

2023年度事業報告書

自 2023年 4月 1日
至 2024年 3月 31日

公益財団法人野口研究所

事業報告書

2023年4月1日から

2024年3月31日まで

事業の概要

当研究所は、我が国化学工業界のパイオニアであり旧日窒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。設立趣旨書には「本研究所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、発明考案の工業化等にも力を注ぐこととする」と記されている。

設立以来、時代や環境の変化に対応しながら幾多の試練を乗り越え80年以上の歴史を重ねてきた。現在は公益財団法人として設立時の精神を基本理念として尊重しつつ、今日の社会ニーズを見据え、広く公益に資することを目的に研究、研究助成及び人材育成の三事業を行っている。

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、長年研究活動に取り組んできた。これまでの当研究所の強みである糖鎖合成技術、糖鎖解析技術、糖鎖機能解析技術に加えて、近年は糖鎖情報科学技術にも注力し、既存技術と情報科学の融合による研究テーマの深化・高度化を目指すとともに、広く糖鎖インフォマティクスに関する研究を進めている。

具体的な研究テーマについては、糖鎖研究の基盤構築を目指した「糖および糖タンパク質の網羅的な構造解析技術」と「糖鎖構造に関するインフォマティクス技術」の二つの基盤研究テーマに引き続き取り組んだ。

また、当研究所がこれまで蓄積してきた、抗体の糖鎖を改変するコア技術を発展させた「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の検討」および疾患と糖鎖構造変化の関係を解明することで、有用なバイオマーカーの発見や治療に関する情報を得ることを目的に「高転移性胃癌における糖結合たんぱく質ガレクチンの役割とその発現メカニズムの解明」の二テーマについても継続検討を行った。これらの研究成果は、特許出願や論文投稿ならびに学会や技術展示会などにより積極的に外部に発信した結果、アカデミアや企業などから数多くの問合せを頂き、一部は共同研究に結びついた。このような活動を通して科学技術の発展や新事業の創出に繋がる「共創」の実現を図りたい。さらに2023年4月には当研究所のホームページを全面的にリニューアルし、研究成果や糖鎖科学に関する情報を広く世の中に発信できる環境を整えた。

糖鎖科学を取り巻く外部環境としては、生命科学領域に於いて初めての文科省「大規模学術フロンティア促進事業」として、生命の本質理解に必須なヒトの網羅的糖鎖情報の大規模研究「ヒューマングライコームプロジェクト (HGA)」が2023年度から本格始動した(2023~2032年の10年間: 予算規模320億円)。HGAの一環として、本プロジェクトの目標の一つである、糖鎖の種々の情報を集約したナレッジベース(“TOHSA”)の構築へ向けた検討も開始した。

ヒト糖鎖の大規模データベース構築と共に、未開のビッグデータを利用した研究の重要性は今後益々増してくると思われる。本プロジェクトから任命された、独創的専門技術を有する当研究所の2名のコラボレイティブフェロー(CF)を中心に、本プロジェクトに積極的に参画して行く。

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。今年度も「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課題で募集した。応募者145名の中から、選考委員会により選出された13名に助成金を授与した。さらに今年度の野口遵賞は2019年度の助成者である東京大学の江島広貴氏に贈呈した。受賞テーマ名は「バイオミメティック水中接着剤の高強度化に関する研究」であった。今年度は五年ぶりの対面での贈呈式を実施し、出席者による議論や意見交換も活発に行うことが出来た。

人材の育成については、大学への講師派遣3名（4講座）を今年度も実施した。学生、院生の受け入れによる卒業研究等の指導については、2023年度は学生3名を受け入れ、卒業研究を指導した。尚、2024年度は学生2名の受け入れが決まっている。

資産運用については、運用収入の安定化、リスク分散及びインフレ対策を目的として、上場投資信託（ETF）運用への移行を加速してきた。その結果、2023年度末時点でETFへの切替えがほぼ完了した。ETFの分配金については、今年度も昨年度に引き続き安定して推移している。今後も分配金は為替の影響を大きく受けずに一定水準が得られる見込みであり、毎年の研究活動の安定化に寄与し、サステナブルな研究所運営に繋がるものと考えている。

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の解明、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」では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の研究を行い、多く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ある情報科学との融合による糖鎖研究の発展・推進を目指して⑥コンピュータ上で利用可能な野口研究所独自の糖鎖構造表記法（WURCS）の開発に取り組み、世界標準とすべく検討するとともに糖鎖に関する情報科学基盤の整備を推進してきた。

上記の通り当研究所では糖鎖に係る研究をメインテーマとし、社会的・学術的に貢献できる「役に立つ研究」を理念として掲げ研究を行っている。また、これまでの長年の研究成果を更に発展・加速させるべく、個人研究（個別テーマ研究）体制からチーム研究体制に研究体制を移行し、現在、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：糖鎖リモデリング法による位置選択的抗体薬物複合体の創製
- C チーム：糖結合タンパク質ガレクチン-4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構築

また、A チームおよびD チームの研究成果については2023年度から本格始動した文科省大規模学術フロンティア促進事業「ヒューマングライコームプロジェクト（HGA）」との連携を推進してきた。

以下、4チームの研究概要と2023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。その理由の一つが「糖鎖解析技術の未整備」である。

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- β -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、化学的手法を利用しているのが現状で、この化学的手法も切断効率や副反応などに課題を有している。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、2020 年度より O 結合型糖タンパク質のグライコミクス・グライコプロテオミクス解析の基盤技術となる以下の研究に着手した。

①：化学的糖鎖遊離法による定量的な糖鎖切断条件の確立

O 結合型糖鎖の解析は網羅的に糖鎖を切断する酵素がないため、化学的な糖鎖切断法を用いて解析が行われている。しかし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になっており、未だに効率的な糖鎖切断方法は確立されていない。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 結合型糖鎖の切断からピラゾロン誘導体による標識反応までの複数の反応を同時に行うため反応の制御が容易ではなく、その切断効率も十分とは言えない。本研究では糖鎖切断効率や標識化効率の低さ等、従来の BEP 法の問題点を解決し、O 結合型糖鎖の高感度かつ定量的に解析可能な糖鎖切断法の開発を行った。

昨年度までに、高い糖鎖切断効率を得られる手法（改良 BEP 法）の開発に成功し、ホエープロテオースペプトン (WPC-PP) において従来 BEP 法の 2 倍の約 90% の O 結合型糖鎖を切断可能であることを報告してきた。しかし、ブタ胃ムチン (PSM) など他の糖タンパク質ではその糖鎖切断効率が低く（約 50% 程度）、糖タンパク質の種類によって O 結合型糖鎖の切断効率にバラツキがあることが明らかとなった。

2023 年度は上記切断効率のバラツキ課題を解決し、全ての糖タンパク質において定量的な糖鎖切断が可能な化学的 O 結合型糖鎖切断技術の確立を目指し検討を行った。その結果、糖タンパク質を「試薬 X」で処理した後に改良 BEP 法を行うことで、糖タンパク質の種類による切断効率の低下およびバラツキを解消可能であることを発見した。具体的には、改良 BEP 法で PSM を処理した場合、約 50% 程度であった糖鎖切断率が試薬 X で前処理することによって 90% 以上

に向上することが明らかとなった。これらの結果は、O 結合型糖鎖の解析、ひいてはグリコミクスの発展に大きく寄与する可能性を秘めた知見であり、今後、必要なデータを追加すると共にこれまでに得られた改良 BEP 法のデータを整理し、学会などで報告を行う予定である。

②：O 結合型糖鎖を丸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の網羅的解析や計算科学的アプローチにより新規な 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について検討を行ってきた。

2023 年度は、前年度に引き続いて独自のアルゴリズムを用いた計算科学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設計に取り組むと共に、論文を参考にして既知酵素配列に変異を挿入して検討を行った。設計した遺伝子配列を発現させて調製した組換えタンパク質の O-グリコシダーゼ活性を測定したところ、いずれも活性は非常に弱く、活性があるものもほとんど core1 のみを認識・切断するものであり、糖ペプチドあるいは糖タンパク質上の sialyl-core1 の切断活性は認められなかった。

今まで様々な方法により新規な活性を有する O-グリコシダーゼの創製に向けた検討を進めてきたが、目的の活性を有する新規酵素配列を見出すことはできなかった。新たに期待できる手法を見出すことができるまで、新規な O-グリコシダーゼの探索は一旦ペンディングとすることにした。

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への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糖ペプチド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糖ペプチド断片化が可能な新規なエンドペプチダーゼの探索・創製を行っている。

2023 年度は、既に活性が報告されている O-グライコプロテアーゼならびにその相同配列を用い、配列を組み換えたキメラ酵素やアミノ酸レベルでの変異を加え、その遺伝子を発現させた組換えタンパク質を調製してその活性について検討を行った。その結果、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の存在が明らかとなったものの、その活性はあまり強くないことからグライコプロテオミクスに供することは難しいと判断した。今後は、共同研究や立体構造検索からの計算科学に注力して、より基質特異性が広く、強い活性を有する

新規な酵素を見出すことを目指す。

抗体医薬を含めた創薬標的の枯渇が叫ばれて久しいが、グライコミクス・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ミクス・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：糖鎖リモデリング法による位置選択的抗体薬物複合体の創製

抗体薬物複合体（ADC）は、抗体医薬品に低分子医薬品等をリンカーを介して結合させた両医薬品の利点を併せ持つ複合体であり、第二世代の抗体医薬品として期待されている。現在、既に数品目の ADC が上市され、また複数の品目が新規医薬品として開発段階にある。しかし、その多くが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して利用しているため、低分子医薬品（薬物）の結合部位が特定できず、その結合数（DAR）にもバラツキがあることが報告されており、これらの課題を解決する技術開発が望まれている。

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）のみ存在する糖鎖に着目して検討を行った。具体的には、特定の糖鎖構造に改変した糖鎖に部位選択的に非天然型官能基を導入し、クリックケミストリーを活用して薬物を連結する方法で、二つの技術・手法について検討を進めている。一つ目はアジド 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「オキサゾリン法」、二つ目はアジド化ピラズロン化合物を抗体の糖鎖末端のガラクトースに選択的に導入し、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「ピラズロン法」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。2023 年度の成果は以下の通りである。

①：オキサゾリン法による ADC の合成と評価

糖鎖を足場とした他技術と比較し、本法の特徴的利点の一つが糖鎖の切断（官能基導入の準備）と官能基の導入を同時に行えることである。このワンポット糖鎖リモデリング法の利点を明らかにするために反応条件および精製条件の改良を行い、モデル ADC（リンカー：VC-PAB、薬物：MMAE）の合成を行った。

その結果、100 mg スケールでの ADC の合成が可能となった。さらに、得られた ADC を用いて単回投与毒性試験および薬効薬理試験（ヒト胃がん細胞を移植した担癌マウス）を行った結果、本技術で合成した ADC は市販の ADC（アドセトリスTM）と同等の安全性（毒性）と用量依存的な腫瘍細胞の増殖抑制効果を確認する事ができた。

また昨年度に引き続き学会や展示会等で導出紹介活動を行なった結果、複数の企業からコンタクトがあり現在共同研究にむけた協議を行っている。

②：オキサゾリン法を利用した 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細胞に作用可能であることから注目されている技術である。例えば、特定の薬物に耐性のあるがんに対する治療や異なる作用機序を介した相加・相乗効果などが期待できる。そこで、我々はオキサゾリン法を応用して1つの抗体に2種類の薬物を導入する技術開発に取り組んだ。

前述のアジド 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が、この2つのアジド基のうち1つを別の官能基（テトラジン基）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。2023年度はテトラジン基とアジド基を有する2官能性 PEG 化糖オキサゾリンドナーの合成に取り組み、基本的合成ルートの開発に成功した。今後、上記ドナーの抗体への転移反応および Dual Click ケミストリーによる薬物の導入検討を行い、合成した Dual-warhead 型 ADC の in vitro 評価を行う。

③：ピラズロン法による ADC 足場剤の合成

上記のオキサゾリン法の他に、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ズ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ている。本技術は従来の 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、挑戦的なテーマで、以下の解決すべき課題を有している。

- 1) ホルミル基と反応したピラズロン化合物の水溶液状態での安定性
- 2) ピラズロン化合物の抗体への導入

これまでの検討により、水溶液状態で安定なピラズロン誘導体を創出し1)の課題をほぼ解決する事が出来たが、2)のピラズロン誘導体の抗体への導入において、その目的を達成できていない現状である。2023年度は、2)の課題を解決すべくその原因と解決策の検討を行った。その結果、抗体の糖鎖末端に存在するガラクトースの酸化、すなわちホルミル基の発生が十分でないことが明らかとなった。ホルミル基の発生はガラクトースオキシダーゼ (GAO) による酸化反応を利用しているが、この反応を定量的に追跡できる手法を開発し GAO による酸化反応を確認したところ、単糖や糖ペプチドに対しては酸化反応が高収率で進行するものの抗体上の糖鎖末端のガラクトースに対しては酸化反応の収率が不十分であることがわかった。ピラズロン法で ADC 足場剤を合成するためには、その要因を解明し、抗体の糖鎖末端に存在するガラクトースに対して効率的に作用する GAO の探索が必要であると判断している。

1-3 C チーム：糖結合タンパク質ガレクチン-4 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

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。胃癌の転移において重要な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。しかし、そ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ことから、この低分化型で高転移性の癌に関するメカニズムを解明して新たな癌治療法を開発することが求められている。そこで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ガレクチン-4 に注目して検討を行った結果、ガレクチン-4 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が明らかとなり、その機能を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られる。

2023年度は、前年度に引き続きガレクチン-4 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。特に、腹膜播種能が無い細胞において特徴的に存在することが明らかとなっていた中性糖脂質について、その合成に関与する糖転移酵素として B3GALT5 を同定した。さらにヒト胃癌細胞株に B3GALT5 を安定発現させて検討したところ、B3GALT5 の発現により腹膜播種能の無い細胞で発現する糖脂質が合成されること、本細胞をヌードマウスに移植することで腹膜播種能が著明に抑制されることを明らかとした。本成果については特許出願を行うと共に、他の様々な結果と併せて学会発表や論文発表を精力的に行って、ガレクチン-4 が関与する胃癌腹膜播種メカニズムに関する知見を世の中に発信した。さらに、ガレクチン-4 に作用する可能性がある天然物由来物質に着目し、その低分子化合物ライブラリーを外部研究機関との共同研究で入手してガレクチン-4 関連測定系で評価を行ったところ、ガレクチン-4 に対して用量依存的に阻害作用を有する化合物を見出すことができた。今後、これら特異的化合物からガレクチン-4 を標的とする胃癌腹膜播種治療を具体的に示していきたい。

1-4 D チーム：情報科学を活用した糖鎖科学基盤の構築

学際領域の研究では AI や情報科学の技術を活用する研究が多岐にわたる研究課題を解決するための重要な手法として広く用いられるようになってきており、現在および将来の研究活動で情報科学を除外することは困難な状況となっている。糖鎖科学の分野においても糖鎖関連データのデータベース化、糖鎖関連データベース同士や他分野のデータベースとの連携を推進してきたが、糖鎖構造の複雑さから統一的な糖鎖構造の表記法が確立されていないなどの理由から糖鎖情報の基盤整備は未だ十分とは言えず、研究者に必要な情報を提供する事が出来ていないのが現状である。

我々は、糖鎖構造表記法の標準化や既存の表記法との相互変換技術の開発は、糖鎖データベース間の連携において欠かせない課題であり、さらには他分野のデータを含む包括的なデータ統合への道を開く事が可能であると考え、糖鎖情報基盤の構築に取り組んできた。

これまで、我々は糖鎖構造表記法の統一・標準化を目指し、独自の表記法である WURCS を開発すると共に既存の表記法との相互変換を可能とするソフトウェアの開発を行ってきた。また、国内外の研究者と協力し、WURCS の一意性を活用した国際糖鎖構造リポジトリ

(GlyTouCan) の開発も進めてきた。これにより、同一の糖鎖構造の判定が困難であった問題を解決し、異なる表記法で記述された糖鎖関連データベース間でのデータの相互利用を可能とす

る基本システムを構築する事ができた。また、これらの成果を GlycoNAVI に取り入れ、データの統合化を推進するとともに日本糖質学会が公認するポータルサイトである GlyCosmos Portal の開発にも着手した。

しかし、現状のソフトウェアでは処理できない、もしくは処理し難い糖鎖構造も存在する。これらの課題を解決する事を目的に、2023 年度は以下の検討を行った。

①：研究者と WURCS をつなぐインターフェース「GlycanBuilder2」の改良

コンピュータで糖鎖構造を扱うための表記法として開発された WURCS は、多種多様な糖鎖構造を記述できる特徴を持っていることから糖鎖 ID を付与する国際糖鎖リポジトリ

(GlyTouCan) に採用され、グローバルスタンダードとして認知されてきた。一方、その詳細な表記は極めて複雑なため一般の研究者が直接取り扱う事は困難で、その利用は限定的であった。我々は、その課題を解決する目的で研究者と WURCS を繋ぐインターフェースとして「GlycanBuilder2」を開発してきた。

しかし、GlycanBuilder2 は WURCS が表現可能な全ての糖鎖構造に対応しておらず、その機能は限定的である。そこで、2023 年度は GlycanBuilder2 の WURCS 対応機能を強化し、これまで対応不可能であった特殊な結合サイトや環状の糖鎖構造も対応可できるように機能拡張を行った。

糖鎖科学を研究する多様な分野の研究者が実験や研究で使用する糖鎖構造を正確なデータとして扱うためには、全ての糖鎖構造を利用でき、かつ研究者が意識することなく WURCS を容易に活用できることが必須である。今後も研究者からの要望、使用課題等を収集し、さらに使いやすいインターフェースとして GlycanBuilder2 を発展させていく予定である。

②：WURCS と他の糖鎖構造表記法との相互変換を可能にするソフトウェアの開発

糖鎖科学の研究データは、これまで多くのグループによって開発されたデータベースに集積されてきたものであり、研究者が利用可能なデータの量を増やすためには、これらのデータを一元的に扱えるようにすることが必要である。しかし、多数のデータベースが独自の表記法で糖鎖構造を記述し蓄積しており、統一的な扱いは困難な状況にあった。この問題を解決するために、これまで糖鎖構造表記法の変換ソフトウェアを開発してきたが、それでも対応できない構造が存在するなどの限界が明らかになってきた。そこで、2023 年度はこれらの課題に対応するため、既存のソフトウェアを徹底的に分析し、新しい糖鎖構造表記法の相互変換ソフトウェアの設計に着手した。新しいソフトウェアの設計では、変換プロセスをより明確にし、重複する処理を排除することを意識した。これにより、将来的に新しい機能の追加や不具合の修正を容易に行えるようになることが期待される。

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。2023 年度は、お茶の水女子大学矢島知子教授にご尽力いただき、以下の通り「フルオラス科学研究会第 13 回シンポジウム」を開催した。

| フルオラス科学研究会 第 13 回シンポジウムプログラム | |
|---|--|
| 日時：2023 年 9 月 1 日（金）、場所：お茶の水女子大学 国際交流プラザ 多目的ホール C | |
| 10:10～ | 開会の辞 石原一彰 フルオラス科学会会長 |
| 10:20～ | 【招待講演】石原一彰（名古屋大学） 「フルオラス触媒から含フッ素触媒へ」 |
| 11:00～ | 【一般講演】折田 明浩（岡山理科大学） 「パイ拡張フルオロアセチレンの科学」 |
| 11:25～ | 【一般講演】池田 潔（広島国際大学） 「フルオロアルキル鎖を持つ機能性糖類の合成と応用研究」 |
| 13:20～ | 【特別講演】長谷川 健（京都大学） 「物理化学の視点からみる PFAS 科学」 |
| 14:30～ | 【一般講演】伊藤 彰近（岐阜薬科大学） 「フルオラスと私」 |
| 14:55～ | 【一般講演】松原 浩（大阪公立大学） 「フルオラスと私」フルオラス鎖を導入した化合物の合成と フェイズ・バニシング法 |
| 15:20～ | 【一般講演】轟木 堅一郎（静岡県立大学） 「フルオラスと私」フルオラス科学のバイオ・分析化学的利用に向けて |
| 15:45～ | 【一般講演】矢島 知子（お茶の水女子大学） 「フルオラス溶媒を利用した光反応」 |
| 16:20～ | 【招待講演】柳 日馨（大阪公立大学・台湾・国立陽明交通大学） 「有機合成の多様化に向けて：フルオラス媒体のエントリーにより 柔軟化する有機合成」 |
| 17:00～ | 閉会の辞 石原一彰 フルオラス科学会会長 |

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

2023年度は、以下の競争的委託研究を行った。

| 研究開発委託事業 | 研究開発課題名 |
|--|--|
| 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究C | 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 | 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 |
| 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究C | 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 | 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 | O-グリコプロテアーゼを用いたグリコプロテオミクスの開発 |
| 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) | 糖鎖科学研究支援ツールおよび GlyCosmos の開発 |

2-2 共同研究

2023年度は以下の外部研究機関と活発に共同研究を実施した。

<糖鎖有機化学研究室>

| 研究機関名 | 共同研究リーダー名 |
|-------------------------------|-------------|
| 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 |
| 東京化成工業株式会社 | |
| 量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 | 破入正行主任研究員 |
| 雪印メグミルク株式会社 | |
| 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 | 古川潤一特任教授 |

<糖鎖生物研究室>

| 研究機関名 | 共同研究リーダー名 |
|---------------------|-----------|
| 国立医薬品食品衛生研究所 | 橋井則貴室長 |
| 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 |
| 国立がん研究センター 希少がん研究分野 | 近藤格分野長 |
| 慶應義塾大学 理工学部 | 高橋大介准教授 |
| 大阪大学 生物工学国際交流センター | 藤山和仁センター長 |

| | |
|----------------|-------|
| 金沢大学 がん進展制御研究所 | 源利成教授 |
| 北里大学 北里研究所病院 | 竹内修室長 |

<糖鎖情報科学研究室>

| 研究機関名 | 共同研究リーダー名 |
|---|------------------|
| 創価大学 糖鎖生命システム融合研究所 | 木下聖子副所長 |
| 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 | 古川潤一特任教授 |
| 自然科学研究機構 生命創成探究センター | 加藤晃一教授 |
| 新潟大学 大学院医歯学総合研究科 | 吉沢明康特任准教授 |
| Chemistry Program, National Library of Medicine | Head Evan Bolton |

3. 研究助成事業

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2023年度は15回目の助成を行った。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・環境の2分野で募集を行った。2023年度は150件の応募の中から以下の13件に助成金を贈呈した。

本助成金の採択者は15年間で延べ202人となった。過去の採択者のその後の調査では、職位が上がった研究者、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。

| 姓名 | 所属* | 研究テーマ名 |
|----------|----------|--|
| 宮崎 雅義 | 東京工業大学 | アニオン・酸素空孔を共ドーブした酸化物ベース超塩基触媒の開発 |
| 李 昌熹 | 京都大学大学院 | 超5V級二次電池の実現に向けた新奇な正極反応の創成 |
| 坪山 幸太郎 | 東京大学 | 人工タンパク質とAIによる、血液脳関門透過性の決定因子解析 |
| 山上 龍太 | 愛媛大学大学院 | RNAの構造によるエピトランスクリプトーム制御機構の解明 |
| 春日井 大介 | 名古屋大学 | 宿主病原体因子の定量化による細胞老化に伴う感染症脆弱性の制御法解明の基盤研究 |
| 玉川（中川） 直 | 鹿児島大学大学院 | 微小管とゴルジ体の機能動態による神経線維運命の決定と維持および喪失 |
| 二宮 小牧 | 東北大学大学院 | 上皮形態形成を駆動する細胞外マトリックス動態の理解 |
| 安井 隆雄 | 東京工業大学 | エクソソームRNA空間的プロファイリング法の開発 |
| 大谷 理浩 | 岡山大学病院 | 腸脳相関による腫瘍微小環境の制御と、膠芽腫に対する免疫療法の効果改善 |
| 宮田 佳奈 | 東洋大学 | アーバスキュラー菌根菌が共生する宿主植物を見分けて付着するメカニズムの解明 |
| 新居 輝樹 | 九州大学大学院 | がん治療用高毒性化合物を安全に投与できるツールとなる遺伝子改変マクロファージ |
| 金本 和也 | 東北大学大学院 | ペプチドの位置選択的多成分連結法の開発 |
| 草森 浩輔 | 東京理科大学 | リンパ節の再生を目的としたリンパ管網を内蔵する人工組織の開発 |

*採択時点

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、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する研究者を更に支援することである。2023年度は10回目であり、2019年度および2020年度の採択者の中から選考し、東京大学大学院の江島広貴氏に贈呈した。

| 姓名 | 所属 | 研究テーマ名 |
|-------------------|-------------------|---------------------------|
| 江島 広貴 2019年度採択 | 東京大学大学院 工学系研究科 | バイオミメティック水中接着剤の高強度化に関する研究 |

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に講師を依頼し講演会を毎年開催している。2023年度は2009年および2010年研究助成金採択者のうちから以下の3名を招き盛会のうちに終わった。

| 姓名 | 所属 | 演題 |
|-------------------|------------------------|---------------------------|
| 田中 知成 2010年度採択 | 京都工芸繊維大学大学院 工芸科学研究科 | オリゴ糖鎖グラフト化高分子の保護基フリー合成法開発 |
| 田中 勉 2009年度採択 | 神戸大学大学院 工学研究科 | 代謝改変によるバイオものづくり戦略 |
| 畠山 琢次 2009年度採択 | 京都大学大学院 理学研究科 | 多重共鳴効果を鍵とした高効率有機 EL 素子の開発 |

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。2023年度は3名の学生を受け入れ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

| 大学 | 氏名 | 卒業研究課題 |
|------|-------|--|
| 北里大学 | 関川 寧音 | Dual warhead 型 ADC を指向したテトラジン含有抗体の合成 |
| 北里大学 | 上田 日向 | ガレクチン4阻害剤を指向したラクトース誘導体の合成と結合親和性の評価 |
| 東海大学 | 土井 勇輝 | ADC 開発への応用を目指した 2-シアノベンゾチアゾール基含有オキサゾリン誘導体の合成研究 |

(2) 教育活動

| 氏名 | 大学 |
|-------|-------------|
| 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

2023年度は以下の特許出願関連成果および学会発表、誌上発表を行った。

(1) 特許出願関係

| | |
|--------|---------------|
| 国内特許出願 | 2件（うち共同出願 0件） |
| 国内特許公開 | 2件（うち共同出願 0件） |
| 国内審査請求 | 0件（うち共同出願 0件） |
| 国内特許登録 | 1件（うち共同出願 1件） |
| PCT出願 | 1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 25件

| | | |
|---|------------------|----|
| 第71回質量分析総合討論会 | 2023/05/15 | 1件 |
| 第32回日本がん転移学会学術集会 | 2023/07/20 | 1件 |
| American Chemical Society Fall 2023 | 2023/08/17 | 1件 |
| 第49回 IUPAC 世界化学会議 | 2023/08/24 | 1件 |
| 2023 International Symposium on Glycoconjugates | 2023/08/28-9 | 2件 |
| 第42回日本糖質学会年会 | 2023/09/07-08 | 5件 |
| 第7回 FCCA シンポジウム・グライコサイエンス若手フォーラム 2023 | 2023/09/10 | 1件 |
| 第82回日本癌学会学術総会 | 2023/09/23 | 1件 |
| トーゴーの日 DICP 交流会 | 2023/10/05 | 1件 |
| 第96回日本生化学会大会 | 2023/10/31-11/01 | 4件 |
| Society for Glycobiology 2023 Annual Meeting | 2023/11/07 | 2件 |
| 第17回東北糖鎖研究会 若手シンポジウム | 2023/11/12 | 1件 |
| 第2回日本抗体学会学術大会 | 2023/12/02 | 1件 |
| 東京糖鎖研究会 (GlycoTOKYO) 2023 シンポジウム | 2023/12/09 | 1件 |
| 日本農芸化学会 2024 年度大会 | 2024/03/25 | 2件 |

(3) 誌上発表 4件

| |
|--|
| GlyComb: a novel glycoconjugate data repository that bridges glycomics and proteomics Yushi Takahashi, Masaaki Shiota, Akihiro Fujita, Issaku Yamada, Kiyoko F. Aoki-Kinoshita J. Biol. Chem., Jan 2:105624 (2024) |
|--|

Extracellular vesicles released from ganglioside GD2-expressing melanoma cells enhance the malignant properties of GD2-negative melanomas

Farhana Yesmin, Keiko Furukawa Mariko Kambe, Yuhsuke Ohmi, Robiul Hasan Bhuiyan, Mohammad Abul Hasnat, Momoka Mizutani, Orié Tajima, Noboru Hashimoto, Akiko Tsuchida, Kei Kaneko, Koichi Furukawa

Scientific Reports, 13, 4987 (2023)

Galectin-4 is involved in the structural changes of glycosphingolipids glycans in poorly differentiated gastric cancer cells with high metastatic potential

Kazuko Hachisu, Akiko Tsuchida, Yoshio Takada, Mamoru Mizuno, Hiroko Ideo

Int. J. Mol. Sci., 24(15), 12305 (2023)

Bridging Glycoinformatics and cheminformatics: integration efforts between GlyCosmos and PubChem.

Tiejun Cheng, Tamiko Ono, Masaaki Shiota, Issaku Yamada, Kiyoko F Aoki-Kinoshita, Evan E Bolton.

Glycobiology. Jun 21;33(6):454-463 (2023)

総務・庶務関係

1. 評議員会・理事会に関する事項

1-1 2023年5月25日 理事会開催 (ハイブリッド形式)

・決議事項

- ① 2022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 任期満了理事1名及び監事1名辞任に伴う候補者推薦の承認
【任期満了理事】小宮山 眞
【辞任監事】 中尾 正文
【理事候補者】(重任)小宮山 眞
【監事候補者】(新任)真柄 琢哉
- ③ 定時評議員会開催の承認

・報告事項

2022年度業務執行状況報告

1-2 2023年6月20日 定時評議員会開催 (オンライン形式) 議長ご来場

・決議事項

- ① 山田敬三評議員を議長に選出
- ② 2022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。
- ③ 任期満了理事1名及び監事1名辞任に伴う候補者推薦の承認
【任期満了理事】小宮山 眞
【辞任監事】 中尾 正文
【理事候補者】(重任)小宮山 眞
【監事候補者】(新任)真柄 琢哉
- ④ 議事録署名人として、小堀秀毅評議員、高下貞二評議員の推薦を承認

1-4 2023年11月13日 理事、監事への報告 (電子メールによる報告)

・報告事項

2023年度上期 資産運用実績と下期予想

1-5 2024年3月17日 理事会開催 (ハイブリッド形式)

・決議事項

2024年度事業計画書(案)並びに収支予算書(案)の承認

・報告事項

- ① 2023年度上期業務執行状況報告

- ② 理事会承認規程の軽微（誤字修正、様式統一等）な改定作業について
改定内容の承認は、常任理事会で代替しても良いことの上承

2. 登記に関する事項

2023年6月30日 小宮山 眞理事、中尾 正文監事（辞任）、真柄 琢哉監事
計3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とその他職務の適正を確保するための体制について、

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
理事及び使用人は次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. 従業員に関する事項

2024年3月末現在の従業員は30名（前年度末31名）である（役員・顧問を除く）。

2023年3月末退職者：5名 2023年度増減：7名増、3名減

2024年3月末退職者：3名

以上