

2024年度事業報告書

自 2024年 4月 1日
至 2025年 3月 31日

公益財団法人野口研究所

事業報告書

2024 年 4 月 1 日から

2025 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ッ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ックス技術」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。上記に加え、過去の研究成果で未活用の特許や論文の有効活用の検討も継続している。

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。さらに当研究所のホームページを充実させ、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。

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。

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)。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。2024 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 186 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。野口遵研究助成後に顕著な功績を挙げ、継続的な発展が期待できる研究者をさらに支援するための「野口遵賞」は 2024 年度から 2 名に授与することとし、共に 2020 年度の助成者である名古屋大学の林剛介氏及び東北大学の小川亜希子氏を選定した。

人材の育成については、大学への講師派遣（5 名）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、2024 年度は学生 2 名を受け入れ卒業研究を指導した。尚、2025 年度は学生 1 名の受け入れが決まっている。

資産運用については、運用収入の安定化とリスク分散を目的として、従来の外債を中心にした運用から上場投資信託（ETF）運用への切り替えは 2023 年度末に完了した。2024 年度の ETF 運用収入（分配金）は研究所運営に必要な水準が得られた。研究活動の強化の為、運営基盤の一層の安定化を進めるとともに、所員の処遇改善にも取り組んでいる。

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、2020 年度から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に研究体制を移行し、以下の4つのテーマ（A～D）に取り組んで来た。また、2023 年度に行った過去業績の棚卸検討の成果として、2024 年度下期より「前立腺癌の新規スクリーニング法の開発」に関する特別プロジェクトチームとして E チームを新たに設定し、検討を開始した。

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

E チーム：前立腺癌の新規スクリーニング検査法の開発

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）」と連携すると共に積極的に参画し、我が国の糖鎖研究推進に貢献していく予定である。

以下、5 チームの研究概要と 2024 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ズ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ズ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ている。

昨年度までに、反応溶媒、塩基の種類と濃度、標識試薬の濃度、反応温度、反応時間といった各種反応条件を検討し、BEP 法の改良を行った結果、糖鎖の回収量が従来法と比較して数倍に向上する手法を見出した。しかし、本改良法では分析法として用いている LC-MS は詳細な分析が可能な反面、分析時間が長くその低いスループット性が課題となっていた。

そこで 2024 年度は、現行 BEP 法で用いられスループット性の高い MALDI-TOF-MS への適応について検討を行った。その結果、BEP 法で用いている標識物質（1-フェニル-3-メチル-5-ピラズロン：PMP）と O 型糖鎖との複合体（O 型糖鎖-PMP 複合体）は測定前処理の過程で分解が認められ、定量的分析が困難であるという BEP 法の新たな課題が明らかとなった。現在、より詳細なグライコミクス、すなわち糖鎖の定量的分析を可能とすべく、PMP に代わる新たな標識化合物の探索とその検証を開始した。

②：O 結合型糖鎖が結合している糖アミノ酸近傍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を行うためには、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が、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。

2024 年度は、汎用性の高い O-グリコプロテアーゼとしてグライコプロテオミクスに使用されている IMPa という酵素に着目し、その IMPa が基質として認識しないペプチド配列や糖鎖構造などを認識して切断するような新規活性を有する酵素の探索を行った。具体的には、既知の O-グリコプロテアーゼや、それらと相同性を有する酵素配列、さらにそれらをもとに作製したキメラ酵素の配列、また、共同研究を通じて計算科学により設計した IMPa 変異体の配列をもとに、組換えタンパク質を発現・調製し、活性評価を行った。その結果、現時点では IMPa が苦手とするような基質を認識して切断する活性を見出すことはできていない。今後は、2024 年度に着手したタンパク質の立体構造を予測する AlphaFold を用いて基質とのドッキングシミュレーションや計算科学による配列の設計に注力すると共に、FRET 基質による網羅的な活性スクリーニングなどを通して、新たな基質認識性を有する新規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。

③：糖鎖に特化したグライコプロテオミクス解析ソフトの開発

タンパク質研究においては、プロテオミクス解析ソフトが一般化されており、大量の質量分析データを短時間で解析することが可能である。一方、糖タンパク質解析では、プロテオミクス解析ソフトをカスタマイズして使用しているが、質量分析データを一件ずつ手作業で解析するため、膨大な時間がかかり作業者の負担も大きい。そこで本研究では、手作業解析におけるボトルネックを解消し、解析の効率を向上させるため、「多量に生成されるスペクトルから糖鎖を含むスペクトルを抽出するソフト」および「糖鎖や糖タンパク質の質量を容易に計算できるソフト」の開発を行った。これらのソフトの開発は完了し、Windows パソコンへの実装化に結びつけた。

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として期待されている。すでに十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搭載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搭載部位及び薬物搭載数の制御が困難

である。

我々は、薬物搭載部位と薬物搭載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の開発を検討している。具体的には、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」と、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」の2つの技術について検討を行ってきた。

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。2024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足場剤の開発

①-1：オキサゾリン法によるモデルADCの合成と評価

オキサゾリン法で合成したvcPABリンカーを用いたモデルADCをラット/マウス用いたin vivo試験（動態、毒性試験、薬効薬理試験）を行った。その結果、合成したモデルADCはヒト血漿中では安定であるものの、ラット/マウスの血中ではvcPABリンカーの開裂が極めて速く、薬効試験、毒性試験の結果を正確に評価できない。また、本技術の鍵となるADC足場剤としての特性を正確に評価できないということが明らかとなった。そこで、ラット/マウスの血中で安定なリンカー（GGFGリンカー）を用いた新規モデルADCを再合成し、薬効薬理試験および動態試験を実施した。その結果、作成した新規モデルADCは市販ADCと比較して同等以上の薬効を示すと共に極めて安定な血中安定性が示唆され、本技術の有用性が確認された。

また、本技術はIgG1以外の抗体（IgG2、IgG4）にも適用可能であることを明らかにし、その適用範囲の広さを確認した。

①-2：本技術の強みを活かしたADC足場剤の合成

本技術の特徴は鍵となる「アジドPEG化糖オキサゾリン」が完全化学合成品であり、足場構造の自由度が非常に高いことが挙げられる。2024年度はこの強みを活かして高DARのADC（8個以上の薬物搭載）、Dual-warhead型ADC（2つの異なる薬物を単一の抗体に搭載）などに対応可能な数種類のADC足場剤の検討を行い、その合成に成功した。今後、本技術の強みを活かしたADCの足場剤開発とその優位性を示すデータを取得していく予定である。

さらに①-1、①-2どちらの項目についてもKeyポイントであり課題でもある、より活性の高い新規糖転移酵素の創出に向けて計算科学を駆使した検討を開始した。

また、本技術の導出活動については、昨年度コンタクトが得られた企業と導出に向けた共同研究の可能性について検討中である。

②：ピラズロン法によるADC足場剤の開発

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、挑戦的なテーマである。2024 年度は、反応の詳細な解析を行った結果、第一段階の酸化反応における目的物がほとんど得られていないことが明らかとなった。さらに原料として考えている G2 抗体の入手の問題など複数の懸案事項から総合的に判断し、ピラズロン法の開発に関しては一時中断しオキサゾリン法に注力する事とした。

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、ガレクチン-4 が胃癌腹膜播種治療の標的分子となることを明らかとした。さらにガレクチン-4 をノックアウトした胃癌細胞など腹膜播種能の無い細胞株で特異的に発現する糖脂質の合成に関与する糖転移酵素 B3GALT5 を同定し、この B3GALT5 を高発現させることで新しいメカニズムの高転移性胃癌治療法に繋がることが期待されている。

2024 年度は、前年度に引き続いてガレクチン-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い、ガレクチン-4 が脂質ラフト付近で糖鎖を介して様々な癌関連分子と相互作用していることを示すデータを取得した。また昨年度同定した糖転移酵素 B3GALT5 については、B3GALT5 安定発現細胞における RNAseq 解析からその腹膜播種能の抑制メカニズム解明に向けた検討を加えると共に、B3GALT5 遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを調製して今後予定している動物を用いた B3GALT5 遺伝子投与による胃癌腹膜播種治療試験の準備を進めた。一方ガレクチン-4 を標的とする阻害剤については、昨年度に引き続き共同研究で進めてきたフコイダン類縁体の評価を行って構造活性相関を明らかとした。さらに以前より進めてきた計算科学による低分子ラクトース誘導体についても、評価に向けた大量調製を行った。これら今まで得られた研究成果については、学会や論文文化による対外発表、さらには共同研究や導出を目的とした紹介活動を精力的に行って外部への発信に努めた。

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い、国内外の研究者と協力して WURCS の一意性を活用した国際糖鎖構造リポジトリ (GlyTouCan) の開発を進めてきた。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、2024 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した 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、2024 年度は GlycanBuilder2 の WURCS 対応機能をさらに強化し、これまで対応不可能であった繰り返しを含む糖鎖構造や特殊な単糖に対応できるように機能拡張を行った。また、ユーザー体験 (UX) の向上やデータ品質の向上を志向しユーザインターフェイスの改良に着手した。

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、2024 年度はこれらの課題に対応するため、昨年度に設計を開始した新たな糖鎖構造表記法相互変換ソフトウェアの開発に着手し、WURCS から GWS 形式（糖鎖構造表記の一つ）への変換を実現した。今後は、GWS 形式以外への変換機能の開発に加え、WURCS 以外の形式から WURCS への変換も実装し、糖鎖構造表記間での双方向変換を可能とするソフトへと発展させる予定である。

1-5 E チーム：前立腺がんの新規スクリーニング検査法の開発

前立腺がんの 1 次診断は、主に血液中の PSA (prostate-specific antigen) 量を測定することによって行われている。しかし PSA は前立腺がんだけでなく前立腺肥大症、前立腺炎のような良性疾患においても血液中に漏出することが知られており、PSA によるがん診断での偽陽性が課題となっている。前立腺がんの 2 次診断は針生検が行われるが、PSA 血中濃度が 20 ng/mL 以上の場合は前立腺がんである可能性が高いものの、PSA 血中濃度が 4-10 ng/mL（グレーゾーン）の場合は 80% 程度が実際にはがんではなかったという疫学データも報告されており、不要な生検を受けていると言える。このような背景から針生検などを行う前に、より精度の高いスクリーニング検査が必要とされている。

野口研究所では非前立腺がん細胞（正常もしくは良性疾患細胞）は 2 本鎖糖鎖を有する PSA のみを生成するのに対し、前立腺がん細胞で生成される PSA には特異的な糖鎖構造（3 本鎖糖鎖、無糖鎖）を有する PSA が含まれることを発見し、2009 年に特許出願をした（特許第 5443156 号）。本技術については、これまで積極的な導出活動を行ってこなかったが、昨年度に実施した過去研究の棚卸しの結果、本技術が医療ニーズを満たす可能性があるかと判断し、導出活動を開始した。その結果、複数の研究機関からコンタクトがあった。その中の 1 社と共同研究を行う事となり、2024 年度は本特許技術の再現性を確認するための検討を開始した。今後は、本特許技術の再現性の確認と共同研究先との協力で臨床検体を用いた POC 取得を目指していく。

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

2024 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	O-グライコプロテアーゼを用いたグライ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

2024 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
██████████	██████████
████████████████████ ██████████	██████████████████

<糖鎖生物研究室>

研究機関名	共同研究リーダー名
██████████████████	██████████
██████████████	██████████
██████████████████	██████████████
████████████████████	██████████
██████████████	██████████████
████████████████████	██████████████████
██████████████████	██████████
██████████████	██████████

<糖鎖情報科学研究室>

研究機関名	共同研究リーダー名
██████████████████	██████████
████████████████████	██████████
██████████████████	██████████████████
████████████████████	██████████████

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2024年度は16回目の助成を行った。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とし、「エネルギー・資源・環境・エレクトロニクスの革新に寄与する新材料や新プロセスに関する研究」および「ライフサイエンスの進展に寄与する研究」の2課題で募集を行った。昨今の多様な勤務形態に対応するため2019年度からは非常勤でも応募可能としているが、2024年度は186件の応募があり、その中から以下の13件に助成金を贈呈した。

本助成金の採択者は16年間で延べ215人となった。過去の採択者の追跡調査では、職位の上がった研究者や各種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趣旨に沿った成果が得られつつある。

姓名	所属（採択時）	研究テーマ名
牛丸 理一郎	九州大学高等研究院	新規ラジカル酵素の解析と医薬品糖分子修飾への応用
梅野 智大	京都府立医科大学大学院	側鎖にPEG構造を有するエンドソーム脱出促進ペプチドの開発
高木 里奈	東京大学	結晶育成を基軸としたスキルミオン材料の開拓
濱野 さゆり	横浜国立大学	毛包オルガノイドとのアナロジーに着想した歯オルガノイド誘導法の確立
中川 慎太郎	東京大学	「ゆりかご重合」による単分散な高分子半導体の精密合成
大石 雄基	富山大学	副作用の少ない近赤外光治療を実現するロタキサン型光増感剤の創製
熊谷 翔平	東京科学大学	僅かな構造非対称性を持つ脂環側鎖置換n型有機半導体の二次元単結晶とデバイス応用
中西 勇介	東京大学	ナノ空間を活用した半導体細線の原子レベル構造制御とトランジスタ実証
西川 華子	岩手大学	膜タンパク質の立体構造解析を目指したセルフリー合成・高次構造形成システムの構築
宗像 祥久	福島県立医科大学	マウス卵子の休眠維持における遺伝子発現抑制機構の解明
岡 弘樹	東北大学	有害フッ素系化合物を高感度検出できる呈色試験紙の開発
内藤 瑞	東京大学大学院	胎児治療の実現に向けた薬物送達法の開発
塚本 孝政	東京大学	クラスター物質を基盤材料とする分子サイズエレクトライドの探索

3-2 野口遵賞

過去の研究助成金採択者のうちで特に優れた成果を上げた研究者に対し、更なる研究の発展を支援することを目的として、2014 年度から「野口遵賞」を設けている。2024 年度は 12 回目であり、2020 年度および 2021 年度の採択者の中から選考し、以下の 2 名に野口遵賞を贈呈した。

姓名	所属	研究テーマ名
林 剛介 2020 年度採択	名古屋大学大学院 工学系研究科	タンパク質化学合成法の技術革新による鏡像タンパク質抗体の創成
小川 亜希子 2020 年度採択	東北大学 加齢医学研究所	エピトランスクリプトームによるアイフレイル克服に向けて

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。2024 年度は以下の 3 名を招き盛会のうちに終わった。

姓名	所属	演題
鳶巣 守 2011 年度採択	大阪大学大学院 工学研究科 教授	カルベンおよび原子状炭素を利用する有機合成の新戦略
谷口 敦彦 2016 年度採択	東京薬科大学 薬学部 准教授	ターゲット選択的光酸素化を用いたタンパク質不活化法の開発
梅野 太輔 2009 年度採択	早稲田大学 先進理工学部 教授	タンパク質へのタンパク質接ぎ木による多機能分子デバイスの設計学

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。2024年度は2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。

(1) 学生の受け入れ

大学	氏名	卒業研究課題
██████	██████	██ ██████████
██████	██████	██ ████████████████████

(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
下山 紘充	創価大学、成蹊大学
松原 正陽	創価大学

5. 研究の成果

2024 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	1 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	1 件（うち共同出願 0 件）
国内特許登録	1 件（うち共同出願 0 件）
P C T 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）
P C T 公開	0 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 47 件

日本ケミカルバイオロジー学会第 18 回年会	2024/05/27-29	1 件
第 33 回日本がん転移学会学術集会	2024/06/27-28	1 件
31st International Carbohydrate Symposium	2024/07/14-19	2 件
Glyco-core Symposium 2024	2024/7/16	3 件
名古屋大学大学院情報学研究科複雑系科学専攻セミナー	2024/7/29	1 件
第 43 回日本糖質学会年会	2024/09/12-14	11 件
第 83 回日本癌学会学術総会	2024/09/19-21	1 件
The 12th China-Japan-Korea Symposium on Radiopharmaceutical	2024/09/19-20	1 件
トーゴーの日 DICP 交流会	2024/10/04	2 件
トーゴーの日シンポジウム 2024	2024/10/05	1 件
第 18 回東北糖鎖研究会	2024/10/5-6	2 件
1st Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference Glycoinformatics Workshop	2024/10/22-25	3 件
2024 Chem-Bio Informatics ANNUAL MEETING	2024/10/28-31	1 件

第 97 回日本生化学会大会	2024/11/06-08	4 件
第 64 回日本核医学会学術総会	2024/11/07-09	1 件
2024 SfG ANNUAL MEETING	2024/11/10-13	1 件
GlycoTOKYO2024	2024/11/16	4 件
第 3 回日本抗体学会学術大会	2024/12/09-11	3 件
関西バイオビジネスマッチング 2024	2025/1/9	1 件
日本農芸化学会 2025 年度札幌大会	2025/3/4-3/8	1 件

(3) 誌上発表 6 件

High expression of B3GALT5 suppresses the galectin-4-mediated peritoneal dissemination of poorly differentiated gastric cancer cells Akiko Tsuchida, Kazuko Hachisu, Mamoru Mizuno, Yoshio Takada, Hiroko Ideo Glycobiology, 34, cwae064 (2024)
Direct derivatization of sialic acids and mild β-elimination for linkage-specific sialyl O-glycan analysis Hisatoshi Hanamatsu, Ikuko Yokota, Masaki Kurogochi, Keiko Akasaka-Manyu Nobuaki Miura, Hiroshi Manyu, Tamao Endo, Takashi Nishikaze, Junichi Furukawa, Koichi Tanaka Anal. Chim. Acta., 1318, 342945 (2024)
Qualitative and quantitative analyses of sialyl O-glycans in milk-derived sialylglycopeptide concentrate Junichi Higuchi, Masaki Kurogochi, Toshiyuki Yamaguchi, Noriki Fujio, Sho Mitsuduka, Yuko Ishida, Hirofumi Fukudome, Noriko Nonoyama, Masayuki Gota, Mamoru Mizuno, Fumihiko Sakai Foods, 13, 2792 (2024)
Lectin-based approaches to analyze the role of glycans and its clinical application in diseases Hiroko Ideo, Akiko Tsuchida, Yoshio Takada Int. J. Mol. Sci., 25, 10231 (2024)
Updates implemented in version 4 of the GlyCosmos Glycoscience Portal Sunmyoung Lee, Tamiko Ono, Shiota Masaaki, Akihiro Fujita, Masaaki Matsubara, Achille Zappa, Issaku Yamada, Kiyoko F Aoki-Kinoshita Anal Bioanal Chem. 417(5):907-919 (2025)
Toward integration of glycan chemical databases: an algorithm and software tool for extracting sugars from chemical structures Masaaki Matsubara, Evan E. Bolton, Kiyoko F. Aoki-Kinoshita and Issaku Yamada Anal Bioanal Chem. 417(5):945-956 (2025)

総務・庶務関係

1. 評議員会・理事会に関する事項

1-1 2024年5月20日（月） 理事会開催（ハイブリッド形式）

・決議事項

- ① 2023年度事業報告書及びその付属明細書（案）並びに計算書類（案）（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10名任期満了及び理事1名辞任に伴う理事候補者推薦の承認（以下敬称略）
【任期満了理事】白井 博史、杉 智和、三瓶 昭彦、安武 幹智、松崎 修、竹内 克、大塚 信之、内田 学、向井 克典、橋爪 宗一郎
【辞任理事】 小宮山 眞
【理事候補者】（重任）白井 博史、杉 智和、三瓶 昭彦、安武 幹智、松崎 修、大塚 信之、内田 学、橋爪 宗一郎
（新任）小西 一誠、柏原 久彦、小宮山 眞

③ 定時評議員会開催の承認

・報告事項

2023年度業務執行状況報告

1-2 2024年6月17日（月） 定時評議員会開催

・決議事項

- ① 小堀秀毅評議員を議長に選出
- ② 2023年度事業報告書（案）及びその付属明細書並びに計算書類（案）（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
- ③ 理事10名任期満了及び理事1名辞任に伴う理事候補者の選任
【任期満了理事】白井 博史、杉 智和、三瓶 昭彦、安武 幹智、松崎 修、竹内 克、大塚 信之、内田 学、向井 克典、橋爪 宗一郎
【辞任理事】 小宮山 眞
【理事候補者】（重任）白井 博史、杉 智和、三瓶 昭彦、安武 幹智、松崎 修、大塚 信之、内田 学、橋爪 宗一郎
（新任）小西 一誠、柏原 久彦、小宮山 眞
- ④ 議事録署名人として、堀江俊保評議員、高下貞二評議員の推薦を承認

1-3 2024年6月17日（月） 理事会開催（電磁的記録方式）

・決議事項

互選により次の者を選任（以下敬称略）

代表理事 白井 博史

業務執行理事 杉 智和、三瓶 昭彦

常務理事 杉 智和

1-4 2024年9月30日(月) 理事会 (書面決議)

・決議事項

臨時評議員会の開催

付議事項：理事1名辞任に伴う補欠理事の選任 (以下敬称略)

【辞任】安武 幹智

【新任】宮本 郁也

1-5 2024年10月11日(金) 臨時評議員会 (書面決議)

・決議事項

理事1名辞任に伴う補欠理事の選任 (以下敬称略)

【辞任】安武 幹智

【新任】宮本 郁也

1-6 2024年11月1日 理事、監事への報告 (電子メールによる報告)

・報告事項

2024年度上期 資産運用実績と下期予想

1-7 2024年11月20日(水) 臨時理事会 (書面決議)

・決議事項

臨時評議員会の開催

評議員1名辞任に伴う補欠評議員推薦の承認 (以下敬称略)

【辞任】山田 敬三

【新任】浅野 進

1-8 2024年12月5日(木) 臨時評議員会 (書面決議)

・決議事項

評議員1名辞任に伴う補欠評議員の選任 (以下敬称略)

【辞任】山田 敬三

【新任】浅野 進

1-9 2025年3月12日 理事会開催

・決議事項

2025年度事業計画書(案)並びに収支予算書(案)、資金調達および設備投資の見込みの承認

・報告事項

2024年度上期業務執行状況報告

2. 登記に関する事項

- ①2024 年 4 月 12 日 白井 博史 代表理事の住所変更登記を完了
- ②2024 年 6 月 29 日 (退任) 竹内 克、向井 克典
(辞任) 小宮山 眞
(重任) 白井 博史、杉 智和、三瓶 昭彦、安武 幹智、松崎 修、
大塚 信之、内田 学、橋爪 宗一郎
(新任) 小西 一誠、柏原 久彦、小宮山 眞
計 14 名の理事の登記を完了
- ④ 2024 年 10 月 15 日 安武 幹智 (辞任)、宮本 郁也 (新任) 計 2 名の理事の登記を完了
- ⑤ 2024 年 12 月 9 日 山田 敬三 (辞任)、浅野 進 (新任) 計 2 名の評議員の登記を完了

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、所管部署で作成し、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. 従業員に関する事項

2025 年 3 月末現在の従業員は 31 名（前年度末 30 名）である（役員・顧問を除く）。

以上

2024年度事業報告書 附属明細書

2024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。

2025年5月

公益財団法人 野口研究所