

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要
〔令和2年度事後評価用〕

令和2年6月30日現在

機関番号：82645

領域設定期間：2015～2019

領域番号：4704

研究領域名（和文）宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解

研究領域名（英文）Integral Understanding of Life-regulation System from “SPACE”

領域代表者

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（領域設定期間全体）：（直接経費）1,218,200,000円

研究成果の概要

本領域では、宇宙の極限環境、無重力、閉鎖環境、放射線や環境中の微生物叢などのリスク、さらにはそれらの複合影響から、生命体が有する可塑性と破綻を科学することを目的として研究を実施した。なかでも、下記の成果は、宇宙で「より長く」滞在し、「より遠く」への到達をめざすためのみならず、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の解決に資することができると考えている。

(1)重力影響による骨・筋・前庭・循環系・免疫機能の恒常性維持と破綻に関しては、細胞からモデル小動物、線虫、メダカ、ゼブラフィッシュ、マウスを用いた宇宙実験、過重力実験、さらには宇宙長期滞在の宇宙飛行士の影響などについて研究を進めた。細胞、組織から器官、それらのネットワーク、個体レベルで、それぞれ重力の感受と適応応答機構ならびにその分子基盤を特定した。

(2)閉鎖環境による睡眠・心身の恒常性維持と破綻に関しては、主にマウスとヒトを対象にした研究を展開し、重力影響では体循環調節機能に影響が現れるが、閉鎖環境ストレスではその影響はみられず、一方で脳循環調節機能を減弱させること、脳血流の変化、さらに新たなストレスマーカー候補を見出した。また、ストレスと関連が深い睡眠・覚醒の領域においては新たな睡眠診断のデバイス、不眠症治療薬の評価分析、眠気の分子の実体を捉えるなど世界トップレベルでの研究を展開・達成することができた。

(3)微生物や宇宙放射線など外部環境リスクによる生体の恒常性維持と破綻に関しては、無重力ならびに閉鎖環境と組み合わせた複合影響を研究展開するため、新規装置開発、メタゲノム解析、蛍光プローブやバイオイメージングなど新たなモニタリングシステムの開発も行った。

研究分野：宇宙医学

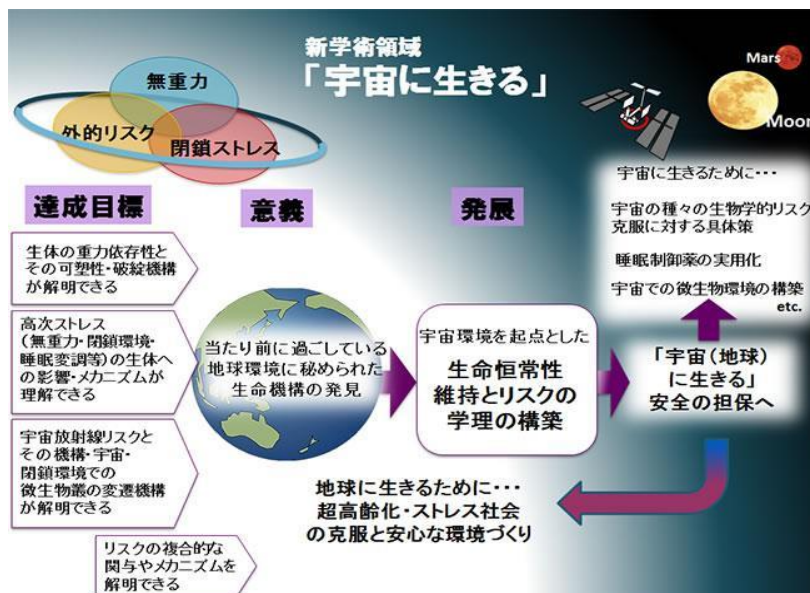
キーワード：宇宙 無重力 ストレス 放射線 微生物

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」滞在し、「より遠く」への到達をめざす上で知っておくべき課題である。また、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かった。

2. 研究の目的

本領域が目指すものは、新たな「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」の1つとして、宇宙の極限環境から、生命体が有する可塑性と破綻を科学することである。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叢の変遷による生体への影響・メカニズムを重点的に取り上げた。これらの問題に学際的なチームで臨むことによって、分子・細胞レベルからヒトの高次制御まで、統合的に理解することを目指し、これらの要素の相互の関連や複合的效果等、未知の領域に挑戦した。このことを、**当たり前で過ごしている地球環境に秘められた生命機構の発見**にもつながるものと意義付けし、さらには、そこで得られた知見は、高齢化社会における身体の維持、先進国社会などに潜むメンタルストレス、グローバルな問題としての放射線など、現代の地上社会における諸課題に直結するもので、だからこそ今取り組むべき緊急の課題であると考えた。最終的には、**超高齢化・高ストレス社会を克服するための方策として応用すること**を目指した。



3. 研究の方法

研究領域の進め方は、3つの主要な研究項目を立て、研究項目[A01]では、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]では、個体としての循環調節、前庭系の可塑性応答と適応障害、精神・自律神経の恒常性維持、睡眠・覚醒制御へと、分子・細胞レベルから高次生命現象への連続的な階層の統合的な理解を進めるとともに、[A03]では、閉鎖環境に起因する身近な微生物叢リスク増大の可能性、様々な宇宙放射線の急性毒性、さらに長期低線量被ばくの経時的な影響に焦点を当て、ヒトをはじめとする地球生命体が有する可塑性と破綻への道筋を解き明かすことに努めた。またこれら3領域を横断・補完する研究項目[B01]を設けて研究を推進した。幹細胞維持への放射線の影響、筋維持に対する閉鎖空間や宇宙食の影響等、学問分野の垣根を越えて解明すべき問題は多く、分子・細胞生物学、基礎・宇宙医学、健康科学、放射線計測工学、環境影響学、精神心理学から社会心理学に至る、新たな学際的かつ複合領域の融合研究と位置付けた。

さらに後半の2年間では、個々の研究を体系化するとともにより課題を集約して、3つのサブ項目、サブ項目(1)重力影響による「骨・筋・前庭・循環系・免疫機能の恒常性維持と破綻」(研究項目A01、A02、B01)、サブ項目(2)閉鎖環境による「睡眠・心身の恒常性維持と破綻」(研究項目A02、B01)、サブ項目(3)微生物や宇宙放射線など外部環境リスクによる「生体の恒常性維持と破綻」(研究項目A03、B01、A01)にグループ化し、当初の研究項目の枠を越え、横断的かつ相互間での共同研究、研究協力、連携強化に努めた。

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

4. 研究の成果

サブ項目(1) 重力影響による「骨・筋・前庭・循環系・免疫機能の恒常性維持と破綻」(研究項目A01、A02、B01)

地球上の全ての生命体はその誕生以来、無意識のうちに地球の重力の影響を受け、適応し、発生、進化してきた。そこで、この重力の生体影響を調べるために本研究領域メンバーは、宇宙フライト実験やクリノスタットを用いた擬似微小重力環境、さらには遠心機による過重力負荷、様々な可視化技術の開発と共同利用等により実験研究を進めた。その結果、①重力に対する細胞

メカニクス・システムの動作と制御に関しては、メカノセンサー分子や細胞内カルシウム応答が重要な最初のトリガーになることを明らかにした。また、ミトコンドリアの断片化、ROS、代謝酵素の抑制など、個々の細胞レベルでの重力応答の存在は培養細胞を用いて解明した。②次に、組織から器官、それらのネットワークのレベルでの重力影響は、神経、筋への細胞間伝達機構、さらに、筋や骨、軟骨や腱、胸腺の発達・分化・恒常性の維持・破綻（萎縮）のメカニズムをマウス、メダカやゼブラフィッシュの小型魚類、線虫を用いて、③さらに、個体レベルでの重力影響は、その感受器官である耳石前庭系の可塑性・適応応答とそれらの破綻に関して、マウスやヒト、宇宙飛行士を対象に研究を展開した。その結果、細胞、組織から器官、それらのネットワーク、個体レベルで、それぞれ重力の感受と適応応答機構が存在し、これらを制御する遺伝子、タンパク質、シグナル因子などの分子基盤を特定し、宇宙の微小重力環境はそれら全ての3階層に影響を及ぼすことが明らかになった。これらの成果は重力影響のみならず、高齢化が加速する現代社会において、運動器である筋や骨を維持し健康寿命を延ばすことにも直結する筋や骨の維持と崩壊に関わる分子カスケード、幹細胞の分化再生機構など大きな発見につながった。

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

国際宇宙ステーション等の閉鎖環境ならびに地上の普段での生活における精神・自律神経の恒常性維持、睡眠・覚醒制御へと、分子・細胞レベルから高次生命現象への連続的な階層の統合的な理解、各種ストレスに対する適応応答とその破綻について、マウスからヒトに至る実験研究を展開し、さらに、それらをモニターする新たな技術開発も進めた。それらの結果、重力影響では体循環調節機能に影響が現れるが、閉鎖環境ストレスではその影響はみられず、一方で脳循環調節機能を減弱させる可能性が見出され、脳血流を測定するNIRS（近赤外線分光法）利用の有効性、さらに、新たな閉鎖環境ストレスマーカー候補の発見、NIRSを組み合わせた閉鎖ストレス判別評価法の開発を行った。特に、睡眠・覚醒制御の領域では、新たな睡眠診断のデバイス、不眠症治療薬の評価分析、眠気の分子実体を捉える等世界トップレベルでの研究を展開・達成することができた。閉鎖環境において問題となる低周波騒音の微弱刺激は聴力への影響はなく平衡感覚を有意に改善する効果もあることを見出し、良い効果を示す閾値が存在すること、慢性的な運動介入によるエピゲノム制御の発見等も、各種ストレスに対抗する新たな分子理解の進展につながった。これらの成果は、特殊な閉鎖環境における影響判断のみならず、まさに、現代のストレス社会での生活における精神・自律神経の恒常性維持、睡眠・覚醒の問題などの解決、対策に直ぐに役立てられる多くのシーズであると判断している。

サブ項目(3) 微生物や宇宙放射線など外部環境リスクによる「生体の恒常性維持と破綻」(研究項目 A03、B01、A01)

さらに、閉鎖環境に起因した最も身近な微生物リスクに加え、様々な宇宙放射線の急性から長期低線量被ばくの線量率と経時的な影響変化、それらのイメージングシステムの開発を実施した。特に、放射線から発がんに至る分子基盤の解析と放射線種の違いによる影響、個体から細胞レベルでのイメージングシステムの世界に先駆けた研究開発：DNA損傷モニタリングのための新たなマイクロデバイスの開発や生命現象を可視化する蛍光プローブ開発に加えて、重力変化と放射線の複合的生物影響の新たな解析装置の開発と国際的な共同利用・共同研究の実施、さらにA01との共同研究における放射線照射による筋萎縮影響、また、国際宇宙ステーションの微生物モニタリングなど宇宙環境利用分野における国際貢献にも大きく寄与できた。A02との関連においても、閉鎖環境ストレスによりヒトの皮膚における常在菌叢が変化することを見出し、新たな閉鎖環境ストレスマーカーとなる可能性が示唆されるなど、横断的な連携が加速した。

国際共同ならびにグループ間での共同研究成果

これらサブ項目内およびサブ項目の枠を越えて、遺伝子発現・タンパク質発現というオミックス解析結果を共通言語とした横断的研究や総括班によるその支援による成果として、Int J Mol Sci (2019)、Sci Rep (2019)、Nature (2018)などに、現在までに14報の成果論文を公表することができた。また、国際活動支援班では、のべ37名の研究者の海外派遣、のべ64名の外国人研究者の招聘を行った。Prairie View A&M University、バージニア大学、コロラド州立大学、ドイツ航空宇宙センター、マックスプランク研究所、パストゥール研究所、University of Bristol、シンガポール国立大学など多数の海外研究機関との間の国際活動支援班基金による国際共同共著論文19報を既に発表することができた。また、毎年、若手研究者・大学院生を集めたオミックス講習会の開催、革新的イメージング技術を利用した様々な生体モニタリング技術をベースとした共同研究も多数実施することができ、これら内外による共同研究をベースとした達成成果が得られている。

若手育成の成果

本研究領域での若手研究者の育成を目的に、若手を中心とした交流が実現できる場として夏合宿を、さらにベテラン研究者からの経験知の伝承を実現できる場として班会議でのポスターセッションを活動の大きな柱とした。この5年間で、夏合宿を4回、班会議でのポスターセッションを8回（うち1回は海外からの招聘若手研究者との交流セッション）実施した。若手研究者ネットワークのなかでオミックス手法を中心に扱うサブグループを形成し、2015年10月よりオミックス研究会という最先端の実験手技の勉強会を開催した。本研究会が基盤となり、若手研究

者のオミックスに関する理解の深化につなげた。また、インフォマティクス講習会を5回開催し、ビッグデータ解析の活用が若手研究者を中心に広まった。5年間の活動全般に関するアンケートで、他分野の研究者との交流から新たなアイデアや共同研究が生まれたという結果が77.1%であった。さらに、本学術領域の若手を中心としたネットワークを、新学術終了後にも絶やすことなく継続的な体制づくりを行い、日本宇宙生物科学会および惑星居住科学連合の若手の会との交流・連携が行われ、その若手の会代表は本学術領域での若手の会の幹事が務めている。

5. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

サブ項目(1)論文

1. *[Takahashi K](#), [Naruse K](#), [Sokabe M](#), 他9名. L-type calcium channel modulates mechano-sensitivity of the cardiomyocyte cell line H9c2. *Cell Calcium*, 2019, 79, 68-74.
2. *[Arai HN](#), [Sato F](#), *[Shihara-Fujisawa A](#), 他7名. Metalloprotease-dependent attenuation of BMP signaling restricts cardiac neural crest cell fate. *Cell Rep*, 2019, 29, 603-16.
3. Sudevan S, *[Higashitani A](#), 他7名. Mitochondrial dysfunction causes Ca²⁺ overload and ECM degradation-mediated muscle damage in *C. elegans*. *FASEB J*, 2019, 33, 9540.
4. Leung LC, [Kawakami K](#), *[Mourrain P](#), 他5名. Neural signatures of sleep in zebrafish. *Nature*, 2019, 571, 198-204.
5. *[Muto A](#), *[Kawakami K](#), 他4名. Activation of the hypothalamic feeding centre upon visual prey detection. *Nat Commun*, 2017, 8, 15029.
6. [Akiyama N](#), *[Akiyama T](#), 他17名. Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells expressing autoimmune regulator. *J Exp Med*, 2016, 213, 1441-58.
7. [Dodo Y](#), *[Chatani M](#), 他9名. Myelination during fracture healing in vivo in myelin protein zero (p0) transgenic medaka line. *Bone*. 2020, 133, 115225.
8. [Suzuki H](#), [Shinohara M](#), 他12名. Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotropic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113, 7840-5.
9. *[Morita H](#), 他2名. Long-term exposure to microgravity impairs vestibulocardiovascular reflex. *Sci Rep*, 2016, 6, 33405.
10. [Konishi T](#), [Takko C](#), [Ogawa Y](#), *[Iwasaki K](#), 他2名. Changes in cerebral oxygen saturation and cerebral blood flow velocity under mild +Gz hypergravity. *J Appl Physiol*, 127, 2019, 190-7.
11. *[Akiyama T](#), [Hinoi E](#), [Kato A](#), [Mackawa Y](#), [Takahashi A](#), [Furukawa S](#), 他2名. How does spaceflight affect acquired immune system? *npj Microgravity*, 2020, 6, 14.

サブ項目(2)論文

1. *[Sasahara S](#), [Suzuki G](#), [Oi Y](#), [Doki S](#), [Hori D](#), [Inoue N](#), [Saito T](#), [Furukawa S](#), [Matsuzaki J](#), 他6名. Effect of exercise on brain function as assessed by functional near-infrared spectroscopy during a verbal fluency test in a simulated International Space Station environment: A single-case, experimental ABA study in Japan. *Acta Astronautica*, 2020, 166, 238-42.
2. [Wang Z](#), *[Funato H](#), *[Yanagisawa M](#), *[Liu Q](#), 他21名. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature*, 2018, 558, 435-9.
3. *[Funato H](#), *[Takahashi JS](#), *[Yanagisawa M](#), 他34名. Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature*, 2016, 539, 378-83.
4. *[Myung J](#), *[Takumi T](#), 他9名. The choroid plexus is an important circadian clock component. *Nat Commun*, 2018, 9, 1062.
5. [Oishi Y](#), *[Huang ZL](#), *[Lazarus M](#), 他11名. Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nat Commun*, 2017, 8, 734.
6. [Seol J](#), [Fujii Y](#), [Park I](#), [Suzuki Y](#), [Kawana F](#), [Yajima K](#), [Fukusumi S](#), [Okura T](#), [Satoh M](#), [Tokuyama K](#), [Kokubo T](#), *[Yanagisawa M](#). Distinct effects of orexin receptor antagonist and GABAA agonist on sleep and physical/cognitive functions after forced awakening. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116, 24353-8.
7. *[Morita H](#), [Abe C](#), 他2名. Understanding vestibular-related physiological functions could provide clues on adapting to a new gravitational environment. *J Physiol Sci*, 2020, 70, 17.

サブ項目(3)論文

1. [Liu C](#), [Nenoi M](#), *[Fujimori A](#), *[Wang B](#), 他3名. Reduction of delayed homologous recombination by induction of radioadaptive response in RaDR-GFP mice (Yonezawa effect): An old player with a new role. *Dose Response*, 2019, 17, 1-8.
2. [Ikeda H](#), [Muratani M](#), [Hidema J](#), *[Takahashi A](#), 他2名. Expression profile of cell cycle-related genes in human fibroblasts exposed simultaneously to radiation and simulated microgravity. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 4791.
3. [Ichijo T](#), *[Nasu M](#), 他1名. Microbial monitoring in the International Space Station and its application on earth. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43, 254-7.
4. [Sato R](#), [Kato A](#), *[Kawaguchi Y](#), *[Miyake K](#), 他13名. Combating herpesvirus encephalitis by

- potentiating a TLR3-mTORC2 axis. *Nat Immun*, 2018, 19, 1071-82.
5. Sakaue-Sawano A, *Miyawaki A, 他 8 名. Genetically encoded tools for optical dissection of the mammalian cell cycle. *Mol Cell*, 2017, 68, 626-40.
 6. Hashimoto T, *Toyoda A, *Kunieda T, 他 24 名. Extremotolerant tardigrade genome and improved radiotolerance of human cultured cells by tardigrade-unique protein. *Nat Commun*, 2016, 7, 12808.
 7. Xu X, *Ide H, 他 5 名. Direct observation of damage clustering in irradiated DNA with atomic force microscopy. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48, e18.
 8. *Miyamoto T, *Matsuura S, 他 7 名. Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome. *EMBO J*, 2020, 5, e103499.
 9. *Suzuki T, *Yamamoto M, 他 12 名. Molecular mechanism of cellular oxidative stress sensing by Keap1. *Cell Rep*, 2019, 28, 746-758.
 10. Furukawa S, Nenoi M, Fujimori A, Kakinuma S, Wang B, Nakamura AJ, Sakaue-Sawano A, Harada H, Kobayashi M, Kobayashi J, Kunieda T, Funayama T, Suzuki M, Miyamoto T, Hidema J, *Takahashi A, 他 6 名. Space radiation biology for “living in space”. *BioMed Res Int*, 2020, 2020, 4703286.
- 他 359 報 (原著論文全 226 報、総説全 161 報)

著書

1. 天然物の化学 II : 自然からの贈り物 第 5 章「睡眠覚醒を制御する化学物質」, 齊藤毅、長瀬博 (東京化学同人) ISBN: 9784807915057 (2018) 他 25 件 (全 26 件)

国際学会

1. Takahashi A. Assessment of Cancer Risk from Radiation Hazard in Space. *The 3rd International Moon Village Workshop and Symposium*. 2019, Dec 5-8, Tokyo, Japan. (招待講演) 他 304 件

国内学会

1. 神経から筋・代謝へのメカノストレス伝達と適応応答. 東谷篤志, 他 4 名. 日本宇宙生物科学会第 33 回大会 特別シンポジウム (2019 年 9 月 21-22 日, 千葉) (招待講演) 他 625 件 (国内外 計 931 件)

特許出願

- ・荒井宏行、瀬原淳子(A01-3 代表)「ALK2 の変異を有する疾患の治療または予防用医薬組成物」: 特願 2019-1341221 号 (2019) 他 15 件

公開シンポジウム等

- ・ Int'l Symposium on LIVING IN SPACE 2019(国際シンポ 2019 年 3 月 15 日, 京都, 174 名)
- ・ Int'l Symposium on LIVING IN SPACE 2017(国際シンポ 2017 年 3 月, 東京, 178 名) 他 12 件

新聞・報道

- ・心臓内の軟骨形成抑える仕組み解明 (A01-3 代表 瀬原淳子) 日経新聞他 1 件、2019 年 10 月 28 日 他 209 件 (同一案件の多数報道を含む)

受賞

- ・ 2018 ISS Award for Completing Results. ISS R & D 2018 (San Francisco, Jul 2018). Takahashi S 他 51 件

ホームページ

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

本サイトでは、領域全体の研究内容を和文及び英文で紹介している。NEWS & TOPICS として最新の話題を提供し、「一般の皆様へ」ページでは研究概要を分かりやすく説明している。

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

宇宙に生きる 宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解 **科研費**

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

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

宇宙環境が生命に及ぼす影響を可逆性・不可逆性の観点から解き明かすことを目指します

領域代表 古川 聡 からのメッセージ

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

「これらは相乗的に作用するのは? 地上でも関連する問題があるのでは?」との問いから、統合的な連携研究が必要との強い認識に至りました。

国際シンポジウム

若手「夏の会合」

ニュースレター