

## 平成30年度 日中韓フォーサイト事業 中間評価資料(進捗状況報告書)

### 1. 概要

<b>研究交流課題名 (和文)</b>	ゲノムマイニングと合成生物学の融合による放線菌二次代謝産物のケミカルバイオロジー		
<b>日本側拠点機関名</b>	東京大学大学院農学生命科学研究科		
<b>研究代表者 所属部局・職名・氏名</b>	東京大学大学院農学生命科学研究科・教授・大西康夫		
<b>相手国側</b>	<b>国名</b>	<b>拠点機関名</b>	<b>研究代表者 所属部局・職名・氏名</b>
	中国	上海交通大学	School of Life Sciences & Biotechnology and State Key Laboratory of Microbial Metabolism・Professor・Zixin DENG
	韓国	仁荷大学校	Department of Biological Engineering・ Professor・Eung-Soo KIM

### 2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

#### ○申請時の研究交流目標

次世代の天然物化学研究はケミカルバイオロジー領域の柱の1つであり、世界中で精力的に研究が進められている。日本、中国、韓国においても活発な研究活動が行われているが、アメリカやヨーロッパ諸国から見ると、日中韓が一体となって本研究領域を盛り上げているという認識は全くもたれていない。本事業においては、アジアにおける次世代天然物化学研究の「ハブ」を日中韓が一体となって構築することで、欧米に対抗できる activity を（我が国が中心になって）アジアから生み出していくことを大きな目標とする。

本研究領域において、我が国が世界のイニシアティブを取っていくためには、我が国そしてアジアのプレゼンスを明確に示していく必要があり、そのためには、地理的に近い日中韓3カ国の連携は極めて重要である。そして、このような連携の基盤を構築するために最も必要なものは「日中韓研究者間の相互の信頼関係」の構築であり、そのためには、有力な若手研究者間の息の長い交流が不可欠であるとする。

このような理念のもと、本事業においては、(1)年に1回開催する3カ国共同セミナーにおいて、我が国の次世代を担う若手PIが中国・韓国の指導的立場にある研究者や若手研究者らと活発に交流すること、(2)各国の研究代表者間での共同研究（学生やポスドクの人的交流を含む）を中心にした技術的な連携を積極的に図ること、を2つの柱として研究交流を進める。そして研究期間中に、(i)3カ国共同セミナー参加者間で新たな共同研究が生まれること、(ii)研究交流の広がりの中、新たなメンバーが3カ国間共同セミナーに参加してくれること、(iii)本事業終了後も規模の大小に拘わらず、3カ国間の交流（セミナー等）が継続して続けられるような人的ネットワークを構築すること、の3つを研究交流の達成目標とする。

## ○目標に対する達成度

### 上記目標に対する2年分の計画について

- 研究交流目標は十分に達成された。
- 研究交流目標は概ね達成された。
- 研究交流目標はある程度達成された。
- 研究交流目標はほとんど達成されなかった。

【理由】この2年間で、3カ国共同セミナーを、上海、濟州島、札幌と3回開催し、学生、ポスドクを含めた研究発表会を行うなど、活発な交流が行えた。3カ国共同セミナーでの学生・ポスドクの発表には、優秀発表賞を設けてきたが、会を重ねるごとに若手の英語での口頭発表スキルの向上が見られるとともに、若手間の交流も活発になってきており、若手の育成という意味では大きな手応えを感じている。また、このような交流を通じて、新たな共同研究の芽も生まれており、共同研究者として参加している各国のPI間の信頼関係も確かなものになってきている。札幌での3カ国共同セミナーには、当初メンバーではなかった北海道大学の研究者2名も参加し、ネットワーク拡大の第一歩となった。さらに、世界各国から関連研究者が集まる国際会議で、2回にわたってA3フォーサイトセッションを開催し、本プログラムのプレゼンス・研究内容を世界に向けて発信できた点も大きな成果である。一方、韓国の研究代表者グループと日本の研究代表者グループ間で当初計画した共同研究（3カ国での共同研究の一部）においては、研究材料・情報の共有はスムーズであり、2研究室間でセミナーを開催するなどの人的交流は進んだが（H28.2に実施、H30.12にも予定）、主として韓国側で行なっている主軸となる実験の進展が予定より遅れており、今後のリカバリーが必要である。しかしながら、日中韓3カ国の主要メンバーが共著にて、本研究プログラムの当初の共同研究計画の重要性に関する英文総説（査読あり）を発表することができたことの意義は大きい。また、日本の各研究グループが推進した生合成研究では、研究代表者の研究グループから、Angewandte, JACSを含む5報の原著論文が発表され、参加研究者の研究グループからは計6報の原著論文と1報の総説が本事業の支援を受けたものとして発表されている。以上の成果を総合的に鑑みて、「研究交流目標は概ね達成された。」と判断した。

## 3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成30年7月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※過去2年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

## ○共同研究

### 【概要】

#### 【H28 年度】

##### (研究交流活動)

平成 28 年 8 月に上海にて 3 カ国の研究代表者が一堂に会し、各研究グループにおいてこれまでに得られている成果について情報を共有するとともに、それぞれのグループが今後、個別に取り組んでいく研究内容についても相互に理解した。さらに、当初計画にあった共同研究の具体的な進め方について議論した。一方、平成 28 年 10 月に武漢にて、再び、研究代表者が共同研究について話し合った。さらに、平成 29 年 2 月には、韓国の研究代表者グループが日本を訪問し、日韓の共同研究の成果などの研究発表を行うとともに、今後の研究方針をあらためて確認した。

##### (得られた成果)

当初計画では、「日本側グループが取得、解析した新規生合成遺伝子クラスターについて、韓国側が発現ベクターを構築し、中国側が開発する異種放線菌宿主を用いて、当該二次代謝産物の大量生産を試みる。」としていたが、これに基づき、まずは日韓および中韓での共同研究を開始することを決定した。日韓の共同研究では、ルフォマイシン生合成遺伝子クラスターとフォガシン生合成遺伝子クラスターの 2 つを研究材料にすること、また、まずルフォマイシン生合成遺伝子クラスターから着手することを決定し、ルフォマイシン生合成遺伝子クラスターの BAC ベクターへのクローニングを韓国側で開始した。一方、この共同研究を核とした両研究グループの交流では、日韓の二国間セミナーを開催し、共同研究の進捗報告だけではなく、両研究室でそれぞれ行っている生合成研究や有用物質生産に関する研究について研究発表会を開催し、今後の新たな共同研究の可能性を模索した。

#### 【H29 年度】

##### (研究交流活動)

平成 29 年 5 月に濟州島にて 3 カ国の研究代表者が一堂に会し、各研究グループにおいてこれまでに得られている成果について情報をあらためて共有するとともに、それぞれのグループが今後、個別に取り組んでいく研究内容についても相互に理解を深めた。一方、平成 29 年 8 月に米国デンバーで開催された国際学会にて、再び各国の本共同研究の中心メンバーが集まり、進捗について話しあった。

##### (得られた成果)

「日本側グループが取得、解析した新規生合成遺伝子クラスターについて、韓国側が発現ベクターを構築し、中国側が開発する異種放線菌宿主を用いて、当該二次代謝産物の大量生産を試みる。」との当初計画については、まずは日韓および中韓での共同研究を開始した。日韓の共同研究では、ルフォマイシン生合成遺伝子クラスターとフォガシン生合成遺伝子クラスターの 2 つを研究材料にし、まずルフォマイシン生合成遺伝子クラスターに着手した。ルフォマイシン生合成遺伝子クラスターの BAC ベクターへのクローニングを韓国側で行い、これに成功したと思われたが、最終段階で問題があることがわかった。そこで、手法を変えてクローニングに取り組んだ結果、来年度の早い時期に、これが達成できる目処がついた。一方、日本側ではルフォマイシン生合成遺伝子クラスターの機能解析の第一段階を終了し、*J. Biol. Chem.* 誌に発表した。

さらに、3 カ国共同研究の内容の重要性を主張する内容の英文総説（査読あり）を、各国の主要メンバー 2 名、計 6 名の共著により、*Curr. Opin. Microbiol.* 誌に発表した。

## 【H30 年度】

### (研究交流活動計画)

平成 30 年 7 月に札幌にて 3 カ国の研究代表者が一堂に会し、各研究グループにおいてこれまでに得られている成果について情報をあらためて共有するとともに、それぞれのグループが今後、個別に取り組んでいく研究内容についても相互に理解を深めた。さらに、新たな国際共同研究が各国の参加研究者を含めた本プロジェクト参加メンバー間で立ち上がることを期待して、これまで以上に相互交流に重点をおいた 3 カ国共同セミナーを開催した結果、新たな共同研究の芽が生まれた。

### (得られることが期待される成果)

当初計画に基づく日韓の共同研究では、韓国側で行なっているルフォマイシン生合成遺伝子クラスターの BAC ベクターへのクローニング実験が担当者の学位取得の関係で遅れてしまっていたが、これが再開されたとのことであり、今後のリカバリーを期待している。一方、もう一つの標的遺伝子クラスターであるフォガシン生合成遺伝子クラスターに関しては、日本側で各遺伝子の機能解析を深め、コードされている 2 つの II 型ポリケタイド合成酵素 (ketosynthase/chain length factor 複合体) が開始基質によって使い分けられていることや、クラスターにコードされている HCS カセットがアルキル化された基質の合成に必須であることなどがこれまで以上に明確になった (論文初稿完成、8 月中旬に投稿予定)。今後、フォガシン生合成遺伝子クラスターに関しても、BAC クローンの作製を進める予定であるが、韓国側のポスドクが日本側の研究室に滞在して実験を行うことを計画している。これらの状況を踏まえて、平成 30 年 12 月に日本側研究代表者グループが韓国側研究者グループの研究室を訪問し、共同研究の進捗状況を報告しあうとともに、今後の研究計画について議論する予定である。

新たな共同研究に関しては、福井県立大学・濱野教授と仁荷大学 (韓国)・Eung-Soo Kim 教授の間で、生合成マシナリーを利用した機能性低分子化合物の可溶化修飾について、個別に緊密な情報交換が行われ、今後の共同研究に向けた議論もなされた。現在、それぞれの研究グループで情報交換を継続しながら研究を進めているが、研究の進捗状況によっては共同研究・共著での論文発表に結びつく可能性も大きい。

## ○セミナー

	平成28年度	平成29年度	平成30年度(7月末まで)
国内開催	2 回	0 回	1 回
海外開催	1 回	2 回	0 回
合計	3 回	2 回	1 回

### 【概要】

#### 【H28 年度】

##### 中国、上海(2016 年 8 月 22 日～23 日(2 日間))

The 1<sup>st</sup> A3 foresight symposium on “Chemical Biology of Secondary Metabolites from *Streptomyces*”

拠点機関の研究者だけでなく研究協力者も研究発表を行い、新たな共同研究の可能性を模索するとともに、本研究領域の今後の発展について議論した。また、PI あるいはグループリーダーの発表とは別に、若手研究者(助教、ポスドク、大学院生)の発表会を行い、英語によるプレゼンテーション能力・コミュニケーションスキルの向上を図った。また、中国や韓国の教員や学生との交流を通して、若手研究者のグローバルな研究者としての意識を強化することを目的とした。

- ・PI あるいはグループリーダーの発表(プロジェクト紹介を含む): 日本 5、中国 5、韓国 5
- ・若手研究者(助教/ポスドク)の発表: 日本 3、中国 2、韓国 2

・若手研究者(ポスドク/学生)の発表(ショートプレゼン): 日本 11、中国 11、韓国 9

セミナー開催に先立って、3カ国の研究代表者間では今後の共同研究について具体的な打ち合わせを行ったが、本セミナーでの発表を通して、拠点機関以外からの参加者も含めて相互理解を深化させることができた。若手研究者の発表、特にポスドクや学生の発表は、緊張感のある中で、一生懸命にプレゼンに取り組む各国の若手の姿が印象的であり、若手にとって大きな刺激となった。英語によるプレゼンテーションの重要性を痛感した学生も多く、その意義は大きかった。テーブルごとに3カ国の研究者が入り混じって着席した昼食や夕食を通して、3カ国の研究者間で、しっかりとした交流がもてた。学生同士の交流も達成でき、今後に向けてとてもいいスタートが切れた。

#### 東京、日本(2016年9月8日～10日(3日間))

##### A3 Foresight domestic meeting in Tokyo

日本側参加メンバーの多くが関係する、日本放線菌学会大会(平成28年9月8日～9日・東京大学農学部:研究代表者の大西が大会長)および新学術領域研究「生合成リデザイン」キックオフシンポジウム(平成28年9月10日・東京大学薬学部)に合わせて、9月9日に東京大学で国内ミーティングを開催し、上海でのA3キックオフシンポジウムの内容を、参加できなかったメンバーに伝えるとともに、本プログラムに関しての説明、意見交換を行った。また、日本放線菌学会大会や「生合成リデザイン」キックオフ会議において、日本側参加メンバー間の情報交換を進めた。

国内参加メンバー間で、本プロジェクトに関する情報の共有が達成でき、今後に向けての目標(3カ国間の国際シンポジウム等を通じて、当初計画にない新たな国際共同研究を積極的に行っていくこと)を明確にできた。日本放線菌学会大会や「生合成リデザイン」キックオフシンポジウムに参加したA3メンバーは、最新の研究成果の情報収集を行うとともに、その内容をA3メンバー間で議論し、今後の研究の方向性を確認することができた。

#### 東京、日本(2017年2月17日(1日))

##### A3 Foresight Japan-Korea Seminar in Tokyo

韓国側研究代表者の Eung-Soo KIM 教授と日本側研究代表者の大西教授の研究室で共同セミナーを開催し、共同研究の進展状況の発表と今後の共同研究方針の確認を行うとともに、その他の研究についても、ポスドク・学生の研究発表を行い、共同研究の中心となる2研究室間で相互理解を深めることを目的として開催した。さらに学生・ポスドクの英語でのプレゼン能力の向上を図るとともに、日韓の学生・ポスドク間の交流を促進することももう1つの目的であった。

・プロジェクト紹介: 日本 1、韓国 1

・若手研究者(ポスドク/学生)の発表: 日本 5、韓国 8

共同研究の進展状況について、相互理解が深まった。具体的には、日本側から韓国側に送ったルフォマイシン生合成遺伝子クラスターのBACベクターへのクローニングが順調に進んでいること、および、日本側でのルフォマイシン生合成遺伝子クラスターの解析が順調に進んでいることを確認した。ポスドクや学生の研究発表を行ったが、上海での第1回3カ国間共同セミナーの時より、長い時間(1人10分)を取ることができたうえ、質疑応答も行うことができ、若手の英語によるプレゼンテーション能力の鍛錬に貢献した。懇談会を含めて、日韓の学生・ポスドク間の活発な交流が実現した。

#### **【H29年度】**

#### 済州島、韓国(2017年5月22日～24日(3日間))

The 2<sup>nd</sup> A3 foresight symposium on “Chemical and Synthetic Biology of Natural Products”

3 カ国の本プログラム参加者が一堂に会し、各国からそれぞれ20演題程度の研究発表を行うことで、新たな共同研究の可能性を模索するとともに、本研究領域の今後の発展について議論することを目的とした。若手研究者(ポスドク、大学院生)に口頭発表の機会を与え、英語によるプレゼンテーション能力・コミュニケーションスキルの向上を図り、また、中国や韓国の教員や学生との交流を通して、若手のグローバルな研究者としての意識が強化されることを期待した。ほとんどのメンバーは続けて開催される国際会議(18th ISBA)に参加し、その中でシンポジウム枠の1つを利用して行われる「A3フォーサイトセッション」だけでなく、幅広く関連分野の情報を収集し、多くの参加者が、18th ISBAにおいて、発表(PIは招待講演、その他はポスター発表)を行った。

- ・PIの発表(ISBAのA3セッション): 日本2、中国2、韓国2
- ・若手研究者(助教/ポスドク)の発表: 日本6、中国3、韓国3
- ・若手研究者(ポスドク/学生)の発表(ショートプレゼン): 日本18、中国16、韓国11

本セミナーおよび ISBA・A3フォーサイトセッションでの発表を通して、拠点機関以外からの参加者も含めて相互理解を深化させることができた。若手研究者の発表、特にポスドクや学生の発表は、昨年度同様、緊張感のある中で、一生懸命にプレゼンに取り組む各国の若手の姿が印象的であったが、昨年度より発表者数が増加し、大きなエネルギーを感じた。昨年度に続いて2回目の発表となる者は、前回よりも格段にいいプレゼンテーションを行っていたのが印象的であり、このような機会の重要性が実感できた。初めての者の多くは、英語によるプレゼンテーションの重要性を痛感した感が見て取れ、その意義は大きかった。テーブルごとに3カ国の研究者が入り混じって着席した夕食では、3カ国の研究者間で交流が行われた。学生同士の交流も達成されたが、昨年度から続けて参加している学生同士ではすでに顔見知りになっているものもあり、初年度より盛り上がっていたように思われる。

デンバー、米国(2017年7月30日～8月3日(5日間))

A3(China-Japan-Korea) Foresight Network on Chemical and Synthetic Biology of Natural Products in the SIMB 2017 Annual Meeting and Exhibition

SIMB annual meeting のシンポジウム枠の1つを利用して、「A3フォーサイトセッション」と称した天然物化学に関するセッションを開催し、本プログラム参加者が口頭発表を行うとともに、共同研究に関して打ち合わせを行うことを目的とした。SIMB は産業微生物のバイオテクノロジーに関する学会であり、例年、年次大会には本研究プログラムの内容に関心をもつ研究者が多数参加する。このような場で本プログラムによる日中韓連携のプレゼンスを示すことは、アジアにおける次世代天然物化学研究の「ハブ」を日中韓が一体となって構築するという本プログラムの目的達成に大きく貢献するものである。(日本側の発表者: 東京大学・勝山准教授、福井県立大学・濱野教授)

- ・PIあるいはグループリーダーの発表(プロジェクト紹介を含む): 日本2、中国2、韓国2

本セミナーでの発表を通して、参加者間の相互理解を深化させることができた。またセッション冒頭、Eung-Soo KIM 教授が本プログラムについて紹介したが、その後の本プログラム参加者の発表を含めて、本プログラムによる日中韓連携のプレゼンスを SIMB annual meeting 参加者に示すことができた。

【H30年度】

札幌、日本(2018年7月9日～12日(4日間))

The 3<sup>rd</sup> A3 foresight symposium on “Chemical and Synthetic Biology of Natural Products”

3 カ国の本プログラム参加者が一堂に会し、各国からそれぞれ 20 演題程度以上の研究発表を行うことで、新た

な共同研究の可能性を模索するとともに、本研究領域の今後の発展について議論した。若手研究者(ポスドク、大学院生)に口頭発表の機会を与え、英語によるプレゼンテーション能力・コミュニケーションスキルの向上を図った。2日目の夕食時の懇談会および3日目のエクスカージョンにおける小樽での昼食および散策においては、ポスドクおよび大学院生は各国1-2名からなるグループ(合計4-5名)を構成し、グループでまとまって行動することで交流を深めることを企画した。また、中国や韓国の教員や学生との交流を通して、若手のグローバルな研究者としての意識を強化した。加えて、北海道大学の研究者2名にゲスト参加してもらうことで、研究者交流の輪を広げることを目的とした。

- ・PIあるいはグループリーダー、若手研究者(助教、研究員)の発表: 日本12、中国6、韓国7
- ・若手研究者(ポスドク/学生)の発表: 日本24、中国13、韓国18
- ・若手研究者(ポスドク/学生)は、各国1-2名からなる12グループ(1グループ4-5名)を構成し、エクスカージョンにおける小樽での昼食・散策をとにした。

本セミナーでの発表や懇談会・エクスカージョンを通して、各国の拠点機関以外からの参加者や日本からのゲスト参加者も含めて、相互理解をこれまで以上に深化させることができた。ポスドク、大学院生の発表では、過去2回よりも大幅に時間を長くし、(i)8分発表2分質疑、(ii)5分発表、(iii)3分発表の3つの枠を設けたが、これまで以上に充実した内容となった。これまで同様、緊張感のある中でのプレゼンとなったが、今回が初めての発表者と1回目あるいは2回目となる経験者では、プレゼンテーション力に大きな差が感じられ、本プログラムにおける発表経験が、いかに若手の英語でのプレゼンテーション能力の向上に役に立っているかを改めて感じる結果となった。特に今回、日本側のポスドク・大学院生の発表のレベルが非常に高かったと、中韓の優秀発表賞選考委員から評価されていたことは特筆に値する。2日目の夕食時の懇談会および3日目のエクスカージョンにおける小樽での昼食および散策においては、半ば強制的にほぼ同年代のポスドク・大学院生間の国際交流を図ったが、期待以上の盛り上がりを見せ、非常に有意義であった。全体的に、今回は過去2回より、ゆとりのある日程を組み、夕食時の懇談会2回に加えてエクスカージョンも行なったが、これまでの交流実績を踏まえた上で、単なる講演会では得られない研究者間の交流が実現したことは、本研究プログラムが目指す「日中韓研究者間の相互の信頼関係」の構築において非常に重要であった。このような流れの中で、5年間の本プログラムの折り返し点を迎えられることは大変好ましく、プログラム後半でのさらなる飛躍が期待できる。

## ○研究者交流

【概要】

【H28年度】

派遣者氏名	訪問先	内容
東京大学・教授・大西康夫	Zixin DENG 教授・上海交通大学・教授	「産業微生物の遺伝学に関する国際会議 (International Symposium on the Genetics of Industrial Microorganisms)」に参加し、研究発表を行うとともに、同会議に参加している中国側、韓国側研究者と議論し、相互の研究の理解を深めるとともに、今後の共同研究の可能性を探る。なお、中国側研究代表者の Zixin DENG 教授が本会議の Chair を務めている。
東京大学・助教・手塚武揚	Zixin DENG 教授・上海交通大学・教授	「産業微生物の遺伝学に関する国際会議 (International Symposium on the Genetics of Industrial Microorganisms)」に参加し、研究発表を行うとともに、同会議に参加している中国側、韓国側研究者と議論し、相互の研究の理解を深める

とともに、今後の共同研究の可能性を探る。なお、中国側研究代表者の Zixin DENG 教授が本会議の Chair を務めている。

【H29 年度】

派遣者氏名	訪問先	内容
東京大学・教授・大西康夫		第 2 回 A3 フォーサイト domestic workshop、第 32 回日本放線菌学会大会での情報交換、情報収集を行った。
東京大学・准教授・勝山陽平		第 2 回 A3 フォーサイト domestic workshop、第 32 回日本放線菌学会大会での情報交換、情報収集を行った。
東京大学・助教・手塚武揚		第 2 回 A3 フォーサイト domestic workshop、第 32 回日本放線菌学会大会での情報交換、情報収集を行った。
東京大学・助教・白石太郎		第 2 回 A3 フォーサイト domestic workshop、第 32 回日本放線菌学会大会での情報交換、情報収集を行った。
東京大学・博士課程 3 年・小林正弥		第 2 回 A3 フォーサイト domestic workshop、第 32 回日本放線菌学会大会での情報交換、情報収集を行った。
東京大学・教授・大西康夫	Xuming MAO, Zhejiang University, Professor Shuangjun LIN, Shanghai Jiao Tong University, Professor	研究打合せを行った（一部経費先方負担）  日中生合成シンポジウムでの情報交換、情報収集、成果発表を行った。
東京工業大学・准教授・工藤史貴	Eung-Soo KIM, Inha University, Professor	SIMB 国際会議での研究成果発表、情報交換および情報収集、共同研究打合せを行った。

【H30 年度】

これまでのところ、該当なし

(2)(1)の研究交流活動を通じて申請時の計画がどの程度進展したかを「学術的側面」「若手研究者の育成」及び「日中韓における継続的な研究拠点の構築」の観点から記入してください。

### ○学術的側面

3カ国の研究分担の主要な枠組みにおいては、日本側は放線菌二次代謝産物の生合成研究を行うことを計画した。特に、研究代表者の研究室では、3カ国の共同研究に関連する内容として、ルフォマイシンとフォガシンの生合成遺伝子クラスターの機能解析を行ったが、前者においてはチロシンニトロ化酵素の発見を中心に遺伝子クラスターの塩基配列決定を含めて論文発表した(JBC、論文リスト#3)。後者の研究も進展し、遺伝子クラスターにコードされている2つのII型ポリケタイド合成酵素(PKS)が開始基質によって使い分けられていることや、クラスターにコードされているHCSカセットがアルキル化された基質の合成に必須であることなどを明確にした(論文初稿完成、8月中に投稿予定)。ルフォマイシン生合成遺伝子クラスターのBACへのクローニングは韓国側が着手しており最終段階にある。フォガシンの生合成遺伝子クラスターのBACへのクローニングは今年度中に開始する予定であり、韓国側のポスドクを日本に招聘する計画である。BACクローンが作製できれば中国側で開発している高生産宿主放線菌に導入して、ルフォマイシンおよびフォガシンの大量生産系を構築する計画である。このように当初計画した共同研究は遂行中であり、今後のスピードアップが期待される。一方、この共同研究の各ステップの重要性を解説した英文総説を、各国の主要メンバー2名、計6名の共著により発表した(論文リスト#6)。この他、研究代表者の研究室ではポリエンを合成するII型PKSの*in vitro*での機能解析(Angewandte、論文リスト#7)、ベンザスタチン類の生合成研究(JACS、論文リスト#12)、二次代謝特異的亜硝酸生合成経路を利用した新規デスフェロオキサミン類の生合成研究(JA、論文リスト#13)、二次代謝特異的亜硝酸生合成経路を構成するニトロコハク酸リアーゼの結晶構造解析(FEBS J、論文リスト#8)の5報の論文を発表した。一方、参加研究者の研究グループからは、フォスフォマイシンの生合成(ACS Chem. Biol.、論文リスト#1)、縮合と環化を触媒するシクロラバンデュリルジリン酸合成酵素の構造と反応機構(Angewandte、論文リスト#2)、FD-891合成に関与する二機能性P450の基質認識(Chembiochem、論文リスト#4)、パクタマイシン生合成の糖修飾酵素(Chembiochem、論文リスト#5)、ストレプトスリシン関連抗生物質の生合成に関与するメチル基転移酵素(JBB、論文リスト#9)、ランカサイジン生合成に関与する脱水素酵素(JBB、論文リスト#10)の6報の原著論文と、放線菌のゲノムマイニングの新技术に関する総説1報(論文リスト#11)が本事業の支援を受けたものとして発表されている。以上のように日本側の放線菌二次代謝産物の生合成研究は着実に進展しており、今後、同様に放線菌二次代謝産物の生合成研究を行っている中国、韓国の研究グループとの間での共同研究が期待される。また、当初計画の拡大のような形で、例えば中国側の開発した高生産宿主放線菌を利用した生合成研究への発展も期待できる。

### ○若手研究者の育成

本事業における研究交流の中心は3カ国共同セミナーであるが、本セミナーにおいては第1回(平成28年8月上海)から、参加した若手研究者(ポスドク、大学院生)全員による口頭発表(ショートプレゼン)を行ってきた。また、助教クラスの若手研究者には15-20分程度の口頭発表の機会を与えてきた。ポスドク、大学院生の口頭発表については、第2回(平成29年5月濟州島)では、一部のポスドクの発表時間を5分と伸ばし、第3回(平成30年7月札幌)では、さらに大幅に時間を長くして、(i)8分発表2分質疑、(ii)5分発表、(iii)3分発表の3つの枠を設けた。これらの口頭発表は、大学院生を含む若手研究者の英語でのプレゼンテーション能力およびコミュニケーションスキルの向上を企図したものであったが、その効果は非常に大きかった。まず、緊張感のある中で、一生懸命にプレゼンに取り組む各国の若手の姿が印象的であったが、そ

れはその発表を聞いている若手研究者にとっても非常によい刺激になったように思われる。特に初めての参加者は自らの発表や海外学生の発表を通じて、英語によるプレゼンテーションの重要性やプレゼンテーションスキル向上の必要性を痛感した者も多いと思われる。2 回目の発表においては、格段にレベルの上がった発表を行う者がほとんどであり、早い段階で英語での口頭発表の機会を与えることの教育効果の高さを実感できた。一方、中国や韓国の教員や学生との交流を通して、若手研究者のグローバルな研究者としての意識を強化し、海外の研究者と接しても物怖じしないマインドを強化することを企図したが、この点も大きな成果があった。回を重ねるごとに、若手研究者に余裕が生まれ、中韓の若手研究者との交流を楽しむ様子が見て取れたのは頼もしく感じた。第3 回札幌では、2 日目の夕食時の懇談会および3 日目のエクスカージョンにおける小樽での昼食および散策においては、半ば強制的にほぼ同年代のポスドク・大学院生間の国際交流を図ったが、期待以上の盛り上がりを見せ、非常に有意義であった。以上のように、3 カ国共同セミナーを通じた人的交流や研究発表における若手育成は大きな成果を挙げていると自負しているが、この2 年間で、本事業を活用した研究活動における若手育成はまだ十分なものとは言えず、今後の課題であると考えている。共同研究を実施している日本側研究代表者の研究グループと韓国側研究代表者の研究グループでは、合同セミナーを開催し(平成29 年2 月東京、平成30 年12 月仁川の予定)交流を行っているが、現在のところ、情報交換に留まっており、直接的な技術提供には至っていない。今後は若手研究者を韓国や中国の研究室に派遣することや、逆に中韓の若手研究者を日本に派遣してもらうことにより、若手研究者の育成を行う必要がある。差し当たっては、できれば平成30 年度中に韓国からポスドク1 名を研究代表者の研究室で受け入れて、フォガシンの生合成遺伝子クラスターのBAC へのクローニングに必要な希少放線菌の形質転換技術を伝授したいと考えている。

### ○日中韓における継続的な研究拠点の構築

本研究課題の研究領域は、例えば大型放射光施設が研究拠点となるような研究領域とは異なり、特殊な設備や研究材料のライブラリーが拠点の中心となるというよりはむしろ、アクティブな研究者の集まりそのものが研究拠点を形成するといった印象を持っている。したがって、日中韓における継続的な研究拠点の形成に必要なのは、それぞれの研究者がアクティブに研究に取り組み、世界的に高いレベルを維持しつつ、お互いに刺激を与え、新規技術を開発したり、あるいはそれを世界に遅れることなく取り入れ続けたりできる研究協力体制であると考えている。このような観点から、日中韓の若手～中堅のPI が定期的集まることのできる3 カ国共同セミナーをしっかりと盛り上げていくことは非常に重要である。また、各国から、新たな有力な研究者が3 カ国共同セミナーに参加するように働きかけていくことも重要である。このような定期的な会合を本事業終了後も続けることを本プロジェクトの達成目標の1 つに掲げているが、これはそのような継続的な会合の開催が、研究拠点の形成を意味するからに他ならない。3 回の3 カ国共同セミナーはいずれも成功裏に終わっており、特に第3 回札幌では、日本側ゲスト参加2 名を含めて、新規参加者も増えて、非常に大きな盛り上がりを見せた。これは、本プロジェクトが日中韓における継続的な研究拠点の形成に大きな役割を果たしていることを表している。各国のPI 間の信頼関係も回を重ねるごとにより一層しっかりとしたものになってきており、今後、これを土台に新たな共同研究が開始されることが期待される。以上、「日中韓の連携の基盤を構築するために最も必要なものは、日中韓研究者間の相互の信頼関係の構築であり、そのためには、有力な若手研究者間の息の長い交流が不可欠である」という本研究プロジェクトの理念に沿った方向で、2 年間、着実に研究プロジェクトは進展してきた。

#### 4. 事業の実施体制

本事業を実施する上での「日本側拠点機関の実施体制」、「中国・韓国の拠点機関との協力体制」及び、「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

##### ○日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

拠点機関である東京大学大学院農学生命科学研究科には、研究代表者・大西教授と参加研究者・勝山准教授が所属する研究室、参加研究者・尾仲特任教授の研究室の2研究室が所属しているほか、参加研究者・葛山准教授の研究室（東京大学生物生産工学研究センター所属）も、拠点機関の協力講座であり、同じキャンパス内にあるため、本拠点機関は日本側における本事業のハブ拠点として中核的な役割を果たしている。中でも研究代表者の研究室では、当初計画に基づき、3カ国共同研究の一部として、韓国側研究代表者の研究室と共同研究を実施しており、日韓の2研究室合同セミナーも行っている（平成29年2月東京、平成30年12月仁川の予定）。また、平成30年3月と7月には、中国側研究代表者が所属する上海交通大学の教授、計4名の訪問を受け、今後の交流計画等について意見交換を行った。国内の協力機関である東工大、福井県大、広島大の参加研究者の研究グループとは、主として放線菌由来の天然物の生合成研究において、さまざまな局面において協力体制を構築しており、日本放線菌学会の年次大会等を通じて、本事業の今後の方向性についての国内 meeting も、少なくとも年一度は行っている。なお、拠点機関では本事業のホームページを開設し、本事業の内容や研究交流の様子、研究成果などの発信を行っている。

##### ○中国・韓国の拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

当初計画の3カ国共同研究においては、「日本側が取得、解析した新規生合成遺伝子クラスターについて、韓国側が発現ベクターを構築し、中国側が開発する異種放線菌宿主を用いて、当該二次代謝産物の大量生産を試みる。」という役割分担を、各国の拠点機関（研究代表者の研究室を中心とした研究グループ）が担っている。一方、各拠点機関では、例えば韓国側、中国側でも生合成研究を行っており、当初計画の枠を超えて、個別の生合成研究における研究協力体制もできつつある。具体的には論文公開前の情報交換や菌株やベクターの譲渡などが挙げられる。また、各国の拠点機関だけでなく、協力機関の間にもネットワークの構築が進みつつある。具体的には、日本側研究代表者が平成29年9月に中国・浙江大学を訪問し、特別セミナーで研究発表を行うとともに、浙江大学の研究者と交流を深めた。

##### ○日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制等）

本事業の推進支援経費が配分された平成29年度、平成30年度においては、一部、この経費で雇用した学術支援員が事務運営の庶務を担当し、拠点機関の事務部、経理執行チームや旅費チームなどの協力を得て、出張や予算執行に関する各種手続き等を行った。また、研究協力係が申請から報告まで、本事業が円滑に進むように支援を行っている。