

領域略称名：宇宙に生きる
領域番号：4704

科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書

「宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」

平成27年度～令和元年度

令和4年10月

研究代表者 古川 聡
(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・上席研究開発員)

概要

今日、人類は半年を超える長期宇宙滞在が可能となっており、月や火星、そしてその先へと、未来を見据えた宇宙居住をテーマとする取組みが世界各国で始まっている。宇宙の極限環境におかれたとき、生命はいったいどこまで可塑性を持つのだろうか？宇宙という非日常的な極限的ストレスは相乗的に作用するのは？これらは宇宙で「より長く」滞在し、「より遠く」への到達をめざす上で知っておくべき課題である。また、宇宙環境を利用した研究は、単独で行われることが多く、統合的かつ戦略的な共同研究の実施例はなかった。

そこで本領域では、新たな「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」の1つとして、**宇宙の極限環境から、生命体が有する可塑性と破綻を科学すること**とした。可塑性は外的変化に対して生命が有する適応・修復・頑強さ等による恒常性であり、破綻はその恒常性を破壊する不可逆的なダメージであり、長期宇宙滞在におけるリスクとなる。我々は宇宙の極限環境リスクとして、無重力、閉鎖環境、宇宙放射線および微生物叢の変遷による生体への影響・メカニズムを重点的に取り上げた。これらの問題に学際的なチームで臨むことによって、分子・細胞レベルからヒトの高次制御まで、統合的に理解することを目指し、これらの要素の相互の関連や複合的効果等、未知の領域に挑戦した。このことを、**当たり前を過ぎている地球環境に秘められた生命機構の発見**にもつながるものと意義付けし、さらには、そこで得られた知見は、高齢化社会における身体の維持、先進国社会などに潜むメンタルストレス、グローバルな問題としての放射線など、現代の地上社会における諸課題に直結するものであり、だからこそ今取り組むべき緊急の課題であると考えた。

最終的には、**超高齢化・高ストレス社会を克服するための方策**として応用することを目指した。

主に研究項目[A01：重力応答の分子細胞基盤]からは、重力に対する細胞メカニクス・システムの動作と制御から、神経、筋への細胞間伝達機構、筋の発達・維持・萎縮に至る適応応答と破綻、[A02：宇宙滞在の高次恒常性への影響]においては、個体としての循環調節、前庭系の可塑性応答と適応障害、精神・自律神経の恒常性維持、睡眠・覚醒制御へと、分子・細胞レベルから高次生命現象への連続的な階層の統合的な理解を進めるとともに、[A03：宇宙で想定される環境リスク]においては、閉鎖環境に起因する身近な微生物叢リスク増大の可能性、様々な宇宙放射線の急性毒性、さらに長期低線量被ばくの経時的な影響に焦点を当て、ヒトをはじめとする地球生命体が有する可塑性と破綻への道筋を解き明かすことに努めた。またこれら3領域を横断・補完する研究項目[B01：研究項目を繋ぐ横断的研究または補完的研究]を設けて研究を推進した。

幹細胞維持への放射線の影響、筋維持に対する閉鎖空間や宇宙食の影響等、学問分野の垣根を越えて解明すべき問題は多く、分子・細胞生物学、基礎・宇宙医学、健康科学、放射線計測工学、環境影響学、精神心理学から社会心理学に至る、新たな学際的かつ複合領域の融合研究と位置付けた。各々専門分野で発展・貢献する成果をあげている11の計画研究代表者と28（1期目）と30（2期目、内16が継続）の公募研究代表者が、「宇宙に生きる」という単一のゴールのもとに、この複合領域を連続的な階層として捉えて結集し、統合した新たな研究学問体系を構築し、個々の課題研究を読み解くことから相互に生じる連鎖反応を大きなブレークスルーに発展させて、世界を魅了する学問分野に飛躍・牽引することを目指した。さらに、本領域研究を進める上で、次世代を担う多くの若手研究者の積極的な参画を促し、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、今後への継承と発展に取り組んできた。

また、本領域を宇宙生命科学研究のための新たなプラットフォームとして位置づけ、国内の関連学会はもとより、国際宇宙ステーション（ISS）計画に関連する国際パートナーに対し、本領域の成果を発信や宇宙居住に関する研究を行うテーマなどと連携強化し、**国際的なネットワークの形成**に努めた。

研究組織

計画研究

領域代表者

古川 聡 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・上席研究開発員)

(総括班 (15H05935) および国際活動支援班 (15K21745) 15名)

研究代表者 古川 聡 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・上席研究開発員)
成瀬 恵治 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授)
東谷 篤志 (東北大学・大学院生命科学研究科・教授)
瀬原 淳子 (京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・連携教授)
岩崎 賢一 (日本大学・医学部社会医学系衛生学分野・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)
松崎 一葉 (筑波大学・大学院医学医療系・教授)
長瀬 博 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・特命教授)
根井 充 (量子科学技術研究開発機構・安全管理部・部長)
高橋 昭久 (群馬大学・重粒子線医学推進機構・教授)
那須 正夫 (大阪大谷大学・大学院薬学研究科・教授／大阪大学・名誉教授)
日出間 純 (東北大学・大学院生命科学研究科・准教授)
村上 敬司 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・主幹研究開発員)
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)
嶋津 徹 (日本宇宙フォーラム・宇宙利用事業部・総括担当役)

(A01-1 15H05936 : 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 6名)

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・特任教授)
研究協力者 二川 健 (徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)
片野坂 友紀 (岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教)
小林 剛 (名古屋大学・医学系研究科・講師)

(A01-2 15H05937 : 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 3名)

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)
研究協力者 佐藤 修正 (東北大学・大学院生命科学研究科・准教授)

(A01-3 15H05938：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 2名)

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)

研究協力者 佐藤 文規 (京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特定助教)

(A02-1 15H05939：重力変動や閉鎖環境による循環調節機構の変化 15名)

研究代表者 岩崎 賢一 (日本大学・医学部社会医学系衛生学分野・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 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・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)

大屋 直子 (日本大学・医学部・客員研究員)

小西 透 (日本大学・医学部・大学院生 (博士課程))

篠島 亜里 (日本大学・医学部・研究委員)

鈴木 孝浩 (日本大学・医学部・教授)

前田 剛 (日本大学・医学部・准教授)

廣瀬 倫也 (日本大学・医学部・助手)

近藤 裕子 (日本大学・医学部・助手)

佐藤 修正 (東北大学・大学院生命科学研究所・准教授)

(A02-2 15H05940：前庭系可塑性応答の統合的理解と適応障害対策 6名)

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 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・大学院医学医療系・教授)

岩崎 真一 (東京大学・医学部附属病院・准教授)

研究協力者 安部 力 (岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授)

(A02-3 15H05941：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 14名)

研究代表者 松崎 一葉 (筑波大学・大学院医学医療系・教授)

研究分担者 笹原 信一郎 (筑波大学・大学院医学医療系・准教授・病院教授)

大井 雄一 (筑波大学・大学院医学医療系・助教)

道喜 将太郎 (筑波大学・大学院医学医療系・助教)

堀 大介 (筑波大学・大学院医学医療系・助教)

斉藤 環 (筑波大学・大学院医学医療系・教授)

井上 夏彦 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・主任研究開発員)

研究協力者 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・修了生)

高橋 司 (筑波大学・大学院人間総合科学研究科・修了生)

白木 渚 (筑波大学・大学院人間総合科学研究科・修了生)

池田 有 (筑波大学・大学院人間総合科学研究科・修了生)

池田 朝彦 (筑波大学・大学院人間総合科学研究科・修了生)

泉 龍太郎 (日本大学・大学院総合社会情報研究科・教授)

(A02-4 15H05942：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 12名)

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 船戸 弘正 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授)

北川 博之 (筑波大学・計算科学研究センター・教授)

徳山 薫平 (筑波大学・体育系・教授)

小久保 利雄 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授)

松田 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)

研究協力者 梅村 雅之 (筑波大学・計算科学研究センター・教授)

佐藤 誠 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授)

大藏 倫博 (筑波大学・体育系・准教授)

柳沢 正史 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授)

南雲 康行 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・研究員)

朴 寅成 (筑波大学・大学院人間総合科学研究科・修了生)

(A02-5 15H05943：無重力・閉鎖ストレスの統合的理解 7名)

研究代表者 古川 聡 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・上席研究開発員)

研究分担者 緒方 克彦 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・総括研究員)

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)

村上 敬司 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・主幹研究開発員)

研究協力者 相山 怜子 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・研究開発員)

秋元 茉莉 (宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・研究開発員)

阿部 高志 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授)

(A03-1 15H05944：低フルエンス粒子放射線の動物個体への影響と生体の適応に関する多面的解析 11名)

研究代表者 根井 充 (量子科学技術研究開発機構・安全管理部・部長)

研究分担者 王 冰 (量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・グループリーダー)

	勝部 孝則	(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・主幹研究員)
	藤森 亮	(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線障害治療研究部・グループリーダー)
	丸山 耕一	(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・福島再生支援本部・主任研究員)
	中島 徹夫	(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・グループリーダー)
	永松 愛子	(宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・主幹研究開発員)
研究協力者	二宮 康晴	(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・主任研究員)
	田中 薫	(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・主任研究員)
	劉 翠華	(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・放射線障害治療研究部・主任研究員)
	Guillaume Vares	(沖縄科学技術大学院大学・研究員)

(A03-2 15H05945：様々な線質と線量率の宇宙放射線の急性影響 7名)

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・大学院生命科学研究科・准教授)
研究協力者	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)
	泉 正範	(東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教)
	寺西 美佳	(東北大学・大学院生命科学研究科・助教)
	Anggraeni Puspitasari	(群馬大学・未来先端研究機構・助教)

(A03-3 15H05946：閉鎖環境における微生物の変遷 16名)

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／大阪大学・名誉教授)
研究分担者	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)
	槇村 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)
	内井 喜美子	(大阪大谷大学・薬学部・助教)
	中谷 肇	(名古屋大学・大学院工学研究科・講師)
研究協力者	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 一郎 (帝京大学・医療共通教育研究センター・講師)

馬場 貴志 (鳥取大学・農学部・プロジェクト研究員)

公募研究

研究項目	課題番号	研究代表者	所属
A01	16H01631	秋山 泰身	東京大学・医科学研究所・准教授
A01	16H01633	越智 広樹	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科(医)・助教
A01	16H01635	茶谷 昌宏	昭和大学・歯学部歯科薬理学講座・助教
A01	16H01643	清木 誠	山口大学・大学院医学系研究科・教授
A01	16H01645	二川 健	徳島大学・生体栄養・教授
A01	16H01651	川上 浩一	国立遺伝学研究所・初期発生研究部門・教授
A01	16H01656	富田 拓郎 (沼賀 拓郎)	自然科学研究機構・岡崎統合バイオ(生理研)・助教
A01	16H01657	本田 陽子	早稲田大学・先端生命医科学センター・招聘研究員
A02	16H01634	篠原 正浩	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科(医)・講師
A02	16H01638	前川 洋一	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
A02	16H01639	大神 信孝	名古屋大学・大学院医学系研究科・講師
A02	16H01647	西村 渉	国際医療福祉大学・医学部・教授
A02	16H01648	河野 史倫	松本大学・大学院健康科学研究科・准教授
A02	16H01649	岩瀬 敏	愛知医科大学・医学部・教授
A02	16H01650	古市 卓也	名古屋経済大学・大学院人間生活科学研究科・准教授
A02	16H01652	明 智煥	沖縄科学技術大学院大学・研究員
A02	16H01655	北村 真吾	国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・室長
A03	16H01628	中村 麻子	茨城大学・理学部・教授
A03	16H01640	原田 浩	京都大学・放射線生物研究センター・教授
A03	16H01642	井出 博	広島大学・大学院理学研究科・教授
A03	16H01644	白井 睦訓	山口大学・大学院医学系研究科・教授
A03	16H01654	柿沼 志津子	量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・放射線影響研究部・部長
B01	16H01629	ラザルスミハコ	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授
B01	16H01630	三輪 佳宏	筑波大学・医学医療系・講師
B01	16H01632	國枝 武和	東京大学・大学院理学系研究科・助教
B01	16H01637	島田 浩二	福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教
B01	16H01646	北宅 善昭	大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授

B01	16H01653	阪上—沢野朝子	理研・脳科学総合研究センター・研究員
A01	18H04961	小椋 利彦	東北大学・加齢医学研究所・教授
A01	18H04962	高橋 秀幸	東北大学・生命科学研究科・教授
A01	18H04965	高橋 智	筑波大学・医学医療系・教授
A01	18H04967	道上 達男	東京大学・総合文化研究科・教授
A01	18H04971	檜井 栄一	岐阜薬科大学・教授
A01	18H04976	湊元 幹太	三重大学・工学系研・准教授
A01	18H04981	二川 健	徳島大学・医歯薬研・教授
A01	18H04986	茶谷 昌宏	昭和大学・歯学部・講師
A01	18H04988	川上 浩一	国立遺伝学研究所・教授
A01	18H04989	秋山 泰身	国立研究開発法人理化学研究所・チームリーダー
A01	18H04993	富田 拓郎 (沼賀 拓郎)	信州大学・医学部・准教授
A02	18H04970	篠原 正浩	国立障害者リハビリテーションセンター研究所・室長
A02	18H04972	三枝 理博	金沢大学・医学系・教授
A02	18H04973	前川 洋一	岐阜大学・医学系研・教授
A02	18H04974	安部 力	岐阜大学・医学系研・准教授
A02	18H04975	大神 信孝	名古屋大学・医・環境労働衛生学・准教授
A02	18H04987	河野 史倫	松本大学・准教授
A02	18H04994	高野 晴子	独立行政法人国立循環器病研究センター研究所・上級研究員
A03	18H04963	鈴木 隆史	東北大学・医学系研・講師
A03	18H04964	中村 麻子	茨城大学・理学部・教授
A03	18H04977	原田 浩	京都大学・生命科学研究科・教授
A03	18H04978	小林 純也	京都大学・生命科学研究科・准教授
A03	18H04979	宮本 達雄	広島大学・原爆研・准教授
A03	18H04991	舟山 知夫	量研機構・量子ビーム科学部門・上席研究員
A03	18H04992	柿沼 志津子	量研機構・放射線医学総合研究所・副所長
B01	18H04966	ラザルスミハエ	筑波大学・准教授
B01	18H04968	加藤 哲久	東京大学・医科学研究所・助教
B01	18H04969	國枝 武和	東京大学・理学系・准教授
B01	18H04984	北宅 善昭	大阪府立大学・生命環境・教授
B01	18H04990	阪上—沢野朝子	理研・脳神経科学研究センター・研究員

交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	309,400,000 円	238,000,000 円	71,400,000 円
平成 28 年度	319,670,000 円	245,900,000 円	73,770,000 円
平成 29 年度	317,460,000 円	244,200,000 円	73,260,000 円
平成 30 年度	319,800,000 円	246,000,000 円	73,800,000 円
令和元年度	317,330,000 円	244,100,000 円	73,230,000 円
合計	1,583,660,000 円	1,218,200,000 円	365,460,000 円

研究領域の目的および概要

今日、国際宇宙ステーション(ISS)において、人類は半年を超える長期宇宙滞在が可能となっている。月や火星への新たな有人惑星探査も次なる挑戦的課題として位置づけられ、未来を見据えた宇宙居住をテーマとする取組みが世界各国で始まっている。宇宙の極限環境におかれたとき、生命はいったいどこまで可塑性を持つのだろうか？宇宙という非日常的な極限的ストレスは相乗的に作用するのでは？これらは宇宙で「より長く」「より遠く」への到達をめざす上で知っておくべき課題である。また、これまでの宇宙実験では、それぞれ個別テーマで国際公募などのパネル審査を勝ち得た代表研究者による単独型研究が中心で、成果は優れているものの統一的なビジョンを持って研究されたことはなかった。近年、一部に、国際的なサンプルシェアなどが行われるようになってきたが、統合的かつ戦略的な共同研究の実施例はなかった。

そこで本領域では、新たな「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」の1つとして、宇宙の極限環境から、生命体が有する可塑性と破綻を科学することとした。可塑性は外的変化に対して生命が有する適応・修復・頑強さ等による恒常性であり、破綻はその恒常性を破壊する不可逆的なダメージであり、長期宇宙滞在におけるリスクとなる。我々は宇宙の極限環境リスクとして、無重力、閉鎖環境、宇宙放射線および微生物叢の変遷による生体への影響・メカニズムを重点的に取り上げた。これらの問題に学際的なチームで臨むことによって、分子・細胞レベルからヒトの高次制御まで、統合的に理解することを目指し、これらの要素の相互の関連や複合的効果等、未知の領域に挑戦した。このことを、**当たり前**に過ごしている地球環境に秘められた生命機構の発見にもつながるものと意義付けし、さらには、そこで得られた知見は、高齢化社会における身体の維持、先進国社会などに潜むメンタルストレス、グローバルな問題としての放射線など、現代の地上社会における諸課題に直結するものであり、だからこそ今取り組むべき緊急の課題であると考えた。

最終的には、超高齢化・高ストレス社会を克服するための方策として応用することを目指した。

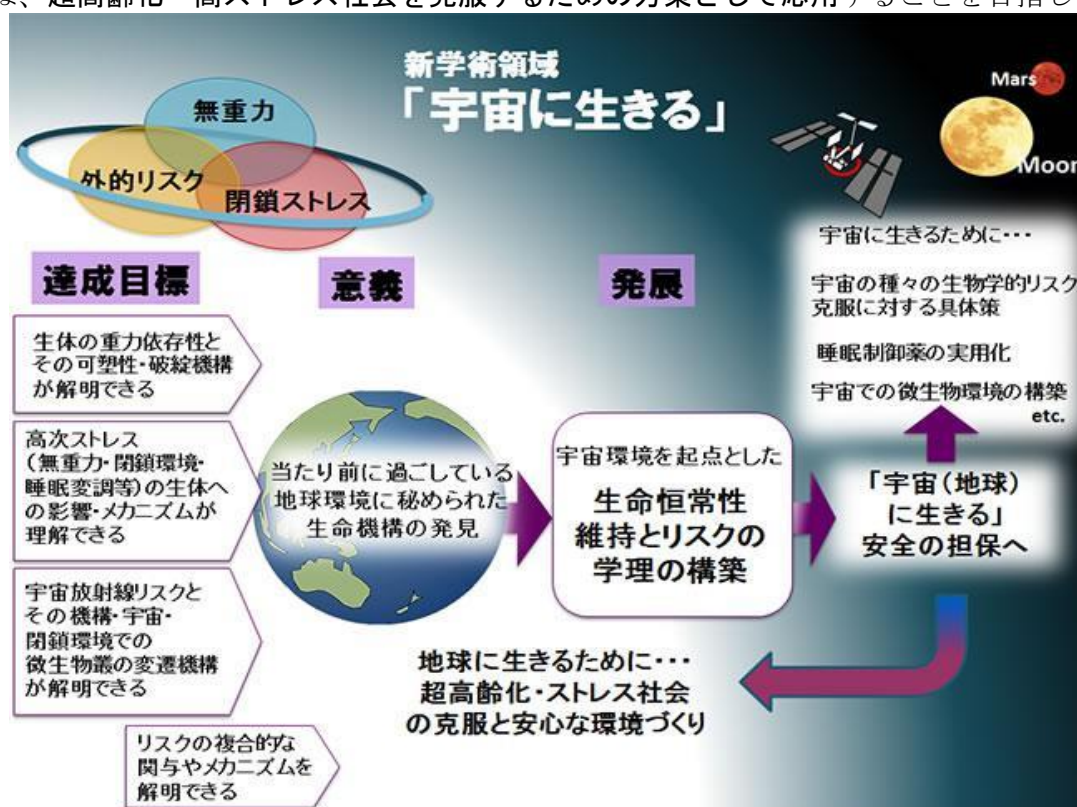


図 1-1 本研究領域の学術的達成目標・意義・発展

主に研究項目[A01]からは、重力に対する細胞メカニクス・システムの動作と制御から、神経、筋への細胞間伝達機構、筋の発達・維持・萎縮に至る適応応答と破綻、[A02]においては、個体としての循環調節、前庭系の可塑性応答と適応障害、精神・自律神経の恒常性維持、睡眠・覚醒制御へと、分子・細胞レベルから高次生命現象への連続的な階層の統合的な理解を進めるとともに、[A03]においては、閉鎖環境に起因する身近な微生物叢リスク増大の可能性、様々な宇宙放射線の急性毒性、さらに長期低線量被ばくの経時的な影響に焦点を当て、ヒトをはじめとする地球生命体が有する可塑性と破綻への道筋を解き明かすことに努めた。またこれら3領域を横断・補完する研究項目[B01]を設けて研究を推進した。

幹細胞維持への放射線の影響、筋維持に対する閉鎖空間や宇宙食の影響等、学問分野の垣根を越えて解明すべき問題は多く、分子・細胞生物学、基礎・宇宙医学、健康科学、放射線計測工学、環境影響学、精神心

理学から社会心理学に至る、新たな学際的かつ複合領域の融合研究と位置付けた。各々専門分野で発展・貢献する成果をあげている 11 の計画研究代表者と 28 (1 期目) と 30 (2 期目、内 16 が継続) の公募研究代表者が、「宇宙に生きる」という単一のゴールのもとに、この複合領域を連続的な階層として捉えて結集し、統合した新たな研究学問体系を構築し、個々の課題研究を読み解くことから相互に生じる連鎖反応を大きなブレークスルーに発展させて、世界を魅了する学問分野に飛躍・牽引することを目指した。さらに、本領域研究を進める上で、次世代を担う多くの若手研究者の積極的な参画を促し、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、今後への継承と発展に取り組んできた。

また、本領域を宇宙生命科学のための新たなプラットフォームとして位置づけ、国内の関連学会はもとより、「国際ライフサイエンス戦略会合 (International Space Life Sciences Working Group : ISLSWG) : ISS に参加する 7 つの宇宙機関 (NASA、JAXA、ESA (欧州宇宙機関)、DLR (ドイツ航空宇宙センター)、CSA (カナダ宇宙庁)、CNES (フランス国立宇宙研究センター)、Roscosmos/IBMP (ロシアのロスコスモス/ロシア科学アカデミー生物医学研究所) により構成」において本領域の成果を発信し、さらに、米国 NASA が中心となった「GeneLab」プログラム、「Microbial Observatory」プログラム、EU における「Horizon2020」など宇宙居住に関するテーマなどと連携強化し、**国際的なネットワークの形成に努めた。**

最終的な本領域の成果は、研究教育機関はもとより、広く国際社会、国民に還流、発信することで、宇宙航空医学や宇宙生物科学のみならず医学、医工学、放射線影響科学、微生物学、生物物理学、分子細胞生物学など基礎から応用研究まで幅広い研究領域に影響を及ぼし、基盤データとして活用され、広く学際的な研究領域に引き継がれ発展することを期待している。

研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにするのか

本領域が目指すものは、宇宙の極限環境から、生命体が有する可塑性と破綻を科学することである。具体的には宇宙の極限環境として、無重力、放射線、あるいは宇宙滞在に伴う精神的ストレスなどを中心に取り上げ、それらに対する生体の変化を、ヒトから細菌まで、個体レベルから細胞レベルまで、遺伝子レベルから低分子ホルモンまで、と様々な角度から取り上げて研究し、領域設定期間内に、上記のような極限環境に対して生体が有する可塑性と限界、破綻のメカニズムの理解を深めることとした。

なかでも、宇宙の極限環境から生命体が有する可塑性と破綻の科学を、大きく 3 つの研究項目を立てた。研究項目 [A01] では、宇宙からひも解かれる生命分子基盤の理解を達成目標に、重力をはじめとした力学的ストレスに対する生体の反応とそのメカニズムについての基礎的研究を、研究項目 [A02] では、生命体が個体として有する高次恒常性・適応機構と生命医学への展開を達成目標に、重力ならびに閉鎖環境に対して、個々の個体が有するより高次の複雑系制御機構を、研究項目 [A03] では、宇宙に生きるためのリスク研究とそれらの克服として、宇宙閉鎖環境によるリスク因子として主に宇宙放射線と微生物の変遷、またこれら 3 領域を横断・補完する研究項目 [B01] の公募研究を集めて研究を推進した。可塑性は外的変化に対して生命が有する適応・修復・頑強さ等による恒常性であり、破綻はその恒常性を破壊する不可逆的なダメージであり、長期宇宙滞在中におけるリスクとなる。我々は宇宙の極限環境リスクとして、無重力、閉鎖環境、宇宙放射線および微生物環境リスクを重点的に取り上げ、これらの問題に学際的なチームで臨むことによって、分子・細胞レベルからヒトの高次制御まで統合的に理解することで、これらの要素の相互の関連や複合的效果等、未知の領域に挑戦した。

どの程度達成できたか

本領域では、令和元年度までに計画研究班 11 と公募班 28 (1 期目)、30 (2 期目で半数を超える 16 班が継続) の計 53 班が一体となり、様々な角度から「宇宙に生きる」についての研究・議論、そして新たなプラットフォームの形成を進めた。

2017 年度の間評価では、前項に記した“A-”(研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの進展が認められるが、一部に遅れが認められる、個々の研究を体系化し研究領域の設定目的に照らして集約させていくことが強く望まれる)との所見を受け、後半の 2 年間ではこの遅れを取り戻すとともに、統一的ビジョンをより明確にすべく研究項目を横断する 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」に当初の研究項目 [A01]、[A02]、[A03]、[B01] を体系化し、地球上の生命体が有する恒常性維持と破綻に関する新たな知見の理解として統一的な邁進に努めた。本研究領域発足時から 2020 年度 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 件が本領域メンバーにより発表することができた。その中での特筆すべきものの一部を引用し、サブ項

目ごとの達成状況について記す。

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」(研究項目 A01、A02、B01)

地球上の全ての生命体はその誕生以来、無意識のうちに地球の重力の影響を受け、適応し、発生、進化してきた。そこで、この重力の生体影響を調べるために本研究領域メンバーは、宇宙フライト実験やクリノスタットを用いた擬似微小重力環境、さらには遠心機による過重力負荷、様々な可視化技術の開発と共同利用などにより実験研究を進めた。その結果、重力に対する細胞メカニクス・システムの動作と制御に関しては、メカノセンサー分子や細胞内カルシウム応答が重要な最初のトリガーになることを *J Biol Chem* (2019)、*Cell Calcium* (2019)などの他、その後、神経、筋への細胞間伝達機構、さらに、筋や骨、軟骨や腱の発達・分化・恒常性の維持・破綻(萎縮)のメカニズムに関しては、マウスをはじめメダカやゼブラフィッシュの小型魚類、線虫、各種培養細胞を用いて *Development* (2020)、*Cell Rep* (2019)、*PNAS* (2019)、*J Cell Biol* (2019)、*Sci Signal* (2019)、*FASEB J* (2019, 3報)、*Biomed Pharm* (2019)、*Front Pharmacol* (2019)、*Stem Cell Rep* (2018)、*Am J Physiol Cell Physiol* (2018)、*Nature Commun* (2017)、*J Appl Physiol* (2018, 2報, 2017)、*Hendocrinol* (2018)、*Genetics* (2017)、*J Cell Physiol* (2017, 2報)、*Sci Rep* (2017)、*NPJ Microgravity* (2016)、*BBRC* (2016)、*PLoS ONE* (2015)などの他、さらに、重力感受器官である前庭系の可塑性・適応応答とそれらの破綻に関しては、マウスを中心に用いて *J Physiol Sci* (2019, 2018, 2017)、*Sci Rep* (2016)、*PLoS ONE* (2015, 2報)などに、それぞれ達成成果を研究論文として公表することができた。また、宇宙の微小重力環境が胸腺細胞の増殖を有意に抑制し免疫機能の低下を引き起こすことをマウスの宇宙実験から見出した *Sci Rep* (2019)、*npj Micrograv* (2020)。これらの成果は重力影響のみならず、高齢化が加速する現代社会において、運動器である筋や骨を維持し健康寿命を延ばすことにも直結する筋や骨の維持と崩壊に関わる分子カスケード、幹細胞の分化再生機構など大きな発見につながった。

サブ項目(2) 閉鎖環境による「睡眠・心身の恒常性維持と破綻」(研究項目 A02、B01)

ISS等の閉鎖環境ならびに地上の普段での生活における精神・自律神経の恒常性維持、睡眠・覚醒制御へと、分子・細胞レベルから高次生命現象への連続的な階層の統合的な理解をはじめ、各種ストレスに対する適応応答とその破綻について、マウスからヒトに至る実験研究を展開し、*Nature* (2019, 2018, 2016)、*Front Neurosci* (2018)、*Cell Rep* (2018)、*Sleep* (2018)、*PLoS Biol* (2017)、*J Med Chem* (2017)、*Nature Commun* (2016)、*J Appl Physiol* (2019)、*NPJ Microgravity* (2018)、*Environ Health Prev Med* (2018)、*Front Neurol* (2018, 2報)、*Sci Rep* (2018)などに、それぞれ達成成果を研究論文として公表することができた。特に、睡眠・覚醒制御の領域では複数の世界トップレベルでの研究を展開・達成することができた。また、ISSを模したJAXA閉鎖環境適応訓練設備を利用した約2週間の閉鎖環境実験の成果も国際誌に公表することができた。さらに、心身への影響をはじめ初期ストレスマーカーの新たな知見に関する達成成果や睡眠の量や質を家庭でも正確にモニターする新たな技術などは、実用化の社会実装も含めて投稿中の論文も複数控えている。

サブ項目(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」(研究項目 A03、B01、A01)

さらに、閉鎖環境に起因した最も身近な微生物リスクに加えて、様々な宇宙放射線の急性から長期低線量被ばくの線量率と経時的な影響変化、それらのイメージングシステムの開発などについて、様々な生物種を用いて、*Eur J Pharm Sci* (2019)、*J Disast Res* (2015, 4報)、*Int J Mol Sci* (2019, 2報, 2018)、*Neurochem Int* (2018)、*Oncotarget* (2018, 2016)、*Cancer Sci* (2018)、*Plant Physiol* (2018)、*Mol Cell* (2017)、*FEBS J* (2017)、*Mutat Res* (2017)、*Sci Rep* (2017)、*Life Sci Space Res* (2017)、*Plant Cell* (2017)などに、それぞれ達成成果を研究論文として公表することができた。特に、放射線から発がんに至る分子基盤の解析や、個体から細胞レベルでのイメージングシステムの世界に先駆けた研究開発に加えて、重力変化と放射線の複合的生物影響の新たな解析装置の開発と国際的な共同利用・共同研究の実施、さらにA01との共同研究における放射線照射による筋萎縮影響、また、ISSの微生物モニタリングなど宇宙環境利用分野における国際的な貢献にも大きく寄与した。

国際共同ならびにグループ間での共同研究成果

これらサブ項目内およびサブ項目の枠を越えて、遺伝子発現・タンパク質発現というオミックス解析結果を共通言語とした横断的研究や総括班によるその支援による成果として、*Int J Mol Sci* (2019)、*Sci Rep* (2019)、*Nature* (2018)などに、現在までに14報の成果論文を発表することができた。また、国際活動支援班では、のべ37名の研究者の海外派遣、のべ64名の外国人研究者の招聘を行った。Prairie View A&M University、バージニア大学、コロラド州立大学、ドイツ航空宇宙センター、マックスプランク研究所、パスツール研究所、University of Bristol、シンガポール国立大学など多数の海外研究機関との間の国際活動支援班基金による国際

共同共著論文 19 報を既に発表することができた。また、毎年、若手研究者・大学院生を集めたオミックス講習会の開催、革新的イメージング技術を利用した様々な生体モニタリング技術をベースとした共同研究も多数実施することができ、これら内外による共同研究をベースとした達成成果が得られている。

(2) 本研究領域により得られた成果

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」(主な研究項目 A01、A02)

A01-1 (計画・成瀬) 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

1. 細胞の重力および圧力応答を、遠心蛍光顕微鏡システムを開発し、細胞の重力応答をリアルタイムで観察することに世界初で成功、さらに圧力顕微鏡システムも開発し、A01-2 東谷班との共同研究によりヒト歯根膜細胞ならびに線虫の FOXO が圧負荷依存的に核移行することを見出した。
2. 細胞の重力応答に関わるシグナル伝達経路に関して、1G の重力環境ではミトコンドリアなどオルガネラが細胞骨格の張力に影響を及ぼし、TRPV4 チャネルの活性化、細胞内 Ca^{2+} の流入、PKC $_{\alpha}$ の活性化を介し YAP 転写調節因子の活性化に経路を明らかにした。また心筋では、L 型カルシウムチャネルが力学的ストレスの機械感受性に関わることも明らかにした。

A01-2 (計画・東谷) 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

1. 宇宙微小重力下で成長した線虫では、筋の発達抑制ならびにミトコンドリア活性の低下、その上位で運動神経から放出される成長因子 BMP と、感覚神経におけるドーパミンのいずれもが低下し、神経から筋の運動能力に影響することを明らかにした。
2. ミトコンドリア障害から筋萎縮に至る機構は、筋細胞質で Ca^{2+} が過剰蓄積し Furin、MMPs の活性化、ECM の分解が筋崩壊の主な過程であることを証明した。

A01-3 (計画・瀬原) 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

1. ゼブラフィッシュの宇宙実験から微小重力(μG)による骨格筋萎縮が生じること、その際、地上の廃用性筋萎縮の主なパスウェイであるプロテアソーム系はあまり活性化されていないことを見出すとともに、神経・筋シナプスの安定化・ミエリン化に関与する ADAM プロテアーゼの発現上昇、関連研究として ADAM19 が BMP レセプターの切断制御を介して神経堤細胞の研・軟骨分化に関わることも明らかにした。
2. 神経筋接合部維持に関わる膜型増殖因子ニューレグリンの切断検出プローブを開発し、細胞のみならずゼブラフィッシュなど個体でのイメージングを実現、運動神経軸索で特異的な切断活性化が起こることなどを示した。

A02-1 (計画・岩崎) 重力変動や閉鎖環境による循環調整機構の変化

1. 重力変動による循環調節機構の変化について、脳血流速度の重力強度依存的な減少を見出すとともに、局所脳組織酸素飽和度の変化と脳血流速度変化には相関性がないこと、 μG による頭部方向体液シフトと空気の自然対流低下による高 CO_2 暴露の混合影響で脳循環調節機能の減弱、頭蓋内圧の上昇が地上模擬実験にて認められ、近年、長期滞在の宇宙飛行士にみられる視神経乳頭浮腫発症の 1 つの要因になりうると考察された。

A02-2 (計画・森田) 前庭系可塑性応答の統合的理解と適応障害対策

1. μG ならびに過重力など重力変化を感知する前庭系の可塑的变化について、耳石感覚上皮の球形嚢で Wnt、Notch シグナルの上昇、前庭神経核において Glu、GABA ニューロンの低下、Klotho の発現抑制など新規の変化を捉えることに成功した。また、マウスを過重力環境で生育することにより、筋骨関連に寄与する体液性因子 Olfm1 の増加を、さらに前庭系破壊によりこの増加が抑制されることを見出し、重力変化は前庭系を介して筋・骨・エネルギー代謝の新たな制御系を明らかにした。
2. 経皮的ノイズ前庭電気刺激(GVS)により平衡機能障害、起立性調節障害の有意な改善につながることをみだし、高齢者のリハビリに GVS を組み合わせることで運動機能障害の対策に有効であることが示唆された。

A01 (公募 I/II・秋山)

μG 環境が胸腺細胞の増殖を抑制することを見出し、宇宙長期滞在における免疫機能の低下リスクを明示した。また、放射線照射による胸腺萎縮からの回復における細胞応答の解明を行った。

A01 (公募 I・越智)

過重刺激は感覚神経-血管系を介して筋サテライト細胞の恒常性維持に関わることを示した。

A01 (公募 I/II・茶谷)

μG ならびに過重力刺激による骨代謝機構(破骨-造骨連動)をメダカのイメージング技術を駆使した

分子・細胞生物学的な解析を行い、グルココルチコイド等を介した制御系の関与を示した。

A01 (公募 I・清木)

重力変化に対する YAP シグナル応答のダイナミクスの解明と立体臓器の構築を手掛けた。

A01 (公募 I/II・二川)

μG や Clinorotation による unloading が筋細胞内で酸化ストレスを誘導すること、カルシウムシグナルも誘導されること、ミトコンドリア機能の低下を引き起こすことを明らかにした。

A01 (公募 I/II・川上)

ゼブラフィッシュを用いて μG が脳の機能・構造に与える影響を調べるためのライブイメージング組換え体とともに、睡眠時の脳神経活動の可視化にも成功し、次期宇宙実験材料の構築を行った。

A01 (公募 I/II・富田)

TRPC チャネルが自発的運動による心臓や末梢循環系への効果・影響に関わるトランスデューサーの役割を担い、運動による生体恒常性の頑健性獲得に関わることを明らかにした。

A01 (公募 I・本田)

線虫の宇宙実験を通して μG による老化速度の影響に関わる複数の遺伝子群の発現変動を見出した。

A01 (公募 II・小椋)

廃用性や加齢に伴う筋萎縮に抑制効果を持つ小分子化合物の標的分子の同定と機能を解明した。

A01 (公募 II・高橋 (秀))

宇宙 μG で植物根の成長を制御する水分屈性能の活用と MIZ1 分子シグナル経路を特定した。

A01 (公募 II・高橋 (智))

宇宙フライトマウスの骨格筋変化を分子レベルで解析とともに、筋萎縮関連候補遺伝子を特定した。

A01 (公募 II・道上)

初期胚における重力変化や外圧など力学的変動の影響と関連するシグナル伝達経路を明らかにした。

A01 (公募 II・檜井)

重力刺激は、間葉系幹細胞の Erk5 シグナルを介して骨内環境の恒常性維持に関わることを見出した。

A01 (公募 II・湊元)

マイクロ液滴技術を用いた細胞質モデルの重力影響を解析し、液滴分散と重量の評価方法を確立した。

A02 (公募 I/II・篠原)

重力などメカニカルストレスは PI3K シグナル伝達経路を介して、インスリン/IGF-1 経路、破骨細胞分化因子 RANKL などの制御により、骨組織の恒常性維持がなされることを証明した。

A02 (公募 I/II・前川)

過重力がマウス個体及び免疫担当細胞に与える影響を調べたところ、CD4 T 細胞においてミトコンドリア障害が生じること、この現象は前庭系破壊を行っても解除されないことを明らかにした。

A02 (公募 II・安部)

重力変化は前庭系を介して延髄 C1 神経を調節し自律神経系の可塑性に影響することを見出した。

A02 (公募 II・高野)

重力変動刺激による骨代謝に、骨芽細胞が分泌する Osteocrin が重要であることを示した。

サブ項目(2)閉鎖環境による「睡眠・心身の恒常性維持と破綻」(主な研究項目 A02、B01)

A02-1 (計画・岩崎) 重力変動や閉鎖環境による循環調整機構の変化

2. 閉鎖環境ストレス暴露による循環調節機構の変化について、14 日間の閉鎖環境は体循環調節機能に影響は与えないものの、脳循環調節機能を減弱させる可能性が示唆された。

A02-3 (計画・松崎) 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

1. 定性的レビューである心理社会的ストレスと、定量的レビューである身体的ストレス反応について行った。閉鎖環境内の人間関係がストレス対処において重要であることと、コルチゾール以外の液性の指標は、ストレスマーカーとしての妥当性が低いことが明らかになった。今後は、各班がマルチモーダルに連携し合い、ストレス指標を見つけていく重要性が明らかになった。
2. 閉鎖環境試験では、精神科医による研究対象者の精神状態の評価を従属変数として、NIRS (近赤外線分光法)、言語流暢性課題、SOC、時間再生法、NASA-TLX の組み合わせを独立変数として、閉鎖環境ストレスを検出するモデルを作成した。判別分析の結果、高い判定精度で予測可能であった。

A02-4 (計画・長瀬) 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

1. 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、AI 脳波解析ソフトウェアとウェアラブル脳波測定デバイスの開発に取り組んでいる。モデルとして検討した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、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。
- 睡眠制御のための薬理的介入の基礎研究として取り組んだ睡眠制御遺伝子 *Sleepy* の研究において、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、眠気の分子の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。

A02-5 (計画・古川) 無重力・閉鎖ストレスの統合的研究

- JAXA 閉鎖環境適応訓練設備を用いて、約2週間にわたる閉鎖環境ストレス負荷試験を計5回実施した。末梢血の組成分析、安静時脈拍数、収縮期・拡張期血圧測定などの結果に関し、環境変化および一日の生活リズムが一定になる閉鎖設備内での生活との関連性を検討した。
- 閉鎖設備滞在に伴う血液中及び唾液中の DNA メチル化変動、RNA 発現変動、タンパク質発現変動などを網羅的に解析し、生体のストレス反応を客観的に評価しうる新規指標(ストレスマーカー)を探索した。

A02 (公募 I/II・大神)

宇宙の閉鎖空間を想定した物理的ストレスなかでも低周波騒音 (LFN: 空調・フリーザーなど) の細胞からヒトに与える影響を調べ、前庭が1つの標的器官で、その活性化と障害を誘発する閾値を特定した。

A02 (公募 I・西村)

閉鎖環境長期滞在モデルマウス作成、ストレスによる行動量の低下と体温調節異常などを見出した。

A02 (公募 I/II・河野)

慢性的な運動が、骨格筋細胞のヒストンバリエーションへの置換を誘発し、その後も染色体上に保持されることで将来の不活動に対する応答性を低下させるエピゲノム制御機構の存在を明らかにした。

A02 (公募 I・岩瀬)

人工重力負荷によるヒトの部位特異的な体液量の変動・時間変化を捉え、宇宙対抗措置を考察した。

A02 (公募 I・古市)

宇宙レベルでの高 CO₂ 環境における植物栽培では病原抵抗性・抗酸化能が亢進することを示した。

A02 (公募 I・明)

慢性的な非 24 時間周期は概日リズムならびに視交叉上核の時計に影響を及ぼすことを証明した。

A02 (公募 I・北村)

ISS 低照度環境の隔離が内的脱同調の有意なリスク要因に個人の光反応性が関わることを示した。

A02 (公募 II・三枝)

概日リズム周期を決定するニューロンとして AVP ニューロンの主要な役割を明らかにした。

B01 (公募 I/II・ラザロス)

低体温が記憶統合過程における危険因子であることから、トラウマなど外傷性の出来事の記憶を抑制するには有益であることを、マウスを用いたモデル実験系により示した。

B01 (公募 I・三輪)

近赤外光を利用した非侵襲イメージングにより免疫、神経、心筋など機能のモニター系を構築した。

B01 (公募 I・島田)

閉鎖環境や養育など高次ストレス下で腹外側前頭前野の脳活動が低下することを見出した。

サブ項目(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」(主な研究項目

A03、B01)

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

- 低フルエンス鉄イオン線による骨髄細胞における小核形成ならびに脾臓細胞における染色体異常の頻度を心理的ストレスが有意に増加させることを明らかにした。
- 鉄イオン線は、脾臓細胞や骨髄細胞においてゲノム不安定性を誘導することも示した。また鉄イオン線は低線量 (0.1Gy) でもマウス小核形成の頻度を増加させることを見出す等、宇宙放射線に含まれる「低フルエンス粒子線」の生体リスク影響の評価を行った。
- 食品成分や他目的試薬の新たな放射線防護剤としての効果を評価し、ニンク油由来のジアリルジスルフィドなどにその可能性を見出した。
- メダカを用いた中性子線の生体影響に関する実験では、低線量率の連続照射が、その後の高線量の X 線照射に対する抵抗性を誘導することも発見した。

A03-2 (計画・高橋) 様々な線質と線量率の宇宙放射線の急性影響

1. 疑似 μG ならびに低重力の重力変化と同時に紫外線を含む放射線 (X線、炭素線、中性子線) 照射を実現し、宇宙特有の複合影響を調べるための世界初の装置を開発した。
2. 疑似 μG で放射線、特に炭素線同時照射すると細胞周期チェックポイントが解除されてゲノム不安定性が引き起こされる可能性を示唆する遺伝子発現変動と染色体異常頻度の増加を確認した。
3. 疑似 μG では UVB 感受性が高くなり、ミトコンドリアの断片化が促進され、これを除去するためのオートファジー機能がこの複合環境ストレス下において重要な働きをしている可能性を見出した。
4. JAXA「きぼう」利用 FS に 2 課題採択され、ISS での宇宙実験のみならず、人工衛星、Gateway、月や火星での宇宙実験に向けた研究の基盤を構築した。

A03-3 (計画・那須) 閉鎖環境における微生物の変遷

1. 閉鎖環境においては、壁面等の物体表面には貧栄養の環境細菌が活性を維持したまま定着し、一方、空気中ではヒト常在細菌は高い活性を維持した状態で浮遊し、吸気口に集積すると考えられた。
2. ヒトの皮膚における優占種であるマラセチアの菌交代現象が、閉鎖ストレスのマーカーとなる可能性が示された。
3. 擬似微小重力環境 (低せん断応力) におけるバイオフィーム形成過程においては、まず細胞が凝集塊を形成した上で、付着することを見出した。
4. 擬似微小重力環境 (3Dクリノスタット) では、接合による遺伝子伝達頻度が上昇する可能性が示された。

A03 (公募 I/II・中村)

放射線被ばく後の DNA 損傷モニタリングのための $\gamma\text{-H2AX}$ によるマイクロデバイスの開発し、テロメア長短縮の検出系は被ばくの影響を 1 週間保存することが可能であることを明らかにした。

A03 (公募 I/II・原田)

放射線感受性・抵抗性制御機構が、概日リズムとクロストークすること、グルコース代謝経路のリプログラミングに影響することを解明し、放射線応答を個体レベルでモニターできる系を作製した。

A03 (公募 I・井出)

重粒子線誘発クラスター損傷の性状について原子間力顕微鏡を用いて解析した。

A03 (公募 I・白井)

ヒトオルガノイドとメダカを用いて、 μG の宿主-病原体の相互作用変化を調べる系を確立した。

A03 (公募 I/II・柿沼)

重粒子線被ばくによって、線量・イオン種依存的に寿命短縮リスクが大きくなること、重複がんの発生が増えること、がんの発生時期が早期化すること、特徴的な原因遺伝子に変異を明らかにした。

A03 (公募 II・鈴木)

宇宙環境では Nrf2 欠失によって、体重が増えず、エネルギー代謝に影響を及ぼすことを示した。

A03 (公募 II・小林)

低線量率放射線による血管内皮の細胞応答には ATM 及びミトコンドリアが関係することを示した。

A03 (公募 II・宮本)

NBS1 I171V 多型は放射線照射後のゲノム不安定性を亢進する遺伝素因の一つであることを示した。

A03 (公募 II・舟山)

ビーム径 $8\ \mu\text{m}$ の集束式高精度重イオンマイクロビーム照射技術を開発した。

B01 (公募 I/II・國枝)

クマムシ固有の極限的環境ストレスからの生体防御機構、なかでも DNA の放射線や活性酸素からの防護タンパク質や乾燥耐性に関わるタンパク質の特定とその応用法について明らかにした。

B01 (公募 I/II・北宅)

長期有人宇宙活動の生命・健康維持に必須となる物質循環型植物工場の設計における重力制御、閉鎖環境、生産システム (魚養殖、有機廃棄物のメタン発酵処理) など各種要素技術の実証を行った。

B01 (公募 I/II・阪上-沢野)

可変重力環境における細胞増殖、放射線ストレス応答などこれら生命基本現象を可視化する蛍光プローブを開発し、モバイル蛍光顕微鏡と組み合わせることでライブ観察するシステムの開発に成功した。

B01 (公募 II・加藤)

ヒトヘルペスウイルスの潜伏感染の成立・維持機構ならびに重力ストレス下における推移を解析した。

研究発表の状況

<主な論文発表> 査読あり

研究項目 A01 重力応答の分子細胞基盤

A01-1 (計画・成瀬)

1. *Takahashi K, Naruse K, Sokabe M, 他 9 名. L-type calcium channel modulates mechano-sensitivity of the cardiomyocyte cell line H9c2. *Cell Calcium*, 2019, 79, 68-74.
2. *Takahashi K, Naruse K, 他 2 名, Effect of oxidative stress on cardiovascular system in response to gravity. *Int J Mol Sci*, 2017, 18, 1426.
3. Watanabe N, Morimatsu M, 他 8 名, *Naruse K, *Higashitani A. Increased hydrostatic pressure induces nuclear translocation of DAF-16/FOXO in *C. elegans*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;523(4):853-858.

A01-2 (計画・東谷)

1. Sudevan S, *Higashitani A, 他 7 名. Mitochondrial dysfunction causes Ca²⁺ overload and ECM degradation-mediated muscle damage in *C. elegans*. *FASEB J*, 2019, 33, 9540-50.
2. Momma K, *Higashitani A, 他 3 名, Heat-induced calcium leakage causes mitochondrial damage in *Caenorhabditis elegans* body-wall muscles. *Genetics*, 2017, 206(4): 1985-94.

A01-3 (計画・瀬原)

1. *Arai HN, Sato F, *Sehara-Fujisawa A, 他 7 名. Metalloprotease-dependent attenuation of BMP signaling restricts cardiac neural crest cell fate. *Cell Rep*, 2019, 29, 603-16.
2. Hori S, Sato F, *Sehara-Fujisawa A, 他 2 名. PDH-mediated metabolic flow is critical for skeletal muscle stem cell differentiation and myotube formation during regeneration in mice. *FASEB J*, 2019, 33, 8094-109.

A01 (公募 I/II・秋山)

1. Horie K, *Akiyama T, 他 18 名. Impact of spaceflight on the murine thymus and mitigation by exposure to artificial gravity during spaceflight. *Sci Rep*, 2019, 9, 19866.
2. Horie K, *Akiyama T, 他 15 名. Down-regulation of GATA1-dependent erythrocyte-related genes in the spleens of mice exposed to a space travel. *Sci Rep*, 2019, 9, 7654.
3. Akiyama N, *Akiyama T, 他 17 名. Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells expressing autoimmune regulator. *J Exp Med*, 2016, 213, 1441-58.

A01 (公募 I・越智)

1. Takarada T, Ochi H, 他 17 名. Bone resorption is regulated by circadian clock in osteoblasts. *J Bone Mineral Res*, 2017, 32, 872-81.

A01 (公募 I/II・茶谷)

1. Dodo Y, *Chatani M, 他 9 名. Myelination during fracture healing in vivo in myelin protein zero (p0) transgenic medaka line. *Bone*. 2020, 133, 115225.
2. Isawa M, Chatani M, *Takami M, 他 8 名. Biological effects of anti-RANKL antibody and zoledronic acid on growth and tooth eruption in growing mice. *Sci Rep*, 2019, 9, 19895.

A01 (公募 I/II・二川)

1. Uchida T, *Nikawa T, 他 24 名. Reactive oxygen species upregulate expression of muscle atrophy-associated ubiquitin ligase Cbl-b in rat L6 skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314, C721-31.

A01 (公募 I/II・川上)

1. Leung LC, Kawakami K, *Mourrain P, 他 5 名. Neural signatures of sleep in zebrafish. *Nature*, 2019, 571, 198-204.
2. Ogawa Y, Kawakami K, *Kojima D, *Fukada Y, 他 4 名. Protocadherin-Mediated Cell Repulsion Controls the Central Topography and Efferent Projections of the Abducens Nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116, 4651-60.
3. *Asakawa K, *Kawakami K. Protocadherin-Mediated Cell Repulsion Controls the Central Topography and Efferent Projections of the Abducens Nucleus. *Cell Rep*, 2018, 24, 1562-72.
4. *Muto A, *Kawakami K, 他 4 名. Activation of the hypothalamic feeding centre upon visual prey detection. *Nat Commun*, 2017, 8, 15029.

A01 (公募 I/II・富田)

1. Numaga-Tomita T, *Nishida M, 他 7 名. TRPC6 regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells through plasma membrane potential-dependent coupling with PTEN. *FASEB J*, 2019, 33, 9785-96.
2. Oda S, Numaga-Tomita T, 他 8 名, *Nishida M. TRPC6 counteracts TRPC3-Nox2 protein complex leading to attenuation of hyperglycemia-induced heart failure in mice. *Sci Rep*, 2017, 7, 7511.

A01 (公募 II・高橋(秀))

1. Kobayashi A, *Takahashi H, 他 11 名. Circumnutational movement in rice coleoptiles involves the gravitropic response: analysis of an agravitropic mutant and space-grown seedlings. *Physiol Plant*, 2019, 165, 464-75.

A01 (公募 II・高橋(智))

1. Matsumura T, Takahashi S, *Ikawa M, 他 11 名. Male mice, caged in the International Space Station for 35 days, sire

healthy offspring. *Sci Rep*, 2019, 9, 13733.

A01 (公募 II・道上)

1. Hirano S, *Michiue T, 他 1 名. FRET-based tension measurement across actin-associated mechanotransductive structures using Lima1. *Int J Develop Biol*, 2018, 62, 631-6.

A01 (公募 II・檜井)

1. Ozaki K, *Hinoi E, 他 17 名. The L-type amino acid transporter LAT1 inhibits osteoclastogenesis and maintains bone homeostasis through the mTORC1 pathway. *Sci Signal*, 2019, 12, eaaw3921.
2. Iezaki T, *Hinoi E, 他 14 名. Translational control of Sox9 RNA by mTORC1 contributes to skeletogenesis. *Stem Cell Rep*, 2018, 11, 228-41.

A01 (公募 II・湊元)

1. Sakuta H, *Tsumoto K, 他 4 名. Aqueous/aqueous micro phase separation: Construction of an artificial model of cellular assembly. *Front Chem*, 2019, 7, 44.

研究項目 A02 宇宙滞在の高次恒常性への影響

A02-1 (計画・岩崎)

1. Konishi T, Takko C, Ogawa Y, *Iwasaki K, 他 2 名. Changes in cerebral oxygen saturation and cerebral blood flow velocity under mild +Gz hypergravity. *J Appl Physiol*, 127, 2019, 190-7.
2. Kato T, Yanagida R, Takko C, *Iwasaki K, 他 5 名. Dynamic cerebral autoregulation after confinement in an isolated environment for 14 days. *Environ Health Prev Med*, 2018, 23, 61.

A02-2 (計画・森田)

1. Kawao N, Morita H, *Kaji H, 他 2 名. Role of follistatin in muscle and bone alterations induced by gravity change in mice. *J Cell Physiol*, 2018, 233, 1191-201.
2. *Iwasaki S, 他 6 名. Noisy vestibular stimulation increases gait speed in normals and in bilateral vestibulopathy. *Brain Stimul*, 2018, 11, 709-15.
3. *Morita H, 他 2 名. Long-term exposure to microgravity impairs vestibulocardiovascular reflex. *Sci Rep*, 2016, 6, 33405.

A02-3 (計画・松崎)

1. *Sasahara S, Suzuki G, Oi Y, Doki S, Hori D, Inoue N, Saito T, Furukawa S, Matsuzaki I, 他 6 名. Effect of exercise on brain function as assessed by functional near-infrared spectroscopy during a verbal fluency test in a simulated International Space Station environment: A single-case, experimental ABA study in Japan. *Acta Astronautica*, 2020, 166, 238-42.

A02-4 (計画・長瀬)

1. Seol J, Fujii Y, Park I, Suzuki Y, Kawana F, Yajima K, Fukusumi S, Okura T, Satoh M, Tokuyama K, Kokubo T, *Yanagisawa M. Distinct effects of orexin receptor antagonist and GABAA agonist on sleep and physical/cognitive functions after forced awakening. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116, 24353-8.
2. Yamabe M, Horie K, Shiokawa H, Funato H, Yanagisawa M, *Kitagawa H. MC-SleepNet: Large-scale sleep stage scoring in mice by deep neural networks. *Sci Rep*, 2019, 9, 15793.
3. Wang Z, *Funato H, *Yanagisawa M, *Liu Q, 他 21 名. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature*, 2018, 558, 435-9.
4. *Funato H, *Takahashi JS, *Yanagisawa M, 他 34 名. Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature*, 2016, 539, 378-83.

A02-5 (計画・古川)

1. Matsuda C, Mizuno H, Furukawa S, 他 9 名. Dietary intervention of mice using an improved multiple artificial-gravity research system (MARS) under artificial 1 g. *NPJ Microgravity*. 2019, 5, 16.
2. Ohira T, Higashibata A, *Ohira Y, *Furukawa S, 他 9 名. The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats. *Physiol Rep*. 2017, 5, e13350.

A02 (公募 I/II・篠原)

1. Suzuki H, Shinohara M, 他 12 名. Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotropic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113, 7840-5.

A02 (公募 I/II・前川)

1. Srinontong P, *Maekawa Y, 他 3 名. The circulating immunoglobulins negatively impact on the parasite clearance in the liver of Leishmania donovani-infected mice via dampening ROS activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506, 20-6.

A02 (公募 I/II・大神)

1. Negishi-Oshino R, Ohgami N, Kato M, *Kato M, 他 6 名. Heat shock protein 70 is a key molecule to rescue imbalance caused by low-frequency noise. *Arch Toxicol*, 2019, 93, 3219-28.

2. Xu H, Ohgami N, *Kato M, 他 5 名. Improvement of balance in young adults by a sound component at 100 Hz in music. *Sci Rep*, 2018, 8, 16894.

A02 (公募 I・西村)

1. Mochizuki S, Nishimura W, *Noda Y, 他 4 名. Oxysterol-binding protein-related protein (ORP) 6 localizes to the ER and ER-plasma membrane contact sites and is involved in the turnover of PI4P in cerebellar granule neurons. *Exp Cell Res*, 2018, 370, 601-612

A02 (公募 I/II・河野)

1. Nakamura K, *Kawano E, 他 4 名. Running training experience attenuates disuse atrophy in fast-twitch skeletal muscles of rats. *J Appl Physiol*, 2017, 123, 902-13.

A02 (公募 I・明)

1. *Myung J, *Takumi T, 他 9 名. The choroid plexus is an important circadian clock component. *Nat Commun*, 2018, 9, 1062.

A02 (公募 II・安部)

1. *Abe C, Morita H, 他 3 名. Hypergravity-induced plastic alteration of the vestibulo-sympathetic reflex involves decrease in responsiveness of CAMK2-expressing neurons in the vestibular nuclear complex. *J Physiol Sci*, 2019, 69, 903-17.

研究項目 A03 宇宙で想定される環境リスク

A03-1 (計画・根井)

1. Liu C, Nenoi M, *Fujimori A, *Wang B, 他 3 名. Reduction of delayed homologous recombination by induction of radioadaptive response in RaDR-GFP mice (Yonezawa effect): An old player with a new role. *Dose Response*, 2019, 17, 1-8.

2. *Nakajima T, Wang B, Katsube T, Maruyama K, Nenoi M, 他 3 名. Diallyl disulfide mitigates DNA damage and spleen tissue effects after irradiation. *Med Sci Monitor*, 2019, 25, 8920-7.

A03-2 (計画・高橋)

1. Ikeda H, Muratani M, Hidema J, *Takahashi A, 他 2 名. Expression profile of cell cycle-related genes in human fibroblasts exposed simultaneously to radiation and simulated microgravity. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 4791.

2. *Hada M, Takahashi A, 他 9 名. Increased chromosome aberrations in cells exposed simultaneously to simulated microgravity and radiation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 43.

3. *Takahashi A, 他 6 名. Temporary loading prevents cancer progression and immune organ atrophy induced by hind-limb unloading in mice. *Int J Mol Sci*, 2018, 19, 3959.

A03-3 (計画・那須)

1. Furuichi Y, *Hori K, 他 3 名. Process description of an unconventional biofilm formation by bacterial cells autoagglutinating through sticky, long, and peritrichate nanofibers. *Environ Sci Technol*, 2020, 54, 2520-9.

2. Kawai M, *Ichijo T, Sugita T, Nasu M, 他 4 名. Culture independent approach reveals domination of human-oriented microbes in a pharmaceutical manufacturing facility. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 137, 104973.

3. Furuichi Y, *Hori K, 他 1 名. Cell behavior of the highly sticky bacterium *Acinetobacter sp.* Tol 5 during adhesion in laminar flows. *Sci Rep*, 2018, 8, 8285.

A03 (公募 I/II・原田)

1. Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, *Harada H, 他 1 名. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 238.

2. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, *Harada H, 他 1 名. Regulatory mechanisms of HIF-1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci*, 2018, 109, 560-71.

A03 (公募 I・井出)

1. Xu X, *Ide H, 他 5 名. Direct observation of damage clustering in irradiated DNA with atomic force microscopy. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48, e18.

A03 (公募 II・鈴木)

1. *Suzuki T, *Yamamoto M, 他 12 名. Molecular mechanism of cellular oxidative stress sensing by Keap1. *Cell Rep*, 2019, 28, 746-758.

A03 (公募 II・小林)

1. Qi F, *Kobayashi J, 他 2 名. FXR1 is a novel MRE11-binding partner and participates in oxidative stress responses. *J Radiat Res*, 2020, 61, 368-75.

A03 (公募 II・宮本)

1. *Miyamoto T, *Matsuura S, 他 7 名. Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary zellweger syndrome. *EMBO J*, 2020, 5, e103499.

2. Akutsu SN, *Miyamoto T, *Matsuura S, 他 2 名. Applications of genome editing technology in research on chromosome aneuploidy disorders. *Cells*, 2020, 9, 239.

A03 (公募 II・舟山)

1. *Funayama T, Suzuki M, 他 6 名. An irradiation device for biological targets using focused microbeams of cyclotron-accelerated heavy ions. *Nucl Instr Methods Phys Res B*, 2020, 465, 101–9.

研究項目 B01 上記研究項目の研究を繋ぐ横断的かつ補完的な研究

B01 (公募 I/II・ラザルス)

1. Oishi Y, *Huang ZL, *Lazarus M, 他 11 名. Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nat Commun*, 2017, 8, 734.

2. Korkutata M, Nagase H, *Lazarus M, 他 11 名. Enhancing endogenous adenosine A2A receptor signaling induces slow-wave sleep without affecting body temperature and cardiovascular function. *Neuropharmacology*, 2019, 144, 122-32.

B01 (公募 I・三輪)

1. Kulathunga K, *Hamada M, *Takahashi S, Miwa Y, 他 9 名. A novel iRFP-Incorporated *in vivo* murine atherosclerosis imaging dystem. *Sci Rep*, 2017, 8, 14515.

B01 (公募 I/II・國枝)

1. Hashimoto T, *Toyoda A, *Kunieda T, 他 24 名. Extremotolerant tardigrade genome and improved radiotolerance of human cultured cells by tardigrade-unique protein. *Nat Commun*, 2016, 7, 12808.

B01 (公募 I・島田)

1. *Shimada K, *Tomoda A, 他 4 名. Subclinical maternal depressive symptoms modulate right inferior frontal response to inferring affective mental states of adults but not of infants. *J Affect Disord*, 2018, 229, 32-40.

B01 (公募 I/II・北宅)

1. Tokuda A, *Kitaya Y. Effects of gravity direction on water transport in sweet potato plants. *Biol Sci Space*, 2019, 33, 18-21.

B01 (公募 I/II・阪上-沢野)

1. Sakaue-Sawano A, *Miyawaki A, 他 8 名. Genetically encoded tools for optical dissection of the mammalian cell cycle. *Mol Cell*, 2017, 68, 626-40.

B01 (公募 I/II・加藤)

1. Sato R, Kato A, *Kawaguchi Y, *Miyake K, 他 13 名. Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis. *Nat Immun*, 2018, 19, 1071-82.

2. Kato A, *Kawaguchi Y, 他 73 名. Roles of the phosphorylation of herpes simplex virus 1 UL51 at a specific site in viral replication and pathogenicity. *J Virol*, 2018, 92, e01035-18.

他 157 報 (全 226 報)

総説

1. Furukawa S, Nenoi M, Fujimori A, Kakinuma S, Wang B, Nakamura AJ, Sakaue-Sawano A, Harada H, Kobayashi M, Kobayashi J, Kunieda T, Funayama T, Suzuki M, Miyamoto T, Hidema J, *Takahashi A, 他 6 名. Space radiation biology for “living in space”. *BioMed Res Int*, 2020, 2020, 4703286.

2. *Akiyama T, Hinoi E, Kato A, Maekawa Y, Takahashi A, Furukawa S, 他 2 名. How does spaceflight affect acquired immune system? *npj Microgravity*, 2020, 6, 14.

3. *Morita H, Abe C, 他 2 名. Understanding vestibular-related physiological functions could provide clues on adapting to a new gravitational environment. *J Physiol Sci*, 2020, 70, 17.

4. Ichijo T, *Nasu M, 他 1 名. Microbial monitoring in the International Space Station and its application on earth. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43, 254-7.

他 157 報 (全 161 報)

著書

1. “Assessment of DNA damage induction in farm animals after the FNPP accident” in “Low-dose radiation effects on animals and ecosystems” Nakamura AJ (Springer) ISBN: 978-981-13-8218-5 (2019)

2. 天然物の化学 II : 自然からの贈り物 第 5 章「睡眠覚醒を制御する化学物質」, 齊藤毅, 長瀬博 (東京化学同人) ISBN: 9784807915057 (2018)

他 24 件 (全 26 件)

<主な学会発表>

国際学会：

1. Takahashi A. Assessment of Cancer Risk from Radiation Hazard in Space. *The 3rd International Moon Village Workshop and Symposium*. 2019, Dec 5-8, Tokyo, Japan. (招待講演)
2. Nagase H. Design and synthesis of orexin receptor selective ligands and their pharmacology. *Novel Pain Therapeutics: From Basic Research to Clinical Translation and Rehabilitation*. 2019, Oct 23-25, Cosenza, Italy. (招待講演)
3. Oi Y, Suzuki G, Doki S, Sasahara S, Hori D, Inoue N, Saito T, Furukawa S, Matsuzaki I, 他 7 名. Time-series change in interpersonal relationships and mental health: 15-days confinement study in Japan. *International Astronautical Congress 2019 (IAC2019)*. 2019, Oct 21-25, Washington, D.C., USA.
4. Higashitani A. Practicalities of sending *C. elegans* to space and the similarities of the worm's adaptations to spaceflight and ageing. *22nd International C. elegans Conference*. 2019, Jun 20-24, Los Angeles, CA, USA. (招待講演)
5. Sehara A. Space stay of zebrafish. *The 15th Korea-Japan Joint Seminar on Space Environment Utilization Research*. 2018, Sep 20-21, Sendai, Japan. (招待講演)

他 300 件

国内学会：

1. 神経から筋・代謝へのメカノストレス伝達と適応応答. 東谷篤志, 他 4 名. 日本宇宙生物科学会第 33 回大会 特別シンポジウム (2019 年 9 月 21-22 日, 千葉) (招待講演)
2. 骨格筋維持における重力の役割-ゼブラフィッシュの宇宙滞在から学ぶ事. 瀬原淳子. 第 56 回日本生物物理学会年会 (2018 年 9 月 15-17 日, 岡山大学) (招待講演)
3. 14 日間の閉鎖環境が循環調節機能に与える影響. 加藤智一、柳田亮、田子智晴、井上夏彦、鈴木豪、小川洋二郎、古川聡、岩崎賢一, 他 1 名. 第 63 回日本宇宙航空環境医学会大会 (2017 年 11 月 16-18 日, 久留米大学)

他 623 件 (国内外 計 931 件)

<主な特許出願>

- ・荒井宏行、瀬原淳子(A01-3 代表) 「ALK2 の変異を有する疾患の治療または予防用医薬組成物」：特願 2019-1341221 号 (2019)
 - ・國枝武和(B01 公募代表)、橋本拓磨 「DNA 障害抑制剤」：特許第 6583606 号 (2019 年 9 月 13 日登録)
- 他 14 件

公開シンポジウム等の状況

- ・2019-03-15 International Symposium on LIVING IN SPACE 2019(国際シンポジウム) 京都、174 名
 - ・2017-03-09 International Symposium on LIVING IN SPACE 2017(国際シンポジウム) 東京、178 名
- 他 12 件

新聞・報道

- ・心臓内の軟骨形成抑える仕組み解明 (A01-3 代表 瀬原淳子) 日経新聞他 1 件、2019 年 10 月 28 日
 - ・魚と人間、同じ眠り方? レム睡眠、日米研究チーム確認 (A01 公募代表 川上浩一) 朝日新聞デジタル、2019 年 7 月 11 日
 - ・農業と漁業の融合 アクアポニックス (B01 公募代表 北宅善昭) BS フジガリレオ X、2019 年 7 月
- 他 207 件 (同一案件の多数報道を含む)

受賞

- ・2018 ISS Award for Completing Results. ISS R & D 2018 (San Francisco, Jul 2018). Takahashi S
 - ・ANZBMS (Australian & New Zealand Bone and Mineral Society) Meeting Travel Grant. 茶谷昌宏 “重力が歯と骨の恒常性に及ぼす作用 -メダカを用いた加重力実験” 第 36 回日本骨代謝学会学術集会、長崎ブリックホール、2018 年 7 月 26~28 日
- 他 50 件

領域ホームページ

- ・「宇宙に生きる」ホームページ：<https://living-in-space.jp/>
本サイトでは、領域全体の研究内容を和文及び英文で紹介している。NEWS & TOPICS として最新の話題を提供し、「一般の皆様へ」ページでは研究概要を分かりやすく説明している。また、国際活動支援班活動の申込や、国際・一般シンポジウムなどの募集、参加者登録にも活用した。



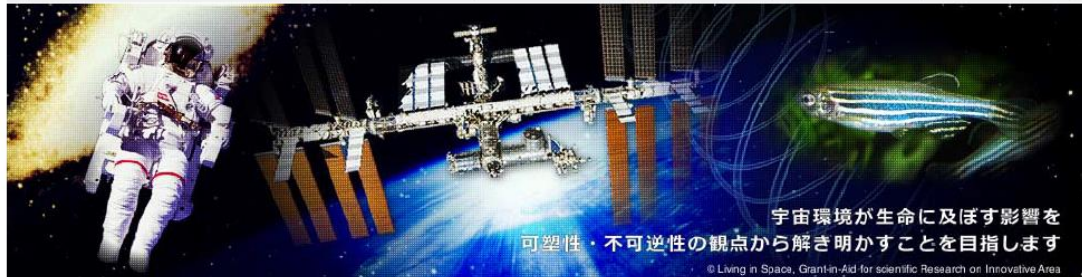
文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究（研究領域提案型）平成27年度～平成31年度

宇宙に生きる 宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解

領域代表者：古川 聡（国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 [JAXA]）



ホーム	領域代表あいさつ	研究概要・組織	計画研究	公募研究	研究成果	活動報告
-----	----------	---------	------	------	------	------



領域代表 古川 聡 からのメッセージ



医師かつ宇宙飛行士である私は平成23年、5ヶ月半の宇宙滞在で極限的ストレスを経験しました。

「これらは相乗的に作用するのは？地上でも関連する問題があるのでは？」

との問いから、統合的な連携研究が必要との強い認識に至りました。

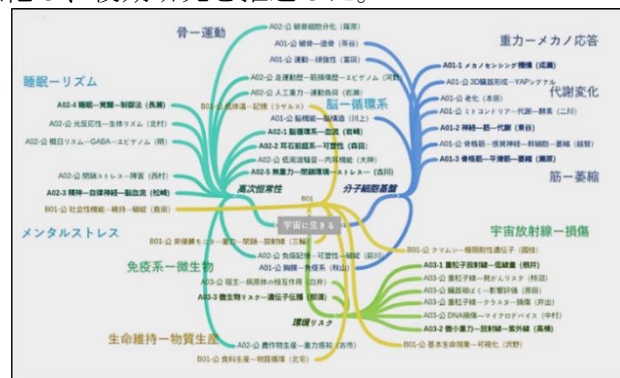
国際シンポジウム

若手「夏の合宿」

ニュースレター

研究組織の連携体制

当初の3つの計画組織 A01、A02、A03 の縦串に加えて、さらなる有機的にオーバーラップする横串の階層性、「睡眠・覚醒—生体リズム」、「メンタルストレス」、「脳—循環系」、「骨—運動」、「免疫系—微生物」、「生命維持—物質生産」、「重力—メカノ応答」、「代謝変化」、「筋—萎縮」、「宇宙放射線—損傷」を連携体制のコアとし、これらが総括的になることなく実質的連携・共同研究が推進できるよう、前述の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」体制を中間評価の指摘事項を反映する形で強化し、後期研究を推進した。



この過程で、研究インフラとしての、異なるモデル生物系や実験結果の統合解析系の必要性が認識され、オミックス解析を分子基盤研究の共通言語として利用することが提案された。これに対応し、ゲノミクス（筑波大）、プロテオミクス（東北大）の各解析拠点の共同利用を図った。RNA シークエンスと ChIP シークエンス解析では、班員の研究グループ、および JAXA プロジェクト研究者（領域以外の研究者を含む）からの解析依頼は5年間で2,200検体以上にのぼり（計画班の54%、公募班の33%が利用）、これらのすべての解析は統一された試薬、データ解析ワークフローを用いて提供された。2019年には検体処理が実験ロボット「まほろ」によって自動化され、1検体ごとのコスト負担（38,000円/検体）で、誰もが宇宙実験と同じ解析を利用できる体制が整った。新規の共同研究やパイオニア的ユーザーには総括班が解析費を支援することで、宇宙研究オミックス解析の統合を推進するとともに、インフォマティクス講習会を5回開催し、ビッグデータ解析の活用が若手研究者を中心に広まった。

研究機器・設備の視点からも連携体制を整備するため、班会議等では各研究者が持つ研究リソースの情報交換の機会を設け、必要な機器、解析と実験機会の共同利用を促進した。この過程で、複数の研究者が必要を感じていながら存在しなかった、遠心顕微鏡や、10施設以上との共同研究に供し、既に4報の共著論文、6報の総説が受理された放射線照射同期3Dクリノスタット（A3 高橋）などが総括班支援によって実現した。以上のように、オミックス解析結果や実験条件のデータベース化と研究リソースの相互融通による、研究ネットワークの「スマートグリッド化」が達成できた。



研究費の使用状況

前項で記述した分野横断的な実験項目や、研究インフラの整備は複数の計画班や公募班が共同して行うため、総括班が機器開発・購入とパイオニア的な利用者の支援を行い、次第に各研究班同士の共同研究が継続されるように工夫した。模擬微小重力環境を作り出す3Dクリノスタットは、将来の人工衛星やISSの「きぼう」日本実験棟での宇宙実験計画の入り口となる実験に不可欠であり重要性が特に高いことから、総括班で購入し、公募班に貸与することで、実験条件の標準化とともに、細胞周期、免疫記憶などへの重力影響の解析で成果をもたらした。さらに、3Dクリノスタットの利用から、機器搭載できるスマホ顕微鏡を改良した小型蛍光イメージングユニットが沢野によって考案され、総括班支援で設計・製作が行われた。この技術は、将来の人工衛星や「きぼう」日本実験棟での宇宙実験利用の計画に発展できる。総括班支援で開発されたイメージング技術は、過重力環境を利用した研究でも独創性の高い実験の要となった。例えば、遠心蛍光顕微鏡システムによる重力応答の可視化・圧力顕微鏡システムを開発した成瀬と線虫を用いた重力・圧力の影響を調べる東谷の共同研究では、圧力応答として、FOXOやYAPの核移行の起こることを見出し、培養細胞レベルでの過重力実験結果を、個体レベルで検証することに成功した (Watanabe *et al*, 2020)。

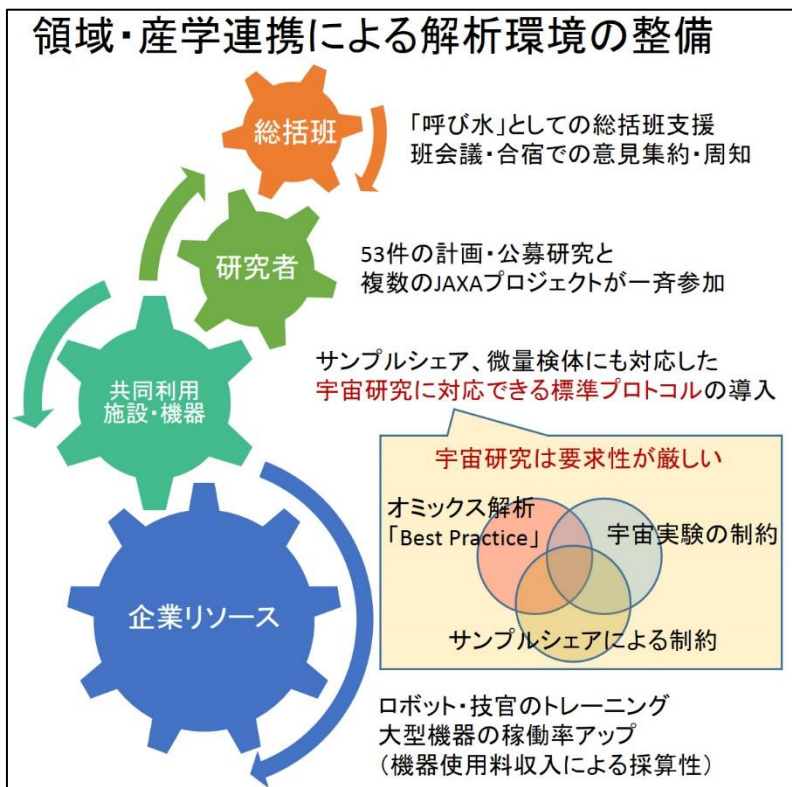
3Dクリノスタットについては、擬似 μG の重力変化と同時に紫外線 (Furukawa *et al*, 2020) を含む放射線 (X線、炭素線) (Ikeda *et al*, 2016, 2017) 照射を実現し、宇宙特有の複合影響を地上で模擬実験を実施するための世界初の装置を開発した。これらの装置をプラットフォームとして利用し、本研究領域内にとどまらず、国際活動支援班の支援の下、海外研究者との連携で遺伝子発現解析 (Ikeda *et al*, 2019)、染色体異常解析 (Hada *et al*, 2019)、DNA損傷解析、細胞周期解析、積極的に共同研究をすすめた。さらに、月、火星の低重力環境を模擬して、低線量率の中性子線を連続的に照射する装置の開発にも成功し、今後の有人宇宙開発の地上模擬実験の基盤としても期待されている。このように、宇宙研究に特徴的で、複合的環境応答や分野横断的な研究のハブとなる実験機器と開発において、総括班は連携の促進と予算配分で効果的な研究支援を展開した。

一方で、オミックス解析利用については、次世代シーケンサーや高性能質量分析器などの先端機器の購入と運用にかかる費用が、当初問題となった。そこで、班員の所属する研究機関のリソースの共同利用化を促進し、その呼び水となるようなプロジェクトに解析委託料や機器使用料として総括班支援を行った。さらに、社会的にも関心の高い「宇宙」をキーワードに民間企業へのアプローチを行い、研究リソースを産学連携の枠組みを活用して整備し、継続的に利用できる体制を整備した。特に、ゲノミクス解析拠点となった筑波大では、次世代シーケンサー（購入費用約 4,000 万円、維持費約 450 万円/年）と汎用実験ロボット「まほろ」（1 基約 1 億円を 2 台）を共同研究契約によって民間企業から提供されており、宇宙関連研究で解析される多数の検体を実験ロボットのプロトコル開発とゲノミクス解析サービスの向上にも活用することで、優先的な利用機会を確保した。宇宙実験では、サンプルシェアや宇宙実験に関する制約や、レーザーマイクロダイセクションを用いた組織内の微細構造の単離を含むワークフローが必要とされる場合があり、これらの技術開発（A2 森田班・村谷ら）と総括班とオミックスサブグループが連携して整備できた。2016 年に開始したゲノミクス解析サービスでは、これまでに解析した約 5,300 検体のうち 2,200 検体程度（約 4 割）を班員と宇宙実験参加研究者からの検体が占め、本領域と JAXA プロジェクト関係者が宇宙研究のオミックス解析を集積しつつあるが、この流れを作る「呼び水」として、総括班が分野横断的な実験を積極的に支援した。

総括班支援で行われた解析例としては、宇宙滞在による遺伝子変化に関するゼブラフィッシュを用いた研究に関して、A1 瀬原、A3 高橋、小林（A3 公募）が共同で宇宙放射線影響について研究を進め、放射線効果と骨格筋の遺伝子変化に、正の相関がみられるものが数多くみられることを見出した（現在投稿準備中）。この結果は、これまで主に微小重力の影響によると考えられてきた宇宙環境での筋萎縮が、宇宙放射線によっても影響を受けることを示唆する重要な発見である。また、多様なトランスジェニックラインを整備する川上（A1 公募）と宇宙サンプルを解析している A1 瀬原の共同研究では、骨格筋だけでなく腱への影響や脳・神経系への影響を解明し、微量サンプルの解析も駆使して、その中で鍵については前駆細胞分化の鍵となる転写因子の同定などに成功した（Kuriki M *et al.*, *Development* 2020）。3D クリノスタット実験についても、最初に行われた擬似 μG と放射線の相乗効果の検証実験（A3 高橋、A2 森田班・村谷）を総括班がオミックス解析でも支援し、その後続いたクリノスタット実験は各班の研究費からの支出で解析が行われた。共同実験施設での実験についても、放射線照射施設を利用した前川（A2 公募）らが実施したマウス免疫系の解析など、パイオニア的なもの 139 検体を総括班で支援し、その後の実験でのオミックス解析利用を「標準」とするように誘導した。

宇宙サンプル、様々な変異体や実験系、および放射線照射施設等の共同実験施設を横断する研究が、統一されたオミックス解析プラットフォームで行われたことは、本領域が主導する連携体制を象徴する研究例である。これにより、多くの研究者が実施している実験の情報が検体とともに一か所に集められ、プロトコルの標準化とロボットによる自動化を導入した解析プラットフォームで解析され、データベース化される体制が実現した。

Lindsay Rutter 博士は、統計学の博士号を持ちバイオインフォマティクス分野で顕著な成果を上げている研究者であり、NASA のゲノミクスプラットフォーム GeneLab で勤務の後、2019 年 4 月からの約 2 か月間つくばを拠点として滞在した。その間、A2 森田班の村谷、A3 那須らとの共同研究で前庭系の遺伝子発現解析（再投稿準備中）および閉鎖環境の微生物叢メタゲノム解析に参加した。この間、筑波大のゲノミクス解析プラットフォームと NASA GeneLab 間でのプロトコルやメタデータ形式の統合などの理解を深め、筑波大に非常勤研究員として異動、2020 年 6 月より同助教として採用された。現在もオミックス解析の標準化を推進



する米国、欧州、日本の研究者が参加する国際コンソーシアム (ISSOP、International Standard of Space Omics Processing) の設立と国際共同による総説論文の作成を主導しており、本領域の解析標準化の取り組みが国際的にも認識される契機となった。

総括班では、新型コロナウイルス感染症の影響で、2019 年度末に予定されていた本研究領域の対面による総括班会議を延期し、研究遂行上必要不可欠な対面による総括班会議を 2020 年 9 月まで延期する必要が生じた。国際活動支援班も同影響で、予定していた一部の国際活動支援班活動(海外派遣等約 3 件)が実施出来ないことが判明し、同班活動を 2020 年 9 月まで延期する必要が生じた。新型コロナウイルス感染症の動向を見ながら、可能な範囲で総括班および国際活動支援班活動を行う方針である。

当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

① 既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの

我々は、宇宙はあらゆるストレスに晒される複合環境と捉え、次のような研究を行った。(1)複合的ストレスが生命にもたらす影響と応答、例えば放射線と無重力の複合的効果に関する研究(Hada *et al. Int J Mol Sci* 2019; Ikeda *et al. Int J Mol Sci* 2019)、(2)臓器連関として前庭の変化が循環系や骨格筋に及ぼす効果に関する研究(Abe *et al. J. Physiol Sci* 2019; Sonoda *et al. Peptides* 2018)、(3)圧力に対する細胞の応答、低波長音暴露の影響、接触刺激の効果等新たなストレス要因の解明(Takahashi *et al. Cell Calcium* 2019; Watanabe *et al. BBRC* 2020; Fujimoto *et al. Sci Rep* 2019; Negishi-Oshino *et al. Arch Toxicol* 2019; Konishi *et al. J Appl Physiol* 2019; Iwasaki *et al. Brain Stimul* 2018; Xu *et al. Sci Rep* 2018)、(4)クマムシの乾燥等多様なストレス抵抗性と破綻に関する研究 (Hashimoto *et al. Nat Commun* 2016; Momma *et al. Genetics* 2017)、(5)宇宙滞在における代謝変化への、炎症関連転写因子 Nrf2 の関与の発見、糖代謝の筋幹細胞分化への関与に関する研究等、代謝制御に関する研究、前庭から下垂体を介した代謝制御、更に運動効果という臓器連関とも絡む研究(Horie *et al. Sci Rep* 2019; Suzuki *et al. Cell Rep* 2019; Hori *et al. FASEB J* 2019; Arai *et al. Cell Rep* 2019; Matsumura *et al. Sci Rep* 2019; Sasahara *et al. 2020*; Nakamura *et al. J Appl Physiol* 2017)、(6)ストレス応答や関連現象の可視化、そのための顕微鏡技術の開発による重力や圧力の影響の可視化や、機器搭載できるスマホ顕微鏡を改良した小型蛍光イメージングユニットの開発、顕微鏡データ膨大化の解決に寄与する情報学的補完ソフトの開発(国際 PCT/JP2018/022618)等に成功した。(7)宇宙飛行士が悩まされ問題となっている睡眠障害の解決を目指し、睡眠に関わる鍵となる制御遺伝子の発見(Funato *et al. Nature* 2016; Wang *et al. Nature* 2018)に加え、宇宙飛行士が安心して使える睡眠薬の選択(Seol *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2019)や ISS でも使用できる睡眠計測デバイス開発に成功した(Yamabe *et al. Sci Rep* 2019)。

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を解明を通して、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、今後への継承と発展に取り組んだ。

宇宙飛行士の睡眠問題の解決を目指した睡眠計測デバイスの開発は、誰でも簡単に正確な脳波に基づく睡眠計測が可能な家庭用睡眠計の開発として発展している。2019 年 11-12 月に 20 代から 60 代の 106 名の研究対象者を対象にパイロット試験を実施し、連続 7 晩の睡眠計測を各研究対象者自身が家庭で行って、非常に高い解析率 (91%) で睡眠の計測・評価に成功した。

さらに、時代はポスト ISS として月・火星を目指す有人宇宙飛行計画が現実的なものとなり、その準備として JAXA フロントローディングテーマとして 2019 年度「宇宙放射線と重力環境変化による複合影響研究」が採択され、若手研究者を巻き込んで、宇宙実験の準備と継承をすすめている。A03-3 の成果をもとにして、2020 年度からは JAXA 宇宙実験「きぼう日本実験棟 船内実験室微生物環境の評価 (JEM Microbe)」および「宇宙船内水環境微生物のオンボードモニタリング法の開発 (Micro Monitor)」が実施される。また、人工衛星を利用した生物実験についても東北大学の班員を中心としたオールジャパンのチームが結成されている。これらは、新学術のメンバーを中心とした多岐にわたる革新的・創造的な学術研究の発展として、宇宙実験に向けた研究基盤が構築されたことを示すものである。

最後に、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る。

- ・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」
- ・睡眠時間世界最短は東京とされる中、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など←「重力や放射線種さらには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」

若手研究者の育成に関する取組実績

本研究領域での若手研究者の育成を目的に、若手を中心とした交流が実現できる場として夏合宿を、さらにベテラン研究者からの経験知の伝承を実現できる場として班会議でのポスターセッションを活動の大きな柱とした。この5年間で、下図の通り夏合宿を4回、班会議でのポスターセッションを8回（うち1回は海外からの招聘若手研究者との交流セッション）実施した。若手研究者ネットワークのなかでオミックス手法を中心に扱うサブグループを形成し、2015年10月、第1回オミックス研究会を開催し、最先端の実験手技の勉強会を開催した（場所：大阪大学中之島センター）。本研究会が基盤となり、若手研究者のオミックスに関する理解の深化につなげた。また5年間の活動全般に関するアンケートからは、得られたものが多かったと回答している若手研究者が77.1%で、その内容は、他分野の研究者との交流から新たなアイデアや共同研究が生まれたという結果であった。さらに、本学術領域の若手を中心としたネットワークを、新学術終了後にも絶やすことなく継続的な体制づくりを行い、日本宇宙生物科学会および惑星居住科学連合の若手の会との交流・連携が行われ、その若手の会代表は本学術領域での若手の会の幹事が務めている。



新学術領域「宇宙に生きる」 若手の会活動報告 2015-2020

活動目的：研究者相互のインタラクションに基づき、若い研究者を育成
 活動内容：幹事会を組織し、夏合宿4回と班会議でのポスターセッション8回を通じて、若い研究者の育成を実践し学会シンポジウムを主催

主な活動成果：

2016年夏合宿; 60名参加 「宇宙を語る」 in つくば	2017年夏合宿; 34名参加 「宇宙で学ぶ」 in 松本	2018年夏合宿; 50名参加 「ポスト新学術を 考える」 in 伊香保	2019年夏合宿; 45名参加 「宇宙にかける」 in 徳島
“宇宙に生きる” 同志、分野もコ トバも違うなか 境界線を越えた 対話を創出	複合的な研究領 域としての 宇宙における 研究課題を 共通認識	宇宙惑星居住 科学連合 (SUHPHS)との 共催	他分野の仲間を作 り、宇宙開発推進 のための研究ネッ トワークを構築
			

→これらを通じて、宇宙惑星居住科学連合若手の会とも交流・連携、
各関連学会でのシンポジウム開催

以上