

総 説

徳島大学栄養学科発 “宇宙実験” の歩みとこれから

原田 (助野) 晃子, 平 坂 勝 也, 奥 村 裕 司, 二 川 健

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部栄養医科学講座生体栄養学分野

(平成20年9月9日受付)

(平成20年9月16日受理)

はじめに

「地球は青かった。」これは、1961年4月、ソ連の宇宙船「ヴォストーク1号」で人類初の有人宇宙飛行に成功したユーリ・ガガーリンの有名な言葉である。それから人類は、宇宙空間に数日間のみしかとどまることができなかった時代から、数ヵ月また年単位での長期滞在が可能な時代へと進歩してきた。日本では1985年に国際宇宙ステーションと日本初の宇宙空間での有人活動施設である日本実験棟「きぼう」の計画がはじまり、今年8月には「きぼう」での初めての科学実験がスタートし、宇宙空間を利用した研究が本格的に始動した(図1)。

ユーリ・ガガーリンが人類初の有人宇宙飛行から48年の歳月を経て、筆者らの生体栄養学分野は、「筋肉の萎

縮のメカニズム」の解明を目指して、2009年11月(予定)国際宇宙ステーション日本実験棟「きぼう」にて3度目の宇宙実験に挑む。

本稿では、筆者らが歩んできた宇宙関連研究と今後の宇宙実験について述べる。

1. 筆者らの歩んできた道(第1回目の宇宙実験)

長期間宇宙に滞在した宇宙飛行士の骨格筋は、帰還後自力で立てなくなるほどに萎縮する。実際、1982年211日に及ぶ宇宙飛行を終えた飛行士の筋肉は約3分の1に減少し、地上で100歩を歩くのがやっとの状態だった。この微小重力環境下の筋萎縮は、火星旅行など長期の宇宙滞在が必要な宇宙探検を進めるうえで必ず解決しなければならない重要な課題である。そのためには、まず微小重力による筋萎縮の分子メカニズムを明らかにする必要がある。

そこで、筆者らは1998年にスペースシャトル(STS-90)に第1回目の宇宙実験を行った(図2)。宇宙フライトにより萎縮したラットの骨格筋では、ある特殊なタンパク質分解経路(ユビキチン-プロテアソーム経路)が活性化することを発見した¹⁾。このユビキチン-プロテアソーム経路とは、分解しようとするタンパク質をユビキチンというペプチドで標識(ユビキチン化)し、選択的にプロテアソームにより分解させる機構である(図3)^{2,3)}。このシステムの律速酵素は最終的にユビキチンを分解すべきタンパク質に連結するユビキチンリガーゼ(E3)である。本宇宙実験により、E3の1つあるCbl-b(Casitas B-lineage lymphoma-b)が顕著に上昇することも見出した⁴⁾。

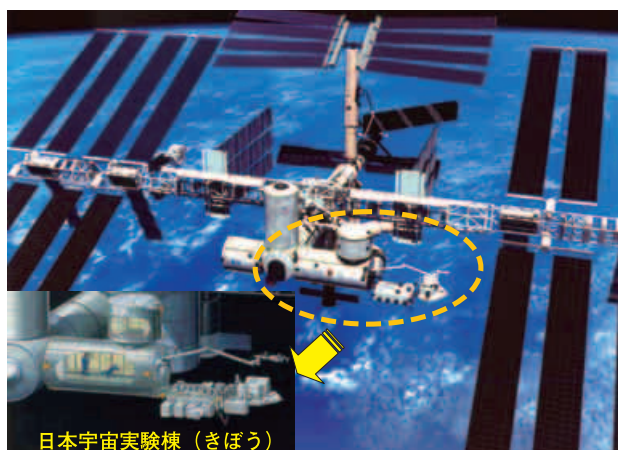


図1 国際宇宙ステーション (ISS) の完成予想図と日本宇宙実験棟 (きぼう) : ISS は、計15ヵ国が協力し宇宙だけの特殊な環境下を利用しさまざまな実験・研究を行う有人施設「宇宙の研究所」であり、ISSに取り付けられた実験モジュールの一つが日本初の有人実験施設「きぼう」である。(JAXA ホームページから引用)

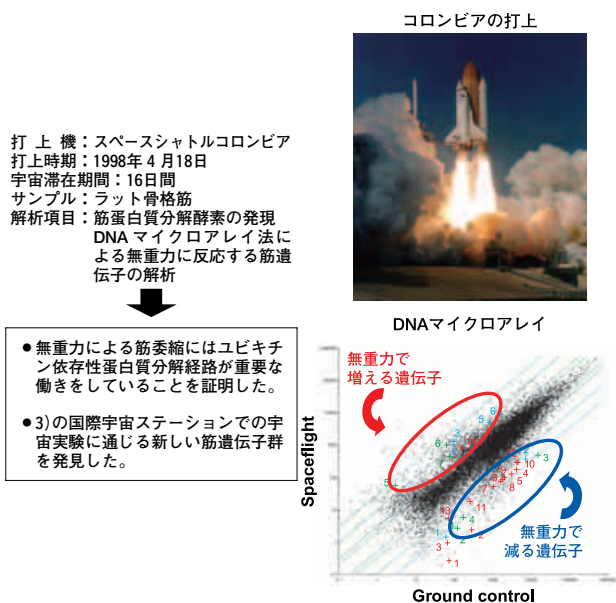


図2 スペースシャトル実験I (STS-90)：この第1回目の宇宙実験により宇宙フライトにより萎縮したラットの骨格筋では、ある特殊なタンパク質分解経路(ユビキチン-プロテアソーム経路)が活性化することを発見した。(JAXA ホームページから引用)

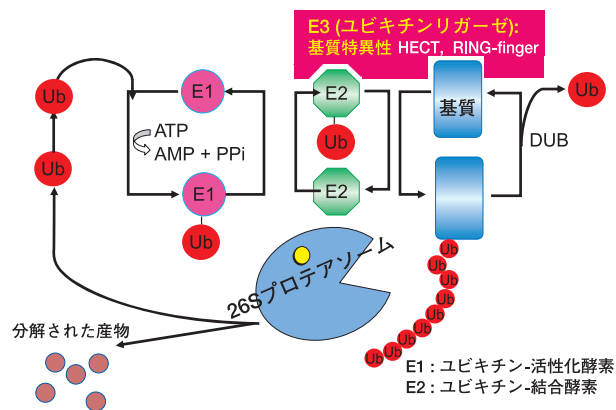


図3 ユビキチン-プロテアソーム機構：E1 (ユビキチン活性化酵素), E2 (ユビキチン結合酵素), E3 (ユビキチンリガーゼ) という3つの酵素群の作用により基質タンパク質にユビキチンが付加される。ポリユビキチン化されたタンパク質は特異的に26Sプロテアソームにより分解される。

2. スペースシャトルコロンビアの大惨事

筆者らの2度目の宇宙実験のチャンスは意外と早く訪れた。当時、栄養学科の改修で実験室を間借りしていた運動機能外科学、安井夏生教授との共同研究である。スペースシャトルコロンビア号 (STS-107) に打ち上げられたラットを用いて、無重力の影響を受けやすい骨遺伝

子群と重力センサーとしての新規膜タンパク質オステオアクチビンの発現に着目した研究であった。さらに、骨に付着した筋肉も同時にサンプリングできる予定であったので、運動器の研究者にとっては非常に有意義な実験であった(図4)。

ところが、皆様もご存じのように、2003年2月1日、帰還のわずか16分前に断熱材の破損によりスペースシャトルコロンビア号は、空中分解した。この時の衝撃は今でも鮮明に覚えている。安井先生から「いよいよ宇宙ラットが帰ってくる。実験がんばろうな!!」と激励され、帰宅途中に「シャトルが落ちた!!」と緊急連絡が入ったのである。それから自宅のテレビを見ると、シャトルの残骸である白い筋状の雲が糸のように引いてある映像が繰り返し流されていた。亡くなられた7人の宇宙飛行士に哀悼の意を表しつつ、この後の数週間は何もすることができなかった。この大惨事は、筆者らだけではなく世界中の研究者にも大きな衝撃を与えた。スペースシャトル打ち上げの無期限停止(結果的に約4年間の中断)と宇宙研究費の大幅な削減である。この悲劇と苦難を乗り越え、次の宇宙実験を目指すにはしばらく時間を要した(後述)。

事故後しばらくして、NASAから本研究に携わった研究者に感謝とおわびの手紙が来た。その手紙に、もし、まだ宇宙実験を続ける意志があるなら、NASAで保管している宇宙ラットのサンプルを譲ろうという文章が

打上機：スペースシャトルコロンビア
 打上時期：2003年1月16日
 宇宙滞在期間：16日間
 サンプル：ラット骨と骨格筋
 解析項目：新規膜タンパク質オステオアクチビンの発現
 DNAマイクロアレイ法による無重力に反応する骨遺伝子の解析



2003年2月1日
 帰還中、耐熱パネルの破損によりシャトルが空中分解

シャトル乗組員とその家族に哀悼の意を表するとともに、この大惨事を乗り越えていく決意をした。

その後、NASAのご協力でNASAに保管してある宇宙ラットの骨を分与していただくことになった。



図4 スペースシャトル実験II (STS-107)：この第2回目の宇宙実験により、骨遺伝子群と膜タンパク質の発現に着目した研究を解析する計画であったが、帰還中にシャトルが空中分解した(スペースシャトルコロンビアの大惨事)。筆者らは哀悼の意を表すとともにこの悲劇と苦難を乗り越え、残されたサンプルで用いてマイクロアレイ解析を行い当初の目的であったオステオアクチビンの機能解析を行った。(NASA ホームページから引用)

あった。そのサンプルを用いてマイクロアレイ解析を行い、当初の目的であったオステオアクチビンの機能解析を行った⁵⁾。オステオアクチビンは126kDaの1回膜貫通型の糖タンパク質であり、構造的には、細胞外には heparin-binding motif, RGD 配列, PKD ドメインを有し、細胞内にはチロシンリン酸化部位やジロイシン motif を有する⁶⁾。興味深いことに、オステオアクチビンは無重力ストレスを感知し、Shedding されることがわかった⁷⁾。

3. 日本初の宇宙実験棟「きぼう」

国際宇宙ステーションは、地上から約400km上空にあり地球を1周約90分で回転し、日本、アメリカ、カナダ、ヨーロッパ各国、ロシア、計15カ国が協力し、人類にとって初めての国境のない、宇宙だけの特殊な環境下を利用しさまざまな実験・研究を行う有人施設、つまり「宇宙の研究所」である⁸⁾。建設において、現在までこの宇宙ステーションの構成パーツを40回以上に分け、最初に1998年11月20日にロシアのバイコヌール宇宙基地から最初のパーツである「ザーリヤ」が打ち上げられたのを皮切りに、今までに40回以上に分けパーツを打ち上げ、そして宇宙空間において組み立てがなされている。宇宙ステーションが完全に完成するのは2010年の予定であり、部分的に完成した各施設において、現在、実験・研究がおこなわれている。この国際宇宙ステーションの中にある、日本初・宇宙空間に長期間滞在可能な有人活動施設「きぼう」日本実験棟では、最大4名まで乗務員が長期搭乗可能であり、「船内実験室」をはじめ「船内保管室」「船外パレット」「ロボットアーム」により成り立っている(図1)。2008年6月1日、アメリカのNASAケネディ宇宙センターから打ち上げられたスペースシャトル「ディスカバリー号」のミッションSTS-124にて宇宙へ運ばれ、星出宇宙飛行士(図5)らにより、船内実験室(与圧部)は完成した。

2008年8月に、物質科学分野の「マンゴラニ対流におけるカオス・乱流とその遷移過程」に関する課題から「きぼう」での宇宙実験がスタートした。今後2015年まで、筆者らが属する「ライフサイエンス」分野をはじめ、「宇宙利用技術開発」「有人宇宙技術」「宇宙医学」「天体観測・宇宙科学」「教育利用」「芸術利用」「微小重力科学」「地球科学・地球観測」のさまざまな分野において数多くの実験が予定されている⁹⁾。表1に、2010年までに予定されているライフサイエンス宇宙実験の課題を



図5 星出宇宙飛行士と一緒に(日本実験棟「きぼう」の予圧部完成祝賀会にて):2008年6月1日、アメリカのNASAケネディ宇宙センターから打ち上げられたスペースシャトル「ディスカバリー号」のミッションSTS-124にて宇宙へ運ばれ、星出宇宙飛行士らにより日本実験棟「きぼう」の船内実験室(与圧部)は完成した。

表1 「きぼう」での宇宙実験課題(生命科学分野2008~2010年)

1. 国際宇宙ステーション初期利用チーム(3件)	
浅島 誠(東京大学):	両生類培養細胞による細胞分化と形態形成の調節
神阪盛一郎(富山大学):	微小重力環境における高等植物の生活環境
馬嶋 秀行(鹿児島大学):	宇宙放射線および微小重力環境の哺乳類細胞に対する影響に関する研究
2. 放射線研究プロジェクトチーム(3件)	
古澤 壽治(京都工芸繊維大学):	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価
大西 武雄(奈良県立医大):	哺乳類培養細胞における宇宙環境曝露後のp53調節遺伝子群の遺伝子発現
谷田貝文夫(理化学研究所):	ヒト培養細胞におけるTK変異体のLOHパターン変化の検出
3. 細胞生物研究プロジェクトチーム(2件)	
〇二川 健(徳島大学):	筋蛋白質のユビキチン化を介した筋萎縮の新規メカニズム
東谷 篤志(東北大学):	線虫 <i>C. elegans</i> を用いた宇宙環境におけるRNAiとタンパク質リン酸化
4. 植物研究プロジェクトチーム(2件)	
若林 和幸(大阪市立大学):	重力によるコムギ芽生え細胞壁のフェルラ酸形成の制御機構
高橋 秀幸(東北大学):	微小重力下における根の水分屈性とオーキシン制御遺伝子の発現

合計 10件

2008年8月に物質科学分野の課題から「きぼう」での宇宙実験がスタートした。今後2015年まで、筆者らが属する「ライフサイエンス」分野をはじめ、「宇宙利用技術開発」「有人宇宙技術」「宇宙医学」「天体観測・宇宙科学」「教育利用」「芸術利用」「微小重力科学」「地球科学・地球観測」のさまざまな分野において数多くの実験が予定されている。

示す。また、科学実験のみならず、宇宙飛行士が紙粘土を使い“ひとがた”を制作する芸術創作活動や、宇宙飛行士も交えて宇宙に纏わる詩を連作する文学活動も実施される予定である¹⁰⁾。さらに、「きぼう」の有償利枠として、(株)ロッテによる「LOTTE XYLITOL MISSION」、(株)リバネス、(株)ラグランジェと高知県宇宙利用推進研究会による「COSMO FLOWER 2008」やその他非公開の合計3件の民間宇宙実験も選出されている。このように「きぼう」のビジネス運用や教育プログラム利用としての可能性も大いに期待されている。

4. 「きぼう」での実験

2003年のスペースシャトルコロンビア号 (STS-107) の帰還中の空中爆破という悲劇を乗り越え、筆者らは研究者として再度、筋萎縮のメカニズムに立ち向かう決意を新たにした。そのきっかけは、当時4年生であった二人の栄養学科の学生（不老地さん、大西さん）との出会いである。彼女らは、落ち込んでいる私に「先生、そんなに落ち込まなくても地上の実験で私達がデータを出すから、次を目指しましょうよ。」という温かい言葉をかけてくれ、しかも修士課程に進学してくれた。もし次の宇宙実験のチャンスが来たら、打上げ時には研究室の学生をスペースシャトルが打ち上げられるNASAケネディ宇宙センターに連れて行きたいと真剣に思った。残念ながら、もう彼女らは卒業してしまったが…。それから苦節5年やっと来年11月（予定）に、3回目の宇宙実験を国際宇宙ステーションの日本実験棟（きぼう）で行うことができるようになった。

第4回ライフサイエンス国際公募にて、テーマ標題「蛋白質ユビキチンリガーゼCblを介した筋萎縮の新規メカニズム（通称：Myo Lab）」が選定され、国際宇宙ステーション、日本実験棟「きぼう」での実験が決定した。本研究は、これまでの筆者らの宇宙・地上実験の結果を集大成したものである。従来の筋萎縮のメカニズムでは、筋肉を構成しているタンパク質がユビキチン化され、タンパク質分解が亢進し、結果として、筋体積が減少するとされてきた。筆者らはその経路の他に、微小重力環境下において、Cbl-bが筋細胞内において通常筋肥大に作用するインスリン刺激伝達物質であるIRS (insulin receptor substrate)-1など細胞増殖伝達物質の分解を亢進することにより、インスリンやIGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) に対する筋細胞の応答性を低下させ、

その結果、筋肉の萎縮が引き起こされるのではないかとこの仮説（図6）を立てた。このCbl-bを介した筋萎縮のメカニズムを解明することは、微小重力環境下という非常に特殊な環境下のみならず、寝たきりなど長期間筋肉を動かさないことにより生じる廃用性筋萎縮へのメカニズム解明に通じると考えている¹¹⁾。

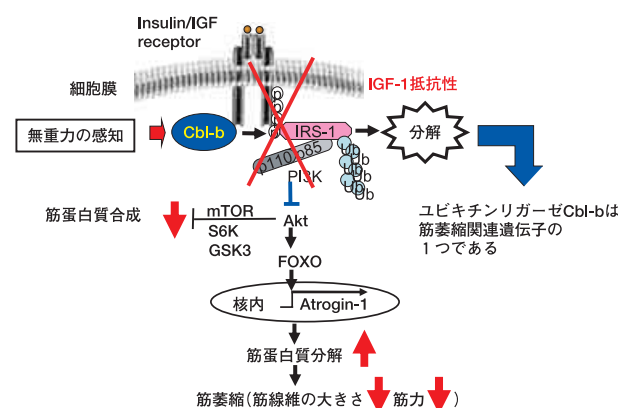


図6 宇宙フライトや寝たきりによる筋萎縮メカニズム（仮説）：従来の筋萎縮のメカニズムでは、筋肉を構成するタンパク質がユビキチン化され分解が亢進し筋体積が減少するとされてきた。筆者らはその経路の他に、無重力下でCbl-bが通常筋肥大に作用するIRS-1など細胞増殖伝達物質の分解を亢進することにより、インスリンやIGF-1に対する筋細胞の応答性を低下させ、筋萎縮を引き起こす仮説を立てた。この仮説を証明するために2009年11月（予定）「きぼう」にて第3回目となる宇宙実験に挑む。

おわりに

これらCbl-bを介した筋萎縮の分子メカニズムが解明されれば、筋・骨萎縮の予防する宇宙食と抗老化食の開発とその治療薬の開発に繋がると期待できる。日本は世界で類をみない高齢化社会へ突入しており、運動器の廃用性疾患の治療法の開発は、老後の健康的な生活を保証する上で欠かせない重要事項である。

つまり、筆者らの目指している研究は、宇宙空間で長期間滞在するための宇宙医学の問題だけでなく、後期高齢者の直面している大きな問題の解決にも通じると考えている。

ここに述べたように、宇宙実験は非常に多くの困難を伴うものである。これまでの研究成果は、徳島大学の安井夏生先生、宇宙航空研究開発機構（JAXA）の石岡憲昭先生、東端晃先生、国立精神・神経センターの埜中征哉先生、武田伸一先生をはじめ多くの先生方のご協力に

よりはじめて達成できたものであると実感している。これまでにお世話になった全ての先生方、学生の皆様にこの場をかりて感謝の意を表したい。そして、本番の宇宙実験の成功に向け油断することなく、最大限の努力を尽くしたい。この宇宙研究を通して、次世代の宇宙研究者を育てていきたい。

文 献

- 1) Ikemoto, M., Nikawa, T., Takeda, S., Watanabe, C., *et al.* : Space shuttle flight (STS-90) enhances degradation of rat myosin heavy chain in association with activation of ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J.*, **15** : 1279-1281, 2001
- 2) Hershko, A., Ciechanover, A. : The ubiquitin system. *Annu. Rev. Biochem.*, **67** : 425-479, 1998
- 3) Pickart, C. M. : Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu. Rev. Biochem.*, **70** : 503-533, 2001
- 4) Nikawa, T., Ishidoh, K., Hirasaka, K., Ishihara, I., *et al.* : Skeletal Muscle Gene Expression in Space-Flown Rats. *FASEB J.*, **18** : 522-524, 2004
- 5) Furochi, H., Nikawa, T., Hirasaka, K., Suzue, N., *et al.* : Distinct gene expression profiles in the femora of rats exposed to spaceflight, tail-suspension and denervation. *Biol. Sci. Space*, **20** : 80-91, 2006
- 6) Shikano, S., Bonkobara, M., Zukas, P. K., Ariizumi, K. : Molecular cloning of a dendritic cell-associated transmembrane protein, DC-HIL, that promotes RGD-dependent adhesion of endothelial cells through recognition of heparan sulfate proteoglycans. *J. Biol. Chem.*, **276** : 8125-8134, 2001
- 7) Furochi, H., Tamura, S., Mameoka, M., Yamada, C., *et al.* : Osteoactivin fragments produced by ectodomain shedding induce MMP-3 expression via ERK pathway in mouse NIH-3T3 fibroblasts. *FEBS Lett.*, **581** : 5743-5750, 2007
- 8) 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) : 「きぼう」ハンドブック, 2008
- 9) 井口洋夫監修, 岡田益吉, 朽津耕三, 小林俊一編 : 宇宙環境利用のサイエンス. 裳華房, 東京, 2000
- 10) 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) : 宇宙連詩 (宇宙連詩完成披露シンポジウム), 2008
- 11) Ogawa, T., Furochi, H., Mameoka, M., Hirasaka, K., *et al.* : Ubiquitin ligase gene expression in healthy volunteers with 20-day bedrest. *Muscle Nerve.*, **34** : 463-469, 2006

Our space experiments : history and future at Department of Nutrition, the University of Tokushima

Akiko Harada-Sukeno, Katsuya Hirasaka, Yuushi Okumura, and Takeshi Nikawa

Department of Nutritional Physiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Yuri Gagarin said, “The Earth is blue”, in the first manned spacecraft Vostok 1 in April 1961 when he glimpsed the planet from the space. Since then, human beings have been evolving technology of rocket, so that they can stay in space for several months and years. In Japan, JAXA has almost finished constructing “Kibo”, a space experimental module in the International Space Station (ISS), in August, 2008. The first space research of Japan will be carried out at “Kibo” soon. We are also planning to perform a space experiment in “Kibo” to clarify the molecular mechanism of muscle atrophy caused by microgravity. In this paper, we report our history and future plan to develop space research.

Key words : Cbl ubiquitin ligase, Kibo, skeletal muscle atrophy, space experiment