

## 第6章 徳島大学栄養学科とJAXAの“宇宙共同研究”の歩みとこれから ～筋萎縮の分子メカニズムと宇宙食・宇宙薬の開発～

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
生体栄養学分野 二川 健

### My Space Experiments: History and Future

Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima  
Department of Nutritional Physiology Takeshi Nikawa

#### ABSTRACT

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 have also performed a space experiment in “Kibo”, named “MyoLab” to clarify the molecular mechanism of muscle atrophy caused by microgravity. In this paper, we report our history with JAXA and future plan to develop space research.

**Key words :** Cbl ubiquitin ligase, Kibo, Skeletal muscle atrophy, Space experiment

#### 1. 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。この年は、著者が生まれた年である。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、数か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、2008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。ユーリ・ガガーリンが人類初の有人宇宙飛行から約50年の歳月を経て、筆者らの研究グループは宇宙航空研究開発機構(JAXA)と連携大学院契約を結び、「筋肉の萎縮のメカニズムの解明とその治療方法の開発」を目指した研究に邁進している。本稿では、筆者らがJAXAと歩んできた宇宙関連研究と今後の宇宙研究(夢)について述べる。多少手前味噌のお話しになるが、ご容赦願いたい。

#### 2. 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った。

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1)。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。<sup>1)</sup> 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、26Sプロテアソームにより選択的に分解させる機構である(図2)。<sup>2), 3)</sup> このシステムの律速酵素は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つであるCbl-b (Casitus B-lineage lymphoma-b)が顕著に上昇することも見出した。<sup>4)</sup>

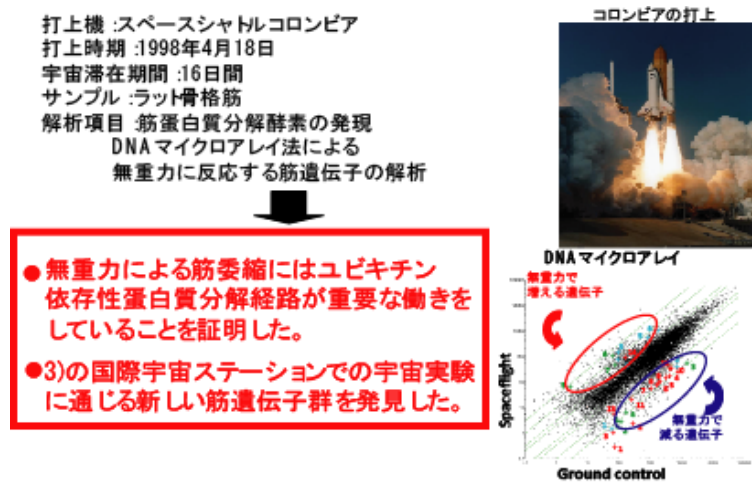


図1 スペースシャトル実験 I (STS-90)

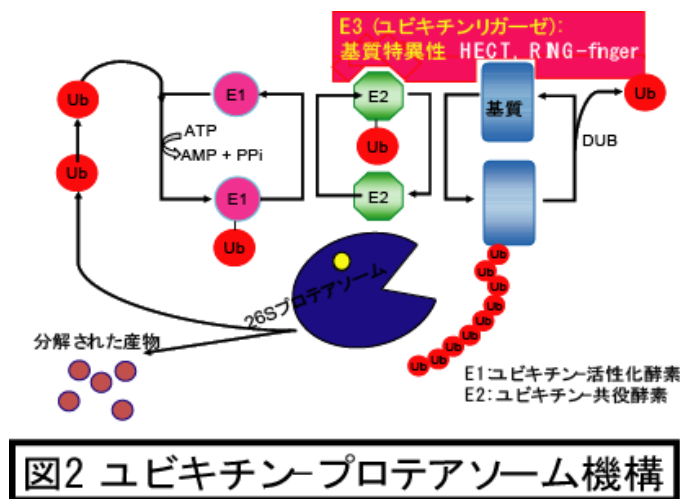


図2 ユビキチン-プロテアソーム機構

### 3.スペースシャトルコロンビアの大惨事(第2回目の宇宙実験)

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。幸運なことに、

骨に付着した筋肉も同時に採取する計画であったので、運動器の研究者にとっては非常に有意義な実験となるはずであった。

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い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届いた。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。<sup>5)</sup> 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シンmotifを有する。<sup>6)</sup> 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。<sup>7)</sup>

#### 4. 「きぼう」での宇宙実験, MyoLab (第3回目の宇宙実験)

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様々な実験・研究を行う有人施設、つまり「宇宙の研究所」である。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「ザーリャ」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と組み立てがなされ、ようやくシャトル引退の年2011年に完成した。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。今後2020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。

一方、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7年ようやく2010年4月に、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)で行うことができた。

この3回目の宇宙実験は、第4回ライフサイエンス国際公募にて、「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)」が選定されたものである。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が、ここでもう一人忘れてはならない人物を紹介したい。2005年にお亡くなりになった松宮弘幸先生である。国際公募では日本人の採択が悪いということで、採択されやすい英語の表記などをマンツーマンでご指導いただいた。さらに、先生の日本の宇宙開発にかける熱意は、その後の私の研究の大きな活力源となった。話を本題に戻そう。従来の無重力による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。本宇宙実験では、その経路の他に、微小重力環境下において発現が増大するユビキチン化酵素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-1 (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ことを実証した(図3)。<sup>8)</sup> このCbl-bを介したIGF-1シグナルの遮断(IGF-1抵抗性)を改善することは、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の治療剤開発に通じると考えている。<sup>9)</sup>

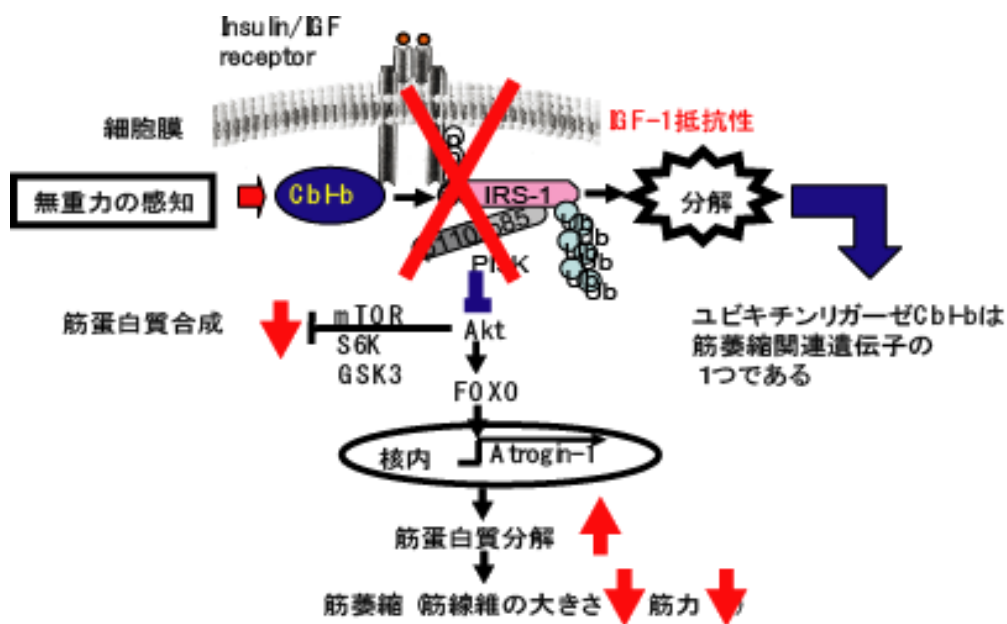


図3 宇宙フライトや寝たきりによる筋萎縮のメカニズム(仮説)

## 5. 徳島大学とJAXAの大学院連携

### 1) なぜ連携しようと思ったか: 若手の育成の重要性

なぜJAXAとの連携を目指したかという、その理由は以下の二つである。まず一つ目は、若手の宇宙生命科学研究者の育成である。大学や研究所のポストが少なくなっていることもあり、若い研究者も少なくなっているように感じる。宇宙関係の学会でも出席者は大体同じような顔ぶれである。次の世代を担う若手研究者の育成は重要かつ緊急の課題である。なぜなら、人類を火星に到達する目標である2030年には現在がんばっている研究者のほとんどが退職していると考えられるからである。もう一つは、司馬遼太郎氏の「坂の上の雲」にある。この本の冒頭には、「まこと小さき国が開花期を迎えようとしている。」とある。私が所属する徳島大学栄養学科は、まこと小さき研究・教育機関である。このようなまこと小さき研究機関が、日本の中央や世界で活躍するためには、他の研究所が行っている研究テーマに参画するのではなく、自分らが中心となりうる研究テーマを産み育んで行く必要があるのではないかと考えた。幸い細々としていた筋萎縮に関する研究が国際宇宙ステーションでの宇宙実験に採択されていたこと(先述)と、徳島大学栄養学科には機能性食材(新規の宇宙食)に関する宇宙実験や地上実験を行っている研究者が多いことなどから、「宇宙医学・栄養学」を徳島大学の新たな特色にできればと思い、JAXAとの連携を模索し始めた。ただし、NHKの龍馬伝で、坂本龍馬が桂小五郎より「長州と薩摩をくっつけて君にはどんな役得があるのか?」と問いただされている場面があったが、「俺(わし)には何の役得もない。ただ、この日本を異国から守りたいだけだよ。」と返答していたのとは違い、私の場合は研究費が欲しいという私欲も多分にあったぜよ。

### 2) 連携のための交渉

研究を通してJAXA内に多くの友人・仲間がいたので、当初連携はスムーズに進むものと思っていた。ところが、二つの大きな壁にぶち当たった。一つは、交渉の相手方担当者から「なぜ徳島大学と連携を組まなければいけないのか。その合理的な理由を当方の上部にわかるように説明して欲しい。」というものであった。つまり、JAXAのつくば宇宙センターの近くには多くの大学があるのに、なぜ遠方の徳島大学と連携しなければならないのか?という質問である。単に宇宙医学に関して徳島大学はこれまで立派な貢献をしてきたと説明しても、なかなか理解してもらえなかった。そのような膠着状態の中、さらに二つ目の壁が立ちはだかってきた。それはJAXAの組織の大きさと複雑さである。同じような業務をしている人であっても、その方の上をたどっていくと全く命令系統が異なる部署に行き着くのである。つまり、一つの許可を得るのに、同じ事を何度も話さなければならず、さらには別々に上位の委員会(大学でいえば教授会に相当)の承認を得なければならなかった。追い打ちをかけるように、相手方担当者が転勤となり、何度もつくばに足を運んだにも関わらず、連携交渉は完全に頓挫してしまった。

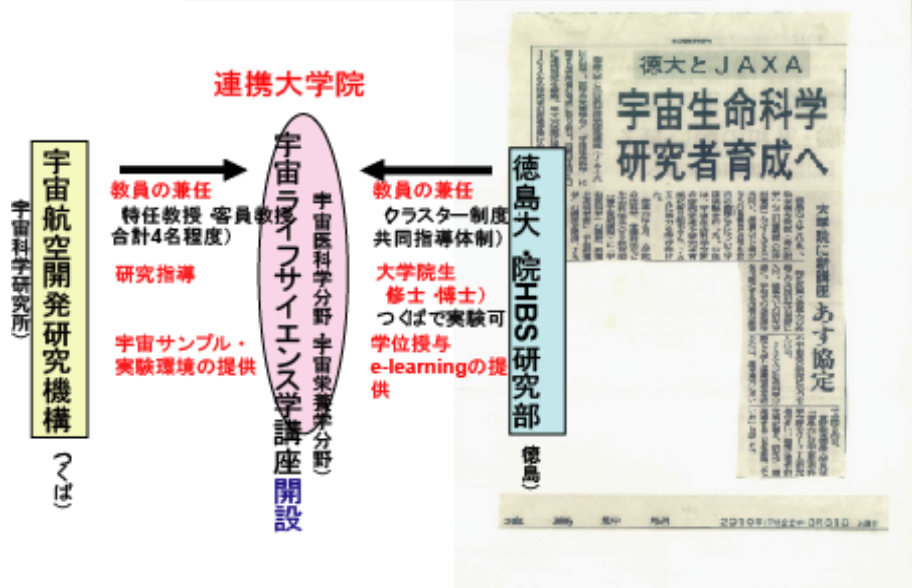
自分ごときがこのような事を模索するのは分不相応なのかと自信を失いかけていたころ、二名の救世主が現れた。JAXA宇宙科学本部(現宇宙科学研究所)の東端助教と徳島大学国際研究部の吉良部長である。東端先生とは、コロンビア事故以来の友人で、今回は私の希望をJAXAの上層部の方に伝えていただいた。吉良部長は、前任地の鹿児島大学で鹿児島大学とJAXAとの連携に携わ

れた経験があり、JAXAの監督官庁である文部科学省への交渉を橋渡ししていただいた。そのお陰で交渉が再スタートできた。あとは、徳島大学との連携がJAXAにどのようなメリットを産むかアピールできるかである。まず、松本教授(情報内科学)や安井教授(運動機能外科学)が宇宙実験に参画あるいは参画中であることが大きなアピールとなった。さらに、それ以外で何か一つ、他大学でできないものはないか?と考えているとき、ある研究会で「宇宙飛行士が宇宙で一番困っているものはないか?」ということが話題となった。てっきり宇宙放射線の被爆や運動器の萎縮などが挙げられると思っていたところ、「それは日常的なことなんだよ。食事とかトイレとか。これらに宇宙飛行士は非常に悩んでいるんだ。」。徳島大学には医学部に併設した栄養学科がある。これだ、宇宙食だ!!と思い、当時栄養学科長の宮本先生にお願いし、私と一緒に交渉のテーブルに着いていただいた。JAXAも栄養学の重要性は認識しており、「機能性宇宙食研究会」を立ち上げるところでもあったので、そのサポートを徳島大学が行うことで、本連携の重要性をよりアピールできた。以上のような経緯を経て、2010年4月徳島大学とJAXAの連携契約を締結するにいたった。スタートからおよそ2年が経過していた。

### 3) 連携のシステム

本連携のシステムを簡単に紹介する。本連携に基づき、宇宙ライフサイエンス学講座(医科学・口腔科学・薬科学・保健科学教育部には宇宙医科学分野を、栄養科学教育部には宇宙栄養学分野)を開設した(図4)。双方から兼任教授を出し合い、大学院博士課程の学生を共同で指導・教育する体制である。JAXAから4名(石岡憲昭先生、大島 博先生、東端 晃先生、松本晃子先生)の先生方にご協力いただいている。苦勞してできた連携であるだけに、この連携を活かし教育・研究を発展させることこそ重要である。特に、当初の目標である若手の宇宙生命科学の研究者を育てたい。連携の成立はスタートに立ったに過ぎない。ぜひとも全国の学生諸君にこの連携のシステムを熟知してもらい、活用していただきたい。もし宇宙生命科学の研究に興味をもたれている学生の皆様がおられましたら、徳島大学生体栄養学の二川にご一報頂ければ幸いです(E-mail: nikawa@nutr.med.tokushima-u.ac.jp)。

図4 宇宙生命科学研究者育成へ



## 6. おわりに～今後の夢～

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な事項である。そこで、私の今後の研究は、先の宇宙実験の成果をさらに発展させたい。まずは、筋萎縮に重要な働きをしているユビキチン化酵素Cbl-bを阻害する薬剤や食材を開発し、それを筋萎縮による治療方法への開発につなげたい。もし、可能であるならば、私自身あと数回宇宙実験に参画して、次世代型の宇宙新薬、機能性宇宙食の有効性を実証したい。私が生きている間に人類が火星に到達できるように、高齢化社会を迎えているわが国が単に年老いた国にならないように、少しでも貢献できればと考えている。次に、このユビキチン化酵素Cbl-bは寝たきりや無重力といったUnloading環境に特異的に発現の上昇するユニークな酵素である。この発現調節機構を明らかにし、筋肉細胞(組織)がどのようにUnloading環境からのストレスを感知しているかを明らかにしたい。

偶然にも、徳島大学-JAXAの大学院連携が施行された同じ月に、自分自身の宇宙実験をケネディスペースセンターとつくば宇宙センターで実施することができた。採択されてから8年後の実施であったが、両スペースセンターで経験したことは私の研究者人生に大きな糧となった。自分のような平凡な研究者であっても、あきらめずに地道に努力すれば、世界で最初の実験を行うことが可能であることが少しは示せたのではないかと自負している。そのような経験を日本の若い宇宙生命科学分野の研究者育成に活かして行きたい。宇宙医学・栄養学は生まれたばかりの学問分野であるので、わからないことばかりである。少しでも多くの若手研究者に宇宙医学・栄養学に関心を持っていただき、日本の宇宙科学が発展すればこの上ない幸せである。

最後に、15年後の退職を迎えたときに「まこと小さき(著者の)研究室が開花期を迎えようとしている。」となるように、私自身もJAXAとの連携を活かしてがんばっていこう! 日本が対等の立場で外国と連携し、かつその後の進歩に最も貢献した同盟、日英同盟のように!!

**謝辞** ここに述べた成果は、徳島大学の安井夏生先生、松本俊夫先生、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。

## 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 CM. : 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, PK.,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) Nakao R, Hirasaka K, Goto J, Ishidoh K, *et al.*:Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol*, **29** : 4798-4811. 2009
- 9) Nikawa T.:Development of ubiquitin ligase inhibitor as a drug against unloading-mediated muscle atrophy. *Seikagaku*. **81** : 614-618. 2009 (Japanese)