

第9回井上リサーチアワード 授賞理由

2016年12月

公益財団法人井上科学振興財団

第9回（2017年度）井上リサーチアワード

研究題目 PD-L1 発現制御の分子機構の解明

Molecular mechanism for the regulation of PD-L1 expression

受賞者 かたおかけいすけ
片岡圭亮 氏

京都大学大学院医学研究科・特定助教

学位 博士（医学） 東京大学

略歴 2012年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
2012年 科学技術振興機構 CREST 特任助教
2012年 東京大学医学部特任助教
2013年 京都大学大学院医学研究科特定助教

受賞歴 2010年 American Society of Hematology annual meeting, Travel Award
2013年 東京大学医師会医学賞
2015年 日本血液学会奨励賞
2015年 Congress of EHA Travel Award

授賞理由:

がん細胞には我々の身体の免疫系からの攻撃を回避して生き残るいくつかの戦略があるが、その一つが T リンパ球表面の抑制性シグナル分子 PD-1 に結合して攻撃を回避する PD-L1 分子の発現である。近年有名になってきている「オプジーボ」はこの PD-1 と PD-L1 の相互作用をブロックすることで抗腫瘍免疫反応を活性化させる「免疫チェックポイント阻害療法」の代表例である。様々な悪性腫瘍の発がん過程において、PD-L1 の発現上昇が重要な役割を果たしていることが示唆されることから、そのメカニズムの解明が望まれているが、未だ不明な点が多い。

片岡圭亮氏は医師として血液・腫瘍内科診療に従事しながら造血幹細胞移植や白血病に関する臨床研究をおこない、そののち血液・腫瘍学の発展

に寄与する多くの基礎研究をおこなってきた。中でも日本人に多い成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) における網羅的遺伝子解析をおこない、ATL の遺伝子異常の全体像を明らかにした研究は注目されている。さらに最近、33 種類の悪性腫瘍における一万例を超える RNA シークエンスデータを解析し、PD-L1 遺伝子座の非翻訳領域に高頻度で構造異常が生じていることを発見し、Nature 誌に報告した。この成果は、PD-L1 恒常活性化の発がん過程における重要性を明らかにしたのみならず、この遺伝子異常ががんの治療標的になり得ることを示した点で極めて画期的である。

本研究は、片岡氏の上記のこれまでの成果を元に、発がんにおける PD-L1 の非翻訳領域が果たす役割について、とくに PD-L1 mRNA の分解や安定性の制御における分子機構を明らかにすることを目指すものである。その成果は発がんメカニズムと免疫監視からがん細胞が逃れる機構について本質的な理解をもたらすとともに、あたらしいがん治療戦略の開発にも貢献することが期待できる。

第9回（2017年度）井上リサーチアワード

研究題目 革新的な応力応答分子プローブの開発と「光分子力学」の構築

Development of molecular force probes based on FLAP fluorophores

受賞者 さいとうしょうへい
齊藤 尚平 氏

京都大学大学院理学研究科・准教授

学位 博士（理学）京都大学

略歴 2010年 京都大学大学院理学研究科博士課程修了
2010年 名古屋大学物質科学国際研究センター助教
2012年 科学技術振興機構さきがけ研究者
2016年 京都大学大学院理学研究科准教授

受賞歴 2011年 井上研究奨励賞
2011年 有機合成化学協会 東ソー研究企画賞
2013年 名古屋大学石田賞
2013年 エヌエフ基金 研究開発奨励賞
2014年 英国王立化学会&日本化学会 第8回 PCCP Prize
2014年 コニカミノルタ画像科学奨励賞
2014年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2015年 日本化学会 進歩賞
2016年 光化学協会 奨励賞

授賞理由:

局所的な微弱応力を解析する技術は、ソフトマテリアルや分子細胞生物学の先端研究において重要な役割を果たしている。対象物の力学的性質や運動現象を1次構造から根源的に理解し、材料開発や医療応用につなげるためには、局所応力の解析は避けて通れない課題であり、レオロジーやメカノバイオロジーの分野でさらに重要性を増している。現在、実際に応用されている主要な局所応力解析技術である「原子間力顕微鏡（AFM）」

ならびに「光ピンセット (Optical Tweezers)」には、前者には運用できる対象が表面解析のみ、後者には広範囲イメージングが苦手などの、いくつかの原理的制約が存在する。

齊藤尚平氏の本提案研究では、同氏が世界で初めて開発した「単一で張力に応答して発光色が変化する分子群“FLAP”」を独自の研究基盤として、最先端の精密有機合成、高解像・高感度蛍光測定、DFT 計算・分子動力学 (MD) シミュレーションなどをフル活用することで、材料およびメカノバイオロジー科学の発展を妨げている「応力イメージング技術の限界」を突破する。開発した発光分子 FLAP は、1つ1つの分子が外部からかかる微弱な張力を感じるとして可逆に分子形状と発光波長を変え、理論的には分子分解能の応力イメージングを可能とするものであり、しかも、AFM や光ピンセットとは異なり、対象物の内部で応力分布を可視化できる。本研究により、精密有機合成によって FLAP の応答する応力域、励起・発光波長、対象物内部における局在箇所を自在に設計することで、環境を選ばずにナノレベルの応力分布をリアルタイムに広範囲で可視化する革新的な光解析技術の創出が期待される。

第9回（2017年度）井上リサーチアワード

研究題目 重力波源の電磁波対応天体の同定と元素の起源の解明

Identifying Electromagnetic Counterparts of Gravitational Wave Sources and
Understanding the Origin of the Elements

受賞者 たなか まさおみ
田中 雅臣 氏

自然科学研究機構国立天文台・助教

学位 博士（理学）東京大学

略歴 2009年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了
2009年 日本学術振興会特別研究員(PD)
東京大学数物連携宇宙研究機構(IPMU)
2010年 東京大学数物連携宇宙研究機構(IPMU)特任研究員
2011年 自然科学研究機構国立天文台助教

受賞歴 2010年 東京大学総長賞
2012年 井上研究奨励賞
2016年 科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞
2016年 日本天文学会研究奨励賞

授賞理由:

2015年9月に2個のブラックホールの合体による重力波が、世界で初めて重力波望遠鏡 LIGO により発見された。重力波の検出が現実になり、関連する様々なサイエンスが脚光を浴びている。中性子星合体も重力波源として期待されている。中性子星合体では、太陽質量の 1%程度の質量の放出が起これ r-過程による重元素合成が起こるとされている。この時、合成された原子核の放射性崩壊エネルギーによって、電磁波が放射されると期待される。宇宙における重元素の起源は従来、超新星爆発によるものと考えられていたが、中性子の量が不十分であるとの指摘もあり、中性子

星合体による重元素合成が有力視されている。この時の電磁波を観測することにより、重力波源の方向の同定が可能となるばかりでなく、重元素の合成過程が直接観測できる可能性がある。

田中雅臣氏は、本研究の基盤となる幾つかの重要な成果をすでにあげている。超新星爆発の輻射輸送数値シミュレーションを実施し、でこぼこの三次元構造をもっていることを明らかにした。中性子星合体と超新星爆発の類似性から世界にさきがけ、中性子星合体の輸送シミュレーションをおこない、電磁放射の実態を明らかにした。また、申請者は、超新星爆発の瞬間を捕らえるべく、突発天体探索を推進してきた。すばる望遠鏡においては、超新星爆発の最初期の放射と考えられる天体を発見している。

本研究では、これまでの田中雅臣氏らの理論研究の展開として、電磁波放射と元素放出量の関連や予言精度の向上を目指すとともに、観測研究として広域探索が可能なすばる望遠鏡 HSC の即時データ解析システムを構築して、重力波源に対する電磁波対応天体の即時同定・観測をするものである。これが成功すれば、重力波源の電磁波対応天体の同定だけでなく、元素の起源の解明に大きく近づくものである。今後数年以内にヨーロッパと日本の重力波望遠鏡も稼働する予定であり、時期を得た研究でもある。人類の知見を大きく飛躍させる可能性のある、井上リサーチアワードにふさわしい研究である。

第9回（2017年度）井上リサーチアワード

研究題目 インフラマソームを介した炎症反応を制御する生理活性脂質の探索

Discovering bioactive lipids that regulate inflammasome-mediated inflammation

受賞者 わん じん 王 静 氏

徳島大学先端酵素学研究所・特任助教

学位 博士（医学）大阪大学

略歴 2011年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了

2011年 大阪大学微生物病研究所特任研究員

2013年 Snyder Institute for Chronic Diseases University of Calgary,

Postdoctoral Fellow

2016年 徳島大学先端酵素学研究所特任助教

授賞理由:

炎症反応の分子生物学的機序を理解する上で、タンパク質以外の生理活性物質、特に脂質の役割の解明が重要である。脂質は生活習慣病との関連も深く、例えば肥満と脂肪組織における炎症との関連を結びつける上でも重要である。しかしながら、脂質は遺伝子に直接コードされていないため、その生化学的性質・生理活性の解析手法が確立されていない部分も多い。王静氏は炎症に重要な因子のひとつであるインフラマソームに着目したスクリーニング系を構築し、生理活性脂質ライブラリーを用いて炎症の制御に関わる脂質の同定に成功している。これは炎症反応がタンパク質以外の生理活性物質によって制御され得ることを示したものであり、炎症機構の理解を進める上で有用な知見である。

本研究では、これらの技術・知見を基に炎症反応を阻害する脂質について、*in vitro*のみならず *in vivo* での検討も含めた総合的理解を目標としている。特筆すべき点として、計画では脂質が標的とする因子を同定し、その因子を欠損させることで、生理的機能解析の困難な脂質の生体内での寄与を明確にしようとし、そのための手法を開発しようとしている。また薬理的には当該脂質の投与効果のみならず、それが変動する条件を同定

した上で、治療標的として臨床応用の可能性に向けた検討も計画されている。これら一連の解析により、生理活性脂質の生物学的重要性を示すのみならず薬理的な評価法を確立し、脂質による炎症反応の制御という新たな概念の構築に大きく寄与することが期待される。

以上のように、本研究は、炎症反応における脂質の役割を解明することで炎症の分子機序の新たな理解を目指すものであり、井上リサーチアワードにふさわしい。