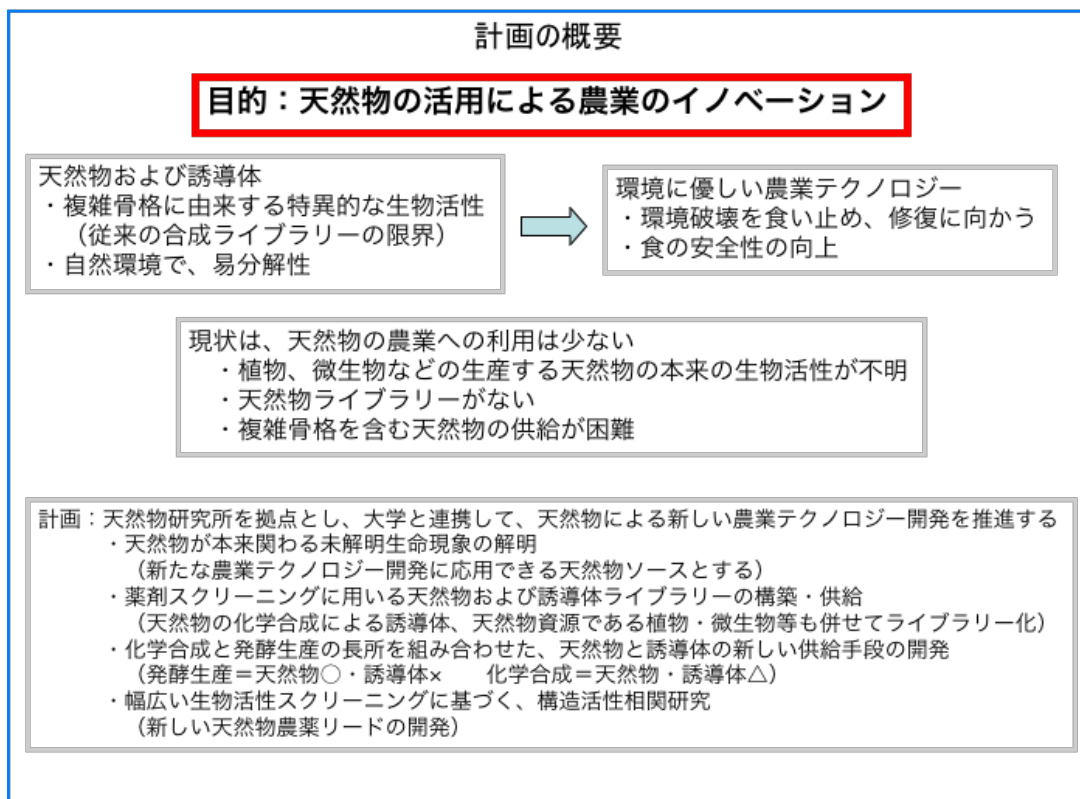


## 天然物の活用による農業イノベーション：リードソース再構築と革新的生産手段の開発

### ① 計画の概要

植物や微生物の生産する天然物は、医薬、農薬、香料等の有用物質として人類の安定した生活に多大な貢献を成すとともに、化学、生命科学等の基礎学問に強烈なインパクトを与え続けて来た。2015年の大村博士のノーベル賞受賞に表徴されるように、天然物の有効利用は今後も人類にとって必須であり、世界に秀でた天然物研究の学術的基盤を築きあげてきた我が国では、さらなる発展を持って推進されるべき研究領域である。しかし、従来からの新しい物質や生物活性を求める研究スタイルのままでは天然物の有用性を十分に発揮できない。天然物は人知の及ばない多種多様で三次元的な構造や強力な生物活性を有することより、様々な誘導体を生む薬剤リードソースとして重要である。1つの天然物の有用性が示されれば、その基本骨格に基づく様々な誘導体を、各々の目的に沿った形で作り出すことが出来る。また、天然物であれば必然的に土壌等の環境で分解され易く、環境に優しいことを特徴としており、新しい活用法を見出すための無限の可能性を秘めている。即ち、農業分野に天然物を積極的に活用することにより、食の安全を守り環境破壊を食い止める新しい循環型テクノロジーの開発が可能になる。そこで本研究では、発想を転換した天然物由来の薬剤ソースを再構築し、天然物及びその誘導体を農業に活用することで、環境に優しい農業を構築し人類の安定した生活に貢献する。そのために、研究の拠点となり天然物由来の薬剤ソースの開発および管理と、その利用法モデルを提示できる天然物研究所を設立し、国内の大学と連携をとりながら新しい農業テクノロジー開発研究を推進する。



### ② 学術的な意義

天然物の農業利用の基礎研究では、植物、微生物、昆虫等が生産する物質の、生理機能、同種および異種生物間での働き、環境に対する作用、医薬品等として有用な生物活性等が分子レベルで調べられる。それらは全て最先端の研究であり、学術的価値は高い。特に、植物、微生物、昆虫の生産する二次代謝産物の生理機能や環境での役割については現在ほとんど分かっておらず、本研究では既知天然物の生理活性についても包括的に解明を行うことで、天然物の農業、環境への新たな利用方法が見出されると考えられる。これらの研究と薬剤ソースの構築研究を含めて、新たな骨格や生物活性を持つ物質が見出された場合、有機化学や生命科学の基礎研究に与える学術的意義は従来通り極めて大きい。また、これら生体内成分の積極的な応用技術、そして制御技術の開発モデルを提示することで新しい農業技術開発の先駆けとなる。こうして見出された天然物および誘導体の実用化には大量供給手段が必要となり、複雑骨格を含む天然物の大量供給には発酵生産手段が適し、誘導体の供給には化学合成が好ましい。しかし、化学合成法では誘導体を自在に供給できるが、長工程となり効率が悪く環境への負荷も大きい。天然物の生物変換と化学合成による誘導化は既に実用化されているが、その逆に天然物の化学合成中間体の誘導体を生物変換する手段は独創的であり、学術的にも極めてセンセーションなものになる。すでに述べたように、新たな構造や生物活性を持つ天然物質は、化学、生物学、生命科学等の基礎、応用両面において大きなインパクトを与える。将来的に天然物を用いた農業が一般化する

ると農学全般、環境科学に大きな影響を与える。天然物の薬剤ソースが充実すると、天然物をリードとする創薬が画期的に活性化されることが期待できる。

### ③ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

天然物を農業に積極的に利用するとの姿勢は世界的な動向であり、近年農薬登録される物質の中での天然物質やその誘導体の割合は合成化合物を凌いでいる。しかし、現時点では、実際に農業に使用される薬剤は、未だ二次元的構造を有する合成化合物が主流であるが、誘導展開性に乏しく、三次元構造が特徴の天然物のリード開拓が渴望されている。すなわち、今後天然物の農業への利用技術の開発競争が世界中で行われることが予想されるが、現在天然物研究および発酵生産技術が世界で最も充実しているわが国において、本大型研究を推進し基盤となる研究を世界に先駆けて行い、実用化することは国益として極めて重要である。有用薬剤開発において化合物ライブラリーは必要不可欠である。理化学研究所と産業技術総合研究所が天然物ライブラリーを作製し一般に提供しているが、既存化合物とその誘導体のコレクションに過ぎず、今回の提案のような生合成（中間体）と有機合成化学による誘導体化、改変による新規物質のライブラリーは含まれていないので、本研究で構築できるライブラリーの価値は非常に高い。

### ④ 実施機関と実施体制

天然物の農業への利用を目的とし、種々の生物に関する研究が行われることより、農学関係の研究機関が主となる。拠点となる天然物研究所は東京大学大学院農学生命科学研究科に設置する。研究所員は種々の生物に関して天然物を研究している研究者を中心に構成するが、天然物の応用を可能とするために生命科学、環境科学等の研究者も加わる。国内の多くの大学で天然物に関する研究が行われており、京都大学、名古屋大学、北海道大学、神戸大学、九州大学、東京大学、東京農工大学、岡山大学等の関連研究科と密に連携をとりながら研究を推進する。

### ⑤ 所要経費

天然物研究所の建設経費	25 億円
各種分析機器の設備費	15 億円
研究員等の人件費	14 億円
消耗品費・旅費等	20 億円
その他：拠点運営費など	1 億円 計 75 億円

### ⑥ 年次計画

10 年間の計画とする。現在ほとんど行われていない植物、微生物の生産する二次代謝産物の分布を、化合物および生合成遺伝子を分析することで調べる。その情報をもとに薬剤ソースのライブラリーを構築する。天然物の農業への利用に当たっては、個々の研究者が鍵となる天然物をもとに、それぞれが対象とする生命現象を解析することが基本となる。また、発見された天然物及び誘導体の化学合成による幅広いライブラリー化を行う。これまででは、研究者個人が調べることができ生命現象が限られていたため、手がかりを得ることが難しい場合が多かったが、本研究では拠点となる研究所において、種々の生物を対象とする研究者が連携して研究を行うことで、画期的な研究の前進が見込まれる。

令和元年～令和5年：天然物および天然物生産能の分布を調べる。薬剤ソースとする微生物、植物、昆虫等を選択する。薬剤ソースとなるライブラリーを構築する。生理活性の作用機構研究のための天然物を選択する。天然物の化学合成および誘導体化。個々の天然物について、生産者自身、他の生物、環境への影響を調べて作用機構の手がかりを得る。生理活性の作用機構について分子レベルで解析する。

令和6年～令和10年：薬剤ソースライブラリーの利用を開始する。天然物およびその誘導体ライブラリーを用いて、幅広い生物活性スクリーニングを行う。ライブラリーの維持および拡大に必要な天然物の効率的な取得方法を確立する。農業利用に有望な化合物を取得し、応用に向けた基礎研究を行う。

### ⑦ 社会的価値

現在主流となっている「平面的な構造の」合成農薬から「3次元的な構造の」天然物にシフトすることは、生物活性のダイバーシティーを生み出し、農薬に限らず医薬方面での新規薬剤開発に繋がる。環境での物質代謝を調節する天然物を利用することで環境破壊を修復することも可能であると考えられる。天然物を用いる創薬が活発になることで、人類の生活に重要な医薬、農薬等の開発に新たな展開をもたらすことが期待できる。

### ⑧ 本計画に関する連絡先

公益社団法人日本農芸化学会事務局