

平成 27 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…」とその時代の要請にこたえるものとなっている。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。近年になり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。

昨年度までに糖鎖合成技術をベースとし、我々が独自に見出したものを含む各種糖鎖修飾酵素をラインナップすることでモデル糖タンパク質の糖鎖を人為的に均一改変する技術に見通しを得た。今年度はこの成果をまとめ上げるとともに他の糖タンパク質にも展開し、糖タンパク質標品の糖鎖を自由にデザインする技術へと完成させてゆきたい。バイオ医薬品の各種糖鎖構造と活性との関係を明らかにする道具として、医薬品開発に資することを狙う。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、触媒研究も方向の妥当性を評価しつつ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おり、継続的に磨いてゆく。

平成 27 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当然だと思ってい

る。唯我独尊に陥ることをいまいめつつ、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、大学等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、挑戦的な若手研究者を支援するために今年度も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くことは昨年度と変わらない。昨年度新設した「野口遵賞」については一層の存在感が得られるよう、制度をより充実させてゆく。

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、世界的に低金利であるなかで幸いにも円安の効果が大きく前年度予算比増収を見込んでいる。研究支出は、前年度に引き続き研究の選択と集中を図りながら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。これを踏まえ、バイオ医薬品標準品の供給、糖鎖構造と生理活性の機能解明の為、2011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し、コアフコースのないアクセプター調製後、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を抗体医薬トラスツマブを例として確立した。今後、こうして合成した均一な糖鎖を持つ糖タンパク質の物性・機能を調べていく事とこれらの技術を推し進める為の道具としての酵素・ドナーを各種揃える事、及び他の糖タンパク質への展開を考えていく。又、まだ技術開発が残されているコアフコース有のアクセプター調製も技術確立し、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く。

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供与体(ドナー)の合成を行う。
- ② 生化学的知見に有用な糖質誘導体の合成を行う。
- ③ Acid-labile な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。
- ④ 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™」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。
- ⑤ フルオラスケミストリーの新規活用法の探索を行う。

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 抗 LDN 抗体を取得し、ELISA系を立ち上げ、LDN 糖鎖含有PSAの診断マーカーとしての有用性を検証する。
- ② LDN 糖鎖による乳癌進行抑制メカニズムを解析する。
- ③ GalNAc-DSLc4 及びその合成酵素と腎癌悪性化との関連を解明する。
- ④ HGP プロジェクトにおいてHGP調製法の最適化を行う。また、取得したHGPの生物活性評価系を立ち上げ、糖鎖構造と生物機能の相関を解明する。

糖鎖生物学研究室:糖鎖とペプチドを遊離せずアミノ酸配列情報および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を推進している。これまで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 を本研究室で開発した。また、糖ペプチドを安定同位体ベンゾイル基で標識し、比較定量法を開発した。これらの技術をさらに向上させていくと同時に、様々な糖タンパク質のグリコフォーム(アミノ酸配列は同一で異なる糖鎖を有する)を明らかにし、明確な構造に立脚した糖タンパク質の機能を解明する。

- ① 新規材料による簡便で再現性のよい MS 測定方法を開発する。
- ② LC-MS/MS による PSA 糖ペプチドの定量法の開発および前立腺がんとグリコフォームの相関を解析する。
- ③ HGP プロジェクトで合成した糖タンパク質の構造を明らかにし、反応条件の検討や品質の管理へ応用する。
- ④ バイオ医薬品や細胞由来糖タンパク質のグリコフォームを解析し、より高い機能を有するグリコフォームをデザイン・創製する。

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 合成した均一な糖鎖構造を持つ糖タンパク質の物性・機能を調べる。
- ② 本プロジェクトから得られた知見・技術を公開し、均一な糖鎖構造を持つ糖タンパク質 の有用性の範囲を広げる(ターゲット糖タンパク質を増やす並びに共同研究の推進)。
- ③ 大量調製に向けての酵素・ドナー作成と基盤技術の確立。より複雑な糖鎖改変技術の確立の為の新規酵素の探索並びに新規ドナーの作成を行う。

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・メソポーラス及びナノ薄膜・粒子を切り口とした機能性材料

の技術開発を行っている。今年度は、

- ① 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継続する。
- ② 燃料電池用非白金系電極触媒材料の研究を引き続き実施する。白金系触媒と同等以上の活触媒性発現を目指して新規触媒材料の探索研究を実施する。

機能性材料研究室:フルオラス等のフッ素化学技術を武器とする合成研究。

今年度は、

- ① 酵素のフルオラス化による固定化研究は、繰り返し時の酵素活性低下を抑制しきれなかったことから中止する。
- ② 燃料電池用膜原料モノマーの、新規合成プロセスの研究開発を開始する。

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、2002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、2008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。研究会では体制を一新し、新会長のもと、ホームページにフルオラストピックスの掲載を開始した。又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も行っている。今年度は引き続き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 大学等公的機関及び企業との共同研究

(競争的委託研究事業)

- ・ 科学技術振興機構(JST)ライフサイエンスデータベース統合推進事業〔統合化推進プログラム〕

(共同研究)

- ・ 旭化成株式会社
- ・ 旭化成ファーマ株式会社

- ・ 株式会社高分子加工研究所
- ・ 株式会社免疫生物研究所
- ・ 大阪府立病院機構(井上正宏部長)
- ・ 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)
- ・ 東京大学大学院新領域創成科学研究科(菅野純夫教授・植田幸嗣)
- ・ 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(遠藤玉夫副所長)
- ・ 株式会社豊田中央研究所
- ・ 理化学研究所(山口芳樹)
- ・ 創価大学工学部(木下聖子教授)
- ・ 慶応義塾大学先端研 GSP センター(高柳淳講師)
- ・ 工学院大学工学部環境エネルギー化学科(高羽洋充教授)
- ・ ライフィックス社

2. 研究助成事業

2009 年度より野口遵研究助成金を始めた。本助成金は、国内の大学またはそれに準じる研究機関に所属する39歳以下の若手研究者を対象に、ライフサイエンス、環境資源、エネルギー、電子材料の各分野で募集し、2014 年度は212件の応募の中から12件に助成金を贈呈した。

本助成金の採択者は6年間で延べ84人となった。過去の採択者のその後の調査では、職位の上がった研究者、各種の賞の受賞者も多くみられ若手研究者の研究を助成するという本助成金の趣旨にそった成果が得られつつある。

2015 年度も野口遵研究助成金を継続する。

2-2 野口遵賞

平成26年度「野口遵賞」を新設した。「野口遵賞」の設置目的は、過去の助成者の中から、特に優れた実績をあげている研究者に贈呈し、更なる研究の発展を支援することである。平成21年度、22年度、23年度の採択者43名から1名に「野口遵賞」を贈呈した。平成27年度は、平成23年度、24年度の採択者の中から1名に「野口遵賞」を贈呈する計画である。

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27年度の職員数は38名(平成26年度は36名)(役員・顧問を除く)

以上