

事業報告書

平成 29 年 4 月 1 日から

平成 30 年 3 月 31 日まで

事業の大要

当研究所は、我が国化学工業界のパイオニアであり旧日室コンツェルンの創始者である故野口遵がその私財を投じて 1941 年に設立した研究所である。設立趣旨に則り、化学および化学工業の振興に期するための研究、調査を行うとともに、研究助成等を通して人材の養成を行い、世の中の発展、特にヒトの健康や持続的社会的の実現に役立つことを目指して活動を行っている。

研究開発事業では、糖鎖バイオロジー分野の研究および機能性材料の研究に取り組んだ。2017 年度は当研究所の原資のおよそ 85% を糖鎖研究、15% を機能性材料研究にあてた。

活動の中心である糖鎖研究においては、重点テーマとしてモデル糖タンパク質の糖鎖を人為的に均一化改変する技術（糖鎖リモデリング技術）の構築を進めてきた。今年度は主要糖鎖に加えてバイセクティング糖鎖や多分岐糖鎖等を含むマイナー糖鎖についてもリモデリングによる均一化と構造活性の評価を実施した。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た。また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、東京都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。また、糖鎖研究を支援するため、競争的資金を活用したデータベース開発プロジェクトに参画し、糖タンパク質データベースの構築にも注力している。

機能性材料研究では、今年度より企業との共同研究により、環境・エネルギー分野に資する研究を目指し、電池関係の研究テーマに取り組んだ。

また、当研究所で長年取り組んできた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。今年度はフルオラス科学研究会第 10 回シンポジウムを約 50 名の参加を得て当研究所にて開催した。

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、178 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 2014 年度の助成者である筑波大学の所裕子氏に贈呈した。受賞講演は「相転移を利用した新機能性材料の開発」であった。

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。

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賄っている。

2017年度の収入は、資金運用利息が円安の影響で増加したこと、経済が好調であったことから保有株式の受取配当金が増加したこと、また競争助成金の増額などにより、前年度に比べて39百万円の増収となった。新棟建設により償却費が増加し、当期経常収支は88百万円となった。またこのほかに、新棟建設に関連する費用として61百万円が発生した。

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来た。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、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。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。（本結果はBiosci Biotech Biochem誌に報告）現在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、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進めている。今後、これらの均一糖鎖抗体の構造活性相関データを網羅し、ADC化も視野に入れた有用抗体デザインの可能性を探る。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た。その結果、現在までに in vitro で 1, 5AF の一万倍以上のインフラマソーム阻害活性を示す高活性化化合物群を創製する事に成功した。そこで、in vivo での効果を確認すべくマウス敗血症モデル、更にはインフラマソームの活性化と病態との関連がより強いと考えられる尿酸結晶マウス腹膜炎モデルを用いて有望化合物数種を試験した。しかしながらいずれのモデルでも明確な病態抑制効果を確認するには至らなかった。以上の結果から本テーマはペンディングする事とした。尚、インフラマソーム阻害活性の向上を目指した化合物最適化研究成果に関しては BMC 誌に報告した。

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。

(2017 年度年初計画)

- ① 各種糖鎖オキサゾリン (ドナー) の合成を行う。(HGP project)
- ② 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。(AP project)
- 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。(卒研生テーマ)
- 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、国際糖鎖構造リポジトリの開発と、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 ENGase の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 糖鎖抗体作成用新規糖鎖プローブの開発を行う。
- ⑧ 質量分析法を用いた新規糖鎖構造解析法の開発を行う

(今期の成果)

HGP プロジェクトで抗体の糖鎖リモデリングのための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 A1G1a/bGN2-oxa と G1a/bGN2-oxa、および GN1a/b-oxa の合成を行った。

AP プロジェクトでは、in vivo 活性評価用に 2 種類の enone 誘導体の再合成をおこなった。また化合物合成と活性評価の結果をまとめて論文化した。

α -ジストログリカン¹は筋細胞表面に存在する糖タンパク質で、基底膜と筋細胞を結合させ筋細胞構造の安定化に寄与している。この α -ジストログリカン上の糖鎖構造が不完全だと筋組織の維持が困難になり福山型先天性筋ジストロフィーの原因になることが明らかになっている。このような α -ジストログリカン関連疾患の研究や治療法の開発として α -ジストログリカン糖鎖が注目されている。本研究では、立体構造に基づいた α -ジストログリカン糖鎖合成酵素の分子機構の解明を目的とし、 α -ジストログリカン糖鎖合成酵素の X 線構造解析を高エネルギー加速器研究機構、及び東京都健康長寿医療センター研究所との共同研究として行った。当研究室では X 線構造解析のための共結晶用基質となるマンノシルペプチド

の化学合成を行った。

糖タンパク質の機能や構造の解析には、その部分構造である糖ペプチド標品が必要である。糖ペプチドの一般的な合成法として、糖水酸基保護基にはアセチル(Ac)基やベンジル(Bn)基が用いられる。しかし、糖水酸基をAc基で保護した場合、脱保護が二段階反応になる上、塩基処理によるペプチドのラセミ化が懸念される。また、糖水酸基をBn基で保護した場合、最終脱保護の酸処理において酸に感受性の高いフコシル結合が開裂してしまうことが報告されている。そこで、本研究では糖水酸基をtert-ブトキシカルボニル(Boc)基で保護した、簡便かつ高収率な糖ペプチド合成法の開発を行っている。本年度はFuc-GlcNAc-peptideの合成検討を行い、フコシル結合の開裂をほぼ抑制でき、効率的にN-結合型糖ペプチドを合成できることを明らかにした。また糖水酸基をBoc基で保護する本手法を前述のマンノシルペプチドの合成にも展開し、効率的かつ高純度で合成できることでき、O-結合型糖ペプチドに対しても本手法が有用であることが明らかとなった。

グライコナビの拡充として糖タンパク質データベースの開発を行っている。本年度は糖タンパク質糖鎖のデータを論文より抽出し整理するため、データの格納形式、データ取得方法、可視化方法の検討を行った。また、糖タンパク質データを解析するツール、国際糖鎖標準表記法(WURCS::Web3.0 Unique Representation Carbohydrate Structures)や複合糖質表記法の開発も実施した。

タンパク質の位置選択的なPEG化法として、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ニ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。本年度は、転移反応におけるPEG鎖の影響について検討した。すなわち、PEG鎖の導入位置や長さの異なるPEG化糖オキサゾリン体を合成し、それらをPEGドナーとした転移反応におけるPEG鎖の影響について検討を行った。その結果、分子内に導入するPEG鎖の本数が少ないほど転移収率が向上することが明らかとなった。一方でPEG鎖の導入位置や長さの影響はあまり大きくないことが明らかとなった。さらに本年度はPEG化生成物の加水分解酵素に対する安定性の確認を行った。その結果、PEG化生成物はENGaseに対する高い加水分解耐性を示した。一方でPNGaseに対しては速やかに加水分解されることが明らかとなった。

糖鎖抗体の取得を目的として、本年度はin vitro選択法に適用可能な多価型糖鎖抗原テンプレートの合成を行い、AdLiB法及びファージディスプレイ法の2種のin vitro選択法による抗体の作製を試みた。その結果、いずれの方法においても目的とする糖鎖抗体を得ることはできなかった。

有機ボロン酸のジオールと結合する性質を利用した、通常の質量分析法によるでは識別が困難な糖異性体を識別できる、高感度かつ特異性の高い質量分析法の開発を行っている。本年度は糖と強く結合する有機ボロン酸の選定を行った。さらに、糖-有機ボロン酸会合体をMS/MS分析する事によって、分子中の水酸基情報を持ったフラグメントを得て、その情報より糖異性体を識別できることが明らかになった。

糖タンパク質工学研究室：癌などの疾患や加齢に伴う糖鎖構造変化を捉え、その構造変化の果たす役割並びに分子機構の解明により、有用なバイオマーカーの発見、更には疾患の予防・治療に関する新たな情報を提供する。

(2017年度年初計画)

- ① LDN糖鎖による乳癌進行抑制メカニズムを解析する。
- ② 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。

- 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、ターゲットとする糖タンパク質や付加させる糖鎖の種類を拡充し、糖鎖改変体の調製を行う。また、取得した糖鎖改変体の品質評価系を確立し、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。
- ⑥ 骨格筋の機能変化と糖鎖の役割を標的とした研究テーマを軌道に乗せる。外部研究者との共同研究を進展させ、技術習得・導入と共に網羅的な探索研究からの方向性を見極める。

(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 のグレーゾーンの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、合成した LDN 糖鎖をスクリーニングに用いたファージディスプレイなどによりこの糖鎖を認識する抗体の取得を目指したが、特異的な抗体は得られていない。

一方、乳癌では癌の悪性化に伴い LDN 含有量の減少・消失がみられる。また、LDN 生合成酵素の β 4-N-acetylgalactosaminyltransferase4 遺伝子強制発現乳癌細胞株では、対照株に比して悪性形質が抑制されることを明らかにした。現在、LDN 糖鎖による悪性形質抑制の作用機序について、上記遺伝子高発現株を用いて、この糖鎖の発現増大が見られる細胞表面の受容体を介したシグナル伝達経路に関する解析などを進めている。

腎癌において肺への高転移株に GalNAc β 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ル糖鎖の関与について検討してきた。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、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をすでに報告している。今年度は、GalNAc-DSLc4 安定発現株に血清刺激を加えた場合、あるいは GalNAc-DSLc4 安定発現株がラミニン表面へ接着する場合において、4)インテグリン β 1 分子がラフトへの集積することや Lipid raft 様集合体が増大する事、5)GalNAc-DSLc4 とインテグリン β 1 分子が共局在することを共焦点レーザー顕微鏡による観察結果から明らかにした。これらの結果は、成長因子およびインテグリン分子のラフトへの局在増加を裏付ける結果であり、安定発現株が獲得した悪性形質(増殖能、接着能、浸潤能亢進)が抗 GalNAc-DSLc4 抗体 (RM2) 添加によりキャンセルされる事と併せて考えると、悪性形質獲得に GalNAc-DSLc4 の増加は必須であり、GalNAc-DSLc4 糖鎖抗原が癌の悪性化および肺への高転移に大きく関与していることが推測された。

HGP プロジェクトにおいて、新たに GN1a、GN1b、G1GN1a、G1GN1b、M5 型等の糖鎖ライブラリーを拡充し、カイコ絹糸腺にて産生させた抗 HER2 抗体 (トラスツズマブ) 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ながらコアフコースを有さない均一糖鎖構造を持つトラスツズマブを調製

した。新たに調製した糖鎖改変トラスツズマブは、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 (ADCC) 活性測定および表面プラズモン共鳴法による Fc γ レセプターとの相互作用解析を通して、これまでに調製済みの糖鎖改変トラスツズマブとの比較を実施した。また、抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) については、コアフコースを有する均一糖鎖構造を持つリツキシマブを 4 種調製し、共同研究において局所構造解析を実施した。さらにコアフコースを有さないリツキシマブも調製し、CD20 高発現株の Raji 細胞をターゲット細胞とした ADCC 活性を測定し、コアフコースを有する糖鎖改変リツキシマブとも比較した。今年度は新たに補体依存性細胞障害 (CDC) 活性の測定系も確立し、各種リツキシマブを用いて測定した。

AP プロジェクトにおいて、*in vitro* 系としてヒト THP1 細胞を用いた評価系を整備し、1,5-AF およびその誘導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きた。これまでの検討で、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、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ため、インフラマソーム活性化の明らかな *in vivo* /*ex vivo* モデルとしてマウス尿酸結晶腹膜炎モデルを構築して評価することにした。尿酸結晶投与によりマウス腹腔内洗浄液中で好中球の割合が増加・マクロファージの割合が減少して炎症が惹起されることを確認し、その後投与方法や腹腔洗浄の方法などを改良してモデルを確立した。既存のインフラマソーム阻害化合物のモデルでの効果を確認すると共に、1,5-AF およびその誘導体の活性評価を実施した。既存インフラマソーム阻害化合物の作用との比較から、*in vivo* での明らかなインフラマソーム活性化阻害作用を確認することはできなかった。In vivo での効果を求めるためには、さらなる *in vitro* での活性向上、また化合物の安全性や物性等の確認が必要と思われる。この結果を受けて、インフラマソーム阻害 1,5-AF 誘導体の開発は中断することとした。

骨格筋の機能変化と糖鎖の役割に関する研究は、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して進めている。共同研究先の動物飼育施設で作製した各種疾患モデルマウスより抽出した筋肉組織を用いて網羅的な解析を行い、疾患に特異的な糖鎖構造変化を検出することができた。現在、その結果を裏付けるための検討を行っている。また、新たな視点からのアプローチをスタートする目的での共同研究を開始した。

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、LC-MS/MS も導入した。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。

(2017 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。昨年度に確立した LC-MS/MS 手法を用いて癌患者血清 PSA のグライコフォームを解析し、以前から提唱している LDN グライコフォームの癌化に伴う増加を確認、検証する。
- ② LacdiNAc 以外のグライコフォームの癌性変化を明らかにすることによって新たな前立腺がんマ

ーカーを探索するため、患者がん細胞由来 CTOS の PSA グライコフォームを解析する。今年度は PSA 糖ペプチドの MS 解析を行い、昨年度に行ったレクチンカラムクロマトグラフィー解析結果と合わせてグライコフォームを明らかにする。

- ③ メソポーラス有機シリカによるレーザー脱離イオン化：マトリックス結晶を用いずにより簡便で再現性の高い MS 解析を目指した LDI-MS のための支持体を開発している。昨年度サブピコモルの検出が可能になったが、今年度はさらなる高感度化を目指す。
- 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プライマリーの系での新規化合物の活性評価実施。

(今期の成果)

グレーゾーン(4-10ng/ml)前立腺がん患者血清中の PSA グライコフォーム解析を目指して、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た。今年度は定量性・再現性を重視するため2種の内部標準を作成し、患者血清の解析に着手した。

また前立腺がんと相関する新規 PSA グライコフォームを解明するため、精漿(正常細胞由来)、癌細胞株、患者 CTOS 由来 PSA のグライコフォームの比較解析を行った。レクチンカラムクロマトグラフィーにより分画したところ、精漿由来 PSA にはなく、前立腺がん細胞株および CTOS 由来 PSA に存在する分子種を見出した。そこで、まず前立腺がん細胞株の培養上清を大量に調製しがん細胞特異的なレクチン画分の PSA 糖ペプチドの MALD-MS 構造解析を行い、精漿由来 PSA に見られない構造を確認した。

メソポーラス有機シリカ薄膜による LDI-MS 法は、細孔処理を確実にすることによって 1 pmol 以下でも安定シグナルを検出できるようになった。

HGP プロジェクトで抗体の糖鎖リモデリングのためのエンド型糖加水分解酵素を探索する中で新規酵素を調製しその諸性質を調べた。

AP プロジェクトでは、尿酸結晶(MSU)投与マウスを用いて合成新規化合物の NLRP3 インフラマソーム阻害効果を検証することになったので、*in vitro* マウスプライマリー細胞系で実験に使用する MSU の NLRP3 インフラマソーム活性化能の測定を行い、各種化合物の IC50 を測定した。

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

(2017 年度年初計画)

- ① バイセクティング GlcNAc 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を有する均一糖鎖抗体を作成し、構造、活性相関を調べる。
- ② 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。
- ③ ①の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)

抗体医薬製剤中の主要成分糖鎖に関して、高純度のコアフコース含有(コアフコース付加率 99%)並びに非含有均一糖鎖搭載抗体を創製する技術(糖鎖リモデリング技術)を乳癌治療薬であるハーセプチンをモデルとして確立してきた。そして得られた均一糖鎖抗体間での生物活性を評価し、コアフコース非含有体は含有体と比して 2 オーダー以上強い ADCC 活性、1 オーダー以上高い親和性を示す事、

コアフコース非含有糖鎖間、更には構造異性体糖鎖間でも活性に差が有る事等を明らかにし、報告してきた。現在、代表的 N 結合型糖鎖を網羅し、抗体機能における糖鎖機能をより詳細に解明すべく以下の糖鎖群のリモデリングを検討している。1) 製剤中にマイナー成分として検出されるコアフコース非含有型糖鎖 (ハイマンノース型 M5、構造異性体ペアである GN1a/b、G1GN1a/b、A1G1a/BN2 等) 2) 多分岐型糖鎖 (3 本鎖、4 本鎖) 3) バイセクティング型糖鎖 4) 非天然型 PEG 化糖鎖。今年度 1) に関してはそれぞれリモデリングが完了し、一部活性評価が終了した。その結果、興味深い事に M5 はコア 5 糖のみの M3 より低活性を示し、G2 等に比して Fc 受容体との親和性が 1 オーダー程低い事が判明した。M5 は多種の抗体医薬製剤に検出されている事から本結果は QC にとって重要な知見と考えられる。また、GN1a/b、G1GN1a/b 等構造異性体ペアの解析からは α 1-6 側鎖が抗体の機能発現に極めて重要な役割を担っている事を示唆するデータを得た。今後、異なる構造異性体ペア、並びにリツキサンの糖鎖構造異性体の解析を通して仮説検証を行うとともに、機能発現に必要な糖鎖の最小単位の同定を試みる。2) に関しては 3、4 本鎖のオキサゾリン化ドナー糖鎖を調製した後、抗体アクセプターに連結するというこれまでの方法では現状リモデリング困難と判断されたので、生合成酵素である GnT IV, GnT V を活用し、2 本鎖均一抗体を出発原料として抗体上で 3、4 本鎖に伸長させる戦術を検討した。その結果、3 本鎖 a/b 体、4 本鎖の生成が確認された。今後スケールアップして純品を取得し評価する予定である。一方、国立食品衛生研究所との共同研究に関しては、当研究所で調製した (今年度 G1aF, G1bF 体を各々 1mg 取得し供与) 4 種の均一糖鎖抗体リツキサン G2F, G0F, G1aF, G1aF 体 (コアフコース付加率 < 99%) を用いて HDX 解析等、構造特性解析が先方で進行中である。当研究所では相当する 4 種のコアフコース非含有 HGP を新たに調製し、上記 4 種と並べて ADCC 活性を評価した。その結果、ハーゼプチンのケースと同様にコアフコースの存在が 1/100 程度活性を低下させる事が確認された。また糖鎖の種類による活性変動もハーゼプチンの場合とほぼ同様である事が確認された。また今回 CDC 活性測定系を新たに立ち上げ評価した結果、糖鎖の種類による活性順は ADCC 活性と同様の傾向である事、コアフコースの有無は活性に殆ど影響を及ぼさない事等が判明した。

AP プロジェクト : 研究室横断的に力を結集し、1.5AF 誘導体の自己炎症性疾患治療薬としてのポテンシャルを見極め新薬リード化合物の創製を目指すプロジェクト。

(2017 年度年初計画)

- ① 新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 自己炎症性疾患モデルでの化合物評価を実施する。

(今期の成果)

インフラマソーム阻害活性及び細胞毒性評価結果より選択した最有望化合物 2 種 C3-enone 体、C7-enone 体を再合成し、in vivo 評価に供した。

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検討を種々行い、尿酸結晶の腹腔内投与による好中球の特異的浸潤、更には入手可能な最強のインフラマソーム阻害剤である MCC 化合物の投与による当該細胞の浸潤抑制が検出可能となる条件を設定した。本条件にて、上記 2 化合物と市販の Levoglucosenone を評価した。MCC 化合物による好中球浸潤抑制効果は再現良く認められたが、調べた 3 化合物の何れにも同条件下で浸潤抑制効果は認められなかった。

1-2 機能性材料研究

(2017 年度年初計画)

従来培ってきたナノ・メソポーラス材料技術および機能性材料技術の切り口から、次世代電池材料の創出を目指して、電極技術、電解液技術の探索研究を推進する。

(今期の成果)

新規電解液の性能向上のための添加剤について基礎実験によるスクリーニングを行い、既存添加剤よりも高性能な添加剤候補化合物を見出すことができた。また、NMR 解析により、電解液の分解挙動を解明し、添加剤の物性と性能との相関を明らかにした。

1-3 その他

当研究所はフルオラス科学の研究振興を継続して支援している。2017 年度は、フルオラス科学研究会第 10 回シンポジウムを当研究所において開催した。(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]

(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 (山口芳樹氏)
- ・ 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、2017 年度は 178 件の応募の中から 13 件に第 9 回助成金を贈呈した。

(別添資料 2)

本助成金の採択者は9年間で延べ124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。

2018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。2017年度は2013年度、2014年度の採択者28名の中から筑波大学の所裕子氏に「第4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。2017年度は2名の大学生と1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4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	6件 (うち共同出願 2件)
・ 特許公開	1件 (うち共同出願 0件)
・ 審査請求	3件 (うち共同出願 1件)
・ 特許登録	2件 (うち共同出願 1件)
・ PCT出願	2件 (うち共同出願 0件)
・ 外国特許出願	2件 (うち共同出願 0件)
・ PCT公開	2件 (うち共同出願 0件)
・ 外国特許公開	1件 (うち共同出願 0件)
・ 外国特許登録	1件 (うち共同出願 0件)

(2) 学会発表 25件 (うち国際学会 5件)

(3) 誌上発表 5件

(4) 依頼講演 2件

別添資料 1

フルオラス科学研究会第10回シンポジウムプログラム

2017年10月13日(金) 野口研究所4階会議室

9:30-9:40 畑中研一(東大生産研)会長挨拶

9:40-10:20 座長: 国嶋崇隆(金沢大院医薬保)

招待講演1「パーフルオロアルキル基を疎水鎖末端に導入した部分フッ素化リン脂質ライブラリーの開発とin vitro 膜タンパク質研究への展開」

(群馬大院理工) 園山正史

10:20-10:35 依頼講演「Cell culture and glycolipid production at the interface of aqueous/fluorous culture system」

(東大生産研) 粕谷マリアカルメリタ

10:35-10:50 休憩

10:50-11:30 座長: 矢島知子(お茶の水女子大)

招待講演2「マイクロ相分離を利用した子集合体の機能開発」

(弘前大学院理工) 鷺坂将伸

11:30-13:00 評議委員会

13:00-13:30 総会

13:15-13:55 座長: 松儀真人(名城大学農)

招待講演3「実験化学と理論計算化学が拓くヘテロ原子導入反応」

(東京大学院薬) 平野圭一

13:55-14:10 口頭発表1「含フッ素ボロン酸触媒を用いる脱水縮合反応によるジペプチド合成」(名古屋大院工) 石原一彰

14:10-14:25 座長: 伊藤彰近(岐阜薬科大学)

口頭発表2「ペルフルオロアルキルスルホニル基で置換されたpush-pull エチレンの合成とその動的立体構造」(東京薬大薬) 矢内光

14:45-15:25

招待講演4「結晶性フッ素ポリマー/フッ素化ホスホン酸修飾“透明”ナノハイリッドの創出」(埼玉大学院理工) 藤森厚裕

15:25-15:55 ポスター発表用ショートプレゼンテーション

16:05-17:10 ポスターセッション

17:30-19:30 情報交換会

ポスターセッション

- P-1 フルオラス有機分子触媒を用いた不斉ヒドロホスフィニル化反応
(東京薬科大薬) ○藤野佑樹、平島真一、成島岳史、中島康介、古石裕治、三浦剛
- P-2 含フッ素低分子ゲル化剤によるフルオラス溶媒のゲル化
(お茶の水女子大院) ○叶野花菜子・佐藤久子・山岸皓彦・矢島知子
- P-3 酸触媒ジアルキルトリアジンジオン型フルオラスベンジル化剤の開発
(金沢大院医薬保) ○山田耕平、藤井崇徳、山下莉奈、国嶋崇隆
- P-4 含フッ素 Dengue ウイルス感染阻害剤の合成研究
(広島国際大学薬) ○寺岡文照、三栞ゆか、大坪忠宗、池田潔
- P-5 ミディアムフルオラスストラテジーに依拠した固相-液相間移動型プロリン触媒の合成
(名城大農) ○後藤万智子、杉山祐也、枝川静華、塩入孝之、松儀真人
- P-6 電子供与性不斉リガンドを有するフルオラス鉄サレン錯体の合成
(名城大農) ○宮田一誠、小林佑基、松浦乃里香、塩入孝之、松儀真人
- P-7 フルオラス化学を利用した核燃料リサイクル
(¹東海大工・応化、²東海大工・原子力) ○廣瀬貴也¹、中川洗希¹、浅沼徳子²、稲津敏行¹
- P-8 Chronology of uptake and toxicity of perfluorodecanoic acid in mouse melanoma B16 cells
(東大生研) ○Maria Carmelita Z. Kasuya and Kenichi Hatanaka
- P-9 フェイズ・バニシング (PV) 法によるCOガスの発生とその利用
(阪府大院理) ○足達裕介、松原浩
- P-10 細胞培養への応用を目指したフルオラス溶媒ゲルの開発
(¹東大生産研、²東大院工) ○宮島浩樹^{1,2}、粕谷マリアカルメリタ¹、畑中研一¹
- P-11 フルオラスポリマーからなる超薄膜の創製と生体組織用高解像度イメージングツールへの応用
(¹東海大工、²東海大院工、³東海大マイクロ・ナノ研、⁴北大電子研)
○岡村陽介¹⁻³、張宏³、増田愛美¹、鎗野目健二²、長瀬裕^{1,2}、川上良介⁴、根本知己⁴
- P-12 One-Potフルオラス合成法の開発
(野口研・糖鎖有機) ○後藤浩太郎男谷義雄水野真盛
- P-13 ヨウ化水素簡便発生法を利用したペンタレン合成
(岡山理大工) ○折田明浩、奥田靖浩、西田孝徳、山下博文、萩原貴史

別添資料 2

採択者名	所属・職名*	テーマ
山田 勇磨	北海道大学大学院薬学研究院 准教授	再生医療を加速するミトコンドリアを強化した 幹細胞の創生
寺島 崇矢	京都大学大学院工学研究科 高分子化学専攻 助教	セルフソーティングポリマー会合体を基盤とする 高機能ハイドロゲルの創成
佐藤 和秀	名古屋大学高等研究院医学系 研究科 呼吸器内科学 特任助教	物性化学反応と医学の融合：光反応を分析、イメー ジすることで明らかになる革新的光治療
太田 禎生	東京大学大学院工学系研究科 応用化学専攻 さきがけ研究員	イメージングとシーケンシングを融合する機械 学習駆動型サイトメトリー技術
高橋 治子	東京大学 生産技術研究所 特任助教	抗がんナノメディシン評価のためのがん微小環境 モデルデバイスの構築
増田 貴史	北陸先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 助教	液体A1の創出
中村 貴志	筑波大学 数理物質系 化学域 助教	基質が結合する配位サイトを集積した大環状錯体の 創製と特異的多量化反応
稲木 信介	東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 准教授	グリーンケミストリーを志向した革新的有機電解 合成法の開発
小嶋 隆幸	東北大学 学際科学フロン ティア研究所 助教	新奇触媒としてのホイスラー合金の研究
ウヤヌク ムハメット	名古屋大学大学院工学研究科 有機・高分子化学専攻 助教	高活性次亜ハロゲン酸塩触媒を用いる酸化的アジド 化反応の開発
廣戸 聡	名古屋大学大学院工学研究科 有機・高分子化学専攻 助教	窒素含有ナノチューブの精密合成と機能性の開拓
新居 陽一	東京大学大学院 総合文化研究科 助教	新奇フォノンクスデバイス創出に向けた基礎現象の 開拓
南 豪	東京大学 生産技術研究所 講師	分子認識能をもつ π 共役高分子材料の創製と電解質 ゲートトランジスタ型化学センサへの展開

*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、北里大学から卒業論文研究生を各 1 名受け入れ、下記のテーマにより研究を行った。
また、東海大学より修士論文研究生を 1 名受け入れて研究を行った。

卒業論文研究テーマ

- ①Boc 基を糖水酸基保護基として用いる糖ペプチドの効率的合成法の開発
- ②ENGase の糖鎖転移活性を利用したタンパク質の位置選択的な PEG 化法の開発
～転移生成物の加水分解酵素に対する安定性の検討～

修士論文研究テーマ

- ①ENGase の糖鎖転移活性を利用したタンパク質の位置選択的な PEG 化法の開発
～糖転移反応における PEG 鎖の影響～

(2) 職員の教育活動

今年度は研究員 4 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 25件 (うち国際学会 5件)

ケモインフォマティクス若手の会 (2017. 5. 16)	1 件
第 65 回質量分析討論会 (2017. 5. 17-19)	1 件
Beilstein Glyco-Bioinformatics Symposium 2017 (2017. 6. 13-15)	1 件
19th European Carbohydrate Symposium (2017. 7. 2-7. 6)	1 件
第 3 回 ENGase 研究会 (2017. 7. 18)	1 件
第 3 6 回日本糖質学会年会 (2017. 7. 19-21)	5 件
第 3 6 回日本筋学会学術集会 (2017. 8. 4-8. 5)	1 件
State and Future of the IUPAC InChI meeting (2017. 8. 16-18)	1 件
トーゴの日シンポジウム 2017 (2017. 10. 4-5)	1 件
フルオラス科学研究会第 10 回シンポジウム (2017. 10. 13)	1 件
第 40 回ケモインフォマティクス討論会 (2017. 10. 26-27)	1 件
Annual Meeting of the Society for Glycobiology 2017 GlycoBioInformatics satellite meeting (2017. 11. 4)	1 件
Annual Meeting of the Society for Glycobiology 2017 (2017. 11. 5-8)	1 件
生物有機化学フォーラム 2017 (2017. 11. 11)	1 件
第 8 回グライコバイオロジクス研究会 (2017. 11. 17)	1 件
第 5 4 回ペプチド討論会 (2017. 11. 20-22)	1 件
第 3 3 回ゼオライト研究発表会 (2017. 11. 30-12. 1)	1 件
ConBio2017 (2017. 12. 6-9)	1 件
第 40 回日本分子生物学会年会 (2017. 12. 6-9)	1 件
日本化学会第 98 春季年会 (2018. 3. 20-23)	1 件
日本薬学会第 138 年会 (2018. 3. 20-24)	1 件

2. 誌上発表 5件

Preparation and biological activities of anti-HER2 monoclonal antibodies with fully core-fucosylated homogeneous bi-antennary complex-type glycans

Wataru Tsukimura¹, Masaki Kuroguchi, Masako Mori, Kenji Osumi, Akio Matsuda,
Kaoru Takegawa, Kiyoshi Furukawa and Takashi Shirai

BioScience Biotechnology and Biochemistry doi.org/10.1080/09168451.2017.1394813

GlyTouCan ; an accessible glycan structure repository

Michael Tiemeyer, Kazuhiro Aoki, James Paulson,
Richard D Cummings, William S York, Niclas G Karlsson,
Frederique Lisacek, Nicolle H Packer, Matthew P Campbell,
Nobuyuki P Aoki, Akihiro Fujita, Masaaki Matsubara,
Daisuke Shinmachi, Shinichiro Tsuchiya, Issaku Yamada,

Michael Pierce, René Ranzinger, Hisashi Narimatsu,
and Kiyoko F Aoki-Kinoshita
Glycobiology 2017 Oct 1;27(10):915-919. doi: 10.1093/glycob/cwx066.

Implementation of GlycanBuilder to draw a wide variety of ambiguous glycans
Shinichiro Tsuchiya , Nobuyuki P. Aoki, Daisuke Shinmachi , Masaaki Matsubara ,
Issaku Yamada, Kiyoko F. Aoki-Kinoshita, , Hisashi Narimatsu
Glycobiology 2017 Oct 1;27(10):915-919. doi: 10.1093/glycob/cwx066.

MALDI— 多段階質量分析を用いた糖鎖異性体の構造解析

天野純子

ぶんせき 2017, 10月号 489-492

フルオラス合成法の糖質合成への展開

水野真盛

有機合成化学協会誌 2017, 75 (6) 622-631

3. 講演 2件

World Chemistry Conference and Exhibition 「WURCS :The Web3 Unique Representation of
Carbohydrate Structure」 (2017.9.4)

日本技術士会化学部会講演会「飾り物でない糖鎖の実力 —血液型から抗体医薬まで—」
(2017.11.16)

庶務関係

1. 評議員会・理事会に関する事項

1-1 平成29年5月25日 理事会開催

・決議事項

- ①平成28年度事業報告書及びその附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・附属明細書・財産目録）の承認
- ②理事の稲田勉氏、中尾正文氏、堀一良氏、廣瀬弘明氏4名、監事の永原肇氏、寺田生弘氏2名より辞任の申し出があり、後任理事候補者として小林宏史氏、加藤仁一郎氏、柴田豊氏、畠山昌和氏4名、後任監事候補者として城戸信介氏、大沼亮一氏2名推薦の承認
- ③定時評議員会開催の承認

・報告事項

- ① 業務執行状況報告

1-2 平成 29 年 6 月 21 日 定時評議員会開催

・決議事項

- ①平成 28 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理事の稲田勉氏、中尾正文氏、堀一良氏、廣瀬弘明氏 4 名の辞任に伴い、後任理事に小林宏史氏、加藤仁一郎氏、柴田豊氏、畠山昌和氏 4 名を選任
③監事の永原肇氏、寺田生弘氏 2 名の辞任に伴い、後任監事に木戸信介氏、大沼亮一氏 2 名を選任
④議事録署名人 2 名（根岸修史氏、後藤泰行氏）を選任

・報告事項

- ①新研究棟建設の総括

1-3 平成 29 年 6 月 21 日 理事会開催

・決議事項

- ①代表理事を互選し、小林宏史氏を選任

1-4 平成 30 年 3 月 13 日 理事会開催

・決議事項

- ①平成 30 年度事業計画書並びに収支予算書の承認

・報告事項

- ①業務執行状況報告

2. 登記に関する事項

- ①平成 29 年 7 月 5 日 理事就任の小林宏史氏、加藤仁一郎氏、柴田豊氏、畠山昌和氏 4 名の「理事変更の登記」を完了
②平成 29 年 7 月 5 日 監事就任の城戸信介氏、大沼亮一氏 2 名の「監事変更の登記」を完了
③平成 29 年 7 月 5 日 代表理事就任の小林宏史氏の「代表理事変更の登記」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、監事と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31名）である（役員・顧問を除く）。

平成29年度事業報告書 附属明細書

平成29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30年5月

公益財団法人 野口研究所