

2023 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 年以上の歴史を歩んできた。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係わる研究基盤を構築中である。2020 年度には従来行っていた各研究者による個別研究から 4 つの研究テーマに集約して研究を行うチーム研究体制に移行し、テーマ選別による研究効率化と研究リソースの集中に努めてきた。これらチーム研究を加速・推進させ、世の中に貢献できる研究成果を生み出すために積極的に外部に発信し、共同研究や外部機関での評価に結び付けることを目指している。また本年 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、糖鎖に関する情報や当研究所の研究成果等をより広く分かり易く伝えて行きたい。

具体的な研究テーマについては、「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」及び「糖鎖構造に関するインフォマティクス基盤技術」の基盤技術開発に注力している。さらに野口研究所がこれまで蓄積してきた、抗体の糖鎖を改変する技術を発展させた「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」について引き続き検討中である。

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」が 2023 年度から本格始動することが決定した（2023～2032 年の 10 年間：予算規模 320 億円）。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益々増してくると思われる。本プロジェクトに先立つ準備組織としてのネットワーク拠点から、我が国における独創的専門技術を有する糖鎖研究者として当研究所は3名の研究者がコレイティブフェロー(CF)に任命されており、これらCFを中心に本プロジェクトにも積極的に参画して行きたい。

研究助成事業は、独創的でチャレンジングな若手研究者の独立した基礎研究を支援するために2023年度も野口遵研究助成事業を実施する。産業応用までには課題も多く短期的な産業有用性が見えにくいものであっても、ロジックがしっかりしており、実現できた場合の学術性や発展性が期待される基礎研究に対して支援を行うことで我が国の科学技術の発展に貢献することが目的である。又、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」も継続実施する。

人材育成事業については、引き続き大学への講師派遣、卒業研究生の受け入れを実施したい。

最後に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とした運用を上場投資信託(ETF)へと切替えて来ており、2022年末時点でETFへの切替えがほぼ完了した。今後の運用収入(分配金)は為替の影響をあまり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期待している。

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、また「疾患と糖鎖の関連研究」として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、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ある情報科学との融合により糖鎖研究を発展・推進するため、コンピュータ上で利用可能な糖鎖構造表記法(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構造の情報科学基盤の整備を推進してきた。

これら長年の研究を更に発展・加速する事を目的として、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：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、糖鎖に関する情報科学（インフォマティクス）の基盤技術の加速化、および研究所の既存技術と情報科学の融合による特色ある研究体制の構築を更に推進するために糖鎖インフォマティクスプロジェクトを発展改組し、2022年4月1日に糖鎖情報科学研究室を設置した。

以下、4チームの研究概要と2023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ことが知られており三大生命鎖の一つと言われているが、その研究は他分野（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にあると考えられる。

糖タンパク質の糖鎖には、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）のヒドロキシ基に糖鎖が結合するO結合型糖鎖の2種類が存在している。N結合型糖鎖に関しては糖鎖とタンパク質（GlcNAc-Asn）間の結合を切断する酵素（PNGase；Peptide-N-Glycosidase）やGlcNAc-GlcNAc間を切断する酵素（ENGase；End-β-N-Glycosidase）が存在し、糖鎖をまるごと切り出すことが出来る。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す酵素が存在せず、現状ではCore1やCore3など一部のO結合型糖鎖しか切り出すことが出来ない。また、強塩基処理によるβ脱離法によるO結合型糖鎖切断手法（化学的糖鎖遊離法）も用いられているものの、切断効率が低く、さらには副反応による糖鎖還元末端構造の破壊（ピーリング反応）が起るため定量的な解析には未だ課題が多い。すなわち、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。

このような背景下、AチームではO結合型糖タンパク質を網羅的に解析可能とすることを目的として、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を進め

ている。

2022年度は、既存のO結合型糖鎖の化学的糖鎖遊離法の改良研究を進め、既存法よりも高切断効率となる分析条件を決定した。また、酵素的手法については情報科学を活用した新規なO-グリコシダーゼやO-グリコプロテアーゼの探索・設計を進め、発現させた酵素の活性評価を行うことで機能検証を行った。

2023年度は、2022年度に引き続き以下の項目について検討を行う。

- ①：化学的糖鎖遊離法による定量的解析法の確立・検証
- ②：汎用性の高いO結合型糖鎖修飾化剤の創製
- ③：グライコミクスの基盤構築を目的とした新規なO-グリコシダーゼの探索・創製。
特に、計算科学による候補配列の設計と活性評価を行う。
- ④：グライコプロテオミクスの基盤構築を目的とした新規なO-グリコプロテアーゼの探索・創製。特に、データベースや計算科学により見出した候補配列の活性評価を行う。

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。将来的には網羅的なグライコプロテオミクス解析へと展開し、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、リンカーを介して抗体と低分子医薬品等を結合させた複合体であり、第二世代の抗体医薬として期待されている。すでに、数品目が上市され複数の新規ADCが開発されているが、既存のADCは抗体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ため薬物結合部位や薬物結合数を制御する事が困難である。しかし、医薬品開発において構造を特定し明確にする事は品質管理、ひいては有効性と安全性を担保する上で重要な項目であり、ADCにおいても「特定部位」に「特定数の薬物」を結合させる技術が切望されている。

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（糖オキサゾリン法及びピラズロン法）の開発を行っている。

2022年度は、糖オキサゾリン法に関しては、本技術の導出活動を積極的に行った。その結果、複数の企業からのコンタクトが得られ、その内の数社と共同研究にむけた協議を実施中である。また、本研究の課題であった製造法のスケールアップ、純度の向上プロセスに関する基礎検討に着手すると共にモデルADCを用いたin vivo試験の準備を行ってきた。さらには、PEG糖オキサゾリン誘導体を用いたDual Warhead型ADCについても、テトラジン含有糖オキサゾリンがENGaseによって抗体に転移できることを明

らかにした。

ピラズロン法に関しては、ガラクトース-ピラズロン複合体を安定化させるピラズロン構造を見出すことに成功し、本技術の基盤特許を出願した。

2023年度は、2022年度に引き続き以下の項目について検討を行う。

- ①：糖オキサゾリン法で合成したモデルADCのin vivo試験（薬効、毒性、動態）
- ②：糖オキサゾリン法によるADC製造プロセスの改良（大量合成を目指した）
- ③：糖オキサゾリンADCの応用研究、開発研究の推進（共同研究、導出推進）
- ④：糖オキサゾリン法を応用したDual Warhead型ADCの検討
- ⑤：ピラズロン法で合成したADCの安定性の検証
- ⑥：ピラズロン法によるADC合成フローの確立
- ⑦：ピラズロン法に適したピラズロン構造の選定

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し、さらにアンメットメディカルニーズを満たす次世代型ADCの開発に大いに貢献できると考えている。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、医療経済への貢献を果たしていきたい。

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ガレクチン-4に着目し、胃癌の転移機構における役割を明らかとする。さらには、ガレクチン-4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や関連情報の創出に結び付く検討を行う。

2022年度までの検討で、ガレクチン-4遺伝子をノックアウトして発現を抑制したヒト胃癌細胞は、細胞増殖能が低下すると共に動物を用いた評価で胃癌腹膜播種能を消失

することを見出した。また、ガレクチン-4 発現を siRNA によるノックダウンで抑制させた場合も、ノックアウト同様に胃癌細胞の細胞増殖能と腹膜播種能の低下を認めた。さらに、その胃癌腹膜播種のメカニズムとして cMET や CD44 といった分子が関与して細胞膜近傍で相互作用することを明らかとし、これら相互作用は糖鎖合成阻害剤や阻害糖の共存で抑制されることから、糖鎖結合能を介して腹膜播種制御に関与しているものと考えられた。これら研究成果について論文発表を行うことで、胃癌腹膜播種におけるガレクチン-4 の重要性を発信した。

2023 年度は、2022 年度に引き続き以下の検討を行う。

- ①：ガレクチン-4 による腹膜播種形成メカニズムの解明。特に腹膜播種能の異なる細胞株の糖鎖についての解析を行う
- ②：腹膜播種形成における細胞外小胞の関与についての検討
- ③：ガレクチン-4 機能を阻害することによる胃癌腹膜播種治療の可能性についての検討
- ④：解明した詳細なメカニズムに関する研究成果の論文発表

1-4 D チーム：情報科学を活用した糖鎖科学基盤の構築

情報科学技術は、核酸やタンパク質の研究において大きな発展をもたらした一つの要因である。一方、糖鎖に関しては、構造の複雑さから情報科学技術の適用が困難であったため、その発展が妨げられていた。しかし、糖鎖科学の研究は進展を示しており、構造や機能に関する研究データの質と量が向上することが期待される。そのため、情報科学を活用した研究データ基盤の構築は糖鎖科学の発展に不可欠であり、その実現が求められている。また、リンクトオープンデータ (Linked Open Data: LOD) の活用は、研究データの利活用性を向上させる効果がある。LOD は、ウェブ技術を利用して、計算機が処理しやすい形式で情報を共有する新しい仕組みである。インターネットに研究データを LOD として発信することで、多くの研究者へ研究データを迅速に伝えることが可能となる。研究データを LOD として蓄積することで、ウェブ上に巨大な知識データベースが形成され、これらの研究データを活用した研究により、新たな仮説や知見の発見が期待される。

我々は、糖鎖科学の研究データ基盤の確立を目指し、糖鎖構造データを LOD として利用するための糖鎖構造表記法 WURCS、LOD を利用して研究データを統合化する国際糖鎖構造リポジトリ GlyTouCan や日本糖質学会の公認ポータルサイトである糖鎖科学ポータル GlyCosmos などの構築、さらに糖鎖情報と研究者をつなぐための各種ソフトウェアの開発を実施してきた。

2022 年度は、糖鎖科学ポータル GlyCosmos のデータの拡充と品質向上、およびユーザーインターフェイスの改良、および糖鎖構造描画・解析ソフトウェアの改良を行った。糖鎖関連の各種データベースを調査して LOD とし、GlyCosmos のデータリソースとして

追加した。また、リソースとして利用している LOD データを解析し改良を行った。糖鎖構造描画と解析ソフトウェアについては、糖鎖構造表記法 WURCS への対応と各種機能の再利用性向上のため機能分割を行い、糖鎖構造描画機能の分割を達成した。

2023 年度は、2022 年度に引き続き以下の検討を行う。

- ①：糖鎖構造の描画・編集・検索ソフトウェアの機能分割と再構築
- ②：糖鎖構造データ形式変換ソフトウェアの開発
- ③：質量分析データ解析の機能分割と再構築
- ④：LOD データの拡充と品質向上
- ⑤：研究データを使用したデータ駆動型の研究

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

- ・ 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 一般
研究課題名：ENGase を利用した Dual Warhead 型 ADC の開発
- ・ 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 一般
研究課題名：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
- ・ 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 一般
研究課題名：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
- ・ 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 一般
研究課題名：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
研究課題名：異分野融合を志向した糖鎖科学ポータルデータの拡充と品質向上

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
- ・ 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)

2-3 研究活動への貢献

定款 第4条の「研究に対する援助」に則り、研究活動への貢献に努める。

- ・日本糖質学会：評議員
- ・東京糖鎖研究会 (GlycoTOKYO)：幹事
- ・All-Japan の糖鎖研究支援システムの構築に貢献するため、共同利用・共同研究拠点 糖鎖生命科学連携ネットワーク型拠点 (J-GlycoNet)：コラボレイティブフェロー (Collaborative Fellow; CF)
- ・Forum: Carbohydrates Coming of Age (FCCA)：監事
- ・Forum: Carbohydrates Coming of Age (FCCA)：幹事
- ・Trends in Glycoscience and Glycotechnology (TIGG) (日本糖質学会誌)：編集委員
- ・日本糖質学会 糖鎖科学ポータル GlyCosmos 運営委員会：副委員長
- ・日本糖鎖科学コンソーシアム：幹事
- ・研究データ利活用協議会 (RDUF) データ共有・公開制度検討部会：委員
- ・研究データ利活用協議会 (RDUF) ジャパンデータリポジトリネットワーク推進部会 (JDARN)：委員
- ・Symbol Nomenclature for Glycans (SNFG) Discussion Group：Member
- ・The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) SMILES+ SPECIFICATION：Member
- ・Glycoinformatics Consortium (GLIC)：Board Member

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・環境の2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。2022年度は149件の応募の中から14件に助成金を贈呈したが、2023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14年間で延べ189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。

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。2023年度は10回目であり、2019年度、2020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「なお研究者の養成に力を注ぐ」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、2023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。
- ③今年度も研究員を講演会等の要請のある大学等に派遣し、化学技術者の教育・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

2023年度の職員数は27名（2022年度は29名）（役員・顧問を除く）

以上