

平成 30 年度事業計画書

公益財団法人 野口研究所

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、化学工業の振興に期するため諸般の研究、調査を行うとともに、広く重要な研究に対し援助を行い、人材の養成などの助成事業と合わせて世の中の発展、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。

研究は糖鎖バイオロジー分野と機能性材料研究に取り組んでいる。

糖鎖バイオロジー分野の研究では、長年の歴史のある糖鎖合成技術、構造解析技術に加え糖鎖機能解析技術にも重点を置いている。この 3 つの技術を併せ持つことを当研究所の強みとして基礎的研究を進めてゆく。

今年度は、モデル糖たんぱく質（抗体）の糖鎖を人為的に改変する技術(糖鎖リモデリング技術)や抗体機能における糖鎖の役割解明研究に継続して取り組む。また疾患と糖鎖修飾の関係に関する研究や診断マーカーの探索研究にも注力し、疾病克服の一翼を担うことを目指す。

また、これまで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、主に国際糖鎖標準表記法の検討、開発を行ってきたが、この開発にめどが立ってきたため、今年度より糖タンパク質データベースの構築に注力する。

なお平成 30 年 4 月 1 日付けで糖タンパク質工学研究室と糖鎖生物学研究室を統合して、新たに「糖鎖生物研究室」を立ち上げ、糖鎖機能解析技術の強化を図ることとした。

機能性材料研究では引き続き、環境・エネルギー関係の探索研究に取り組む。

平成 30 年度は、当研究所の原資のおよそ 85%を糖鎖バイオロジー分野の研究に 15%を機能性材料研究に充てる。

研究成果は学会報告、論文投稿等により公表するとともに、取得特許をホームページや野口研究所時報に掲載し配布するなどして、研究成果を広く使っていただく。

研究助成事業は、独創的かつ挑戦的な若手研究者の独立した研究を支援するために今年度も野口遵研究助成事業を行う。「産業応用までには課題も多く短期的な産業有用性は見えにくいものであっても、ロジックがしっかりしていて、実現できた場合の学術性や発展が強く期待される研究」を助成してゆくことは従来通りである。過去の助成者の中から毎年 1 名に贈呈する「野口遵賞」も継続して実施する。

人材の育成事業については講師派遣、卒業研究生受け入れをこれまで通り実施する。

財政面は債券運用収入を柱として、寄付金・公的機関からの競争的助成金を充当する。運用収入については厳しい環境は続くものの、円安や世界的な景気回復の流れを受けて若干の収入増を見込んでいる。一方で研究の高度化を目指すためには実験・解析装置への投資や研究経費の増加は不可避な状況にあり、収支の厳しさは続くと考えているが、積極的な研究活動のできるようにメリハリをつけた予算とした。なお平成 30 年度も研究所新棟移転に伴う一時的費用を計上した。

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クに着目し、カイク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、及び糖・糖タンパク質糖鎖の質量分析による構造解析技術研究を行っている。今年度は

- ①各種糖鎖オキサゾリン(ドナー)の合成、及び糖タンパク質の構造解析を行う。(HGP project)
- ② α -ジストログリカン糖鎖関連化合物の合成を行う。
- ③生化学的知見に有用な糖質誘導体の合成を行う。
- ④Acid-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。
- ⑤JST・統合化推進プログラムとして実施している「糖鎖科学ポータル」の構築において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「Web3.0 Unique Representation of Carbohydrate Structure (WURCS)」の開発および複合糖質構造の整理・データベース化を行う。
- ⑥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”のコンテンツを拡充するため、糖タンパク質データベースの開発を行う。

- ⑦ENGase 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。
- ⑧糖鎖抗体作成用新規糖鎖プローブの開発を行う。
- ⑨ボロン酸誘導体を用いた質量分析法による新規糖鎖構造解析法の開発を行う。
- ⑩LC-SRM(MS/MS)による定量法を用いてグライコフォームの解析を行う。

糖鎖生物研究室: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。

- ①LDN 糖鎖による乳癌進行抑制メカニズムを解析する。
- ②LDN 含有 PSA の診断マーカーとしての有用性を検証すべく LDN 抗体を取得し、EIA 系を構築する。
- ③患者癌細胞 CTOS 由来、癌細胞株由来および精漿由来 PSA のグライコフォームの比較解析により見出されたし、癌性変化に関連する可能性のあるグライコフォームに関し、構造解析を行うとともに新たな癌マーカーの可能性を検証する。
- ④GalNAc-DSLc4 及びその合成酵素と腎癌悪性化との関連を解明するため、エクソソームの役割に着目しその関与を調べる。
- ⑤組織の癌転移・線維化にガレクチンが関与するかどうかの予備検討を行う。
- ⑥HGP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、均一な糖鎖構造を持つ糖タンパク質の調製を行う。また、取得した糖鎖改変体に関して生物活性測定を実施し、各種糖鎖間での比較を通してその機能を解明する。
- ⑦骨格筋の機能変化における糖鎖の役割に関する仮説を証明するために、細胞ならびに動物を用いた解析を進める。

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 3 本鎖、4 本鎖の均一糖鎖抗体の創製技術を確立し、調製抗体の特性を評価する。
- ② バイセクティング GlcNAc 含有糖鎖を含めた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一連の均一糖鎖抗体を作成し、構造、活性相関を調べる。特に複合型 2 本鎖に関しては一連の分岐異性体を創製し、活性比較を行う事によりマンノース α 1-6、 α 1-3 側鎖の役割解明を目指す。
- ③ 一連の PEG 化糖鎖を有する均一抗体の創製検討と機能評価。

1-2 機能性材料研究

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引き続き推進する。

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2014年に体制を一新し、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。

尚、今年度はフルオラス科学研究会第11回シンポジウムを広島にて開催予定である。

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〕
- ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業(研究開発課題名:新規修飾体リビトールリン酸の病態生理機能に着目した福山型筋ジストロフィーの発症機序の解明と治療法の開発)

(共同研究)

- ・ 旭化成株式会社
- ・ 旭化成ファーマ株式会社
- ・ 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)
- ・ 慶応義塾大学医学部(工藤純教授)
- ・ 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)
- ・ 東京大学医科学研究所(山梨裕司教授)

2. 研究助成事業

2-1 野口遵研究助成金

野口遵研究助成金は 2009 年度よりスタートし本年度は10回目の助成を計画している。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とし、ライフサイエンス、エネルギー・資源・環境、電子材料等の3分野で募集予定である。なお、2017 年度は178件の応募の中から13件に助成金を贈呈したが、2018 年度も同規模の採択件数を考えている。

本助成金の採択者は9年間で延べ123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。

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。本年度は5回目であり、2014 年度、2015 年度の採択者の中から「野口遵賞」を1名に贈呈する。

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、今年度研究員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30年度の職員数は31名(平成29年度は31名)(役員・顧問を除く)

以上