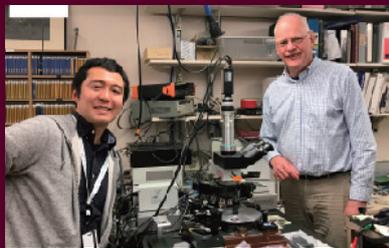
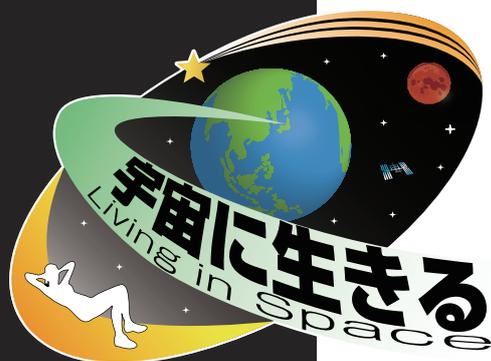


# 宇宙に 生きる

Living in Space

宇宙からひも解く  
新たな生命制御機構の統合的理解





## ▶ C O N T E N T S

---

▶ 領域代表あいさつ .....	02
▶ 向井千秋・領域アドバイザーからの 「本領域に期待すること」 .....	03
▶ 公募研究班紹介 .....	04
▶ 国際支援活動報告	
➢ 海外派遣活動報告 .....	22
➢ 外国人研究者招聘実績報告 .....	27
▶ 領域名簿・編集後記 .....	33

### 表紙について

- ▶ 上 / 2018年度第1回全体会議（東京・一橋講堂）集合写真
- ▶ 左中上 / 2018年度若手夏合宿（群馬・伊香保温泉）集合写真
- ▶ 右中上 / 2018年度若手夏合宿風景
- ▶ 左中下 / 若手海外派遣（群馬大・池田）（海外活動報告4）
- ▶ 右中下 / 若手海外派遣（岡山大・森松）（海外活動報告5）
- ▶ 下 / 2017年度第2回全体会議（岡山大学）集合写真



## 新学術領域研究「宇宙に生きる」 4年目にあたり

こんにちは、領域代表の古川聡と申します。

医師かつ宇宙飛行士である私は平成23年、5か月半の宇宙滞在で極限的ストレスを経験しました。それは例えば無重力による骨格筋の萎縮、体液シフトによる頭重感、閉鎖環境による体内リズムの不調、宇宙放射線被ばく、微生物リスク、等々。「これらは相乗的に作用するのでは？地上でも関連する問題があるのでは？」との問いから、統合的な連携研究が必要との強い認識に至りました。宇宙で遭遇する生物学的リスク・ストレスの解明とそれらの回避・軽減を目指し、同時に現代の超高齢化・ストレス社会の克服につなげたい。そう願い、新学術領域研究チームの結成を決意しました。平成27年度から設立が認められた、新学術領域研究「宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」（略称：宇宙に生きる）は、4年目の平成30年度から公募研究班30班が加わりました。

この間、総括班会議、キックオフミーティング、年度初めの年度計画報告会、年度末の成果報告会（クローズド）の開催、平成29年3月には第1回国際シンポジウム「International Symposium on Living in Space 2017」を開催し、新しい研究領域開拓の準備をしてきました。研究面では、本領域ならではの特殊研究施設である閉鎖環境適応訓練設備やヒト用小型遠心人工重力装置を利用した研究、さらには新たな模擬微小重力+放射線同期照射システムの開発や、遠心しながら観察が可能な蛍光顕微鏡の開発など、様々な共同研究・チームだからこそできる仕事の準備も進めてきました。また、若手の会を発足させ、若手の会主催のオミックス解析勉強会や夏合宿、講演会などを通して若手研究者のネットワークを広げて、その育成にも力を注いでいます。

宇宙から生命を俯瞰することによって、「当たり前前に過ぎてしている地球環境に秘められた生命機能を発見できる」と考えています。さらに発展させて、宇宙環境を起点とした生命恒常性の維持とリスクの学理構築を目指します。この研究により、宇宙に生きる安全を担保するとともに、生体の重力依存性による筋萎縮、前庭系や循環器系への影響、閉鎖環境ストレス、睡眠障害、放射線被ばくの影響、さらにそれらの複合的な関与などを解明し、高齢化・ストレス社会の克服や安心な環境づくりへも貢献したいです。さらに、若手を育成し、若者の夢を育む研究を目指します。

平成30年6月吉日

領域代表

国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構

上席研究開発員

古川 聡



## 新学術領域研究「宇宙からひも解く 新たな生命統合機構の統合的理解」 (略称:宇宙に生きる)に期待すること

平成 27 年から開始されたこの研究プロジェクトは、平成 31 年度までの 5 年間の計画で、A01（重力応答の分子細胞基盤）、A02（宇宙滞在への高次恒常性への影響）、A03（宇宙で想定される環境リスク）の研究項目を行う計画研究班を主軸に、関連領域での公募班の募集により多くの研究者の参加を促す試みを行ってきている。また、サブグループを形成して関連領域を横断的に検討し、その知識を有機的につなげていく試みも行っている。日本語による報告会、および、海外の研究者を招聘しての英語による報告会などを通じて、これまで行ってきた 2 年余の成果を広く伝えている努力は評価に値する。

後半の活動に関しては、平成 31 年度の最終報告でこの新領域の大テーマである「新たな生命制御機構の統合的理解」に応えていけるように個々の研究成果を出すとともに、新領域としての研究成果の全体像をわかりやすくまとめて、地球環境で多様化した生命体が、いかに生命恒常性を維持してきているのかを解明する糸口を見出していく必要がある。下記は、この研究のアドバイザーとしての示唆である。

- 1) 個々の研究内容を紹介する際に、先行研究、国際動向、宇宙環境を利用して研究を行う意義、そして、仮説が立てられるテーマはその仮説や立証方法を明記することで、研究の目的や期待する成果がより明確になるものと思う。
- 2) 各論は、個々の研究チームで結果が出始めているので、これを加速する。
- 3) B01 のカテゴリー、サブグループの位置づけ、領域横断的なアプローチの位置づけや目的をより明確にする。
- 4) 総合的なまとめとして、A01, A02, A03 の研究リーダーは、個々の研究結果を統合するとともに、「これまでの研究で判明したこと、そして、今後さらなる研究が必要な事項等」を各領域でまとめて報告すると、今後の研究計画作成に寄与することと思う。
- 5) 研究成果やパンフレット等の成果物が、部外者であっても理解できるように明確にする。

また、この研究費の範疇は科研費の新学術領域なので、基礎研究としてのメカニズム解明等が主流であるが、宇宙分野の研究や技術開発で社会貢献が問われている現状においては、応用編として成果の地上還元や社会貢献も重要と思われる。この指針として国連が提唱している持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals）などを参照するのも一案と思われる。

国際宇宙ステーションに代表される地球低軌道での研究は、主に微小重力環境下での研究が主であるが、今後は重力感知のメカニズムやその閾値などを研究する可変重力環境下での研究もより推進されることと思われる。月や火星に向けての探査計画などの国際探査動向も踏まえて、新学術領域「宇宙に生きる」研究からの成果が、日本の科学技術政策や宇宙政策に反映されていく内容になることを期待している。



東京理科大学特任副学長  
宇宙航空研究開発機構特別参与

向井 千秋

▶ 2018 - 2019 年度公募研究班紹介

A01 宇宙からひも解かれる生命分子基盤の理解

力刺激と代謝、宇宙飛行士と寝たきり老人の接点を分子生物学的に解明する	小椋 利彦 東北大学 加齢医学研究所・教授
宇宙・重力環境変動下で植物根の成長を制御する新奇メカニズムの解明	高橋 秀幸 東北大学 大学院 生命科学研究所・教授
宇宙環境から挑む筋萎縮メカニズムの解明	高橋 智 筑波大学 医学医療系 解剖学 発生学・教授
重力・外圧変動に対して細胞・組織形態が持つ頑強性の検証	道上 達男 東京大学 大学院総合文化研究科・教授
メカノセンサーとしての間葉系幹細胞	檜井 栄一 金沢大学 医薬保健研究域 薬学系・准教授
重力感応細胞質モデル	湊元 幹太 三重大学 大学院工学研究科・准教授
筋ミトコンドリアによる無重力ストレス感知機構	二川 健 徳島大学 大学院医歯薬学研究所・教授
重力ベクトル・パラメータ変化を駆使した新たな骨代謝機構の解明	茶谷 昌宏 昭和大学 歯学部 歯科薬理学講座・助教
小型魚類を用いた宇宙環境が脳機能・脳構造に与える影響の研究	川上 浩一 国立遺伝学研究所 初期発生研究部門・教授
宇宙環境によるリンパ組織擾乱の分子機構解明	秋山 泰身 理化学研究所 生命医科学研究センター・チームリーダー
骨格筋および末梢循環における力学的負荷の重要性の解明	富田 拓郎 自然科学研究機構 生命創成探求センター（生理研）・助教

A02 生命体が個体として有する高次恒常性・適応機構と生命医学への展開

骨代謝を制御する重力シグナルにおける PI3K の重要性の解明	篠原 正浩 国立障害者リハビリテーションセンター・室長
概日リズム周期の決定機構解明と操作	三枝 理博 金沢大学 医薬保健研究域 医学系・教授
重力変化による極限ストレス下での免疫記憶の成立・維持・再活性化の制御とその破綻	前川 洋一 岐阜大学大学院 医学系研究科・教授
重力変化による自律神経系の可塑：前庭系-延髄 C1 神経細胞連関へのアプローチ	安部 力 岐阜大学大学院 医学系研究科・准教授
宇宙の閉鎖空間を想定した物理的ストレスの複合的影響の解析と防御法の開発	大神 信孝 名古屋大学大学院 医学系研究科・講師
宇宙滞在の影響を受けにくい体質をつくる運動のための加速度センシング機構応用	河野 史倫 松本大学大学院 健康科学研究科 人間健康学部・准教授
重力が駆動する新奇骨代謝メカニズムの解明	高野 晴子 国立循環器病研究センター研究所 細胞生物学部・上級研究員

A03 宇宙に生きるためのリスク研究とそれらの克服

宇宙ストレス克服を目指した転写因子 Nrf2 の生理機能解析	鈴木 隆史 東北大学大学院 医学系研究科・講師
複合的宇宙リスク管理のための生物影響モニタリングシステムの構築	中村 麻子 茨城大学 理学部 生物科学コース・教授
臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」	原田 浩 京都大学大学院 生命科学研究所・教授
宇宙放射線による微小核形成を介した血管内皮細胞への影響	小林 純也 京都大学大学院 生命科学研究所・准教授
より安全な宇宙放射線被ばく管理に向けた放射線感受性個人差の遺伝基盤の解明	宮本 達雄 広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター・准教授
宇宙放射線影響解析を促進する多様な生物試料への高精度マイクロビーム照射技術の開発	舟山 知夫 QST 量子ビーム科学研究部門 高崎量子応用研究所・研究員
宇宙放射線被ばくによる発がんリスクの推定；病理およびゲノム変異解析から	柿沼 志津子 QST 放射線医学総合研究所 放射線影響研究部・部長

B01 上記研究項目の研究を繋ぐ横断的な研究、どの項目にも属さない補完的な研究

低体温誘導の記憶へのリスクと可塑性	ラザルス ミハエル 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・准教授
宇宙開発の基盤となる潜伏感染症の横断的解析	加藤 哲久 東京大学 医科学研究所・助教
極限的環境ストレスから生体を守る分子実体の解明	國枝 武和 東京大学大学院 理学系研究科・准教授
長期有人宇宙活動での生命・健康維持に必須となる物質循環型植物工場の設計指針確立	北宅 善昭 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科・教授
疑似宇宙環境における基本的生命現象の可視化	阪上一沢野 朝子 理化学研究所 脳科学総合研究センター・研究員



## 力刺激と代謝、宇宙飛行士と寝たきり老人の接点を分子生物学的に解明する

◎研究代表者／小椋 利彦（東北大学加齢・医学研究所）

無重力下では、骨粗鬆症など、宇宙飛行士に様々な症状が出現するが、これらは高齢者（特に、寝たきり老人など、日常活動が低下した高齢者）が抱える諸問題と多くの類似点を持つ。この事実から、1) 力刺激（重力、運動など）が生体恒常性維持に重要である、2) 力刺激の受容／反応系機構の研究が老化の理解にも直結し、高齢化社会となった日本において喫緊の課題である、しかし、3) 力刺激の受容／反応系の分子実態に関する研究に未解明な点が多く残されている、など、これから取り組むべき諸問題が浮かび上がってくる。本研究は、力刺激の重要性を骨格筋代謝と結びつけ、宇宙飛行士や寝たきり老人に顕著な筋萎縮、代謝疾患のメカニズムを解明し、その予防／治療法（Exercise pill, Exercise mimetics）に結び付ける。力刺激と骨格筋エネルギー代謝の関連は未だに未踏の領域であり、本研究では申請者の独自の新しい知見から、この未解明分野に挑む。本研究は、研究代表者がこれまで受けてきた科研費による基礎研究の成果（力刺激受容分子、代謝調節因子の同定）を基盤とし、無重力環境での長期滞在と高齢化社会という二つ課題に共通する医学テーマに迫るものである。創薬への応用的展開も期待できることから遅滞なく特許化を進めながら、高齢化社会が要請する解決法を提供してゆく。



### 共通の問題

筋萎縮（サルコペニア）  
骨萎縮（骨粗しょう症）  
老化諸症状の急速な進行 など

力学刺激の受容／反応系の解析からアプローチ  
運動模倣薬、運動模倣療法の開発



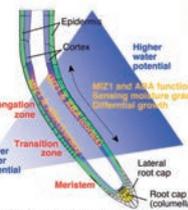
## 宇宙・重力環境変動下で植物根の成長を制御する新奇メカニズムの解明

◎研究代表者／高橋 秀幸（東北大学・大学院生命科学研究所・教授）  
●連携研究者／小林 啓恵（東北大学・大学院生命科学研究所・助教）

固着性である植物の生育・生存・生産性は、水環境によって大きく影響される。そのため、陸上植物は水の獲得器官である根を重力屈性によって下側に伸長させ、また水分屈性によって高水分側に伸長させる能力を有する。地球上では重力屈性が水分屈性に干渉するが、微小重力環境では水分屈性を重力屈性から分離できる。根の重力屈性は、根冠コルメラ細胞による重力感知と、それを介した植物ホルモンであるオーキシンの伸長領域における偏差的輸送・分布によって制御され、そのしくみは多くの植物種で共通している。一方、根の水分屈性は、伸長領域における水分勾配の感知と MIZ1 タンパク質およびアブシジン酸 (ABA) に依存するが、それらの実体や機能の詳細は不明で、植物種による水分屈性制御機構の違いもわかってきた。このように、根の水分屈性は重力屈性の場合と違い、新奇の分子機構によって制御されている可能性が大きい。そこで本研究では、伸長領域に存在する水分勾配感受細胞および機能分子を同定するとともに、MIZ1 と ABA の作用様式を解明し、根の重力屈性と水分屈性が干渉し合うしくみ、根が環境変動下で機能するために環境応答を統御するしくみを理解する。それによって、根の重力屈性と水分屈性の分子ネットワーク機構に関するモデルを構築し、それを検証し、宇宙・重力環境変動下で根の成長を制御するための実験系を確立する。

### 水分屈性のユニークな発現機構と重力屈性とのクロストーク機構の解明、そして宇宙実験による検証と応用

1) 水分勾配センサーとシグナリング分子  
遺伝学的アプローチ  
イメージング



2) ABA シグナリングと MIZ1 機能  
プロテオーム解析  
タンパク質相互作用

ユニークな根の水分屈性発現機構に関する仮説 (Nature Plants 2017)

3) 重力環境変動下における根の成長制御法

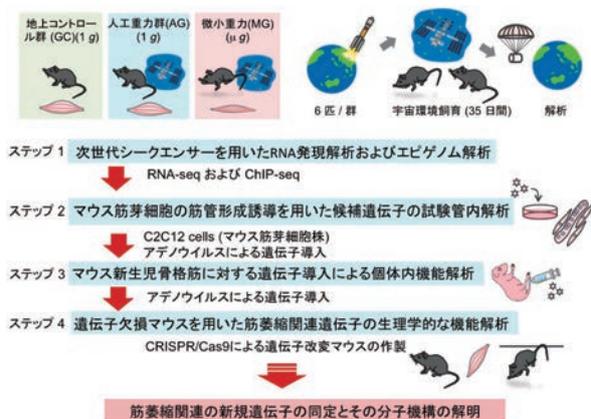
重力応答性の制御  
水分屈性能の亢進  
宇宙実験



## 宇宙環境から挑む筋萎縮メカニズムの解明

◎研究代表者／高橋 智 (筑波大学・医学医療系・解剖学・発生学・教授)  
●連携研究者／工藤 崇 (筑波大学・医学医療系・解剖学・発生学・准教授)  
濱田 理人 (筑波大学・医学医療系・解剖学・発生学・助教)

廃用性筋萎縮とは、寝たきりなど筋肉を使用しないことによって生じる筋萎縮であり、骨格筋としての機能は著しく障害される。近年、高齢化社会を迎えている我が国では、廃用性筋萎縮は解決すべき大きな社会問題の1つであるにもかかわらず、有効な予防法、治療法は未だ確立されていない。一方、宇宙滞在において生じる筋萎縮の速度や程度は、地上におけるギブス固定や実験動物の尾部懸垂実験と比べて、時間軸で約30倍の速さで、変化幅では約20倍の変化量で進行することが知られている。このことから、宇宙の微小重力環境下で飼育したマウスを用いた筋萎縮メカニズムの解明は、廃用性筋萎縮に対する分子標的治療のシーズとなる可能性が大いに期待される。また、宇宙滞在による筋萎縮は形態的な筋線維の萎縮にとどまらず、筋力低下といった収縮機能の退行性変化を伴う。老化現象指標の1つであるこの退行性変化は、サルコペニアと呼ばれるが、相当する実験系がないため、その発症メカニズムは不明な点が多い。宇宙滞在時の筋肉の急速な萎縮は、廃用性萎縮とサルコペニアの複合で起こっていることが推察されている。そこで、国際宇宙ステーションにおいて飼育したマウスの骨格筋の遺伝子発現およびエピゲノム変化を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析する。そこから抽出された筋萎縮の候補分子については、骨格筋細胞株および遺伝子改変マウスの解析により筋萎縮にどのように関与するかを解明する。これにより、微小重力環境および老化による筋萎縮メカニズムを明らかにし、廃用性筋萎縮とサルコペニアに対する予防・治療の標的となりうる新規分子を同定することを目的とする。

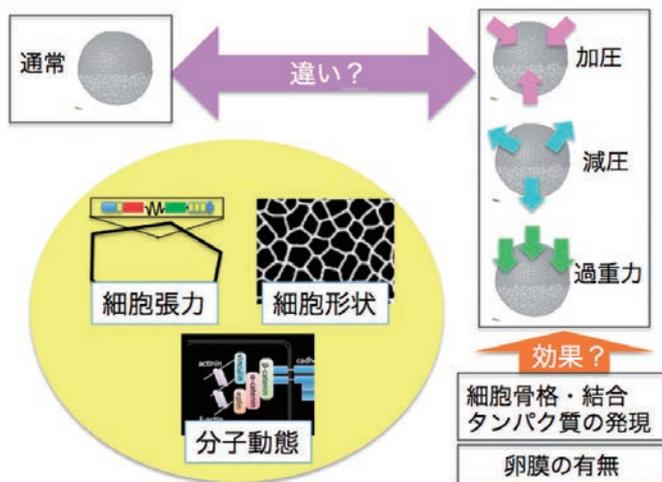


## 重力・外圧変動に対して細胞・組織形態が持つ頑強性の検証

◎研究代表者／道上 達男 (東京大学大学院総合文化研究科・教授)

生物の個体・細胞・組織の恒常性は地球で暮らすことが前提で構築されており、重力・外圧の変動は正しい生命活動の破綻を招く。逆に、このような外圧・重力に対して生命体が抵抗する術を獲得することができれば、将来人間が宇宙で活動する際にも大きなメリットになるだろう。物理的な力に対して細胞は細胞骨格の構築の変化で応答し、それが引き金となり個々の細胞は形を変え、結果的に外圧変化に対処する。しかし、このような変化に関わるタンパク質がどれなのか、また外圧に対して組織が構造の頑強性を保持する仕組みは必ずしもよく理解されていない。

そこで研究では主に両生類胚を用い、過重力や圧力などの外圧が胚にかかった際に、どのような細胞張力がかかり、そしてどのように細胞形状が変化するかを調べることで、物理的な環境変動に対して組織が自らの頑強性をどの程度備えているのかを調べたいと考えている。また、細胞骨格や細胞骨格に結合するタンパク質を細胞内で過剰発現することによって、外圧変動時の組織変形や細胞形状の頑強性がどの程度高められるかを解析する予定である。更には、胚を包む卵膜に着目し、その有無によって重力・圧力からの組織変形がどの程度違うかを調べることで、外膜による個体・組織の物理的な防御機構について新しい知見を得たい。



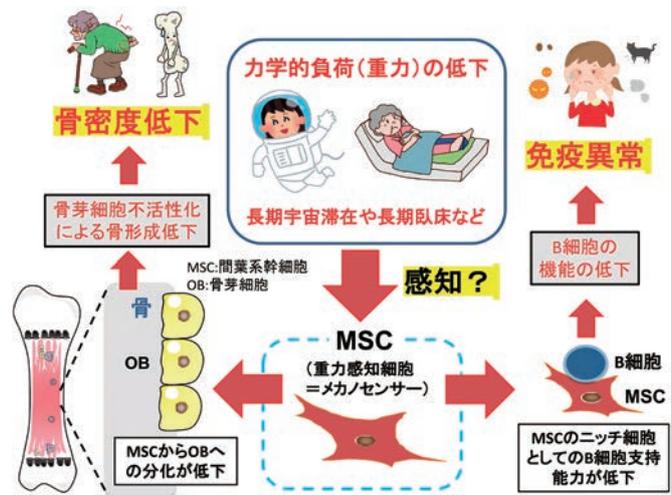


## メカノセンサーとしての間葉系幹細胞

◎研究代表者／榎井 栄一（金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授）

生体間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell = MSC）は、骨組織において骨芽細胞や軟骨細胞の供給源であり、さらに、ニッチ細胞として造血幹細胞や血液細胞の機能調節にも関与する。骨に重力の刺激の入らない宇宙飛行士や長期臥床者には骨量の急激な減少がみられるだけでなく、免疫機能の低下も観察され、運動などの力学的負荷がそれらを予防する。骨組織においては骨細胞が、重力や運動の刺激を感知するメカノセンサーとして、「骨芽細胞による骨形成」および「骨髄内のB細胞産生」をコントロールしていることが報告されている。近年、MSCの幹細胞特性と重力環境変動の関連性が報告されているが、微小重力環境下で発症する機能異常におけるMSCの役割は未解明である。

本研究課題では、「MSCは重力変動環境下における生体恒常性維持に重要な役割を果たしているのか？」を明らかにし、「メカノセンサーとしてのMSC」という新規概念の提唱を目指す。本研究成果を通じて、骨量減少と免疫異常の原因となりうる新たなセンサー細胞を同定し、超長期宇宙滞在時における宇宙飛行士の骨・免疫両面での健康維持の実現や、加齢性の骨粗鬆症・免疫異常に対する新規治療法の開発へと繋げていきたい。



## 重力感応細胞質モデル

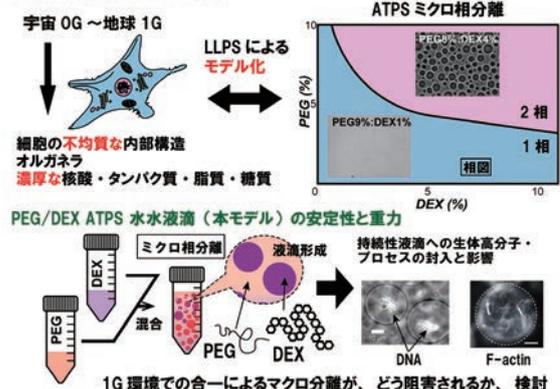
◎研究代表者／湊元 幹太（三重大学大学院工学研究科・准教授）  
 ●連携研究者／奥村 克純（三重大学大学院生物資源学研究科・教授）  
 瀧口 金吾（名古屋大学大学院理学研究科・講師）  
 吉川 研一（同志社大学生命医科学部・教授） 剣持 貴弘（同志社大学生命医科学部・教授）

生体分子（1-10 nm）が集まって、より大きなサイズの細胞（1-10 μm）ができています。近年、生体高分子などが濃厚な細胞のなかで中間的なスケールの分離構造、LLPS 構造（Liquid-Liquid Phase Separation：液液相分離）をつくるのが注目されています。分子サイズに比べて、かなり大きな液滴状の構造であり、一般的なコロイドの相互作用に加えて、重力の効果が見え始めるのではないかと考えられる。しかし、細胞のなかでは、そのような構造が大きくなるのが抑制されていることも事実である。

私たちは、構造が異なる水溶性高分子が互いを排除することで相分離を起こす「水性二相分離系（Aqueous Two Phase System, ATPS）」を、簡単な細胞質のモデルと考えて、実験している。ATPSは、ある条件でマイクロ相分離し、μm程度の液滴（内外とも水性の“水/水液滴”）を生じる。液滴は、細胞の反応（複製、転写・翻訳、アクチン重合）を封入するマイクロコンパートメントとなる。液滴内外で小さいながらも密度差が生じるため、1 Gでも、ある時間経過すると、合一が促進される。

この分離構造を細胞の不均一構造に見立て、捕捉した分子や反応が構造に与える影響を調べる。本来は、重力に回答してマクロに分離してしまうかもしれない。本課題では、古典的な分離技術でもある、ポリエチレングリコール（PEG）/デキストラン（Dextran）などからなるATPSマイクロ相分離液滴を用いて、いろいろなGで、内部に捕捉した生体分子やプロセスが液滴の持続性（安定性）や形態に与える影響を検討し、細胞質構造の安定性に関する知見を得たい。

### 重力感応細胞質モデルの基礎





## 筋ミトコンドリアによる無重力ストレス感知機構

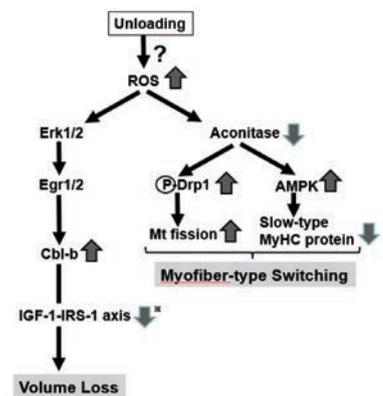
- ◎研究代表者 / 二川 健 (徳島大学・院医歯薬学研)
- 連携研究者 / 西良 浩一 (徳島大学・院医歯薬学研)
- 岸本 幸治 (徳島大学・生物資源学部)
- 内田 貴之 (徳島大学・院医歯薬学研)
- 小林 剛 (名古屋大学・院医学研究科)
- 東谷 篤志 (東北大学・院生物科学研究科)
- 平坂 勝也 (長崎大学・海洋未来イノベーション機構)
- 中尾 玲子 (徳島大学・院医歯薬学研)
- 真板 綾子 (徳島大学・院医歯薬学研)
- 曾我部 正博 (名古屋大学・院医学研究科)

無重力ストレスは骨格筋のエネルギー産生系を好氣的解糖系から嫌氣的解糖系に変換(代謝リプログラミング)する(=無重力環境は負荷がかからないため、運動のためのエネルギーをそれほど必要としない)。我々は、前の公募研究で無重力ストレスは、酸化ストレスを介してTCAサイクルの律速酵素であるアコニターゼを不活化し、代謝リプログラミングを誘導することを発見した。本研究では、この酸化ストレスの起源がオルガネラ相互作用の分子装置XXXであることを実証し、無重力の感知機構(無重力センサー)の全貌を解明する。

これまでの成果として、無重力ストレスにより蓄積した酸化ストレスが、初期応答酵素であるミトコンドリア・アコニターゼを失活させ、ミトコンドリアの断裂を誘導することを明らかにした(Science Signaling, revision中)。さらに、この酸化ストレスは、Erk1/2-Egr1経路を介して筋萎縮原因コピキチンリガーゼCbl-bの発現を上昇させ、筋量を減少させることを見出した(Am J Physiol, Cell Research, in press)。さらに、名古屋大学の曾我部正博氏、小林剛氏とともに、“Cell Mechanosensing”宇宙実験プロジェクトに参画し、無重力ストレスは、実際の宇宙空間において、筋ミトコンドリアの断裂を誘導することを、世界で初めて動画撮影することに成功した。

本研究では、XXXの構造維持を担うテサリング蛋白質、YYYの筋特異的ノックアウトマウスを作成している。このマウスは無重力環境に過敏に反応し、筋萎縮を起こしやすいことをすでに見出している。そこで、XXXの破綻とミトコンドリアの機能異常の相関を電子顕微鏡観察や分子生物学的手法などで解析する。

【図】 Unloading ストレスのシグナルトランスダクション  
右図の?の部分明らかにする。



## 重力ベクトル・パラメータ変化を駆使した新たな骨代謝機構の解明

- ◎研究代表者 / 茶谷 昌宏 (昭和大学・歯学部歯科薬理学講座・助教)
- 連携研究者 / 高見 正道 (昭和大学・歯学部歯科薬理学講座・教授)
- 工藤 明 (昭和大学・歯学部歯科薬理学講座・客員教授/東京工業大学・ものづくり教育研究支援センター・特命教授)

もし地球の重力が2倍、あるいは半分の大きさだったら生体にどのような変化がみられるだろうか。生物が現在獲得している骨格系、筋系、神経系、循環系と全く同じシステムになるだろうか。おそらく答えは“No”で、生物はそれぞれの重力環境に対応した独自のシステムを得るはずである。そう、H.G. ウェルズが想像した火星人のように。

骨は重力環境で体を支持し運動を可能にする組織である。骨は重力環境に適応した複雑な立体構造を成すことから、骨を作る骨芽細胞と骨を溶かす破骨細胞が重力を感知せずに構築しているとは考えにくい。しかし細胞の重力感知機構については未だ詳細がわかっていない。

宇宙空間すなわち微小重力状態になると骨量が減少することから、重力は骨代謝の制御に関わる一つの重要な要素であると考えられる。我々はメダカを用いた2度の宇宙実験を通して、重力変化に対する破骨と造骨の作用を解析し、微小重力環境では破骨細胞は活性化しており、ストレス応答として知られるGR(グルココルチコイド受容体)のシグナル伝達の一部が上昇していることを見出した(Chatani M et al, Sci Rep 2015, Chatani M et al, Sci Rep 2016)。これら宇宙実験で得られた結果を基盤とし、地上では加重力実験、クリノスタットによる模擬微小重力実験等を行う。そして重力が骨格、骨組織、細胞レベルにおいてどのような役割を担っているのかを解析し、骨代謝における重力作用を明らかにする。

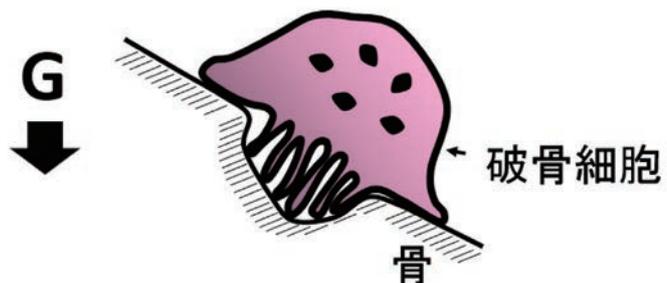


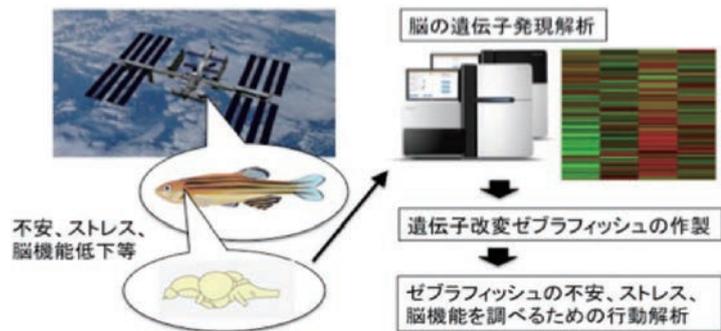
図. 細胞は重力をどのように感知しているのだろうか。生体は立体構造であり、細胞は様々な方向から重力を受けている。重力感知機構は不明である。G: gravity.



## 小型魚類を用いた宇宙環境が 脳機能・脳構造に与える影響の研究

◎研究代表者／川上 浩一（国立遺伝学研究所・初期発生研究部門・教授）

宇宙空間のような微小重力環境が、脳の機能や遺伝子発現に与える影響はよくわかっていません。これについて、モデル脊椎動物を用いて実験的に明らかにすることは重要です。本研究課題では、小型熱帯魚ゼブラフィッシュを用い、微小重力環境が脳の機能や構造に与える影響を解析します。具体的には、以下のような研究を行います。（1）ゼブラフィッシュを一定期間宇宙環境で飼育し、脳全体あるいは脳の特定の領域から RNA を抽出し、RNA-seq 解析を行うことにより、発現が変動する遺伝子を同定します。（2）発現が増加する遺伝子が発見された場合にはトランスジェニックフィッシュ作製によりその遺伝子を過剰発現させ、発現が減少する遺伝子が発見された場合にはその遺伝子を CRISPR-Cas9 法などを用いて破壊します。この解析により、そのような遺伝子発現変動が脳の構造や機能に与える影響を明らかにすることを目指します。（3）宇宙研究のための地上研究として、前述の研究に役立つような脳の様々な領域を可視化あるいは機能操作することが可能なトランスジェニックフィッシュの作製、およびゼブラフィッシュ脳の機能的神経回路を明らかにするための基盤の構築を行います。



### 研究プロジェクトの概要



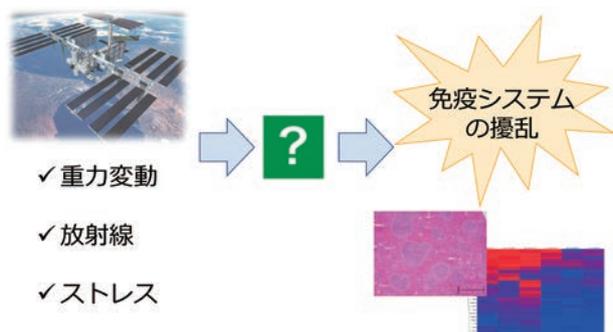
## 宇宙環境によるリンパ組織擾乱の分子機構解明

◎研究代表者／秋山 泰身（理研・生命医科学研究センター・チームリーダー）

近い将来、人類の宇宙滞在が身近になると予想されています。人が宇宙に滞在すると、無重力、多量の宇宙放射線など地上にはない環境や、危険に対する恐怖ストレスや閉所ストレスなどの精神的ストレスを経験することになります。これらの環境変化やストレスは、人体に様々な影響を及ぼすと予想されます。そのため、安全な宇宙滞在には、環境変化やストレスが人体に及ぼす影響とそれを介在する機構を分子レベルで明らかにし、もしも必要であれば、予防手段を取ることが重要です。

生体の防御機構である免疫システムは、環境変化やストレスにより、様々な影響を受けます。宇宙滞在による環境変化やストレスも、免疫システムに影響することが、ヒトや実験動物を用いた研究で示唆されてきました。しかし、それらの影響がどのような分子機構を介して起きるのか、あまりわかっていません（図）。

これまでに私たちのグループは、マウスへの過重力（地球重力の2倍）負荷、さらに宇宙滞在の地上モデルであるマウスの尾部懸垂が、リンパ組織の胸腺に与える影響とその分子機構について調べてきました。今回の研究では、宇宙実験で得られたサンプルとデータを活用し、微小重力や宇宙環境がリンパ組織の恒常性に与える影響と、その分子機構の同定を目指します。また、それらの機構と、放射線照射を受けた際に起こる機構を比較し、両者の共通点と相違点を明らかにします。この研究で得られた知見は、将来の安全な宇宙滞在に貢献すると考えています。



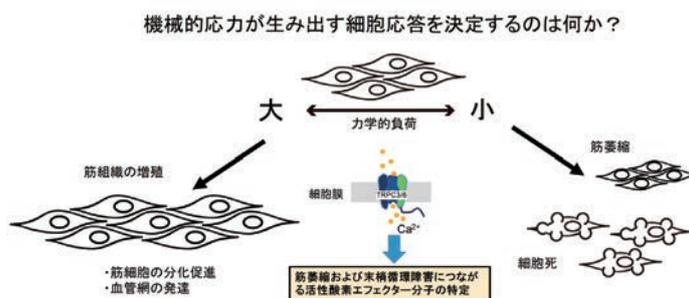
図：免疫システムは宇宙滞在により影響を受けると考えられているが、それを介在する分子機構は不明な部分が多い



## 骨格筋および末梢循環における 力学的負荷の重要性の解明

◎研究代表者／富田 拓郎 (自然科学研究機構・生命創成探究センター・助教)  
●連携研究者／西田 基宏 (自然科学研究機構・生命創成探究センター・教授)  
西村 明幸 (自然科学研究機構・生命創成探求センター・特任助教)

本研究では、宇宙生活における最大の健康リスクである力学的負荷の喪失が生体に与える影響を明らかにすることを目的とする。特に、力学的負荷の減弱が血液循環を支える骨格筋および末梢血管に与える影響に焦点をおく。前期公募研究において、非選択的力チオンチャンネル TRPC3 が NADPH oxidase 2 (Nox2) と機能的複合体を形成し、過剰な ROS 産生を介して心筋の萎縮や柔軟性低下を起こすことを、心不全モデルマウスを用いて明らかにした。その過程で、自発運動がマウス心臓の TRPC3, Nox2 発現量を減らすことも見出した。そこで次のステップとして、骨格筋や末梢血管平滑筋組織における TRPC3-Nox2 機能連関の病態生理学的重要性を解明する。自発運動は、心筋や遅筋線維に富む下肢ヒラメ筋において最も強い筋萎縮抑制効果を示す。これら筋組織は、酸化的リン酸化優位という特徴をもつ。また自発運動の負荷は、虚血ストレスに対する組織傷害に対して抵抗性を生体に付与することが知られている。そこで、低力学的負荷誘発性の筋細胞 TRPC3/C6 チャンネルの活性化機構および自発運動による減負荷誘発性筋萎縮の予防メカニズムの解明を通して、宇宙生活における重力運動喪失に伴う健康リスクの上昇に対する新規医療的介入方法の開発基盤の確立を目指す。本研究により得られる成果は、本研究領域の長期宇宙生活を見据えた健康リスクの低減という研究目標において重要な知見を与えられるだけでなく、現在の医療現場でも問題となっている運動不足に伴う各種疾患の予後不良という問題に対しても、新たな医療的介入手法の開発につながると期待される。



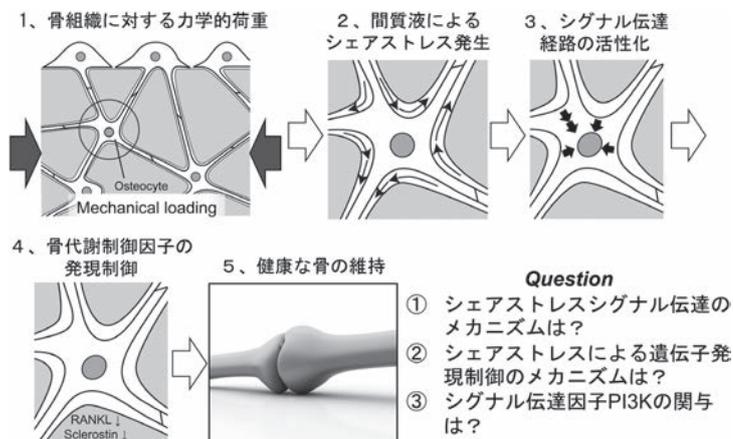


## 骨代謝を制御する重力シグナルにおける PI3K の重要性の解明

◎研究代表者／篠原 正浩 (国立障害者リハビリテーションセンター・室長)  
 ●連携研究者／森田 啓之 (岐阜大学大学院医学系研究科・教授) 高橋 智 (筑波大学・教授)  
 芝 大 (宇宙航空研究開発機構・研究員)  
 澤田 泰宏 (国立障害者リハビリテーションセンター・部長)

骨組織は身体の支持や運動、臓器保護や造血といった多機能を有する組織である。原始の海で誕生した生命が、海を離れて地上で生活を営むために重力に抗い、身体を支持する組織として発達させた骨組織にとって力学的荷重は恒常性維持に最も重要な要素である。骨組織では、常に古い骨は破骨細胞によって壊され、新しい骨が骨芽細胞によって形成される。この破壊と形成のバランスが保たれることにより正常な骨組織が維持されるが、寝たきりや運動不足といった骨組織に力学的荷重がかからない環境では骨量が低下して骨粗鬆症を発症する。特に微小重力環境下における骨量低下は、地上における通常の骨粗鬆症と比較して約10倍の速度で骨量が減少する。

骨組織に対する力学的荷重は骨小腔内に存在する骨細胞(オステオサイト)への間質液によるシェアストレスという形で伝わり、骨細胞内シグナル伝達経路を活性化し、骨形成・骨吸収制御分子の発現・機能調節を介して骨組織の恒常性を維持する。この分子メカニズムが解明されれば、骨代謝における身体運動の意義が分子レベルで明らかになるのみならず、人為的に骨細胞機能を制御し、骨の恒常性を維持する手法の開発が可能となり、月面探査や火星探査を目指す宇宙飛行士の骨保護に結びつく可能性がある。本研究では骨細胞のPI3Kに焦点を当て、骨組織の力学的荷重の感知メカニズムおよび骨代謝制御の分子メカニズムを解明する。



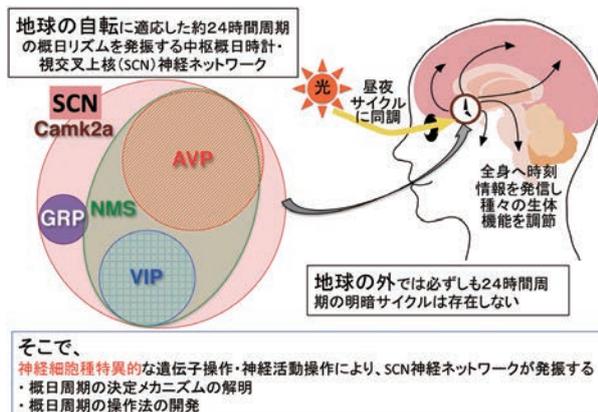
## 概日リズム周期の決定機構解明と操作

◎研究代表者／三枝 理博 (金沢大学・医学系・教授)  
 ●連携研究者／前島 隆司 (金沢大学・医学系・准教授)

概日(サーカディアン)リズムは、地球の自転に伴う24時間周期の昼夜(明暗)サイクルへの適応システムである。しかし、ひとたび地球の外に飛び出せば、そこには必ずしも24時間周期の明暗サイクルは存在しない。したがって、概日リズムの周期を自在に操作できたら、地球外で生活する上で非常に有用な技術になる。

概日リズム制御中枢・視交叉上核(SCN)は、多種・多数の時計ニューロンから成る神経ネットワークである。個々の細胞内で概日リズムを刻む分子機構(細胞時計)についてはほぼ明らかになった。一方で、視交叉上核が強固で安定した概日リズムを発振するには、細胞時計だけでは十分でなく、SCN細胞間コミュニケーションが必要不可欠であるが、このような神経ネットワークの動作原理はほとんど分かっていない。我々はこれまでに、SCNのパソプレシン(AVP)産生ニューロンが概日ペースメーカー細胞の少なくとも一部として機能し、概日リズム周期の決定に重要であることを見出した(Mieda et al, Neuron 2015; Mieda et al, Curr Biol 2016)。

本研究課題では、我々がこれまでに開発した遺伝子改変マウスやツールを活用し、AVPニューロンを中心にした概日周期決定の神経ネットワークメカニズムを明らかにする。また、25時間周期の概日リズムが、火星のような25時間周期の明暗サイクル下で本当に適応的なのか、検証する。さらに、光遺伝学的手法による、概日周期の人為的操作を試みる。将来のサルやヒトへの応用を念頭に、ウイルスベクターのみを用いてマウスで概日周期を操作する手法の開発も試みる。



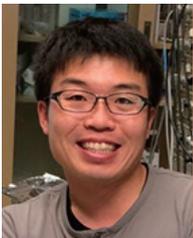
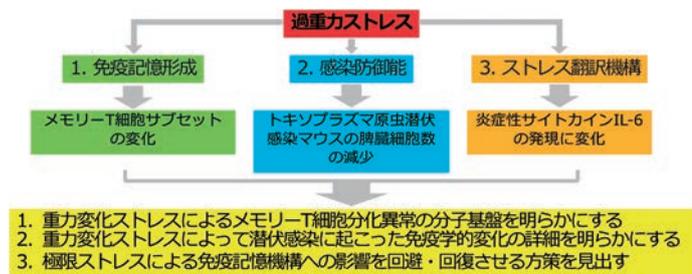


## 重力変化による極限ストレス下での免疫記憶の 成立・維持・再活性化の制御とその破綻

◎研究代表者／前川 洋一（岐阜大学大学院医学系研究科・教授）

極限ストレスは免疫システムにも重篤な影響を及ぼすと考えられます。免疫システムへの影響は易感染性や潜伏感染再活性化を引き起こすため、その対策が必要となります。しかし、どの程度のストレスが不可逆的な免疫システムの変化を引き起こし、易感染性や潜伏感染再活性化につながるのかは明らかになっていません。また、宇宙空間では宇宙線暴露による遺伝子損傷や酸化ストレスによってがん化の亢進が予想されます。免疫システムの機能低下はがん監視機構にも影響を与え、長期間の宇宙空間滞在ではがん発生率が上昇することも懸念されます。そのため、重力の変化によって受ける免疫システムへの影響を定性的かつ定量的に検証し知見を蓄積すること、またその知見をもとに対策を講じることが長期間の宇宙空間滞在には必須です。本研究では、重力変化という極限ストレスに晒された免疫システムの動的平衡能と可塑性について特に免疫記憶機構への影響を中心に解明することを目的とします。またこの研究は、破綻した免疫システムを回復させる方策の創出にもつながると考えています。

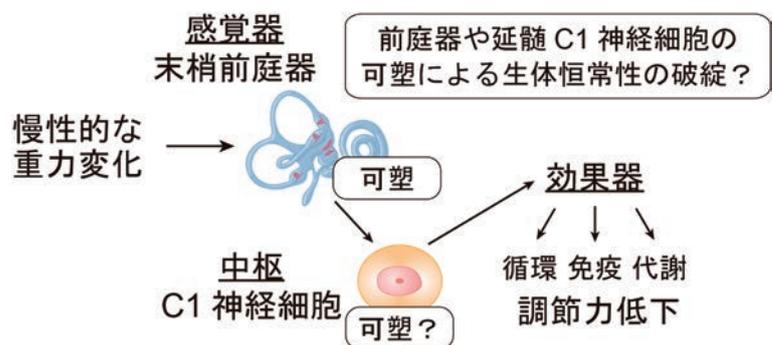
1. 過重力によるメモリー CD4 陽性 T 細胞の分化異常によって、免疫記憶を中心とした免疫システムにどのような影響をもたらされるのかを明らかにします。また、重力ストレスによるメモリー CD4 陽性 T 細胞分化異常の分子基盤の解明に取り組みます。
2. 感染防御免疫に及ぼす重力ストレスの質と程度を明らかにし防御免疫が破綻する閾値を見極めます。
3. 極限ストレスによる免疫記憶機構への影響を回避・回復させる方策を見出します。



## 重力変化による自律神経系の可塑： 前庭系－延髄 C1 神経細胞連関へのアプローチ

◎研究代表者／安部 力（岐阜大学大学院医学系研究科・准教授）  
●連携研究者／森田 啓之（岐阜大学大学院医学系研究科・教授）

我々の生活は多種多様なストレスに囲まれており、そのストレスに打ち勝つことで生体機能を正常な状態に保っている。身体的および心理的ストレスに対する生体恒常性維持にはフィードバック制御が重要であり、この制御には3つの要素、1) センサーである感覚器、2) 情報を統合する中枢、3) 制御信号に従って作動する効果器、が含まれている。このフィードバック制御のうち、中枢の役割を担う神経細胞の1つとして延髄のアドレナリン作動性神経細胞であるC1神経細胞がある。C1神経細胞は低酸素、低血圧、低血糖、感染などの身体的および心理的ストレスによって活性化し、自律神経や視床下部-下垂体-副腎系の制御量を決定することでストレス緩和に貢献している。一方、内耳前庭器は重力情報の感覚器として働く。これまでの前庭系の研究は平衡感覚機能を対象に行われてきたが、最近では、自律神経、代謝、筋・骨系、免疫なども制御していることがわかり始めている。前庭系のひとつの特徴として可塑性がある。微小重力環境や長期臥床など通常とは異なる環境・状態で前庭系に可塑が生じ、前庭系を介する生理機能調節力が低下する。この可塑が生体機能の恒常性維持に影響を与えていることが考えられるが、前庭系からのC1神経細胞を介する下流経路や可塑による応答性低下のメカニズムは不明である。そこで本研究では、1) 末梢前庭器からC1神経細胞への経路、2) 前庭系可塑によるC1神経細胞を介した自律神経応答の変化、3) C1神経細胞可塑による自律神経応答の変化、の3点を明らかにし、前庭系の可塑的变化による自律神経失調のメカニズム解明を目指す。





## 宇宙の閉鎖空間を想定した物理的ストレスの複合的影響の解析と防御法の開発

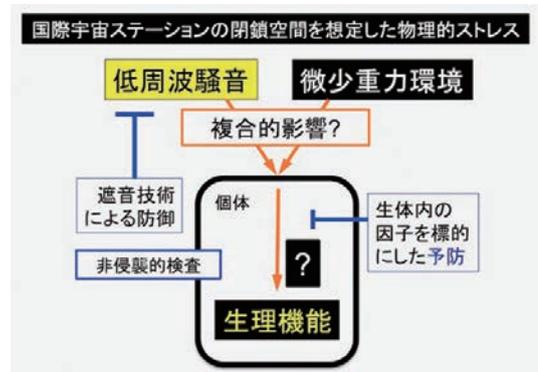
◎研究代表者／大神 信孝 (名古屋大学大学院・医学系研究科・環境労働衛生学・講師)  
 ●連携研究者／矢嶋 伊知朗 (名古屋大学大学院・医学系研究科・環境労働衛生学・講師)  
 加藤 正史 (名古屋工業大学大学院・電気電子工学科・准教授)

### [研究概要]

低周波騒音はヒトには殆ど聞こえない100ヘルツ(Hz)以下の周波数を持つ音と定義され、屋内では空調・フリーザー・電子機器などから発生する物理的環境因子です。過去の国際宇宙ステーション(ISS)内の騒音リスク調査では、70デシベル(dB)の音量で70時間の騒音曝露は聴覚に影響しなかったと報告されています。しかしながら、その調査では、音の高低、つまり周波数を考慮せずに騒音を調査しており、その実体は低周波騒音である可能性があります。現在の所、閉鎖空間で低周波騒音の健康リスクを検証した過去の報告、低周波騒音の曝露状態をモニターする非侵襲的検査法、あるいは曝露量を低減する遮音技術を生物学的に検討した情報も限られているのが現状です。前回の公募研究で、閉鎖空間で発生する低周波騒音による健康障害の評価法について、マウスを対象にセットアップし、低周波騒音により聴力には影響せずにバランス障害が誘発される事、また、内耳の前庭においてストレス関連分子が増加する事が分かりました。今回の研究では、この技術を応用して、ISS内を想定した物理的ストレスとして微小重力環境と低周波騒音の複合的影響を調べ、非侵襲的検査法・防御対策の開発を目指します。

### [研究実施計画]

- (1) 微小重力環境と低周波騒音の複合刺激実験を実施し、蛍光プローブ等を用いて複合的影響を検討します。
- (2) 遺伝子改変技術や低分子化合物の投与実験により、閉鎖空間の低周波騒音のリスクを予防する方法を検討します。
- (3) 閉鎖空間の低周波騒音等の曝露を軽減する技術を生物学的に評価します。



## 宇宙滞在の影響を受けにくい体質をつくる運動のための加速度センシング機構応用

◎研究代表者／河野 史倫 (松本大学大学院・健康科学研究科・准教授)  
 ●連携研究者／森田 啓之 (岐阜大学大学院・医学系研究科・教授)

有人火星探査ミッションは、物資補給が不可能な最長3年間の超長期宇宙滞在が想定されている。微小重力環境が身体へ及ぼす影響は、地上での運動不足や寝たきりと酷似しており、そのため現在の国際宇宙ステーションにおいては運動機器を使ったトレーニングが実施され効果も認められている。しかし火星探査船内では、スペースや振動発生、温度上昇、搭載物量制限などの問題から、現在と同じ運動機器を使ったトレーニングは困難であると考えられる。河野班は、「宇宙滞在の影響を受けにくい体質をつくる」ことを目標として、簡略化された運動プログラムでも宇宙飛行士の健康を効率良く維持できる理論の確立を目指している。前回テーマにおいて我々は、全身振動による加速度刺激によっても運動と類似したエピジェネティクスを骨格筋に誘発できることを明らかにした。この結果から、運動によってもたらされる生理刺激には「加速度」というパラメータがあると想定できる。加速度は四肢の動きや位置変化などによって発生すると考えられ、質量があるものに対して力学的負荷(メカニカルストレス)となる。重力も加速度パラメータであるため、重力や自転による加速度が存在する地上では、運動によって大きなメカニカルストレスを得ることができる。本テーマでは、骨格筋がどのように加速度を感知するのか?そのセンシングに関わる神経路を明らかにし、運動方法への応用を目指す。通常の運動によって受ける加速度刺激量は微量であるが、加速度要素を拡大した運動方法をつくることができれば、効率良く運動エピジェネティクスを獲得できると考えている。





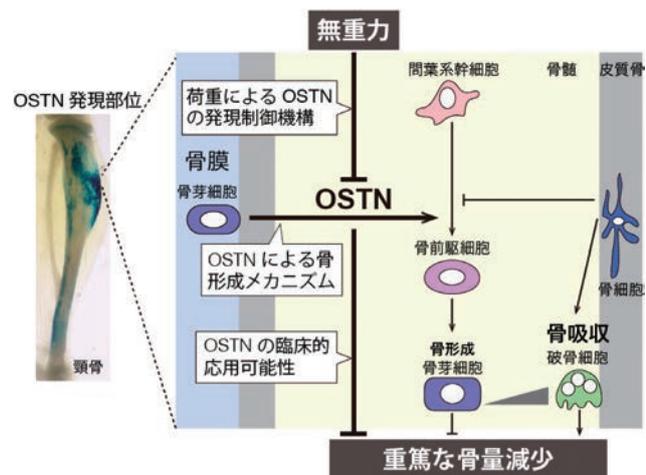
## 重力が駆動する新奇骨代謝メカニズムの解明

◎研究代表者／高野 晴子 (国立循環器病研究センター研究所・細胞生物学部・上級研究員)  
●連携研究者／千葉 彩乃 (国立循環器病研究センター研究所・細胞生物学部・上級研究員)

微小重力下では、骨芽細胞－破骨細胞－骨細胞ネットワークが生み出す絶妙な骨代謝バランスが破綻し、急激な骨量減少をきたす。骨量を維持するためには、脂肪・軟骨・骨に共通の前駆細胞（間葉系幹細胞）から、骨を作る骨芽細胞が持続的に供給される必要がある。しかし微小重力下では、骨細胞を起点として破骨細胞が活性化され、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化が抑制される。

一方で、宇宙飛行士の脛骨と橈骨の骨密度比較では、脛骨でのみ骨量減少が認められる。すなわち、脛骨に代表される体重支持骨では、上述した全ての骨に共通するメカニズムに加え、荷重負荷を起点とする骨代謝機構が存在すると考えられ、この破綻が宇宙での重篤な骨量減少を招いている可能性があると考えた。

私たちが着目している Osteocrin(OSTN) はナトリウム利尿ペプチド (NP) ファミリーに属する分泌性タンパク質である。興味深いことに OSTN の発現パターンは荷重により伸展刺激のかかる部位と一致している。またこれまでの解析から、OSTN の標的細胞は間葉系幹細胞であり、OSTN は骨系譜への運命決定に必要であると推測される。以上のことから、OSTN が宇宙での部位特異的な骨量減少の一端を説明できるのではないかと考えた。そこで本研究では、(1)「OSTN が荷重負荷駆動の新奇骨代謝メカニズムで機能すること」を明らかにし、(2)「OSTN が宇宙環境下での骨量減少を軽減すること」を検討する。





## 宇宙ストレス克服を目指した転写因子 Nrf2 の生理機能解析

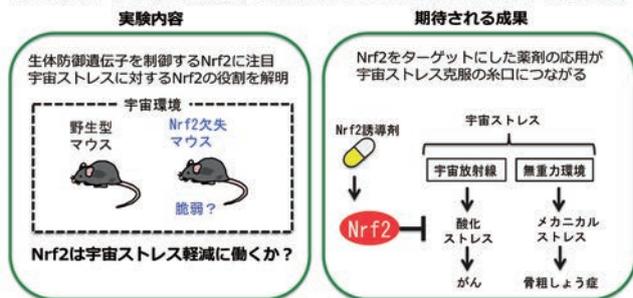
◎研究代表者／鈴木 隆史（東北大学大学院・医学系研究科・講師）  
●連携研究者／山本 雅之（東北大学大学院・医学系研究科・教授）

人類の宇宙進出が身近になった現在、私たちが宇宙環境に滞在した場合に直面する医学的リスクについて明らかにし、如何に宇宙滞在時のストレスを回避するか、その手法を開発することは重要な課題です。宇宙放射線に被ばくすると、活性酸素種（酸化ストレス）発生により DNA 障害や細胞死を引き起こします。微小重力は、細胞に機械的刺激（メカニカルストレス）を与えて、細胞内のシグナル伝達の乱れを引き起こします。私たちは、宇宙滞在時のストレスを克服するべく、一群の生体防御遺伝子の発現を制御する Nrf2 転写因子に注目した研究を計画しています。

これまでの研究から、Nrf2 欠失マウスは放射線や紫外線によるストレスに対して脆弱になること、また、Nrf2 が血流に基づくメカニカルストレスに対する応答や骨形成に影響することなどが明らかにされています。すなわち、宇宙放射線などに起因する酸化ストレスや微小重力による血管や骨などへのメカニカルストレスに対して、Nrf2 が防衛的に働くことが予想されます。私たちは、宇宙ストレスにおける Nrf2 の生理的貢献を明らかにするために、5 週間の宇宙滞在が Nrf2 欠失マウスに与える影響を調べ、宇宙環境におけるリスク軽減に Nrf2 誘導剤が有効であることを実証します。

宇宙滞在マウスから得られるデータは、ヒトの長期宇宙滞在や人類宇宙移住時に役立つとともに、現代の地上での骨量低下・筋萎縮などの加齢性疾患を克服するための方策として新たな応用・展開が期待されます。私たちは、地上での加齢性疾患の端緒を開くような Nrf2 を基軸とした概念の確立を目指します。

### 宇宙ストレスにおける環境応答型転写因子 Nrf2 の役割



・世界初、遺伝子ノックアウトマウスの国際宇宙ステーション「きぼう」長期飼育ミッション  
・酸化ストレスやメカニカルストレスによる宇宙ストレスへの適応戦略の開発は、長期宇宙滞在における健康維持に貢献します

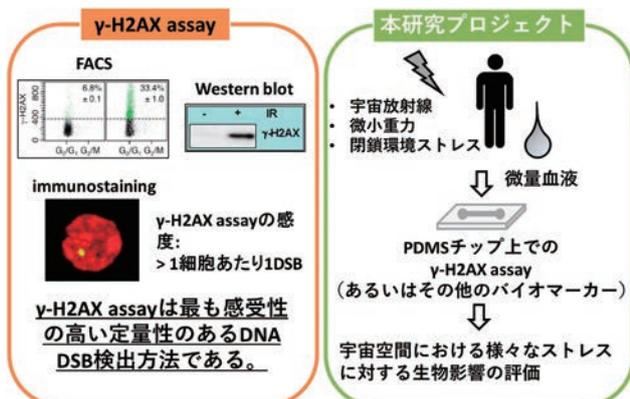


## 複合的宇宙リスク管理のための生物影響モニタリングシステムの構築

◎研究代表者／中村 麻子（茨城大学・理学部・教授）  
●連携研究者／鈴木 孝明（群馬大学大学院理工学府・准教授）

放射線被ばくは、宇宙線被ばくや医療被ばく、さらには福島原発事故に代表されるような予期せぬ放射線被ばくなど様々な場面において発生する可能性があり、線量評価による生体影響（発がんリスク、循環器疾患リスク、神経変性疾患リスク）評価の重要性が指摘されている。放射線被ばくの生体影響を評価する方法として、リン酸化型ヒストン H2AX ( $\gamma$ -H2AX) を用いた DNA 損傷モニタリング法がその高感度な検出感度からも期待されている。しかしその一方で、 $\gamma$ -H2AX アッセイを含めほとんどの影響評価アッセイは実験室ベースで行われることがほとんどであり、国際宇宙ステーションのような『現場』における解析作業はこれまで困難な現状である。

そこで本研究計画では、微量の血液サンプルからリンパ球を分離回収し、 $\gamma$ -H2AX による DNA 損傷検出を行う All-in-one 型 PDMS チップの完成・実装化を目指す。また、近年宇宙放射線が循環器疾患リスクを上昇させる可能性が示唆されたことから、循環器疾患リスク評価のためのバイオマーカーの確立が求められている。さらに、宇宙空間での微小重力環境が骨密度の低下や筋低下などを引き起こし、結果として様々な老化関連疾患が加速されることが懸念されている。放射線誘発の循環器疾患と、微小重力誘発の循環器疾患が同じメカニズムによって誘導されるかは不明だが、少なくとも宇宙空間において循環器疾患リスクが相乗的に上昇することは明白である。そこで、本研究では循環器疾患リスクに着目し、リスク評価のためのバイオマーカーの検討を行う。



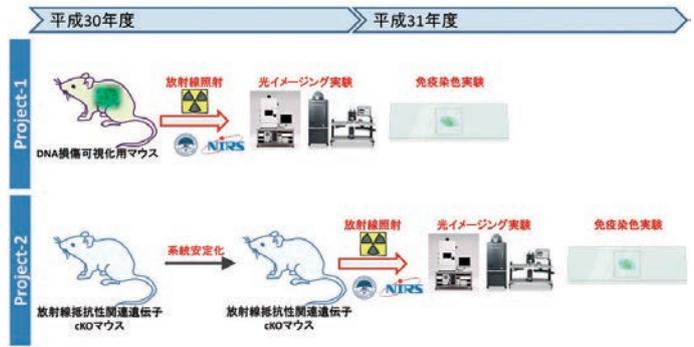


## 臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」

◎研究代表者／原田 浩 (京都大学大学院生命科学研究所・教授)  
 ●連携研究者／柿沼 志津子 (量研機構 放医研・部長(任常)) 中村 麻子 (茨城大学 理学部・教授)  
 鶴岡 千鶴 (量研機構 放医研・研究員(任常)) 小林 稔 (京都大学大学院生命科学研究所・特定研究員)  
 子安 翔 (京都大学大学院生命科学研究所・招聘研究員)

宇宙環境を積極的に活用しようとする試みは、単に居住空間の拡大のみならず、宇宙科学という複合的学術領域から新たな知見を得、それを「健康・長寿社会の実現」に昇華させる極めて重要な意味を持つ。そして究極的には、宇宙科学の発展は「持続可能な世界(持続可能な世界)の構築」に繋がると期待される。本研究で我々は、宇宙環境の利用で想定される諸問題の中から、宇宙放射線被曝を克服する礎を築く。

これまでの研究を通じて我々は、DNA 二重鎖切断部位を可視化できる遺伝子改変マウスを作成してきた。また、細胞の放射線抵抗性を誘導し得る新規遺伝子群を同定し、各遺伝子の臓器特異的コンディショナルノックアウト (cKO) マウスの作製を進めている。これらの成果を基盤に本研究では、(1) これらの遺伝子改変マウスに宇宙放射線を模した各種放射線を照射し、放射線に強い臓器と弱い臓器を、in vitro、in vivo 双方の実験を組み合わせて明らかにする。そして、「きぼう」利用フィジビリティスタディに対し、「当該マウスを用いて、宇宙放射線の生体影響を解析するプロジェクト」を申請する基盤を作る。また、(2) 放射線抵抗性関連遺伝子の cKO マウスに放射線を全身照射し、遺伝子ノックアウトによって個体レベルの放射線感受性が低下する臓器・組織を絞り込む。もって、個体レベルの放射線抵抗性・感受性を予測するために、放射線感受性関連遺伝子の発現レベルを解析すべき臓器と遺伝子を同定する。本研究を通じて、「放射線に強いヒトを予測・選別する手法の確立」と、「放射線被曝から防護すべき臓器の同定」を達成し、その成果を宇宙開発、及び医療行為等で生じる DNA 損傷から高感受性臓器を護る系に応用、もって健康長寿社会の実現に繋げる。

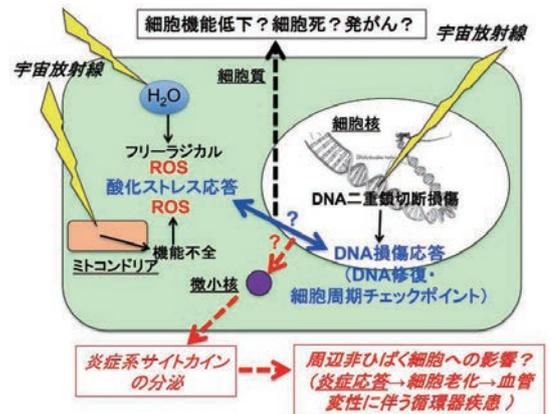


## 宇宙放射線による微小核形成を介した血管内皮細胞への影響

◎研究代表者／小林 純也 (京都大学大学院生命科学研究所・准教授)  
 ●連携研究者／林 幾江 (広島大学・医歯薬保健学研究所・助教)  
 阿武 久美子 (広島文教女子大学・人間科学部・准教授)

居住・産業活動を目的とした長期の宇宙空間の滞在では宇宙放射線に継続的に被曝するため、その生体影響が懸念される。宇宙放射線を構成する電離放射線は細胞核内のゲノム DNA に切断・損傷を生じさせるとともに、活性酸素種を蓄積して酸化ストレスを誘導する。宇宙滞在では多くの時間は適切に遮へいされた宇宙船・宇宙ステーション内で生活・作業することから比較的低い線量での長期被曝が考えられ、そのような状況下では DNA 損傷の発生はわずかとなり、ROS を介した生体影響が相対的に高まることが予想される。

比較的低い被曝線量での生体影響として原爆被曝者を対象とした研究から発がん影響が報告されてきたが、近年、炎症系サイトカインを介した循環器系疾患への影響にも注目が集まりつつある。高線量被曝で誘導される微小核 (DNA 修復異常で残存した染色体片から形成) の一部に cGAS が集積し、その活性化を介して炎症系サイトカインが発現、細胞外に分泌され、周辺細胞へ細胞老化 (恒久的増殖停止) を誘導すると報告された。また、宇宙放射線はいくつかの生物実験から微小核の形成が報告がされていることから、宇宙放射線被曝により微小核が形成され、その微小核が cGAS の活性化を介して発現・分泌誘導した炎症系サイトカインが周辺の非被曝細胞へ細胞老化を誘導し、結果として組織機能低下を起こす可能性が考えられる。それ故、本研究では宇宙長期滞在で起こりうる比較的低い線量の  $\gamma$  線、 $\alpha$  線照射による血管内皮細胞への cGAS 依存的な微小核形成を介した影響について検討し、血管内皮細胞に対する放射線影響の機構・その循環器系疾患への関与の可能性を明らかとし、宇宙長期滞在における宇宙放射線の循環器疾患へのリスク評価のための情報を提供することを目的とする。





## より安全な宇宙放射線被ばく管理に向けた 放射線感受性個人差の遺伝基盤の解明

◎研究代表者／宮本 達雄（広島大学 原爆放射線医科学研究所・准教授）  
●連携研究者／松浦 伸也（広島大学 原爆放射線医科学研究所・教授）  
阿久津 シルビア夏子（広島大学 原爆放射線医科学研究所・助教）

現在、我が国の宇宙飛行士の放射線被ばく管理は、国際放射線防護委員会（ICRP）の2007年勧告にしたがっています。しかし、現在の被ばく線量限度には、遺伝的な個人差までは考慮されていません。これまでの研究から、ヒト集団には遺伝的に放射線感受性が個人レベルで異なっていることが示されています。将来的には、放射線感受性の遺伝的な個人差に応じて被ばく線量限度が設定され、より安全な宇宙放射線被ばく管理が期待されています。

DNA修復遺伝子上の塩基配列変化（多型や変異）は、放射線感受性個人差を規定する遺伝因子として推察されています。しかし、放射線感受性は年齢、性別、喫煙や飲酒などの生活習慣に加えてヒト集団の遺伝的多様性といった交絡因子の影響を受けるため、放射線感受性の個人差を規定する遺伝因子の実体は不明な点が多いのが現状です。そこで本研究課題では、テーラーメイドな宇宙放射線被ばく管理に用いる放射線感受性個人差を判定する遺伝マーカーを創出することを目指した遺伝医学、機能ゲノミクス、放射線生物学研究を展開します。具体的には、均一な遺伝的背景をもつヒト培養細胞や実験動物（ネズミ）に「ゲノム編集技術」を用いて放射線感受性を規定する遺伝因子の候補配列を導入したモデル細胞・動物における低線量・低線量率放射線影響を、「染色体構造解析システム」を用いて高感度かつ定量的に評価します。広島大学原爆放射線医科学研究所に整備された低線量・低線量率放射線影響研究プラットフォームを活用して、「宇宙に生きる」ための遺伝学的な理解を推進したいと思います。



## 宇宙放射線影響解析を促進する多様な生物試料への 高精度マイクロビーム照射技術の開発

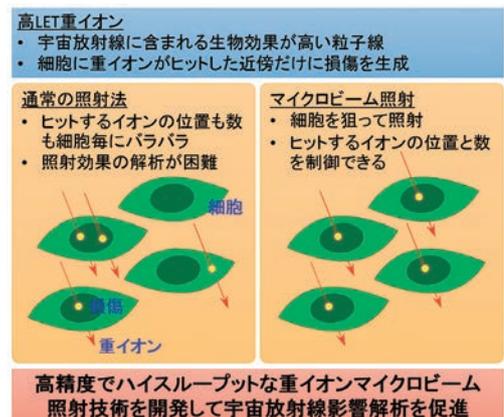
◎研究代表者／舟山 知夫（量研・量子ビーム科学研究部門・高崎量子応用研究所・上席研究員）  
●連携研究者／鈴木 芳代（量研・量子ビーム科学研究部門・高崎量子応用研究所・主幹研究員）

宇宙空間での有人活動では、地表では地球の磁場や大気で遮蔽されている高いエネルギーを持つ粒子による被曝が生じます。このうち銀河宇宙線に含まれている高エネルギー重イオンは、生物への照射効果が高いことで知られています。この重イオンは、粒子の通過する近傍に非常に高い線量を付与し損傷を生成する一方で、そこから数～10ミクロン程度離れたところには線量を全く付与せず損傷を与えません。そのため、重イオンが人の細胞にヒットした時の影響は、イオンが細胞のどこにヒットしたかに大きく左右されます。

この高エネルギー重イオンは加速器を用いて発生できるため、加速器からの重イオンを用いることでその生物影響の研究を行うことができます。しかし、重イオンの影響を解析するための照射実験を行うときに、通常の方法で照射すると、イオンが細胞にヒットする位置も数もランダムになってしまうため、照射の効果を正しく評価することができません。正確なヒット効果を評価するためには、細胞を狙って粒子を一つ一つ正確に制御して照射する必要があります。

量研・高崎研の集束式重イオンマイクロビーム装置は、細胞核の直径よりも小さい重イオンビームのスポットを形成し照射することができます。本研究では、この装置を用いて培養した細胞の一つ一つや小型のモデル生物の特定の部分を顕微鏡観察下で狙って高精度かつ高速に照射することで、重イオンのヒット効果の正確な解析を実現する技術を開発します。

この研究を通じて、宇宙空間での有人活動において生じる宇宙放射線被曝のリスクが正確に評価できるようになるのみならず、重イオンビームの医療応用である重粒子線がん治療の高度化への貢献も期待できます。



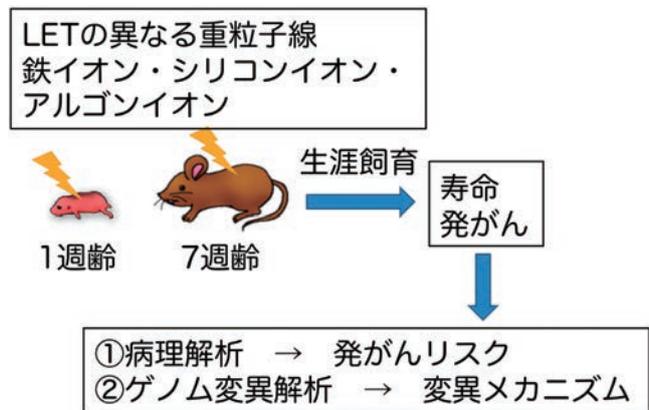


## 宇宙放射線被ばくによる発がんリスクの推定 ； 病理およびゲノム変異解析から

- ◎研究代表者／柿沼 志津子 (量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・部長)
- 連携研究者／森岡 孝満 (量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究総括)
- 臺野 和広 (量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究総括)
- 鶴岡 千鶴 (量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究員)
- 尚 奕 (量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究員)
- 甘崎 佳子 (量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究員)
- 鈴木 健之 (量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・博士研究員)

宇宙環境においては、地上とは異なる宇宙放射線を常に被ばくする。宇宙放射線は、陽子線、中性子線に加えて、鉄イオンなどの生物効果の高い重粒子放射線が含まれることが特徴である。放射線の生体影響については、原爆被爆者の疫学データから、線量と発がんリスクの関係が明らかにされている。しかし、線質の異なる混合放射線を低線量・低線量率で被ばくする宇宙環境における発がんリスクに関する十分なデータはまだない。宇宙空間における重粒子線の存在比率は少ないが、細胞を用いた重粒子線の影響解析から、細胞内を通過した鉄、またはシリコンイオンは、密度の高い傷跡を形成することが示されている。従って、重粒子線で生じる傷は、低LET放射線によって生成する傷とは大きく異なり、発がんといった生物影響は大きいと予想される。

本研究では、鉄イオン、シリコンイオン、またはアルゴンイオンを照射したB6C3F1マウスの終生飼育実験から得られたサンプルについて、①病理解析を行い各臓器の発がんリスクを求め、②発生したがんのゲノム変異解析を行うことで、LETの異なる重粒子線被ばくによる発がんリスクとゲノム変異メカニズムを新たに提示することを目的とする。

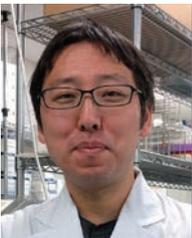
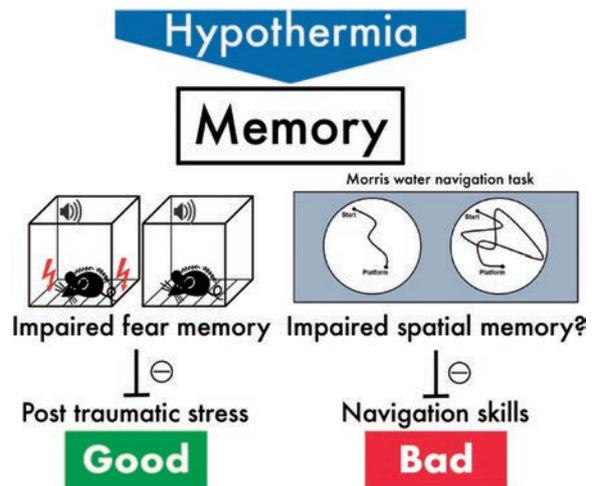




## Hypothermia as a risk factor for memory consolidation

◎研究代表者／Michael Lazarus (Principal Investigator, International Institute for Integrative Sleep Medicine, University of Tsukuba)

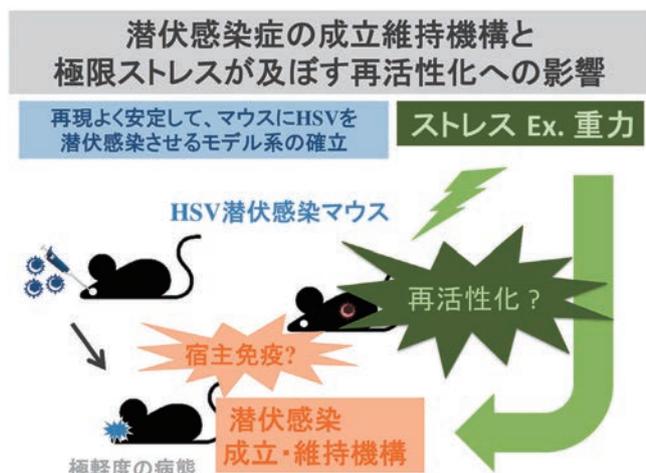
Hypothermia caused by hibernation, suspended animation, therapeutic hypothermia or cold environment has been suspected to adversely affect memory function, but the mechanisms linking body temperature and memory formation are poorly defined (Fig. 1). We discovered that activation of neurons in the preoptic area induces hypothermia and impairs fear memory. Therefore, we are investigating how the preoptic area neurons regulate the formation and consolidation of memories in the amygdala or hippocampus. We use intraperitoneal telemetry implants for the thermal detection of body temperature changes. Moreover, we determine “freezing” behavior after fear conditioning by foot shock as a measure of the memory of a traumatic event or the ability of mice to navigate in a water or radial arm maze as a measure of spatial memory. Specifically, we are investigating by using chemogenetic methods and in-vivo Ca imaging whether preoptic area neurons control fear memories in the amygdala, a well-known center in the brain for the expression of fear. We are also investigating whether the expression of fear can also be suppressed by pharmacologically or physically cooling the body of mice (e.g. hypothermia-inducing drugs or cold environment). Finally, we are investigating the risk of chemogenetic activation of preoptic area neurons or body cooling for hippocampus-dependent (i.e. spatial) memories.



## 宇宙開発の基盤となる潜伏感染症の横断的解析

◎研究代表者／加藤 哲久 (東大医科研・ウイルス病態制御分野・助教)  
 ●連携研究者／川口 寧 (東大医科研・ウイルス病態制御分野・教授)  
 有井 潤 (東大医科研・ウイルス病態制御分野・助教)  
 小柳 直人 (東大医科研・ウイルス病態制御分野・助教)

地球の人口の約 95%に、ヒトヘルペスウイルス (HHV) は潜伏感染していると考えられている。地球上では、HHV と人類の可塑性 (免疫) は平衡関係にあり、健康人が HHV により深刻な病態を引き起こすことは稀である。しかしながら、宇宙は潜伏感染ウイルスと人類の絶妙な平衡関係が破綻するリスクに富む空間であると予想される。また、宇宙飛行士の HHV 再活性化という事例を契機とし、アメリカ航空宇宙局は、宇宙飛行時、免疫系の変化を早期に察知するために、HHV 再活性化のモニタリングが有効であると報告している。したがって、宇宙開発上、HHV 再活性化状態の定量的かつ高感度な検査キットの確立や、HHV が潜伏感染を成立・維持させる機構、極限ストレス (重力、睡眠障害等) 下における潜伏感染症の推移に関する知見をあらかじめ蓄積することは重要な課題であると考えられる。しかしながら、一連の研究課題の大部分は未着手なままであった。そこで、本公募研究は代表的 HHV、単純ヘルペスウイルス (HSV) に注目する。HSV はマウス等の小動物において、ヒト病態を再現可能という希有な性質を有し、ウイルス潜伏感染症研究のモデルとして申し分ない。小動物における簡便な HHV 潜伏感染モデルを確立し、領域内共同研究を活かしつつ、定量的な HSV 検査試薬の開発、宿主免疫システムに着目した HSV の潜伏感染成立・維持機構の解明、さらには、極限ストレスや加齢ストレス下における HSV 潜伏感染の推移に関する知見の解明を目標とする。



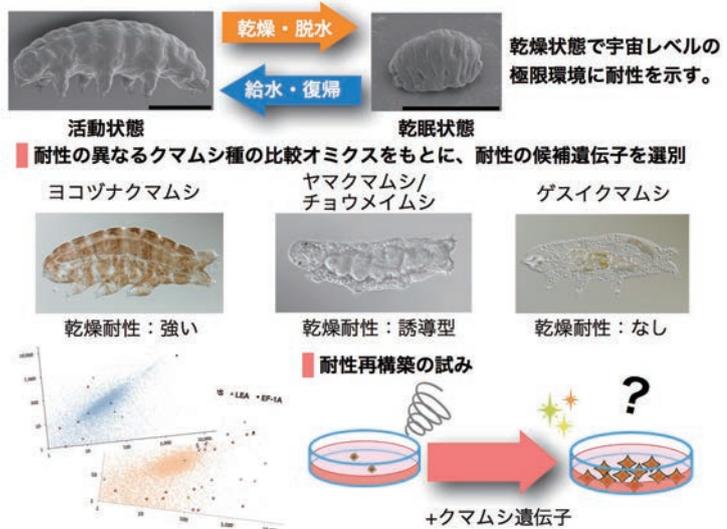


## 極限的環境ストレスから生体を守る分子実体の解明

◎研究代表者／國枝 武和 (東京大学 大学院理学系研究科・准教授)

複合的な環境ストレスに曝される宇宙に進出する上で、生物学的ストレスの回避・軽減は重要な課題である。クマムシは体長数百ミクロンの微小動物で、乾燥状態になることで様々な極限環境に高い耐性を示し、宇宙空間に曝露されても生存した初めての動物である。私達のこれまでの研究から、クマムシは様々な生体分子をストレスから保護あるいは修復促進する独自のメカニズムを持つことが示唆され、新規な耐性分子の宝庫と期待されているが、その分子的な実体には不明な点が多い。

本研究課題では、脳も備える多細胞動物でありながら、様々な環境ストレスに高い耐性を示すクマムシを材料に、宇宙レベルの環境ストレスから生体を保護する分子メカニズムの解明を目指す。これまでに蓄積された耐性の異なる4種のクマムシの各種オミクス（ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム）を詳細に比較解析するとともに、細胞分画データやケミカルによる阻害データを活用して耐性に関わる遺伝子・タンパク質候補を選別し、耐性能力に必須な遺伝子群を同定する。さらに同定した遺伝子群が耐性に寄与するメカニズムの解明を進めるとともに、他種の動物培養細胞などにおける耐性の再構築を試みる。

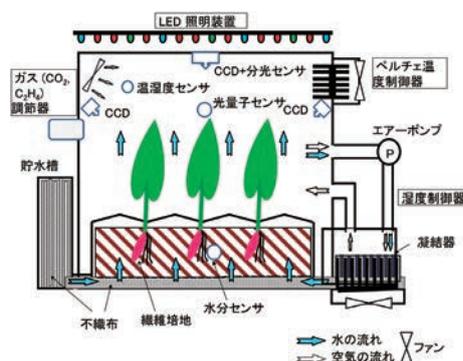


## 長期有人宇宙活動での生命・健康維持に必須となる物質循環型植物工場の設計指針確立

◎研究代表者／北宅 善昭 (大阪府立大学生命環境科学研究科)  
●連携研究者／矢野 幸子 (JAXA)  
平井 宏昭 (大阪府立大学生命環境科学研究科)

宇宙開発において、ヒトが長期にわたって宇宙船、宇宙ステーション、あるいは月や火星の基地などに滞在する時に、人間の生存に不可欠な食料生産、空気や水の浄化、物質リサイクルなどを閉鎖環境下で行う閉鎖生態系生命維持システム (Controlled Ecological Life Support System、以下 CELSS (セルス)) を構築する必要がある。CELSS では基本的に、ヒトを含む動物の呼吸により排出される CO<sub>2</sub> は植物の光合成で吸収・固定され、その時に発生する O<sub>2</sub> が動物の呼吸に利用される。また、動物の排泄物や植物の食用にならない部分は、酸化されて水と CO<sub>2</sub> およびその他の無機物に変換されるので、その酸化に必要な O<sub>2</sub> の供給および発生する CO<sub>2</sub> の吸収も植物の光合成に依存することになる。また飲用水には、植物からの蒸散水を凝縮して用いる。したがって CELSS では、食料生産機能に加えて、ガス処理機能や水処理機能をもつ植物栽培システムの構築が重要課題となる。

このシステムの中核となる装置は物質循環型の植物工場であり、精密な環境制御の下で植物を育成でき、制御環境要素の逐次モニタリング、発芽から栄養・生殖成長を含む植物生育全段階における形態形成、ガス交換、水収支などの情報を個体あるいは組織レベルで自動モニタリングできる。この装置の設計指針を確立し、小型プロトタイプを ISS に搭載して、宇宙環境の植物影響を細胞から個体、さらには個体群レベルで評価するとともに、宇宙での食料生産を実証することを目指している。



宇宙で物質循環・自給自足の人間生存環境を創るための CELSS における物質循環型植物栽培装置の小型プロトタイプ



## 疑似宇宙環境における基本的生命現象の可視化

◎研究代表者／阪上—沢野 朝子（理研・脳神経科学研究センター・細胞機能探索技術研究チーム・研究員）  
●連携研究者／吉田 崇将（東洋大学・理工学部・助教）

「宇宙に生きる」事象において、細胞の増殖、分化、移動などどのような時空間パターンで起こるのか？ 計画班で開始している試みに便乗し、**蛍光プローブ**発現細胞や動物（マウス・ゼブラフィッシュ）を**地球・宇宙環境**実験に応用するべく連携を図る。大きく異なる環境で**蛍光プローブ**が提供する情報を収集することで、宇宙規模で基本的生命現象の理解が収束するのを狙う。

平成 28 年度公募参画から引き続き、我々が開発した細胞周期可視化プローブ：**Fucci** (Cell 2008, Mol. Cell 2017) のノウハウを生かし、様々な生命基本現象を可視化する**蛍光プローブ**の開発を行う。酸化ストレスプローブ、オートファジープローブ、炎症プローブ、代謝プローブ、カルシウムプローブなどは、理研・細胞機能探索技術研究チーム（宮脇敦史チームリーダー）で作製されたものを導入、本領域内への提案を続ける。

本領域で理解をめざす 3 つの要素のうちのふたつ「無重力」「宇宙環境リスク」について実験の提案を行う。**疑似微小重力環境**下で生命現象の進行を理解・議論することを目的に、「**モバイル蛍光顕微鏡**」を完成させる。また、**宇宙放射線被曝疑似実験**等により、細胞が受けるダメージについて、上述**プローブ**をもちいて解析する。

本研究で得られる知見を元に、基本的生命現象に関して仮説を立てる。それらを検証するために、**ISS 実験**の公募プロジェクトへの参加を検討する。

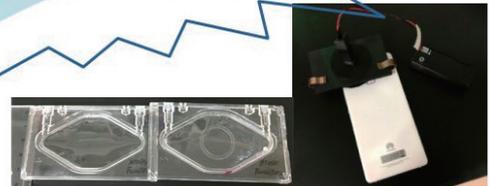
Fucci(CA) fully labels the G1 phase with sharp boundaries and distinguishes S and G2 phases.



“宇宙環境”  
実験

可変重力環境  
宇宙放射線被曝疑似実験

“地球環境”  
実験



## ▶ (A01-1) 研究交流報告

平成 29 年 3 月 13 日 (月) ~ 平成 29 年 3 月 24 日 (金)

◎研究代表者 / 瀬原 淳子 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

2017年3月、国際支援を受けて、ドイツ・フランスを訪問した。

私たちの新学術「宇宙に生きる」の国際連携として、ヨーロッパとの連携を強化する目的、これまでの共同研究を展開する目的、そして新たな共同研究を模索する、と言う3つの目的に基づいて、次のような研究拠点を訪れた他、発生生物学に関する日独合同学会に出席した。

## (1) ドイツ航空宇宙センター Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR)

ケルンを拠点とするドイツの宇宙開発を担う政府機関で、欧州宇宙機関 (ESA) と密接なつながりを持つ (註: JAXA と DLR は、2018年2月 戦略的連携のため機関間協定を締結した)。今回は、その中において、我々の研究上最も関連がある The DLR Institute of Aerospace Medicine を訪問し、ドイツでの宇宙医学・生物学研究の現状、我々の新学術研究の紹介と、共同研究・連携の可能性に関する話し合い、研究所の施設見学、などを行った。もっとも印象に残るのは、建物・施設が立派であったことである。写真は、静まり返った閉鎖環境施設 (DLR のマークが見える)、そして部屋いっぱいの遠心装置で、顕微鏡や人を遠心することができる装置 (写真2) である。若手・学生のインターンシップなどを通じて交流を強化しよう、と言う結論となった。個人的にも、小型魚類を用いて耳石を研究している Ralf Anton 博士に耳石研究や技術について伺うことができ、大きな収穫であった (写真3は、宿泊地ケルンのシンボルである大聖堂。夜も見学することができた)。



## (2) マールブルグ大学 Philipps-Universität Marburg での講演とディスカッション

マールブルグ大学は500年近い伝統を誇り、第一回ノーベル生理学・医学賞を受賞したベーリング (Emil Adolf von Behring) が教授をしていた由緒ある大学である。自らの講演の後、招待して下さった、炎症細胞の挙動制御に関する共同研究者 Juerg Barstch 教授や近隣の研究室の研究者らと密なディスカッションをすることができた。さらに講演会に出席しておられたスイスで活躍する宇宙科学研究者 Cora Thiel 博士を紹介していただくことができた。写真は Barstch 教授と、彼に連れて行ってもらったお城とそこに置かれた赤いハイヒールのモニュメントである。マールブルグは、グリム童話で有名なグリムを輩出したことでも有名で、このモニュメントもそれを象徴するもの。



(3) 学会出席 日独発生生物学会ジョイントミーティング (北ドイツの港町 Kiel にて開催) に出席し、神経筋シナプス形成に関する発表と、関連情報の収集を行なった。

## (4) 共同研究者訪問

最後に、パリパスツール研究所 (Institute Pasteur) を訪問し、共同研究者、酒井大史博士 (現愛媛大学 助教) と筋幹細胞に関するディスカッションを行なった。

全体として、大変有意義な国際研究交流を行うことができた。

▶ (A03-2) 様々な線質、線量率の宇宙放射線の急性影響

平成30年1月15日(月)～平成30年1月31日(水)

● 研究協力者／池田 裕子 群馬大学 未来先端研究機構 海外ラボトリー (Dr. Held ラボ)

新学術領域「宇宙に生きる」国際共同研究加速基金の支援を受け、米国テキサス州の Prairie View A&M University (CRI/RaiSE) で研究打ち合わせ、および NASA 主催の Workshop への参加・成果発表を通して、分野を超えた様々な専門家と情報交換をして参りました。

A03-2 班 (研究代表者：高橋昭久教授) の研究テーマである放射線と微小重力の複合影響の解明を加速するには、検出感度の高い解析手法が不可欠です。今回の派遣では、染色体異常解析技術を駆使した放射線影響研究の第一人者であり、海外共同研究者の Megumi Hada 博士 (Prairie View A&M University) の下で、安定的なデータを取得するために重要なサンプリングのノウハウをはじめ、解析過程を直接ご指導いただく機会を得ました。派遣にあわせて送付した我々のヒト線維芽細胞のサンプルについて、Cytovision/FISH システムを用いた染色体異常解析を実施していただいたところ、1G 環境下で照射した細胞と比較して、3D クリノスタットによる疑似微小重力下で炭素線 (もしくは X 線) 照射した場合、サンプルの状態が悪いことが分かりました。この結果を受けて実施した共同研究計画の打ち合わせを基に線量の再検討を含め、さらなる複合影響の解明に励みたいと思います。Prairie View A&M University では、セミナーの機会もいただき、講演後は生物学だけでなく物理学の研究者らとも有意義なディスカッションをすることができました。

米国南部に位置するテキサス州は、1月でも日本と比較して温暖な気候であることが知られているのですが、ちょうど私が到着した翌日から寒波の襲来による降雪で、いくつもの高速道路が凍結のため完全閉鎖し、空港もキャンセルが相次ぐなど、現地の方々にとっても稀だという厳戒態勢を経験いたしました。当初予定されていた NASA/JSC の Honglu Wu 博士のラボへの訪問および招待セミナー講演についても、Wu 博士や Hada 博士をはじめ多くの方々にギリギリまで調整していただいたのですが、残念ながらこの寒波で中止になってしまいました。

さらに、不測の事態として米国政府が閉鎖し、NASA Human Research Program Investigator's Workshop (2018年1月22日-25日、テキサス州ガルベストン島) の開催が直前まで危ぶまれました。演者の変更等あったものの無事 Workshop は開催され、本研究プロジェクトに関する成果を審査形式 (Graduate Student/Postdoctoral Poster Competition) の中、ポスター発表してきました。NASA はもちろんのこと、有人宇宙開発や宇宙環境の生物影響研究に携わる研究者や技術者が数多く集まる Workshop において、海外の若手研究者の積極的かつ個性あふれる発表姿勢に負けずに、我々の強みを売り込むことができたのではないかと思います。今回、NASA の掲げる 2030 年代の有人火星探査に向けた、最前線の宇宙医学・生物学研究の発表を間近で見聞きすることができました。印象的だったのは多くの研究者が宇宙長期滞在と循環器疾患の関連に着目した研究を進めていることでした。ラボへの訪問は叶いませんでしたが、Workshop 会期中には、Wu 博士と疑似微小重力研究について意見交換し、研究動向を知ることができました。海外研究者とのフランクな議論から学んだ多くのことや、貴重な経験を通して得られたネットワークを今後の研究に活かし、さらなる発展につなげていきたいです。

海外派遣の機会を与えてくださいました国際活動支援班の先生方、Hada 博士をはじめ親身のご指導とサポートをしてくださった多くの方々に、心から感謝申し上げます。



セミナー講演後の筆者と Premkumar Saganti 博士 (Prairie View A&M University)。



解析技術をご指導いただいた Prairie View A&M University の先生方と筆者。Megumi Hada 博士 (左から2番目)、Jordan Rhone 氏 (左から3番目)、Andrew Beitman 氏 (左から5番目)



疑似微小重力研究について意見交換する筆者と Honglu Wu 博士 (NASA/JSC)。

## ▶ (A01-1) 重力変化を含む力学的ストレスに対するメカノセンシング機構

平成30年2月6日(火)～平成30年2月18日(日)

◎研究代表者／**成瀬 恵治** 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科  
**森松 賢順** 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科

平成30年2月10日から平成30年2月24日の間、「宇宙に生きる」国際活動支援班海外派遣の支援の下、米国 University of Illinois at Chicago, Marine Biological Laboratory (MBL)、Boston University, Stanford University での研究打ち合わせ並びに、62st Annual Meeting of the Biophysical Society での本研究プロジェクトに係る研究内容の発表と情報交換を実施した。本報告書内にて、派遣での実施状況の報告を行う。2/10は、シカゴにある University of Illinois at Chicago ではPIとして活躍されている研究者と日米の研究情勢と研究方推進方法について主にご教授賜り、本研究プロジェクトの推進方針を再考する機会を頂いた。2/11,12には MBL にて Rudolf Oldenbourg 博士(写真(a))と、2/13には Boston University にて Béla Suki 博士と、本研究プロジェクトに掛かる研究内容の発表と情報交換を実施した。特に MBL では、20年以上前に開発された偏向遠心顕微鏡を実際に触れることができ、本機器の性能に感嘆した。この偏向遠心顕微鏡の安定性などの技術は、本プロジェクトで開発されている重力負荷顕微鏡の改良に大きく貢献すると考える。また、国際的に活躍してきた細胞生物物理学者 井上信也先生が開発された偏光顕微鏡(シンヤスコープ)に直に触れることができ、生命学研究者の端くれとして、感無量であった。

その後、米国西海岸へ移動し、Stanford University, Chemical Engineering にて、共同研究者でかつ報告者の前PIである Alexander Dunn 並びに、他の Faculty member と本プロジェクトに関わる議論と重力負荷顕微鏡の構築への助言を頂いた(写真(b))。さらに西海岸滞在中に、サンフランシスコで開催された62st Annual Meeting of the Biophysical Society にて本研究プロジェクトに係るポスター発表と情報収集を実施した。研究発表では、多くの研究者が本研究プロジェクトに興味を持ち、本研究プロジェクトの重要性を再認識した。微小重力顕微鏡の開発に携わる研究者達と意見交換ならびにネットワークの構築ができ、本研究プロジェクトの今後の進捗に重要となると考える。

最後に、今回海外での研究推進の機会を与えていただいた国際活動支援班の皆様に感謝したい。また、今後も本研究プロジェクトの完遂に向けて研究を進めていきたいと考える。



(a) MBL にて Rudolf Oldenbourg 博士との偏向回転顕微鏡について議論を実施した。

(b) Stanford University にて Alexander Dunn 博士(中央)との共同研究の打ち合わせを実施した。

▶ (A01-1) 重力変化を含む力学的ストレスに対するメカノセンシング機構

平成30年2月10日(土)～平成30年2月24日(土)

◎研究代表者／成瀬 恵治 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

2018年2月10日より24日まで、「宇宙に生きる」国際活動支援班海外派遣の支援により、米国にて様々な研究者の方々とディスカッションを行いました。その内容を簡単にご報告させていただきます。

(1)University of Illinois at Chicago

塚崎博士にお会いしました。イメージングに関するプロジェクトへの御教授を賜るとともに、海外での研究活動についてなど様々なお話をして頂きました。

(2)Boston University

Biomedical Engineering 教授の Béla Suki 博士の研究室を訪問しました。Suki 教授は細胞活動におけるメカノストレスの影響について研究されており、細胞へのメカノストレスを制御するシステムの構築の方法を御教授頂きました。また、研究室でセミナーを行う機会を頂き、発表・ディスカッションをさせて頂きました。

(3)Mechanobiology Symposium

今回の学会では大学院生の中心のポスターセッションが行われ、活発な意見交換を行うことが出来ました。ここでも、細胞へのメカノストレスを制御する新たなシステムについての知見を得ることが出来ました。

(4)Stanford University

Chemical Engineering において、Alexander Dunn 博士を訪問し、発表・ディスカッションをさせて頂きました。

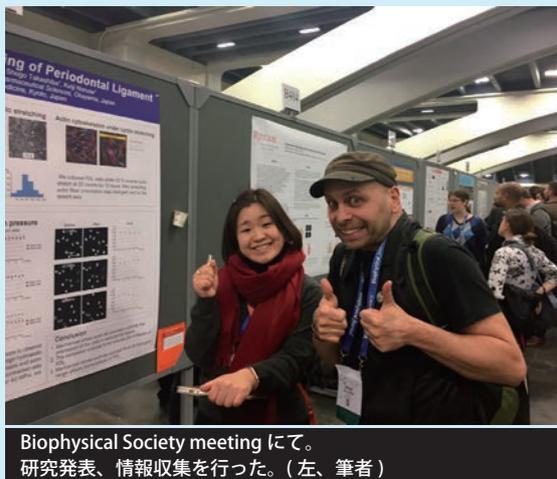
(5)Biophysical Society meeting

今回の学会では自身の研究発表を行うとともに、本研究に関わる情報収集を行いました。多くの研究者の方々と意見交換を行いました。

最後になりましたが、このような機会を与えて下さった関係者の方々に感謝致します。この経験や交流を生かし、これからの宇宙研究の発展に貢献できるよう努めていきたいと思っております。



Boston University にて。  
右端が Dr. Béla Suki、左端が筆者。



Biophysical Society meeting にて。  
研究発表、情報収集を行った。(左、筆者)

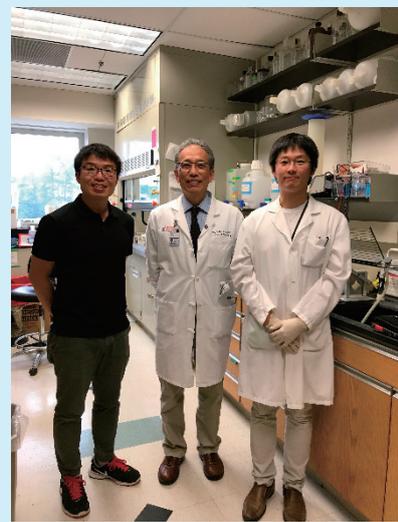
▶ (A02-2) 重力変化による自律神経系の可塑：前庭系－延髄 C1 神経細胞連関へのアプローチ

平成 30 年 5 月 24 日 (木) ～ 平成 30 年 6 月 10 日 (日)

◎研究代表者／**安部 力** 岐阜大学大学院医学系研究科 神経統御学講座生理学分野

私は、新学術領域「宇宙に生きる」の国際活動支援班として、2018年5月24日から6月10日までアメリカ合衆国に行かせていただきました。今回の訪問先は、バージニア州シャーロットビル(5月24日～6月1日)とテキサス州ヒューストン(6月1日～6月10日)の2都市でした。

シャーロットビルでは、バージニア大学の Dr. Mark D. Okusa と Dr. Patrice G. Guyenet の研究室を訪問しました。私は 2014 年から 2016 年の 2 年間、Dr. Okusa ラボと Dr. Guyenet ラボで多臓器連関(脳と免疫細胞)の研究を行っていました。留学期間中に、延髄の C1 ニューロンが自律神経系を介する抗炎症効果に重要な役割を持つことを明らかにしました(Abe et al., Nat Neurosci. 2017)。帰国後も共同研究は続いており、現在は、感覚神経刺激による抗炎症作用と C1 ニューロンとの関係を明らかにする研究を行っています。今回の訪問では、Dr. Okusa ラボに留学中の田中真司先生と実験を行っていました。朝から晩まで、ひたすらマウスの中枢にウイルスベクターや薬液を投与する手術を行っていました。また空いている時間には、Dr. Guyenet のラボメンバーとディスカッションを行い、多くの貴重なコメントをいただきました。今回の実験はひとつひとつが非常に時間のかかるものですが、連日朝から晩まで付き合ってくくださった田中真司先生には非常に感謝しております。また、大雨のせいで Dr. Okusa の家が床下浸水になり、その片づけで忙しいのに



左から筆者, Dr Okusa, 田中真司先生。

も関わらず、空いている時間に進捗状況を聞きに来てくださるなど非常に親切にいただきました。

ヒューストン NASA では、岐阜大学の森田啓之教授が研究代表である「長期宇宙滞在により引き起こされる耳石前庭機能障害評価(Labyrinth)」の研究を行いました。平衡機能(バランス機能)には、内耳にある耳石器(球形嚢と卵形嚢)と三半規管がセンサーとして重要です。Labyrinth の研究は宇宙飛行士を対象にした研究で、宇宙に行く前と後で、平衡機能に関わる各センサーの機能がどのように変化するか、またそのリカバリーを長期にわたり評価しています。この実験はまだ始まったばかりで、これから被験者数を増やしていく予定です。まだまだ先は長いですが、非常に有用なデータが出ることを期待しています。

今回の訪問を通じて、国際交流を通じて行う共同研究の重要性を改めて認識することができました。この経験や交流を生かして、これからの宇宙研究の発展に貢献できたらと思います。最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてくださった関係者の方々に厚く御礼を申し上げます。



左から筆者, Dr Guyenet, 田中真司先生。実験の打ち上げにて。

▶ (B01) 低体温誘導の記憶へのリスクと可逆性

招聘期間：平成29年6月1日 ~ 平成29年8月31日

◎研究代表者／**Michael Lazarus** 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

招聘者：Dr. Qi Xu (Department of Physiology, Anhui Medical University)

招聘場所：WPI-International Institute for Integrative Sleep Medicine, University of Tsukuba

From June 1, 2017 to August 31, 2017. Dr. Qi XU from the Department of Physiology, Anhui Medical University, was working with Associate Professor Michael Lazarus at the WPI-International Institute for Integrative Sleep Medicine, University of Tsukuba.

Dr. Xu focuses on the neuronal circuits by which the brain regulates the body temperature, cognitive functions, and even the sleep and wakeful consciousness. Employing the innovative genetically or chemically engineered systems (optogenetics and chemogenetics), he wants to find out the neuronal circuits of defined sets of neurons with neurobehavioral and electroencephalographic outcomes in behaving animals.

Astronauts suffer serious health risks, such as insomnia and core body temperature increase while in space, and which could be putting their lives in danger. Previous studies found that the astronauts' core body temperature increases by roughly 1 °C on long-duration missions. An elevated body temperature impairs physical and cognitive performance, and on average astronauts get less than six hours sleep a night on orbiting space shuttles, which may even induce a mild state of systemic inflammation.

The nucleus accumbens (NAc) comprises a contingent of neurons specifically expressing the postsynaptic  $A_{2A}$ -receptor ( $A_{2A}R$ ) subtype making them excitable by adenosine, the endogenous  $A_{2A}R$  agonist endowed with powerful sleep-promoting properties. Dr. Xu and colleagues manipulated NAc  $A_{2A}R$ -expressing neurons by using both optogenetics (for an acute activation) and chemogenetics (for a long-lasting activation), activation of  $A_{2A}R$ -expressing neurons in NAc promotes slow-wave sleep by increasing the number and duration of episodes (Fig. 1). And they found that the role in sleep played by  $A_{2A}R$ -expressing neurons within NAc core is mediated by their inhibitory projections to GABAergic ventral pallidum neurons. Finally, their results showed that in presence of positive stimuli (tasty food, female littermates), animals spent likely more time awake in depend of time in slow-wave sleep.

**Reference:** Yo Oishi, Qi Xu, Lu Wang, Bin-Jia Zhang, Koji Takahashi, Yohko Takata, Yan-Jia Luo, Yoan Cherasse, Serge N. Schiffmann, Alban de Kerchove d'Exaerde, Yoshihiro Urade, Wei-Min Qu, Zhi-Li Huang, Michael Lazarus. Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nature Communications*, doi: 10.1038/s41467-017-00781-4.

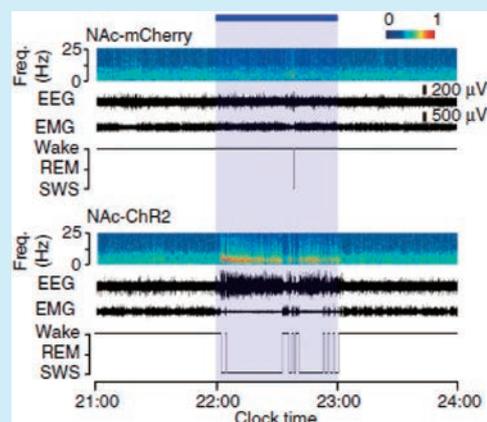


Fig.1 Optogenetic stimulation of  $A_{2A}R$  neurons in the NAc evoked a rapid and robust sleep response.

▶ (A03-1) 低フルエンス粒子放射線の動物個体への影響と生体の適応に関する多面的解析

招聘期間：平成29年6月1日～平成29年8月31日

◎研究代表者／藤森 亮 国立研究開発法人量研機構放医研 (NIRS/QST)

招聘者：DLR team: Dr. Bahar Djouiai (visiting scientist, Co-I) & Dr. Ralf Moeller (PI)

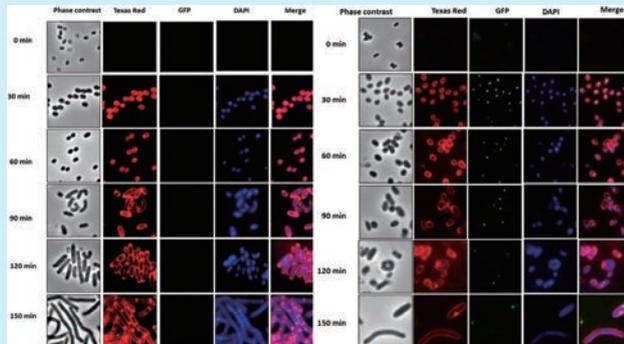
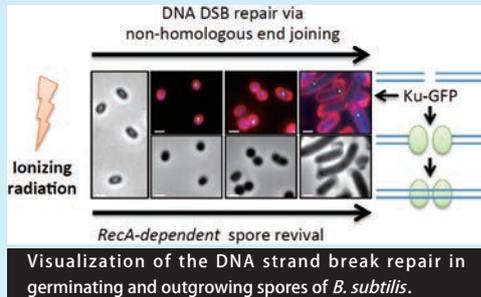
招聘場所：German Aerospace Center (DLR), Institute of Aerospace Medicine, Radiation Biology Department, Space Microbiology Research Group, Cologne (Germany)

Experiment / project name: Visualization of the DNA strand break repair by non-homologous end joining and homologous recombination in low and high LET irradiated *Bacillus subtilis* spores (insight-REPAIR) [HIMAC Project no. 15J410]

Beam time (date and heavy ions):

- 1) January 26<sup>th</sup>, 2018 (22:00 – 30:00 (10:00 p.m. – 06:00 a.m.)), Argon Ar 500 MeV/n (LET 90 keV/μm)
- 2) January 28<sup>th</sup>, 2018 (22:00 – 28:00 (10:00 p.m. – 04:00 a.m.)), Helium He 150 MeV/n (LET 2 keV/μm)
- 3) January 30<sup>th</sup>, 2018 (22:00 – 30:00 (10:00 p.m. – 06:00 a.m.)), Iron Fe 500 MeV/n (LET 200 keV/μm)

Aim and scope of experiment: *In-depth knowledge regarding the biological effects of the radiation field in space* is required for assessing radiation risks to humans in space. To obtain this knowledge, microorganisms, plants, and animals have been studied as radiobiological model systems in space and at heavy ion accelerators on the ground. In a variety of space experiments, spores of *Bacillus subtilis* have been used as biological dosimeters at the μm scale to determine radial biological efficiency along the trajectories of individual HZE particles. DNA double-strand breaks (DSBs) are the most severe type of damage induced by HZE particles in microorganisms. Microorganisms possess several mechanisms to repair DNA DSBs induced by HZE particles. Because high energy charged particles (HZE) particles are considered as important components among the cosmic rays, causing high levels of radiobiological damage, studies on biological effects of HZE particles of GCR in space as well as of accelerated heavy ions at ground based facilities are useful for the estimation of the biological influences of space radiation environments. In insight-REPAIR it is aimed to gain new insights in activity, speed and accuracy of non-homologous end joining (NHEJ)- and RecA-mediated recombinational repair during the germination in time-lapsed manner using fluorescence microscopy (e.g., foci kinetic analysis).



Activity of non-homologous end joining (NHEJ)-mediated repair using fluorescent microscopy.

Highlight results: Spore survival data altogether suggest that both Ku and RecA play an active role in spore recovery after irradiation with He or Fe ions, but how these processes are regulated is poorly understood. To gain insight into the mechanisms that influence the selection of NHEJ and how this process is regulated during spore revival, the fates of Ku-GFP (initial player in NHEJ) and RecA-YFP (central player in HR) were studied upon spore revival. To study the role of Ku and RecA in the presence of pre-existing DSB, mature spores were exposed to heavy ion radiation, and upon synchronizing revival time-course microscopy was employed to track Ku-GFP or RecA-YFP variants. After irradiation mature ku-gfp spores showed survival curves similar to wild-type, indicating the presence of a functional protein fusion. Ku-GFP foci were located in the center of the spore core, where the DNA is found.

Upon exposure to an array of molecules that trigger germination, the spore undergoes rehydration. A characteristic step ensuing with spore rehydration is the transition from a phase-bright to a phase-dark spore, which can be observed by phase contrast microscopy. After the phase-transition, no morphological change was evident 60 min into spore revival (germination and ripening period), but at 90 min into revival, cell and nucleoid size increased (outgrowth period). Ku-GFP foci formation was observed in spores treated with all tested doses of He ions and increased dose-dependently. When mature spores were exposed to a dose of 100 Gy, which only reduced ~20% spore viability, Ku-GFP formed a discrete focus in ~27% of ripening spores (30 min). The number of DSBs when mature spores were exposed to 100 Gy of He ion radiation is unknown. Ku-GFP foci formation peaked at 60 min (~43%) to decrease at later times (bell-shaped curve), suggesting that Ku activity and/or recruitment to DSBs was positively (during ripening) and negatively (during outgrowth and transition to vegetative cells) regulated by unknown (a) factor(s).

Here, we propose that NHEJ is favored for DSB repair in the absence of replication, provided that Ku levels are high. By contrast, low Ku and increased RecA levels contribute to recombination-dependent DNA replication. Additional work on the precise level of the heavy ion irradiation-induced spore DNA damage is required to obtain a complete understanding on spore resistance to space radiation.

▶ (A03-1) 低フルエンス粒子放射線の動物個体への影響と生体の適応に関する多面的解析

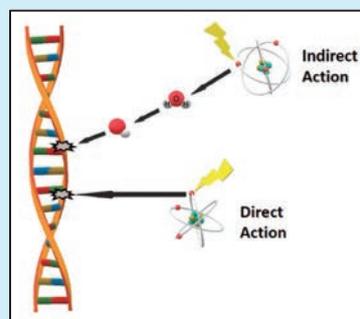
招聘期間：平成29年6月2日 ～ 平成29年7月5日

◎研究代表者／藤森 亮 国立研究開発法人量研機構放医研 (NIRS/QST)

招聘者：Dr. Dylan Buglewicz (Colorad State University, U.S.A)

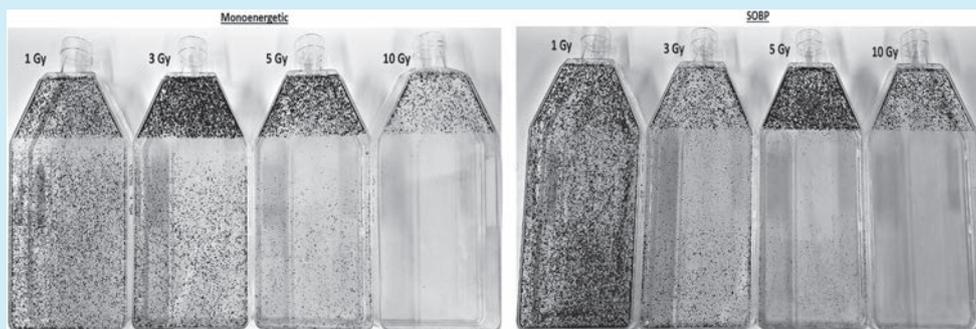
Over the last month here at NIRS we have conducted experiments utilizing the carbon ion beam (June 20) as well as the iron ion beam (June 13). Our experiments have investigated the radiosensitizing effects of the transition metals copper or cobalt on purified double stranded DNA (dsDNA) and purified single stranded DNA (ssDNA) as well as on cell survival using the Chinese hamster ovary (CHO) cell line. Furthermore, we have investigated how these effects may vary when irradiated via carbon ion or the iron ion beams under consistent initial dosages.

The premise behind these experiments comes from how ionizing radiation can induce DNA damage, as it can work directly or indirectly. Direct action, in which ionizing radiation is believed to be most responsible for inducing dsDNA breaks, this involves ionizing secondary electrons being produced by the incident radiation that then cleaves the chemical bonds. Indirect action involves the incident radiation produces free radicals, hydroxyl radicals, via ionization of the surrounding water molecules that results in DNA damage. However, these hydroxyl radical formations are not only unique to radiation, the hydroxyl attack from the radiolysis of water is identical to that of spontaneously occurring biological events.



We thus postulated that incorporation of a transition metal would increase this indirect action of the high LET carbon ion beam, therefore enhancing the beams ability to induce DNA damage. The addition of a transition metal, such as copper or cobalt, would do so via the Fenton reaction. The Fenton reaction involves the oxidation of the transition metal to create a hydroxyl radical and a hydroxide ion, thus increasing the concentration of the hydroxyl radical formation within the cell.

We have also investigated how the biological lethal dose distribution may vary when irradiated with the monoenergetic or spread out Bragg peak (SOBP) carbon ion beam in a variation to the commonly used clonogenic cell survival assay technique we have developed that has allowed us to incorporate the entirety of the carbon ion beams length in a single system to evaluate how the survival fractions change at different depths in our cell culture flasks. This technique will help determine the lethal dose range in which the monoenergetic and SOBP carbon ion beam can induce cell death at increasing initial dosages. Moreover, this technique will allow us to investigate how far past the Bragg peak the effects of the carbon ion nuclear fragmentation tail is capable of inducing cell death.



▶ (A03-1) 低フルエンス粒子放射線の動物個体への影響と生体の適応に関する多面的解析

招聘期間：平成29年6月1日 ~ 平成29年8月31日

◎研究代表者／藤森 亮 国立研究開発法人量研機構放医研 (NIRS/QST)

招聘者：DLR team: Dr. Nikea J. Ulrich (visiting scientist, Co-I) & Dr. Ralf Moeller (PI)

招聘場所：German Aerospace Center (DLR), Institute of Aerospace Medicine, Radiation Biology Department, Space Microbiology Research Group, Cologne (Germany)

Experiment / project name: Determination of the collaborative efforts and interaction of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET radiation induced damage in *Bacillus subtilis* spores (CO-REPAIR) [HIMAC Project no. 17J422]

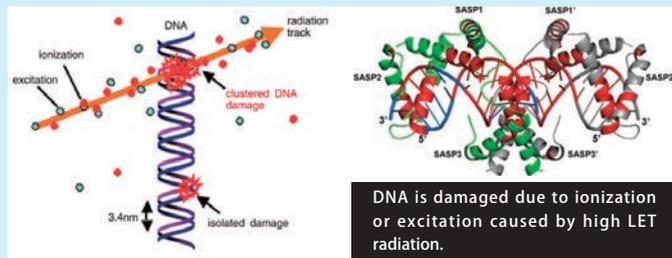
Beam time (date and heavy ions):

- 1) June 21<sup>st</sup>, 2018 (22:00 – 30:00 (10:00 p.m. – 06:00 a.m.)), Helium He 150 MeV/n (LET 2 keV/μm)
- 2) June 25<sup>th</sup>, 2018 (22:00 – 30:00 (10:00 p.m. – 06:00 a.m.)), Iron Fe 500 MeV/n (LET 200 keV/μm)

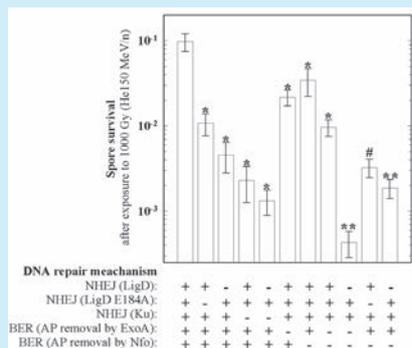
Aim and scope of experiment: All terrestrial organisms have evolved mechanisms to maintain genomic integrity in the face of extreme environmental stresses. One class of microorganisms (the so-called extremophiles) is known to survive extreme environmental (and even extraterrestrial) conditions including of high doses of ionizing radiation. The results reinforced the notion that survival after high doses of ionizing radiation does not depend on a single mechanism or process, but instead is multifaceted. Many identified genes affect either DNA repair or the cellular response to oxidative damage. However, contributions by secondary and even tertiary mechanisms or pathways involved in other key physiological processes are also evident.

Within the research project CO-REPAIR is aimed to study the several DNA repair mechanisms (e.g., spore photoproduct lyase (SP lyase), nucleotide excision repair (NER), base excision repair (BER), recombinational repair (HR), DNA integrity scanning protein (DisA), phosphodiesterase activity, translesion synthesis (TLS), transcription-coupled repair (TCR), interstrand cross-link (ICL) repair, mismatch repair, MMR) as single knockout cell lines as combined with an additional mutation in NHEJ.

A major focus will lay on the identification of the collaborative and supporting efforts of other DNA repair mechanisms in the process of NHEJ as the major DNA double strand break (DSB) repair pathway. With this project, spores of *Bacillus subtilis* 168 (from wild-type and selected knockout mutants) will be used to systematically analyze their impact in spore survival, germination and outgrowth behavior (e.g., DPA release) and repair kinetics (e.g., DNA DSB repair).



DNA is damaged due to ionization or excitation caused by high LET radiation.



Spore survival of LigD E184A (catalytic residues responsible for the ligation activity of LigD in NHEJ), ΔLigD (DNA repair polymerase/ligase, NHEJ), ΔKu (DNA-end-binding protein, NHEJ), ΔExoA (apurinic / apyrimidinic endonuclease, BER), ΔNfo (spore-specific AP endonuclease IV, BER) deficient strains after exposure to 1000 Gy of He particle irradiation (150 MeV/n, LET: 2.2 keV/μm). \* significant different than the wild-type, \*\* significant different than the ΔLigD and ΔExoA-Nfo strains, # significant different than the LigD E184A strain (P value of 0.05).

Highlight results: Our first preliminary data show that DNA repair mutant spores, lacking in both non-homologous end joining (NHEJ) and base excision repair (BER), are more sensitive to He particle radiation than the respective single (NHEJ or BER) repair-deficient strain.

The absence of ExoA and/or Nfo in deletion mutant strains of *B. subtilis* sensitized the spores to He radiation that damage spore DNA through generation of AP sites and strand breaks, suggesting that BER should be active to repair the lesions during spore germination and outgrowth that have accumulated during spore dormancy. The action of these AP endonucleases on AP sites renders a gap; accomplishment of AP site repair would require a polymerization step to close the gap with a ligase activity to seal the final nick. Here LigD could potentially participate in BER since this enzyme has shown to efficiently fill a single nucleotide gap on AP-DNA. The ligation functions of LigD could be necessary and sufficient for 'short patch' BER of AP sites during spore germination and outgrowth together with the *B. subtilis* AP endonucleases Nfo and/or ExoA. Therefore, the bacterial LigD complex had been exclusively involved in the repair of DSB through the NHEJ pathway; the results presented here are suggestive of a potential participation of this protein in bacterial BER as well. Altogether, our first results suggest that the role of the ATP-dependent ligase domain is not restricted to the final strand closure after HZE particle irradiation and paving the way to future works aimed to decipher the interplay with other DNA repair proteins of the NHEJ and/or BER pathway after irradiation. The research project CO-REPAIR is designed to provide new insights in interaction and teamwork on spore-specific and universal DNA repair mechanisms. Previous studies have indicated that in both pro- and eukaryotic cells or under highly scavenging conditions mimicking those for ROS scavenging in the cell, one fourth of the lesions induced in DNA by low LET radiation can be ascribed to direct effects increasing up to 80% for high LET particles. Lethal and mutagenic effects induced by ionizing radiation are thought to be the result of DNA damage caused during the course of irradiation. Spore DNA resides in the innermost spore compartment, the core, and dormant spores of *B. subtilis* possess a complex arsenal of protective attributes in the core. Spore DNA damage can also be repaired during germination via a number of different pathways; however there has been no systematic study of the relationship and "teamwork" between different DNA repair mechanisms in spores' resistance to low and high LET radiation.

▶ (A03-1) 低フルエンス粒子放射線の動物個体への影響と生体の適応に関する多面的解析

招聘期間：平成29年6月1日 ~ 平成29年8月31日

◎研究代表者／藤森 亮 国立研究開発法人量研機構放医研 (NIRS/QST)

招聘者：DLR team: Dr. Felix M. Fuchs (visiting scientist, Co-I) & Dr. Ralf Moeller (PI)

招聘場所：German Aerospace Center (DLR), Institute of Aerospace Medicine, Radiation Biology  
Department, Space Microbiology Research Group, Cologne (Germany)

Experiment / project name: Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation (STARLIFE project) [HIMAC Project no. 13J301]

Beam time (date and heavy ions):

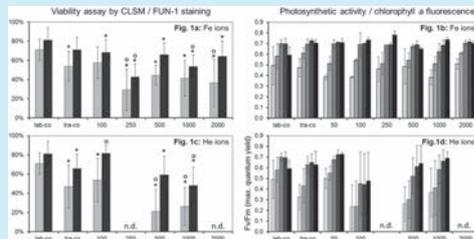
- 1) July 4<sup>th</sup>, 2017 (22:00 – 30:00 (10:00 p.m. – 06:00 a.m.)), Argon Ar 500 MeV/n (LET 90 keV/μm)
- 2) July 5<sup>th</sup>, 2017 (22:00 – 30:00 (10:00 p.m. – 06:00 a.m.)), Helium He 150 MeV/n (LET 2 keV/μm)

Aim and scope of experiment: The majority of experiments on microorganisms in space were performed using Earth-orbiting robotic spacecraft, human-tended spacecraft or space stations. In-depth knowledge regarding the biological effects of the radiation field in space is required for assessing the radiation risks in space. *To obtain this knowledge, microorganisms and different biomolecules have been studied as radiobiological model systems in space and at heavy ion accelerators on the ground.* The proposed research project STARLIFE is aimed to compare the response of astrobiological model systems (i.e., archaea, bacteria, lichens, viral and fungal species as well as selected biomolecules), which have been and/or will be in previous, ongoing or intended future space experiments, to heavy ion irradiation experiencing in space. The STARLIFE project is an international consortium of different research groups coordinated by DLR's Astrobiology Research Group. With this project, selected astrobiological model systems will be exposed under identical conditions to low and high LET heavy ions. Since the advent of space flight, the ability of microorganisms to survive exposure to outer space conditions e.g. parts of the galactic cosmic rays has been investigated to examine the following questions: How far can we stretch the limits for life (metabolism and growth or survival)? Is interplanetary transport of microorganisms by natural processes feasible? To what extent does the space environment sterilize spacecraft during interplanetary travel between planets?

The aim of the STARLIFE group is to investigate the responses of different astrobiological model systems to the different types of ionizing radiation (X-rays, γ-rays, heavy ions) representing major parts of the galactic cosmic radiation spectrum. Low- and high-energy charged particle radiation experiments have been conducted at the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) facility at the National Institute of Radiological Sciences (QST/NIRS) in Chiba, Japan. All samples were exposed under identical conditions to the same dose and qualities of ionizing radiation (i) allowing a direct comparison between the tested specimens and (ii) providing information on the impact of the space radiation environment on currently used astrobiological model organisms.

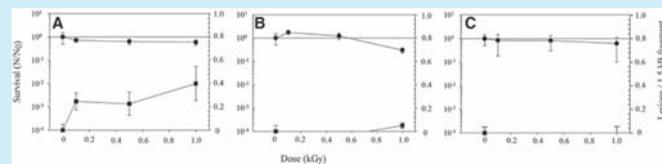
Selected results and overview of STARLIFE

The objective of STARLIFE was to study the responses of different model systems to increased doses of heavy ions, mimicking representatives of the HZE component of galactic cosmic radiation. They included six irradiations with heavy ions at the HIMAC facility of the QST/NIRS, using helium (150 MeV/n), argon (500 MeV/n), and iron (500 MeV/n), covering an LET range in water from 2 to 200 keV/μm and doses up to 3 kGy. Highlight results: The STARLIFE campaign complements the results of the LIFE experiments at the EXPOSE-E facility on the International Space Station by testing the **model organism *Xanthoria elegans*** on its resistance to hazardous radiation that might be accumulated during long-term space exposure. Since previous astrobiological experiments were mostly performed with **anhydrobiotic lichen**, these experiments will **broaden our knowledge on the correlation of physiological state and astrobiological stressors.**



Metabolic activity and photosynthetic quantum yield (QY) of *Xanthoria elegans* after irradiation. Iron ions (a, b), and helium ions (c, d). Left panels: mean percentage (±SD) of metabolically active cells in irradiated samples and untreated controls achieved by live/dead staining.

Three **halophilic archaea**, *Halobacterium salinarum* NRC-1, *Halococcus hamelinensis*, and *Halococcus morrhuae*, have been exposed to different regimes of simulated outer space ionizing radiation. Exposure to 1 kGy of argon or iron ions at the HIMAC did not lead to a detectable loss in viability; only after exposure to 2 kGy of iron ions a decline in survival was observed. This research presents novel data on the **survival and genetic stability** of three halophilic archaea following exposure to simulated **outer space radiation**.



Survival (CFU) and relative lesions per 1.5 kb DNA of (A) *Hcc. hamelinensis*, (B) *Hbt. salinarum* NRC-1, and (C) *Hcc. morrhuae* following exposure to Ar ions up to 1 kGy were evaluated. Organisms were incubated for 7 days (*Hbt. salinarum* NRC-1) or 14 days (*Hcc. morrhuae* and *Hcc. hamelinensis*), respectively. The y axis on the left shows survival (filled circles), and the y axis on the right refers to relative lesions induced in 1.5 kb DNA fragments (filled squares).

▶ 活 動 報 告

2017年度 **第二回**全体会議

**開催日** 2017年3月8～9日

**開催場所** 岡山大学鹿田キャンパス

**議事概要**

平成27年度に設立された本領域も3年が経過し、前半の公募研究班との連携プロジェクトもひとまず終了。今回の全体会議では、主に公募研究班との2年間の共同研究の成果報告、今後の研究展開、そして中間評価後の2年間の活動に向けて「宇宙に生きる」の新たな道筋を探りました。この会議では、成瀬先生のご配慮により、岡山大学の「Junko Fukutake Hall」（レーブル美術館分館をも手掛けた、世界的建築家ユニットSANAAがデザインした多目的ホール）で開催されました。ガラス張りの大変すばらしいホールで、気持ち良く今後の宇宙に生きるを議論することができました。



2018年度 **第一回**全体会議

**開催日** 2018年5月21～22日

**開催場所** 一橋講堂

**議事概要**

本領域も後半戦に突入。新たに本領域に加わった公募研究班員らと一堂に会しての初めて会議を開催しました。本会議では、まず領域アドバイザーの浅島先生、向井先生から激励のお言葉を頂き、総勢41班（30公募班）の全班員の団結を確認しました。そして、残りの2年間の各班の研究計画、ならびに新たな共同研究の立案等を議論し、「宇宙に生きる」の後半戦をスタートいたしました。



2018年度 **若手「夏合宿」**の開催

**開催日** 2018年7月26～27日

**開催場所** 群馬県伊香保温泉

**議事概要**

群馬大学 高橋昭久班 吉田由香里研究協力者にホストしていただき、「ポスト新学術を考える」をテーマに、「宇宙に生きる」第三回若手夏の合宿が、宇宙惑星居住科学連合若手の会との合同で、



開催されました。伊香保

温泉を会場とし、参加者約50名の盛会となりました。中間評価を終えて、これからの後半期間において、どのように研究を発展させていくべきかが、2日間にわたり、活発に議論されました。また今回より、優秀演題賞として、古川賞とアンドロメダ賞（向井千秋賞）が創設され、厳正な審査の結果、下記2名の若手研究者が受賞されました。おめでとうございます。

古川賞：京都大学ウイルス・再生医科学研究所 博士課程 Choi Minyong さん（瀬原班）

アンドロメダ賞（向井千秋賞）：群馬大学大学院 医学系研究科 修士課程 脇畑 庄人さん（高橋昭久班）

**補足**

ニュースレター2号30頁に掲載した写真は、培養後21日目の海馬成熟神経細胞を抗ドレブリン抗体（clone M2F6, 群馬大学神経薬理学教室）で染色した様子である。同教室 Puspitasari A 先生からご提供いただいた。ドレブリンの詳細は、HP（<http://neuro.dept.med.gunma-u.ac.jp/>）参照。

（A03-2班：吉田由香里，群馬大学）

▶ 新学術領域研究「宇宙に生きる」2018年度名簿

領域代表者	古川 聡	宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・上席研究開発員
1) 総括班	岩崎 賢一 瀨原 淳子 高橋 昭久 長瀬 博 那須 正夫 成瀬 恵治 根井 充	日本大学 医学部・教授 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所・教授 群馬大学 重粒子線医学推進機構・教授 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・特命教授 大阪大谷大学 薬学部・客員教授 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科・教授 量子科学技術研究開発機構 (QST) 放射線医学総合研究所 人材育成センター・センター長
		東谷 篤志 東北大学 大学院生命科学研究所・教授 東端 晃 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・主任開発員 日出間 純 東北大学 大学院生命科学研究所・准教授 古川 聡 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・上席開発員 松崎 一葉 筑波大学 大学院医学医療系・教授 森田 啓之 岐阜大学 大学院医学系研究科・教授

2) 計画研究班

	研究代表者	研究分担者	研究協力者
A01-1	成瀬 恵治 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科・教授	高橋 賢 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科・助教 曾我部 正博 名古屋大学 医学系研究科 (研究院)・特任教授	小林 剛 名古屋大学 医学系研究科 (研究院)・講師
A01-2	東谷 篤志 東北大学 大学院生命科学研究所・教授	東端 晃 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・主任研究開発員	佐藤 修正 東北大学 大学院生命科学研究所・准教授
A01-3	瀨原 淳子 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所・教授	佐藤 文規 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所・特定助教	
A02-1	岩崎 賢一 日本大学 医学部・教授	小川 洋二郎 日本大学 医学部・准教授 柳田 亮 日本大学 医学部・兼任講師 田子 智晴 日本大学 医学部・助手 大平 宇志 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・研究開発員	倉住 拓弥 日本大学 医学部・専修研究員 加藤 智一 日本大学 医学部・専修研究員 大屋 直子 日本大学 医学部・客員研究員 小西 透 日本大学 医学部・大学院生 (博士課程) 篠島 亜里 日本大学 医学部・研究医員 鈴木 孝浩 日本大学 医学部・教授 前田 剛 日本大学 医学部・准教授 廣瀬 倫也 日本大学 医学部・助手 近藤 裕子 日本大学 医学部・助教
A02-2	森田 啓之 岐阜大学 大学院医学系研究科・教授	上田 陽一 産業医科大学 医学部・教授 梶 博史 近畿大学 医学部・教授 村谷 匡史 筑波大学 医学医療系・准教授 岩崎 真一 東京大学 医学部附属病院・准教授	安部 力 岐阜大学 大学院医学系研究科・准教授
A02-3	松崎 一葉 筑波大学 医学医療系・教授	笹原 信一郎 筑波大学 大学院医学医療系・准教授 大井 雄一 筑波大学 大学院医学医療系・助教 道喜 将太郎 筑波大学 大学院医学医療系・助教 堀 大介 筑波大学 大学院医学医療系・助教 斉藤 環 筑波大学 大学院医学医療系・教授 井上 夏彦 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・主任研究開発員	大滝 優 筑波大学 大学院人間総合科学研究科・修士 Christina-Sylvia Andrea 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 高橋 司 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 白木 渚 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 池田 有 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 池田 朝彦 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 泉 龍太郎 日本大学 大学院総合社会情報研究科・教授
A02-4	長瀬 博 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・特命教授	船戸 弘正 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・教授 徳山 薫平 筑波大学 体育系・教授 北川 博之 筑波大学 計算科学研究センター・教授 小久保 利雄 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・教授 松田 千米 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・主任研究開発員	梅村 雅之 筑波大学 計算科学研究センター・教授 佐藤 誠 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・教授 大藏 倫博 筑波大学 体育系・准教授 柳沢 正史 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・教授
A02-5	古川 聡 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・上席研究開発員	緒方 克彦 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・総括開発員 鈴木 豪 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・主任医長	井上 夏彦 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・主任研究開発員 大平 宇志 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・研究開発員 松田 千米 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・主任研究開発員 相山 怜子 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・研究開発員 秋元 茉莉 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・研究開発員 阿部 高志 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・准教授
A03-1	根井 充 量子科学技術研究開発機構 (QST) 放射線医学総合研究所 人材育成センター・センター長	王 冰 QST 放射線医学総合研究所 放射線影響研究部・チームリーダー 勝部 孝則 QST 放射線医学総合研究所 放射線影響研究部・主任研究員 中島 徹夫 QST 放射線医学総合研究所 放射線影響研究部・チームリーダー 丸山 耕一 QST 放射線医学総合研究所 福島再生支援本部・主任研究員 藤森 亮 QST 放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部・チームリーダー	二宮 康晴 QST 放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター・主任研究員 田中 薫 QST 放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター・主任研究員 劉 翠華 QST 放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター・主任研究員 Guillaume Vares 沖縄科学技術大学院大学・研究員
A03-2	高橋 昭久 群馬大学 重粒子線医学推進機構・教授	日出間 純 東北大学 大学院生命科学研究所・准教授	吉田 由香里 群馬大学 重粒子線医学研究センター・助教 池田 裕子 群馬大学 未来先端研究機構・研究員 寺西 美佳 東北大学 大学院生命科学研究所・助教 泉 正範 東北大学 学際科学フロンティア研究所・助教 Anggraeni Puspitasari 群馬大学 未来先端研究機構・助教
A03-3	那須 正夫 大阪大谷大学 薬学部・客員教授	谷 佳津治 大阪大谷大学 薬学部・教授 堀 克敏 名古屋大学 大学院工学研究科・教授 一條 知昭 大阪大学 大学院薬学研究所・助教 杉田 隆 明治薬科大学 薬学部・教授 横村 浩一 帝京大学 大学院医学研究科・教授 山崎 丘 帝京大学 医療共通教育研究センター・講師 山口 進康 大阪大学 大学院薬学研究所・准教授 内井 喜美子 大阪大谷大学 薬学部・助教 中谷 肇 名古屋大学 工学研究科・講師	嶋津 徹 日本宇宙フォーラム 宇宙利用事業部・主任研究員 山口 進康 大阪健康安全基盤研究所・衛生化学部・総括研究員 見坂 武彦 大阪大学 薬学部・准教授 張 音美 明治薬科大学 薬学部・特任研究員 川井 眞好 姫路獨協大学 薬学部・准教授 佐藤 一朗 帝京大学 医療共通教育研究センター・講師

3) 公募研究班

	研究代表者	連携研究者
A01	小椋 利彦 東北大学 加齢医学研究所・教授	
	高橋 秀幸 東北大学 生命科学研究所・教授	小林 啓恵 東北大学 生命科学研究所・助教
	高橋 智 筑波大学 医学医療系・教授	工藤 崇 筑波大学 医学医療系・准教授 濱田 理人 筑波大学 医学医療系・助教
	道上 達男 東京大学 大学院総合文化研究科・教授	
	檜井 栄一 金沢大学 医薬保健研究域薬学系・准教授	
	湊元 幹太 三重大学 大学院工学研究科・准教授	奥村 克純 三重大学 大学院生物資源学部・教授 瀧口 金吾 名古屋大学 大学院理学研究科・講師 吉川 研一 同志社大学 生命医科学部・教授 剣持 貴弘 同志社大学 生命医科学部・教授
	二川 健 徳島大学 大学院医歯薬学研究所・教授	西良 浩一 徳島大学 大学院医歯薬学研究所・教授 平坂 勝也 長崎大学 海洋未来イノベーション機構・准教授 岸本 幸治 徳島大学 生物資源学部・講師 中尾 玲子 徳島大学 大学院医歯薬学研究所・講師 内田 貴之 徳島大学 大学院医歯薬学研究所・助教
	茶谷 昌宏 昭和大学 歯学部歯科薬理学講座・助教	高見 正道 昭和大学 歯学部歯科薬理学講座・教授 工藤 明 昭和大学 歯学部歯科薬理学講座・客員教授 / 東京工業大学 ものづくり教育研究支援センター・特命教授
	川上 浩一 国立遺伝学研究所 初期発生研究部門・教授	田辺 秀幸 国立遺伝学研究所・博士研究員 小谷 友里 国立遺伝学研究所・博士研究員
	秋山 泰身 理化学研究所 生命医科学研究センター・チームリーダー	
富田 拓郎 自然科学研究機構 生命創成探求センター・助教	西田 基宏 自然科学研究機構 生命創成探求センター (生理研)・教授 西村 明幸 自然科学研究機構 生命創成探求センター (生理研)・特任助教	
A02	篠原 正浩 国立障害者リハビリテーションセンター・室長	高橋 智 筑波大学 医学医療系・教授 芝 大 宇宙航空研究開発機構・主任研究開発員 森田 啓之 岐阜大学 大学院医学系研究科・教授 澤田 泰宏 国立障害者リハビリテーションセンター研究所・部長
	三枝 理博 金沢大学 医薬保険学総合研究科・教授	前島 隆司 金沢大学 医薬保険学総合研究科・准教授
	前川 洋一 岐阜大学 大学院医学系研究科・教授	森田 啓之 岐阜大学 大学院医学系研究科・教授 高島 康弘 岐阜大学 応用生物科学部・准教授
	安部 力 岐阜大学 大学院医学系研究科・准教授	森田 啓之 岐阜大学 大学院医学系研究科・教授
	大神 信孝 名古屋大学 大学院医学系研究科・講師	矢嶋 伊知朗 名古屋大学 大学院医学系研究科・講師 加藤 正史 名古屋工業大学 大学院電気電子工学科 准教授
	河野 史倫 松本大学 大学院健康科学研究科・准教授	森田 啓之 岐阜大学 大学院医学系研究科・教授
	高野 晴子 国立循環器病研究センター研究所・上級研究員	千葉 彩乃 国立循環器病研究センター研究所・上級研究員
A03	鈴木 隆史 東北大学 大学院医学系研究科・講師	山本 雅之 東北大学 大学院医学系研究科・教授
	中村 麻子 茨城大学 理学部・教授	鈴木 孝明 群馬大学 大学院理工学府・准教授
	原田 浩 京都大学 大学院生命科学研究所 がん細胞生物学分野 京都大学 大学院生命科学研究所 附属放射線生物研究センター・教授	柿沼 志津子 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・部長 中村 麻子 茨城大学 理学部・教授 鶴岡 千鶴 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・研究員 小林 稔 京都大学 放射線生物研究センター・特定研究員 子安 翔 京都大学 大学院生命科学研究所・招聘研究員
	小林 純也 京都大学 大学院生命科学研究所 がん細胞生物学分野 京都大学 大学院生命科学研究所 附属放射線生物研究センター・准教授	林 幾江 広島大学 医歯薬保健学研究所・助教 阿武 久美子 広島文教女子大学 人間科学部・准教授
	宮本 達雄 広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター・准教授	松浦 伸也 広島大学 原爆放射線医科学研究所・教授 阿久津 シルビア夏子 広島大学 原爆放射線医科学研究所・助教
	舟山 知夫 量子科学技術研究開発機構 量子ビーム科学研究部門・上席研究員	鈴木 芳代 量子科学技術研究開発機構 量子ビーム科学研究部門・主幹研究員
	柿沼 志津子 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 (NIRS) 放射線影響研究部・部長	森岡 孝満 NIRS 放射線影響研究部・主幹研究員 鶴岡 千鶴 NIRS 放射線影響研究部・研究員 尚 奕 NIRS 放射線影響研究部・研究員 甘崎 佳子 NIRS 放射線影響研究部・研究員 臺野 和広 NIRS 放射線影響研究部・主任研究員
	ラザルス ミハエル 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	坂口 昌徳 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構・准教授
	加藤 哲久 東京大学 医科学研究所 ウイルス病態制御分野・助教	川口 寧 東京大学 医科学研究所 ウイルス病態制御分野・教授 有井 潤 東京大学 医科学研究所 ウイルス病態制御分野・助教 小柳 直人 東京大学 医科学研究所 ウイルス病態制御分野・研究員
	國枝 武和 東京大学 大学院理学系研究科・准教授	
B01	北宅 善昭 大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科・教授	平井 宏昭 大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科・准教授 矢野 幸子 JAXA・有人宇宙技術部門・主任研究開発員 / 学術政策研究所・特別研究員
	阪上-沢野 朝子 理化学研究所 脳神経科学研究センター・研究員	吉田 崇将 東洋大学 理工学部 生体医工学科・助教

4) 領域アドバイザー 浅島 誠 東京大学名誉教授  
向井 千秋 東京理科大学副学長

5) 事務局 網川 恵理香 宇宙航空研究開発機構・事務支援職員  
野原 有希子 宇宙航空研究開発機構・事務支援職員

編集後記

新学術領域研究「宇宙に生きる」は、創設4年目を迎え、新たな公募班員も加わり、いよいよ後半戦がスタートしました。本号では、新たに加わった公募班員の研究内容紹介を中心に編集しました。次回は、新たな共同研究の成果・活動等を中心に紹介したいと思います。なお、本ニュースレターに関しての掲載希望、ご意見などありましたら、「Living in Space News Letter」編集企画担当・日出間 (j-hidema@ige.tohoku.ac.jp) までご連絡ください。(J.H.)



**科学研究費助成事業新学術領域研究**

「宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」

国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門 気付

〒 305-8505 茨城県つくば市千現 2-1-1 筑波宇宙センター

問合せ先 / Tel 050-3362-5434 ・ 6154

領域ホームページ / <http://www.living-in-space.jp/>