

「次世代の宇宙栄養学研究者育成のための国際拠点形成」の成果について

| | | | | | | | | |
|------|--------|----------------------------------|------|----------------------------|------|-------------------|---------|---------|
| 実施体制 | 主管実施機関 | 国立大学法人徳島大学 | 実施期間 | 平成28年度～ 平成30年度 (3年間) | 実施規模 | 予算総額(契約額) 31.8百万円 | | |
| | 代表者名 | 教授 二川 健 | | | | 1年目 | 2年目 | 3年目 |
| | 共同参画機関 | 国立研究開発法人医療基盤・健康・栄養研究所、国立大学法人東京大学 | | | | 10.6百万円 | 10.6百万円 | 10.6百万円 |

背景・全体目標

将来、より長期間の宇宙滞在を可能として宇宙開発を加速するためには、宇宙環境で生じる生体障害を軽減する「機能性宇宙食」の開発・応用が必要である。これまでに、宇宙環境で懸念されるリスクを軽減する手段としての「食」の重要性に着目し、長期宇宙滞在を可能とする宇宙食（機能性宇宙食）の開発を最終目標として、「骨量の減少」「筋萎縮」「酸化ストレス(被ばく)」「味覚異常」に焦点を当てた研究が進められてきた。その結果、ヒトへの応用が見込まれる多彩な有効成分が見出されている段階である。

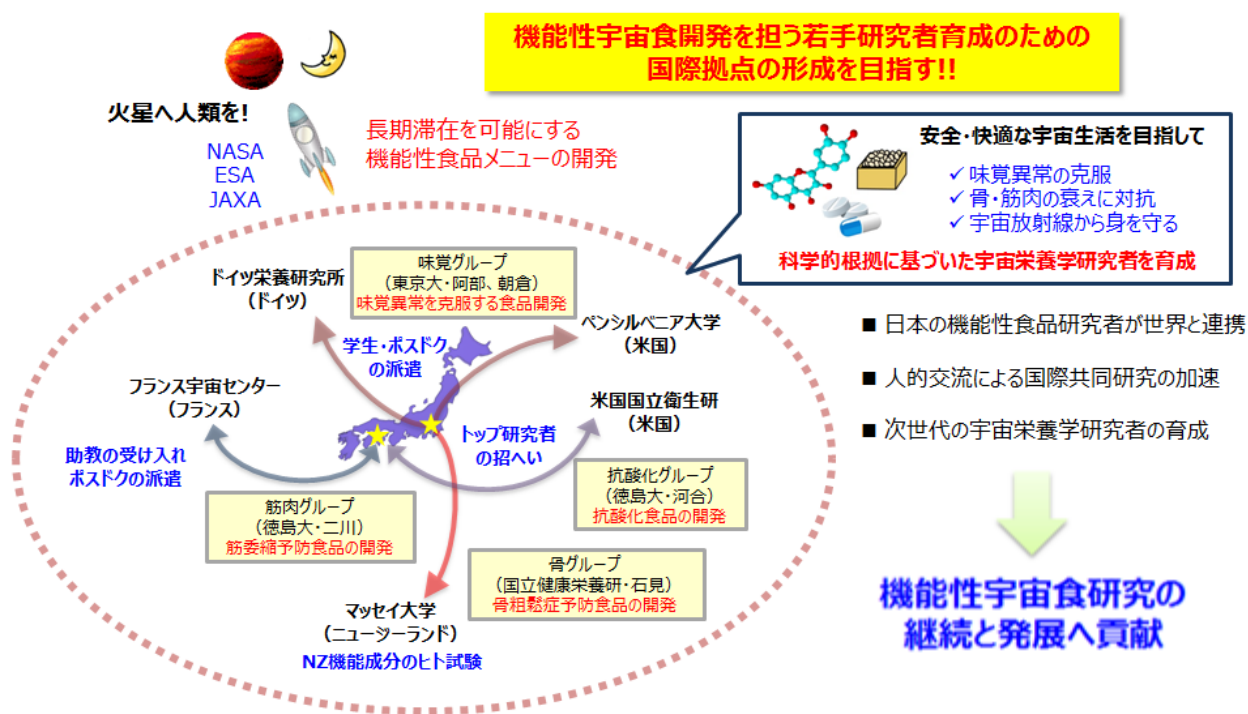
将来の火星における有人活動も視野に入れ、機能性宇宙食研究を継続・発展させるためには長期的かつ戦略的なシステム構築が必要であり、本課題では「宇宙栄養学」を志す若手研究者の育成に主眼を置いた。宇宙食研究に取り組む研究者人口は、一般生命科学分野と比べて極めて少なく、また一般社会への認知度も不十分であり、裾野拡大と研究者人口の増加が望まれる。

そこで、本課題ではこれまでに国内で醸造された機能性宇宙食研究のノウハウと共同参画機関のメンバーのもつ国際的な学術ネットワークを有機的に連携させることにより「機能性宇宙食研究拠点」を構築し、次世代の宇宙栄養学を担う若手研究者を育成することを目標とした。

全体概要・主な成果

主管実施機関である徳島大学においては、徳島大学病院と連携した機能性食品のための臨床治験システムを活用し、全国に類を見ない、医学部に所属する管理栄養士養成課程という環境を最大限生かし、宇宙医学・栄養学を目指す若手研究者の育成を実施した。また、共同参画機関においても、食の機能性に関するエキスパートの下、若手研究者の育成を実施した。

- * 栄養成分の機能性をモデル動物や寝たきり患者などで実証した。
- * 寝たきり患者等のヒトへの実証の結果、抗筋萎縮に関する大豆の機能性が判明し、宇宙食の主食になりうる食材として、大豆クラッカー、大豆ハンバーグ、大豆ヌードルなど具体的な機能性宇宙食の提案につながるなど、複数の機能性宇宙食の提案が実現した。
- * 以上の研究に若手研究者が携わることにより、大学院生が日本栄養・食糧学会、日本宇宙生物科学会で優秀発表賞を獲得した。
- * 本課題の波及効果として、次世代の宇宙栄養学研究者の育成拠点として、徳島大学宇宙栄養研究センターを設立した。



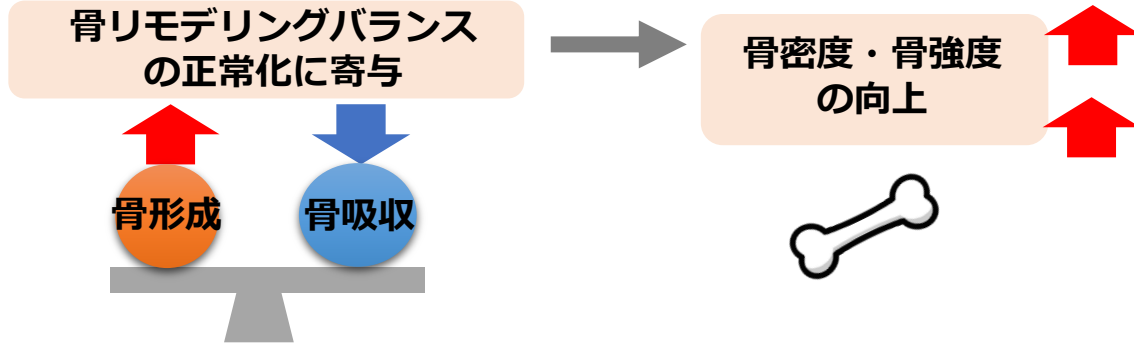
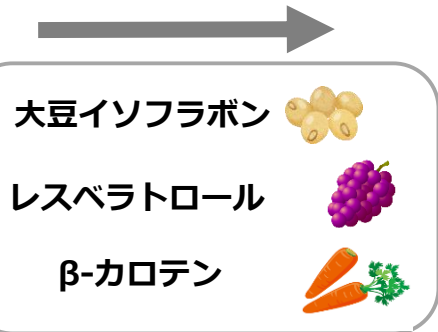
①骨グループ：骨粗鬆症予防に有効な宇宙食メニューの開発に関する国際共同研究 ～動物試験の成果～

実施内容・成果

非荷重(尾部懸垂モデル)マウスの骨量に及ぼすレスベラトロールの効果

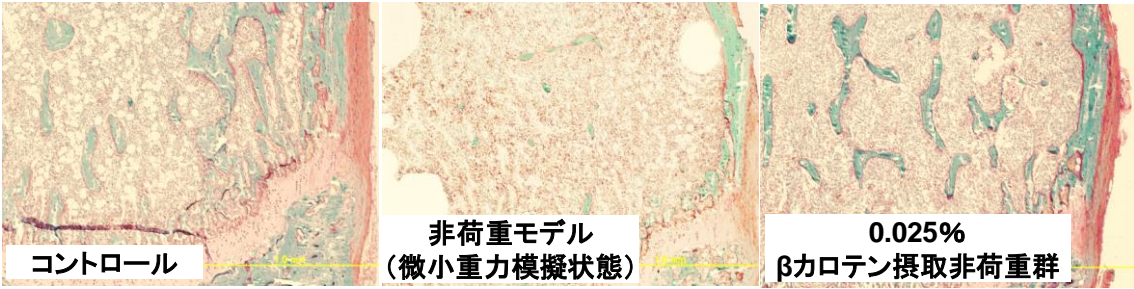
宇宙の微小重力下では、骨量減少が地上の数倍～10倍の速さで起こる。そのため、日常的な食事による予防の方策が重要である。従来の学術的知見として、大豆イソフラボン及び乳塩基性タンパク質がモデル動物の骨量減少を抑制することや、果物等に多く含まれる成分（カロテノイド、スチルベノイド）及び魚油に多く含まれる成分（n-3系脂肪酸）が骨粗鬆症モデル動物の骨量減少を抑制することなどが明らかになってきている。

骨グループにおいては、日常的な食事による、より強い骨量減少の抑制を目指して研究を進め、モデルマウスによって、フルーツの機能性成分であるレスベラトロール（RES）と日本の機能性食品成分である大豆イソフラボン（ISO）の併用摂取、および緑黄色野菜に多く含まれているβカロテンが微小重力に起因する下肢の骨密度低下を抑制する可能性を見出した。



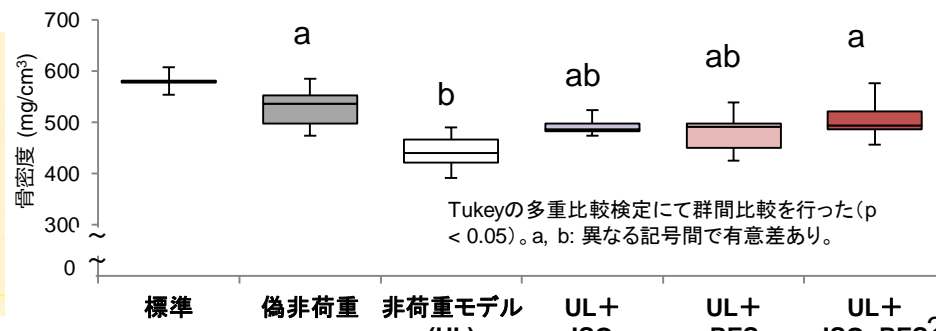
β-カロテン マウスの大腿骨遠位部骨組織の石灰化

マウス大腿骨遠位部の石灰化骨（青色部分）を評価した。非荷重群の骨組織は、コントロールと比較して石灰化骨が少ないことが観察された。一方、0.025% β-カロテン群の骨組織は非荷重群と比較して石灰化骨が多く認められた。これにより、β-カロテンは、骨の石灰化を亢進することが示唆された。



レスベラトロール・大豆イソフラボン併用 マウスの大腿骨骨密度

偽非荷重群と比較し非荷重群の全骨密度は有意に低値であった。大豆イソフラボンとレスベラトロールの併用摂取はこの非荷重による骨密度の低下を有意に抑制した。



②筋肉グループ：無重力ストレスによる筋萎縮に有効な機能性食材に関する国際共同研究 ～筋肉の健康維持を目的とした「機能性宇宙食の開発」～

実施内容・成果

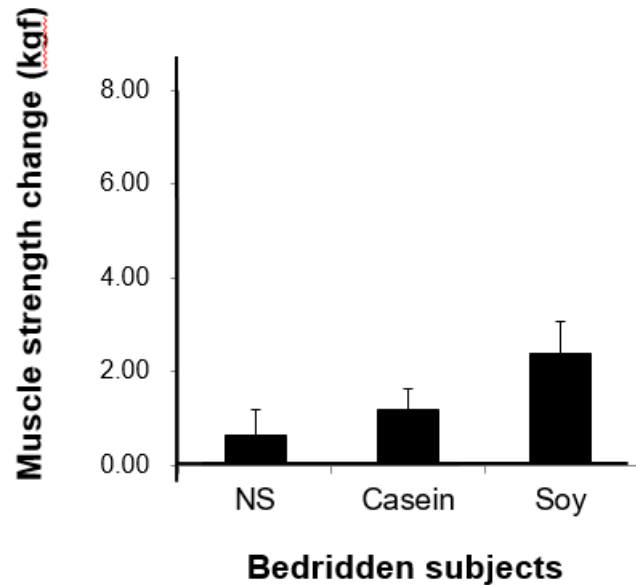
寝たきり患者の筋力への大豆蛋白質食の効果

機能性宇宙食の開発で最も重要なことは、ヒトでの有効性を確認できる手段を持つことであるが、筋肉グループにおいては、実際の寝たきり患者に対して開発した機能性食材（大豆タンパク質等）の食事介入試験を行い、食材の筋萎縮作用の有効性を実証した。

これらの成果をもとに、日本人の1日の蛋白質摂取量（60グラム）に追加して1ヶ月間毎日8グラムの大豆蛋白質（まるごと大豆25粒分）を食することで、寝たきり患者の膝の伸展力を約40%アップさせることができるという知見を見出した。また、これを踏まえ、具体的な機能性宇宙食として、大豆クラッカー、大豆ハンバーグや大豆ヌードルなどを提案した。

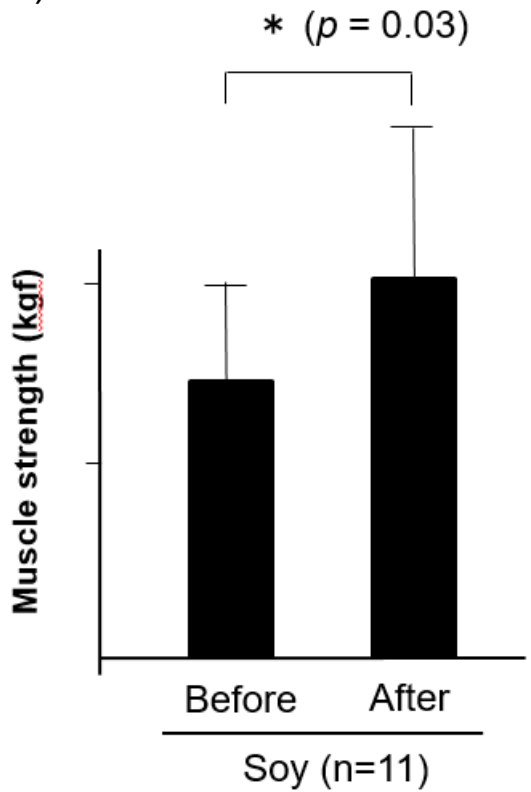
筋萎縮の要因とされるユビキチンリガーゼの阻害作用を有する大豆たん白質は、ヒト（寝たきり患者）において筋量、筋力増強することができることを確認した。（また、NHK“ガッテン”でこの成果が紹介された。（心臓病予防&筋力アップ！健康長寿をかなえるスーパーフード!? 2019年6月5日放送））

(A) 蛋白質添加による筋力増加率



NS: No supplementation
Casein: カゼイン添加食
Soy: 大豆蛋白質添加食

(B) 大豆蛋白質摂取前後の筋力



③抗酸化グループ：宇宙環境で有効な抗酸化食品の開発と安全な応用展開に関する国際共同研究

実施内容・成果

新規酸化ストレスマーカーの探索等

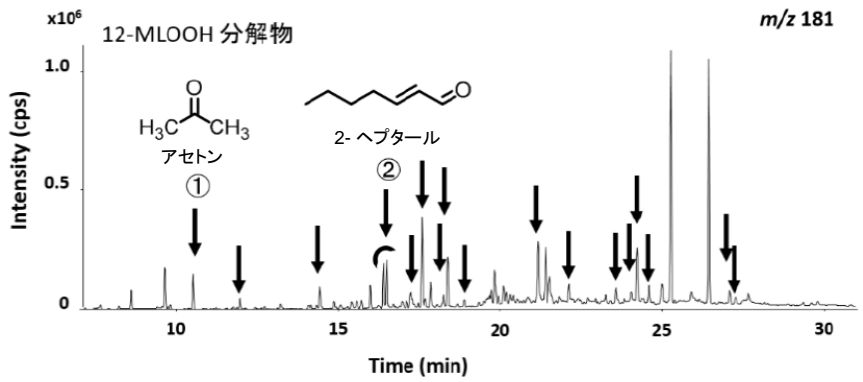
国際宇宙ステーションに滞在する宇宙飛行士の被ばく量は、一日1mSv 程度と考えられているが、放射線照射は酸化ストレスを強力に引き起こすことが懸念されている。酸化ストレスは地上における老化や生活習慣病の原因の一つであることが近年強く示唆されていることから、宇宙長期滞在による老化促進や種々の疾病発症も懸念される。酸化ストレスの状態を正確に評価することは、宇宙滞在による疾病リスクを理解し、その低減を目的とした機能性食品を適切に選択するためにも重要である。

抗酸化グループでは、生体内の酸化ストレスを鋭敏に反映する酸化ストレスマーカーを探索し、将来的に宇宙滞在中にも測定可能な簡便かつ高感度な測定法の開発を行った。

酸化ストレスマーカーの探索

液体クロマトグラフィー質量分析、ガスクロマトグラフィー質量分析法を用いて、2種の新規の酸化ストレスマーカー（①アセトン及び②2-ヘプタール）を見出した。これらにより、酸化ストレスのより定量的な評価が期待される。

ガスクロマトグラフィーによる分析結果



LS-MC/MC (液体クロマトグラフ質量分析装置)



GS-MC (ガスクロマトグラフィー質量分析装置)



ケルセチン代謝物の検出・ヒトにおけるケルセチンの吸収実験

酸化ストレスの予防のために有効であるとされている抗酸化物質ポリフェノール類を摂取した際の吸収効率や体内での存在量は、酸化ストレスレベルを理解する上でも重要なマーカーとなる。今回、ケルセチンのヒト体内の最も主要な代謝物であるQ3GAを認識する抗体を新規に樹立した。

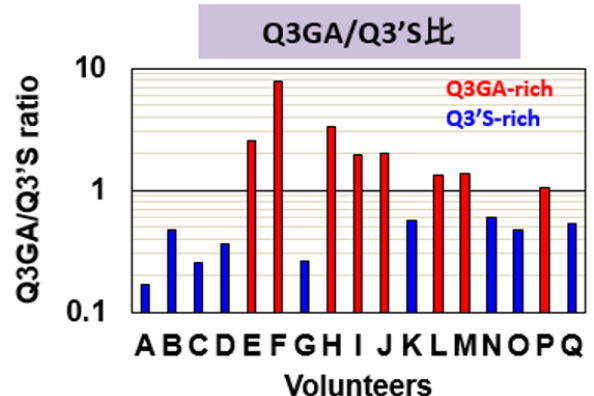
また、健常者にケルセチンを多く含むタマネギを摂取してもらい、血中の代謝物Q3GAを解析することで、ケルセチンの代謝パターンには大きな個人差があることが示された。このような代謝経路の違いが、ケルセチン効果の個体差を生み出している可能性がある。



200g相当のタマネギ (=ケルセチン約50mg相当)



健常者ボランティア17名による試験



健常者ボランティア17名による試験結果

ケルセチンの主要代謝物 (G3GA、Q3S) の含有量比を算出し、代謝パターンに個人差があることが示された。

④味覚グループ：味覚を適切に制御する宇宙食開発に関する国際共同研究

実施内容・成果

食塩摂取量の低減を目指して

地上とは異なる無重力空間では、様々な生体の変化が生じるが、中でも味覚の変化は、食物の摂取意欲を亢進あるいは低下させる重要なファクターである。宇宙空間では、ミネラルバランスや体液分布の変化と味感受性の関連を解明することで、宇宙空間での食生活を健康で快適なものにすることが可能となる。

生理学的には、ナトリウムは必須元素であるが、過剰摂取も問題視されており、宇宙空間では、ナトリウムの排泄量が増加するものの、それでも塩の摂取量は世界保健機構(WHO)の基準よりも多い。味覚グループにおいては、塩の摂取量を低下させるために、新たな塩味増強物質の探索を試みた。塩味増強物質として上皮性ナトリウムチャネルENaCを活性化する物質のスクリーニング系を用い、新規の塩味増強物質として11種類の化合物を見出すことに成功した。これらによりが宇宙飛行士や高血圧患者の塩分摂取を抑制することが期待される。

Sample Nutrient Intakes

ISS Menu - Expedition 1

| Nutrient | Average | Goal |
|------------------|--------------|------------------|
| Kcals | 2804 | |
| Protein (g) | 128 (18.2 %) | 10-15% |
| Carbohydrate (g) | 352 (50.3%) | 50-55% |
| Fat (g) | 102 (32.6 %) | 30-35% |
| Na (mg) | 6418 | 1500-3500 |
| K (mg) | 3666 | 3500 |
| Mg (mg) | 413 | 350 |
| Fe (mg) | 19.9 | 10 |
| Zn (mg) | 17 | 15 |
| Ca (mg) | 1135 | 1000-1200 |
| P (mg) | 1818 | 1500-1800 |
| Fiber-diet (g) | 29.6 | 10-25 |

From Dr. Akiko Matsumoto, JAXA Flight Surgeon

WHO食塩摂取量 目標 5 g/day
 日本人の食塩摂取量 **男性 10.8 g/day** **女性 9.1 g/day**
 (H.29)

食塩換算 Average 16.3g Goal 3.8~8.9 g

宇宙でも減塩が必要

食塩代替物

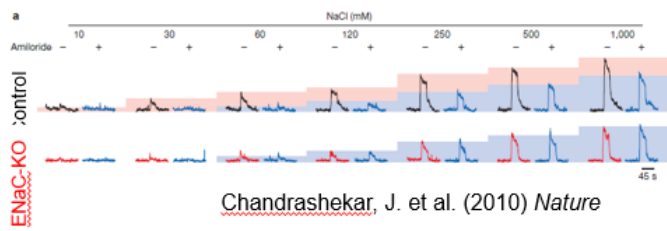


塩味ではない異味

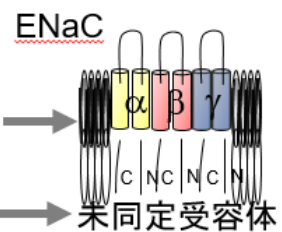
Na^+ と Cl^- の両方が必要(代替品は難しい)

塩味増強物質

味神経応答



Chandrashekar, J. et al. (2010) Nature



①塩味増強物質のスクリーニング

②新規受容体の探索

⑤全体の成果：次世代の宇宙栄養学を担う若手研究者育成／機能性宇宙食の開発の具体例

実施内容・成果

次世代の宇宙栄養学を担う若手研究者育成

本課題で育成した若手研究者は、非常に専門性の高い人材であり、学位取得後それぞれその分野の専門職に就き、ほとんどが機能性宇宙食の開発に携わっている。

徳島大学では、宇宙環境で起こる筋萎縮や放射線障害を予防できる食材の研究者を養成した。さらに、機能性食材は薬剤と同程度の安全性や臨床試験データが求められるので、医学部に付属する管理栄養士養成学科という特性を生かし、それらの食事介入試験を実施できる栄養学研究者も育成した。東京大学では、宇宙飛行中に起こる味覚異常を改善できる宇宙栄養学の研究者を育成した。医薬基盤・健康・栄養研究所では、無重力による骨代謝異常を改善する機能性食材の研究ができる人材を育成した。

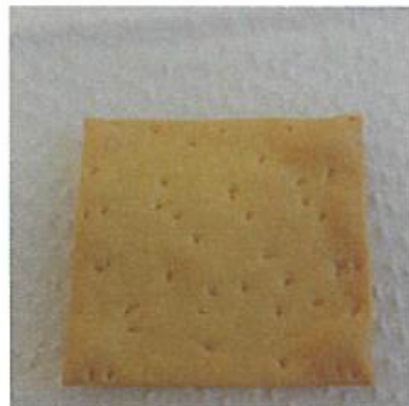
これら若手研究者の成長を示すものとして、日本栄養・食糧学会、日本宇宙生物科学会においてそれぞれ本プログラムに携わった2名の大学院生が、優秀発表賞を受賞している。

また、国際的に最先端の研究環境に触れることで、国際感覚に優れた次世代の若手研究者の育成を図った。

- ・ 日本栄養食糧学会シンポジウム「機能性宇宙食開発の最前線：人類を火星に送るための食材開発」(2018年5月13日(岡山県立大学))
- ・ 研究遂行の鍵となるメタボローム解析技術を学ぶためのメタボローム解析シンポジウム(2018年6月29日(徳島大学))
- ・ フランス国立宇宙研究センター(CNES)トゥールーズにて若手研究者発表
- ・ German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke (DIfE) (Germany) の研究室にて共同研究
- ・ 米国国立衛生研究所(NIH)のToren Finkel博士の研究室にて共同研究

機能性宇宙食の開発 (第二世代の大豆クラッカー)

各グループの成果から、大豆が高い機能性を有することが判明し、なおかつ、三大栄養素を豊富に含み、肥沃でない土地でも成長できることから、宇宙食の主食になり得る食材として捉え、食品関連メーカーとも連携のもと、宇宙環境での骨粗鬆症や筋萎縮に有効な機能性宇宙食として大豆クラッカーを開発した。今回のプロジェクトで、非荷重による骨量減少に大豆イソフラボンとレスベラトロールの相加的な抑制効果が確認できたので、第一世代のものにレスベラトロールを添加した。将来的には、モリンやケルセチンなど複数のポリフェノールを含む、第三世代の大豆クラッカーを開発する予定である。大きさと包装は第一世代のものと同じで、4 cm × 4 cmの正方形(左)、包材は15 cm × 15 cmの正方形(右)とした。この他、大豆ハンバーグや大豆ヌードルなどの大豆を使った機能性宇宙食にも、レスベラトロールを多く含むフルーツ加えたものを提案した。



大豆クラッカーサンプル

その他の成果

| これまで得られた成果 (特許出願や論文発表数等) | 特許出願 | 査読付き 投稿論文 | その他研究発表 | 実用化事業 | プレスリリース・取材対応 | 展示会出展 |
|-----------------------------|------|--------------|--|---------------|--------------|-------|
| — | — | 国内：1 国際：9 | 国内：15 国際：5 | 国内：15 国際：5 | 国内：10 | — |
| 受賞・表彰リスト | | | 2018年3月 宇宙開発利用大賞 文部科学大臣賞（二川） 2018年5月 日本栄養・食糧学会 学会賞（石見） 2018年9月 日本宇宙生物科学学会 学会賞（二川） 2018年10月 徳島県科学技術大賞（二川） ※いずれも本課題以外の成果も含めた受賞 | | | |

成果展開の状況・期待される効果

- 「徳島大学宇宙栄養研究センター」の設立
 宇宙栄養学を専門とするセンター「徳島大学宇宙栄養研究センター」を設立したことにより、継続的な宇宙栄養学者の養成が可能となった。さらには、機能性宇宙食の開発で得られたノウハウを、抗老化食や災害食などに応用し超高齢社会や災害の多い日本の国民の健康の維持増進のためにも有用な人材育成を予定している。
- 宇宙食産業の育成
 本課題の影響により、多くの食品関連企業が宇宙食の分野に参入あるいは関心を寄せるようになったことから、日本の宇宙食産業が自立できるような規模に育成することを目指す。

今後の研究開発計画

- 機能性宇宙食の宇宙植物工場
 宇宙栄養研究センターを設立したことがきっかけとなり、多くの大学、企業から共同研究などの申込みがあった。ムーンショット型研究開発制度、UAEのMars Project、JAXA宇宙イノベーションパートナーシップ等のもと、JAXAや大学と共同で、機能性宇宙食材の植物工場の開発を目指している。大豆の水耕栽培技術はすでに開発できており、LEDによる機能成分(栄養素)の量や質の制御を行っている。

さらなる宇宙栄養・生命科学研究者育成へ



事後評価票

| |
|--|
| 1. プログラム名 宇宙人材育成プログラム |
| 2. 課題名 次世代の宇宙栄養学研究者育成のための国際拠点形成 |
| 3. 主管実施機関・研究代表者 国立大学法人徳島大学 教授 二川 健 |
| 4. 共同参画機関 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立大学法人東京大学 |
| 5. 実施期間 平成28年度～平成30年度 |
| 6. 予算総額（契約額） 31.8百万円 |
| 7. 実施結果 |
| (1) 達成状況 |
| 「所期の目標に対する達成度」 ◆ 所期の目標 より長期間の宇宙滞在を可能として宇宙開発を加速するためには、宇宙環境で生じる生体障害を軽減する「機能性宇宙食」の開発・応用が必要である。これまでに共同参画機関のメンバーを中心として、宇宙環境で懸念されるリスクを軽減する手段としての「食」の重要性に着目し、長期宇宙滞在を可能とする宇宙食（機能性宇宙食）の開発を最終目標として「骨量の減少」「筋萎縮」「酸化ストレス（被ばく）」「味覚異常」に焦点を当てた研究が進められてきた。その結果、ヒトへの応用が見込まれる多彩な有効成分が見出されている段階である。将来の火星における有人活動も視野に入れ、機能性宇宙食研究を継続・発展させるためには長期的かつ戦略的なシステム構築が必要であり、本課題では「宇宙栄養学」を志す若手研究者の育成に主眼を置いた。宇宙食研究に取り組む研究者人口は、一般生命科学分野と比べて極めて少なく、また一般社会への認知度も不十分であり、裾野拡大と研究者人口の増加が望まれる。 そこで、本課題ではこれまでに国内で醸造された機能性宇宙食研究のノウハウと共同参画機関のメンバーのもつ国際的な学術ネットワークを有機的に連携させることにより機能性宇宙食研究拠点を構築し、次世代の宇宙栄養学を担う若手研究者を育成することを目標とした。 |
| ◆ 達成度 本課題は、4つのグループ(①骨グループ、②筋肉グループ、③酸化ストレスグループ、④味覚グループ)が互いに連携しながら、目標の達成を目指した。まず、 <u>各グループの研究と若手育成の成果</u> は、以下の通りである。 |

①骨グループ

宇宙の微小重力下では、骨量減少が地上の数倍～10倍の速さで起こる。そのため、日常的な食事による予防の方策が重要である。従来の学術的知見として、大豆イソフラボン及び乳塩基性タンパク質がモデル動物の骨量減少を抑制することや、果物等に多く含まれる成分（カロテノイド、ステルベノイド）及び魚油に多く含まれる成分（n-3系脂肪酸）が骨粗鬆症モデル動物の骨量減少を抑制することなどが明らかになってきている。そこで本課題において、日常的な食事による、より強い骨量減少の抑制を目指して、カロテノイドの一種であるβカロテンの摂取、大豆イソフラボンと魚油および大豆イソフラボンの併用摂取、レスベラトロール（ステルベノイドの一種）の併用摂取が、非荷重（尾部懸垂[※]）による骨密度低下に及ぼす影響を検討した。

その結果、β-カロテン摂取、および大豆イソフラボンとレスベラトロールの併用摂取は、非荷重による骨密度低下を抑制する可能性が示唆された。一方、魚油と大豆イソフラボンの併用摂取では、骨密度への有用な作用は認められなかった。これらの結果から、大豆イソフラボンを含む大豆製品、βカロテンを含む緑黄色野菜、およびレスベラトロールを含む赤ぶどうやベリー類などの果物を宇宙飛行士の食事メニューに取り入れることで、宇宙飛行士の骨の健康維持に有用である可能性が示唆された。

次世代の宇宙栄養学研究者育成のため、修士課程の学生を中心に育成を行った。宇宙栄養学研究には宇宙飛行士の環境モデルとなる非荷重モデルマウスの作成が必須であり、本モデルマウスの作成、飼育、解剖、飼料作成等の技術を習得できるようトレーニングを行った。宇宙モデルは特殊なモデルであることから、本スキルを身に着けることで、宇宙栄養学研究におけるキャリア形成の第一歩が踏み出せたと考える。育成対象の学生は、宇宙栄養学研究のスキルを身に着けた後、博士課程に進学し、引き続き宇宙栄養学研究に取り組んでいる。

※尾部懸垂…マウスの尾を持ち上げて宙に吊るし、後肢筋を萎縮させる方法。この方法により、地上において模擬微小重力環境を再現することが可能となる。

②筋肉グループ

従来の学術的知見として、無重力ストレス感知の本態は、ミトコンドリア-小胞体関連膜（MAM; mitochondria associated ER membrane）装置のミトコンドリア膜と小胞体膜の接触が機械的に破綻することが無重力ストレスによる筋萎縮のトリガーとなることが解明されつつある。そこで、本課題においては、MAM装置の構造を保護できるポリフェノール類を分子同定し、これまでに筋萎縮作用が見出されている大豆タンパク質やポリフェノール類の摂取による効果を明らかにした。具体的には、

- MAM装置の破壊や筋萎縮を阻害するポリフェノールとして、アピゲニン（apigenin）とルテオリン（luteolin）を同定した。また、同じポリフェノールの一種であるモリン（morin）については、癌カヘキシアによる筋萎縮を抑制できることをモデル動物で示した。
- morinを多く含むワカメポリフェノールの抗筋萎縮活性を癌カヘキシア動物モデルで確認した。さらに、筋萎縮の要因とされるユビキチンリガーゼの阻害作用を有する大豆たん白質では、ヒト（寝たきり患者）において筋量、筋力増強効果を確認した。

以上により、ポリフェノールや大豆たん白質を多く含む食材を、抗筋萎縮活性を有する機能性宇宙食として実用化することは可能であると判断した。これらの研究成果は、生物化学生理学研究誌（Biochem Biophys Res Commun）などの数報の論文にまとめられた。

筋肉グループは、無重力や寝たきりによる筋萎縮に有効な機能性宇宙食の開発を目指したため、国際

的な宇宙栄養学研究者であるとともに、それらの食事介入試験を安全・安心に実施できる宇宙栄養学研究者の育成を目指した。具体的には、

- 宇宙食や機能性食材の開発システムを学ぶために、大学院生をフランス宇宙研究センター（CNES）に派遣し、宇宙食開発の施設等の見学や共同研究の打合せなどを体験させることで、専門性と国際性を高めた。
- 筋肉に関する生化学的、分子生物学的な解析を行うことができる宇宙栄養学研究者になるための鍛錬を行った。特に、管理栄養士の免許を有する大学院生には、機能性食材の臨床試験の申請書の書き方、実施（被検者や患者への実験の説明、普段摂っている食事の聞き取り等）、データの統計解析などができるように指導した。

その結果、2018年に、日本栄養・食糧学会岡山大会および日本宇宙生物科学会東北大学大会にてそれぞれ大学院生が優秀発表賞を得ることができた。

③抗酸化グループ

国際宇宙ステーションに滞在する宇宙飛行士の被ばく量は、一日1mSv程度と考えられているが、放射線照射は酸化ストレスを強力に引き起こすことが懸念されている。酸化ストレスは地上における老化や生活習慣病の原因の一つであることが近年強く示唆されていることから、宇宙長期滞在による老化促進や種々の疾病発症も懸念される。酸化ストレスの状態を正確に評価することは、宇宙滞在による疾病リスクを理解し、その低減を目的とした機能性食品を適切に選択するためにも重要である。本課題では、生体内の酸化ストレスを鋭敏に反映するバイオマーカーを探索し、将来的に宇宙滞在中にも測定可能な簡便かつ高感度な測定法の開発を行った。

（新規脂質過酸化バイオマーカーとケルセチンの抗炎症作用）

新たな2種の脂質過酸化バイオマーカーを提案した。これらを用いてマウスにおけるケルセチンの抗炎症作用を評価する基本プロトコルを完成した。また、食品由来ポリフェノールの代表格であるケルセチンの吸収率の増大と比例して、生体内でのケルセチンの抗炎症作用が高まることがわかった。

（ケルセチン代謝物の検出）

ケルセチンは経口摂取後の代謝によりグルクロン酸抱合体となるが、この含量を測定することは、ケルセチンの抗炎症作用を評価する上で重要である。そこで、このグルクロン酸抱合体を認識する2種のモノクローナル抗体を樹立した。

（ヒトにおけるケルセチンの吸収実験）

ケルセチンの吸収効率やその後の代謝がその抗炎症効果に重要な影響を与えることから、17名の健康人にケルセチンを摂取してもらい、血中の代謝産物を解析した。健康人17名の吸収効率は差がなかったが、LC-MS/MS（質量分析計）による解析で、3名のケルセチン代謝物パターンが特徴的な差異があった。このような代謝の違いがケルセチン効果の差異の原因ではないかと考えられた。

以上の検討において、特にマウスやヒトにおけるケルセチンの代謝パターンの分析などの一連の研究は、大学院生が担当した。これにより、機能性宇宙食開発に携わる宇宙栄養学研究における若手研究者の育成を実施した。特に、酸化ストレスを評価するバイオマーカーの評価及び抗酸化物質の機能性評価など一連の研究ならびに米国国立衛生研究所（NIH）訪問を通じて、大学院生を中心とする若手を育成することができた。

④味覚グループ

地上とは異なる無重力空間では、様々な生体の変化が生じるが、中でも味覚の変化は、食物の摂取意欲を亢進あるいは低下させる重要なファクターである。ミネラルバランスや、体液分布の変化と味感受性の関連を解明することで、宇宙空間での食生活を健康で快適なものにするための研究を行った。

(マグネシウム不足が味覚嗜好性に与える影響)

ミネラルバランスと味覚嗜好性との関連について、げっ歯類を用いて解析した。以前より亜鉛欠乏は味覚感受性が低下することが知られていたが、他のミネラルに関しては味覚感受性の変化に関する報告は極めて少ない。本課題では、マグネシウムに着目し、マグネシウム欠乏ラットを用いて評価したところ、マグネシウム欠乏ラットと正常なラットで味覚嗜好性に有為な差は見られなかったが、苦味に対する嗜好度は、変化する傾向が認められた。

(塩味増強物質の開発)

生理学的には、ナトリウムは必須元素であるが、過剰摂取も問題視されており、宇宙空間では、ナトリウムの排泄量が増加するものの、それでも塩の摂取量は世界保健機構(WHO)の基準よりも多い。本課題では、塩の摂取量を低下させるために、新たな塩味増強物質の探索を試みた。まず、塩味受容体の一つとして報告のある上皮性ナトリウムチャネル ENaC を活性化する物質は塩味増強作用を有するという仮説を立て、塩味増強物質を探索するスクリーニング系を構築した。このスクリーニング系を用い、新規の塩味増強物質を発見した。

(舌以外の消化管の味覚受容体)

脳機能の活性化と消化管の遺伝子発現、エネルギー代謝の関連を解析するために一部の味覚を検知する味細胞と小腸のタフツ細胞が欠失しているマウスを用いて遺伝子発現を比較することで味覚とエネルギー代謝、栄養素代謝の関連の一端を明らかにした。

味覚グループからは、以下のとおり、3名の若手研究者を海外派遣、或いは国内に派遣した。

- 徳島大学で行われたメタボロームの国際シンポジウムに参加し、その後トランスクリプトーム解析(mRNA)および、マイクロRNAの網羅的解析(miRNA array)をモデル脳梗塞ラットと脳梗塞患者の血液を用いて解析し、分子生物学に関する国際誌(Int. J. Mol. Sci.)に筆頭著者で論文を出すことができた。
- CNES トゥールーズ宇宙センターで行われたワークショップで発表し、トゥールーズにある様々な研究施設を見学し、宇宙空間における栄養に関する研究への視野を広げるとともに、ドイツの味覚研究者との交流を深めた。
- スイスパーゼル大学のフリードリヒミッヒャー研究所のSusan Gasser博士を訪れ、エピジェネティクスと栄養に関する研究について意見交換を行い、今後も引き続き研究協力を互いにすることとなった。

以上、大学院生にとっては、研究の推進力となり、学術論文投稿への意欲を高めることができ、若手研究者には、新たに共同研究を広めるきっかけとなった。

各グループが「機能性宇宙食」というキーワードの下、本課題の目標達成のために有機的な連携が可能となるよう、以下のとおり、全体としての活動を行った。各シンポジウムに若手研究者を積極的に参加させ、若手研究者のレベルアップや交流を活性化させた。

- 日本栄養食糧学科会シンポジウム「機能性宇宙食開発の最前線：人類を火星に送るための食材開

発」(2018年5月13日(岡山県立大学))

- 研究遂行の鍵となるメタボローム解析技術を学ぶためのメタボローム解析シンポジウム(2018年6月29日(徳島大学))

以上により、本課題の目的である、機能性宇宙食研究の発展(論文や機能性宇宙食の考案)と国際拠点の形成(各シンポジウムの実施などの有機的な連携)、さらにはそれを担う若手研究者の育成(受賞やポストの獲得)は、十分に達成された。

「必要性」

本課題は、以下の観点から、十分な必要性が認められる。

国費を用いた研究開発及び人材育成としての意義(国や社会のニーズへの適合性、国の関与の必要性・緊急性)

21世紀に想定される火星探査など長期の有人探査ミッションにおいて、重要とされるのは、「食」である。宇宙環境は、無重力、放射線、閉鎖環境などさまざまなストレスに曝される厳しい環境であり、このようなストレスを軽減できる「機能性宇宙食」は、宇宙飛行士が長期間宇宙で、安全・安心に活動するためには、必要不可欠なものである。「食事の機能性」という概念は、日本で生まれた概念であり、数多くの優れた機能性食品が生まれるなど、我が国の研究は国際的に見ても先行していると言える。しかしながら、宇宙食の開発に限れば、その開発には莫大なコストがかかる上、その消費量も少なく、かつ、薬剤と異なり非常に安価である。それゆえ、宇宙食の開発は経済的には採算が合わないため、日本の宇宙食品産業は育っていない。さらに、研究者人口についても、一般生命科学分野と比較して、宇宙食研究に取り組む研究者人口は極めて少なく、研究者の不足も課題である。これらの理由から、将来の有人宇宙ミッションに向けて、我が国の研究実績に基づき、世界に先駆けて機能性宇宙食を実用化させるために、国費を投入した研究開発や宇宙栄養学を担う若手研究者の育成の人材育成に十分な意義がある。

社会的・経済的意義(産業・経済活動の活性化・高度化、安全・安心で心豊かな社会等の創出)

本課題で開発している「機能性宇宙食」は、抗老化食へと応用できるものである。骨粗鬆症や筋萎縮の予防に有効な機能性食材が開発されれば、現在、寝たきりに苦しむ高齢者を救うことができる。また、高齢者の寝たきりだけでなく、脳卒中や骨折後の筋萎縮の予防にも役立つことが期待される。

超高齢社会である我が国では、国家予算の約半分が社会保障費となっている。今後毎年1兆円ずつ増えていく試算もあり、このままでは我が国の経済は破綻しかねない。本課題で開発している「機能性宇宙食」は薬剤と異なり、疾病を持たない健康な者にも疾患の予防効果をもたらすため、大幅な社会保障費の削減に通じると期待されている。

例えば、寝たきりで一般病棟に1年間入院すると約400万円^(※)の医療費がかかることになるが、これまでの統計によると、寝たきり患者の4分の3は1年以上の寝たきりであることや2020年度の日本の寝たきり患者の総数は200万人以上になると推定されていることから、単純に計算すると、1年間だけで寝たきり患者に対して約8千億円以上の医療費が費やされていることになる。仮に、約4分の1の

患者が「機能性宇宙食」により筋萎縮や骨折が予防でき寝たきり状態にならなければ、医療費節約効果は膨大なものとなる。また、患者だけでなく、介護福祉士や家族の苦労を和らげることができ、現在、介護の現場にみられる人不足の問題の緩和につながることも期待される。

(※) 一ヶ月の医療費の平均個人負担額 約 10 万円、 $10 \text{万円} \div 0.3$ (負担率 3 割) $\times 12$ ヶ月 = 400 万円

「有効性」

本課題は、以下の観点から、十分な必要性が認められる。

新しい知の創出

本課題による画期的な栄養学的発見として、日本人の1日の蛋白質摂取量(60グラム)に追加して1ヶ月間毎日8グラムの大豆蛋白質(まるごと大豆25粒分)を食することで、寝たきり患者の膝の伸展力を約40%アップさせることができるという知見を見出した。それを基に、具体的な機能性宇宙食として大豆クラッカー、大豆ハンバーグや大豆ヌードルなどを提案した。このように無重力や放射線など過酷な宇宙環境で活動する宇宙飛行士の安全・安心を守るために、食材の機能性に着目した点に大きな独創性がある。ドイツ人はジャガイモ、日本人は米といったそれぞれの風土にあった主食が存在するように、宇宙人(長期間宇宙で活動する人)には宇宙という環境にあった主食を見いだす必要がある。大豆は三大栄養素を豊富に含み肥沃でない土地でも成長できるので、宇宙食の主食になりうる食材であることを提唱できた。

実用化・事業化や社会実装に至る全段階を通じた取組

本課題で、「機能性宇宙食」という概念が浸透したことや機能性宇宙食が「抗老化食」として応用可能であることが実証された結果、多くの食品関連企業が宇宙食の分野に参入あるいは興味を持つようになった。宇宙食産業がまだ十分に育たない理由の一つに、対象が宇宙飛行士なので需要が少ないため産業化しにくいということがあった。つまり、宇宙飛行士に見られる骨粗鬆症や筋萎縮は、宇宙環境特有の現象であり、例え宇宙飛行士に有効だったとしても地上で骨粗鬆症や筋萎縮を起こした人には適応できないのではないかと考えられてきた。本課題により、モデル動物や寝たきり患者における骨粗鬆症や筋萎縮にもポリフェノールや大豆蛋白質が有効であることを実証したことより、ポリフェノールや蛋白質食材にシーズを有する多くの企業から共同研究の申込みや日本宇宙食に申請したいのだがどうすれば良いのかといった問合せが多数あった。さらには2019年3月に始動したJAXAと民間企業との共創事業であるSpace Food Xプログラム(世界初の宇宙食料マーケット創出を目指すプログラム、徳島大学も参画している)のような活動とあいまって、いよいよ宇宙食品産業の発展の機運が高まってきている。本課題は、抗老化食材の実用化を通して、宇宙食開発を担う日本宇宙食産業形成のきっかけになったと言える。

「効率性」

本課題は、以下の観点から、十分な効率性が認められる。

費用構造や費用対効果向上方策の妥当性

「食」である限り機能性宇宙食の開発で最も重要なことは、ヒトでの有効性を確認できる手段を持つことである。本課題の主管実施機関である徳島大学は医学部に病院施設と管理栄養士養成施設を有する。その特徴を利用して、実際の寝たきり患者に対して開発した機能性食材の食事介入試験を行い、その有効性を実証した。近年、新臨床試験法が施行され、機能性食材の介入試験も薬剤の臨床試験と同程度の厳密な施行が求められているため、この臨床試験の実施が機能性食材開発の律速段階となっている。実際、一般的に、機能性食材の臨床試験は高額の実施費用がかかること、被験者が集められないことなどが課題である。

本課題においては、徳島大学内でヒトへの食事介入臨床試験を実施したが、同じ組織内に病院施設と管理栄養士養成施設が存在するという理由から、病院施設からの実施料の請求はなく、非常に安価で機能性食材の臨床試験を行うことができた。例えば、徳島大学以外で食事介入臨床試験を実施しようとする場合、食事介入臨床試験を外部の病院や老健施設に依頼することになるが、機能性食品を開発する企業によれば、徳島大学において実施するための必要経費の約 10 倍の経費が必要と試算される。また、高価な機器については、各共同参画機関における既存の機器を相互利用することにより、より高度な解析が可能になった。徳島大学が中心として活動した本課題は、低コストで、かつ成果(論文や人材育成)を得ることができる、最適な方法であったといえる。

計画・実施体制の妥当性

本課題は、宇宙で起こりうる疾患(骨粗鬆症、筋萎縮、放射線障害、味覚異常)別に大きく 4 グループに分けたことにより、機能性宇宙食の開発研究を目指した宇宙栄養学を担う若手研究者の育成に関して、非常に効率の良い体制を構築することができた。疾患ごとに研究の手法やアプローチが異なるため、共同論文は少ないが、定期的にシンポジウムを開催し、情報交換や技術の相互指導を行うことにより、全体のレベルアップがはかられた。また、各グループの海外の共同研究者の専門分野は多岐にわたることから、多くの海外研究者と若手研究者の交流を進めることが可能となった。

(2) 成果

「アウトプット」

次世代の宇宙栄養学を担う若手研究者育成

本課題で育成した若手研究者は、非常に専門性の高い人材であり、学位取得後それぞれその分野の専門職に就き、ほとんどが機能性宇宙食の開発に携わっている。

徳島大学では、宇宙環境でおこる筋萎縮や放射線障害を予防できる食材の研究者を養成した。さらに、機能性食材は薬剤と同程度の安全性や臨床試験データが求められるので、医学部に付属する管理栄養士養成学科という特性を生かし、それらの食事介入試験をきちんと実施できる栄養学研究者も育成した。

東京大学では、宇宙飛行中に起こる味覚異常を改善できる宇宙栄養学の研究者を育成した。医薬基盤・健康・栄養研究所では、無重力による骨代謝異常を改善する機能性食材の研究ができる人材を育成した。(各研究グループ1～4名程度の人材を育成。)

これら若手研究者の成長を示すものとして、日本栄養・食糧学会、日本宇宙生物科学会においてそれぞれ本プログラムに携わった2名の大学院生が、優秀発表賞を受賞した。

研究論文

本課題より、Am J Physiol Cell Res(米国生理学誌 細胞研究部門)に掲載された論文を初めとして、9本の論文が執筆された。

「アウトカム」 (令和元年10月末時点)

効果・効用(アウトカム)

1) 本課題における知見に基づく機能性宇宙食の具体的な提案

- 日本人の1日の蛋白質摂取量(60グラム)に追加して1ヶ月間毎日8グラム的大豆蛋白質(まるごと大豆25粒分)を食することで、寝たきり患者の膝の伸展力を約40%アップさせることができることが確認された。また、大豆イソフラボンが、模擬微小重力モデルの骨量や筋量の減少を抑制することが確認された。以上の成果をもとに、大豆を宇宙食の主食と考え、機能性宇宙食として大豆クラッカー、大豆ハンバーグや大豆ヌードルなどを日本栄養・食糧学会機能性宇宙食に関するシンポジウム、JAXAとの機能性宇宙食に関する会合や宇宙実験申請書などにおいて提案した。
- β カロテンが非荷重モデルマウスの骨量減少を抑制することを国際誌(J Clin Biochem Nutr、臨床栄養生化学誌)に報告した。これらの研究により、非荷重における骨量減少の抑制に有用な食事メニューを日本栄養・食糧学会機能性宇宙食に関するシンポジウム(2018年5月開催)で提案した。
- 宇宙食として応用可能な抗酸化ポリフェノールとしてタキシフォリンを上述の日本栄養・食糧学会機能性宇宙食に関するシンポジウムで提案した。タキシフォリンは安定性、吸収性がともに高いことから、宇宙食としての長期保存にも適した抗酸化ポリフェノールとして今後の活用に大きな期待がされる。

2) 本課題における知見に基づくマーカーや評価系の確立

以前より知られている酸化ストレスマーカーに加えて、本課題で開発した2種のマーカーを用いて、多様な経路からなる酸化ストレスを総合的に評価する重要性を示すことができた。味覚を修飾する化合物を、味覚受容体を用いてスクリーニングする系を構築した。それを用いて、塩味受容体であるENaCを活性化する化合物11種類を見出すことができた。

3) 受賞

- 2018年3月 宇宙開発利用大賞 文部科学大臣賞(二川)
- 2018年5月 日本栄養・食糧学会 学会賞(石見)
- 2018年9月 日本宇宙生物科学会 学会賞(二川)
- 2018年10月 徳島県科学技術大賞(二川)

4) 徳島大学宇宙栄養研究センターの設立

宇宙栄養学の国際研究拠点形成の具体的な成果として上記センターを設立した。機能性宇宙食開発ユニット(高橋章ユニット長)と宇宙植物工場開発ユニット(宮脇克行ユニット長)の2つの下部組織を有する。この2つのユニットが互いに連携しながら、三大栄養素(糖質、蛋白質、脂質)を豊富に含む食材(大豆やサツマイモ)や抗酸化作用の強いポリフェノールの高含有食材の水耕栽培を目指す。近い将来、機能性宇宙食の宇宙環境での自給自足システムを構築する。JAXAからの支援として、センター設立時に両者で覚書を締結し、顧問として元 JAXA 宇宙環境利用センター長の上垣内茂樹氏を、客員教員として JAXA フライトサージャントの松本晃子氏、宇宙医学担当の大島博氏、宇宙生物学担当の東端晃氏、石岡憲昭氏、宇宙植物工場の専門家である矢野幸子氏が参加した。

波及効果(インパクト)

1) メディア

NHK「ガッテン！」(心臓病予防&筋力アップ!健康長寿をかなえるスーパーフード!? 2019年6月5日(水)放送)において、二川より、本課題における知見を踏まえ、健康長寿への大豆(蛋白質)の有用性を解説した。その後、多くの食品企業から共同研究の申し込みや多くの新聞・健康雑誌から取材を受けている。また、某医学系雑誌の出版社から、「宇宙・医学・栄養学」雑誌の編集長の依頼があり、2019年10月に創刊号を送り出した。

2) Space Food X プログラムへの参加

2019年3月、民間企業と JAXA が共同で宇宙および地球上における食料の生産・供給に関する課題解決ならびにそれに伴うマーケットの早期創出を目指す「Space Food X (スペースフードエックス)」プログラムを開始した。発足時メンバーとして、国立大学では唯一、徳島大学宇宙栄養研究センターが参画した。

3) JAXA との共同研究

これまでの活動により、徳島大学宇宙栄養研究センターが JAXA との共同研究施設として認可された。

(3) 今後の展望

継続のための組織的、資金的、人的体制の方向性

本課題において実施した人材育成の活動については、2018年に発足した徳島大学宇宙栄養研究センターを基盤に継続する。また、医薬基盤・健康・栄養研究所や東京大学とも引き続き、連携体制を維持していく予定である。

本課題で得られた成果は、災害時の高齢者の食事メニューに活用できることが想定されることから、医薬基盤・健康・栄養研究所において、災害メニューとしての方向性を模索する。

さらに、徳島大学宇宙栄養研究センターにおいては、宇宙植物工場ユニット(大豆やサツマイモをLEDにより栽培する植物工場)における研究を通じて、筋萎縮や骨粗鬆症に有効な成分(ポリフェノールや蛋白質)を豊富に含む食材を自給自足できる技術を開発し、人類の火星到達という大きな夢を「食」の面からサポートすることを目指している。現在は学内の学長裁量経費により運営しているが、外部資金(内閣府ムーンショット型研究開発制度、UAEのMars Project、JAXA宇宙イノベーションパートナーシップなど)の獲得も考慮しつつ、着実に開発を進める。

8. 評価点

A

評価を以下の5段階評価とする。

S) 優れた成果を挙げ、宇宙航空利用の促進に著しく貢献した。

A) 相応の成果を挙げ、宇宙航空利用の促進に貢献した。

B) 相応の成果を挙げ、宇宙航空利用の促進に貢献しているが、一部の成果は得られておらず、その合理的な理由が説明されていない。

C) 一部の成果を挙げているが、宇宙航空利用の明確な促進につながっていない。

D) 成果はほとんど得られていない。

9. 評価理由

本課題は、今後の宇宙産業の発展の重要なテーマとなりうる機能性宇宙食研究を継続・発展させる人材基盤を強化するために、海外の専門機関と連携し、機能性宇宙食研究拠点を構築し、「骨量の減少」「筋萎縮」「酸化ストレス（被ばく）」「味覚異常」に焦点を当て、宇宙栄養学を志す若手研究者の育成を実施したものである。

所期の目標は十分に達成されており、特に以下は、特筆すべき成果であると認められる。

- 予防医学や高齢化社会の問題解決を見据え、本課題に参加した若手研究者が専門性の高い機能性宇宙食研究を実践し、骨粗鬆症や筋萎縮に有効な機能性宇宙食の提案・開発に至っている。
- 本課題に参加した多くの若手研究者は、学位取得後にそれぞれの分野の専門職に就き、引続き、機能性宇宙食の開発に携わっている。
- 本機能性宇宙食研究拠点における活動を発展させ、徳島大学宇宙栄養研究センターの設立や宇宙医学をテーマとした学術誌の創刊が進み、こうした環境を背景に、専門性の高い人材育成が継続している。

以上により、本課題は相応の成果を上げ、宇宙航空利用の促進に貢献したと評価する。

今後は、徳島大学宇宙栄養研究センターの発展に努めるとともに、宇宙分野のさらなる裾野拡大に向け、若手研究者の活躍を可視化する工夫を行うことを期待する。また、宇宙栄養学を志す若手研究者にとどまらず、一般や学生等の多くの人々の興味関心や、学習機会が得られるような取組を強化することで、宇宙産業の発展へ貢献することを期待する。