

# 第6回井上リサーチアワード 授賞理由

2013年12月

公益財団法人 井上科学振興財団

## 第6回（2014年度）井上リサーチアワード

受賞者	研究題目
おおさわ しづえ 大澤志津江 京都大学大学院生命科学研究科・講師	細胞老化が駆動する細胞非自律的腫瘍悪性化の遺伝的基盤 Dissecting the mechanism of non-autonomous tumor progression through cellular senescence

### 略 歴

2008年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了  
2008年 博士(薬学)  
2008年 神戸大学大学院医学研究科グローバル COE 研究員  
2012年 日本学術振興会特別研究員 SPD  
2013年 京都大学大学院生命科学研究科・講師

### 受 賞

2011年 日本細胞生物学会若手最優秀発表賞  
2011年 日本分子生物学会若手研究助成富澤純一・桂子基金受賞  
2012年 第45回日本発生生物学会／第64回日本細胞生物学会合同大会  
最優秀プレゼンテーション賞  
2013年 第6回資生堂女性研究者サイエンスグラント

### 授 賞 理 由

がんの発生・進展には、突然変異の蓄積のみならず、細胞同士の相互作用が重要な役割を果たすことが近年明らかになってきた。しかしながら、生体内で細胞間相互作用ががんを発生・進展させる分子機構はほとんど不明である。

大澤志津江氏は、ショウジョウバエ上皮をモデルとし、細胞間相互作用を介したがん進展の分子機構を精力的に研究し、がん遺伝子 **Ras** の活性化とミトコンドリアの機能障害を同時に起こした細胞 (**RasV12/mito-/-** 細胞) が増殖因子や炎症性サイトカインを産生・放出し、その周辺の良性腫瘍に増殖能や浸潤・転移能を付与して悪性化することを明らかにしてきた。**Ras** の活性化とミトコンドリアの機能障害は、いずれもヒトのがん組織において高頻度に認められるが、その意義はほとんど分かっていなかった。本研究成果は **Ras** の活性化とミトコンドリア機能障害が同時に起こると、細胞間相互作用を介して、周辺の良性腫瘍のがん化を進展することを示唆するものであり、世界的にも高く評価されている。

さらに、大澤氏は、**Ras/mito-/-**細胞が増殖因子や炎症性サイトカインを発現・分泌するにも関わらず、自身は増殖しないことに着目し、**RasV12/mito-/-**細胞が細胞周期の G1 期で停止し、「細胞老化」の一連の表現型を示していることを見いだした。この観察結果は、**RasV12/mito-/-**細胞が細胞老化を起こしてサイトカインを放出することで、がん微小環境を制御し、これにより周辺の良性腫瘍を細胞非自律的に悪性化する可能性を示唆していた。

本研究では、このような細胞老化を介した細胞非自律的腫瘍悪性化の分子基盤を同定し、さらに、得られた知見をほ乳類細胞に適用することで、その進化的保存性や多様性を明らかにしようとするものである。

このように本研究は、生体内でがんが進展するメカニズムの解明に迫るとともに、細胞老化を介した細胞間コミュニケーション機構を人為的に制御する標的の同定により、これまでになかった新たながん治療戦略の基盤を提供しうると考えられ、その成果が期待される。

#### 用語説明

細胞非自律的：着目する細胞自身ではなく、周辺の細胞の影響により現象がおこること。

## 第6回（2014年度）井上リサーチアワード

受賞者	研究題目
なりたのりお 成田憲保 国立天文台太陽系外惑星探査プロジェクト室・ 特任助教	スーパーアースとは何か?:その組成と形成過程の解明  What are Super-Earths?:Uncovering their compositions and formation mechanisms

### 略 歴

2008年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了  
2008年 博士(理学)  
2008年 国立天文台 日本学術振興会特別研究員 PD  
2011年 国立天文台 研究員  
2012年 国立天文台 特任助教(国立天文台フェロー)

### 受 賞

2013年5月 日本惑星科学会 最優秀研究者賞

### 授 賞 理 由

太陽系外の恒星に属する惑星が、1995年に初めて発見されてから、多様な質量や半径を持つ惑星が、候補を含めて4000個以上見つかっている。これまでは、発見のしやすさから木星型惑星が中心だったが、観測感度の向上により、低質量の惑星の観測が可能となってきた。その中で、地球と海王星の中間の質量・サイズであるスーパーアースと呼ばれる惑星が注目を集めている。

スーパーアースは、我々の太陽系にはないタイプなので、まだ、組成や形成過程など、その基本的性質が不明である。また、スーパーアースの観測により、惑星形成論の重要な問題である低質量惑星の惑星系内での移動や中心星への落下問題に関して、観測的なデータからの制約を与えてくれる可能性がある。スーパーアースの性質を解明することは、多様な惑星形成過程の理解や、料来の地球型惑星の研究にむけての通過点でもあり重要な意義がある。

本研究計画は、世界的にユニークな、広視野多色同時観測カメラの開発をおこない、岡山天体物理観測所の望遠鏡に設置し、スーパーアースの観測を行い、その組成と形成過程を解明する。申請者が着目しているスーパーアースの食を利用した大気成分の観測という独創的な方法により、惑星の系内の移動に関する研究が飛躍的に発展する可能性があり、惑星の起源に関する知見が開ける。また、これらの研究は、2017年頃から観測が予定されている全天トランジットサーベイ衛星 TESS や、30m 望遠鏡(TMT)での将来の観測への先駆けとなる。

成田氏はこれまでに、南アフリカ天文台、岡山天体物理観測所、すばる望遠鏡などにより、多色同時観測に取り組み成果を上げて来ている。特に、スーパーアースの食を利用した大気組成の研究には実績があり、これらの研究を主導してきている。

このように、本研究により、惑星の組成と起源、系内の移動についての新たな知見を得る事ができる。将来の道筋もあり、興味深い研究であり、成果が期待される。井上リサーチアワードにふさわしい研究といえる。

## 第6回（2014年度）井上リサーチアワード

受賞者	研究題目
にん ふみあき 任 書晃 新潟大学大学院医歯学総合研究科・助教	物理的刺激に対する聴覚の非線型受容機構の理解 Experimental and theoretical analysis of nonlinear sensory system for sound input in the inner ear.

### 略 歴

2000年 京都府立医科大学医学部医学科卒業  
2009年 京都府立医科大学大学院医学研究科修了  
2009年 博士（医学）  
2009年 京都府立医科大学・病院助教  
2010年 米国ロックフェラー大学・ポスドク研究員  
2012年 新潟大学大学院医歯学総合研究科・助教

### 受 賞

2010年 青蓮賞（京都府立医科大学学友会賞）

### 授 賞 理 由

我国には、約600万人の内耳性聴覚障害患者が存在する。先天性・後天性に関わらず、内耳障害に帰する難聴の効果的な治療法は極めて少ない。将来的に難聴を克服するため、未だ不明な点が多い内耳機能の仕組みを解明することが必須である。

任書晃氏は、これまで一貫して聴覚の鋭敏性を司る仕組みを研究してきた。これが破綻すると難聴となる。同氏は、特殊な電気生理実験法を用いて、内耳蝸牛の体液に観察される高電位の維持機構の主軸を示した。この高電位は、聴覚の一次受容器である有毛細胞の感度を上げる。また、実験結果を数理モデルで再現し、電位の発生過程を理論的に示した。

音入力により最初に起こる蝸牛内の膜の振動は、聴覚の端緒である。この膜振動に認められる音増幅機構は、聴覚の鋭敏性を支え、有毛細胞起源であることが以前より指摘されていた。その具体的な要素の解明のため、任氏は高電位の研究で培った生動物を用いての実験手技を活用し、薬理学的手法を用いつつ膜振動を光学的手法により測定した。その結果、有毛細胞の感覚毛と細胞体の運動の共役が音増幅機構に必須であることを見出した。これは、内耳研究において極めて重要な成果である。

本研究では、膜振動と有毛細胞の運動の関係を解明し、聴覚鋭敏性の成立機構の理解を深化させることを目指しており、その成果は当該分野でブレークスルーとなる可能性が高い。特に、光学研究者と連携し、これまでにない精度で組織のナノ微小振動を三次元的に測定する画期的な光断層撮影機器の開発と、この装置を用いて得られる実験結果から数理モデルを駆使して生理学的意義を明らかにする提案は極めて独創性が高い。非接触で生体に応用できるこの挑戦的な測定技術が創出されれば、心臓や呼吸器など他の多くの臓器に存在すると

考えられる生体微小振動を in vivo で計測できる。このように、本研究を通して、病態の理解が進むことで、難聴のみならず様々な疾患の克服への路が開かれると期待される。

## 第6回（2014年度）井上リサーチアワード

受賞者	研究題目
まつばらりょうすけ <b>松原亮介</b> 神戸大学大学院理学研究科・准教授	外部刺激に応答して一酸化窒素を放出するフロキサン化合物の創製 Development of Furoxans That Show Switchable NO Donor Ability

### 略 歴

2005年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中途退学  
2005年 東京大学大学院薬学系研究科・助手  
2007年 博士(薬学)  
2007年 東京大学大学院理学系研究科助教  
2009年 Massachusetts Institute of Technology にてポスドク  
2011年 神戸大学大学院理学研究科・准教授

### 受 賞

2009年 日本化学会 論文賞  
2011年 日本化学会春季年会 優秀講演賞(学術)  
2012年 有機合成化学協会研究企画賞 中外製薬研究企画賞

### 授 賞 理 由

大気中に放出された一酸化窒素（NO）は酸性雨など環境汚染物質の一つと考えられている。しかし、人間の身体における情報伝達では NO が必須の分子として重要な働きをしている。例えば、NO は情報伝達分子 cGMP を生産する酵素を活性化することにより血小板凝集抑制作用、血管拡張作用等を示し、ガン細胞の抑制、脳における学習や記憶にも関係する。

近年、フロキサンというヘテロ環化合物が生体内においてチオールが存在下で NO を放出することが報告された。松原亮介氏は創薬に向けたさまざまな有機化学合成法を開発して国際的に高い評価を得ている若手研究者であるが、最近フロキサンを温和な条件下で合成する新奇な手法を編み出した。松原氏はこの方法を基礎に光や pH 変化のような外部刺激に応答して NO を放出する系を確立することができれば生命科学および医薬開発に貢献ができると考えた。

松原氏は大きく 2 種類の独創的なフロキサン化合物の創製を目指している。第一のカテゴリは紫外線に反応して NO を放出する化合物群である。ここでは NO 放出に必要な電子求引性基やチオール基を保護基でマスクしたフロキサン化合物を 3 種類設計し、その合成を目指している。紫外光を照射すると光活性な保護基が外れてチオール基が露出し、NO 放出へと反応が進む。第二のカテゴリは低い pH に反応して NO を放出する化合物であ



る。この場合には pH が下がるとチオール基の求核攻撃がより加速されるように設計されている。

第一の化合物は生体内で光に反応して NO の放出を ON-OFF することができ、脳における学習・記憶等のメカニズムを解明する強力な武器となる。第二の化合物はドラッグデリバリーシステムを用いてガン組織に送ることができれば、正常細胞よりも pH の低いがん細胞を選択的に死滅させる可能性がある。

以上のように本提案は大きな波及効果が期待できる独創的研究であり、井上リサーチアワードに相応しいものである。