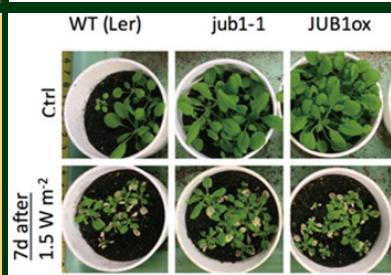
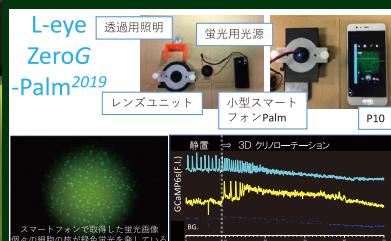


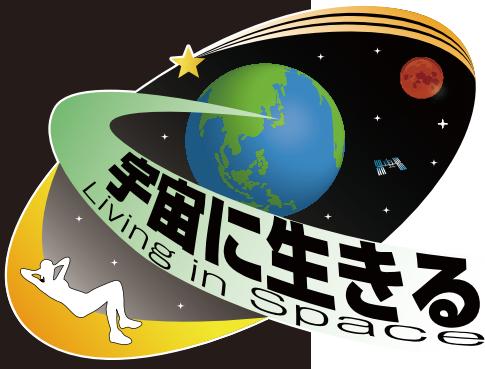
2020 | 05
NEWS LETTER

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
- ▶ 計画研究班・成果報告 03
- ▶ 公募班・成果報告 13
- ▶ 海外若手派遣報告 30
- ▶ 領域名簿・編集後記 41

表紙について

- ▶ 上 / 「2019年度若手夏合宿 in 徳島」集合写真
- ▶ 左中 / 若手海外派遣・栗木麻央（京大・ウイルス研）(p30 参照)
- ▶ 右中上 / 若手海外派遣・倉住拓弥（日大・医）(p31 参照)
- ▶ 右中下 / モバイル蛍光顕微鏡 (p29 参照)
- ▶ 左下 / 根の水分屈性メカニズム (p13 参照)
- ▶ 右下 / 若手海外派遣・Gonul Dundar（東北大・生命）(p36 参照)

領域代表
あいさつ



新学術領域研究「宇宙に生きる」 成果取りまとめにあたり

こんにちは、領域代表の古川聰と申します。

医師かつ宇宙飛行士である私は 2011 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不調、宇宙放射線被ばく、微生物リスク、等々。「これらは相乘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?」との問い合わせから、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と願い、新学術領域研究チームの結成を決意しました。2015 年度から開始した新学術領域研究「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、2 年目の 2016 年度から公募研究班 28 班、4 年目の 2018 年度からは公募研究班 30 班(うち 16 班は継続) が加わりました。

この間、2017 年 3 月(東京)と 2019 年 3 月(京都)に 2 回の国際シンポジウム開催などで、新しい研究領域を開拓してきました。研究面では、当初の 3 つの計画組織 A01、A02、A03 の縦串に加え、さらに有機的にオーバーラップする横串の階層性、「睡眠・覚醒一生体リズム」、「メンタルストレス」、「脳一循環系」、「骨一運動」、「免疫系一微生物」、「生命維持一物質生産」、「重力一メカノ応答」、「代謝変化」、「筋一萎縮」、「宇宙放射線一損傷」を連携体制のコアとしました。これらを 3 つのサブ項目 (1) 重力影響による「骨・筋・前庭・循環系・免疫機能の恒常性維持と破綻」、(2) 閉鎖環境による「睡眠・心身の恒常性維持と破綻」、(3) 微生物や宇宙放射線など外部環境リスクによる「生体の恒常性維持と破綻」に再編成して連携体制を強化し、共同研究を推進しました。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を進めてきました。総じて、ストレスの多様性とそれらが複雑に生命現象に及ぼす効果について研究し、オミックス解析や可視化技術を用いてその制御のダイナミクスの解明を通して、宇宙生命科学・医学に貢献しつつ、新興・融合領域として展開しました。これらを体系化し、宇宙を切口にした新しい研究領域「宇宙に生きる」を創造し、今後の継承と発展に取り組みました。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、その育成にも力を注ぎました。本研究領域発足時から 2020 年 6 月までの 5 年間で原著論文 226 報、総説 161 報、著書 26 件、学会発表 931 件を、本領域メンバーにより発表することができました。

現在、我が国が抱える超高齢化・高ストレス社会による諸問題を克服するための方策として、

以下の研究項目が応用できるものと期待しています。

- ・加齢に伴う心身の活力(運動機能や認知機能等)の低下(フレイル) ← 「重力影響による骨・筋・前庭・循環系・免疫機能の恒常性維持と破綻」
- ・睡眠障害の問題 ← 「宇宙飛行士が悩む睡眠障害の理解と解決法」
- ・高ストレスに伴い増加する心身疾患の早期発見 ← 「本成果である新たなストレスモニター法」
- ・加齢に伴い増加する発がんリスク、広がる微生物汚染や感染症等 ← 「重力や放射線種さらに複合効果による生体・DNA 損傷影響、また微生物叢のダイナミックな変化の理解と新知見」

新研究領域「宇宙に生きる」が更に発展し、宇宙で地上で役立つことを願っております。

令和 2 年 10 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 聰

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能

◎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・教授）
 ●研究分担者／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）



▶ 研究目的

宇宙の微小重力環境下では骨量減少や筋萎縮が起こりますが、骨や筋肉などの細胞がどのように重力を感知しているかはよくわかつていません。この研究の目的は、細胞が重力を感知するしくみを明らかにすることです。さらにこれを発展させ、生体が重力を含む力学的刺激を感知するしくみを細胞から組織、器官、個体まで広範なレベルにおいて理解することを目的とします。

▶ 研究成果

I. 細胞の重力応答の観察

細胞の重力応答をリアルタイムで観察するため、遠心力により重力を発生させる蛍光顕微鏡システムを開発しました（図1、特願2016-043814）。回転中にCMOSカメラとLED光源をリモート制御することにより、重力下で細胞の形態変化のイメージングに成功しました。これに加え、培養細胞の観察により適した倒立型遠心顕微鏡の開発を現在行っています。今後は、重力を負荷した状態でミトコンドリアなどの細胞内小器官の変位を観察し、細胞の重力感知機構の解明を進めていきます。

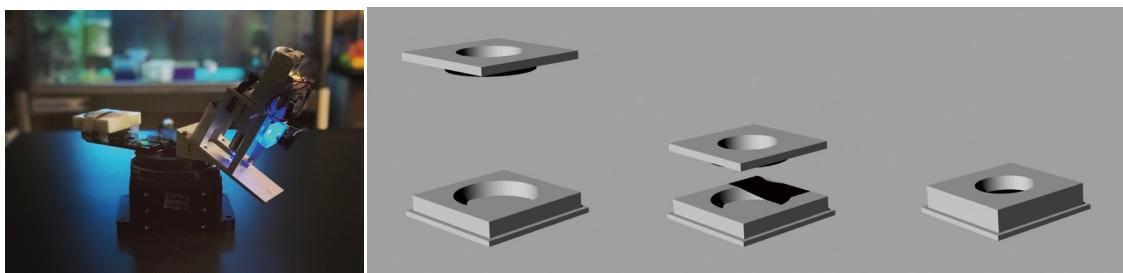


図1. 遠心力により重力を発生させる蛍光顕微鏡システム（特願2016-043814）。遠心顕微鏡システムに20倍の対物レンズと緑色蛍光観察用フィルターを装着し、回転中及び数十分程度の回転刺激に対する細胞形態変化のイメージングに成功した。

II. 細胞の重力応答における機械刺激受容チャネルの影響

骨や心筋などの再生医療への応用が期待されている間葉系幹細胞では、YAPというタンパク質の活性化が骨細胞への分化に関与することが知られています。私たちはこの間葉系幹細胞を用い、クリノスタット装置で模擬微小重力環境をつくることにより、間葉系幹細胞が微小重力状態を感じるしくみを明らかにする研究を行ってきました。

私たちはこれまでの研究で、間葉系幹細胞の骨分化が模擬微小重力環境下で抑えられる過程では、YAP活性の低下が重要な役割を果たしている可能性を見出しました。また、このYAPの活性化にはプロテインキナーゼC (PKC) というタンパク質の活性化が必要であることも見出しました（図2）。

さらに私たちは、間葉系細胞が模擬微小重力に対して示すYAP活性の低下に、機械刺激受容チャネルであるTRPV4 (Transient Receptor Potential Channel V4) の活動が関与するかを調べました。その結果、活性化薬によってTRPV4を活性化させると、模擬微小重力環境によるYAPシグナル活性の低下が抑えられましたが、一方、分子生物学的な手法により間葉系幹細胞のTRPV4発現を抑制すると、重力の強さに依らずYAPシグナル活性の低下が見られました。これらの結果から、間葉系幹細胞の重力感知において、YAPの上流でTRPV4が働いていることが示唆されました（図2）。今後は、間葉系幹細胞が重力を感知して骨分化する仕組みが、TRPV4チャネル、PKC、およびYAPの一連の活性化により説明できるかを明らかにしていきます。

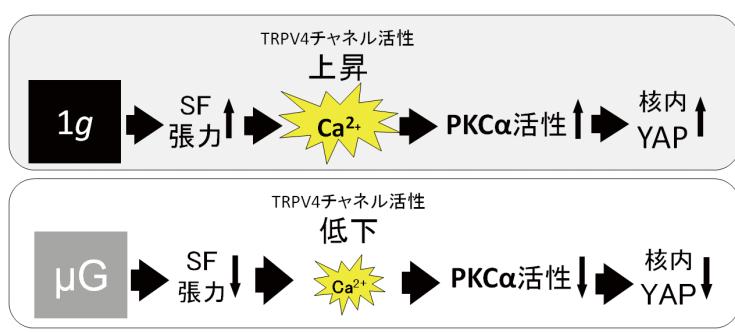


図2. 間葉系幹細胞の細胞骨格の張力変化に基づく重力感知機構。SF: ストレス線維

A01-2

神経から筋・代謝へのメカノストレス伝達と適応応答機構

◎研究代表者／東谷 篤志（東北大学大学院生命科学研究科・教授）
●研究分担者／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）



▶ 研究目的

宇宙の微小重力下で長期滞在することにより、宇宙飛行士の骨や筋が著しく萎縮することは良く知られている。しかしながら、その分子機序の多くは不明である。そこで私たちは、約 1,000 個の体細胞からなる小さなモデル生物 線虫 *C. elegans* を用いた宇宙実験ならびに地上での疑似微小重力実験、静水圧負荷など、重力をはじめとするメカノストレスが、線虫の神経から筋・代謝への伝達と適応応答に、また過剰のストレスによる萎縮・破綻に至る分子機構について、それぞれ解明することとした。

▶ 研究成果

線虫の個体レベルでの重力の有無による応答

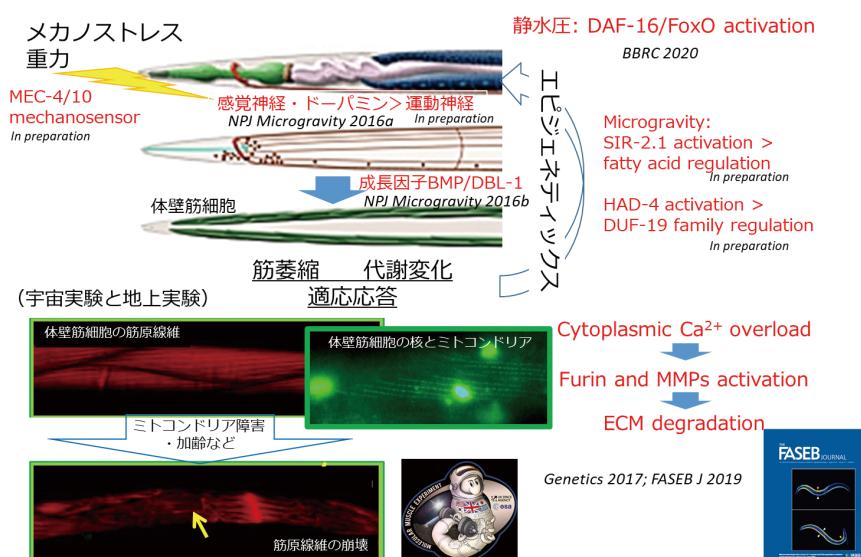
線虫のタッチなどの接触刺激は、感覚神経上のタッチメカノセンサー MEC イオンチャネルを介し、次に刺激はドーパミン神経を経て、運動の方向性や速度などが調節される。線虫の個体の比重は 1 より若干大きく、地上ならびに軌道上 1G 対照区と比較して、宇宙の微小重力実験区ならびに 3D クリノローテーションによる疑似微小重力実験区では、3 から 5 mm 程度の厚みの液体培養パックでも底面との接触刺激は有意に低下する。その結果、宇宙微小重力区ならびに疑似微小重力区でのドーパミン内生量の低下、運動性の低下、最終的な成長因子 BMP/DBL-1 を介した体長の低下につながる。近年、ロシアのマウス宇宙フライト実験においてドーパミン神経におけるドーパミン生合成ならびに分解に関わる遺伝子群の発現低下が報告されており、宇宙では接触刺激が低下することによるドーパミンシグナルの普遍的な低下が示唆された。

線虫の細胞レベルでの静水圧負荷による応答 (A01-1 成瀬グループとの共同研究)

ヒトが歩行や運動、座位から起立姿勢に移るなどの際に関節や骨などには、大気圧 0.1 MPa の数百倍（数十 MPa）の負荷が単発的あるいは持続的にかかることが知られている。この生理的静水圧の負荷は、細胞、組織、器官の恒常性維持、強化に不可欠であることも知られている。すなわち、宇宙微小重力環境下においては、生理的静水圧の負荷も失われる。一方で、静水圧のメカノ刺激に応答する細胞内メカノトランダクションの機構については、ほとんど知られていないかった。そこで、線虫に数～数十 MPa の生理的静水圧を負荷し、分子応答ならびに生物影響を個体レベルで明らかにすることに成功した。その結果、FoxO/DAF-16 転写因子が静水圧負荷に応じて、すみやかに細胞質から核に移行すること、さらに、圧を開放すると FoxO/DAF-16 は速やかに細胞質に戻ることを見出し、ヒトの歯根膜細胞においても同様の現象を見出した。従って、線虫からヒトに至る種を超えた、新たな静水圧によるメカノトランダクション機構の存在を明らかにすることができた。

ミトコンドリア障害から筋委縮に至る機構

電子伝達系の阻害などミトコンドリア障害は、筋細胞内の Ca^{2+} の過剰な上昇が観察され、さらに Ca^{2+} 過剰が筋細胞の Extra Cellular Matrix (ECM) 分解を促し、最終的に筋細胞の崩壊プロセスが進行することを明らかにした。ECM の分解に関わる Matrix Metalloprotease (MMP) やその活性化酵素 Furin もいずれも Ca^{2+} 依存性の endopeptidases であり、これら分解に関わる酵素の抑制は、宇宙フライト時における筋細胞の萎縮、崩壊を抑えるターゲット分子となると考察された。また、MMP や Furin の阻害剤は筋ジストロフィー線虫モデルに対してもその筋崩壊を抑制する効果があることを示すことができた。本研究成果 Surabhi et al. 2019 FASEB J は、掲載誌 8 月号の表紙を飾った。



A01-3

ゼブラフィッシュを用いた 宇宙滞在の骨格筋への影響に関する研究

◎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・連携教授）
 ●研究分担者／佐藤 文規（京都大学ウイルス再生医科学研究所・特定助教）



▶ まとめ

宇宙滞在による筋萎縮はなぜ起きるのか。可塑的な廃用性筋萎縮や、現在はその進行を食い止めることが難しい加齢に伴う筋萎縮などどのような共通性と差異があるのか？我々は水棲生物であるゼブラフィッシュを用いた研究を行い、次世代シークエンサー用いたトランスクリプトーム解析により、打ち上げ直後、5週間滞在中、地上帰還直後、1ヶ月後、という時系列に沿った遺伝子発現変化をとらえることに成功した。それにより、長期滞在による反応だけではなく、初期反応、微重力環境への適応、地上帰還後の反応などの新たな知見を得るとともに、加齢に伴う筋萎縮との類似性などを明らかにすることができた。特に、打ち上げ直後から発現が低下し、帰還直後に回復する遺伝子群を同定することにより、無重力環境への適応や筋萎縮機構に関する新しい知見が得られたことの意義は大きい。

▶ 成果および展望

1. 宇宙滞在により、水棲動物ゼブラフィッシュの骨格筋も萎縮する

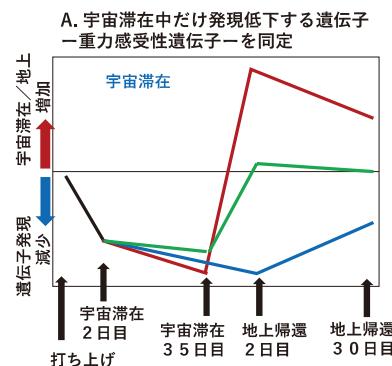
特に背側の骨格筋の萎縮が顕著である傾向が認められ、水中に棲むゼブラフィッシュも陸生のヒトなどと同様の重力依存的な骨格筋維持機構を備えていること、運動量の評価から、宇宙での運動距離や速度は地上とほとんど変わらないことを見出した。このことは、廃用性筋萎縮の影響を最小限にとどめて無重力の効果を研究できる実験動物として、本実験系が有用であることを示した。

2. 宇宙滞在に伴う遺伝子変化を解明

次世代シークエンスによるトランスクリプトームの解析から、宇宙滞在に伴って変動する遺伝子を多数確認することができた。特に、宇宙滞在後すぐに低下し始め、帰還後2日で回復する遺伝子と遺伝子ネットワークを見出すことができた（右概念図）。

3. 宇宙滞在・運動抑制・加齢における筋トランスクリプトームを比較解析し、それとの共通性・差異を解明した。これによって、宇宙滞在による筋萎縮の特性を明らかにすることができた。

4. 宇宙実験に用いたゼブラフィッシュラインの樹立とその解析とともに、宇宙滞在で変化する遺伝子群についての研究を行った。これらは、形態形成や間葉幹細胞・筋幹細胞分化における糖代謝や神経筋接合部形成におけるプロテアーゼの役割、結合組織や腱と骨格筋の相互作用に関するものや、筋再生を中心とするイメージング技術に関するものである。引き続きこれらの解析を合わせて行い、宇宙滞在による筋萎縮機構・生体順応機構を解明したい。



▶ 成果発表

原著論文 (1) Ida Y. et al., Cell Cycle, in press., (2) Kuriki M. et al., Development (2020), (3) Nakamura Y., et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol., (2020), (4) Sogabe M., et al., J Biophotonics (2020), (5) Arai HN., et al., Cell Reports (2019), (6) Gunawan F., et al., J Cell Biol. (2019), (7) Hori S. et al., FASEB J. (2019), (8) Iida A. et al., Genes Genet Syst. (2019), (9) Mukohira H. et al., Int Immunol. (2019), (10) Iida A. et al., Genes Cells (2018). など。

総説 佐藤文規、瀬原淳子「ゼブラフィッシュの宇宙環境への適応」（生体の科学 特集「宇宙の極限環境から生命体の可塑性を探る」）など。

A02-1

重力変動や閉鎖環境による循環調節機構の変化

- ◎研究代表者／岩崎 賢一（日本大学・医学部・教授）
●研究分担者／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（JAXA・研究開発員）
●研究協力者／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）、
小西 透（日本大学・医学部・院生（博士課程））ほか



▶ 宇宙の様々な因子で循環系はどうかわるのか？

ヒトが宇宙飛行した際、血流の調節つまり「循環調節機構」が大きく変化する。これらの変化は宇宙飛行中の微小重力への曝露や往還時の過重力への曝露などの「重力変動」、飛行中の「閉鎖環境ストレス」など、複数の環境因子の複合影響により発生している可能性が考えられる。

また、各臓器（脳、眼、心臓、筋肉など）は、個々の循環調節機構で調節され、それらが協調し全体の恒常性を保っているが、近年、特に頭部臓器の脳や眼球において、長期宇宙飛行による形態変化や病的な変化が相次いで報告され、注目を集めている。そのため、我々も、宇宙環境の循環調節機構に与える影響の研究を行う上で、特に脳の循環に重点をおきつつ研究を進めた。

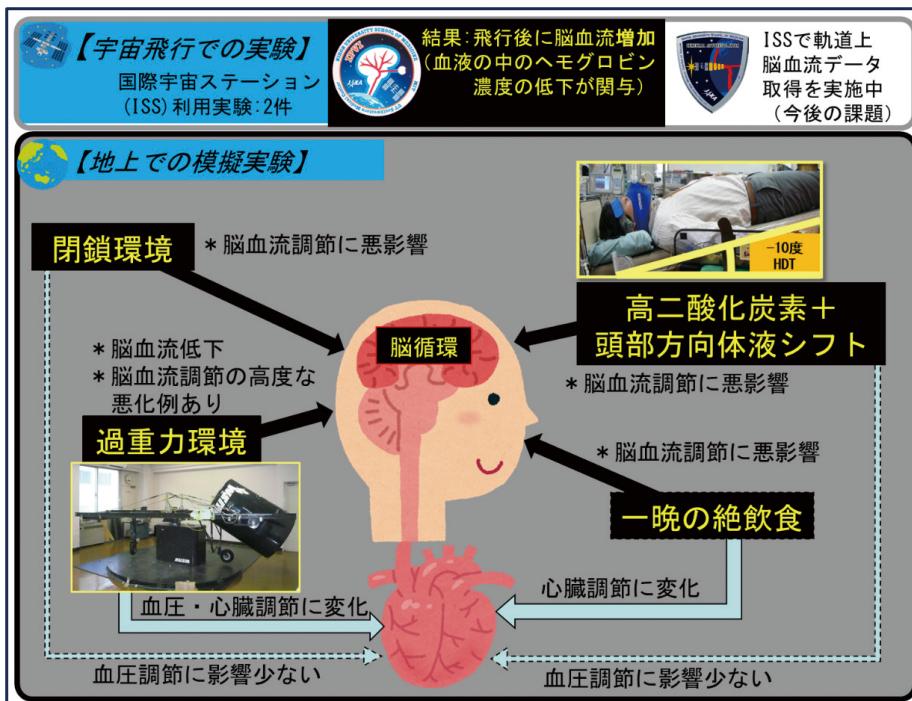
▶ 5年間で分かってきたこと

我々は、【地上での模擬実験】においては、宇宙飛行に含まれる多様な因子を分離し研究した。その結果、「過重力環境への曝露」、「閉鎖環境への曝露」、「高二酸化炭素と、身体の上方への水分の偏移（頭部方向体液シフト）の複合曝露」、「体内的血液や水分量の変化」が、脳の血流調節や脳の圧力（頭蓋内圧）、血圧の調節などを変化させると判明した。

また、【宇宙飛行での実験】においては、国際宇宙ステーション（ISS）利用実験として、長期の宇宙飛行前後で宇宙飛行士から脳の血流や頭蓋内圧の変化を測定した。その結果、宇宙飛行から地上に帰還した後、脳の血流速度が増加していることが分かった。また、この長期宇宙飛行による脳の血流増加は、血液の赤血球ヘモグロビン濃度が宇宙飛行の後で低下し貧血傾向になっていることに循環調節機構が反応することが原因で発生していると考えられた。さらに頭蓋内圧も飛行前に比べて飛行後に変化していることが分かった。

▶ 今後の課題・展望（継続中の宇宙飛行での実験）

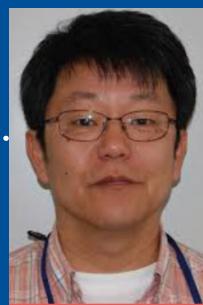
我々は、国際宇宙ステーション（ISS）に滞在している宇宙飛行士自身に、脳血流、血圧、心電図を取得してもらう実験を、筑波宇宙センターから遠隔通信で支援しつつ行っていた。しかし現在、新型コロナウイルス感染症の影響で一旦休止している。今後、この実験を再開し、本助成研究の5年間で得た上記成果が長期宇宙飛行中にも認められるか検討していきたい。



A02-2

前庭系可塑性応答の統合的理と適応障害対策

◎研究代表者／森田 啓之（東海学院大学健康福祉学部管理栄養学科・教授）
 ●研究分担者／岩崎 真一（東京大学・医学部付属病院・准教授） 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・教授）



▶ 研究目的

前庭系の多彩な機能を解明するとともに、重力変化に対する適応障害の機序として前庭系の可塑的变化に着目し、その機序を解明するとともに対策を提案する。

▶ 研究成果

以下の5点を明らかにした。①前庭系は、これまで知られていた姿勢制御、眼球運動調節以外にも、摂食量、交感神経活動、血圧、体温、糖代謝、筋・骨代謝など多彩な身体機能調節に関与している。②長期間、過重力環境下あるいは微小重力環境下で飼育・生活すると、前庭系を介する調節機能が変化し、1 g 環境に戻った後、平衡機能障害（前庭-脊髄反射の機能低下）や起立時の血圧低下（前庭-血圧反射の機能低下）が起こる。③これらの可塑的变化には、少なくとも耳石感覺細胞（球形囊の卵形囊化）およびそこからの1次ニューロンである前庭神経核（Gria1, Gabra1, Klotho 遺伝子発現減少）が関与している。④過重力負荷により起こる筋・骨量増加の機序として、単に物理的負荷だけでなく、前庭系⇒交感神経⇒フォリスタチン、オルファクトメジン-1 ⇒筋・骨連関を介する経路も重要である。⑤重力変化により引き起こされる前庭機能低下の対策として、微弱な電流を用いて体表から末梢前庭系を刺激する GVS (galvanic vestibular stimulation) が有効である。宇宙から帰還後の前庭-血圧反射の機能低下や両側前庭障害患者の平衡機能障害が GVS で改善する。

▶ 今後の展望

一連の研究により、重力環境変化による前庭系の可塑的变化により引き起こされる起立性低血圧と平衡機能障害に対して GVS が有効であることが示された。今後、前庭系が関与する食欲低下、筋委縮、骨量減少に対しても GVS が有効であること確認されれば、宇宙飛行士に対するトレーニングに GVS を加えることにより、前庭系の可塑的变化に起因する他の適応障害を予防できる可能性が広がる。また、高齢者では前庭機能が低下しており、高齢者のリハビリに GVS を組み合わせることにより、フレイル、サルコペニア対策に有効である可能性がある（図）。さらに、前庭系を介して筋で産生され、骨代謝に影響を及ぼすフォリスタチン、オルファクトメジン-1などの筋・骨連関因子が、微小重力や加齢に伴う筋・骨量減少に対する新しい治療標的あるいは治療方法と成りえる可能性があり、今後検討していく必要がある。

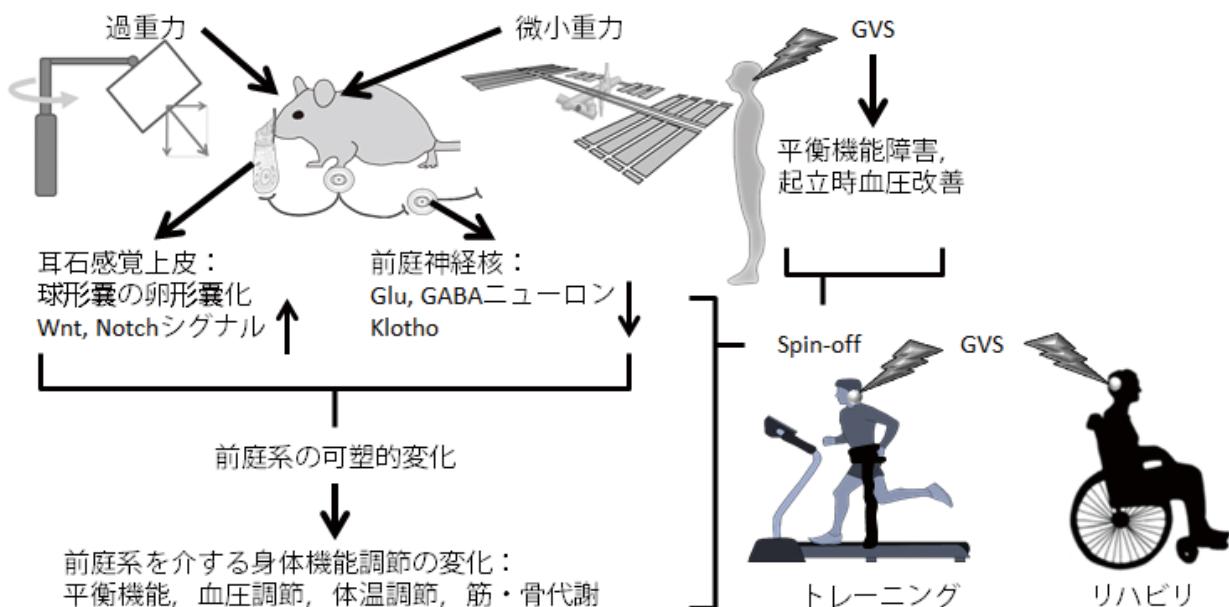


図. 前庭系の可塑的变化による前庭系を介する身体機能調節変化と、その対策としての GVS の応用。

A02-3

想定外のストレス下での精神・自律神経系の恒常性維持機構の解明

- ◎研究代表者／松崎一葉（筑波大学医学医療系・教授）
●研究分担者／笹原信一朗（筑波大学医学医療系・准教授） 大井雄一（筑波大学医学医療系・助教）
道喜将太郎（筑波大学医学医療系） 堀大介（筑波大学医学医療系・助教）
斎藤環（筑波大学医学医療系・教授） 井上夏彦（JAXA 有人宇宙技術部門・主任研究開発員）



▶ 研究目的

月面基地建設計画・火星有人探査計画が現実に進行しつつある昨今、宇宙長期滞在を支援するための医学的基盤を形成することが喫緊の課題となってきた。長期宇宙滞在における閉鎖環境での精神心理的影響の「客観評価」と「対応方法」の確立が求められる。そこで、閉鎖環境下におけるストレス検出方法を同定することを目的とした。

▶ 研究成果

1. システマティックレビュー

①「長期宇宙滞在における心理社会的ストレスに関するシステムティックレビュー」：

宇宙飛行士が受ける心理社会的ストレスに関する文献検索を行った。閉鎖環境においては「人間関係ストレス」が問題になりやすい重要な因子であるとの知見が得られた。

②「閉鎖環境におけるバイオマーカー測定に関するシステムティックレビュー」：

どのようなバイオマーカーが有効にストレス反応を検知できるのか文献検索を行った。その結果、コルチゾールが変化することは明らかになったが、その他のバイオマーカーについては一貫した傾向を認めなかつた。

2. 「ストレス評価手法の確立とデバイスの開発」：

我々の知る範囲において、精神心理的ストレスを検出するためのゴールデンスタンダードは存在しない。今現在、もっとも確からしいストレス検出の方法は、複数名の精神科医による診断である。JAXA 閉鎖設備にて被験者を閉鎖環境下におき、脳の酸素代謝変化や、ストレス対処力、疲労度等の検査の組み合わせから、精神科医による被験者の精神状態の評価を予測するモデルを作成した。

▶ 今後の課題

さらなる解析を行い、ストレス検出の汎用モデルを作成する。これまでに行った閉鎖環境試験は約2週間であったが、今後はより長期の閉鎖環境でもストレス評価が可能か検証を行う。

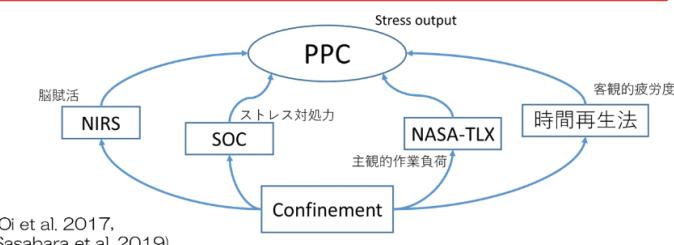
1. システマティック・レビュー

- a. 定性的レビュー：心理社会的ストレス → 人間関係ストレスの客観的評価法の確立が重要 (Sasahara et al. 2019)
b. 定量的レビュー：身体的ストレス反応 → コルチゾール以外の液性因子はエビデンスが低い (Doki et al. 2019)

2. 閉鎖環境試験（ストレス評価システムの確立）

これまでの閉鎖試験検証フレームワーク

PPCの判定を従属変数、
NIRS、SOC、NASA-TLX、時間再生法等を説明変数として
回帰モデルを立てることで正確なストレス評価システムを確立する



従属変数

PPC：正常、注意、高ストレス

の3段階で精神状態を評価

独立変数

NIRS：脳賦活反応を近赤外線にて測定
(前頭極、背外側前頭前野)

VFT : NIRS測定中の言語流暢性試験

SOC : ストレス対処力

時間再生法 : 精神疲労度

NASA-TLX : 主觀的作業負荷

A02-4

超ストレス環境・宇宙を見据えた
新規睡眠覚醒制御手法の開発

◎研究代表者／長瀬 博（筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・特命教授）

●研究分担者／小久保 利雄（筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・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）

松田 知栄（JAXA・主任研究開発員）



▶ 研究目的

現代はグローバル化による24時間型社会であり、多くの人々が厳しい環境とストレスにさらされて恒常性に異常をきたし、睡眠障害やリズム障害に苦しんでいる。国際宇宙ステーション（ISS）に居住する宇宙飛行士も、極端に短い日周期や閉鎖環境、過密スケジュール等の厳しい条件にさらされており、ISS環境は現代ストレス社会の究極と捉えることができる。本研究では、新規睡眠診断法および新規睡眠覚醒制御手法を開発してISS環境における睡眠問題の解決を図った。さらに、この研究成果を地上で応用・展開することにより、現代ストレス社会・高齢化社会の睡眠問題の解決を目指した。

▶ 研究成果

ISSでも容易に使用できる正確な睡眠診断法を提供するために、我々はAI脳波解析ソフトウェアとウェラブル脳波測定デバイスの開発に取り組んだ。最初にモデルとして検討した深層学習によるマウスの脳波解析において、精度96.6%で睡眠ステージ判定が可能なソフトウェアの開発に成功した（Yamabe M. et al., Sci. Rep. 2019）。ヒトの睡眠ステージ判定はマウスのそれよりも複雑で困難であるが、次に取り組んだ終夜睡眠ポリグラフ検査データの深層学習による解析では、精度88.1%でヒト睡眠ステージ判定が可能な解析モデルの構築に成功した。

75%の宇宙飛行士がミッション中に不眠症治療薬を使用したという報告があり、ISS環境でも安心して使用できる不眠症治療薬が求められている。そこで、我々はこれまでよく使われてきたGABA_A受容体作動薬と最近開発されたオレキシン受容体拮抗薬を比較して、後者が身体・認知機能に与える影響が小さいことを証明した。オレキシン受容体拮抗薬は、これを服用しても就寝中に生じた緊急事態に宇宙飛行士が対応することを妨げるリスクが低いことから、より安全な不眠症治療薬と考えられる（Seol J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2019）。

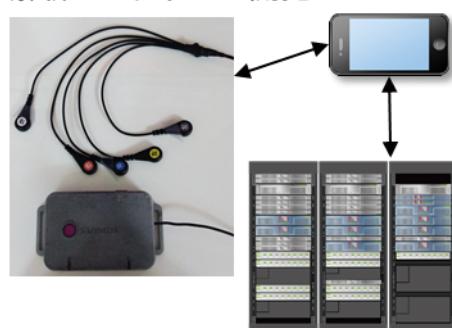
睡眠制御のための薬理学的介入の基礎研究として取り組んだ睡眠制御遺伝子Sleepy（SIK3キナーゼ）（Funato H. et al., Nature 2016）の研究において、我々はSleepy変異マウスのリン酸化プロテオーム解析によって、覚醒状態が継続するとシナプスタンパク質のリン酸化が亢進することを見出した。これにより、眠気の分子的実体がシナプスタンパク質のリン酸化の蓄積であることが示唆された（Wang Z. et al., Nature 2018）。

さらに、睡眠制御の薬理学的介入の基礎研究として取り組んだオレキシン1受容体選択性拮抗薬（Nagase, H. et al., J. Med. Chem. 2017）の研究により、オレキシン1受容体は恐怖記憶の固定化や薬物依存に重要である事を見出した（Saitoh T. et al., Bioorg. Med. Chem. in press）。

▶ 今後の展望

最近、ウェラブル脳波デバイスとAI脳波解析ソフトを組み合わせて、誰でも簡単にどこでも正確な睡眠計測ができるシステムが完成した。そこで、将来、このシステムをISSで宇宙飛行士が自ら使用して、正確な睡眠モニタリングができることを検証したいと考えている。また、睡眠制御の薬理学的介入の基礎研究から派生した神経科学研究により、本来は冬眠しないマウスやラットに冬眠様の状態を誘起する方法を発見した（Takahashi T. M. et al., Nature 2020）。神経ペプチドQRFPを発現する視床下部の神経細胞を活性化するだけで全身の代謝を抑制できる方法で、ヒトを含む哺乳類全体に適応できる可能性がある。将来、宇宙飛行士の人工冬眠の実現に向けた研究を展開したいと考えている。

新たな睡眠診断のデバイスとAI解析プログラムの開発



精度88.1%で睡眠ステージ判定に成功

A02-5

無重力・閉鎖ストレスの統合的理



- ◎研究代表者／古川 聰 (宇宙航空研究開発機構(以下、JAXA)・有人宇宙技術部門・上席研究開発員)
●研究分担者／鈴木 豪 (JAXA・有人宇宙技術部門・主任医長)
●研究協力者／大平 宇志 (JAXA・有人宇宙技術部門・研究開発員) 井上 夏彦 (JAXA・有人宇宙技術部門・主任研究開発員)
松田 知栄 (JAXA・有人宇宙技術部門・主任研究開発員) 緒方 克彦 (JAXA・有人宇宙技術部門・総括研究員)
阿部 高志 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機関・准教授)

▶ 研究の背景

国際宇宙ステーションの運用開始から十数年経過し、今では人類は半年を超える長期宇宙滞在が常態となった。次世代の挑戦として月や火星への有人惑星探査について国際的なレベルでの議論がなされている。一方、火星への有人探査を想定した場合、到達には片道半年以上と見積もられており、滞在等を含めたミッション全体だと約2年半の間、限られた空間での活動が要求される。すなわち、有人惑星探査では、無重力の影響に加え複数のクルーが宇宙船という閉鎖空間で長期間仕事や生活を共にすることで肉体的にも精神的にも多大なストレスが生じる。ストレスに対する適応応答は時系列とともに変化し、自覚症状とダメージの程度が異なるケースも多く、最終的な破綻に至る期間の個人差も大きい。そのため、閉鎖環境ストレスに対して、個々人の感覚に頼るのではなく、ストレス状態を反映するストレスマーカーを用いて、客観的かつ定量的なストレス評価が強く求められている。可逆的な段階で対策を講じるためにある。

▶ 研究の目的

本研究では、JAXAの閉鎖環境適応訓練設備(以下、閉鎖設備)を用いて、閉鎖ストレスによるダメージを客観的かつ定量的に評価できる新規ストレスマーカーを、血液や唾液サンプルにより探索した(図1)。

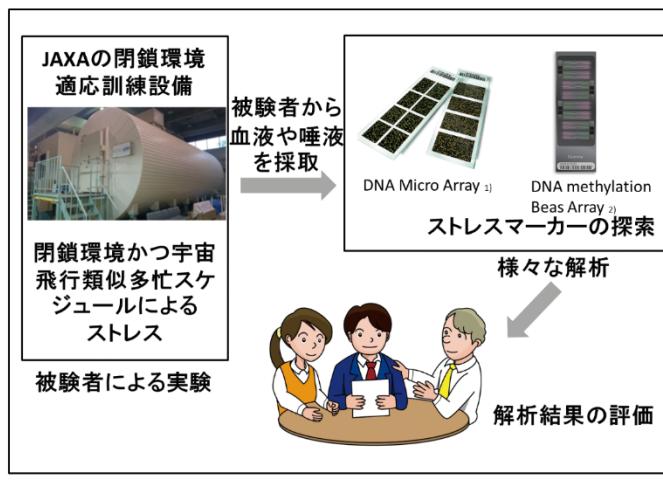


図1. 研究の概略図

▶ 研究成果

同意を得た被験者(一度に8人)に約2週間、JAXAの閉鎖設備内に居住してもらい、閉鎖環境に加え密なスケジュールでの模擬科学実験などの負荷を宇宙飛行想定で加え、それらの前中後における唾液や血液サンプルの変化を調べ、閉鎖ストレスによるダメージを客観的に評価できる新規ストレスマーカーを探査した。閉鎖設備実験モデルに特徴的な血中遺伝子発現パターンの変化を明らかにし、また閉鎖滞在に伴うストレスを身体活動量低下とそれ以外の要因による影響に分けて評価することを可能にするストレスマーカー遺伝子候補を絞り込むことができた。

▶ 研究成果の学術的・社会的意義と展望

本研究で見出されたストレスマーカー候補は、現代社会が抱える超高齢化社会はじめ都市型ストレスに起因する個々人の健康状態を、客観的に評価するための新たな指針の創造に資するものとして、地上の生活向上への貢献が期待される。

A03-2

様々な線質と線量率の
宇宙放射線の急性影響

◎研究代表者／高橋 昭久（群馬大学・重粒子線医学推進機構・教授）
 ●研究分担者／日出間 純（東北大学・生命科学研究科・准教授）



▶ 研究目的

宇宙空間は様々な線質と線量率の宇宙放射線が降り注ぎ、「宇宙で生きる」上で最も不可逆的ダメージとなる。本研究(A03-2)では

(1) 様々な宇宙放射線の線質・線量率の違いによる急性影響および次世代への遺伝的影響

(2) 宇宙放射線と宇宙特有の微小重力環境との複合影響

について、分子、細胞、個体レベルで探究する。これにより、宇宙放射線リスクとその克服のため、宇宙での検証実験をめざし、「宇宙で生きる」ために、どこまで宇宙放射線の被ばくを軽減することが必要かの提案につなげることを目的とした。

▶ 研究成果

①世界初の地上模擬実験装置(クリノスタット放射線・紫外線同時照射装置)を開発した。

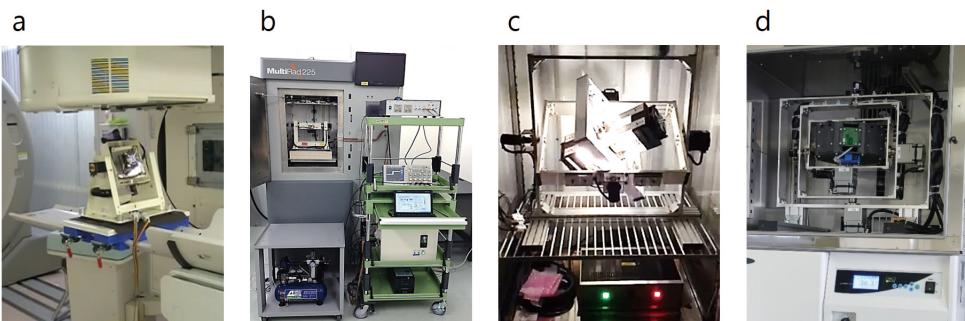


図1. 開発した各種装置。a, 疑似微小重力炭素線同期照射システム (Ikeda et al, 2017). b, 疑似微小重力X線同期照射システム (Ikeda et al, 2016). c, 疑似微小重力紫外線同期照射システム (Furukawa et al, 2020). d, 疑似低重力中性子線同期照射システム (Takahashi et al, 2020).

②疑似微小重力と放射線同時照射による複合影響により、細胞周期チェックポイントが解除される可能性を示唆する遺伝子発現変動 (Ikeda et al, 2019) および染色体異常の増加を確認した (Hada et al, 2019)。

③微小重力環境を模擬した尾部懸垂マウスでは、免疫系器官が萎縮し、腫瘍の増殖が亢進し、肺転移が増加することを確認した (Takahashi et al, 2019)。

④地上の1G環境では太陽紫外線UVBに対する抵抗性に関して、UVB誘発DNA損傷を修復するCPD光回復酵素およびUVBによる障害オルガネラを除去するオートファジー重要な役割を演じていることを示した (Izumi et al, 2017, Nakamura et al, 2018, Gideon et al 2020)。

⑤疑似微小重力環境下では、UVBによる障害がより大きく、UVB感受性が高くなること、ミトコンドリアの断片化(ミトコンドリア障害)が促進されること、障害ミトコンドリアを除去するためのオートファジー機能が重要な働きをしている可能性を見出した。

▶ 発展

2018年度「きぼう」利用FSテーマに2課題「宇宙での微小重力環境におけるガンの進行」「宇宙微小重力・高放射線環境ストレスに対する植物の応答解析」が採択された。

▶ まとめ

宇宙に特徴的な環境因子との複合影響が指摘されているものの、十分に研究されていないのが現状であった。紫外線を含む放射線と重力変化の複合影響を調べるために、我々の開発した装置をプラットフォームとして利用し、その次のISS、人工衛星、Gateway、月や火星での宇宙実験に向けた研究の基盤が構築され、本領域のさらなる発展につながった。また、我々の取組みによって、安全・安心に「宇宙で生きる」ため、放射線リスク評価に、従来の放射線の質と量のみならず、重力変化との複合影響の重要性を提示することができたことは、社会的意義が大きいと考える。

A03-3

閉鎖環境における微生物の変遷

- ◎研究代表者／那須 正夫（大阪大谷大学大学院薬学研究科・教授）
●研究分担者／谷 佳津治（大阪大谷大学薬学部・教授） 杉田 隆（明治薬科大学 薬学部・教授）
堀 克敏（名古屋大学工学研究科・教授） 横村 浩一（帝京大学大学院医学研究科・教授）
一條 知昭（大阪樟蔭女子大学・健康栄養学部・准教授） 山崎 丘（帝京大学大学院医学研究科・講師）
中谷 肇（名古屋大学工学研究科・講師） 内井 喜美子（大阪大谷大学薬学部・助教）
●研究協力者／嶋津 徹（日本宇宙フォーラム・総括担当役） 他 6名



▶ 研究目的

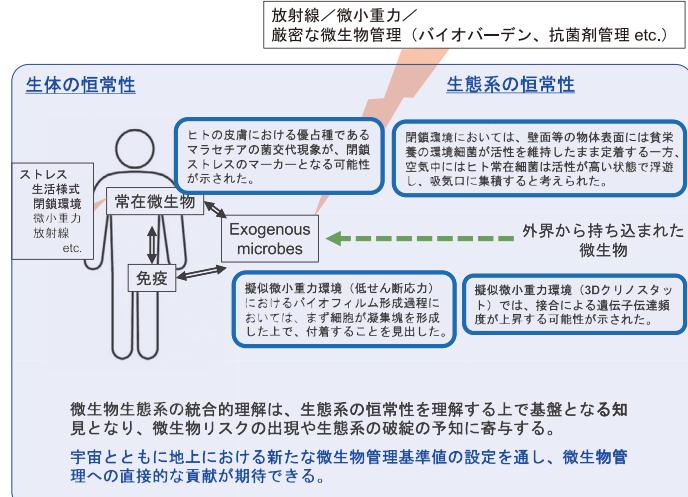
「宇宙に生きる」ためには宇宙居住における微生物リスクを低減し、同時にヒトが微生物と共生するための基盤となる知見を蓄積する必要がある。本研究では、閉鎖モデル環境における微生物ワールドを理解し、疑似微小重力下における細菌の環境適応について検討することにより、ヒトと微生物との関係を考究する。

▶ 研究成果

1. ①閉鎖モデル環境として医薬品製造施設における細菌群集の活性と空間分布を 16S rRNA を標的とした網羅解析により検討した結果、壁面等の物体表面には外部から持ち込まれた貧栄養性の環境細菌が活性を維持したまま定着しており、一方、空気や吸気口からはヒトの皮膚や口腔内に常在するヒト常在細菌が検出され、それらが吸気口に蓄積されると考えられた。②日本実験棟「きぼう」内における活性をもつ細菌群集の変動を検討するため、Microbe-IV 実験で機材表面から採取した微生物試料中の 16S rDNA 量および 16S rRNA 量を測定した。その結果、ヒトが頻繁に接触する場所では、他と比較し RNA/DNA 比が高かった。吸気口では他の場所に比べ細菌数は著しく多かったが、RNA/DNA 比は比較的低い傾向が認められた。すなわち、ヒトが頻繁に接触する場所においては、活性を有した細菌のホットスポットとなる可能性が示唆された。

2. 閉鎖試験に参加した 31 名について、閉鎖環境滞在前、滞在期間中（2 週間）および滞在後に頭皮、頬部および前胸部の鱗屑を採取しマイクロバイオームを網羅的に解析したところ、①各々の部位での優位な真菌マイクロバイオームは *Malassezia* であり、その定着量は閉鎖環境滞在中は滞在前に比べて有意に増加した② *Malassezia* 属の中では *M. restricta* と *M. globosa* が優位であるが、閉鎖環境滞在中はこれらの 2 菌種の構成比率が変化した。優位菌種の菌交代現象がストレスマーカーとなる可能性が示唆された。

3. ①疑似微小重力下におけるバイオフィルム形成の初期段階である細胞の凝集と付着について検討した結果、疑似微小重力下では、重力下と比較して速やかに凝集塊の成長が見られ、擬似微小重力環境におけるバイオフィルム形成においては、まず細胞が凝集塊を形成し付着することを見出した。また通常重力条件下と比べて、低せん断力環境（LSMMG）においては細菌の凝集塊形成が速やかに起こることを確認した。② 3D クリノスタッフで微小重力環境下における遺伝子伝播頻度を測定したところ、擬似微小重力下で行った場合、1G に比べて伝播頻度は約 1.8 倍になった。また擬似微小重力下では、細菌の体積が約 10% 増加し、細菌密度が高くなることを確認した。



▶ 今後の展望

これらの成果をもとに関係機関と連携して宇宙および地上における継続的な微生物モニタリングを実施する予定である。得られたデータは新たな微生物管理基準値設定の基礎となり、新規微生物管理法の開発に直接的に貢献するものである。



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・教授）

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) 重力、運動に起因する力刺激が生体恒常性維持に重要であり、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ている、と言える。この未解明の問題を解くことが、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、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。本研究では、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、その予防法／治療法（Exercise pill）に結び付ける方策を探ってきた。

これまでに、筋萎縮に効果があると報告されていながら、その作用機序がわかっていない複数の小分子化合物について、標的タンパク質を同定した。興味深いことに、全く異なる小分子化合物を用いたにも関わらず、同定されたタンパク質はミトコンドリアに関連するタンパク質であった。このことは、筋萎縮の予防という観点でも、ミトコンドリアの機能が重要であることを示唆している。幸い、同定したタンパク質の一つについては、X線結晶構造解析まで進み、小分子化合物と標的タンパクの共結晶について、原子レベルで解明できた。

高齢化が進む先進諸国では、anti-aging効果を持つgeroprotector、frailtyに効果的なexercise pillの開発が活発化しているが、我々の研究は、この潮流において先駆的なものだと考えている。研究成果は、特許申請を先行させ、順次、論文として発表してゆく。

共通課題



Frailty
Sarcopenia
Osteoporosis
etc



Geroprotector
Exercise pill



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・生命科学研究科・名誉教授）
●連携研究者／小林 啓恵（東北大学・生命科学研究科・助教）

本研究では、根の水分屈性の分子機構を解明し、それを重力屈性のメカニズムと比較し、宇宙・重力環境変動下で根の成長を制御するための宇宙実験系を確立するために、シロイヌナズナを用いて水分屈性に必須な MIZU-KUSSEI 1 (MIZ1) の機能ならびに新規制御分子の解析を行った。その結果、MIZ1 と相互作用するタンパク質を共免疫沈降法と LC-MS/MS 解析により選抜・同定し、HEAT SHOCK PROTEIN 81.3 (HSP81.3) と NONPHOTOTROPIC HYPOCOTYL 3 (NPH3) が MIZ1 と間接的に相互作用することにより、水分屈性に機能することが明らかになった。また、Phos-tagWB 解析により、MIZ1 のリン酸化が水分屈性に関与する可能性、ならびに、根の水分屈性と光屈性に MIZ1 を介したクロストーク機構の存在することが示された。さらに、根の水分屈性のための水分勾配の感受を、メカノセンサーの Mechanosensitive channel of small conductance-like (MSL) が部分的に担うこと、細胞内 Ca^{2+} 動員による Ca^{2+} シグナリングが水分屈性に寄与することが示された。これら分子による水分屈性の制御機構は重力屈性の制御機構とは独立しており、宇宙の重力環境変動下では、水分屈性を利用した植物の姿勢制御によって、植物生産の効率化を図ることが可能であると考えられる。

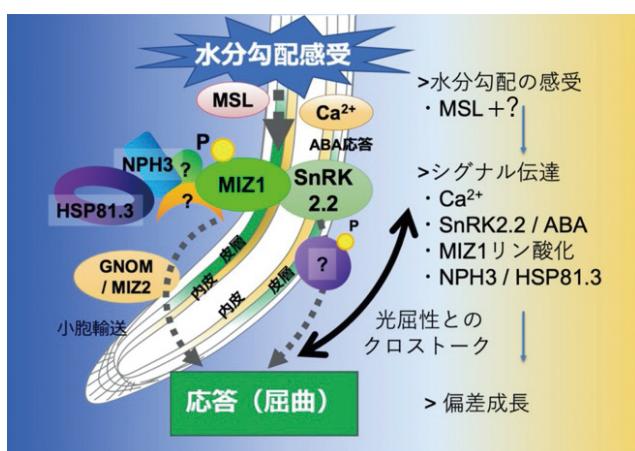


図 シロイヌナズナ根の水分屈性発現機構のモデル。メカノセンサーを介した水分勾配感受が、 $\text{Ca}^{2+}/\text{ABA}$ シグナリング、MIZ1 経路（リン酸化、NPH3/HSP81.3 による修飾）を偏差的に制御する結果、水分屈性が誘導される。



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）

[目的]

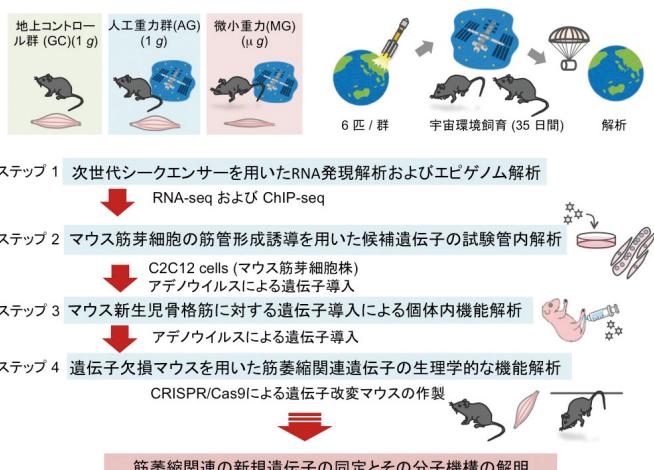
筋萎縮は様々な原因で引き起こされるが、その分子機構の詳細は明らかにされてはいない。一方、宇宙滞在において生じる筋萎縮は、時間軸で約30倍、変化幅では約20倍の変化量で進行することが知られている。そこで、国際宇宙ステーション（ISS）において飼育したマウスの骨格筋の組織解析および遺伝子発現変化を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析することにより、筋萎縮メカニズムを明らかにすることを目的とする。

[これまでの研究成果]

2016年にISSきぼう実験棟内でマウスの宇宙実験を行い、後肢骨格筋の萎縮を観察した。そのサンプルを用いて組織学的解析および遺伝子発現解析を行い、これまで同定されている筋萎縮関連遺伝子の発現を解析するとともに、これまで報告されていない筋萎縮関連の遺伝子の同定を試みた。その結果、新たな遺伝子を同定することができた。同定した遺伝子について骨格筋特異的な遺伝子欠損マウスを作製したところ、筋萎縮が認められた。

[今後の展望]

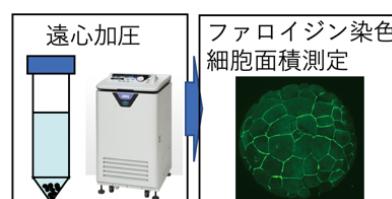
- 筋萎縮が認められた遺伝子欠損マウスの筋組織解析を行い、筋萎縮の分子機構を同解明する。
- 同定した遺伝子の関与するシグナル伝達機構を解明し、そのシグナルを活性化できる薬剤を同定する。



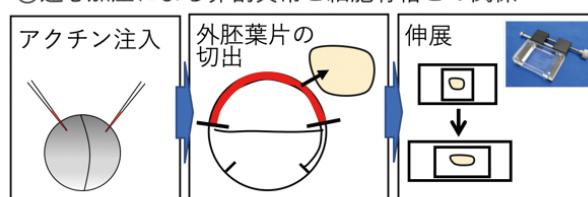
重力・外圧変動に対して細胞・組織形態が持つ 頑強性の検証

◎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）

私たちは主にツメガエル胚を用い、過重力や圧力などの外圧が胚に加わった時に生じる影響を調べた上で、細胞骨格あるいはその結合タンパク質（または遺伝子）を外から加えた時にどのような影響が緩和するかどうかを調べることで、物理的な環境変動に対し組織や細胞が持つ頑強性を明らかにすべく二年間研究を行ってきた。①静水圧や遠心力を胚に付加すると、植物極側の割球の卵割速度が低下し、この卵割異常の程度はアクチンタンパク質の量に依存していることが明らかとなった。また、遠心付加胚を3日目まで発生させると、頭部形成異常、体軸伸長、腹部の浮腫形成が認められ、アクチン結合タンパク質であるアクチニンの添加により、これらの異常が緩和された。②胚から取り出した外胚葉細胞シートについて、伸展刺激を加えた時の伸展率を調べると、表皮外胚葉に比べて神経外胚葉の方が低く、興味深いことに、同じ予定表皮外胚葉においても、アクチン注入により伸展率が下がることが明らかとなった。以上一連の解析を通して、外力に応じて初期発生に様々な影響が生じ、それらが細胞骨格の添加により改善することが明らかとなった。今後は、細胞骨格の添加がどのようにして細胞の頑強性を生み出すか、その分子機構を明らかにしたい。胚発生と力の関係について非常に興味深い結果を得ることができたのは、二年のあいだ本領域に参画できたからであり、この場を借りて感謝を申し上げます。



①遠心加压による卵割異常と細胞骨格との関係



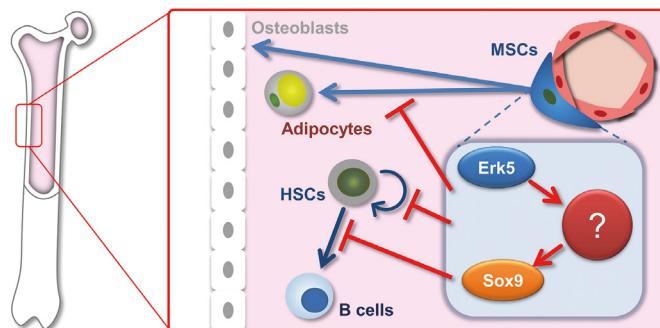
②細胞骨格系タンパク質注入による伸展率の変化



メカノセンサーとしての間葉系幹細胞

◎研究代表者／檜井 栄一（岐阜薬科大学・教授）

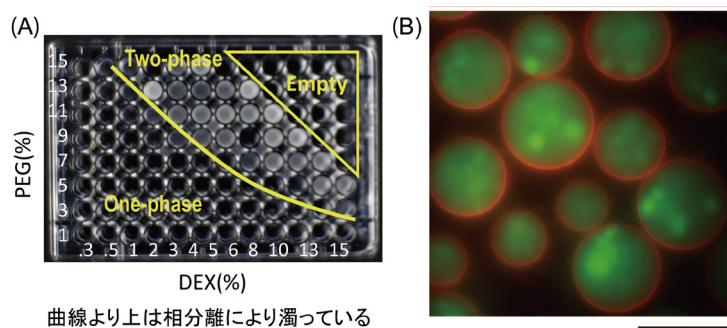
生体間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell = MSC) は、骨組織において骨芽細胞や軟骨細胞の供給源であり、さらに、ニッチ細胞として血液細胞の機能調節にも関与することが報告されている。骨に重力刺激の入らない宇宙飛行士や長期臥床者には骨量の急激な減少がみられるだけでなく、免疫機能の低下も観察され、運動などの力学的負荷がそれらを予防する。近年、MSC の幹細胞性と重力環境変動の関連性が報告されているが、微小重力環境下で発症する機能異常における MSC の役割は未解明である。私たちはこれまでに、MAPK の一つである Extracellular signal-regulated kinase 5 (Erk5) が、MSC の幹細胞性維持機構に必須であることを見出した。本研究では MSC に発現する Erk5 の骨環境維持機構における役割を探査し、以下の点を見出した。
 ①：MSC 細胞特異的 Erk5 欠損マウスでは、骨環境変化（骨髄内の骨量の著明な上昇と B 細胞の上昇）が認められた。
 ②：転写制御因子 Sox9 欠損により、MSC 特異的 Erk5 不活性化マウスで観察された骨環境変化が有意に抑制された。以上の 2 点から、生体骨髄内の MSC の Erk5 は、微小重力に応答し、Sox9 を介して骨環境の恒常性維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された（図）。今後は、本研究成果を基盤として、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）

LLPS 構造 (Liquid-Liquid Phase Separation : 液一液相分離) が注目されている。この現象を利用し、重力に感応する細胞質モデルを作ることを試みた。細胞の LLPS では脂質膜のような油の壁が無くとも「水」と「水」の区画が生成されている。2種類の水溶性高分子（ポリエチレンギリコールとデキストラン）の水溶液（水性二相分離系 ATPS）を試験管で混合し、LLPS を再現する。高分子同士が混ざらないため、ミクロ（数 10 μm 径）な液滴が多数生じる。しかし、比重差のため、重力下、やがて液滴は合一しマクロな 2 相分離となる。本課題では、1 G で安定に分散する水性ミクロ相分離液滴の条件を検討しながら、核酸、タンパク質、脂質などの生体分子を取り込んだ「細胞質モデル」の作製に挑戦した。その上で相図をワンプレートの混合と濁度観察から簡便に作る方法を考えた（図 A）。さらに、名古屋大・龍口金吾先生、同志社大・吉川研一先生と協力し、DNA（緑色）を閉じ込めかつ脂質（赤色）で覆われたミクロ液滴（図 B）の自発形成を、本課題の成果として報告することができた (H. Sakata et al., ChemBioChem, 2020, DOI: 10.1002/cbic.202000344)。この論文は、掲載誌の Very Important Paper (VIP) に選ばれた。細胞でミクロ液滴が維持される理由について、本成果をもとにこれからも追究していきたい。





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・教授）
●連携研究者／内田 貴之（徳島大学・院医歯薬学研・助教）
中尾 玲子（徳島大学・院医歯薬学研・講師）
曾我部 正博（名古屋大学・医科学研・講師）
岸本 幸治（徳島大学・生物資源学部・講師）
真坂 紗子（徳島大学・院医歯薬学研・助教）
平坂 勝也（長崎大学・海洋開発イノベーション機構・准教授）
小林 剛（名古屋大学・医科学研・講師）
西良 浩一（徳島大学・院医歯薬学研・教授）

【目的】

本研究では、図1にしめすように、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 MAM (Mitochondria-associated ER membranes) 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。

【研究成果】

- 「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。」
- 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ユビキチンリガーゼ 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 に採択）。
- 模擬微小重力であるクリノローテーションにより、筋芽細胞 MAM 装置内の MFN2 蛋白質が減少し、MAM 構造が破綻することを明らかにした。
- MFN2 ノックダウン筋芽細胞は、クリノローテーション後カルシウムトランスポーターが活性化しやすいことを見出した。
- MFN2 筋特異的欠損マウスを尾部懸垂に供し得たデータを、現在論文作成中である。

【今後の展望】

筋萎縮の診断は握力など患者の主観によるところが大きかったが、PLA 法による客観的な診断が可能となる。重力という機械的ストレスの感知機構が解明されれば、寝たきり患者のミトコンドリア機能を回復しうるアクティブな理学療法ならび栄養学的治療法を開発できる。我が国で増加している高齢者の福祉に大きく寄与すると期待されている。

図1 無重力ストレスの感知（仮説）



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・講師）
●連携研究者／工藤 明（昭和大学・歯学部・歯科薬理学講座・客員教授）
高見 正道（昭和大学・歯学部・歯科薬理学講座・教授）
畔津 佑季（昭和大学・歯学部・歯科薬理学講座） 百々 悠介（昭和大学・歯学部・歯科薬理学講座）

【目的】

地球上の生物は常に重力の影響を受けるが、重力応答機構の詳細は未だ明らかではない。培養細胞や遺伝子改変メダ力を用いて、細胞や個体が重力に応答するメカニズムの一端を明らかにする。

【成果】

- 細胞の接着面を地面に対し水平または垂直条件で培養したところ、垂直条件の培養において一部の破骨前駆細胞が重力方向に移動することを明らかにした。遺伝子発現の網羅的解析により（筑波大学村谷先生との共同研究）、重力方向に移動する細胞の特徴的な遺伝子発現変化を示した。
- メダカを加重力環境で飼育すると鰓（ひれ）の形が変化することがわかった。その際、メダカの鰓に破骨細胞のマーカーである酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ陽性の新しい種類の細胞が存在することに着目し、その細胞が鰓の形成に極めて重要であることが示唆された。
- ③重力を XYZ 方向に拡散させ一定時間の重力ベクトルの総和がゼロになる装置（クリノスタット）と加重力遠心装置を用いて重力変化が脊椎骨の形成に影響するデータが出ており現在解析中である。
- メダカの骨修復時における骨芽細胞と破骨細胞の集合にグルココルチコイド受容体が関与することを明らかにした。
- ⑤神経を取り巻く髓鞘を緑色蛍光タンパク質で標識した遺伝子改変メダ力を作製し、髓鞘が骨の修復に関与することを示唆した。

【展望】

細胞や個体の重力応答を解析する実験系をいくつか確立することができた。さらに重力応答に関連する可能性がある骨代謝の基礎研究も進んだため、これらを駆使することで近い将来に重力応答機構の一端が解明されることが期待される。





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）

【目的】

モデル脊椎動物ゼブラフィッシュを用い微小重力環境で脳において発現が変動する遺伝子を同定し、宇宙環境が脳に与える影響を明らかにする。並行して、食欲、情動、睡眠等に関する脳の構造と機能を解析する。これらにより人間の脳機能との比較するための基盤を構築する。

【研究成果】

- 満腹、空腹が食欲を調節する神経回路を解明：ゼブラフィッシュ稚魚の摂餌行動中に活性化する神経回路をイメージングし、視床下部下葉の活性が満腹、空腹に応じて調節されることを見出した (Wee et al. eLife 2019)。過食症や摂食障害などのメカニズムを理解するための基盤になると期待する。
- 情動学習を司る神経回路を発見：ゼブラフィッシュの恐怖条件付け学習に必須な神経細胞群を明らかにした (Lal et al. BMC Biology 2018)。宇宙における脊椎動物の情動・行動を神経回路レベルで研究するための基盤を構築した。
- 睡眠時のゼブラフィッシュ脳神経細胞の活動を解明：睡眠時の脳の活動が哺乳動物と共通性があることを明らかにした (Leung et al. Nature 2019)。睡眠を神経回路レベルで研究する基盤を構築した。
- 宇宙環境で脳において発現が変化する遺伝子の解析：計画研究瀬原班と協力して、宇宙滞在ゼブラフィッシュの脳において発現上昇するTRPN遺伝子を同定した。

【今後の展望】

TRPN遺伝子について、比較ゲノム解析、ゲノム編集、トランスジェニックフィッシュ作製による遺伝子機能・遺伝子発現解析を進めている。

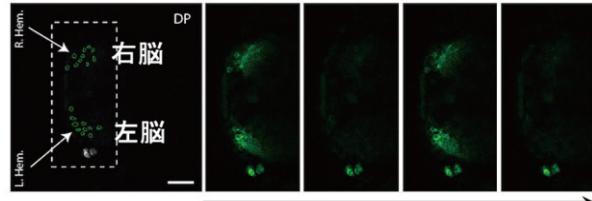


図. ゼブラフィッシュ脳の徐バースト型睡眠(ノンレム睡眠)のパターン



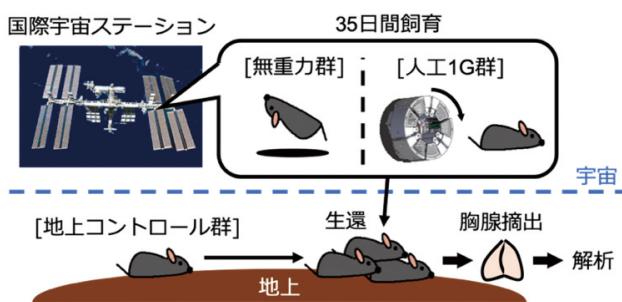
宇宙環境によるリンパ組織擾乱の分子機構解明

◎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）

【目的】 宇宙環境での滞在はヒトの免疫系に影響を与えることが知られている。免疫系への影響の多くは、宇宙飛行士の血液を調べることで明らかとなってきた。しかしながら、免疫系の発生や制御に重要なリンパ組織に与える影響については、ヒトで調べることが困難である。本研究の目的は、1) 国際宇宙ステーションの「きぼう」実験棟に約1ヶ月滞在したマウスのリンパ組織を解析することで、宇宙環境がリンパ組織に与える影響を調べる。2) 宇宙環境によるリンパ組織への影響が、宇宙環境で人工的な重力を負荷することで、どのように変化するのか、調べることである。

【成果】 宇宙環境がリンパ組織胸腺に与える影響：胸腺は免疫応答に重要なTリンパ球を産生するリンパ組織である。ISSで35日間、無重力環境で滞在したマウスの胸腺は、地上コントロールに比べて有意に萎縮した。興味深いことに、宇宙滞在による胸腺萎縮は、滞在中に人工的な1Gを負荷することで軽減された。さらに無重力環境で滞在したマウス胸腺の遺伝子発現を、次世代シークエンサーを用いて網羅的に調べたところ、細胞増殖に関わる遺伝子の発現が減少していた。また、この減少は人工的な1G負荷により軽減された。これらの結果から、リンパ組織胸腺を構成する細胞の増殖が抑制されることで、胸腺が萎縮すると結論した。

【今後の展望】 今後は、どのような機構を介して宇宙滞在中の無重力状態が胸腺細胞の増殖を抑制するのか、明らかにする必要がある。胸腺の機能異常は免疫不全や自己免疫疾患の発症を引き起こす。今回の結果は長期の宇宙滞在における健康管理に重要な情報であると考えられる。

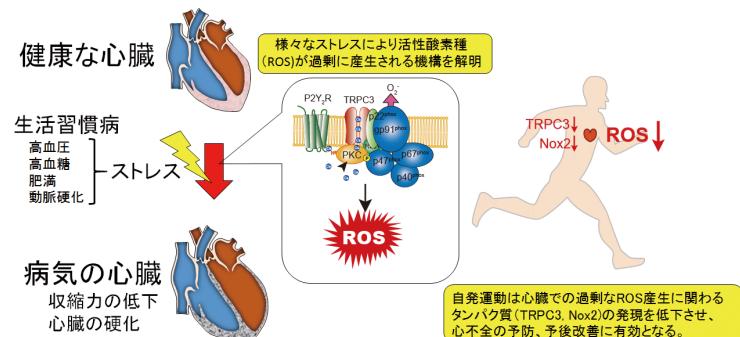




骨格筋および末梢循環における力学的負荷の重要性の解明

◎研究代表者／富田 拓郎（信州大学学術研究院医学系 医学部 分子薬理学教室・准教授）

運動が有する健康の増進効果は広く認められ、その分子機構解明を通して、多くの疾患の予防および予後改善のための医療応用が求められている。心臓や骨格筋などの横紋筋組織において、日常的な力学的負荷の喪失（宇宙空間での微重力環境下、長期に渡る寝たきり等）は筋組織の萎縮を引き起こす。しかしながら、なぜ力学的負荷の喪失が筋萎縮を引き起こすかについての全容は未だ解明されていない。我々は心臓の萎縮をモデルとして、様々なストレスに対する心筋細胞の応答について研究を行ってきた。その結果、抗がん剤ドキソルビシンや栄養飢餓により引き起こされる心筋萎縮において、心筋細胞内における過剰な活性酸素種（ROS）の産生が見られることを明らかにした。またこれら筋萎縮応答は共通して、心筋細胞の細胞外へのATP放出と、それによる心筋細胞膜上のGタンパク質共役型受容体P2Y₂受容体の活性化が関与することを明らかにした。P2Y₂受容体の活性化は、その下流においてTRPC3チャネルを活性化し、それによりROS生成酵素であるNox2タンパク質の発現および活性化が亢進し、過剰なROS産生が引き起こされることを明らかにした。これまでに我々は、自発運動が心臓内のTRPC3, Nox2の発現を抑制する作用を有していることも明らかにしている。即ち、全身性の力学的負荷が、心臓の恒常性維持において極めて重要であり、過剰なROS産生を原因とする心疾患における予防および予後改善において有効であることを明らかにした。

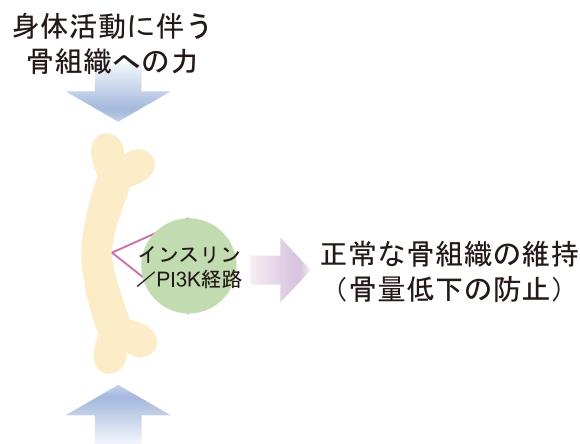




骨代謝を制御する重力シグナルにおけるPI3Kの重要性の解明

◎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（東海学院大学健康福祉学部管理栄養学科・教授） 高橋 智（筑波大学・教授）
 芝 大（宇宙航空研究開発機構・主任研究開発員）
 鐘田 泰宏（国立障害者リハビリテーションセンター・部長）

宇宙空間における微小重力環境では骨量が急速に減少し、不動性骨粗鬆症を発症する。同様に地上においても長期間にわたる寝たきりや車椅子生活、運動不足などでは骨量が低下する。この不動性骨粗鬆症の発症の分子メカニズムの解明やメカニズムに立脚した治療法は確立されていないことから、本研究では2016年に行われた我が国初のマウス宇宙実験から得られた知見をもとに、不動性骨粗鬆症発症の分子メカニズムの解明ならびに新規治療法の確立を目指す基礎研究を行った。その結果、微小重力環境で飼育されたマウスの骨組織ではインスリン／PI3K経路が抑制されることを見出すとともに、骨組織の恒常性維持におけるこの経路の重要について遺伝子改変マウスを利用して明らかにした。また、マウス後肢を針金で螺旋状に固定することにより数日間で骨量が減少する地上における不動性骨粗鬆症モデルマウスの開発にも成功した。今後は宇宙マウスの解析と並行して、モデルマウスの解析を継続することで、宇宙空間や地上の寝たきり・車椅子患者における骨粗鬆症発症の機序解明や骨量低下抑制法の開発を進める。



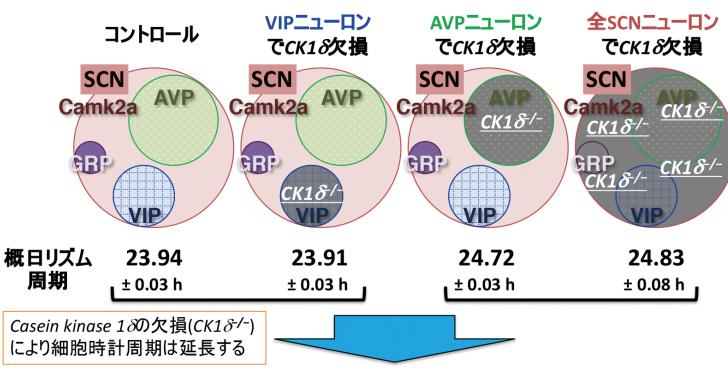
概日リズム周期の決定機構解明と操作

◎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（サークルディアン）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。そのためにはまず、中枢時計・視交叉上核（SCN）の動作原理を理解する必要がある。

中枢時計 SCN 内の一部のニューロンのみで細胞時計の周期を人為的に長く (casein kinase 1 δ: CK1δ を特異的にノックアウトする) した場合に、SCN が発振する概日行動リズムの周期がどの程度変化するかを指標に用い、概日周期を決定するペースメーカー細胞の同定を進めてきた。CK1δ を SCN 全体でノックアウトしたマウスと、AVP ニューロンのみでノックアウトしたマウスを比較すると、概日行動リズム周期の延長の程度がほぼ等しかった（コントロールと比較して約60分の延長）。一方、VIP ニューロンの場合は周期に変化は観察されなかった。よって少なくとも in vivo では、AVP ニューロンが持つ細胞時計の周期が、SCN 神経ネットワーク全体が発信する概日リズム周期の主要な決定要因と考えられた。

今後は、AVP ニューロンの細胞時計周期が SCN 全体の概日周期をどのように制御するかについて、in vivo、ex vivo 両方で研究を進めるとともに、AVP ニューロンの人為的活動操作により概日リズム周期を操作する技術の開発を目指す。





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）
●連携研究者／森田 啓之（東海学院大学健康福祉学部管理栄養学科・教授）
高島 康弘（岐阜大学応用生物科学部・准教授）

[目的]

極限ストレスは免疫システムにも重篤な影響を及ぼす。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て研究を行った。

[成果]

1、免疫記憶の成立に関して

過重力ストレスが記憶T細胞形成に影響を及ぼすことを明らかにした。これは、過重力ストレスによりT細胞内で産生される活性酸素種によってミトコンドリア機能が低下し、記憶T細胞への分化あるいは維持が障害されるためだと考えられた。

2、極限ストレスでのT細胞免疫応答について

過重力ストレス下で活性化したCD4T細胞は炎症を媒介するTh17細胞機能が増強されることを明らかにした。自己免疫疾患の一つであるマウス実験的自己免疫性脳脊髄膜炎が過重力環境で増悪することから、極限ストレスは炎症性疾患と関連する可能性が示唆された。

[今後の展望]

極限ストレスにより惹起される記憶T細胞の機能障害はスペースフライトで認められる潜伏ウイルス感染の再活性化機序の一つと考えられ、免疫記憶維持のため活性酸素種の産生抑制などの対策について検討する必要がある。

また、重力変化ストレスやメカノストレスにより免疫システムが破綻をきたす可能性が示唆されたため、今後はメカノストレスにより免疫システムが受ける影響について解明しその対策を見出す必要がある。

[成果発表]

Akiyama T, Horie K, Hinoi E, Hiraiwa M, Kato A, Maekawa Y, Takahashi A, Furukawa S. How does spaceflight affect acquired immune system? NPJ Microgravity 2020 May 7;6:14.

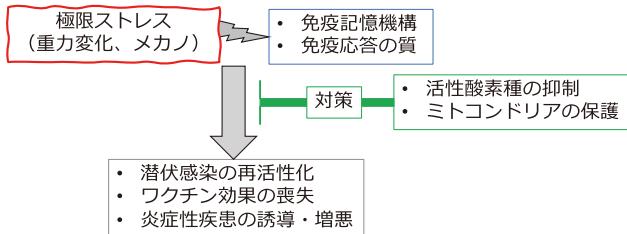
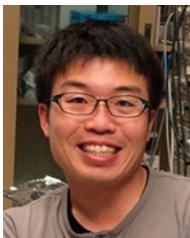


図1、まとめ



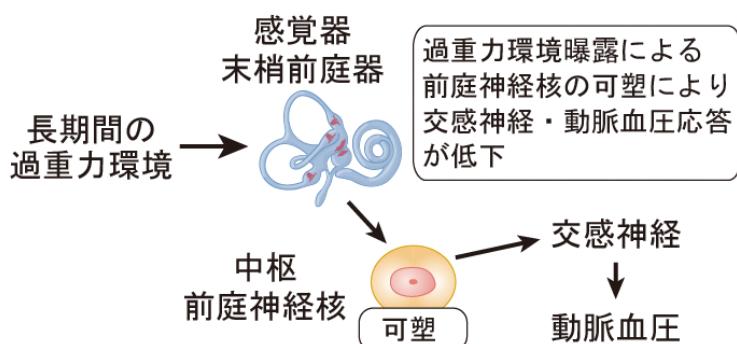
重力変化による自律神経系の可塑：前庭系－延髄C1神経細胞連関へのアプローチ

◎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（東海学院大学健康福祉学部管理栄養学科・教授）

耳の内耳にある前庭器は重力情報の感覚器として働く。これまで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た。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、平衡感覚をはじめ自律神経や代謝の機能調節力が低下する。本研究では中枢の前庭神経核を対象に、重力環境変化によって生じる前庭系可塑のメカニズム解明を行った。

ラットの前庭神経核神経細胞を特異的に刺激すると腎交感神経活動と動脈血圧の増加がみられた。これらの応答は、過重力環境下飼育によって抑えられた。ラットを過重力環境に曝露するとC1神経細胞に細胞興奮の指標であるFosタンパクの発現がみられ、この発現は末梢前庭器の破壊により消失した。逆行性もしくは順行性の神経トレーサーを用いた実験により、末梢前庭器からの入力は前庭神経核を経て延髄C1神経細胞に投射している

ことがわかった。一方、過重力環境下で飼育したラットの延髄C1神経細胞をしても腎交感神経活動と動脈血圧の応答性に変化がなかったことから、前庭系を介するこれらの応答の可塑的変化は、少なくとも前庭神経核で生じていることがわかった。今後は、高齢者や宇宙から帰還した宇宙飛行士を対象に、前庭電気刺激などを用いた前庭系可塑の予防および前庭トレーニング法に注目した研究を行っていく予定である。





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）

【目的】

低周波騒音（LFN）は100ヘルツ（Hz）以下の周波数を持つ騒音で、宇宙ステーション内の閉鎖空間でも空調・電子機器等から発生している可能性がある。閉鎖空間内での LFN の過剰曝露について、健康リスク評価に基づいた標的組織の情報が極めて限られており、予防法は確立されていない。本研究は、閉鎖空間で LFN をマウスに過剰曝露し、平衡感覚の感覚器である内耳の前庭への影響を調べた。

【成果】

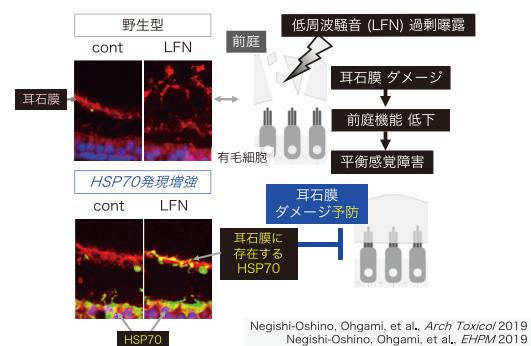
95 dB の LFN の過剰曝露により平衡感覚の成績が有意に低下したが、曝露量を減らした 85 dB や 90 dB では低下しなかった。95 dB の LFN の過剰曝露により前庭機能を調べる生理機能検査の成績が有意に低下したが、聴力を調べる生理機能検査の成績では全く影響がなかった。次に平衡感覚に重要な内耳の前庭の形態解析を実施した所、LFN を過剰曝露したマウスの前庭で耳石膜のダメージが観察された。ダメージ修復分子の HSP70 の発現を増強した遺伝子改変マウスでは、LFN 曝露で耳石膜に存在する HSP70 の発現レベルが有意に増加し、耳石膜ダメージと平衡感覚障害を予防出来た。

以上、マウスを対象にした LFN 過剰曝露の健康リスク評価により、LFN 過剰曝露で障害をうける標的組織は前庭の耳石膜で、その障害は HSP70 の発現増強により予防できる事が分かった。

【今後の課題】

本研究により、LFN の標的臓器の一つは前庭で、前庭機能障害を誘発する LFN の騒音レベルの閾値が存在する事が分かってきたので、今後は、閉鎖空間の LFN の過剰曝露に対する防御対策を検討したい。

閉鎖空間で発生するLFNの過剰曝露によるリスクと予防



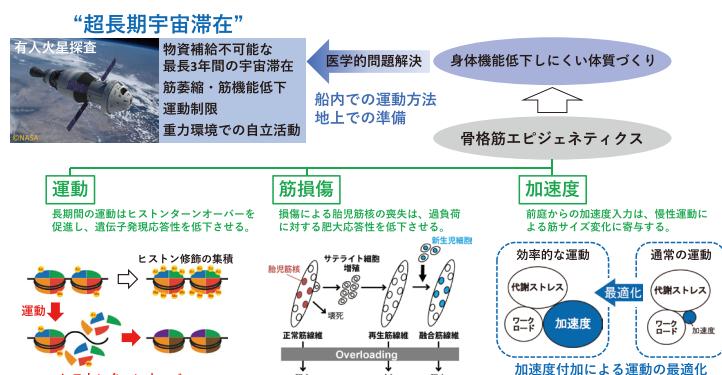
Negishi-Oshino, Ohgami, et al., Arch Toxicol 2019
Negishi-Oshino, Ohgami, et al., EHPM 2019
Ninomiya, Ohgami et al., Hear Res 2018



宇宙滞在の影響を受けにくい体质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）

有人火星探査は最長3年間の宇宙滞在（超長期宇宙滞在）を要する。この期間は物資を補給できないだけでなく、運動機器の搭載も制限されるため、宇宙飛行士の健康管理方法について「地上での準備」や「船内の運動方法」という点では新たな対策を講じる必要がある。そこで我々は骨格筋に発生するエピジェネティクスと運動応答性との関係を明らかにすることを目的とし研究を行った。①長期間の運動歴を有するラットでは、その後の不活動に対して筋萎縮が起こりにくいことを明らかにした。このようなラットでは、通常であれば不活動に対して発現増加応答を示す遺伝子群において顕著な応答抑制が認められた。これらの遺伝子座では、運動によりヒストンの置き換わり（ターンオーバー）が促進していることが分かった。②成熟した骨格筋においても胎児期に融合した筋核が残存する。このような胎児筋核は筋損傷により喪失され、サテライト細胞の増殖・分化・融合によって新生筋線維が再生した。新生筋線維では過負荷に対する肥大応答が低下したが、新生児の骨格筋に由来する細胞を移植すると肥大機能は回復した。また、新生筋線維は筋不活動に対しては通常通り萎縮応答を示すことも分かった。③運動中に発生する加速度が運動効果獲得にどのような役割を果たすのかラットを用いて検討した。前庭破壊したラットでは慢性的な運動により筋重量の有意な低下が認められたが、運動と全身振動による加速度刺激を組み合わせて実施した場合、顕著な筋肥大が誘発された。以上の一連の研究結果から、慢性的な運動は廃用性筋萎縮の予防に効果的なエピジェネティクスを誘発すること、筋損傷に至るほどの過負荷は運動効果を弱めること、前庭からの加速度入力が運動効果獲得に重要であると結論付けた。



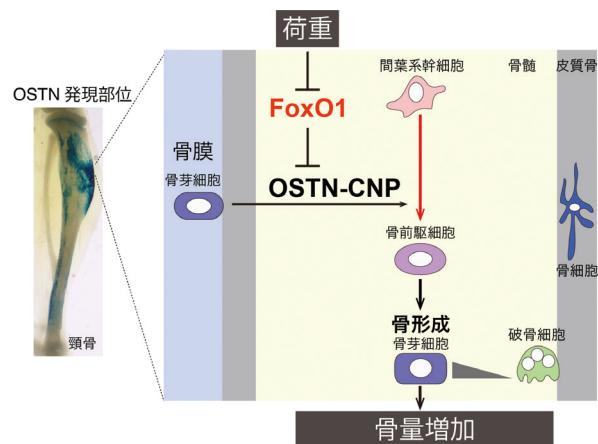


重力が駆動する新奇骨代謝メカニズムの解明

◎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）

私たちの骨は骨芽細胞 – 破骨細胞 – 骨細胞のネットワークが生み出す絶妙な骨代謝バランスによって維持されている。しかし、微小重力環境下ではこのバランスが破綻して骨量が急激に減少する。さらに宇宙飛行士の脛骨と橈骨の骨密度比較では、脛骨のみ重篤な骨量の減少が認められる。すなわち、脛骨に代表される体重支持骨では、全ての骨に共通するメカニズムに加え、荷重を起点とする骨代謝機構が存在すると考えられた。そこで本研究では、荷重依存的な骨形成メカニズムの解明に取り組んだ。Osteocrin(OSTN)が荷重負荷のかかる遠位の骨から分泌され、荷重により発現制御を受けることを明確にした。さらに、この発現制御は転写因子 Forkhead box protein O1(FoxO1)が仲介することを明らかにした。OSTNの生理的役割を明らかにするために、OSTNノックアウト(KO)マウスを非荷重環境にて飼育し骨組織を解析すると、野生型、OSTN-KOマウス共に、同程度の海綿骨量減少を認めた。しかし、再荷重を与えると、野生型マウスでは骨量回復を認めたが、OSTN-KOマウスでは再荷重による骨量回復が減少していた。以上のことから、OSTNは荷重負荷依存的な骨量増加に貢献していることが明らかになった。さらにOSTNが骨量を調節するメカニズムを明らかにするために、C-type natriuretic peptide(CNP)シグナルに着目した。OSTNはCNPのクリアランス受容体を抑制することで、間接的にCNPシグナルを亢進することが報告されている。そこで、CNPを骨の前駆細胞である間葉系幹細胞に刺激すると、CNPは骨芽細胞への分化を促進し、この効果がOSTNにより增强された。これらのことから、荷重依存性に分泌されるOSTNは、骨芽細胞分化を促進するCNPの作用を增强して骨の形成を促進することが明らかになった。





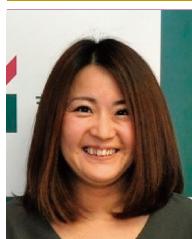
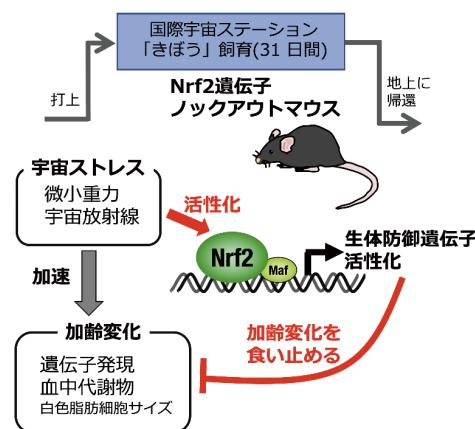
宇宙ストレス克服を目指した転写因子 Nrf2 の生理機能解析

◎研究代表者／鈴木 隆史（東北大学大学院・医学系研究科・講師）

(目的) 人類が宇宙進出を果たすためには、宇宙放射線や微小重力環境などの宇宙環境ストレスによる健康リスクを克服することが必要です。転写因子 Nrf2 は一群の生体防御遺伝子を活性化し、地上における様々なストレスに対して保護的に働くことが知られているので、宇宙ストレスの防御にも有効ではないかと考え、それを実証する目的で本研究の着想に至りました。

(成果) JAXA が公募した国際宇宙ステーション（ISS）「きぼう」利用フィジビリティスタディに採択され、Nrf2 遺伝子ノックアウトマウス（Nrf2-KO）の ISS 長期滞在実験を進めました。野生型および Nrf2-KO の雄それぞれ 6 匹合計 12 匹を ISS・「きぼう」で飼育し、約 30 日間の軌道上滞在を終え、12 匹すべてが生存して帰還しました。遺伝子ノックアウトマウスの宇宙滞在後の生存帰還は世界初です。帰還マウスの詳細な解析を行った結果、宇宙滞在によって様々な臓器で Nrf2 が活性化していることがわかりました。また、宇宙滞在マウスでは各臓器における遺伝子発現や血中代謝物の変化が確認され、その一部はヒトの加齢性変化と同じ変化であることがわかりました。宇宙に滞在すると筋肉量の低下など加齢に似た現象が起きることは知られていましたが、遺伝子発現や血中代謝物の加齢変化が確認されたのは初めてです。これらの宇宙滞在による加齢変化が Nrf2-KOにおいて加速していることがわかりました。このことから、宇宙ストレスは様々な加齢変化を早回しで引き起こすこと、そして Nrf2 はその加齢変化に対抗して食い止める役割があることがわかりました。

(今後の展望) 本研究成果は、Nrf2 を活性化する薬剤が宇宙滞在時の健康リスクを克服するために有効であることを示しています。Nrf2 活性化剤は、多くの加齢性疾患の予防や治療に有効であることが知られており、多くの製薬企業により Nrf2 誘導剤の開発が進んでいます。今後、Nrf2 活性化剤は宇宙滞在時のみならず、地上における高齢者の健康を守る薬の研究に発展することが期待されます。



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）

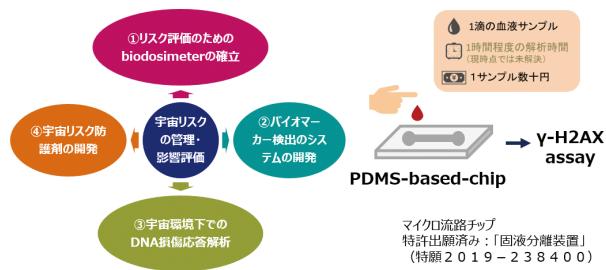
【目的】 リン酸化型ヒストン H2AX (γ -H2AX) を用いた DNA 損傷モニタリング法は、CT スキャン 1 回分の放射線量に相当する DNA 損傷を検出するほどに高感度であることなどから、放射線被ばくの生体影響を評価する方法として期待されている。

しかしその一方で、 γ -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いまだ困難な現状である。そこで本研究計画では、簡便なサンプリング、長期的かつ安定的なサンプルの保存、そして γ -H2AX を用いた DNA 損傷レベルの迅速な解析を可能とするアッセイデバイスとして、Polydimethylsiloxane (PDMS) チップに着目し、微量の血液サンプルから γ -H2AX による DNA 損傷検出までの行程を一つのデバイス上ですべて完了することのできる PDMS チップの開発を行った。加えて、宇宙環境下における DNA 損傷修復機能の解析、宇宙リスク低減のための防護剤の開発を行った。

【成果】 γ -H2AX による DNA 損傷検出が可能な PDMS マイクロ流路チップの開発を行い、特許出願に至った。また当該技術を社会実装するための大学発ベンチャー（株式会社 Dinow）を 2020 年 3 月 11 日に設立した。また、天然由来成分であり、強い抗酸化作用を有する piceatannol の放射線防護効果を検討した結果、鉄イオンなどの高 LET 放射線に対しても DNA 損傷抑制効果を示すだけでなく、放射線照射後の添加でも生じた DNA 損傷の修復効率を上昇させるなど、これまでにない新しい放射線防護剤であることが明らかとなった。

【今後の展開】 本事業で開発した PDMS チップの大量生産化や、チップを用いた γ -H2AX アッセイの全自動化を進めることで、宇宙空間における on-site の生物影響評価デバイスとしての実用化が期待される。また、新規放射線防護剤についても実用化を目指していく。

本事業のコンセプトおよび成果



マイクロ流路チップ
特許出願済み：「固液分離装置」
(特願 2019-238400)



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」

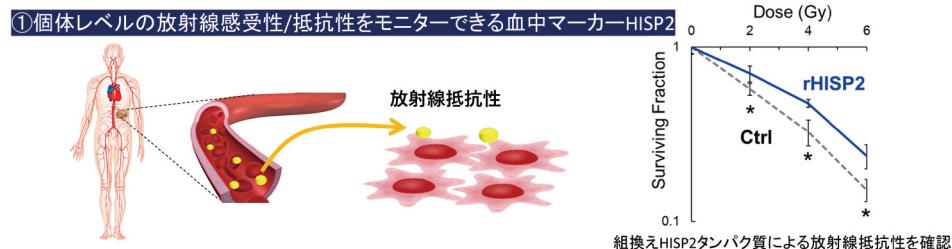
◎研究代表者／原田 浩（京都大学大学院生命科学研究科・教授）

宇宙環境を積極的に活用しようとする試みには、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、そしてそれを「健康・長寿社会の実現」に昇華させるという極めて重要な意味があります。そして究極的には「サステイナブルな世界の構築」に繋がると期待されています。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とを目指し、以下の成果を得ました。

まず、細胞の放射線抵抗性を亢進する新規遺伝子をゲノムワイドにスクリーニングすることで、UCHL1を同定しました。そして UCHL1 が低酸素誘導性転写因子 HIF-1 を活性化し、ペントースリン酸経路依存的に抗酸化物質（還元型グルタチオン）の産生を高め、最終的に細胞の放射線抵抗性を亢進するというメカニズムを解明しました。

次に、個体レベルの放射線感受性 / 抵抗性をモニターするための血中マーカーを、ゲノムワイドにスクリーニングし、HISP2を同定しました（図）。そして、細胞外に分泌された HISP2 が、パラクリン的に細胞の放射線抵抗性を亢進すること、またその時、EGFR や NRF2 を介する抗酸化機構が活性化することを明らかにしました。

これらの研究成果は、UCHL1 や HISP2 の活性を向上させるアゴニストを開発することによって、生体を放射線障害から防護する新たな手法の確立につながる可能性を示唆しています。また、各臓器の UCHL1 発現レベルや、血中の HISP2 レベルを指標にすることで、放射線に強い臓器や個体を選別する手法を確立できる可能性を示唆しています。

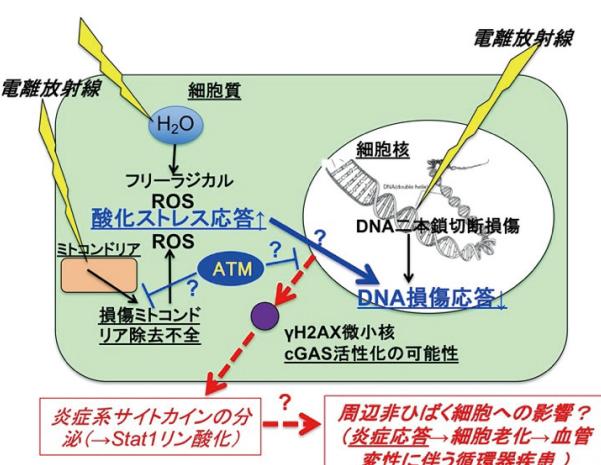


宇宙放射線による微小核形成を介した 血管内皮細胞への影響

◎研究代表者／小林 純也（国際医療福祉大学大学院 保健医療学専攻 放射線・情報科学分野・教授）
●連携研究者／林 幾江（広島大学・医歯薬保健学研究科・助教）
阿武 久美子（広島文教女子大学・人間科学部・准教授）

宇宙の長期滞在では比較的低い線量の宇宙放射線の継続的被ばくが考えられ、その生体影響が懸念される。本研究では、放射線影響が近年示唆されている循環器疾患のリスク評価に有益と考えられるヒト血管内皮細胞を用いて、酸化ストレス・微小核（ゲノム不安定性の指標）形成に着目して、低線量率放射線照射による影響及びその機構の解明を試みた。

血管内皮細胞に低線量率 γ 線慢性照射を行うと、 γ H2AX 陽性微小核が堅調に増加するとともに、酸化ストレス応答及び cGAS/STING 依存性炎症応答経路の活性化がウェスタンプロット解析で確認された。この一連の細胞応答機構を明らかにするため、DIA プロテオームで網羅的発現解析を行ったところ、低線量率照射で 2 倍以上増加した遺伝子産物が 100 個以上あり、炎症応答、酸化ストレス応答関連因子が含まれていた。以上の結果から、血管内皮細胞ではミトコンドリア性 ROS 増加に伴って γ H2AX 陽性微小核が生じ、cGAS/STING 経路を介して炎症系サイトカインの分泌、周辺細胞に細胞老化などの細胞機能低下を引き起こすことが示唆される（図）。今後、プロテオーム解析で同定した因子と微小核形成との関係、細胞機能低下への寄与を解明し、宇宙放射線の循環器疾患リスク評価の指標開発につなげたい。





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 原爆放射線医学研究所・准教授）

【目的】

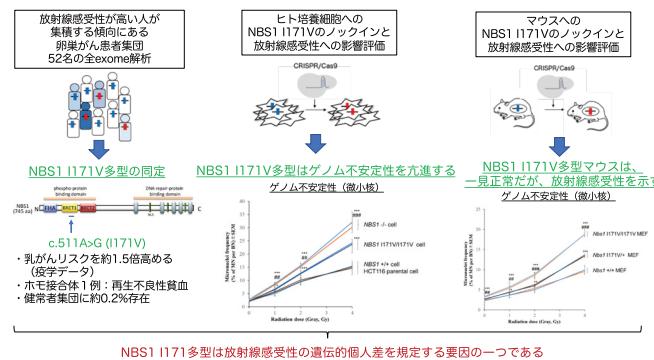
現在、我が国の宇宙飛行士の放射線被ばく管理は、国際放射線防護委員会（ICRP）の2007年勧告にしたがっています。これまでの研究から、ヒト集団には遺伝的に放射線感受性が個人レベルで異なっていることが示されています。しかし、現在の被ばく線量限度には、遺伝的な個人差までは考慮されていません。そこで本課題では、放射線感受性個人差を規定する遺伝素因を探査・同定して、より安全な宇宙放射線被ばく管理に資することを目的として、遺伝医学、機能ゲノミクス、放射線生物学の融合研究を行いました。

【成果】

放射線感受性個人差が高い人が集積する傾向にある卵巣がん患者集団52名の全エクソーム解析から、放射線感受性を規定する候補因子としてNBS1 I171V多型を同定しました。本多型は、健常者集団中に約0.2%存在しており、乳がんリスクを1.5倍上げることが疫学的に報告されています。本研究では、ゲノム編集技術を用いて、NBS1 I171Vをノックインしたヒト培養細胞株およびマウスを樹立しました。これらの変異体は、放射線照射後のゲノム不安定性がコントロールに比べて有意に亢進していたことから、NBS1 I171Vは新たな放射線感受性を規定する遺伝素因であることが示唆されました。

【今後の展望】

これまで、細胞レベル、個体レベル、集団レベルにおける放射線感受性（発がん）リスクは個別に評価されてきました。これらの生物階層ごとのリスクの互換性を明らかにする上でNBS1 I171V変異体は有用です。これらの変異体解析を通じて、「宇宙に生きる」に向けた放射線感受性の遺伝的個人差研究を開拓していきます。



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

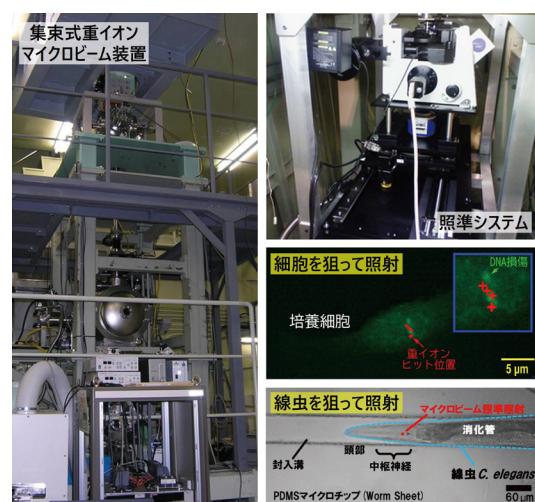
◎研究代表者／舟山 知夫（量研・量子ビーム科学部門・高崎量子応用研究所・上席研究員）
●連携研究者／鈴木 芳代（量研・量子ビーム科学部門・高崎量子応用研究所・主幹研究員）



宇宙空間での有人活動では、地表では遮蔽されている銀河宇宙線に含まれる高エネルギー重イオンの被爆が生じます。重イオンは、生物への照射効果が高く、粒子の通過する近傍にだけ細胞損傷を生成するため、ヒト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。そのため、正確なヒット効果の評価には、細胞を狙い、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、細胞よりも小さい重イオンビームのスポットを真空中で形成し、大気中に取り出すことができます。そこで、重イオンの照射効果を正確に評価するため、この装置で細胞や小型のモデル生物の一部を照射する技術の開発を進めました。

大気中に取り出したマイクロビームのサイズを評価した結果、大気取り出し窓からの距離がネオニオンでは0.5 mm、炭素イオンでは2 mmの距離よりも近ければ、培養細胞やモデル生物の一部を狙えるサイズになることがわかりました。そこで、取り出し窓のすぐ下に、試料を観察する顕微鏡と、狙いを付ける電動ステージを組み合わせた照準システムを設置しました。細胞や線虫*C. elegans*を長時間良好な状態に維持する試料調整技術を新たに確立することで、培養細胞の一つ一つや生きた小型生物個体の特定部位を狙った高精度な重イオンを照射する技術を実現しました。

開発した技術は、重イオンヒット効果の正確な解析を可能にします。今後は、細胞や線虫を用いて重イオンの照射効果を正確に評価する研究を推進し、宇宙空間での有人活動で生じる宇宙放射線被曝のリスクの正確な評価の実現や、重イオンの医療応用である重粒子線がん治療の高度化に貢献していきます。





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

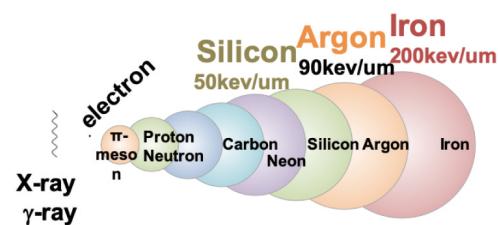
◎研究代表者／柿沼 志津子（量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・副所長）
●連携研究者／森岡 孝満（量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究総括）
臺野 和広（量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究総括）
鶴岡 千鶴（量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・主任研究員）
尚 奕（量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・主任研究員）
甘崎 佳子（量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・研究員）
鈴木 健之（量研機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・博士研究員）

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が、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。本研究では、B6C3F1 マウスの雄雌、1週齢または7週齢時に、ガンマ線、シリコンイオン、アルゴンイオン、鉄イオンをそれぞれ 0.2, 1.0, 2.0 Gy 照射し、その後終生飼育による寿命短縮解析と、リンパ腫および肝がんの病理解析及びリスク解析を行った。その結果、寿命短縮のリスクは、1週齢被ばくでは7週齢被ばくよりリスクが大きく年齢依存性が認められた。寿命短縮、およびリンパ腫または肝がん発生リスクは、LET に依存して増加してアルゴンイオンで最大となり、鉄イオンではアルゴンイオン同等であった。さらに、リンパ腫および肝がんの原因遺伝子について解析を進めている。

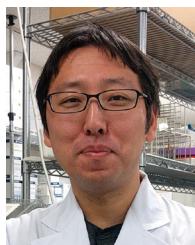
照射：ガンマ線、シリコンイオン、アルゴンイオン、鉄イオン



マウス：B6C3F1♂♀
終生飼育



リスク：寿命短縮
発がんリスク（肝がん、リンパ腫）



ヘルペスウィルス潜伏感染成立・維持機構の解明

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

地球の人口の約95%に、ヒトヘルペスウィルス(HHV)は潜伏感染している。地球上では、HHVと人類の可塑性(免疫)は平衡関係にあり、健常人が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、多様なストレスに直面する宇宙飛行士は、HHVを再活性化するという報告が散見している(*Front Microbiol.* 10:16, [2019])。すなわち、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。ゲノムワイド関連解析(GWAS)より、代表的なHHVである単純ヘルペスウィルス(HSV)の再活性化時、核酸センサーであるTLR3が活性化され、速やかに1型インターフェロン産生経路が活性化することで、HSVの増殖が抑制されることが示唆されていた。我々は、HSVの潜伏感染成立・意義機構の解明やHSV再活性化機構を解明する基盤的知見を蓄積するため、HSV感染時のTLR3活性化メカニズムの解析を解明し、少なくともマウス感染モデルにおいては薬剤や抗体を用いることで、HSVの潜伏感染成立・維持を制御可能であることを解明した(R. Sato and A. Kato et al., *Nat. Immunol.* 19: 1071-1082, [2018])。また、ウイルスゲノムにコードされる非標準的な遺伝子産物の効率的な解読法を確立し、本法により新規HSV遺伝子産物を同定後、非標準的な遺伝子産物がヘルペス脳炎の発症に極めて重要な役割を担っていることも解明した(A. Kato and S. Adachi et al., *Nat. Commun.* [Accept])。一連の知見は、宇宙ストレスによるHHV再活性化機構解明の糸口となることが期待される。

潜伏感染症の成立維持機構と 極限ストレスが及ぼす再活性化への影響

再現よく安定して、マウスにHSVを
潜伏感染させるモデル系の確立

ストレス Ex. 重力





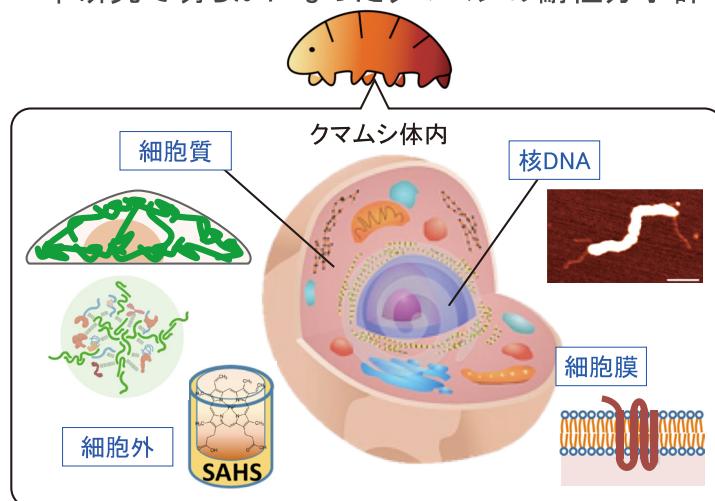
極限的環境ストレスから生体を守る分子実体の解明

◎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）

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耐えることができる。この極限環境耐性能力の分子基盤を解明できれば、宇宙を始めとする様々な環境ストレスへの対抗策を立案する上で有用な情報を提供できると考えられるが、その分子的な実体には不明な点が多い。

本研究では、クマムシの持つ極限的環境ストレスから生体を守る分子実体を特定するとともにその機能の解明を行った。その結果、まずクマムシにはDNAを保護する独自のタンパク質Dsupが存在することを見出した。Dsupは試験管内でDNAを覆うように結合しており、ヒト培養細胞に導入すると放射線によるDNA分解を抑制し、細胞の放射線耐性を向上させることを明らかにした。そのほかにも、細胞外に存在するクマムシ固有タンパク質が酸化ストレスの発生源となる分子をトラップすることや、乾燥ストレスから細胞膜を守るタンパク質、また乾燥時に可逆的に線維化や凝集する耐性タンパク質群を明らかにするなど、耐性に関わるクマムシ固有の各種タンパク質群を同定するとともにその機能を解明した。

本研究で明らかになったクマムシの耐性分子群



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

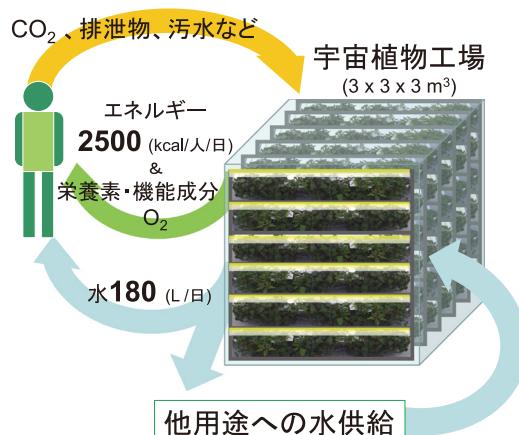
◎研究代表者／北宅 善昭（大阪府立大学大学院・生命環境科学研究科 緑地環境科学専攻 生物環境調節学研究グループ・教授）

●連携研究者／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）
平井 宏昭（大阪府立大学生命環境科学研究科・准教授）

将来の宇宙居住に向けた閉鎖生態系生命維持システム構築を目指し、食料植物を生産し、空気や水の浄化、物質リサイクルが可能な装置を開発するため、環境制御下で植物を健全に育成し、環境、植物生育、光合成・蒸散などの情報を自動モニタリング、解析する技術を検討した。具体的には、航空機を用いた微小重力実験により、(1) 試作植物栽培装置の微小重量下での性能試験、(2) 茎内蒸散流に及ぼす微小重力の影響、(3) 葉の蒸散、光合成、水利用効率に及ぼす気流速度の影響について、また地上実験により、(4) 塊根・茎葉を食用とするサツマイモの効率的栽培技術について検討した。その結果、植物の蒸散については、強制気流がない場合（植物近傍の気流速度 0.1 m s^{-1} 以下）、微小重力は葉での蒸散を抑制し、茎内の蒸散流を抑制するが、強制気流がある場合（気流速度 0.5 m s^{-1} ）では微小重力下での鉛直上向きの茎蒸散流が促進されることを明らかにし、10 cm 程度の草丈の低い植物体内の水輸送において、一般的に重要視されていない重力影響は無視できないことが確認でき、強制気流がある場合、宇宙での微小重力下における水輸送促進の可能性を提示した。また、サツマイモ塊根に加えて茎葉（側枝）も食料として生産する場合、側枝の成長に応じてその収穫時期を調整することにより塊根と茎葉の間のバイオマス分配を制御でき、塊根・茎葉の総収量を高められることを実証した。

宇宙植物工場（宇宙農場）の多益的機能

イモだけでなく葉や茎も食べられる栄養価の高いサツマイモを栽培すると、延べ 54 m^2 の栽培面積で一人が生存可能





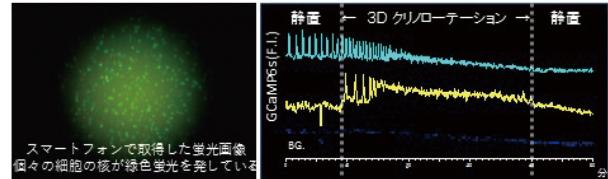
疑似宇宙環境における基本的生命現象の可視化

◎研究代表者／阪上一沢野 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、移動などはどのような時空間パターンで起こるのか？ 宇宙環境における生物影響は、国際的にも関心が高く解明すべき課題の一つである。包括的に理解する為には細胞個々の振る舞いを詳細に観察する事が重要であるが、対象とする培養細胞の生育環境に配慮した攪乱実験はまだ少ない。そこで我々は擬似宇宙環境における“direct visualization”を実行するための技術開発を進めた。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」を開発した。また、擬似宇宙放射線被曝実験等により、細胞が受けるダメージについて我々独自の蛍光プローブを用いて解析を進めた。

スマートフォンの高解像度CMOSカメラを蛍光観察に応用し、光軸調整不要な一体型の蛍光顕微鏡システムを構築して、3Dクリノスタットに設置可能な「モバイル蛍光顕微鏡」を完成させた。3Dクリノローテーションの最中にある細胞個々が、カルシウム振動する様子を捉える事に成功した（図）。このシステムは、本研究のみならず、あらゆる生き物の蛍光を容易に観察する可能性を秘めている。ISSでの簡易蛍光観察実験系等へ提案することで、市民へのアピールと共にアウトリーチ活動へと繋げていきたい。

また放射線障害を回避する過程において細胞個々の振る舞いを可視化すると、特殊な細胞周期形態をとる事を目撃（確認）しつつある。これまでの細胞集団的解析では確認することが困難であった現象である。放射線障害後の細胞の運命について、“direct visualization”からの推察を行い、宇宙実験のみならず、放射線治療領域へも貢献していきたい。



▶ (A01-3) 骨格筋の発達・維持・萎縮における
負荷依存性の分子基盤の理解

令和元年5月10日(金)～令和元年5月22日(木)

◎派遣者／栗木 麻央 京都大学 ウィルス・再生医科学研究所

この度、新学術領域「宇宙に生きる」の若手研究者派遣国際活動支援により、2019年5月10日から5月22日までハンガリー・フランスに渡航させて頂きました。ハンガリーには国際学会参加の為、フランスにはパストール研究所にて共同研究者と協議を行うために訪問を致しました。これらの訪問を通して、宇宙空間でのゼブラフィッシュ筋組織の発現変動遺伝子群解析への新たな糸口を掴み、多くの知見をもって帰国する事が出来、大変意義のある海外派遣となりました。簡潔にではありますが、今回の海外派遣における活動報告をさせて頂きます。

(1) The European Calcified Tissue Society (ECTS) 2019 参加

ヨーロッパの大規模国際学会である ECTS 2019 にポスター発表者として参加し、自身の腱・結合組織における幹細胞基礎研究についての発表を行うと共に、筋組織を含む筋骨格系組織の研究者との情報交換を行いました。今学会では、臨床研究から薬剤治療応用、基礎研究に至るまで幅広い領域の研究者が参加をしており、大変学びの多い学会参加となりました。特に、遺伝子疾患や加齢に対する薬剤アプローチ戦略が熱心に議論されており、改めて臨床応用の重要性を痛感しました。また、自身の研究室プロジェクトである宇宙滞在実験の解析結果が、医療に対しどの様な立ち位置で、如何なる意義をもったものなのかを真摯に考える良い機会になりました。加えてこの学会では、筋組織 / 腱組織 / 骨組織の各分野の研究者が集まり意見交換を行うグループセッションも行われており、セッションを通して、各組織の相互作用の評価など、骨格筋系組織の包括的な理解への意気込みを身を以て感じる事が出来、日本では未だ前衛的な、筋骨格系の包括的研究の重要性を再確認することが出来ました。また、幼少期の運動量や食生活がもたらす老齢期の骨密度に対する影響の研究など、長期的な視点で最適なライフプランを提示していく研究も数多く発表されており、超高齢化社会を迎える日本におけるこの様な研究の大切さを感じました。



写真 A ブダペスト市内にある学会会場
(Budapest Congress Center)

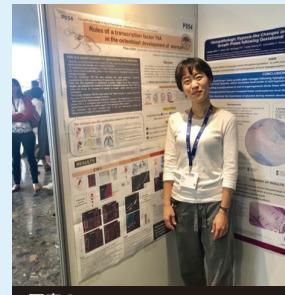


写真 B
ポスター発表中の筆者

(2) パストール研究所 Shahragim 研究室を訪問（共同研究目的）

今回訪問させて頂いた Shahragim 研究室では、マウス骨格筋幹細胞の発生期 / 成長期 / 成熟期 / 老齢期の4ステージにおける遺伝子発現解析を行い、骨格筋組織における発生 / 成長 / 加齢それぞれの現象の理解を目指した研究がなされています。今回の訪問では、研究所内セミナーを開催して頂き、講演者として講演を行いました。

Shahragim 研究室では、筋組織再生中の筋幹細胞の動態評価だけでなく、新たなプロジェクトとして、発生 / 再生時における骨格筋中の筋線維芽細胞の動態についても評価を行なっており、講演後研究員の方々から、その新プロジェクトのお話を伺う事も出来ました。帰国後も引き続き、共同研究計画について協議を行う予定です。これらの方々とは、訪問を通して初めてのコンタクトとなりましたので、今回の海外派遣がプロジェクト参加への貴重な足掛かりとなりました。

加えて講演後、当初から予定されておりました、研究室長の Shahragim Tajibkhsh 博士と分野別グループリーダーの Miria Ricchetti 博士と、個人面接という形で今後の共同研究計画についての議論を行いました。

Shahragim Tajibkhsh 博士は、マウスの胎児～成体の各ステージでの筋組織のトランスクリプトーム解析を行なっており、これらの網羅的データと、今回自身の研究室で得られている宇宙サンプルゼブラフィッシュ筋組織のトランスクリプトーム解析を比較し、その共通する / 異なる遺伝子発現変動についての意見交換を行いました。この意見交換を通して、宇宙サンプルで変動が確認されている遺伝子はマウス筋組織においても維持や病態に大きく関与していることを確認する事ができ、ゼブラフィッシュの宇宙滞在実験の重要性を改めて感じる事が出来た、大変有意義な議論となりました。

同研究室のグループリーダーである Miria Ricchetti 博士は、特に筋組織の加齢現象を評価されており、宇宙サンプル筋組織で観察されている筋萎縮と加齢における筋萎縮の比較についての議論を行いました。博士には、加齢筋萎縮における主要制御機構についてお話しして頂き、宇宙滞在における筋萎縮が、既知の筋萎縮（加齢性筋萎縮や廃用性筋萎縮）と、どの様に異なるのかについて討論を行いました。博士の研究グループで確立されているいくつかの加齢評価の実験系についても紹介して頂き、それらの実験系が宇宙滞在筋萎縮モデルの評価に対し、応用可能か否かの検討を行いました。又、実際に研究室内の実験機器や設備を見学させて頂き、予定される実験系が、自身の研究室でも実施可能な研究であるかどうか、実際的なイメージを持つ事も出来ました。



写真 C パストール研究所 旧館前にて



写真 D 共同研究者
Shahragim Tajibkhsh 博士と



写真 E 共同研究者
Miria Ricchetti 博士と

最後になりましたが、今回のハンガリー・フランス派遣は、宇宙滞在実験プロジェクト共同研究前進への、大きな一歩となっただけでなく、多方面の領域の研究者との意見交換を通して、若手研究者である自身の視野を大きく広げる、非常に意義深い経験となりました。この様な貴重な機会を与えてくださった、海外派遣支援の関係者の方々に深く感謝致します。

▶ (A 02-1) 重力変動や閉鎖環境による循環調節機構の変化

2019年6月23日～2019年7月4日

● 派遣者／倉住拓弥 日本大学医学部・専修研究員

派 遣 先：The Institute for Exercise and Environmental Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center

この度、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頂き、米国テキサス州の The Institute for Exercise and Environmental Medicine（以下 IEEM）を訪問いたしました。IEEMは宇宙医学をはじめ環境、運動、高齢者医学の先端的かつ中心的な研究施設で、今回、Benjamin D. Levine 博士、Rong Zhang 博士をはじめ多くの研究者とのディスカッションや、様々な実験の見学をさせていただきました。

Benjamin D. Levine 博士の Cardiovascular Physiology Autonomic Function Laboratory では、環境変化が循環調節機能に与える影響や心疾患患者に対する運動介入など、心循環機能の研究が行われています。実際に、下肢陰圧装置（Lower Body Negative Pressure: LBNP）やトレッドミルなどの運動負荷を用いた心・循環調節機能を評価する実験を多数見学させていただきました。近年、同研究室より LBNP による頭蓋内圧低下効果が報告され、Dr. Dias より睡眠中の LBNP の効果検討について解説いただき、宇宙滞在における頭蓋内圧変化について意見を交わしました。さらに、Dr. Hieda 及び Dr. MacNamara のご協力のもと、心臓超音波評価やイメージングなどを教えていただき私のエコースキルの上達も図れました。

Rong Zhang 博士の Cerebrovascular Laboratory では、加齢や認知機能と脳循環調節機能の研究が盛んで、社会的課題であるアルツハイマー病に対する研究が先進的に行われています。特に加齢による血管変性の影響と認知機能障害の研究においては、豊富な症例数のもと多面的な解析が行われており大変勉強になりました。さらに滞在中、Dr. Hieda の掛け声のもと、Prof. Fu、Dr. Sugawara、Dr. Cardim、Dr. Pasha、Dr. Takeda といった研究者の先生方と、心臓一動脈一脳といった統合的な循環制御機能について、研究の展望や解析法を中心に、熱いディスカッションを何度も開催いたしました。特に、心拍出による“メカニカルストレス”という概念や、経時的・視覚的に特長のある“wavelet 解析”は、我々の研究領域の新たな着目点になると感じました。そして、今回の滞在により研究者の先生方と、新たなアイディアの創造や共同研究の展望などについての話題が発展し、今後も情報共有を定期的に行っていくことが提案されました。

さいごになりますが、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、並びに快く送り出してくださいました日大医学部衛生学の先生方、そして、有意義かつ充実した滞在をプロデュースしてくださいました IEEM の先生方に心から感謝申し上げます。



LBNP（下肢陰圧装置）を用いた実験の様子



血管コンプライアンス測定のデモンストレーション



IEEM 施設長の Levine 教授（左）と筆者（右）

▶ (A01-3) 骨格筋の発達・維持・萎縮における
負荷依存性の分子基盤の理解

2019年6月7日～2019年6月20日

◎派遣者／瀬原 淳子 京都大学 ウィルス・再生医科学研究所・教授

派 遣 先：Institut Pasteur, France, Zebrafish Disease Model Meeting, Imperial college

瀬原は、この新学術領域での研究を開始して以来、パリにある Pasteur 研究所の Miria Richetti 博士と共同研究を行ってきた。私がパリに赴くだけでなく、京大に Miria さんを 2 ヶ月間招聘し、宇宙における骨格筋・骨格筋幹細胞の変化、それともなうミトコンドリアの変化についてディスカッションし、ともに研究してきた。今回の派遣もその一環であり、双方の実験結果の進捗について、報告・ディスカッションをすることが主たる目的であった。研究を行っているテクニシャンの方ともディスカッションでき、有益であった。

この機会を利用して、イタリアで開催された Myogenesis: Building, Maintaining and Regenerating Skeletal Muscle, Gordon Research Conference 2019 にも参加した。この会議は骨格筋の発生・再生・維持・老化などに関わる世界の主な研究者が集結する定期的なもので、今回も非常に豊富な情報を得、また発信する機会を得ることができた。また、学会の間だけでなく、そのあとも骨格筋の老化研究を推し進め研究者らのディスカッションなど、機会を作つて何人かの研究者とディスカッションすることができた。



参加した Building, Maintaining and Regenerating Skeletal Muscle, Gordon Research Conference 2019 の記念写真（私は真ん中の列にいる）

▶ (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

令和元年9月21日(土)～令和元年11月3日(日)

◎派遣者／**山岡 優佑** 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、バージニア州シャーロットビルにあるバージニア大学に行かせて頂きました。A02「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」において同研究室と共同研究を行っており、その研究成果の論文化に向けて、前回の実験をさらに発展させることができたが目的でした。前回の国際活動支援班で渡米させて頂いた時と同様に、東京大学から留学されている田中真司先生のご指導の下、Dr. Mark D. Okusa の研究室で実験を行いました。

前回までの実験と同様に、ウイルスベクターを用いた光遺伝学・化学遺伝学的実験を行いました。これらの実験は、ウイルスベクター導入の技術とウイルスが感染するまでの時間が必要となるものでした。私はこれまで、推薦者の安部力先生の下で本実験に必要な技術を習得しており (Yamaoka et al., J Neurosci Methods, 2017)、前回の国際派遣でも同様の実験を行ったため、今回私が派遣させて頂く運びとなりました。また、論文化にむけてのディスカッションも行い、帰国後に行う追加実験の方向性を定めることができました。

それに加えて、今後の宇宙医学実験に盛り込むことを目的とし、同大学腎臓内科でPIをされている森岡翔先生のラボで、分子生物学的実験を行いました。これらの実験は、今までにってきた実験とは一線を画す分野であり、私自身にとって非常に刺激的なものでした。今回学ぶことができた知識や実験手技を、これから宇宙医学実験に生かしていきたいと考えております。

今回の派遣により、論文化に向けた共同研究をさらに進めることができました。最後になりますが、このような貴重な機会を与えてくださった田中真司先生、森岡翔先生、Dr. Mark D. Okusa をはじめ、全ての関係者の方々に心より感謝申し上げます。



シャーロットビル
アルベマール空港にて

▶ (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

令和元年9月3日(火)～令和元年9月9日(月)

◎派遣者／成瀬 恵治 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
入部 玄太郎 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科システム生理学

令和元年9月3日から令和元年9月9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、フライブルグ大学で行われた the 8th International Workshop on Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias に参加し、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行った。

現在我々は、無重力環境による循環動態変化が心機能に及ぼす影響をさぐるため、心筋細胞メカノセンシング機構の制御機構解明を目指した研究を各国の共同研究者らと進めている。その中で今回は、心筋の興奮収縮連関に重要な役割を持つ細胞内小器官である筋小胞体とミトコンドリアの機械感受性反応のメカニズム解明に関するこれまでの研究結果を発表した。多数の研究者らが我々の研究結果に対して大きな興味を示し、活発なディスカッションの結果、多くのフィードバックを得ることができた。本ワークショップは心臓生理・病態生理における力学的な負荷の役割の解明に特化した研究会であり、他の研究者らの研究発表からも非常に有用な情報収集を行うことができた。

また、今回の大きな目的の一つが我々の共同研究者との研究ミーティングであったが、本ワークショップに世界各地から集まった共同研究者らとともにそれぞれの研究結果を持ち寄り、詳細なディスカッションを行うことができた。具体的には、カナダの研究チームとは低酸素時の筋小胞体カルシウムハンドリングの機械感受性反応に関して我々と行った実験結果を含めた多くの実験結果について議論を深めた。また、ロシアの研究チームとはミトコンドリアの機械感受性における実験結果を細胞数理モデルに組み込むための議論を行い、有用な示唆を得ることができた。

今回、様々な研究者の関連研究に触れることで心臓生理における力学的負荷の重要性をあらためて認識する機会となつた。この経験を宇宙という特殊な力学環境下における心臓生理研究の発展に役立て行きたいと思う。



左：発表中の筆者。
右：ロシアの共同研究者と。
(中，筆者)

▶ (A01-2) 神経から筋・代謝へのメカノストレス伝達と適応応答機構

2019年11月20日～28日

◎派遣者／東谷 なほ子 東北大学生命科学研究科・限定正職員

派遣先：テキサステック大学

私たちは、2019年11月20日から、テキサステック大学において、線虫の寿命及び筋力の測定システム NemaLife Infinity System について使用方法の研修を受けました。線虫は約1000個の細胞からなる多細胞生物のモデル生物であり、高等生物と同様、神経系、筋肉系、消化系等の組織を持っています。また、様々な人の筋肉や神経系疾患の原因遺伝子変異系統も得られています。卵から子孫を残せるように成熟するまで約5日間であり寿命は凡そ1か月です。このように線虫は非常に優れた特性を持つ実験生物と言えますが、一方でその小ささ故に筋力の測定は困難であり、寿命を測定する場合には手間と時間を要しました。

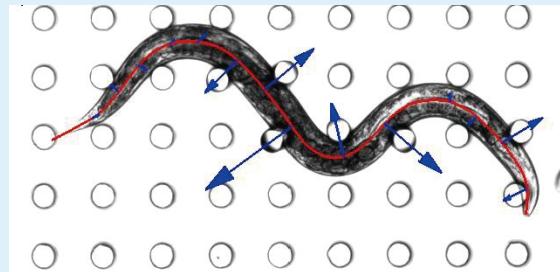
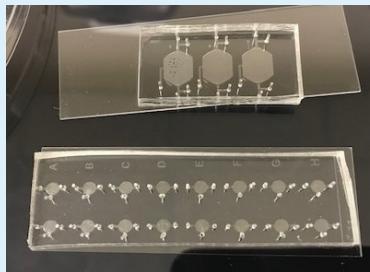
テキサステック大学の Siva Vanapalli 博士 Mizanur Rahman 博士は、線虫の寿命及び筋力の測定システムを開発されました。(Lab Chip. 2018 Jul 24;18(15):2187-2201.) Pillar (円柱) が立っているチップに線虫を入れ動画を撮影し画像解析するというものです。



Rahman 博士と
NemaLife Infinity (左)
寿命計測のための画像
解析の例 (右)
白い線の様に見えてい
るのが線虫

寿命計測においては、線虫はその寿命の後半になるとほぼ全身運動が無くなり頭部の僅かな動きのみになることから生死の判定が困難になりますが、このシステムでは、洗浄液後に餌液を導入して線虫を刺激し数十秒の動きを録画し解析する事によって迅速で正確な寿命計測が可能となります。また、同システムでは様々な Pillar (円柱) チップ (下図左) を使用する事により線虫の筋肉の力を可視化 (下図右) することも出来るようになりました。さらに、私たちは神経伝達物質 dopamine と重力、接触刺激との関係について興味を持ち実験を行っているところですが、接触刺激を保ちつつ3軸疑似微小重力装置に使用出来る特別なチップの作成及び共同研究を依頼することも出来ました。

日程の後半ではロックフェラー大学を訪問し、2000年にノーベル賞を受賞し今年の4月に亡くなった神経科学者



Paul Greengard 教授の研究室をはじめ他の研究室を訪ねることができ意義深い訪問になりました。

最後になりましたが、このような機会を下さった事とご支援に深く感謝いたします。

▶ (A03-2) 様々な線質、線量率の宇宙放射線の急性影響

① 2019/12/9 ~ 30, ② 2020/1/7 ~ 2/4, ③ 2020/2/7 ~ 28

◎派遣者／Ms.Gonul Dundar Doctor Course Student (D3)・東北大大学院生命科学研究所

派 遣 先：Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology, Golm, GERMANY

この派遣による共同研究は、微小重力と高紫外線の複合環境ストレス下でのオートファジー誘導の分子機序を解明することを目的に、Prof. Salma Balazadeh と日出間との間で計画された。本プロジェクトを遂行するにあたり、本共同研究立案に至った研究に実質的に携わり、今後の若手研究者育成という視点から、当研究室の博士課程後期3年のGonul Dundarが最適と考え、彼女を Prof. Salma Balazadeh Lab に派遣し、共同研究を実施するに至った。本プロジェクトの遂行にサポートをいただいた、新学術領域研究「宇宙に生きる」および国際活動支援班に深く感謝いたします。

(日出間純)

Autophagy, as one of the catabolic processes that is important for the survival of the cells by ensuring homeostasis in the cell under various conditions. Autophagy functions are known both in a bulk degradation process which cytoplasmic components degraded unselectively for nutrient recycling and also in a selective degradation for the elimination of damaged organelles by vacuolar hydrolytic enzymes.

In *Arabidopsis thaliana*, even though the core machinery of autophagy is well defined, its transcriptional regulation is largely unknown. The *Arabidopsis thaliana* NAC transcription factor JUNGBRUNNEN1 (AtJUB1), a growth regulator, showed higher expression after UVB treatment both in the photolyase and autophagy deficient plants. One of the groups in Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology, Golm/Germany, Prof. Salma Balazadeh laboratory, studies the regulatory networks of transcription factors controlling the adaptation of plant growth to environmental stresses. In addition to JUB1 transcription factor (JUB1-TF), this group is also known that they identified other *Arabidopsis thaliana* NAC transcription factor, ATAF1, involvement in carbon starvation in *Arabidopsis* and contributed to the plant autophagy research field. In order to identify JUB1 TF role in the UVB induced-autophagy mechanism, therefore gaining a deeper understanding of the role of autophagy for UVB stress and microgravity responses, collaboration has been made with Prof. Balazadeh group.

Set of experiments are planned to show whether autophagy turnovers JUB1 or JUB1 as TF is involved in the induction of autophagy. Firstly, gene expression profilings accompanied with pull down assay or ChIP experiments are considered for analyzing which proteins or genes are interacted with JUB1. Live observation of the GFP fused JUB1 or PIF4 in the cells by fluorescence microscopy are done after UVB radiation. The autophagosome visualization by the fluorescent dye monodansylcadaverine (MDC) staining assay has been carried on in order to observe JUB1 and PIF4 proteins degradation by UVB induced autophagy.

Result of gene expression shows that autophagy marker gene ATG8A induction is more induced in JUB1 knock out lines (jub1-1-KO lines) after UV-B light, however the ATG8 induction in JUB1 overexpressing (JUB1ox) plants was not different compared with that in wild type (WT) plants indicates that this autophagy activated in the downstream of the pathway (Fig. 1). Strong activation of autophagy might be caused by improved phenotype of the jub1-1 KO line which exhibited better growth than WT plants towards high UVB light (Fig. 2). Also, a photolyase (PHR1) mediated repair of UVB-induced DNA damage can be interpreted from the JUB1 induction data. Both JUB1 and PHR1 shows interaction with PIF4 which is mediating skotomorphogenesis, and lack of this interaction in jub1-1 KO plants suggests that it prevents repression of hypocotyl elongation after UV-B light treatment. Overall, with this collaboration in addition to gaining methodical skills to carry on experiments, it led us to involve in to enlighten the interesting piece of autophagy involvement in environmental stresses and TF contribution to the UVB response pathway which can be used as a target for the regulation of plant growth.

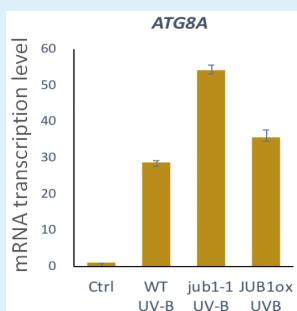


Figure 1. mRNA transcript levels of autophagy marker gene, atg8a, has been determined in wild-type (WT), jub1-1 KO (jub1-1) and JUB1-overexpressing (JUB1ox) transgenic *Arabidopsis* plants at 2 days after treatment with 1.5 W m⁻² UVB light for 1 h.

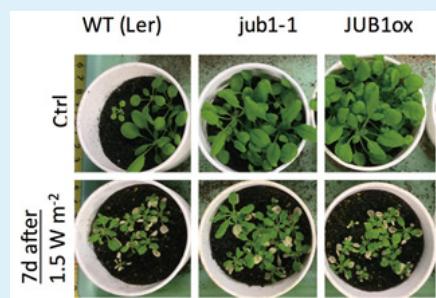


Figure 2. UVB sensitivities of WT, jub1-1 and JUB1ox transgenic *Arabidopsis* plants. Plants were treated with 1.5 W m⁻² UVB light for 1 h and pictures were captured at 7 days later.

As a last but not the least I would like to thank my supervisor Jun Hidema and host institute supervisor Salma Balazadeh for their fruitful support and suggestions. This collaboration project was supported by a MEXT Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, Japan "Living in Space," and International Activities Supporting Group (JP15H05945, JP15H05935, and JP15K21745).

(Gonul Dundar)

▶ (A01-3) 骨格筋の発達・維持・萎縮における負荷依存性の分子基盤の理解

2020年1月21日～1月31日

◎派遣者／瀬原 淳子 京都大学 ウィルス・再生医科学研究所・教授

派 遣 先：Institut Pasteur, France

瀬原グループではゼブラフィッシュの宇宙滞在に伴う遺伝子変化に焦点を当てて研究してきた。その中で代謝や転写後制御に関わる遺伝子群に大きな変化があることを知り、それらを様々な観点から検討してきた。その一つとして、フランスのパストール研究所 Miria Ricchetti 博士のグループとの共同研究を進めており、今回もその研究打ち合わせを主な目的としてパリを訪れた。

パストール研究所には、筋再生や老化に関する優れたグループとして、骨格筋幹細胞研究のメッカの一つである Shahragim Tajbakhsh 博士の率いるグループ、同じく骨格筋幹細胞研究においては優れた研究実績を有する Didier Montarras 博士のグループ、DNA複製・修復機構の観点から老化研究、早老症の研究を行っている Miria Ricchetti 博士のグループ、筋幹細胞研究において長年にわたりリーダーシップをとってきた Margaret Buckingham 博士などがある。今回はセミナーを行なった後、毎日違うグループと、密なディスカッションを行なった。論文をまとめにあたっては、さらに別のグループとのディスカッションも必要であったことから、パストール研究所以外の2研究機関も訪れた。残念ながら地下鉄などの交通機関のストの影響で、かなり歩く羽目にもあったが、大変充実した毎日であった。

共同研究は今しばらく続けることになるが、新学術の支援により派遣されるのは今回が最終回になるので、研究所や訪問先での記念写真などを載せておきたい。研究室の若手研究者だけでなく、私も何回も海外派遣していただいたおかげで、研究者として彼らと互いに信頼し合える関係を築いたり強めたりできたことは本当に大きな収穫であった。この場をお借りしてこのような機会を与えてくださった古川聰領域代表と総括班の方々に感謝の意を表したい。



Miria Ricchetti 博士のグループの方々と
いい雰囲気の研究室です。



Shahragim Tajbakhsh 博士と。大きな研
究グループです。



こだわりのサイエンティスト、
Didier Montarras 博士と。



Drs. Richard and Margaret Buckingham



パストール研究所の前で

▶ (A02-2) 前庭系可塑性応答の統合的理 解と適応障害対策

2020年2月10日～2月25日

◎派遣者／**森田 啓之** 岐阜大学大学院医学系研究科・教授
園田 里美 産業医科大学 第一生理学・大学院生

派 遣 先：Translational Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol

私は、新学術領域「宇宙に生きる」A02-2「前庭系可塑性応答の統合的理 解と適応障害対策」の研究代表の岐阜大学・森田啓之教授のもと、分担研究を行っている産業医科大学第一生理学・上田陽一先生の教室の大学院生として研究に参加させていただいております。これまでに、岐阜大学で実施させていただいたマウスを用いた過重力負荷実験に参加し、マウス脳の視床下部における摂食関連ペプチド遺伝子発現を検討し、過重力負荷によりマウス視床下部CRH遺伝子発現が変化すること、その変化に前庭神経系が関与することを報告いたしました。その病態生理学的メカニズムを追求するため、今回、視床下部—下垂体—副腎系を中心とするストレス研究における世界的第一人者である英国ブリストル大学の Stafford Lightman 教授の研究室を訪問させていただきました。同教室に当教室・助教の吉村充弘先生が留学されており、訪問期間中にご指導をいただきました。

視床下部 - 下垂体 - 副腎系におけるグルココルチコイド分泌にはサーフェスアンリズムが存在することは広く知られておりますが、その分泌はごく短時間にパルス状分泌を繰り返す "ultradian rhythm" が存在することが近年報告されております。ブリストル大学・Translational Health Sciences の Stafford Lightman 教授、Becky Conway-Campbell 先生らは、独自に開発した採血システムを用いてラット血中のグルココルチコイド分泌にごく短時間の ultradian rhythm が有ることを見出し (Lightman and Conway-Campbell, Nat Rev Neurosci, 2010)、その生理的意義について検討されており、このラット血中のグルココルチコイドをごく短時間で連続測定する採血システムを用いた研究方法について、訪問中にご教授いただくことができました。

今回、このような大変貴重な機会をいただきました、新学術領域研究「宇宙に生きる」科学研究費助成事業（学術領域研究助成基金助成金）（国際活動支援班）：若手研究者派遣国際活動の関係者の皆様に深く御礼申し上げます。誠に有難うございました。



ブリストル大学の校舎



ラボのある Dorothy Hodgkin Building

▶ (公 A01) 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

2020年2月20日～28日

◎派遣者／百々 悠介 昭和大学 整形外科・助教

派 遣 先 : Hospital for Special Surgery

骨組織について臨床・基礎医学分野の視点から米国医学の観点で現状を把握すること

新学術領域「宇宙に生きる」公募研究 A01 「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」というテーマで昭和大学・茶谷班のもとでメダカモデルを用いて骨折治癒過程における髄鞘の関わりと、その重力変化に対する応答について研究しています。今回、本研究に対する新たな実験の着眼点を模索するため、若手研究者派遣国際活動支援により、骨組織について臨床医学・基礎医学分野の視点から最新の知見を学ぶために Hospital for Special Surgery (HSS) に渡航しました(写真1)。

HSSは米国 NY マンハッタンに位置し、U.S. News & World Report により 10 年連続全米 1 位に選ばれた整形外科・リウマチ治療に特化した病院であり、症例数や患者満足度だけでなく研究や教育にも優れていると評判の施設です。

HSS の 3 部門のラボを訪れ、研究内容のディスカッションを行うことで研究の新たな切り口を探ることができました。臨床研究は HSS 脊椎外科医 Prof.Girardi の研究グループで Clinical fellow として勤務する岡野市郎先生のもとで、日本では未承認の Bone Morphogenetic Protein (BMP) 使用による骨癒合率のデータや超音波診断による骨質の評価研究などのデータ解析を行いました。このデータ解析から、BMP 製剤の骨癒合率は確かに上昇することを示していることがわかった一方で、人種差によって出血した時の止血能に差があることも示しており、白人に深部静脈血栓症 (DVT) が多い原因を示唆していることを学びました。

また、基礎研究は破骨細胞研究グループの Dr.Park-Min ラボと Biomechanical Engineering Center にて自分の研究内容のプレゼンと HSS の研究内容のディスカッションを行い、今後の共同研究の可能性について模索と施設見学を行いました(写真2)。Dr.Park-Min ラボでは実際にヒト血液サンプルから CD14+ 細胞を分離し、破骨細胞誘導する実験手法を教わりました(写真3)。一方、Biomechanical Engineering Center では実際にキャダバー(ヒトの膝検体)を使用して力学的負荷研究についての手法とそのデータ解析を行いました。ここでは人体の関節を構成する靭帯・腱・半月板などの組織に加わる力学的加重の計測とそれが与える各組織への影響を組織レベルで教わることができました(写真4)。



写真1 HSS の前にて



写真2 研究内容のプレゼン・ディスカッションの様子

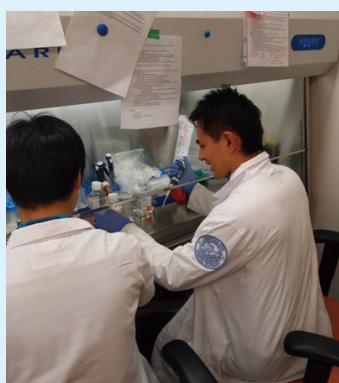


写真3 実験手法を学んでいる様子
ヒトの血液・骨髄サンプルを遠心分離器で分離したのちに CD14+ 細胞のみを採取し、破骨細胞分化誘導する手技を教わっている様子

写真4 キャダバーを用いてのバイオメカ実験の様子
ヒトの膝サンプルを用いて関節を構成する靭帯・腱・軟骨に加わる力学的加重の計測を行なっている様子



今回の機会により、臨床のデータ解析、細胞レベル、組織レベルでの基礎研究の勉強を通して、整形外科医として臨床現場での問題点や疑問を持つていき、その結果を臨床分野へ持ち帰る大切さを学びました。また、HSS では圧倒的な症例数を使用してのデータ解析ができたこと、また基礎研究においても手術より摘出された多くのヒト検体を使用しての研究ができるることは大きな強みであり、これらの研究を支えている背景に NIH グラン트の RO-1 (年間 3000 万円程度) の莫大な研究予算の存在があることを学びました。1週間というわずかな時間でしたが、臨床研究と基礎研究をつなぐ重要性を身にしみて学ぶことができ、今回学んだ様々な着眼点を今後の研究において生かしていくたいと思います。最後になりましたが、このような機会を下さった宇宙に生きる・若手研究者派遣国際活動のご支援に深く感謝いたします。

▶ 「宇宙に生きる」第四回若手会夏合宿の報告

2019年度若手「夏合宿」の開催

開催日 2019年7月25～26日

開催場所 かんぽの宿徳島

議事概要 公募研究 二川班の徳島大学、内田 貴之研究協力者がホストされた「宇宙にかける」をテーマに第四回若手夏合宿が、2019年7月25～26日にかんぽの宿徳島で開催されました。

本会では、様々な宇宙関連分野で活躍されている若手研究者を多数含む約40名が参加し、活発な交流ができました。

さらに、本会では縣秀彦先生（国立天文台・准教授／普及室長）、福井啓二先生（元日本宇宙フォーラム）、相羽達弥先生（JAXA・主任研究開発員）、泉龍太郎先生（日本大学大学院総合社会情報研究科・教授）、4名の宇宙に関わる外部講師を招いて、これまでの宇宙研究・開発への関わりや若手へのメッセージについてご講演いただきました。

これらのご講演をふまえ、人類が月・火星を目指すにあたりどのような課題があるのか、そのために自分自身は何ができるのかについて、若手研究者によるポスターセッションや、グループディスカッションを通して活発に議論を行いました。

ポスターセッションでは厳正な審査の結果、下記3名の若手研究者が優秀発表賞を受賞されました。

筑波大学 産業精神医学 宇宙医学研究室 大井 雄一さん（松崎班）

茨城大学大学院 理工学研究科 高橋 健太さん（中村班）

徳島大学 医歯薬学研究部 生体栄養学分野 加藤 彩乃さん（二川班）



▶ 領 域 名 簿 • 編 集 後 記

▶ 新学術領域研究「宇宙に生きる」2020年度名簿

領域代表者	古川 聰	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 瀬原 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 ウィルス・再生医科学研究所・連携教授 群馬大学 重粒子線医学推進機構・教授 筑波大学 國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・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) 安全管理部・部長	東谷 篤志 東端 晃 日出間 純 古川 聰 松崎 一葉 森田 啓之	東北大学 大学院生命科学研究科・教授 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 東北大学 大学院生命科学研究科・准教授 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 筑波大学 大学院医学医療系・教授 東海学院大学 健康福祉学部 管理栄養学科・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 刚 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科・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科・准教授	
A01-3	瀬原 淳子 京都大学 ウィルス・再生医科学研究所・連携教授	佐藤 文規 京都大学 ウィルス・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 万里 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 刚 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 東海学院大学 健康福祉学部 管理栄養学科・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・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 信一朗 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 斎藤 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・修了生 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 祐 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 國際統合睡眠医科学研究機構・特命教授	船戸 弘正 筑波大学 國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 國際統合睡眠医科学研究機構・教授 松田 知栄 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 國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 國際統合睡眠医科学研究機構・教授	
A02-5	古川 聰 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 知栄 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 恵子 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 國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) 安全管理部・部長	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 放射線影響研究部・主任研究員 田中 薫 QST 放射線医学総合研究所 放射線影響研究部・主任研究員 劉 翠華 QST 放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部・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科・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科・助教 泉 正範 東北大学 学際科学フロンティア研究所・助教 Anggraeini 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・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 大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部・准教授 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 大学院医学研究科・講師 山口 進康 大阪健康安全基盤研究所 衛生化学部・生活環境課長 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・総括担当役 山口 進康 大阪健康安全基盤研究所・衛生化学部・生活環境課長 見坂 武彦 大阪大学 薬学部・准教授 張 音実 明治薬科大学 薬学部・特任研究員 川井 真好 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 東北大大学 加齢医学研究所・教授	小林 啓恵 東北大大学 生命科学研究所・助教			
	高橋 秀幸 東北大大学 生命科学研究所・名誉教授	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		
	高橋 智 筑波大学 医学医療系・教授				
	道上 達男 東京大学 大学院総合文化研究科・教授				
	檜井 栄一 岐阜薬科大学 薬学部・教授				
	渢元 幹太 三重大大学 大学院工学研究科・准教授	奥村 克純 三重大大学 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 德島大学 大学院医歯薬学研究部・教授	西良 浩一 徳島大学 大学院医歯薬学研究部・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			
A02	岸本 幸治 徳島大学 生物資源学部・講師	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部・講師		
	内田 貴之 徳島大学 大学院医歯薬学研究部・助教				
	高見 正道 昭和大学 歯学部歯科薬理学講座・教授				
	茶谷 昌宏 昭和大学 歯学部歯科薬理学講座・講師	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 信州大学学術研究院医学系 医学部 分子薬理学教室・准教授	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 九州大学・薬学研究院・講師			
	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		
A03	森田 啓之 東海学院大学 健康福祉学部管理栄養学科・教授	森田 啓之 東海学院大学 健康福祉学部管理栄養学科・教授	高島 康弘 岐阜大学 応用生物科学部・准教授		
	前島 隆司 金沢大学 医薬保険学総合研究科・教授	森田 啓之 東海学院大学 健康福祉学部管理栄養学科・教授	高島 康弘 岐阜大学 応用生物科学部・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 東海学院大学 健康福祉学部管理栄養学科・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 東海学院大学 健康福祉学部管理栄養学科・教授			
	大神 信孝 名古屋大学 大学院医学系研究科・講師	矢嶋 伊知郎 名古屋大学 大学院医学系研究科・講師			
	河野 史倫 松本大学 大学院健康科学研究科・准教授	加藤 正史 名古屋工業大学 大学院電気電子工学科・准教授			
	高野 晴子 国立循環器病研究センター研究所・上級研究員	森田 啓之 東海学院大学 健康福祉学部管理栄養学科・教授			
	千葉 彩乃 国立循環器病研究センター研究所・上級研究員				
	鈴木 隆史 東北大大学 大学院医学系研究科・講師	山本 雅之 東北大大学 大学院医学系研究科・教授			
B01	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科 がん細胞生物学分野 京都大学 大学院生命科学研究科 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・副所長			
		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 生命科学研究科・特定研究員			
		子安 翔 京都大学 大学院生命科学研究科・招聘研究員			
	小林 純也 国際医療福祉大学 大学院 保健医療学専攻 放射線・情報科学分野・教授	林 幾江 広島大学 医歯薬保健学研究科・助教			
	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	阿武 久美子 広島文教女子大学 人間科学部・准教授			
	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	松浦 伸也 広島大学 原爆放射線医科学研究所・教授			
B02	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)・副所長	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			
		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			
		森岡 孝満 NIRS 放射線影響研究部・研究統括	鶴岡 千鶴 NIRS 放射線影響研究部・主任研究員		
		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 ウィルス病態制御分野・助教	川口 寧 東京大学 医科学研究所 ウィルス病態制御分野・教授			
	國枝 武和 東京大学 大学院理学系研究科・准教授	有井 潤 東京大学 医科学研究所 ウィルス病態制御分野・助教			
	北宅 善昭 大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科・教授	小柳 直人 東京大学 医科学研究所 ウィルス病態制御分野・研究員			
B03	阪上一澤野 朝子 理化学研究所 脳神経科学研究センター・研究員	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			
		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
綱川 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

月日が過ぎるのは早いもので、あっという間の5年間でした。しかし、この間多くの研究者らと「宇宙に生きる」を語り、議論できることは大きな財産になりました。ここで、新学術領域研究「宇宙に生きる」プロジェクトは終了いたしましたが、古川聰領域代表が、再び宇宙飛行士としてこの新学術領域で開拓した新たな宇宙実験を国際宇宙ステーションで実施していただくことになりました。またここで新たな課題を見つけ、再び第2期新学術領域研究を立ち上げ、皆さんとお会いできることを大いに期待しましょう！短い間ではありましたでしたが、ニュースレター発行にあたり皆様のご協力に深く感謝いたします。

「Living in Space News Letter」編集企画担当：日出間 純



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/>