

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要  
〔令和4年度事後評価用〕

令和4年6月30日現在

機関番号：14301  
 領域設定期間：平成29年度～令和3年度  
 領域番号：2906  
 研究領域名（和文）化学コミュニケーションのフロンティア  
 研究領域名（英文）Frontier research on chemical communication  
 領域代表者  
 掛谷 秀昭 (KAKEYA Hideaki)  
 京都大学・薬学研究科・教授  
 研究者番号：00270596  
 交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,096,700,000円

研究成果の概要

「化学コミュニケーションの統合的理解」に向けたパラダイムシフトを目指し、A01 生物間化学シグナルの理解、A02 分子間シグナルの理解、A03 化学シグナルの統合解析法、からなる3つの研究項目を設置し、各班を有機的に連携させ、既存の枠に収まらない革新的・創造的な新興・融合領域の創成を目指した。その結果、生物活性リガンド（天然物リガンド・合成リガンド）を起点としたシグナル伝達の理解・制御に適した革新的高次機能解析プラットフォーム（基盤）の構築を行い、本プラットフォームを活用することで、生物活性リガンドの生物学的意義を解明し、ケミカルツール分子・創薬シーズの開発を行い、化学シグナルに立脚した細胞間・生物間コミュニケーションの解明と制御を主体とした新しい学理「分子社会学（Molecular Sociology）」の礎の構築を達成した。さらに、総括班・国際活動支援班の活動を通じて、当該領域において世界を牽引すべく国際ネットワークの構築、若手研究者の育成、国際共同研究の推進を行い、生体分子科学関連研究領域において、日本が国際的にも各段にリード可能な「生物活性リガンドを起点とした化学コミュニケーションのフロンティア」領域を構築し、得られた質の高い多くの研究成果は、学術的価値及び社会的価値も高く、当該分野や関連学問分野への波及効果も極めて大きい。

研究分野：生物分子化学、ケミカルバイオロジー

キーワード：化学コミュニケーション、分子社会学、天然物化学、情報科学、生物活性リガンド

1. 研究開始当初の背景

我が国の分子科学領域における天然物リガンド（生物活性を有する天然有機化合物）の探索・開発研究領域は国際的にも極めて高い水準にある。例えば、大村智博士（北里大）らにより開発された抗寄生虫薬イベルメクチンは、表現型スクリーニングにより放線菌から発見されたアベルメクチンをリード化合物として創製された生物活性リガンド（天然物リガンド・それをもとに開発した合成リガンドの総称）である。また、藤多哲朗博士（京大）らにより開発された多発性硬化症治療薬フィンゴリモドは、ツクツクボウシに寄生する冬虫夏草の一種でイサリア属菌が生産するISP-1（マイリオシン）をリード化合物として展開された。この生物活性リガンドは、まったく新たな作用機序（スフィンゴシン 1-リン酸（S1P<sub>1</sub>）受容体拮抗作用）をもち、基礎生物学の進展にも大きく貢献している。

一方で、これらいわゆる二次代謝産物の本来の生物学的意義は、ほとんど分かっていないのが現状であり、上述のアベルメクチンやISP-1の生産菌における真の生物学的意義でさえ解明されていない。一般的に抗生物質として利用されている天然物リガンドが、環境土壤中の微生物群集の中では最小生育阻止濃度（MIC）に達していない事実からも、これらの微生物が必ずしも他の微生物に対する「抗生」のために天然物リガンドを生産しているとは考えにくい。近年、これら天然物リガンドの本質的機能は、「抗生」ではなく、「共生」あるいは「共存」のための化学コミュニケーション（リガンドを起点としたシグナル伝達）であると考えられつつある。

## 化学コミュニケーションのフロンティア

・独創性の高い基礎科学研究を基盤として、医療・農業・食糧分野への貢献  
・天然物の生命情報科学を機軸にした「分子社会学」の創成へ



これらの化学コミュニケーションは、微生物間のみならず、動植物-微生物間、ヒト-細菌叢間などでも同様の生物学的意義を担っていると考えられる。特に、ヒト-微生物間の化学コミュニケーションは、医学・薬学においても重要分野として認識されており、創薬研究に役立つ貴重な情報源となっている。一方、前述のように、医薬品として利用されてきた抗生物質の多くは強い選択毒性や強力な阻害活性によって生物間相互作用を劇的に変化させる化合物である。これに対して、化学コミュニケーションを介して

機能する天然物リガンドは、複雑で繊細な生物間相互作用を保持しつつ生物活性を発揮する。したがって、その解明には、従来の人工的な探索法やインビトロ作用機序解析を補完する新たな実験・解析手法と研究概念の創成が不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究領域では、上述の課題を解決するために、関連分野を世界的にも先導している研究者を結集して、化学コミュニケーションの理解に適した革新的高次機能解析プラットフォーム(基盤)<sup>\*1</sup>の構築を行い、新たなコンセプトに基づいたケミカルツール分子・創薬シーズの開発を目指す。この革新的高次機能解析プラットフォームを活用することにより、化学コミュニケーションの中心を担う生物活性リガンドの探索・同定・機能解析、論理的設計・創製等に関して、日本が国際的にも格段にリードでき、「化学コミュニケーションの統合的理解」に重点を置いた革新的な学際融合領域の形成が可能になる。化学コミュニケーションの統合的理解は、天然物リガンドの真の生物学的意義の解明につながる。その成果に基づき、天然物リガンドを用いる研究の目標の一つである社会的価値の高い生物活性リガンド開発に関するパラダイムシフトを目指す。

本研究領域は、生物は何のために二次代謝産物を生産するのかという、長年の天然物有機化学の謎にも迫るものであり、周辺分野への波及効果・インパクトも極めて大きい新たな学問分野の創成を目指すものである。本領域で推進する自然環境下での生態学的実体に基づく共生・共存制御は、大きな社会的意義をもつ学問領域であり、自然環境における生物間化学コミュニケーションの解明と制御を主体とした新しい学理「分子社会学 (Molecular Sociology)」を切り拓くことが期待できる。

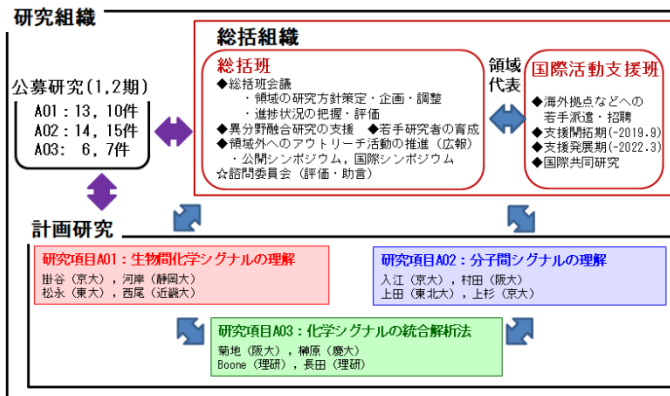
### [用語説明]

<sup>\*1</sup> 革新的高次機能解析プラットフォーム (基盤) : 化学シグナルの物理化学的解析手法・時空間的解析手法、ならびに化学シグナルを複合的に解析するためのケミカルプロテオミクスの解析手法・ケミカルゲノミクスの解析手法・人工知能 (AI) による情報工学的解析手法などを統合したプラットフォーム。

## 3. 研究の方法

本研究領域は、理工系を機軸にした多彩な分野にまたがる研究となるために、領域代表者のリーダーシップのもと、3つの研究項目 (A01 生物間化学シグナルの理解、A02 分子間シグナルの理解、A03 化学シグナルの統合解析法) を設定し、円滑な計画研究の遂行や公募研究との有機的な連携の推進、異分野融合研究の積極的な支援 (大型共用設備の有効活用、本領域内で開発される革新的高次機能解析プラットフォーム・研究資源の利用等)、ならびに若手研究者の育成を行うために総括班を設置した。また、本研究領域が当該領域において世界を牽引すべく国際ネットワークの構築、国際共同研究の推進を行うために国際活動支援班を設置し企画・運営を行った。一方、総括班組織のもとに、研究項目 A01~A03 を有機的・機能的に連携させ、計画研究 (12 件: 河岸 (A01) は科研費・特別推進研究代表者に採択のため 2020 年 8 月に廃止後、掛谷 (A01) の研究協力者として参画) と相加・相乗効果を期待して、公募研究班の研究内容を策定後、2018 年度より 33 件 (第 1 期)、2020 年度より 32 件 (第 2 期) の公募研究代表者が参画した。公募研究代表者の専門領域の内訳は、天然物化学、生物有機化学、ケミカルバイオロジー、情報科学、バイオイメージング、構

造生物学、有機合成化学、化学生態学、植物生理学、微生物学、医学・薬理学、生理学など幅広く多様性に富んでいた。いずれの公募研究課題も斬新で挑戦的であり、また若手研究者による萌芽的・意欲的な研究課題であった。「化学コミュニケーションの統合的理解」に向けたパラダイムシフトという研究コンセプトをもつ新領域の開拓を目指す本領域では、目的意識を同じくする広範な研究課題と研究成功例の蓄積が重要であり、総括班・班会議及び領域全体会議、公開シンポジウムなどにおいて、領域代表者のリーダーシップのもと、本領域の方向性を強く意識し、本領域オリジナルな連携・共同研究を強く推進した。



#### 4. 研究の成果

総括組織のもとで A01~A03 班を有機的に連携させて、異分野融合研究・共同研究を推進することで、当初の計画に対して想定以上に研究が進展し、多くの質の高い研究成果(学術論文 841 報、知的財産権・特許 50 件など)が得られた。

例えば、領域内共同研究などにより得られた下記の研究成果は特筆すべき研究成果であり、本領域の開始時に作成した領域ロゴ(右図: 分子(生物活性リガンド)を起点に生物種を超えた化学コミュニケーションネットワークを描写)の実証を達成した。



1. 微生物間の化学コミュニケーションにおいて、微生物によって生産される自己凝集型リガンド(5aTHQs)の産生意義と特異な抗真菌活性の発現機構を明らかにした点、真菌資化性細菌における細菌性新規ポリイン化合物の発見と生産意義に迫った点。
2. ヒト—細菌叢間の化学コミュニケーションにおいて、炎症性腸疾患(IB)、多発性硬化症(MS)における特有の腸内フローラを明らかにし、抗がん剤及び神経変性疾患などの創薬シーズとして革新的水溶性プロドラッグ型クルクミン(CMG)を開発した点、複数の有望なワクチンアジュバントを開発した点。
3. 植物—動物間の化学コミュニケーションにおいて、約 300 年来の謎、菜谱(貝原益軒著, 1704 年)に記載の「ネコのマタタビ反応」の生物学的な全貌を解明した点。
4. 植物—微生物間の化学コミュニケーションにおいて、フェアリーリング形成菌から見出したフェアリー化合物の内生及び新規プリン代謝機構を証明した点、AOH が化粧品原料として上市した点、病原菌感染防御応答のみを活性化する植物ホルモン受容体バイアス型アゴニストを開発した点、ハスモンヨトウの幼虫の唾液内微生物がシロイヌナズナのホルモンシグナル伝達を介した防御応答を調整する分子システムを解明した点。
5. カイメン—共生微生物間の化学コミュニケーションにおいて、共生微生物が親から子へ垂直伝播することを明らかにし、一方、*Theonella* 属カイメン内に新規共生微生物 *Entotheonella* を同定するとともに、共生微生物起源の複数の新規生物活性リガンドを見出した点。
6. 魚類—共生微生物間の化学コミュニケーションにおいて、フグ毒テトロドトキシン(TTX)でなく無毒の TTX 類縁体である 5,6,11-trideoxyTTX にクサフグ、ミドリフグを誘引する活性があり、その受容体が発現しているフグ嗅上皮の感覚細胞を世界で初めて特定した点。
7. 高感度バイオイメージング・AI 駆動型バイオインフォマティクス・ケミカルゲノミクス・ケミカルプロテオミクスを機軸として、化学コミュニケーション AI プラットフォームを含む革新的高次機能解析プラットフォームを構築した点、本プラットフォームの活用によりがん細胞の代謝や真菌を標的とする多くの生物活性リガンドの作用機序・細胞内標的を迅速に解明した点、さらには、AI 機械学習とドメイン知識フィードバック戦略により新規 PKC リガンドの設計・創製に成功した点。
8. 革新的高次機能解析プラットフォームなどの活用により、T1r 味覚受容体—味物質分子間シグナリング構造基盤の完全解明を行った点、体液恒常性維持に重要な塩味感知への T1r の関与を発見し塩味感知 50 年来の謎「薄い塩水が甘味を呈する」現象を明らかにした点。

本領域の多大な質の高い研究成果は、生体分子科学関連研究領域において、日本が国際的にも

各段にリード可能な「生物活性リガンドを起点とした化学コミュニケーションのフロンティア」領域を構築し、さらには、「分子社会学 (Molecular Sociology)」という新学理の礎を構築し、学術的価値及び社会的価値も高く当該分野や関連学問分野への波及効果も極めて大きい。

#### ◆領域の運営に係る活動

領域全体の研究方針の策定、企画調整、研究評価などは、定期的開催した総括班・班会議、領域全体会議（総括班+公募班員）で行った。特筆すべき点は、全研究代表者が一堂に会し全員口頭発表を義務付けた第1回領域リトリート会議（2018.8.16-17, 京都）の開催、新型コロナ禍における第2回領域リトリート会議（2020.12.15-16, オンライン）なども行い、連携・共同研究を促進した。若手シンポジウムに加えて、国際シンポジウムを含めて毎年2回の公開シンポジウムを開催すると共に、領域ホームページの管理・運営を行い、研究成果を広く社会・国民に発信した。公開シンポジウム開催に関しては、関連分野の諸外国における研究動向に鑑みて、先導的な国内外の科学者も招聘した。また、本領域構成メンバーが関連する国内外の会議・シンポジウム等において、積極的に本領域研究を中心とした共同シンポジウム開催を企画し、研究成果を国内外に発信した。構成メンバーが所属する各大学・研究機関で開催されるオープンキャンパス・所内公開、サイエンスカフェ、公開講座、体験学習、新聞発表等でも研究成果を広く分かりやすく説明し発信するとともに、ニュースレターを発刊して関係機関や関係者へ配布した。

##### ・本領域主催の会議：

総括班・班会議：計9回

領域全体会議：計8回

##### ・本領域主催の公開シンポジウム：

計9回（2回の国際シンポジウムを含む）

##### ・本領域主催の若手シンポジウム：

計4回：但し、2020年1月以降は、新型コロナ禍の影響で若手シンポジウムの開催を控え、多くの若手研究者が公開シンポジウムで積極的に成果発表できるように企画運営を行った。

##### ・ニュースレターの発刊・配付：

第1号（2018.3 発刊, 250部）、第2号（2018.9 発刊, 400部）、第3号（2019.3 発刊, 400部）、第4号（2019.8 発刊, 400部）、第5号（2020.2 発刊, 400部）、第6号（2020.6 発刊, 400部）第7号（2021.3 発刊, 400部）、第8号（2021.6 発刊, 450部）、第9号（2022.3 発刊, 400部）

#### ◆研究支援活動

本学術領域研究では、高磁場核磁気共鳴装置、構造解析用質量分析装置、ライブセルイメージング顕微鏡、次世代シーケンサーなどの大型研究設備は、総括班員が所属する各大学・研究機関の規定に従い共同利用を行った。また、上述の通り、総括班のもと各計画研究及び公募研究の連絡調整や共同研究・研究支援の推進を行い、多くの共同研究成果がもたらされた。

さらに、特筆すべき点として、研究項目横断型研究として、人工知能 (AI) 分野における深層学習を応用することで、生物活性リガンドとその相互作用や化学シグナルに関わるビッグデータを統一的に情報処理するシステム（化学コミュニケーション AI プラットフォーム）の開発を行い、班員の研究活動を支援した。

#### ◆国際活動支援

本領域では、領域国際活動支援期間を大きく2つに分け、「国際活動支援開拓期（2017年度～2019年度前期）」と「国際活動支援発展期（2019年度後期～2021年度）」を設定した。各班員がこれまでに構築した国際的ネットワークを班員全体でシェアし、これを活性化することによって、新しい国際ネットワークの構築を支援した。若手研究者や大学院生の海外派遣・招聘を含めて、11件の海外招聘及び23件の海外派遣を行った。2020年度及び2021年度も多くの海外派遣・招聘を予定していたが、コロナ禍の影響を受けていずれも中止となったが、可能な限り、オンラインでのサポートを行った。本領域が主催する第1回国際シンポジウム（The 1st International Symposium on Chemical Communications）、第2回（The 2nd International Symposium on Chemical Communications）でも、海外のリーディングサイエンティスト（8名：内4名はオンライン招聘）を招聘することにより、新たなネットワークの拡張を諮った。研究成果の発信として、国際シンポジウム（主催2件、共催8件）を行った。

#### ◆若手研究者の育成

本領域は、12件の計画研究と33件（1期）、32件（2期）の公募研究から構成された。年齢構成（2022.3.31 現在）は、計画研究代表者は50歳代・5名、60歳代・7名から構成され、公募研究代表者（右表参照）は39歳以下・4名（1期）・5名（2期）であり、40歳代以下は約45%

(15/33名、1期)・53%(17/32名)であった。一方、計画研究における研究分担者は総数17名であったが、39歳以下・3名、40歳代・6名であり、約53%(9/17名)が40歳代以下であった。

本領域に携わっている大学院生(研究協力者)の就職状況は、名古屋大学・助教(常勤)、大阪公立大・助教(常勤)、北海道大学・助教(常勤)、静岡県立大学・特任助教(常勤)、東京大学・特任助教(常勤)などアカデミア12件、製薬企業・PMDA・他(常勤)12件などであった。大学院生(研究協力者)の学会発表等での受賞(計35件)の中で、上野山怜子さん(岩手大学大学院生:宮崎(公募A01))のAAAS(米国科学振興協会)Annual Meeting, 2022 AAAS Student E-poster Competition Winners Graduate Student First Place(生化学・分子生物学部門)は、歴史上、日本人学生で初の快挙となり日米のマスコミでも大きく取り上げられた(2022年2月)。また、当該領域へ参画後の若手研究者(39歳以下)の受賞(計13件)及びアカデミア・産業界への就職(計20件)、ならびに領域内研究者の昇進(33件)など、順調に若手研究者の育成を行った。

## 5. 主な発表論文等(受賞等を含む)

<発表論文>(計841報(査読有)より抜粋) 二重下線:研究代表者、下線:研究分担者、\*:責任著者

- 1) Sugiyama, R., Nakatani, T., \*Nishimura, S., Takenaka, K., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, Y., \*Takeya, H. Chemical interaction of cryptic actinomycete metabolite 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines through aggregate formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 58, 13486-13491, 2019.
- 2) Ito, A., Choi, J. H., Takemura, H., Kotajima, M., Wu, Y., Tokuyama S., Hirai, H., Asakawa, T., Ouchi, H., Inai, M., Kan, T., \*Kawagishi, H. Biosynthesis of the fairy chemicals, 2-azahypoxanthine and imidazole-4-carboxamide, in the fairy ring-forming fungus *Lepista sordida*. *J. Nat. Prod.* 83, 2469-2476, 2020.
- 3) Moosmann, P., Taniguchi, T., Furihata, K., Utsumi, H., Ise, Y., Morii, Y., Yamawaki, N., Takatani, T., Arakawa, O., Okada, S., \*Matsunaga, S. Myrindole A, an antimicrobial bis-indole from a marine sponge *Myrmekioderma* sp. *Org. Lett.* 23, 3477-3480, 2021.
- 4) Khadka, S., Omura, S., Sato, F., Nishio, K., Takeya H., \*Tsunoda, I. Curcumin  $\beta$ -D-glucuronide modulates an autoimmune model of multiple sclerosis with altered gut microbiota in the ileum and feces. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11, 772962, 2021.
- 5) Uenoyama, R., Miyazaki, T., Jane L. Hurst, L.J., Beynon, J.R., Adachi, M., Murooka, T., Onoda, I., Miyazawa, Y., Katayama, R., Yamashita, T., Kaneko, S., Nishikawa, T., \*Miyazaki, M. The characteristic response of domestic cats to plant iridoids allows them to gain chemical defense against mosquitoes. *Sci. Adv.* eabd9135, 2021.
- 6) Maki, J., Oshimura, A., \*Tsukano, C., Yanagita, R. C., Saito, Y., Sakakibara, Y., \*Irie, K. AI and computational chemistry-accelerated development of an alotaketal analogue with conventional PKC selectivity. *Chem. Commun.* 58, 6693-6696, 2022.
- 7) Umegawa, Y.; Yamamoto, T., Dixit, M., Funahashi, K., Seo, S., Nakagawa, Y., Suzuki, T., Matsuoka, S., Tsuchikawa, H., Hanashima, S., Oishi, T., Matsumori, N., \*Shinoda, W., \*Murata, M. Amphotericin B Assembles into Seven-Molecule Ion Channels in Membrane Domain. *ChemRxiv* 2021.
- 8) Takaoka, Y., Iwashita, M., Chini, A., Saito, H., Ishimaru, Y., Egoshi, S., Kato, N., Tanaka, M., Bashir, K., Seki, M., Solano, R., \*Ueda, M. A rationally designed JAZ subtype-selective agonist of jasmonate perception. *Nat. Commun.*, 9, 3654, 2018.
- 9) Jin, S., Vu, H.V., Hioki, K., Noda, N., Yoshida, H., Shimane, T., Ishizuka, S., Takashima, I., Mizuhata, Y., Pe, K.B., Ogawa, T., Nishimura, N., Packwood, D., Tokitoh, N., Kurata, H., Yamasaki, S., Ishii, K.J., Uesugi, M. Discovery of Self-Assembling Small Molecules as Vaccine Adjuvants. *Angew. Chem. Int. Ed.* 60, 961-969 (2021).
- 10) Shimoyama, A., Lorenzo, F.D., Yamaura, H., Mizote, K., Palmigiano, A., Pither, M.D., Speciale, I., Uto, T., Masui, S., Sturiale, L., Garozzo, D., Hosomi, K., Shibata, N., Kabayama, K., Fujimoto, Y., Silipo, A., Kunisawa, J., Kiyono, H., \*Molinaro, A., \*Fukase, K. Lipopolysaccharide from Gut-Associated Lymphoid Tissue-Resident *Alcaligenes faecalis*: Complete Structure Determination and Chemical Synthesis of its Lipid As. *Angew. Chem. Int. Ed.* 60, 10023-10031, 2021.
- 11) Atsumi, N., Yasumatsu, K., Takashina, Y., Ito, C., Yasui, N. \*Yamashita, A. Chloride ion evokes taste sensation by binding to the extracellular ligand-binding domain of sweet/umami taste receptors. *bioRxiv*. 2021.
- 12) Reja, S. I., Hori, Y., Kamikawa, T., Yamasaki, K., Nishiura, M., Bull, S. D., \*Kikuchi, K. An "OFF-ON-OFF" fluorescence protein-labeling probe for real-time visualization of the degradation of short-lived proteins in cellular systems. *Chem. Sci.*, 13, 1419-1427, 2022.
- 13) Watanabe, N., Ohnuki, Y., \*Sakakibara, Y. Deep learning integration of molecular and interactome data for protein-compound interaction prediction. *J. Cheminform.* 13, 36, 2021.
- 14) Costanzo, M., Hou, J., Messier, V., Nelson, J., Rahman, M., VanderSluis, B., Wang, W., Pons, C., Ross, C., Usaj, M., San Luis, B.J., Shuteriqi, M., Koch, E.N., Aloy, P., \*Myers, C.L., \*Boone, C., \*Andrews, B. Environmental robustness of the global yeast genetic interaction network. *Science* 372, eabf8424, 2021.
- 15) Nagasawa, I., Muroi, M., Kawatani, M., Ohishi, T., Ohba, S.I., Kawada, M., \*Osada, H. Identification of a small compound targeting PKM2-regulated signaling using 2D gel electrophoresis-based proteome-wide CETSA. *Cell Chem. Biol.*, 27, 186-196.e4, 2020.

<産業知財権/特許> 計50件, <メディア報道> 計378件, <アウトリーチ活動> 計247件

ホームページ等

- ・「化学コミュニケーションのフロンティア」領域ホームページ  
[https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/fr\\_chemcomm/](https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/fr_chemcomm/)