

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「新機能創出を目指した分子技術の構築」
研究課題「擬天然物の新機能創出分子技術」

研究終了報告書

研究期間 平成24年10月～平成29年3月

研究代表者：菅 裕明
(東京大学大学院理学系研究科 教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究では、人工擬天然物を試験管内でワンポット合成する技術を確立すると同時に、標的タンパク質に結合する人工擬天然物を迅速に探索する RaPID 技術と膜透過性を有する人工擬天然物(特殊環状ペプチドを含む)を探索する LiPID 技術の開発に着手し、その技術の完成を目指した。これらの技術を駆使し、2種類の標的タンパク質に対して新たな薬剤シーズとなり得る人工擬天然物の発見を試みた。

① 人工擬天然物のワンポット合成法と RaPID システムの確立

マイルストーン① XX-PatD-FIT システムの完成

マイルストーン② XX-PatD-FIT システムを応用した Az-RaPID システムの構築

マイルストーン⑦ cAz-RaPID システムの構築 (平成 29 年度に設定)

本計画では、アゾリン環からアゾール環への酸化を伴う *in vitro* 合成系、XX-PatD-FIT システムの完成と、その技術を RaPID ディスプレイ系に組み込む Az-RaPID システムの構築を目指した。これらのシステムの構築に成功した。XX は特定の酵素であるが特許の関係で非公開、また Az-RaPID システムの概要についても特許申請する際の支障を避けるため、非公開とする。マイルストーン(7)はマイルストーン(1)(2)の達成を受け、平成28年度に設定した目標で現在推進中である。本研究から派生的に生まれた成果が、Nature Communications 誌(doi: 10.1038/ncomms14207、doi: 10.1038/ncomms11657)、Nature Chemistry 誌(doi: 10.1038/nchem.2446)、Cell Chemical Biology 誌(doi: 10.1016/j.chembiol.2016.11.012)に計 4 報発表された。

② 膜透過人工擬天然物の超迅速探索法の確立

マイルストーン③ LiPID システムに適した特殊ペプチドライブラリーの構築

マイルストーン④ 細胞内タンパク質に結合する特殊ペプチド・擬天然物の LiPID セレクション

本計画では、特殊ペプチド・擬天然物ライブラリーから膜透過性を指標に含めた活性種の RaPID セレクションを達成するための技術、LiPID システムを開発し、それを応用した活性特殊ペプチド・擬天然物を単離することを目指した。マイルストーン③については、技術の特許性の高さから特許申請が修了するまで技術概要は非公開としているが、目的の技術は完成した。また、マイルストーン(4)については、タンパク質 2 種をモデル標的に選択し、それに結合し且つ膜透過性を有する特殊ペプチドの単離に成功した。マイルストーン④については、LiPID システムそのものについては言及しないものの、獲得されたペプチドの膜透過性と阻害機能について報告した論文を現在投稿中であり、今後発表される予定である。本研究から派生的に生まれた成果が、Nature Communications 誌(doi: 10.1038/ncomms14773、doi: 10.1038/ncomms5519)に計2報発表された。

③ 細胞内薬剤活性を示す人工擬天然物の発見

マイルストーン⑤ タンパク質標的 I を阻害する人工天然物の発見

マイルストーン⑥ タンパク質標的 II を阻害する人工天然物の発見

本計画では、Az-RaPID システム、あるいは LiPID システムを駆使し、人工天然物の発見を目指した。本計画の具体的な成果概要については論文投稿・特許申請の関連から非公開とする。

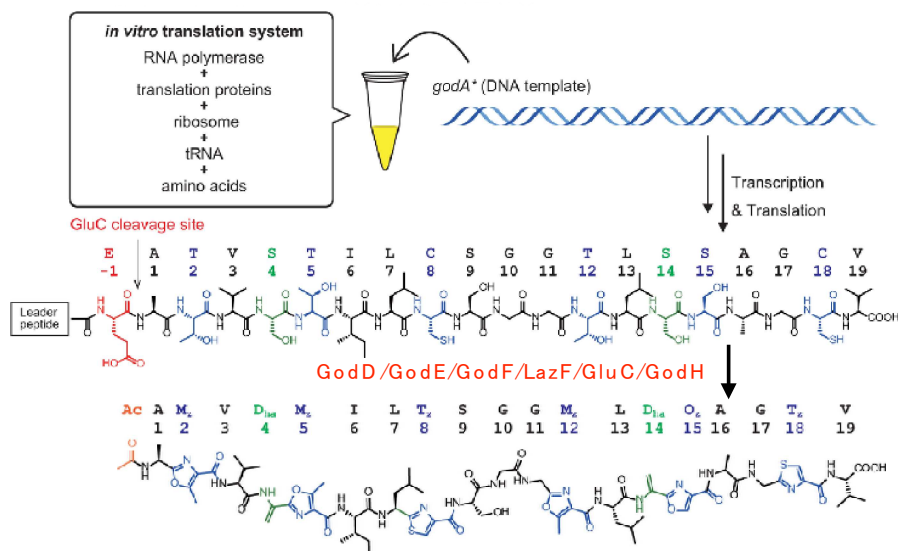
(2) 顕著な成果

1. T. Ozaki, K. Yamashita, Y. Goto, M. Shimomura, S. Hayashi, S. Asamizu, Y. Sugai, H. Ikeda, H. Suga* and H. Onaka "Dissection of goadsporin biosynthesis by *in vitro* reconstitution leading to designer analogs expressed *in vivo*" **Nature Communications** Feb. 6, 14270 (2017). Doi: 10.1038/ncomms14207

本論文は、東大農学系研究科の尾仲宏康特任教授と共同研究により生まれた成果で、抗生物質の 1 つであるゴードスポリンの生合成系を試験管内で再構成し、それを用いて酵素の基質認識および機能を解析(図1)、さらにそれらの知見をもとに新奇ゴードスポリンアナログを試験管内でワ

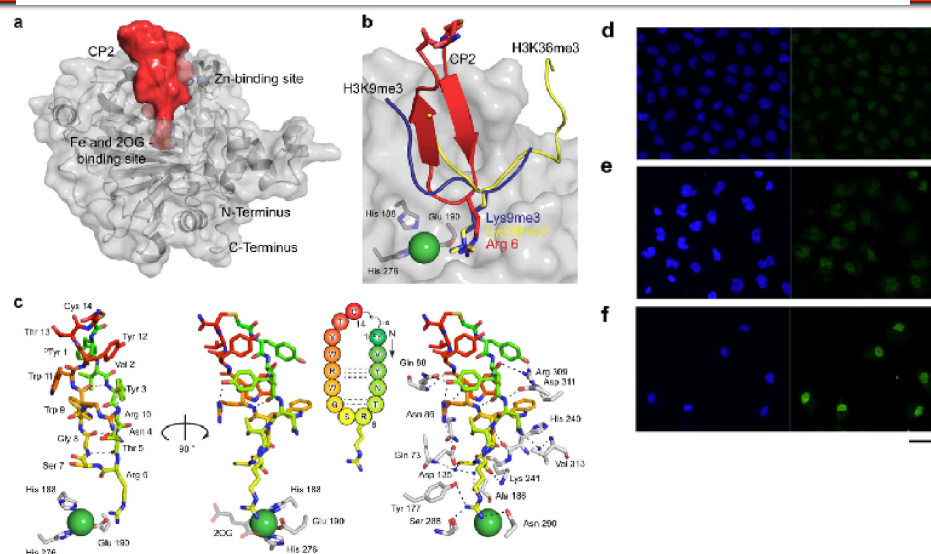
ンポット合成できる系を開発した。また、これらのアナログは細菌内でも生合成できることを確認した。この成果は、複雑な生合成系を試験管内で再構成しただけでなく、大腸菌由来の翻訳系、放線菌由来の生合成系を組み合わせたハイブリッド型合成系であり、そのユニークな分子技術はその他の生合成系の再構成にも影響を与えるランドマーク的な研究成果といえる。

図1：Goadsporin 合成系の再構成



2. A. Kawamura, M. Münzel, T. Kojima, C. Yapp, B. Bhushan, Y. Goto, A. Tumber, T. Katoh, O.N. King, T. Passioura, L.J. Walport, S.B. Hatch, S. Madden, S. Müller, P.E. Brennan, R. Chowdhury, R.J. Hopkinson, H. Suga*, C.J. Schofield "Highly selective inhibition of histone demethylases by de novo macrocyclic peptides" **Nature Communications**, Apr. 6, 14773 (2017). Doi: 10.1038/ncomms14773

図2：アイソフォーム選択的な細胞膜透過KDM 4A阻害剤



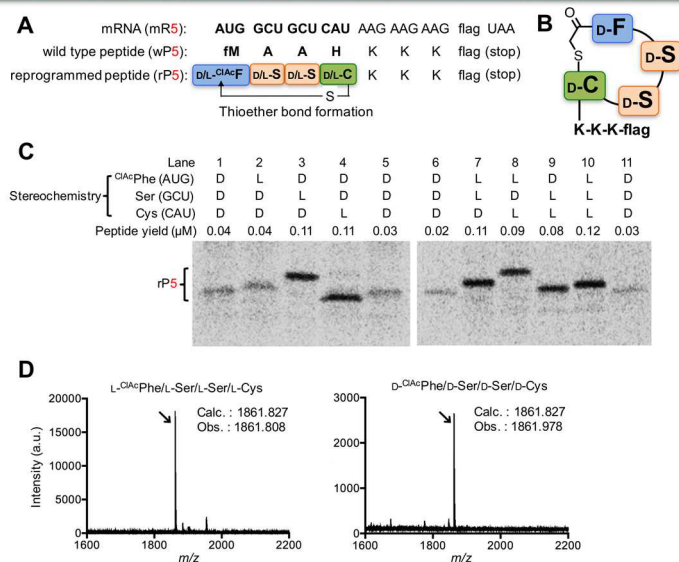
本論文は、オックスフォード大学化学科の Christopher Schofield 研究室との共同研究により生まれた成果で、オンコタンパク質として知られるヒストン脱メチル化酵素のアイソフォームである KDM4A を標的として、そのアイソフォーム選択的阻害剤を RaPID システムで発見し、その機能を

解析した。さらに KDM4A とチオエーテル大環状ペプチドの共結晶化に成功し(図2a~c)、阻害活性発現の詳細な機構を明らかにした。さらに、大環状ペプチドの主鎖の一部に N-メチル化の改良を加えることで、細胞膜透過性を向上させることに成功した(図2f)。ペプチドは一般的に細胞膜を透過できないと言われるが、この成果はチオエーテル大環状ペプチドに細胞膜透過性を付与し、且つ細胞内でアイソフォーム特異的な阻害活性を発揮できることを示した画期的な分子技術開発の例となった。

3. T. Katoh, K. Tajima, H. Suga* “Consecutive Elongation of D-Amino Acids in Translation”, *Cell Chemical Biology*, 24, 46-54 (2017). Doi: 10.1016/j.chembiol.2016.11.012

これまでの翻訳系では、ペプチド鎖へ D-アミノ酸を連続導入することは不可能であった。この論文では、tRNA の改良と翻訳系のタンパク因子 EFG の濃度を最適化することで、D アミノ酸の連続導入を実現した画期的な成果である。この成果により、いくつかの D-アミノ酸 (D-Ser, D-Cys, D-His, D-Ala, D-Phe) を連続で導入することが可能になり、これらの D-アミノ酸を含む特殊環状ペプチドライブラリー構築を可能とする分子技術の道を拓いた(図3)。この研究は最近になり、さらなる発展を遂げ、D-アミノ酸の連続導入効率を10倍程度向上することに達成し(特許作成中、論文投稿中)、現在 D-アミノ酸を含む特殊環状ペプチドライブラリー構築に挑んでいる。

図3：D-アミノ酸の連続導入による特殊環状ペプチドの合成



< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

上記のいずれの成果も、これまで菅が進めてきた「特殊ペプチド創薬」の視点から見ると、その基礎レベルでの分子技術開発に相当し、特に成果 3 から作製される特許については、菅が創業したペプチドリーム社にライセンスアウトされることが決まっている。成果 1 については特許性がない成果について論文発表した。さらに技術が成熟し、擬天然物の RaPID セレクションの成果が十分安定的に出るようになれば、技術の特許化してペプチドリーム社にライセンスする可能性が極めて高い。したがって、数年内には科学技術イノベーションに寄与する大きな可能性を秘めている。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

本 CREST 研究では、菅研究室単独で研究を進めたため、グループ分けはされず、一丸となって研究を推進することを目指した。

研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	菅 裕明	東京大学大学院 理学系研究科	教授	H24.10～
	後藤 佑樹	同上	准教授	H24.10～
	加藤 隆行	同上	助教	H24.10～
*	パシオラ トビー	同上	CREST 研究員	H25.4～H26.3
	パシオラ トビー	同上	特任助教(CREST での雇用無し)	H26.4～
*	伊東(太田)利紗	同上	CREST 研究員	H24.10～H29.9
*	ガオ ロン	同上	CREST 研究員	H28.4～
*	ティアマンタス クリストス	同上	CREST 研究員	H29.4～
	吉富 徹	同上	JSPS 研究員	H24.4～H26.3
	オベクサー リチャード	同上	JSPS 研究員	H27.4～
■	山口 淳	同上	博士課程学生	H25.4～H28.3
□	角田 翔太郎	同上	修士課程学生	H24.10～H25.3
□	加藤 保治	同上	修士課程学生	H24.10～H27.3
□	石橋 一成	同上	修士課程学生	H24.10～H25.3
□	岩根 由彦	同上	修士課程学生	H24.10～H25.3
	岩根 由彦	同上	博士課程学生 DC1	H25.4～H28.3
□	由宇 夢瑤	同上	修士課程学生	H24.10～H25.3
□	森 善啓	同上	修士課程学生	H25.4～H26.3
□	横須賀 亮太	同上	修士課程学生	H25.4～H26.3
□	木村 寛之	同上	修士課程学生	H26.4～H28.3
□	宮地 大輝	同上	修士課程学生	H26.4～H28.3
□	石田 啓	同上	修士課程学生	H26.4～H28.3
□	秀嶋 朋樹	同上	修士課程学生	H27.4～H29.3
□	橋本 淳志	同上	修士課程学生	H27.4～H29.3
□	秀嶋 朋樹	同上	修士課程学生	H27.4～H29.3
□	坂口 航平	同上	修士課程学生	H27.4～H29.3
□	田島 研也	同上	修士課程学生	H27.4～H30.3
□	今西 彩	同上	修士課程学生	H28.4～H29.3
□	高倉 成彬	同上	修士課程学生	H28.4～H30.3
□	竹植 悠	同上	修士課程学生	H28.4～H30.3
□	寺北 泰久	同上	修士課程学生	H28.4～H30.3
□	堤見 遥	同上	修士課程学生	H28.4～H30.3
□	村岡 政哉	同上	修士課程学生	H29.4～H30.3
□	中嶋 慧留	同上	修士課程学生	H29.4～H30.3

・「○」は研究代表者又は主たる共同研究者

・「*」はCREST研究費から人件費を支出した者(専任RAを除く)

- ・「■」はCREST専任RA(博士課程で年間 200 万円程度の給与)
- ・「□」はCRESTで謝金を支払った修士課程学生(年間 50 万円程度)

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

本CREST研究のテーマの一部で国内および海外研究者と下記の連携を組んでいる。

・東京大学大学院農学系研究科・尾仲宏康特任教授研究室

尾仲研究室で発見されたゴードスポリンの生合成系の試験管内再構成を共同研究で進め、成功した。このシステムを用いて、ゴードスポリンの擬天然物を合成できることを示した。この成果は **Nature Communications** 2017, Feb. 6, 14270 (Doi: 10.1038/ncomms14207) に発表された。

・オックスフォード大学化学科・Prof. Christopher Schofield・Dr. Akane Kawamura研究室

この共同研究では、KDM4A-C のアイソフォームに選択的な環状ペプチド阻害剤の開発を目指し、成功した。さらにこの研究では、環状ペプチドに改良を加えることで、優れた膜透過性を有する環状ペプチドの開発につながった。この成果は、**Nature Communications** 2017, Apr. 6, 14773 (Doi: 10.1038/ncomms14773) に発表された。

§ 3 研究実施内容及び成果

①人工擬天然物のワンポット合成法と RaPID システムの確立

本研究から派生的に生まれたゴードスポリン生合成系の解析・再構成の成果は、「顕著な成果」で詳細を述べた通りで、**Nature Communications** 誌に発表された (doi:10.1038/ncomms-14207) (図 3～4)。

・ T. Ozaki, K. Yamashita, Y. Goto, M. Shimomura, S. Hayashi, S. Asamizu, Y. Sugai, H. Ikeda, H. Suga* and H. Onaka “Dissection of goadsporiin biosynthesis by *in vitro* reconstitution leading to designer analogs expressed *in vivo*” **Nature Communications** Feb. 6, 14270 (2017).

図3 : Goadsporiin 合成系の再構成

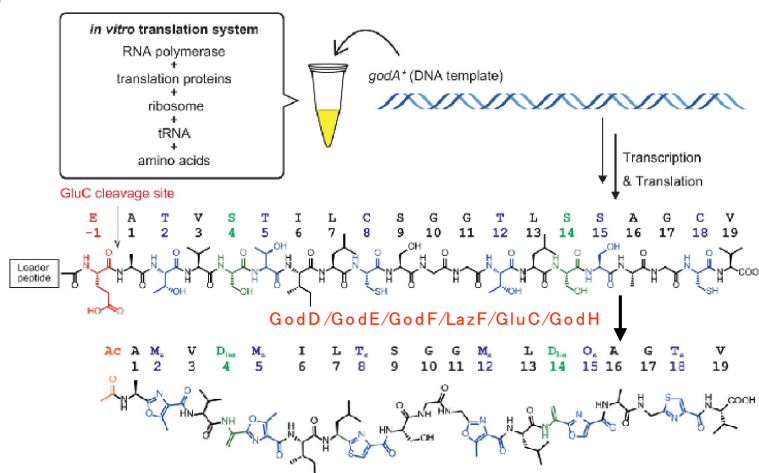
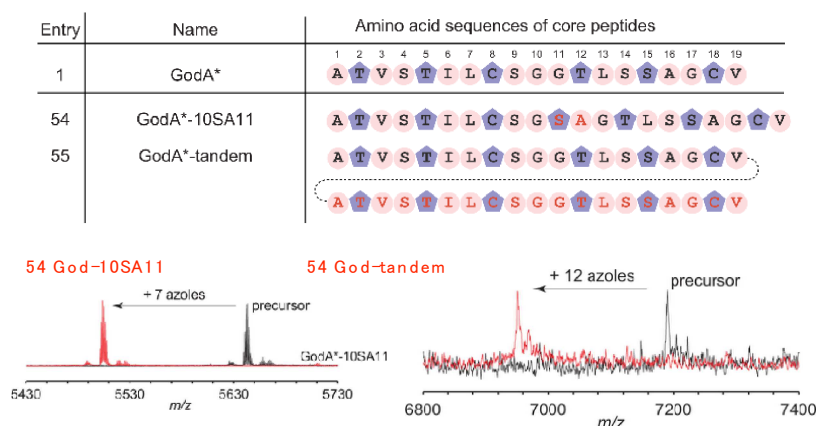


図4：人工Goadspodin



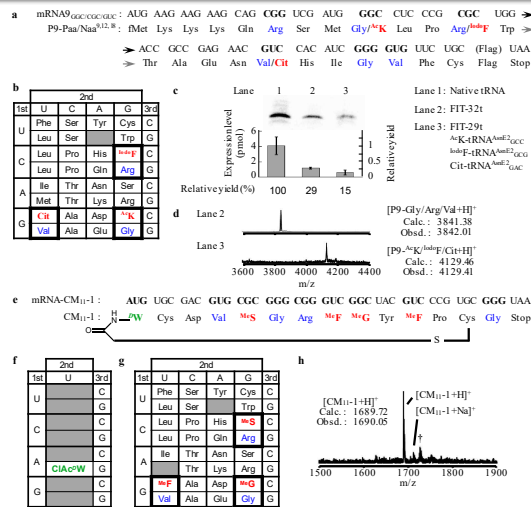
また、翻訳系の改変等から派生的に生まれてきた EF-P の認識・機能解析研究、および遺伝暗号をコドンボックス分割によって達成する新しい技術開発の成果が *Nature Communications* 誌 (doi:10.1038/ncomms11657)、*Nature Chemistry* 誌 (doi:10.1038/nchem.2446)、*Cell Chemical Biology* 誌 (doi: 10.1016/j.chembiol.2016.11.012) にそれぞれ発表された。

これらの研究は菅研が長年取り組んできた遺伝暗号リプログラミングの延長線上にある研究成果ではあるが、当然❶との組み合わせが可能であり、遺伝暗号リプログラミング技術のさらなるレベルアップも極めて重要である。

・ Y. Iwane; A. Hitomi; H. Murakami; T. Katoh; Y. Goto; H. Suga* “Expanding the amino acid repertoire of ribosomal polypeptide synthesis via the artificial division of codon boxes”, *Nature Chemistry*, 8, 317-325 (2016).

これまで遺伝暗号リプログラミングでは、20 種類の蛋白質性アミノ酸の一部を犠牲にして空コドンを作り、そこに新たに N-メチルアミノ酸等の非蛋白質性アミノ酸を当てはめざるを得なかった。本研究では、内在の tRNA を大腸菌から単離した天然 tRNA から試験管内転写 tRNA に全てを置き換えることで、コドンボックスの分割を可能にした。これにより、20 種類の蛋白質性アミノ酸を全て維持しながら、空のコドンを作ることが可能になり、最大に 3 種類の異なる非蛋白質性アミノ酸をコドン表の中に新たに配置することに成功し、特殊ペプチドを翻訳合成できることを示した (図 5)。

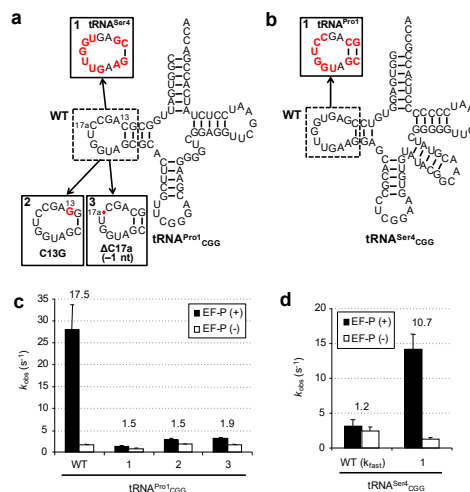
図5：コドンボックス人工分割による特殊大環状ペプチドの合成



・ T. Katoh, I. Wohlgemuth, M. Nagano, M. V. Rodnina, H. Suga* “Essential structural elements in tRNA^{Pro} for EF-P-mediated alleviation of translation stalling”, **Nature Communications**, May 24; 7, 11657 (2016).

プロリン (Pro) は極めて遅い翻訳伸張反応であり、特に連続する場合は翻訳が途中で止まってしまう未成熟なペプチドが合成されてしまう。EF-P はその速度を速める翻訳因子として機能するが、EF-P が何を認識し、どのような分子機構で速度を上げているかはわかっていなかった。本研究では、EF-P が Pro の tRNA の D-arm 構造を認識することで速度を上げていることを明らかにした (図 6)。この研究は EF-P に関する基礎研究であるが、この実験で得た知見をもとに後に新たな人工 tRNA の開発に至った。この tRNA の開発により、D-アミノ酸の連続導入が飛躍的に向上した。

図6：EF-PとtRNA^{Pro}のD-armとの相互作用がProの伸張を促進

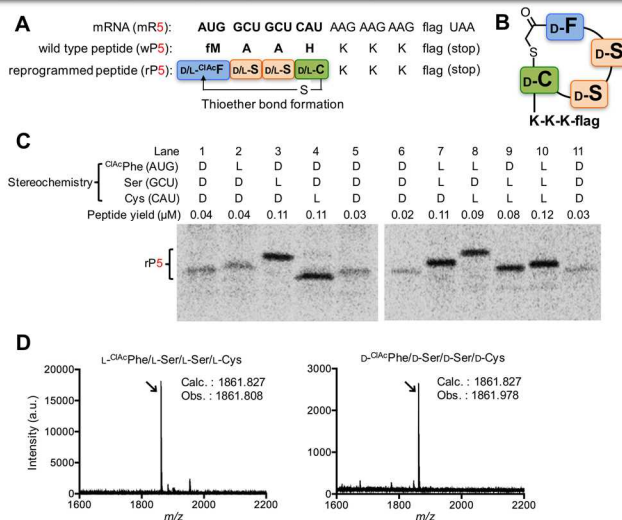


・ T. Katoh, K. Tajima, H. Suga * “Consecutive Elongation of D-Amino Acids in Translation”, **Cell Chemical Biology**, 24, 46-54 (2017).

これまでの翻訳系では、ペプチド鎖へ D-アミノ酸を連続導入することは不可能であった。この論文では、tRNA の改良と翻訳系のタンパク因子 EFG の濃度を最適化することで、D アミノ酸の連続導入を実現した画期的な成果である。この成果により、いくつかの D-アミノ酸 (D-Ser, D-Cys, D-His, D-Ala, D-Phe) を連続で導入することが可能になり、これらの D-アミノ酸を含む特殊環状ペプチド

ライブラリー構築を可能とする分子技術の道を拓いた(図 7)。この研究は最近になり、さらなる発展を遂げ、D-アミノ酸の連続導入効率を10倍程度向上することに達成し(特許作成中、論文投稿中)、現在 D-アミノ酸を含む特殊環状ペプチドライブラリー構築に挑んでいる。

図 7 : D-アミノ酸の連続導入による特殊環状ペプチドの合成



§ 4 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 11 件)

1. R. Watanabe, N. Soga, D. Fujita, K.V. Tabata, L. Yamauchi, K.S. Hyeon, D. Asanuma, M. Kamiya, Y. Urano, H. Suga*, H. Noji "Arrayed lipid bilayer chambers allow single-molecule analysis of membrane transporter activity" **Nature Communications** 5, 4519 (2014). doi: 10.1038/ncomms5519
2. T. Katoh, I. Wohlgemuth, M. Nagano, M. V. Rodnina, H. Suga* "Essential structural elements in tRNA^{Pro} for EF-P-mediated alleviation of translation stalling", **Nature Communications**, May 24; 7, 11657 (2016). doi:10.1038/ncomms11657
3. Y. Iwane; A. Hitomi; H. Murakami; T. Katoh; Y. Goto; H. Suga* "Expanding the amino acid repertoire of ribosomal polypeptide synthesis via the artificial division of codon boxes", **Nature Chemistry**, 8, 317-325 (2016). doi:10.1038/nchem.2446
4. K. Futai, N. Terasaka, T. Katoh, H. Suga* "tRid, an enabling method to isolate previously inaccessible small RNA fractions", **Methods**, 106, 105-111(2016). DOI: 10.1016/j.jymeth.2016.04.033
5. Y. Goto, H. Suga* "A posttranslational cyclodehydratase, PatD, tolerates sequence variation in the C-terminal region of the substrate peptides", **Chemistry Letter**, 45, 1247-1249 (2016). <http://dx.doi.org/10.1246/cl.160562>
6. N. Terasaka, K. Futai, T. Katoh, H. Suga* "A human microRNA precursor binding to folic acid discovered by small RNA transcriptomic SELEX", **RNA**, 22, 1918-1928 (2016). doi:10.1261/rna.057737.116
7. S. A. K. Jongkees, S. Umemoto, H. Suga* "Linker-free incorporation of carbohydrates into *in vitro* displayed macrocyclic peptides", **Chemical Science**, 8, 1474-1481 (2017). doi:10.1039/C6SC04381J.
8. T. Katoh, K. Tajima, H. Suga* "Consecutive Elongation of D-Amino Acids in Translation", **Cell Chemical Biology**, 24, 46-54 (2017). Doi: 10.1016/j.chembiol.2016.11.012
9. T. Ozaki, K. Yamashita, Y. Goto, M. Shimomura, S. Hayashi, S. Asamizu, Y. Sugai, H.

- Ikeda, H. Suga* and H. Onaka "Dissection of goadsporin biosynthesis by *in vitro* reconstitution leading to designer analogs expressed *in vivo*" **Nature Communications** Feb. 6, 14270 (2017). Doi: 10.1038/ncomms14207
10. S.A. Jongkeess, S. Caner, C. Tysoe, G.D. Brayer, S.G. Withers, H. Suga* "Rapid discovery of potent and selective glycosidase-inhibiting de novo peptides" **Cell Chemical Biology**, (2017) 24, 381-390. Doi: 10.1016/j.chembiol.2017.02.001
 11. A. Kawamura, M. Münzel, T. Kojima, C. Yapp, B. Bhushan, Y. Goto, A. Tumber, T. Katoh, O.N. King, T. Passioura, L.J. Walport, S.B. Hatch, S. Madden, S. Müller, P.E. Brennan, R. Chowdhury, R.J. Hopkinson, H. Suga*, C.J. Schofield "Highly selective inhibition of histone demethylases by de novo macrocyclic peptides" **Nature Communications**, Apr. 6, 14773 (2017). Doi: 10.1038/ncomms14773
 12. "Ribosomal synthesis and folding of peptide-helical aromatic foldamer hybrids." J.M. Rogers, S. Kwon, S.J. Dawson, P.K. Mandal, H. Suga* and I. Huc **Nature Chemistry**, 10, 405-412 (2018). Doi: 10.1038/s41557-018-0007-x.
 13. T. Passioura, H. Suga* "A RaPID way to discover nonstandard macrocyclic peptide modulators of drug targets" **Chemical Communications**, 53, 1931-1940 (2017).
 14. R. Obexer; L.J. Walport; H. Suga "Exploring sequence space: harnessing chemical and biological diversity towards new peptide leads." **Current Opinion in Chemical Biology**, 38, 52-61 (2017)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

15. T. Morioka; N.D. Loik; C.J. Hipolito; Y. Goto; H. Suga* "Selection-based discovery of macrocyclic peptides for the next generation therapeutics" **Current Opinion in Chemical Biology**, 26, 34-41 (2015)
16. S.A.K. Jongkees; C.J. Hipolito; J.M. Rogers; H. Suga* "Model foldamers: applications and structures of stable macrocyclic peptides identified using *in vitro* selection" **New Journal of Chemistry**, 39, 3197 (2015).
17. J.M. Rogers; H. Suga*, "Discovering functional, non-proteinogenic amino acid containing peptides using genetic code reprogramming", **Organic Biomolecular Chemistry**, 13, 9353-9363 (2015).
18. N. Terasaka; Y. Iwane; A.S. Geiermann; Y. Goto; H. Suga*, "Recent developments of engineered translational machineries for the incorporation of non-canonical amino acids into polypeptides", **International Journal of Molecular Sciences**, 16, 6513-6531 (2015).
19. R. Maini; S. Umemoto; H. Suga* "Ribosome-mediated synthesis of natural product-like peptides via cell-free translation." **Current Opinion in Chemical Biology**, 34, 44-52 (2016).

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 10 件、国際会議 43 件)

2017年

1. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、AsiaTIDES Plenary Lecture, Kyoto, Japan, 2/21, 2017
2. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Gordon Research Conference, Translation Machinery in Health & Disease, Houston, USA, 3/22, 2017

3. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Symposium and celebrations of the 25th anniversary of the Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie, Berlin, Germany, 7/1, 2017
4. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、9th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products, Lake Arrowhead, California, USA, 6/3, 2017
5. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Dutch peptide symposium 2017, Eindhoven, Netherlands, 6/8, 2017
6. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、2017 Bioorganic Chemistry Gordon Conference, Andover, New Hampshire, USA, 6/15, 2017
7. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、American Peptide Symposium, Whistler, British Colombia, Canada, 6/21, 2017
8. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Non-coding RNA Naito Conference, Sapporo, Hokkaido, Japan, 6/28, 2017
9. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Alfred Benzon Symposium: New Paradigm of Protein Engineering - Applications in Modern Medicine, Copenhagen, Denmark, 8/21, 2017
10. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、European Federation of Medicinal Chemistry –International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry 2017, Vienna, Austria, 8/28, 2017
11. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Berlin Science Forum, Berlin, Germany, 9/13, 2017
12. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Strasbourg, France, 9/18, 2017
13. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、International Symposium of Bioorganic Chemistry, Konstanz, Germany, 9/29, 2017
14. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Nanoscience Days 2017, Jyväskylä, Finland, 10/3, 2017
15. 菅裕明(東京大学)、特殊ペプチド創薬イノベーション、創薬懇話会2017、石川県加賀市、7/6, 2017
16. 菅裕明(東京大学)、特殊ペプチド創薬イノベーション、第28回新薬創製談話会、静岡県焼津市、7/11, 2017
17. * 菅裕明(東京大学)、Incorporating consecutive D-amino acids into peptide chain、Aminoacyl-tRNA Synthetase Meeting 2017, Florida, 10/30-11/2, 2017
18. * 菅裕明(東京大学)、Revolutionizing the discovery process of bioactive peptides、Nagoya Medal Award Symposium 2017, Nagoya, 12/22, 2017

2016年

19. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、

The 8th Takeda Science Foundation International Symposium on PharmaSciences,
大阪, Japan, 1/21, 2016

20. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides
The International RNA meeting 2016, Kyoto, Japan, 6/29, 2016
21. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Banyu-Sapporo Symposium, 札幌, Japan, 7/2, 2016
22. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural
peptides、EMBO Conference-Chemical Biology, Heidelberg, Germany, 9/2, 2016
23. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides
tRNA conference 2016, Jeju, Korea, 9/8, 2016
24. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides
Plenary Lecture in Novartis Pharma Oncology Meeting, 東京, Japan, 9/10, 2016
25. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides
Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, 仙台, Japan, 9/27, 2016
26. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
The Gold Medal Awardee Lecture, Max-Bergmann Conference 2016, Ilseburg,
Germany, 10/11, 2016
27. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
The 1st international PSL Chemical Biology Symposium, Paris, France, 12/9, 2016
28. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Symposium on the Genetics of Industrial Microorganisms GIM2016, Wuhan, China,
10/19, 2016

2015年

29. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Joint International Symposium on TGF-beta and Cancer, Tsukuba, Japan, 1/11, 2015
30. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Gordon Research Conference, High Throughput Chemistry and Chemical Biology,
New Hampshire USA, 6/18, 2015
31. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Royal Society of Chemistry; Peptide Meeting, London, UK, 7/9, 2015
32. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Plenary Lecture in National Italian Meeting of Organic Chemistry, Bologna, Italy,
9/15, 2015
33. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Aminoacyl-tRNA synthetases 2015, Barcelona, Spain, 10/18, 2015
34. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
11th Australian Peptide Conference, Kingscliff, NSW, Australia, 10/29, 2015
35. * 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Plenary Lecture, the 3rd International Conference on Circular Proteins, Brisbane,
Australia, 11/3, 2015.
36. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、大
塚製薬 Symposium of Organic Synthetic Chemistry 2015, 徳島, Japan, 11/20, 2015
37. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、
Biochemistry and Molecular Biology 2015, Symposium for Pharmaceuticals, 神戸,
12/2, 2015

38. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、PacifiChem 2015, Advances in Peptide and Protein Chemistry, Honolulu, Hawaii, USA, 12/7, 2015

2014年

39. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Plenary Lecture in AsiaTIDES: Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development, Tokyo, Japan, 2/25, 2014
40. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Japan-UK Science, Technology and Innovation symposium 2014, London, UK, 3/5, 2014.
41. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Frontier of Drug Discovery -Novel Chemistry, IVA's Conference Centre, Stockholm, Sweden, 3/3, 2014.
42. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、2014 American Association of Cancer Research, San Diego, 4/6, 2014.
43. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Bachem symposium "Macrocycles and Constrained Peptides", Basel, Switzerland, 4/9, 2014.
44. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Next Generation Protein Therapeutics Summit, San Francisco, USA, 6/5, 2014.
45. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Japanese Society of Chemical Biology, 大阪, Japan, 6/11, 2014
46. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Chemical Biology meets Drug Discovery meeting, Royal Society of Chemistry, Surrey, UK, 6/12, 2014.
47. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Pre-COST meeting "Innovation", Siena, Italy, 6/25, 2014
48. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、International Conference on Medicinal Chemistry 2014, Rouen, France, 7/1, 2014
49. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、The Origin 2014, Nara, Japan, 7/10, 2014
50. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Soyaku (drug development) seminar, 八ヶ岳, Japan, 7/23, 2014
51. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Switzerland-Japan Chemical Biology Symposium, Bern, Switzerland, 8/1, 2014
52. *菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Japanese Peptide Society Symposium, Akabori Memorial Award 2014 Lecture, 徳島, Japan, 10/22, 2014
53. 菅裕明(東京大学)、特殊ペプチド創薬イノベーション、東京大学, 東京, Japan, 11/05, 2014
54. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Cold Spring Harbor Asia "Synthetic Biology", Suzhou, China, 12/04, 2014
55. 菅裕明(東京大学)、A RaPID way to discover bioactive pseudo-natural peptides、Asian Chemical Biology Symposium, Singapore, 12/15, 2014

(4)知財出願

①国内出願 (3件)

PCT 出願に移行したため、下記を参照。

②海外出願 (3件)

1. ヘテロ環を含む化合物の製造方法、菅裕明、後藤佑樹、角田翔太郎、国立大学法人東京大学、2014/3/7、PCT/JP2014/056069
2. アゾール環を有するペプチドの製造方法、菅裕明、後藤佑樹、加藤保治、国立大学法人東京大学、2015/2/3、PCT/JP2015/052961
3. 高密度微小チャンバーアレイおよびその製造方法、野地博行、渡邊力也、菅裕明、藤田大士、国立大学法人東京大学、2014/8/21、PCT/JP2014/71585

(5)受賞・報道等

①受賞

平成 26 年 10 月	Akabori Memorial Award 2014, 日本ペプチド学会
平成 27 年 4 月	科学技術分野の文部科学大臣表彰「科学技術賞・研究部門」
平成 28 年 4 月	読売テクノフォーラム・ゴールドメダル賞 2016
平成 28 年 10 月	Max Bergmann Medal 2016, Germany
平成 28 年 11 月	日本イノベーター大賞 2016 特別賞
平成 28 年 12 月	名古屋メダル 2017 シルバー

② マスコミ(新聞・TV等)報道

研究代表者の菅は、マスコミ等に取りあげられることは多々ありますが、それを業績の一部と考えないポリシーを持っているため、ここでは記載を遠慮いたします。ご理解頂ければ幸いです。

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2016 年 5 月 28日	読売テクノフォーラムゴールドメダル受賞講演会	東京、日本プレスセンター10階大ホール	約 200 人	読売テクノフォーラムゴールドメダルの受賞東京講演会で、一般聴衆向けに行った。
2016 年 7 月 18日	読売テクノフォーラムゴールドメダル受賞講演会	大阪、読売大阪ビルホール	約 50 人	読売テクノフォーラムゴールドメダルの受賞大阪講演会で、一般聴衆向けに行った。
2017 年 3 月 2 日	公益本田財団主催の懇談会講演会	東京、コートヤード・マリオット東武銀座ホテル	約 150 人	公益本田財団に関連した学識経験者、政府関係者、研究機関関係者、ホンダ役員 OB 向けの講演会ではあるが、講演が収録され、NHK ラジオで 2 度放送された。

§ 6 最後に

CREST 分子技術は、研究代表者の菅にとっては、基礎技術開発を中心に行うことのできる極めて重要な研究事業であった。AMED 等の事業では応用研究を中心にしており、他の研究事業とは一

線を描いている。研究計画内容は非常に挑戦的であったため、当初の計画通りに必ずしも全てが進んだわけではないが、それでも多くのインパクトのある研究成果を論文化できたこと、また新技術の実証までたどり着き今後技術の成熟に向けた段階に入ったこと、は自己評価的として満足できる成果と言える。技術の実証が十分できれば、「擬天然物創薬」という新たな創薬分野の開拓につながると確信している。今後、技術開発をさらに進める研究予算の枯渇が心配ではあるが、できる限り継続して技術の成熟化に努め、実用化レベルに到達した時点でペプチドリーム社、あるいは新たなバイオベンチャーの創業を視野に入れていきたい。