

当面の「きぼう」利用戦略 生命科学・医学の視点から (案)

平成27年3月8日
(独)宇宙航空研究開発機構
有人宇宙ミッション本部

議論のポイント

当面のきぼう利用戦略として重点的に進めるべき研究領域とは？
以下の点を念頭に議論いただきたい。

- ターゲットの絞り込みの考え方
- 具体的な研究項目やその推進方策
 - 国内外の研究動向
 - 有望な日本の研究者等の情報

なお、宇宙実験（宇宙環境利用）の成果は、有人宇宙技術の獲得や国際プレゼンス、青少年育成等と同様に、経済価値に直接換算することが困難な成果であり、国際宇宙ステーション計画への参加から得られる成果全体の中で、多面的・総合的に評価することが必要であるとされている（国際宇宙ステーション・国際宇宙探査小委員会中間取りまとめ）。

国際宇宙ステーション計画への取り組み方全体については、文部科学省の委員会等で扱われるものであり、本委員会では、「きぼう」の宇宙環境を利用する宇宙実験の推進戦略・方策が、検討の対象である。

「きぼう」利用の情勢と方向性

情勢

- 新・宇宙基本計画(平成27年1月決定)では、国際宇宙ステーション計画に対する**費用対効果、社会・産業活動への貢献につながる「きぼう」利用成果の創出**が求められている。
- 文部科学省のISS・国際宇宙探査小委員会中間取りまとめ(平成26年7月)では、**国の戦略的施策に合った課題解決型の研究を取り入れる**ことで、利用成果を社会や経済に波及していくことが求められている。
- 政府は「2016年度末までには、2021年から2024年までのISS延長への参加の是非を決める」としており、今夏より議論が始まる予定。**運用延長によって期待される成果を目指した利用計画の提示**が求められる。
- 現状スケジュールでは、2017年までに既存の主な宇宙実験を完了する予定。実験準備に平均して1~2年程度かかるため、**切れ目ない「きぼう」利用に向けて、次の利用計画を設定**する必要がある。

方向性

- **インパクトの高い国の戦略課題に寄与する領域を優先**（出口戦略・費用対効果）
- **宇宙利用による付加価値の高い民間需要を掘り起こす領域を優先**（産業強化）
- **2020年までの5年間を考え、これまでの研究実績や技術を生かす。**



| FY | 2014(H26) | 2015(H27) | 2016(H28) | 2017(H29) | 2018(H30) | 2019(H31) | 2020(H32) | ~2024 | |
|---------------|-----------|--|------------|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|--|
| ISS計画と政府動向 | | | | | | | | ~2024 | |
| | | 政府による延長 可否調整 | | ▲ 2021年以降の延長判断 (2016年度末まで) | | | | | |
| 「きぼう」 利用計画 | 船内 | 課題数 37→29(▲8) | 29→15(▲14) | 15→9(▲6) | 9→0 | | | | |
| | 船外 | ボトムアップ公募選定した科学実験 (生命科学、ヒト対象の医学実験、物理・材料研究実験) | | | | | | | |
| | | 候補ミッション(地球観測、宇宙利用技術等)を調整中 | | | | | | | |

貢献対象分野・領域の絞り込みの考え方（論点）（1/2）

- 2020年までに5年間しかないことを踏まえると、ターゲット（目標設定）をある程度限定し、2020年までに出すべき答えを絞り込んで人的・資金的リソースの重点化を図る必要がある。
- 出口戦略として国が重点的に進めている研究対象に範囲を絞るためには、国が科学技術イノベーション総合戦略として挙げている5つの政策課題及び3つの分野横断技術の中から、優先的に取り組むべき対象を設定するのが適当ではないか。

＜科学技術イノベーション総合戦略2014＞より

5つの政策課題

- I. (エネルギー) クリーンで経済的なエネルギーシステムの実現
- II. (健康・医療) 国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現
- III. (次世代インフラ) 世界に先駆けした次世代インフラの構築
- IV. (地域産業育成) 地域資源を活用した新産業の育成
- V. (震災復興) 東日本大震災からの早期の復興再生

3つの分野横断技術

- 情報セキュリティ・ビッグデータ解析・ロボット・制御システム技術等のICT
- デバイス・センサや新たな機能を有する先進材料を開発するためのナノテクノロジー
- 地球観測技術や資源循環等の環境技術

貢献対象分野・領域の絞り込みの考え方（論点）（2/2）

科学技術イノベーション総合戦略2014
の5つの政策課題、3つの横断技術

これまでの「きぼう」利用の取組からの分析

- ◆ エネルギー (燃焼研究等、今後の実績・成果見定め)
- ◆ **健康・医療** **骨・筋・免疫等の研究、放射線研究、タンパク質結晶等で貢献**
- ◆ 次世代インフラ (直接的な取組はなく、間接的に貢献)
- ◆ 地域産業育成 (直接的な取組はなく、間接的に貢献)
- ◆ 震災復興 (直接的な取組はなく、間接的に貢献)
- ◆ ICT (直接的な取組はなく、間接的に貢献)
- ◆ **ナノテクノロジー** **半導体結晶研究、新素材研究等で貢献**
- ◆ 環境技術 (地球観測等、船外で対応)

最優先で取り組む
研究領域

これまでの実績・成果等を踏まえ、今後どのように国の政策課題に対応していくべきか、戦略的な議論が必要。

まずは本分野の利用戦略を設定し、「きぼう」利用テーマの設定を目指していきたい。

なお、本分野の利用テーマは、今後の有人宇宙開発における重点的な取組である宇宙飛行士の健康管理、宇宙医学の知見蓄積にも貢献するものである。

2015年後半から「きぼう」に導入される静電浮遊炉のサンプル募集を別途実施予定であり、まずはこれを最大限活用し、超高温材料や高機能ガラス等、産業界を含めた個々のニーズに対応した知見獲得を狙い、民間利用拡大を図っていく。

文部科学省 国際宇宙ステーション・国際宇宙
探査小委員会 中間とりまとめ

- これまでの生命科学分野での成果を踏まえ、国の健康・医療施策に関連した研究開発のプラットフォームとして戦略的な利用を進めることが重要
- 具体的には、インフルエンザや癌、アルツハイマー等、革新的な薬剤開発に向けた社会へのインパクトの高いタンパク質を対象とした国の創薬事業等との連携や、加齢や老化に係るメカニズム解明やエピジェネティクス等の最先端の研究等

健康・医療の重点課題・取組に対する「きぼう」の貢献

■ 「科学技術イノベーション総合戦略2014」の“**健康・医療関連の重点課題・取組**”に、「きぼう」利用のこれまでの成果と今後の貢献の可能性をあてはめると以下の通り。

| 科学技術イノベーション総合戦略2014 【健康・医療関連分野】 | | 「きぼう」で得られている成果 (実績) | 「きぼう」が貢献できる 可能性 |
|------------------------------------|------------------|---|--|
| 重点的課題 | 重点的取組 | | |
| 臨床研究・治験への体制整備 | 革新的医療技術創出拠点の整備 | － 実績なし | － 貢献の可能性は低い |
| 世界最先端の医療の実現 | 再生医療の実現 | － 実績なし ただし、地上の模擬微小重力での立体培養研究の実績あり(グラム陰性細菌レクチンの立体構造情報解析によりヒトiPS細胞検出プローブ高度化研究等) | ? 臓器細胞の立体培養実験で得られる知見による再生医療研究(生命科学実験) |
| | オーダーメイド・ゲノム医療の実現 | ○ 生命科学実験 (骨芽細胞・破骨細胞の活性の研究、筋萎縮の機序解明の研究等) | ○ 骨・筋減少等の加速環境により、加齢・老化対策(生命科学実験) |
| 疾患に対応した研究の強化 | がんに関する研究 | ○ 以下の タンパク質結晶生成実験 を実施中 <ul style="list-style-type: none"> ・ 大腸がん ・ アルツハイマー病の原因タンパク質(アミロイドβ) ・ 多剤耐性菌の生育に重要な酵素、インフルエンザウイルス増殖を抑制する酵素(RNAポリメラーゼ) ・ デュシェンヌ型筋ジストロフィーの進行に関与するタンパク質(動物実験に進展) | ○ 詳細な タンパク質 構造情報に基づく疾患研究・医薬品開発研究 |
| | 精神・神経疾患に関する研究 | | |
| | 新興・再興感染症に関する研究 | | |
| | 難病に関する研究 | | |
| 医薬品・医療機器開発の強化 | 医薬品創出 | ○ 宇宙飛行士のリハビリ・トレーニング技術の研究開発 | ○ 宇宙医学実験による検査機器や健康管理機器の開発(ロコモ対策・運動プログラムの開発等) |
| | 医療機器開発 | | |

「きぼう」の強みと可能性からの健康・医療戦略への貢献

「きぼう」利用の強みと可能性(資料3より)

健康な個体(ヒト・マウス等)でも急速に骨・筋等の疾患になる、加齢・老化の加速環境を提供可能

⇒ 高齢者や寝たきり等に見られる生物影響に類似した、骨や筋肉の加速的な減少を引き起こす宇宙環境において、顕著なエピゲノム変化が引き起こされ、疾患に結び付く情報が得られる可能性



①疾患エピゲノム研究等への貢献の可能性

大型細胞培養などの分野においても、理想的な培養環境において新たな知見を獲得できる可能性



③立体培養技術への貢献の可能性



重力による対流等の除去により顕在化する諸現象を実現し、物理現象の根源的原理を確認可能

⇒ 新物質創成、大型高品質結晶、新機能発現の設計原理の理解が得られる可能性



②創薬・疾患研究等への貢献の可能性

水溶性タンパク質は、宇宙の高品質結晶から、地上に比べて高付加価値な構造情報が取得可能

⇒ いわゆる創薬標的と呼ばれるGPCR等の膜内在性膜タンパク質の結晶化技術や中性子解析向けの大型結晶化技術を確立できれば、結晶品質向上が期待できる可能性

①疾患エピゲノム研究等への貢献の可能性（論点）

骨量減少、筋萎縮、前庭機能低下など、寝たきり・高齢者等に見られる生物影響が加速的に変化（**骨は地上の10倍、筋肉は地上の2倍の速さで減少**）

これまでの知見と残された課題

- ヒトの骨減少・筋萎縮・平衡感覚異常など(Lancet,2000他)
- マウス/ラット:骨減少・筋萎縮に関わる組織及び遺伝子発現変化(Faseb J. 2002, 2004他)
- これらの変化については、細胞レベルでの遺伝子発現量が変化するのを発見してきたものの、微小重力や宇宙放射線などの外的環境因子によってどのようなエピゲノム変化が引き起こされているのかは分かっていない。
- 宇宙飛行士の骨・筋の減少への対処としても、骨粗しょう症治療薬の予防的投与や運動プログラム等があるものの、副作用や運動器具の大きさ・運動時間など、より長期宇宙滞在を見据えると克服すべき課題が残されている。

仮説

宇宙環境において顕著なエピゲノム変化が引き起こされ、疾患に結びつく情報が得られる

- 健全なヒトにおいて、地上の老化と同様の現象が地上よりも早く顕著に引き起こされる(加速)
- 通常の(遺伝子改変や特殊な試験条件でない)マウスで、病態変化を捉えることが可能
- 回復過程の観察が可能

「きぼう」の利用

宇宙でのマウス実験(2016年以降開始予定)でエピゲノム情報等を蓄積。宇宙飛行士の採取データ(血液等)と比較。



- ヒトで見られる宇宙環境の影響(重力の機械的荷重、ストレス)のマウスによる詳細解析(各臓器への影響、多層オミックス解析等)

環境に起因するエピゲノム変化に着目。JST/CRESTと連携(宇宙実験サンプル提供)

国の戦略的な研究開発(ゲノム医療の実現等)に貢献

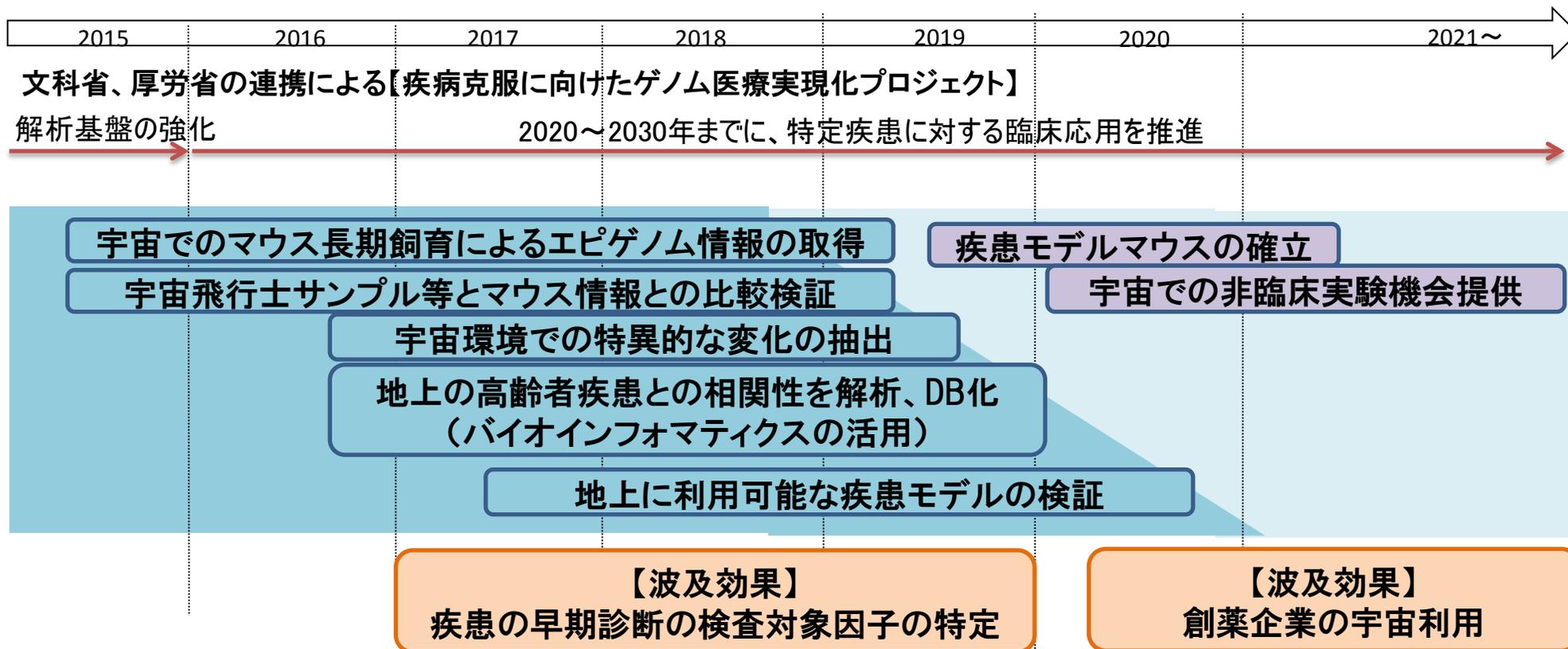
健全な生体において顕著なエピゲノム変化が生じると考えられる宇宙環境を利用することにより、疾患の予防・診断・治療法の実現等に向けたエピゲノム比較等による疾患解析等の研究を**加速・補強**

- ガン、慢性疾患、ストレス等の予防・診断・治療、再生医療のゲノム研究加速
- 疾患関連遺伝子群の比較による新たな疾患モデルマウスの確立、創薬等への適用
- 微量の血液/サンプルによるガンや生活習慣病の迅速診断
- 超高齢社会に備えた筋萎縮・骨減少・めまい等の予防法検証

これらの知見は、長期有人宇宙滞在を見据えたカウンターメジャー確立にも貢献

① 課題例：ヒトの疾患に関連するエピゲノム研究

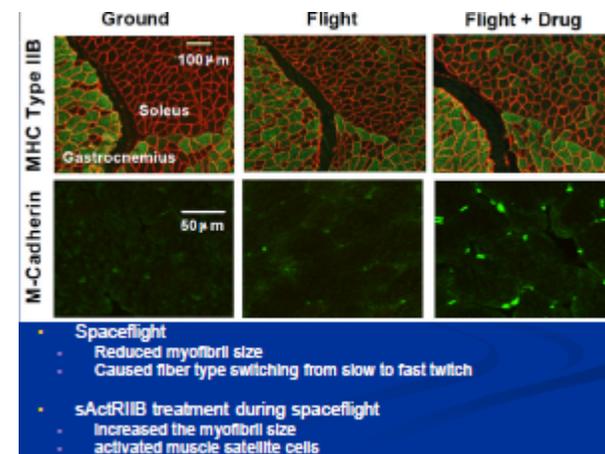
- 「きぼう」では、2020年頃まで、加齢・老化と類似した環境で飼育したマウス等の検体を用いて、エピゲノム解析をはじめ、プロテオーム解析、メタボローム解析等のオミックス解析により生命情報（遺伝子情報等）を継続的に獲得しデータベース化するとともに、地上の疾患原因となる生命情報との相関関係を見出し、疾患の早期診断可能な検査対象因子を見つけることを目指す。
- 2020年以降は、診断薬・治療薬創薬標的の同定や、創薬メーカーの新薬候補の効果を検証する環境として活用し、国の施策に貢献することを目指す。



【参考】宇宙でのマウスを用いた非臨床実験の事例（米国）

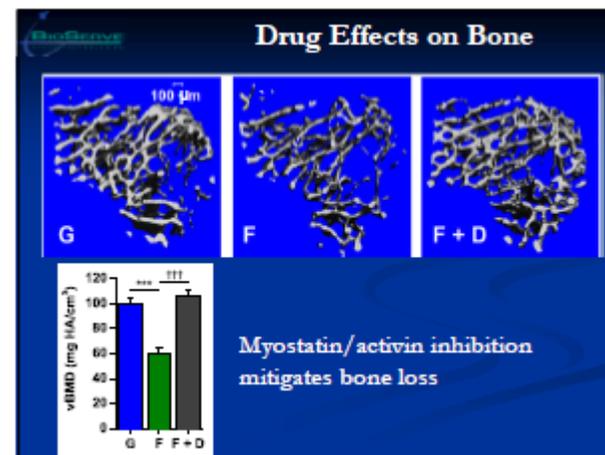
【概要】

- アムジエン(米国のバイオ医薬品企業)が資金を提供し、スペースシャトルでマウスへの治療薬候補物質の投与実験が2000年代に3回実施された。薬候補の効果を確認できたという実験成果は創薬研究に生かされ、既に一部は骨粗しょう症等の治療薬として商品化されている。その他の治療薬候補も臨床試験を実施中。
- アムジエンと米国NPO法人は、新規治療法の確認に宇宙でのマウス実験が有用であると分かったため、ISSでの実験実施を検討中。



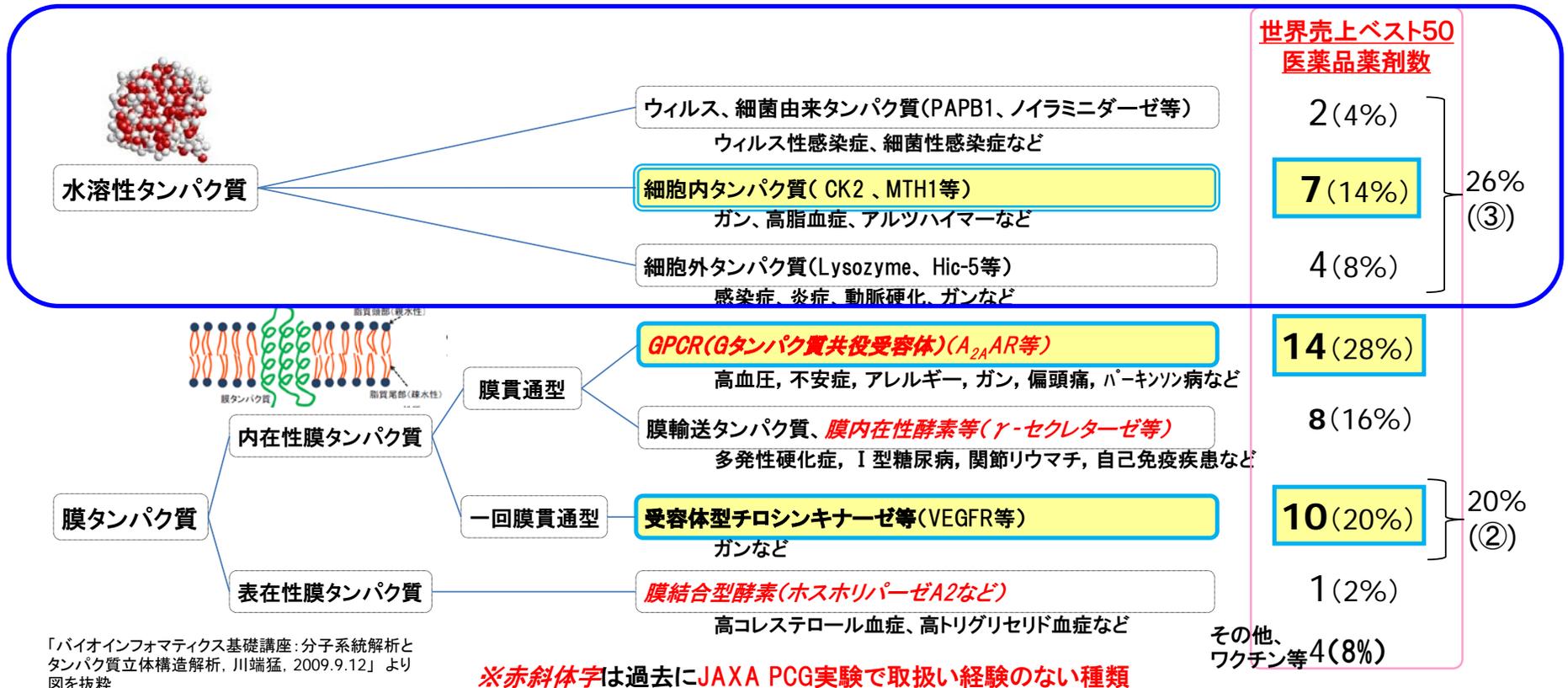
【詳細】

- 3種類のマウスモデル宇宙実験(CBTM-1,2,3)をシャトルで実施。
- 骨吸収を防ぐ「OPG」を宇宙飛行マウスに投与したところ、骨密度が地上対照より増えた。OPGに似た構造のデノスマブからプロリア(閉経後骨粗しょう症治療)やXgeva(骨転移ガン治療薬)が製品化された。
- 筋肉の増殖を抑制する「Myostatin」の阻害剤を投与すると、体重や筋量が地上対照より増えた。アムジエンではMyostatin阻害剤を、ガン治療薬としてPhase-I臨床試験中。
- 「Sclerostin」は骨形成を阻害。その「Sclerostin」の阻害剤を投与したところ骨密度が地上対照より大きくなった。閉経後骨粗しょう症の治療薬として臨床試験のPhase IIIにあり、2015年後半から2017年に製品化の予定。



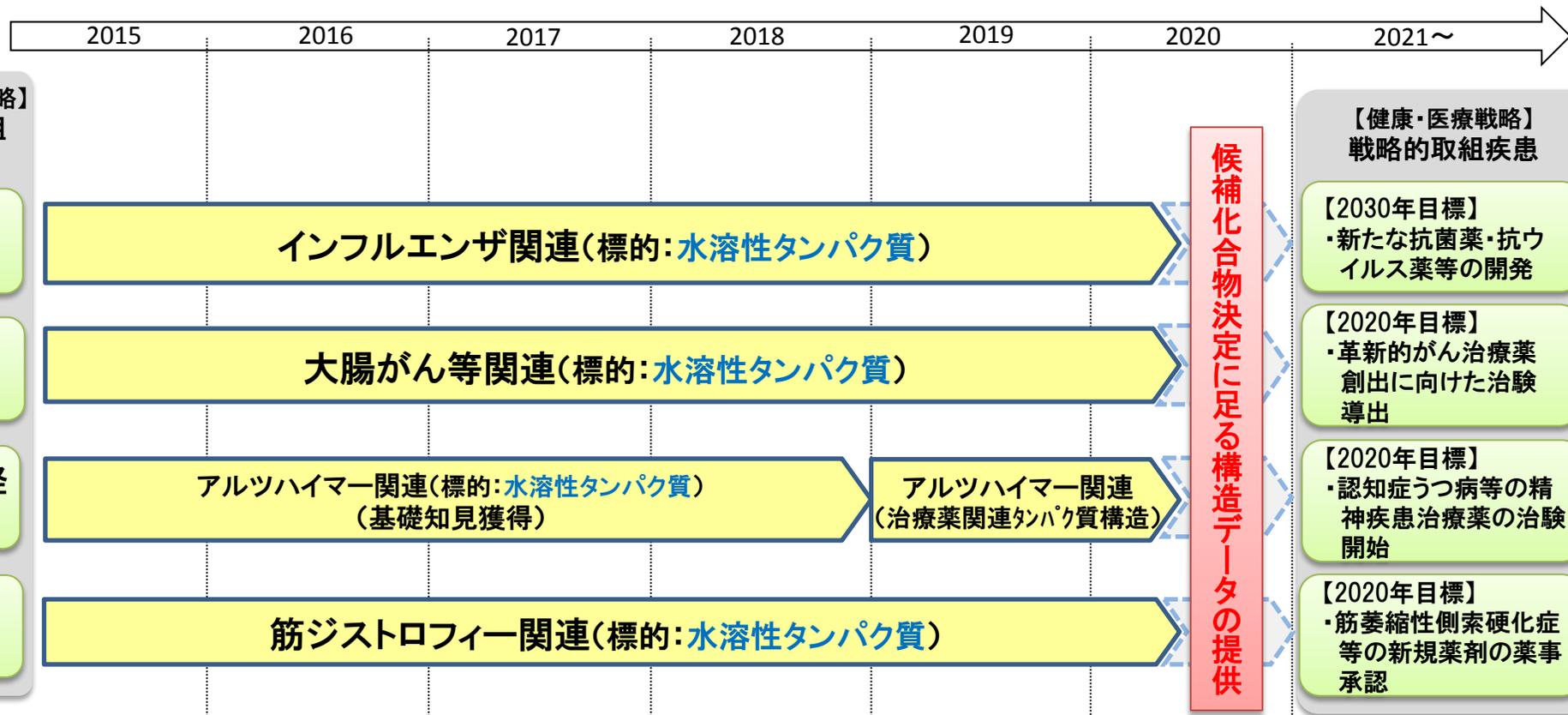
②創薬・疾患研究等への貢献の可能性（論点）

- **水溶性タンパク質の結晶化技術を強みとし、**国が示す重要な疾患に関連するタンパク質や、研究機関が手掛ける重要なタンパク質の結晶化で、**社会課題への成果の橋渡しを図るべきではないか**
- 併せて、創薬需要の高い**膜タンパク質**に対し、**地上のほぼ唯一の結晶化方法（LCP法）の取り込みを検討し、2020年頃までに宇宙での結晶化を目指すべきではないか**
- また、今後の創薬への活用が想定される**中性子解析**について、地上では大型結晶作製にハードルがあるため、**新たな結晶化手法を検討し、2020年頃までに宇宙での大型結晶化を目指すべきではないか**



②課題例：宇宙の結晶技術による創薬・疾患研究への貢献

- 国の【健康・医療戦略】に貢献すべく、「強み」を活かして、ニーズの高い疾病治療薬の開発を加速
 - すべてのインフルエンザウイルスに共通するタンパク質と医薬品候補が結合した状態の構造を解明し、革新的な治療薬開発に貢献。
 - 大腸がん等関連タンパク質に薬候補化合物が結合した状態の構造を解明し、経口摂取可能で副作用の少ない抗がん剤開発に貢献。



③ 立体培養技術への貢献の可能性（論点）

- 宇宙では、タンパク質結晶、コロイド結晶など、結合力の比較的弱い系での物理的構造形成実験が数多く行われており、地上では実現が難しい構造が宇宙で形成される例が示されている。
- 一方、地上での細胞培養、組織形成等の分野でも、回転等を利用した模擬無重力環境が構造形成に有効であることが示されている（下記）。その中で、3次元クリノスタットを使用して、細胞の浮遊状態の形成が臓器の内部構造形成に有効であることが示された。ただし、地上のクリノスタットでは、完全な3次元培養には至っていない。
- クリノスタットで完全な3次元培養に至らなかったのは、クリノスタットの回転の中心軸から離れるに従い、回転や流動が大きくなるためと推定している。宇宙の長期間の安定した浮遊状態では、臓器細胞の3次元培養が可能ではないか。
- なお、文科省、厚労省の連携による【再生医療の実現化ハイウェイ構想】では、基礎から臨床段階まで切れ目なく一貫した支援を行うとともに、再生医療関連事業のための基盤整備ならびに、iPS細胞等の創薬支援ツールとしての活用に向けた支援を進め、2020年頃までを目標に新薬開発の効率性の向上を図る計画となっている。

（論点）「きぼう」は、長期間の安定した浮遊状態を実現可能であることから、臓器細胞の立体培養の知見を宇宙で得ることで、地上の立体培養技術の向上が図れるのではないか。

【参考；地上の研究成果】

- 無重力模擬環境により、微小重力環境の大型臓器再生の有効性あり（Biomaterials, 2013）
- 浮遊（フローティング）培養は血管幹細胞を増幅する（Diabetes May 13, 2013, doi:10.2337/db12-1621）
- 浮遊培養にてiPS細胞と同様の機能を有する多機能幹細胞であるMuse細胞を分離培養することができる
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108(24):9875-9880 2011
- 無重力環境下における幹細胞培養は幹細胞の多機能性を維持できる（PLoS ONE 4: e6343, 2009）
- 産総研では、大型の3次元軟骨組織の再生に應用するため、細胞障害の少ない微小重力環境を模倣したバイオリアクター（RWV: Rotating Wall Vessel）を利用して新しい軟骨再生技術を開発。

論点のまとめ

「きぼう」利用の成果活用

ゲノム医療に関連する研究への貢献

①ヒトの疾患に関連するエピゲノム研究

- 宇宙では、健全な(野生型の)生体において、筋や骨などが短期間で顕著な変化を示すことから、エピジェネティックな変化(環境要因による、DNAの変異によらない後天的な遺伝子の働き(発現)の変化)が見られるのではないか。
- 地上のエピゲノム研究において、宇宙でのエピジェネティックな変化が地上の変化と相関していること確かめた上で、筋・骨減少、免疫低下等の加齢・老化加速研究のプラットフォームとしての「きぼう」の可能性を見出せないか。

創薬・疾患等に関する研究への貢献

②創薬・疾患等に貢献するタンパク質結晶生成

- 宇宙で強みを見せる水溶性タンパク質の結晶化技術を活用し、国が示す重要な疾患に関連するタンパク質や、研究機関が手掛ける重要なタンパク質の結晶化で、社会課題への成果の橋渡しを図れないか。
- 並行して、国のプロジェクトや創薬業界(企業、ベンチャー)の参画を促す仕組みを構築し、産業強化に貢献できないか。

社会ニーズに対応した「きぼう」利用の開拓

②創薬・疾患等に貢献するタンパク質結晶生成

- 創薬ニーズが高い膜タンパク質(GPCR等)の結晶化方法及び中性子解析向けの大型結晶化方法の宇宙実験への適用を検討するべきではないか。

③臓器立体培養等の再生医療に関する研究

- ISSの安定した微小重力環境での臓器細胞の立体培養実験で得られる知見が、地上の立体培養技術の開発に貢献できるのではないか。

參考資料

貢献対象分野・領域の絞り込みの考え方（論点）（p.5の詳細説明）

- 一方、これらの分野との関連で、これまでに取り組んできている主な「きぼう」利用分野は以下

- | | |
|------------|----------------------------------|
| ①健康・医療： | 骨・筋に関する研究、免疫研究、放射線研究、タンパク質結晶等 |
| ②ナノテクノロジー： | 単導体結晶研究、新素材（触媒、超高温材料、高機能ガラス等）研究等 |
| ③エネルギー： | 燃焼研究等 |
| ④環境技術： | 地球観測（オゾン観測、災害状況観測、宇宙環境計測）等 |

なお、次世代インフラ、地域産業育成、震災復興、ICTについては直接的な貢献ではなく、例えば半導体技術、放射線防護、災害状況把握など、間接的な貢献が考えられる。その他、流体や植物等の基礎研究がある。

- 上記①～④のうち、③はISSでの日本の実績はまだなく、2016年以降に既選定の宇宙実験を予定しており、まずはその成果を見定めていく必要がある。④は主として船外利用であり、今回の議論の対象外（船外利用については、昨年、ミッション募集を行い、現在2020年までの候補ミッションの調整中）。
- したがって、当面、船内利用の重点領域として今後の実施方針を定める必要があるのは、①健康・医療、②ナノテクノロジーの分野。ただし、②は個々の半導体材料（SiGe、InGaAs、SiC）の製造に関わる知見の獲得等がこれまでの成果であり、今後も前回（2012年）のテーマ募集の結果も踏まえて、2015年後半から、超高温材料や高機能ガラス等、産業界を含めた個々のニーズに対応した知見獲得を狙った静電浮遊炉利用実験を開始し、民間利用拡大を図っていくこととしている（静電浮遊炉利用については、個別にサンプル募集を予定）。
- また、文部科学省のISS・国際宇宙探査小委員会中間とりまとめでは、「これまでの生命科学分野での成果を踏まえ、国の健康・医療施策に関連した研究開発のプラットフォームとして戦略的な利用を進めることが重要」とされ、「革新的な薬剤開発に向けた国の創薬事業等との連携、加齢や老化に係るメカニズム解明やエピジェネティクス等の最先端の研究等」が例として挙げられている。
- さらに、これからの有人宇宙開発における重点的な取り組みとしてISS計画で培った宇宙飛行士の健康管理、宇宙医学の知見のさらなる蓄積が必要であること等を総合的に勘案すると、まずは①健康・医療に関連する課題への貢献に優先的に取り組むのが適当ではないか。