

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：82645

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05943

研究課題名(和文)無重力・閉鎖ストレスの統合的理解

研究課題名(英文)Comprehensive Understanding of Zero Gravity and Confinement Stress

研究代表者

古川 聡 (Furukawa, Satoshi)

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

研究者番号：20726260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 75,020,000円

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

研究成果の学術的意義や社会的意義

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

研究成果の概要(英文)： In this research, subjects with a consensus (eight at a time) stayed in the Isolation and Confinement Facility at the Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA) for two weeks, being added load of tight schedule with simulated science experiments as well as confinement like a space flight. Blood and saliva samples were examined before, during and after the event, exploring new stress markers with which damages due to confinement stress can be assessed objectively. Gene expression pattern changes specific to the stay in the confinement facility were shown. Stress marker gene candidates were narrowed down that enabled us to evaluate stress with and without reduction in physical activities associated with the stay in the confinement facility.

研究分野：宇宙医学

キーワード：宇宙 無重力 閉鎖環境 ストレス ストレスマーカー

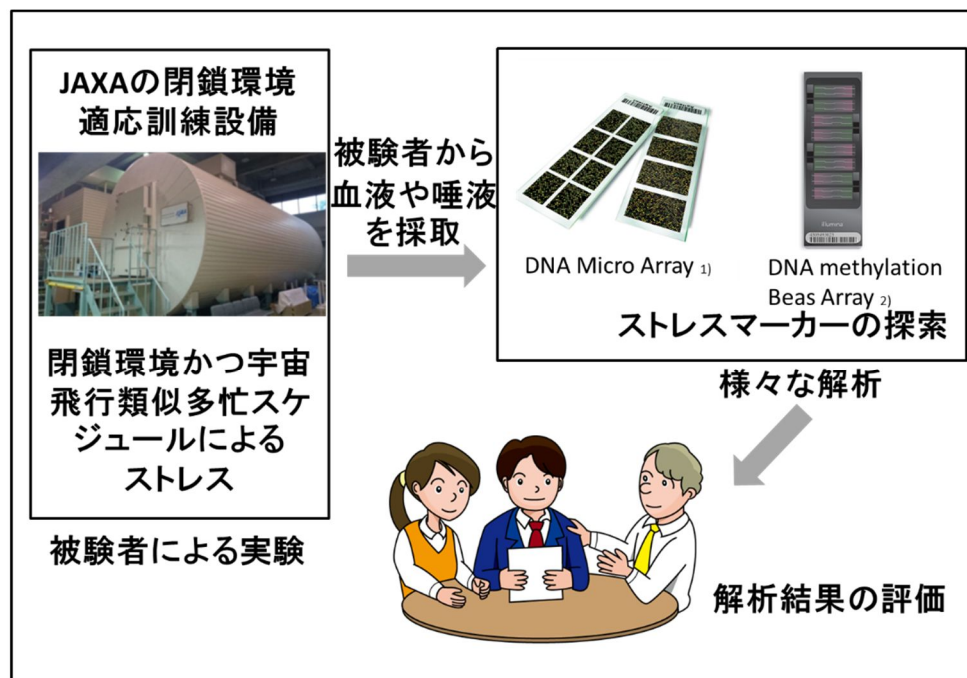
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

国際宇宙ステーション（以下、ISS）の運用が開始されてから十数年経過し、今では人類は半年を超える長期宇宙滞在が常態となった。次世代の挑戦として月や火星への有人惑星探査について国際的なレベルでの議論がなされている。一方、火星への有人探査を想定した場合、到達には片道半年以上と見積もられており、滞在等を含めた往復を考慮すると約2年半の間、限られた空間での活動が要求される。すなわち、有人惑星探査では、無重力の影響に加え複数のクルーが宇宙船という閉鎖空間で長期間仕事や生活を共にすることで肉体的にも精神的にも多大なストレスが生じる。宇宙で「より長く」滞在し「より遠く」への到達をめざす有人惑星探査の実現にあたっては、長期宇宙滞在がもたらす様々な極限的ストレスを克服しなければならず、生命の可塑性（レジリانس（復活力）・適応・修復）とその破綻について十分理解する必要がある。一方、ストレスに対する適応応答は時系列とともに変化し、自覚症状とダメージの程度が異なるケースも多く、最終的な破綻に至る期間の個人差も大きい。そのため、閉鎖環境ストレスに対して、個々人の感覚に頼るのではなく、ストレス状態を反映するストレスマーカーを用いて、客観的かつ定量的なストレス評価が強く求められている。可逆的な段階で対策を講じるためである。

2. 研究の目的

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



1) <https://www.assent.com/en/product/gene-expression-microarray-platform/gene-expression-exon-microarrays/human-microarrays/human-gene-expression-microarrays-228462>

2) <https://www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-methylation-epic.html>

図 1 研究の概略図

3. 研究の方法

同意を得た被験者（一度に 8 人）に 2 週間、閉鎖設備内に居住してもらい、宇宙飛行を想定した密なスケジュールでの模擬科学実験などの負荷を加え、それらの前後における変化を調べた。

4. 研究成果

(1) JAXA 閉鎖設備を用いた閉鎖環境ストレス負荷試験モデルでの血中白血球への影響

第 1～3 回閉鎖環境ストレス負荷試験に参加した男性被験者 24 名のうち 22 名のデータ（第 1 回試験中に CRP 値が 2.0 mg/dl 以上を示し感染症が疑われた被験者 1 名および、第 2 回試験の閉鎖設備滞在 2 日目に急性胃腸炎のため途中退室した被験者 1 名を解析対象から除外）を対象に解析した結果、閉鎖設備滞中に伴い末梢血中の白血球数（特に好中球および単球）が減少することを確認した。減少した白血球は閉鎖設備を退室した翌日には増加し、滞在開始前のレベルにまで回復した。また、閉鎖設備滞在中のエアロバイク運動（50% $VO_{2\max}$ 、15 分間/日）により、NK 細胞活性が亢進した。

(2) 同モデルでの中等度運動のストレス軽減効果、および血液中の RNA 発現パターンへの影響
第 2 回閉鎖試験(運動なし)と第 3 回閉鎖試験(運動あり)のデータを比較した結果、1 日 15 分間のエアロバイク運動 (50% $VO_{2\ max}$) により、運動制限を伴う閉鎖設備滞在に起因するストレスが軽減される傾向を確認した。

閉鎖設備実験モデルに特徴的な血中遺伝子発現パターンの変化を明らかにすることができた。第 2 回試験(運動なし)と第 3 回試験(運動あり)の血中の遺伝子発現・パターン変化を比較し、閉鎖滞在に伴うストレスを身体活動量低下とそれ以外の要因による影響に分けて評価することを可能にするストレスマーカー遺伝子候補を絞り込むことができた。

(3) 同モデルでの血液中および唾液中 DNA メチル化への影響

宇宙飛行模擬の閉鎖設備実験モデルにおける唾液及び血液の DNA メチル化のストレスマーカーとしての可能性を検討するにあたり、DNA メチル化領域に関する網羅的絞込みを、閉鎖滞在による変化という観点から、および 専門家による心理評価にて低ストレス群と高ストレス群の差という観点から行った。その結果、

閉鎖滞在による変化という観点から絞り込んだ領域における CpG メチル化率は、血中コルチゾールや質問紙(POMS, VAS)と強い相関を示すものが認められたが、精神心理専門家面接とは弱い相関のみであった。

専門家による心理評価にて低ストレス群と高ストレス群の差という観点からの絞り込みにて、ストレスマーカー候補となる領域を抽出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sasahara S, Suzuki G, Oi Y, Doki S, Hori D, Inoue N, Saito T, Furukawa S, Matsuzaki I, 他6名	4. 巻 166
2. 論文標題 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	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Astronautica	6. 最初と最後の頁 238 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actaastro.2019.10.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Furukawa S, Neno 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	4. 巻 2020
2. 論文標題 Space Radiation Biology for "Living in Space"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/4703286	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Akiyama T, Hinoi E, Kato A, Maekawa Y, Takahashi A, Furukawa S, 他2名	4. 巻 6
2. 論文標題 How does spaceflight affect the acquired immune system?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Microgravity	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41526-020-0104-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsuda C, Mizuno H, Furukawa S, 他9名	4. 巻 5
2. 論文標題 Dietary intervention of mice using an improved Multiple Artificial-gravity Research System (MARS) under artificial 1?g	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 npj Microgravity	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41526-019-0077-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohira T, Higashibata A, Ohira Y, Furukawa S, 他9名	4. 巻 5
2. 論文標題 The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13350 ~ e13350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 古川 聡	4. 巻 36
2. 論文標題 長期宇宙滞在時に解決すべき医学的課題 ~ 循環制御関連を中心に ~	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 循環制御	6. 最初と最後の頁 66-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Furukawa S
2. 発表標題 Outline of "Living in Space" in Symposium "Living in Space, Benefits on Earth"
3. 学会等名 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering (APCMBE2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川 聡
2. 発表標題 特別シンポジウム 宇宙で生きるための宇宙生物科学の統合的理解に向けて オーガナイザー・座長
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第33回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川聡
2. 発表標題 科研費新学術領域研究「宇宙に生きる」2018年度までの主な成果
3. 学会等名 第30回日本医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Furukawa S
2. 発表標題 Integral Understanding of Life-regulation Mechanism from “Space” (abbr. “Living in Space”)
3. 学会等名 Int'l Symposium on LIVING IN SPACE, Kyoto (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川聡
2. 発表標題 宇宙での身体の変化と宇宙医学(シンポジウム:宇宙環境における生体影響)
3. 学会等名 第65回日本職業・災害医学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川聡
2. 発表標題 新学術領域研究「宇宙に生きる」
3. 学会等名 ConBio2017(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Furukawa S
2. 発表標題 Integral Understanding of Life-regulation Mechanism from Space Point of View
3. 学会等名 Int'l Symposium on LIVING IN SPACE, Tokyo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村井正
2. 発表標題 有人閉鎖環境滞在研究におけるNIRS活用の試み
3. 学会等名 第14回日本予防医学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Furukawa S
2. 発表標題 "Hope" from the International Space Station
3. 学会等名 First International Symposium on Space Science of High Quality Protein Crystallization Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 古川聡
2. 発表標題 長期宇宙滞在時に解決すべき医学的課題
3. 学会等名 第29回宇宙生物科学学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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
<https://living-in-space.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 豪 (Suzuki Go) (50649035)	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・主任医長 (82645)	
研究分担者	大島 博 (Ohshima Hiroshi) (00213702)	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・主幹研究開発員 (82645)	2018年度人事異動により、担当していた業務をできなくなり、分担者から外れた。
研究分担者	村井 正 (Murai Tadashi) (10748958)	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・参事 (82645)	2018年度人事異動により、担当していた業務をできなくなり、分担者から外れた。
研究分担者	緒方 克彦 (Ogata Katsuhiko) (40748985)	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・総括研究開発員 (82645)	2019年度より研究協力者となった。
研究分担者	村上 敬司 (Murakami Keiji) (40421870)	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・主幹研究開発員 (82645)	2017年度人事異動により、担当していた業務をできなくなり、分担者から外れた。

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 健之 (Suzuki Kenshi) (20726442)	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・宇宙航空プロジェクト研究員 (82645)	2017年度人事異動により、担当していた業務をできなくなり、分担者から外れた。
研究分担者	阿部 高志 (Abe Takashi) (00549644)	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・研究員 (82645)	2016年度より研究協力者となった。
研究分担者	佐藤 勝 (Sato Masaru) (10421869)	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・主幹開発員 (82645)	2016年度部署異動により、担当していた業務をできなくなり、分担者から外れた。
研究協力者	大平 宇志 (Ohira Takashi) (40633532)	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・研究員 (82645)	
研究協力者	井上 夏彦 (Inoue Natsuhiko) (60277811)	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・主任研究開発員 (82645)	
研究協力者	松田 知栄 (Matsuda Chie) (50344099)	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・主任研究開発員 (82645)	
研究協力者	緒方 克彦 (Ogata Katsuhiko) (40748985)	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・特別参与 (82645)	2018年度までは研究分担者だった。
研究協力者	阿部 高志 (Abe Takashi) (00549644)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授 (12102)	2015年度までは研究分担者だった。