

領域略称名：宇宙に生きる 領域番号：4704
---------------------------

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」

(領域設定期間)

平成27年度～平成31年度

平成29年6月

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

有人宇宙技術部門・主幹研究開発員)

# 目 次

## 研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究の進展状況	9
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	12
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	23
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	24
9. 総括班評価者による評価	25
10. 今後の研究領域の推進方策	27

**研究組織** (総括：総括班，支援：国際活動支援班，計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	15H05935 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 ～ 平成 31 年度	古川 聡	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	16
Y00 支援	15K21745 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 ～ 平成 31 年度	古川 聡	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	16
A01-1 計画	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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	成瀬 恵治	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	6
A01-2 計画	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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	東谷 篤志	東北大学・大学院生命科学研究科・教授	3
A01-3 計画	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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	瀬原 淳子	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	3
A02-1 計画	15H05939 重力変動や閉鎖環境による循環調節機構の変化	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	岩崎 賢一	日本大学・医学部・教授	11
A02-2 計画	15H05940 前庭系可塑性応答の統合的理解と適応障害対策	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	森田 啓之	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授	6
A02-3 計画	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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	松崎 一葉	筑波大学・医学医療系・教授	6
A02-4 計画	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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	長瀬 博	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授	10

A02-5 計画	15H05943 無重力・閉鎖ストレスの 統合的理解	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	古川 聡	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	11
A03-1 計画	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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	根井 充	量子科学技術研究開発機構 放射線 医学総合研究所・人材育成センター 長	11
A03-2 計画	15H05945 様々な線質と線量率の 宇宙放射線の急性影響	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	高橋 昭久	群馬大学・重粒子線医学推進機構・ 教授	7
A03-3 計画	15H05946 閉鎖環境における微生 物の変遷	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	那須 正夫	大阪大谷大学・薬学部・客員教授	16
総括・支援・計画研究 計 13 件					
A01 公募	16H01631 重力依存的な胸腺組織 微小環境の機能制御	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	秋山 泰身	東京大学・医科学研究所・准教授	2
A01 公募	16H01633 感覚神経－筋サテライト 細胞という新規臓器 連関が担う骨格筋恒常 性維持機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	越智 広樹	東京医科歯科大学・医歯学総合研究 科(医)・助教	1
A01 公募	16H01635 メダカを用いた破骨－ 造骨連動における重力 応答機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	茶谷 昌宏	昭和大学・歯学部歯科薬理学講座・ 助教	2
A01 公募	16H01643 重力に抗した 3D 臓器 形成機構の解析 (微小 重力下での複雑な立体 臓器構築に向けて)	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	清木 誠	山口大学・大学院医学系研究科・教 授	3
A01 公募	16H01645 無重力ストレスに対す る極初期応答酵素(アコ ニターゼ) の同定	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	二川 健	徳島大学・生体栄養・教授	6
A01 公募	16H01651 小型魚類を用いた宇宙 環境が脳機能・脳構造に 与える影響の研究	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	川上 浩一	国立遺伝学研究所・初期発生研究部 門・教授	2

A01 公募	16H01656 宇宙生活での健康リスク低減を目指した運動による生体恒常性の頑健性獲得機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	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	1
A01 公募	16H01657 宇宙環境における線虫の老化とその制御機構	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	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	2
A02 公募	16H01634 宇宙における骨量低下の謎に迫る一破骨細胞分化因子 RANKL の発現メカニズムの解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	篠原 正浩	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科(医)・講師	4
A02 公募	16H01638 重力変化に対する免疫システムの可塑性とその破綻:免疫記憶機構へのアプローチ	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	前川 洋一	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授	2
A02 公募	16H01639 宇宙の閉鎖空間を想定した物理的ストレスによる内耳障害のリスク評価と防御法の開発	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	大神 信孝	名古屋大学・大学院医学系研究科・講師	3
A02 公募	16H01647 閉鎖空間が哺乳類代謝の恒常性維持に与える影響の網羅的解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	西村 渉	国際医療福祉大学・医学部・教授	1
A02 公募	16H01648 宇宙滞在の影響を受けにくい体質をつくるための新規エピジェネティクス理論確立	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	河野 史倫	松本大学・大学院健康科学研究科・准教授	5
A02 公募	16H01649 自律神経系変容と宇宙デコンディショニングへの影響および対抗措置の研究	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	岩瀬 敏	愛知医科大学・医学部・教授	2
A02 公募	16H01650 微小重力、閉鎖空間における農作物生産を支える要素基盤の形成	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	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	5

A02 公募	16H01652 Chronic effects of non-24 hour solar days	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	明 智煥	沖縄科学技術大学院大学・研究員	1
A02 公募	16H01655 生体リズム内的脱同調の健康影響と脆弱性要因の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	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	2
A03 公募	16H01628 宇宙リスク管理のためのナノマイクロデバイスをを用いた DNA 損傷検出システムの開発	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	中村 麻子	茨城大学・理学部・教授	3
A03 公募	16H01640 放射線被ばくが主要臓器に及ぼす影響に迫る「遺伝子改変動物を用いた時空間解析」	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	原田 浩	京都大学・放射線生物研究センター・教授	5
A03 公募	16H01642 宇宙放射線の重粒子成分が誘発するクラスターDNA 損傷の解析と生物影響	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	井出 博	広島大学・大学院理学研究科・教授	2
A03 公募	16H01644 微小重力環境における宿主-病原体の相互作用変化をもたらす分子基盤の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	白井 睦訓	山口大学・大学院医学系研究科・教授	2
A03 公募	16H01654 宇宙放射線被ばくによる発がんリスクの推定: 病理およびゲノム変異解析から	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	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	5
B01 公募	16H01629 低体温誘導の記憶へのリスクと可塑性	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	ラザルス ミハエル	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	2
B01 公募	16H01630 極限環境の生体影響非侵襲解析マウスモデル系の樹立	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	三輪 佳宏	筑波大学・医学医療系・講師	1

B01 公募	16H01632 遺伝子機能阻害系を用いた動物の極限環境耐性に必須な遺伝子の同定と耐性再構築の試み	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	國枝 武和	東京大学・大学院理学系研究科・助教	1
B01 公募	16H01637 高次ストレス下での社会性機能の維持機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	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	4
B01 公募	16H01646 宇宙での生命維持に必要な食料生産・物質循環・健康維持機能を担う植物システムの構築	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	北宅 善昭	大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授	3
B01 公募	16H01653 疑似宇宙環境における基本的生命現象の可視化	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	阪上一沢野 朝子	理研・脳科学総合研究センター・研究員	1
公募研究 計 28 件					

# 研究領域全体に係る事項

## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

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。

そこで本領域では、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。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環境リスクを重点的に取り上げる。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効果等、未知の領域に挑戦する。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、だからこそ今取り組むべき緊急の課題であると考えている。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ている。

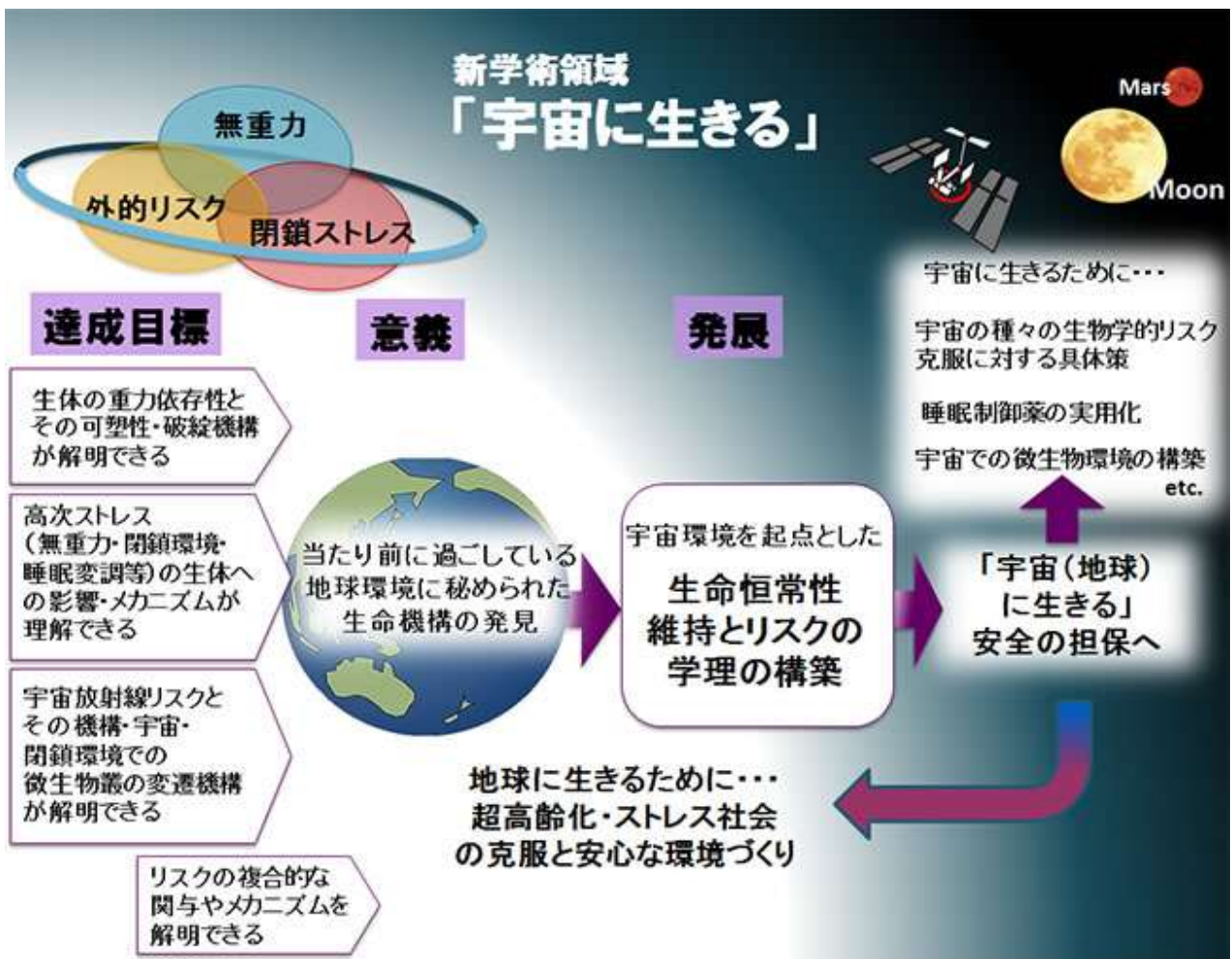


図1-1 本研究領域の学術的達成目標・意義・発展

本領域では、[A01~03]の三つの研究項目（3本の柱）をベースに、それらの相乗的な展開により、無重



力、閉鎖環境、宇宙放射線など、宇宙での長期滞在がもたらす様々な極限的ストレスに対して、地球生命体が有する適応能力・修復能力・頑強さを包含する高い可塑性と、閾値を超えるストレスによる不可逆的なダメージ、破綻への道筋の新しい理論を構築する。

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]において閉鎖環境に起因する身近な微生物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。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ている。各々専門分野で発展・貢献する成果をあげている 11 の研究計画代表者と 28 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イ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合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い。また、米国航空宇宙局（以下、NASA）や JAXA が主導して行う経常的な宇宙生命科学分野の研究は、宇宙飛行士を中心とした個別の要求や安全性に関わる課題解決型の緊急対応策が主であり、体系的な蓄積も限られたものといわざるを得ない。すなわち本領域は、生命体の基本となるゲノム、遺伝子、その産物タンパク質の分子レベルから、細胞、筋肉の運動器官、個体として不可欠な循環系、それらを制御する脳・神経系、さらに精神・心理という高次の階層までを連続的かつ複合的に捉えて、それぞれの専門研究者がボトムアップに結集し基礎から応用展開まで、かつ国際的な学術的連携も視野に入れた、まさに、世界初のプロジェクトである。

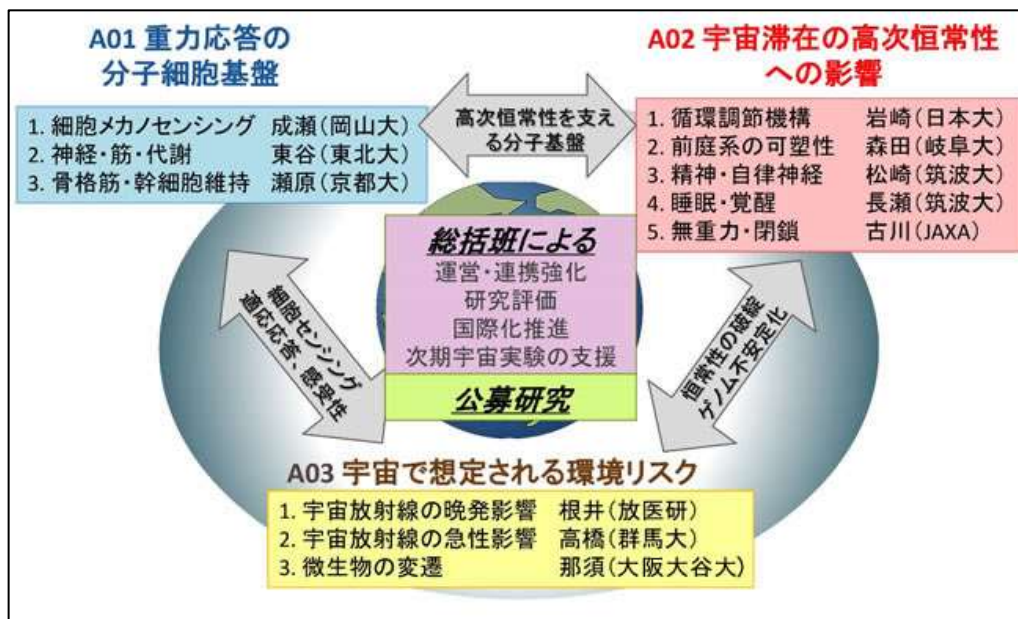


図1-2 組織俯瞰図

## 2. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する] (3 ページ以内)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

### 研究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。具体的には考えうる極限状態として無重力、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上げ、それらに対する生体の変化を、人から細菌まで、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、研究期間内に、上記のような極限状態に対して生体が有する可塑性と限界、メカニズムの理解を深める。

### 現在までにどこまで研究が進展しているのか

異なるストレスに対する生体の応答を、細胞レベルから個体レベルにわたって研究し、多くの成果を得ている。研究項目ごとの成果は次に述べるが、総体として特筆すべき成果は、種々の領域研究の課題や進展についての理解を深め、かなりの情報をシェアし、連携体制を構築しつつあることである。

得られた重力に対する細胞の反応や閉鎖空間での細菌の生育変化の知見が宇宙飛行士の体の変化の理解につながる可能性があり、逆にヒトの閉鎖空間で受けるストレス反応が、モデル動物での解析のヒントになる可能性もある。また、開発されつつあるストレスに対する脳の反応や低酸素応答などをリアルタイムで可視化する技術を共有すれば、生体反応の理解が一気に進む可能性がある。それらの可能性を実現するために、我々はこれらの情報を積極的にシェアし、協力して取り組み始めている。これは、領域代表古川を中心に、個々の研究者が視野を広げて自らの研究に取り組み、連携する体制を構築してきた成果と言えるだろう (「6.研究組織 (公募研究を含む) と各研究項目の連携状況」の項参照)。

### 研究項目 A01 重力応答の分子細胞基盤

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行ってきた。①重力応答メカニズムとして細胞骨格やカルシウムイオン、チャネルの役割、②宇宙での代謝変化や老化につながる細胞応答、③メカニカルストレスや細胞間シグナリングに対する細胞や組織の反応とそれらの可視化技術等が進展した。その中で、計画研究・公募研究が、統合的かつ戦略的に連携研究を進めている。

主な計画研究の成果としては、細胞の重力応答における細胞骨格ストレス線維の重要性、過重力負荷により iPS 細胞の細胞間接着の促進を促すことを (成瀬)、宇宙の微小重力下で生育した線虫は TGF- $\beta$ /DBL-1 の発現が低下すること、静水圧や粘性の変化においても発現変動が生じること、加齢や各種ストレスに伴い筋細胞内で Ca イオンの蓄積が生じミトコンドリアの断片化と細胞外マトリックス分解系の活性化につながることを (東谷)、ゼブラフィッシュを用いて宇宙実験では、泳ぎ方に変化がみられ、骨格筋だけでなく平滑筋を持つ臓器、浮袋も萎縮することを組織形態学的ならびに遺伝子発現の変動レベルで明らかにするとともに、細胞の重力応答をリアルタイム観察するため遠心力により重力を発生させる蛍光顕微鏡システムの開発 (成瀬) や、神経筋接合部の維持因子活性化の検出プローブの開発に成功した (瀬原)。

公募研究では、マウス後肢懸垂により胸腺内 T 細胞と胸腺髄質上細胞がそれぞれ減少することを (秋山)、また、骨格筋の感覚神経、肝細胞、血管内皮マーカーの発現低下が生じることを (越智)、微小重力に応答する新規遺伝子の発見と、破骨前駆細胞の血管周囲での局在、グルココルチコイドの投与により破骨細胞が過剰に分化することを (茶谷)、重力変化を用いた立体臓器の構築に必須の YAP シグナル経路の発見を (清木)、宇宙で培養した細胞におけるアコニターゼの活性低下による機能抑制を (二川)、心不全誘発モデルマウスにおいてカルシウム透過性カチオンチャネル TRPC3 が NADPH oxidase 2 と複合体を形成し機械的ストレス誘発性の活性酸素産生に寄与することを (富田)、宇宙の微小重力環境では線虫の老

化速度が進むこと（本田）、などをそれぞれ明らかにしてきた。また、次期宇宙実験に向けたゼブラフィッシュの脳領域特異的ならびに浮袋特異的 GFP 発現トランスジェニック系統の作製に成功した（川上）。

### **研究項目 A02 宇宙滞在の高次恒常性への影響**

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として、①平衡機能をつかさどる前庭系の可塑性応答と適応障害、②脳、眼、心臓、末梢などを介した循環器系の調整と変化、③精神的ストレス反応と自律神経系機能、④そして睡眠と覚醒のリズム、⑤ストレス反応の対処法、社会性の破綻に至るヒトを中心としたこれら応答の新たな制御方法の開発が進展した。なかでも、JAXA が有する閉鎖環境適応訓練設備ならびに日本大学医学部が有するヒト用遠心人工加重力負荷装置を用いたヒト介入試験、岐阜大が有するマウス人工重力負荷装置を用いた実験を、マウス宇宙フライトサンプルの解析などを、計画研究・公募研究がサンプルシェアするなど統合的かつ戦略的に連携研究を進めている。

主な計画研究の研究成果として、過重力負荷に伴い脳血流量が低下することならびに、頭部への体液シフトと二酸化炭素曝露の組合せが脳循環調節機能を減弱させることを（岩崎）、宇宙の微小重力ならびに過重力環境で飼育したマウスの解析から、異なる重力環境下では耳石感覚上皮の遺伝子発現が変化するとともに前庭系を介した筋量・骨量変化、視床下部のストレス・摂食関連ペプチドの変化、血圧調節機能の低下、また微弱な電流で刺激する noise-GVS による起立耐性、平衡機能の改善効果を（森田）、長期閉鎖環境におけるストレス評価手法の確立と非侵襲的ウェアラブル光トポグラフィーを用いた脳血流変化の測定を（松崎）、脳波自動解析による睡眠ステージ判定手法の開発や、オレキシン 1 型受容体特異的拮抗薬リード化合物の発見、睡眠覚醒制御遺伝子 *sleepy* の同定を（長瀬）、JAXA 閉鎖試験とのサンプルシェアを含めて 3 回の閉鎖環境適応訓練設備での 2 週間滞在が精神心理面、血球成分に及ぼす影響を明らかにするとともに、閉鎖ストレスのマーカー候補遺伝子を DNA マイクロアレイによる発現変動から複数みいだすことに成功した（古川）。

公募研究では、破骨細胞分化因子 RANKL 発現レポーターマウスの作製に成功するとともに、宇宙で長期飼育したマウスでは骨量が著しく低下し破骨細胞による骨の破壊が亢進していることを（篠原）、過重力ストレス環境下ではセントラルメモリー T 細胞の割合が低下することを（前川）、低周波騒音による平衡感覚障害のリスク評価と閾値を決定するとともに、騒音の暴露による Ca イオンならびに *Hsp70* の上昇と、ハニカム構造を持つ遮音材と抗酸化剤の投与による予防の有効性を（大神）、閉鎖空間滞在モデルマウスでは持続的でマイルドなストレスが継続し、低栄養とともに肝機能障害を生じることを（西村）、運動歴によってエピゲノム変化が生じ後肢懸垂による筋萎縮を抑制できること、逆に筋損傷歴は不利に働くことを（河野）、人工重力と運動負荷がベッドレストによる障害を防止できることを（岩瀬）、シロイヌナズナの機械刺激受容チャンネル MCA1 が抗重力能を制御する因子であることを（古市）、概日リズムの変化に対する適応応答に GABA シグナル経路とエピジェネティックなネットワークの修飾が生じることを（明）、光反応性が大きい個人ほど内的脱同調の程度が大きいこと（北村）、などをそれぞれ重力と閉鎖環境に対して生命体が個体として有する高次恒常性・適応機構とリスク影響について明らかにした。

### **研究項目 A03 宇宙で想定される環境リスク**

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に対して、①様々な宇宙からの放射線の生物影響とリスク評価、修復機構とその破綻による遺伝子毒性を明らかにするとともに、②宇宙居住環境における微生物の変遷とリスク、これらリスク因子を克服するための対策が進展し、計画研究・公募研究が、統合的かつ戦略的に連携研究を進めている。

主な計画研究の研究成果として、同一線量の X 線照射と比較して、重粒子線（Fe イオン線）照射では

マウス骨髄細胞小核形成ならびに TNF- $\alpha$  が有意に増加し、逆に染色体異常の一つである転座の発生率は低いこと、ニンニク油に含まれる二硫化アリルの経口投与で放射線防護効果を確認し（根井）、疑似微小重力 3D クリノスタット装置に各種放射線（紫外線、X 線、重粒子線）同期照射システムを構築することができ、疑似微小重力と放射線の複合的な生物影響の探索を開始するとともに、植物の紫外線損傷を検出する系を確立（高橋）、宇宙居住の地上モデル環境となり得る医薬品製造施設では、ヒト由来の細菌、真菌が優占し、ヒト由来微生物のリスク管理が重要となること、また、疑似微小重力下においては細菌の凝集塊形成が速やかに起こるとともに細菌の遺伝子獲得能は維持される可能性を（那須）、それぞれ見出した。

公募研究では、放射線被ばく時の DNA 損傷についてヒストン H2AX のリン酸化を指標に、血中リンパ球ならびに臓器でも線量評価できること、また照射直後だけでなく数日間検出できることを明らかにし、ナノマイクロデバイスを用いた DNA 損傷検出システムを開発（中村）、DNA 損傷を可視化する GFP 融合 p53 結合タンパク質 53BP1 レポーターの遺伝子改変マウスを作製し、臓器ごとの放射線 DNA 損傷の発生頻度と修復効率、感受性の差異を明らかにする系を構築（原田）、原子間力顕微鏡を用いて DNA クラスタ一損傷部位の可視化に成功するとともに、同損傷では修復酵素の働きにより致死性の DNA 二本鎖切断が生じることを確認（井出）、腸由来のオルガノイド培養系を確立し、疑似微小重力環境あるいは地上静置環境でのサルモネラ感染の差異をトランスクリプトーム解析実施（白井）、各種重粒子線（鉄イオン、シリコンイオン、アルゴンイオン）を照射したマウスを終生飼育し、照射後に発生した病変の病理標本の解析を進め、複数の組織においてがん化が生じること（柿沼）、などをそれぞれ明らかにしてきた。

#### **B01 上記研究項目の研究を繋ぐ横断的な研究、どの項目にも属さない補完的な研究**

公募研究項目 B01 では、上記 3 つの研究項目[A01]、[A02]、[A03]を繋ぐ横断的かつ補完的な研究として、①低体温をはじめ過剰な活性酸素など極限環境が及ぼす生体影響、それら耐性機構、②高次ストレス下での社会性維持機構、③極限環境での生命維持システムの構築など、計画研究と統合的かつ戦略的な連携研究が進展した。

主な研究成果として、視床下部の正中視索部で GABA 作動性ニューロンの活性化による低体温の誘導を明らかにするとともに、同部位にデザイナー受容体を導入し薬剤投与による低体温マウスの作製に成功（ラザルス）、リンパ球の非侵襲イメージングの樹立に成功し免疫力モニターマウスを作製（三輪）、クマムシ固有タンパク質 Dsup の導入ヒト培養細胞において、活性酸素種による DNA 障害を抑制（國枝）、JAXA 閉鎖環境適応訓練設備で 2 週間滞在する閉鎖実験において、閉鎖環境ストレスに伴う表情認知能力の変化において、快表情の認知では運動有群で無群に比べてより非効率的な処理である（島田）、植物細胞装置を試作しサツマイモ茎内の水の移動は重力の低下に伴い顕著になること、その他、気温制御、ガス交換機能のモニタリングなどの装置の評価（北宅）、疑似微小重力を体験した細胞で酸化ストレスプローブが反応する様子の観察に成功するとともに、紫外線損傷によるダメージと細胞周期の相関を可視化により証明する（沢野）、などそれぞれ本領域課題と横断的かつ補完的な研究を活発に進めている。

### 3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

#### 審査結果の所見において指摘を受けた事項

##### 審査結果の所見

宇宙開発は、我が国における重要な科学研究のひとつであり、無重力・閉鎖環境・宇宙線などの宇宙環境が生命に及ぼす影響を研究する本提案の妥当性は高い。また、単にこれらの影響を個別に研究するのみでなく、可塑性・不可逆性という観点から統合的に理解して新しい高次恒常性維持と適応機構に関する理論の構築を目指す点は、複合領域の新学術領域研究として相応しい。こうした研究成果を長期高齢化社会における健康長寿推進、ストレス社会における対処法の開発へとフィードバックできることも本研究領域の魅力のひとつであるため、研究期間内に各計画研究が目指す具体的な成果を明確にしつつ、領域が目標とする学理の構築が達成できるよう、有機的な融合研究の推進を期待する。一方で、総花的な研究とならないために、領域代表者と総括班を中心とした学理構築に向けての明確なストラテジーの下、新たな生命制御機構の統合的理解に取り組むことが必要である。

##### 留意事項

- ・「宇宙」というキーワードで特徴があり、興味深い研究領域であるが、領域としての最終目標が何か、また、各計画研究がどのように連携して最終目標にアプローチするかが不明瞭であるため、明確化した上で研究を遂行すること。
- ・計画研究「重力変動や閉鎖環境による循環調節機構の変化」での物品購入の計画については、ヒアリングで十分な説明がなされなかったため、研究計画を再度検討の上、効率的な経費執行に留意されたい。
- ・計画研究「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」については、実験計画が具体性を欠き、最終年度まで設備備品費が計上されている根拠が明確でない。同一研究室内ではできるだけ統計ソフトを共有するなど、研究経費を再度検討の上、交付申請されたい。

#### 対応状況

##### 審査結果所見への対応

宇宙の極限環境として無重力への応答、ヒトを中心宇宙環境の高次恒常性への影響や宇宙滞在に伴う精神的ストレス、宇宙放射線・微生物相の変化など宇宙環境リスクなどを中心的なテーマとしてとりあげ、それらを様々な角度から包括的に取り上げて研究し、その極限状態に対して生体が有する可塑性と限界、メカニズムの理解を深めることを目標としている。その目標に向かって本領域を推進するストラテジーとして、半年近く ISS に滞在した体験を有する領域代表古川は、これらの問題を個別の問題ではなく相互に関連する問題として取り組むことが重要と考え、イニシアチブを発揮してきた。

A01、02、03 がそれぞれ総花的な研究とならないよう、領域代表と総括班を中心にして、11 の計画研究ならびに 28 の公募研究のより強い連携を模索し、横串となる横断的な共通研究目標「睡眠—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」を設定し、活発な共同研究・協力体制のもとで、新たな学理構築に向けた統合的理解に取り組んでいる（項 6. 図 6-1 参照）。

##### 留意事項への対応

- ・上記「審査結果所見への対応」での記載のごとく、アプローチを明確化して研究遂行している。
- ・ご指摘を踏まえ、効率的な経費執行を行っている。詳細は A02-1 岩崎班報告書に記載した。
- ・ご指摘の懸念に対し、対応策を講じた。詳細は A02-3 松崎班報告書に記載した。

#### 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

##### 研究項目 A01 重力応答の分子細胞基盤

###### A01-1（計画・成瀬）・細胞の重力応答のリアルタイム観察

遠心力により重力を発生させる蛍光顕微鏡システムの開発を世界に先駆けて成功。（特願2016-043814）

図4-1 遠心蛍光顕微鏡システム



###### A01-2（計画・東谷）・宇宙フライト線虫における筋量低下とカロリー制限応答

線虫のような小さく軽い生き物でも、重力は個々の細胞ごとに影響を及ぼすと考えられ、生物は微小重力環境に応じた“からだ”にTGF-β/DBL-1シグナルを介して変化することを明らかにした。

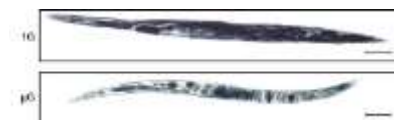


図4-2 宇宙フライト線虫

npj Microgravity (2016) 2:15022, npj Microgravity (2016) 2:16006;

河北新報; 日経産業新聞;他

###### A01-3（計画・瀬原）・神経筋接合部の維持因子活性化の検出プローブを開発

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。

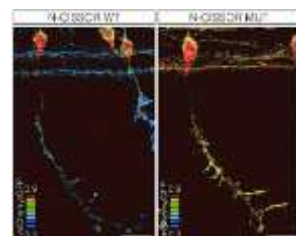


図4-3 ニューレグリンの切断検出プローブ

Scientific Reports (2016) 6:28873 (出願2016-053156)

A01（公募・茶谷）・メダカを用いた骨代謝における重力応答機構の解析  
微小重力に应答して、骨関連遺伝子と新規の遺伝子発現の上昇の発見と、国際宇宙ステーション内での蛍光顕微鏡を用いて微小重力環境へ移行してから早期に骨の細胞の遺伝子発現が変化することを示した。

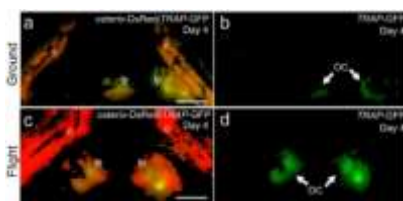


図4-4 宇宙メダカの骨芽細胞（赤）と破骨細胞（緑）

Scientific Reports (2016) 6:39545

A01（公募・川上）・視床下部摂食中枢の活動のライブイメージ化  
ゼブラフィッシュ視床下部摂食中枢の活動の可視化に成功した。今後、宇宙滞在が脳神経活動におよぼす影響を本組換え体を用いて実験可能となった。

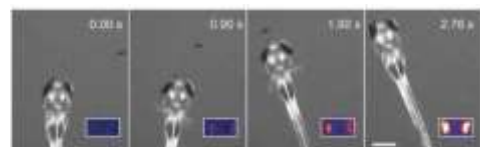


図4-5 ゼブラフィッシュ摂食中枢活動の可視化

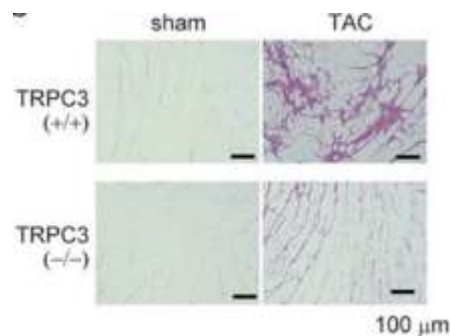
Nature Communications (2017) 8:15029

###### A01（公募・富田）・TRPC3-Nox2 機能連関による心臓の硬さ制御

圧負荷により惹起される心臓の線維化をメカノ作動性 TRPC3 チャンネルが制御することを明らかにし、運動を模倣する創薬標的となり得ることを示した。

Scientific Reports (2016) 6:39383

図4-6 圧負荷による心臓のTRPC3 依存的な線維化



##### 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）・重力負荷による脳血流量の低下

ヒトへの過重力負荷において血圧が低下することなく脳血流量が低下することを示した。

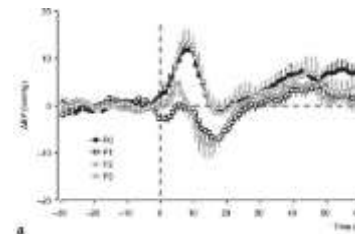
Environmental Health and Preventive Medicine (2016) 21: 186-192

###### A02-2（計画・森田）・長期宇宙飛行により前庭系を介する血圧調節機能が低下

6名の宇宙飛行士のフライト前後における前庭系を介する血圧調節機能を調べた結果、長期宇宙滞在により機能が低下しこの回復には2カ月を要することを示した。

Scientific Reports (2016) 6:33405

図4-7 宇宙飛行士のフライト前後における前庭系-血圧調節機能の変化



A02-2 (計画・森田班 岩崎)・noise-GVSによる起立耐性、平衡機能の改善

前庭系を体表から微弱な電流で刺激する noise-GVS は両側前庭障害患者の平衡機能障害を改善した。

Scientific Reports (2016) 6:37575

A02-4 (計画・長瀬)・睡眠制御への薬理的介入の基礎研究

モルヒナン骨格でありながらオピオイド活性を示さず、オレキシン I 型受容体に対して選択的拮抗薬リード化合物の発見。



図4-8 新規 OX1R 選択的拮抗薬の開発

J. Med. Chem. (2017) 60:1018-1040

A02-4 (計画・長瀬班 柳沢・船戸)・睡眠覚醒制御遺伝子 Sleepy の同定  
新規睡眠覚醒制御遺伝子 Sleepy の同定に成功し、同タンパク質が SIK3 というリン酸化酵素であることを明らかにした。



図4-9 SIK3 はノンレム睡眠の必要量を決定する

Nature (2016) 539:378-383

A02 (公募・大神)・低周波騒音 LFN による平衡感覚障害のリスク評価

マウスを対象に、閉鎖空間で LFN (100 Hz) の1ヶ月間の曝露実験を実施した。その結果、70 dB で平衡感覚障害が誘発されることを示した。

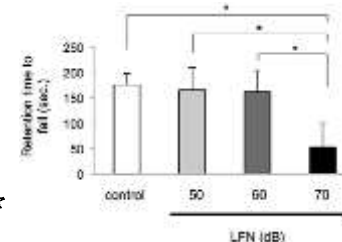


図4-10 70dB 曝露による平衡感覚障害

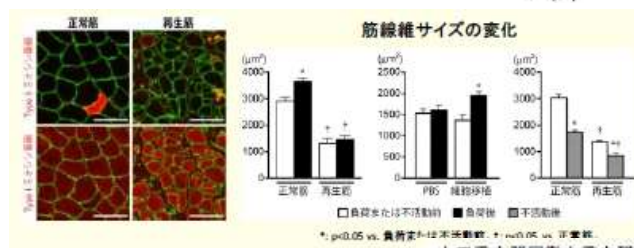
Front. Behav. Neurosci. (2017) 11:30

A02 (公募・河野)・筋損傷歴の影響

マウスを用いて損傷後に再生した筋は肥大しにくいものの萎縮は起こることを示した。

Am. J. Physiol. Cell Physiol. (2017) 312:C233-C243

図4-11 損傷後に再生した筋は肥大しにくい



A02 (公募・篠原)・微小重力による骨量の低下

微小重力環境で飼育したマウスでは、1G の人工重力環境で飼育したマウスと比較して、著しい骨量低下が認められた。

プレスリリース [http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/20161205\\_mouse.html](http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/20161205_mouse.html)

図4-12 宇宙微小重力飼育による骨量低下



### 研究項目 A03 宇宙で想定される環境リスク

A03-1 (計画・根井)・放射線照射による染色体異常における慢性的な拘束ストレス

放射線照射と心理ストレスとの複合作用を調べる目的で、慢性的な拘束ストレスの有無と放射線照射による染色体異常の発生頻度を調べたところ、X線照射の条件ではストレスによる複合作用はみられなかった。

Mutation Research (2017) 813: 18-26

A03-2 (計画・高橋)・疑似微小重力下における各種放射線同期照射システムを構築

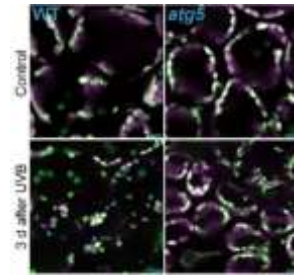
3D クリノスタットを用いて、群馬大学における重粒子線がん治療の炭素線加速器および呼吸同期照射システムと組合せて、炭素線同期照射システムを開発した。

A03-2 (計画・高橋班 日出間)・紫外線照射による損傷葉緑体のオートファジーによる除去

植物は紫外線により損傷した葉緑体をオートファジー機構により除去すること、また、オートファジーの欠損変異体では紫外線に感受性となることを示した。

Plant Cell (2017) 29:377-394

図4-13 紫外線照射による損傷葉緑体の除去



A03-3 (計画・那須班 杉田)・皮膚常在真菌の多様性解析

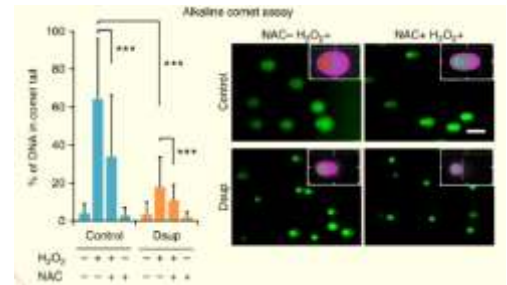
皮膚常在真菌の多様性を解析するにあたり有用な遺伝子間スペーサー領域(IGS)の配列解析では、Malassezia属の一部の真菌を識別することが難しいことを明らかとし、IGS以外の領域の使用を提案した。

Mycopathologia (2016) 181:839-842

B01 (公募・國枝)・極限環境耐性に必須な遺伝子の同定

クマシの放射線耐性メカニズムについて、固有のタンパク質 Dsup による DNA 保護機構を解明した。ヒト培養細胞に Dsup を導入することで活性酸素種による DNA 障害を抑制することを見出した。

図4-14 Dsup 組換えヒト細胞はDNA酸化損傷を抑制する



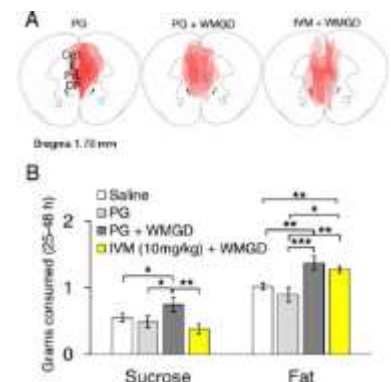
Nature Communications (2016) 7:12808

B01 (公募・ラザルス)・寝不足は肥満のもと、レム睡眠が関係

レム睡眠が少ないとショ糖や脂質を過剰に摂取することをマウスの実験により証明するとともに、この現象に前頭前皮質の働きが関与する可能性を示唆した。

eLife (2016) 5:e20269; 朝日新聞 2017. 1. 16

図4-15 前頭前皮質の働きを抑えた際にみられるレム睡眠消失影響を回復





## 5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

### 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

##### A01-2 (東谷)

- ▲ Momma K, Homma T, Isaka R, Sudevan S, \*Higashitani A. Heat-induced calcium leakage causes mitochondrial damage in *Caenorhabditis elegans* body-wall muscles. *Genetics*. 2017 *in press*
- ▲ Harada S, Hashizume T, Nemoto K, Shao Z, Higashitani N, Etheridge T, Szewczyk NJ, Fukui K, Higashibata A, \*Higashitani A. Fluid dynamics alter *Caenorhabditis elegans* body length via TGF-β/DBL-1 neuromuscular signaling. *npj Microgravity*. 2016, 2:16006
- ▲ Higashibata A, Hashizume T, Nemoto K, Higashitani N, Etheridge T, Mori C, Harada S, Sugimoto T, Szewczyk NJ, Baba SA, Mogami Y, Fukui K, \*Higashitani A. Microgravity elicits reproducible alterations in cytoskeletal and metabolic gene and protein expression in space-flown *Caenorhabditis elegans*. *npj Microgravity*. 2016, 2:15022

##### A01-3 (瀬原)

- ◎▲ Tsumagari K, Shirakabe K, Ogura M, Sato F, Ishihama Y, \*Sehara-Fujisawa A. Secretome analysis to elucidate metalloprotease-dependent ectodomain shedding of glycoproteins during neuronal differentiation. *Gene to Cells*. 2017, 22: 237-244
- ◎▲ Kamezaki A, ato F, Aoki K, Asakawa K, Kawakami K, Matsuzaki F, \*Sehara-Fujisawa A. Visualization of Neuregulin 1 ectodomain shedding reveals its local processing *in vitro* and *in vivo*. *Scientific Reports*. 2016, 6:28873
- ▲ Tokumasu Y, Iida A, Wang Z, Ansai S, Kinoshita M, \*Sehara-Fujisawa A. ADAM12-deficient zebrafish exhibit retardation in body growth at the juvenile stage without developmental defects. *Development Growth & Differentiation*. 2016, 58:409-421

##### A01 公 (秋山)

- ▲ Akiyama N, Takizawa N, Miyauchi M, Yanai H, Tateishi R, Shinzawa M, Yoshinaga R, Kurihara M, Demizu Y, Yasuda H, Yagi S, Wu G, Matsumoto M, Sakamoto R, Yoshida N, Penninger JM, Kobayashi Y, Inoue J, \*Akiyama T. Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells expressing autoimmune regulator. *Journal of Experimental Medicine*. 2016, 213:1441-1458

##### A01 公 (越智)

- Takarada T, Xu C, Ochi H, 他 16 名. Bone resorption is regulated by circadian clock in osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017, 32: 872-881

##### A01 公 (茶谷)

- ▲ Chatani M, Morimoto H, Takeyama K, Mantoku A, Tanigawa N, Kubota K, Suzuki H, Uchida S, Tanigaki F, Shirakawa M, Gusev O, Sychev V, Takano Y, Itoh T, \*Kudo A. Acute transcriptional up-regulation specific to osteoblasts/osteoclasts in medaka fish immediately after exposure to microgravity. *Scientific Reports*. 2016 6:39545

##### A01 公 (川上)

- ▲ Muto A, Lal P, Ailani D, Abe G, Itoh M, \*Kawakami K. Activation of the hypothalamic feeding centre upon visual prey detection. *Nature Communications*. 2017, 8:15029

##### A01 公 (富田)

- ▲ Numaga-Tomita T, Kitajima N, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, \*Nishida M. TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Scientific Reports*. 2016, 6:39383
- ▲ Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, \*Nishida M. TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. *Scientific Reports* 2016, 6:37001

#### 研究項目 A02 宇宙滞在の高次恒常性への影響

##### A02-1 (岩崎)

1. ▲Ogawa Y, Yanagida R, Ueda K, Aoki K, \*Iwasaki K. The relationship between widespread changes in gravity and cerebral blood flow. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2016, 21:186-192

#### A02-2 (森田)

1. ▲Kawao N, Morita H, Obata K, Tatsumi K, \*Kaji H. Role of follistatin in muscle and bone alterations by gravity change in mice. *Journal of Cellular Physiology*. 2017, in press
2. ▲\*Morita H, Yamaguchi A, Shiba D, Shirakawa M, Takahashi S. Impact of a simulated gravity load for atmospheric reentry—10 g for 2 minutes—on conscious mouse. *Journal of Physiological Sciences*. 2017, in press
3. ▲\*Iwasaki S, Karino S, Kamogashira T, Togo F, Fujimoto C, Yamamoto Y, Yamasoba T. Effect of noisy galvanic vestibular stimulation on ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration. *Frontiers in Neurology*. 2017 8:26
4. ▲Fujimoto C, Yamamoto Y, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Uemura Y, Togo F, Yamasoba T, \*Iwasaki S. Noisy galvanic vestibular stimulation induces a sustained improvement in body balance in elderly adults. *Scientific Reports*. 2016, 6:37575
5. ▲Shimode T, Kawao N, Tamura Y, Morita H, \*Kaji H. Novel roles of FKBP5 in muscle alteration induced by gravity change in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016, 479: 602-606
6. ▲Kawao N, Morita H, Obata K, Tamura Y, Okumoto K, \*Kaji H. The vestibular system is critical for the changes in muscle and bone induced by hypergravity. *Physiological Reports*. 2016, 4:e12979
7. ▲\*Morita H, Abe C, Tanaka K. Long-term exposure to microgravity impairs vestibulo-cardiovascular reflex. *Scientific Reports*. 2016, 6:33405

#### A02-4 (長瀬)

1. Irukayama-Tomobe Y, 他 12 名, Nagase H, \*Yanagisawa M. Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2017, in press
2. ▲Tsuneoka Y, Tsukahara S, Yoshida S, Takase K, Oda S, Kuroda M, \*Funato H. Moxd1 is a marker for sexual dimorphism in the medial preoptic area, bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdala. *Frontiers Neuroanatomy*. 2017, 11:26
3. ◎▲\*Nagase H, 他 14 名, Yanagisawa M. Design and synthesis of potent and highly selective orexin 1 receptor antagonists with a morphinan skeleton and their pharmacologies. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, 60:1018-1040
4. ▲\*Funato H, 他 36 名, \*Yanagisawa M. Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature*. 2016, 539:378-383
5. ▲Hossain MS, 他 18 名, \*Funato H, \*Yanagisawa M. Identification of mutations through dominant screening for obesity using C57BL/6 substrains. *Scientific Reports*. 2016, 6:32453

#### A02 公 (篠原)

1. Ohmae S, Noma N, Toyomoto M, Shinohara M, Takeiri M, Fuji H, Takemoto K, Iwaisako K, Fujita T, Takeda N, Kawatani M, Aoyama M, Hagiwara M, Ishihama Y, \*Asagiri M. Actin-binding protein coronin 1A controls osteoclastic bone resorption by regulating lysosomal secretion of cathepsin K. *Scientific Reports*. 2017, 7:41710
2. Koda N, Sato T, Shinohara M, Ichinose S, Ito Y, Nakamichi R, Kayama T, Kataoka K, Suzuki H, Moriyama K, \*Asahara H. Mohawk transcription factor regulates homeostasis of the periodontal ligament. *Development*. 2017, 144:313-320
3. Suzuki H, Ito Y, Shinohara M, Yamashita S, Ichinose S, Kishida A, Oyaizu T, Kayama T, Nakamichi R, Koda N, Yagishita K, Lotz MK, Okawa A, \*Asahara H. Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotropic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2016, 113:7840-7845

#### A02 公 (前川)

1. ▲Asano T, Wu Z, Srinontong P, Ikeda I, Nagano I, Morita H, \*Maekawa Y. Non-encapsulated *Trichinella pseudospiralis* infection impairs follicular helper T cell differentiation with subclass-selective decreases in antibody responses. *Infection and Immunity*. 2016, 84(12):3550-3556
2. ▲Furukawa T, Ishifune C, Tsukumo S, Hozumi K, Maekawa Y, Matsui N, Kaji R, \*Yasutomo K. Transmission of survival signals through Delta-like 1 on activated CD4<sup>+</sup> T cells. *Scientific Reports*. 2016, 6:33692

#### A02 公 (大神)

1. ▲Yajima I, Kumasaka MY, Iida M, Osino R, Tanihata H, Al Hossain A MM, Ohgami N, \*Kato M. Arsenic-mediated hyperpigmented skin via NF-kappa B/Endothelin1 signaling in an originally developed hairless mouse model. *Archives of Toxicology*. 2017, in press
2. ▲Konishi H, Ohgami N, Matsushita A, Kondo Y, Aoyama Y, Kobayashi M, Nagai T, Ugawa S, Yamada K, Kato M, Kiyama H. Exposure to diphtheria toxin during the juvenile period impairs both inner and outer hair cells in 57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2017, 351:15-23
3. ◎▲Ohgami N, Oshino R, Ninomiya H, Li X, Kato M, Yajima I, \*Kato M. Risk assessment of neonatal exposure to low frequency noise based on balance in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017, 11: 30
4. ▲大神信孝、押野玲奈、二宮裕将、李香、加藤昌志. 物理的環境ストレスが誘発する内耳障害、*日本衛生学雑誌*. 2017, 72(1):38-42
5. ◎▲Ohgami N, Yajima I, Iida M, Li X, Oshino R, Kumasaka MY, \*Kato M. Manganese-mediated acceleration of age-related hearing loss in mice. *Scientific Reports*. 2016, 6:36306

#### A02 公 (河野)

1. ▲\*Kawano F<sup>1</sup>, Ono Y<sup>1</sup>, Fujita R, Watanabe A, Masuzawa R, Shibata K, Hasegawa S, Nakata K, and Nakai N. (equally contributed authors) Prenatal myonuclei play a crucial role for skeletal muscle hypertrophy in rodents. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017, 312:C233-C243
2. ▲Kawao N, Morita H, Obata K, Tamura Y, Okumoto K, \*Kaji H. The vestibular system is critical for the changes in muscle and bone induced by hypergravity. *Physiological Reports*. 2016, 4 (19), e12979

#### A-02 公 (岩瀬)

1. Wakita Y, Hamano K, Izumi J, Usami J, Kitagawa W, Yamamoto S, Ibuki E, Iwase S, Maekawa M. Effect of left ventricular diastolic dysfunction on the onset of vaso-vagal syncope. *The Autonomic Nervous System*. 2016, 53:41-47
2. \*Eckberg DL, Diedrich A, Cooke WH, Biaggioni I, Buckey JC Jr, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Mano T, Iwase S, Baisch FJ, Levine BD, Adams-Huet B, Robertson D, Blomqvist CG. Respiratory modulation of human autonomic function. Long-term neuroplasticity in space. *Journal of Physiology*. 2016, 594(19):5629-5646
3. \*Eckberg DL, Cooke WH, Diedrich A, Biaggioni I, Buckey JC Jr, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Mano T, Iwase S, Baisch FJ, Levine BD, Adams-Huet B, Robertson D, Blomqvist CG. Respiratory modulation of human autonomic function on Earth. 2016, *Journal of Physiology*. 594(19):5611-5627

#### A-02 公 (明)

1. Azzi A, Evans JA, Leise T, Myung J, Takumi T, Davidson AJ, \*Brown SA. Network dynamics mediate circadian clock plasticity. *Neuron*. 93:441-450

### 研究項目 A03 宇宙で想定される環境リスク

#### A-03-1 (根井)

1. ▲Katsube T, Wang B, Tanaka K, Ninomiya Y, Varès G, Kawagoshi T, Shiomi N, Kubota Y, Liu Q, Morita A, Nakajima T, \*Nenoi M. Effects of chronic restraint-induced stress on radiation-induced chromosomal aberrations in mouse splenocytes. *Mutation Research*. 2017, 813:18-26

#### A-03-2 (高橋)

1. ▲Ikeda H, Souda H, Puspitasari A, Held KD, Hidema J, Nikawa T, Yoshida Y, Kanai T, \*Takahashi A. Development and performance evaluation of a three-dimensional clinostat synchronized heavy-ion irradiation system. *Life Science Space Research*. 2017, 12:51-60
2. ▲\*Izumi M, Ishida H, Nakamura S and Hidema J. Entire photodamaged chloroplasts are transported to the central vacuole by autophagy. *Plant Cell*. 2017, 29:377-394
3. ▲Ikeda H, Souda H, Puspitasari A, Held KD, Hidema J, Nikawa T, Yoshida Y, Kanai T, \*Takahashi A. A new system for three-dimensional clinostat synchronized x-irradiation with a high-speed shutter for space radiation research. *Biological Science in Space*. 2016, 30:8-16

#### A-03-3 (那須)

1. ▲Satoh K, Yamazaki T, Nakayama T, Umeda Y, Alshahni MM, Makimura M, Makimura K. Characterization of fungi isolated from the equipment used in the International Space Station or Space Shuttle Microbiology and Immunology, 2016, 60(5) 295-302
2. ▲Sugita T, Yamazaki T, Makimura K, Cho O, Yamada S, Ohshima H, Mukai C. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. *Medical Mycology* 2016, 54:232-239

#### A-03 公 (中村)

1. ▲ Nakamura AJ, Suzuki M, Redon CE, Kuwahara Y, Yamashiro H, Abe Y, Takahashi S, Fukuda T, Isogai E, Bonner WM, Fukumoto M. The causal relation between DNA damage induction in bovine lymphocytes and the Fukushima nuclear power plant accident. *Radiation Research*. 2017 in press

#### A-03 公 (原田)

1. ◎▲Yeom CJ, Zeng L, Goto Y, Morinibu A, Zhu Y, Shinomiya K, Kobayashi M, Itasaka S, Yoshimura M, HurCG, Kakeya H, Hammond EM, Hiraoka M, \*Harada H. LY6E: a conductor of malignant tumor growth through modulation of the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 axis. *Oncotarget*. 2016, 11670

#### A-03 公 (井出)

- 1 ▲ Zhang Y, Matsuzaka T, Yano H, Furuta Y, Nakano T, Ishikawa K, Fukuyo M, Takahashi N, Suzuki Y, Sugano S, Idc H, \*Kobayashi I. Restriction glycosylases: involvement of endonuclease activities in the restriction process. *Nucleic Acids Research*. 2017, 45: 1392-1403

### 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

#### B-01 公 (ラザルス)

1. ▲ Oishi Y, Takata Y, Taguchi Y, Kohtoh S, Urade Y, \*Lazarus M. Polygraphic recording procedure for measuring sleep in mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2016, 107: e53678

#### B-01 公 (國枝)

1. ▲ Hashimoto T, Horikawa DD, Saito Y, Kuwahara H, Kozuka-Hata H, Shin-I T, Minakuchi Y, Ohishi K, Motoyama A, Aizu T, Enomoto A, Kondo K, Tanaka S, Hara Y, Koshikawa S, Sagara H, Miura T, Yokobori S,

- Miyagawa K, Suzuki Y, Kubo T, Oyama M, Kohara Y, Fujiyama A, Arakawa K, Katayama T, Toyoda A, \*Kunieda T. Extremotolerant tardigrade genome and improved radiotolerance of human cultured cells by tardigrade-unique protein. *Nature Communications*. 2016, 7: 12808
2. ▲Ito M, Saigo T, Abe W, Kubo T, \*Kunieda T. Establishment of an isogenic strain of the desiccation-sensitive tardigrade *Isohypsibius myrops* (*Parachela, eutardigrada*) and its life history traits. *Zoological Journal of the Linnean Society*. 2016, 178: 863-870

#### B01-公 (三輪)

1. ©Zenkoh J, Gerelchuluun A, Wang Y, Miwa Y, Ohno T, Tsuboi K, The abscopal effect induced by in situ-irradiated peripheral tumor cells in a murine GL261 brain tumor model, TCR, Vol 6, No 1 (February 2017)

他 36 件

#### 総説

1. ▲Saaya FM, Katsube T, Xie Y, Tanaka K, Fujita K, Wang B. Research and development of radioprotective agents: A mini-review, *International Journal of Radiology*. 2017 in press
2. \*Asaoka Y, Nishina H, Furutani-Seiki M. YAP is essential for 3D organogenesis withstanding gravity. *Development, Growth and Differentiation*. 2017, 59: 52-58
3. \*Kawakami K, Asakawa K, Muto A, Wada H. Tol2-mediated transgenesis, gene trapping, enhancer trapping, and Gal4-UAS system. *Methods in Cell Biology*. 2016, 135:19-37

他 48 件

#### 著書

1. 筋衛星細胞活性化による骨格筋再生, 瀬原淳子, The Lipid (三省堂), Vol27 No.1, 55-60 (2016)
2. 季刊 特集 Space Medicine 「腎と骨代謝」 二川健、Vol 30 (2) 165-240 (2017)

他 5 件

#### <主な学会発表>

##### 国際学会:

1. Harada S, Hashizume T, Nemoto K, Shao Z, Higashitani N, Etheridge T, Szewczyk NJ, Fukui K, Higashibata A, \*Higashitani A. Neuromuscular signaling via TGF-β/DBL-1 acts to alter body physique in response to environmental conditions” *11th Asian Microgravity Symposium 2016 (AMS2016)*, 2016, Oct. 25-29., Sapporo, Japan., (招待講演)
2. \*Hidema J, Takahashi S, Miura K, Izumi M, Teranishi M. Identification of putative organelle targeting sequences of triple-targeted CPD photolyase protein of rice plant. *Plant Genome Stability and Change 2016*. July 7-10. Kanagawa Japan. (招待講演)
3. Katsube T, Wang B, Tanaka K, Ninomiya Y, Varès G, Kawagoshi T, Shiomi N, Kubota Y, Liu Q, Morita A, Nakajima T, \*Nenoi M. Effects of chronic restraint-induced stress on radiation-induced chromosomal aberrations in mouse splenocytes, *Workshop of Radiation Medicine and Protection*, Tianjin, China, 2016, Sep. 10.
4. Furutani-Seiki M. YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *EMBO Symposia, Organoids: Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture*, 2016, Oct. 13-15., Heidelberg, Germany. (招待講演)
5. Kamezaki A, Sato F, Aoki K, Asakawa K, Kawakami K, Sehara-Fujisawa A. Development of a probe to monitor ectodomain shedding of Neureglin 1 in vitro and in vivo. *International FishMed Conference on Zebrafish Research 2016*, 2016, Mar. 18-19, Warsaw Poland.
6. Ide H, Sebata T, Kuboyama M, Xu X, Nakano T, Salem A, Shoukamy M, Hirayama R, Uzawa A. Induction of DNA-protein cross-links by ionizing radiation and their repair in cells, *14th International Workshop on Radiation Damage to DNA*, 2016, Mar. 20-23, Melbourne, Australia.
7. Nishimura D, Sakai H, Sato T, Sato F, Nishimura S, Toyama-Sorimachi N, Bartsch JW, Sehara-Fujisawa A. Role of ADAM8 in elimination of injured muscle fibers prior to skeletal muscle regeneration, *44th European Muscle Conference*, 2015, Sep. 21-25, Warsaw Poland.

他 39 件

##### 国内学会:

1. 深層学習を用いたマウスの睡眠ステージ分析, 情報処理学会 第 79 回全国大会, 山部 剛士, 佐藤 牧人, 塩川 浩昭, 柳沢 正史, 北川 博之, 2017 年 3 月 16 日~3 月 18 日
2. 閉鎖環境ストレス下におけるストレス対処力の指標としての SOC (Sense of Coherence)連続測定の試み”, 第 62 回日本宇宙航空環境医学会大会, 笹原 信一郎, 2016 年 10 月 13 日-15 日, 愛知医科大学 (長久手市)
3. 閉鎖環境ストレス下における NIRS (光トポグラフィ) 測定の試み, 笹原 信一郎, 第 26 回体力・栄養・免疫学会大会, 2016/8/27-28, 長崎大学 (長崎県長崎市)
4. メダカは微小重力環境にどのような影響を受け、適応したのか, 茶谷 昌宏, 宇宙生物科学会第 30 回大会 (2016 年 10 月 14 日 愛知医科大学)

他 39 件

## 〈主な特許出願〉

### A01-1 (成瀬)

成瀬恵治、森松賢順、高橋賢 「遠心顕微鏡」：特願 2016-043814 (2016)

### A01-3 (瀬原) A01 公 (川上)

瀬原淳子、亀崎青沙、佐藤文規、青木一洋、川上浩一 「膜型ニューレグリンのエクトドメインシエディング可視化プローブ」：特願 2016-053156 (2016)

## 公開シンポジウム等の状況

- ・2015-10-06 新学術研究領域「宇宙に生きる」キックオフ・ミーティング,東京、130名
  - ・2017-03-09 International Symposium on LIVING IN SPACE 2017(国際シンポジウム) 東京、180名
- 他 7件

## 新聞・報道

- ・宇宙でも微生物リスクへの対策を (A03 分担者：楨村浩一) Medical Tribune;50(2):13、2017年1月
  - ・メダカ宇宙実験 (公 A01：茶谷昌宏) スミソニアン・マガジン、2017年1月16日 (海外報道)  
<http://www.smithsonianmag.com/smart-news/fish-dont-do-so-well-space-180961817/>
  - ・食欲の衝動—視覚とつながる神経回路(公 A01 代表：川上浩一)、毎日新聞電子版、2017年4月20日
  - ・宇宙飛行士の約半数に「視力の変化」-日本大学 岩崎賢一教授に聞く (A02-1 代表：岩崎賢一)  
[DSPACE](https://www.mitsubishielectric.co.jp/me/dspace/column/c1607_2.html)、コラム 読む宇宙旅行 2016年7月21日  
[https://www.mitsubishielectric.co.jp/me/dspace/column/c1607\\_2.html](https://www.mitsubishielectric.co.jp/me/dspace/column/c1607_2.html)
- 他 101件 (同一案件の多数報道を含む)

## 受賞

- ・Scientific Dream Award., The 6th International Society of Radiation Neurobiology Conference (Nagasaki, Feb 2016) Takahashi A, Hidema J, Nikawa T, Yoshida Y, Souda H, Kanai T, Equipment development to analyze the biological effect of radiation on microgravity.
  - ・ANZBMS 2016 Travel Award 茶谷昌宏 “c-fms トランスジェニックメダカと c-fms ノックアウトメダカの駆使により明らかになった生体内破骨前駆細胞の動態” 第34回日本骨代謝学会 学術集会・第3回アジア太平洋骨代謝会議、大阪国際会議場、2016年7月20～23日
- 他 13件

## 領域ホームページ

- ・「宇宙に生きる」ホームページ：<http://living-in-space.jp/>

2015年6月の採択決定直後から領域ホームページ準備を開始し、8月1日に日本語版を開設して領域全体および11の計画研究班の研究概要を紹介した。2016年3月には全ページの英語版を追加し、2016年4月に採択された28の公募班各々の紹介ページを追加した。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おり、また「一般の皆様へ」ページとして研究概要を分かりやすく説明している。また、キックオフ・ミーティング、国際シンポジウムなどの募集、参加者登録にも活用している。



## 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

生命体は、細胞から組織・器官、より高次の個体として階層的に捉えることができる。なかでも、細胞から組織・器官のレベルでは、特に重力変化に伴う力学的メカノストレスによる影響を課題とする研究項目[A01]を、より高次のレベルでは重力に加えて閉鎖環境による影響を課題とする研究項目[A02]を、宇宙・閉鎖環境によるリスク、宇宙放射線被ばくと微生物変遷を課題とする研究項目[A03]を、縦串の3本の柱として連携、組織化してきた。

[A01] 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[A01-1] 細胞、[A01-2] 神経—筋の細胞間、[A01-3] 筋や腱組織のそれぞれメカノセンシング機構から適応応答、発達制御、長期無重力や加齢による萎縮・破綻に至る仕組みついて、バイオイメーjingグやトランスクリプトーム、プロテオームなど先端手法を用いて解析を進めている。

[A02] 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として、重力と閉鎖環境に対する[A02-1] 循環系、[A02-2] 前庭系、[A02-3] 精神・自律神経系、[A02-4] 睡眠・覚醒、[A02-5] 統合的理解のそれぞれを、宇宙飛行士をはじめとしたヒトを主に研究対象として、生理学的データ、生化学的データはもとより、遺伝子発現、エピゲノム解析、さらにはメンタルストレスに対する新たな客観的な評価分析法を開発するなど、基礎医学的な解析を中心に実施している。また、JAXA が有する長期閉鎖環境適応訓練設備を当該計画研究グループが中心になって共同研究を展開している。

[A03] 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、[A03-1] 宇宙放射線のなかでも特に単位面積当たりとしては少ないが、高いエネルギーを付与する重粒子放射線（低フルエンス粒子放射線）、[A03-2] 重力変化と宇宙放射線との複合作用、太陽紫外線を含む様々な宇宙放射線、[A03-3] 無重力に伴うバイオフィーム形成や遺伝子伝播を含めた微生物間相互作用への影響についてそれぞれ評価・分析するとともに、リスク対策方法の開発を展開している。

これら縦串に加えて平成28年度からは公募研究28班が参画し全39班が、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」を導入し、総花的になることなく実質的な連携・共同研究が推進できる組織にした（図6-1）。



図6-1 「宇宙に生きる」計画研究11班と公募研究28班で取組む研究内容と推進体制

### 領域内研究連携状況

具体的な領域内連携状況として、

A01 京都大(瀬原) ⇔ A03 群馬大(高橋)、公 A03 京大(原田、小林)：ゼブラフィッシュの骨格筋その他の組織に対する放射線照射の影響

A01 京都大(瀬原) ⇔ A01 岡山大(成瀬)：細胞伸展装置を用いた、筋細胞の遺伝子発現に対するメカノストレスの影響

A01 京都大(瀬原) ⇔ 公 A01 国立遺伝学研究所(川上)、A02 筑波大(村谷)：宇宙滞在の脳内遺伝子発現に対する影響とそのトランスクリプトーム解析

公 A01 徳島大(二川) ⇔ A01 東北大(東谷)：萎縮筋のプロテオーム解析

公 A01 徳島大(二川) ⇔ 公 A01 名古屋大(小林)：萎縮筋のカルシウムシグナル解析

公 A01 徳島大(二川) ⇔ A01 群馬大(高橋)：放射線と模擬微小重力の筋への複合的効果

公 A01 国立遺伝学研究所(川上) ⇔ A01 京都大(瀬原)：宇宙環境において変動するゼブラフィッシュ遺伝子の遺伝学的解析

公 A01 早稲田大(本田) ⇔ A01 東北大(東谷)：宇宙滞在線虫のプロテオーム解析

A02 筑波大(長瀬) ⇔ A02 JAXA(古川)：長期間閉鎖環境（宇宙居住環境模擬）におけるストレス蓄積によるヒトの睡眠の変化に関する研究

A03 放医研(藤森) ⇔ A03 群馬大(高橋)：宇宙放射線に対する哺乳動物細胞のゲノム可塑性に重力が及ぼす影響

A03 放医研(藤森) ⇔ 東大(秋山)：放射線急性被ばくによるマウス胸腺リンパ腫の発生メカニズム研究

A02 日大(岩崎) ⇔ A02 JAXA(古川)：閉鎖環境曝露による循環調節機能の変化

A02 日大(岩崎) ⇔ A02 筑波大(松崎)：課題負荷による脳循環の反応\_局所脳循環の反応と全般的脳循環の反応との差異

A02 JAXA(古川) ⇔ A02 筑波大(松崎)、筑波大(長瀬)、日大(岩崎)、大阪大谷大(那須)、福井大子どものこころの発達研究センター(島田)：閉鎖環境ストレスが生体に及ぼす複合的な影響評価

公 A02 東京医科歯科大(篠原) ⇔ 公 A02 筑波大(高橋智)：マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的評価

公 A02 自治医大(西村) ⇔ 公 B01 理研(沢野)：腭臓透明化による腭β細胞と血管の関係の解析

A03 群馬大(高橋) ⇔ A03 放医研(藤森)：ゲノム不安定性を指標として微小重力と重粒子線の複合効果

A03 群馬大(高橋) ⇔ A01 京都大(瀬原)：ゼブラフィッシュへの低線量・低線量率放射線照射の影響

A03 群馬大(高橋) ⇔ A02 筑波大(村谷)：3D クリノスタット同期照射システムを用いた遺伝子解析、Duplex Sequencing による DNA 変異解析

A03 群馬大(高橋) ⇔ A01 岡山大(成瀬)、公 B01 理研(沢野)：3D クリノスタット搭載顕微鏡の作製

A03 群馬大(高橋) ⇔ 公 A03 京都大(原田)：生体内微小環境による重粒子線誘導 DNA 損傷の解析

A03 群馬大(高橋) ⇔ 公 A03 広島大(井出)：微小重力環境における細胞培養

A03 群馬大(高橋) ⇔ 公 B01 大阪府立大(北宅)：宇宙空間における植物育成障害とその課題克服

A03 群馬大(高橋) ⇔ 公 B01 大阪府立大(北宅)、公 A02 名古屋経済大(古市)：微小重力、宇宙放射線、閉鎖空間における植物育成に関する研究

A03 群馬大(高橋) ⇔ 公 A01 徳島大(二川)：3D クリノスタットによる放射線同期照射装置の開発

A03 群馬大(高橋) ⇔ 公 B01 理研(沢野)：蛍光イメージング技術を用いた疑似微小重力・放射線が与える影響

A03 大阪大谷大(那須) ⇔ 公 B01 大阪府大(北宅)：閉鎖型植物生育システムにおける微生物叢の網羅的解析

公 A03 茨城大(中村) ⇔ A03 群馬大(高橋)：3D クリノスタット同期照射システムを用いた DNA 損傷動態・老化反応の解析

公 A03 茨城大(中村) ⇔ 公 A02 名古屋大(大神)：低周波環境下における内耳細胞の DNA 損傷動態・細胞老化応答の解析

公 A03 茨城大(中村) ⇔ 公 B01 理研(沢野)：蛍光標識細胞を用いた重粒子放射線および低線量率放射線被ばく後の細胞応答解析

以上、本領域研究者が実施した宇宙実験サンプル・データの研究者間でのシェア、定期的な班会議等での研究成果の情報共有を積極的に行うとともに、JAXA の閉鎖環境適応訓練設備の共同利用、トランスクリプトーム・プロテオームの受託解析など、公募班を含めた全研究計画に対する支援を積極的に実施している。

## 7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

### **若手研究者の育成とネットワークの構築**

（1）平成28年3月の総括会議にて、次世代を担う若手研究者のネットワーク構築を目的として、「宇宙に生きる」の若手の会が設立された。同会主催の「夏合宿」（平成28年8月22日～3日）では、JAXAの閉鎖施設見学、古川代表のトークセッション(1日目)や、研究交流発表会(2日目)を通し、次世代を担う若手研究者のネットワークを構築した。平成29年の夏合宿は、長野県、松本で行う予定である。

また、この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が形成され、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（平成28年10月19～20日、場所：大阪大学中之島センター）。

（2）平成29年3月9日の「宇宙に生きる」国際シンポジウムでは、計画研究ならびに公募研究の各班に所属し、研究に参画している留学生等の参加を支援し、総括班活動の一環として本領域の次世代を担う海外からの若手研究者の育成に取り組んだ。

（3）平成29年3月10日の成果報告会においては、若手研究者自身による成果発表の機会を設け、19名が発表を行った。

### **海外学術活動支援**

学術領域研究助成基金助成金、国際活動支援班の支援で、若手研究者を海外へ派遣し、国外の研究機関や大学との研究・学術交流を行い、実質的な国際共同研究の推進に努めた。

（平成27年度に2名(米国)、平成28年度に4名（米国3名、オーストリア1名）



## 8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班が中心となって下記設備の有効利用、戦略的かつ効果的な連携研究の推進・支援を実施している。

### JAXA 閉鎖環境適応訓練設備の利用

平成 27～28 年度にかけて同設備を用いて、これまでに 8 名が 2 週間滞在する実験を 4 回実施してきた。本科研費で実施したものは 3 回目（平成 28 年 12 月 2 日～15 日）の 1 回であるが、残り 3 回は JAXA が実施した実験のサンプルの一部を提供により、領域内での活発な共同研究と詳細な解析を進めることができた。本実験を進める上では、被験者への謝金はじめ施設の運用経費など高額な予算を要する。一方で、閉鎖環境ストレスの生体影響を正しく評価するには、実験の反復、再現性の確認が求められ、複数回の実験の実施が不可欠であり、JAXA が行った実験サンプルの一部提供は非常に有効かつ効果的に活用することができている。

### ヒト用遠心人工重力負荷装置の利用

A02-1 岩崎らは、日本大学医学部が有する遠心人工重力負荷装置（同医学部設備）とティルトベッドを利用した可変重力実験と、上記 JAXA 閉鎖環境適応訓練設備を利用した実験を行う上で、初年度に主要測定機 2 セットを購入し、つくばと日本大学で並行して測定ができるようにセットアップして、重力変化と閉鎖環境という異なる外部環境ストレスの生体影響を正確に解析・評価できる運用体制をつくった。また、この装置による物理負荷と A02-3 松崎班の言語流暢性課題による精神心理負荷による脳血流反応性の違いを検討する基礎的な研究にも発展させるよう準備が進んでいる。

### マウス人工重力負荷装置ならびに細胞加圧装置の利用

岐阜大森田らはマウスに人工加重力を負荷する装置を、岡山大学成瀬らは細胞に高圧を負荷する装置を既に有している。これらユニークなシステムは、領域内の複数の計画班ならびに公募研究班との戦略的な共同研究を展開する上で大いに有効活用されている。

### 放射線同時照射可能な 3D クリノスタット装置の利用

群馬大学高橋らは、同大学における重粒子線がん治療の炭素線加速器（290 MeV/n, Linear Energy Transfer (LET)= 50 keV/ $\mu\text{m}$ ）および呼吸同期照射システムを組合せて、宇宙放射線のなかでも生体リスクの最も高い重粒子線同期照射システムを開発した。さらに、同じ 3D クリノスタットと制御プログラムを用いて、X 線（MultiRad225: 200 kV, 14.6 mA, Faxitron Bioptics, LLC, AZ, USA）の同期照射を可能とする設備を作製した。その結果、項目 6 に記したように、領域内での多数の共同研究を展開することが可能になった。

### オミクス解析支援

A02 森田班の研究分担者であるつくば大学村谷らは、同大学で既設の次世代シーケンサーを用いて、網羅的な遺伝子発現の解析はもとより、ゲノム・エピゲノム解析、さらに微量サンプルからのこれら解析の領域内での技術支援、共同研究を推進し、多大な貢献をしている。また、東北大学東谷らは、同大学で既設の質量分析装置を用いて、プロテオーム解析、各種マーカー分子の探索などの支援も実施している。

## 9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

### 評価者1：浅島 誠（東京理科大学副学長、東京大学名誉教授）

この研究班の報告会にでてみると、色々と異なった分野の研究者が、複合的かつ総合的な新しい分野に挑戦しており、従来型の班会議とは異なった雰囲気があり活性化されていると感じている。それは領域代表者の古川 聡宇宙飛行士によるところが大きいと思う。

班の報告会では各班員が自分の専門分野をもちながらも、新しいこの宇宙生命科学の中で、何か大きな可能性の糸口をみつけだしたり、探ったりしているようである。私自身は宇宙飛行士とは、もう30年近く、接する機会がある、その中で共通していることは、彼等は抜群の体力と知力と判断力と適応力と組織力をもっていることである。以前、スペースシャトルに搭乗する国内外の宇宙飛行士の訓練を行ったことがある。その時、私が使っている両生類胚の選別と胚操作をたった一回の訓練でマスターしてしまった。ふつう大学院生でも10回位は必要である。また途中、あえていじわるな質問をしても、決して腹をたてずに、穏やかに適格に対応している。素晴らしい能力をもっている。このような経験からも古川代表が、先頭にたって、オーガナイズし、班員や関係者をまとめ上げているので、この班の雰囲気が良く伝わってくる。宇宙の微小重力、ストレス環境、宇宙放射線などの極限状態の環境から、新しい生命科学の扉を開こうとしている、その姿勢はまさに宇宙滞在を経験した古川代表が、長い間、追及してきたものを感じる。その意味で、班員の研究者や関係者にその意図が良く伝わっていると感じている。

班員の中には既にISS(国際宇宙ステーション)で実験を経験した人やこれから予定されている人、これからこの分野で活躍しようとしている人など経験には差があるが、この多様性も重要である。すでに2年を経過した時点で、国際シンポジウムを開催して、その成果を世界に発信していることも特筆すべきである。このような国際シンポジウムは宇宙飛行士経験と人脈と組織力をもっているからこそ、出来たことでもある。

この班では確かに宇宙で実験しなければ成果を出しにくい面はある。そして成果を得るまでに長い年月と積み重ねの成果と継続が求められる。ともすれば短期間で成果と出口指向を求められる現状の中で、学問や科学の面白さ、楽しさ、新しい分野の開拓など基礎・基盤作りの重要性である。

宇宙環境を起点とした新しい見方としての生命の恒常性維持と生体リスクとは何かを考える大きな問題点を真正面から取り組んでいるのが良い。ただ単に出るべきして出る成果にとどまらず、新しい分野と新しいタイプの研究代表者のもとで大いに議論し、活動の輪を広げてほしい。

中間点を過ぎたが、今後の宇宙生命科学の礎をしっかりと築きあげることが期待している。この班の研究の成果は、骨粗しょう症や筋肉萎縮等の高齢化社会への対応、閉鎖空間におけるストレスや睡眠等に及ぼす環境要因、水やエネルギーの再利用、放射線に対する人体の影響等、現代社会における多くの課題に対して取り組んでいる。これらの成果が地上での問題解決に対しても貢献できるので期待でき、大いに楽しみである。

## 評価者 2：向井千秋（東京理科大学特任教授 兼 副学長、国際宇宙大学客員教授）

平成 27 年から開始されたこの研究プロジェクトは、A01(重力応答の分子細胞基盤)、A02（宇宙滞在への高次恒常性への影響）、A03（宇宙で想定される環境リスク）の研究項目を行う計画研究班を主軸に、関連領域での公募班の募集でより多くの研究者の参加を促す試みを行っている。また、サブグループを形成して関連領域を横断的に検討し、その知識を有機的につなげていく試みも行っている。日本語による報告会、および、海外の研究者を招聘しての英語による報告会などを通じて、これまで行ってきた 2 年余の成果を広く伝えている努力は評価に値する。

後半の活動に関しては下記の点を留意し、平成 31 年度の最終報告ではこの新領域の大テーマである「新たな生命制御機構の統合的理解」にこたえていけるように個々の研究成果を出すとともに、新領域としての研究成果の全体像をわかりやすくまとめていく必要がある。

- 1) それぞれの研究内容紹介に先行研究内容や国際動向を入れることで研究の目的や期待する成果がより明確になるものと思う。
- 2) 宇宙環境を利用して研究を行う意義や、仮説が立てられるものはその仮説を明確にすることで研究の目的・狙いが明確になると思う。
- 3) 各論はそれぞれのグループで結果が出始めているのでこれを加速する。
- 4) B01 のカテゴリー、サブグループの位置づけや領域横断的なアプローチの位置づけをより明確にする。
- 5) パンフレット等の成果物が部外者であっても理解できるように明確にする。

この研究費の範疇は科研費の新学術領域なので、基礎研究でのメカニズム解明等が主流であるが、宇宙の社会貢献が問われている現在においては、応用編として成果の地上還元や社会貢献も重要と思われる。この指針として国連が提唱している持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals）などを参照するのも一案と思われる。

地球低軌道での研究は、主に微小重力環境下での研究が主であったが、今後は可変重力下での研究もより推進されることと思われる。月や火星に向けての探査計画などの国際探査動向も踏まえて、この研究からの成果が日本の科学技術政策や宇宙政策に反映されていく内容になることを期待している。

## 10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

### **本領域研究の今後の推進方策**

引き続き領域代表古川が強いリーダーシップを持って、また、総括班がそれを支援し、研究計画代表者と公募研究代表者が、「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、本領域をワールドクラスに飛躍・牽引する。

#### **1) 連携・共同研究の引き続き推進**

図 6-1 に記したように、[A01~03]の3つの研究項目（縦串）に、公募研究 28 を加え、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」を導入することができた。これら縦横のマトリックス体制と、項目 8 に記したそれを支える共通的な設備利用、サンプルシェア、研究技術支援を展開するとともに、毎年、開催する全体会議ならびに若手の会において、各研究課題の進捗状況を相互にフォローするとともに、乗り越えなければならない問題点を戦略的な連携・共同研究により突破する。

#### **2) 国際共同研究の強化**

今後の3年間で、国際的に本分野をリードする海外研究者のもとに若手研究者を16名程度派遣するとともに、海外若手研究者を10名程度日本国内に受け入れることで、若手研究者に国際共同実験の場を与えることができ、強固な国際ネットワークの構築を進める。また、平成30年度は本分野をリードする海外の関連研究者を約6名招聘して国際シンポジウムを開催し情報交換を通じて海外研究者の研究進捗状況を取り込み、共同研究を更に進める。さらに、最終年度では、約3名招聘し、本領域が目指す学術領域の礎の確立と発展、国際ネットワークのコアの構築とさらなる展開に向けたディスカッションを行う。招聘にあたっては、本年度までの海外派遣においてネットワークを開拓・強化した研究者を中心に招聘する。また、これら構築した共同体制から、世界トップクラスの国際共同研究成果の発表・発信に努める。

#### **3) 公募研究での重点的な補充**

本領域研究では、計画研究11課題に対して前半の2期、3期では公募研究28課題を受け入れ、複合領域研究課題として相応しく広範かつ前項6に記したような領域内での戦略的な連携が活発に実施できる体制を敷いている。引き続き、後半の4期、5期でも、公募研究では本領域に関わる宇宙ステーションなどの利用、ならびに利用を目指した研究、様々な実験パラメーターを利用した地上での実験、さらには若手研究者で今後この領域をリードしていく可能性のある研究課題、当初目標を大きく達成し、さらなる展開（連携・共同研究を含めて）が期待される課題を戦略的に受け入れるとともに、新たな発展が期待され、分野横断的なユニークかつ挑戦的な若手研究者からの課題も積極的に受ける。

#### **4) 新たな宇宙生命科学の研究プラットフォームの構築**

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、領域代表の古川や分担者の大島、東端が参加している「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)、ASI (イタリア宇宙機関) により構成」において本領域の成果を発信する。また米国では NASA が中心となり重力を超えた研究を推進し、宇宙において研究した成果から、地上での先端研究の発見に繋げることを目的としたビッグデータを取り扱う「Gene Lab」プログラム、微生物に関しては「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も引き続き連携を強化しながら、国際ネットワークの形成に努める。

## **5) 成果の情報発信、社会還元など**

本領域研究では、まさに、宇宙で「より長く」滞在し「より遠く」への到達をめざし、有人による国際宇宙探査への方策に資するものと位置付けている。また、この研究成果を、現代社会が抱える超高齢化社会はじめ都市型ストレスなどに起因する諸問題（ロコモティブシンドローム、睡眠障害、精神疾患など）への対策の1提言としても取り纏めることで、広く国民への社会還元をはかり、国益につなげるものにする。

本研究の主たる結果を研究者以外にも広く分かり易い形（ホームページ・解説記事等）で公表する。また、古川は領域代表者として、また宇宙飛行経験を有する宇宙飛行士としても、講演やホームページ、ソーシャルメディア等により、広く社会・国民に研究の主たる結果をわかりやすく発信してゆく。

## **6) 領域研究を進める上での問題点とその改善状況**

平成23年度の日本学術会議、学術の大型研究計画の一つとして「国際宇宙ステーションにおける宇宙生命科学的研究計画」が採択され、第23期の同マスタープラン（本年2月）においても引き続き提言されている。実施内容は、「国際宇宙ステーションの本格的運用が始まったが、研究設備は開発時から大きくは更新されておらず、最先端生命科学的研究に対応した5種の新規研究設備を「きぼう」日本実験棟に設置し、宇宙生命科学的研究を飛躍的に発展させる」とあり、本領域からの研究成果と合わせ、ISSを利用した新たな複数の最先端生命科学的研究につなげることが望まれている。「きぼう」日本実験棟を運用するJAXAにおいては、提言を受けて小型動物（マウス）や植物をより健全に飼育・育成するための装置の開発を進めており、これら装置が開発・運用可能となれば、本領域研究の宇宙微小重力、長期閉鎖環境、宇宙放射線など特殊な宇宙複合環境要因の生物影響を正しく評価できるとともに、障害に対抗すべく措置を真に検証することも可能になる。さらに、装置を国際的な共同研究に供することで、飛躍的な展開が期待される。これら装置の開発・利用を待望し、我々は、世界トップクラスの研究成果の創出に向けた準備に取り組む。