

## 平成 31 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。設立趣旨に則り、化学および化学工業の振興に期するため諸般の研究、調査を行うとともに、広く重要な研究に対し援助を行い、人材の養成などの助成事業と合わせて社会の発展、特にヒトの健康や持続的社会的の実現に役立つことを目指して活動を行っている。

昨年度、今後 5 年間の中期計画を策定した。

野口研究所の設立趣旨を踏まえたうえで、あらためて下記の使命を再定義した。

- 1)新規事業創出につながる貢献
- 2)科学技術発展につながる学術的貢献

また将来の目指すべき姿として「糖質科学を牽引する研究拠点」を掲げた。

今後、定期的に中期計画を見直しつつ継続的に成果を生み出せる研究所を目指す。

研究事業については糖鎖バイオロジー分野と機能性材料研究(企業との共同研究)に取り組んでいる。

糖鎖バイオロジー分野の研究では、長年の歴史のある糖鎖合成技術、構造解析技術に加え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ゆく。

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が、糖鎖モデリング技術については、当初の目的をほぼ達成することができたので、成果を取りまとめて論文化する。疾患と糖鎖修飾の関係に関する研究や診断マーカーの探索研究にも引き続き注力し、疾病克服の一翼を担うことを目指す。

また、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。

平成 31 年度は、当研究所の原資のおよそ 85%を糖鎖バイオロジー分野の研究に 15%を機能性材料研究に充てる。

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」も継続して実施する。

昨年度に過去の採択者に対してアンケートを実施したが、その結果によれば研究費が不足しがちな萌芽期の研究や実績の少ない若手研究者を支援するユニークな助成制度として大変高い評価を得ていることを改めて確認した。

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これまで通り実施する。

財政面は債券運用収入を柱として、寄付金・公的機関からの競争的助成金を充当する基本方針は従前どおりであるが、債券運用収入については毎年減少方向にある。一方で研究を継続してゆくためには人的資源への投資や実験・解析装置の継続的な投資は不可欠であり、慢性的な資金不足に陥る可能性が懸念される。こうした状況を踏まえて昨年策定した中期計画では資産の効率的な運用とリスク分散を図る方策を検討することとしている。

## 事業の内容

### 1. 研究事業

#### 1-1 糖鎖研究

糖鎖を自由にデザインした糖タンパク質が合成できれば、学問的には糖鎖の構造と機能の相関や、バイオ医薬品等の開発、改良ターゲットの明確化が期待できると考え検討して来た。いわゆるバイオ医薬品はCHOに代表される動物細胞を利用したタンク培養により製造されている。抗体医薬の場合、10g/Lの高い最終生産物濃度に達し、精製も容易になってきており、動物細胞を用いたバイオ医薬品の製造プロセスはほぼ完成されている。しかし、生きた細胞を用いる為、生物反応特有の不確実性や不均一性は避けられない。動物細胞で製造されたバイオ医薬品(糖タンパク質)ではタンパク質部分は同じだが付加される様々な糖鎖構造の違いが薬効や安全性に大きく影響する事が明らかとなり、2012年2月のFDAのガイドラインでも多様性のある糖鎖構造を定量的に分析し、どの糖鎖構造がどの割合で含まれるのかを明らかにするよう求められてきている。これを踏まえ、バイオ医薬品標準品の供給、糖鎖構造と生理活性の機能解明の為、2011年度HGP(Homogeneous GlycoProtein)プロジェクトを立ち上げ、糖鎖リモデリングによる均一な糖鎖を持つ糖タンパク質合成技術の確立を目指してきた。糖鎖リモデリング法とはまず酵素反応を利用して、糖タンパク質の糖鎖を切除し、均一なタンパク質部分を調製する(これをアクセプターと呼ぶ)。一方、別途人為的に調製した任意の糖鎖を用いし(これをドナーと呼ぶ)、このアクセプターとドナーを酵素を用いて人為的に連結する。これにより、任意の糖鎖構造を持った均一な糖タンパク質を自由自在に合成できる。

又、一般的にCHO細胞から製造された糖タンパク質を用いてアクセプターを調製すると、根元にフコースを持つ（コアフコースと呼ぶ）アクセプターがメインとなる。コアフコースの有無により、制癌活性が100倍異なるとの報告もあるのでコアフコースの有無も構造活性相関の重要な要因になる事がわかってきている。先ず我々はもともとコアフコースを持たない糖タンパク質のみ合成するカイコに着目し、カイコで合成された糖タンパク質を(株)免疫生物研究所から入手し、コアフコースのないアクセプター調製後、糖鎖リモデリングによる均一な糖鎖を持つ糖タンパク質合成技術を抗体医薬トラスツズマブを例として確立し、これらの成果をBioTech2015, 第34回日本糖質学会年会等にて発表、PLOS ONE誌に報告した。さらに、トラスツズマブ製剤中の主要糖鎖に関してはコアフコースを有し、かつ均一な糖鎖構造を持つ高純度糖鎖均一抗体の調製技術も確立した。そしてコアフコースの有無以外同一の構造を有する数種の均一糖鎖抗体間での活性比較を行い、コアフコースの存在が生物活性をほぼベーサルレベルにまで低下させる事を明らかにした。即ち、製剤中10~15%しか含まれないコアフコース非含有トラスツズマブが活性本体である事をつきとめた（本結果はBiosci Biotech Biochem誌に報告）。同技術を他の抗体医薬であるリツキサンにも適用して各種均一糖鎖搭載抗体を作成後、国立医薬品衛生研究所と共同でADCC、CDC活性、物性等、種々の相関データを取得し、興味ある知見を得た（投稿準備中）。更に、酵素・ドナーのラインアップ拡充検討を推し進め、高マンノース糖鎖、バイセクティング糖鎖、多分岐糖鎖等を含めた製剤中のマイナー糖鎖構造に関してもリモデリングによる均一化に目途を付けた。尚、3本鎖、4本鎖等多分岐糖鎖搭載抗体作成に関しては現存酵素を用いるドナー、アクセプターの連結が困難を極めた為、別ルートとして2本鎖搭載HGP抗体を出発材料として試験管内で糖転移させる方法を検討採用して目的物を取得した。当初計画していた代表的なドナー糖鎖群による抗体タンパク質のリモデリングがほぼ達成できたので、論文化を残しプロジェクトとしての研究は終了とする。

尚、本プロジェクト遂行過程で我々は天然型糖鎖のみならず非天然型糖鎖であるPEG化糖鎖、アジドPEG化糖鎖も同様のアプローチにより抗体の糖付加部位に連結可能である事を見出しており、今後アジドPEG化糖鎖搭載抗体とクリックケミストリーを活用し、ADCC活性向上、抗体のADC化等有用抗体創製の可能性を探索する。また上記方法では困難である複数個所のリモデリング、更にはO型糖鎖のリモデリングを可能とする事が期待される非天然糖アミノ酸の蛋白質への導入検討に関しても、共同研究にて着手する。

糖鎖有機化学研究室：糖・複合糖質・糖タンパク質合成に向けた、有機合成・酵素合成の要素技術研究、及び糖・糖タンパク質糖鎖の質量分析による構造解析技術研究を行っている。また、インフォマティクス技術を活用し、糖質科学支援システムであるグライコナビTMの開発も行っている。今年度は

- ① グライコプロテオミクス解析手法の確立を目指した技術開発を行う。
- ② 糖タンパク質、及び糖ペプチドの効率的合成法の開発を行う。
- ③ 非天然アミノ酸のタンパク質への導入技術を用いて、タンパク質を糖鎖で修飾するための要素技術研究を行なう。
- ④ ENGase の糖鎖転移活性を利用した位置選択的なタンパク質の PEG 化法の開発を行う。
- ⑤ PEG 化糖鎖を有する均一抗体の創製検討と機能評価、及びその応用。
- ⑥ JST・統合化推進プログラムとして実施している「糖鎖科学ポータル構築」において糖鎖構造リポジトリの基盤となる、糖質構造の文字列表記「Web3.0 Unique Representation of Carbohydrate Structure (WURCS)」の開発および複合糖質構造の整理・データベース化を行う。
- ⑦ 糖鎖技術の普及に向けて、分野の異なる研究者を含め糖質研究をサポートする「糖質科学支援システム」“グライコナビ TM” のコンテンツを拡充するため、糖タンパク質データベースの開発を行う。
- ⑧ ボロン酸誘導体を用いた質量分析法による新規糖鎖構造解析法の開発を行う。
- ⑨  $\alpha$ -ジストログリカン糖鎖関連化合物等、生化学的知見に有用な糖質誘導体の合成を行う。
- ⑩ 糖質科学の研究進展に寄与する新規技術の探索研究を行う。

糖鎖生物研究室：癌などの疾患や加齢に伴う糖鎖構造変化を捉え、その構造変化の果たす役割並びに分子機構の解明により、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する。

- ① LDN 糖鎖による乳癌進行抑制メカニズムを解明する。
- ② 患者癌細胞 CTOS 由来、癌細胞株由来および精漿由来 PSA のグライコフォームの比較解析により見出された癌性変化に関連する可能性のあるグライコフォームに関し、新たな癌マーカーとしての可能性を検証する。
- ③ GalNAc-DSLc4 及びその合成酵素と腎癌悪性化との関連を解明するため、エクソソームの役割に着目しその関与を調べる。
- ④ 特定の組織の癌で異所的に発現が亢進するガレクチン-4 に着目し、ガレクチン-4 の癌転移・線維化に関与するメカニズムを解明する。
- ⑤ 骨格筋の機能変化における糖鎖の役割に関する仮説を証明するために、細胞ならびに動物を用いた解析を行う。
- ⑥ リモデリング技術を活用した抗体医薬の機能向上、改善へ向けた探索。
- ⑦ 確立した均一糖鎖構造を持つ糖タンパク質調製法を応用し、標的糖タンパク質を拡充すると共に、機能物質を有する糖タンパク質を調製して性質検討を行なう。

## 1-2 機能性材料研究

ナノ・メソポーラス材料研究室：従来培ってきたナノ・メソポーラス材料技術の切り口から光触媒金属酸化物の合成技術の探索研究を推進する。

機能性材料研究室：共同研究先と協議の上、従来培ってきた有機合成やフッ素化学の技術を活かした、新たな分離膜材料の開発研究を推進する。

## 1-3 大学等公的機関及び企業との共同研究

(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〕
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業（研究開発課題名：新規修飾体リビトールリン酸の病態生理機能に着目した福山型筋ジストロフィーの発症機序の解明と治療法の開発）

(共同研究)

- ・旭化成株式会社
- ・旭化成ファーマ株式会社
- ・大阪府立病院機構（井上正宏部長）
- ・東海大学工学部応用化学科（稲津敏行教授）
- ・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（遠藤玉夫副所長（所長代理））
- ・北陸先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科（芳坂貴弘教授）
- ・慶応義塾大学医学部（工藤純教授）
- ・国立精神・神経医療研究センター（武田伸一理事）
- ・国立医薬品食品衛生研究所（橋井則貴室長）
- ・東京大学医科学研究所（山梨裕司教授）
- ・立命館大学生命科学部（松村浩由教授）

## 2. 研究助成事業

### 2-1 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11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。なお、2018年度は146件の応募の中から13件に助成金を贈呈したが、2019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10年間で延べ137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。

## 2-2 野口遵賞

2014年度「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。本年度は6回目であり、2015年度、2016年度の採択者の中から「野口遵賞」を1名に贈呈する。

## 3. 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非常勤講師の派遣は、今年度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

平成31年度の職員数は29名（平成30年度は31名）（役員・顧問を除く）

以上