

平成 26 年度 事業 計画 書

公益財団法人 野口研究所

公益財団法人野口研究所は 1941 年に、旧日室コンツェルンの創始者故野口遵が全私財を投げうって設立した、70 年以上の歴史をもつ研究所である。設立趣旨は「化学工業の振興を期するため、諸般の研究並びに調査を行うとともに広く重要な研究に対し援助をなし、なお研究者の養成、発明・考案の工業化にも力を注ぐ…」となっている。この精神を尊重しつつ、今の時代のアンメットニーズ(満たされていない社会ニーズ)にこたえるような基礎的研究と人材育成を目的として公益のための事業を進めている。

研究開発では、糖鎖バイオロジー分野を軸とした研究が中心になっている。本分野の研究は、当研究所における第二次大戦後の資源のない日本に貢献すべく森林資源を利用する木材の化学の研究がスタートになっている。そこで蓄積されたセルロースなどの知見をベースに糖類の合成研究・構造決定研究を続け、野口研究所固有の技術として蓄積してきた。バイオサイエンスの飛躍的な進展に伴い、糖鎖が生命システムに重要な役割を果たしてきていることが解明されてきている。なかでも、抗体医薬に代表されるバイオ医薬品等で糖鎖の役割に注目が集まり、糖鎖の研究も新しい時代に入って来ている。幅広い応用分野が開けそうで、新たな活動の時期に入ったと認識しており、平成 22 年度より実際の研究活動に反映させてきた。今年度も引き続き、糖タンパク質合成をベースとした技術を展開し、糖タンパク質標品の糖鎖を自由にデザインする技術に結実させてゆきたいと思っている。そして新たに、これらで培ってきた技術と経験の当然の出口として、疾患と糖鎖修飾の関わりに関する研究にも力を入れ、疾病克服の一翼を担うことを目指してゆくつもりである。

更に、触媒研究も白金を使わない電極の開発等、環境負荷の低減に資する研究を継続する。また、当研究所で長年取り組んできた、溶媒・廃棄物による環境負荷の少ないと期待されるフルオラス科学も糖鎖合成や触媒反応の研究において固有技術の一つとして役立っている。

平成 26 年度も前年度同様、当研究所の原資のおよそ 85%を糖鎖研究、15%を触媒研究とする。

これらのターゲットも時代の要請の変化に合わせて出世魚のように変身してゆくのが当然だと思っている。唯我独尊に陥ることをいましめつつ、創始者野口遵の志のように、その時代の要請にこたえる研究において不可欠の役割を果たしてゆくことが使命である。

研究成果は学会報告、論文投稿を実施するとともに、取得特許をホームページに掲載、及び野口研究所時報に掲載し配布するなどして、成果を広く使っていただく事を目指して活動している。

一方、単独でできることには限りがある。当研究所のレベル維持向上にも大切な事でもあるので、国家

プロジェクトへの参画、公的機関や企業との共同研究も積極的に進めてゆく。

研究助成事業は、今年度も挑戦的な若手研究者を支援する、野口遵研究助成事業を継続する。産業応用までには課題も多く短期的な産業有用性が見えにくいものであっても、ロジックはしっかりしていて、実現できた場合の学術性や発展性が強く期待される研究で、他の助成制度にかかりにくいような研究を優先的に助成してゆこうと考えている。

人材の育成については講師派遣、卒業研究生受け入れをこれまでどおり実施し、その他の活動として今年度も学会活動補助、見学会を実施する。

財政面は債券運用収益を柱として、寄付金・公的機関からの競争的助成金を充当している。運用収入は円安効果により、前年度予算比若干の増収を見込んでいるが、研究支出を十分支える金額には至っておらず、更に消費税増税の影響もあり、前年度に引き続き研究の選択と集中を図り、経費削減を継続して収入に見合った予算とした。

事業の内容

1. 研究事業

1-1 糖鎖研究

糖鎖を自由にデザインした糖タンパク質が合成できれば、学問的には糖鎖の構造と機能の相関や、バイオ医薬品等の開発、改良ターゲットの明確化が期待できると考え検討している。いわゆるバイオ医薬品は CHO に代表される動物細胞を利用しタンク培養により製造されている。抗体医薬の場合、10g/L の高い最終生産物濃度に達し、精製も容易になってきており、動物細胞を用いたバイオ医薬品の製造プロセスはほぼ完成されている。しかし、生きた細胞を用いる為、生物反応特有の不確定性や不均一性は避けられない。動物細胞で製造されたバイオ医薬品(糖タンパク質)ではタンパク質部分は同じだが付加される様々な糖鎖構造の違いが薬効や安全性に大きく影響する事が明らかとなり、2012 年 2 月の FDA のガイドラインでも多様性のある糖鎖構造を定量的に分析し、どの糖鎖構造がどの割合で含まれるのかを明らかにするよう求められてきている。平成 23 年度 HGP(Homogeneous GlycoProtein) プロジェクトを立ち上げ、糖鎖リモデリングによる均一な糖鎖を持つ糖タンパク質合成技術の確立を目指してきた。糖鎖リモデリング法とはまず酵素反応を利用して、糖タンパク質の糖鎖を切除し、均一なタンパク質部分を調製する(これをアクセプターと呼ぶ)。一方、別途人為的に調製した任意の糖鎖を用意し(これをドナーと呼ぶ)、

このアクセプターとドナーを酵素を用いて人為的に連結する。これにより、任意の糖鎖構造を持った均一な糖タンパク質を自由自在に合成できる。又、一般的にCHO細胞から製造された糖タンパク質を用いてアクセプターを調製すると、根元にフコースを持つ(コアフコースと呼ぶ)アクセプターがメインとなる。コアフコースの有無により、制癌活性が 100 倍異なるとの報告もあるのでコアフコースの有無も構造活性相関の重要な要因になる事がわかってきている。そこで我々はもともとコアフコースを持たない糖タンパク質のみ合成するカイコに着目し、カイコで合成された糖タンパク質を(株)免疫生物研究所から入手する事にした。これにより、コアフコースのないアクセプター調製にも目途がたった。今後、これらの技術を推し進め、種々のドナー糖鎖を調製する事と、コアフコースの有無の両方のアクセプターを調製する事で種々の均一糖タンパク質標品の調製を可能にする様な技術へと仕上げていきたい。

糖鎖有機化学研究室: 糖・複合糖質・糖タンパク質合成に向けた、有機合成・酵素合成の要素技術研究を行っている。今年度は

- ① HGP プロジェクトにおいて糖鎖ドナーの合成を行う。
- ② フルオラス合成法による迅速糖鎖合成法の開発を行う。また、フルオラスケミストリーの新規活用法の探索も行う。
- ③ 生化学的知見に有用な糖質誘導体の合成を行う。
- ④ 脱保護が容易な (Acid-labile) 糖水酸基保護基を用いた糖ペプチド合成法の開発を行う。
- ⑤ 糖鎖技術の普及に向けて、分野の異なる研究者を含め糖質研究をサポートする「糖質科学支援システム」“グライコナビTM”の開発を行う。また、糖鎖構造リポジトリの基盤となる、糖質構造の文字列表記を次世代 Web に対応させた「Web3.0 Unique Representation of Carbohydrate Structure: WURCS」の開発を行う。

糖タンパク質工学研究室: 癌の進行・進展に伴う糖鎖構造変化を捉え、その病態形成に果たす役割、構造変化を来す分子機構を解明する事により有用なバイオマーカー更には治療薬開発における新たな標的分子の発掘を目指す。

- ① LDN 含有 PSA の診断マーカーとしての有用性を検証すべく LDN 抗体取得し、EIA 系を構築する。
- ② LDN 構造が癌の進行、進展に果たす役割を解析する。
- ③ GalNAc-DSLc4 及びその合成酵素が腎癌の悪性化に果たす役割を解析する。
- ④ HGP プロジェクトにおいてアクセプターの調製法及び糖転移反応条件を確立する。

糖鎖生物学研究室: 糖鎖とペプチドを遊離せず糖鎖付加位置情報を含む糖タンパク質の MS による分析技術研究。糖ペプチドをプレート上で直接ピレン標識し高感度 MALDI-TOF-MS を本研究室で開発。また、糖ペプチドを安定同位体ベンゾイル基で標識し、比較定量法を開発。今年度は

- ① 一層の高感度化および高再現性の追求
- ② バイオ医薬品や HGP プロジェクトで合成した糖タンパク質の品質管理・規格化への展開
- ③ その他の翻訳後修飾解析にも応用して阻害剤の作用メカニズムやスクリーニングに展開
- ④ 上記技術の MS スペクトルから糖ペプチド構造を推定するソフトウェアのバージョンアップおよび ESI-MS データでの検討

HGP プロジェクト:研究室横断的に力を結集し、均一な糖鎖構造を持つ糖タンパク質を合成する技術確立を進めるプロジェクト。今年度は

- ① 各種Endo酵素を用い GlcNAc 糖鎖のみが付加したアクセプター糖タンパク質を大量に調製する。
- ② 選択した糖タンパク質医薬品で均一な糖鎖構造を持つ糖タンパク質を合成する。
- ③ 3本鎖、4本鎖糖鎖ドナーの合成を開始する。

1-2 触媒研究

ナノ・メソポーラス材料研究室:ナノポーラス・メソポーラスを切り口とした機能性材料の技術開発。

今年度から

- ① グルコースの酸化反応によるアジピン酸製造における高選択性触媒の研究開発は期待していた性能に届かず中止する。
- ② メタンからの新規な化学品製造プロセスの開発を目指して、メタンを高収率で活性化できる触媒の探索研究を開始する。
- ③ 燃料電池用非白金系電極材の研究開発では、ダイマー構造を有する多孔性配位高分子触媒の更なる活性化向上のための研究開発を行う。

機能性材料研究室:フルオラス技術を武器とする合成研究。酵素反応の工業利用を目的に、酵素固定の検討を行っている。今年度は、

- ① 酵素のフルオラス化条件改良により、繰り返し時の酵素活性低下を抑制する。
- ② フルオラスメソポーラスシリカへの酵素固定により、酵素の活性保持(安定化)を図る。
- ③ ①または②の効果が確認できたら、他の酵素(実用酵素)への展開を図る。

1-3 その他

当研究所ではフルオラス科学の研究振興においても国内の中心的な役割を担っている。フルオラス科学は化学合成の精製工程を短縮でき、糖鎖の効率的合成には有効な化学合成手法である。当研究所は糖鎖研究を行う中で当化学の研究をスタートし、研究の成果をベースに、触媒、糖鎖研究のための情

報交換とフルオラス科学の普及啓蒙の目的で、平成 14 年野口フルオラスプロジェクトを立ち上げてフルオラス科学研究の専門家を招請し、シンポジウムを開催してきた。この野口フルオラスプロジェクトに賛同した大学の先生方の参画を得て、平成 20 年当研究所が中心になり、更にフルオラスの化学合成以外の適用も目指してフルオラス科学研究会が発足した。当研究所は、情報交換の場の重要性から、フルオラス科学研究会シンポジウムの活性化に尽力している。研究会では前年度にフルオラスの定義を改定し、日本フッ素化学会との連携を強め、ホームページの相互リンクから開始した。今年度は連携をさらに深めていく。又、フルオラス科学の新規活用法の探索を模索していきたい。

1-4 国家プロジェクトへの参画及び外部機関との共同研究

(競争的委託研究事業)

- ・ 科学技術振興機構(JST)研究成果展開事業 (先端計測分析技術・機器開発プログラム)
研究開発課題：MSn スペクトルによる糖鎖構造推定ソフトウェアの製品化

(共同研究)

- ・ 旭化成株式会社
- ・ 旭化成ファーマ株式会社
- ・ 千葉大学大学院融合科学研究科 (西田芳弘教授)
- ・ 株式会社伏見製薬所
- ・ 石川県立大学生物資源工学研究所(山本憲二教授)
- ・ 鹿児島大学大学院(米澤傑教授)
- ・ 株式会社高分子加工研究所
- ・ 株式会社高分子加工研究所/JNC 株式会社
- ・ 株式会社免疫生物研究所
- ・ 長岡技術科学大学 (古川清教授)
- ・ 名古屋大学大学院医学系研究科(古川鋼一教授)
- ・ 日本大学医学部泌尿器科学講座(高橋悟主任教授)
- ・ 大阪府立成人病センター(井上正宏部長) / (株)REI メディカル
- ・ ライフィクス株式会社
- ・ 信州大学大学院医学系研究科(中山淳教授)
- ・ 東北大学未来科学技術共同研究センター(宮本明教授)
- ・ 東北大学大学院工学研究科(正田晋一郎教授)
- ・ 東北薬科大学分子生体膜研究所(井ノ口仁一教授)

- ・ 東海大学工学部応用化学科(稲津敏行教授)
- ・ 東京都健康長寿医療センター研究所老化機構研究チーム(遠藤玉夫研究部長)
- ・ 株式会社豊田中央研究所
- ・ 山口大学大学院医学系研究科(小賀厚徳講師)

2. 研究助成事業

設立趣旨に則り、平成 21 年度より、野口遵研究助成金制度を立ち上げた。国内大学又はそれに準ずる研究機関の若手研究者を対象にし、平成 25 年度もライフサイエンス、グリーンサステイナブルケミストリー、エネルギー、電子材料の分野の4課題で募集し、2月上旬に開催された選考委員会において 207 件の応募の中から 15 件を選考した。

この研究助成金制度は今年度も継続する。今年度は更に、過去助成者のフォローと本制度の振興のため、助成金原資分割による「野口遵賞(仮称)」を創設する。

3. 人材育成事業

設立趣旨「なお研究者の養成を図る」に則り、

- ① 大学から卒研究生、院生を受け入れての研究の指導は、今年度も継続して行う。
- ② 非常勤講師の派遣は今年度は研究員6名を要請のある大学に派遣し、化学系技術者の教育・育成に努める。

庶務関係

1. 評議員会・理事会に関する事項

5月	理事会開催
6月	定時評議員会開催
3月	理事会開催

2. 職員に関する事項

平成 26 年度の職員数は 36 名(平成 25 年度は 37 名)(役員・顧問を除く)

以上