

令和3（2021）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

【1. 日本側拠点機関名】

東京大学大学院農学生命科学研究科

【2. 日本側研究代表者 所属部局名・職名・氏名】

東京大学大学院農学生命科学研究科・教授・大西康夫

【3. 日本側協力機関名】

該当なし

【4. 研究課題名】

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

【5. 研究分野】

ケミカルバイオロジーとは、化学的な手法を用いて生命現象の解明を目指す学問領域です。もう少し詳しくいうと、分子生物学的な手法に加えて有機化学的な手法を用いることによって、タンパク質や核酸をはじめとする生体内高分子の機能や反応を分子レベルで取り扱う学問領域であり、その対象は多岐にわたっています。一方、二次代謝産物とは、生物の生育にとっては必須でない化合物群のことを言いますが、その多くはそれぞれの種に特有のものです。

本プロジェクトにおいては、抗生物質をはじめとした多種多様な生物活性物質（クスリのもとになる化合物）の生産菌である放線菌を研究対象にしました。抗生物質などの生物活性物質は放線菌の二次代謝産物ですが、二次代謝産物を生合成するために必要な遺伝子群は放線菌ゲノム上にまとまって存在しており、これを二次代謝産物生合成遺伝子クラスターと言います。近年の研究により、放線菌のゲノムには通常の培養条件では発現していない二次代謝産物生合成遺伝子クラスターがたくさんあることがわかってきていますが、このような「休眠生合成遺伝子クラスター」をはじめとして、生産される化合物が未知である生合成遺伝子クラスターに着目して、その機能解明に取り組む研究がゲノムマイニングです。一方、合成生物学とは、細胞、タンパク質、遺伝子といった生物の構成要素を部品とみなし、それらを組み合わせて生物機能をデザインしたり、人工の生物システムを構築する学問領域であり、その対象は多岐にわたります。本研究プロジェクトにおいては、放線菌の二次代謝産物生合成遺伝子クラスターの解析と二次代謝産物を効率よく生産する細胞・システムの構築を両輪として、ケミカルバイオロジー領域の柱の1つである次世代天然物化学研究の一翼を担うことを目指しました。

【6. 実施期間】

平成28（2016）年8月～令和4（2022）年7月（延長を含む6年間）

【7. 全交流期間を通じた目標】

放線菌の二次代謝産物生合成に関しては、これまで世界中で研究が行われてきました。日本、中国、韓国においても活発な研究活動が行われてきましたが、本プロジェクト申請時では、3カ国間の連携はごく限られたものでした。そこで、本プロジェクトにおいては、放線菌の二次代謝産物生合成研究を出発点として、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を大きな目標としました。ゲノムマイニングと合成生物学を融合した次世代天然物化学研究は、医薬品開発だけでなくバイオプラスチック生産や有用産業用酵素の発見につながるものであり、SDGsの達成に大きく貢献するものです。バイオエコノミーおよび合成生物学では欧米が世界をリードしていますが、アジアにも大きな潜在能力があり、日中韓が一体

令和3（2021）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

となって作るハブによって、その潜在能力を大きく引き出すことができると考えたわけです。

上述の目標達成の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考えました。このような理念のもと、本プロジェクトにおいては、年に1回開催する3カ国共同シンポジウムでの研究交流を中心とした参画研究者の相互理解とこれを通じた若手研究者の育成に重点をおいてきました。そして、次の3点を研究交流の達成目標としました。

- （1）新たなPIが3カ国間共同シンポジウムに参加することで、交流の輪を広げること。
- （2）3カ国共同シンポジウム参加者間で新たな国際共同研究が生まれること。
- （3）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。

【8. 日中韓を中核とする世界的水準の研究交流拠点の構築状況】

本プロジェクトにおいては、各国の研究代表者（東京大学大西康夫教授、上海交通大学・Zixin Deng 教授、仁荷大学・Eung-Soo Kim 教授）の間で共同研究が行われました。これは、「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」という、それぞれの研究グループの強みを活かしたものでした。その結果、フォガシンという二次代謝産物について異種生産に成功しましたが、中国側が開発した「スーパー宿主」と汎用宿主で生産量に大きな違いはなく、「スーパー宿主」での大量生産には化合物による向き不向きがあることがわかりました。

このような研究代表者間の共同研究をベースにしつつ、各国の参画研究者が一堂に会する3カ国シンポジウムを年1回、各国待ち回りで開催してきました。

第1回	2016年	8月22-23日	上海（参加者：日本19名、中国18名、韓国16名）
第2回	2017年	5月22-24日	済州島（日本34名、中国32名、韓国14名）
第3回	2018年	7月9-12日	札幌（日本36名、中国24名、韓国25名）
第4回	2019年	7月6-7日	上海（日本42名、中国98名、韓国20名）
第5回	2020年	10月30日	オンライン（日本55名、中国35名、韓国30名）
第6回	2021年	12月4日	オンライン（日本44名、中国70名、韓国35名）



第2回（左）および第3回（右）の3カ国シンポジウムの集合写真

コロナ禍のため、第5回、第6回はオンラインでの開催となり、十分な交流が持てなかったのが非常に残念でしたが、オンサイトでの計4回の3カ国シンポジウムを通して、目標としていた「日中韓研究者間の相互の信頼関係」を構築することができ、そのおかげで第5回、第6回のオンライン会合は非常に和やかな雰囲気で行うことができました。また、本研究プロジェクトについては、異なる2つの国際学会のセッションで紹介するとともに、3カ国からの参画者による共著論文2報を国際誌に発表しました。なお、第3回、第4回の3カ国シンポジウムにおいては、参画研究者以外の日本の有力な研究者計3名を招待し、日本国内におけるネットワークの輪を広げることができました（達成目標1を達成）。

一方、主として、オンサイトでの計4回の3カ国シンポジウムでの交流を通して、上述の研究代表者間の共同研究以外にも、参画研究者間でいくつも共同研究に向けた議論がなされてきまし

令和3（2021）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

た。東工大・工藤史貴准教授は韓国 Sun Moon 大学・Jae Kyung Sohng 教授と、ある化合物の生合成機構に関して共同研究の協議を繰り返し行いました。残念ながら他の研究グループから類似研究の成果が発表されたため、この共同研究は形にはなりませんでした。工藤准教授は Sohng 教授の研究室を訪問するなど深い交流が生まれました。福井県大・濱野吉十教授も上海交通大学・Shuangjun Lin 教授と、ある化合物の生合成機構に関して共同研究の協議を精力的に行いました。諸々の事情により、すぐには共同研究が開始できなかったものの、パーソナルな信頼関係を構築しました。一方、広島大・荒川賢治准教授は上海交通大学・Linquan Bai 教授と JSPS の二国間共同研究に応募するまでに議論を深めました。この共同研究申請には福井県大・濱野教授、上海交通大学・Lin 教授も分担研究者として関わりました。残念ながら、この課題は不採択となりましたが、十分な相互信頼関係を構築することができました。一方、東大・葛山智久教授は第4回3カ国共同シンポジウムで知り合った中国の研究者と共同研究を行い、優れた研究論文を発表しました。この中国研究者は本プロジェクトのメンバーではないのですが、これも本プロジェクトがあったからこそ共同研究と言えます。このように、3カ国共同シンポジウム参加者間で新たな共同研究が複数生まれました（達成目標2を達成）。

一方、本プロジェクトでの共同研究をベースに、韓国側研究代表者の Kim 教授を 2020 年 2-3 月の2カ月間、客員教授として東京大学に招聘しました。Kim 教授はこの間、本プログラム参画の研究グループだけでなく、東大薬学部、理研、産総研、北里大等の研究グループを訪問し、将来の日中韓の研究拠点形成についての議論を深めました。国内では日本放線菌学会をベースとした、強力かつ非常に友好的な放線菌研究者のネットワークが存在していましたが、今回の研究プロジェクトを通して、このネットワークに国際的な、特に日中韓、アジアを意識した広がりが大きく芽生えました。本プロジェクト終了後は、毎年開催される日本放線菌学会の年次大会に合わせて、日中韓さらには他のアジア諸国からの研究者が参加するシンポジウムを開催することが日中韓の研究代表者間および放線菌学会理事会で合意されており、今後、この集まりをベースとして、本プロジェクトで築いた連携を継続・発展させていく道筋を構築することができました（達成目標3を達成）。

なお、日本側拠点機関である東京大学では、本プロジェクト開始の翌々年から部局横断的な組織として、「微生物科学イノベーション連携研究機構」が発足しています。これは幅広い微生物学研究分野をカバーする東大内の研究拠点ですが、本プロジェクトで得られた日中韓の連携と本連携研究機構が今後、相互に貢献していくことが期待されます。

【9. 次世代の中核を担う若手研究者の育成】

本プロジェクト参画者である比較的若手の PI と中韓研究者との交流実績は前項目で述べた通りですが、本研究プロジェクトでは、ポスドクや大学院生といった、より若手の研究者の育成にも力を入れました。これは3カ国の研究代表者が共通して考えていたことでした。このため、対面で行った計4回の3カ国共同シンポジウムにおいては、参加したポスドク・大学院生の全員に英語での口頭発表を課し、優秀発表賞の表彰も行いました。発表時間は2-10分と短かったものの、若手にとってこの経験は非常に貴重なものでした。特に、繰り返し発表の機会が得られたポスドク・大学院生では、英語でのプレゼンテーション能力の大幅な向上が見られ、若手研究者のポテンシャルの高さを再認識することになりました。この発表が英語力向上に努めるきっかけとなったという大学院生も多くいます。また、懇親会を通して日中韓のポスドク・学生同士のコミュニケーションも活発に行われ、その後も SNS でやり取りを続けていた大学院生もいました。プログラム後半に新型コロナウイルス問題が起り、研究交流に大きな障害が生じたことは本当に残念でしたが、仁荷大学のポスドクが東大に1カ月滞在したこと、上海交通大学の学生が東工大のサマースクールに参加したこと、上海交通大学の卒業生が東大の修士課程に入学したことなど、若手研究者の国際交流にも本研究プログラムは貢献しました。

日本側から本プロジェクトに参加したポスドク・大学院生のうち、国内外で特任助教、助教、講師、准教授、公的研究機関研究員などのポジションで活躍している者は13名（着任予定1名を含む）を数えます。また、海外でポスドクをしている者は8名（すでに帰国したもの1名を含む）、国内でポスドクをしている者は4名（着任予定1名を含む）です。もちろん、これらの若手人材の活躍は、本人の頑張りとは各研究室の教員の指導によるところが大きいのですが、本プロジ

令和3（2021）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

ェクトへの参加が各人のモチベーションの向上に少なからず寄与したところがあると考えています。

【10. 中間評価指摘事項への対応】

中間評価で改善を求められた項目の1つは、日韓の連携と比較して、日中あるいは日中韓3カ国の連携が弱いという点でした。日中韓の共同研究に関しては、研究代表者が当初から計画したもの以外には実施できていない状況でしたが、新たな3カ国共同研究を開始することは困難であったため、研究期間内ではまず日中での連携強化に努めることにしました。その結果、項目8で記述したような共同研究に向けた交流が生まれただけでなく、3カ国共同シンポジウムでの交流をきっかけに日本側の参画研究者と中国研究者との間で新たな共同研究が開始され論文発表に至りました（中国側の制限により、この中国研究者は本プログラムの正式な参画研究者とはなっていません）。

関連して、「欧米に対抗することを考慮すると日中韓の協力（拠点形成）体制が十分とはいえない。」との指摘がありました。これに関しては、設備備品の配置を伴うような拠点の形成は困難な中、人的ネットワークの形成、すなわち日中韓研究者間の相互の信頼関係の構築が今後の体制構築の礎になると考え、それに努めてきました。「目標とする新たなメンバーの3カ国間共同セミナーへの参加や3カ国間の交流が継続して続けられるような人的ネットワークの構築に関しては今後、更なる工夫が必要と思われる。」という指摘に関しては、日本放線菌学会の国際活動とリンクさせる方針を定め、それを実行に移すことができました。

「日中韓のこの分野における研究レベルの底上げと、活性化を図るための、具体的な若手研究者間の共同研究実施計画などが明確になっていない。もっと中国や韓国の研究者とのあいだで具体的な計画をたて、推進を図れるように対応することが必要と思われる。」という指摘に関しては、参画研究者が国際共同研究へのモチベーションを新たにすることで、適切に対応してきたと考えています。しかしながら、3カ国間で技術的な連携を十分に行えなかった点は、今後の課題となりました。国際的な研究拠点の形成には、他の研究グループでは簡単に実施できない研究を可能にする研究設備・機器の整備が重要な役割を果たします。今後、本プロジェクトで芽生えた連携に基づき、このような研究設備・機器を整備するための新たな大型グラントの獲得に尽力することで、この課題の克服に挑んでいきたいと考えています。

【11. その他の成果・今後の課題・展望等】

本プロジェクトに関しては、研究開始当初から以下のウェブサイト（日本語、英語）を開設し、情報を発信してきました。

<https://a3-chem-biol.uh-oh.jp>

本ウェブサイトでは、研究交流の実績を写真入りで紹介するとともに、日本側研究者の研究成果（発表論文）を掲載していますので、是非、ご覧いただきたいと思います。本ウェブサイトはプロジェクト終了後も公開を続けるとともに、新たな活動に関する情報も発信していきたいと考えており、本プロジェクトの成果の1つであると考えています。

また、本プロジェクトに参加してきた若手研究者が以下のような幅広い研究者を対象とした賞を受けました。

2019年 農芸化学女性研究者賞 丸山千登勢 准教授（福井県大）

2022年 文部科学大臣表彰・若手科学者賞 勝山陽平 准教授（東大）

もちろん、この受賞に対する本プロジェクトの貢献はとても些細なものですが、本プロジェクト参加メンバーの活躍を示すために、ここに記載させていただきました。

今後は、項目8で記述したように、毎年開催される日本放線菌学会の年次大会に合わせて、日中韓さらには他のアジア諸国からの研究者が参加するシンポジウムを開催することで、本プロジェクトで芽生えた連携を継続・発展させていきますが、いかにしてこの活動に次世代の若手を巻き込んでいくかが各国の課題になると考えています。

令和3（2021）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

研究プロジェクトの終了にあたり、3カ国の参加メンバーが一堂に会する機会を作ることを計画していましたが、コロナ禍のため、これは叶いませんでした。しかしながら、2022年6月にカナダ・トロントで開催された国際放線菌学会において、日韓の参加者30名全員が集まり、若手研究者を含めて活発な交流の場をもつことができたのは幸いでした。なお、本プロジェクト終了後の2022年9月に開催される日本放線菌学会大会では、大会長を務める福井県大・濱野教授が韓国側研究代表者のKim教授を招聘することがすでに決まっています（残念ながら渡航制限が続く中国からは誰も招聘することはできませんでした）。コロナ禍が収束するであろう来年度以降は、研究交流活動の再活性化を図り、新たなグラントの獲得も視野に入れつつ活動していきたいと考えています。