

2020 年までの生命科学分野の ISS/きぼう利用シナリオ

平成 24 (2012) 年 3 月

国際宇宙ステーション・きぼう利用推進委員会
生命科学分野研究シナリオ WG

目次

1. はじめに.....	1
1.1. シナリオ検討の指針	1
2. 宇宙生命科学研究の現状と動向	3
2.1. 宇宙環境を利用した生命科学研究の目的.....	3
2.2. 第1期及び第2期利用の取り組み.....	3
2.2.1. 第1期における重点化の考え方と研究項目	4
2.2.2. 第2期における重点化の考え方と研究項目	6
2.3. ISS/きぼう利用実験テーマの実施状況と成果	7
2.4. 第1期および第2期利用を通じて認識された課題	8
2.5. 国際的な宇宙生命科学研究の動向	9
3. ISS/きぼうにおける宇宙生命科学研究の今後目指すべき方向性と研究課題.....	11
3.1. 重点目標1:「宇宙環境に対する生物応答メカニズムの統合的解明」.....	11
3.2. 重点目標2:「人類の活躍を宇宙に拡大する科学的基盤の確立」	12
4. 各研究領域における重点項目設定の考え方	13
4.1. 横断的研究領域	14
4.1.1. 重力生物学	15
4.1.2. 放射線生物学.....	15
4.2. モデル生物に対応した研究領域.....	16
4.2.1. 植物.....	16
4.2.2. 微生物	17
4.2.3. 細胞・多細胞生物.....	18
4.2.4. 脊椎動物.....	18
4.2.5. ほ乳類	20
4.3. 優先順位及び重点化の考え方	21
4.4. 今後重点化が期待される分野	21

5. 宇宙生命科学研究の重点化に対応した実験環境・技術基盤整備	22
5.1. 基本方針.....	22
5.2. 重点目標・項目達成に向けた実験環境の整備.....	22
5.2.1. 軌道上実験環境	22
5.2.2. 地上実験支援環境.....	23
6. 推進方策.....	24
6.1. 基本方針.....	25
6.2. 重点課題の選定について	25
6.3. 重点課題選定における留意事項.....	25
6.4. 評価システム.....	26
6.5. 実験支援技術および研究プロジェクトチームに対する留意事項.....	26
6.6. 地上研究の推進	26
6.7. 海外機関との連携.....	27
6.8. アウトリーチ・理解増進・人材育成.....	27
6.9. 公募によるボトムアップ方式により研究領域の開拓を目指すべき課題	27

付録 実験成果概要

1. はじめに

生命が地球に誕生して以来、様々な進化の過程を経て、海から陸へ、陸から空へとその活動領域を拡大してきた。その生命が根をおろしている地球は紛れもなく宇宙の中に存在し、その地球の表面に生存し生命進化の延長線上にあるわれわれ人類は、発祥の昔から宇宙に興味を持ち、その宇宙を調べ、宇宙を旅したいという思いを持ち続け、今や科学技術を駆使し、普通の人々が宇宙を旅することが可能な時代を迎えようとしている。

一方、我が国が参加し、国際的な協力の下で実施している国際宇宙ステーション（ISS）計画は、計画の段階から 30 年近くの歳月をかけ完成し、本格的な運用・利用を開始している。それは国際協力の象徴であり、最先端の知識のみならず人類の精神及び経験を発展させる人類共有の財産となっている。

人間の活躍の場を宇宙に拡げるには、宇宙環境が生命に対してどんな変化をもたらし生命はどのように応えるのかという生物応答メカニズムを統合的に解明し、宇宙での有人活動や長期宇宙滞在における生体への影響を基礎的・生理学的に理解し、解明することが必要不可欠である。

本文書は、これらの宇宙における生命科学の基本的命題に取り組むために、2020 年以降への展開を見据えつつ、国際宇宙ステーションの日本実験棟「きぼう」での生命科学研究の活動計画を、シナリオとしてまとめたものである。このシナリオの実現によってもたらされる知見が、人類の活動領域の宇宙への拡大と、地上における生活の向上に寄与することを期待したい。

1.1. シナリオ検討の指針

ISS 計画への我が国の参加については、2010 年 8 月の宇宙開発戦略本部決定により、2016 年以降も ISS 計画に参加していくことを基本として必要な取組を推進することとされている。2011 年 8 月の宇宙開発戦略専門調査会の報告では、生命科学や観測等の分野では成果が得られつつあり、今後、有人の特徴を活かすなど更に研究内容を充実させて具体的な成果を出す工夫が不可欠である、とされている。加えて、我が国の財政状況や第 4 期科学技術基本計画などの政策的な状況を踏まえ、JAXA 理事長の外部諮問機関である ISS・きぼう利用推進委員会（浅島誠委員長）に対し、JAXA 理事長より、今後 2020 年までのきぼう利用における利用シナリオにおいて重点的に取り組む課題の設定が諮問され、2010 年 10 月より検討が開始された。

ISS・きぼう利用推進委員会では、2020 年までのきぼう利用の重点化の指針として、以下の指針が示された。

【方向性①】「ISS／きぼう」でしか出来ない最先端の科学研究

- (1) 長期的な視点（5年以上）で生命科学分野、物質科学分野などでの科学的知見の獲得を目指す。
- (2) 短期的な視点（3年程度）で以下の視点におけるブレイクスルーとなる技術・知見の創出を目指す。
 - ・地上における社会問題解決、災害復興への貢献など
 - ・グリーン／ライフイノベーションへの貢献、新産業創生、教育・一般利用など

【方向性②】有人宇宙活動のための基盤的な研究開発

我が国の月惑星探査、有人開発にむけ、生命科学、宇宙医学、技術開発分野などでの基盤的な技術・知見を蓄積する。

なお、重点課題と同時に、ボトムアップによる優れた利用課題の提案についても引き続き実施していくことが重要であるとされ、公募による課題設定において、どのような領域が考えられるかについても例示して募集することになる。

このような ISS・きぼう利用推進委員会での議論を踏まえ、生命科学分野において、上記の方向性を踏まえて、どのようなアプローチを行なっていくべきであるかについて検討することを目的に、ISS・きぼう利用推進委員会の下部ワーキンググループとして、生命科学分野の専門家および JAXA 宇宙科学研究所宇宙環境利用科学委員会の協力を得てシナリオ検討ワーキンググループを設置し議論を行なった。

本シナリオは、2020 年以降の宇宙における生命科学研究のあるべき方向性を見通した上で、2020 年までの ISS/きぼう利用により生命科学分野は何を目指すべきか、またその実現に必要な実験装置や推進体制について宇宙生命科学コミュニティからの意見を踏まえてワーキンググループがとりまとめたものである。

なお、宇宙飛行士の健康管理やリスク低減に関わる研究領域については、「宇宙医学分野」の研究シナリオに基づき推進されるものとする。本生命科学分野のシナリオには、宇宙飛行士の健康管理に役立つ宇宙医学研究以外の、ヒトを対象とした基礎的な生物医学（バイオメディカル）研究を含むものとする。いずれにしても、生命科学分野全体としてとして総合的なアプローチが不可欠であり、連携して研究を推進することが必要である。

2. 宇宙生命科学研究の現状と動向

2.1. 宇宙環境を利用した生命科学研究の目的

生命は、地球上で誕生し今日に至るまで、その巧妙で精緻なメカニズムにより様々な環境に適応し、多種・多様な進化を遂げてきた。この活動は、全て地球上の 1G の重力環境下で進められてきたが、地球上とは異なる環境下での生命の振舞いから、重力に隠されていた影響の発現や新たな能力の発見につながる可能性がある。また、このような発見を通じ、生命の仕組みの多様さや複雑さの解明、地球表面の環境条件に限定されない普遍的な生命の法則探求つながることが期待される。こうした視点から、宇宙環境因子（微小重力、複合放射線等）への生体の感受性・応答性、及び適応過程をミクロレベルから明らかにし、将来的にはマクロレベルへ演繹することが、宇宙環境を利用する生命科学研究の大きな目的の一つである。

人類が宇宙環境に進出し、微小重力や宇宙放射線などの地上と大きく異なる環境において長期に滞在する機会が今後さらに増えると考えられる。宇宙での有人活動や長期宇宙滞在における生体への影響を基礎的・生理学的に理解するためには、遺伝子・細胞レベルから生物個体・ヒトに至るまでの宇宙環境に対する影響評価が不可欠である。さらに、宇宙で得られた成果を地上社会に還元する視点から、ヒト（宇宙飛行士）における筋・骨量の減少に対する対策等の研究（宇宙医学）に関し、宇宙で得られた知見に基づく地上での健康維持や高齢化社会への対応等の貢献が期待される。このように、宇宙環境が人体に及ぼす影響とその対処法について、基礎生物医学的な側面からそのメカニズムを解明することが宇宙生命科学研究のもう一つの大きな目的である。

さらに、ヒトが宇宙で生活するための生命維持・環境制御技術、宇宙での食糧生産技術など、有人宇宙技術の研究開発の中で、特に生物と関係のある研究分野も広義の生命科学研究と考えられる。また、生命の起源や進化、地球外生命の探求などの研究分野は、地球環境・資源等に対する客観的な認識形成や地球規模での自己・生命発生の理解などのグローバルな観点を含め、今後の発展が期待される重要な研究領域である。生命科学分野の研究は、知的好奇心の充足や生活・健康との関連から、一般の関心が集まることが期待され、宇宙環境利用の理解増進などへの貢献も期待される。

2.2. 第 1 期及び第 2 期利用の取り組み

きぼう利用テーマの募集や計画設定の実施にあたり、3 年程度を単位期間と

して以下のようにフェーズ毎に検討されてきた。

- ・第1期利用：きぼう利用が開始される2008年から2010年中頃（スペースシャトルの退役時期を想定）まで
- ・第2期利用：2010年中頃から2012年頃まで
- ・第3期利用：2013年頃から2015年頃まで

きぼう第1期利用では、「我が国の国際宇宙ステーション運用・利用の今後の進め方について」（平成16年(2004年)6月、宇宙開発委員会）を踏まえ、きぼう初期利用段階として優先的に推進すべき領域・課題として、生命の最小単位である細胞レベルでの研究に焦点を絞り、遺伝子やタンパク質の発現変化など細胞・分子レベルでの宇宙環境影響を解明する知見を得ることを目指した。第2期利用では、第1期の成果を踏まえ、細胞の集合体に主眼を移して将来のより高次な生命単位（組織、器官、個体）を対象とする研究の基盤構築や、生物の宇宙環境への適応性の解明を目指し、水棲生物実験の準備等を進めてきた。

2.2.1. 第1期における重点化の考え方と研究項目

平成12年(2000年)の宇宙環境利用研究委員会において、生命科学分野の将来的な方向性を提示することを目的とした研究シナリオを制定した。第2期科学技術基本計画（平成13年(2001年)当時）への貢献も視野に入れ、宇宙での生命科学分野として以下の2点に注力することを挙げた。

- ・重力環境変化が発動する生体内反応カスケードの解明
- ・宇宙環境下での継世代による生物の総合的解析

一方、米国のISS計画見直し検討を受け、2001年当時の宇宙環境検討委員会において、日本におけるISS/JEM利用計画の重点化を検討した。生命科学分野では、宇宙環境利用研究の将来展望として、重点領域を以下のようにロードマップとして定義した。

- ・第1期(2008~2010年前半)：宇宙ゲノム科学

宇宙環境が与える生体への影響について、生命の最小単位である細胞レベルでの研究を中心に、遺伝子やタンパク質の発現変化など分子レベルでの影響について明らかにすることを主体とし、宇宙環境感受遺伝子の働きをシステムチックに解明することを目指す。

- ・第2期(2010後半~2012年)・第3期(2013~2015年)：宇宙行動科学

第1期での成果を体系的に理解するとともに、細胞レベルから細胞の集合体に関する研究への移行を目指し、生体をより複雑単位で捉えた研究（三次元培養、生理機能、神経ネットワーク、再生科学など）の基盤

構築と実施を目指す。

・第4期以降(2016年～)：宇宙環境科学

生体を取り巻く環境と生物の関係をマクロに捉えた研究に取り組む。

図1は、第1期利用に向けて定義されたロードマップを、本シナリオ制定に向け修正したものである。

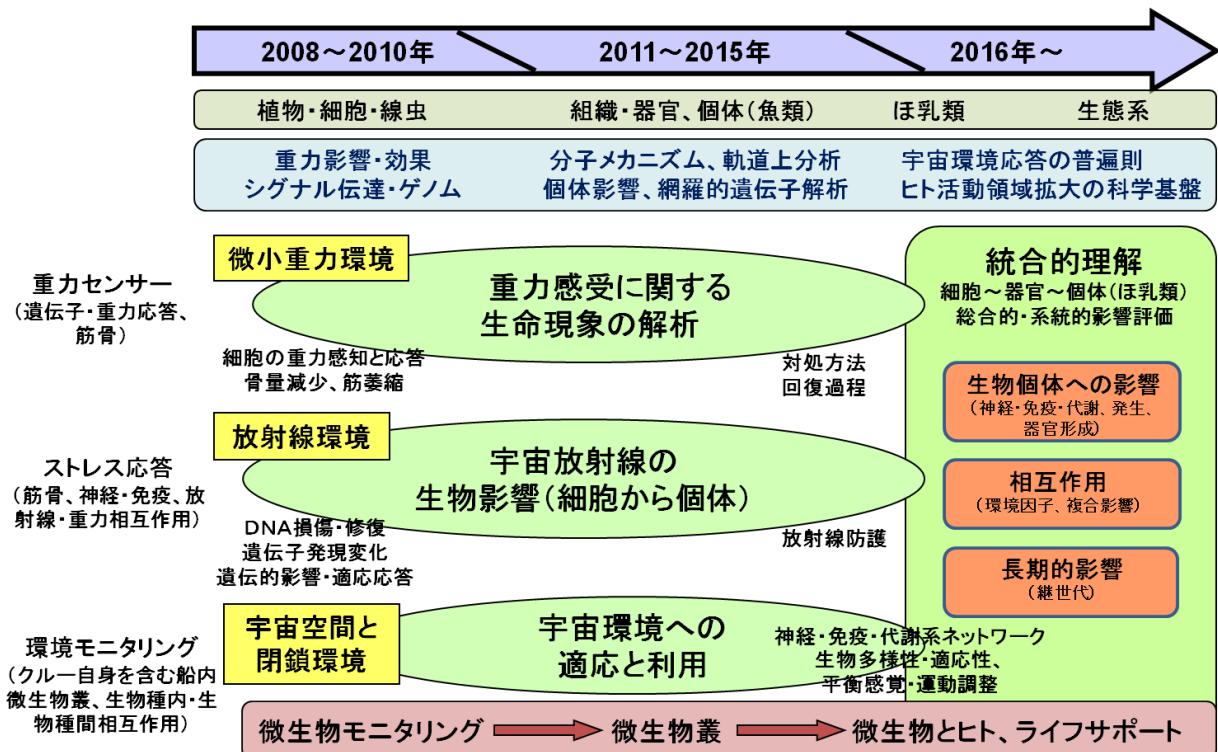


図1 宇宙生命科学研究のロードマップ

○ 第1期利用の研究項目

第1期利用では、まず、生命の最小単位での知見を獲得することを目指した。遺伝子やタンパク質の発現を中心とした、細胞・分子レベルの視点から宇宙環境影響（特に微小重力と放射線）を解明することとし、次の4つの柱で構成された研究テーマを実施した。個々の研究テーマ名については、別表1に示す。

(1) 細胞生物

微小重力環境下で発現変動する分子群、特に筋構成および筋分解に関連する遺伝子やタンパク質を解析する。微小重力による筋萎縮の分子機構に関する知見を得る。

(2) 神経生理

筋萎縮と神経との関係、前庭系から中枢神経ネットワークに及ぼす微小重

力の影響を、遺伝子やタンパク質の発現変化や機能を指標とした解析を行う。

(3) 放射線影響

宇宙放射線の低線量長期被曝における生物影響を遺伝子レベルから解析する。宇宙放射線に応答する遺伝子を特定し、微小重力と宇宙放射線の相互作用に関する知見を得る。

(4) 植物生理

植物を材料にして、重力屈性の分子機構と重力変化に依存した細胞壁強度の変化に関する分子メカニズムから重力感受の分子機構について解析する。高等植物の形態形成や生活環への微小重力影響に関する知見を得る。

2.2.2. 第2期における重点化の考え方と研究項目

生命科学分野の第2期利用の目標、方向性、及び具体的な課題群として、「きぼう第2期利用の方向性」(平成19年(2007年)7月、ISS・きぼう利用推進委員会)において以下が示されている。

- 地球軌道以遠の環境で人類が安全に活動するにあたり、想定される課題への対策法を確立するための宇宙生命科学からの知見を集積、生命環境維持や食料調達を含む生態系システム構築のための環境生物学的な知見の蓄積を宇宙医学分野の活動と連携して進める。
- また、生命が誕生し進化して今日に至るまでの営みが1Gの環境下で進められてきたことを鑑み、地上とは異なる環境下での生命の振る舞いから地球上の生命の仕組みの多様さ複雑さを解明し、地上のライフサイエンス分野での重要課題として進められている生命現象の統合的理 解に貢献することを目指す。

(a) 生命への重力の影響、抗重力反応の解明(重力センサーとそのネットワークの解明)

第1期での成果を踏まえ、生命が宇宙環境に適応・応答する基本的なメカニズムを遺伝子、分子レベルで解明することを目指す。

- 宇宙環境・重力変化に応答する遺伝子、タンパク質群の機能解析
- 重力変化の感受機構から応答発現までの分子メカニズムの統合的理 解

(b) 重力等の宇宙環境による細胞・生理機能調節の解明(宇宙環境ストレス応答の基礎生物医学)

人の活動領域を拡大するために必要となる医学・生物学に関する科学的知見を蓄積し、より効果的な対策・解決法を確立することを目指す。

- 筋萎縮、骨量減少のメカニズム解明と対処法の開発
- 宇宙放射線による生物影響の統合的理 解

- 微小重力と宇宙放射線の相互作用の解明
 - 脳、神経系の微小重力に対するストレス応答
- (c) 重力等の宇宙環境への生物の適応（宇宙環境の長期的影響、宇宙微生物学）
- 宇宙での世代交代に関わるクリティカルポイントを明確にし、将来の長期滞在活動に向けた基礎データを蓄積することを目指す。
- 宇宙での長期飼育可能なモデル脊椎動物（小型魚類や両生類など）を用いた初期発生に続く後期の器官形成に対する影響解析
 - 繼世代にかかる生殖細胞に対する影響解析
- 宇宙船内微生物環境の健全性維持について必要な基礎データを蓄積するとともに、地球表面の環境条件に限定されない不変的な生命の法則を探求することを目指す。
- 微生物間・微生物と高等生物間の関連性に関する研究
 - 長期宇宙滞在によって起こりうる生体内（口腔や腸内）の微生物変遷（ポピュレーションダイナミクス）
- (d) 地球圏外生命探査、生物・生態系工学に関する取組み（宇宙利用科学）
- 宇宙における生命の起源、進化及びその分布に関する理解を深めるとともに、閉鎖生態系による生命維持技術に関する知見を獲得する。
- アストロバイオロジー
 - 惑星生物学
 - 生物・生態系工学

2.3. ISS/きぼう利用実験テーマの実施状況と成果

ISS/きぼうでの生命科学実験分野の軌道上実験（国際公募選定テーマ、きぼう(JEM)利用一次選定テーマ）が、2008年10月より開始された。現在（2012年1月）までに、細胞生物及び神経生理4テーマ、放射線影響4テーマ、植物生理5テーマ（欧洲の植物実験装置で実施された2テーマCellWall、ResistWallを含む）の計13テーマが実施され、それぞれ飛行後解析や成果の取りまとめが行なわれている。また、植物1テーマ、微生物1テーマが実験継続中である。表1は、実施したテーマのキーワードと略称（別表1参照）を年別に示したものである。

別表1に第1期に実施した各実験テーマ、別表2に今後実施が計画・検討されている実験テーマ、別表3に、実施したテーマについて、生物の階層、現象に対する位置付けを示す。また、付録として成果の概要（きぼうで実施した実験のうち実験完了から1年を経過したテーマ分）を示す。

表 1 ISS/きぼうで実施した生命科学実験

年	2008 (他国の実験 装置利用)	2009 (きぼうでの生命科 学実験開始)	2010	2011 (スペースシャト ル退役)
細胞生理・ 神経生理		<ul style="list-style-type: none"> - 形態形成 (DomeGene) - 線虫 RNAi (CERIES) 	<ul style="list-style-type: none"> - 筋委縮 (MyoLab) - ウロコ(Fish Scales) 	
放射線影響		<ul style="list-style-type: none"> - p53 調整遺伝子 (RadGene) - TK 変異体(LOH) - カイコ(RadSilk) 	<ul style="list-style-type: none"> - 神経細胞 (NeuroRad) 	
植物	<ul style="list-style-type: none"> - 抗重力反応 (Resist Wall) - 支持組織形 成(CellWall) 	<ul style="list-style-type: none"> - 高等植物生活環 (SpaceSeed) 	<ul style="list-style-type: none"> - 水分屈性 (HydroTropi) - 細胞壁 (Ferulate) 	<ul style="list-style-type: none"> - オーキシン動 態(CsPINs)(実 施中)
微生物		<ul style="list-style-type: none"> - モニタリング#1 (Microbe1) 		<ul style="list-style-type: none"> - モニタリング #2 (Microbe2)

2.4. 第1期および第2期利用を通じて認識された課題

宇宙実験、特に生命科学分野の軌道上実験には地上に比べて多くの制約を伴う。第1期及び第2期の生命科学実験テーマの実施に向けた実験計画調整に要したほとんど全ての時間は、これら制約条件の下で如何に最大の成果を得るかの検討と、実験条件の妥当性確認に費やされた。これまで軌道上で実施された各実験テーマについては、その時点での各種制約条件の下で、最適化された実験計画が設定されたが、実験計画検討過程や実験実施後の評価を通じて、次のフェーズ、すなわち本シナリオや今後の計画設定方針にフィードバックすべき課題も挙げられている。主な課題を以下に示す。

(1) 計画・方針設定

- 第1期及び第2期利用研究テーマは、科学的な重要性に基づき採択を行い、各テーマとしては科学的意義が認められているが、未だ宇宙生命科学としての体系的な理解に結びついていない。
- これまでの科学分野の実験テーマは、実施想定時期や使用できる実験装置を限定して一律に公募を行い、個別に選定されたものであり、規模の大きい研究課題や複数の研究課題が連携するような実験課題は実現できなかった。

(2) 実験・研究環境

- 2011 年のスペースシャトル退役に伴い、生物試料の打上げ回収量が大幅に削減され、実施時期の遅れや研究計画の見直しを余儀なくされるテーマがある。
- 軌道上の実験リソース（クルータイム、実験装置、冷凍・冷蔵保管・輸送能力等）の制約により、実験計画上最小限の実験内容に削減せざるを得ないが、実施後の評価等においてサンプル数やデータ点不足が指摘される場合が多い。
- マウスやラットはヒトにつながる有効なモデル生物であるが、我が国において小動物を用いた実験機会は極端に少なく、サンプルシェアや研究者間での参加に限定されている。小動物実験装置の主体的な利用ができないければ、ヒトにつながる個体レベルの研究についてかなり制限される。
- これまでの宇宙実験の成果は、研究者毎に学術論文や成果報告書としてとりまとめられている。宇宙環境に応答するメカニズムの普遍的・横断的な解析には、宇宙環境に応答する遺伝子やタンパク質に関する情報について統合的にデータベース化することが不可欠であるが、実験結果についての詳細なデータがデータベース化されていない。

2.5. 國際的な宇宙生命科学研究の動向

(1) 米国

米国では、NASA からの要請(2009 年 5 月)により、宇宙での生命科学および物理学における今後 10 年間の NASA の活動計画に関して、米国科学アカデミーが学術コミュニティからの提言をとりまとめ、Decadal Survey として発表した (2011 年 4 月)。本シナリオに関連すると考えられる主な研究課題の提言を以下に示す。

1) 植物および微生物科学分野

- ISS での複数世代にわたる微生物分布動態の研究
- 植物および微生物の成長と生理学的応答
- 長期間生命維持システムにおける微生物および植物の役割

2) 動物およびヒトの生物学分野

- 骨量維持と骨量減少の可逆因子とカウンターメジャに関する薬物治療を含めた研究
- 骨減少と薬物治療に関する動物を用いたフライト実験
- 宇宙飛行期間中の T 細胞の活性化と免疫機構の変化
- 宇宙での予防免疫の試みに関する動物研究

- ・ げっ歯類を用いた宇宙における機能的および構造的な継世代変化の研究

3) 宇宙環境でのヒトに対する分野横断的課題

- ・ 帰還後の起立耐性低下に関する総合的なメカニズム解明
- ・ 人工重力による対策法の検証
- ・ 宇宙飛行士の食事、栄養、エネルギーバランス
- ・ 宇宙飛行士と動物に対する短期と長期の放射線被曝の影響の継続的研究
- ・ 細胞研究による放射線毒性の評価項目

これらの研究課題に対する優先順位設定の考え方の指針として、宇宙探査のリスク・コスト低減、NASA でしか行えない研究、他機関のニーズとの相乗効果、宇宙環境利用が必須で効果的であること等が提示されている。これらの提言に基づき、NASA はスペースシャトル用の動物実験装置について、ISS での実験を可能とするための検討等を進めている。

(2) 欧州

欧州宇宙機関 (ESA) では、3 年ごとに欧州宇宙生命物理科学計画 (The Programme for European Life and Physical Science in Space: ELIPS 計画) を策定し、ISS 利用や地上研究を推進している。現在は、2008-2011 年の第 3 期 ELIPS 計画に基づき計画を遂行している。

また、EU のファンディングを活用し、欧州科学財団 (ESF) が有人探査に向けた欧州の生命科学研究のロードマップ 「Towards Human Exploration of Space – a European Strategy: THESEUS」をとりまとめている。統合生理学、心理・人間-機械系、宇宙放射線、居住管理（環境微生物、ライフサポート）、健康管理の 5 つの専門家グループによる検討を踏まえ、ESA に提示されることとなっている。

(3) ロシア

ロシア連邦宇宙庁 (FSA) は「科学・応用実験の長期プログラム」 (Long-Term Program of Scientific and Applied Experiments) の枠組みの中で ISS 実験を実施している。ロシアは現在唯一の有人輸送能力や ISS からの物資回収能力を有しており、国内の ISS 科学成果創出への恩恵の交換として、米国、欧州、日本等の宇宙機関と個別に ISS を利用した共同科学実験協力を進めている。JAXA は、高品質タンパク質結晶成長実験、宇宙放射線環境モニタリング実験、水棲生物実験に関わる協力を実施・検討している。

(4) 中国

中国は、ドイツやフランスの宇宙機関との国際協力により、中国宇宙船「神舟」等の飛行機会の利用を進めている。一例として、2011年11月に打ち上げられた神舟8号には、中国とドイツ航空宇宙センター(DLR)の共同実験装置「SIMBOX (Science in Microgravity Box)」が搭載された。これは遠心機による人工重力発生機能を備えたインキュベータである。神舟8号では、医学・生物学分野の植物、線虫、バクテリア、ヒトがん細胞等を用いた17の実験が行われた。

3. ISS/きぼうにおける宇宙生命科学研究の今後目指すべき方向性と研究課題

ISS・きぼうにおける宇宙生命科学研究を戦略的に推進するため、これまでの宇宙生命科学分野の「きぼう」利用の成果、1項で示すきぼう利用の方向性、及び2.1項の宇宙生命科学の目的に照らし合わせ、2020年までの重点化の目標を以下のとおり設定する。

3.1. 重点目標1:「宇宙環境に対する生物応答メカニズムの統合的解明」

本世紀初頭のヒトゲノムの解読完了を始め、様々な生物の遺伝子情報解読が進められるなど、生物に対する地球上での分子生物学的な研究分野は爆発的に進展している。分析機器や顕微鏡等などの研究手法・観察技術の発展、膨大なデータを処理するためのバイオインフォマティックスや数理解析技術の発展・複合連携が寄与する部分が大きい。これらの分析的・解析的手法を導入した分子・遺伝子レベルでのメカニズム解析のアプローチは生命科学研究の常とう手段となっている。

一方、生物への重力の影響については宇宙（微小重力）環境を用いた主要な研究課題として従来から研究が行われてきており、個々の宇宙実験の結果として様々な知見は蓄積されているが、本質的なメカニズム解明や体系的な理解は未だ充分と言えない。例えば、動物細胞がどのように重力を感じているかといった分子レベルでの詳細なメカニズムは未だ解明されていない。また、宇宙放射線の生物影響についても、遺伝子の損傷や突然変異の誘発等の個々の現象が捉えられるようになってきたが、統合的な理解のためには引き続き研究が必要である。

このような状況を踏まえ、宇宙環境が生物に対してどのような影響を及ぼすのかについて、最先端の分子レベルでの解析・分析技術を駆使した詳細な

解析が必要であり、1.1 項の【方向性①】の「ISS／きぼう」でしか実現出来ない宇宙環境を利用したトップサイエンスとして、「宇宙環境に対する生物応答メカニズムの統合的解明」を目指す。

本重点目標に対して、以下のような研究課題設定が想定される。研究領域毎の重点項目については、4 項に示す。

(1) 生物の重力応答、重力センサーのメカニズム解明

- 細胞内動態の分子イメージング解析
- 宇宙環境・重力変化に応答する遺伝子、タンパク質群の機能解析
- 重力変化の感受機構から応答発現に至る分子メカニズムの統合的理解
- 重力センサーとそのネットワークの解明

(2) 宇宙環境影響の網羅的解析

- 次世代／網羅的／統合的遺伝子解析
- エピジェネティックス

(3) 宇宙放射線による生物影響の統合的理解

- 微小重力と宇宙放射線の相互作用の解明

(4) 生物の環境適応・進化

- 微生物遺伝子の水平伝播
- 微生物間・微生物と高等生物間の関連性に関する研究

➤ 長期宇宙滞在によって起こりうる生体内（口腔や腸内）微生物の変遷

(5) 宇宙環境の総合的（血流、神経、ホルモン、代謝等の影響を含む）・長期的影響評価

- 宇宙で長期飼育可能なモデル脊椎動物（メダカ、ゼブラフィッシュ、アフリカツメガエル、マウスやラットなど）を用いた統合的な影響評価
- 初期発生に続く後期器官形成に対する影響解析
- 繼世代にわたる生殖細胞への影響解析

3.2. 重点目標 2：「人類の活躍を宇宙に拡大する科学的基盤の確立」

我が国の将来の有人宇宙活動については、宇宙開発戦略本部が決定した「宇宙基本計画」（平成 21 年(2009 年) 6 月）、「宇宙分野における重点施策について」（平成 22 年(2010 年) 5 月）において、それぞれ「人類の活動領域拡大を目指す」、「将来の我が国独自の有人宇宙活動につながる技術基盤の構築を目指す」ことが示されており、ISS 運用期間中を含め、今後も日本人を含む人類が宇宙環境に長期滞在する機会は継続されると考えられる。

宇宙での有人活動や長期宇宙滞在における生体への影響を基礎的・生理学的に理解し、解明する研究の推進は、我が国の宇宙機関として不可欠である。また、こうした研究により、宇宙環境影響に関する細胞や器官レベルでの研究成果がヒトを含めた体系的な理解につながることや、軌道上での研究成果がより直接的に地上社会に還元されることなどが期待される。

このような観点から、1.1 項【方向性②】の将来の有人宇宙活動のための基盤的な研究開発として、「人類の活躍を宇宙に拡大する科学的基盤の確立」を重点目標として掲げ推進する。

本重点目標に対する研究課題としては、将来の地球軌道以遠の有人宇宙活動を想定し、宇宙環境による生体への影響についてのシステムチックな理解の追及、第1期・2期の利用成果のより確実な理解とヒトへの演繹、安全で生産的なヒトの宇宙活動を可能にする科学的基盤構築、及びライフサポートシステムの開発等に関する以下のような研究課題設定が想定される。研究領域毎の重点項目については、4項に示す。

- (1) 宇宙環境ストレス応答を軸とした生物医学研究
 - 筋萎縮、骨量減少のメカニズム解明と抑制・回復方法の研究
 - 脳、神経系、免疫系の宇宙環境ストレス応答
- (2) 宇宙放射線長期影響
 - 低線量長期被曝影響、計測・評価技術
 - 宇宙放射線生物影響研究の成果に基づく防護研究
- (3) 宇宙での長期滞在に関わる基盤的研究
 - 微生物環境モニタリング、管理・制御
 - プロビオティクス(乳酸菌など有用な微生物の活用)
 - マウスなどによる長期宇宙環境影響評価(継世代影響等)
- (4) ライフサポート技術
 - 効率的な植物生産、光合成能力、植物利用、食糧生産等
 - 閉鎖系生命維持など

4. 各研究領域における重点項目設定の考え方

地上での生命科学研究は、その課題やアプローチにより細胞から組織・個体まで対象は様々である。宇宙生物医学研究においても同様である。しかしながら、宇宙実験の種々の制約は存在するものの、多様な成果を創出するためには、細胞レベルのミクロな研究のみならず、モデル生物を導入した実験の実現が不可欠である。

モデル生物としては、植物、ゲノム解析が完了あるいは進んでいる線虫 (*C.elegans*)、ヒトと同じ脊椎動物の中でメダカ及びゼブラフィッシュなどの水棲生物は既に導入可能であり、今後はほ乳類（マウス、ラット等の小動物）が有望な候補である。細胞は生物の最も基本的な構成単位として全ての系についての基礎的知見を与える。重力応答メカニズム解明の目標に対し、重力応答が比較的顕著に表れ、宇宙で実験しやすいシンプルな系として、植物は有効なモデル生物の一つである。線虫は遺伝子制御及び筋、神経に、脊椎動物は骨・筋系、神経系、免疫系や病態モデルに、マウスやラットはヒトに代わる生理的現象の解析、筋骨格系、免疫系、神経系、感染・病態モデルとして利用できると考えられる。

3 項の重点目標に対し、これらモデル生物は着目する現象に合わせ階層的、段階的に構成されると考えられるが、本シナリオでは、図 2 のモデル生物や横断的な研究領域区分に基づき、重点項目（2020 年頃までの達成目標）を示す。図 2 は、以下に示す領域毎の重点項目を併せて示す。

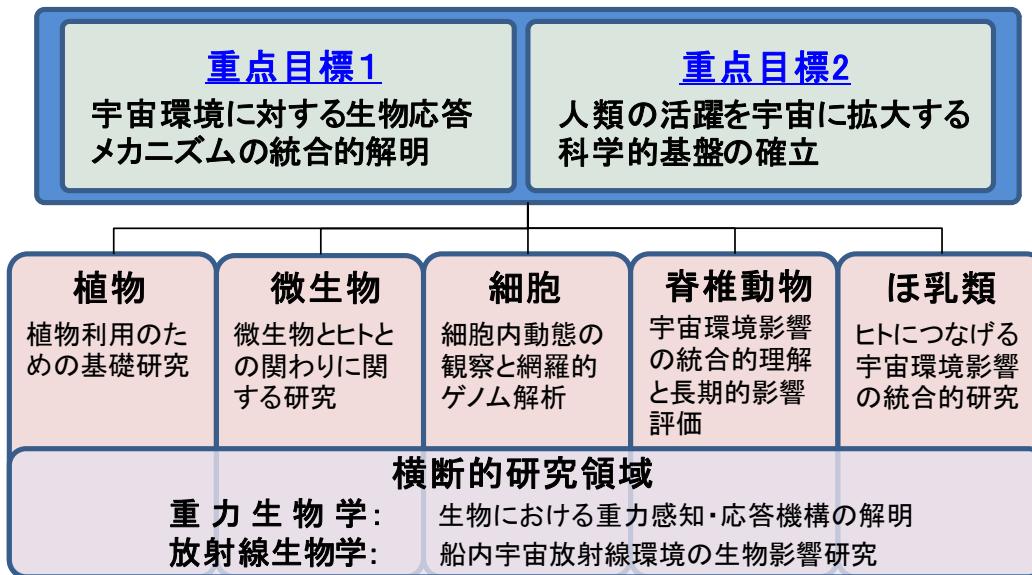


図 2 各研究領域の重点項目

4.1. 横断的研究領域

微小重力、宇宙放射線などを特徴とする宇宙環境が生物の営みに及ぼす影響は広範に及ぶため、生物に依存しない普遍的なメカニズム解明のためには、生物分野に対し横断的な取り組みが必要である。また、宇宙環境を利用した生物の重力応答研究や放射線生物影響研究は、世界で我が国がイニシアティブをとれる独創性の高い課題がすでに多く存在しており、最も期待される領

域の一つである。ゲノム情報が明らかになっている線虫やメダカ等モデル生物、マウス、その他の小動物、植物などを利用した各研究成果の知見を集約するとともに、それぞれの特徴を活かした研究を展開し、総合的・システムティックな研究を推進することが重要である。

4.1.1. 重力生物学

- 重点項目：「生物における重力感知・応答機構の解明」

宇宙環境の大きな特徴の一つである微小重力環境において、生物の重力感知・応答機構を探求する研究は、植物・細胞から生物個体・ヒト等の器官レベルに至る全ての宇宙生命科学研究において、最も中心的な研究課題と考えられる。微小重力環境で培養した筋細胞はそれだけで萎縮することが明らかになった。その詳細は不明であるが、感知機構、特に受容体がわかれれば、未だ明確ではない重力センサーの最初の同定という生物学的な大発見につながり、重点目標1への貢献はもとより、無重力による骨量減少や筋萎縮の予防法開発など重点目標2にも通じる。人工重力装置やトレーニングマシンなど機械に頼らずその受容体を活性化することにより、細胞に重力ストレスを附加することが可能となる。さらに、重力感受から応答に関わる分子基盤の解明、骨量減少や筋萎縮への対応、高齢化対策などへの発展が期待される。また、我々生命は、地球上の1Gの環境で適応・進化しており、重力のベールを取り去ることで地球生命の起源や進化の解明に迫ることが期待される。

さらに、将来の月面等での活動に向けた重力生物学の研究として、微小重力(μ G)以外の1/6G, 1/3G等のパーシャルG(0~1Gの間の段階的な重力)の研究や、重力感知・応答の閾値に関わる研究も、様々なモデル生物に対して横断的・体系的に推進する必要がある。

4.1.2. 放射線生物学

- 重点項目：「船内宇宙放射線環境の生物影響研究」

低線量放射線の長期被曝が細胞や生物個体にどのような影響を及ぼすかについては、古くから、特に実社会において重要な研究テーマとして認識され、遺伝子の損傷や突然変異の誘発等の個々の現象が捉えられるようになってきたが、未だ十分とは言えない。より統合的な理解につながる研究が必要である。

低線量放射線の生物学的影響として、世代を超える長期にわたる遺伝学的不安定性、エピジェネティックス異常などをあげることができる。

これらを研究するためには、マウスなどのほ乳類細胞や個体を扱うことが望まれるが、マウス等の実験装置が利用できない場合、当面は魚類、両生類を用いた実験が有効である。

こうした研究の蓄積・統合化により、低線量放射線被曝に対する安全域の設定を行うことが重要である。宇宙放射線の影響、微小重力との複合影響、分子から個体レベルの急性影響解析や発癌および次世代影響の晚発影響解析などから、宇宙放射線防護研究へつなげていくことが期待される。

4.2. モデル生物に対応した研究領域

図3は、宇宙生命科学研究におけるモデル生物の概念図を示す。以下、各モデル生物に対応した重点項目とその設定の考え方を示す。

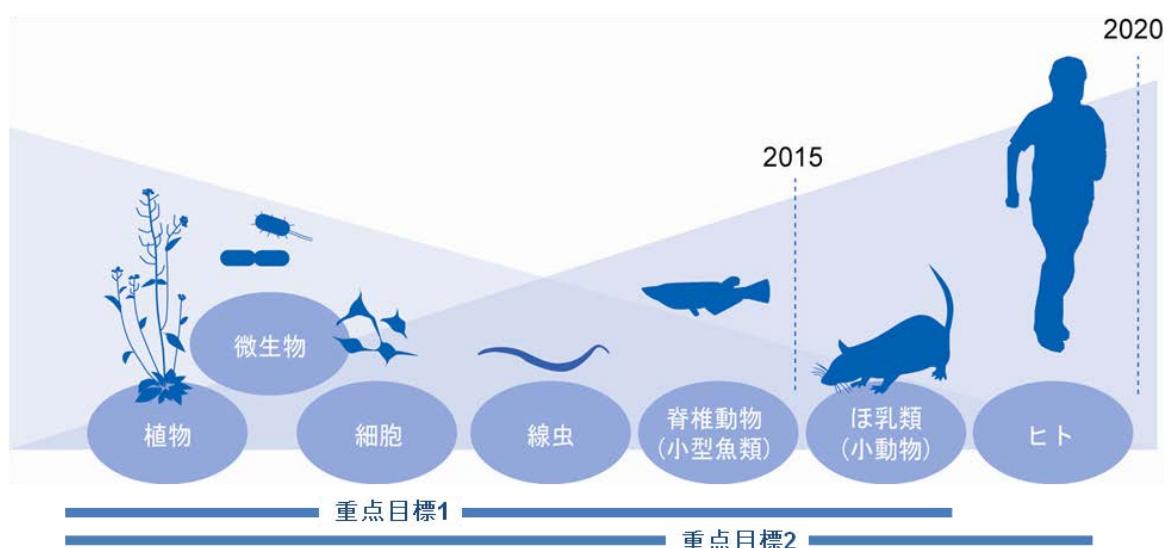


図3 宇宙生命科学研究におけるモデル生物の概念図

4.2.1. 植物

- 重点項目：「宇宙環境における植物利用のための基礎研究」

横断的研究領域としての重力生物学、及び重点目標1（重力応答メカニズム解明）に対し、重力応答が比較的顕著に表れ、宇宙で実験しやすいシンプルな系として、植物生理学分野の研究は有益な知見を与えるものと期待される。

植物分野固有の重点項目としては、これまでの基礎的・生理学的な研究成果に基づき、今後の有人飛行も視野に入れた、閉鎖空間系で有効な

植物の生長と分化、生理学的研究、世代交代などの新しい領域や応用・利用段階への発展に向けた基礎研究が必要と考えられる。具体的には、高等植物の宇宙環境での繁殖の研究、宇宙環境における植物光合成能力利用のための基盤研究（シアノバクテリア等に関わる微生物分野と連携）、空気浄可能力を有する植物の能力検証、宇宙農学の基礎となる重力対応植物の探索などが挙げられる。

さらに、人類が地球外で長期間滞在するには、再生産可能な食料の供給が必要であり、長期的には、植物を用いた有用物質の宇宙における生産・抽出・精製に関わる基礎研究や、食料としての植物繁殖の安全性・健全性の基礎生物学的な検証などが重要な課題になると考えられる。また、宇宙環境での植物性長、発達過程の解析を通した効率的植物生産に必要な基礎技術の確立が必要である。

4.2.2. 微生物

- 重点項目：「宇宙環境における微生物とヒトとの関わりに関する研究」

ISS の船内は、完全に閉鎖された空間であり、重力がほとんどない。そのため微生物等が浮遊して機器やヒト（特に露出している頭部等）に付着する可能性のある特殊な環境である。このような環境での微生物の動態やヒトへの影響を調べ、長期宇宙滞在において、微生物による健康被害を未然に防ぐため、「きぼう」船内における微生物モニタリング・動態解析を継続的に実施すべきである。また、「きぼう」船内のみならず NASA, ESA, ロシアと連携し ISS 全体として統合的にモニタリング・解析できるシステムの構築が必要である。

今後、宇宙における人間生活に立脚した宇宙微生物学として、ヒトと微生物のかかわりに関する研究の推進が期待される。研究課題として、微小重力や宇宙放射線による複合的な影響の評価や、微生物生態系としての細菌の遺伝子伝播に関する基礎研究、宇宙での健康的生活維持を目的とした宇宙免疫学研究として、ヘルペスウイルスやストレスに起因する日和見感染、疲労関連ウイルスに関する研究などが挙げられる。

宇宙環境において微生物を積極的に利用するプロバイオティクス研究も今後有望と考えられる。乳酸菌飲料、食品摂取による腸内細菌フローラのメタジェノミックス的研究は、宇宙飛行士の健康支援としての貢献が期待される。また、宇宙での排泄物を利用する食物生産と免疫低下抑制への応用を視野に入れたバイオステイミュレーションの研究も今後必要と考えられる。

さらに、長期宇宙滞在における癒し効果、空気浄化能力、生産力、藍

藻（シアノバクテリア）を利用した光合成能力測定、炭酸ガス吸収と酸素発生効果の地上との比較検証実験、新たな閉鎖系生命維持システムの基盤技術開発等への応用・発展も期待される。

4.2.3. 細胞・多細胞生物

- 重点項目：「宇宙環境における細胞内動態の観察と網羅的ゲノム解析」

細胞を用いた実験は全ての動植物研究の基本であり、生命の最小単位として、また制約の多い宇宙環境利用実験における効率的な実験実施の観点で、細胞レベルでの実験は宇宙生命科学実験の中核として実施されている。今後も、特に横断研究領域である重力生物学や放射線生物影響の研究、遺伝子レベルでの詳細な解析を進める上で、ほ乳類、両生類等の細胞組織や線虫を用いた実験は不可欠である。

細胞固有の重点項目設定として、地上での発展が目覚ましい分子生物学的な実験手法を、宇宙実験に導入することによる「細胞内動態の観察と網羅的ゲノム解析」により、地上研究と宇宙実験の相乗的な発展が期待される。具体的には、宇宙環境における動植物細胞の細胞内小器官の動態変化をリアルタイムに、その場（ライブ）で観察、解析する技術や、現在地上に持ち帰って実施している多くの分析手法の軌道上での実施等が挙げられる。特に、重点目標1に掲げた分子生物学的な視点での宇宙環境利用研究を推進する上で、今後、統合的・網羅的なゲノム解析（エピジネティック、エピゲノムを含む）が不可欠であり、効率的な分析技術の確立、及び、モデル生物を問わず個々の宇宙実験で得られた情報の統合化がキーになる。さらに、細胞間の相互作用や宇宙環境要因（微小重力、放射線）との複合影響、宇宙環境のストレスに対する適応・修復メカニズムの解明、及び細胞から生物個体レベルに至る宇宙環境影響の共通的な理解につなげることが必要である。

4.2.4. 脊椎動物

- (1) 重点項目：「水棲生物による宇宙環境影響の統合的理解と長期的影響評価」

ヒトと同じ脊椎動物であり個体のモデル生物として、小型魚類、イモリ、アフリカツメガエル等の水棲生物は、従来から宇宙実験に用いられてきた。小型魚類（メダカ、ゼブラフィッシュ）については、間もなく我が国の水棲生物実験装置が打ち上げられ、きぼう内での長期の実験が可能となる。これら水棲生物の特徴として、メダカはゲノム解読が終了し、様々なトランスジェニックや突然変異体を用いた地上研究基盤が挙げられる。また、

メダカは発生卵、個体とも観察性・視認性がよく、蛍光顕微鏡により、生きたままの状態で生体内の特定の細胞や遺伝子の活性状態の観察が可能である。さらに、メダカやゼブラフィッシュは、脊椎動物としては世代時間が短く、水棲生物実験装置を用いた3世代の継世代飼育が可能である。既に軌道上でのメダカ受精・発生の実績もある（スペースシャトル IML-2 ミッション）。

このような特徴を活かすことで、水棲生物は重点目標1,2の両方の研究推進に有効なモデル生物と考えられる。すなわち、重点目標1に対しては、メダカ、ゼブラフィッシュのトランスジェニックを用いた骨代謝や筋萎縮に関する生体内・分子レベルでの応答メカニズムの解明、生殖細胞・組織への放射線影響、初期発生過程や前庭系に対する重力の影響、宇宙環境応答メカニズムの継世代影響評価などの研究課題とその成果が見込まれる。

重点目標2については、水棲生物実験を通じて、宇宙環境影響の長期的、定量的な評価が可能である。放射線感受性の異なる突然変異体を用いた低線量長期被曝の生殖機能（組織・遺伝子）への影響や子孫への影響評価、宇宙環境の様々なストレスに対する循環・消化・感覚（前庭-反射）・免疫系等への影響（姿勢制御や行動パターン）の評価、また、それらに対する地上での回復過程に着目した研究が可能である。また、宇宙での骨減少・筋萎縮等の現象に対し、ヒトとモデル生物との差異を認識した上で、シンプルな系としてメカニズム解明に向けた知見を得ることが期待される。

(2) 2015年頃までの目標とステップ

2012年に予定している水棲生物実験装置の打上げ、初期軌道上検証、骨代謝に関する2期利用選定テーマの実施、国際協力に基づく実験を確実に実施するとともに、選定されている実験候補テーマの検討・準備を進める。

世代時間が短いメダカやゼブラフィッシュの特徴を活かし、複数世代に及ぶ長期的な宇宙環境影響評価のための基盤的な知見を得るため、水棲生物実験装置を用いた軌道上での3世代の継代飼育を実現する。

(3) 2020年頃までの目標とステップ

水棲生物を用いた継世代飼育実験や特定の器官・組織に着目した研究成果を統合し、細胞・分子・遺伝子レベルから生物個体レベルに至る宇宙環境の影響の統合的な理解につなげる。特に、2015年までに得られた研究成果を踏まえ、長期的・継世代影響に関する重点研究領域を設定し、推進する。

水棲生物実験装置は個体生物を対象とした数少ないISSの実験環境の一つであり、細胞レベルで得られた知見を生物個体、特にライブでの現象

として演繹的、体系的に理解するために、ISS 全体として国際協力を含め有効に利用することを目指す。

4.2.5. ほ乳類

(1) 重点項目：「ほ乳類（小動物）を用いたヒトにつなげる宇宙環境影響の統合的研究」

モデル生物としてヒトと同じほ乳類（マウス等の小動物）を用いる最大のメリットは、他のモデル生物に比べ、よりヒトへの適用や還元が図りやすい点である。宇宙実験のモデル生物としては個体が大きいため、一度の実験で多くのサンプルを得ることも可能である。また、地上では既に様々なトランスジェニックや病態状態のマウス等が実験試料として存在し、インパクトの高い多くの研究成果はマウス等を対象としたものである。そのため、宇宙でマウス等を用いた実験を実現することにより、これまで宇宙実験に関与がなかった多くの第一線の研究者の参画や成果の多様化など、軌道上の実験環境として飛躍的に発展することが期待できる。一方で、宇宙実験の対象としては多くの制約があると考えられるため、他のモデル生物や細胞レベルの研究と組み合わせた統合的な研究や、一回の実験を有効に実施するためのプロジェクト的なアプローチが必要である。

このような点から、小動物は重点目標 1, 2 の両方に研究推進に極めて有効なモデル生物と言える（図 3）。重点目標 1 に対しては、細胞レベルで成果が蓄積されつつある骨代謝、筋萎縮メカニズムを含め、様々な宇宙環境応答メカニズムのほ乳類としての適応性の検証、免疫・防御・代謝などの複合的な影響の評価、さらに他のモデル生物では困難な脳・神経系などの高次生体機能に関わる宇宙環境応答メカニズムの解明に向けた研究課題が挙げられる。

重点目標 2 については、小動物を用いた実験は、宇宙環境の長期的な影響のみならず、そこからの回復過程の評価や病態モデルを用いた各種薬物の効果の確認、代謝・免疫系を含む生体システム全体としての影響評価など、ヒトが長期に宇宙に進出するために必要な様々な科学的基盤の構築に不可欠と考えられる。さらに、ほ乳類の生殖、初期発生過程への影響評価、長期間の環境ストレスに耐性を持つ冬眠動物のモデル生物化など、より発展的な研究に向けた基盤構築も期待される。

(2) 2015 年頃までの目標とステップ

小動物実験の実現に向け、国際協力も視野に入れ、研究コミュニティとの連携により我が国として実施すべきミッションを設定し、必要な基盤的研究開発、予備検討、国際調整等を進める。

(3) 2020年頃までの目標とステップ

ISS で我が国が主体的に小動物実験を実施できる環境を構築し、重点目標 1 及び重点目標 2 の基づく研究を推進する。

4.3. 優先順位及び重点化の考え方

重点目標・重点項目に対応した研究課題の中でも、震災からの復興対応や成長戦略など国の戦略や方針に基づく課題は、特に優先して推進すべきである。また、短期間でブレイクスルーとなる技術や知見の創出につながる課題も重要である。具体的には以下のようない観点に沿った研究課題が挙げられる。

- (1) 地上における社会問題解決、災害復興への貢献
- (2) ライフ／グリーンイノベーションへの貢献
- (3) 宇宙医学研究や有人技術開発など他分野への影響が大きく連携して推進すべき課題
- (4) 上記重点目標 1, 2 に共通する統合的な解析が可能な課題や基盤的技術開発研究

これらに対し、例えば以下のような研究課題が想定される。

- 低線量放射線長期被曝の影響解明
- 筋萎縮機構の解明と抑制方法の研究の高齢化社会への貢献
- 宇宙環境ストレス応答評価
- モデル脊椎動物（メダカ、ゼブラフィッシュ、マウス、ラット等）を用いた統合的・長期的な宇宙環境影響評価
- 微生物・放射線等のリアルタイムモニタリング技術の応用

4.4. 今後重点化が期待される分野

(1) 地球圏外生命探査

月や火星に水の存在が示唆され、火星には生物が存在した可能性が高まっている。こうした仮説の証明への取り組みは、生物の起源や極限状態での生命活動限界を明らかにするものであり、火星探査等の重要性・意義を示すとともに、国民の好奇心や宇宙への関心の喚起に貢献することが期待される。宇宙生命科学分野の研究者も、理工系分野と共同で地球外生命の存在を突き止めるプロジェクトに積極的に参加することが重要である。

(2) 生命科学研究としてのライフサポート技術

宇宙生命科学研究の応用分野の一つとして、これまでの植物・微生物・細胞等の研究に基づき、宇宙環境における生命維持（食糧・エネルギー、医療、

環境、ミニ生態系等）に関わる総合的研究の推進が期待される。

5. 宇宙生命科学研究の重点化に対応した実験環境・技術基盤整備

5.1. 基本方針

「きぼう」の共通的な生命科学系実験装置として、細胞実験装置（CBEF）、クリーンベンチ（CB）、及び支援機器として冷凍冷蔵庫（MELFI）等が既に搭載されている。さらに、水棲生物実験装置（AQH）、蛍光顕微鏡の搭載が計画されているが、3, 4 項の重点目標、重点項目を達成するためには、新たな実験装置の搭載も検討する必要がある。今後、以下のような方針で JAXA が中心となり ISS・きぼう利用推進委員会やコミュニティと連携して検討すべきである。

- (1) 非常に限られたリソースの下、重点目標・項目を最大限達成するため、既存の実験装置や現在計画されている実験装置・機器を十分に活用する。
- (2) 他国が有する実験装置についても、実験目的に合致する場合、積極的に活用を検討する。そのための宇宙機関間の協力を推進する。
- (3) その上で、3, 4 項の重点目標、項目を達成するために不可欠な装置・機器について、優先順位を設定し、整備を検討する。その際、我が国が優位な研究領域や主導的な国際協力の可能性等を考慮する。
- (4) 生命科学研究に関わる地上での分析・観察機器等の技術発展は目覚ましい。これら地上の研究・技術開発動向を踏まえ、民生品の ISS 搭載化を積極的に検討する。
- (5) 軌道上での生命科学実験実施に伴う多くの制約（打上げ・回収量、軌道上冷凍・冷蔵保管容量、クルータイム等の低減）を考慮し、軌道上での処理・データ取得、装置の自動化・小型化、及び回収量の最小化を考慮する。

5.2. 重点目標・項目達成に向けた実験環境の整備

5.2.1. 軌道上実験環境

上記の方針に基づき、3, 4 項の重点目標・項目を達成するため、以下の実験装置・機器、及び実験環境について検討する（図 4）。

- (1) 小動物（マウス、ラット等）の軌道上飼育・実験装置
 - ・ 従来の細胞、生物レベルの研究からヒトの研究へつなげるためのモデル生物として、また、膨大で最先端の地上生命科学研究成果とのリンクを可能とし、トップレベルの科学成果創出を目指す上で、小動物を

用いた実験は不可欠。

- (2) 細胞内動態変化のその場観察が可能な分子イメージング機器
 - ・ 共焦点顕微鏡、全反射顕微鏡（1分子イメージング技術）等
- (3) リアルタイム・オンサイト微生物モニタリング機器
 - ・ 微小解析デバイス（Lab-on-a-chip）技術、遺伝子増殖法等
- (4) 網羅的遺伝子発現・エピゲノム解析用機器
- (5) 植物栽培制御・解析装置
- (6) 生物を生きたまま打上げ・回収できる機能
 - ・ 我が国の宇宙ステーション補給機（HTV: H-II Transfer Vehicle）への生物試料打上げ、回収機能の付加
- (7) 船外実験プラットフォームを使用した生物実験（オゾン層／紫外線影響）

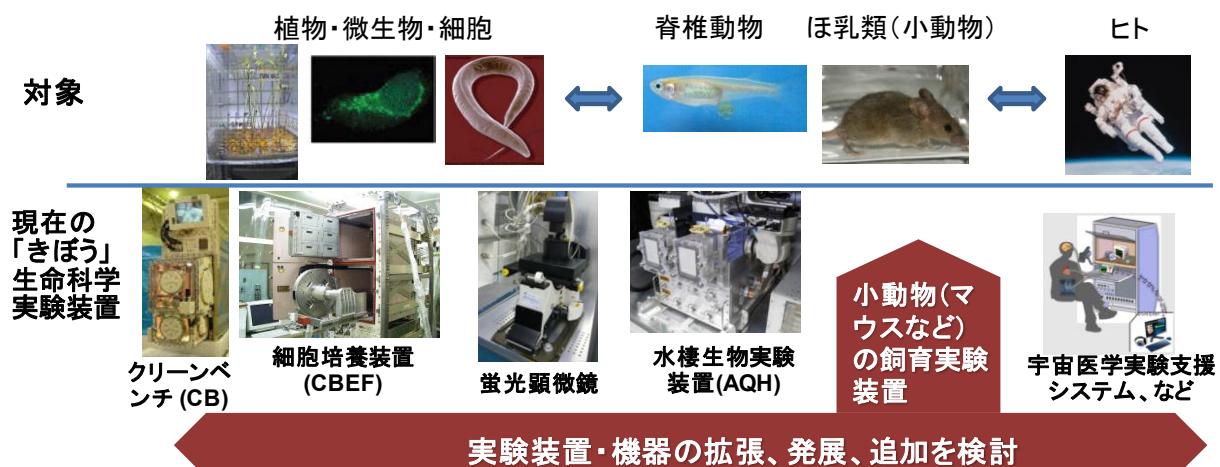


図4 「きぼう」生命科学実験装置とシナリオに対応した新たな装置の検討

5.2.2. 地上実験支援環境

宇宙での限られた実験機会を活用し、最大限の成果を得るために、地上での十分な検討や予備実験ができる環境が不可欠である。また、多くのきぼう利用実験が実施されるようになってきた現在において、より詳細な実験データを有効に蓄積する仕組みも検討する必要があり、以下のような地上実験支援環境の整備が望まれる。

- (1) 宇宙実験回収試料の次世代シーケンサー等を用いた網羅的遺伝子解析

宇宙実験結果、特に回収された試料は極めて貴重であるが、現在は研究者（提案者）による個別の解析に止まっている。宇宙環境に応答するメカニズムの普遍的・横断的な解析のため、次世代シーケンサー等を用いた

網羅的なゲノム解析を行い、統合的にデータベース化することを検討する（図5）。

(2) 遺伝子発現データベースの構築（個別実験成果の集約・共有）

宇宙実験の成果のみならず、生データや次世代シーケンサー等による解析結果を網羅的・統合的にデータベース化を図る。

(3) 地上対照実験設備の整備

5.2.1 項の新たな軌道上実験装置の整備にあたっては、地上対照群の設定方針を含め、地上の実験環境も併せて検討が必要である。

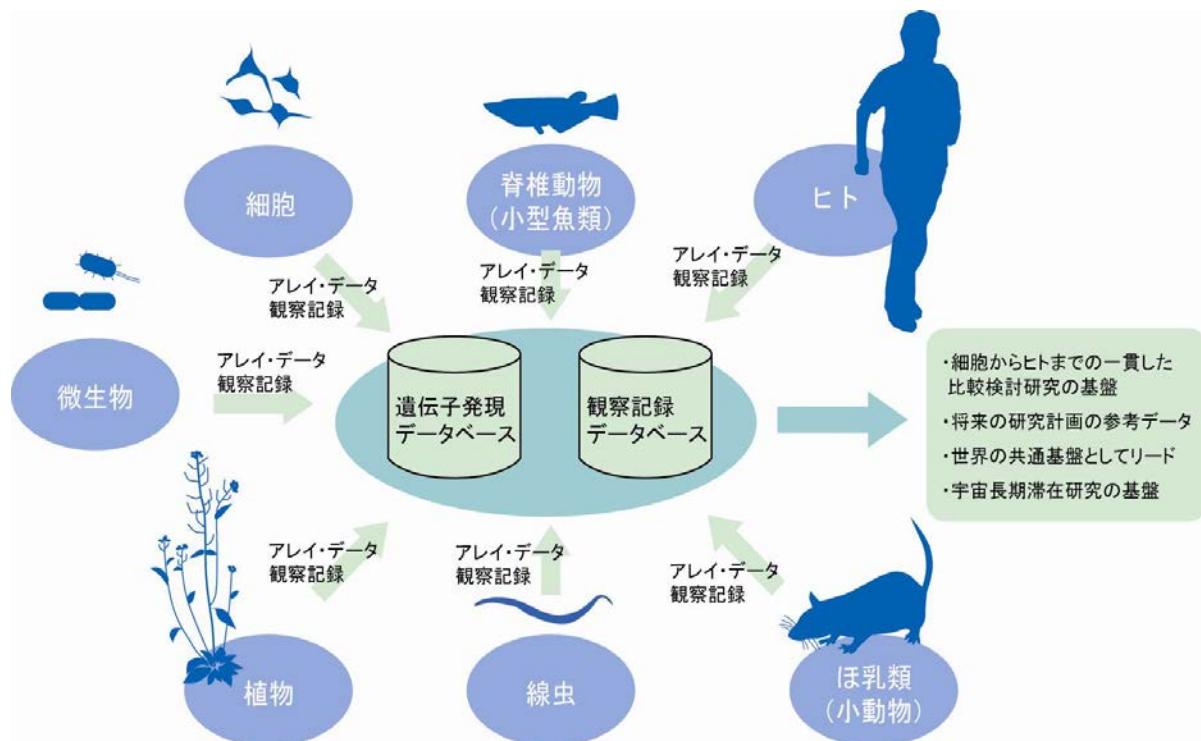


図5 宇宙生命科学実験データベースの整備

6. 推進方策

生命科学分野シナリオワーキンググループは、宇宙環境利用科学の生命科学分野における重点領域を以上に設定したが、その効率的推進を図り、優れた研究成果を得るために、以下の諸点について考慮・実行されるべきである。

6.1. 基本方針

- (1) 優先的に解決すべき課題に対し、研究コミュニティの力を結集し、ボトムアップの意見を集約して課題解決を図る。そのための、コミュニティと連携した利用を推進する。
- (2) 宇宙関連分野に限定されたユーザーコミュニティのみならず、分子生物学、医学等の第一線の生命科学研究者の参加によって、宇宙環境利用研究の更なる裾野拡大とレベルアップを図る。
- (3) JAXAにおいては、装置開発、実験運用、きぼうのリソース管理の主体であるJAXA有人宇宙環境利用ミッション本部宇宙環境利用センターと生命科学関連部門が一体となって宇宙生命科学研究を推進する。

6.2. 重点課題の選定について

本ワーキンググループでは、現在の研究動向と将来の発展を考え、生命科学分野の重点領域を提案したが、重点課題を特定するには至っていない。個別の重点課題の設定には、適切な研究代表者の下にプロジェクトを企画し実際に実行可能な研究機関・研究組織が推進する課題を選定することが、妥当であると考えたからである。即ち、重点課題の選定には、本シナリオで提案する重点領域を参考にし、公募による課題提案を受け、きぼう利用推進委員会で選考・選定されるプロセスが妥当である。これは、プロジェクトの目的と達成目標を規定すると同時に、実施する研究代表者並びに研究組織を明確にし、責任所在を明確にする必要があると考えたからである。

6.3. 重点課題選定における留意事項

- (1) 公募提案から課題を選定するに当たっては、研究目標と達成目標の独創性・卓越性は勿論、研究組織、研究期間、研究計画、研究経費等の妥当性も重要な観点として評価されるべきである。また、
- (2) 当該研究組織については、プロジェクト期間は勿論、研究成果を纏め上げ科学・技術的評価が完了するまで、専従的研究組織として継続・維持できるものとするなどの条件を課すことも必要である。
- (3) 本重点課題の研究は、世界唯一の研究リソースを利用するものであり、その選定と評価には、国際的な視点が不可欠である。即ち、ISSでの重点課題研究は国際基準を満たされなければならず、内外にその活動を広報されるべきだからである。このため、課題選定に当たっては、国外の研究者の意見・評価も参考にすべきである。例えば、欧米の指導的研究者による書類選考/評価を取り入れるべきである。

6.4. 評価システム

選定された重点課題・プロジェクトの遂行に当たっては、定期的に外部委員による評価を実施し、達成目標等の進捗状況のチェックと研究成果の評価を行い、実施計画の見直しや中止措置等を含む事後の効率的運営を図ることが必要である。

6.5. 実験支援技術および研究プロジェクトチームに対する留意事項

- (1) 搭載する実験装置については、既存（または計画済）の汎用的設備に強く制限することなく、課題の遂行に最適化された装置の搭載を検討すべきである。優れた独創的研究成果を得るには、独自の実験装置が必要となる場合が多く、技術的な解決が可能な限り、装置開発が制限されるべきではない。
- (2) 重点課題の実施に当たっては、JAXA にプロジェクト実施を目指した研究協力体制の構築が必須である。実験装置・機器の開発、プロジェクトマネジメントといった宇宙実験特有の作業を伴うので、研究者チームに JAXA 内の宇宙実験経験のあるメンバーを加える必要がある。従来の搭載実験装置には、当初の性能が得られなかつたり、実験期間中に不都合を起こす例が少なからずあり、搭載技術の高い信頼性が求められる。これには、JAXA 搭載技術チームと当該研究チームとの緊密な共同体制が組織されなければならず、重点課題の選定に当たっては、これら共同推進研究体制の適合性についても評価されるべきであろう。
- (3) ISS 実験では、クルーの関与を削減、必要な場合でも極力軽減すべきである。
- (4) ISS は世界唯一のグローバルな共同利用研究施設であり、その利用には国際的な評価基準で運営されるべきであり、各研究プロジェクトは、国際的評価を経ると同時に常に国際的協力・共同研究体制の構築に努力されるべきである。
- (5) 宇宙実験で得られたデータは極めて貴重であり、研究プロジェクトチームが一定期間の優先的使用権を有した後は、広く研究者コミュニティ等に提供又は公開し、積極的にデータの共有化を図るべきである。

6.6. 地上研究の推進

平成 24 (2012) 年度より新規に設置（時限付）された科学研究費補助金（「宇宙生命科学」）等を活用した地上研究の推進が期待される。また、フライ特候

補テーマの選定と科学研究補助金との連携などについて検討が望まれる。

6.7. 海外機関との連携

限られた宇宙実験機会を最大限に有効活用するため、国際ライフサイエンス会合を始めとして、海外機関との積極的な連携を図り、実験装置の協同利用、宇宙実験の統合、データの共有化等を検討する。

6.8. アウトリーチ・理解増進・人材育成

ISS 計画は、大きな資金を要する巨大プロジェクトであり、これらの推進に当たっては、国民の理解と協力が必要である。ISS/きぼうの利用を通じて得られた様々な成果やその波及についても、利用者コミュニティに発信するだけでなく、国民の理解が得られるように、幅広く一般に分かりやすい形で引き続き積極的に発信する必要がある。特に生命科学分野の研究成果は、国民的好奇心や生活・健康面への関連等から、関心を集めることが期待されるので、積極的なアピールに努めるべきである。

また、実験提案者（研究者）に対しても、専門的・学術的な成果とりまとめと併せて、平易でわかりやすい表現での実験結果の整理等について協力を依頼する。こうした資料が教育等の場に使用され、生命科学分野の研究に携わる人材育成や宇宙実験参加者のすそ野拡大につながることが期待される。

6.9. 公募によるボトムアップ方式により研究領域の開拓を目指すべき課題

重点課題の推進に加えて、ボトムアップにより、研究者の自由な発想に基づく優れた利用課題の提案についても引き続き実施していくことが重要である。

例えば、これまで宇宙実験の実績が無く、JAXA における重点課題領域としての設定の段階にないものの、科学的・技術的に有望であると考えら得る分野、萌芽的課題や未成熟な課題、また、「きぼう」の資産（実験装置）を広く活用することで新たな知見の獲得が期待できる分野の提案を期待する。

別表1 第1期利用期間に実施した生命科学分野フライトテーマ

対象	テーマ名	代表研究者	実験実施状況
植物	植物の抗重力反応における微小管－原形質膜－細胞壁連絡の役割(ResistWall)	大阪市立大学 保尊隆享	(ESA 実験装置利用) 2008年6月回収
植物	微小重力環境下におけるシロイヌイズナの支持組織形成に関わる遺伝子群の逆遺伝学的解析(CellWall)	東北大学 西谷和彦	(ESA 実験装置利用) 2008年6月回収
放射線影響	哺乳動物培養細胞における宇宙環境曝露後のp53調節遺伝子群の遺伝子発現(RadGene)	奈良県立医大 大西武雄	2009年2月完了/3月回収
放射線影響	ヒト培養細胞におけるTK変異体のLOHパターン変化の検出(LOH)	理化学研究所 谷田貝文夫	2009年2月完了/3月回収
細胞	両生類培養細胞による細胞分化と形態形成の調節(DomeGene)	東京大学 浅島誠	2009年3月完了/7月回収
植物	微小重力環境における高等植物の生活環(SpaceSeed)	富山大学 神阪盛一郎	2009年11月完了/2010年4月回収
放射線影響	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価(RadSilk)	京都工業繊維大学 古澤壽治	2009年11月完了/回収
線虫	線虫 <i>C.elegans</i> を用いた宇宙環境におけるRNAiとタンパク質リン酸化(CERIES)	東北大学 東谷篤志	2009年11月完了/2010年2月回収
細胞	蛋白質ユビキチンリガーゼCblを介した筋萎縮の新規メカニズム(MyoLab)	徳島大学 二川健	2010年4月完了/5月回収
放射線影響	宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響(NeuroRad)	鹿児島大学 馬嶋秀行	2010年5月完了/5月回収
細胞	宇宙空間における骨代謝制御:キンギョの培養ウロコを骨のモデルとした解析(Fish Scales)	金沢大学 鈴木信雄	2010年5月完了/5月回収
植物	微小重力下における根の水分屈性とオーキシン制御遺伝子の発現(HydroTropi)	東北大学 高橋秀幸	2010年10月完了/2010年11月回収
植物	重力によるイネ芽生え細胞壁のフェルラ酸形成の制御機構(Ferulate)	大阪市立大学 若林和幸	2010年6月完了/2010年11月回収
植物	植物の重力依存的成長制御を担うオーキシン排出キャリア動態の解析(CsPINs)	東北大学 高橋秀幸	2011年4月～実施中
タンパク	赤血球膜蛋白質バンド3が媒介する陰イオン透過の分子機序解明	長崎国際大学 濱崎直孝	高品質タンパク質結晶生成実験の一環として実施中
微生物	国際宇宙ステーション内における微生物動態に関する研究(Microbe)	帝京大学 樋村浩一 大阪大学 那須正夫	第1回目:2009年9月完了 第2回目:2011年3月完了 第3回目:2012年実施予定

別表2 2011～2013年頃実施予定の生命科学分野2期利用テーマ（実施を目指す候補テーマを含む）

対象	テーマ名	代表研究者
植物	植物の抗重力反応機構—シグナル変換・伝達から応答まで	大阪市立大学 保尊隆享
植物	宇宙環境を利用した植物の重力応答反応機構および姿勢制御機構の解析	大阪府立大学 上田純一
植物	植物細胞の重力受容装置の形成本分化とその分子機構の研究	名古屋大学 辰巳仁史
細胞	オステオポンチン機能仮説の検証	東京医科歯科大学 野田政樹
細胞	無重力ストレスの化学的シグナルへの変換機構の解明	名古屋大学 曾我部正博
細胞	生体自己組織化現象を介する重力効果の增幅発現	お茶の水女子大学 最上善広
線虫	線虫を用いた宇宙環境によるエピジェネシス	東北大学 東谷篤志
線虫	宇宙環境における線虫の老化研究	東京都健康長寿医療センター 本田陽子
メダカ	メダカ雄性生殖細胞への宇宙環境影響評価	東京大学 三谷啓志
メダカ	メダカにおける微小重力が破骨細胞に与える影響と重力感知機構の解析	東京工業大学 工藤 明
メダカ	メダカを用いた突然変異に及ぼす宇宙環境影響の評価	東京大学 三谷啓志
メダカ	メダカのライブ・イメージングによる宇宙環境ストレス応答の評価	JAXA 向井千秋
ゼブラフィッシュ	ゼブラフィッシュの筋維持における重力の影響	京都大学 瀬原淳子
放射線影響	ISS 搭載凍結生殖細胞から発生したマウスを用いた宇宙放射線の生物影響研究	放射線医学総合研究所 柿沼志津子
放射線影響	万能細胞(ES, iPS細胞)を用いた宇宙環境が生殖細胞に及ぼす影響の研究	大阪市立大学 森田 隆
細胞	ほ乳類の繁殖における宇宙環境の影響	理化学研究所 若山照彦
放射線計測	位置有感生体組織等価比例計数箱による宇宙ステーション内での線量当量計測技術の確立	高エネルギー加速器研究機構 佐々木慎一
微生物	宇宙船内環境微生物のオンボードモニタリング技術の開発と利用	JAXA 山崎 丘

別表3 生物の階層、現象に対する第1期、2期各テーマの位置付け

	細胞内情報伝達, アポトーシス, 細胞周期など	放射線生物影響の発現, 修復過程など	メカノセンシング, 重力センサーなど	生物の継世代影響など
生態系レベル				
生物群レベル				
個体レベル	CERISE	RadSilk	ResistTable	CERISE, SpaceSeed
器官・組織レベル			CellWall, ResistWall Ferulate FishScale	
細胞レベル	FishScale	RadGene	DomeGene, MyoLab	
細胞小器官レベル			CsPINs	
遺伝子・タンパク質・分子レベル	RadGene, RadSilk, CERISE, NeuroRad	LOH, RadGene, NeuroRad, RadSilk	DomeGene, HydroTropi, CellWall, CsPINs, MyoLab	CERISE, SpaceSeed

国際宇宙ステーション・きぼう利用推進委員会
生命科学分野 ISS/きぼう利用シナリオワーキンググループ メンバー

	氏名（敬称略）	所属
WG 長	浅島 誠	産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター長
委員	石岡 憲昭	JAXA 宇宙科学研究所学際科学研究系
委員	石川 冬木	京都大学大学院
委員	石原 昭彦	京都大学大学院
委員	宇佐美 真一	信州大学
委員	大森 正之	中央大学
委員	奥田 隆	農業生物資源研究所
委員	高橋 昭久	群馬大学
委員	高橋 秀幸	東北大学大学院
委員	武田 洋幸	東京大学大学院
委員	中野 明彦	東京大学大学院
委員	那須 正夫	大阪大学大学院
委員	成瀬 清	自然科学研究機構 基礎生物学研究所
委員	二川 健	徳島大学大学院
委員	東谷 篤志	東北大学大学院
委員	保尊 隆享	大阪市立大学大学院
アドバイザ	小原 雄治	国立遺伝学研究所
アドバイザ	五條堀 孝	国立遺伝学研究所
アドバイザ	長濱 嘉孝	愛媛大学 南予水産研究センター
アドバイザ	星 元紀	東京工業大学 名誉教授

付 錄

実験成果概要（「きぼう」で実施した生命科学分野の実験のうち、実験完了から 1 年を経過し評価を実施した以下のテーマ）

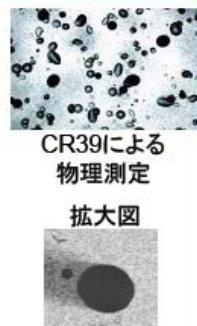
1	哺乳動物培養細胞における宇宙環境曝露後の p53 調節遺伝子群の遺伝子発現(RadGene)	奈良県立医大 大西武雄
2	ヒト培養細胞における TK 変異体の LOH パターン変化の検出 (LOH)	理化学研究所 谷田貝文夫
3	両生類培養細胞による細胞分化と形態形成の調節(DomeGene)	東京大学 浅島誠
4	微小重力環境における高等植物の生活環 (SpaceSeed)	富山大学 神阪盛一郎
5	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価(RadSilk)	京都工業繊維大学 古澤壽治
6	線虫 <i>C.elegans</i> を用いた宇宙環境における RNAi とタンパク質リン酸化 (CERIES)	東北大学 東谷篤志
7	蛋白質ユビキチンリガーゼ Cbl を介した筋萎縮の新規メカニズム (MyoLab)	徳島大学 二川健
8	宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響 (NeuroRad)	鹿児島大学 馬嶋秀行
9	宇宙空間における骨代謝制御 : キンギョの培養ウロコを骨のモデルとした解析 (Fish Scales)	金沢大学 鈴木信雄

Rad Gene 宇宙でのがん抑制遺伝子の働きの解明実験一大西 武雄

哺乳動物培養細胞における宇宙環境曝露後のp53調節遺伝子群の遺伝子発現

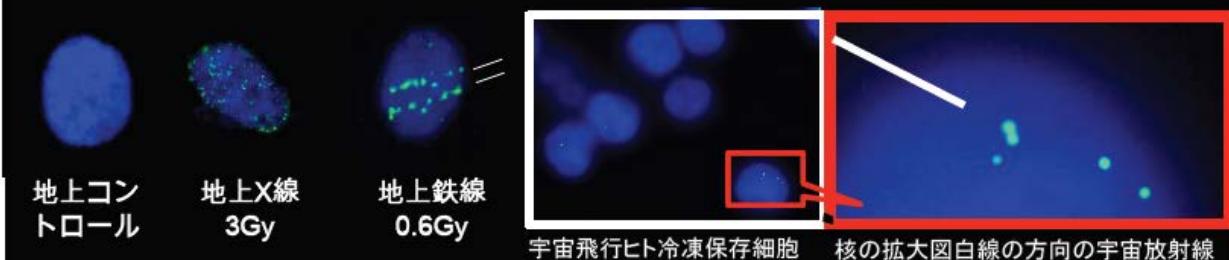
p53はがん抑制遺伝子の一つである。宇宙放射線と微小重力によって特徴付けられる宇宙環境において、このp53調節遺伝子群の発現を解析することにより、ヒトが長期間、安全に宇宙に滞在することを可能とする方法の確立を目指した。

- 飛行試料のごく近傍において、陽子線/重粒子線/中性子/それらの2次放射線の線量・線質を地上回収後プラスチック(CR-39&TLD)の飛跡で解析した。宇宙放射線の線量・線質の物理測定を行った。1日あたり0.5 mSvであった。
- 重粒子線がヒト細胞核内に二本鎖切断のDNA損傷を生じさせる頻度から、世界で初めて生物的線量測定を確立した。ISSきぼうのフリーザーにヒト培養凍結細胞を保存させることにより、重粒子線を含む宇宙放射線の線量を測定した。



重粒子線がヒト細胞核に二本鎖切断(γ H2AXが1個を認識し、フォーカスができる)を生じさせることを確認しておいた。特に重粒子線はトラックを形成することを発見した。

宇宙放射線による遺伝子DNA損傷をトラックとして、可視化に成功した。その頻度から生物学的線量が測定できた。鉄線として換算すると133日で94.5 mSv、1日で0.7 mSvであった。物理測定に近似していた。



- 宇宙空間でp53正常型/p53変異型ヒトリンパ細胞を8日間培養し、形質発現をDNAアレーで分析した。宇宙放射線/微小重力それぞれに誘導される遺伝子を同定した。微小重力が宇宙放射線による遺伝子発現を促進するという歴年の課題に大きな答えを出せた。また、宇宙放射線で誘導される新規のp53依存的発現遺伝子も発見した。
- 凍結状態で飛行後、地上で解凍・培養した細胞でp53依存的に形質発現が影響を受けた遺伝子群を分析した。宇宙放射線で発現誘導される遺伝子が同定された。
- 放射線適応応答:宇宙飛行後の地上での高線量放射線急照射による生物影響(細胞増殖阻害/アポトーシス誘発/染色体異常誘発)はいずれも宇宙飛行経験によって抑制された。しかも、この現象は正常型p53細胞のみ観察され、変異型p53細胞では見られなかつたので、まさに放射線適応応答である。今回の宇宙フライトでwindowにあたる放射線量、すなわち20-100 mSv範囲の放射線を被ばくしてきたといえる。

「ISSきぼう」では宇宙放射線/微小重力それぞれの影響と微小重力と宇宙放射線の相乗効果が分析可能となった。



原著論文:

- Biochem Biophys Res Commun*, 390, 485-488, 2009.
- Int J Radiat Biol*, 86, 669-681, 2010.
- Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 78, 1171-1176, 2010.
- Adv Space Res*, in press, 2011.

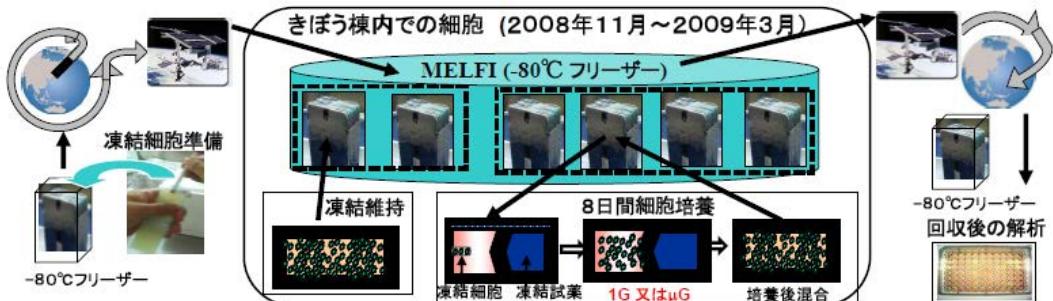
総説

- Biol Sci Space*, 23: 3-10, 2010.
- 化学工業, 61: 609-614, 2010.
- Biol Sci Space*, 24: 17-41, 2010.
- 生物工学会誌, 88: 271-279, 2010.
- 放射線生物研究, 45: 103-126, 2010.

ヒト培養細胞におけるTK変異体のLOHパターン変化の検出: 谷田貝文夫

1. 実験の目的

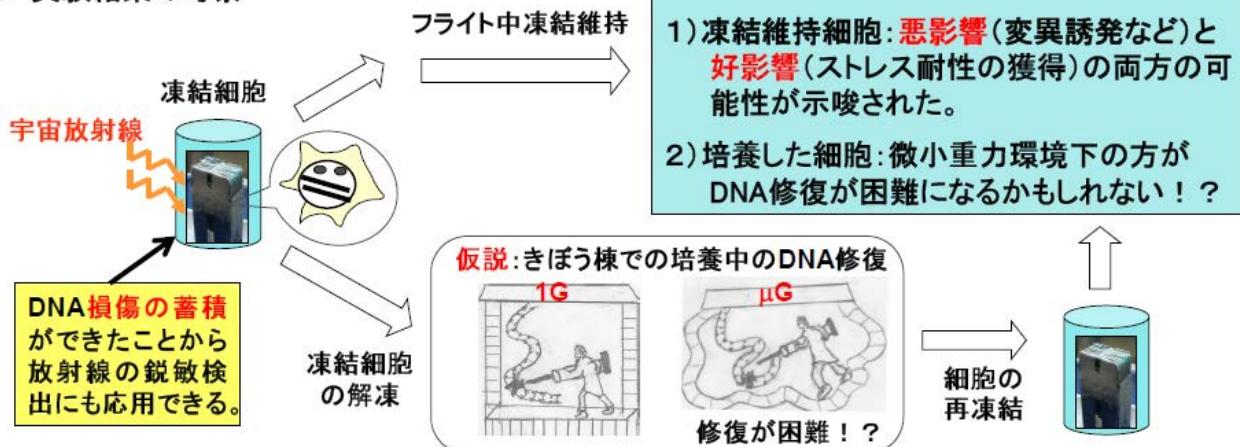
- 1) 宇宙放射線被ばくによる生物影響は?: 宇宙で4ヶ月半凍結維持したヒト細胞
・突然変異を誘発するか? ・ストレスに対する軽減能力を獲得できたか?
- 2) 微小重力環境での細胞培養は突然変異誘発に影響を及ぼすか?:
きぼう棟内実験: 解凍 -> 8日間培養(1GとμG環境下) -> 再凍結



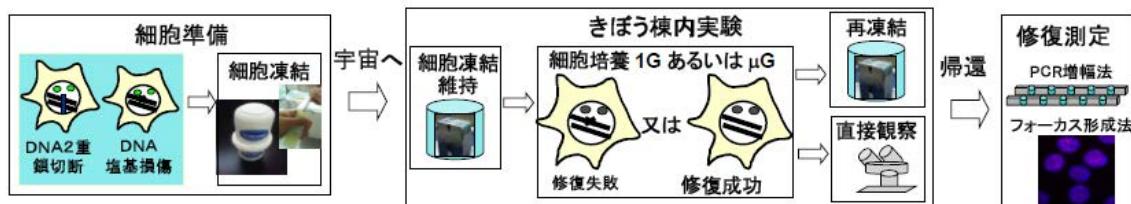
2. 実験結果 (地上回収後の解析)

- 1) 宇宙放射線を被ばく(72mSv)した結果、細胞が突然変異を誘発すること、また、その後のストレスによる悪影響を軽減する能力を獲得したことが明らかになった。
- 2) 1G環境下では、突然変異を起こしながらも、DNAに起きた損傷を修復して生き残る細胞が、微小重力環境下では死んでしまう可能性がでてきた。

3. 実験結果の考察



4. 今後の展開、展望: 仮説の証明だけでなく、DNA修復への微小重力影響を根本的に解明したい。



両生類培養細胞による細胞分化と形態形成の調節 (DomeGene: 浅島誠)

1. 実験目的(サイエンス目標、仮説など)

- ・宇宙環境を特徴付ける2大要因(微小重力&宇宙放射線)の影響を、細胞の形態(腎尿細管様構造“ドーム”形成)及び遺伝子発現制御の観点から解析する。
- ・「短期間」かつ「生物個体を用いた」従来の宇宙実験では明らかに出来なかった宇宙環境の我々の身体に対する影響を、より感度の良い培養細胞を“きぼう”で長期培養することにより解明する。

2. 主な実験結果(“きぼう”実験で判明した科学的発見)

① 微小重力により、

- (a) ドーム形成の阻害が観察された。 → **腎機能障害・発育異常のリスク**
- (b) 腫瘍マーカーの発現が上昇した。 → **がん発症のリスク**
- ② 宇宙放射線により、
- (c) 細胞増殖の遅延が観察された。 → **発育異常のリスク**
- (d) 初期発生に必要な遺伝子群の異常な発現が検出された。 → **発育異常・がん発症のリスク**
- (e) 腫瘍マーカーの発現が上昇した。 → **がん発症のリスク**

3. 今後の展開、展望

- ・今回の宇宙実験で同定された遺伝子の7割は機能未知である。よってそのプロファイルを明らかにし、宇宙環境の我々の体に対する影響の全貌を、遺伝子発現の観点から解明する。
- ・少なくとも数ヶ月間にわたって、“きぼう”における細胞培養実験、さらには生物個体を飼育する。今回の宇宙実験で得られた知見に注目した「長期モニタリング試験」を行うことにより、個体レベルでの再検証を行う。

アウトカム

人類が宇宙へと進出(移住)する上で、どの様な影響が起きうるかを明らかにし、その対策を講じるための基盤技術を構築する。

4. 捷足情報

(1) 実験実施時期

テーマ採択から予備実験・射場作業リハーサル: 1993年～2008年
射場での細胞準備作業 & 地上対照実験: 2009年1月11日～3月31日
“きぼう”での細胞培養実験: 2009年3月18日～3月28日

(2) 過去シャトル等での実験の関連

IML-2/STS-65における、イモリ成体飼育実験の結果を分子レベルで裏付けるデータが得られた。

(3) これまでの論文発表等

論文発表: 15報、書籍・総説: 1報、学会発表・講演: 30回



実験テーマ名：微小重力環境における高等植物の生活環 (Space Seed)
Life Cycle of Higher Plants under Microgravity Conditions

研究代表者 神阪盛一郎・富山大学大学院理工学研究部

実験目的

植物は長いこと重力の影響が比較的小さい水中で進化してきましたが、陸上植物の祖先が今から約4億年前の古生代シルル紀に地球生命体としては初めて陸上に進出しました。1Gという環境は植物の縦方向の成長には抑制的に働きますが、植物は細胞壁の機械的固さを利用して体を支え、重力に対抗して茎を高く伸ばして葉を空間に配置することによって、光合成による物質生産を効率よく行うことが可能になりました。

植物は維管束植物として大型化する過程で、自重を支えることのできる強靭な二次細胞壁を進化させました。植物の地上部の支持機能の調節には、二次細胞壁の合成や再編に関わる細胞壁関連遺伝子群の転写制御が中心的な役割を担っています。これまでの研究により、シロイヌナズナの二次細胞壁の構築に関わる遺伝子には、力学的な荷重に応答して、転写されるものがあることが明らかとなっています。このように重力に対抗して植物が強固な細胞壁を作る現象は抗重力反応と呼ばれています。最近、微小管の変異体は重力に抵抗して茎を上方に伸ばすことが出来ないことが明らかになりました。このことは、抗重力反応に細胞骨格が重要な役割を担っていることを示唆しています。このように、1G環境に適応・進化してきた現在の陸上植物がはたして、重力のない宇宙で正常な生活環、すなわち種子から発芽して、茎葉の成長、花芽形成、開花、結実によって次の世代を作ることができるのでしょうか。陸上植物でゲノムの解読が初めて行われたシロイヌナズナを実験植物として、植物の生活環における重力の影響を解明することが、Space Seedの目的です。

実験成果の概要

Space Seedでは種子から種子への長期栽培が可能な植物実験ユニット(PEU)(図1)をJAXAと共同開発し、2009年9月から11月にかけてきぼうにおいて宇宙実験を行いました。

実験結果1:乾燥状態で打ち上げられた種子は給水開始3日後に発芽し、その後子葉・ロゼット葉の展開、花茎の抽薹、開花、そして長角果が形成されたことが、地上にダウンリンクされた画像(図2AB)から明らかになりました。また、画像から、1G対照に比べると、花茎の成長速度が μ G区で早いこと、ロゼット葉の老化が μ G区で遅いことが初めて明らかになりました。



図1 植物実験ユニット 左、外観；右、内部構造。PEUの大きさは幅24cm、高さ11cm、奥行き17cmの立方体。この中に、植物栽培容器(5cm立方)(図1B)、観察用CCDカメラ、LED照明、換気ポンプ、給水ポンプ、給水用バッグ、赤外線水分センサーが設置されている。

機械的ストレスはエチレンの合成を促進します。従って、 μG の機械的ストレスが小さい環境ではエチレンの合成が抑制されて、その結果、葉の老化が抑制されたと考えられます。



図 2A μG (28 日目)



図 2B 1G (28 日目)

実験結果 2: 微小重力環境下と、1G 環境下でシロイスナズナを 32 日間栽培し、固定組織より RNA を抽出し、DNA ライブラリーを作製したのち、次世代高速シークエンシング法により、全発現遺伝子の塩基配列を解読し、発現量を定量しました。その結果、花茎支持に関する遺伝子としてこれまで注目していた 16 の遺伝子の内、1 遺伝子の発現が微小重力下で減少し、4 遺伝子の発現が高まることが分かりました。

実験結果 3: 地上あるいは軌道上の 1G 対照と比べて、宇宙の微小重力環境下では、微小管変異体の花茎の出現時期が早く、それ以降の成長速度や成長量も大きいことが分かりました。また、このような花茎の成長促進は、細胞壁伸展性の増加が原因であることが分かりました。これらの結果より、1G の重力に対する抗重力反応において微小管が細胞壁と協調して重要な役割を果たしていることが初めて明らかになりました。

今後の展望

Space Seed: 過重力刺激を与えられたシロイスナズナのマイクロアレイの分析で、花芽では約 300 の遺伝子の発現が 5 倍以上に促進され、また、約 200 の遺伝子の発現が 1/5 以下に抑制されることを明らかになっています。これらの遺伝子の中には、エチレンやオーキシンなどのホルモン関連遺伝子、細胞壁関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子、胚や種子形成に関連する遺伝子などが含まれています。現在、回収された花芽のマイクロアレイ解析を行うことによって、生殖生長に関わる遺伝子の発現に対する重力の影響を解析しています。また、微小重力環境ではエチレンの合成が抑制されたために葉の老化が遅れるという仮説を証明するために、きぼうから地上に回収された葉を用いて、エチレン関連遺伝子の発現に対する微小重力の影響を解析する予定です。また、エチレン関連突然変異体を用いて μG が葉の老化を遅らせる機構を解析する宇宙実験を計画しています。さらに、植物が重力に抵抗して正常な成長を維持する抗重力反応における微小管の機能のしくみをさらに理解するために、微小重力環境における微小管ダイナミクスや細胞形態の変化を軌道上で詳細に解析するために、Resist Tubule と名付けられた宇宙実験の準備を進めています。これらの研究は、宇宙農業の基礎となると期待されています。

参考文献

神阪盛一郎、唐原一郎、笠原宏一、山田晃弘、矢野幸子、谷垣文章、笠原春夫、枡田大輔、嶋津徹、福井啓二、西谷和彦、保尊隆享 (2010)「国際宇宙ステーションでの Space Seed 実験」生物工学 88: 288-291.

1. 実験テーマ名

カイコ生体反応による長期宇宙放射線被曝総合的評価

Integrated Assesment of Long-term Cosmic Radiation through Biological Responses of the Silkworm, *Bombyx mori*, in Space

2. 代表研究者

古澤 壽治 (財団法人衣笠会 繊維研究所、京都工芸繊維大学 名誉教授)

3. 実験目的 :

宇宙環境下 (宇宙放射線と微小重力) では生物はどのような反応をするでしょうか? これを調べるために、材料として遺伝的に詳しく調べられているカイコの卵を国際宇宙ステーション (ISS) に 91 日間搭載し、1) 微小重力の下で胚 (卵の中の赤ちゃん) の発生が正常にすむか、宇宙放射線によって、2) 突然変異が起こるか、3) 遺伝子の発現が影響されるか、これら 3 点について検討しました。すなわち、ISS 内で卵ができるだけ長く滞在できるように、産卵後 25°C で約 1 月間保護することによって休眠させ、ISS 内で休眠からさませるために 5°C で約 30 日間冷蔵しました。これらの卵をスペースシャトルで ISS まで輸送し、ISS 内の冷蔵庫に入れて 2°C で 91 日間滞在させ、宇宙放射線によって突然変異が起こるか、遺伝子の発現に影響あるかについて調べました。また、一部の卵は ISS 内で微小重力の状態 (μG) と遠心力をを利用して作った 1 G 条件を作り、20°C で 6 日間、胚を発育させ、ISS 内の微小重力の下でも胚は正常に発育するかについて検討しました。

4. 実験成果の概要

1) 微小重力が胚発生に影響するか? 地上で発育させた卵では、胚のほとんどは正常に発育しました。しかし、ISS 内の地球と同じ条件下 (1 G) では、約 50% が正常に発育しましたが、微小重力下 (μG) ではほとんど正常に発育しませんでした。このことから、重力が胚発育の初期には影響を及ぼすのではないかとの結果を得ました。これらの結果は、重力が無いと胚が順調に発育することができないことを示し、さらに地球上での重力が生物にとって重要な意味を持っていることを示すものでしょう。

2) 宇宙放射線は蚕に突然変異を起こすか? 実験に使ったカイコ卵は幼虫の皮膚に黒い色素を作る品種を選びました。黒い色素を作る遺伝子 (P^s) は第 2 染色体の先端にあり、放射線を受けると P^s 遺伝子の近くで切断され (図 1 ②)、この切断遺伝子が発育中の細胞や卵巣から抜ける (④と⑤) と皮膚に白い斑点 (白斑) が生じます。この品種を ISS に 91 日間搭載し、地上に帰還させた後、ふ化した幼虫を人工飼料で飼育しました。その結果、第 1 世代では突然変異は検出できませんでした (③) が、第 2 世代 (⑦と⑨)、第 3 世代 (⑪と⑭) では白斑をもつ黒い蚕幼虫が検出されました (⑧と⑩は地上対照、⑪と⑭は ISS 搭載、写真は幼虫の皮膚の一部を示しています)。このこと

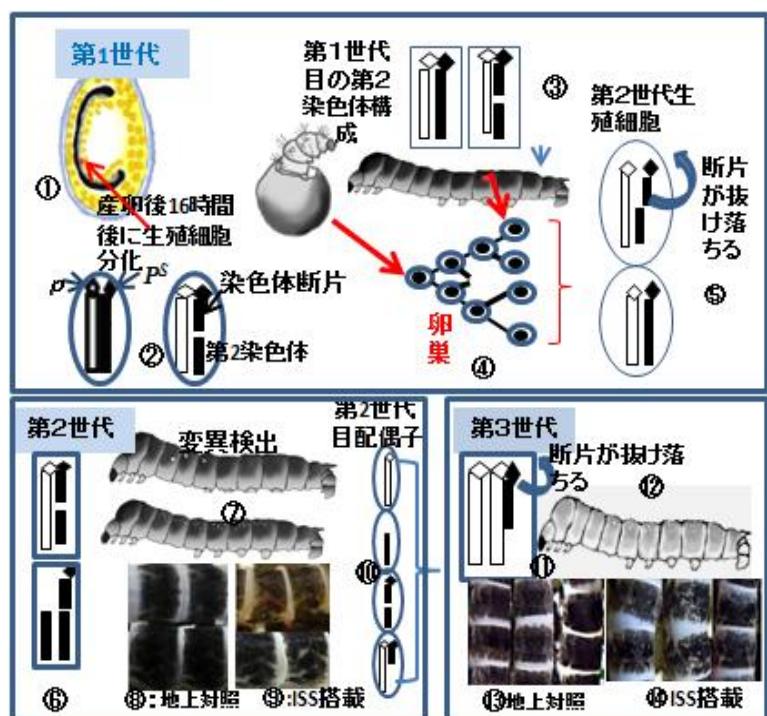


図 1. ISS 搭載卵が地上へ帰還した後、第 1 世代から第 3 世代幼虫に現れた体細胞突然変異とそれぞれの世代における染色体構成

は、宇宙に行った第1世代の卵内の胚には既に生殖細胞が存在しているので、この生殖細胞に放射線が影響を与え、第2染色体の *P^s* 遺伝子近くで切断が生じて、子孫のカイコ幼虫に白斑を生じたものと考えています。

3) 遺伝子の発現に宇宙放射線は影響するか？ 卵 (1.3mm x 1.0mm x 0.6mm) 1粒毎に核酸を抽出し、遺伝子を増幅させることに成功しました。地上実験として、細胞増殖関連遺伝子 *p53*、*tcp23*、4種類のDNA修復等に関連する遺伝子、ヒートショックタンパク質相同遺伝子群、胚発育指標遺伝子としてソルビトール脱水素酵素の遺伝子に注目して放射線の影響を調べました。これらの遺伝子の内、最も放射線に影響を受けた遺伝子はヒートショックタンパク質相同遺伝子群の smallHSP 相同遺伝子 (sHSP: α -クリスタリンと相同性を有する) で、照射線量増加に伴って発現量が低下しました。この結果は、ISS 内に搭載した卵でも同様の結果を得ました。すなわち、休眠覚醒卵を ISS 内の細胞培養装置 (CBEF) (20°C) に移し、微小重力 (μ G) と 1G の重力下に 6 日間置いて、胚を発育させて各種遺伝子発現に及ぼす宇宙放射線の影響について検討したところ、放射線量が低い宇宙環境下において発現量が抑制された遺伝子として sHSP 遺伝子を見出した。

5. 今後の展望

91日間に被曝した線量を、卵と一緒に搭載した受動積算線量計(PADLES)によって計測しました。吸収線量は $16.68 \pm 1.92 \text{ mGy}$ ($0.18 \pm 0.02 \text{ mGy/day}$)、線量当量は $36.0 \pm 3.2 \text{ mSv}$ ($0.40 \pm 0.03 \text{ mSv/day}$) でした。このような低い線量をカイコ卵は感受して、染色体が切断され、加えて遺伝子発現の低下を引き起こすことが判りました。これは、宇宙放射線のなかでもエネルギーが高い粒子によって引き起こされたのでしょう。今後は、どのような線質が影響するかを明らかにし、染色体切断の機構や遺伝子発現が低下される機構を地上実験で詳しく調べる必要があります。一方、私達は卵1粒から遺伝子発現を調べる方法を確立しました。また1粒から孵化したカイコ幼虫を飼育し、突然変異を調べることもできます。PADLES に卵を貼り付け、卵1粒をヒットした線量や線質などを解析し、線量・エネルギーと突然変異および遺伝子発現との相関をさらに詳しく調べることができます。さらに、微小重力下では胚の発育が進行しませんでしたが、これを調節する要因が胚発育の初期にあると考えています。これは、昆虫の胚発生における重力の意味を探究する糸口になるかも知れません。

6. その他(当該成果に関連する論文、特許等)

Furusawa, T. et al. (2009): Introduction of the proposed space experiments aboard the ISS using the silkworm, *Bombyx mori*. Biological Sciences in Space 23(2), 61-69.

Furusawa, T. et al. (2009): Targeted heavy-ion microbeam irradiation of the embryo but not yolk in the diapause-terminated egg of the silkworm, *Bombyx mori*, induces the somatic mutation. J. Radiat. Res., 50, 371-375.

Furusawa, T., Nagaoka, S., Omori, K., Nojima, K., Ichida, M., Sugimura, Y., Suzuki, H., Simazu, T., Ishioka, N., Fujii, H. Chromosomal aberration in primordial cells in embryos of the silkworm, *Bombyx mori*, by cosmic rays. Biological Sciences in Space (in preparation)

古澤壽治ら (2009) ; 微小重力下でのカイコの胚発育. 衣笠織研報 13、21-30.

古澤壽治ら (2010) シンポジウム1: 宇宙放射線研究 - ISS 建設完成と宇宙実験報告と計画. 「きぼう」での宇宙放射線研究 Rad Silk 報告: 宇宙放射線によるカイコでの突然変異発現. 日本放射線影響学会第53回大会講演要旨集 p. 51.

古澤壽治ら (2010) : Symposium II : 宇宙放射線研究の新展開 : 宇宙放射線によるカイコでの突然変異発現. 日本宇宙生物科学会第24回大会 プログラム・予稿集 p. 29.

(1) 「線虫 *C. elegans* の宇宙環境における RNA 干渉とタンパク質リン酸化」
 RNA interference and protein phosphorylation in space environment using the nematode *Caenorhabditis elegans*.

(2) 代表研究者 東谷 篤志（東北大学大学院生命科学研究科）
 共同研究者 東端 晃（宇宙航空研究開発機構: JAXA ISS 科学プロジェクト室）

(3) 実験目的

本実験では、モデル生物の 1 つである「線虫 *Caenorhabditis elegans*」を用いて、(1) 宇宙環境下における RNA 干渉機構(RNAi)の効果を世界に先駆けて検証するとともに、(2) ヒトが長期宇宙に滞在することにおいて大きな問題となる微小重力による筋萎縮のメカニズムの分子理解、(3) 宇宙環境ストレスに対する生物の適応、応答の解明、これらを通して、宇宙の微小重力による個体・細胞・分子レベルでの影響について明らかにすることを究極の研究目的とした。

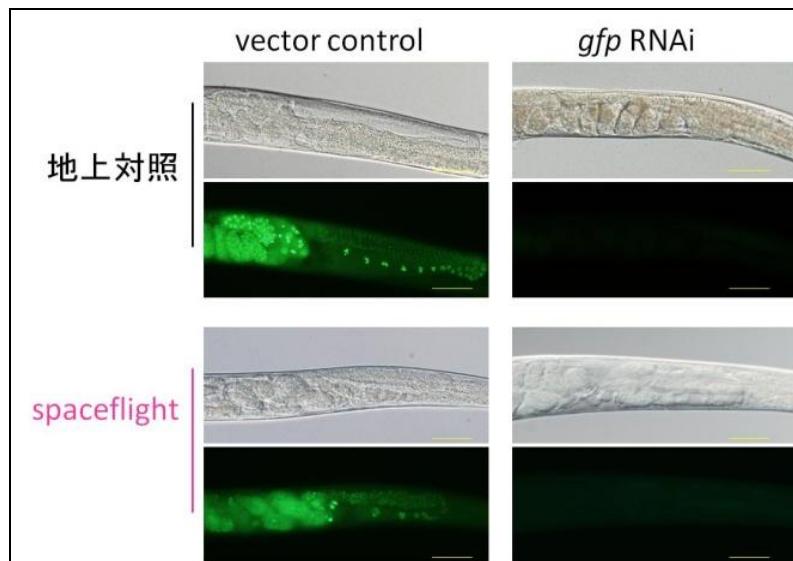
RNAi は、人為的に作成した 2 本鎖状 RNA の断片を細胞に入れることで、その配列と相同的な特定の mRNA が分解され、タンパク質合成が抑制される機構である。この機構は、「線虫」の研究者によって発見（発見者の Fire と Mello 両博士には 2006 年ノーベル医学生理学賞が授与）され、植物からヒトに至る多細胞真核生物において広くみられ、進化的にはウイルスやその他の外来遺伝物質に対する免疫応答の重要な部分と考えられている。現在、病気などの原因となる特定の酵素タンパク質の合成を阻害する遺伝子治療のひとつとしての実用化が目指されている。

(4) 実験成果の概要

実験手法の概略は、卵から孵化したての幼虫 L1 期の「線虫」をパックに詰め、スペースシャトルアトランティス（2009. 11. 16. 打上げ）により国際宇宙ステーション（ISS）きぼう実験棟に運ばれ、餌となる大腸菌を与えて、「線虫」の培養を開始した。軌道上の微小重力区と遠心機による 1G 負荷区で、それぞれ 4 日間（L1 幼虫が成虫になるまで）と 8 日間（成虫が産んだ次世代の卵が成虫になるまで）培養を行い、フリーザーにて凍結保存した。凍結サンプルは、スペースシャトルエンデバー（2010. 2. 21. 地上に帰還）で回収し凍結状態のまま日本に搬送した。サンプルの解析は、代表研究者ならびに研究室のスタッフと大学院生、JAXA の共同研究者とそのスタッフ、日本宇宙フォーラムのスタッフ、英国ノッティンガム大学の研究協力者、お茶の水大学の馬場名誉教授、ISS クルーをはじめ様々な方々の協力体制のもとで実施した。

その結果、宇宙の微小重力環境下においても、軌道上の 1G 区ならびに地上対照区のいずれとも同程度に、RNAi による特定の遺伝子発現の抑制効果が確認された。図 1 に、オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質（GFP）を発現している「線虫」に、GFP の RNAi を行った結果を示した。地上対照区と同じく、宇宙の微小重力下で育った「線虫」においても GFP のシグナルが完全に消失する効果が確認された。その他、宇宙の微小重力下において、細胞核の分裂に不可欠な遺伝子に対する RNAi により、核の異常分裂と停止を確認するとともに、特定のタンパク質分解酵素の RNAi により筋繊維 α -アクチンの分解抑制が可能となることを証明した。

また、ヒトが宇宙に長期滞在する上で大きな課題となる骨や筋肉の萎縮に似たかたちで、宇宙において成育した「線虫」では、筋タンパク質ミオシンやパラミオシンの量が低下するとともに、運動パターンが、1G 区で成育した個体より、ゆっくりとなることも確認された。



(図 1 *gfp*-RNAi により、地上対照区ならびに宇宙フライト区ともに GFP 蛍光タンパク質が消失)

さらに、宇宙の微小重力下では、筋タンパク質以外にも、細胞内で核やミトコンドリアを支える細胞骨格タンパク質群も少なくなることが確認された。僅か 1000 個の細胞からなり、ヒトや魚において重力の感受に関わることが知られている耳石を持たない小さな生き物「線虫」においても個々の細胞で重力を感受し適応する機構が働いていること、そして核やミトコンドリアの細胞内におけるポジショニングに重力の影響が深く関与する可能性が強く示唆された。また、ミトコンドリアのエネルギー生産ならびに代謝活性が低下するとともに、カロリー制限時のレスポンスがオンになることが確認された。すなわち、個々の細胞がそれぞれ微小重力に応答して「省エネモード」に入ったという新たな仮説の提唱につながる。

(5) 今後の展望

RNAi 法は、今後、実施される様々な生物の宇宙実験における逆遺伝学的な解析や、将来、人類が宇宙に長期滞在する際、骨粗鬆症や筋委縮をはじめとする諸問題や各種病気を発病した際の遺伝子治療のひとつとしての利用も想定され、本実験における効果の検証は、基礎から応用に至り幅広く意義深いものになるとを考えている。また、これまでに、宇宙飛行士における骨や筋の萎縮を防ぐ目的で、バネなどの張力を利用したトレーニング方法ならびに食事メニューなどが考案され実際の軌道上でも実施されている。しかしながら、計算上の期待される効果は必ずしも得られず、その原因の特定にも至っていない。一方、今回の研究成果は、個々の細胞レベルで重力を感受し、個々の細胞が省エネルギーとカロリー制限の状況に至っている可能性を強く示唆するものであり、これらが、宇宙飛行士のトレーニング等の効果が期待を下回る原因につながるのかもしれない。宇宙飛行士などの個々の細胞においてもこのような状況が発生しているかどうか、また、その対応に関して、ヒト培養細胞も含めた今後の宇宙利用研究の成果が期待される。さらに、高感度のリン酸化タンパク質の解析を現在展開している。

(6) その他（当該成果に関連する論文、特許等）

Higahsitan A. et al., Biological Sciences in Space. 2009; 23(4): 183-187.

Etheridge T. et al., PLoS One. 2011; 6(6): e20459.

Etheridge T. et al., Communicative & Integrative Biology 2011; 4:6, 1-2.

1. 実験テーマ名

ライフサイエンス国際公募選定テーマ

「ユビキチンリガーゼ Cbl-b を介した筋萎縮の新規メカニズム」

Cbl-b-Mediated Protein Ubiquitination Downregulates the Response of Skeletal Muscle Cells to Growth Factors in Space (Myo Lab)

2. 代表研究者の氏名と所属機関

二川 健 (にかわ たけし)

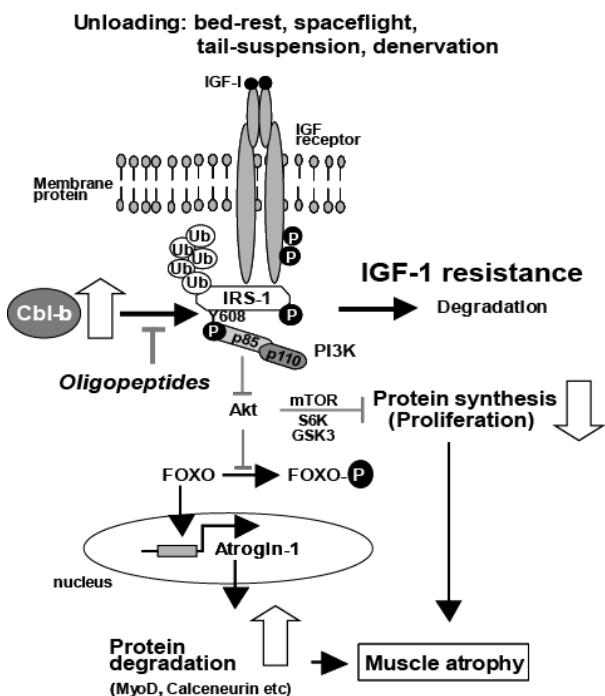
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・生体栄養学

3. 研究目的

宇宙(無重力空間)では負荷がかからぬため筋肉が細く小さくなる。それがどのようにして起こるのかを証明する。また、筋細胞は自分が存在している場所が宇宙空間であるのかをどのように識別しているのかについても明らかにする。

4. 実験成果の概要

ユビキチンリガーゼ(分解しようとするタンパク質にタグをつける酵素)の一つである Cbl-b が無重力による筋萎縮の原因酵素(アトロジーン)であることがわかった。この酵素の阻害ペプチド(Cblin, Cbl-b inhibitor)には、坐骨神経切除による筋萎縮に対して治療効果がある。この酵素の宇宙空間での発現調節機序の解明が、筋細胞の無重力ストレス(機械的ストレス)の感知機構とよく似ていることが証明された。無重力ストレスの感知には、ミトコンドリアから漏れ出てくる酸化ストレスが関与していた。



図の説明 筋萎縮における Cbl-b の働き

寝たきり、宇宙フライト、尾部懸垂や坐骨神経切断など Unloading 環境では、Cbl-b ユビキチンリガーゼの発現が増大する。増大した Cbl-b は IGF-1 シグナルの重要な中間シグナル分子である IRS-1 と結合しそのユビキチン化を亢進する。その結果、IRS-1 の分解が亢進し下流のシグナルが減弱するため、筋萎縮が進行すると考えている。

5. 今後の展望

ユビキチンリガーゼ Cbl-b や筋細胞の無重力ストレスの感知に関する分子に対する阻害剤・食材は、無重力や寝たきりによる筋萎縮の治療剤、予防食になり得る。既に、その幾つかを発見しているので、それらを改良して、機能性宇宙食や新規薬剤を開発する予定である。

無重力ストレスの感知機構については、その詳細を検討するために数年後もう一度宇宙実験に挑戦する。

6. その他（当該成果に関連する論文、特許権等）

項目番	発明の名称	出願番号・特許番号	発明者	出願人
1	ユビキチンリガーゼ阻害剤	特願 2006-145944	二川 健	徳島大学/JAXA
2	ユビキチンリガーゼ阻害剤	特願 2006-185089	二川 健	徳島大学

これらの基本特許をもとに、某製薬企業と低分子ユビキチンリガーゼ阻害剤の開発を進めており、動物実験で筋萎縮抑制効果が確認できた時点で、特許申請する予定である。

関連論文

- 1) Hirasaka K, Kohno S, and Nikawa T: Pathological roles of proteolytic pathways in skeletal muscle atrophy. *Reserch Signpost*, 2011 in press
- 2) Nikawa T: Development of ubiquitin ligase inhibitor as a drug against unloading-mediated muscle atrophy. *Seikagaku*, 2009 81(7):614-618.
- 3) Nakao R, Hirasaka K, Goto J, Ishidoh K, Yamada C, Ohno A, Okumura Y, Nonaka I, Yasutomo K, Baldwin KM, Kominami E, Higashibata A, Nagano K, Tanaka K, Yasui N, Mills EM, Takeda S, Nikawa T: Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol*, 2009 29(17):4798-4811.

1. 実験テーマ名

宇宙放射線および微小重力環境の哺乳類細胞に対する影響に関する研究 (Neuro Rad)
Biological effects of space radiation and microgravity on mammalian cells

2. 代表研究者

馬嶋秀行 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳瘍学講座・宇宙環境医学講座)

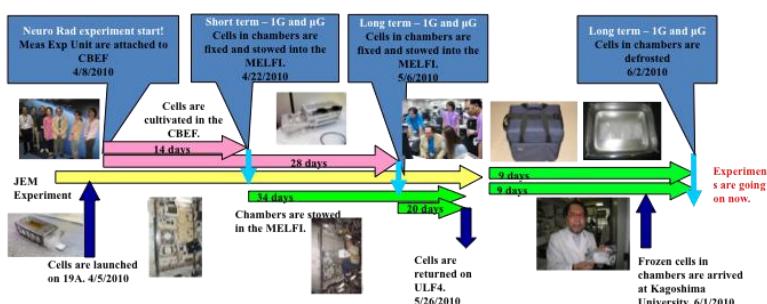
3. 実験目的

宇宙でヒトが生活するには宇宙放射線と微小重力の影響が大変重要な問題となります。宇宙放射線の影響についてはこれまでにも様々な実験が行われてきましたが、人体にどのような影響を与えるのか、遺伝子レベルまでの細かいところはまだわかっていないのが現状です。低線量の放射線影響が、果たして直線的な線量効果関係 (Linear Non-threshold (LNT)) 仮説 (1) に基づくのか、そうでないかも重要なことです。我々は国際宇宙ステーション(ISS)の「きぼう」日本実験棟 (JEM) で、ヒトの神経芽細胞腫由来の SK-N-SH 細胞を培養し、宇宙放射線によってどのような影響がもたらされるのかを調べることを目的としました。

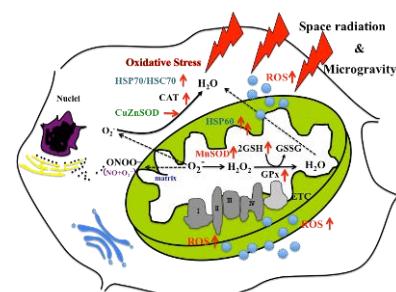
放射線は遺伝子に直接的に影響を及ぼすだけではなく、細胞内に活性酸素を発生させます (2)。この活性酸素による酸化ストレスは、細胞の機能低下や老化を引き起こすと考えられています (2, 3)。そこで、我々は、活性酸素や老化、細胞死に関連する細胞内小器官“ミトコンドリア” (3, 4) に注目し、宇宙環境(微小重力および宇宙放射線)の影響を調べました。

4. 実験成果の概要

我々の実験は、SK-N-SH 細胞を用い、JEM 内に設置されている細胞培養装置 (CBEF) の微小重力区と 1G 重力区で 14 日間および 28 日間培養した後、細胞を化学的に処理してその状態を保存し、冷凍して回収しました。図 1 に Neuro Rad の実験行程を示します。我々の宇宙実験では、14 日間培養した群と 28 日間培養した群 (図 1 ; 赤の矢印) の設定を行い、しかも、それぞれの群に微小重力区と 1G 重力区の実験群があります。さらに、それらを含めた実験系として、軌道上で“固定”する系と、“凍結”する 2 系統の実験系を計画しました。“凍結系”では、地上に戻り、細胞を解凍し、育てることができます。細胞に放射線の被曝があると、細胞 DNA に対する効果 (DNA 切断、突然変異) をおこす事が知られています。そのほか、ミトコンドリアから活性酸素がでて、それが細胞死 (アポトーシス) をひきおこします。このことは、代表研究者が世界で初めて報告した現象で (5)、放射線照射によりおこることも世界で初めて報告してきました (6)。図 2 に放射線による細胞からの活性酸素の発生とアポトーシスの要因になるミトコンドリアの活性化を示します。



(図 1) Neuro Rad 実験行程

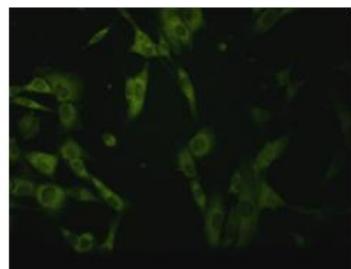
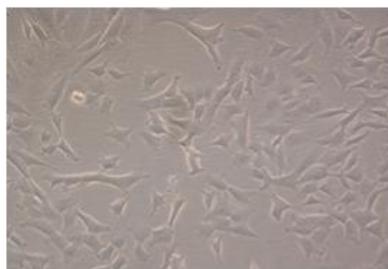


(図 2) 宇宙線によるミトコンドリアの活性化

ISS 軌道上の宇宙放射線線量は、JAXA 永松愛子博士により測定されました。その結果は、 $0.48 \pm 0.08 \text{ mSv/day}$ と言う結果が得られ、14 日間でおよそ 6.7 mSv、18 日間で 13.4

mSv 被曝という結果になりました。

ISS から戻って来た凍結細胞を解凍後再び培養したところ細胞の状態は良好（図 3）でした。地上のコントロール細胞と比較して、ISS から戻ってきた細胞では、ミトコンドリア発生活性酸素の発生が多いことがわかりました（図 4）。



（図 3）宇宙から戻って来た細胞 （図 4）活性酸素発生（緑色の部分）

細胞は、活性酸素が体細胞の中で発生してもそれを消去する酵素をいくつか持っています。その酵素についてもいくつか調べたところ、ミトコンドリアに存在し活性酸素を消去する酵素がたくさん産生されているのがわかりました。しかし、微小重力区と 1G 重力区の間に違いは見られませんでした。また、宇宙で 14 日間培養した群と 28 日間培養した群の間に明確な違いは認められませんでした。これらの結果から、宇宙環境、なかでも **宇宙放射線はミトコンドリア由来酸化ストレス**として細胞に影響を与えることが明らかとなりました。

5. 今後の展望

これからますます宇宙開発が進むにつれ、宇宙放射線の影響を知っておくことは長期宇宙滞在にむけて不可欠なことといえます。我々の研究成果は、これからヒトが宇宙で長期滞在を行うにあたり、宇宙放射線のリスクを理解することにも大いに役立つものと考えています。宇宙にてミトコンドリアに起因する酸化ストレスが引き起こされるのであれば、**ビタミン C、E、ポリフェノール等の抗酸化剤**が有効に働くことが考えられます。これは、是非もう一度宇宙実験を行い、検証できたらと考えています。

6. その他

- 文献：(1) Valentin, J. (ed.) ICRP99: Low-dose extrapolation of radiation related cancer. *Annals of the ICRP*, 35, 1-142, 2005
 (2) Majima HJ, et al.: "Intracellular oxidative stress caused by ionizing radiation" *In Oxidative Stress, Disease and Cancer*, ed. Singh K., Imperial College Press, London, UK, pp 61-83, (2006)
 (3) Indo, HP, et al.: "Evidence of ROS Generation by Mitochondria in Cells with Impaired Electron Transport Chain and Mitochondrial DNA Damage" *Mitochondrion* 7, 1-2: 106-118 (2007)
 (4) Majima, H. J., Indo, H. P., Tomita, K., Iwashita, Y., Suzuki, H., Masuda, D., Shimazu, T., Tanigaki, F., Umemura, S., Yano, S., Fukui, K., Higashibata, A., Yamazaki, T. Q., Kameyama, M., Suenaga, S., Sato, T., Yen, H.-C., Gusev, O., Okuda, T., Matsui, H., Ozawa, T. & Ishioka, N.: Bio-assessment of risk in long-term manned space exploration – cell death factors in space radiation and/or microgravity: a review -. *Biol. Sci. Space*, 23, 43-53, 2009.
 (5) Majima HJ, Oberley TD, Furukawa K, Mattson MP, Yen H-C, Szweda LI, St Clair DK: Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals a primary mechanism for alkaline-induced cell death. *J Biol Chem*, 273(14):8217-8224, 1998.
 (6) Motoori S, Majima HJ, Ebara M, Kato H, Hirai F, Kakinuma S, Yamaguchi C, Ozawa T, Nagano T, Tsujii H, Saisho H: Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line HLE. *Cancer Res*, 61(14):5382-5388, 2001.

- 補足情報：1) http://iss.jaxa.jp/library/video/spacenavi_wn100519.html (SPACE@NAVI-Kibo WEEKLY NEWS 第 103 号))
 2) http://www.nasa.gov/mission_pages/station/science/experiments/NeuroRad.html
 3) <http://kibo.jaxa.jp/experiment/theme/first/neurorad/>

1. 実験テーマの名称

宇宙空間における骨代謝制御: キンギョの培養ウロコを骨のモデルとした解析

Regulation of bone metabolism in space: Analysis by an *in vitro* assay system using goldfish scale as a model of bone

2. 研究者

代表: 金沢大学 環日本海域環境研究センター 准教授 鈴木信雄
(共同研究者 東京医科歯科大学 教授 服部淳彦 他 15 名)

3. 実験の目的

本実験の目的は、骨のモデルとして魚類のウロコを使用して、I) 宇宙における骨量減少(骨がもろくなる)のしくみを探ること、II) 骨形成を促す物質(新規インドール化合物)の効果を調べること、である。

本研究の意義を以下に示す。

I) 世界初の微小重力下での骨芽細胞と破骨細胞の共存培養

宇宙実験では、これまで骨芽細胞の培養株を用いた実験はあるが、破骨細胞と骨芽細胞とを共存させた培養系を用いた実験は実現していない。本実験で使用するウロコは、骨基質の上に破骨細胞と骨芽細胞が共存するため、相互作用を生体内に近い状態で解析できる優れた実験系である。さらに地上での実験から、重力やホルモンに対する応答が哺乳類の骨で得られている結果^{1,2,3)}とよく似ていることを明らかにしている。

II) 骨形成を促す新規薬剤の効果

新規インドール化合物(ベンジルートリプロモメラトニン)を合成し、その化合物の作用をウロコの系で解析した結果、破骨細胞の活性を下げ、骨芽細胞の活性を上げる物質を見出した⁴⁾(国内特許 4014052 及び国際特許(米国)8053462)。さらに骨疾患モデル(卵巣摘出ラット及び低カルシウム食で飼育したラット)に対する新規プロモメラトニン誘導体の効果を解析した結果、骨強度及び骨密度が対照群と比較して有意に上昇することも確認できた⁵⁾。宇宙実験では、この化合物のウロコに対する作用を解析して、骨疾患の治療薬としての可能性を調べる。

4. 宇宙実験の成果

I) 微小重力に対する応答

ウロコは石灰化した骨基質の上に骨

芽細胞と破骨細胞が共存しており、これまで重力をはじめとする物理的刺激に対しては、哺乳類で報告されている結果よりも感度よく応答している^{6, 7, 8)}。今回の宇宙実験においても、86 時間という短い培養期間でも破骨細胞の活性が上昇し、また、細胞が多核化するという形態学的な変化が引き起こされた。このことは、微小重力がウロコの骨吸収を引き起こしたことを示している。これは、長期間の低温保管も可能であり、かつ物理的刺激に対して応答性のよいウロコだからこそ達成することができた世界初の快挙である。なお、細胞活性や遺伝子発現のみならず、破骨細胞の形態学的な変化をとらえることができたのは、ウロコの表面に破骨細胞と骨芽細胞が存在するために、固定されやすいことが勝因である。この形態学的な変化は、細胞活性(TRAP 活性)の変化によっても支持された。さらに骨芽細胞において、破骨細胞の活性を上昇させる因子の発現も上昇することから、骨芽細胞とのインターフェンションにより骨吸収が進行することも、ウロコを用いることで初めて証明できた。

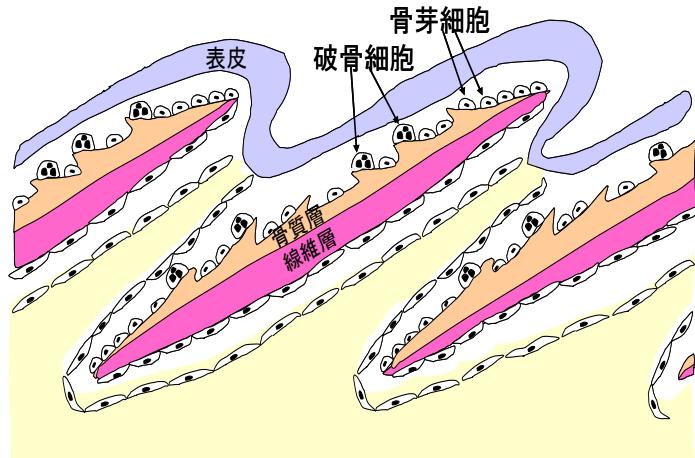


図1 魚のウロコの模式図。魚のウロコは、石灰化した骨基質の上に骨芽細胞と破骨細胞が共存し、ヒトの骨と同じように骨代謝を行っている。

II) 新規化合物(プロモメラトニン)の骨吸収抑制および骨形成促進作用

プロモメラトニンで処理することにより、骨芽細胞の活性が上昇した。また遺伝子発現解析からも骨芽細胞のマーカーの上昇が確認できた。一方、破骨細胞の方は、マーカーの遺伝子発現が減少した。したがって、宇宙空間でも新規化合物により、骨吸収が抑制され、骨形成が促進されることがわかった。

さらに、プロモメラトニンはウロコにおいて骨吸収を抑制するホルモン(カルシトニン)の発現量を上昇させることが判明した。骨芽細胞の培養株でカルシトニン mRNA が発現しているという報告があるので、プロモメラトニンは骨芽細胞に作用して骨芽細胞の活性を上昇させ、骨芽細胞からカルシトニンの分泌を促して、間接的に破骨細胞の活性を抑制している可能性が高い。

5. 今後の展望

I) 宇宙空間で進行する骨密度低下の原因究明、骨の重力応答の機構解明にも貢献できる可能性がある。

ウロコには骨芽細胞と破骨細胞が共存し、さらに遠心機やバイブレーションによる加重力に哺乳類の細胞よりも高感度で応答した。これまで、重力応答に関する研究は、構造が複雑な骨を用いているため、重力応答に関する機構解明が困難な状態にある。したがって、非常にシンプルなウロコを用いれば、宇宙空間で進行する骨密度低下の原因究明、さらに骨の重力応答の解明にも貢献できる可能性がある。

II) 新規インドール化合物は、宇宙空間における骨密度低下の防止及び骨粗鬆症等の骨疾患の治療薬として有望である。

若田宇宙飛行士が服用したビスフォスフォネイトは破骨細胞の活性を抑制する薬剤であり、骨粗鬆症の治療に効果を上げている。しかし、これまでに骨芽細胞の活性を上昇させる薬剤は開発されていないので、我々が開発した化合物が有望視されている。前述のように骨疾患モデルラットにおいて、本化合物の骨強度及び骨密度に対する有効性を確認できている⁵⁾。また、本化合物の急性毒性試験や変異原性試験を行い、毒性がないことを証明している。さらに骨折ラット(骨再生モデル)を用いた実験も予定しており、今後、骨粗鬆症等による大腿骨骨折の治療薬としての可能性も模索したい。

6. 論文

1. Suzuki, N., Suzuki, T. and Kurokawa, T.: Suppression of osteoclastic activities by calcitonin in the scales of goldfish (freshwater teleost) and nibbler (seawater teleost). *Peptides*, **21**:115-124 (2000)
2. Yoshikubo, H., Suzuki, N., Takemura, K., et al.: Osteoblastic activity and estrogenic response in the regenerating scale of goldfish, a good model of osteogenesis. *Life Sci.*, **76**: 2699-2709 (2005)
3. Suzuki, N., Danks, J.A., Maruyama, Y., et al.: Parathyroid hormone 1 (1-34) acts on the scales and involves calcium metabolism in goldfish. *Bone*, **48**, 1186-1193 (2011)
4. Suzuki, N., Somei, M., Kitamura, K., et al.: Novel bromomelatonin derivatives suppress osteoclastic activity and increase osteoblastic activity: Implications for the treatment of bone diseases. *J. Pineal Res.*, **44**, 326-334 (2008)
5. Suzuki, N., Somei, M., Seki, A., et al.: Novel bromomelatonin derivatives as potentially effective drugs to treat bone diseases. *J. Pineal Res.*, **45**, 229-234 (2008)
6. Suzuki, N., Kitamura, K., Nemoto, T., et al.: Effect of vibration on osteoblastic and osteoclastic activities: Analysis of bone metabolism using goldfish scale as a model for bone. *Adv. Space Res.*, **40**, 1711-1721 (2007)
7. Suzuki, N., Omori, K., Nakamura, M., et al.: Scale osteoblasts and osteoclasts sensitively respond to low-gravity loading by centrifuge. *Biol. Sci. Space*, **22**, 3-7 (2008)
8. Suzuki, N., Kitamura, K., Omori, K., et al.: Response of osteoblasts and osteoclasts in regenerating scales to gravity loading. *Biol. Sci. Space*, **23**, 211-217 (2009)