

事業報告書

平成 28 年 4 月 1 日から

平成 29 年 3 月 31 日まで

事業の大要

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。

研究開発事業では、糖鎖バイオロジー分野を中心に、機能性材料研究も継続している。2016 年度は当研究所の原資のおよそ 85%を糖鎖研究、15%をナノ材料・機能性材料研究に配置した。

活動の中心である糖鎖研究においては、糖鎖合成、糖鎖分析、各種糖鎖修飾酵素の取得と活用など、これまで培ってきた技術の集大成として、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（糖鎖リモデリング技術）の構築を進めてきた。今年度までに、まとまった量の均一糖鎖を有する糖たんぱく質を得ることにある程度道筋をつけられたことは、それをベースとする応用展開や解析に新たな道を開くものであった。この技術が評価され、国立医薬品食品衛生研究所からの要請で共同研究も始まっている。この技術は合成、バイオ、解析のきめ細かな連携で進化する。進めば進むほど技術とノウハウが蓄積し、野口研究所の固有技術に育ってゆく可能性が高く、大切にしたい。そして、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や糖構造を有する生理活性物質の探索研究にも継続して力を入れ、疾病克服の一翼を担うことを目指している。昨年度に引き続き、都立健康長寿医療センター研究所のパートナーとして参加した筋ジストロフィー症の原因解明研究において役割を果たすことができた。

機能性材料研究では、これまで非白金電極の開発や CO₂の有効活用など触媒技術を中心に探索研究を進めてきたが、本格展開のきっかけはつかめていない。来年度からは触媒にとらわれず、環境・エネルギー分野に資する研究を目指しテーマを開拓してゆくこととした。

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は糖鎖合成等の研究において固有技術の一つとして役立っている。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。

研究助成事業は、挑戦的な若手研究者を支援するために野口遵研究助成事業を継続している。本年度は「ライフサイエンス」、「エネルギー・資源・環境」及び「豊かな生活」の 3 課題で募集し、164 名の応募の中から 13 名に助成金を授与した。また、本年度の野口遵賞は 2012 年度の助成者である名古屋大学の瀬川泰知氏に贈呈した。受賞講演は「ナノカーบอนを指向した湾曲芳香族炭化水素の合成化学」であった。瀬川氏の研究は明瞭に過去の弊所助成が発展の礎となっていた。今年度で 9 年目を迎えたが、ようやく花が開いてきた感がある。

人材の養成については講師派遣、卒業研究生受け入れを継続して実施した。

平成 27 年 8 月の理事会で決議し、建設を進めていた新研究棟は、予定通り平成 28 年 8 月末に完成した。9 月に引っ越し、10 月より新しい研究棟での研究が順調にスタートしている。

財政面について、当研究所の運営費は資金運用収入を柱に寄付金、公的機関からの競争助成金等で賅っている。

2016 度の収入は、資金運用利息がマイナス金利に加え前半の豪ドル安の影響で前年度比 69 百万円減収となった。一方支出においては、新研究棟の建設費は、借地権・借家権との等価交換を前提に建設を進め借地権・借家権の対価 1,901 百万円の範囲でおさまったが、新研究棟への移転に伴う通常経費外の支出が 198 百万円発生した。しかしながら、前年度に引き続き研究の選択と集中及び間接経費を中心とした経費削減に努めた結果、不足分は実質 1 億円の債券取崩しで済ませることができた。

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たタンク培養により製造されている。抗体医薬の場合、10 g/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。糖鎖に関しては混合物間での比較ではあるが、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。そこで先ず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ズマブを例として確立し、これらの成果をBioTech2015, 第34回日本糖質学会年会等にて発表、PLOS ONE 誌に報告した。

さらに、トラスツズマブ製剤中の主要糖鎖に関してはコアフコースを有し、かつ均一な糖鎖構造を持つ高純度糖鎖均一抗体の調製技術も確立した。そしてコアフコースの有無以外同一の構造を有する数種の均一糖鎖抗体間での活性比較を行い、コアフコースの存在が生物活性をほぼベーサルレベルにまで低下させる事を明らかにした。即ち、製剤中10~15%しか含まれないコアフコース非含有トラスツズマブが活性本体である事をつきとめた。今後は他の抗体へ技術適用するとともに酵素・ドナーのラインアップ拡充検討を推し進め、バイセクティング糖鎖、多分岐糖鎖等を含めた製剤中のマイナー糖鎖構造に関してもリモデリングによる均一化を図り、構造活性相関データを網羅する。さらには他の糖タンパク質への応用展開を考えていく。

一方、鹿児島大の丸山教授らにより澱粉の酵素分解物である単糖1,5AF(1,5-Anhydro-D-fructose)が*in vitro*で様々な刺激による炎症惹起経路として知られるインフラマソーム活性化経路を阻害する事が示され、更には未だ高用量ではあるが敗血症のマウスモデルで効果を示す事が見出された。そこで我々は、本単糖の敗血症治療薬候補としてのポテンシャルを見極めるべく各種1,5AF誘導体の合成及び評価を鹿児島大と共同で数年前から実施する事とした。研究室横断的プロジェクト(APプロジェクト)を立ち上げ、評価系の整備、新規誘導体合成に取り組んできている。現在までに*in vitro*で1,5AFの数千倍のインフラマソーム阻害活性を示す高活性化化合物を取得してきたが*in vivo*での明確な薬効確認に至っていない。引き続き、高活性誘導体の探索研究を実施するとともに、特に薬効評価モデルの検討に注力し、新薬候補としてのポテンシャルを見極めていく。

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。

(2016年度の年初計画)

- 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 APプロジェクトにおいてインフラマソームを阻害する新規高活性物質の創製を行う。
- ③ 生化学的知見に有用な糖質誘導体の合成を行う。
- ④ 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。
- 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™”の開発を行う。また、国際糖鎖構造リポジトリ(GlyTouCan)の開発と、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。
- ⑥ 糖鎖転移活性を利用した位置選択的なタンパク質のPEG化法の開発を行う。
- ⑦ フルオロアルキル基含有糖鎖プローブを用いる糖鎖抗原作成を行う。

(今期の成果)

- ① 種々の糖鎖オキサゾリンドナーの合成・供給を行った。また、卵黄より得られるSialylglycopeptide(SGP)を出発原料とし、新たな糖鎖ドナーであるGN1a-oxaとGN1b-0xaの合成の検討を行った。更に、ウシのリボヌクレアーゼBから高マンノース型糖鎖のM5-OHを

調製し、M5-oxa ドナーの合成も行った。

- ② インフラマソームを阻害する物質として3種類の新規化合物を合成した。
- ③ α -ジストログリカン糖鎖は、筋細胞膜構造の安定化に必須な膜たんぱく質である筋ジストログリカン上に存在している。最近、FKTN と FKRP が GlcNAc・1-4Man 型 α -ジストログリカン糖鎖の生合成経路に関与していることが報告された。そこでこれらの酵素の構造解析、及び構造解析のための基質として Core M3 糖ペプチドの化学合成を行った。
- ④ α -Fuc 結合が安定な酸処理条件を見出し、Acid-labile な Boc 基を糖水酸基保護基として用い、Fuc・1-6GlcNAc 残基を有する糖ペプチドの合成を行った。
- ⑤ グライコナビの拡充として新たに糖タンパク質データベースの開発に着手した。また、JST・ライフサイエンスデータベース統合推進事業「糖鎖統合データベースおよび国際糖鎖構造リポジトリの開発」では、国際糖鎖構造データリポジトリシステムの開発、糖鎖構造データの標準化の基盤技術である国際糖鎖標準表記法 (WURCS :: Web3.0 Unique Representation Carbohydrate Structures) の開発を行った。
- ⑥ 本研究では、PEG 化糖オキサゾリンをドナーとして用い、エンド- β -N-アセチルグルコサミンダーゼによる糖鎖転移反応を利用したタンパク質の位置選択的な PEG 化法の開発を行っている。昨年度はモデル実験として、単糖誘導体に対する PEG 化糖オキサゾリンドナーの転移反応が進行することを確認した。本年度は転移生成物についての構造解析を行った。その結果、新たに生成したグリコシド結合が β (1 \rightarrow 4) であることが明らかになった。次にタンパク質を用いた検討として、モガリズマブ (抗 CCR4 抗体)、及びカイコ絹糸腺産生トラスツズマブ (抗 HER2 抗体) を用い、本 PEG 化法による位置選択的 PEG 化について検討を行った。その結果、Asn297 上の N-アセチルグルコサミン部位に選択的に PEG 鎖が導入されることが明らかとなった。
- ⑦本年度は脂質部分にアルキル/フルオロアルキルを含む種々の糖鎖誘導体を合成し、糖鎖含有リポソームの作成を試みた。

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。

(2016 年度の年初計画)

- 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 含有 PSA 抗体を取得し、EIA 系を構築する。
- 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 およ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 調製を行う。また、取得した HGP の品質評価系を立ち上げ、各種糖鎖の機能を解明する。
- ⑤ AP プロジェクトにおいてヒト細胞系を用いた評価系の整備と誘導体評価を行う。また鹿児島大と共同で病態モデルの整備と評価を実施する。

(今期の成果)

我々は、以前行った PSA の糖鎖構造に関する MS 解析により、ヒト前立腺癌においては前立腺肥大と比較して LacdiNAc (LDN) 含有量の増加を示唆する結果を得ている。しかしながら、PSA 濃度が 4~10 ng/mL のグレーゾーン患者由来血清サンプルでは前処理や検出感度の問題から MS での解析が難しいのが実情である。そこで、より簡便かつ高感度の LDN-PSA 検出系としてサンドウィッチ ELISA 系を構築して、新たな診断マーカーとしての LDN-PSA の有用性を検証すべく検討を進めている。今年度は、抗 LDN 抗体の作製を行うため糖鎖リモデリング法およびリポソーム法にて 2 種類の抗原を作製してマウスへ免疫したが、LDN 糖鎖を特異的に認識する抗体の取得には至っていない。現在、抗原を変えて抗 LDN 抗体の取得を試みている。

一方、乳癌では癌の悪性化に伴い LDN 含有量の減少がみられる。そこで、LDN 生合成酵素の β 4-N-acetylgalactosaminyltransferase4 遺伝子高発現乳癌細胞株を用いた各種癌の悪性形質に関する解析により、対照株に比して軟寒天培地中でのコロニー形成能、細胞浸潤能が共に低下する事を見出した。更に、xenograft model を用いた in vivo 評価により腫瘍形成能の低下を確認し、これら結果から、乳癌細胞においては LDN 糖鎖が癌抑制作用を有することを明らかとした。現在、LDN 糖鎖による癌抑制作用の分子メカニズムを解明すべく、上記遺伝子高発現株において増加している LDN 糖鎖含有膜タンパク質を同定するとともに、LDN 糖鎖の増加によって起こる影響について細胞を用いて解析を進めている。

腎癌において肺への高転移株に GalNAc α 1, 4-DSLc4 糖鎖構造が存在することに着目し、腎癌の悪性化や転移性へのジシアリル糖鎖の関与について検討している。これまでに、GalNAc-DSLc4 糖鎖抗原の機能を解明するため、この糖鎖抗原の合成に関わる糖転移酵素遺伝子 β 4GalNAc-T2 を同定し、GalNAc-DSLc4 をほとんど発現していない腎癌細胞株に遺伝子導入して、糖鎖リモデリングの結果惹起される表現型の変異について解析を進めてきた。樹立した β 4GalNAc-T2 安定発現株を用いた解析から、1) 細胞表面の GalNAc-DSLc4 を増加させる事で癌悪性形質の特徴とされる増殖能、浸潤能、ラミニンへの接着能が亢進する事、2) その要因の 1 つとして PI3K 経路の活性化増強が関与する事、3) GalNAc-DSLc4 は脂質ラフト中に局在し、インテグリン等膜タンパクの局在を変える事、等を見出し報告してきた。また、安定発現株が獲得した 3 つの悪性形質、増殖能、接着能、浸潤能亢進すべてが GalNAc-DSLc4 に対する抗体 (RM2) 添加によりキャンセルされる事から、悪性形質獲得に GalNAc-DSLc4 の増加は必須であることが分かった。今年度は、GalNAc-DSLc4 発現量の異なる腎癌細胞株を用い、RM2 抗体の添加により GalNAc-DSLc4 発現腎癌細胞株の浸潤能が抑制される事を確認した。また、 β 4GalNAc-T2 遺伝子導入によって生じる糖鎖構造の変化について把握するために LC-MS 解析を進めている。

HGP プロジェクトにおいて、カイコ絹糸腺にて産生させたトラスツズマブ (抗 HER2 抗体) を出発原料として、これまでに構築した糖鎖改変技術を駆使して A2 (α 2, 6)、G2、G1a、G1b、G0 および M3 型の糖鎖改変トラスツズマブを揃えた。当該トラスツズマブの N 結合型糖鎖は、コア構造の還元末端側に存在する N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) の 6 位にフコースが結合した構造 (コアフコース) を有していない。しかし、実際の製剤としても使用されているチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されたトラスツズマブはコアフコースを有する N 結合型糖鎖を約 85% 含む。同種の均一糖鎖間でのコアフコース有無による各種比較評価を行うため、昨年度までに調製済みのコアフコース含有率を向上させた糖鎖改変トラスツズマブとともに、表面プラズモン共鳴法による Fc γ RIIIa-V158 との相互作用解析および HER2 高発現株の SK-BR-3 細胞をターゲット

細胞とした抗体依存性細胞障害活性の測定を行った。また、カイク絹糸腺より産生されたトラスツマブを出発原料とした糖鎖改変体に関してはA2(α 2, 3)型も新たに調製し、コアフコースを含まないA2(α 2, 6)型との各種比較評価を同様に実施した。また、今年度新たな糖タンパク質(抗体)への糖鎖改変技術の拡充という点では、リツキシマブ(抗CD20抗体)の構造解析に向け、糖鎖改変体の調製方法を確立し大量調製を実施した。さらに、モガムリズマブ(抗CCR4抗体)の糖鎖改変体調製にも着手し、既存の糖鎖をGlcNAc β 1 \rightarrow Asnの構造に変換したアクセプターの調製方法を確立し、糖鎖改変体調製法の検討を行った。

APプロジェクトにおいて、*in vitro*系ではヒトTHP1細胞を用いた評価系を整備し、1,5-AFおよびその類縁体の添加によるインフラマソーム形成阻害効果を調べている。これまでに、各刺激によるNLRP3系、AIM2系、およびNLRC4系のインフラマソーム活性化により産生されるIL-1 β を検出するcell assay系を立ち上げて化合物の評価を行い、1,5-AFに比べ3-Deoxy体などの1,5-AF類縁体がより強くIL-1 β 産生を阻害することを明らかにした。本年度は、各刺激に対する化合物のIC50値を決定するとともに細胞に与える毒性についても検討し、より有効な化合物の選定を行った。また*in vivo*評価では、マウスLPS敗血症モデルにおいて既得データのような顕著な生存率改善は認められなかった。その原因として、本モデルではインフラマソーム活性化阻害のみで致死抑制とはならないことが考えられ、1,5-AFの再現性取得は困難と判断した。そこで、インフラマソーム活性化の明らかな*in vitro*/*ex vivo*モデルとしてマウス尿酸結晶腹膜炎モデルに着手したところ、尿酸結晶刺激により腹腔内洗浄液中で浸潤細胞の種類の変化が認められ、炎症が惹起されていることが示唆された。現在、化合物の評価を行うため、評価系確立を目的とした検討を継続している。

新規テーマとして、骨格筋における疾患の発症や進展に関わる糖鎖についての研究を開始した。

加齢により進行性かつ全身性に筋肉量および筋力が低下するサルコペニア、また寝たきりの患者が運動量低下などによって起こる廃用性筋萎縮などの骨格筋領域の疾患について、その発症や進展における糖鎖の役割を明らかとし、その予防や治療に関する情報を提供することを目的とする。今年度は、共同研究により外部研究機関で動物を用いた研究を行う環境を整備し、各種筋萎縮モデルマウス作製技術を習得して萎縮した筋肉を調製した。現在、これら筋肉を用いて糖鎖関連の解析を進めている。

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。より定量的にグライコフォームを解析するために、糖ペプチドのLC-MS/MS(SRM)解析法も開発している。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ライコフォーム(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。

(2016年度年初計画)

- ① 血清より調製したPSA糖ペプチドのLC-MS/MSによる定量法を開発し前立腺がん患者血清を解析する。LacdiNAc含有PSAがバイオマーカーとなるかどうかを明らかにする。

- ② 前立腺がんと PSA グライコフォームの相関を解明するため、標準品、細胞株や患者由来 CTOS を比較解析する。
- ③ HGP プロジェクトの次期適用候補としてバイオ医薬品である IL-1 レセプターアンタゴニストに着目し、各種グライコフォームと血中動態の関係を解析する。
- ④ HGP プロジェクトで使用する酵素およびその変異体を調製し、酵素活性や反応条件を検討する。
- ⑤ AP プロジェクトにおいてマウス BMDM を用いて化合物の評価をする。

(今期の成果)

前立腺癌のスクリーニングとして実施される、PSA 濃度を測定する PSA 検査は、前立腺肥大症によっても血中 PSA 濃度が上昇するため、特にグレーゾーン(4-10ng/ml)では鑑別が困難である。そこで癌特異的な糖鎖構造を含有する PSA が存在するのであればそのグライコフォームを検出することでスクリーニングの精度が向上する。これまでに約 20 例の PSA 30ng/ml 以上の前立腺癌患者血清を MALDI-TOF MS によって解析し、LacdiNAc 含有 G2F 糖鎖を有する PSA の割合が増加する傾向があることがわかったが、検出限界によりグレーゾーンの血清を測定することはできなかった。そこで感度および定量性の向上を目指して LC-MS/MS による解析法の開発に着手した。今年度は血清からの PSA 精製、糖ペプチド調製・精製工程を見直し改良を行った結果、血清由来の夾雑ピークを軽減することができた。これにより従来法では困難であった、標準血清に PSA 標品を 5 ng/mL 添加した試料で LacdiNAc 含有糖ペプチドについて定量できることが判明した。再現性を確認後、グレーゾーン濃度の前立腺癌患者及び前立腺肥大症患者の血清の PSA 糖ペプチドを解析し、LacdiNAc 含有 PSA がバイオマーカーとなるかどうかを検証していく。

よりプライマリーに近い前立腺癌患者由来 CTOS の産生する PSA の解析を行った。予備実験として精漿(正常細胞由来)、癌細胞株由来の PSA と並べてレクチンカラムクロマトグラフィーを行ってその溶出パターンを比較した。その結果、レクチンによっては結合プロファイルが異なることが明らかになり CTOS の産生する PSA に精漿由来のものとは異なるグライコフォームが存在することが示唆されたので、さらに詳しい解析を行っている。

HGP プロジェクトにおいて、均一構造のハイマンノース糖鎖 M5 型糖鎖をもつ抗体を調製するための酵素を検討した。コアフコース非含有抗体のハイマンノース糖鎖へのリモデリングには、これまでに調製した EndoS D233Q、EndoS2 D184Q、EndoS2 D182Q、EndoF3 D165A/Q などの変異体では転移活性が低く実用的でなかった。そこで、新たなグライコシターゼを作製するため、EndoH、EndoF1、EndoF2、EndoA、EndoD 各酵素の変異体を作製し、その糖転移活性を調べたが、いずれの変異体にも期待される糖転移活性が検出されなかった。一方、EndoS2 の D184M はコアフコース含有抗体アクセプターに対して、十分なハイマンノース糖鎖の転移活性があることが報告された(JBC 291, 16508-16518, 2016)。そこで EndoS2 D184M を調製して、抗体アクセプターに対するハイマンノース糖鎖の転移反応を実施したところ、コアフコース含有抗体アクセプターに比べて約 1/2 の生成量ではあったが、コアフコース非含有抗体アクセプターに対して約 40%の転移効率を示した。この変異体を用いて 750 ug のコアフコース非含有トラスズマブアクセプターに M5 型の均一構造糖鎖を転移させ、最終的に約 50%の転移効率で転移産物を得た。

HGP プロジェクトでさらに多様な糖鎖について均一糖鎖をもつ糖タンパク質を作成する技術を開発するために必要な新規酵素の探索も引き続き実施している。現在、歯周病菌の酵素を大腸菌で発現させ、多分岐複合型糖鎖の切断活性があることを確認した。これら酵素のグライコシタ

ーゼ化を試みている。

AP プロジェクトでは、前年度から引き続きマウス BMDM を使用した系で、インフラマソーム活性化阻害剤の評価を行った。野口研究所において新規有機合成された化合物も含め各種化合物の NLRP3 インフラマソーム阻害活性の IC50 値を求め、比較した。新規化合物 enone 体のフッ素化や、アセチル化、C3H7 エステル化、C7H15 エステル化によって、enone 体に比べ数倍阻害活性が亢進していた。Levoglucofenone もフッ素化やアセチル化により、阻害活性の亢進が見られたが、その亢進の程度は enone 体の場合程顕著なものではなかった。AIM2 インフラマソーム阻害活性に対するこれらの誘導体の IC50 は、NLRP3 を阻害する IC50 の 10 倍以上の濃度を要した。

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。

(2016 年度の年初計画)

- ① 共同研究を推進し、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 ターゲット糖タンパク質を増やし、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。
- ③ 調製に必要な新規酵素の探索、並びに新規ドナーの作成と基盤技術の確立。

(今期の成果)

製剤中の主要成分である 4 種 (G2, G1-a, G1-b, G0) の糖鎖に関して、高純度のコアフコース含有 (コアフコース付加率 99%)、非含有均一糖鎖トラスツズマブをそれぞれ調製し並べて活性評価を再実施しデータをフィックスした。

その結果、何れのコアフコース非含有体も含有体と比して 2 オーダー以上強い ADCC 活性を示す事が判明した。Fc γ RIIIa との結合に関しても非含有体の方が 1 オーダー以上高い親和性を示した。以上の結果より、トラスツズマブでは製剤中に 10 数%程度しか存在しないコアフコース非含有体が活性本体である事が強く示唆された。

今回新たに調製した A2 (α -2, 3 体)、M3 を含む 7 種のコアフコース非含有均一糖鎖トラスツズマブ (糖鎖付加率 >95%) に関してその活性評価を複数回実施し、糖鎖間の比較データをフィックスした。その結果、コアフコースの有無による違いには遠く及ばないものの異なる均一糖鎖トラスツズマブ間で Fc γ RIIIa 親和性並びに ADCC 活性に差異が観察された。同一組成の構造異性体間 (G1a/G1b, A2(2, 6)/A2(2, 3)) においても活性の明確な違いが検出された。Fc γ RIIIa-V158 との相互作用の強さは、HerB-A2(α 2, 6) \geq HerB-G2 \geq HerB-G1a > HerB-G1b \approx HerB-G0 \approx HerB-A2(α 2, 3) > HerB-M3 > HerB-intact-full の順となった。また、Fc γ RIIIa との親和性と ADCC 活性強度間に正の相関を確認できた。

今回確認された糖鎖の構造活性相関が一般化されるか否かは今後モガムリズマブを材料として検証する予定である。モガムリズマブのアクセプター調製並びに上記 7 種のドナーの転移はトラスツズマブと同様の方法で実施可能である事は確認済みである。更に M5, GN1a/b, G1GN1a/b, バイセクティング G1cNAc 含有糖鎖、多分岐糖鎖等抗体医薬製剤中にマイナー成分として検出される糖鎖、製剤中に未同定の天然型、非天然型糖鎖等を有する均一糖鎖抗体についても創製フローを確立後、順次、構造活性相関を調べていく予定であるが、今年度は M5 糖鎖並びに 2 本の PEG 鎖を有する糖

鎖誘導体に関してリモデリングの目途をつけた。ドナーに関してはSGPからではなく、M5は、ハイマンノースタイプ糖鎖を有する糖タンパク質であるRNaseBより2段階の酵素処理後に精製したM5-OHを、PEG化糖鎖に関しては化学合成した(PEG5)2-Hex1-HexNAc-OHをそれぞれオキサズリン化する事により調製した。コアフコース非含有アクセプターへの転移反応に関してはいくつかのシントーゼを検討し、M5ではEndoS2のある種の変異体が50%程度の転移効率を示す事を突き止めた。尚、これまで我々が抗体への転移に汎用して来ている酵素群を使用した場合、転移反応の進行は殆ど認められなかった。PEG化糖鎖に関してはEndoS(野生型)を使用することにより満足のいく転移が確認された。今後、スケールアップ、精製、機能解析を実施する。

一方、国立食品衛生研究所と共同で、リツキシマブを対象として各種糖鎖が抗体の構造特性、ひいては熱安定性、凝集性等に及ぼす影響を調べる研究を開始した。本評価ではこれまでの10倍以上の量を要する為、先ずコアフコース含有均一糖鎖調製フローをコアフコース指向型加水分解酵素を使用する従来法からコアフコース指向型合成酵素を利用する方法に改変し工程数を短縮した。収率向上が認められた本法を用いて解析対象とする主要糖鎖構造4種のうち先ず2種(G2F, G0F)のコアフコース含有均一糖鎖リツキシマブ(コアフコース付加率<99%)を各々1mg ずつ調製した。現在、国立食品衛生研究所にて水素重水素交換/質量分析法による構造特性解析等が進行中である。我々はG1aF, G1bF体を順次調製する。尚、今回調製したコアフコース含有均一糖鎖リツキシマブに関して予備的にADCC活性を調べたところ予想通り何れもコアフコース非含有糖鎖を7%程度含むリツキサン製剤よりも低下し、G2Fの方がG0Fよりも強い活性を示すことが確認された。しかしながら興味有ることにトラスツブマブの場合と異なりコアフコースの存在による極端な活性低下は認められなかった。今後、リツキシマブに関してもコアフコース非含有均一糖鎖体を調製し、検証する。

APプロジェクト

研究室横断的に力を結集し、1,5AF並びにその各種1,5AF誘導体の敗血症治療薬候補としてのポテンシャルを見極める事を目指す。

(2016年度の年初計画)

- ① 規誘導体の合成を行う。
- ② ヒト、マウスの細胞系を用いて、上記誘導体群の活性評価を行う。また、細胞評価系の整備、拡充も平行して実施する。
- ③ 敗血症モデルでの化合物評価を実施する。

(今期の成果)

マウス細胞の系において3-deoxy-1,5-AFの約100倍、1,5AFの約1000倍の活性向上が認められたenone体をベースに新たに2種の化合物を合成し、一連のenone誘導体の評価をヒト、マウス両系で複数回実施し、IC50をそれぞれ算出した。enone体の6位の水酸基をアセチル化したAc-enone体及びその3位にフッ素を導入したAc-F-enone体では、ヒトの系で約10倍、マウスNLRP3の系で数倍の活性向上が認められた。新規誘導体C3-enone体、C7-enone体についてもそのIC50値はいづれもアセチル体とほぼ同等であった。興味深い事に、C3-enone体はヒト系においてこれまでのどの化合物よりATP量を指標とした毒性と活性との乖離が大きく、少なくとも25倍以上の乖離が認められた。

これまででマウスの細胞系で最強の阻害活性を示した Levoglucosenone は構造既知であることから、今回本化合物に F を導入した新規化合物を合成し評価に供した。その結果、大幅な活性向上はないもの Levoglucosenone と同等以上の阻害活性をヒト、マウス両細胞系で示す事が確認された。尚、今回評価した化合物群もこれまでの物と同様にヒトの系では複数のインフラマソーム系をほぼ同等の濃度で阻害したのに対して、マウスの系では NLRP3 経路特異的な阻害剤として作用する傾向を示した。

LPS 投与後の致死率改善を指標としたマウス敗血症モデルでの化合物評価系を種々検討して来たが、下記理由により本モデルの活用を断念する事とした。

- 1) 各種条件検討を実施したが、系が安定せず、鹿大のデータが再現不能。
- 2) 最近他の vivo モデルでの効果が示されたインフラマソーム阻害剤が本モデルでは無効。

現在、インフラマソーム経路と病態の関連が確度高く証明されているマウス尿酸結晶腹膜炎モデルの確立を急いでいる。またインフラマソームの活性化を vivo で直接モニター可能とされている IDOL マウスの利用も検討中である。

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。
(2016 年度の年初計画)

二酸化炭素からの新規な化学品製造プロセスの開発を目指して、二酸化炭素と水素から高収率で化学品を製造できる触媒の探索研究を推進する。

(今期の成果)

昨年度までの研究で二酸化炭素と水素を出発原料として、Ni をゼオライトに担持し、高温処理した触媒を用いることにより 400°C の反応で「コハク酸」が生成することを見出したと考えていた。今年度も本研究を更に推進したが、触媒のロットによって「コハク酸」収率の再現性が得られなかった。

その原因を検討した結果、触媒調製は、Ni を担持したゼオライトを高温処理した後に硝酸処理するのであるが、その処理時にテフロン攪拌子を用いて調製した触媒では「コハク酸」収率が高く、テフロン攪拌翼を用いて調製した触媒では「コハク酸」収率が低いという結果が得られ、テフロン触媒への混入が影響している可能性が示唆された。

そこで、生成物の分析に用いているイオンクロマトで試みに F イオンの保持時間を測定したところ標品のコハク酸の保持時間と完全に一致することが分かり、これまでコハク酸と考えていたピークが F イオンである可能性が高いことが判明した。

イオンクロマトの分析条件を検討し、コハク酸と F イオンが分離できる分析条件に変更し、これまで検討した触媒の代表的なものについて再反応を行ったところ、これまでコハク酸であると考えていた生成物は、F イオンであり、コハク酸は全く生成していないことが分かった。

F イオンは、触媒に混入したテフロンが反応温度 400°C で Ni 等の金属によって分解して生成したものと考えられる。

ただ、いくつかの触媒では、微量ではあるが酢酸が生成しており、炭素数 1 の二酸化炭素から

炭素数2の酢酸を直接合成できる反応が存在することを確認した。

しかしこれまで検討した触媒では、酢酸の収率は極微量であり、収率を飛躍的に向上させることは、これまでの研究の延長線上では望めそうにないため本研究は今年度を持って終了することとした。

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を行っている。昨年度からは燃料電池用膜原料モノマーの、新規合成プロセスの研究を行っている。

(2016年度の年初計画)

- ①ウィリアムソン合成を用いたエーテル骨格形成によるモデルモノマー合成について検討する。特に、化学計算結果から示唆されたように、各種触媒の効果を検証する。
- ②モデルモノマーで良好な知見が得られれば、実モノマー合成を検討する。

(今期の成果)

モデルモノマー合成では触媒の探索を中心に検討したところ、クラウンエーテルやクリプタンド等の触媒や、アルキル化剤活性化の目的で用いたルイス酸触媒の使用で、極めて低収率ながら目的物が得られた。一方、高温では生成物の分解の兆候があったことから、クリプタンド触媒の系で室温・長時間の反応を行ったところ、途中まで収率が向上したものの、その後低下に転じた。

そこで目的物標品を、アルキル化剤を除いた反応条件下に曝したところ、クリプタンド触媒添加で標品の減少が認められた。すなわち、系内では活性種アニオンが目的物をも攻撃していることが確認され、本ルートは断念した。

次に上記不可逆的な副反応の懸念がない実モノマー合成について検討した。その結果、モデルモノマー合成で効果があった触媒を数種類検討したが、いずれの場合も目的物は全く得られなかった。

実モノマーの場合は可逆的な副反応の可能性があったことから、副反応の進行を前提に目的物に戻す処理を行ってみたところ、一部の反応バッチで目的物が得られた。しかしながら収率は最高5%弱に止まった。

1-3 その他

当研究所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、例えば糖鎖の効率的合成にも有用な化学合成手法である。当研究所は糖鎖研究を行う中で、フルオラス科学の有用性に注目し当分野の研究を継続してきた。外部との連携の一環として2002年に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毎年開催してきた。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。フルオラス科学研究会発足以来、当研究所はフルオラス科学研究会シンポジウムの開催や、フルオラス科学研究会の活性化を支援している。2016年度は、フルオラス科学研究会第9回シンポジウムを名古屋大学石原一彰教授にご尽力いただき、10月7日名古屋大学ベンチャービジネスラボラトリーにて開催した。(別添資料1)

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」

研究開発課題名：糖鎖統合データベースおよび国際糖鎖構造リポジトリの開発

(共同研究)

- ・旭化成株式会社
- ・旭化成ファーマ株式会社
- ・鹿児島大学（丸山征郎教授）
- ・大阪府立病院機構（井上正宏部長）
- ・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（遠藤玉夫副所長）
- ・株式会社豊田中央研究所
- ・理化学研究所（山口芳樹）
- ・慶応義塾大学医学部（工藤純教授）
- ・群馬大学（松尾一郎教授）
- ・東京理科大学薬学部（青木伸教授）
- ・国立精神・神経医療研究センター 神経研究所（武田伸一所長）
- ・国立医薬品食品衛生研究所（橋井則貴室長）

2. 研究助成事業

2-1 野口遵研究助成金

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、エネルギー・資源・環境、新材料・デバイスの3分野で募集し、2016年度は164件の応募の中から13件に第8回助成金を贈呈した。

(別添資料2)

本助成金の採択者は7年間で延べ111人となった。過去の採択者のその後の調査では、職位の上があった研究者、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。

2017年度も野口遵研究助成金を継続する。

2-2 野口遵賞

2014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。2016年度は2012年度、2013年度の採択者29名の中から名古屋大学の瀬川泰知氏に「第3回野口遵賞」を贈呈した。

3. 人材育成事業

化学者の育成は当研究所の設立趣意書にも記載されている重要な使命の一つである。2016年度は2名の大学院生を受け入れ卒業研究等の指導を行った。また、非常勤講師として研究員6名を各大学に派遣し、化学系技術者の教育・育成活動に努めた。(別添資料3)

4. 研究の成果 (別添資料4)

(1) 特許出願関係

・ 特許出願	5件 (うち共同出願 1件)
・ 特許公開	4件 (うち共同出願 2件)
・ 審査請求	3件 (うち共同出願 1件)
・ 特許登録	7件 (うち共同出願 1件)
・ PCT出願	3件 (うち共同出願 1件)
・ 外国特許出願	0件 (うち共同出願 0件)
・ PCT公開	3件 (うち共同出願 1件)
・ 外国特許公開	0件 (うち共同出願 0件)
・ 外国特許登録	1件 (うち共同出願 1件)

(2) 学会発表 17件 (うち国際学会 8件)

(3) 誌上发表 4件

(4) 依頼講演 3件

庶務関係

1. 評議員会・理事会に関する事項

1-1 平成28年5月26日 理事会開催

・決議事項

- ①平成27年度事業報告書及びその付属明細書並びに計算書類（貸借対照表・正味財産増減計算書・付属明細書・財産目録）の承認
- ②理事全員任期満了に伴う改選につき、理事候補者として稲田勉氏、松田昭生氏、齊藤継男氏、木幡陽氏、畑中研一氏、中尾正文氏、山岸秀之氏、堀一良氏、木庭竜一氏、廣瀬弘明氏、上ノ山智史氏、川崎俊之氏12名推薦の承認
- ③定時評議員会開催の承認

・報告事項

- ①新研究棟建設関連経過報告
- ②債券運用のシミュレーション結果報告
- ③業務執行状況報告

1-2 平成28年6月21日 定時評議員会開催

・決議事項

- ①平成27年度事業報告書及びその付属明細書並びに計算書類（貸借対照表・正味財産増減計算書・付属明細書・財産目録）の承認
- ②理事全員任期満了に伴う改選につき、稲田勉氏、松田昭生氏、齊藤継男氏、木幡陽氏、畑中研一氏、中尾正文氏、山岸秀之氏、堀一良氏、木庭竜一氏、廣瀬弘明氏、上ノ山智史氏、川崎俊之氏12名を選任
- ③議事録署名人2名（小堀秀毅氏、根岸修史氏）を選任

・報告事項

- ①新研究棟建設事業進捗報告

1-3 平成28年6月21日 理事会開催

・決議事項

- ①代表理事を互選し、稲田勉氏を選任
- ②業務執行理事を互選し、松田昭生氏、齊藤継男氏を選任
- ③常務理事を互選し、松田昭生氏を選任

1-4 平成28年8月22日 理事会開催

・決議事項

- ①主たる事務所の住所変更の承認

1-5 平成29年3月15日 理事会開催

・決議事項

- ①平成29年度事業計画書並びに収支予算書の承認

・報告事項

- ①新研究棟建設の総括
- ②業務執行状況報告

2. 登記に関する事項

平成 28 年 7 月 4 日 理事就任の山岸秀之氏・川崎俊之氏 2 名の「理事変更の登記」を完了

平成 28 年 9 月 1 日 「主たる事務所住所変更の登記」を完了

3. 研究所の体制及び方針

理事の職務の執行が法及び定款に適合することを確保するための体制その他職務の適正を確保するための体制

当研究所が一般社団・財団法人法第 90 条第 4 項第 5 号、施行規則第 14 条に基づき、業務の適正を確保するための体制の整備につき、理事会で以下の通り決定している。

(1) 理事の職務の執行に係る情報の保存及び管理に関する体制

①評議員会、理事会、常任理事会の議事録を法令及び規程に従い作成し、適切に保存・管理している。

②経営、研究及び業務執行に係る重要な情報、決定事項、所内通達などは、所管部所で作成し、適切に保存・管理している。

(2) 損失の危険の管理に関する規程その他の体制

理事は、会計処理規程、安全衛生管理規程、購買管理規程等を遵守の上、所管する研究所内のあらゆるリスクに対する管理責任を負っている。

リスク管理については、コンプライアンス規程に適宜適切な対応が図れるよう制度を整備、明確化している。

(3) 理事の職務の執行が効率的に行われることを確保するための体制

年 2 回の理事会の開催で、予算・決算を確定し、月 2 回の常任理事会において職務の執行が効率的に行われるようにしている。また、効率向上のため職務権限規程を作成し、使用人への権限委譲を行っている。

監事は、理事会への出席を通じ、理事の業務執行を監視している。

(4) 使用人の職務の執行が法令及び定款に適合することを確保するための体制

理事は、理事会が別途定める倫理規程の理念と規範に則り、「行動基準」の周知徹底を心がけ、コンプライアンス規程等諸規程に従い全使用人による職務執行が適正に行われるよう監督している。また、法令違反行為の防止等を目的に、コンプライアンスホットライン運営要綱を定めている。

(5) 監事とその職務を補助すべき使用人を置くことを求めた場合における当該使用人に関する事項

総務部を監事の職務を補助すべき組織として位置づけている。

(6) 前号の使用人の理事からの独立性に関する事項

前号の使用人が、監事から補助すべき業務についての指定を受けた場合において、当該業務の遂行に関し、理事からの指揮命令は及ばないものとしている。

(7) 理事及び使用人が監事に報告するための体制その他の監事への報告に関する

る体制

理事及び使用人は下記の事項を監事に報告している。

- ・ 研究所に著しく損害を及ぼすおそれのある事実
- ・ 上記の他、監事はその職務遂行上報告を受ける必要があると判断した事項

(8) その他監事の監査が実効的に行われることを確保するための体制

監事が、理事及び使用人からヒアリングを実施し、重要案件の決裁書の確認などにより、その権限が支障なく行使できる体制になっている。

4. 職員に関する事項

期末現在の在籍者は 31 名（前年度末 36 名）である（役員・顧問を除く）。

別添資料 1

フルオラス科学研究会第9回シンポジウムプログラム

2016年10月7日(金)

名古屋大学 VBL ホール 3F 会議室

〒464-8603 名古屋市千種区不老町

9:40-9:50 会長挨拶

座長:畑中研一(東大生産研)

9:50-10:40 特別講演S-1 「含フッ素有機化合物と炭化水素の常識・非常識」

(京大化研)長谷川健

座長:折田明浩(岡山理科大工)

10:40-11:10 招待講演I-1 「フルオラスキラルゲル化剤の合成と物性:ペルフルオロアルキル基による配列制御」

(お茶水女大)矢島知子

11:10-11:25 口頭発表O-1 「有機分子触媒による光酸素酸化的スチレン類のケト-トリフルオロメチル化反応の開発」

(岐薬大薬)○山口英士、伊藤彰近

13:15-14:30 ポスターセッション

座長:轟木堅一郎(静岡県大薬)

14:30-15:00 招待講演I-2 「球状錯体の『中』の化学:世界最小のフルオラス溶媒からの展開」

(東北大WPI-AIMR;JST ERATO)佐藤宗太

15:00-15:30 招待講演I-3 「フッ素置換疑似基質による生体触媒の反応制御」

(名大院理・JST CREST)荘司長三

座長:波多野学(名大院工)

16:00-16:30 招待講演I-4 「ペルフルオロ有機物を活用する有機分子変換」

(分子研・総研大)榎山儀恵

16:30-16:45 口頭発表O-2 「芳香族フッ素化合物を活用するelliptoxanthone Aの合成」

(東京薬大薬)○藤本裕貴、矢内光、松本隆司

16:45-17:15 招待講演I-5 「芳香族ペンタフルオロスルファニル(SF5)化合物の効果的な合成法とその応用展開について」

(宇部興産(株)医薬事業部)齋藤記庸

17:15-17:30 研究会総会

ポスターセッション(13:15-14:30)

*学生による発表

- *P-1 「フッ化炭素系有機修飾鎖の非混和性に基づく粒径制御混合磁性ナノ粒子膜の相分離形態形成」
(¹埼玉大院理工、²埼玉大工)○大村京平(M2)¹、柚木健²、藤森厚裕¹
- *P-2 「細胞培養を指向したフルオラス鎖を有するゲル化剤の開発」
(東大生産研)○伊藤稜哉(M1)、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一
- P-3 「Perfluorocarboxylic acids exhibit higher cytotoxicity and cellular uptake than the non-fluorinated carboxylic acids」
(IIS, Univ. of Tokyo)○Maria Carmelita, Z. Kasuya, Kenichi Hatanaka
- *P-4 「フルオラス溶媒中での細胞培養とその毒性評価」
(東大生産研)○宮島浩樹(D3)、粕谷マリアカルメリタ、池内与志穂、畑中研一
- *P-5 「新規フッ素置換疑似基質による生体触媒の誤作動誘起とガス状アルカンの水酸化」
(¹名大院理、²JST CREST、³名大物国セ)○中村大介(M1)¹、叢志奇¹、荘司長三^{1,2}、渡辺芳人³
- *P-6 「弗素原子を有する疑似基質を用いた非天然基質酸化反応系の開発」
(¹名大院理、²JST CREST、³名大物国セ)○スタンフィールド・ジョシュア・カイル(D1)¹、荘司長三^{1,2}、渡辺芳人³
- P-7 「Dress-upアプタマーアフィニティーカラムのための新規フルオラストグの開発」
(静岡県大薬)○轟木堅一郎、佐藤雄飛、工藤悠翔、福土南、水野初、関俊哲、豊岡利正
- *P-8 「フェイズ・バニシング(PV)法における反応系の設定とその制御」
(阪府大院理)○足達裕介(M2)、池上潤、松原浩
- P-9 「ヘビーフルオラストグを用いた糖質合成」
(¹野口研、²東海大工)○水野真盛¹、後藤浩太郎¹、中野貴志^{1,2}、松田昭生¹
- *P-10 「タンパク質の非特異吸着を抑制するフルオラス糖鎖プローブの開発」
(東海大工)○高山幹生(M2)、藤田遥一、西村大祐、羽田勝二、稲津敏行
- P-11 「 Deng ウイルス感染阻害剤の開発を目指したフルオロアルキル鎖を有する糖類の合成研究(I)」
(広島国際大)○寺岡文照、松本莉穂、大坪忠宗、池田潔
- P-12 「酢酸ナトリウムを促進剤としたオレフィンとポリハロアルカンの原子移動ラジカル付加反応」
(岐薬大)○澤間善成、中谷亮祐、佐治木弘尚
- P-13 「光レドックス触媒によるジフルオロハロメチル化合物の不飽和炭化水素類への還元的付加反応」
(阪府大院理¹・ダイキン工業株式会社²)○隅野修平¹、宇野美沙恵¹、○福山高英¹、柳日馨¹、松浦誠²、山本明典²、岸川洋介²
- *P-14 「トリフルオロエトキシ基修飾型フタロシアニン色素を用いる光フルオロアル

キル化反応」

(名工大院工)○松崎浩平(D3)、広村知也、徳永恵津子、柴田哲男

P-15 「周辺をトリフルオロエトキシ基でコーティングしたフタロシアニン二量体の合成と性質」

(名工大院工)○徳永恵津子、辻享兵、森悟、柴田哲男

*P-16 「ベンジル位Csp³-Hトリフルオロメチル化反応」

(静岡県大薬)○井出貴文(D2)、増田柊也、川戸勇士、江上寛通、濱島義隆

*P-17 「新規相間移動触媒を用いたオレフィン類の不斉フッ素官能基化反応の開発」

(静岡県大薬)○丹羽智紀(M1)、浅田純司、佐藤健太郎、橋爪大輔、江上寛通、川戸勇士、濱島義隆

*P-18 「フルオラス有機分子触媒を用いたフラン誘導体の不斉アルキル化反応」

(東京薬大薬)○阿久津裕士(D2)、中島康介、平島真一、吉田彰宏、古石裕治、三浦剛

*P-19 「含フッ素キラル超分子リン酸触媒を用いる高エナンチオ選択的カルボニル-エン環化反応」

(名大院工)○石原英幸(M2)、波多野学、石原一彰

*P-20 「含フッ素キラル超分子Lewis酸触媒の鍵穴を用いた高次立体選択的Diels-Alder反応」

(名大院工)○阪本竜浩(D1)、波多野学、石原一彰

*P-21 「トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランを触媒としたアルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/アリル化反応の開発」

(名大院創薬)○岡本将希(M1)、藤口将史、澁谷正俊、山本芳彦

*P-22 「新規フルオラス鉄サレン錯体の合成と孤立二重結合の不斉酸化反応」

(名城大農)○宮崎裕紀(M2)、小林佑基、宮田一誠、榊原有希、杉山祐也、塩入孝之、松儀真人

*P-23 「フッ素化されたコバルトポルフィリン錯体によるアルキンのヒドロアルコキシ化反応」

(名大院理・名大物質科学国際研)○岩月俊樹(M2)、牛丸理一郎、西村拓歩、野依良治、中寛史

P-24 「フルオロフェニル基を有するパイ共役拡張型芳香族アミドの合成」

(岡山理大工)○折田明浩、西邑浩司、西田孝徳

*P-25 「次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるカルボニル化合物の酸化的 α -アジド化反応」

(名大院工)○佐原直登(M2)、服部悠平、塚原万由子、UYANIK Muhammet、石原一彰

*P-26 「New Boronic Acid-catalyzed Amide Condensation Reaction」

(Grad. Sch. of Eng, Nagoya Univ.)○Ke WANG(M1), Yanhui LU, Kazuaki ISHIHARA

*P-27 「アミン触媒を用いた α -フルオロ- β -ケトカルボン酸の脱炭酸的塩素化反応」

(豊橋技科大)○北原一利(M2)、成瀬敦司、岩佐精二、柴富一孝

P-28 「L-スレオニン由来のキラルオキサザボロリジン触媒によるトリフルオロアセチルビフェニルおよびmeso-1,4-ジオキサン誘導体の不斉還元反応」

(三重大院工)○溝田功、小野川善郎、進藤大明、山本健太、人谷巖、清水真

- *P-29 「トリフルオロメチル置換四員環化合物の反応性」
(名大院創薬)○黒原崇(D2)、高水陽介、澁谷正俊、山本芳彦
- *P-30 「トリフルオロメチルアルキンの電子欠損性を利用した銅触媒ヒドロアリール化反応」
(名大院創薬)○大久保恵理奈(M2)、澁谷正俊、山本芳彦
- *P-31 「フルオラス化学の核燃料リサイクルへの応用研究」
(東海大工・応化¹、東海大工・原子力²)○中川洸希(M2)¹、浅沼徳子²、
稲津敏行^{1,2}

別添資料 2

採択者名	所属・職名*	テーマ
谷口 敦彦	東京薬科大学 薬学部 医療衛生薬学科 講師	アミロイド選択的光酸化を基盤としたアミロイド病治療への挑戦
西村 勇哉	神戸大学 大学院科学技術 イノベーション研究科 特命助教	放射線増感治療を可能にするナノ粒子の生体内動態と抗腫瘍効果
大塚 洋一	大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 助教	ナノ液体の物理化学特性を生かした多次元情報イメージング法の研究
塚越かおり	東京農工大学 大学院工学 研究院 生命機能科学部門 助教	アプタマーポリマーの合成に基づく高感度検出法の開発とアルツハイマー病超早期診断への応用
藤枝 俊宣	早稲田大学 高等研究所 講師	無線給電にて作動可能なインジェクタブルナノ薄膜状デバイスの開発
内藤 瑞	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 特任研究員	筋ジストロフィーの治療を目指した骨格筋への薬物送達技術の開発
小野 利和	九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 助教	多成分分子の自己組織化を利用した有機蓄光発光材料の創製
竹澤 悠典	東京大学 大学院 理学系研究科化学専攻 助教	DNA 酵素合成を活用した金属集積人工 DNA ワイヤの合成
松本 剛	中央大学 理工学部 応用化学科 助教	完全貴金属フリーな常温常圧動作型水素吸蔵材料（非貴金属・典型元素複合型ハイドライド）による化学エネルギー変換プロセスの構築
砂田 祐輔	東京大学 生産技術研究所 物質環境系部門 准教授	高い小分子捕捉・活性化能を示す鉄触媒による窒素固定化
松原 正和	東北大学 大学院理学研究科 物理学専攻 准教授	光メタマテリアルを用いたスピン流制御技術の開発
渡邊峻一郎	東京大学 大学院新領域創成 科学研究科 物質系専攻 特任准教授	単結晶有機半導体を用いた発熱しないスピンデバイスの実現
関 朋宏	北海道大学大学院工学研究院 応用化学部門 助教	メカニカルライティング法を利用した電子材料の構築

*所属・職名は応募時のもの

別添資料 3

(1) 学生の受け入れ

東海大学から修士論文研究生を2名受け入れ、下記のテーマにより研究を行った。

修士論文研究テーマ

- ① フコース含有ペプチド合成に関する研究
- ② ENGase の糖鎖転移活性を利用した位置選択的な PEG 化法に関する研究

(2) 職員の教育活動

今年度は研究員6名を各大学に派遣し、非常勤講師として教育活動に携わった。

別添資料 4

1. 学会発表 17件 (うち国際学会 8件)

MICC-4 symposium (2016. 4. 11-13)	1件
第64回質量分析総合討論会 (2016. 5. 18-20)	1件
2016 NIH & FDA Glycoscience Research Day (2016. 6. 29)	2件
The 28 th International Carbohydrate Symposium (2016. 7. 17-22)	1件
Warren Workshop 2016 (2016. 8. 24)	2件
第35回日本糖質学会年会 (2016. 9. 1-3)	6件
Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology Database Meeting(2016. 10. 13)	1件
2016 SFG Annual Meeting (2016. 11. 19)	1件
日本化学会第97春季年会 (2017. 3. 16-19)	1件
日本農芸化学会 2017年度大会 (2017. 3. 17-20)	1件

2. 誌上発表 4件

Carbohydrate-binding domain of the POMGnT1 stem region modulates O-mannosylation sites of α -dystroglycan

Naoyuki Kuwabara, Hiroshi Manya, Takeyuki Yamada, Hiroaki Tateno, Motoi Kanagawa, Kazuhiro Kobayashi, Keiko Akasaka-Manyu, Yuriko Hirose, Mamoru Mizuno, Mitsunori Ikeguchi, Tatsushi Toda, Jun Hirabayashi, Toshiya Senda, Tamao Endo, and Ryuichi Kato

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug 16; 113(33): 9280-9285.

Published online 2016 Aug 4. doi: [10.1073/pnas.1525545113](https://doi.org/10.1073/pnas.1525545113)

The Muscular Dystrophy Gene TMEM5 Encodes a Ribitol β 1,4-Xylosyltransferase Required for the Functional Glycosylation of Dystroglycan.

Manyu H, Yamaguchi Y, Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, Akasaka-Manyu K, Kawakami H, Mizuno M, Wada Y, Toda T, Endo T.

J Biol Chem. 2016 Nov 18;291(47):24618-24627. Epub 2016 Oct 12.

3D structural analysis of protein O-mannosyl kinase, POMK, a causative gene product of dystroglycanopathy.

Nagae M, Mishra SK, Neyazaki M, Oi R, Ikeda A, Matsugaki N, Akashi S, Manyu H, Mizuno M, Yagi H, Kato K, Senda T, Endo T, Nogi T, Yamaguchi Y.

Genes Cells. 2017 Mar 2. doi: [10.1111/gtc.12480](https://doi.org/10.1111/gtc.12480). [Epub ahead of print]

WURCS 2.0 Update To Encapsulate Ambiguous Carbohydrate Structures

Masaaki Matsubara, Kiyoko F. Aoki-Kinoshita, Nobuyuki P. Aoki, Issaku Yamada, and Hisashi Narimatsu

J. Chem. Inf. Model., Article ASAP DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00650

Publication Date (Web): March 6, 2017

3. 講演 3件

第35回日本糖質学会年会 ワークショップ「糖鎖インフォマティクスにおける産学連携」

(2016.9.1)

「糖鎖構造の明確化」

山田一作

Glyco-Bioinformatics satellite meeting in 2016 Society for Glycobiology Annual Meeting

(2016.11.19)

「Compound cross reference database」

山田一作

2016 SFG ANNUAL MEETING (2016.11.19)

「Development and Application for the Web3 Unique Representation of Carbohydrate Structures (WURCS)」

松原正陽

平成 28 年度事業報告書 附属明細書

平成 28 年度事業報告には、「一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則」第 34 条第 3 項に規定する附属明細書「事業報告の内容を補足する重要な事項」が存在しないので作成しない。

平成 29 年 5 月

公益財団法人 野口研究所