

事業報告書

平成 30 年 4 月 1 日から

平成 31 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。

今年度、5 年間の中期計画を策定した。

野口研究所の設立趣旨を踏まえ、あらためて下記の使命を再定義した。

- 1) 新規事業創出につながる貢献
- 2) 科学技術発展につながる学術的貢献

また将来の目指すべき姿として「糖質科学を牽引する研究拠点」を掲げた。

今回明らかになった以下の課題へ取り組むとともに、定期的に中期計画を見直しつつ継続的に成果を生み出せる研究所を目指す。

- 1) 野口研究所ならではの技術の蓄積
- 2) 研究者の年齢構成を考慮した人員計画
- 3) 収支改善のための経費削減と資産運用方法の見直し

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。2018 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。これまで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てきたが、当初の目的を達成できたので成果を論文として研究に一区切りをつけることとした。今後、本研究で蓄積した技術の応用展開を図ってゆく。また本技術に着目した国立医薬品食品衛生研究所と共同研究を実施した。

上記の合成系の研究のほか、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。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、企業との共同研究により、環境・エネルギーに資する研究を行った。

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、

146名の応募の中から13名に助成金を授与した。本年度の野口遵賞は2015年度の助成者である大阪大学の関谷毅氏に贈呈した。受賞テーマ名は「シート型センサシステムによる長時間脳活動・血圧計測への挑戦と介護分野への貢献」であった。

また過去の助成金採択者に対してアンケートを実施した。90名から回答があり、研究費が不足しがちな萌芽期の研究や実績の少ない若手研究者を支援するユニークな助成制度として大変高い評価を得ていることを改めて確認した。

人材の養成については大学への講師派遣、卒業研究生(1名)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産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。今年度の資産運用収入は、運用の過半を占める豪ドル建て債券収入が円高で推移した影響により減少した。こうした厳しい状況を踏まえ、研究所をあげて経費削減に取り組みキャッシュベースでかろうじて黒字を確保した。

中期計画でも明らかになったように、今後、従来の債券収入では事業に必要な収入を安定的に得ることは困難であると予想されるため、新しい資産運用に切り替えていくことを計画している。

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）。同技術を他の抗体医薬であるリツキサンにも適用して各種均一糖鎖搭載抗体を作成後、国立医薬品衛生研究所と共同で ADCC、CDC 活性、物性等、種々の相関データを取得し、興味ある知見を得た（mABs に投稿、受理）。更に、酵素・ドナーのラインアップ拡充検討を推し進め、高マンノース糖鎖、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に目途を付けた。そして活性比較により、高マンノース糖鎖搭載抗体は複合型糖鎖搭載抗体に比して著しく活性が低い事、少なくとも Fc γ RIIIa との結合、ADCC 活性発現に関しては複合型 2 本鎖のうち α 1-6 側糖鎖のみがあれば十分である事等の重要な知見を取得した。尚、3 本鎖、4 本鎖等多分岐糖鎖搭載抗体作成に関しては現存酵素を用いるドナー、アクセプターの連結が困難を極めた為、別ルートとして 2 本鎖搭載 HGP 抗体を出発材料として試験管内で糖転移させる方法を検討採用して目的物を取得した。当初計画していた代表的なドナー糖鎖群による抗体タンパク質のリモデリングがほぼ達成できたので、論文化を残しプロジェクトとしての研究は終了とする。

尚、本プロジェクト遂行過程で我々は天然型糖鎖のみならず非天然型糖鎖である PEG 化糖鎖、アジド PEG 化糖鎖も同様のアプローチにより抗体の糖付加部位に連結可能である事を見出しており、今後アジド PEG 化糖鎖搭載抗体とクリックケミストリーを活用し、ADCC 活性向上、抗体の ADC 化等有用抗体創製の可能性を探索する。また上記方法では困難である複数個所のリモデリング、更には O 型糖鎖のリモデリングを可能とする事が期待される非天然糖アミノ酸の蛋白質への導入検討に関しても、共同研究にて着手する。

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。
(2018 年度の年初計画)

- ①各種糖鎖オキサズリン（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リコフォームの解析を行う。

(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、本年度は卵黄より得られる Sialylglycopeptide(SGP)を出発原料とし、多分岐糖鎖ドナーの合成を行った。

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。また AMED「難治性疾患実用化研究事業」の一環として coreM3-ペプチドの合成も行った。

牛乳からチーズを製造する際の生じる乳清は有効な価値のある資源ではないために主に廃棄処分されているが、O-結合型糖タンパク質が含まれていることが知られている。本研究では乳清中に含まれるプロテオースペプトンから、構造明確なO-結合型糖ペプチドの量的調製法の開発に成功した。

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、従来法では合成が困難であった 1 分子内に 2 種類の異なる構造の Fuc 含有糖鎖を有する糖ペプチドを本手法を用いることで効率的に合成できることを明らかにした。グリ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から抽出し整理し、可視化ツールの開発を行った。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 鎖と糖との間の結合様式の影響について検討した。これまでは低分子量 PEG (分子量 300~600 程度)をエーテル結合により糖へ導入してきたが、分子量 1 万以上の高分子 PEG をエーテル結合で糖へ導入することは非常に困難であることが予想される。一般的分子量 1 万以上の高分子 PEG はスクシンイミド体で市販されており、タンパク質のアミノ基と反応してアミド結合を介して PEG 鎖が導入されている。そこで本研究でも高分子

PEG 導入には市販のスクシンイミドを用いることを想定し、その際に生じる PEG 鎖と糖との間のアミド結合が転移反応において及ぼす影響について検討した。その結果従来のエーテル結合の場合とほぼ同様の転移効率を示し、PEG ドナーとして機能することが明らかとなった。

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。本年度は有機ボロン酸を用いた植物由来配糖体の糖鎖構造の解析を行った。その結果、分子量は同じであるが糖水酸基のエピマーであるグルコースとガラクトースを末端に有する糖鎖構造も識別できることが明らかとなった。

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 による解析法を開発を行っている。今年度グレーゾーンレベル血清中の PSA の数%のグライコフォーム(糖鎖構造)まで解析可能な手法を確立し、患者血清解析に着手した。

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。

(2018 年度の年初計画)

- 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。

(今期の成果)

LDN (LacdiNAc) 糖鎖による乳癌進行抑制メカニズムに関する研究は、LDN 生合成酵素の β 4-N-acetylgalactosaminyltransferase4 遺伝子強制発現乳癌細胞株を用いることで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てきた。今年度は、上記細胞における形態変化に着目し、LDN 糖鎖の発現増大が細胞に及ぼす影響について細胞の遊走能や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た。

LDN 抗体を取得して EIA 系を構築する研究は、ファージディスプレイなどの技術を利用して抗体の取得を目指したが目的の抗体を得ることが出来なかったため、本研究は今年度で終了することとした。

癌性変化に関連するグライコフォームに関する研究は、前立腺癌患者由来 CTOS (Cancer tissue-originated spheroid) および前立腺癌細胞株 LNCaP 由来 PSA に共通に見出されたグライコフォームに関し、レクチンカラムでの分離、免疫沈降による精製、サーモリシン消化、MALDI/MS 解析を行い、MS/MS により糖鎖構造を確定した。今年度は、原発性癌由来細胞株 22Rv1 由来 PSA について解析し、同様のグライコフォームが存在することを明らかとした。また、見出されたグライコフォームの一つに対する特異的な抗体の取得を目指して合成した抗原によるウサギへの免疫を行ったが、目的とする抗体は得られなかった。

GalNAc-DSLc4 と腎癌悪性化に関する研究は、樹立した GalNAc-DSLc4 安定発現株を用いて癌悪性化や転移性への GalNAc-DSLc4 糖鎖抗原の関与について検討を進めてきた。今年度は、癌細胞が分泌するエクソソームに着目して GalNAc-DSLc4 発現株から分泌されるエクソソームの「がん微小環境」構築について検討を行った。腎癌細胞株由来エクソソームの調製方法を確立して最適化を行った後、GalNAc-DSLc4 発現株由来エクソソームが血管内皮細胞および肺線維芽細胞に与える影響について調べた結果、エクソソームの添加により一部の関連遺伝子が増加することが明らかとなったが、GalNAc-DSLc4 発現株由来エクソソームとコントロール株由来エクソソーム間に顕著な差は認められなかった。その一方で、受容細胞による蛍光標識エクソソームの取り込みについて調べ、コントロールに比べて GalNAc-DSLc4 発現株由来エクソソームの方が取り込まれやすい傾向が認められた。癌転移・線維化とガレクチンに関する研究は、腹膜播種能を有し悪性度の高い胃癌細胞に高発現するガレクチン-4 の悪性形質への関与を検討している。今年度は、CRISPR-Cas9 システムによってガレクチン-4 ノックアウト (KO) 細胞の作製およびクローニングを行い、ターゲット部位の異なる 2 種類の crRNA から作製した細胞株をそれぞれ 3 クローンずつ取得した。取得したガレクチン-4 KO 細胞について配列解析により遺伝子の欠失や変異を確認し、ガレクチン-4 が悪性形質にどう関与するかを様々な側面から解析を進めている。

HGP プロジェクトでは均一糖鎖抗体の創製と生物活性評価を行ってきたが、今年度は新たに多分岐糖鎖を有する均一糖鎖抗体の調製と評価を進めた。コアフコースを有さない G0 型糖鎖をもつ抗 HER2 抗体 (トラスツズマブ) に対して各種の糖転移酵素を作用させ、3~5 本鎖糖鎖を有する抗体を調製できることを確認し、このうち 3 本鎖糖鎖を搭載する抗体 4 種ならびに 4 本鎖糖鎖を搭載する抗体 1 種について高純度での大量調製を行った。また、ENGase (EndoS2、EndoF3) およびその変異体と多分岐糖鎖オキサゾリンを用いた糖転移反応により、コアフコースを有する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) アクセプターに対して多分岐糖鎖を転移させることにも成功した。新たに調製した多分岐糖鎖を有するトラスツズマブは、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により 2 本鎖糖鎖を有するトラスツズマブとの活性比較を実施した。また、新たに調製した糖鎖改変リツキシマブは、CD20 発現株の Raji 細胞あるいは WIL2-S 細胞をターゲットとした ADCC 活性と補体依存性細胞障害 (CDC) 活性の評価を、表面プラズモン共鳴法と共に行った。一方、多分岐糖鎖の切断活性を有する新規 ENGase として、Bacteroides 属細菌由来の Endo-Bno1263 (複合型糖鎖切断酵素) と、Tannerella 属細菌由来の Endo-Tsp1603 (ハイマンノース型糖鎖切断酵素) の解析を行った。また糖ペプチド基質を用いた解析により、Tannerella 属細菌由来の Endo-Tsp1006 は複合型糖鎖のうち糖鎖末端がガラクトースか α 2,6 シアル酸である糖鎖を好んで切断する酵素、Endo-Tsp1263 は複合型糖鎖のうち糖鎖末端が N-アセチルグルコサミンである糖鎖を好んで切断する酵素であることを明らかにした。

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。今年度は、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取得した疾患特異的な糖鎖構造の変化を裏付けるための検討を行ったが、確定することはできなかった。また、新たな視点からのアプローチとして培養細胞を用いて筋管へ分化する系を構築し、糖鎖の関与についての解析を開始した。

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

(2018 年度年初計画)

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

- ①3 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。

(今期の成果)

3 本鎖、4 本鎖の均一糖鎖抗体の創製に関してはオキサゾリン化ドナー糖鎖を抗体アクセプターに連結する従来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 (G0-HGP) を出発原料として 3、4 本鎖に伸長させる方法を小スケールで検討し、先年度までに目的とする産物の生成を確認した。今年度はスケールアップして反応を行い、純化を試みた。3 本鎖 a 体の創製フローは G0-HGP と UDP-GlcNAc を GnT5orGnT4 で反応させ、GN3a or GN3b を生成させた後、endoS 処理を行い、未反応 G0 糖鎖を切断後に陽イオンクロマトにて両 3 本鎖フル体を精製した。収率は低い (~15%) が、a 体、b 体ともに GN3 型糖鎖付加率 98%の高純度標品を取得できた。ついで両標品それぞれに UDP-Gal 存在下で β 4GalT を作用させた後、プロテイン A による精製を経て、G3GN3a、G3GN3b を取得した。MS 解析の結果、G3GN3 型糖鎖付加率はそれぞれ 97、98%以上と算出され良好であった。これらの高純度 3 本鎖均一糖鎖抗体群並びに対照として G0、G2 抗体を用いて活性評価を実施し、以下の知見を得た。

・3 本鎖 GN3 シリーズにおいては、GN3 b (1, 3 鎖側 GlcNAc が β 1-4 結合した分岐構造を有する) が分岐のない G0 より高い ADCC 活性を示し、その強度は末端に Gal を持つ G2 と同等であった。一方、活性変動が予想された GN3a (1, 6 鎖側マンノースに GlcNAc が β 1-6 結合した分岐構造を有する) は G0 とほぼ同等の活性を示した。SPR による FcR γ IIIa との結合親和性評価も同様の結果となり相関性が確認された。

・3 本鎖 G3GN3 シリーズに関しては両分岐タイプ (G3GN3a/b) とともに分岐なしの G2 より高い Fc γ RIIIa との結合親和性を示した。しかしながら ADCC 活性評価ではいずれも G2 と同等以下の活性しか示さず、相関が取れていない、今後再試験を行いデータフィックス並び考察を行う。

一方、4本鎖搭載抗体は、G0-HGPとUDP-GlcNAcを用いて先ずGnT5でGN3aの生成、endoSによる未反応G0の切断、ついでGnT4による4本鎖GN4の生成、endoS2による未反応GN3aの消化というプロセスを経て陽イオンクロマトで分離精製を実施した。その結果、GN4型糖鎖付加率~98%の4本鎖均一糖鎖抗体を取得できた。

先年度までに調製した分岐異性体ペアG1GN1a/b、の活性評価を実施した。G1GN1a/bペアに関しては予想通り、 α 1-3鎖側が還元末端より2残基欠失したG1GN1aは非欠失型であるG2とほぼ同等のFc γ RIIIa親和性を示し、 α 1-6側の2残基欠失体であるG1GN1bは親和性の低下が確認された。尚、本結果はADCC活性とも良く相関した。これまでのG1a/b、GN1a/bの結果と合わせ、 α 1-6側鎖の重要性を支持するとともに、少なくともFc γ RIIIaとの結合、ADCC活性発現に関しては複合型2本鎖のうち α 1-6側糖鎖のみで十分である事を強く示唆する。現在調製検討中であるコアM3の3位側のマンノースまで欠失させた1本鎖搭載抗体(HGP-G1GN1M1a)の評価結果が出次第、論文化する予定である。尚、1本鎖搭載抗体創製に関しては、先ずG1GN1M1aオキサゾリン体を合成し、手持ちのENGasesによるアクセプターへの転移を試みたが、全く転移産物の生成が確認されなかったため、HGP-G1GN1aからマンノシダーゼによるトリミング法を検討中である。

一方、国立食品衛生研究所との共同研究(リツキサン糖鎖構造と物性及び生物活性の関連解析)に関しては以下の知見を得、共著論文として投稿中である。

- ・これまで糖鎖末端のGalの量がリツキサンのCDC活性と関連する事が報告されていたが、均一糖鎖抗体を用いた今回の解析により末端Galのうち α 1-6Man側鎖に付加するGalがCDC活性、C1qの結合に重要である事が始めて明らかとなった。また上記ハーセプチンの場合と同様、ADCC活性、Fc γ RIIIaとの結合にも α 1-6側の同Galが重要との結果を得た。
- ・HDX解析により本GalによるCH2ドメインの構造安定性の変化が両活性に影響を及ぼす事を示唆するデータを得た。

PEG化糖鎖に関してはハーセプチンアクセプター(HerB,Fuc-)へのendoS(WT)によるPEG5糖鎖オキサゾリンの転移が不調であったため(原因不明)しばらく棚上げにしていたが、今回材料を一新し、ハーセプチンアクセプター(HerC,Fuc-)、リツキサンアクセプター(Fuc-)への同オキサゾリンのendoS(WT),endo-S2(WT)による転移を試みた。その結果、効率良く転移する事が確認された。また新たに合成したPEG10糖鎖オキサゾリンに関してもリツキサンアクセプター(Fuc-)へのendo-S2(WT)による転移が確認された。更に、今後、クリックケミストリーをADCC活性の向上、ADC創製への適用するための当面の足場として設計合成したアジド化PEG5糖鎖オキサゾリンもリツキサンアクセプター(Fuc-)にendoS2(WT)で、(Fuc+)にendoS2(WT)及びendoF3(WT)でそれぞれ転移可能である事が確認された。

1-2 機能性材料研究

(2018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引き続き推進する。

その後、研究テーマ見直しを行い、光触媒金属酸化物、ガス分離膜用高分子などの合成技術の探索研究を推進することに変更した。

(今期の成果)

種々の合成法を駆使することにより多岐にわたる複合酸化物を合成し、有機物分解活性が高い光触媒金属酸化物のスクリーニングを実施した。これにより数種類の高性能な複合酸化物を見出すことができた。有望なガス分離素材として選定されたポリマーについて、再現性のある合成条件確立に向けた検討を行った。その過程で副反応の存在を見出し、それを回避・コントロールすることで安定な合成条件を確立した。

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。2018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国際大学池田潔教授にご尽力いただき、9月21日広島市立大学サテライトキャンパスにて開催した。(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

- ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 「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 (武田伸一理事)
- ・ 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)
- ・ 北陸先端科学技術大学院大学 (芳坂貴弘教授)
- ・ 高エネルギー加速器研究機構 (加藤龍一准教授)

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、2018年度は146件の応募の中から13件に第10回助成金を贈呈した。(別添資料2)

本助成金の採択者は10年間で延べ137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年度に「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。

2018年度は、2014年度及び2015年度採択者の中の12名の応募者から、大阪大学の関谷毅氏に第5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。2018年度は1名の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

- ・ 国内特許出願 8件 (うち共同出願 5件)
- ・ 国内特許公開 3件 (うち共同出願 2件)
- ・ 国内審査請求 5件 (うち共同出願 2件)
- ・ 国内特許登録 2件 (うち共同出願 1件)
- ・ PCT出願 0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 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 1件 (うち共同出願 0件)

(2) 学会発表 31件 (うち国際学会 8件)

(3) 誌上発表 6件

(4) 依頼講演 3件

別添資料 1

フルオラス科学研究会第 11 回シンポジウムプログラム

2018 年 9 月 21 日 (金)

広島市立大学サテライトキャンパス
〒730-0051 広島市中央区大手町

フルオラス科学研究会
第 11 回シンポジウムプログラム

- 9 : 30~9 : 40 会長挨拶
- 9 : 40~9 : 55 座長：池田 潔 (広国大薬)
口頭発表 0-1 「B(C 6 F 5) 3 を触媒に用いる立体選択的
Diels-Alder 反応」
(名古屋大学大学院工学研究科有機・高分子化学専攻) (石原一彰)
- 9 : 55~10 : 45 座長：松儀 真人 (名城大農)
招待講演 1 「フルオラス溶媒を用いたメタン・メタノール変換反応」
(¹ 阪大高等共創研、² 阪大先導的学際研) (大久保 敬^{1,2})
- 11 : 00~11 : 50 座長：轟木 堅一郎 (静岡県大薬)
招待講演 2 「可逆的相互作用を利用した生体関連物質のフルオラス溶媒抽出」
(福岡大学薬学部) (巴山 忠)
- 13 : 15~14 : 05 座長：矢島 知子 (お茶の水女子大)
招待講演 3 「脱フッ素ホウ素化反応によるフルオロアルケン合成法の開発」
(理化学研究所 生命機能科学研究センター (BDR)) (丹羽 節)
- 14 : 05~14 : 20 座長：畑中 研一 (東大生産研)
口頭発表 0-2 「フェニル基を有するジアミノシクロヘキサン骨格含フッ素低分子ゲル剤の合成と物性評価」
(お茶の水女子大院) (叶野花菜子)
- 14 : 20~14 : 35 座長：畑中 研一 (東大生産研)
口頭発表 0-3 「フルオラスプロリン触媒を用いた高立体選択的不斉アルドール反応」
(名城大農) (小林佑基)
- 14 : 50~15 : 40 座長：伊藤 彰近 (岐阜薬大)
招待講演 4 「ペルフルオロアルキル基を含む縮合多環芳香族化合物

の合成とその物性」

(東京農工大学 大学院工学研究院応用化学部門) (山崎 孝)

ポスターセッション(15:50~16:50)

- P-1 直鎖ジアミノアルキル骨格を有する含フッ素低分子ゲル化の合成と物性評価
(¹ お茶大院、² 楠本化) (○叶野 花菜子、佐藤 栄一²、矢島 知子¹)
- P-2 フルオラス有機分子触媒を用いた不斉 direct vinylogous aldol 反応」
(東京薬大薬) (○松島恭征、坂井崇亮、平島真一、山下祥史、中野 樹、
中島康介、古石裕治、三浦 剛)
- P-3 計算化学による含フッ素医薬品の設計
(広島市立大学大学院情報科学研究科) (○齋藤 徹、鷹野 優)
- P-4 ベンゾイミダゾール scaffold を有する farnesoid X receptor (FXR) アンタ
ゴニストの構造活性相関
(¹ 広島国際大学 薬学研究科、² 同大薬学部、³ 大阪薬科大学、⁴ 関西分子設
計研究会) (○増田有沙¹、山下ユキコ²、井口裕介²、藤森 功³、合田圭
吾⁴、手納直規¹)
- P-5 Diphenyl Phosphorazidate を用いたテトラゾールの効率的合成：フルオラス溶媒の
検討 (¹ 名城大農、² 東北大多元研)
(○石原稿太郎¹、川島麻友美¹、松本高利²、塩入孝之¹、松儀真人¹)
- P-6 含フッ素 Deng ウイルス感染阻害剤の合成研究 (II)
(広島国際大学) (○寺岡文照、向原大貴、佐藤理貴、大坪忠宗、池田 潔)
- P-7 フルオラス・タグを組み込んだ 2-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenol 型固体発光
性色素の合成と応用に関する研究
(広島国際大学) (○大坪忠宗、寺岡文照、池田 潔)
- P-8 フルオラス誘導體化を用いたシアン化物分析法の開発
(福岡大薬) (○富田陵子、巴山 忠、藤岡稔大)
- P-9 ペルフルオロヘテロ環を用いた蛍光色素の新規合成とその優れた特性
(¹ 岐阜大院自然科技、² 岐阜大工) (○齋藤優生¹、窪田裕大²、船曳一正²)
- P-10 パーフルオロアルキルタグ化による 5-アミノレブリン酸及び
ALAS 活性の簡便、高感度、高精度な誘導體化 LC-MS/MS 分析法の 開発
(¹ 静岡県立大学薬学部、² SBI ファーマ株式会社) (工藤悠翔¹、福土 南¹、
水野 初¹、多田 大²、太田 麗²、石塚昌宏²、豊岡利正¹、
○轟木堅一郎¹)
- P-11 フルオラス分子クラウディング反応の試み
(東海大・工・応化) (○廣瀬貴也、稲津敏行)
- P-12 フルオラス誘導體化 LC-MS 法による二枚貝中のオカダ酸分析
(福岡大薬) (赤穂健太、○坂口洋平、河村梨那、吉田秀幸、古賀鈴依子、
能田 均)
- P-13 フェイズ・バニシング (PV) 法によるアルケンのヒドロホウ素化

(阪府大院理) (○曾我 寧々、吉木 朋、松原 浩)

P-1 4 トリフルオロメチル基を有するオキシインドール類の簡便合成

(¹ 岐阜大院自然科技、² 岐阜大生命科学総合研究支援センター、³ 岐阜大工)

(○中島昂哉¹、犬塚 俊康²、船曳一正³)

P-1 5 不安定化学種の銅(111)面上でのワンショットオリゴマー化反応:9,10-ビス(トリメチルシリルエチニル)アントラセンの脱シリル化とホモカップリング

(¹ 岡山理大工、² NIMS、³ Aalto Uni. Sch. Sci., ⁴ WPI-NanoLSI, Kanazawa Univ.,
⁵ Grad. Sch. Mater. Sci. Mainz, ⁶ Univ. Basel)

(○折田 明浩¹、川井 茂樹²、Adam S. Foster^{3,4,5}、奥田 靖浩¹、Ernst Meyer⁶)

別添資料 2

採択者名	所属・職名	テーマ名
上田(石原) 奈津実	名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻 講師	新規認知症治療薬開発を目指した空間弁別機能 亢進を促す物質の探索
弓場 英司	大阪府立大学大学院工学研究 科 応用化学分野 准教授	アジュバント機能を有するポリカルボン酸誘導 体の合成と免疫誘導システムへの展開
生長 幸之助	東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室 講師	位置選択的なタンパク質化学修飾法の開発と応 用
武田 行正	京都府立医科大学大学院医学 研究科 助教	インスリン産生細胞の非遺伝子導入型直接誘導 法の開発
植木 亮介	東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻 助教	ミメティクス核酸技術で実現する増殖因子フリ ーの幹細胞培養
松尾 和哉	北海道大学 電子科学研究所 助教	オプトケミカルサージェリー技術の確立
堀内 新之介	長崎大学大学院工学研究科 物質科学部門 助教	オンデマンドな発光特性を有する錯体内包型超 分子の開発
村上 慧	名古屋大学 トランスフォーマ ティブ生命分子研究所 特任 准教授	新構造複合カーボン分子の自在合成を可能とす る触媒反応デザイン
正井 宏	東京大学大学院総合文化研究 科 特任研究員	光機能性相反材料の創成
竹澤 浩気	東京大学大学院工学系研究科 応用化学専攻 助教	基質の配座固定能をもつ可視光応答性中空錯体の 構築と高歪み化合物の空孔内可視光合成
須田 理行	自然科学研究機構 分子科学 研究所 助教	キラル分子の利用による“磁性体と磁場を必要 としない”新奇スピントロニクス素子の開発
山田 道夫	東京学芸大学教育学部 准教 授	鉄原子内包フラーレン合成への挑戦
相川 洋平	沖縄工業高等専門学校 情報 通信システム工学科 助教	光信号処理に基づく全光スイッチ技術の開拓

別添資料 3

(1) 学生の受け入れ

北里大学から卒業研究生を1名受け入れ、下記のテーマにより研究を行った。

卒業論文研究テーマ

ENGase 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

(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。

黒河内政樹、大隅賢二、山田一作、後藤浩太郎

別添資料 4

1. 学会発表 31件 (うち国際学会 8件)

質量分析インフォマティクス研究会 2018年ワークショップ(2018.4.23)	1件
第66回質量分析総合討論会 (2018.5.15-18)	2件
GlycoT 2018 (2018.6.19-23)	1件
2018 NIH & FDA Glycoscience Research Day(2018.7.13)	1件
International Symposium on Zeolites and Microporous Crystals 2018 (2018.8.5-9)	1件
7th Charles Warren Workshop (2018.8.15-20)	1件
256th ACS National Meeting (2018.8.19-23)	1件
第37回日本糖質学会年会 (2018.8.28-30)	8件
第91回日本生化学会大会 (2018.9.24-26)	4件
Annual Meeting of Society for Glycobiology 2018, Glyco-Bioinformatics satellite meeting(2018.11.5)	1件
Annual Meeting of Society for Glycobiology 2018(2018.11.5-8)	1件
第41回日本分子生物学会年会(2018.11.28-30)	3件
第10回国際ペプチドシンポジウム/第55回ペプチド討論会(2018.12.3-7)	2件
Antibody Engineering & Therapeutics ASIA(2019.2.26-28)	1件
日本薬学会第139年会 (2019.3.20-23)	2件
日本農芸化学会 2019年度大会 (2019.3.24-27)	1件

2. 誌上発表 6件

Roles of GalNAc-disialyl Lactotetraosyl Antigens in Renal Cancer Cells

Akiko Tsuchida, Motohiro Senda, Akihiro Ito, Seiichi Saito, Makoto Kiso, Takayuki Ando, Anne Harduin-Lepers, Akio Matsuda, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa

Scientific Reports, 8, 7017 (2018)

CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional O-mannosyl glycan of α -dystroglycan

Rieko Imae, Hiroshi Many*, Hiroki Tsumoto, Kenji Osumi, Tomohiro Tanaka, Mamoru Mizuno, Motoi Kanagawa, Kazuhiro Kobayashi, Tatsushi Toda, Tamao Endo

J. Boil. Chem., 293, 12186 (2018)

Meeting Report of the International Life Science Integration Workshop 2018

Glycobiology, 28, 552 (2018)

Issaku Yamada, 他 33名

Binding Assessment of Monosaccharide-Boronic Acid Complexes via Tandem Mass Spectrometry

Masaki Kurogouchi,* Mamoru Mizuno, and Akio Matsuda

ChemistrySelect, 3, 8193-8198 (2018)

Glycan Remodeling of Glycoproteins Using ENGases

Masaki Kurogochi

Trends in Glycoscience and Glycotechnology

30, E209 (2018)

GlycanFormatConverter: a conversion tool for translating the complexities of glycans

Shinichiro Tsuchiya, Issaku Yamada and Kiyoko F. Aoki-Kinoshita

Bioinformatics, 2018, 1-7 (2018)

3. 講演 3件

静岡大学グリーン科学研究所グリーン研セミナー(2018. 5. 15)

“Detection of Copper (II) ion by o-Carborane Based Chemical Probe for 11B NMR/MRI”

田中智博

日本原子力研究開発機構 講演会(2019. 2. 21)

「糖鎖科学の発展により広がる世界」

天野純子

阪大蛋白研セミナー～タンパク質化学合成が切り拓く新潮流～(2019. 2. 28)

「糖水酸基に酸感受性保護基を用いた糖ペプチド合成およびその応用」

田中智博

庶務関係

1. 評議員会・理事会に関する事項

1-1 平成30年5月21日 理事会開催

・決議事項

- ① 平成29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 定款一部（第2章の目的および事業と理事・監事の人数）の変更の件
- ③ 組織規程一部（組織および組織編成）の変更の件
- ④ 理事及び監事全員の任期満了に伴い、理事候補者として小林宏史、松田昭生、山岸秀之氏、加藤仁一郎氏、畠山昌和氏、上ノ山智史氏、川崎俊之氏、入江辰則氏、松崎修氏、松下哲也氏10名を推薦することを承認。監事候補者として城戸信介氏、大沼亮一氏、浦一昭氏3名を推薦することを承認
- ⑤ 定時評議員会開催の承認

・報告事項

業務執行状況報告

1-2 平成30年6月19日 定時評議員会開催

・決議事項

- ① 平成29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 定款一部（第2章の目的および事業と理事・監事の人数）変更の承認
- ③ 評議員全員任期満了に伴い、評議員候補者として岩澤康裕氏、澤本光男氏、小堀秀毅氏、後藤泰行氏以上の重任、新たに柴田豊氏、高下貞二氏の2名を選任。
- ④ 理事及び監事全員の任期満了に伴い、小林宏史氏、松田昭生氏、山岸秀之氏、加藤仁一郎氏、畠山昌和氏、上ノ山智史氏、川崎俊之氏以上重任、新たに入江辰則氏、松崎修氏、松下哲也氏を選任。監事は何れも重任の城戸信介氏、大沼亮一氏、浦一昭氏を選任。
- ⑤ 議事録署名人に評議員の小堀秀毅氏、根岸修史氏、2名を選任

・報告事項

特になし

1-3 平成30年6月19日 理事会開催

・決議事項

- ① 代表理事を互選により小林宏史氏を、業務執行理事を互選により松田昭生氏、入江辰則氏を選任
- ② 常務理事を互選により松田昭生氏を選任

1-4 平成30年8月22日 理事会開催

- ・決議事項

なし

- ・報告事項

「野口研究所 中期計画」について

1-5 平成31年3月18日 理事会開催

- ・決議事項

① 平成31年度事業計画書並びに収支予算書の承認

② 新資金運用手法導入および運用規程変更の件

- ・報告事項

業務執行状況報告

2. 登記に関する事項

① 平成30年7月2日 新評議員の柴田豊氏、高下貞二氏、2名の登記を完了

② 平成30年7月2日 新理事の入江辰則、松崎修、松下哲也3名の登記を完了

③ 平成30年7月2日 定款の「目的変更の登記」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 32 名（前年度末 31 名）である（役員・顧問を除く）。

平成30年度事業報告書 附属明細書

平成30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。

令和元年5月

公益財団法人 野口研究所