

事業報告書

平成 26 年 4 月 1 日から

平成 27 年 3 月 31 日まで

事業の概要

公益財団法人野口研究所は 1941 年に、旧日窒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軸とした研究が中心になっている。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している。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。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いる。

活動の中心である糖鎖研究は、歴史的には DNA、タンパク質に比べ特殊な分野であり、応用が限られてきたが、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、2010 年度より実際の研究活動に反映させてきた。

そして今年度になり、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るに至った。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くことが手の届くところまで来たといえる。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にも力を入れ、疾病克服の一翼を担うことを目指した研究も継続して進めている。

2014 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。

研究助成事業は、挑戦的な若手研究者を支援する目的で 2009 年度から実施している。2014 年度はライフサイエンス、地球環境・資源、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 212 件の応募の中から 13 件を選考した。制度創設以来はじめて女性 2 名が選考された。また今年度より野口遵賞を創設、過去の助成者の中から特に優れた実績を上げている研究者を対象とするもので、大阪大学の松崎典弥氏に贈呈した。応募のインセンティブをより高め、助成対象者の質の向上に資するものと信じている。

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。

財政面について、当研究所の運営費は資金運用益を柱に寄付金、公的機関からの競争的研究助成金等で賄っている。

今期の経常収益は、資金運用の為替リンク債が予想外の円安効果により対予算 60.7 百万円の増益となった。一方経常費用は、研究用資産の購入計画もあったため、前年度に引き続き研究の選択と集中による経費の削減に努めた結果対予算 29.7 百万円減少した。

正味財産増減額は、投資有価証券の評価益等を 1,097.8 百万円計上することができ、予算の△32.3 百万円に対し、1,157.6 百万円と大幅な改善となった。

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。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ズ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。2014年度の年初計画は

- 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™”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。

今期の成果

糖鎖ドナー合成を行った。卵黄より得られる SGP を原料として糖鎖ドナーである A2-oxa、G2-oxa、G0-oxa の 3 種類を調製した。また、SGP からの調製が困難である M3-oxa は化学合成により調製した。得られた糖鎖ドナーを糖鎖転移用基質として提供した。更に本年度は新たな糖鎖ドナーである G1a-oxa、及び G1b-oxa の合成に成功した。

フルオラス法は有機溶媒とフルオラス溶媒による分液操作で簡便に精製を行えるため、従来のクロマトグラフィーによる精製と比べて使用する有機溶媒やシリカゲルの使用量を減らすことができ、産業廃棄物の削減に貢献できる。さらに、フルオラス溶媒やフルオラス試薬は回収・再利用が容易である。このようにフルオラス化学は循環型社会に適した低環境負荷な化学技術である。一昨年度から化学的に安定耐酸性ヘビーフルオラスタグ (特開 2013-139420) の糖鎖合成への応用について研究を行っている。本年度はアシル型ヘビーフルオラスタグによるユニット合成とグリコシル化に成功し、本手法が糖鎖合成に有用であることが明らかとなった。

糖鎖技術の普及に向けて、糖鎖合成 (Syns)、糖鎖-タンパク相互作用 (Carint)、生薬 (CrudeDrug) などのデータベースを中心とした糖鎖研究サポートツールである“グライコナビ”の開発を行った。また、科研費 (公開促進費) による各種データベースのデータ入力・検証を実施した。

糖鎖については、世界共通データベースは未整備であった。本年度、JST・ライフサイエンスデータベース統合推進事業として「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」に産総研、創価大、立命館大、新潟大とともに採択され、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を推進した。野口研ではデータベースシステムの基盤技術として不可欠である国際糖鎖標準表記法 (WURCS : : Web3.0 Unique Representation Carbohydrate Structure) の開発を行っている。

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。2014年度の年初計画は

- 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。

今期の成果

我々は以前ヒト前立腺癌において PSA 糖鎖の MS 解析を行った所、癌では BPH (前立腺肥大) 由来のものと比較して、LDN (lacdiNAc) 含有量の増加を示唆する結果を得た。しかしながら、PSA 濃度が 4~10 ng/mL のグレーゾーン の患者さんの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、新たな PSA 診断マーカーとして LDN-PSA の有用性を検証すべく検討を開始した。現在 KLH-LDN、BSA-LDN で感作したマウスより困難とされる抗 LDN 抗体取得を試みている。

一方、乳癌では前立腺癌とは逆の相関関係を示す。即ち LDN 含有量の減少が癌の悪性化とリンクする。今年度は引き続き LDN 生合成酵素の一種 β 4-N-acetylgalactosaminyltransferase4 (β 4GalNAcT4) 遺伝子高発現乳癌細胞株即ち、細胞表面における LDN 糖鎖含有タンパク質を強制的に増加させた細胞株を用いて各種解析を行い、本細胞株では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 評価を実施し、腫瘍形成能の低下を確認した。さらに新たに選定した β 4GalNAcT4 遺伝子高発現株を加えて再試験を実施し、同様の結果を得た。即ち、乳癌細胞における LDN 糖鎖のがん抑制作用が確認された。更に、LDN 糖鎖によるがん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の同定作業を開始した。

我々はある種の腎癌細胞に GalNAc-Disialyl Lc4 (GalNAc-DSLc4) 合成に係る酵素 β 4-N-acetylgalactosaminyltransferase2 (β 4GalNAcT2) の発現コンストラクトを導入して樹立した細胞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、4) β 4GalNAcT2 遺伝子導入株では DSLc4 のみならずインテグリンを含むタンパク質上の糖鎖にも変化が生じる事等を見出し報告してきた。

今年度は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が判明した。これにより、悪性形質獲得に GalNAc-DSLc4 の増加は必須であると言える。さらに siRNA を用いた ILK の Kd 試験を実施した結果、FCS 刺激等により増強される AKT のリン酸化が当該キナーゼを減少させる事により抑制された。この結果はクロストーク仮説を支持する。

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。2014 年度の年初計画は

- 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

今期の成果

MALDI-MS は、簡便迅速な測定が可能であるが、マトリックス結晶状態に依存するので再現性や定量性に課題が残る。そこで、マトリックスを使用しない LDI-MS を開発すべく、レーザーを吸収する官能基を骨格に有するメソポーラス有機シリカ薄膜を用いてイオン化を検討した。今年度は、窒素レーザーを比較的良好に吸収する官能基を有する薄膜が得られ、残存する界面活性剤などの除去効率などにもよるが 1 pmol の検出も可能になった。

HGP プロジェクトにおいて、安定同位体糖ペプチド標識方法を用いて IgG グライコフォーム解析を行い、酵素反応の評価や精製後の確認に応用した。さらに、今年度導入した LC-ESI-MS 装置により、IgG 分子を酵素消化せずそのまま測定することが可能になり、2 量体中の糖鎖分布パターンを明らかにした。

独自の糖鎖の高感度ピレン標識法を MALDI-QIT-TOFMS 測定に適用した革新的な糖鎖構造解析技術（特許 4262289、特許 4295338、特許 4907334、特許 5170566; *Glycobiology*, 2009）をベースとして、実際の生体試料に応用するための JST 先端計測分析技術・機器開発事業（要素技術プログラム）での開発課題「ピレン誘導体化による超微量糖ペプチド MALDI-MSⁿ」（2007 年度～2009 年度）にて、従来法では検出困難である 20pg の糖ペプチドの測定を達成した (*Anal. Chem.*, 2010)。更にその成果をもとに、糖ペプチドの構造同定を行うためのソフトウェアの開発を実施し、同事業・ソフトウェア開発プログラム「MSⁿ 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開発」（2010 年度～2012 年度）によりプロトタイプソフトウェアを完成させた。これらのアウトプットの実用化を目的として、2013 年 10 月より、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）に採択され、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」としてライフイクス株式会社および工学院大学と共同で研究開発を行っている。製品化としてのソフトウェアの統合にはまだ時間を要するが、成果の一部である糖鎖構造エディターをフリーで近々公開する予定である。

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。2014 年度の年初計画は

- ① (株)免疫生物研究所でカイコを用いて合成された糖タンパク質を用い、糖鎖が結合しているホモ体画分 (72.7%) のみを単離する手法を確立する。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 3 本鎖、4 本鎖糖鎖ドナーの合成を開始する。

今期の成果

カイコ中部絹糸線から産生したハーセプチン(カイコ)は、2つの H 鎖に糖鎖が結合している fully glycosylated 体(72.7%)、1つの H 鎖にしか糖鎖が結合していない hemi glycosylated 体(23.4%)、2つの H 鎖に糖鎖が結合していない aglycosylated 体 (3.8%) の3つの形がある。タンパク質精製分取専用の ACTA FPLC(GE ヘルスケア社)を用い、強陽イオン交換カラム Mono S カラムを用いて fully glycosylated 体のみを単離した。こうして得られた fully glycosylated ハーセプチン(カイコ)の純度を ThermoScientific 社 Exactive plus EMR を用いて確認した。

カイコ中部絹糸線から産生したハーセプチン(カイコ)に、Endo-S, Endo-D, Endo-LL の3種の Endo 酵素(Endo-N-glycanase)を反応させる事により、100mg 程度の GlcNAc 糖鎖のみが付加したアクセプター糖タンパク質 (GlcNAc-ハーセプチン(カイコ))を調製した。ドナーとして A 2、G 2、G 0、M 3

をそれぞれオキサゾリン体とし、調製したアクセプターに合成酵素として Endo-S (D233Q) を用いて均一な糖鎖構造を持つハーセプチンを合成した。これらの反応物中にはアクセプター調製に用いたハーセプチン(カイコ)に元々含まれている aglycosylated 体、hemi glycosylated 体、また合成反応が不十分な結果産生される hemi glycosylated 体、反応が進行しなかったアクセプターが含まれている為、上記と同様の方法で fully glycosylated 体のみを単離した。以上の結果得られた A 2-ハーセプチン、G 2-ハーセプチン、G 0-ハーセプチン、M 3-ハーセプチンの糖鎖構造は MALDI-TOF-MS で確認した。さらに Fc γ RIIIa-V158 に対する結合実験、ADCC 活性も測定した。ドナー合成に関しては G 1 a, G 1 b を合成した。

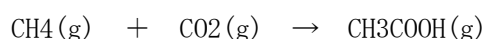
1-2 触媒研究

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。2014 年度の年初計画は、

- 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。

今期の成果

メタンと二酸化炭素を原料とする革新的反応を開発することを目指して、メタンと二酸化炭素から、炭化水素の C-H 結合への二酸化炭素の挿入反応により、直接、酢酸を合成する反応の探索研究を行っている。



また、この反応が開発できれば、メタン以外の炭化水素に展開できる可能性も出てくる。しかし、その $\Delta G(200^\circ\text{C})$ から予測されるメタンと二酸化炭素の反応による酢酸の平衡収率は、 $1 \times 10^{-8}\%$ のオーダーであり、通常の方法では、実用的な収率は期待できない。平衡反応を克服するために、触媒を用いてメタンの活性化と二酸化炭素の挿入反応をステップワイズに行わせることにより反応を進行させることができるのではないかと考え、触媒上へのメタンの供給と二酸化炭素の供給を時間的に分離して反応を行う反応装置を設置し、触媒の探索研究を進めている。

触媒として最初に文献で酢酸の生成が報告されている Co-Pd/TiO₂ 触媒を用いて反応を行ったところ微量ではあるが、平衡収率よりも高い収率 ($4.4 \times 10^{-6}\%$) で酢酸の生成を確認できた。これによりステップワイズ反応により平衡反応を克服できる可能性が確認できた。

触媒探索としては、本反応で従来全く検討されていない触媒を研究することが肝要と考え、幾つかの新規な触媒で探索実験を行ったところ、Co-Pd/TiO₂ 触媒よりも多くの酢酸が生成する触媒を見出すことができた。しかし、まだまだ収率は低いので、今後更に触媒探索、改良を進めて行く予定である。

燃料電池用非白金系電極材の研究開発では、ルベアン酸配位高分子の活性中心の検討で、Cu イオンと他の遷移金属イオンからなるルベアン酸配位高分子を合成し構造解析、電極触媒活性等を測定した。その結果、電子伝導性や電子伝導性の向上及び、触媒活性向上がいくつかの混合系で見られた。

また、新規 MOF 触媒の構造設計を行い、合成して電極触媒としての活性評価を行い、電極触媒活性を

示すものを見出した。しかし現状では、その電極触媒活性はまだ、高いものではない。

今後の検討として、さらに合成・評価を進めるとともに、化学計算による触媒活性の見積結果より、混合金属系及原子価混合系他、触媒としての構造の最適化を行う。

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。

2014年度の年初計画は、

- 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。

今期の成果

フルオラスの技術として、フルオラス化した触媒を、フルオラスーフルオラス相互作用を利用してフルオラス基材に固定化させる方法が知られていたが、酵素の工業的利用を目指し、これを酵素に応用する方法について検討してきた。しかし、繰り返し使用における活性低下の原因が、固定化の問題というよりは、酵素活性そのものの低下によることを示唆するデータが得られ、また改善する見通しも得られなかったことから、本テーマは今年度で中止することにした。

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。フルオラス科学研究会第7回シンポジウムを北海道大学大学院先端生命科学研究院門出健次教授にご尽力いただき、9月9日北海道大学百年記念会館にて開催した。（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）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
- ・ 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
- ・ 株式会社伏見製薬所

- ・ 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
- ・ 鹿児島大学システム血栓制御学（丸山征郎特任教授）/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）
- ・ 長岡技術科学大学（古川清教授）
- ・ 大阪府立病院機構（井上正宏部長）
- ・ 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）
- ・ ライフィクス株式会社
- ・ 東京大学大学院新領域創成科学研究科（植田幸嗣特任准教授）
- ・ 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（遠藤玉夫副所長）
- ・ 株式会社豊田中央研究所

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、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13件に助成金を贈呈した。（別添資料2）

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

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。2009年度、2010年度、2011年度の採択者43名から大阪大学の松崎典弥氏に「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。2014年度は3名の学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7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	3 件)
・ 特許公開	5 件	(うち共同出願	3 件)
・ 審査請求	6 件	(うち共同出願	1 件)
・ 特許登録	6 件	(うち共同出願	5 件)
・ P C T 出願	0 件	(うち共同出願	0 件)
・ 外国特許出願	0 件	(うち共同出願	0 件)
・ P C T 公開	0 件	(うち共同出願	0 件)
・ 外国特許公開	2 件	(うち共同出願	0 件)
・ 外国特許登録	3 件	(うち共同出願	1 件)
(2) 学会発表	2 2 件	(うち国際学会	2 件)
(3) 誌上発表	1 0 件		
(4) 依頼講演	1 件		

庶務関係

1. 評議員会・理事会に関する事項

1-1 平成 26 年 5 月 27 日 理事会開催

・決議事項

- ① 平成 25 年度事業報告及び決算書類（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、白井孝氏、齊藤継男氏、木幡陽氏、畑中研一氏、増村正志氏、廣瀬弘明氏、中尾正文氏、堀一良氏、野崎貴司氏、上ノ山智史氏、松本誠氏 1 2 名を推薦することを承認
- ③ 監事全員任期満了に伴う改選につき、監事候補者として永原肇氏、寺田生弘氏、浦一昭氏 3 名を推薦することを承認
- ④ 研究所施設の老朽化に伴い取組む、研究所施設再構築の基本的な方針、枠組みについて承認
- ⑤ 定時評議員会の開催を決議

・報告事項

- ① 業務執行状況を報告

1-2 平成 26 年 6 月 17 日 定時評議員会開催

・決議事項

- ① 平成 25 年度事業報告及び決算書類（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 評議員全員任期満了に伴う改選につき、浅野敏雄氏、森田美智男氏、根岸修史氏、小堀秀毅氏、岩澤康裕氏、澤本光男氏 6 名を選任
- ③ 理事全員の任期満了に伴う改選につき、稲田勉氏、白井孝氏、齊藤継男氏、木幡陽氏、畑中

研一氏、増村正志氏、廣瀬弘明氏、中尾正文氏、堀一良氏、野崎貴司氏、上ノ山智史氏、松本誠氏12名を選任

④ 監事全員任期満了に伴う改選につき、永原肇氏、寺田生弘氏、浦一昭氏3名を選任

⑤ 議事録署名人2名（藤原健嗣氏、根岸修史氏）を選任

・報告事項

① 平成26年5月27日の理事会で承認された研究所施設再構築の基本的な方針、枠組みについて報告

1-3 平成26年6月17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、白井孝氏、齊藤継男氏を選任

③ 常務理事を互選し、白井孝氏を選任

1-4 平成27年3月19日 理事会開催

・決議事項

① 平成27年度事業計画書並びに収支予算書の承認

・報告事項

① 業務執行状況を報告

② 研究所施設再構築に関する経過を報告

2. 登記に関する事項

平成26年7月14日 評議員就任の浅野敏雄氏の「評議員変更の登記」を完了

同 理事就任の野崎貴司氏の「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40名（昨年度末37名）である（役員・顧問を除く）。

以上

別添資料 1

フルオラス科学研究会第7回シンポジウムプログラム

2014年 9月 9日 (火) 北海道大学 百年記念会館

9:30-9:35 会長挨拶

9:35-10:25 特別講演1

「フルオラス化合物と光反応」

(岐阜薬科大学) 伊藤 彰近

10:25-10:40 口頭発表

0-1 「固相-液相間移動型ミディアムフルオラスメタセシス触媒の開発」

(名城大・農) ○小林 佑基、秦 翔吾、犬飼 紗絵、濱本 博三、塩入 孝之、松儀 真人

10:55-11:10 口頭発表

0-2 「炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグを用いた糖鎖合成」

(野口研・糖鎖有機1、千葉大院・融合科学2) ○福田和男1,2、戸治野真美1、後藤浩太郎1、土肥博史2、西田芳弘2、水野真盛1

11:10-12:00 特別講演2

「gem-ジフルオロシクロプロパン誘導体の合成ならびにジフルオロメチレン合成ブロックへの展開」

(鳥取大学) 伊藤 敏幸

13:30-14:20 特別講演3

「親フッ素-親油-親水バランス評価法の開発と適用」

(旭硝子) 中島 陽司

14:20-14:35 口頭発表

0-3 「フルオラス分離技術を基盤とする新規分離デバイスDress-upキラルカラムの開発とカルボン酸分離への応用」

(静岡県立大学 薬学部) ○石井裕大、轟木堅一郎、井出貴文、関俊哲、井之上浩一、濱島義隆、豊岡利正

14:50-15:05 口頭発表

0-4 「フッ素化オリゴエチレングリコールの表面修飾が誘起するナノ粒子のカプセル状自己集合」

(北大電子研1・北大総化院2) ○新倉謙一・魏 金建2・三友 秀之1・居城邦治1

15:05-15:55 特別講演4

「イオン液体中での有機電解合成-フッ素化合物を中心として」

(東京工業大学) 淵上 壽雄

ポスター発表 (16:30-17:30)

P-01 フルオラス dendrimer の合成と水溶化検討

(東大生研) ○畔柳歩大、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一

P-02 細胞培養を目指した両親媒性フルオラスゲル化剤の開発

(東大生研) ○豊村誠、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一

P-03 二層系培養におけるフッ素溶媒の効果

- (東大生研) ○粕谷マリアカルメリタ、畑中研一
- P-04 細胞培養における酸素供給を指向したフルオラスゲル
(東大生研1、Univ. Bordeaux 2) ○宮島浩樹1、粕谷マリアカルメリタ1、畑中研一1、
A. Del Guerzo2、J. M. Vincent2
- P-05 ライトフルオラスサレンマンガン錯体を用いる芳香族オレフィンの不斉エポキシ化反応
：ベンゾトリフルオリドの共溶媒効果によるエナンチオ面選択性の向上
(名城大・農) ○秦 翔吾、小林 佑基、犬飼 紗絵、濱本 博三、塩入 孝之、松儀 真人
- P-06 フルオラスコーティングしたPDMSグラフトポリイミド膜の分離特性
(1東海大院工・2東海大工・3東海大創造科学技研) ○小田龍馬1・高田恭輔2・岡村陽介3
・稲津敏行1,2・長瀬裕1,2
- P-07 ペルフルオロアルキル鎖を利用するキラルヨウ化第四級アンモニウム触媒の設計：
エナンチオ選択的脱水素カップリング反応の開発
(名古屋大学大学院 工学研究科) ○石原一彰、UYANIK Muhammet、鈴木大介、林裕樹
- P-08 新規フルオラス有機分子触媒を用いた立体的炭素-炭素結合形成反応の開発
(東京薬科大学 薬学部) ○平島真一、坂井崇亮、新井亮雅、中島康介、古石裕治、三浦剛
- P-09 パーフルオロアルキル基を有するキラルゲル化剤による含フッ素溶媒のゲル化
(お茶女大院1、愛媛大院理工2、東邦大理3) ○田淵恵里香1、矢島知子1、佐藤久子2、
山岸皓彦3
- P-10 Fabrication of Multilayered Gold Nanoparticle Vesicles Using Sugar
Terminated Fluorinated Surface Ligand
(aGraduate School of Chemical Sciences and Engineering, Hokkaido University;
bResearch Institute for Electronic Science(RIES), Hokkaido University)
○Jinjian Wei, a Kenichi Niikura, b Naotoshi Sugimura, a Hideyuki Mitomo, b
Kuniharu Ijiro*
- P-11 選択的な捕集と検出を可能とするフルオラスプロテオミクス解析試薬の開発
(静岡県立大学 薬学部) 石井裕大, ○轟木堅一郎, 関俊哲, 井之上浩一, 豊岡利正
- P-12 フルオラスポリマーの合成とぬれ性の測定
(1 東京大学 生産技術研究所、2 埼玉大学大学院 理工学研究科)
○木村珠美1,2、粕谷マリアカルメリタ1、畑中研一1、松岡浩司2
- P-13 フェイズ・バニシング法による気体の発生と有機合成への利用
(阪府大院理) ○眞武亮介・丹羽勇樹・松原浩
- P-14 フルオラス保護基を用いるアルギニン残基の副反応の抑制
(東海大・工・応化) ○赤司 里奈, 稲津 敏行
- P-15 スルフィド型フルオラス抽出剤の合成
(東海大・工・応化) ○中川洸希、留奥友基、稲津敏行
- P-16 フッ素系樹脂をガス透過膜としたフロー型ex-situ カルボニル化法
(大阪府立大学大学院 理学系研究科) 福山高英、Celia Brancour、向井 悠、
Troels Sklydstrup、○柳 日馨
- P-17 ペンタフルオロスルファニル基を持つフタロシアニンの合成研究
(名古屋工業大学大学院 工学研究科) ○飯田紀士, 徳永恵津子, 柴田哲男

P-18 効率的なフルオラス固相抽出を指向したフルオラススフィンゴ脂質誘導体の合成
及びその有用性評価

(北大院生命科学1、北大院先端生命2) ○齊藤 翔太1、吉田 昌史1、Mostafa A. S.
Hamman2、光武 進2、五十嵐 靖之2、村井 勇太2、門出 健次2

別添資料 2

採択者 氏名	所属・職*	研究テーマ名
東田裕一	九州大学 稲盛フロンティア研究センター 教授	哺乳類初期胚細胞外分泌タンパク質を利用した生殖補助医療技術の開発
栗原顕輔	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター特任准教授	ドラッグデリバリーシステムを志向した自律構築型リポソームの開発
丸山健太	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任助教	革新的骨保護ワクチンの開発
塚崎智也	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 准教授	蛋白質分泌マシーナリーの動的精密探査を可能とする新しい再構成系の構築
久代京一郎	東京大学 大学院工学系研究科 助教	材料構造に基づくガン診断デバイスの開発とその機械的シグナル伝達メカニズムの解明
秋山佳丈	信州大学 繊維学部 准教授	ラベルフリー磁気細胞操作によるオンチップ臓器アッセイ系の構築
前田和彦	東京工業大学 理学部 准教授	金属錯体とナノ構造酸化物で創る水中駆動型CO ₂ 固定化光触媒
高橋幸奈	九州大学 大学院工学研究院 助教	金ナノロッドを光捕集アンテナとした光エネルギー変換デバイスの開発
平田修造	東京工業大学 大学院理工学研究科 助教	ナノ空間場を用いた 10 mW/cm ² で最大効率を示すフォトンアップコンバージョン材料への挑戦
所 裕子	筑波大学 数理物質系 准教授	相転移挙動の熱力学的制御による環境調和型エネルギー材料の開発
島 弘幸	山梨大学 大学院総合研究部 准教授	螺旋型ナノ繊維の構造柔軟性を利用した革新的電磁シールド材料の創製
山田鉄兵	九州大学 大学院工学研究院 准教授	インコメンシユレートに配列したイオン性ゲストの構築と物性の探索
矢野隆章	東京工業大学 大学院総合理工学研究科 助教	単一分子機能制御能を具備した革新的ナノ分光計測法の開拓

* 所属・職は採択時のもの

別添資料 3

(1) 学生の受け入れ

埼玉工業大学、東海大学から各 1 名の卒業研究生、千葉大学大学院から 1 名の博士論文研究生を受け入れ、下記のテーマにより研究を行った。

卒業研究

- ① フェイズ・バニシング法による 1 段ブロモ酸合成の解析
- ② 分子内アシル転位反応を抑制可能な Williamson エーテル合成法の開発

博士論文研究

- ① 耐酸性ヘビーフルオラストグを用いた糖鎖合成

(2) 職員の教育活動

今年度は下記の職員が大学の非常勤講師として教育活動に携わった。

天野純子、水野真盛、大隅賢二、吉田彰宏、山田一作、菅原州一、後藤浩太郎

別添資料 4

1. 学会発表 22件 (うち国際学会 2件)

第 62 回質量分析総合討論会 (2014. 5. 14-16)	1 件
62 nd ASMS Conference on Mass Spectrometry (2014. 6. 14-19)	1 件
日本プロテオーム学会 2014 年会 (2014. 7. 17-18)	1 件
第 33 回日本糖質学会年会 (2014. 8. 10-12)	4 件
F C A A グライコサイエンス若手フォーラム 2014 (2014. 8. 13)	1 件
フルオラス科学研究会第 7 回シンポジウム (2014. 9. 9)	1 件
第 3 回生命医薬情報学連合大会 (2014. 10. 2-4)	2 件
トーゴーの日シンポジウム 2014 (2014. 10. 5)	2 件
C A C フォーラム 1 泊研究会 (2014. 10. 6-7)	1 件
第 8 回東北糖鎖研究会 (2014. 10. 10-11)	1 件
第 87 回日本生化学会大会 (2014. 10. 15-18)	2 件
GlycoTokyo2014 (2014. 11. 8)	1 件
SFG & JSCR Joint Annual Meeting (2014. 11. 16-19)	1 件
第 37 回情報化学討論会 2014 豊橋 (2014. 11. 27)	2 件
日本化学会第 95 春季年会 (2015. 3. 26-29)	1 件

2. 誌上発表 10件

Expression of LacdiNAc Groups on N-Glycans among Human Tumors Is Complex
Kiyoko Hirano, Akio Matsuda, Takashi Shirai, and Kiyoshi Furukawa
BioMed Research International ,2014, Article ID 981627, 7 pages

Relative Quantitation of Glycopeptides Based on Stable Isotope Labeling Using MALDI-TOF MS
Masaki Kurogochi and Junko Amano
Molecules , 2014, 19(7), 9944-9961; doi:10.3390/molecules19079944

The Effect of Glycosylation on the Antibody Recognition of a MUC2 Mucin Epitope
Katalin Uray, Mamoru Mizuno, Toshiyuki Inazu, Kohtaro Goto, Ferenc Hudecz
Biopolymers(peptide science) ,2014 ,102(5) 390-395 doi 10.1002/bip.22526

BioHackathon series in 2011 and 2012: penetration of ontology and linked data
in life science domains

Toshiaki Katayama, Mark D Wilkinson, Kiyoko F Aoki-Kinoshita, Shuichi Kawashima,
Yasunori Yamamoto, Atsuko Yamaguchi, Shinobu Okamoto, Shin Kawano, Jin-Dong Kim,
Yue Wang, Hongyan Wu, Yoshinobu Kano, Hiromasa Ono, Hidemasa Bono, Simon Kocbek,
Jan Aerts, Yukie Akune, Erick Antezana, Kazuharu Arakawa, Bruno Aranda, Joachim Baran,
Jerven Bolleman, Raoul JP Bonnal, Pier Luigi Buttigieg, Matthew P Campbell, Yi-an

Chen, Hirokazu Chiba, Peter JA Cock, K Bretonnel Cohen, Alexandru Constantin, Geraint Duck, Michel Dumontier, Takatomo Fujisawa, Toyofumi Fujiwara, Naohisa Goto, Robert Hoehndorf, Yoshinobu Igarashi, Hidetoshi Itaya, Maori Ito, Wataru Iwasaki, Matus Kalas, Takeo Katoda, Taehong Kim, Anna Kokubu, Yusuke Komiyama, Masaaki Kotera, Camille Laibe, Hilmar Lapp, Thomas Lutteke, M Scott Marshall, Takaaki Mori, Hiroshi Mori, Mizuki Morita,

Katsuhiko Murakami, Mitsuteru Nakao, Hisashi Narimatsu, Hiroyo Nishide, Yosuke Nishimura, Johan Nystrom-Persson, Soichi Ogishima, Yasunobu Okamura, Shujiro Okuda, Kazuki Oshita, Nicki H Packer, Pjotr Prins, Rene Ranzinger, Philippe Rocca-Serra, Susanna Sansone, Hiromichi Sawaki, Sung-Ho Shin, Andrea Splendiani, Francesco Strozzi, Shu Tadaka, Philip Toukach, Ikuo Uchiyama, Masahito Umezaki, Rutger Vos, Patricia L Whetzel, Issaku Yamada, Chisato Yamasaki, Riu Yamashita, William S York, Christian M Zmasek, Shoko Kawamoto and Toshihisa Takagi

Journal of Biomedical Semantics ,2014, 5:5 doi:10.1186/2041-1480-5-5

WURCS: the Web3 unique representation of carbohydrate structures.

Tanaka K, Aoki-Kinoshita KF, Kotera M, Sawaki H, Tsuchiya S, Fujita N, Shikanai T, Kato M, Kawano S, Yamada I, Narimatsu H.

Journal of Chem. Inf. Model. , 2014 ,54(6):1558-66. doi: 10.1021/ci400571e

Preparation of acid-resistant heavy fluorinated tags for recycling in synthetic systems

Kazuo Fukuda, Mami Tojino, Kohtaro Goto, Hirofumi Dohi, Yoshihiro Nishida, Mamoru Mizuno

Journal of Fluorine Chemistry, 2014, 166 ,52-59

Carbohydrate ; Lectin Interaction Assay by Fluorescence Correlation Spectroscopy Using Fluorescence-Labeled Glycosylasparagines

Mamoru Mizuno

Lectins Methods in Molecular Biology ,2014 ,Volume 1200, 215-221

Formation of 2-Acetamido-2-deoxy-D-glucopyranosidic Linkages via Glycosidation Using a Combination of Two Lewis Acids

Oda Yoshiki, Midorikawa Masanobu, Yamanoi Takashi

Heterocycles , 2015 ,90(1) 198-215 DOI: 10.3987/COM-14-S(K)4

GlycoRDF: an ontology to standardize glycomics data in RDF.

Ranzinger R, Aoki-Kinoshita KF, Campbell MP, Kawano S, Lutteke T, Okuda S, Shinmachi D, Shikanai T, Sawaki H, Toukach P, Matsubara M, Yamada I, Narimatsu H.

Bioinformatics , 2015 ,31(6):919-25. doi: 10.1093/bioinformatics/btu732.

A recyclable heavy fluoros tag carrying an allyl alcohol pendant group: design and evaluation toward applications in synthetic carbohydrate chemistry

Kazuo Fukuda, Mami Tojino, Kohtaro Goto, Hirofumi Dohi, Yoshihiro Nishida, Mamoru Mizuno

Carbohydrate Research 2015 ,407 ,122-130

3. 講演

古川鋼一教授退官記念シンポジウム (2015. 1. 9)

「腎癌細胞における GalNAc-Disialyl Lc4 糖鎖抗原の役割」

土田明子