

2024年度事業計画書

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

事業計画書

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 年以上の歳月を重ねて来た。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としては、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を推進している。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引き続き検討中である。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で精力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。

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ムプロジェクト (HGA)」(2023~2032 年の 10 年間：予算規模 320 億円)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益々増してくると思われる。今後さらに本プロジェクトに積極的に参画し、我が国の糖鎖研究推進に貢献して行きたい。

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 2024 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。また、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」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。

研究所運営のための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）運用へと切替えて来ており、現時点でETFへの切替えがほぼ完了した。切替え後の運用収入（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ており、研究活動の安定化に寄与している。今後はさらにサステナブルな研究所運営に繋げて行きたい。

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コンピューター上で利用可能な当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、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、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、4チームの研究概要と2024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 N 結合型糖鎖の根元にある 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出来る。このため N 結合型糖鎖の解析は以前から精力的に行われてきた。しかし、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見出されておらず、現状、酵素を用いた方法では 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）が起こるため定量的な解析には未だ課題が多い。すなわち、生命現象に大きく関わっているとされる 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。

2023 年度は、グライコミクス解析については既存の O 結合型糖鎖の化学的糖鎖遊離法の改良研究を進め、前処理法の工夫によって糖鎖回収量の向上を実現した。また、グライコプロテオミクス解析については、O 結合型糖鎖を認識してその近傍のペプチド結合を切断する O-グリコプロテアーゼの探索や諸性質の解析、および情報科学などを活用した新規酵素の設計を進め、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。また現在、手動解析がメインである MS による糖ペプチド解析の自動化に向けた調査を行った。

2024 年度は、2023 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 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・創製とそれら酵素のグライコプロテオミクス解析における活用法の検討
酵素開発については、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を評価する
- ③ 糖ペプチド MS データ解析支援ソフトウェアの開発

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、抗体分子中の 1 か所のみが存在する 1 対の糖鎖を利用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（糖オキサゾリン法およびピラズロン法）の開発を行っている。

2023 年度は、糖オキサゾリン法に関して本研究の課題であった製造プロセスの改良を行い 100mg スケールでのモデル ADC の合成に成功した。さらに、得られたモデル ADC を用いて *in vivo* 試験（動態、毒性試験）と、*in vitro* 試験（ヒト血漿中での安定性および抗原結合能の検証）を実施した。現在は薬効薬理試験を実施中である。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 MTA 下で共同研究の可能性を検討中である。また、Dual Warhead 型 ADC についても、抗体糖鎖上のテトラジン基に対してクリックケミストリーにより機能性分子を導入できることを明らかにした。本技術は、ADC の製造において「簡便」かつ、「位置特異的」に「特定数の薬物」を導入可能な足場を提供可能だけでなく、有機合成で足場の製造が可能な事から導入薬物数の制御、増減が可能であり、複数の薬物種の導入が可能な魅力ある技術である。今後、本技術を更に磨き上げ世の中の ADC 開発に貢献できるよう研究を進める予定である。

ピラズロン法に関しては、2022 年度に出願した基盤特許に実施例を追加して優先権主張出願をした。本技術は、画期的な技術であるが、実用化の提案までには多くの課題を有している。今後、これらの課題を確認・検証し、実用化の可能性を探っていく予定である。

2024 年度は、2023 年度に引き続き以下の項目について検討を行う。

- ① 様々な DAR に対応したアジド PEG 化糖オキサゾリンの合成と転移反応の検討
- ② 糖オキサゾリン法のヒト IgG1 以外への適応の検討
- ③ 糖オキサゾリン法による ADC 製造プロセスの改良
- ④ 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）
- ⑤ 糖オキサゾリン法を応用した Dual Warhead 型 ADC の検討
- ⑥ ピラズロン法による ADC 合成技術の確立

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、がん治療分野だけでなく、他の疾患治療においても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にする。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。

2023年度までの検討で、ガレクチン-4遺伝子をノックアウトあるいはノックダウンすることによってその発現を抑制すると、低分化型ヒト胃癌細胞は細胞増殖能が低下し、動物を用いた評価で腹膜播種能が大幅に低下することを見出してきた。さらに、そのメカニズムとして、ガレクチン-4がc-METやCD44等の転移に関与する重要分子と糖鎖を介して相互作用し、腹膜播種制御に関与することを報告した。また、ガレクチン-4の発現および腹膜播種能が異なる細胞株間で、膜タンパク質のN結合型糖鎖に関しては大きな変化は認められないが中性糖脂質のプロファイルには大きな差異があることを見出した。そこで腹膜播種能の低下した細胞で増加がみられる糖脂質糖鎖の合成に関わる糖転移酵素を同定し、この糖転移酵素遺伝子を安定発現させた低分化型胃癌細胞株を作製してマウス腹腔に投与する動物試験を行ったところ、胃癌細胞の腹膜播種能は大きく低下することが明らかとなった。さらに、ガレクチン-4結合阻害能の高いフコイダンに注目し、ガレクチン-4の機能の阻害することによる腹膜播種抑制を目指して構造既知の低分子量フコイダン類縁体を用いた研究を行った。

2024年度は、2023年度に引き続き以下の項目について検討を行う。

- ① ガレクチン-4による腹膜播種形成メカニズムの解明
- ② 糖転移酵素による腹膜播種制御メカニズムの解明および治療の可能性についての検討
- 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
特にフコイダン類縁体についての解析
- ④ 研究成果の学会、論文発表、導出活動

1-4 Dチーム：情報科学を活用した糖鎖科学基盤の構築

核酸やタンパク質の研究はその技術革新によって飛躍的な発展をもたらしたが、コンピューターを利用した情報科学の応用がその要因のひとつとなっている。しかし、糖鎖研究においてはその複雑な構造から全ての糖鎖をコンピューターで処理する表記方法が確立されていないだけでなく、複数のグループが個別の表記方法を利用しているため、糖鎖研究領域での情報科学の利用、ひいてはその発展が妨げられていた。

一方、近年の糖鎖科学の進展により、糖鎖構造の解析や糖鎖機能に関する多くの研究成果が報告されており、更にはヒューマンライコムプロジェクト（HGA）の本格始動によって糖鎖関連データの質と量が飛躍的に向上する事が期待されている。これらの膨大なデータを処理・活用するためには、情報科学を活用した研究データ基盤の構築が不可欠であり、糖鎖科学の発展にその実現が求められている。

このような状況、我々は糖鎖情報基盤構築の第一歩として全ての糖鎖をコンピューターで利用可能な糖鎖構造表記法（WURCS）を開発し、WURCSをグローバル標準（統一的な表記法）とすべく検討してきた。その成果として、WURCSは糖鎖のIDを付与する唯一の国際糖鎖構造リポジトリ GlyTouCan に採用された。また、国際的なタンパク質立体構造のデータベースである PDB や最大の化学物質データベースである PubChem においても糖鎖の表記法として採用され、糖鎖領域での情報科学の応用としての第一歩を踏み出す事が出来た。

しかしながら、糖鎖研究者が全ての WEB 上のデータを利用するには、①一般の研究者が WURCS を意識することなく簡便に利用可能とする。②過去の他の表記法で記載されている情報・データを利用可能とする。③データ利用研究（データ駆動型研究）システムの構築。が必須である。

これまで、上記課題を解決し、糖鎖領域における情報科学の推進を目指して WURCS の完成と糖鎖描画ソフトなど WURCS を利用した各種ソフトウェアの開発を行ってきた。

2024 年度は 2023 年度に引き続き以下の検討を行う。

- ① 糖鎖構造の描画・検索ソフトウェアの機能分割と改良による WURCS への対応
- ② WURCS を軸とした糖鎖構造データ形式変換ソフトウェアの開発
- ③ 研究データを使用したデータ駆動型の研究システムの検討
- ④ 糖鎖構造の同定のための質量分析データ解析ソフトウェアの開発

さらに、2023 年度に引き続き、文科省のヒューマンライコムプロジェクト（HGA）の以下の 2 つのテーマに参画し、検討を行う予定である。

- ⑤ 名古屋大学、創価大学との共同研究による糖鎖のナレッジベースである“TOHSA”の構築
- ⑥ 自然科学研究機構を中心とした糖鎖の 4 次元構造可視化システムの開発

この開発では 2 つのチームに分かれて開発を進めるが、双方のチームに参加予定であり、一方のチームについては当研究所が主導する。

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

配分機関名・事業名・研究課題名
科学研究費補助金 基盤研究（C）一般 「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」
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 「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

昨年度に引き続き、外部機関との共同研究を積極的に推進し糖鎖研究の深耕および研究成果の加速化を図る。

<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
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	
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
糖鎖生命科学連携ネットワーク型拠点・名古屋大学	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
大阪大学 蛋白質研究所	栗栖源嗣教授
国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJセンター	有田正規センター長
Chemistry Program, National Library of Medicine	Head Evan Bolton
RCSB Protein Data Bank	Biocuration Team Lead Jasmine Young

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、国内外の糖鎖科学の研究活動への貢献に努める。

団体名・研究機関名	役職名
日本糖質学会	評議員
日本糖質学会 糖鎖科学ポータル GlyCosmos 運営委員会	副委員長
東京糖鎖研究会 (GlycoTOKYO)	幹事
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
The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Committee on Publications and Cheminformatics Data Standards	Titular Member
The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) SMILES SPECIFICATION	Member
Symbol Nomenclature for Glycans (SNFG) Discussion Group	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2024年度は16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、「ライフサイエンスの進展に寄与する研究」および「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」の2課題で募集予定である。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た。2023年度は150件の応募の中から13件に助成金を贈呈しており、2024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15年間で延べ202人となった。採択者の追跡調査では、職位の上昇し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ていると言えよう。

3-2 野口遵賞

過去の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11回目となり、2020年度および2021年度採択者の中から1名に贈呈する。

3-3 講演会

過去の助成金採択者が培ってきた研究成果を広く公開するため、2～3名に講師を依頼し研究助成金贈呈式当日に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指導は、2024年度も継続する
- ② 2024年度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 2024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

2024年度の職員数は30名（研究部21名、総務部9名）（除 役員・顧問）

<参考> 2023年度は27名（研究部20名、総務部7名）（除 役員・顧問）

以上