


# 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—

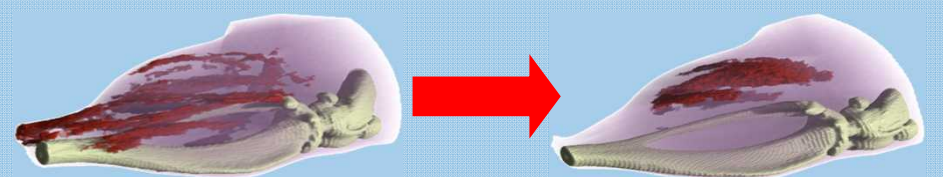


薬剤候補  
 タンパク質

提供(財)大阪バイオサイエンス研究所 裏出良博氏

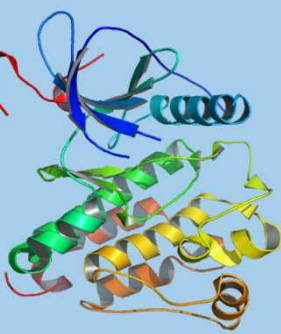
提供(財)大阪バイオサイエンス研究所 裏出良博氏 (独)国立精神・神経医療研究センター

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)

＜キンギ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。



キンギョ再生ウロコ

#### ○「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。



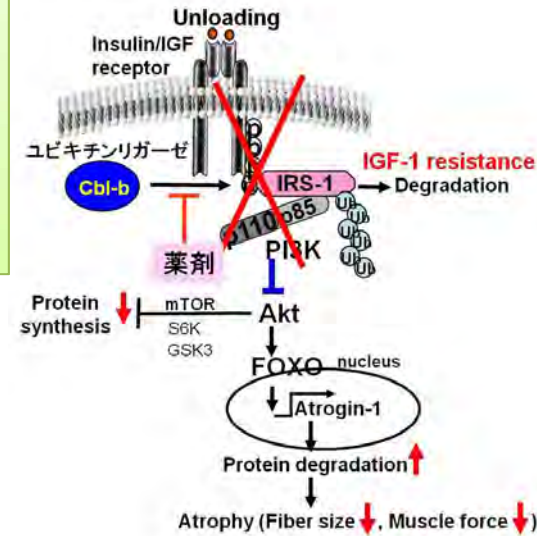
ウロコ封入容器

# 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倍に増加し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

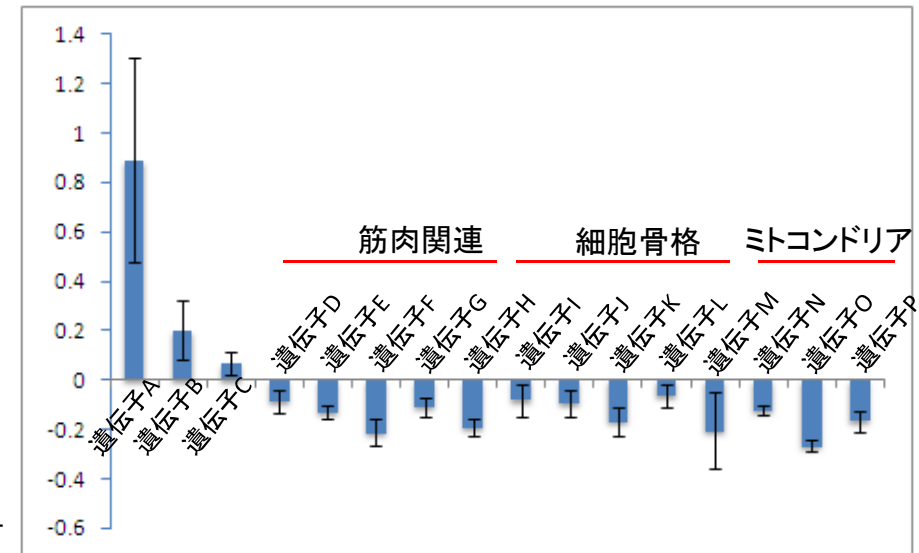


1,000個の体細胞、0.01 mg程度



#### ○「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

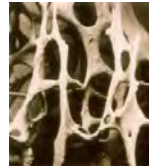
微小重力

**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)

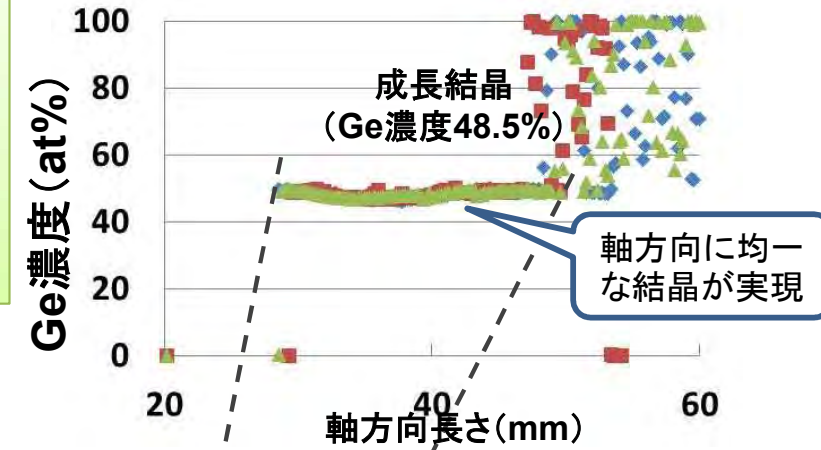
在宅医療や医療過疎地・無医村での遠隔診療との技術・情報共有

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



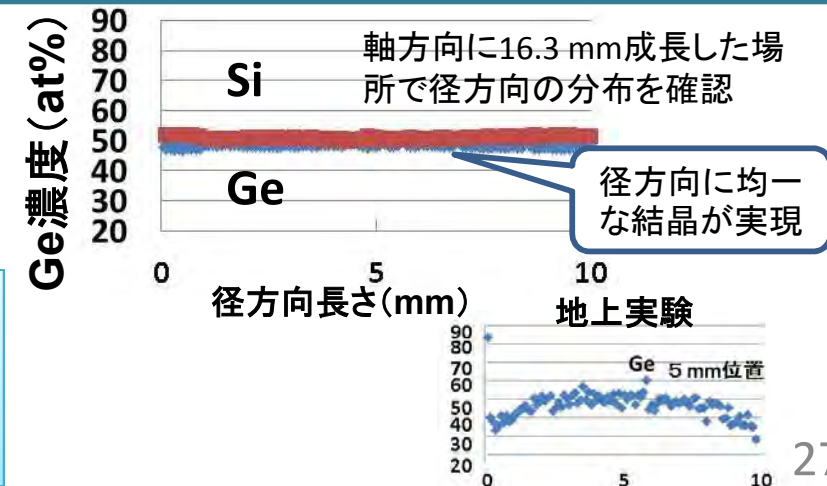
### ○「きぼう」での実験結果

- ◆ 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。



### 3. 宇宙実験からの成果の蓄積(10/14)

#### 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(2/2) ＜氷を用いて結晶成長の仕組みを明らかにする研究（北大 古川義純教授）＞

(2009年4月～2010年10月実施)

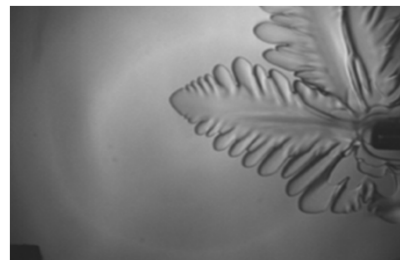
- 「水」は最も身近な物質。冷凍技術など生活に密接な現象にも関わらず、その結晶成長メカニズムは分かっていない。
- 対流のない宇宙での精密な結晶成長データから、新しい結晶成長理論を構築。査読付論文(J. Physical Chemistry B)で発表。  
Nature Chemistryでも紹介された。



氷結晶の成長軸

#### ○「きぼう」での実験成果

- 2つの成長軸(右図a軸とc軸)の成長速度の同時計測(「きぼう」で初めて実現)により、a軸方向の成長速度の変化が、c軸の成長の仕方と関連があるという新しい結晶成長理論を構築した。(J. Physical Chemistry Bに掲載、Nature Chemistryでも紹介)
- 対流の影響のない環境で精密なデータが得られていなかった、円盤状の成長について、円盤半径や厚みなどの経時変化を詳しく調べ、コンピュータシミュレーションも活用して新しい円盤成長のメカニズムを解明した。(Physical Review Eに掲載)



円盤状の氷結晶

「きぼう」で観察された形の対照的な氷結晶(左)と地上の氷結晶(右)