

## 2021 年度事業計画書

公益財団法人 野口研究所

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、設立当時の要請にこたえるものとなっている。この精神を尊重しつつ、今日の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行っている。当研究所は本年、創立 80 周年を迎えた。

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。この研究領域で長年の歴史のある糖鎖合成技術、構造解析技術に加えて糖鎖機能解析技術にも重点を置いている。この 3 つの技術を併せ持つことを当研究所の強みとして基礎的研究を進めている。

これまでモデル糖たんぱく質（抗体）の糖鎖を人為的に改変する技術（糖鎖リモデリング技術）や抗体機能における糖鎖の役割解明研究に取り組んできた。こうして蓄積した技術を発展させて、抗体薬物複合体（ADC）の創製技術開発研究や抗体の機能向上を目指した研究を進めている。ADC については 2 種類の技術について調整法及び効果の検証を進める。

また癌や筋疾患に伴う糖鎖構造変化を捉え、その構造変化の果たす役割や分子機構を解明する事により、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し、疾病克服の一翼を担うことを目指す。昨年度は悪性度の高い胃がん細胞の腹膜播種の過程で糖鎖結合たんぱく質の一種であるガレクチン分子が重要な役割を果たしていることを動物実験により突き止めた。今年度は引き続きメカニズムの解明に取り組む。

これまで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、主に国際糖鎖標準表記法の検討、開発を行ってきたが、引き続き糖タンパク質データベースの構築に注力する。2021 年度が本プロジェクトの最終年度となる。

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、より高い研究成果と研究の効率向上のために、2020 年 7 月より 4 つの研究テーマに集約し、チーム研究体制に移行した。

研究成果は学会報告、論文投稿等により公表するとともに、取得特許をホームページや野口研究所時報に掲載し配布するなどして、研究成果を広く使っていただく。ま

た大学、外部研究機関のほか企業との共同研究も行い研究成果の一層の発展を図る。

研究助成事業は、独創的かつ挑戦的な若手研究者の独立した研究を支援するために今年度も野口遵研究助成事業を行う。「産業応用までには課題も多く短期的な産業有用性は見えにくいものであっても、ロジックがしっかりしていて、実現できた場合の学術性や発展が強く期待される研究」を助成してゆくことは従来通りである。過去の助成者の中から毎年1名に贈呈する「野口遵賞」も継続実施する。

人材育成事業については大学への講師派遣、卒業研究生受け入れを実施する。2021年度は卒業研究生3名、修士1名を受け入れの予定である。

財政面はこれまで債券運用収入を柱としてきたが、長引く低金利の影響で運営資金を確保することが難しくなってきた。そこで2019年の理事会で承認を得て、資産の効率的な運用とリスク分散を図る目的で、債券を上場投資信託(ETF)へ切り替えて行くこととした。2020年度までに償還を迎えた債券について順次ETFへの切替えを行っており、これまでに運用資産の約1/3にあたる37億円をETF購入にあてた。今年度は4億円の債券が償還見込みでありETFに切り替えて行く予定である。

また、今年度は保守期限を迎えた大型の解析設備NMR(約50百万円)を買替える必要があり、償還を迎えた資産の一部を購入に充当する。

## 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、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ー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、昨年度(2020年6月)より、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革新的な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、4 チームの研究概要と今年度の研究計画について報告する。

### 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ムクス・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、糖鎖解析技術が未整備であるためである。

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- $\beta$ -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存在せず、現状では Core1 や Core3 などの 2 糖構造までしか切り出すことができない。また、強塩基処理による  $\beta$  脱離法によって O 結合型糖鎖をまるごと切り出す手法も用いられてはいるものの、糖鎖還元末端構造の破壊 (ピーリング反応) が起こるため定量的な切断は困難である。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ムクス、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のが現状である。

このような背景の下、昨年度より O 結合型糖タンパク質のグライコムクス/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。

- ① : 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
- ② : 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
- ③ : 副反応を抑制した効率的な化学的糖鎖遊離法の開発
- 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

昨年度は、新規なグリコシダーゼ、エンドペプチダーゼの候補の調査、化学的糖鎖遊離法における反応条件最適化の検討、膜糖タンパク質精製手法の検討を行った。

本年度は、O 結合型糖タンパク質を標的とした解析基盤技術を構築することを目的として、以下の新規酵素の探索・創製について検討を行う。

- ・ グライコミックスの基盤技術構築を目的とした新規な O-グリコシダーゼの探索・創製。
- ・ グライコプロテオミックスの基盤技術構築を目的とした新規なムチン分解酵素（O-グリコペプチダーゼ）の探索・創製
- ・ 改良した化学的糖鎖遊離法を用いた種々の糖タンパク質サンプルの解析（実用性の確認）
- ・ 膜糖タンパク質の LC/MS による グライコプロテオミックスの検討

抗体医薬を含めた創薬標的の枯渇が叫ばれて久しいが、グライコプロテオミックスによるアプローチは従来のオミッ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プロテオミッ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）と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品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。

我々は両制御を可能とする技術として抗体分子中 1 か所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行っている。

昨年度までに抗体基質としてリツキシマブを用い、アジド化 PEG 糖オキサゾリン誘導体と ENGase との反応により、リツキシマブの糖部位にのみ位置選択的に非天然型官能基であるアジド基の導入に成功した。さらに得られたアジド化 PEG リツキシマブのアジド基に蛍光物質や薬物を導入し、抗原発現細胞に特異的な発光の確認、及び細胞殺傷効果を確認することができた。

今年度はリツキシマブ以外の抗体への展開、アジド化 PEG 糖オキサゾリンの転移反応の効率化（収率の向上や合成プロセスの改良等）、更には種々の機能を有する PEG 糖オキサゾリン誘導体の開発等を行い本手法による効率的な ADC 合成法の確立と機能性 ADC の開発を図っていく（一部は共同研究）。また、新たな概念による糖鎖部位に対する位置選択的な薬物導入法の開発も併せて行う。

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。

### 1-3 Cチーム：1-3 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

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。

本研究では、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、胃癌の転移機構における本タンパク質の役割を明らかとする。さらには、本タンパク質の機能を阻害することにより、癌の転移を抑制することをメカニズムとする胃癌治療薬の創製についての検討を行う。

### 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、様々な分野の課題を解決するための重要なアプローチとなっている。このように情報科学と関連した学際分野の発展はめざましく、今後の研究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が行われてきた。しかし、その構造の複雑さから統一された糖鎖構造表記法がなく、また各データベースは独立し糖鎖以外の分野との連携も不十分であるなど、様々なデータベースとの連携や研究者が必要な情報を得るための基盤整備がなされていなかった。この問題を解決する手段として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を確立することは、糖鎖構造を鍵とするデータベースの連携や様々なデータの統合化を実現することに繋がる。その結果として糖鎖関連データの利活用が促進され糖鎖科学研究の発展が期待できる。

我々は、糖鎖構造の情報科学基盤の確立を目指し、これまで糖鎖構造表記法 WURCS の開発や糖鎖研究サポートサイトとして GlycoNAVI、国内外の研究者と協力し国際糖鎖構造リポジトリ GlyTouCan を開発してきた。そしてチーム研究課題として「Linked Open Data (LOD) のための糖鎖情報科学基盤研究開発」に取り組み、チーム研究の推進及び他チームのテーマと融合した特色ある研究の推進を目指している。このように、所内外と連携し研究を推進することにより、日本糖質学会の公認ポータルである

「糖鎖科学ポータル GlyCosmos」の開発 (Nature Methods 誌)、国際糖鎖構造リポジトリ GlyTouCan の開発 (Nucleic Acids Res. 誌)、データベース連携のための複合糖質オントロジーの開発 (Glycobiology 誌)、Protein Data Bank に含まれる糖鎖構造 (Structure 誌) について研究成果を報告してきた。

本年度は、糖鎖構造の表記や表記法の相互変換など糖鎖構造の情報科学基盤を構築し、これにより糖鎖構造を鍵としたデータの統合化の実現を目指す。このように情報科学を活用し、糖鎖科学研究を促進し、診断・治療など医学・薬学の発展に貢献することを目的とし研究を推進する。具体的には、以下を目標として研究を行う。

- (1) 糖鎖表記法 (WURCS) の完成と国際標準としての定着
- (2) 糖鎖構造 (WURCS) をハブとしたバイオ関連研究データ (DB) との連携/統合化
- (3) 他のテーマの課題解決のためのツール開発による各テーマの研究加速化
- (4) 研究データなどの管理、利活用の促進

## 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

- ・科学技術振興機構 (J S T) : 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]
- ・科学研究費補助金  
基盤研究 (C) 一般 : 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

### 2-2 共同研究

- ・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)
- ・大阪大学大学院理学研究科 (深瀬浩一教授)
- ・東京化成工業株式会社
- ・立命館大学生命科学部 (松村浩由教授)

## 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本年度は 13 回目の助成を計画している。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、ライフサイエンス、エネルギー・資源・環境、電子材料等の 3 分野で募集予定である。2019 年度より、昨今の多様な勤務形態に対応するため、応募に常勤である要件を外し非常勤でも応募可能としている。2020 年度は 148 件の応募の中から 13 件

に助成金を贈呈したが、2021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12年間で延べ163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、過去の助成者から、特に優れた実績をあげている研究者の更なる研究の発展を支援することである。本年度は8回目であり、2017年度、2018年度の採択者の中から「野口遵賞」を1名に贈呈する。

### 3-3 講演会

研究成果を広く公開するため過去の採択者3～4名による講演会を計画している。

## 4. 人材育成事業

設立趣旨「なお研究者の養成を図る」に則り、

- ①大学から卒研究生、院生を受け入れての研究の指導は、今年度も継続して行う。
- ②今年度も非常勤講師の派遣は、研究員を要請のある大学に派遣し、化学系技術者の教育・育成に努める。

## 総務関係

### 1. 評議員会・理事会に関する事項

- |    |          |
|----|----------|
| 5月 | 理事会開催    |
| 6月 | 定時評議員会開催 |
| 3月 | 理事会開催    |

### 2. 職員に関する事項

令和3年度の職員数は28名（令和2年度は28名）（役員・顧問を除く）

以上