formation at Specific DNA Sequences”, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 8487-8496 (2017).

A01 (公募・加藤) 全3報のうち主要なものを記載

1. *Kato, N., Furutani, S., Otaka, J., Noguchi, A., Kinugasa, K., Kai, K., Hayashi, H., Ihara, M., Takahashi, S., *Matsuda, K., Osada, H., “Biosynthesis and structure-activity relationship studies of okaramines that target insect glutamate-gated chloride channels”, *ACS Chem. Biol.*, 13, 561-566 (2018).

研究項目 A02 : 稀少なものを大量につくる

A02-1 (計画・池田) 全17報中主要なものを記載

1. Kudo, K., Hashimoto, T., Hashimoto, J., Kozono, I., Kagaya, N., Ueoka, R., Nishimura, T., Komatsu, M., Suenaga, H., Ikeda, H., *Shin-Ya, K. “In vitro Cas9-assisted editing of modular polyketide synthase genes to produce desired natural product derivatives”. *Nat. Commun.*, 11, 4022 (2020).
2. Kim, J., Komatsu, M., Shin-ya, K., Omura, S., *Ikeda, H. “Distribution and functional analysis of the phosphopantetheinyl transferase superfamily in *Actinomycetales* microorganisms”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 115, 6828-6833 (2018).
3. Nara, A., Hashimoto, T., Komatsu, M., Nishiyama, M., Kuzuyama, T., *Ikeda, H., “Characterization of bafilomycin biosynthesis in *Kitasatospora setae* KM-6054 and comparative analysis of gene clusters in *Actinomycetales* microorganisms”, *J. Antibiot.*, 70, 616-624 (2017).

A02-2 (計画・脇本) 全37報中主要なものを記載

1. Matsuda, K., Zhai, R., Mori, T., Kobayashi, M., Sano, A., *Abe, I., *Wakimoto, T., “Heterochiral coupling in non-ribosomal peptide macrolactamization”, *Nature Catalysis*, 3, 507-515 (2020).
2. Kuranaga, T., Matsuda, K., Sano, A., Kobayashi, M., Ninomiya, A., Takada, K., *Matsunaga, S., *Wakimoto, T., “Total synthesis of a non-ribosomal peptide surugamide B and Identification of a new offloading cyclase family”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 9447-9451 (2018).
3. *Uria, A. R., * Piel, J., *Wakimoto, T., “Biosynthetic insights of calyculin- and misakinolide-type compounds in “*Candidatus Entotheonella*” sp.”, *Methods in Enzymology*, 604, 287-330 (2018).
4. Kuranaga, T., Enomoto, A., Tan, H., Fujita, K., *Wakimoto, T., “Total synthesis of theonellapeptolide Id.” *Org. Lett.* 19, 1366-1369 (2017).

A02-3(計画・渡辺)全43報中主要なものを記載

1. Zhou, T., Hirayama, Y., Tsunematsu, Y., Suzuki, N., Tanaka S., Uchiyama, N., Goda, Y., Yoshikawa, Y., Iwashita, Y., Sato, M., Miyoshi, N., Mutoh, M., Ishikawa, H., Sugimura, H., Wakabayashi, K., *Watanabe, K. “Isolation of new colibactin metabolites from wild-type *Escherichia coli* and *in situ* trapping of a mature colibactin derivative” *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 5526-5533 (2021)
2. Sato, M., Kishimoto, S., Yokoyama, M., Jamieson, C.S., Narita, K., Maeda, N., Hara, K., Hashimoto, H., Tsunematsu, Y., Houk, K.N., Tang, Y., *Watanabe, K. “Catalytic mechanism and *endo*-to-*exo* selectivity reversion of an octalin-forming natural Diels–Alderase” *Nature Catalysis*, 4, 223-232 (2021)
3. Kishimoto, S., Hara, H., Hashimoto, H., Hirayama, Y., Champagne, P. A., *Houk, K. N., *Tang, Y., *Watanabe, K. “Enzymatic one-step ring contraction for quinolone biosynthesis”. *Nature Commun.*, 9, 2826-2833 (2018)
4. Li, L., Tang, M.C., Tang, S., Gao, S., Soliman, S., Hang, L., Xu, W., Ye, T., *Watanabe, K., *Tang, Y. “Genome mining and assembly-line biosynthesis of the UCS1025A pyrrolizidinone family of fungal alkaloids” *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 2067-2071 (2018).
5. Ohashi, M., Liu, F., Hai, Y., Chen, M., Tang, M.-C., Yang, Z., Sato, M., *Watanabe, K., *Houk, K. N., *Tang, Y. SAM-dependent enzyme-catalysed pericyclic reactions in natural product biosynthesis. *Nature*, 549, 502-506 (2017).
6. Sato, M., Dander, J. E., Sato, C., Hung, Y.-S., Gao, S.-S., Tang, M.-C., Hang, L., Winter, J. M., *Garg, N. K., *Watanabe, K., *Tang, Y. “Collaborative biosynthesis of maleimide- and succinimide- containing natural products by fungal polyketide megasynthases” *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 5317-5320 (2017).
7. Zou, Y., Borrás, M. G., Tang, M., Hirayama, Y., Li, D., Li, L., *Watanabe, K., *Houk, K. N., *Tang, Y. “Enzyme-catalyzed cationic epoxide rearrangements in quinolone alkaloid biosynthesis”. *Nature Chem. Biol.*, 13, 325-332 (2017).
8. Yamamoto, T., Tsunematsu, Y., Hara, K., Suzuki, T., Kishimoto, S., Kawagishi, H., Noguchi, H., Hashimoto, H., Tang, Y., Hotta, K., *Watanabe, K. “Oxidative *trans*-to-*cis* isomerization of olefin in polyketide biosynthesis”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 6207-6210 (2016).

A02-4 (計画・梅野) 全18報中主要なものを記載

1. Tominaga, M., Nozaki, K., Umeno, D., *Ishii, J., Kondo, A., “Robust and flexible platform for directed evolution of yeast genetic switches”, *Nature Commun.*, 12, in press (2021)
2. Saeki, K., Tominaga M., Kawai-Noma S., *Umeno, D., “Rapid diversification of BetI-based transcriptional switches for the control of biosynthetic pathways and genetic circuits”: *ACS Synth. Biol.*, 5, 1201-1210 (2016).
3. Tashiro, M., Kiyota H., Kawai-Noma S., Saito K., Ikeuchi M., Iijima Y., *Umeno, D., “Bacterial production of pinene by laboratory-evolved pinene synthase”: *ACS Synth. Biol.*, 5, 1011-1020 (2016)

A02 (公募・矢崎) 全26報中主要なものを記載

1. Bowman, J. L.,...Yazaki, K.,...*et al.*, “Insights into land plant evolution garnered from the *Marchantia polymorpha* genome”, *Cell*, 171, 287-304.e15 (2017).

A02 (公募・渡辺) 全9報中主要なものを記載

1. Fujisawa T., Narikawa R., Maeda SI., Watanabe S., Kanesaki Y., Kobayashi K., Nomata J., Hanaoka M., Watanabe M., Ehira S., Suzuki E., Awai K., *Nakamura Y., “CyanoBase: a large-scale update on its 20th anniversary”, *Nucleic Acids Res.*, 45, D551-D554 (2017).

A02 (公募・高橋) 全21報中主要なものを記載

1. Khalid A., Takagi H., Panthee S., Muroi M, Chappell J., Osada H., *Takahashi S., “Development of a terpenoid-production platform in *Streptomyces reveromyceticus* SN-593”, *ACS Synth. Biol.*, 6, 2339-2349 (2017).

研究項目 A03 : マシナリーの構造と機能

A03-1 (計画・江口) 全31報中主要なものを記載

1. Sato, S., *Kudo, F., Rohmer, M., *Eguchi, T., “Characterization of radical SAM adenosylhopane synthase, HpnH, which catalyzes the 5'-deoxyadenosyl radical addition to diploptene in the biosynthesis of C₃₅ bacteriohopanepolyols”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 237-241 (2020).
2. *Ishikawa, F., Miyayama, A., Kitayama, H., Nakamura, S., Nakanishi, I., Kudo, F., *Eguchi, T., *Tanabe, G., “An engineered aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 6906-6910 (2019).

3. *Miyana, A., Ouchi, R., Ishikawa, F., Goto, E., Tanabe, G., Kudo, F., *Eguchi, T., "Structural basis of protein-protein interactions between a trans-acting acyltransferase and acyl carrier protein in polyketide disorazole biosynthesis", *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 7970-7978 (2018).
4. Hirayama, A., Chu, J., Goto, E., Kudo, F., *Eguchi, T., "NAD⁺-dependent dehydrogenase PctP and PLP-dependent aminotransferase PctC catalyze the first post-glycosylation modification of sugar intermediate in pactamycin biosynthesis", *ChemBioChem*, 19, 126-130 (2018).
5. Sato, S., *Kudo, F., Kim, S.-Y., Kuzuyama, T., *Eguchi, T., "Methylcobalamin-dependent radical SAM C-methyltransferase Fom3 recognizes cytidylyl-2-hydroxyethylphosphonate and catalyzes the nonstereoselective C-methylation in fosfomicin biosynthesis", *Biochemistry*, 56, 3519-3522 (2017).
6. Chisuga, T., Miyana, A., Kudo, F., *Eguchi, T., "Structural analysis of the dual function thioesterase SAV606 unravels the mechanism of Michael addition of glycine to an α,β -unsaturated thioester", *J. Biol. Chem.*, 292, 10926-10937 (2017).

A03-2 (計画・大和) 全34報中主要なものを記載

1. Feng, Z., Ogasawara, Y., *Dairi, T., "Identification of the peptide epimerase MslH responsible for D-amino acid introduction at the C-terminus of ribosomal peptides", *Chem. Sci.*, 12, 2567-2574 (2021).
2. Hayashi, S., Naka, M., Ikeuchi, K., Ohtsuka, M., Kobayashi, K., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Maruyama, C., Hamano, Y., Ujihara, T., *Dairi, T., "Control mechanism for carbon chain length in polyunsaturated fatty acid synthases", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 6605-6610 (2019).
3. Hayashi, S., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Maruyama, C., Hamano, Y., Ujihara, T., *Dairi, T., "Control mechanism for cis-double bond formation by polyunsaturated fatty acid synthases", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 2326-2330 (2019).
4. Takeda, K., Kemmoku, K., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Shin-ya, K., and *Dairi, T., "N-Phenylacetylation and nonribosomal peptide synthetases with substrate promiscuity for biosynthesis of heptapeptide variants, JBIR-78 and JBIR-95", *ACS Chem. Biol.*, 12, 1813-1819 (2017).
5. Feng, R., Satoh, Y., Ogasawara, Y., Yoshimura, T., and *Dairi, T., "A glycopeptidyl-glutamate epimerase for bacterial peptidoglycan biosynthesis", *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 4243-4245 (2017).
6. Kawata, J., Naoe, T., Ogasawara, Y., and *Dairi, T., "Biosynthesis of the carbonylmethylene structure found in the ketomemycin class of pseudotripeptides", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 2026-2029 (2017).

A03-3 (計画・葛山) 全24報中主要なものを記載

1. Zhang, J., Yuzawa, S., Thong, W. L., Shinada, T., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., "Reconstitution of a highly reducing Type II PKS system reveals 6π -electrocyclization is required for *o*-dialkylbenzene biosynthesis", *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 2962-2969 (2021).
2. Kobayashi, M., Tomita, T., Shin-ya, K., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., "An unprecedented cyclization mechanism in the biosynthesis of carbazole alkaloids in streptomyces", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 13349-13353 (2019).
3. Tomita, T., Kobayashi, M., Karita, Y., Yasuno, Y., Shinada, T., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., "Structure and mechanism of the monoterpene cyclolavandulyl diphosphate synthase that catalyzes consecutive condensation and cyclization", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 14913-14917 (2017).
4. Kudo, K., Ozaki, T., Shin-ya, K., Nishiyama, M., *Kuzuyama, T., "Biosynthetic origin of the hydroxamic acid moiety of trichostatin A: Identification of unprecedented enzymatic machinery involved in hydroxylamine transfer", *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 6799-6802 (2017).

A03-4 (計画・山崎) 全30報中主要なものを記載

1. *Rai, A., Hirakawa, H., Nakabayashi, R., Kikuchi, S., Hayashi, K., Rai, M., Tsugawa, H., Nakaya, T., Mori, T., Nagasaki, H., Fukushi, R., Kusuya, Y., Takahashi, H., Uchiyama, H., Toyoda, A., Hikosaka, S., Goto, E., Saito, K., *Yamazaki, M., "Chromosome-level genome assembly of *Ophiorrhiza pumila* reveals the evolution of camptothecin biosynthesis". *Nature Commun.* 12, 405 - 405 (2021).
2. Yamamoto, K., Takahashi, K., Mizuno, H., Anegawa, A., Ishizaki, K., Fukaki, H., Ohnishi, M., Yamazaki, M., Masujima, T., *Mimura, T., "Cell-specific localization of alkaloids in *Catharanthus roseus* stem tissue measured with Imaging MS and Single-cell MS" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 3891-3896 (2016).

A03 (公募・勝山) 全19報中主要なものを記載

1. *Katsuyama, Y., Sone, K., Harada, A., Kawai, S., Urano, N., Adachi, N., Moriya, T., Kawasaki, M., Shin-Ya, K., *Senda, T., Ohnishi, Y. "Structural and functional analyses of the tridomain-nonribosomal peptide synthetase FmoA3 for 4-methylloxazoline ring formation." *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, in press (2021)
2. Kawai, S., Sugaya, Y., Hagihara, R., Tomita, H., *Katsuyama, Y., Ohnishi, Y. "Complete biosynthetic pathway of alazopeptin, a tripeptide consisting of two molecules of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine and one molecule of alanine." *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, 10319 -10325 (2021).
3. Du, D., *Katsuyama, Y., Horiuchi, M., Fushinobu, S., Chen, A., Davis, T. D., *Burkart, M. D., Ohnishi, Y. "Structural basis for selectivity in a highly reducing type II polyketide synthase." *Nat. Chem. Biol.* 16, 776-782 (2020).
4. Tsutsumi, H., *Katsuyama, Y., Izumikawa, M., Takagi, M., Fujie, M., Satoh, N., Shin-Ya, K., *Ohnishi, Y., "Unprecedented cyclization catalyzed by a cytochrome P450 in benzastatin biosynthesis." *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 21, 6631-6639, (2018).

- Du, D., *Katsuyama, Y., Shin-Ya, K., *Ohnishi, Y., "Reconstitution of a type II polyketide synthase that catalyzes polyene formation" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 1954-1957 (2018).

A03 (公募・藤井) 全3報中主要なものを記載

- Kawaguchi, M., Ohshiro, T., Toyoda, M., Ohte, S., Inokoshi, J., Fujii, I., *Tomoda, H., "Discovery of a fungal multicopper oxidase that catalyzes the regioselective coupling of a tricyclic naphthopyranone to produce atropisomers", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 535-539 (2018).

<新聞報道等>

- 東大と大阪市大、電子環状反応を触媒する酵素を発見 日経新聞, Feb 15, 2021.
- 『ヘルスケアの未来』「中分子薬」という新しい医薬資源を開拓 日経ムック, Aug 24, 2020.
- センサー, 1週間で作製 日本経済新聞, Mar 14, 2019.
- フロントランナー挑む「創薬の異端「ペプチド」を先端にする:菅 裕明」日経サイエンス, 2018年3月号.
- 変わる新薬開発「東大教授 菅裕明さんに聞く」中日新聞, Oct 12, 2017.
- ティーブレイク「「異端」のススメ」, 読売新聞, Oct 1, 2017.
- 天野エンザイム, 初の寄付講座「微生物潜在酵素」を東大に開設。放線菌のペプチド骨格など発表の尾仲特任教授が着任, 日経バイオテク, Jan 15, 2018. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atclac/news/18/01/15/00546/?ST=academic>
- 東大の尾仲教授ら, 放線菌の天然ペプチド骨格を高効率設計。遺伝子の転写翻訳から翻訳後修飾まで試験管内で再構成, 日経バイオテク, Feb 7, 2017. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/17/02/06/02264/>
- 京大, ピロリン酸を利用する新規リン酸化酵素を発見しピロリン酸を選択的に利用する仕組みを解明, 日本経済新聞, May 16, 2018. https://www.nikkei.com/article/DGXLRS479899_W8A510C1000000/
- 学校法人北里研究所, 長瀬産業株式会社 “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” 日経プレスリリース, 日本経済新聞 May 31, 2016.

<主催シンポジウム等の状況>

- 2020/11/14, 15 第9回公開シンポジウム (オンライン) 参加人数: 140名
- 2019/12/6, 7 第7回公開シンポジウム (北里大学) 参加人数: 113名
- 2019/8/31, 9/1 第3回若手シンポジウム (夏合宿、千葉) 参加人数: 57名
- 2019/5/25, 26 第6回公開シンポジウム (北海道大学) 参加人数: 104名
- 2019/1/14, 15 2nd China-Japan Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (広州), 参加人数: 200名
- 2018/12/15, 16 第5回公開シンポジウム (千葉大学) 参加人数: 120名
- 2018/9/6, 7 1st German-Japanese Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (Bonn) 参加人数: 67名
- 2018/5/26, 27 第4回公開シンポジウム (北海道大学), 参加人数: 126名
- 2018/5/24, 25 第2回若手シンポジウム (夏合宿、札幌), 参加人数: 56名
- 2017/12/16, 17 第3回公開シンポジウム (東京工業大学), 参加人数: 110名
- 2017/11/28 日中天然物シンポジウム (理研横浜), 参加人数: 37名
- 2017/10/2, 3 1st China-Japan Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (上海), 参加人数: 38名
- 2017/8/26, 27 第1回若手シンポジウム (夏合宿、草津セミナーハウス), 参加人数: 59名
- 2017/8/5, 6 第2回公開シンポジウム (北海道大学工学部鈴木記念ホール), 参加人数: 115名
- 2017/5/30-6/4 9th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products (UCLA Lake Center), 参加: 50名
- 2017/3/26 日米薬学会(PSJ-AAPS)合同シンポジウム (仙台), 参加人数: 52名
- 2017/1/28 第1回公開シンポジウム (東京大学理学部化学科本館講堂), 参加人数: 128名
- 2016/9/10 キックオフシンポジウム (東京大学薬学部講堂), 参加人数: 139名

<アウトリーチ活動>

- 「コリバクチン化学構造の全容解明に成功」、静岡県立大学、プレスリリース、Apr 1, 2021. <https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/index.php/topic-res-res/1278-2021-04-01>
- 「Diels-Alder反応を触媒する酵素の機能解明およびその改変に成功」、静岡県立大学、プレスリリース、Mar 2, 2021、<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/index.php/topic-res-res/1275-2021-03-02>
- 「生物由来生合成酵素の分子構造情報に基づく新規生体触媒の開発～創薬に向けた合理的な生合成リデザイン的一步～」, KEK 高エネルギー加速器研究機構ニュースルーム プレスリリース, Jan 9, 2018. <https://www.kek.jp/ja/NewsRoom/Release/pressrelease20180109.pdf>
- 「植物共生微生物における新規ステロイド生合成経路の解明に成功～創薬研究の発展に期待～」科学技術振興機構 (JST) プレスリリース, May 9, 2018. <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20180509-2/index.html>
- 「自然界が多様な化合物を生み出す遺伝子の組み替えメカニズム～抗生物質の生合成“アセンブリライン”をいかに組み立て並び替えるか?～」UTokyo Research プレスリリース, Feb 9, 2017. <https://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/genetic-mechanism-for-structural-diversification-of-natural-compounds.html>
- 「天然ペプチド骨格の合理的な設計手法の開発～天然物資源からの創薬研究がより簡便にスピーディーに～」東京大学大学院農学生命科学研究科 プレスリリース, Feb 3, 2017. <http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2016/20170203.html>

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

【研究組織】本領域では、3つの研究項目を設定した。これらはいずれも、本領域が、生合成工学、合成生物学の革新的技術基盤の確立、飛躍的展開を図る上で欠かせないものであり、三者が互いに密接に連携し、有機的かつ補完的な共同研究を組織することで、領域全体の、次世代研究を強力に推進した。次のブレークスルーのための諸問題の解決と、その成果に立脚して新たに必要性が増してきた側面を主眼としており、日本の生合成研究の格段の発展と、世界最先端をいく、飛躍的な展開をめざす内容となっている。

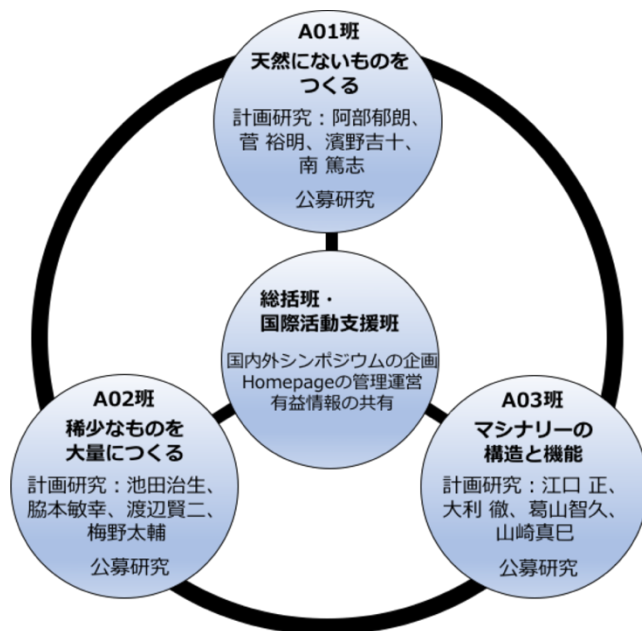
A01「天然にないものをつくる」では、立体構造などに基づき合理的に酵素触媒機能を拡張、最適化することで、人工生合成システムを合理的に改変し、狙ったものを正確につくる、非天然型新規機能性分子人工生合成のための革新的な手法を確立するなど、生合成工学や合成生物学の世界最先端の革新的な技術基盤を確立し、次世代天然物化学を強力に展開する。

A02「稀少なものを大量につくる」では、汎用性の高い異種遺伝子群の効率的発現のためにモデル宿主を用いて、代謝フラックスや一次代謝改変による物質生成の効率化など、物質生成過程の包括的な解析を行い、合成生物学的な代謝改変による効率化された生物を創成する。また、二次代謝経路の一次代謝化などにより機能性分子の高汎用性、高効率的生産系構築のための革新的技術を確立し、有用稀少化合物の大量供給を実現する。

A03「マシナリーの構造と機能」では、新規遺伝子、酵素、生合成系の探索と精密機能解析により、有用二次代謝産物の生合成に関わる酵素群の反応機構の解明とともに、酵素群を組み合わせた分子多様性の創出と新規有用物質生合成リデザインの実現、さらには植物、微生物のゲノム進化を解明し、CRISPR/Cas9のゲノム編集技術などを用いた物質生産系を構築する。

各研究項目が、本領域の目的「新たに生合成工学や合成生物学の最先端の技術基盤を確立し、生合成システムの合理的再構築と実用的物質生産系を構築する」を目指し、連携しながら研究を強力に推進した。この目的を達成するのに最も効率的に実現できる人材を配して研究組織体制を作り上げるため、計画班に加え、天然物化学、生物有機化学、ケミカルバイオロジー、分子遺伝学、ゲノム機能科学、代謝工学、酵素科学など、幅広い分野から合計43件の公募班研究を採択した。異なる分野の研究者が得意とする分野で互いに連携し、補完しあいながら共同研究を行い、一つの新たな学問領域の創成を目指し、当該領域の格段の発展と飛躍的な展開を試みた。総括班は、連携強化のために、計画研究代表者と評価委員によって構成し、公募班員も含めた班員間の密接な連絡と共同研究促進の体制整備に努めた。

【連携研究】本研究領域内では、異なる分野の研究者が連携し、班員間の共同研究が活発に行われている。得られた研究成果は、共著として論文発表や学会発表、さらに公開シンポジウムや国際シンポジウムなどで、幅広く国内外に発信した。既に共同研究成果を86報、国際誌へ論文発表し、40件、学会発表を行った。さらに現在進行中のテーマも84件あり多くの共同研究を実施した。



連携研究	論文発表	学会発表	現在進行中	合計
件数	86件	40件	84件	210件

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等(本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など)の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究(総括班・国際活動支援班を含む。)がある場合は、その内容を記述すること。

総括班経費について

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。具体的には各年度ともに、設備備品費用0円、物品費100万円、旅費50万円、人件費・謝金150万円、その他100万円と計上した。本領域研究では、大型研究設備の申請は行わず、円滑な運営を行うための経費として年間400万円を計上した。総括班の経費は、領域内の連絡・調整等に要する事務用品など消耗品(100万円/年)、研究調査・打ち合わせのための国内旅費(50万円/年)、毎年2回の領域公開シンポジウムの開催、公開シンポジウム等における国内の招待講演者に対する謝金(50万円/年)、領域全体の事務作業を担当する事務員(1名、100万円/年)、資料整理のための研究支援者雇用費(適宜)などの雇用費も含む。これに加えて、その他、会議費、印刷費、ホームページやフォーラム開設などウェブの運営、ワークショップ、若手勉強会の補助などにあて(100万円/年)、いずれも領域の運営に不可欠経費の支出を行なった。

計画研究班経費について

本領域では全体的に既存の施設・装置を利用し、高額な装置を必要とするゲノム解析、メタボローム解析などは既存の装置および外注によってまかなった。領域代表者に加え、計画研究に参画する研究者として3班12名の研究者を起用した。年間予算は初年度を除き一人あたり1080万円、領域代表1630万円である。消耗品および少額の備品については、各計画研究で個別に必要なものを購入する予定であり多品目に及んだ。主な品名としては、有機溶媒、精製用クロマトグラフィー用品、NMR溶媒をはじめとする機器分析用消耗品、有機合成試薬類、生化学・分子生物学用試薬類、ゲノム依頼分析・解析費用などが想定された。これらに加えて、投稿料・別刷り代、成果発表のための旅費、研究打ち合わせのための旅費、実験補助のための謝金やポスドク・技術員など研究支援者雇用費が必要であり、計上した。また、各計画研究において申請する少額設備・備品類としては、生化学・分子生物学機器としてサーマルサイクラーや遠心機など、生物試料あるいは酵素反応生成物からの天然物精製に用いる高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフ質量分析装置などに使用した。

計画研究で、500万円を越える大型備品の購入としては、UPLCシステム(南650万)、LCMSシステム(脇本1200万、江口600万、山崎500万)、Acta FPLCシステム(江口500万)、タンパク質結晶化ロボット(江口750万)、GCMSシステム(葛山800万)、NMRプローブ(葛山900万)などがあつた。他に、大型器機のリースとして、NMRシステム(渡辺600万)、LC-MSシステムのリース(阿部680万/年、濱野540万/年)などを活用した。

公募研究班経費について

公募研究は、1研究課題あたり2年間600万円の経費を計上し、2年目および4年目にそれぞれ合計で43件(総額3億6千万円)の研究課題を採択した。公募研究の経費は、研究用機器(有機合成、分析、生化学・分子生物学実験用、解析用パソコン)、研究消耗品(化学試薬、生化学・分子生物学試薬)、外注費(DNAシーケンスなど)、ソフトウェアのリース・購入、成果発表のための旅費、論文校閲、投稿料・別刷り代などにあてた。

計画研究、公募研究ともに、ポスドクの採用、消耗品費、旅費などに適正に使用した。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。

最終年度の繰り越しについて・計画研究（国際活動支援班）

当初計画の遅延・変更により、残金 170 万円の繰り越し申請が承認された。5 年目（最終年度）は、前年度に続き、これまでに行った国際セミナーや国際シンポジウムの講演者や、国際活動支援班と人的つながりのある研究者を中心として国際活動支援班で協議の上、海外の優れた研究者を招待して講演会の開催などを計画した。しかし、新型コロナウイルス感染拡大により、海外派遣、第 2 回日独天然物生合成セミナー、日中韓生合成シンポジウムなどは残念ながら中止や延期せざるを得なかった。一方で、計画研究班の中で、数ヶ月単位の海外研究者との共同研究を必要とする研究者に対する支援（ポスドク招聘、在日期間延長など）を行い、海外との共同研究を戦略的に推進した。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」を選択した。

日本における天然物化学研究は、世界第一級の成果をあげてきており、この分野は日本の研究者が世界をリード、これまで多大な貢献を果たしてきた。しかしそれらの多くは必ずしも十分な開発研究に供されてきたとは言えなかった。その主な理由は十分な供給量を確保できないことや、誘導体調製の検討が十分になされてこなかったことにある。本領域の前身となる「生合成マシナリー」では、標的天然化合物の「設計図を読み解く」ことを可能にする基本技術、すなわち、目的的天然化合物の設計図である生合成遺伝子を取得して生合成酵素の機能を詳細に解析する手法を確立した。

生合成システムの合理的デザインによる効率的な物質生産系の構築により、医薬品など広く有用物質の安定供給が実現する。また、天然物を凌ぐ新規有用物質の創出、天然物に匹敵する創薬シード化合物ライブラリーの構築なども可能となり、これまで埋もれていた有用物質をくみ上げるシステムなどの構築にも直結する。「生合成リデザイン」に基づく物質生産は、従来の有機合成によるプロセスに比べて、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として期待できることから、社会的にも意義があり、医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新にも直結する。

本領域では、モデル微生物の一つである大腸菌、放線菌、麹菌、一部の植物などの異種発現ホストをゲノム編集などの最先端技術を用いて改良した。さらに、数多くの新規酵素の異種発現、生成物の同定を行うことによって、標的天然化合物を生合成する酵素の迅速な同定、生物合成を達成した。これにより、ゲノム情報より、これまで見落とされていた天然物や酵素などが数多く発見され、天然物化学、酵素化学分野に大きなインパクトを与えた。これらは生物ゲノムの有効活用を進め、数多くの生物の遺伝学、ゲノム科学を基盤として、新時代の合成生物学の核心的技術基盤の構築を可能にし、数々の非天然型新規有用物質の生産を達成した。フレキシブルな人為的改変を可能とする経路の確立により、従来の生合成工学や合成生物学の枠にとどまらず、新たな学術領域の創成や発展に資することが大いに期待される。

酵素の改変手法により、数多くの酵素の X 線結晶構造解析や一部のクライオ電子顕微鏡解析が進み、天然物生合成酵素の構造生物学研究が大いに進展した。さらに、これらを鋳型として、新たな酵素を創出する手法の検討、基盤構築を行うことによって、次世代の酵素改変、ひいては酵素の創出を行うための酵素工学へと大きなインパクトを与えた。酵素生成物を単離、同定を行う分析化学の手法についても、微量天然物や酵素産物を中心に進み、スポンジ結晶法による微量化合物の構造解析などを含め、メタボロームやトランスクリプトームによる、ゲノム解析が困難な生物種について生合成解析を行うための基盤を構築することができた。また、計算化学による、これまで解析不能であった不安定化合物種の構造変化機構の解析により、静的な酵素の構造解析技術だけでは得られない、酵素の触媒の動的な構造変化についても理解が進んだ。新たな触媒概念の確立などに道を拓いた。

上述したように、前身の「生合成マシナリー」から大きく解析できる生物種の幅を広げ、迅速に酵素機能の同定まで至る技術を開発した。新たな天然物、酵素の取得につなげるプラットフォームを構築、さらに微生物などを生産工場とする、有用化合物の大量安定供給のための合成生物学の技術基盤を創出した。また、酵素の構造解析技術は汎用化、高速化し、解析できる酵素の幅が広がり、触媒への理解が深まった。異種発現、酵素改変の手法も開発され、酵素触媒を利用し、産業レベルでの新規有用化合物への生合成へとつなげる技術基盤の構築に成功した。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域研究を発展させ、今後も長期的に我が国が本領域を国際的にリードしていくためには20-30代若手研究者の育成が必要不可欠となる。若手研究者に対する支援は、国内での研究支援のみならず、その国内外での人的ネットワーク形成を積極的に推進し、容易に研究に着手、発展させるための環境を整えることを目標とした。その結果として、最先端技術、手法またはそのシーズの相互発展、輸入につながっていき、領域の発展へと還元されると考えられるため、若手育成担当(葛山智久、山崎真巳)を中心とし、領域として強力に支援した。具体的には、国際支援班による若手研究者への海外研究機関への派遣、総括班による若手シンポジウム開催を行った。若手シンポジウムの主催は、若手育成担当の指導のもと、20-30代の総括班若手教員が行うことによって、教員自身の運営能力のトレーニングにもなった。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

評価委員

磯貝 彰（奈良先端科学技術大学院大学学長、生物有機化学）

上村大輔（神奈川大学教授、天然物化学）

海老塚豊（東京大学名誉教授、天然物化学、生物有機化学）

浅野泰久（富山県立大学教授、ERATO 浅野酵素活性分子プロジェクト総括、酵素工学）

* 磯貝先生は、健康上の理由により後半のシンポジウムに参加されておらず、そのため、評価コメントの執筆をご辞退されました。

* 上村先生は、令和3年4月ご逝去されました。

評価コメント

海老塚 豊（東京大学名誉教授）

本領域研究は、先の新学術領域研究「生合成マシナリー」の目覚ましい成果を基盤に、天然有機化合物生合成遺伝子の「設計図を読み解く」から「新しい設計図を書く」方向へ飛躍的な展開を図ることを目的としている。すなわち、新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立することで、生合成システムの合理的再構築による複雑骨格機能分子の革新的創成科学を新たな学術領域として展開することをめざした。この目的のため、化学、薬学、農学分野の天然物有機化学者に加え、構造生物学、合成生物学などの研究者を加えたコンソーシアムを組織し、ユニークな研究拠点が形成されたことは高く評価できる。5年間の期間を通して研究は概ね順調に進捗し、中には予想以上の大きな進展を見せるものもあった。当初の目標を質、量ともに大幅に上回る成果を挙げた点は特筆に値する。

中間評価では、個々の計画研究において素晴らしい成果が多数上がっているとの評価の一方で、領域として統合的な取組や目標が明確でない点が今後の課題として指摘されていた。この点については、領域代表者のリーダーシップにより、領域の意義がより明確になるよう、各班内、班間の計画的共同研究の一層の推進が配慮され、生合成領域に加え、酵素工学、有機合成化学、計算化学を中心とした新手法を加えた分野融合が進展し、数々のブレークスルーを達成している。成果が着実に多くの優れた共著論文として実を結んでいる。化合物の生物活性評価に関しては、新学術領域研究・先端モデル動物支援プラットフォーム「分子プロファイリング支援活動」などを積極的に活用し、各方面から創薬シードとしての可能性を追求している。また、新たな学術領域として大きく発展、確立するためには若手研究者の育成が必須であるが、若手シンポジウムの企画や若手研究者の海外派遣などが大変効果的になされている。加えて、米国、欧州、中国などとの研究セミナーを新たに積極的に企画開催し、海外の優れた研究者との共同研究、海外の研究機関との連携を強力に推進した点も高く評価できる。

浅野 泰久（富山県立大学・生物工学科）

数多い応募から厳しい競争を経て採択された本プロジェクトは、研究総括によって掲げられた高い理想とその使命を忠実に実行した。週末において定期的で開催された研究成果発表会においては、生合成有機化学の高いレベルでの、最新の研究成果が発表され、さらに活発な質疑応答がなされた。主催者による運営が大変円滑に進められた。また、若手の研究者が定期的な会合を開催し、実力をつけるとともに、米国、ドイツ、中国など海外を含む人脈を形成していることが理解できた。計画を上回る数の高い

ンパクトな論文が出版されていることが報告によって認められた。よって、当初の計画を上回る大きな成果が得られたと認められる。

公募により採択された研究者の発表も、大変興味深い発表が多かった。それは、種々の生物における様々な生体物質の生合成に取り組み、方法論が一様ではないこと、それぞれ困難に直面し、解決してゆく過程が分かったために、研究者に安心感を与えたからだと思う。公募班をより多くした方が良かったかもしれない。その中には、すぐに論文化できない、あるいは時間を要する研究があり、それらにも目を配ることが将来の大発展につながる可能性がある。IF が低い論文の中にも、そのような将来の芽が潜んでいることにも気付いてほしい。

また、基礎的な面ばかりではなく、本研究で発展した生物生産技術を実用化するために、わが国固有の発酵工業や医薬品製造分野などとの協力が目に見える形で形成されることが強く期待される。