

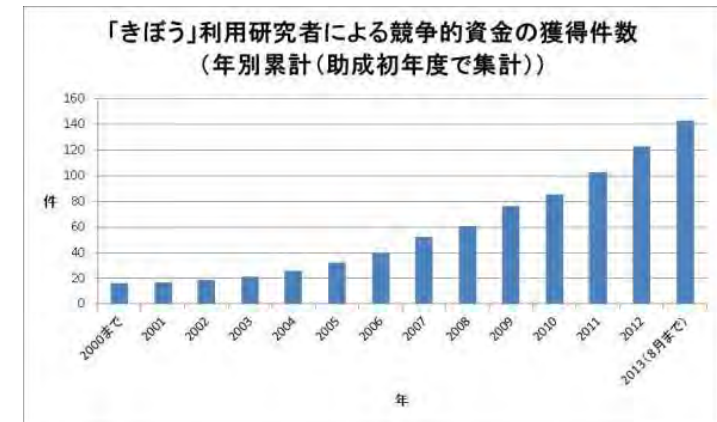
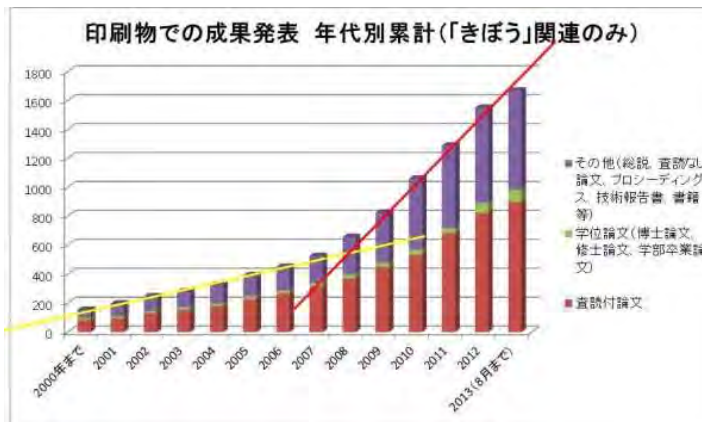
# 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(1/14)

## 【成果】

- 長時間の微小重力など、宇宙環境を利用することにより、各研究分野に新たな視点やアプローチ等を提供。我が国の科学や技術の発展に貢献。
  - 2008年より船内の実験装置や船外の観測装置を順次打ち上げ、実験環境を充実化。

細胞培養、植物培養、水棲生物飼育、金属・半導体結晶成長、タンパク質結晶成長、流体物理計測、X線天文観測、大気観測、地球観測 などが可能な他、無菌環境のクリーンベンチ、位相差顕微鏡、蛍光顕微鏡などの実験機器を搭載
  - これまでに「きぼう」船内を利用した生命科学実験や物質・物理科学実験、船外を利用した天文観測、地球観測など、2013年までの約5年間で約80件の「きぼう」利用ミッションを実施。

1件の実験機会に複数の実験試料の搭載を行うなどの場合もあり、実験目的毎の集計では、「きぼう」打上前も含め、ISSでこれまでに実施した日本の実験は約450件に上る。そのうち、高品質タンパク質結晶生成実験は331件
- ISS計画の学術的成果は、船外のX線天文観測における科学誌NatureやScienceへの掲載をはじめ、約900件に上る査読付き論文として発表されている。特に「きぼう」の利用が開始された2008年以降、急増。また、関連する外部資金獲得件数も伸びている。



(次ページへ続く)

### 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(2/14)

#### 【成果】(つづき)

- 様々な分野において、多様な利用成果を挙げている。
  - 対流のない微小重力下で、地上よりも高品質なタンパク質の結晶ができることを利用し、宇宙で作った結晶を地上に持ち帰って解析し、得られる結晶構造から薬剤や産業用酵素などの開発に貢献(タンパク実験にはロシアも参画)
  - 重力がかからないために骨や筋肉が地上よりも顕著に減少することを利用した生命科学実験で、新たな骨粗しょう症治療薬候補の効果確認や、筋萎縮原因酵素の一つの特定など、健康長寿社会の実現に向けた貢献
  - 対流のない環境で理想的な流体现象や結晶成長現象が実現できることを利用し、地上で観測できない物理現象の原理の解明や、地上で実用化を目指す次世代半導体の作製に関わる知見の蓄積によりナノテク・材料産業に貢献
  - 船外からのX線天文観測により、X線新星の発見等で最新X線天文学へ貢献
  - 船外からの地球観測により、オゾン層破壊などの地球環境問題への貢献や、大規模災害時の状況把握などに貢献
- 特に近年、学術的成果の積み重ねにより、民間企業の参入が始まりつつある。
  - タンパク質結晶生成実験に大手製薬企業が参入。
  - 免疫研究に関して大手食品メーカーとJAXAで共同研究を開始。

#### 【今後の課題】

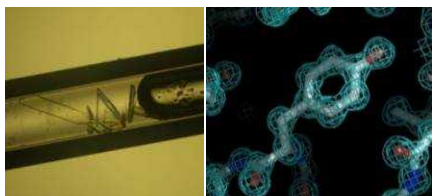
- 物理学や生命科学の分野で宇宙環境利用が有用な研究領域が見えてきた中で、今後は、体系的な成果創出や出口を見据えた成果創出が見込めるインパクトのある研究課題に重点化し、戦略的に進めていく必要がある。
- 地上の厳しい研究競争に対し、宇宙環境がブレイクスルーとなる付加価値を与えうるような研究を中心に据え、それに合致する国の科学技術政策や外部資金制度等と連携してイノベーション創出を目指していくことが必要。
- タンパク質実験では、これまでの実績の積み重ねにより、ようやく大手製薬企業等が本格的な利用に乗り出したところ。その他、材料実験や小型衛星放出等、民間利用が有望なサービスを増やしていくこととしており、民間企業の投資価値や需要にかなう十分な実験機会を継続的に提供していく必要がある。

# 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(3/14)

## ① 創薬プロセスの加速に繋がる成果 <タンパク質結晶生成実験> (1/2)

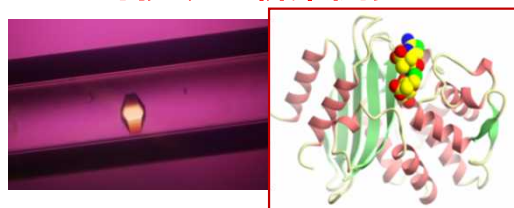
- 対流のない宇宙でタンパク質の高品質結晶を生成し、地上に回収してSPring-8等の施設を用いてその立体構造情報を取得  
⇒ 製薬企業等では、宇宙実験で得られた構造情報に基づき、薬剤候補の設計・製造、動物実験、臨床試験と展開。
- ISS建設中から10年以上の技術蓄積の結果、現在は条件が整えば約7割以上の確率で地上よりも高品質結晶が生成可能
- 地上では解明できなかった、癌関連タンパク質の構造や、筋ジストロフィー治療薬候補化合物と病原タンパク質との結合状態が、詳細に分かる精密構造データを取得
- ロシア等との間で本実験に係る相互協力を実施(日本:「きぼう」での実験機会提供。ロシア:実験試料の打上/回収)
- 大学などの利用が中心だったが、平成26年から大手製薬企業などが製品化を目指して利用を開始したところ

成人病の治療薬開発  
(生体内の糖分解酵素の開発)



構造データ分解能: 1.0 Å  
(地上生成結晶: 1.6 Å)

抗生物質を分解する酵素に  
対抗する新薬開発



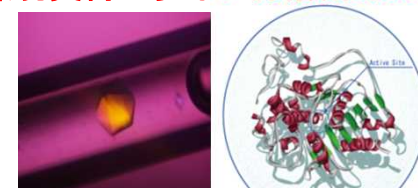
構造データ分解能: 0.89 Å  
(地上生成結晶: 0.94 Å)

インフルエンザ特効薬開発  
(どんな型のウィルスでも増殖を  
抑える治療薬の開発)



【きぼう実験中、製薬企業  
との連携を進めている】

ナイロン副産物(廃棄物)の  
再生利用  
(環境負荷の少ない分解酵素の開発)



構造データ分解能: 1.15 Å  
(地上生成結晶: 1.8 Å)

筋ジストロフィー治療薬開発



構造データ分解能: 1.14 Å  
(地上生成結晶: 1.8 Å)

【動物実験による有効性と  
安全性の検証実験実施中】

微小重力環境の有効性

- 対流・擾乱の少ない「きぼう」の微小重力環境と、**日本独自の結晶生成技術**を用いて、地上では得られない高品質なタンパク質結晶を生成。タンパク質の活性部位と化合物との結合状態が判別可能な1Å以下の分解能を実現。

- Spring-8などの地上施設を用いて結晶の立体構造を解析し、効率的な薬剤設計・触媒設計

【産業化に向けて検討中】

非食糧系由来  
バイオエネルギー生産  
(高活性な分解酵素の開発)



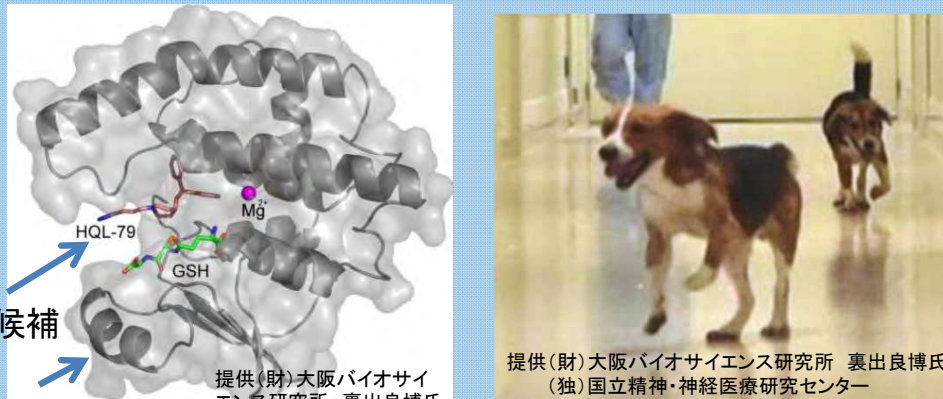
構造データ分解能: 0.96 Å  
(地上生成結晶: 1.2 Å)

# 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(4/14)

## ① 創薬プロセスの加速に繋がる成果 <タンパク質結晶生成実験> (2/2)

筋ジストロフィーの進行に関与するタンパク質 (H-PGDS)  
 —大阪バイオサイエンス研究所の例—

抗がん剤耐性型の上皮増殖因子受容体(EGFR: がん細胞が増殖するためのスイッチ)の働き  
 —理化学研究所—




薬剤候補  
タンパク質

提供(財)大阪バイオサイエンス研究所 裏出良博氏

提供(財)大阪バイオサイエンス研究所 裏出良博氏 (独)国立精神・神経医療研究センター

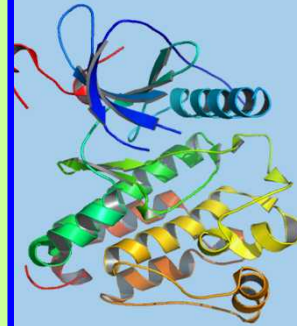
ビーグル犬による動物実験



H-PGDS阻害化合物により筋萎縮を軽減

○結晶の品質が悪く構造決定が困難であった**抗がん剤耐性型上皮増殖因子受容体**(ゲフィチニブ耐性型EGFR)の一部(kinase domain)の構造解析(2.7 Å)に成功し、**抗がん剤耐性メカニズム**を初めて解明

○本構造を用いたコンピュータスクリーニングによって、これまで見出されていなかった**耐性型EGFRの阻害剤**を新たに同定



○これまでの宇宙実験で複数の化合物において、タンパク質との複合体の結晶生成を行い、**最高レベルの詳細な構造データ**を取得

○筋ジストロフィーの進行を遅らせる複数の**薬物候補化合物**の開発に有用な情報を取得

Oncogene (2013) 32, 27–38  
 © 2013 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0950-9232/13  
 www.nature.com/onc

ORIGINAL ARTICLE

Structural basis for the altered drug sensitivities of non-small cell lung cancer-associated mutants of human epidermal growth factor receptor

S Yoshikawa<sup>1</sup>, M Kukimoto-Niino<sup>1</sup>, L Parker<sup>1</sup>, N Handa<sup>1</sup>, T Terada<sup>1</sup>, T Fujimoto<sup>1</sup>, Y Terazawa<sup>1</sup>, M Wakiyama<sup>1</sup>, M Sato<sup>2</sup>, S Sano<sup>2</sup>, T Kobayashi<sup>2</sup>, T Tanaka<sup>2</sup>, L Chen<sup>3</sup>, Z-J Liu<sup>3,8</sup>, B-C Wang<sup>3</sup>, M Shirouzu<sup>1</sup>, S Kawa<sup>4,9</sup>, K Semba<sup>5</sup>, T Yamamoto<sup>4,6</sup> and S Yokoyama<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>RIKEN Systems and Structural Biology Center, Yokohama Institute, Yokohama, Japan; <sup>2</sup>Japan Aerospace Exploration Agency, Ibaraki, Japan; <sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Georgia, Athens, GA, USA; <sup>4</sup>Division of Oncology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Department of Life Science & Medical Bioscience, School of Advanced Science and Engineering, Waseda University, Tokyo, Japan; <sup>6</sup>Cell Signal Unit, Okinawa Institute of Science and Technology, Okinawa, Japan and <sup>7</sup>Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Oncogene. 2013 Jan 3;32(1):27–38.

### 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(5/14)

#### ② 筋肉や骨の衰え、老化等の対応策に繋がる生命科学に関する学術的成果(1/3)

＜キングョのウロコを使った骨の研究（金沢大学 鈴木信雄教授）＞ (2010年5月実施)

微小重力を、老化の加速環境として利用し、骨代謝の解析と薬候補の効果を検証

- 地上よりも約10倍の速さで骨量が減少する「きぼう」の微小重力の特徴を使い、地上では実験が難しい、骨量減少メカニズムの解明研究と、対策研究を実施。
- 薬の候補化合物が、骨密度低下防止・骨粗しょう症治療薬として有効であることが確認され、研究者と民間企業により実用化を目指した取り組みが進められている。



#### ○「きぼう」での実験結果

- ◆ 宇宙で、破骨細胞の活性が上昇し、形態学的な変化(細胞の多核化)が生じた。微小重力により、ウロコの骨吸収を引き起こしたことが示された。
- ◆ また、宇宙実験で、研究者が見出した骨粗しょう症治療薬候補(新規プロモメラトニン)の効果を確認した。



キングョ再生ウロコ

#### ○「きぼう」実験成果の活用

- ◆ 平成24年度に、科学技術振興機構(JST)の技術移転支援プログラム(研究成果最適展開支援プログラム:A-STEP)シーズ顕在化タイプに採択され、地上でラットを用いた実験を実施。骨質改善効果が認められた。
- ◆ 平成25年度にも、シーズ顕在化タイプに採択され、JSTからの支援を受けて、研究者と企業(金沢大学 鈴木信雄准教授 / 株式会社ハムリー)が実用化を目指した取り組みを進めている。
- ◆ 今後、JST等の研究費を利用して、段階を踏んで研究継続していく。



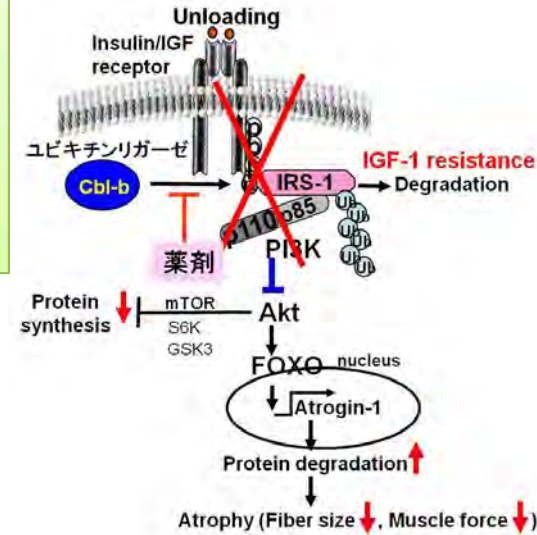
ウロコ封入容器

# 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(6/14)

## ② 筋肉や骨の衰え、老化等の対応策に繋がる生命科学に関する学術的成果(2/3) ＜筋細胞を使った筋肉の衰えの研究（徳島大学 二川 健教授）＞（2010年4月実施）

筋肉に関する疾病の予防・回復、老化抑制などの「機能性食品」の開発へ

- 微小重力では地上の約2倍の速さで筋量が減るが、細胞内で筋萎縮の原因となる酵素(Cbl-b)が地上の約10倍に増えていることが原因と判明(1998年のスペースシャトル実験)。
- この筋萎縮の原因酵素(Cbl-b)が増加するISSの微小重力状態で、同酵素の働きを抑える薬の効果を確認。現在、研究者と民間企業が筋萎縮予防食の研究開発を進行中。



### ○「きぼう」での実験結果

- ◆ 宇宙の微小重力環境や「寝たきり」の環境でのみ発現が増大する酵素ユビキチンリガーゼ(Cbl-b)に関し、以下を明らかにした。
  - Cbl-bが微小重力による筋萎縮の原因酵素の一つであること
  - 臨床応用として、Cbl-bの阻害物質が筋萎縮に対して治療効果があること
  - 無重力の感知機構には、ミトコンドリアから漏れ出る酸化ストレスが関与していること



筋萎縮原因酵素であるユビキチンリガーゼの阻害剤・食材を開発する。  
寝たきりの患者を歩けるようにする。

### ○「きぼう」実験成果の活用

- ◆ 平成25年度の文部科学省 宇宙科学技術推進調整委託費にも採択され、研究者が民間企業との連携で筋萎縮予防食の研究開発に取り組んでいる。

### 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(7/14)

#### ② 筋肉や骨の衰え、老化等の対応策に繋がる生命科学に関する学術的成果(3/3) ＜モデル生物「線虫」を使った筋肉の衰えの研究（東北大学 東谷篤志教授他）＞

(2009年11月実施)

宇宙では神経や内分泌の信号伝達に関わる遺伝子の働きが低下、老化が遅くなることを発見

遺伝子の働きを抑える方法(RNA干渉)と生体内の様々な反応でスイッチとしての役割を果たすタンパク質のリン酸化の2つの方法を用い、宇宙で筋肉の衰えが加速するメカニズムを研究

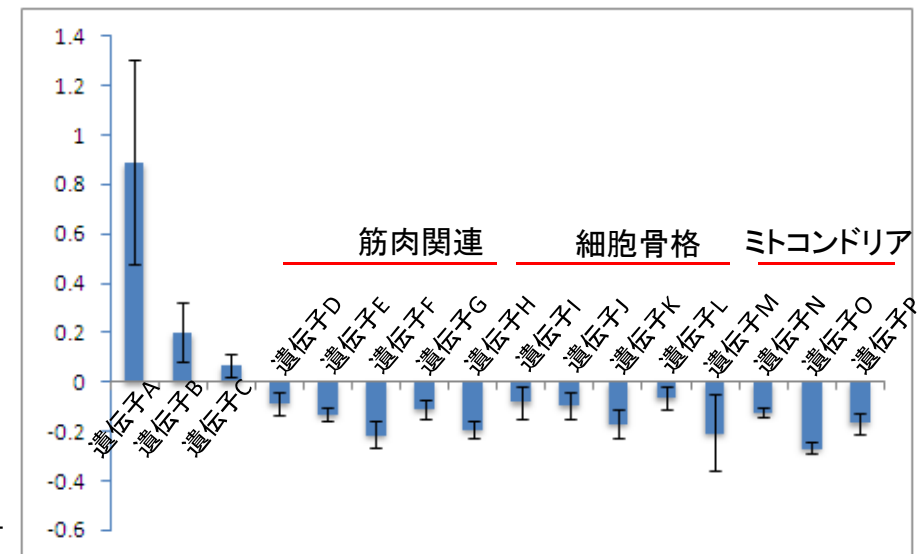


1,000個の体細胞、0.01 mg程度



#### ○「きぼう」での実験結果

- ◆ 「きぼう」で育った線虫について、以下が明らかになった。
  - 運動速度、振幅数がともに低下(運動能力の低下)。
  - 筋肉、細胞骨格、ミトコンドリアのエネルギー生産等のタンパク質群の発現が低下。
  - カロリー制限に応答する遺伝子が活性化し、代謝活性が低下。→“省エネモード”への移行
- ◆ 宇宙でRNA干渉法が有効に作用することを検証。
  - 遺伝子の活性を調節することで、筋肉構成タンパク質の分解を抑えることができることが新たに示唆された。



宇宙微小重力の影響により発現が変動したタンパク質

# 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(8/14)

## ③ 高齢者医療・福祉につながる成果 <宇宙医学研究>

無重力環境で骨や筋量減少が加速される。宇宙飛行士の健康管理の知見を地上へ

骨や筋肉低下対策、リハビリ技術など宇宙飛行での**予防医学**を通じて高齢者医療、国民の健康に貢献  
**超高齢化社会や介護問題解決への糸口**

課題

「きぼう」での取組

地上への応用

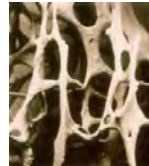
微小重力

**骨は10倍、筋は2倍の速さで減少**  
**ストレスによる免疫機能の低下**

- 骨折や尿路結石リスクの増大
- 感染症リスクの増加



正常な骨



骨粗鬆症の骨

- 骨量・筋量減少メカニズムの研究とリハビリ手法の開発
  - 免疫機能低下メカニズムの研究と対策法 (腸内細菌変化、免疫機能向上食品)
- <理化学研究所や大手食品企業等と共同研究>



宇宙放射線

半年分の自然放射線を宇宙の1日で被ばく

- 発がんリスク
- 次世代影響

- 宇宙放射線被曝の影響評価
  - 宇宙放射線環境予測
  - 放射線防護 (遮蔽)
- <ロシア等と共同研究>

低線量率・長期被曝の人体影響のデータを地上と共有

閉鎖・異文化

- 少人数・異文化の共同生活 → 作業能力低下、疲労蓄積
- 医療過疎環境 → 心身変化進行の危険性

- ヘルスマニタリング技術、自律型の診断システムの開発 (宇宙の信頼性を適用)
- テレビ会議を用いた医師による問診 (掛かりつけ医)

在宅医療や医療過疎地・無医村での遠隔診療との技術・情報共有

骨折や筋萎縮予防プログラムへの活用  
 免疫機能維持の手法への活用  
 (高齢者が健やかに老いる健康長寿社会へ)

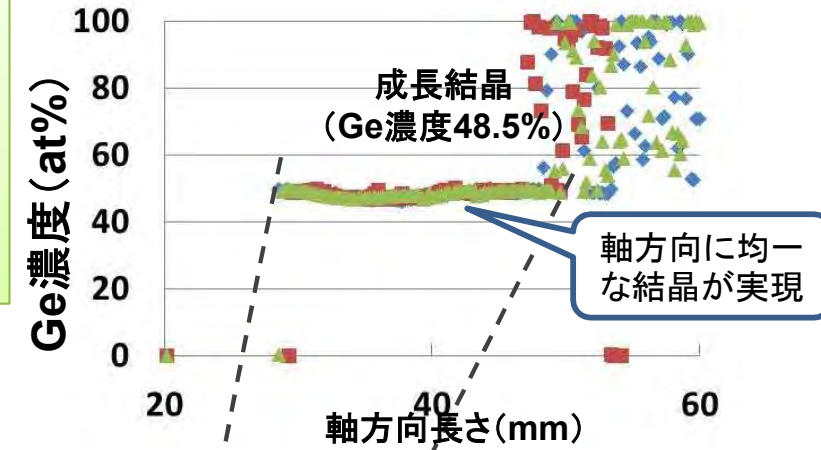


# 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(9/14)

## ④ 電子デバイスの高性能化等に繋がる物質・材料科学に関する学術的成果(1/2)

＜均一組成の次世代半導体結晶成長の研究（JAXA 木下恭一教授）＞（2013年3月～実施中）

- 新しい結晶成長方法(TLZ法:JAXA特許)を宇宙実験に用い、地上でも宇宙でも実現できなかった次世代の高性能半導体結晶である  $Si_{0.5}Ge_{0.5}$  の大型結晶の製造に世界で初めて成功
- 地上での応用に向け、次世代高性能半導体の実用化の基礎となるデータを、対流による擾乱のない理想的な実験環境で取得



### ○「きぼう」での実験結果

- ◆ 直径10 mm、長さ17 mmの均一組成  $Si_{0.5}Ge_{0.5}$  結晶の製造に世界で初めて成功。長尺化・大口径化に役立つデータを取得。
  - 地上では直径2mmが限界。「きぼう」では密度差対流がなくなったことで、均一組成の大きな結晶が実現。
  - TLZ法が均一組成バルク混晶の生成技術として有効であることを確認。(J. Crystal Growthで発表)



- ◆ この方法を地上で応用していけば、均一組成の混晶の製造の道が開ける。

- TLZ法の地上応用でコンピュータの低消費電力化、高性能化、小型化、高機能化が実現できると期待されている。
- NEDOの競争的資金を獲得し(H15～17年、H18～20年、H21～23年)、実用化を図り社会に普及させていくための取り組みを実施。

