

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：11301

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：15H05937

研究課題名(和文) 神経から筋・代謝へのメカノストレス伝達と適応応答機構

研究課題名(英文) Mechanisms of mechanostress transmissions from nerves to muscles - metabolisms and adaptive responses

研究代表者

東谷 篤志(Higashitani, Atsushi)

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：40212162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 64,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では宇宙実験ならびに地上での様々な培養条件下で、線虫のどのようなメカノセンサー分子・神経細胞系を介して、筋、代謝変化へと適応応答するのか、分子遺伝学的かつ網羅的なオミクス解析を行った。その結果、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。また、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<sup>2+</sup>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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋細胞におけるミトコンドリア障害からその萎縮に向かうメカニズムの解明は、老化に伴う筋萎縮機構に通じる。今回、Ca<sup>2+</sup>過剰が筋細胞のECM分解を促し、最終的に筋細胞の崩壊プロセスが進行することを明らかにしたが、この機構は加齢や筋ジストロフィー症においても同様にみられることから、ECMの分解に関わるMatrix Metalloprotease (MMP) やその活性化酵素FurinもいずれもCa<sup>2+</sup>依存性のendopeptidasesなど分解に関わる酵素の抑制は、宇宙フライト時における筋細胞の萎縮、崩壊のみならず加齢や疾病による筋萎縮を抑えるターゲット分子になることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the mechanism by which the *C. elegans* mechanosensor molecule/neuronal system adapts to changes in muscle and metabolism under space experiments and various culture conditions on the ground. As a result, in *C. elegans* grown under space microgravity, both gene and protein expression levels for muscular thick filaments, cytoskeletal elements, and mitochondrial metabolic enzymes decreased relative to parallel cultures on the 1G centrifuge. In addition, a growth factor BMP released from motor nerves and sensory nerve dopamine are reduced in the spaceflown *C. elegans*. Furthermore, the mechanism from mitochondrial damage to muscle atrophy has been demonstrated that Ca<sup>2+</sup> overaccumulation in the muscular cells, activation of furin and MMPs, and ECM degradation are the major processes of muscle collapse.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：重力 筋萎縮 メカノトランスダクション ドーパミン BMP/TGF- $\beta$  カルシウムシグナル 宇宙滞在

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

今日、国際宇宙ステーションにおいて、人類は半年を超える長期宇宙滞在が可能となり、さらに月や火星への有人惑星探査も次なる挑戦に位置づけられている。一方、宇宙の極限環境では、重力の強さが地球とは大きく異なり、その結果、生体の抗重力作用が低下する宇宙では骨や筋の急激な萎縮が生じることが知られている。また、この萎縮は地上での寝たきりや加齢に伴う萎縮現象とも類似しており、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は、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につながるものといえる。

私たちは、これまでにわずか1,000個の体細胞からなる小さな線虫 *C. elegans* においても、宇宙の微小重力下で育てると筋、代謝、細胞骨格関連のタンパク質、ならびに遺伝子の発現が有意に低下することを見出ししてきた。従って、重力は個々の細胞レベルで影響し、発達・成長に大きな変化を与えることが強く示唆された。

### 2. 研究の目的

そこで、本研究では宇宙実験ならびに地上での培養条件、寒天上での表面張力、液体中での静水圧変化、遠心加重力などが、線虫のどのようなメカノセンサー分子・神経細胞系を介して、筋、代謝変化へと適応応答するのか、分子遺伝学的かつ網羅的なオミクス解析により解明する。また、世代を越えた重力応答に伴うエピジェネティックな制御機構の関与についても調べる。さらに、近年、力学的変化に伴うミトコンドリアからの活性酸素の誘導が報告されているので、線虫のミトコンドリア障害から筋萎縮に至る破綻の制御機構についても解析し、本領域の計画・公募研究と協力して、神経から筋細胞における重力感受と適応応答・破綻に至る分子機構を探ることとした。図1には、私たちが本研究を通して明らかにしたい課題について示した。

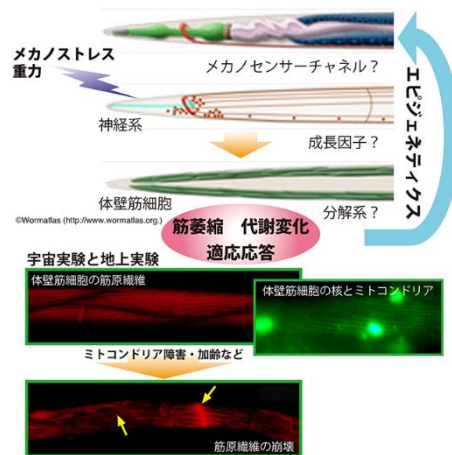


図1 本研究の目的 (概念図)

### 3. 研究の方法

モデル生物の1つである線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いて、宇宙実験ならびに地上で様々な培養条件、さらに、各種突然変異系統等を利用して、分子生物学的・生化学的解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 「宇宙の微小重力環境による遺伝子ならびにタンパク質の網羅的な発現解析」

2004年11月に実施した線虫の宇宙実験サンプルに関して、トランスクリプトームならびにプロテオーム解析をこれまでの実験結果と詳細に比較するとともに、幾つかについてはリアルタイム RT-PCR 法による定量解析を行った。その結果、微小重力下で育成した線虫では軌道上での遠心機による1G 負荷区と比較して、筋タンパク質に加えて、細胞骨格、代謝酵素などの発現低下がみられるとともに、サーチュイン遺伝子の働きが上昇し貯蔵脂質の低下を来す、カロリー制限応答の活性化がみられた。以上の結果から、宇宙の微小重力下で育った線虫では代謝が低下し、個々の細胞レベルで微小重力に適応した応答が生じたものと考察された。これらの成果は Higashibata et al. 2016 Npj Microgravity に発表した。

#### (2) 「地上での培養環境の変化に伴う体長の制御に関する解析」

また、微小重力下では体長が短くなる現象も認めることができた。今回、 $\mu\text{G}$  を模擬した3Dクリノスタット下で培養したところ、宇宙での応答と同様に、体長が短く変化することを新たに見出した。また、培養環境を寒天上の固相表面から液体中に変えることでも体長が変化し、その際、TGF $\beta$ /DBL-1 を介した神経筋シグナル伝達経路が必須であることを明らかにし、重力応答による体長変化においても同様なシグナル伝達経路により制御されていることを宇宙フライトサンプルを用いて証明した。これらの成果は、Harada et al. 2016 Npj Microgravity に発表した。

#### (3) 「高温ストレスやミトコンドリア障害から筋萎縮に至る機構の解析」

長期宇宙滞在において、ヒト骨格筋の萎縮は克服しなければならない大きな課題である。モデル生物線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いた宇宙実験においても、微小重力が筋形成に負の影響を及ぼし、筋タンパク質に加えて細胞骨格、ミトコンドリア代謝酵素の遺伝子ならびにタンパク質発現レベルでの低下を来すことが、これまでの私たちの宇宙実験結果から示された。また、静水圧をはじめとする環境や運動の変化に応答して、BMP/TGF- $\beta$  シグナリングを介した筋とからだの発達が制御される。今年度は、外部環境要因の変化から筋細胞が崩壊する過程を *C. elegans* を用いて、明らかにすることに取組んだ。外部要因として、高温ストレスやミトコンドリア障害について調べることにした。

高温ストレスで最もよく知られているものが、ヒトの熱中症であり、近年の地球規模での温暖化など気候変動に伴い死亡率の急激な増加が概算される深刻な疾患である。ヒトでは深部体温

が 40°C 以上に上昇することで、初期にはめまい、倦怠感や筋攣縮などの症状がみられ、ある一定の閾値を超え症状が進行すると筋線維の崩壊に伴う横紋筋融解症が生じ、その結果、腎不全を来し最後には死に至る。骨格筋や心筋などの横紋筋が他の臓器や器官と比較して、高温ストレスにより感受性を示し崩壊し易いがその理由は不明であった。

線虫 *C. elegans* の至適生育温度は 16~25°C であり、野生型の若い成虫に対して、短時間の高温 35°C 処理 が及ぼす筋細胞への影響について調べたところ、2 時間までの高温処理では処理直後に運動速度が通常飼育時の 1/10 以下に低下するが、再び 20°C に戻すと運動性の回復がみられた。一方、3 時間の処理では、再び 20°C に戻しても運動性の低下は回復することなく、処理 4 日後にはほぼ全ての個体で致死になることが確認され、2 時間と 3 時間の高温処理の間に、悪性化を決める閾値が存在することが示唆された。次に、筋細胞特異的に発現する Ca<sup>2+</sup>センサー GCaMP 組換え体では、寒天培地上で S 字状に **Crawling** する際、収縮した内側の筋細胞において強い GCaMP シグナルが観察され、外側の弛緩した筋細胞では速やかに GCaMP シグナルが消失し、筋原線維の収縮と弛緩に伴う SR からの Ca<sup>2+</sup>の筋細胞内への流入と還流が可視化できる。この GCaMP 組換え体を用いて高温処理を行ったところ、処理直後には内側ならびに外側のいずれの筋細胞においても Ca<sup>2+</sup>の上昇がみられた (図 2)。

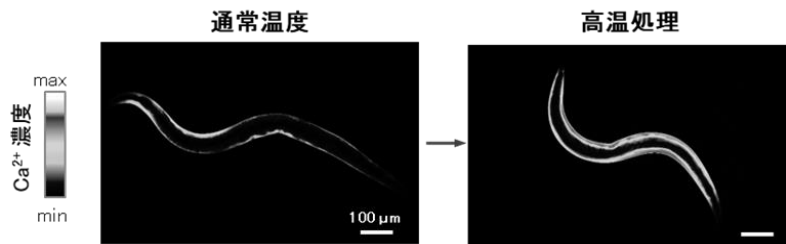


図 2 線虫の筋細胞内のカルシウム濃度を可視化し、高温 (35°C 3 時間) によりその濃度が上昇することを認めた。

また、2 時間の高温処理では 20°C に戻し 1 日後には正常な Ca<sup>2+</sup>のレベルにまで回復がみられたが、3 時間の高温処理では 20°C に戻しても Ca<sup>2+</sup>の過剰は継続していた。さらに、筋細胞におけるミトコンドリア形態をミトコンドリア移行性 GFP 組換え体を用いて観察したところ、高温処理直後にみられたミトコンドリアの断片化が、2 時間処理ではその 1 日後には元の繋がった管状への融合と回復がみられ、一方、3 時間処理ではその後も断片化が進行し、ミトコンドリアの崩壊、核の崩壊に至ることが確認された (図 3)。

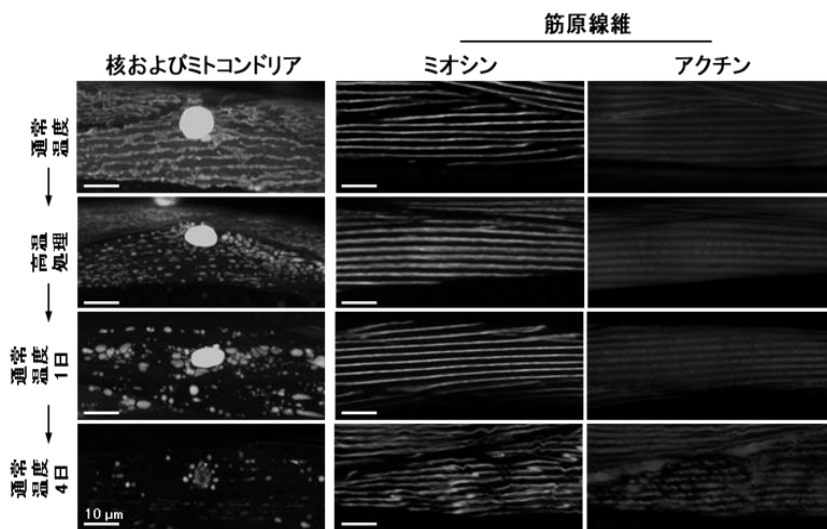


図 3 線虫の筋細胞のミトコンドリア (左端) は繊維状につながっている。高温 (35°C 3 時間) により急速に断片化が生じ、その後、通常温度 (20°C) に戻してもミトコンドリアの崩壊は進み、最終的に筋原線維のミオシン、アクチンが分解することが示された。

常温 20°C で、Ca<sup>2+</sup>イオノフォア ionomycin 処理を行うと筋細胞ミトコンドリアの速やかな断片化が観察されたので、高温処理により筋細胞内で蓄積した Ca<sup>2+</sup>が直接的にミトコンドリアの断片化を生じさせたものと考えられる。また、SR からの Ca<sup>2+</sup>流出に関わる RYR/UNC-68 を欠損した unc-68 変異体では、35°C で 3 時間の高温処理においても GCaMP のシグナルにはほとんど変化がみられず、かつ 20°C に戻した後の寿命も、高温処理を行わなかった対照区と変わらず、高温に強い耐性を示すことが明らかになった。さらに、ヒト悪性高熱症の治療薬であるダントロレン (RYR 阻害剤) を処理した野生型線虫では、同様に高温耐性となることが確認された。以上の結果から、筋細胞が本来、収縮のために SR からの Ca<sup>2+</sup>流入に関わる RYR をブロックすることで、高温による筋細胞内の Ca<sup>2+</sup>過剰蓄積を抑えることができ、そのことは筋細胞におけるミトコンドリア障害の抑制につながることを示された。

以上の結果から、筋細胞では本来カルシウムの濃度を変化させることによって、その運動性につなげているが、この筋細胞特異的な恒常性機構が高温ストレスによって影響を受けやすく、その特異性が他の臓器や器官よりも高温ストレスによる崩壊リスク (横紋筋融解症) につながるものといえる。本研究成果は、Momma et al. 2017 Genetics に発表するとともにプレスリリースも行

った。

#### (4) 「ミトコンドリア障害から筋委縮に至る機構の解析」

長期宇宙滞在において、ヒト骨格筋の萎縮は克服しなければならない大きな課題である。線虫を用いた宇宙実験においても、微小重力が筋形成に負の影響を及ぼし、筋タンパク質に加えて細胞骨格、ミトコンドリア代謝酵素の遺伝子ならびにタンパク質発現レベルでの低下を来すことが、これまでの私たちの宇宙実験結果から示された。そこでミトコンドリア障害から、筋細胞の萎縮、崩壊に至る過程の詳細を明らかにすることに取組んでいる。

その結果、ミトコンドリア電子伝達系 Complex III の阻害剤 Antimycin A では、筋細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  の過剰な上昇が観察され、さらに  $\text{Ca}^{2+}$  過剰が筋細胞の Extra Cellular Matrix (ECM) 分解を促し、最終的に筋細胞の崩壊プロセスが進行することを明らかにした。ECM の分解に関わる Matrix Metalloprotease (MMP) やその活性化酵素 Furin もいずれも  $\text{Ca}^{2+}$  依存性の endopeptidases であり、これら分解に関わる酵素の抑制は、宇宙フライト時における筋細胞の萎縮、崩壊を抑えるターゲット分子になると考察された。また、MMP や Furin の阻害剤は筋ジストロフィー線虫モデルに対してもその筋崩壊を抑制する効果があることを示すことができた。

さらに、電子伝達系 Complex I の阻害剤 Rotenone では、筋細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  の過剰な上昇はみられなかった。この場合にみられる筋細胞の崩壊は、MMP の活性化による ECM の分解ではなく、筋細胞の核が崩壊するいわゆる細胞死のプログラムが活性化されていた。すなわち、ミトコンドリア障害から筋細胞の崩壊プロセスには少なくとも二つの経路、ECM 分解経路と細胞内 Cell death 経路が存在することが示された (図 4)。本研究結果 Surabhi et al. 2019 FASEB J は、掲載誌 8 月号の表紙を飾った。

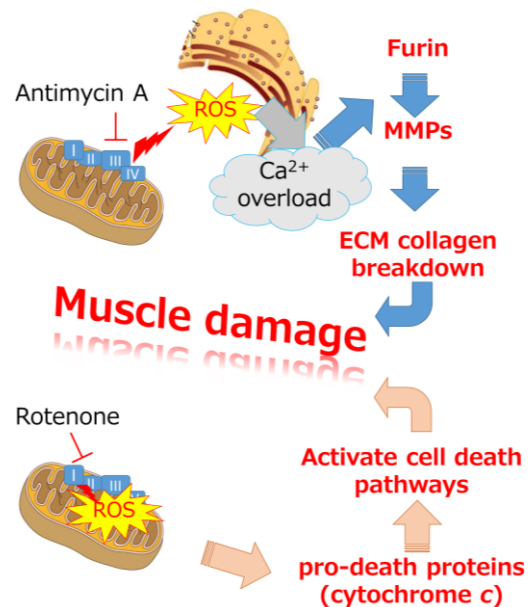


図 4 ミトコンドリア障害から筋崩壊に至る過程のモデル

#### (5) 「宇宙フライトにおける線虫ドーパミン内生量の低下」

これまでに実施した線虫の宇宙フライト実験ならびに 3D クリノスタットを用いた疑似微小重力実験において、再現性良くドーパミンの分解に関わる Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) 遺伝子の発現が、地上ならびに軌道上 1G 区と比較して、低下することを見出した。また、本遺伝子発現はドーパミンを添加すると上昇した。したがって、同遺伝子の発現量は内生ドーパミン量に対して負の制御を受けること強く示唆され、宇宙の微小重力環境下においてはドーパミンが低下する可能性が強く示唆された。そこで、2018年12月に、英国の研究チームと共同で、Molecular Muscle Experiment (<https://bbsrc.ukri.org/news/features/worms-in-space-the-molecular-muscle-experiment/>) を実施し、宇宙フライトサンプルの内生ドーパミン量を新たに解析した。

その結果、地上対照区と比較して、2つの独立した宇宙フライトサンプルで同様に内生ドーパミン量が約 1/4 に低下し、地上の 3D クリノスタット培養でもほぼ同様の低下傾向が確認された。以上のことから、宇宙の微小重力環境ならびに地上の疑似微小重力環境で線虫を成長させると、内生ドーパミン量が有意に低下することを明らかにすることができた。

ロシアのバイオサテライト BION-M1 による 1 ヶ月のマウス宇宙飛行では、骨や筋量の低下に加えて、大脳基底核の黒質線条体において、COMT 遺伝子ならびにドーパミン生合成の律速酵素遺伝子チロシンヒドロキシラーゼやドーパミン D1 受容体の遺伝子の有意な発現低下が報告され、 $\mu\text{g}$  環境はマウスの脳内においてもドーパミン量を低下させることが強く示唆されている。ドーパミンは、快や意欲、学習に加えて、運動や筋の調節を担う重要な神経伝達物質であり、宇宙の  $\mu\text{g}$  環境では、マウス、線虫のいずれも、その飼育や培養において床面との接触が極端に抑えられ、長期に渡るこれら接触刺激の低減が、ドーパミンの産生を低下させた可能性を、現時点での作業仮説として考えている。

#### (6) 「静水圧の生物影響に関する研究」

地上でヒトが歩行や運動、座位から起立姿勢に移るなどの際に、関節や骨などには、大気圧 0.1MPa の数百倍 (数十 MPa) 程度の負荷 (以下、生理的静水圧とする) が単発的あるいは持続的にかかることが知られている。この生理的静水圧の負荷は、これら細胞、組織、器官の恒常性



維持、強化に不可欠であることも知られている。すなわち、宇宙微小重力環境下においては、生理的静水圧の負荷も失われることから、機器を用いた運動による負荷が重要になるといえる。一方で、静水圧のメカノ刺激に応答する細胞内メカノトランスダクションの機構については、ほとんど知られていなかった。そこで、本研究では、A01-1 岡山大学 成瀬グループとの共同研究で、線虫に数～数十 MPa の生理的静水圧を負荷し、分子応答ならびに生物影響を個体レベルで明らかにすることに努めている。その結果、これまで知られていなかった FoxO/DAF-16 転写因子の核移行を新たに見出すことに成功した。線虫に加えて、ヒトの歯根膜細胞においても 30 MPa の静水圧負荷により FoxO3a の速やかな核移行を見出すことに成功し、線虫からヒトに至る種を超えた、新たな静水圧によるメカノトランスダクション機構の存在を明らかにすることができた。これらの成果は、Watanabe et al. 2020 BBRC に発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Watanabe Naoshi, Morimatsu Masatoshi, Fujita Ayano, Teranishi Mika, Sudevan Surabhi, Watanabe Masaru, Iwasa Hiroaki, Hata Yutaka, Kagi Hiroyuki, Nishiyama Masayoshi, Naruse Keiji, Higashitani Atsushi	4. 巻 523
2. 論文標題 Increased hydrostatic pressure induces nuclear translocation of DAF-16/FOXO in <i>C. elegans</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 853 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sudevan Surabhi, Takiura Mai, Kubota Yukihiko, Higashitani Nahoko, Cooke Michael, Ellwood Rebecca A., Etheridge Timothy, Szewczyk Nathaniel J., Higashitani Atsushi	4. 巻 33
2. 論文標題 Mitochondrial dysfunction causes Ca <sup>2+</sup> overload and ECM degradation mediated muscle damage in <i>C. elegans</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 9540 ~ 9550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802298R	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 該当する

1. 著者名 Uchida T, Sakashita Y, Kitahata K, Yamashita Y, Tomida C, Kimori Y, Komatsu A, Hirasaka K, Ohno A, Nakao R, Higashitani A, Higashibata A, Ishioka N, Shimazu T, Kobayashi T, Okumura Y, Choi I, Oarada M, Mills Edward M., Teshima-Kondo S, Takeda S, Tanaka E, Tanaka K, Sokabe M, Nikawa T	4. 巻 314
2. 論文標題 Reactive oxygen species upregulate expression of muscle atrophy-associated ubiquitin ligase Cbl-b in rat L6 skeletal muscle cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C721 ~ C731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00184.2017	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 該当する

1. 著者名 Sudevan Surabhi, Hashizume Toko, Yano Sachiko, Kuriyama Kana, Momma Kenta, Harada Shunsuke, Umehara Masumi, Higashibata Akira, Higashitani Atsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Nematode Muscles Project in Spaceflight Experiment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological Sciences in Space	6. 最初と最後の頁 6 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2187/bss.32.6	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 東谷篤志	4. 巻 69
2. 論文標題 微小重力に対する線虫の応答	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学 (特集 宇宙の極限環境から生命体の可塑性をさぐる)	6. 最初と最後の頁 102-105
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 東谷篤志	4. 巻 50
2. 論文標題 宇宙フライト線虫にみられた運動器への影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月間「細胞」(特集 地上生命の秘密を探る宇宙医学)	6. 最初と最後の頁 4-7
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Momma Kenta, Homma Takashi, Isaka Ruri, Sudevan Surabhi, Higashitani Atsushi	4. 巻 206
2. 論文標題 Heat-Induced Calcium Leakage Causes Mitochondrial Damage in Caenorhabditis elegans Body-Wall Muscles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genetics	6. 最初と最後の頁 1985 ~ 1994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1534/genetics.117.202747	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 門間健太、東谷篤志	4. 巻 30
2. 論文標題 線虫筋細胞の無重力応答と熱中症モデル研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 腎と骨代謝 (特集 宇宙医学研究の最先端)	6. 最初と最後の頁 211-216
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 東谷篤志	4. 巻 69
2. 論文標題 微小重力に対する線虫の応答	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 102-105
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higashibata Akira, Hashizume Toko, Nemoto Kanako, Higashitani Nahoko, Etheridge Timothy, Mori Chihiro, Harada Shunsuke, Sugimoto Tomoko, Szewczyk Nathaniel J, Baba Shoji A, Mogami Yoshihiro, Fukui Keiji, Higashitani Atsushi	4. 巻 2
2. 論文標題 Microgravity elicits reproducible alterations in cytoskeletal and metabolic gene and protein expression in space-flown <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 npj Microgravity	6. 最初と最後の頁 15022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/npjmgrav.2015.22	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 該当する

1. 著者名 Harada Shunsuke, Hashizume Toko, Nemoto Kanako, Shao Zhenhua, Higashitani Nahoko, Etheridge Timothy, Szewczyk Nathaniel J, Fukui Keiji, Higashibata Akira, Higashitani Atsushi	4. 巻 2
2. 論文標題 Fluid dynamics alter <i>Caenorhabditis elegans</i> body length via TGF- $\beta$ /DBL-1 neuromuscular signaling	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 npj Microgravity	6. 最初と最後の頁 16006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/npjmgrav.2016.6	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 該当する

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Atsushi Higashitani
2. 発表標題 Effects of microgravity on living organisms revealed from space flight experiments using the nematode <i>C. elegans</i> .
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会 The 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 東谷 篤志、Surabhi Sudevan、東谷 なほ子、橋爪 藤子、東端 晃
2. 発表標題 神経から筋・代謝へのメカノストレス伝達と適応応答
3. 学会等名 第33回大会 日本宇宙生物科学会 特別シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Higashitani
2. 発表標題 Practicalities of sending <i>C. elegans</i> to space and the similarities of the worm's adaptations to spaceflight and ageing.
3. 学会等名 22nd International <i>C. elegans</i> Conference: Work Shop（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Surabhi Sudevan, Mai Takiura, Yukihiro Kubota, Nahoko Higashitani, Michael Cooke, Rebecca A Ellwood, Timothy Etheridge, Nathaniel J Szewczyk, Atsushi Higashitani.
2. 発表標題 Ca <sup>2+</sup> overload due to mitochondrial dysfunction causes muscle ECM degradation.
3. 学会等名 22nd International <i>C. elegans</i> Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東谷 篤志、小林 剛
2. 発表標題 線虫の筋細胞にみられるミトコンドリアを中心としたメカノセンシング機構
3. 学会等名 第58回日本生体医工学学会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Higashitani
2. 発表標題 Spaceflight experiments using the nematode <i>C. elegans</i> . 15th Korea-Japan Joint Seminar on Space Environmental Utilization Research.
3. 学会等名 The 15th Korea-Japan Joint Seminar on Space Environment Utilization Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東谷篤志
2. 発表標題 線虫の物理的力に対する応答
3. 学会等名 日本生物物理学会第56回年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sudevan S, Hashizume T, Yano S, Kuriyama K, Momma K, Harada S, Umehara M, Higashibata A, Higashitani A.
2. 発表標題 A Mission Report on: Nematode Muscles Project in Spaceflight Experiment.
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第32回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋爪藤子、梅原真澄、東端晃、東谷なほ子、東谷篤志
2. 発表標題 微小重力はドーパミンによる神経伝達に影響を及ぼすのか
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第32回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Higashitani A, Hashizume T, Takiura M, Yano S, Kuriyama K, Umehara M, Higahibata A.
2. 発表標題 A Mission Report on: Epigenetics Project in <i>C. elegans</i> Spaceflight.
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第32回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東谷篤志、小林剛
2. 発表標題 線虫を用いた筋ミトコンドリア研究
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Momma K, Homma T, Isaka R, Sudevan S, Higashitani A.
2. 発表標題 A heatstroke model in <i>C. elegans</i> .
3. 学会等名 The 21th International <i>C. elegans</i> Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Higashitani A
2. 発表標題 Muscle molecular physiology in spaceflown <i>C. elegans</i> .
3. 学会等名 14th Japan-Korea Joint Seminar on Space Environment Utilization Research. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Sudevan S, Takiura M, Kubota Y, Higashitani N, Higashitani A.
2 . 発表標題 Mitochondrial dysfunction mediated ECM degradation in <i>C. elegans</i> .
3 . 学会等名 The 21th International <i>C. elegans</i> Meeting. ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Higashitani A.
2 . 発表標題 Molecular physiology in <i>C. elegans</i> body-wall muscles.
3 . 学会等名 INDO-JAPAN Conference: Epigenetics, Human Microbiomes and Disease. ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 1.Harada S., Hashizume T., Nemoto K., Shao Z., Higashitani N., Etheridge T., Szewczyk NJ., Fukui K., Higashibata A., *Higashitani A.
2 . 発表標題 Neuromuscular signaling via TGF- /DBL-1 acts to alter body physique in response to environmental conditions
3 . 学会等名 11th Asian Microgravity Symposium 2016 (AMS2016) ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Atsushi Higashitani, Nahoko Higashitani, Toko Hashizume, Sunsuke Harada, Timothy Etheridge, Nathaniel Szewczyk, Akira Higashibata
2 . 発表標題 Physical Stimuli Alter <i>C. elegans</i> Body Length via TGF-b/DBL-1 Neuromuscular Signaling
3 . 学会等名 <i>C. elegans</i> meeting Aging, Metabolism, Pathogenesis, Stress, and Small RNAs ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1. 発表者名 Kenta Monma, Yohei Matsunaga, Takashi Homma, Hiroshi Qadota, Guy M. Benian, Atsushi Higashitani
2. 発表標題 DAF-16 is required for recovering from heat injury to muscle cells
3. 学会等名 C. elegans meeting Aging, Metabolism, Pathogenesis, Stress, and Small RNAs (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	東端 晃 (Higashibata Akira)  (30360720)	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)	