

# 2021年度事業報告書

自 2021年 4月 1日  
至 2022年 3月 31日

公益財団法人 野口研究所

# 事業報告書

2021年4月1日から  
2022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。設立趣旨については設立趣意書中に「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…」と記されている。その後、時代の変遷と共に幾多の試練を乗り越え、昨年2021年2月には創立80周年を迎えた。設立時の精神を基本理念として尊重しつつ、今日の社会ニーズに応えるような基礎・基盤研究、研究助成および人材育成を目的として公益のための事業を行っている。

研究事業については、糖鎖バイオロジー分野を研究領域と定め、取り組んでいる。

この研究領域において、長年の蓄積と実績のある糖鎖合成技術、構造解析技術および糖鎖機能解析技術に加え、2021年度からは糖鎖インフォマティクス技術にも注力し、糖鎖科学を牽引する研究所を目指している。その為、従来の3つの技術に加えて、糖鎖インフォマティクス技術を併せ持つことを当研究所の強みとして生かせる基礎・基盤研究を進めている。

2020年度には研究体制の変更を行った。これまで当研究所では各研究者がそれぞれ個別の研究テーマを担当していたが、より高い研究成果を目指し研究の効率を向上するため、2020年6月より以下の4つの研究テーマに集約し、チーム研究体制に移行した。

### ① 糖タンパク質をターゲットにした網羅的な糖鎖構造解析の基盤技術開発

これまで解析が困難であったO結合型糖タンパク質をターゲットにし、その網羅的な解析技術（グライコミクスおよびグライコプロテオミクス）の基盤技術を構築することを目的として研究を進めている。今年度は化学的手法であるBEP法の改良、新規酵素や人工酵素の探索、膜タンパク質精製技術の検討などを実施した。中でも、BEP法の改良検討で大きな進展があり、本技術に注目した外部企業と共同研究に向けた検討を行っている。

### ② 糖鎖構造に関するインフォマティクス基盤開発

他分野に比べて遅れている糖鎖インフォマティクスの基盤開発を加速する為、2021年度から「糖鎖インフォマティクスPJ」としてプロジェクト化し、競争的資金を活用して糖鎖関連情報のデータベース化と各種データベースのリンク構築を目指している。今年度は、当研究所で開発した糖鎖表記法（WURCS）をベースにして糖鎖構造処理基盤の構築、糖鎖構造を鍵としたデータの統合化を進めた。

### ③ 抗体中の糖鎖改変技術による薬物の位置選択的な導入法に関する研究

これまで重点テーマとして蓄積してきた糖鎖リモデリング技術を応用して抗体薬物複合体(ADC)創製につながる要素技術として、抗体の特定部位に薬物を導入する方法について検討を続けた。

今年度は2種類の薬物が導入可能な2官能PEG化糖オキサゾリンの合成条件を確立した。

さらに、より簡便な方法で抗体に薬物を導入できる別法の可能性を見出した。これまでの成果を BioJapan で紹介し、2社からコンタクトがあった。

④ 高転移性胃癌における糖結合たんぱく質の役割とその発現メカニズム解明に向けた研究

本研究については、これまでに悪性度の高い胃がん細胞の腹膜播種の過程で糖結合たんぱく質の一種が重要な役割を果たしていることを動物実験により明らかにしてきた。本年度はこの糖結合たんぱく質のメカニズムの解明と阻害薬の探索に取り組んだ結果、この糖結合たんぱく質が胃癌腹膜播種治療の標的分子となる可能性が示された。

以上の研究成果については、学会報告や技術展示会での紹介および論文投稿を実施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することなどを通して外部に発信し、世の中で広く使ってもらおう事を目指して活動している。

又、来年度には大型国プロである「ヒューマングライコームPJ」が始動する予定であり、本年度はそれに先立つ準備組織としてネットワーク拠点が立ち上がっており、その拠点から、我が国における独自の専門技術を有する糖鎖研究者として、当研究所から3名の研究者がコラボレイティブフェロー（CF、相談役）に任命された。

研究助成事業については、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実施した。本年度は「ライフサイエンス」及び「エネルギー・資源・環境（電子材料・デバイスなども含む）」の2課題で募集し、132名の応募の中から13名を選出したが1名が辞退となり、12名に助成金を授与した。本年度の野口遵賞は2017年度の助成者である名古屋大学の佐藤和秀氏に贈呈した。受賞テーマ名は「赤外光応答性細胞死誘導プローブの作用機構解明と応用開発研究」であった。

本年度も新型コロナウイルス感染防止のためオンラインによる贈呈式とした。

人材の育成については、大学への講師派遣3名（4講座）、卒業研究生3名を例年通り受け入れた。

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。従来の外債を中心とした債券運用から運用収入の安定化とリスク分散を図る目的で、2019年度の理事会にて承認を得た上場投資信託（ETF）への切り替えを順次進めており、2021年度末までに運用資産の約1/2にあたる50億円をETFに切り替えた。

今年度は豪ドル高によって債券の利息収入が増えたこと、またETFの分配金収入も順調であったことから予算に対し収入は増加した。支出面では、昨年引き続き新型コロナウイルス感染拡大による経費の減少やチーム研究体制への移行による効率化などにより、ほぼ昨年度並みとなった。この結果、現金収支は昨年度に続き改善した。

上記現金収支の改善により、大形解析設備（NMR）買い替えの為に、2021年度年初に予定していた償還を迎えた債券の一部を購入に充当する必要がなくなり、額面ベースの資産総額は昨年度末水準を維持できた。

## 事業の内容

### 1. 研究事業

これまで当研究所では「糖鎖工学研究」として、①糖鎖リモデリング法の開発と糖鎖機能解明、②リモデリング技術を活用した抗体医薬の機能向上および改善、③複数個所に糖鎖を有する糖タンパク質、糖ペプチドのリモデリング法の開発など、糖鎖改変技術の開発とその機能変化についての研究を行ってきた。また「疾患と糖鎖の関連研究」においては、④癌と糖鎖の関連、⑤骨格筋領域疾患と糖鎖の関連、など疾患に関連する糖鎖とそのメカニズムの解明とその応用について研究を行い、複数の研究成果を創出してきた。更には、糖鎖科学全体の課題でもあるコンピュータ上で利用可能な糖鎖表記法（WURCS）の開発に取り組み、世界標準とすべく検討を重ねている。

これら長年の研究成果を更に発展、加速する事を目的として2020年6月からこれまでの個人研究（個別テーマ研究）体制からチーム研究に研究体制を移行し、以下の4つのテーマに取り組んでいる。

- A チーム：糖タンパク質をターゲットにしたグライコミクス・グライコプロテオミクス解析の基盤技術開発
- B チーム：抗体の位置選択的な多重標識による抗体薬物複合体の創製
- C チーム：糖結合タンパク質の高転移性胃癌におよぼす影響とその機能解明による治療法開発に向けた研究
- D チーム：情報科学を活用した糖鎖科学基盤の開発研究

以下に4チームの研究概要と2021年度の研究成果について報告する。

#### 1-1 A チーム：糖タンパク質をターゲットにしたグライコミクス・グライコプロテオミクス解析の基盤技術開発

糖鎖は発生や分化、老化、疾患などの生命現象において重要な役割を担っている事が知られており三大生命鎖の一つと言われているが、その解析は他分野（遺伝子：ゲノム、タンパク：プロテオーム）と比較して大きく後れを取っているのが現状である。その理由の一つとして、糖鎖解析技術の未整備があげられる。

糖タンパク質糖鎖には、アスパラギン（Asn）のアミド基に糖鎖が結合するN結合型糖鎖と、セリン（Ser）あるいはスレオニン（Thr）の水酸基に糖鎖が結合するO結合型糖鎖が存在する。N結合型糖鎖にはGlcNAc-Asn（糖鎖-タンパク質）間を切断する酵素（PNGase；peptide-N-glycosidase）やGlcNAc-GlcNAc間を切断する酵素（ENGase；endo- $\beta$ -N-acetylglucosaminidase）が存在し、糖鎖をまるごと切り出すことができる。しかし、生命現象に大きく関わっていると言われるO結合型糖鎖には全ての糖鎖をまるごと切り出せる酵素がなく、現状としては化学的な手法が用いられているがその化学的手法も切断効率の低さや副反応のために定量的な切断・分析は困難である。この様な理由から、O結合型糖鎖を有する糖タンパク質を標的としたグライコミクス、グライコプロテオミクスなどの解析手法は、N結合型糖タンパク質と比べると未整備に等しい。

そこで上記課題を解決すべく、O結合型糖タンパク質のグリコミクス/グライコプロテオミクス解析の基盤技術となる以下の技術の開発に着手した。2021年度の成果は以下の通りである。

#### ① O結合型糖鎖をまるごと遊離させるグリコシダーゼの探索・創製

これまでに様々なO結合型糖鎖をまるごと切り出す酵素の探索が多くの研究者によって行われてきたが、現状のO-グリコシダーゼが切断できるO結合型糖鎖はcore1型やcore3型の2糖構造のみであり、グリコミクスなどの糖鎖構造解析に有効活用されているとは言い難い。しかしながら、近年のゲノムデータの蓄積により、より基質特異性の広い酵素が見出される可能性がある。そこで、新たにデータベースを網羅的に解析して新規なO-グリコシダーゼの探索を行い、分岐糖鎖やシアル酸含有糖鎖などの3糖以上の糖鎖を切断できる酵素の存在について調べることにした。

O-グリコシダーゼと呼ばれる endo- $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase は、Carbohydrate-Active enZymes database (CAZy)における分類ではGH101ファミリーに属する酵素である。2021年度は、以前にCAZy databaseのGH101配列データを用いて作成した分子系統樹より計9種の新規O-グリコシダーゼ候補を選択し、その遺伝子を発現させて組換えタンパク質を調製して活性について検討を行った。その結果、core1遊離活性のほかにシアリダーゼ活性を有するなど学術的には非常に興味深い新規活性酵素を見出すことができたが、O結合型糖鎖をまるごと切り出す酵素ではないことが明らかとなった。この結果、これら酵素はグリコミクスなどの糖鎖構造解析に用いることは難しいと判断した。

そこで次に、独自のアルゴリズムを用いた計算科学的アプローチによりタンパク質の人工設計を進めている外部研究機関との共同研究により、新規な活性を有する人工酵素の開発に取り組むことにした。データベースから更に多くの配列情報を用いて新たに分子系統樹を作成すると共に、既に報告されているO-グリコシダーゼに関する活性情報ならびに我々が取得したデータなどを用いて計算を行い、新規活性を有する可能性のある配列を設計した。今後、これら配列の遺伝子を発現させて活性を評価し、目的とする活性を有する配列を見出したい。

#### ② 化学的手法による効率的かつ定量分析可能なO結合型糖鎖解析法の開発

O結合型糖鎖の解析は、網羅的に糖鎖を切断する酵素が現時点で存在しないことから、化学的な糖鎖切断法を用いて解析が行われているが、糖鎖切断効率や標識化効率の低さ、副反応（糖鎖のピーリング反応）による副産物の生成等が問題点になっており、未だに効率的な糖鎖切断方法は確立していない。近年、アルカリ条件下でピラゾロン誘導体と混合して加熱反応を行うBEP法によって、糖鎖のピーリング反応を抑制できることが報告された。しかし、BEP法はO結合型糖鎖の切断効率が低く、定性分析は可能であるが定量的にO型糖鎖を測定する事が困難という課題を有している。

本研究では、上記BEP法の課題である糖鎖切断効率の低さを解決すると共に定量的解析が可能な化学的O型糖鎖解析技術（改良BEP法）の確立を目的として開発を行ってきた。

2021年度は改良BEP法による糖鎖切断効率を糖タンパク質中の糖鎖含量を測る一般的手法であるアミノ糖分析法を用いて評価した。その結果、改良BEP法は糖タンパク質に結合するO型糖鎖のほぼ全量が切出されている事を確認でき、定量分析の可能性が示唆された。しかし、実際の分析サンプル量（100  $\mu$ g以下）領域において直線性が認められないという新たな課題が認められ、そ

の解決法に着手した。その結果、内部標準物質を用いることで直線性を確保可能となり、改良 BEP 法による O 結合型糖鎖の定量分析の可能性が示唆された。今後、本改良 BEP 法の詳細手順を確立し、改良 BEP 法を定量分析可能な O 型結合型糖鎖の標準分析法とすべく検討を重ねる予定である。

### ③ : O 結合型糖鎖が結合している糖アミノ酸の N 末または C 末側のペプチド結合を加水分解するエンドペプチダーゼの探索・創製

グライコプロテオミクス解析の前処理操作として、糖タンパク質をペプチダーゼ処理により糖ペプチドに断片化する必要がある。N 結合型糖タンパク質の場合はトリプシンやサーモリシンのような一般的なペプチダーゼ処理により容易に糖ペプチド断片化が可能である。しかし、O 結合型糖タンパク質は糖鎖がタンパク質上に密に結合していることもあり、一般的なペプチダーゼ処理では目的とする糖ペプチドへの断片化が困難である。そこで本研究では O 結合型糖タンパク質のグライコプロテオミクス解析で利用可能な酵素の取得を目指し、O 結合型糖鎖を認識しその付加部位の近傍を切断することで目的とする糖ペプチドを取得可能な新規エンドペプチダーゼの探索・創製を行うことにした。

2021 年度は、既に活性が報告されている O-グリコペプチダーゼならびにその相同配列について遺伝子を発現させて組換えタンパク質を調製し、その活性について検討を行った。その結果、多くの酵素が core1 や core3 など特定の糖鎖構造において近傍ペプチド配列を切断する活性を有することが判明したが、その様な中でも糖鎖構造にはほとんど影響せずに近傍ペプチド配列を切断する酵素が存在することが明らかとなった。今後、これら基質特異性の広い酵素を中心に O 結合型糖鎖を有する糖タンパク質への適応について検討すると同時に、計算科学的アプローチについても視野に入れて進めていく予定である。

### ④ : LC/MS によるグライコプロテオミクスに適応可能な、効率的な膜糖タンパク質の調製法の確立

細胞には、核酸、タンパク質や多糖類に代表される高分子から、脂質や多様な代謝中間体などの低分子までの様々な化合物が存在している。この多種多様な夾雑物が含まれる混合物の中から糖タンパク質のみを抽出し解析を行うためには多段階の精製が必要となり、場合によっては精製法の最適化が必要とされる。近年、膜タンパク抽出試薬が開発され、細胞から膜糖タンパク質を分離することが可能になってきた。しかし、微量な膜糖タンパク質を解析する際には細胞全タンパク質を可溶化した後、抗体によりターゲットタンパク質を捕捉する免疫沈降の操作が必須であり、この工程で高価な抗体やビーズが必要となる。また未知糖タンパク質の場合は抗体が存在しないためサンプルとしての回収が非常に困難、もしくは取りこぼす危険性等が予想される。本研究では、LC/MS によるグライコプロテオミクスに適応可能な、免疫沈降を使用しない膜糖タンパク質の調製法を確立することを目的とする。

2021 年度は、昨年度（2020 年度）グライコプロテオミクスにおいて概ね確立した膜糖タンパク質の調製技術を N-結合型糖鎖のグライコミクスにも適応し最適化することで、細胞の膜糖タンパク質に含まれる微量な N 結合型糖鎖を解析することに成功した。

今後は、この技術を解析難易度の高い O-グリコミクスにも適応し、細胞の膜糖タンパク質に含まれる微量な O 結合型糖鎖を解析することを目指すと同時に、血清などの様々な生体材料にお

ける O グライコムクス技術の確立も目指す。

抗体医薬を含めた創薬標的の枯渇が叫ばれて久しいが、グライコムクス・グライコプロテオミクスによるアプローチは従来のオミクス手法では見逃されて来た標的を発掘できる可能性を秘めた手法であると期待される。将来的には細胞膜総糖タンパク質へとグライコムクス・グライコプロテオミクス解析の幅を拡張し、新たな標的分子の発掘に挑む。

## 1-2 B チーム：抗体の位置選択的な多重標識による革新的な抗体薬物複合体の創製

抗体薬物複合体 (ADC) は、抗体医薬品に細胞障害性低分子医薬品等をリンカーを介して結合させた複合体で、特定の標的分子に薬物を送達させる事を目的とする究極の DDS (Drug Delivery System) 医薬品として、また、第二世代の抗体医薬として期待されている。すでに数品目が上市され、多くの新規品目が開発されつつあるが、ADC 創製においては抗体分子の特定部位に特定数の薬物を結合させる事が望まれている。しかしながら、抗体分子上に多数存在するシステイン残基やリジン残基を主な結合部位とする現行法では薬物結合部位及び薬物結合数の制御が困難である。

我々は、薬物結合部位と薬物結合数の両方を制御可能な技術として抗体分子中に 1 か所 (1 対) のみ存在する糖鎖部位に対して選択的に薬物を結合する方法の開発を検討している。具体的には、一昨年度 (2019 年度) 報告したように、アジド PEG 化糖オキサゾリンを抗体の糖部位に選択的に導入し、そのアジド基に対してクリックケミストリーにより薬物を導入する手法である。

本研究の成果は、ADC の品質管理・薬効制御などの面で大きな進展をもたらすと共にアンメットメディカルニーズを満たす次世代型 ADC の開発にも大いに貢献できる。更には、その結果としてがん治療分野等に新たなブレークスルーをもたらし、高い診断精度に基づく治療の最適化や患者負担の軽減等、医療経済への貢献も期待される。2021 年度の成果は以下の通りである。

### ① アジド PEG 化糖オキサゾリンを用いたトラスツズマブ型 ADC の合成と細胞殺傷実験

昨年度 (2020 年度) 得られたアジド PEG 化トラスツズマブを用いて、クリックケミストリーによる薬物導入を行い、薬物抗体比が 3.9 (理論値=4.0) のトラスツズマブ型 ADC の合成に成功した。また昨年度立ち上げた ADC の評価系を用いて細胞殺傷実験を行った。その結果、抗原発現細胞に特異的な細胞殺傷効果を確認することができた。さらに本技術に関する特許出願を行い、学会や展示会等で導出紹介活動を開始した。

### ② Dual warhead 型 ADC の合成と評価

2 つの異なる薬物を単一の抗体薬物複合体に導入した「Dual-warhead 型 ADC」は、複数の作用機序を介して標的分子に作用可能であり、薬剤耐性がんや両薬剤の相加相乗効果を期待する治療薬として注目されている。上記アジド PEG 化糖オキサゾリンは 1 分子内に 2 つのアジド基を有する化合物である。この化合物の 2 つのアジド基のうち 1 つを別の官能基に変えることで、Dual-warhead 型 ADC の足場を抗体糖鎖上に構築することが可能になると考えた。昨年度 (2020 年度)、1 分子内にアジド基とテトラジン基を有する 2 官能性 PEG 化糖オキサゾリンの合成に成功はしたが、収率及び純度が十分ではなかった。そこで 2021 年度は 2 官能性 PEG 化糖オキサゾリンの合成工程や精製工程の改良を行った。種々反応条件の検討を行った結果、Dual-warhead 型 ADC の合成に供するに十分な純度と量を得ることができる反応条件、及び精製条件を見出すことに成功し

た。

### ③ ADCの新規合成法の開発（ピラゾロン法）

上記の糖オキサゾリンを用いる手法の他に、新たな位置選択的なADC合成法として、糖鎖非還元末端に発生させたホルミル基にピラゾロン化合物を導入する位置選択的な薬物導入法の開発を行った。本手法は従来のADC合成法と比べて、極めて簡便かつ多数の薬物を導入可能な魅力的な技術・アイデアである反面、種々の課題を有しており、挑戦的なテーマである。

2021年度はこれらの課題を解決するピラゾロン誘導体の網羅的探索を行った。その結果、特定の構造を有するピラゾロン誘導体において、これらの課題解決を示唆する複数の誘導体を見出すことが出来た。今後、本技術の詳細を詰め、実用化の可能性を明らかにしていきたい。

### 1-3 Cチーム：糖結合タンパク質の高転移性胃癌におよぼす影響とその機能解明による治療開発に向けた研究

胃癌は日本国内で年間罹患数：約13万人、年間死亡者数：約4万人と癌の中で第3位と頻度が高く、その治療は外科的な癌組織切除と化学療法を組み合わせで行われている。特に転移や再発をきたし切除することが難しい場合には非常に予後が悪く、活発に転移し全身に拡散する遠隔転移性の強い癌では5年生存率は3%とも言われている。胃癌の転移としては、腹膜播種、リンパ節転移、血行性転移という3つの経路が存在するが、それぞれの転移経路に特異的な診断マーカーや効果的な治療法に関する情報も少ない。その中で腹膜播種は癌細胞が腹膜に散らばるように転移するもので、胃粘膜の下層に広がり増殖するスキルス性胃癌など悪性度の高い胃癌で特に多く見られ、発見が難しく手術切除が不可能で胃癌の死亡率を上昇させる大きな要因となっている。そのため、この様な低分化型で高転移性の癌に関するメカニズムを解明し、新たな癌治療法を開発することが求められている。我々は高転移性と密接に関係することが示唆されている糖結合タンパク質に着目して検討を行い、本糖結合タンパク質を発現するヒト胃癌細胞株をヌードマウスの腹腔に移植することで腹膜播種形成を誘導することを明らかとしており、その機能の特異的に阻害すれば胃癌の高転移性を抑制する新しい治療法となる可能性があると考えている。

2021年度は、この糖結合タンパク質を発現する胃癌細胞による腹膜播種形成のメカニズムに関する検討を行った。まずヒト胃癌細胞株の増殖能について検討したところ、腹膜播種形成能と細胞増殖能に相関性があることが明らかとなった。更に、腹膜播種形成能と関係する特徴的な糖脂質について検討を行ったところ、中性糖脂質画分で腹膜播種形成能が無い細胞に特徴的な糖脂質の存在が明らかとなった。また本糖結合タンパク質はヒト胃癌細胞では細胞膜近傍に存在し、癌と密接に関係していることが知られる各種分子と近接していることを明らかとした。

一方、本糖結合タンパク質に対するsiRNAをヒト胃癌細胞に導入してその発現をノックダウンすると、細胞増殖能の低下や癌関連分子の発現低下などが確認され、本糖結合タンパク質が腹膜播種と密接な関係があることが裏付けられた。そこで、ヒト胃癌細胞を腹膜移植した腹膜播種誘導モデルマウスへ本糖結合タンパク質のsiRNAを投与してその治療効果を調べたところ、腫瘍重量が抑制される傾向が認められたことから本糖結合タンパク質が胃癌腹膜播種治療の標的分子となる可能性が示された。現在、様々な阻害剤候補を検討しながら、本糖結合タンパク質を標的とする胃癌腹膜播種治療についての具体的な方向性について検討を加えている。

#### 1-4 Dチーム：情報科学を活用した糖鎖科学基盤の開発研究

学際領域の研究において AI など情報科学の技術を活用した研究は様々な分野の研究課題を解決するための重要なアプローチとなってきている。また、これら情報科学の発展はめざましく、今後の研究活動において情報科学を抜きに語ることは困難な状況となっている。糖鎖科学分野においても糖鎖関連データのデータベース化を推進してきたが、他分野の関連データベースとの連携だけでなく、糖鎖関連データベース間の連携など、研究者が必要な情報を得るための基盤整備がなされてこなかった。これは、糖鎖構造の複雑さから統一された糖鎖構造表記法がない事に起因するが、糖鎖構造表記法の標準化や既存表記法との相互変換などの糖鎖情報基盤技術の確立は糖鎖構造を鍵とするデータベース間の連携に必須の課題であり、他分野データを含めた各データの統合化実現に繋がる。

これまで、我々は乱立していた糖鎖構造の表記法の統一/標準化を目指して、独自の表記法である WURCS および既存表記法との相互変換ソフトウェア (GlycanFormatConverter) を開発すると共に、国内外の研究者と協働し WURCS の一意性を活用した国際糖鎖構造リポジトリ (GlyTouCan) を開発してきた。これにより、糖鎖構造の同一性判断が困難であった糖鎖を一意的に表記/判断可能となり、異なる糖鎖表記法で蓄積されてきた各糖鎖関連データベースのデータが相互利用可能となった。更には、これらの成果を GlycoNAVI に組み込む事によってデータの統合化を推進するとともに、日本糖質学会公認ポータルである糖鎖科学ポータルサイト GlyCosmos Portal を開発してきた。

この様な背景の下、2021 年度は前年度から継続し統合推進を目指して「Linked Open Data (LOD) のための糖鎖情報科学基盤研究開発」をチーム研究課題として取り組んだ。

##### ① 糖鎖構造表記法 WURCS をコンピュータで扱う基盤ソフトウェアの改良・機能拡張

WURCS は多種多様な糖鎖構造をコンピュータで利用可能な糖鎖構造表記法である一方、その表記は極めて複雑で一般の研究者が直接 WURCS を扱うことは困難である。そこでこの課題を解決するため、GlycanFormatConverter を活用して糖鎖構造描画ツール (SugarDrawer) を開発した。この描画ツール (SugarDrawer) は、グラフィカルユーザーインターフェース (GUI) によって糖鎖構造を描画・構築し、ソフトウェア内において WURCS に変換する機能を有しているため、ユーザーは WURCS の文字列を意識することなく糖鎖構造を扱うことができる。また部分的に結合位置が不明な糖鎖構造へ対応し、それらの糖鎖構造について GlycoNAVI をはじめ各種データベースを検索することが可能となった。これらの研究成果をまとめ、「Molecules」の学術誌で報告を行った。

また、デスクトップ上で動作する糖鎖構造描画・編集ソフト (GlycanBuilder2) は、多機能である反面、利用するための PC 環境の構築などが容易でないことが問題であった。そこで GlycanBuilder2 の多様な機能を使用可能であり、且つユーザーが簡便に利用可能なウェブブラウザ上で動作する新規ウェブアプリを開発した。開発した新規ウェブアプリでは、GlycanBuilder2 の各種機能に加えて、描画した糖鎖構造について GlycoNAVI や GlyTouCan などのデータベースを検索する機能の追加も実施した。

##### ② 化学構造形式データと WURCS を相互変換するソフトウェア (MolWURCS) の利用

これまでに低分子化合物や代謝物などとの連携を目的として、化学構造形式データと WURCS を

相互変換可能なソフトウェア (MolWURCS) を開発してきた。このソフトウェアの実装によって化学構造形式データと WURCS の相互変換が可能となり、糖鎖領域のデータと他分野 (低分子化合物や代謝物など) の膨大なデータが WURCS を介して連携可能となる。

2021 度は MolWURCS の検証を行うとともに、アメリカ国立生物工学情報センター (NCBI) の低分子化合物データベースである PubChem に MolWURCS を実装し、PubChem と糖鎖データベース (GlycoNAVI、GlyCosmos Portal) との双方向の連携を実現した。また、糖脂質および代謝物関連のデータベースについても双方向連携を目指して検討を進めており、化学構造形式から WURCS への変換を行った。この事より、糖鎖データベースから糖脂質および代謝物関連データベースへの一方ではあるがデータベース間の連携が可能となった。

## 1-5 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。2021 年度開催予定であったフルオラス科学研究会第 13 回シンポジウムはコロナ禍の影響により次年度 (2022 年度) に再延期となった。

## 2. 大学等公的機関及び企業との共同研究

### 2-1 競争的委託研究事業

- ・国立研究開発法人科学技術振興機構 (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 : 糖鎖科学ポータル構築
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)  
研究開発課題名 : ENGase を利用した Dual Warhead 型 ADC の開発
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)  
研究開発課題名 : キレーター含有糖ユニットで修飾した抗体の標識反応と評価
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)  
研究開発課題名 : 腹膜播種における胃癌細胞の糖鎖変化と、糖鎖結合分子ガレクチンによる制御機構の解明
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)  
研究開発課題名 : ガレクチンを標的として胃癌の腹膜転移を抑制・治療する
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)  
研究開発課題名 : スキルス胃癌の微小環境構築・腹膜播種を阻止するためのレクチン含有細胞外小胞の開発

### 2-2 共同研究

- ・創価大学糖鎖生命システム融合研究所 (細田正恵助教)
- ・東京化成工業株式会社
- ・大阪大学大学院理学研究科 (深瀬浩一教授)
- ・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 (遠藤玉夫シニアフェロー)

- ・立命館大学生命科学部（松村浩由教授）
- ・静岡県立大学食品栄養科学部（伊藤創平准教授）

### 3. 研究助成事業（別添資料1）

#### 3-1 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、2021年度は13回目の助成となった。本助成金は、国内の大学・大学等共同利用機関・高等専門学校に勤務する39歳以下の若手研究者を対象とし、ライフサイエンスおよびエネルギー・資源・環境、電子材料等の2分野で募集を行った。2019年度より、昨今の多様な勤務形態に対応するため、常勤である要件を応募条件から外し非常勤でも応募可能としている。2021年度は132件の応募の中から12件（13件を選考したが、1件が重複受給のため辞退）に助成金を贈呈し、2022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13年間で延べ175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。

#### 3-2 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、野口遵研究助成後に顕著な功績があり、継続的な発展が期待できる研究を推進している研究者を更に支援することである。2021年度は8回目となり、2017年度および2018年度採択者の中から選考し、名古屋大学佐藤和秀氏に贈呈した。

#### 3-3 講演会

本研究助成事業の研究成果を広く公開するため、野口遵研究助成金採択者を講師に迎えて講演会を毎年開催している。2021年度は、3名の講演をオンラインで開催し多くの参加者があり盛会であった。

### 4. 人材育成事業

科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。2021年度は3名の卒業研究の指導を行った。また、非常勤講師として研究員3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。

#### （1）学生の受け入れ

2021年度は卒業研究生を東海大学から2名、北里大学から1名の合計3名を受け入れ、次の各研究テーマで研究指導した。

#### <卒業論文研究テーマ>

- ・烏骨鶏、アローカナ、黒翡翠鶏のオボムチンのO結合型糖鎖解析
- ・Dual warhead型ADCを指向した二官能性マンノース誘導体の合成
- ・ノルボルネンを有する糖オキサゾリンを用いた糖タンパク質の修飾法開発

## (2) 教育活動

2021年度は下記の3名の所員が大学の非常勤講師として教育活動に携わった。

大隅 賢二：明治大学

山田 一作：明治大学

後藤浩太郎：駒沢大学、前橋工科大学

## 5. 研究の成果

### (1) 特許出願関係

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

(2) 学会発表 21件 (別添資料2)

(3) 誌上発表 5件 (別添資料3)

## 庶務関係

### 1. 評議員会・理事会に関する事項

#### 1-1 2021年5月25日 理事会開催

##### ・決議事項

- ① 2020年度事業報告書(案)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)(案)の承認
- ② 理事1名の任期満了および2名辞任に伴う改選について、理事小宮山眞氏が任期満了となり、小林宏史氏、内野正純氏の2名が退任するため、任期中の理事8名を除く理事候補者として小宮山 眞氏(重任)、竹中 克氏、内田 学氏の計3名の推薦を承認。
- ③ 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 2021年6月14日 理事会開催

##### ・決議事項

代表理事を互選により白井博史氏を選任

#### 1-3 2021年6月14日 定時評議員会開催

##### ・決議事項

- ① 2020年度事業報告書(案)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)(案)の承認。
- ② 評議員の柴田 豊氏の辞任に伴い、評議員候補者の工藤 幸四郎氏の選任を承認。
- ③ 任期中の理事8名を除く理事候補者小宮山 眞氏、竹中 克氏、内田 学氏の計3名を選任。

#### 1-4 2021年10月28日 理事、監事への報告

##### ・報告事項

上場投資信託(ETF)の2021年上期の運用実績

#### 1-5 2022年3月23日 理事会開催

##### ・決議事項

2022年度事業計画書(案)並びに収支予算書(案)の承認

##### ・報告事項

業務執行状況報告

## 2. 登記に関する事項

2021年7月7日 工藤 幸四郎氏、小宮山 眞氏、竹中 克氏、内田 学氏の計4名の登記を完了。

## 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に制度を整備、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) 監事は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。

① 研究所に著しく損害を及ぼすおそれのある事実

② 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

2022年3月末現在の在籍者は27名（前年度末28名）である（役員・顧問を除く）

以上

別添資料 1

(1) 2021 年度野口遵研究助成金採択者 12 名

助成金採択者	所属*	研究テーマ名
青山 真大	静岡大学	電磁気学理論に基づく非対称磁界分布技術を応用した空芯三相無線電力伝送
河合 聡人	藤田医科大学	細菌由来血管新生因子 BafA の構造解明とその特徴を活かした VEGFR リガンド開発
楠本 周平	東京大学	金属配位子協働反応空間の精密設計による二酸化炭素固定
神林 直哉	大阪大学	精密重合を基盤とした主鎖積層型高分子の機能開拓
出倉 駿	東京大学	プロトン互変異性による新規伝導機構に基づく無加湿燃料電池の固体電解質開発
森廣 邦彦	東京大学	Cold tumor を Hot tumor に変換する人工核酸ナノ技術の開発
大洞 光司	大阪大学	太陽光エネルギーの効率的利用を指向した人工光捕集タンパク質の開発
高岡 勝吉	徳島大学	新たな生殖補助医療を目指した in vitro において胚発生を休止させる技術の開発
愛場 雄一郎	名古屋大学	ペプチド核酸 (PNA) を用いた遺伝子工学技術の開発
岩國 加奈	電気通信大学	低温下における分子ダイナミクス解明に向けた精密分光
石毛 亮平	東京工業大学	高機能性剛直高分子の垂直配向制御と複合化に基づく高熱伝導材料の創製
嶋 紘平	東北大学	ZnO 微小共振器による室温ポラリトンレーザ発振の実証

\*所属は応募時のもの

(2) 2021 年度野口遵賞受賞者

野口遵受賞者	所属	研究テーマ名
佐藤 和秀 (2017 年度 助成金採択)	名古屋大学 高等研究院 医学系研究科	赤外光応答性細胞死誘導プローブの作用機構解明 と応用開発研究

(3) 2021 年度講演会講演者

講演者	所属	演題
丸山 健太 (2014 年度 助成金採択)	自然科学研究機構 生理学研究所	感覚免疫学
酒田 陽子 (2015 年度 助成金採択)	金沢大学理工研究域 物質化学系	速度論的制御に基づいた超分子金属錯体の機能開 拓
渡邊 峻一郎 (2016 年度 助成金採択)	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	プラスチックの金属化に挑む一分子とイオンの錬 金術

## 別添資料 2

学会発表 21件

学会名	件数
第 69 回 質量分析総合討論会 (2021. 5. 19-21)	1 件
3rd Australasian Glycoscience Symposium (3rd AGS) (2021. 6. 3-4)	2 件
16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society 26th Japanese Endotoxin and Innate Immunity Society (2021. 10. 12-15)	1 件
トーゴの日シンポジウム 2021 (2021. 10. 5)	1 件
第 40 回日本糖質学会年会 (2021. 10. 27-29)	8 件
第 44 回日本分子生物学会年会 (2021. 12. 1-3)	2 件
第 18 回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム (2021. 12. 7-8)	1 件
第 50 回日本免疫学会学術集会 (2021. 12. 8-10)	1 件
東海大学マイクロ・ナノ啓発会【Tune】第 14 回学術講演会 (2022. 2. 26)	1 件
International Symposium on Microbial Glycoconjugates and the GlySpace Alliance: from micro to macro glycoscience (2022. 3. 1-3)	1 件
2022 年度日本農芸化学会大会 (2022. 3. 15-18)	1 件
日本薬学会第 142 回年会 (2022. 3. 25-28)	1 件

### 別添資料 3

誌上発表 5件

<p>The structure of POMGNT2 provides new insights into the mechanism to determine the functional O-mannosylation site on <math>\alpha</math>-dystroglycan.</p> <p>Rieko Imae, Naoyuki Kuwabara, Hiroshi Many, Tomohiro Tanaka, Masato Tsuyuguchi, Mamoru Mizuno, Tamao Endo, Ryuichi Kato.</p> <p>Genes Cells, 26, 485–494 (2021)</p>
<p>Preparation and biological activities of anti-HER2 monoclonal antibodies with multibranched complex-type N-glycans.</p> <p>Shou Takashima, Masaki Kuroguchi, Wataru Tsukimura, Masako Mori, Kenji Osumi, Shuichi Sugawara, Junko Amano, Mamoru Mizuno, Yoshio Takada, Akio Matsuda.</p> <p>Glycobiology 31, 1401-1414 (2021)</p>
<p>SugarDrawer: A Web-Based Database Search Tool with Editing Glycan Structures.</p> <p>Shinichiro Tsuchiya, Masaaki Matsubara, Kiyoko F. Aoki-Kinoshita, Issaku Yamada.</p> <p>Molecules 26(23), 7149 (2021).</p>
<p>In vitro synthesis of mucin-type O-glycans using saccharide primers comprising GalNAc-Ser and GalNAc-Thr residues.</p> <p>Ryuma Sakura, Yuka Yagi, Kaori Nagai, Yoshihisa Takahashi, Yoshimi Ide, Yuki Yagi, Mamoru Mizuno, Toshinori Sato.</p> <p>Carbohydr Res., 511, 108495, (2022)</p>
<p>Biosynthesis and Biological Significances of LacdiNAc Group on N- and O-Glycans in Human Cancer Cells.</p> <p>Kiyoko Hirano, Kiyoshi Furukawa</p> <p>Biomolecules 12, 195 (2022)</p>