

学術変革領域研究（A）の公募研究の内容

生体反応の集積・予知・創出を基盤としたシステム生物合成科学

<https://bio-4cast.skr.jp/>

領域略称名：予知生合成科学
領域番号：22A203
設定期間：令和4(2022)年度～令和8(2026)年度
領域代表者：葛山 智久
所属機関：東京大学大学院農学生命科学研究科

① 領域の概要

生合成酵素反応によって生み出される天然有機化合物は、生物内での挙動解明のみならず、創薬への応用などの観点から非常に重要な研究対象である。天然有機化合物の生合成に関連する遺伝情報が大量に手に入るようになったものの、遺伝子産物である酵素の構造や反応性・選択性については容易に解析・解明できなかつたため、天然有機化合物の生合成経路の多くが未知のままにとどまっている。そこで、本研究領域「予知生合成科学」では、天然有機化合物に関連する生体反応の集積(A01)、予知(A02)、創出(A03)の3つの研究項目を柱とした、互いに密接に連携し有機的かつ補完的な共同研究の場を組織する。本研究領域の目的は、合成生物学と有機合成化学という実験系の2つの学問分野を自由に融合し、さらに情報科学や計算科学の理論系と密に連携させながら、人工知能(AI)を新たに取り入れて、自在に分子を創出する革新的な生物合成科学分野を切り拓くことである。なお、本研究領域で開発するAIは、未利用の天然有機化合物の構造や生合成経路を理論的に予知するシステムを指している。この予知システムを構築するためには、既存の帰納的な解析手法に加え、これまで不足していた、理論計算や量子化学計算などの演繹的手法を取り入れることが必要不可欠である。この予知システムを構築することで、天然有機化合物は「探す」もの、という天然物化学分野で半世紀以上続いてきた既存概念から脱却し、天然有機化合物は「創り出す」もの、とする根本的な変革を先導する。

②公募する内容、公募研究への期待等

本研究領域は、実験系の天然物化学、生物有機化学、有機合成化学、合成生物学、構造生物学、理論系の計算化学、理論化学、計算生物物理学、情報科学、AIなど、幅広い分野にまたがる公募研究構成員によって構成されることが望まれる。そのため、以下の3つの研究項目を設定する。また、天然物化学分野を変革しようとする若手研究者の積極的な応募を期待する。

研究項目A01(生体反応の集積)では、ゲノムデータベースから既存の生物情報科学的手法と研究項目A02で開発するAI(初期は途上のものを用いる)を駆使することで、天然有機化合物の基本骨格であるテルペン、ポリケチド、アルカロイド、ペプチドや、これらのハイブリッド化合物を合成する新規な生体触媒(酵素)を、放線菌をはじめとした細菌、真菌、植物などから同定を目指す研究を募集する。それらの精密機能解析研究や構造基盤の解明研究により、未知の機能を発見し多数の生体反応を集積することで、生体分子化学およびその関連分野の新しい学理の構築に直接貢献する。

研究項目A02(生体反応の予知)では、構造予測、機械学習、量子化学計算を統合的に利用した、①生体反応を予知する予測器の開発や、②効率的に酵素の活性向上や基質特異性の拡張を可能とするAIの開発、を目指す研究を募集する。本予測器の開発では、大量の実証データに基づいて法則性を見出す帰納的な方法論と、理論に基づいて酵素の立体構造から生体反応に関する有用情報を導き出す演繹的な方法論を組み合わせた、高精度なAIの開発を目指す。これには、例えば、天然有機化合物の逆生合成解析を可能にする方法論や、天然有機化合物の構造を遺伝情報のみから予測する方法論、既存のゲノムマイニングツールantiSMASHの苦手領域を補填し予測精度を高める方法論、マルチオミクスデータをAIにより解析し新規生体触媒をデータベースから効率的に選抜する方法論の開発が含まれる。

研究項目A03(生体反応の創出)では、合成生物学や進化工学による酵素の改変、機械学習、分子動力学計算、量子化学計算などを利用したAIを駆使した酵素の改変、デコイ(おとり)分子を利用した画期的な酵素の制御、化学-酵素ハイブリッド合成などのアプローチにより、生体触媒の反応を拡張することで新しい分子創製法を開発する研究を募集する。生物合成科学を変革する分子設計戦略を提起し、環境調和型の物質生産プロセスを開発するとともに、新規生物活性分子を多数創出し、生体触媒により生産可能な化合物の空間を拡張する。本研究領域の成果のアウトプットとなる化合物の数を増やし、分子構造の多様性を向上させるという重要な部分を担う。

本研究領域では、実験系と理論系の単なる協業ではなく、両方を自在に使いこなせるような若い世代の研究者育成を目指しているため、これまで生物に関する研究に携わってこなかった理論系の研究者であっても、柔軟な発想力を持ち、本研究領域内の実験系の研究者との共同研究を展開していこうとする意欲的な提案を歓迎する。また、実験系の研究者であっても、理論系の研究者と積極的に共同研究を展開していこうとする提案が望ましい。

③公募する研究項目、応募上限額、採択目安件数

研究項目番号	研究項目名	応募上限額(単年度当たり)	採択目安件数
A01	生体反応の集積	450万円	A03と合わせて16件
A02	生体反応の予知	360万円	10件
A03	生体反応の創出	450万円	A01と合わせて16件