

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	18
8 研究組織の連携体制	23
9 研究費の使用状況	24
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	26
11 若手研究者の育成に関する取組実績	27
12 総括班評価者による評価	28

【以下、非公開部分】

13 参考データ	30
----------	----

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 よる稀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 関	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ガラ 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（抗がん薬）、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 希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。

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ことができた。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。

【以下、非公開部分】

(2) 本研究領域により得られた成果について

研究項目 A01：天然にないものをつくる

本研究項目は、生合成システムを合理的に再構築し、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の確立を目的としている。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ことをめざした。

阿部らは、糸状菌由来メロテルペノイドの生合成において、多段階の劇的な骨格変換反応を触媒しその構造複雑化に決定的な役割を演じる、多機能型酵素の X 線結晶構造解析に成功し、酵素反応の立体構造基盤を明らかにした。また、立体構造に基づく合理的な部位特異的変異導入により、酵素触媒機能を拡大することで、一連の非天然型新規化合物の創出に成功し、複雑骨格天然物生合成の鍵となる酸化反応の再設計のために重要な知見を与えた。これ以外にも、ステロイド系抗生物質、ポリエン系ポリケタイド、インドールテルペノイド、デプシペプチド、スルホンアミド化合物など、複雑骨格天然物の構造多様化に重要な役割を演じる他の生合成酵素についても、同様に、酵素反応立体構造基盤の解明や生合成リデザインに成功した (Nature (in revision), Nat Chemistry, Nat Catalysis, Nat Chem Biol x2, Nat Comm x9, JACS x3, ACIE x12, PNAS)。

菅らは、非蛋白質性アミノ酸を導入できる人工改変無細胞翻訳系を用いて多様な擬天然ペプチド骨格を生成し、さらに、ペプチド修飾酵素等を触媒させることにより、既存の化合物ライブラリーの多様性をも凌駕する（1 兆）、多彩な擬天然物骨格の創製を実現、無細胞翻訳系と異種由来ペプチド修飾酵素の融合による、簡便かつ高汎用性の、画期的な天然ペプチド骨格の合理的な設計手法を開発した。また、共同研究者の尾仲は微生物由来天然ペプチドの新規修飾酵素の発掘、生合成マシナリーの解明に成功した。(Nat Chemistry x3, Nat Chem Biol, Nat Comm x6, ACIE x2, JACS x11, PNAS x2)。

濱野らは、ポリカチオン修飾によって生体膜透過性と水溶性の相反する特徴を一挙に改善させることを目的として、これまでに、クリック官能基導入ポリリジンによる機能性低分子のポリカチオン化修飾の生合成リデザインと、微生物ゲノムマイニングと機能解析による新規抗生物質の創製に成功し、低分子および高分子の生理活性分子の生体膜透過性と水溶性を一挙に改善する基盤技術を確立した (PCT/JP2018/ 31153)。本技術の実用化を目的に大学発ベンチャーを設立し、2020 年度から有償サンプルの販売を開始した。生合成リデザインで創出する新規ポリカチオンおよび新規機能性低分子については、各種ペプチド化合物の生合成機構を解明した (ACS Chem Biol, Curr Opin Chem Biol)。

南らは、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をめざし、骨格構築酵素の機能解析にはドメイン交換実験が有効であることを示し、糸状菌 PKS の解析を通して、鎖伸長過程で生成する中間体の立体化学を明確にした。既知天然物の立体化学の調査、他 PKS との配列比較などから解明した立体選択的性は糸状菌由来の PKS (-NRPS) に共通する特徴であることを示した。生成した PK 鎖の切り出しを触媒する酵素の転写量 (~発現量) を調整することで、生成物の鎖長制御を達成した。また、PKS の網羅的バイオインフォマティクス解析を行い、PKS-NRPS の分類結果と最終産物の化学構造との関連性を明確にした (Sci Rep)。従来法を利用する過程で顕在化した遺伝子導入における課題を一挙に解決する Hot spot-Knock-in 法を確立し、これを用いて、アブシジン酸、インドールジテルペノイド、キノコ由来天然物などの生合成にかかわる特徴的な酵素の同定・機能解析に成功した (JACS x2, ACIE, AEM)。また、テルペン環化酵素の遷移状態モデルを計算化学により設計し、酵素反応の遷移状態制御に成功した (Sci Rep)。

藤橋らは、無機ピロリン酸をリン酸基供与体として用いる大変興味深い新規リン酸化酵素を発見、その立体構造を決定し、基質結合部位を同定した。本結晶構造の特徴を参考に、立体構造データベースに登録された酵素の中から、PPi-kinase を探索した。その結果、現在は機能未知酵素として登録されている別の生物種に由来する 2 つの酵素が、PPi を用いて基質 X をリン酸化する酵素であることを示した。そのほかに、基質非結合型の結晶構造を決定した Class IB 型テルペン環化酵素について、基質結合型の結晶構造を決定した (Nat Comm, ACS Chem Biol x2)。

中田らは、3 種類以上の酵素を配置する新規 DNA-酵素結合アダプター分子コンビナートを構築する手法の開発に成功し、提唱された合理的設計指針に基づき、同一のタグタンパク質を用いて直交性を発揮する DNA 結合性アダプターの開発に成功した。さらに他のタグタンパク質に適用するためにタグタンパク質の基質を合理的に設計して反応性を調節することで、キシロース代謝経路の酵素の活性上昇に成功した (JACS, Chem Comm, Chem Sci x2)。

浅井らは、糸状菌マクロライド、メロテルペノイド生合成遺伝子クラスターの発掘、再構築を行い、生合成産物の同定と生合成経路の解明を行い、複数の経路についてリデザインを行い、天然には化合物の生産に成功した。また、本研究で作製した化合物について、抗菌活性試験を行い、非天然型活性を示す化合物を見出した (Nat Comm, Org Lett)。

内山らは、テルペン環化酵素の連続多段階反応の理論解析、酵素の閉環反応制御の解明、テルペン環化酵素の再設計について取り組み、独自に開発した様々な理論的手法を駆使することで、テルペン型骨格の新たな生成メカニズムの提案に成功した。この反応機構は、標識実験の結果とも完全に合致し、また類縁体天然物の生合成の解明に成功した。また、テルペン合成酵素の初期配座固定メカニズムの解明、反応機構解析、インドールジテルペン化合物生合成でのラジカル閉環反応の理論解析、海洋天然物生合成における電子環上反応の理論解析、について報告した (Nat Commn, JACS x5, ACIE x7)。

大栗らは、化学-酵素ハイブリッド合成を基盤として、制ガン剤の母骨格を迅速かつ柔軟に合成するアプローチを構築し、酵素合成の長所と基質／中間体の構造や反応性を合理的に改変できる有機合成化学の利点を相乗的に活かし、多官能性の生理活性分子群を人工的に創出する次世代の創薬プラットフォームを実現した(JACS)。

加藤らは、抗 HIV-1 インテグラーゼ活性をもつエキセチンとその鏡像異性アナログであるフォマセチンの生合成に関与する Fsa2 と Phm7 について、その立体構造を決定し、理論計算と生化学的解析との組み合わせにより、本酵素に特徴的である反応選択性の分子基盤を明らかにした(ACIE)。

淡川らは、微生物二次代謝経路からアミノ酸代謝に関して、天然物の構造多様性を増幅する、新規二次代謝酵素を発掘、機能解析した。また、前例のない補酵素由来天然物の生合成経路を明らかにし、その生合成酵素反応の詳細な機能解析を行った(ACIE, PNAS, Nat Comm)。

石川らは、ペプチド系抗生物質生合成系をモデル、NRPS 選択的ラベル化技術を適用し、基質特異性を制御するアデニル化酵素の網羅的機能解析を行なった。また、基質特異性情報を活用して、基質候補となるアミノ酸を培地へ添加、有機合成化学と組み合わせることで、非天然型ペプチド化合物の生合成に成功した(ACIE)。

研究項目 A02：稀少なものを大量につくる

本研究項目は、大量生産系構築のための、物質生産過程の包括的解析、二次代謝経路の一次代謝化、革新的な手法の開発などを目的とした。いずれの研究課題も概ね計画通り順調に進捗した。

池田らは、汎用性の高い異種遺伝子群の効率的発現のためのモデル放線菌宿主を用いて、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生物の創成を行った。二次代謝産物の前駆物質の生成に最も関連のある中心代謝経路(解糖系、ペントースリン酸経路、TCA 回路)の改変による二次代謝産物生成への影響を包括的に検討した結果、培養後期に著量の 2-oxoglutarate を蓄積することを新たに見出した。一方、ポリケチドおよびペプチド化合物の生成過程では生合成酵素の翻訳後修飾が酵素活性発現に必須であるが、その翻訳後修飾に関与する酵素の性状の網羅的解析を行った結果、画期的な有用二次代謝産物生合成遺伝子の異種発現手法を開発し、生合成リデザインに成功した (Nat Comm x3, PNAS)。

脇本らは、稀少有用海洋天然物など、高機能性物質の大量安定供給の実現をめざしている。多様な医薬品資源の生産能を有する海綿共生微生物に着目し、その遺伝子資源を利用した二次代謝産物の大量安定供給法の確立を目的とした。これまでに、海綿メタゲノムから数種のポリケチドおよびペプチド生合成遺伝子の同定に成功した。さらに、海洋放線菌由来の非リボソーム環状ペプチド類の生合成経路の解析を進め、新規ヘテロキラルペプチド環化酵素を同定し、その基質認識に関わる構造情報を明らかにし、今後のペプチド環化酵素のエンジニアリングへの礎を築いた (ACIE, Nat Catalysis)。

渡辺らは、ゲノム情報に基づき、プロモーター置換や転写因子の活性化等により、休眠型未利用新規生合成システムの機能を覚醒させる新たな技術基盤の確立と、新規機能分子の生合成デザインの実現をめざした。研究は計画通りに進捗し大きな成果を挙げつつある。キノコのモデル生物であるウシグソヒトヨタケに導入する天然物生合成遺伝子と、それに付与するプロモータ配列の検討を行った結果、キノコ由来の休眠型生合成遺伝子の強制発現と新規天然物の獲得に成功し、現在、生合成リデザインへの応用を検討している。これ以外にも、糸状菌二次代謝生合成経路からのメチルイソシアネートの脱離を伴い新規骨格形成を触媒する新奇酵素の発見、S-アデノシルメチオニン依存性酵素により触媒されるペリ環

状反応の発見、オレフィンの二重結合の異性化に関わる新規生合成経路の同定、発ガン性大腸菌代謝産物の中間体同定、Diels-alderase の endo-exo 選択性の構造機能解明、など数多くの優れた研究成果を挙げた (Nature, Nat Catalysis, Nat Chem Biol, Nat Comm, JACS x6, ACIE x4)。

梅野らは、宿主細胞に導入した人工生合成経路と宿主の代謝ネットワークとの融和的な生合成リデザイン、「二次代謝経路の一次代謝化」による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な技術基盤の確立に挑戦した。これまでに、微生物内在経路とテルペノイド合成経路を共進化させることにより、テルペンの生産量の拡大に成功している。さらなる最適化と、人工生合成経路への自律制御機能を賦与した生物生産系の開発や、細胞増殖と生産性を高度に両立した経路の確立を行い、細胞の中の様々な代謝物に応答するバイオセンサーをオンデマンドにつくる新技術、超天然色素合成経路の開発につなげた (Nat Commun, ACS Synth Biol x2)。

高橋らは、メバロン酸経路を直接制御する転写制御因子とプロモーターセットを内在する放線菌を活用し、遺伝子発現時期が異なる一次・二次代謝生合成遺伝子の全てを同調的に機能させることにより、テルペノイド高生産に特化した生合成プラットフォームの構築、さらに、この基盤を活用し機能未知の遺伝子クラスターから生合成される新規二次代謝産物を取得することに成功した (ACS Synth Biol)。

矢崎らは、生合成工学と輸送工学を統合したプレニル化ポリフェノールの生合成リデザインに取り組み、今後の生合成による物質生産に役立つゲノム情報を多数取得した (Cell)。

三浦らは、植物におけるタンパク質の大量発現による植物体の壊死を防ぐための新たな手法を開発し、植物体における異種タンパク質発現系の基盤を築いた (Plant Physiol)。

丸山らは、麹菌におけるゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 システムを活用した異種天然物生産の効率化を確立し、異種天然物の生産能力の増強を行った。さらに、麹菌におけるゲノム編集技術による遺伝子導入技術を利用して、異種天然物生産株の取得の高効率化に成功した。最初に、麹菌における遺伝子導入が容易な染色体部位を特定したのち、ゲノム編集技術を利用して多数の生合成遺伝子を効率的に導入、異種天然物の生産に成功した (JACS, ACIE)。

研究項目 A03：マシナリーの構造と機能

本研究項目は、生合成系の精密機能解析、構造基盤の解明、ゲノム進化の解明、など新規遺伝子、酵素、生合成系の探索と精密機能解析などを目的とする。有用二次代謝産物の生合成に関わる、新奇な反応を触媒する酵素群の網羅的に発掘し、その反応機構を解明するとともに、これら新規酵素群を組み合わせることで、分子多様性の創出と新規有用物質の生合成リデザインの実現をめざした。新奇な反応を触媒する酵素（生体触媒）の反応機構の解明により、新たな触媒概念の確立などが、また、デザイナブルな生合成システムやその構成要素としての有用酵素、遺伝子、反応などの提供が可能になる。

江口らは、特徴ある化学構造と有用な生理活性を持つアミノグリコシド系抗生物質およびポリケチド系抗生物質を中心とした微生物二次代謝産物の生合成系に焦点を絞り、その生合成マシナリーの解明と生合成リデザインによる非天然型天然物生産への応用を最終的な目的とする。現在までに、数種の生合成酵素の結晶構造解析と酵素反応の立体構造基盤の解明に成功し、その生合成リデザインへの基盤を確立した。また、C-P 結合含有抗生物質フォスホマイシン生合成の鍵酵素であるラジカル SAM 酵素の基質を世界に先駆けて同定した。加えて、長年懸案となっていた、モジュール型ポリケチド合成酵素における transAT と ACP のタンパク間相互作用と動的構造変化を結晶構造解析により解明した点は特筆に値する (JACS, Biochemistry)。

大利らは、多価不飽和脂肪酸生合成に関与する反復型ポリケタイド合成酵素と新規アミド結合形成酵素を中心にそのマシナリーの詳細の解明と応用に取り組んだ。研究は順調に進捗し、これまでに酵素のキャリアープロテインの解析を行い、そのエンジニアリングにより 250%以上の収量の不飽和脂肪酸合成系の構築に成功した。また、ショットガンクローニング法を用いたスクリーニングにより、細菌の細胞壁成分合成に関わる新規異性化酵素を同定した。さらに、ペプチドの不安定性を解決するペプチド結合の置換技術の一例として大変興味深い疑似ペプチドを放線菌から見出し、その生合成マシナリーの詳細を初めて明らかにするなど、画期的な成果を挙げた(JACS, ACIE x5)。

葛山らは、「抗生物質ホルミシス」現象に基づく休眠遺伝子の覚醒法を多様な放線菌に適用して休眠遺伝子を覚醒させることで、これまでに人類が手にすることができなかった革新的生合成マシナリーの開拓を目的とした。これまでに本現象に基づく休眠遺伝子の覚醒法を用いて、新規骨格であるイソインドリノン骨格を含むポリケチド化合物の同定に成功した。また、特異なプレニル環であるシクロラバンデュリルジリン酸を構築する酵素の X 線結晶構造解析とマシナリーの解明、さらに、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるポリケチド化合物トリコスタチン A の構成単位であるヒドロキサム酸基の生合成機構などを世界に先駆けて解明した。その他にも、隠れマルコフモデルを用いた機能未知のテルペン合成酵素の開拓、その反応の精密機能解析、ペプチジルヌクレオシド系抗生物質アミプリマイシンの生合成機構解明、ジアルキルベンゼン含有天然化合物の生合成機構解明、本生合成経路における電子環化酵素の発掘、カルバゾールアルカロイドの生合成機構解明など、独自の視点より新規性の高い天然化合物の生合成機構の解明を多数報告した(JACS x4, ACIE x2)。

山崎らは、植物アルカロイドの生合成系のゲノム進化を解明し、その知見を新規なゲノム編集および合成生物学的な生合成デザインへ展開することを目的とした。現在までにカンプトテシン生産植物のゲノム解析を完了させ、チャボイナモリのゲノム編集、ならびにイオンビーム照射による変異体作出系を確立することで、今後のポストゲノム解析の準備が整った。また、生合成の初段階を触媒する二機能性酵素について結晶構造を取得し、これに基づく反応機構を予測のための計算化学を開始した。これによって、リジン由来アルカロイド生合成の鍵反応リジン脱炭酸反応の分子基盤解明と代謝工学を達成し、新規酵素を創出するなど、順調に研究を進行させた(Nat Comm)。

勝山らは、非リボソームペプチド合成酵素の結晶構造解析によりその全体構造を明らかにすることに成功した。また、放線菌よりニトレン転移によって環化を触媒する P450 酸化酵素、さらに、ポリエンを合成する新規サブユニット型ポリケタイド合成酵素を同定し報告した。また、その酵素とキャリアープロテインを連結し、共結晶構造を取得することで、その基質認識、反応様式を明らかにした。さらに生合成研究と並行し、転写制御因子 XylS を題材として、タンパク質の進化工学や機能改変にも取り組んでいる(Nat Chem Biol, JACS, ACIE x3)。

邊見らは、古細菌のテルペン前駆体供給経路の詳細機能解析に取り組み、他の微生物種には見られない、新たなバイパス経路を発掘し、今後のテルペン前駆体の生合成反応による供給に新たな道を拓いた(PNAS)。

佐藤らは、哺乳類由来テルペン合成酵素の *in vivo* における生産量の増加を目指して、進化工学を行い、改良酵素を作成した。また、基質アナログの適応により、新規化合物の創出を行った(Sci Rep)。

尾崎らは、糸状菌の遺伝子発現系を用いて、インドールジテルペノイド、糸状菌由来ペプチド化合物などの生合成中の特異な酸化酵素の同定・機能解析に成功した(JACS, ACIE)。特に新規酵素ファミリーの酸化酵素を見出し、機能解明につなげた点は興味深い。

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., *Katoh, 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. *Katoh, 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., Katoh, 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 goadivonin 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., Dai, T., *Minami, A., *Oikawa, H., “Enzymatic formation of a skipped methyl-substituted octaprenyl side chain of longestin (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 bicyclization 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-catalyzed 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., Miyana, 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. *Miyanaga, 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 fosfomycin biosynthesis”, *Biochemistry*, 56, 3519–3522 (2017).
6. Chisuga, T., Miyanaga, 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・大井) 全 3 4 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 2 4 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 3 0 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., Fukushima, R., Kusuya, Y., Takahashi, H., Uchiyama, H., Toyoda, A., Hikosaka, S., Goto, E., Saito, K., *Yamazaki, M., “Chromosome-level genome assembly of *Ophiostoma 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 1 9 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-methyloxazoline 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).

5. 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

1. 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>

1. 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.
2. 『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.
3. センサー, 1週間で作製 日本経済新聞, Mar 14, 2019.
4. 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.
5. 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.
6. ティーブレイク「「異端」のススメ」, 読売新聞, Oct 1, 2017.
7. 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>
8. 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/>
9. 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/DGXLRSF479899_W8A510C1000000/
10. 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>

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 2019/1/14, 15 2nd China-Japan Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (広州), 参加人数: 200名
6. 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
7. 2018/9/6, 7 1st German-Japanese Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (Bonn) 参加人数: 67名
8. 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
9. 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
10. 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
11. 2017/11/28 日中天然物シンポジウム (理研横浜), 参加人数: 37名
12. 2017/10/2, 3 1st China-Japan Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (上海), 参加人数: 38名
13. 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
14. 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
15. 2017/5/30-6/4 9th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products (UCLA Lake Center), 参加: 50名
16. 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
17. 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
18. 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>

1. 「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>
2. 「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>
3. 「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の一步～」, 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>
4. 「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>
5. 「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>
6. 「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

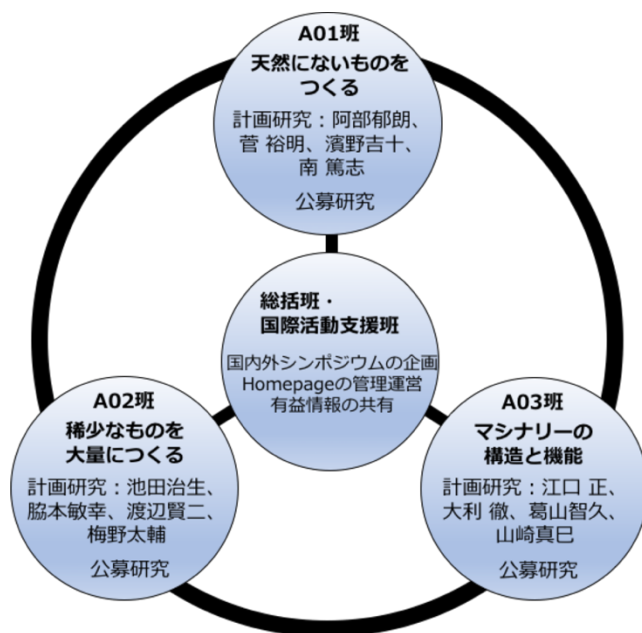
研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内に記述すること。

【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、高効率の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

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。

【以下、非公開部分】

若手シンポジウムの開催 H28/7/23 生合成研究会（第1回）、H28/9/17 薬学会関東支部若手シンポジウム、H29/3/4,5 日米若手生合成セミナー、H29/8/26,27 第2回若手シンポジウム（群馬草津、1泊2日）、H30/5/24-26 第3回若手シンポジウム（札幌近郊、2泊3日）、H31/8/31-9/1 第4回若手シンポジウム（千葉近郊、1泊2日）、R2/8 第5回若手シンポジウム（湘南近郊、1泊2日、コロナ感染拡大のため中止）

国際シンポジウム派遣 H29/3/22 Directing Biosynthesis V (イギリス、院生3名)、H29/5/24 18th International Symposium on the Biology of Actinomycetes (韓国、院生1名)、H29/7/16 TERPNET2017 (中国、院生2名)、H29/7/16 Gordon Research Conference: Enzyme (アメリカ、助教1名)、H29/9/16 The First Li River International Pharmaceutical Forum (中国、助教1名)、H30/1/21 The Society for Industrial Microbiology (SIMB) Natural Products (アメリカ、院生2名)、H30/7/21 American Society of Pharmacognosy Annual Meeting (アメリカ、院生1名)、H30/7/3 Synthetic Biology: Engineering, Evolution and Design (アメリカ、院生1名)、H30/7/8 Gordon Research Conference: Biocatalysis (アメリカ、助教1名)、H30/9/2 European Conference on Natural Products (ドイツ、院生2名)、H31/7/7 BioTrans2019 (オランダ、助教1名)、H31/7/21 Gordon Research Conference: Enzyme (アメリカ、助教1名)、H31/8/26 TERPNET (ドイツ、ポスドク、院生1名)、R2/1/12 SIMB Natural Product (アメリカ、助教1名、ポスドク1名、大学院生1名)

海外研究活動派遣支援 上海有機化学研究所 Wen Liu 研 2ヶ月滞在 (中国、院生2名)、ボン大学 Jeroen Dickschat 研 1ヶ月滞在(ドイツ、院生2名)、カリフォルニア大学 Dean Tantillo 研 3ヶ月滞在 (アメリカ、博士研究員)、ボン大学 Jeroen Dickschat 研 3ヶ月滞在 (ドイツ、院生1名)

海外ポスドクポストの獲得 ハーバード大学、オックスフォード大学、プリンストン大学、ボン大学、カリフォルニア大学ロサンゼルス校、カリフォルニア大学バークレー校、ブリティッシュコロンビア大学、ミシガン大学、テキサス大学オースティン校、ミネソタ大学、オレゴン州立大学、シンガポール国立大学、チューリッヒ工科大学、バーゼル大学

国内大学ポストへの昇進 東京大学/講師-准教授-卓越研究員、東京大学/助教、北海道大学/准教授、福井県立大学/准教授、大阪医科薬科大学/准教授、近畿大学/講師、北海道大学/助教、富山大学/助教

国内PIポストの獲得 東北大学/教授、東京大学/教授、千葉大学/教授、早稲田大学/教授、神奈川大学/教授、新潟大学/教授、慶応大学/特任講師、摂南大学/准教授、山梨大学/助教

海外PIポストの獲得 香港城市大学、西湖大学、中国科学院

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に会合を開催し、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。