

2022 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。設立趣旨については設立趣意書中に「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。昨年 2021 年には時代の変遷と共に幾多の試練を乗り越え創立 80 周年を迎えた。設立時の精神を基本理念として尊重しつつ、今日の社会ニーズに応えるような基礎・基盤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。

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おり、なかでも糖鎖合成技術、糖鎖解析技術、糖鎖機能解析技術を併せ持つことを当研究所の強みとしてきた。2020 年 6 月から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、今年度が 3 年目となる。

具体的には「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開発」及び「糖鎖構造に関するインフォマティクス基盤開発」という 2 つの基盤技術開発に注力しているほか、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。

今年度は、チーム研究をさらに推進させ、世の中に貢献できる研究成果を生み出すため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す。既に複数のテーマにおいて外部機関から興味を持って貰い、議論を開始している。

又、現在時限的な組織として、糖鎖構造に関するインフォマティクス基盤開発を主に担当している「糖鎖インフォプロジェクト」を、継続的組織として「糖鎖情報科学研究室」に昇格させ、既存技術（糖鎖合成技術、糖鎖解析技術、糖鎖機能解析技術）と情報科学の融合による野口研究所研究テーマの加速、高度化並びに広く糖鎖インフォマティクス研究基盤を構築することにより、世の中への貢献を目指すこととする。

2022 年度には、文科省の学術研究大型プロジェクト基本構想ロードマップに盛り

込まれた、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」(予算規模 250 億円) が始動する予定であり、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ネットワーク拠点が立ち上がっており、その拠点から、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、当研究所から 3 名(各々、糖鎖合成技術、糖鎖機能解析技術、糖鎖インフォマティックスの領域研究者)の研究者がコラボレイティブフェロー(CF)に任命された。これら 3 名の CF を中心に、国の大型プロジェクトにも積極的に参画して行きたい。

又、昨年度に実施した現中計(～2023 年度)ローリングを踏まえ、今年度は次期中計(2024 年度～)の議論を開始する予定である。

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 2022 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強く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、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、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。

財政面については、従来の外債を中心にした債券運用から、2019 年度の理事会にて承認を得た上場投資信託(ETF)への切り替えを、償還を迎えた債券から順次進めており、2021 年度末までに、運用資産の約 1/2 にあたる 50 億円を ETF に切り替えた。為替の影響をほとんど受けない ETF の割合を増やすことにより、財政面での安定性は増してきており、2022 年度は償還前の外国債券からの積極的な ETF への切り替えについても検討を進めたい。

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、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る糖鎖研究の発展・推進」を目的としてコンピューター上で利用可能な糖鎖構造表記法（WURCS）を世界標準とすべく開発に取り組み、糖鎖科学における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むと共に、2021年4月より糖鎖インフォプロジェクトを設置し他テーマと情報科学との融合に取り組んできた。

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：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（LODの達成）

糖鎖インフォプロジェクト：

野口研の既存技術と情報科学との融合による各研究テーマの加速化と特色ある研究体制の構築

以下、4チームおよび糖鎖インフォマティクスプロジェクトの研究概要と2022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)が起こ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の開発を進めている。

2021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、高切断効率で、かつ定量解析可能な基盤技術となりうる分析法を見出した。また、酵素的手法についても情報科学を活用した新規なO-グリコシダーゼ、O-グリコペプチダーゼの探索・設計に着手し、一部の酵素については発現酵素の機能検証を行った。さらに、細胞中の膜糖タンパク質の精製技術を開発し、本技術のグライコプロテオミクスへの応用可能性についての検討を開始した。

2022年度は、2021年度に引き続き以下の項目について検討を行う。

- ① : 改良化学的糖鎖遊離法による定量的解析法の確立・検証 (実用性の確認)
- ② : 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、計算科学による新規酵素候補となる配列の設計と活性評価
- ③ : 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ムチン分解酵素 (O-グリコペプチダーゼ) の探索・創製。特に、データベースから選択した候補配列の活性評価ならびに計算科学による検討の開始
- ④ : 膜糖タンパク質の候補精製方法の妥当性についての確認・検証
- ⑤ : グライコミクス・グライコプロテオミクス解析手法の開発

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：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) 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の開発を行っている。

2021年度は、アジド化PEG糖オキサゾリン誘導体とENGaseとの反応（糖オキサゾリン法）を用いてトラスツマブの糖鎖部位に位置選択的にアジド基を導入したアジド-PEG-トラスツマブに対する薬物導入を行い、ADCを高収率で得ることに成功した。また、本手法で合成したADCが抗原提示細胞選択的に高い細胞殺傷効果を示すことも明らかとしてきた。さらに、PEG糖オキサゾリン誘導体を用いたDual Warhead型ADCの合成に着手し、原料となる二官能性PEG化二糖オキサゾリン誘導体の合成検討を行った。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検討も行っている。

2022年度は、2021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ADCの代謝安定性試験
- ②：糖オキサゾリン法によるADC合成フローの改良（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（一部、共同研究）
- ④：糖オキサゾリン法を応用したDual Warhead型ADCの合成
- ⑤：実用化を目指した糖オキサゾリン法の紹介活動
- ⑥：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を行う。

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、このよう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や関連情報の創出に結び付く検討を行ってきた。

2022年度は、2021年度に引き続き以下の検討を行う。

- ① : ガレクチンによる腹膜播種形成メカニズムの解明
- ② : 腹膜播種形成における細胞外小胞の関与の検討
- ③ : ガレクチン機能の阻害による胃癌腹膜播種治療の可能性についての検討
- ④ : 本研究の成果の対外的論文発表

1-4 Dチーム：情報科学を活用した糖鎖科学基盤の開発研究（LODの達成）

糖鎖科学分野におけるデータベースや情報科学の活用は、ゲノムやタンパク質などの他分野と比較して大きく後れをとっている。これは、糖鎖構造の複雑さや多様性から統一された糖鎖構造の表記法がなく、また各データベースも独立して運営しているためデータベース間の連携が困難である事に起因している。このような状況下、研究者が必要な情報を得るためには、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し、各データベース間の連携を可能とすることが必須となる。

我々はこれまでに、既存の糖鎖構造表記法の問題点を解決可能な新たな表記法（WURCS）を開発し、グローバル標準とすべく検討を進めてきた。また、他分野のデータベースとの連携、すなわちリンクトオープンデータ（Linked Open Data: LOD）を達成する目的で既存の糖鎖構造表記法と WURCS との相互変換システム（GlycanFormatConverter）や糖鎖研究サポートサイト（GlycoNAVI）、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）、国際糖鎖構造リポジトリ（GlyTouCan）などを開発してきた。

2022年度は、2021年度に引き続き以下の検討を行う。

- ① : 糖鎖構造表記法 WURCS の完成と国際標準としての定着
- ② : 糖鎖構造の様々な表記法と WURCS との相互変換ツールの改良
- ③ : 研究者との連携を強化するための糖鎖構造の描画・編集・検索ツールの改良
- ④ : WURCS および GlycoNAVI をハブとした他分野の研究データ（データベース）との連携
- ⑤ : 糖鎖情報基盤（LOD）の活用・応用システムの開発

糖鎖構造表記法の標準化は、糖鎖科学の課題の一つをブレークスルーする重要なテーマであり、各分野のデータベースとの連携は、生命現象や疾患と糖鎖の関連性について

て新たな知見、新たな仮説の創出を可能とするものである。本研究の達成によって、糖鎖科学およびヘルスケア領域の更なる発展に貢献していく。

1-5 糖鎖インフォプロジェクト：野口研の既存技術と情報科学との融合による 各研究テーマの加速化と特色ある研究体制の構築

学際領域の研究における AI など情報科学の発展はめざましく、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。また、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である。しかしながら、野口研究所では糖鎖構造にフォーカスした糖鎖情報基盤の開発を行ってきたものの、他の研究テーマでの活用検討はほとんどなされてこなかった。このような状況を踏まえ、「糖鎖に関するインフォーマティクス基盤技術の加速化」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」を目的とし、2021年4月1日、本プロジェクトを発足した。

2021年度は、Dチームの糖鎖情報基盤を推進するとともに、研究所の既存技術と情報科学の融合による研究を推進するため、研究員との意見交換会や個別ヒアリング、少人数によるトピック毎の検討会を実施し、以下の項目について検討・対応を行った。

- ①：新規論文、発表データの自動収集システムの提供
- ②：グライコミクス・グライコプロテオミクス
- ③：新規な酵素設計・予測の効率化
- ④：実験データ等の保存・共有方法の検討
- ⑤：計算化学を用いた阻害剤デザイン

2022年度は、2021年度に実施した各課題に加え以下の検討を行う。

- ①：研究データの保存・共有するシステム（電子ノート）の開発
- ②：収載した様々なデータを利用したインフォーマティクス（情報科学）の活用
- ③：質量分析データを解析するツール（グライコミクス・グライコプロテオミクスの解析・同定方法）の開発
- ④：計算科学の新規酵素設計・活性予測への応用

野口研究所としては2022年度も上記4テーマを中心に糖鎖科学研究を推進し、研究成果を積極的に外部発信すると共に外部機関との共同研究を進める事によって、ヘルスケア領域、特に診断・治療など医学・薬学の発展に貢献することを目指す。また、糖鎖インフォーマティクスプロジェクトについては、2022年4月1日付けで時限的プロジェクトから糖鎖情報科学研究室に昇格させ、糖鎖科学、野口研究所の研究テーマへのさらなる貢献を果たす予定である。

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

- 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
- 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 一般
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
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
- 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 一般
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
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

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)
- 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)
- 創価大学糖鎖生命システム融合研究所 (細田正恵助教)

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。

- 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)
- 日本糖鎖科学コンソーシアム (JCGG) : 幹事
- 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 : 評議員
- 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
- 東京糖鎖研究会 (GlycoTOKYO) : 幹事

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2022年度は14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。2021年度は128件の応募の中から12件に助成金を贈呈したが、2022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13年間で延べ175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「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。2022年度は9回目であり、2018年度、2019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、2022年度も継続する予定である。
- 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

2022年度の職員数は27名（2021年度は28名）（役員・顧問を除く）

以上