

2025 年度
「きぼう」利用テーマ・船内科学研究に係る
科学成果評価結果
報告書

宇宙航空研究開発機構
有人宇宙技術部門
宇宙環境利用推進センター

1. 概要

本資料は、2025年度(2025年7月から2026年3月)に実施した、「きぼう」船内を利用した科学研究テーマの科学成果評価の結果および評価への入力となった対象テーマの研究成果報告書等を取り纏めたものである。

2. 評価対象

評価対象となったテーマを表1に示す。

これらのテーマは、2017年度～2023年度の間に軌道上実験を実施した9件の科学研究テーマである。

3. 評価の目的、評価指標

「きぼう」で行われた研究成果の達成状況とその意義、分野学術や社会への貢献、波及効果に対する評価を通じて、各々の研究成果のアピールポイントを効果的に情報発信すること、また、きぼう利用に関する改善点、利用の方向性等へ提言を得て、今後の利用計画設定に資することを目的として評価が行われた。この目的に照らし、表2に示す各評価項目に基づき、書類審査、面接審査(成果報告会)が実施され、評価結果は、最終的に、以下の4段階の総合評価指標および提言として取り纏められた。

S: 目標を高度に達成し、特筆すべき成果を上げた(エクストラサクセス相当)。

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)。

B: 目標を一部達成した(ミニマムサクセス相当)。

C: 成果として不足・不十分であり、目標を達成していない。

※2017年度までの基準(以下)と異なる。

S: 目標を高度に達成し、特筆すべき成果を上げた。

A: 目標を十分に達成した(エクストラサクセス相当以上)。

B: 目標を達成した(フルサクセス相当)。

C: 目標達成に不足・不十分な点があり、引き続き解析・検討を要す。

4. 評価体制

評価は、生命医科学分野あるいは物質・物理科学分野のきぼう利用テーマ選考評価委員会(以下、「選考評価委員会」)により実施された。また、分野専門家3名のピアレビューアをテーマ毎に設定し、書類審査を併せて行い、選考評価委員会は、これを参考として審査を行った。

ここで、選考評価委員会は、きぼう利用において、応募されたテーマ等の選考、設定された利用テーマ等の評価を行うために設置された JAXA 有人宇宙技術部門長の諮問委員会であり、物質・物理科学分野及び生命医科学分野の2分野が設定されている。今回、評価にあたった選考評価委員会の構成員リストを表3に示す。

5. 評価プロセス

研究成果報告書の提出から成果評価結果の公表までの評価プロセスを図4に示す。

6. 科学成果評価に係る文書

本資料に含めるテーマ毎の研究成果報告書、科学成果評価結果等を、表5に示す。

表1 評価対象テーマ（所属は報告書提出当時）

No	テーマ名	研究代表者 (評価時)	実験時期(※1)	成果評価 (委員会)	分野
1	宇宙船内水環境微生物のオンボードモニタリング法の開発 (Micro Monitor)	山崎 丘 (JAXA)	2021年1月～ 2023年1月	2025年 8月7日	生命医科学
2	長期宇宙滞在により引き起こされる耳石前庭機能障害の評価 (Labyrinth)	森田 啓之 (岐阜大学)	2017年～2023 年	2026年 3月5日	
3	モデル生物を用いた宇宙フライトが及ぼす加齢への影響 (Neural Integration System)	東谷 篤志 (東北大学)	2022年11月～ 2024年3月	2026年 3月16日	
4	高速炉シビアアクシデント解析のための制御棒材の共晶熔融物質の熱物性(B4C-SS eutectic)	山野 秀将 (日本原子力研究開発機構)	2023年1月	2025年 7月10日 ※2	物質物理学
5	過冷却液体合金の分相と多重合金球形形成過程の解明 (Multi-shell sphere)	正木 匡彦 (芝浦工業大学)	2023年2～3月	2025年 12月24日	
6	タンパク質結晶の完全性を左右する不純物の結晶への分配係数と結晶成長機構との関係 (Advanced Nano Step)	鈴木 良尚 (徳島大学)	2017年7月～ 2023年6月	2025年 12月24日	
7	熱エネルギー貯蔵材料開発に向けた非平衡溶融合金の熱物性計測(Thermal storage)	小島 秀和 (同志社大学)	2023年3～7月	2026年 3月11日	
8	スペースデブリ・レーザーナッジのための推進力計測実験 (Laser Debris Removal)	森 浩一 (大阪公立大学)	2023年3～8月	2026年 3月11日	
9	ヘテロ凝固核を添加した積層造形用金属粉末の凝固挙動の解明 (Hetero-3D)	鈴木 進補 (早稲田大学)	2023年4～5月	2026年 2月12日	

※1: 地上対照実験は含まない。人対象研究については年単位の記載としている。

※2: 本実験は、装置の機能性能上の限界からデータ取得がほぼできなかったことから、通常の成果評価プロセスではなく、実施結果に対する選考評価委員会確認のみ。

表2 評価項目

科学的・技術的成果	(1) 研究目標の意義および達成度 <ul style="list-style-type: none"> 研究目標の意義は高いか(ミッション選定/準備段階移行以降に修正された場合)。また、時間経過により減じていないか。 研究目標は達成されたか。サクセスクライテリアに照らした達成度のレベル。
	(2) 実施体制 <ul style="list-style-type: none"> 研究チームおよび JAXA の体制は適切であったか。
	(3) 科学的、技術的成果 <ul style="list-style-type: none"> 得られた成果は、国際的なレベルに照らして、高いか。 設定された目標を越える成果があったか。
	(4) 活用、波及効果 <ul style="list-style-type: none"> 関連科学分野・技術領域への波及効果があったか、また、期待されるか。 科学的、技術的に活用が見込めるか、成果活用の意義・重要性は高いか。
	(5) きぼう利用の必然性 <ul style="list-style-type: none"> きぼうで行う必然性があったか。
総合評価 ・提言	(6) 総合評価 <ul style="list-style-type: none"> 成果インパクト、応用・波及効果などのポテンシャル、他、アピールポイント。 今後の宇宙実験に向けての課題、改善すべき点。 当該科学分野・領域におけるきぼう利用の発展性、継続の意義。

表3 きぼう利用テーマ選考評価委員会 構成員
(評価時)

生命医科学分野

委員長	山口 朗 東京歯科大学口腔科学研究センター 客員教授
副委員長	武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 産学連携顧問/名誉所長
委員	青井 貴之 神戸大学大学院医学研究科 未来医学講座 幹細胞医学分野 教授
	上住 聡芳 九州大学 生体防御医学研究所 高深度オミクスサイエンスセンター 細胞不均一性学分野 教授
	牛田 多加志 東京大学大学院工学系研究科 名誉教授
	緒方 徹 東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 リハビリテーション医学分野 教授
	田村 宏治 東北大学大学院生命科学研究科 教授
	本間 研一 北海道大学 医学研究科 名誉教授
	松尾 光一 慶應義塾大学医学部 教授
	諸橋 憲一郎 久留米大学医学部 客員教授

物質・物理科学分野

委員長	石川 正道 同志社大学研究開発推進機構 客員教授
委員	梅澤 修 横浜国立大学 大学院工学研究院 教授
	江刺 正喜 株式会社メムス・コア CTO 東北大学マイクロシステム融合研究開発センター シニアリサーチフェロー
	柴田 浩幸 東北大学 多元物質科学研究所 教授
	西岡 牧人 筑波大学システム情報系 教授
	御手洗 容子 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授

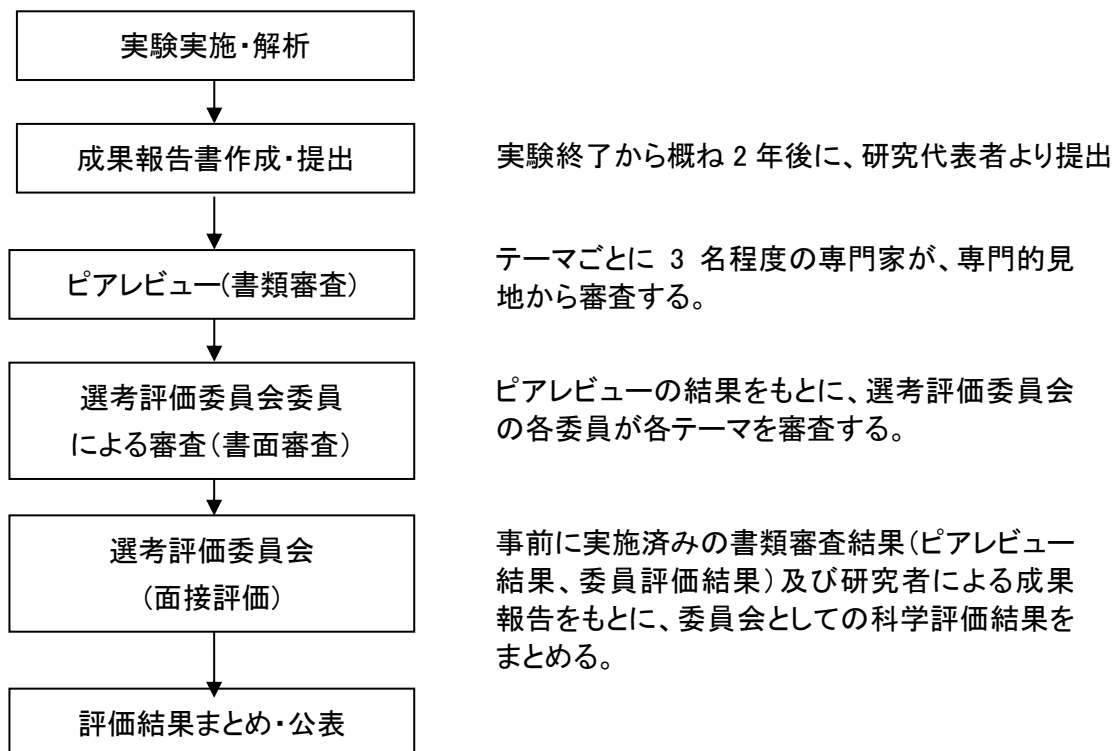


図4 科学成果評価プロセス

表5 添付文書の構成

No	テーマ名	研究成果 報告書	評価結果	研究成果 概要書(日)	研究成果 概要書(英)
1	宇宙船内水環境微生物のオンボードモニタリング法の開発 (Micro Monitor)	(※1)	別紙 1-2	別紙 1-3	別紙 1-4
2	長期宇宙滞在により引き起こされる 耳石前庭機能障害の評価 (Labyrinth)	(※1)	別紙 2-2	別紙 2-3	別紙 2-4
3	モデル生物を用いた宇宙フライトが 及ぼす加齢への影響 (Neural Integration System)	別紙 3-1	別紙 3-2	別紙 3-3	別紙 3-4
4	高速炉シビアアクシデント解析のため の制御棒材の共晶溶融物質の 熱物性(B4C-SS eutectic)	—	— (※2)	—	—
5	過冷却液体合金の分相と多重合金 球形成過程の解明 (Multi-shell sphere)	(※1)	別紙 5-2	別紙 5-3	別紙 5-4
6	タンパク質結晶の完全性を左右する 不純物の結晶への分配係数と結 晶成長機構との関係 (Advanced Nano Step)	(※1)	別紙 6-2	別紙 6-3	別紙 6-4
7	熱エネルギー貯蔵材料開発に向け た非平衡溶融合金の熱物性計測 (Thermal storage)	(※1)	別紙 7-2	別紙 7-3	別紙 7-4
8	スペースデブリ・レーザーナッジの ための推進力計測実験 (Laser Debris Removal)	別紙 8-1	別紙 8-2	別紙 8-3	別紙 8-4
9	ヘテロ凝固核を添加した積層造形 用金属粉末の凝固挙動の解明 (Hetero-3D)	(※1)	別紙 9-2	別紙 9-3	別紙 9-4

※1 論文公表後に公開

※2 本実験は、装置の機能性能上の限界からデータ取得がほぼできなかったことから、通常の成果評価プロセスではなく、実施結果に対する選考評価委員会コメントのみを公開する。

<選考評価委員会(物質・物理科学)のコメント>

本実験(B4C-SS eutectic)は、浮遊制御の難しさから、当初設定されたミニマムサクセスには到達しなかったものの、地上では測定が困難だった B₄C 濃度 10 wt%以上の共晶融体の密度測定に初めて成功した点は、評価される。

今回の実験では、実験成功のために当時の最新の知見・技術を基に最大限の努力と改善に努めた。しかしながら、今回の複合試料の帯電メカニズムは、非常に複雑であることが、明らかになった。ELF 実験の意義を最大化するためには、試料の調製方法の改善および浮遊加熱時の試料位置制御能力の向上について継続的に改善に努める必要がある。

試料の浮遊溶融の成功率をあげるために、今後、実験提案者及び JAXA が協力して試料の調整方法や運用・装置の改善を進めることを、本委員会として期待する。

以上

2025年度 ISS・きぼう利用ミッション科学成果評価結果

宇宙船内水環境微生物のオンボードモニタリング法の開発

(Micro Monitor)

研究代表者：山崎 丘 (JAXA)

総合評価

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)

本研究では、市販の迅速検査装置に、溶存有機炭素を分解し、かつ、細菌の自家蛍光を増強することにより、飲料水中の細菌数を迅速かつ高精度に測定する方法を確立した。また、長年にわたる船内環境の微生物叢を解析してきた経験を活かして、軌道上から回収した飲料水の微生物叢を解析し、3年間の採水期間中での飲料水中の微生物叢に大きな変化はなく、*Ralstonia*属細菌が常に優占していたこと、および今回分離した*R. pickettii*分離株は細胞外高分子物質粒子(Extracellular Polymeric Substances:EPS)を多く放出しバイオフィルム形成能が高いことを明らかにした。本研究成果を早期に論文化すること。

現状のISS飲料水は遡及的な培養法を採用しているが、本成果は、微生物検査を軌道上で迅速にその場でモニタリングできる衛生管理の開発基盤に資するものであり、フルサクセスは達成できたと考える。

一方で、軌道上での実装を提案する為には、飲料水を希釈した上で測定している点で定量下限の整理や、菌種の同定を目指した小型シーケンサーの応用にあたっての前処理が課題である。今後の宇宙探査においてクルーの安全を担保する飲料水のモニタリングは非常に重要であることから、管理法の有効性を含め提案・展望を公表されることを期待する。

さらに、ISS飲料水特有の性状を持つ分離株の表現型の詳細な解析およびメカニズムの解明を進めていただきたい。

2025年8月7日

きぼう利用テーマ選考評価委員会(生命医科学)

きぼう利用テーマ

「宇宙船内水環境微生物のオンボードモニタリング法の開発 (Micro Monitor)」

研究成果概要書

研究代表者; 山崎 丘 (JAXA 宇宙科学研究所)

2025年5月

国際宇宙ステーション (ISS) において、乗員の健康維持と長期滞在の安全な遂行には、飲料水を含む生活環境の衛生管理が不可欠である。特に ISS で使用される再生水は、ヒトの尿や汗、空気中の水分から精製されるため、十分な処理を施したうえで、微生物学的安全性の確保が求められる。微生物による水質汚染は閉鎖環境における感染リスクを増大させる要因の一つであり、定期的かつ高感度な微生物モニタリングが不可欠である。宇宙滞在中の感染リスクを減少させるため、ISS 内の表面、空気、水の微生物は定期的にモニタリングされており、これまでの研究から、船内表面や空気中の微生物は主にヒトに由来するもので、特に皮膚や腸内に常在する微生物が多いことが明らかになっている。また、飲料水ディスペンサー (Potable Water Dispenser, PWD) から供給される飲料水には、免疫力が低下した際に感染症を引き起こす可能性のある細菌が検出されたこともあり、飲料水の安全性には常に最大限の配慮が必要とされる。現在 ISS では、定期的に飲料水サンプルを採取して地上に戻し、培養法で微生物をモニタリングしている。この手法は簡便かつ比較的低コストで実施可能であるものの、結果が得られるまでに数日を要するため、リアルタイムで衛生状態を把握できないこと、培養可能な微生物に限定されるため、培養不可能あるいは休眠状態の微生物を検出できない場合があり、実際の微生物負荷を過小評価するリスクがあること、地球周回軌道を超える有人宇宙探査時には地上に試料を回収することが困難であるなどの問題点が指摘されている。これらの課題を解決し、有人宇宙施設内で実施可能な飲料水のリアルタイム微生物モニタリングを実現するために、細胞内の自家蛍光物質 (リボフラビン) の蛍光強度を指標に細菌数を迅速に直接計数できる生物粒子計数器を用いた ISS 飲料水の細菌数計数を行い、最適なオンボード自動計数プロトコルを提案した。また、ISS 飲料水中の細菌バイオバーデンの動態を迅速に把握するために、手のひらに載るほどの超小型ナノポア DNA シーケンシングプラットフォームの宇宙環境での実用化を目指し、ISS 飲料水中の細菌群集構造解析を行い、その有効性を示した。

ISS 飲料水中に含まれる細菌数を生物粒子計数器を含む一連のシステムを用いて計数した結果、このシステムの計数精度は高く、ISS 飲料水の測定に適用可能であることが示された。加えて、この計数システムに組み込まれた水銀ランプによる深紫外線照射により、ISS 飲料水内に含まれる溶存有機炭素化合物 (多くは細胞外高分子物質粒子 (Extracellular Polymeric Substances, EPS) と考えられる) が効率的に分解されることが確認された。さらに、16S rRNA 遺伝子のアンプリコンシーケンシングによる細菌叢解析では、ISS 飲料水中の細菌

は *Ralstonia* 属が 80%以上を占めることが明らかとなった。また、ナノポア DNA シーケンシングプラットフォームを用いた解析においては、*Ralstonia pickettii* が種レベルで優位であることが示された。なお、2021 年 1 月から約 1 年間隔で 3 回の解析を行った結果、細菌数および細菌叢に大きな変化は見られなかったことから、飲料水中の微生物叢は比較的安定した状態にあると推測された。

ISS 飲料水中の細菌の蛍光顕微鏡観察結果からバイオフィルムの存在が推測されたため、飲料水中のバイオマス構成について詳細な解析を行った。走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察の結果、ISS 飲料水には細胞外高分子物質 (EPS) が豊富に含まれており、これが PWD 内部でバイオフィルムを形成する要因であることが示唆された。ISS 飲料水中の EPS は、タンパク質および多糖類を多く含んでおり、その存在は微生物のバイオマス構成において重要な役割を果たし、細菌の増殖やバイオフィルム形成に寄与していると考えられる。ISS 飲料水から分離された *R. pickettii* 株について詳細に解析した結果、これらの株は高い EPS 産生能およびバイオフィルム形成能を持っていることが明らかとなった。この特性は、宇宙環境で *R. pickettii* 株が優位に存在する理由の一つである可能性があり、宇宙環境における微生物の適応に大きく関与していると考えられる。

本研究の成果は、有人宇宙施設の飲料水をリアルタイムでモニタリングするシステムの基盤技術として、将来的には ISS を超えた長期的かつ遠隔での有人宇宙活動を支える飲料水管理システムに応用できると考えられる。また本研究では、宇宙施設内での飲料水のリアルタイムモニタリング法の開発に加え、ISS 飲料水中の細菌数や細菌叢、EPS を含む飲料水全体のバイオマス組成、そしてバイオフィルム形成能力についても解析を行った。これらにより、ISS 飲料水中のバイオマスや微生物生態環境についての理解が深まった。今後は、宇宙環境における微生物の適応メカニズムをさらに解明し、飲料水の製造およびモニタリングシステムの最適化に向けた提案を行いたいと考えている。本研究の成果を活かすことで、将来の宇宙環境における微生物管理法の進展に寄与し、長期間の有人宇宙活動における持続可能な居住性の確保や乗員の健康維持に大きく貢献することが期待される。

以上

Summary report of the ISS-Kibo utilization mission,
“Development of the on-board monitoring system for microorganisms in potable water
on manned spacecrafts (Micro Monitor)”

Principal Investigator; Takashi YAMAZAKI (ISAS/JAXA)

May / 2025

On the International Space Station (ISS), hygiene management of the living environment, including drinking water, is essential to maintain the health of the crew and to safely conduct long-term manned missions. In particular, since the recycled water used on the ISS is purified from human urine, sweat, and moisture in the air, it is necessary to ensure microbiological safety after sufficient treatment. Microbial contamination of drinking water is one of the factors that increases the risk of infection in closed environments such as the ISS. To reduce the risk of infection in a manned space environment, microbes on the surface, air and water of the ISS are regularly monitored. Previous studies have shown that the microbes on the ISS are mainly of human origin, especially those found on the skin and intestines. In addition, the drinking water supplied by the ISS Potable Water Dispenser (PWD) has been found to contain bacteria that can cause infections when the immune system is compromised. Currently, the ISS regularly collects water samples from the PWD and returns them to the ground for microbial monitoring using culture methods. Although this method is simple and relatively inexpensive, it takes several days to obtain results, so it cannot provide real-time hygiene status, it is limited to microorganisms that can be cultured, it may not be able to detect microorganisms that cannot be cultured or are dormant, and there is a risk of underestimating the actual microbial load, and it has been pointed out that it is difficult to return samples to Earth during human space exploration beyond Earth orbit. To solve these problems and realize real-time microbial monitoring of drinking water that can be performed in a manned space facility, we have proposed an optimal on-board automatic counting protocol using a biofluorescent particle counter that can quickly and directly count the number of bacteria based on the fluorescence intensity of an autofluorescent substance (riboflavin) in cells. In addition, in order to quickly understand the dynamics of bacteria in ISS drinking water, we aimed to make practical use in a space environment of an ultra-compact nanopore DNA sequencing platform that can be placed in the palm of our hand, and we analyzed the structure of bacterial communities in ISS drinking water and demonstrated its effectiveness.

As a result of counting the number of bacteria contained in ISS drinking water using a series of systems including a biofluorescent particle counter, it was shown that the

accuracy of the count value by this system was high and applicable to the measurement of ISS drinking water. In addition, it was confirmed that dissolved organic carbon compounds (mostly considered to be extracellular polymeric substances (EPS)) contained in ISS drinking water can be efficiently degraded by deep ultraviolet irradiation using mercury lamps integrated into this counting system. In addition, microbiome analysis using amplicon sequencing of the 16S rRNA gene revealed that *Ralstonia* spp. accounted for more than 80% of the bacteria in ISS drinking water. In addition, analysis using a nanopore DNA sequencing platform showed that *Ralstonia pickettii* was dominant at the species level. As a result of three analyses conducted approximately one year apart from January 2021, no significant changes in the number of bacteria and microbiota were observed, suggesting that the microbiota in ISS drinking water is relatively stable.

Since the presence of a biofilm was inferred from the fluorescence microscopy results of bacteria in the ISS drinking water, a detailed analysis of the biomass composition in the drinking water was performed. Scanning electron microscopy (SEM) observations suggest that ISS drinking water is rich in EPS, which may be a factor in the formation of biofilms in the PWD. EPS in ISS drinking water is rich in proteins and polysaccharides, and its presence may play an important role in microbial biomass composition, contributing to bacterial growth and biofilm formation. Detailed analysis of *R. pickettii* strains isolated from ISS drinking water revealed that these strains have a high capacity for EPS production and biofilm formation. This property may be one of the reasons why the *R. pickettii* strain predominates in the space environment and is likely to play an important role in the adaptation of microorganisms to the space environment.

The results of this research will contribute to the development of a water management system for long-term human space missions beyond the ISS, enabling real-time monitoring of drinking water. In addition to developing a method for real-time monitoring of drinking water in space facilities, this study also analyzed the number of bacteria, microbiota, biomass, and biofilm-forming ability in ISS drinking water. This has deepened our understanding of biomass and microbial ecology in ISS drinking water. In the future, we would like to further elucidate the adaptation mechanism of microorganisms in the space environment and propose the optimization of potable water production and monitoring systems. By utilizing the results of this research, it is expected to contribute to the advancement of microbial control methods in the future space environment, and greatly contribute to ensuring sustainable habitability and maintaining the health of crew members during long-term human space activities.

2025年度 ISS・きぼう利用ミッション科学成果評価結果
長期宇宙滞在により引き起こされる耳石前庭機能障害の評価
(Labyrinth)

別紙2-2

代表研究者: 森田 啓之 (岐阜大学)

総合評価

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)

本研究は、宇宙滞在による平衡障害、重力酔い等の医学的問題に関し、前庭系への微小重力の影響を耳石系と半規管系に分けて計測し、入力が減少すると考えられる耳石系の機能障害ならびに、noisy GVSによる平衡機能改善効果を評価したものである。

宇宙滞在により半規管機能ならびに耳石の卵形囊機能は維持され、耳石の球形囊機能の低下を示し、閉眼時の重心動揺(平衡機能検査)の一部がnoisy GVSにより改善を示した。この結果は、帰還直後の平衡機能障害の一因、平衡機能障害のその対策として、noisy GVSが宇宙飛行士の生理学的対策の一つとして有効である可能性を示唆する興味深い研究成果である。また、MHU1(成果評価済み)で行った遺伝子発現変化の結果を統合し、球形囊と卵形囊の重力応答変化(生理的变化)に分子レベルの解析で迫った点は前庭機能を理解するうえでのフロンティアと評価できる。

微小重力下への適応・帰還後の再適応におけるメカニズムの理解、月／火星向け重力酔いカウンターメジャー、前庭機能が低下した高齢者等への対策について、さらに具体的な研究成果と提案を期待する。

2026年3月5日

きぼう利用テーマ選考評価委員会(生命医科学)

きぼう利用テーマ
「長期宇宙滞在により引き起こされる耳石前庭機能障害の評価 (Labyrinth)」
研究成果概要書
研究代表者: 森田啓之 (岐阜大学)
2025年12月

ISS (International Space Station) から帰還した直後にみられる平衡機能障害と前庭機能の関係を検証し、その改善策を提案するため、重心動揺、耳石機能 (卵形嚢と球形嚢)、半規管機能を評価し、平衡機能が noisy GVS (galvanic vestibular stimulation) で改善するかどうかを調べた。加えて、JAXA「きぼう」利用マウス実験 (MHU-1 mouse habitat missions-1) のマウス耳石器感覚上皮 (卵形嚢と球形嚢) に関する RNA 発現解析結果と比較し、異なる重力への適応過程を遺伝子レベルでも評価した。*

※ 本研究の主たる対象はヒト実験となり、MHU-1 マウス実験は別プロジェクトで既に評価済みである。

対象: ISS に 4 か月以上 (204 ± 22 日) 滞在した宇宙飛行士 7 名 (男性 5 名, 女性 2 名, 45 ± 3 歳)。

JAXA 宇宙マウス実験 MHU-1 において、35 日間の ISS 滞在から帰還した C57BL/6J 雄マウス (15 週齢で帰還) と地上対照マウスの耳石器感覚上皮細胞。

測定項目: 重心動揺 (開・閉眼, noisy GVS 無・有), 耳石機能 (卵形嚢機能 oVEMP ocular vestibular evoked potential, 球形嚢機能 cVEMP cervical vestibular evoked potential), 半規管機能 (air caloric test, 1 名で測定不可)。マウスの卵形嚢と球形嚢の RNA 発現解析。

データ取得: Pre (飛行 2 か月前), P1 (帰還 0-2 日後), P2 (帰還 2 週後), P3 (帰還 2 か月後, ただし 1 例については COVID-19 の影響で 28 か月後) の 4 回。Linear mixed-effects model 適応後, post-hoc 検定には Bonferroni を用いた。

結果: 各測定項目についての結果を以下に記す。

宇宙飛行士対象研究

1. 半規管機能: ISS 滞在により半規管機能の指標である air caloric test は影響を受けなかった。従って, ISS 滞在により半規管機能は影響を受けなかったと結論した。
2. 卵形嚢機能: oVEMP のピーク波形振幅とその左右差で評価したが, 両者とも ISS 滞在により影響を受けなかった。従って, ISS 滞在により卵形嚢機能は影響を受けなかったと結論した。
3. 球形嚢機能: cVEMP のピーク波形振幅とその左右差で評価した。ピーク波形振幅は P1 で有意に低下し, P2 では飛行前の値に戻っていた。左右差は P1 で大きくなる傾向はみられたが, 有意水準には達しなかった。従って, ISS 滞在により球形嚢機能は低下し, 2 週間をかけて回復すると結論した。
4. 平衡機能検査: 平衡機能は, 開眼および閉眼での重心動揺軌跡を測定し, そこから全軌跡長, 周囲面積, 矩形面積を計算して評価した。さらに, noisy GVS によりこれらの指標が改善されるかどうかも検討した。開眼では, ISS 滞在により総軌跡長のみ Pre (71 ± 5 cm) に比べて P1 (98 ± 9 cm) で有意に増加したが, 他の 2 指標では有意な影響はみられなかった。また, noisy GVS による改善も見られなかった。一方, 閉眼時には, noisy GVS を適応しない場合には 3 つ全ての指標が P1 で有意に増加した。noisy GVS を適

応した場合は、全軌跡長のみ P1 で有意に増加したが、他の 2 つの指標に有意な変化は見られなかった。さらに、矩形面積は noisy GVS により有意に減少した。これらの結果から、帰還直後には平衡機能障害により重心動揺は大きくなるものの、視覚入力により代償されることが分かった。さらに、noisy GVS は帰還直後の重心動揺を改善することが示された。

MHU-1 マウス実験

卵形囊と球形囊 (ISS 滞在群 n=2, 地上対照群 n=3) の RNA-seq 解析の結果、以下の点が明らかになった。① 地上対照群の卵形囊と球形囊は、明らかに異なるプロファイルを示している。② 卵形囊は ISS 滞在群でも同じプロファイルを維持しているのに対し、球形囊の ISS 滞在群は地上群のプロファイルを離れて卵形囊のプロファイルに近づいている。これらの結果は、宇宙飛行士を対象とした本研究の cVEMP (球形囊機能) は低下するが、oVEMP (卵形囊機能) は変化しないという結論を支持するものである。

結語:ISS 滞在により、球形囊機能は低下するが半規管・卵形囊機能は保たれるという前庭系の不均衡が起き、これが帰還直後の重力酔い・平衡機能障害の一因となっている可能性がある。この平衡機能障害の対策として、noisy GVS が有効である可能性が示唆された。

Kibo Utilization Theme
Evaluation of vestibular dysfunction induced by a long-term stay in the ISS (Labyrinth)
Research results summary
Principal investigator: Hironobu Morita (Gifu University)
December 2025

To examine the relationship between balance dysfunction and vestibular function observed immediately after return from the ISS (International Space Station) and to propose countermeasures to improve it, we evaluated center of gravity sway, otolith (utricle and saccule) function, and semicircular canal function, and investigated whether balance function could be improved by noisy GVS (galvanic vestibular stimulation). In addition, we compared the results with the results of RNA expression analysis of the mouse otolith sensory epithelia (utricle and saccule) from the JAXA "Kibo" mouse experiment MHU-1 (mouse habitat missions-1), and evaluated the adaptation process to different gravity at the genetic level.*

* The main focus of this research is human experiments, and MHU-1 mouse experiments have already been evaluated in a separate project.

Subjects: 7 astronauts (5 males, 2 females, age 45 ± 3 years) who stayed on the ISS for more than 4 months (204 ± 22 days).

Otolith sensory epithelial cells from C57BL/6J male mice that returned from a 35-day stay on the ISS and ground control mice.

Measurements: balance function (center of gravity sway, eyes open/closed, with/without noisy GVS), otolith function (utricle function oVEMP (ocular vestibular evoked potential), saccule function cVEMP (cervical VEMP)), semicircular canal function (air caloric test, measurement not possible in 1 subject). RNA expression analysis of mouse utricle and saccule.

Data acquisition: Pre (2 m before the flight), P1 (0-2 d after return), P2 (2 w after return), P3 (2 m after return, except in one case, 28 m after return due to COVID-19). After applying a linear mixed-effects model, Bonferroni was used for post-hoc testing.

Results: Results for each measurement are listed below.

Research on astronauts

1. Air caloric test: was not affected by the ISS stay. Therefore, it was concluded that semicircular canal function was not affected by the ISS stay.
2. oVEMP: peak waveform amplitude and its laterality were evaluated; neither was affected by the ISS stay. Therefore, it was concluded that utricular function was not affected by the ISS stay.
3. cVEMP: peak waveform amplitude significantly decreased at P1 and returned to pre-flight values at P2. The laterality tended to increase at P1, but did not reach significance. Therefore, it was concluded that saccular function decreased during the ISS stay and recovered over a two-week period.
4. Center of gravity sway: was analyzed by the total locus length, environmental area,

and rectangular area. With eyes open, total locus length increased at P1 (98 ± 9 cm) compared to Pre (71 ± 5 cm), but the other indices showed no significant effect. Furthermore, noisy GVS did not affect balance function. With eyes closed, all three indices significantly increased at P1 without noisy GVS. With noisy GVS, only total locus length significantly increased at P1, but the other two indices showed no changes. Furthermore, noisy GVS significantly reduced rectangular area. These results suggest that although balance dysfunction increases immediately after return, it is compensated by visual input, and noisy GVS improved balance dysfunction immediately after return.

MHU-1 mouse experiment

RNA-seq analysis was performed on the utricle (ISS group, $n = 3$; ground control group, $n = 3$) and saccule (ISS group, $n = 2$; ground control group, $n = 3$). The RNA-seq analysis revealed the following: ① The utricle and saccule in the ground control group showed clearly different profiles. ② While the utricle maintained the same profile in the ISS group, the saccule in the ISS group appeared to move away from the ground group profile and approach the utricle profile. These results support the conclusion of this study in astronauts that cVEMP (saccule function) is reduced, but oVEMP (utricle function) is unchanged.

Conclusion: A stay on the ISS causes an imbalance in the vestibular organs' function, with the sacculus function declining but the semicircular canals and utricle functions retained. This may be one of the causes of gravity sickness and balance disorders immediately after the return. It is suggested that noisy GVS may be an effective countermeasure for this balance disorder.

きぼう利用テーマ

「モデル生物を用いた宇宙フライトが及ぼす加齢への影響(Neural Integration System)」

研究成果報告書

研究代表者；東谷 篤志（東北大学大学院生命科学研究科）

2025年12月

1. 緒言

研究内容、目標の概要

宇宙旅行は一般の人々にもより身近なものとなってきたが、宇宙環境や微小重力 (μG) が生物学、生理学、そして人間の健康にどのような影響を及ぼすかについての理解は依然として限られている。宇宙飛行士や小動物のマウスにおける宇宙フライト影響は、宇宙微小重力下では自重を支える必要が無くなることから、骨や筋の急速な萎縮が知られている^{1,2}。また、血液をはじめとする体液が頭部にシフトすることで、頭蓋内圧の上昇に伴うリスクが近年報告されてきた³⁻⁵。また、単一の細胞や筋管細胞など培養細胞においても宇宙微小重力による細胞骨格の低下が報告され⁶、細胞から組織、個体レベルでの様々な無重力環境に伴うリスク影響の理解が進んできた。さらに、近年の膨大なオミクス解析から、ミトコンドリアが宇宙環境における生物影響のハブとして位置することも報告されてきた⁷。一方でロシアのバイオサテライトを用いたマウスの長期宇宙飛行実験において、脳内のドーパミン合成、代謝、受容体などの遺伝子発現が低下する報告がなされたが^{8,9}、この無重力による要因は未だ解明されていない。

本研究代表者は、これまでに JAXA はじめ国際共同体制のなかでモデル生物線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いた宇宙微小重力実験を複数回実施し、さらに、地上での模擬微小重力環境 (3D クリノスタット) で育った線虫の筋ならびに運動性が低下とともに、ドーパミン異化酵素 COMT の発現低下、さらには内生ドーパミン量も低下することを観察した¹⁰⁻¹³。そこで、本研究では、より詳細に、宇宙微小重力が及ぼす神経・筋の統合的な影響と、それら老化に及ぼす影響を、地上に帰還させたフライトサンプルの神経ならびに筋の組織解析、体長変化の解析、さらに網羅的な遺伝子発現のトランスクリプトーム解析、さらに宇宙での運動性の変化を観察した。また、それらの変化と触覚刺激との関係についても、宇宙での培養時にビーズを加え物理的な刺激の介入効果、また、刺激メカノ受容体の突然変異体を用いた研究を実施した。なかでも、これまでの宇宙実験においてあまり着目されることがなかった「宇宙微小重力下では浮遊に伴い触覚刺激が低下すること、その結果、幼小から成虫、加齢に至る全成長期間を通じた触覚刺激の低下が、筋・神経に統合的な負の影響を及ぼす」という作業仮説を立案し、その仮説検証に取り組むことを研究目標とした。以下に、研究開始当初に設定した成功基準 (サクセスクライテリア) を記した。

サクセス レベル	クライテリアと自己評価
ミニマム	・宇宙フライトがドーパミン神経を始めとした神経ネットワークに及ぼす影響を捉え、仮説の検証ができること。(仮説:宇宙環境では、ドーパミン神経が負の制御を受ける。) 【判断時期：飛行後1年】、【自己評価：◎】

フル	<p>・宇宙フライトによる神経ネットワークに及ぼす影響を総合的に評価し、筋肉、運動、エネルギー代謝を複合的に考察することにより、微小重力環境下での神経ならびに筋萎縮のメカニズムにおける、これらの関係性をより詳細に提示するとともに、それを受けて、線虫の加齢による筋萎縮のメカニズムへの関連性を示せること。</p> <p>【判断時期：飛行後2年】、【自己評価：◎】</p>
エクストラ	<p>・哺乳類においても、神経ネットワークと加齢による筋萎縮・運動障害への関連性を示唆できること。【判断時期：飛行後2年】、【自己評価：◎】</p>

研究内容の重要性、分野・領域での位置づけ、意義

地球生誕以来、様々な生命体が出現し、それらは地球 1G の重力環境に適応かつ利用し、多種多様な生理、生態を営んでいる。しかしながら、これら 1G の影響を正しく理解する上では、重力影響が失われた宇宙微小重力環境での生理、生態と比較することが不可欠である。したがって、宇宙微小重力の生体への影響を理解することは宇宙飛行士の長期有人宇宙活動を支えることはもとより、地上 1G 影響を理解することは、寝たきりや骨折時の不動に伴う骨や筋の萎縮、代謝不全など、さらには加齢に伴う種々の疾患、廃用性萎縮、神経・筋変性疾患、ミトコンドリアの不全などの発症メカニズムの原因などの分子基盤を解明することに繋がると考えられる。本研究の結果は、疾患の克服方法、加齢への対処、健康寿命の増進に不可欠な科学的エビデンスを提供し、次期応用研究を展開する上での礎となり、将来の産業や社会に貢献できるものと思っている。

研究動機、バックグラウンド

本研究代表者らは、2004 年に実施された国際共同による International Caenorhabditis elegans Space Experiment-1 (ICE-first) の線虫宇宙実験に参画し、宇宙微小重力環境では軌道上での遠心機による人工 1G 環境での生育した線虫と比較して、宇宙放射線や発生過程におけるアポトーシスは μG と 1G では違いがないこと、一方で、筋タンパクの遺伝子群の発現は μG で有意に低下することを見出し^{14,15}、その後、JAXA の支援のもとで実施した 2009 年 *C. elegans* RNAi Space Experiment (CERISE) においては筋タンパク質分解に関わる酵素遺伝子の RNAi により、宇宙フライトサンプルの筋萎縮を抑制できること¹⁶、さらに、同 CERISE 実験では宇宙 μG で L1 幼虫から生育した成虫では、体長の低下に加えて遊泳時の運動活性が低下すること、筋ならびに細胞骨格のタンパク質、さらにミトコンドリアの酵素群のタンパク質ならびに遺伝子発現レベルでの低下が生じることを見出してきた^{10,11}。さらに、2015 年に実施した JAXA Epigenetics 実験では、線虫を 4 世代継続的に培養し各世代にみられる宇宙微小重力によるエピゲノム変化を明らかにするとともに¹²、ミトコンドリア影響、さらに、これまでのいずれの宇宙実験においても微小重力環境で育った線虫では再現性良くドーパミンの異化酵素 *comt-4* 遺伝子の発現低下を見出した¹³。引き続く ESA ならびに UK space agency が支援した Molecular Muscle Experiment (MME-1 and -2) の研究分担者として参画する機会を得て、宇宙フライト線虫では内生ドーパミンレベルが低下することを明らかにした¹³。同時に、地上での 3D クリノスタットを用いた模擬微小重力環境で育った線虫では、これまで宇宙実験から見出された様々な変化、運動性の低下、筋タンパク質の低下、ドーパミン異化酵素遺伝子の発現低下、ドーパミン内生量の低下など同様の低下現象が生じることを示し、かつ大変興味深

いことに、3D クリノスタットでの培養時に比重 1 g/cc の小さなプラスチックビーズを加えて物理的な刺激を介入することで、3D クリノスタットによる模擬微小重力下でみられた病態生理の多面的な影響が、有意に改善されることを明らかにした¹³。すなわち、宇宙微小重力下や 3D クリノスタットによる培養下では、線虫は液体バックのなかで浮遊し続け、接触刺激が低下していること、一方、地上 1G の培養下ではゆっくり沈降して遊泳時にバック底部との接触刺激が加わること、これらわずかな力であるが物理的な接触に伴う触覚刺激の有無がこれまでに観察した様々な病態生理現象を引き起こしていた可能性が強く示唆された。

2. 研究計画

2.1 研究目標

本研究代表者がこれまでに実施した上記の宇宙実験ならびに地上実験の研究成果を主なベースとして、今回、Neural Integration System (NIS)宇宙実験、『宇宙 μG 環境で線虫が成長するなかで、比重 1 g/cc の小さなプラスチックビーズを加えて物理的な触覚刺激を介入する』ことで、これまで宇宙微小重力下で線虫に生じた様々な病態生理が改善、緩和されるのかどうか、また宇宙 μG 下において筋や神経の老化が亢進し、その亢進も物理的な触覚刺激介入によって抑制できるのか明らかにすること、すなわち、「宇宙微小重力下では浮遊に伴い触覚刺激が低下すること、その結果、幼小から成虫、加齢に至る全成長期間を通した触覚刺激の低下が、筋・神経に統合的な負の影響を及ぼす」という作業仮説の検証に取り組むことを研究目標とした。

2.2 研究体制

本研究の体制を図 2.2 に示す。計画調整、試料準備作業に至るまで問題なく実施することが出来た。

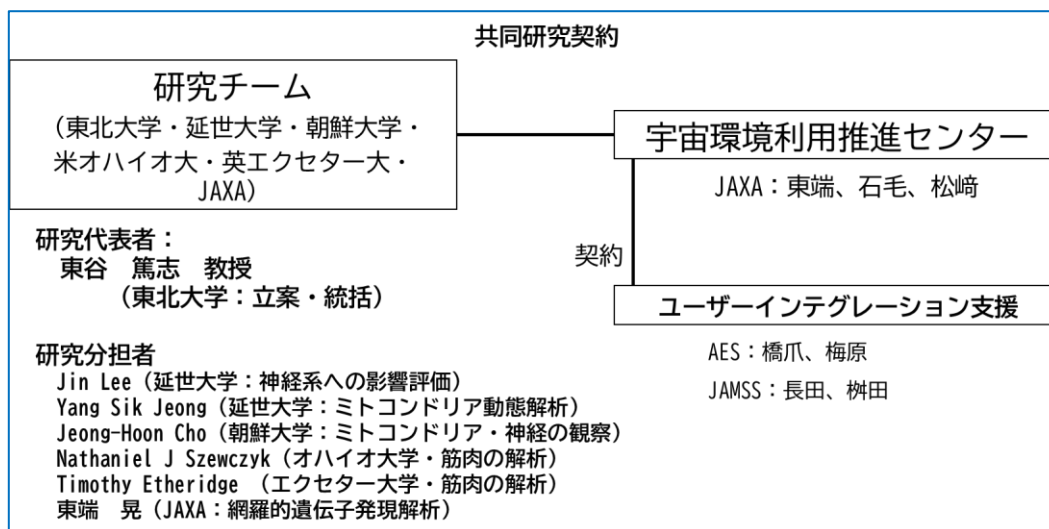


図 2.2 研究体制

2.3 スケジュール

本テーマの実施スケジュールと図 2.3 に示す。黒字がフェーズ移行審査時点の計画、青字が実績を示す。2018 年 3 月に採択され、2019 年 3 月に実験準備フェーズ移行し、宇宙実験に向けた準備を進めた。宇宙実験は、2022 年 11 月に SpaceX CRS-26 での打ち上げで実施されたが、一部試料のロスが判明したため、2024 年 3 月に Crew-8 打ち上げで再実験が実施された。

黒字：フェーズ移行時の計画、青字：実績																																															
FY2017			FY2018			FY2020			FY2021			FY2022			FY2023			FY2024																													
2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4																											
打上機												▲CRS2-5(2021/6)												▲CRS-26 (2022/11)												▲Crew-8 (2024/3)											
テーママイルストーン												▲採択 ▲フェーズ移行												▲宇宙実験Run												▲宇宙実験Run ▲Retry実験報告 ▲宇宙実験Retry											
宇宙実験												▲宇宙実験Run												▲宇宙実験Run												▲宇宙実験Retry											
																								▲試料引き渡し(ロス判明)												▲試料引き渡し(Retry)											
																								▲Retry実験の検討 ▲適合性総合確認(Retry)																							
解析												▲解析												▲解析																							
論文投稿												▲①																								▲②											
報告会																								飛行後解析中間報告▲												飛行後解析中間報告▲											

図 2.3 NIS 実験実施スケジュール

3. 実験準備・運用

本ミッションは、2種類の大きさの培養バッグ（液体交換用のポート付きの大型、ポートなしの小型）を使用する実験系を設けた（Fig. 1）。小型培養バッグ、大型培養バッグ共に、本研究代表者が過去の宇宙実験で使用実績のあるものを用いた。新規搭載品は、高精細ビデオカメラ(XF705)に設置した拡大用レンズと試料観察用の簡易組み立て治具のみである。小型培養バッグを用いた実験系については、2項で触れたように実験後試料の回収もれが生じたため、再実験を実施した。

小型培養バッグ（Fig. 1A）は、コレステロールを含む M9 緩衝液に懸濁した *E. coli* OP-50 溶液（O.D.₆₀₀=2）8 ml で満し、一部試料には、接触刺激を増加させるため、帯電防止のポリエチレンマイクロスフィアビーズ（WPMS-1.00 φ250-300 μm（1.00 g / cc）、Cospheric LLC）を 10% 添加した。その後、若い成虫の腹から切り出し取得した 30 個の受精卵を添加し、試料は SpaceX Crew-8 で打ち上げた。試料は打ち上げ 1.5 日前にパッキングし、その後、ISS の日本実験モジュール「きぼう」に輸送した。サンプルパッキングから 8 日後、この期間に成長した次世代成虫（F1）の運動性を高精細ビデオカメラ(XF705)で観察した。観察後、全ての試料は -80°C 以下の MELFI フリーザーで冷凍した。宇宙飛行サンプルの培養温度は平均 21.3°C（最低 -1.6°C、最高 +3.6°C）であり、KSC で実施した地上 1G コントロールは平均 22.1°C（最低 -2.3°C、最高 +0.4°C）であった。

大型培養バッグは、注射器ポートが装備されており（Fig. 1B）、同調した 4 つの異なる GFP トランスジーン系統毎に 50 匹の L2 larvae（計 200）と上記と同一培地 12ml の溶液を含んでいる。試料は SpaceX CRS-26 にて打ち上げ、平均 11.7 ± 0.6°C で 6.7 日間のサンプル保管期間を経て、CBEF インキュベーター内で平均 21.4°C（最低 -0.4°C、最高 +0.1°C）にて培養した。CBEF では、サンプルの半分は人工 1G 遠心分離下で培養し、残りの半分は μG で培養した。CBEF 培養開始 3 日後、F1 子孫は宇宙で L4 幼虫ステージまで成長した。培養液のうち半量 6 ml を注射器で抜き取り、0.99% PFA 入り固定用バッグに注入して化学固定回収した（D01 L4 larvae、0.71% PFA 固定）。培養バッグに残る 6 ml には、150 μg/ml FUdR（Sigma-Aldrich, USA; 最終濃度 75 μM）を加えた M9C *E. coli* 培地（O.D.₆₀₀ =4）を注入した。FUdR による産卵抑制を行うことで次世代の混合を防ぎ継続培養した。培養はさらに 9.5 日間維持し、線虫が D10（老線虫）の年齢段階に達するまで続けた。D01（L4 larvae）と同様に D10（老線虫）についても、半量を終濃度 0.71% PFA 固定し、半量は凍結保管した。

これらの冷蔵サンプルは、主に遺伝子発現分析に使用し、PFA 化学固定サンプルは地上での詳細顕微鏡観察のために東北大学（仙台、日本）の実験室に返送した。本実験では、感覚神経、運動神経、介在神経、さらに体壁筋ミトコンドリアを GFP 蛍光タンパク質で標識、また同ミトコンドリア Ca²⁺イオンの定量ができる蛍光センサータンパク質を導入した計 8 種類の遺伝子組換え体、ま

た、野生型ならびにメカノセンサー受容体 *mec-4* ならびに *trp-4* 遺伝子の欠損変異体、ドーパミン合成酵素遺伝子 *cat-2* 遺伝子の変異体を使用した。

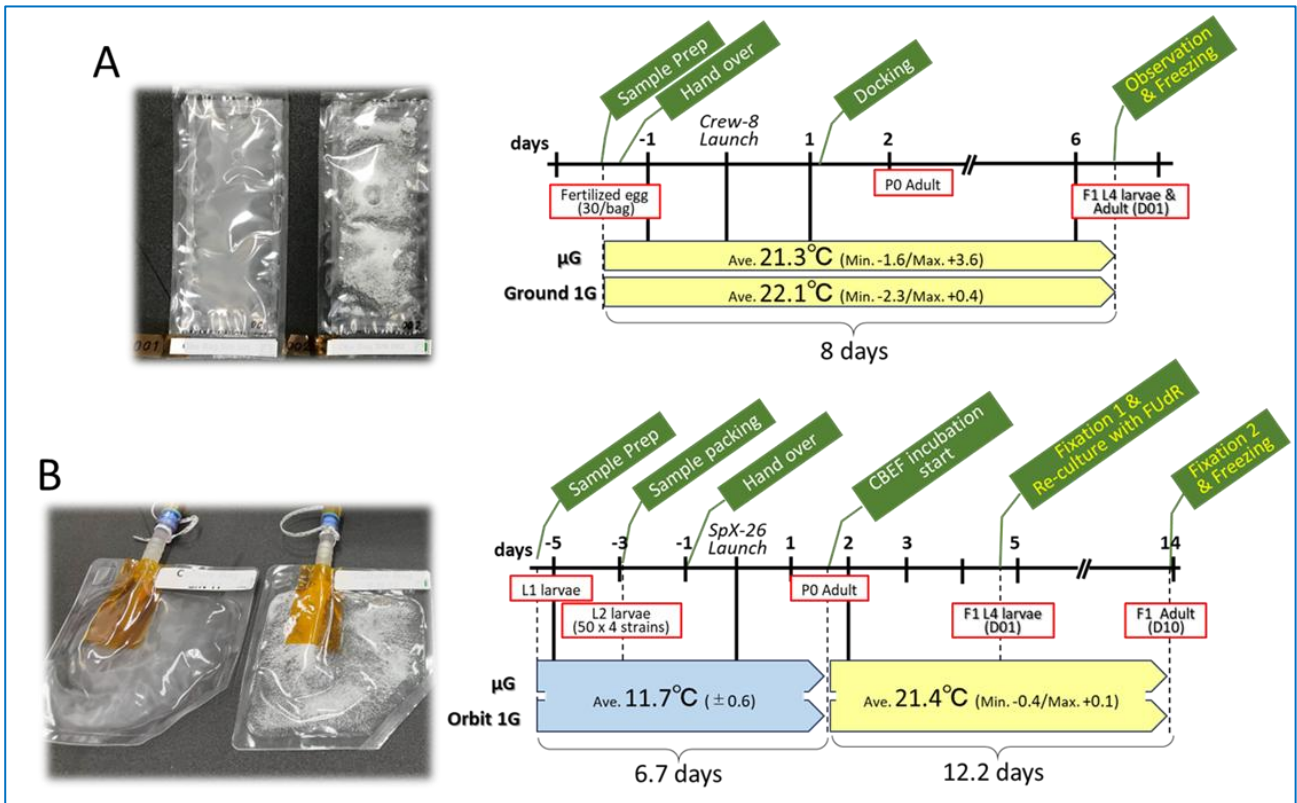


Figure 1. Overview of the *C. elegans* Neuronal Integrated System (NIS) experiment and cultivation status. (A) The small culture bags were used to observe the motility of the F1 generation of nematodes, which were grown from eggs laid in the space μG environment until they became adults, and to analyze gene expression after freezing and recovery. (B) The larger bag contained worms that had been grown to 10-day-old adults in the same space environment but with the addition of FUdR at D01, which inhibits the development and growth of the next generation. Half of the worms were chemically fixed in orbit and used for histological analysis on Earth, while the other half were frozen and used for gene expression analysis to observe the effects of μG on aging. The photos of the culture bags on the right (A, B) show white plastic beads placed inside to increase contact stimulation during culture.

4. 実験結果および成果

4.1. 宇宙実験実施に向けて

最近の進歩により、人間が宇宙で数ヶ月以上にわたって住めるようになってきた。その結果、微小重力 (μG) は、地球の重力条件とは異なり、加速された骨量減少や筋萎縮など、老化に似た症状を引き起こすことは周知されてきた^{1,2}。さらに、 μG 下では身体を支える力が失われるだけでなく、体液の頭部への再分配が循環系、脳血流や頭蓋内圧にも影響を及ぼし、神経眼症候群のリスクが認識されてきた³⁻⁵。一方で、ロシアのバイオサテライトを用いた長期の宇宙飛行にさらされたマウスの脳では、チロシンヒドロキシラーゼ (TH)、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)、モノアミンオキシダーゼ A (MaoA)、ドーパミン受容体 D1R といったドーパミン関連遺伝子の発現低下も報告され、宇宙飛行士における脳神経系における新たなリスクが提唱されてきた^{8,9}。また、同研究者らは、宇宙の無負荷モデルシステムである尾部懸垂を施したマウスでは、

後肢の骨や筋量の低下はみられるものの、ドーパミン関連遺伝子の発現低下は観察されず、宇宙での低下要因については未解明であった。近年、NASA の GeneLab データのマルチオミックス解析、59 名の宇宙飛行士の生物医学プロファイルおよび宇宙のさまざまなモデル生物の転写プロファイルを含むミトコンドリアストレスが、宇宙飛行において一貫した中心的要因であることを特定した⁷。ミトコンドリアおよび代謝機能障害もまた、神経筋老化と密接に関連していることがよく知られている¹⁷。神経筋老化のメカニズムを理解することは、有人長期宇宙活動をサポートするだけでなく、高齢者の生活の質を向上させる介入方法を開発するためにも重要といえる。

宇宙での微小重力は、脊椎動物、培養細胞、さらには 1,000 の体細胞を持ち、特定の重力感知細胞を持たない約 1mm の無脊椎動物である線虫 *Caenorhabditis elegans* にも影響を与えることが、私たちを含む複数の研究者らによるこれまでの宇宙実験を通して報告されてきた。宇宙での μG で育った線虫では、筋タンパク質、ミトコンドリア関連タンパク質、および細胞骨格タンパク質の発現が減少した¹⁰。また、表皮の発達と形成に関与する遺伝子も、宇宙 μG および地球の疑似微小重力下で影響を受けた¹⁸。さらに、体長の減少が宇宙飛行サンプルで再現性をもって観察されており、これは線虫の体長を調節する成長因子である BMP/TGF- β DBL-1 シグナル伝達の低下と密接に関係していた^{10,11}。宇宙飛行で育った線虫の筋細胞サイズと強度も減少することが報告もされた^{19,20}。これらの多くの宇宙実験成果は、 μG が個々の生物、組織、細胞を含むさまざまなレベルで直接的、間接的、相乗的に生物学的効果を及ぼすことを示している。一方で、これら μG 影響の正確なメカニズムは不明のままであり、かつ、宇宙での老化影響の研究は未だ挑戦的な課題である。さらに、これまで報告されてきた宇宙で亢進する骨や筋萎縮と地上での老化に伴う骨、筋萎縮の相違点を理解すること、ほとんど研究されていない神経系への影響を明らかにすることは、有人長期宇宙活動をサポートするだけでなく、高齢者の生活の質を向上させる介入方法を開発するためにも重要といえる。

重力の喪失が、どのようにして複数の器官、組織に至る全体的な反応を引き起こすのか、その問いは、重力感知の細胞自律的なメカニズムだけでは、動物や宇宙飛行士の組織や器官で観察されてきた多種多様な影響を十分には説明できていないのが現状の課題である。そこで、私たちは、今回、機械受容機能を通じた中枢制御型の重力感知メカニズムが、動物の生涯を通じて協調的な変化を引き起こす 1 つの要因になるのではないかと考えた。近年、私たちの線虫を用いた研究で、模擬 μG 条件 (3D クリノスタット) で培養した際、物理的な接触による触覚刺激がない場合に、内因性ドーパミン産生の減少と *comt-4* 遺伝子発現の低下が引き起こされることを明らかにした¹³。特に、ビーズによる物理的な触覚刺激の介入は、3D クリノスタット下においても遺伝子発現とドーパミン産生の両方を回復させた。さらに、宇宙 μG で飼育した線虫でも *comt-4* 遺伝子発現および内因性ドーパミンレベルの低下が観察され¹³、 μG による重力消失に伴い液体培養中にも浮遊を続け、接触に伴う触覚刺激の減少が神経伝達物質系に影響を与える仮説を見出した。また、この発見は、未解明であった長期宇宙飛行マウスの脳内ドーパミン関連遺伝子群の発現低下の説明に資する可能性も秘めていた。

そこで、本研究では、この仮説を検証するために宇宙実験を行い、 μG が線虫の神経筋機能障害や加齢に寄与するかどうかを調査した。加えて、 μG 環境下で物理的刺激を加えることで神経筋病態を緩和できるかどうかも検討した。「Neuronal Integrated System (NIS)」と名付けられた宇宙実験の一環として、野生型個体と穏やかな触覚機械受容体欠損変異体 *mec-4* を用い²¹⁻²³、物理的接

触刺激の有無による網羅的な遺伝子発現変化を解析した。宇宙飛行に伴う触覚刺激の低減がもたらす神経筋への悪影響、例えば神経伝達の減衰や加齢の加速などについて、統合的に検討することに挑んだ。

4.2 結果

宇宙微小重力 (μG) の影響および宇宙空間における物理刺激の介入が野生型 *C. elegans* の遺伝子発現に及ぼす包括的な解析

本 NIS 宇宙実験では、2 種類の大きさの培養バッグ（液体交換用のポート付きの大型、ポートなしの小型）を使用した（Fig. 1）。宇宙で成長させた親虫（P0）が産卵した卵は、 μG 条件下で成虫まで完全に培養され、F1 世代まで生育させた。軌道上でのサンプル採取当日は、小型バッグ A には L4 幼虫から成虫 1 日目（D01）までの集団が主要な個体群であった。これら F1 線虫の遊泳運動について、ISS 軌道上の μG 、 μGB （ビーズ添加群）ならびに地上対照 1G 群を観察した後、各サンプルは、それぞれ超低温冷凍庫に保管した。サンプルの研究室への帰還後、体長測定とトランスクリプトーム解析を行った。大型バッグ B の半分のサンプルは、帰還後の組織観察に使用するため、主に軌道上の ISS 上でパラホルマリン固定した。同時に、加齢 10 日目（D10）の成虫の残り半数は、後のトランスクリプトーム解析のために化学固定を行わずに超低温冷凍庫で凍結した。

ISS 滞在中の線虫の遊泳運動を解析した結果、宇宙 μG での線虫の運動周波数は 1G 対照群よりも低下することが分かった（Fig. 2A）。これは、宇宙 μG および模擬 μG での遊泳運動に関する、私たちのこれまでの報告^{10,16}と一致する結果であった。物理的な接触刺激を再現するため、宇宙飛行中に線虫を入れたサンプルバッグの中に、比重 1.00 g/cc、直径 250~300 μm のプラスチックビーズ (μGB) を入れ、それら μGB 下で成長した線虫を観察すると、線虫がビーズに衝突しながら力強く大きく曲がって動く様子が頻繁に観察された。しかし、今回はビーズと接触していない状態での動きを観察する個体を軌道上の映像からは見出すことができず、正確な運動周波数の計測はできなかった（Fig. 2A）。引き続き、地上に帰還された凍結サンプルを融解して *C. elegans* の体長を測定した結果、宇宙 μG 下で成長した D01 成虫は、1G 下で飼育した線虫よりも体長が有意に短いことが分かった。この結果も、運動性の低下とともに、これまでの報告^{10,13,14}を再現性良く一致していた。 μGB 群でビーズによる物理的な触覚刺激を付加して培養した場合、体長の短縮は部分的ではあるものの、顕著な改善を示した（Fig. 2B）。この体長改善効果についても、これまでの地上 3D クリノスタット実験¹⁶の結果と良く一致していた。

そこで、 μG ならびに μGB 環境で育った線虫の影響についての分子基盤を調べるため、地上 1G 対照群を含めた D01 コホート（L4 幼虫及び若齢成虫）の RNA sequencing によるトランスクリプトーム解析を実施した。各条件で 3 つの生物学的レプリケートの解析により、線虫の体長を制御する BMP/TGF- β DBL-1 シグナル伝達遺伝子、特に *dbl-1* およびその下流の転写因子 *sma-3*、補助因子 *sma-9* の発現量が、 μG で成育した D01 コホートでは有意に減少し、 μGB では改善していることが明らかになった（Fig. 2C）。また、脱皮や体形を調整するシグナルタンパク質をコードする hedgehog 様遺伝子ファミリー Warthog (*wrt*) 遺伝子群も同様の発現変化を示した²⁴（Fig. 2C）。

さらに、大規模なボルケーノプロット解析の結果、4,741 個の遺伝子 ID（2,835 個の遺伝子に相当）が有意にダウンレギュレーション（発現量が 3 分の 2 未満、偽発見率（FDR） $p < 0.05$ ）され、一方で 2,302 個の遺伝子 ID（1,768 個の遺伝子）が有意にアップレギュレーション（1.5 倍超、

FDR $p < 0.05$) されることが、 μG で培養したコホートにおいて明らかになった (Fig. 2D: $\mu\text{G}/1\text{G}$)。GO エンリッチメント解析では、 μG 培養時に特異的にダウンレギュレーションされた遺伝子に関連する GO 用語として「脱皮サイクルにおけるコラーゲンおよびクチクラベースのクチクラ (59 個/全 102 個)」、「運動 (139/571)」、「順行性シナプス間伝達 (75/262)」、「神経系の発生 (93/427)」、「細胞外マトリックスの構成 (32/58)」、「軸索誘導 (40/142)」、「摂食行動 (28/71)」、「筋構造の形成 (31/94)」、「クエン酸回路 (12/26)」、「ドーパミン応答 (11/35)」などが挙げられた (Fig. 2E)。逆に、発現が増加した遺伝子に関する GO 用語には「細胞周期の正の制御 (18/86)」、「細胞周期の負の制御 (18/99)」、「遺伝子発現の負の制御 (39/300)」、「代謝プロセスの負の制御 (68/634)」、「プロテアソームによるタンパク質分解 (28/224)」、「DNA 修復 (37/228)」、「ヒストン修飾 (19/167)」などが含まれていた (data not shown)。 μG と μGB のビーズ添加による発現変動は 1G と μG の変動よりは大幅に減少し、発現量が減少したのは 72 個の遺伝子 ID (64 遺伝子)、発現量が増加したのは 656 個の遺伝子 ID (443 遺伝子) であった (Fig. 2F: $\mu\text{GB}/\mu\text{G}$)。特に、ビーズ添加で有意にアップレギュレーションされた 443 個の遺伝子の GO エンリッチメント解析では、 1G と μG の比較において μG で顕著な低下がみられた「順行性シナプス間伝達 (24/262)」、「運動 (24/571)」、「ドーパミン応答 (8/35)」、「神経系の発生 (14/427)」、「神経ペプチドシグナル伝達経路 (7/140)」、「軸索誘導 (7/142)」などであった (Fig. 2G)。ただし、これらビーズ添加により濃縮された GO 用語の遺伝子数は、 1G 地上培養と比べて μG 条件下で発現が低下したレベルの数までには回復しておらず、ビーズの添加が μG 条件下において有意ではあるが部分的な回復であったことが示された。

なかでも、私たちは、特に、「順行性シナプス間伝達」および「ドーパミン応答」に関与し、 μG で発現が減少した遺伝子群 (全 334 ID 中 101 遺伝子)、さらにドーパミン合成に関与する *TH/cat-2* 遺伝子、ドーパミン分解に関与する *COMT/comt-4* および *MAO/amx-2* 遺伝子、ドーパミントランスポーターの *dat-1* 遺伝子、加えて *dop-1* から *-5* におよぶドーパミン受容体関連遺伝子群 (Fig. 2D, F の黄色の円で示した) に注目した。これらにはドーパミン関連遺伝子群のみならず、セロトニンやアセチルコリンの合成および受容体関連遺伝子 (例: *tph-1*, *cha-1*, *gar-1*, *-2*, *-3*, *ser-1*, *-2*, *-7*) も本 GO ターム遺伝子群には含まれていた。大変、興味深いことに、 μG 培養にビーズを添加 (μGB) すると、それらの大部分で発現が上昇に転じ、 μG での発現抑制の改善が明かになった。Fig. 2H はこれら 101 個の遺伝子の $\text{Log}_2(\text{FC})$ 値に基づくヒートマップを示している。総じて、遺伝子発現解析から神経およびシナプス関連因子の多くが μG 空間で変動し、それが接触刺激の付与によって回復することが示された。

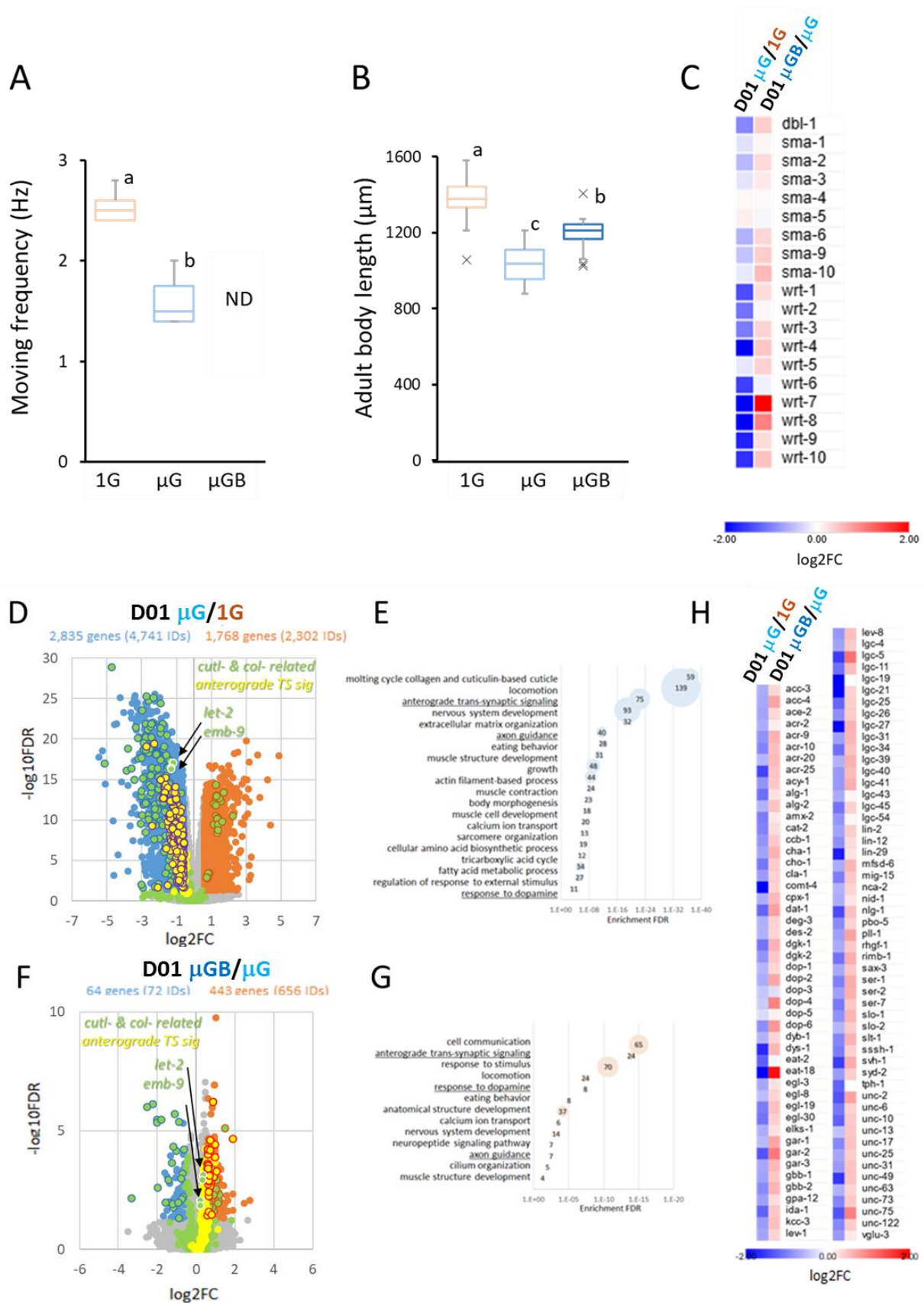


Figure 2. Effects of μ G and bead addition under culture conditions on locomotor behavior and gene expression changes in N2 wild-type D01 worms. (A) The movements of D01 worms were recorded in orbit using a high-resolution camera, and the frequency of the worms' swimming behavior was calculated from the

video images downlinked from the JAXA Kibo experimental module on the ISS. (B) The nematodes were cultured in small culture bags, frozen and recovered, thawed, and the body lengths of the top 20 nematodes were measured. Significant differences are indicated by different uppercase letters ($p < 0.05$, one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test). (C) Heatmap analysis of $\log_2(\text{FC})$ values of $\mu\text{G}/1\text{G}$ and $\mu\text{GB}/\mu\text{G}$ expression of *dbl-1*, *sma*-genes, and *wrt*-genes involved in body length control in *C. elegans*. (D) Volcano plot analysis comparing global gene expression by RNA sequencing of D01 cohort (L4 larvae to young adults) grown at 1G and μG . Expression ratio $\log_2(\text{FC})$ and $-\log_{10}\text{FDR}$ values were plotted using data from three independent biological replicates. Blue: significantly decreased genes, Orange: significantly increased genes, Gray: not significant, Green: cuticle and collagen-related genes (blue and orange outlines: significantly increased and decreased), Green with white outlines: *let-2* and *emb-9* genes, Yellow: response to anterograde trans-synaptic signaling and dopamine-related genes (Purple outlines: significantly decreased). (E) GO enrichment analysis of 2,835 genes decreased under μG compared to 1G. (F) Volcano plot analysis comparing global gene expression of D01 cohort grown at μG and μGB . The color pattern is the same as above. (G) GO enrichment analysis of 443 genes increased under μGB compared to μG . (H) Heat map analysis of 101 decreased at μG related to anterograde trans-synaptic signaling and dopamine-related genes compared between D01 $\mu\text{G}/1\text{G}$ and D01 $\mu\text{GB}/\mu\text{G}$.

宇宙で育った線虫の神経シナプス小胞動態

宇宙で育った線虫の神経系にみられるシナプス小胞動態について、神経小胞輸送、エキソサイトーシス、シナプス形成に関与する 22 の遺伝子の発現変化を評価した^{25,26}。 μG と 1G、 μGB と μG の間の発現倍率変化 ($\log_2\text{FC}$) のヒートマップでは、順行性シナプス小胞輸送に関与するリプリンタンパク質/*syd-2*およびキネシンファミリー1A (KIF1A) /*unc-104*、シナプス膜エキソサイトーシスを調節する RIMS1/*unc-10*、シナプス小胞エキソサイトーシスに関わる *unc-13*、シナプス前活動領域の構造維持および形成に関わる *cla-1*、そしてシナプス形成に関与する細胞接着因子 *syg-1* および *syg-2* をコードする遺伝子の発現が有意に減少していることが明らかになった (Fig. 3A)。さらに、ビーズの添加によりこれら一連の遺伝子発現が回復した。

これら宇宙の μG におけるシナプス小胞動態に関わる遺伝子群の発現が低下していたことから、次に、宇宙の μG または ISS に搭載された 1G 人工重力下で卵から孵化し Fig. 1B の大型バックで飼育された L4 幼虫で、シナプトブレビンホモログ SNB-1 に GFP をタグ付けした組換え体の軌道上化学固定サンプルを地上に回収後、神経環 (NR) における SNB-1::GFP 発現レベルを観察した。SNB-1::GFP は通過型シナプスの位置を示す前シナプスのマーカーであり²⁷、本組換え体 (*jsIs37[mec-7p::snb-1::GFP]* トランスジーンを発現する線虫) は、メカノセンサー遺伝子の 1 つ *mec-7* の promoter 下で SNB-1::GFP を発現制御することで、線虫の脳にあたる NR で ALM 触覚感覚ニューロンの前シナプスで発現する^{25,27}。従って、NR の湾曲した頭部軸索に沿って 3~4 程度のシナプス GFP パンクタが観察される (Fig. 3B)。宇宙 μG では、観察個体の 30%以上 (6/17) が比較的強い SNB-1::GFP シグナルを ALM 触覚ニューロン前シナプスで発現し、残りの半数以上の個体 (9/17) では中程度のシグナルを、約 10%の個体 (2/17) では、一定の蛍光観察条件下で殆どシグナルが検出されなかった (Fig. 3C)。対照的に、宇宙人工 1G 環境で育った個体の SNB-1::GFP シグナル強度は、中程度のシグナルを示した個体が約 60% (7/12) で、残りの 40% (5/12) は GFP シグナルを示さず、また、強い SNB-1::GFP シグナルを示した個体はみられなかった。ビーズを加

えることによる触覚刺激を増やした μ GB の個体では、全ての個体 (11/11) が中程度のシグナルを示し、強いシグナルならびにシグナルが観察されない個体はみられなかった。

上記の関連遺伝子群の発現に加えて、ダイニンやキネシンなどの変異体により神経伝達活動が滞った際には、同 SNB-1::GFP が NR に蓄積することが報告されていることから、宇宙 μ G で成長した個体では NR においてシナプス小胞分泌による神経伝達が滞っていることが強く示唆された。また、物理的な触覚刺激の付加が μ G で生育した個体における滞った神経伝達を改善できることが明らかになった。

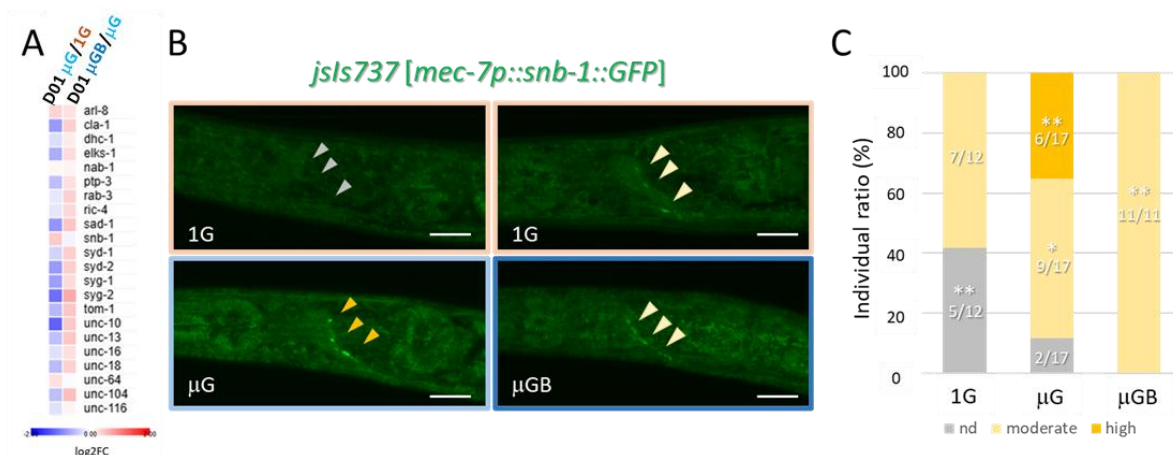


Figure 3. SNB-1::GFP fluorescence signals under spaceflight microgravity and bead application. (A) Heatmap analysis of the expression levels (log2FC) of 22 synapse-related genes compared between D01 μ G/1G and D01 μ G/ μ GB using RNA sequencing of the D01 wild-type cohort (L4 larvae to young adults). (B) Representative images of SNB-1::GFP presynaptic puncta (*jsIs[mec-7p::snb-1::gfp]*) in ALM touch sensory neurons at the nerve ring (NR) of L4 larvae grown under space μ G, μ GB, and artificial 1G conditions. The samples chemically fixed in orbit and returned were observed by a confocal microscope using a z-stack with the same excitation laser intensity and sensitivity. Images were captured at 12-bit resolution with a maximum gray level of 4095. Scale bars represent 10 μ m. (C) Signal intensity of SNB-1::GFP puncta at NR synapse was classified into three AU levels: high (signal level: <1000), medium (signal level: 300-1000), and not detect (nd: <300), and the proportion of individuals was plotted on a stacked bar graph. The numbers of individuals used in the experiment, from left to right, are n=12, 17, and 11. A 3x3 chi-square test was used to test for significance. *p-value: <0.05, **p-value: <0.01.

宇宙 μ G 環境下で老化した線虫の遺伝子発現変化 (D10/D01)

私たちを含め他の研究者らにより実施された線虫の宇宙フライト研究では、 μ G で育つことで筋萎縮や脂質蓄積を誘発し、神経細胞残骸の除去も妨げられることなど報告がなされ^{10,19,20,28}、これらは宇宙 μ G 環境が *C. elegans* の早期老化を引き起こす可能性が示唆されてきた。そこで私たちは、今回の宇宙実験において老化に伴う線虫の差次的遺伝子発現 (DEG) に及ぼす宇宙 μ G 影響を調べるために、L4 期幼虫から若齢成虫のグループである D01 コホートと成虫 10 日齢 (D10) 老化コホートの RNA-sequencing 解析を実施した。D10 コホートは、F1 世代 L4 幼虫 (D01) を不妊化剤である FUdR を含む新しい大型バッグに移植し、さらに 10 日間継続培養を行ったものである (Fig. 1B)。各培養条件下における全ゲノム遺伝子の発現変動 (生物学的三重複) の主成分分析 (PCA) 行った結果、それらは 3 つの主なクラスターに分類された (Fig. 4A)。地上の D01 コホート内の

1G 群、D01 コホート内の μG と μGB を合わせた群、D10 コホートの全ての、 μG 、 μGB 、ISS 上の人工 1G 群を形成し、第 1 主成分 (PC1) は D01 と D10 間の老化関連変化を捉え、第 2 主成分 (PC2) は 1G および μG という生育環境による変化を表していた。これらの結果は、重力変化の影響が、特に L4 期幼虫と若齢成虫からなる D01 コホートで顕著であったことを示した (Fig. 4A)。さらに、D01 μGB コホートの遺伝子発現は、PC2 軸上で D01 1G コホートに近づくシフトを示したことから、D01 におけるビーズ添加 (μGB) は 1G 重力を一部補う効果であることが示唆された。

次に、年齢とともに変化した遺伝子群を特定するため、我々は 1G 環境下における D01 および D10 の DEG (ISS 人工 1G D10/地上 D01 1G) を調査した。DEG のボルケーノプロット分析では、遺伝子 ID30,549 のうち 3,997 ID で加齢とともに発現量が著しく減少 (3分の2未満, FDR $p < 0.05$) し、4,208 ID で発現量が顕著に増加 (1.5 倍超, FDR $p < 0.05$) した (Fig. 4B)。これら DEG の Gene Ontology (GO) 解析では、「発生過程」「クチクラ発生」「細胞接着」といった細胞外マトリックスやコラーゲントリマー関連に加え、「筋収縮」「運動」「ドーパミン応答」「軸索ガイダンス」「神経系発生」「ニューロン生成」といった神経筋関連遺伝子の有意な濃縮が観察され、これらの GO 項目が一般的な 1G 下での老化に伴って発現が低下する遺伝子の機能であることがわかった (Fig. 4E)。特に、クチクラや筋細胞を含む細胞外コラーゲンに関与する 348 の遺伝子 ID (合計 278 遺伝子) のうち、212 ID が 1G 条件下で加齢により顕著な減少 (増加はわずか 19 ID) であり (Fig. 4B、緑点)、細胞外マトリックスのコラーゲンは線形動物からヒトまで広く分布し、加齢とともに減少あるいは不規則に蓄積して様々な老化現象を引き起こすことも有名である²⁹⁻³¹。興味深いことに、コラーゲンをはじめとするこれら加齢に伴い低下がみられた GO 項目の幾つかは、同じ D01 コホートでの $\mu\text{G}/1\text{G}$ の比較において、ダウンレギュレートされた GO 項目と一致がみられた (Fig. 2)。さらに、異なる重力環境下で飼育された D10 齢の線虫を比較すると、コラーゲン遺伝子クラスターの発現は ISS の人工 1G 環境下よりも μG 環境下でさらに減少していた (Fig. 4C; D10 $\mu\text{G}/\text{D10}$ 1G)。D10 μG 群で発現が減少した DEGs の GO 解析でも、「神経の生成」「アンフィッド感覚器官の発生」「軸索誘導」などの神経関連 GO タームに加え、「発生過程」や「クチクラの発生」といった GO タームの濃縮が示された (Fig. 4E)。

一方、1G 下で加齢に伴い増加した 4,208 の遺伝子 ID は「タンパク質複合体のオリゴマー化」という一つの GO 項目のみで濃縮がみられ、該当する 14 遺伝子 ID はいずれもカリウムチャネルテトラマー化ドメイン含有タンパク質 (KCTD) を含む TNF- α 誘導タンパク質ファミリーであった (Fig. 4G)。なお、これら哺乳類オルソログもまた老化、特に認知障害やアルツハイマー病に関与することが示唆されている^{32,33}。次に、加齢コホート D10 間の比較において、1G 環境と比較して μG 環境で高発現を示した遺伝子群では、「ピプチジル-セリンリン酸化」(タウ-チューブリンキナーゼ [TTBK] ファミリーを含む)、「ミトコンドリアリン酸イオン膜間輸送」、「脱リン酸化」(タンパク質チロシンフォスファターゼ [PTPs] ファミリー) が関与する生物学的プロセス関連の GO タームの濃縮が認められた (Fig. 4C, E)。哺乳類の TTBK は神経変性疾患や加齢に関与し、その過剰発現により軸索変性が誘導されることが知られていることから³⁴、 μG 環境が神経変性などの老化を亢進させていることが示唆された。

ボルケーノプロットを用いて遺伝子発現の包括的な比較において、特にビーズ μGB による物理的刺激的効果の評価するために、D10 $\mu\text{GB}/\text{D10}$ 1G および D10 $\mu\text{G}/\text{D10}$ 1G での比較も実施した。その結果、 μG に関連するクチクラおよびコラーゲン関連遺伝子クラスター 96 個のダウンレギ

ユレーションの程度は、ビーズ μ GB の追加によりある程度抑制されることが示された (Fig. 4D)。その中でも、*col-12*、*-13*、*-14*、*-39*、*-81*、*-129*、*-139*、*-146* の 8 つのコラーゲン遺伝子は、1G 条件下と比較して μ G 条件下でビーズを加えた場合に有意に発現が上昇していることも確認された (Fig. 4F)。さらに、老化神経変性に関連する 23 の TTBK および PTPs ファミリー遺伝子の発現レベルの μ G 環境における生育での発現上昇も、ビーズの追加によって抑制されることが示された (Fig. 4G 赤暖色レベルの低下)。また、D10 1G と比較して D10 μ GB で発現レベルが増加した 779 個の遺伝子 ID についての GO 解析では、D10 μ G で濃縮された「ピプチジル-セリンリン酸化」「ミトコンドリアリン酸イオン膜間輸送」「脱リン酸化」といった GO タームは、もはや有意な濃縮とならなかった (Fig. 4E)。以上のことから、線虫の一般的な複数の老化関連遺伝子群の発現変動が、宇宙 μ G 環境では亢進していること、一方、物理的な触覚刺激を付加することで (μ GB 環境)、この μ G による老化の亢進を改善、緩和できることが明らかになった。

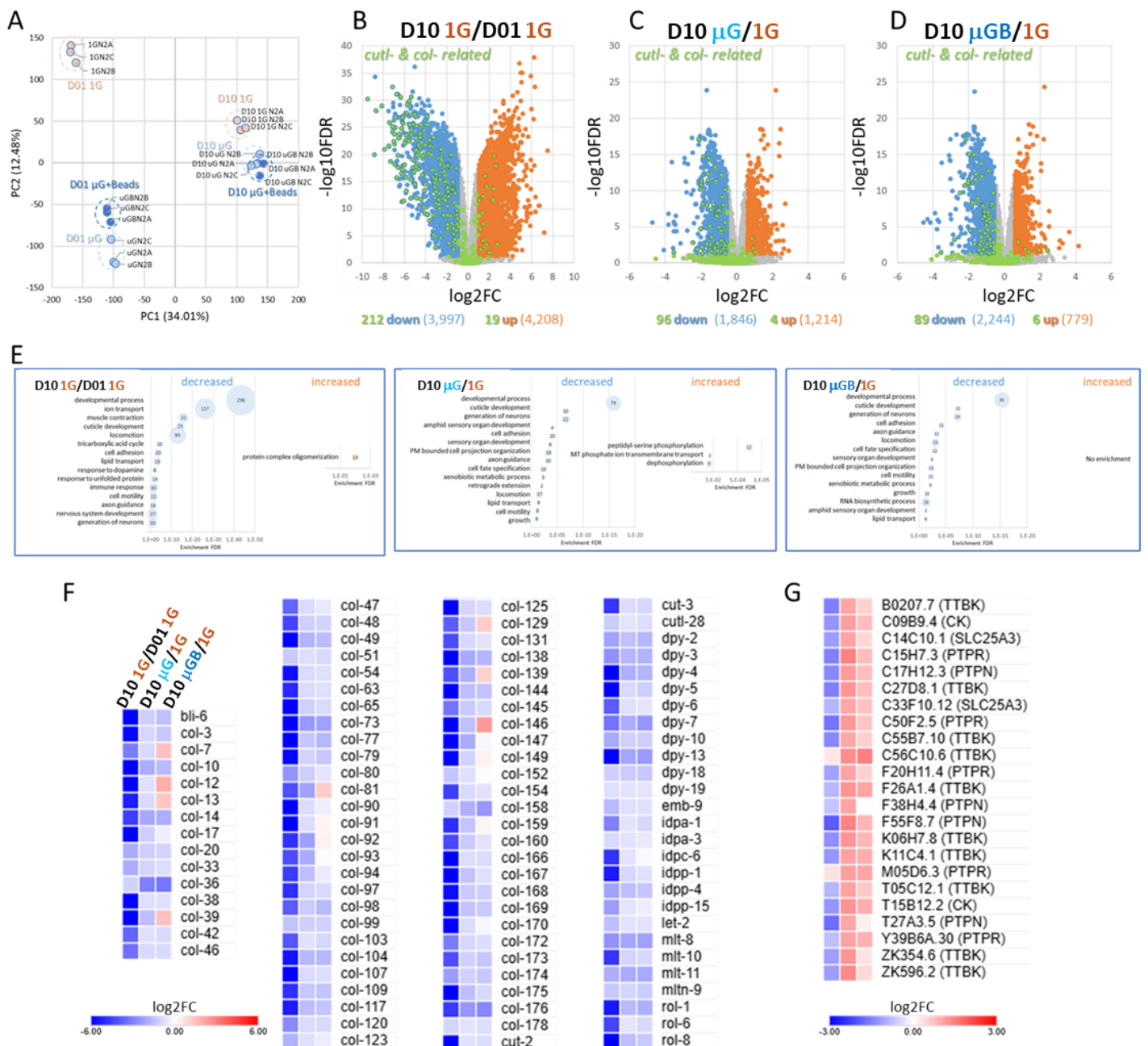


Figure 4.D Changes in gene expression in space-aged worms. (A) PCA analysis of total gene expression with three biological replicates in the D01 cohort (L4 and young adults) and 10-day-old (D10) wild-type adults grown under μ G, μ GB, and 1G conditions. (B) Volcano plot analysis of age-related DEGs in D10 1G/D01 1G worms. Blue: significantly decreased genes, Orange: significantly increased genes, Gray: not significant, Green: cuticle- and collagen-related genes (blue and orange outlines: significantly increased and decreased). (C) Volcano plot analysis of DEGs on the effects of aging under μ G by comparing D10 μ G/D10 1G. (D) Volcano plot analysis of DEGs on the effects of aging under μ GB by comparing D10 μ GB/D10 1G. (E) GO enrichment analyses of the DEGs observed at from the volcano plot analyses, (B), (C), and (D). (F) Heatmap analysis of 96 cuticle- and collagen-related genes decreased by μ G in D10 worms, with additional comparisons between D10 1G/D01 1G and D10 μ GB/D10 1G. (G) Heatmap analysis of 23 TTBK and PTPs family genes enhanced by μ G in D10 worms, with additional comparisons between D10 1G/D01 1G and D10 μ GB/D10 1G.

μ G 環境下での加齢に伴うニューロンの変化

遺伝子発現の変化に加えて、宇宙での μ G 環境がニューロンの老化を加速させるかどうか調べるために、*unc25p::GFP* 発現システムを用いて、DD/VD 運動ニューロン軸索の老化依存的変性を観察した。DD/VD 運動ニューロンの軸索で加齢に伴う変化は、以前の論文で簡単に記載されていたが、その再現性も含めて、まず地上での 1G 条件下における老化時の形態変化を特徴づけた。成虫線虫の 1 日齢 (D01)、10 日齢 (D10)、15 日齢 (D15) を観察した結果、10 日齢で分岐や切断型軸索、不適切な軸索進路の分岐や合流などの軸索異常が現れることが示された。15 日齢になると、軸索上に blebs 様構造が大幅に増加し、これらが老化による神経損傷の指標になることが明らかになった。次に、ISS の大型サンプルバッグで培養した F1 世代 L4 期幼虫 (D01) と 10 日齢成虫 (D10) の DD/VD 運動ニューロン軸索の状態を観察したところ、 μ G 条件下でも D01 線虫では、blebs や軸索異常の発生率の増加は見られなかったが、D01 でもビーズの添加 μ GB により blebs のわずかな増加が観察された (Fig. 6)。対照的に、D10 老化線虫では、 μ G 環境下で blebs および軸索異常の両方が宇宙人工 1G の D10 対照コホートと比べて大きく増加していた (Fig. 5)。さらに、ビーズの添加 μ GB の同じく D10 コホートでは、各線虫の blebs や軸索異常の数が 1G 対照レベルと同等までに回復し、物理的な触覚刺激によって微小重力環境による DD/VD 運動ニューロンの老化亢進が改善できることが示された (Fig. 5)。

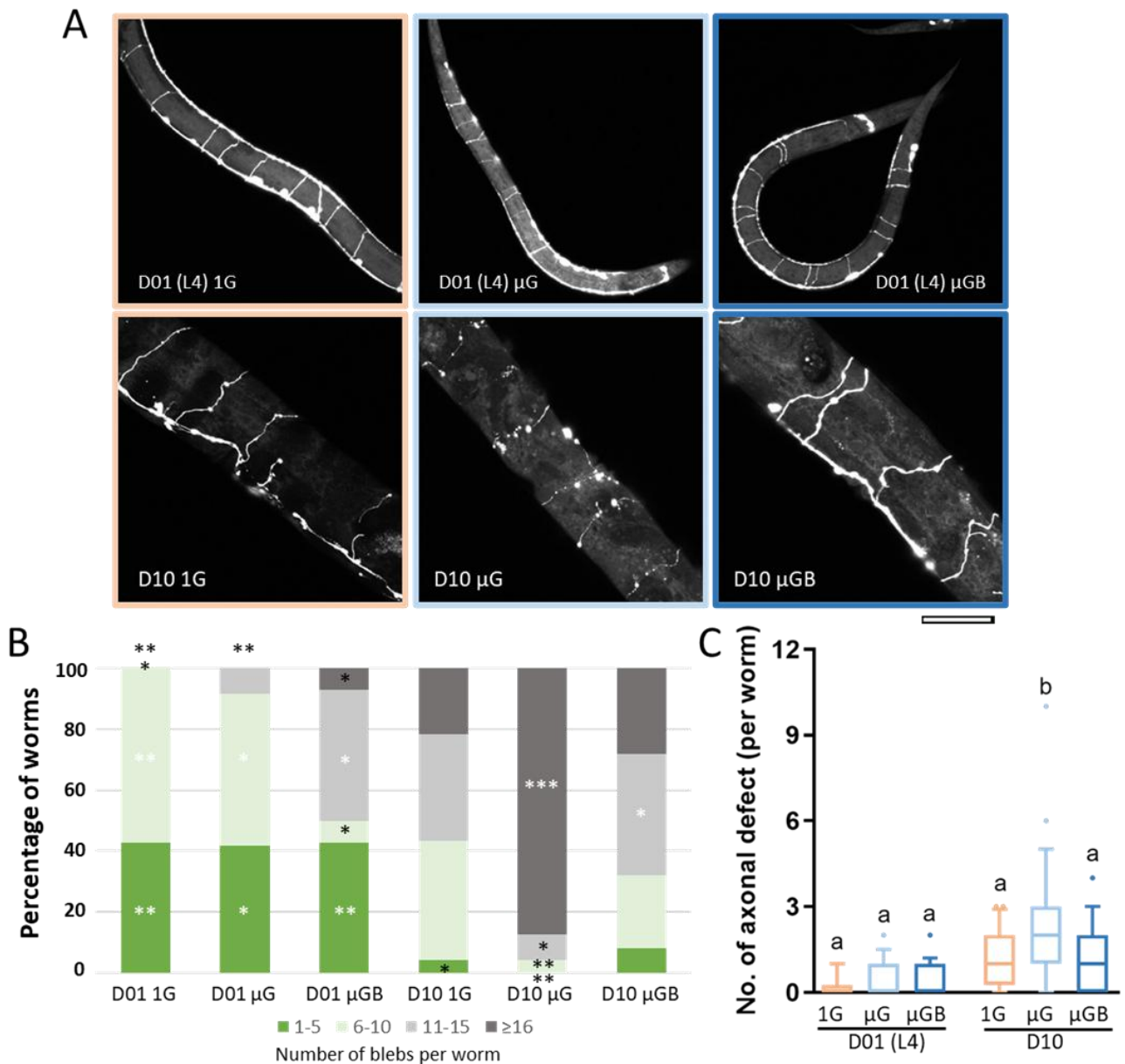
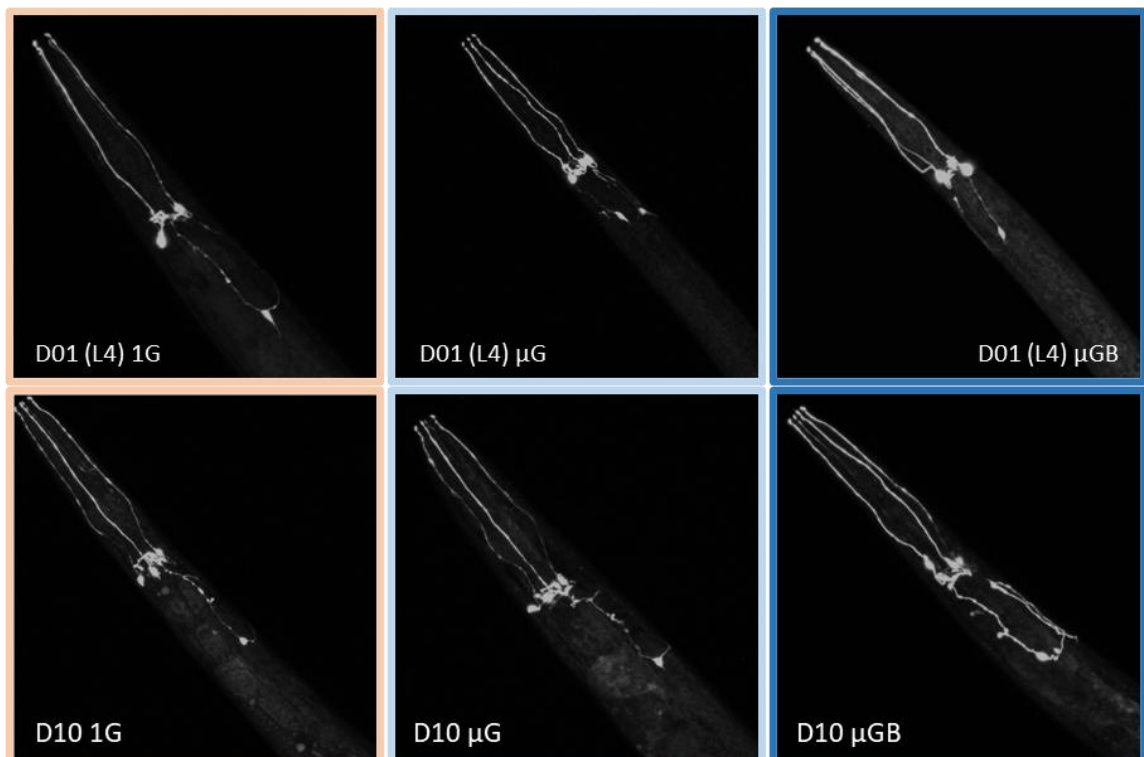


Figure 5. Changes in GABAergic motor neuron morphology during aging in space μ G. (A) Representative images of SNB-1::GFP-labeled axon commissures of DD/VD GABAergic motor neurons (*juIs76 [unc-25p::SNB-1::GFP]*) around the vulva of L4 larvae (D01) and D10 aged worms grown under space μ G, μ GB, and artificial 1G. Scale bar indicates 50 μ m. (B) To quantitatively assess damage to GABAergic motor neurons in space-grown *C. elegans*, the number of blebs in the four axon commissures of each individual was divided into four damage categories: 1–5, 6–10, 11–15, and 16 more, and the proportion of individuals in these categories was plotted on a stacked graph. The numbers of individuals used in the experiment, from left to right, are n=14, 12, 14, 23, 24, and 25. A 6x4 chi-square test was used to test for significance. *p-value: <0.05, **p-value: <0.01, ***p-value:<0.001. (C) Qualitative analysis of axonal defects, such as axonal branching and severing at the commissures of GABAergic motor neurons, and improper rotation and fusion of structures along the axon. In the same individuals (B) were used. Statistical significance was determined using one-way ANOVA with Tukey’s post-hoc test. Different letters indicate the grouping of statistically significant differences at p< 0.05.

次に、ドーパミン作動性感覚ニューロン CEP の樹状突起における加齢変化と μG の影響についても、*dat-1p::GFP* 発現システムを用いて調べた。その結果、全ての D10 高齢成虫において、CEP 樹状突起に見られる blebs または斑点状構造を伴う損傷は、DD/VD 運動ニューロンで観察された軸索機能障害ほど重度ではなく、D10 μG ならびに μGB 群では加齢による損傷がやや増加したが、損傷の程度が軽度な第 2 段階 6–10 blebs を有する個体数 (Fig. 6B 薄緑) を考慮すると、D10 では CEP 樹状突起の宇宙環境における加齢損傷はあまり進行していなかったと判断された (Fig. 6)。これまでの地上実験において、同樹状突起の老化損傷は、DD/VD 運動神経の軸索損傷より後期高齢時 (D15 以降) において顕著になることも私たちは見出しており³⁵、今回の宇宙実験のサンプリングのタイミングが少し早く顕著な差が観察できなかった可能性、または、宇宙 μG による老化の亢進は、CEP などの感覚ニューロンと比較して、DD/VD などの運動ニューロンに対して、より影響を与える可能性が示唆された。

A



B

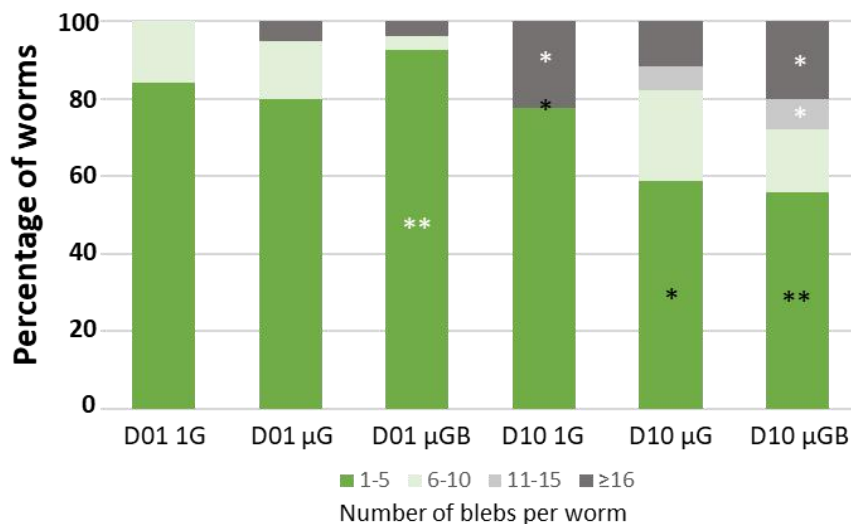


Figure 6. Changes in dopaminergic cephalic (CEP) neurons morphology during aging in space μ G. (A)

Representative images of DAT-1::GFP-labeled dendrites of CEP dopaminergic neurons (*vtIs1 [dat-1p::GFP + rol-6 (su1006)]*) of L4 larvae (D01) and D10 aged worms grown under space μ G, μ GB, and artificial 1G. Scale bar indicates 50 μ m. (B) To quantitatively assess damage to CEP neurons in space-grown *C. elegans*, the number of blebs in the dendrites of each individual was divided into four damage categories: 1–5, 6–10, 11–15, and 16 more, and the proportion of individuals in these categories was plotted on a stacked graph. The numbers of individuals used in the experiment ($n > 20$). A 6x4 chi-square test was used to test for significance. *p-value: < 0.05 , **p-value: < 0.01 .

宇宙 μ G 環境における筋細胞ミトコンドリア老化の亢進

線虫の体壁筋細胞 (Body Wall Muscular Cells: BWMCs) におけるサルコメアとミトコンドリアは単層で、顕微鏡下で容易に観察できる特徴を有する。さらに、老化に伴いミトコンドリアはフィラメント状から断片化、膨潤、最終的に体積量を減少させ、これらはミトコンドリア Ca^{2+} の過剰蓄積から膜電位の低下、損傷ミトコンドリアのマイトファジーによるクリアランスの結果であり、筋サルコメア崩壊に先駆けて生じることを見出してきた³⁵⁻³⁸。

本 NIS 宇宙実験においても同じトランスジェーン *ccIs4251 [(pSAK2) myo-3p::gfp::LacZ::NLS + (pSAK4) myo-3p::mitochondrial gfp + dpy-20(+)]*、*acIs1 [myo-3p::mitochondrial LAR-GECO + myo-2p::rfp]*³⁹ を有する線虫を大型培養バックで育て、宇宙での老化に伴う筋ミトコンドリアダイナミクスと Ca^{2+} の蓄積を調べた。D01 L4 larvae の BWMCs では、軌道上 1G、 μ G、 μ GB のいずれにおいてもフィラメント状ミトコンドリアを呈し差異は認められなかった。一方、老齢成虫 D10 では、 μ G 育ちが顕著なミトコンドリアの断片化、膨潤、体積量の低下が進み (Fig. 7)、「著しく膨潤」または「膨潤」など、重度のミトコンドリア損傷と分類された筋細胞の割合が 50%以上を占めた (Fig. 7B)。対照的に宇宙 1G で育った D10 コホートでは、重度損傷ミトコンドリアの割合はわずか 15%で、比較的症状が穏やかな「中程度」および「断片化」したミトコンドリアの割合は約 70%と、 μ G 条件下で観察された 30%を大きく上回っていた。さらに、ミトコンドリア内 Ca^{2+} 濃度は、宇宙 1G と比較して μ G 条件下で育った D10 で有意に増加していた (Fig. 7C)。加えて、物理的な触覚刺激を高めるビーズ介入群 μ GB D10 は、 μ G による老化損傷を著しく改善し、宇宙 1G 対照に近いレベルであった (Fig. 7B, C)。Fig. 7A は、ミトコンドリア GFP の蛍光観察とローダミン標識ファロイジン染色による筋サルコメア線維の同時観察像で、 μ G 育ちによるミトコンドリア損傷は筋サルコメア損傷よりも早期に生じることも明らかになった。

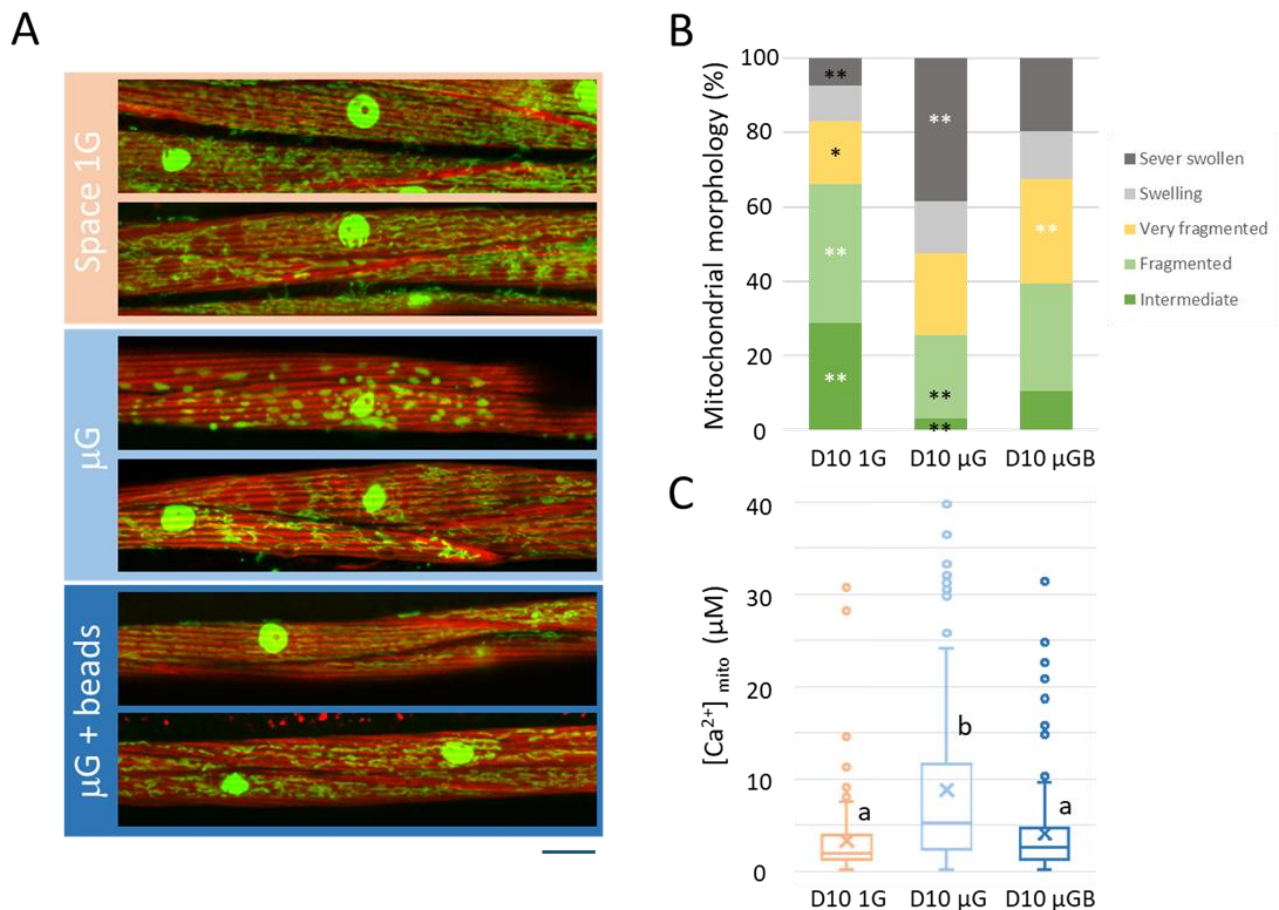


Figure 7. Muscle mitochondria aging in space μG . (A) Representative images of body wall muscle cells from two D10 nematode, ATU3301 (*ccIs4251* [*myo-3p::GFP::LacZ::NLS* + *myo-3p::mitochondrial GFP* + *dpy-20* (+)] and *acels1* [*myo-3p::mitochondrial LAR-GECO* + *myo-2p::RFP*]), cultured under space μG , μGB , and artificial 1G. In addition to nuclear GFP and mitochondrial GFP, muscle actin filaments were visualized by staining with rhodamine phalloidin. Scale bar represents 10 μm . (B) Qualitative analysis of body wall muscle cells with abnormal mitochondrial morphology ($n = 250\text{--}300$ muscle cells from at least 40 worms for each). Mitochondrial age-related changes were classified as follows: "intermediate", "fragmented", "very fragmented", "swelling", and "severely swollen". Chi-square test was used to test for significance. *p-value: <0.05 , **p-value: <0.01 , ***p-value: <0.001 . (C) Quantitative analysis of mitochondrial Ca^{2+} concentrations ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mito}}$) in body wall muscle cells using mtGECO signal levels. $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mito}}$ was calculated in the same mitochondria (B) as described in ⁴³. Statistical significance was determined using one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test. Different letters indicate the grouping of statistically significant differences at $p < 0.05$.

MEC-4 メカノ受容体が関与する 1G と宇宙 μG の重力変化に伴う生物影響

これまでに本 NIS 研究の解析を通して、宇宙 μG が *C. elegans* に及ぼす遺伝子発現の変動、シナプス小胞の蓄積、神経筋の老化を含めた様々な生物影響が、ビーズを加えて培養する物理的な触覚刺激を導入することで、緩和、軽減できることを示してきた。したがって、 μG 環境下での浮遊に伴う触覚刺激の低下と、1G 環境下での自然沈降に伴って培養バックの底部との接触による触覚刺激が、どのようなメカノ受容体の働きを介して生じているのかを評価するために、メカノ受容体の突然変異体を用いた遺伝生理学的アプローチを行った。本 NIS 宇宙実験では、Fig. 2B に示した野生型 N2 と同様に、*mec-4* (*u253*)、*trp-4* (*ok1605*)、*cat-2* (*e1112*) の 3 種類の突然変異系統を

小型バックでそれぞれ培養し、地上 1G 環境に加えて、 μ G、 μ GB 環境で育った D01 成虫の体長を測定した。興味深いことに、*mec-4 (u253)* 欠失変異体（優しい触覚刺激に関与する DEG/ENaC メカノ受容体）では²¹⁻²³、1G 環境と μ G 環境での生育個体の体長に差がみられなくなった (Fig. 8A)。またビーズの添加 (μ GB) も、*mec-4 (u253)* 変異体の体長を変化することはなかった。対照的に、通常よりも短い *trp-4 (ok1605)* 変異体（ストレッチ受容体を介した位置感覚と厳しい触覚刺激に関与する TRPN カルシウムチャンネル^{39,40}）は、 μ G 環境で生育した場合、野生型 N2 と同様に、1G での生育個体と比較して体長が低下した (Fig. 8A)。興味深いことに、ビーズ μ GB の追加によって *trp-4 (ok1605)* 欠損変異体の体長は、わずかにではあるが有意に、さらに短縮され、野生型 N2 でみられた体長の回復とは逆の影響を示した。これらの結果は、1G と宇宙 μ G の違いによる体長の低下が、主に MEC-4 メカノ受容体を介した応答であり、 μ G でのビーズの追加による作用メカニズムは少なくとも一部には TRP-4 メカノ受容体を介した応答であることが強く示唆された。

また、今回、ドーパミン生合成における律速段階のチロシンヒドロキシラーゼ TH をコードする *cat-2 (e1112)* 欠損変異体も本実験に供し、ドーパミン内生量が低下した線虫における μ G 応答についても調べた。これまでの報告と同じく、1G 環境間での比較において、*cat-2 (e1112)* 欠損変異体の体長は、野生型 N2 よりも長く、線虫のドーパミン内生量が低下することで過動、過食の影響が生じていた⁴¹。一方で、*cat-2 (e1112)* 変異体も μ G 環境で生育した場合、野生型 N2 と同様に体長が短縮し、さらに μ G のビーズを追加した培養で体長が有意に改善した (Fig. 8A)。以上のことから、宇宙 μ G で生育することで内因性ドーパミンは減少するが¹³、そのことと μ G による体長低下は直接的な因果関係にはないことが示唆された。

次に、卵から宇宙 μ G および μ GB 環境で、並行して地上 1G 環境で生育した L4 幼虫から若い成虫の *mec-4 (u253)* 変異体の D01 コホートにおける遺伝子発現の変動について調査した。 μ G/1G の比較において、大変、興味深いことに、野生型 N2 で顕著に μ G でダウンレギュレートされた 176 の ECM コラーゲンおよびクチクラ関連遺伝子 (222 個の ID) が、*mec-4 (u253)* 変異体ではほとんど変化がみられず、逆に、一部の遺伝子はアップレギュレーションされていた (Fig. 8B)。また、 μ GB 環境によるビーズの介入効果についても大きな変化はみられなかった (Fig. 8B)。対照的に、「順行性神経伝達シグナル伝達」に関連する遺伝子 (334 個の ID) および「運動」に関連する遺伝子 (485 個の ID) の発現レベルは、*mec-4 (u253)* 変異体では μ G で野生型同様に低下傾向を示したが、その低下レベルは緩和していた (Fig. 8C、D)。別の GO ターム「RNA 代謝プロセスの調節」に関連する 51 の遺伝子 (147 個の ID) は、野生型 N2 と同等、またはそれ以上に、*mec-4* では低下していた。さらにビーズを導入することで (μ GB)、後者の 3 つの GO ターム遺伝子の発現が野生型 N2 と *mec-4 (u253)* 変異体の両方でほぼ 1G レベルに回復することも示された (Fig. 8C-E)。言い換えると、 μ G 環境で生育することで体長が短くなることは、主に MEC-4 機械受容体によって媒介される触覚刺激信号の減弱に起因して ECM コラーゲンおよびクチクラ関連遺伝子群の発現が低下することと密接に関連し、さらに、神経伝達および運動に関連する一群の遺伝子の μ G 環境で育つことによる発現低下には、MEC-4 メカノ受容体が部分的には関与し、RNA 代謝プロセスの調節に関連する μ G 環境で育つことによる発現低下には、MEC-4 メカノ受容体は関与していない現象であることが示された。

次に、MEC-4 を含む *C. elegans* の 18 種の主なメカノ受容体遺伝子の発現について、野生型

N2 と *mec-4 (u253)* 欠損変異体の地上 1G 環境で生育した D01 コホートにおいて比較した。その結果、18 の遺伝子のうち 14 の発現が *mec-4* 変異体で低下することが示された。また、野生型 N2 における μ G と 1G の異なる生育環境での比較では、*mec-4* と *twk-16* を除いて、ほぼすべての機械受容体遺伝子の発現が μ G 下での生育によって大幅に減少することが明らかになり、特に *degt-1*、*del-1*、*tmc-1*、*tmc-2*、*unc-8*、*unc-105* のレベルの減少が特に顕著であった。*mec-4 (u253)* 変異体における μ G と 1G の比較では、類似の発現低下 (18 のうち 14) が認められたが、*del-1* と *unc-105* の発現レベルは減少しなかった。さらに、ビーズ μ GB を導入することで、両遺伝子型のほぼすべての機械受容体遺伝子の発現が誘導され、*mec-4* 変異体ではいくつかの方がより大きな増加割合を示した (Fig. 8F)。これらの結果は、 μ G 環境下で触覚刺激が低下したなかで成長すると、MEC-4 メカノ受容体機能に依存し、また一部は独立して、多数のメカノ受容体の発現低下が見られるが、物理的な刺激介入によって、それらメカノ受容体の遺伝子発現も改善され、線虫のメカノ受容体遺伝子の発現制御には、メカノ刺激を介した複雑な制御機構が存在し、宇宙 μ G 環境は様々なメカノ受容体の発現を鈍化させていることも明らかになった。

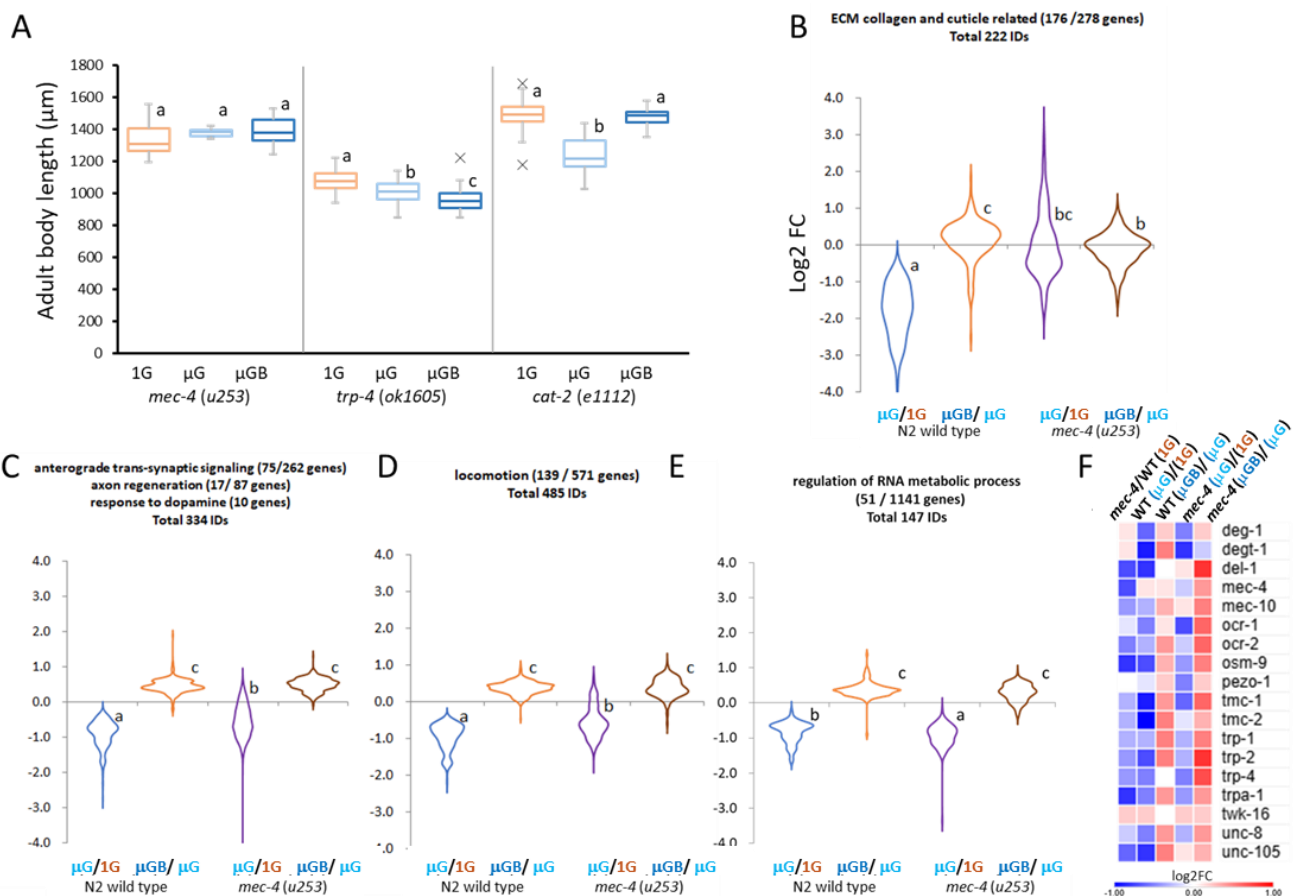


Figure 8. Body length alteration and gene expression changes compared to mechanoreceptor mutations grown under space μ G, μ GB and terrestrial 1G. (A) D01 *mec-4*, *trp-4*, and *cat-2* mutants were cultured in small culture bags, frozen and recovered, thawed, and the body lengths of the top 20 nematodes were measured. Significant differences are indicated by different uppercase letters (p < 0.05, one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test). (B-D) Gene expression changes of “ECM collagen and cuticle-related” GO genes (B: 222 gene IDs in total), “anterograde trans-synaptic signaling,” “axon regeneration,” and “response to dopamine” GO genes (C: 334 IDs in total), “motility” GO genes (D: 485 gene IDs in total), and “regulation of RNA metabolic processes” GO

genes (E: 147 gene IDs in total) in *wild-type* and *mec-4* mutants were compared using $\log_2(\text{FC})$ ratios of D01 $\mu\text{G}/1\text{G}$ and D01 $\mu\text{GB}/\mu\text{G}$. (F) Heatmap analysis of the changes in the expression ratios of 18 mechanoreceptor genes between the D01 wild type and *mec-4* mutants cultured under different gravity conditions.

***mec-4* (*u253*)変異が地上 1G 環境下における神経筋老化に及ぼす影響**

本研究では、18 の主要なメカノ受容体遺伝子⁴²の発現変化 (Fig. 8F 左レーン) を追跡するとともに、1G 地上コントロール下で D01 野生型と *mec-4* (*u253*)欠損変異体の DEGs および GO 解析も実施した。GO エンリッチメント解析の結果、発現が低下した遺伝子 GO には、「脱皮サイクルに関わるコラーゲンおよびクチクラ」「イオン輸送」や、「感覚器官形態形成」「神経ペプチドシグナル伝達経路」など線虫の骨格形成に加えて、神経に関連する GO 項目が多く見られた。これらの濃縮された GO 項目の一部は、同じ D01 N2 野生型の 1G ver. μG で下方制御された遺伝子群の GO 項目とも一致したが、その一致度はやや低いものであった (Fig. 2D)。さらに、発現が上昇した遺伝子群の GO は「生殖」「オートファジー」「ミトコンドリアのオートファジー」「アグレファジー」「微小管細胞骨格の構成」「神経系の発生」「軸索伸長の制御」などで有意な濃縮が観察された。その中で、「オートファジー」および「アグレファジー」に参与する 21 の主要遺伝子は、野生型に比べて *mec-4*(*u253*)変異体でより顕著に発現上昇していた (Fig. 9A)。注目すべきは、宇宙飛行の影響 ($\mu\text{G}/1\text{G}$) や、N2 野生型における地上での老化 (D10/D01) を比較した場合でも、同様のこれら遺伝子群の発現上昇が観察されていた (Fig. 9A)。従って、地上 1G においても MEC-4 メカノレセプターを介した触覚刺激の入力が低下することは、宇宙 μG 環境下で観察されたような神経筋機能の老化現象が促進されうるといふ仮説が生じてきた。

この仮説を検証するため、野生型と *mec-4*(*u253*)変異体の間で、老化に伴う筋ミトコンドリアの崩壊および DD/VD 運動ニューロン軸索の変性を比較した。細胞組織学的解析の結果、*mec-4* (*u253*)変異体では、ミトファジー機能³⁸による断片化・変性・腫脹や Ca^{2+} 蓄積ドットの増加を含むミトコンドリア老化の促進が認められた (Fig. 9B, C)。さらに、加齢に伴う DD/VD 運動ニューロン損傷の進行も、野生型より *mec-4*変異体で亢進していることが示された (Fig. 9D, E)。一方で、野生型 N2 における宇宙 μG 環境での D10 では、地上 1G 下の *mec-4*変異体 D10 よりも、老化に伴う損傷 (体壁筋や運動ニューロンへのダメージ) がより亢進していたことから、宇宙 μG の病態生理学的影響は、MEC-4 チャンネルを介した物理的な触覚刺激の減少だけでは、説明しきれない他の要因も含まれていることが示唆された。

mec-4(*u253*) 欠損変異体は、やさしくまっげで触れるなどの穏やかな刺激を与えた場合でも、ALM タッチニューロンにおける機械刺激によるカルシウムトランジェントを示さなくなることが報告されている¹⁹。本研究では、MEC-4 の有無による体壁筋細胞への影響を調べる目的で、*goIs3* [*myo-3p::SL1::GCamP3.35::SL2::unc54 3'UTR + unc-119 (+)*] および *aceIs1* [*myo-3p::mitochondrial LAR-GECO + myo-2p::RFP*] トランスジーンを導入した *mec-4* (*u253*) 変異体が、地上 1G 環境下において寒天培地上で這行する際に、筋の弛緩収縮さらに線虫同士の接触に伴う筋細胞質カルシウムトランジェントを観察した。這行運動中には、収縮した内側の筋細胞質内のカルシウムトランジェントのレベルが一過的に上昇するが、その上昇は、野生型と *mec-4* (*u253*) 変異体間で有意な差は認められなかった (Fig. 9F)。さらに、2 匹の線虫が激しく接触した際に発生する強いカルシウムトランジェントにも、両方で差はみられなかった (Fig. 9F、赤矢頭)。一方で、

2匹の線虫が弱く擦れ合い、その後、お互いが離れて、約1秒後、野生型では尾部の筋細胞質カルシウムトランジェントが発生したが、*mec-4 (u253)* 変異体ではこの弱く擦れ合うことによりカルシウムトランジェントは観察されなかった (Fig. 9F, 白矢印、丸矢頭、拡大画像)。これらの結果から、*mec-4 (u253)* 変異は ALM タッチニューロンに加え、弱い触覚刺激が加わった際の体壁筋細胞におけるカルシウムトランジェントは生じなかった。言い換えると、線虫は、MEC-4 メカノ受容体を介して、わずかな触覚刺激を、ALM タッチニューロンに加えて、体壁筋細胞においてもカルシウムトランジェント応答していることが明らかになり、筋細胞への収縮刺激へとつながる効果が示された。

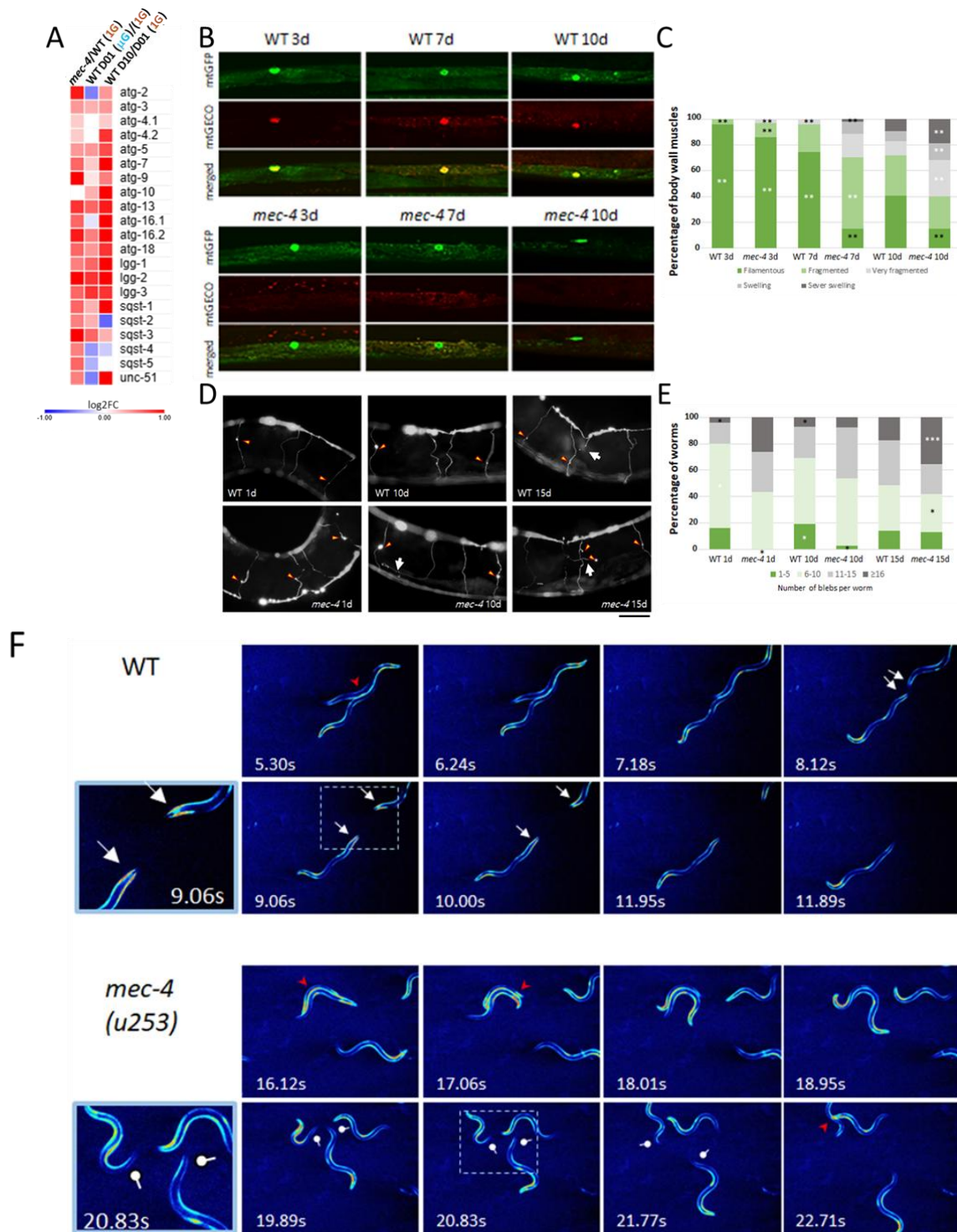


Figure 9. Effect of *mec-4* mutations on neuromuscular aging cultured under a terrestrial 1G environment. (A) Heatmap analysis of the log₂(FC) ratio of 21 “autophagy” and “aggrephagy” related genes between the D01 wild type and *mec-4* mutants cultivated in a terrestrial 1G environment. The expression log₂(FC) ratio in these genes were also plotted in a heatmap between N2 wild-type D01 μG/1G and D10 1G/D01 1G. (B) Representative images of muscle mitochondrial aging in *mec-4* mutants compared with wild type in 1G culture for the indicated periods. Scale bar represents 10 μm. (C) Mitochondrial age-related changes were morphologically classified according to Figure 7, and statistical analysis was performed by chi-square test. (n = 75–250 muscle cells from at least 15 worms for each). *p-value: <0.05, **p-value: <0.01. (D) Representative images of age-related changes in SNB-1::GFP-labeled axon commissures of DD/VD GABAergic motor neurons (juIs76 [unc-25p::SNB-1::GFP]) compared between wild type and *mec-4* mutants in 1G culture. Scale bar indicates 50 μm. (E) To quantitatively assess damage to GABAergic motor neurons in space-grown *C. elegans*, the number of blebs in the four axon commissures of each individual was divided into four damage categories: 1–5, 6–10, 11–15, and 16 more, and the proportion of individuals in these categories was plotted on a stacked graph. The numbers of individuals used in the experiment, from left to right, are n=25, 23, 42, 39, 35, and 31. A 6x4 chi-square test was used to test for significance. *p-value: <0.05, **p-value: <0.01, ***p-value:<0.001. (F) Cytosolic calcium transients during crawling behavior and contact stimulation in wild type and *mec-4* mutants fresh adults cultured on the *E. coli*OP-50 NGM agar medium. Changes in cytosolic calcium concentration were visualized using goIs3 [myo-3p::SL1::GCamp3.35::SL2::unc54 3'UTR + unc-119(+)] transgene and converted using Royal Color. Sequential clips at approximately 1-second intervals were displayed from video images.

4.3 考察

本研究は、宇宙における微小重力(μG)が *C. elegans* の生理機能に及ぼす影響について貴重な知見を提供し、遺伝子発現、神経筋機能、老化過程において顕著な変化があることを明らかにした。これらの発見から、μGが運動、シナプス伝達、神経系の発達、クチクラ(外皮)の発達に関連する遺伝子の発現を抑制することが示され、重要な点として、ビーズを用いた物理的刺激によってμGにより影響を受けた複数の遺伝子の発現が部分的ながらも有意に回復し、宇宙微小重力による機械的な触覚刺激の低下と病態生理との間に直接的な関連性があることが明らかになった。

宇宙の微小重力(μG)下における接触刺激の減少により再現性のある遺伝子発現および生理的変化

私たちはこれまで、宇宙でL1期幼虫から4日間成長させた生きた成虫の *C. elegans* が、運動性の低下、および筋肉・細胞骨格・ミトコンドリアにおけるタンパク質と遺伝子発現の減少を示すことを報告してきた¹⁰。また、体長を制御するBMP/TGF-βファミリーの *dbl-1* 遺伝子の発現低下とともに、ドーパミン不活性化に関与する *comt-4* の発現もμG下で生育した線虫において共通に発現低下していた¹³。加えて、私たちはMolecular Muscle Experiment (MME) 宇宙実験において⁴³、μG下で育てた *C. elegans* の内因性ドーパミン量も減少していることを明らかにするとともに、3Dクリノスタットを用いた模擬μG実験においても *comt-4* の発現低下、ドーパミン内生量の低下を観察し、さらにビーズを加えて物理的な触覚刺激を介入することで、これら低下を改善できることを明らかにしてきた¹³。

本NIS宇宙実験においても、再現性良く、宇宙μG下で完全に成長したL4期幼虫から若齢成

虫 D01 コホートにおいて、*dbl-1*ならびに *comt-4*の発現低下、体長、運動性の低下など、同様の遺伝子発現および生理的变化を示した (Fig. 2)。また、内因性ドーパミン量が約 30~40%減少することで知られる TH/*cat-2*遺伝子欠損変異体(*e1112*)も今回はじめて宇宙実験に供したが^{44,45}、野生型同様に、*cat-2(e1112)*は宇宙 μG 下で体長が短くなり、ビーズを加えることでその体長が回復した (Fig. 8)。したがって、宇宙 μG 下における内因性ドーパミンの減少が、体長の低下に対して上位で制御を及ぼすものではなく、体長の低下は、DBL-1 ならびに体長や免疫調整に関わる幾つかのヘッジホッグ様ファミリー-Warthog (*wrt*) 遺伝子^{46,47} (*wrt-1*, -4, -8, -9) の発現低下と相関していた (Fig. 2C)^{48,49}。これらはまた、外部表皮を形成・被覆・保護するクチクラおよび細胞外マトリックスの構成要素でもあった。特に、コホートでは他の多くのコラーゲンやクチクラ遺伝子の発現が低下していた (Fig. 2D, E)。注目すべきは、 μG 培養中にビーズによる介入を行うことで、体長およびこれらほぼ全ての遺伝子発現が顕著に増加、回復したことがあげられる (Fig. 2B, C, F, G)。これらの知見は、宇宙 μG で浮遊することによる触覚刺激の喪失が、成長因子 *dbl-1*、ヘッジホッグ様ファミリー、およびクチクラ・コラーゲン遺伝子の発現を低下させ、最終的に体長を低下させたものと考察された。

神経統合の変化：遺伝子からシナプス、そして行動へ。

私たちは、宇宙 μG (微小重力) 環境下でシナプス関連遺伝子の発現低下と線虫の脳にあたる NR における前シナプス小胞の滞り (Fig. 3) に加えて、運動行動の抑制 (Fig. 2) も観察した。さらに、宇宙 μG 下での接触刺激の介入により、遺伝子発現・シナプス動態・体長が完全または部分的であるが有意に 1G 環境での生育レベルへと回復した。では、宇宙 μG はどのようにして *C. elegans* (線虫) の神経筋系における複数の変化を協調させたのか、以下に考察することとした。最近、*C. elegans* を用いた研究では、ドーパミン作動性神経の活動を抑制するとシナプスのパンクタ動態が変化し、行動応答が減弱することが示されてきた⁵⁰。シナプスの活動依存的な変化は、*cla-1*、*elks-1*、*syd-2*、*unc-10* など、私たちの研究で宇宙 μG によって抑制されることが示された主要なシナプス遺伝子 (Fig. 3A) を含む、シナプス関連遺伝子群の発現を制御する転写因子によって媒介される。さらに、神経活動の増加はシナプス遺伝子発現およびパンクタ強度を高め、これにより行動応答が促進される⁵⁰。そこで一つの仮説として、 μG およびそれに伴う触覚刺激の低下が、運動ニューロン活動を減少させ、シナプス遺伝子発現の抑制を招いた可能性が考察された。

また、包括的なトランスクリプトーム解析により、「ドーパミン応答」に関与する 11 個の遺伝子の著しい発現抑制が明らかになった。これには、ドーパミン受容体 *dop-2* だけでなく、アセチルコリン受容体 *gar-2* および *gar-3*、セロトニン受容体 *ser-1*、*ser-2*、*ser-7* および *dop-6*、さらには上流のセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 合成酵素 *tph-1*、受容体の下流 G タンパク質サブユニット α *egl-30*、第 2 メッセンジャー DAG (ジアシルグリセロール) 関連のジアシルグリセロールキナーゼ *dgk-1* が含まれていた。加えて、ドーパミン合成に関与する TH/*cat-2* 遺伝子、ドーパミン分解に関与する COMT/*comt-4* および MAO/*amx-2* 遺伝子、ドーパミン輸送に関与する *dat-1* 遺伝子、および他のドーパミン受容体遺伝子 (*dop-1*~*dop-5*) がダウンレギュレートされていた (Fig. 2H)。これらのダイナミックな変化は、ドーパミン内生量の低下のみならず、神経筋の連関に関わる主要なシステム全体の低下を意味する。その結果、 μG で触覚刺激の少ない環境で育つことが線虫の運動活性の減弱に至る原因と考えられる。

老化に伴う遺伝子発現と神経筋の変化

宇宙 μG は、1G 環境の D10 個体と比較して、クチクラおよびコラーゲン関連遺伝子 96 種の加齢に伴う発現低下をさらに悪化させた (Fig. 4C, F)。また μG 環境で育った D10 老化線虫では、DD/VD 運動ニューロンの軸索損傷、筋細胞ミトコンドリアの容積減少、膨化が加速していた (Figs. 5-7)。Laranjeiro ら (2021)²⁸ も線虫の宇宙飛行実験を行い、ISS で成虫が 5 日間過ごした場合 (D05 成虫)、PVD ニューロンや触覚受容ニューロンにおいて過剰な分岐が生じ、神経由来の老廃物が蓄積することを報告している。Teusher ら (2024)⁵¹ は、*C. elegans* における寿命延長介入時のメカノトランスダクションおよび細胞外マトリックス (ECM) 恒常性について包括的解析を報告している。このなかで、ほとんどのクチクラ・コラーゲン (*col*) mRNA レベルが加齢により急激に減少し、タンパク質レベルや ECM 全体の存在量も低下すること、さらに、これら低下遺伝子の中で、*col-10*、*-13*、*-120* のいずれかを過剰発現させると *C. elegans* の寿命が延びることを報告している。また、これらの過剰発現ならびに軽度の機械的負荷 (約 12 Pa の圧力) が、コラーゲンや ECM リモデリング酵素の遺伝子発現を誘導し、コラーゲンクロスリンクの蓄積を抑制、ECM と細胞間の機械的解離の阻止、力覚感受性ヘミデスモソームのメンテナンス、これらフィードバックループの形成を促すことを示した。すなわち、コラーゲンをはじめとする ECM の恒常性維持とメカノ刺激、それらが寿命と密に関連することを提唱している。本 NIS 宇宙実験においても、 μG 下でもビーズ添加による触覚刺激の介入が、*col-13* を含む 8 つのコラーゲン遺伝子の発現を有意に増加させ (Fig. 4F)、さらに、主要なメカノセンサー遺伝子群の μG で育つことによる発現低下も、ビーズ介入 μGB によって改善できたことは、触覚刺激の重要性を再認識させるものとなった (Fig. 8F)。

また、 μG で育った線虫 D01 では、*del-1* および *unc-105* メカノ感受性チャネルの遺伝子発現も大きく減少したが、*mec-4* 機能喪失変異体ではこれの発現低下はみられなかった (Fig. 8F)。DEL-1 および UNC-105 は、MEC-4 と同じ DEG/ENaC チャネルであり、DEL-1 は UNC-8 とともに主に運動ニューロンの伸展感受領域に発現している⁵²。UNC-105 は主に体壁筋細胞で発現し、運動時に開く伸展感受性チャネルとして機能する⁵³。これらの伸展感受性チャネルは、線虫筋細胞の細胞外基底膜の主要構成要素である IV 型コラーゲン EMB-9 および LET-2 とともに存在することが知られている⁵⁴。さらに、 μG 環境で育った D10 線虫では、これら IV 型コラーゲン遺伝子の発現が 1G 育ちと比較して有意に低下し、また D01 の若いステージから既に低下していた (Fig. 4F)。すなわち宇宙 μG 環境で浮遊により外因性の触覚刺激が低下するなかで育つことは、内因性の神経筋伸展活動を低下させ、その結果、老化が著しく亢進し、一方、ビーズによる外因性刺激の成長期における継続的な介入は、内因性の神経筋活動を活発にし、老化の進行が抑えられるものと考察された。

重力感知のメカニズム：機械感受と接触刺激

C. elegans には、特定の外因性、内因性、また固有の刺激受容プロセスに関わる多種多様なイオンチャネルを発現した機械感受性受容細胞が複数存在する⁴²。宇宙 μG 環境下では、*C. elegans* は浮遊し、接触の頻度が大幅に低下する。Rahman ら (2018)⁵⁵ は、「NemaFlex」と呼ばれるシステムを用いて線虫の筋力を測定し、遊泳中にピラーへ軽く接触する際の力が約 20 μN を超えない範囲であることを示した。さらにピラー間の距離を狭め線虫が筋を使って大きく動く際に押す力は、

100 μN を超えることも計測により明らかにした。したがって、穏やかな触覚刺激は 1 から 10 μN 程度の力への反応として、これは、主に MEC-4 を含む DEG/ENaC 機械受容体複合体を介することが報告されてきた⁵⁶⁻⁵⁸。一方、100-200 μN の力で引き起こされる強いメカノ刺激は、TRP-4 チャンネル⁶⁷ および DEGT-1 を含む Deg/ENaC チャンネル複合体の両方を利用し、それぞれが異なる力の感受に関与することも報告されてきた⁵⁹。そこで本研究では、野生型 N2 との比較において *mec-4(u253)* および *trp-4(ok1605)* の欠損変異体を宇宙実験に供した。その結果、*mec-4* 変異体は宇宙の μG 環境下で育っても体長の低下はみられず、クチクラおよびコラーゲン遺伝子の発現にも変化はみられなかった (Fig. 8)。また、1G で既に体長が短い *trp-4* 変異体は、宇宙の μG でさらなる低下を観察し、かつビーズを追加すると野生型とは異なり体長がさらに短くなった (Fig. 8)。以上のことから、 μG 空間における浮遊に伴う接触に伴う触覚刺激の低下と体長の変化は、主に MEC-4 機械受容体による穏やかな触覚刺激の信号が喪失または低下した結果と考えている。また、ビーズの追加は、穏やかな接触刺激と激しい接触刺激の両方が介入されたのではないかと判断している。

興味深いことに、標準寒天培地上で他の線虫との接触を最小限に抑えるべく、単独で飼育した場合、線虫は機械的感覚刺激への応答性が低下し体長が短くなるが、L3 幼虫期に機械的なタップ刺激を加えることで、単独飼育の成虫にみられた刺激応答性の低下と体長低下のいずれもが回復することが報告されている⁶⁰。さらに、*mec-4(e1611)* 変異体 (タッチニューロンの変性とそれに伴うタッチ感受性の喪失をもたらす優性かつ重度の変異^{61,62}) では、単独飼育と群飼育で体長に差が生じないことも報告されており、これらの知見は、私たち NIS 宇宙実験で今回見出した μG 環境下における線虫の生理的变化とメカノ受容体遺伝子変異との結果と大変良く一致していた。

5. 結言

今回の線虫を用いた NIS 宇宙実験において立案した「宇宙微小重力下では浮遊に伴い触覚刺激が低下すること、その結果、幼小から成虫、加齢に至る全成長期間を通した触覚刺激の低下が、筋・神経に統合的な負の影響を及ぼす」という新たなリスクを作業仮説とし、様々な側面、遺伝子発現から GFP 融合タンパク質発現、運動性観察や体長の測定など生理的な実験などを通して、検証できたものと判断している。一方で、この宇宙 μG 環境での触覚刺激低下リスクは、線虫に限られた事象なのか、宇宙飛行士をはじめヒトにおいてもリスク要因となり得るものか、最後に考察する。

ヒトやマウスなど動物において触覚を司る細胞として皮膚有毛部に C 触覚繊維が、表皮の基底部にはメルケル細胞が存在する。なかでも C 触覚繊維は、主に情動的な触覚の伝達に関わる神経線維でゆっくりとした皮膚をさするような優しい刺激を感受し、脳内でオキシトシンやドーパミンの分泌を促すことが近年報告されてきた^{63,64}。また、メルケル細胞からの感覚情報は、脳に伝わるだけでなく、脊髄内での神経ネットワークを介して、姿勢制御やバランス反応などに関与する筋肉の活動に間接的に影響を与え、例えば、足の裏の皮膚感覚がバランスを保つための体幹や下肢の筋活動を調整することが知られている⁶⁵。非常に興味深いことに、冒頭で紹介したロシアの長期宇宙飛行マウスの脳内では、ドーパミン関連遺伝子の発現が減少していたが、宇宙フライトによる骨筋萎縮の地上モデル実験として広く実施されている尾部懸垂を施したマウスの脳内では、そのような変化は観察されなかったことが報告されている^{8,9}。また、Shiba ら (2018)⁶⁶ による宇宙フライトマウスのビデオ画像では、 μG 環境下であっても通常通り食事・睡眠・排泄を行っていたが、その

間も浮遊しており、四肢や毛に覆われた皮膚が飼育ケースの床や側面に接触する頻度は著しく低下している様子が撮影されていた。すなわち、宇宙フライトマウスは、浮遊に伴い触覚刺激の著しい低下が生じ、その結果、C触覚繊維やメルケル細胞からの感覚情報が脳に伝わるのが極端に低下することにより、ドーパミンをはじめとする「順行性神経伝達シグナル伝達」の不調を来す、という新たな宇宙環境リスクを、本 NIS 宇宙実験成果とのアナロジーとして最後に提唱したい。さらに近年、このドーパミンとオキシトシンの相互作用は母性行動だけでなく、乳児の脳や身体の発達にも強く影響を及ぼすことが報告されてきた⁶⁷⁻⁷⁰。カンガルーケアや乳児マッサージは、無髄 C 触覚線維および有髄 A β 線維の活性化を通じて成長因子・オキシトシン・オピオイド・ドーパミンの分泌を促し、乳児の神経学的ならびに行動的な発達に寄与する。以上の結果を総合すると宇宙の微小重力環境では触覚刺激が低下し、線虫からヒトに至る多細胞動物の成長および発達、特に神経筋が著しく脅かされる新たなリスク要因を見出すことができた。

これまで、宇宙 μ G 環境では身体を支えるのに必要な力が必要なくなること (unloading) で、骨や筋が急速に萎縮することはよく知られてきた^{1,2}。近年、さらに、NASA の GeneLab データ (59 人の宇宙飛行士の生物医学的プロファイルや、宇宙環境下での様々なモデル生物のトランスクリプトーム解析などを含む) を用いたマルチオミクス解析によって、宇宙飛行中にミトコンドリアストレスが一貫して中心的な要素であることが明らかになってきた⁷。ミトコンドリアおよび代謝の機能障害が神経筋系の老化とも密接に関連することも報告されている⁷¹。さらに、これまでの宇宙実験で得られた線虫^{10,12,72} および本研究 (Fig. 2E) における遺伝子発現の包括的比較解析により、TCA サイクル、アミノ酸生合成、脂肪酸代謝などのミトコンドリア代謝に関与する遺伝子の発現が、宇宙 μ G 下で飼育された線虫において一貫して低下することも確かである。線虫 *C. elegans* は約 1,000 個の体細胞からなる小型のモデル生物で、直接重力を感知することはなく、浮遊に伴い μ G 下で触覚刺激が失われ神経の統合が抑制され、運動応答の低下、神経筋および全体的な発達の障害、老化の促進が引き起こされることを示してきた。重要な点として、ビーズの補充などによる接触を介した物理的刺激を与えることで、これらの病態が宇宙環境でも有意に改善できることが明らかになった。すなわち、これらの知見は、機械的な触覚刺激がヒトをはじめとする個体レベルの神経筋の健康維持に極めて重要で、最終的にはミトコンドリア代謝が最も盛んな筋や脳に重要な影響を与え、触覚刺激入力の復元が長期宇宙ミッション中の健康リスクを軽減する有効な手段となる可能性を提唱する。今後、宇宙 μ G 環境が触覚を司るメルケル細胞や C 触覚線維への刺激が地上に比べて、実際のどの程度まで低下するのか、そのことが、宇宙飛行士が経験する様々な感覚入力の変化にもつながり、身体的・精神的な不調につながる可能性についても新たな検証が待たれる。

引用文献

1. Furukawa S. et al. Findings from recent studies by the Japan Aerospace Exploration Agency examining musculoskeletal atrophy in space and on Earth. NPJ Microgravity. 2021, 7(1):18. doi: 10.1038/s41526-021-00145-9.
2. Juhl OJ 4th et al. Update on the effects of microgravity on the musculoskeletal system. NPJ Microgravity. 2021, 7(1):28. doi: 10.1038/s41526-021-00158-4.
3. Norsk P. Cardiovascular and fluid volume control in humans in space. Curr Pharm Biotechnol. 2005, 6(4):325-30. doi: 10.2174/1389201054553734.

4. Barisano G. et al. The effect of prolonged spaceflight on cerebrospinal fluid and perivascular spaces of astronauts and cosmonauts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022, 119(17):e2120439119. doi: 10.1073/pnas.2120439119.
5. Stern C. et al. Eye-brain axis in microgravity and its implications for Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome. *NPJ Microgravity*. 2023, 9(1):56. doi: 10.1038/s41526-023-00300-4.
6. Tauber S. et al. Cytoskeletal stability and metabolic alterations in primary human macrophages in long-term microgravity. *PLoS One*. 2017 12(4):e0175599. doi: 10.1371/journal.pone.0175599.
7. da Silveira WA. et al. Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact. *Cell* 2020, 183(5):1185-1201. e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.002.
8. Popova NK. et al. Risk neurogenes for long-term spaceflight: dopamine and serotonin brain system. *Mol Neurobiol*. 2015, 51(3):1443-51. doi: 10.1007/s12035-014-8821-7.
9. Popova NK, Kulikov AV, Naumenko VS. Spaceflight and brain plasticity: Spaceflight effects on regional expression of neurotransmitter systems and neurotrophic factors encoding genes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020, 119:396-405. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.010.
10. Higashibata A. et al. Microgravity elicits reproducible alterations in cytoskeletal and metabolic gene and protein expression in space-flown *Caenorhabditis elegans*. *NPJ Microgravity*. 2016, 2:15022. doi: 10.1038/npjmgrav.2015.22.
11. Harada S. et al. Fluid dynamics alter *Caenorhabditis elegans* body length via TGF- β /DBL-1 neuromuscular signaling. *NPJ Microgravity*. 2016, 2:16006. doi: 10.1038/npjmgrav.2016.6.
12. Higashitani A. Histone deacetylase HDA-4-mediated epigenetic regulation in space-flown *C. elegans*. *NPJ Microgravity*. 2021, 7(1):33. doi: 10.1038/s41526-021-00163-7.
13. Sudevan et al. Loss of physical contact in space alters the dopamine system in *C. elegans*. *iScience*. 2022, 25(2):103762. doi: 10.1016/j.isci.2022.103762.
14. Higashitani A. et al. Checkpoint and physiological apoptosis in germ cells proceeds normally in spaceflown *Caenorhabditis elegans*. *Apoptosis*. 2005 10(5):949-54. doi: 10.1007/s10495-005-1323-3.
15. Higashibata A. et al. Decreased expression of myogenic transcription factors and myosin heavy chains in *Caenorhabditis elegans* muscles developed during spaceflight. *J Exp Biol*. 2006 209(Pt 16):3209-18. doi: 10.1242/jeb.02365.
16. Etheridge T. et al. The effectiveness of RNAi in *Caenorhabditis elegans* is maintained during spaceflight. *PLoS One*. 2011;6(6):e20459. doi: 10.1371/journal.pone.0020459.
17. Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, Palmeira CM, Ross JM, Sinclair DA. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Rev Endocrinol*. 2022, 18(4):243-258. doi: 10.1038/s41574-021-00626-7.
18. Çelen İ, Jayasinghe A, Doh JH, Sabanayagam CR. Transcriptomic Signature of the Simulated Microgravity Response in *Caenorhabditis elegans* and Comparison to Spaceflight Experiments. *Cells*. 2023, 12(2):270. doi: 10.3390/cells12020270.
19. Kim BS. et al. Comparative Analysis of Muscle Atrophy During Spaceflight, Nutritional Deficiency and Disuse in the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Int J Mol Sci*. 2023, 24(16):12640. doi: 10.3390/ijms241612640.
20. Soni P. et al. Spaceflight Induces Strength Decline in *Caenorhabditis elegans*. *Cells*. 2023 Oct 17;12(20):2470. doi: 10.3390/cells12202470.
21. Driscoll M, Chalfie M. The *mec-4* gene is a member of a family of *Caenorhabditis elegans* genes that can mutate to induce neuronal degeneration. *Nature* 1991 349(6310):588-93. doi: 10.1038/349588a0.
22. Huang M, Chalfie M. Gene interactions affecting mechanosensory transduction in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1994 367(6462):467-70. doi: 10.1038/367467a0.
23. Suzuki H. et al. In vivo imaging of *C. elegans* mechanosensory neurons demonstrates a specific role for the MEC-4 channel in the process of gentle touch sensation. *Neuron*. 2003, 39(6):1005-17. doi: 10.1016/j.neuron.2003.08.015.
24. Zugasti O, Rajan J, Kuwabara PE. The function and expansion of the Patched- and Hedgehog-related homologs in *C. elegans*. *Genome Res*. 2005, 15(10):1402-10. doi: 10.1101/gr.3935405.
25. Arimoto M. The *Caenorhabditis elegans* JIP3 Protein UNC-16 Functions As an Adaptor to Link Kinesin-1 with Cytoplasmic Dynein. *J Neurosci*. 2011, 31(6):2216-2224. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2653-10.2011.
26. Hendi A, Kurashina M, Mizumoto K. Intrinsic and extrinsic mechanisms of synapse formation and specificity in *C. elegans*. *Cell Mol Life Sci*. 2019, 76(14):2719-2738. doi: 10.1007/s00018-019-03109-1.
27. Nonet ML. Visualization of synaptic specializations in live *C. elegans* with synaptic vesicle protein-GFP fusions. *J Neurosci Methods* 1999, 89(1):33-40. doi: 10.1016/s0165-0270(99)00031-x.
28. Laranjeiro R. et al. Spaceflight affects neuronal morphology and alters transcellular degradation of neuronal debris in adult *Caenorhabditis elegans*. *iScience*. 2021, 24(2):102105. doi: 10.1016/j.isci.2021.102105.
29. Herndon LA. et al. Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature*. 2002 419(6909):808-14. doi: 10.1038/nature01135.

30. Teuscher AC. et al. Assessing Collagen Deposition During Aging in Mammalian Tissue and in *Caenorhabditis elegans*. *Methods Mol Biol.* 2019, 1944:169-188. doi: 10.1007/978-1-4939-9095-5_13.
31. Teuscher AC. et al. Longevity interventions modulate mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis in *C. elegans*. *Nat Commun.* 2024, 15(1):276. doi: 10.1038/s41467-023-44409-2.
32. Boada M. et al. ATP5H/KCTD2 locus is associated with Alzheimer's disease risk. *Mol Psychiatry.* 2014, 19(6):682-7. doi: 10.1038/mp.2013.86.
33. Teng X. et al. KCTD: A new gene family involved in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2019, 25(7):887-902. doi: 10.1111/cns.13156.
34. Ikezu S., Ikezu T. Tau-tubulin kinase. *Front Mol Neurosci* 2014, 7:33. doi: 10.3389/fnmol.2014.00033.
35. Wu X, Seida M, Abe T, Higashitani A. Mitochondrial acid 5 attenuates age-related neuromuscular dysfunction associated with mitochondrial Ca²⁺ overload in *Caenorhabditis elegans*. *NPJ Aging.* 2023, 9(1):20. doi: 10.1038/s41514-023-00116-2.
36. Gaffney CJ. et al. Greater loss of mitochondrial function with ageing is associated with earlier onset of sarcopenia in *C. elegans*. *Aging* 2018, 10: 3382-3396. doi: 10.18632/aging.101654.
37. Sudevan S. et al. Mitochondrial dysfunction causes Ca²⁺ overload and ECM degradation-mediated muscle damage in *C. elegans*. *FASEB J.* 2019 33(8):9540-9550. doi: 10.1096/fj.201802298R.
38. Higashitani A. et al. Increased mitochondrial Ca²⁺ contributes to health decline with age and Duchene muscular dystrophy in *C. elegans*. *FASEB J.* 2023, 37(4):e22851. doi: 10.1096/fj.202201489RR.
39. Li W, Feng Z, Sternberg PW, Xu XZ. A *C. elegans* stretch receptor neuron revealed by a mechanosensitive TRP channel homologue. *Nature* 2006, 440(7084):684-7. doi: 10.1038/nature04538.
40. Kang L, Gao J, Schafer WR, Xie Z, Xu XZ. *C. elegans* TRP family protein TRP-4 is a pore-forming subunit of a native mechanotransduction channel. *Neuron* 2010, 67(3):381-91. doi: 10.1016/j.neuron.2010.06.032.
41. Nagashima T, Oami E, Kutsuna N, Ishiura S, Suo S. Dopamine regulates body size in *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol.* 2016, 412(1):128-138. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.02.021.
42. Krieg M, Pidde A, Das R. Mechanosensitive body-brain interactions in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Opin Neurobiol.* 2022 75:102574. doi: 10.1016/j.conb.2022.102574.
43. Pollard AK. et al. Molecular Muscle Experiment: Hardware and Operational Lessons for Future Astrobiology Space Experiments. *Astrobiology.* 2020 Aug;20(8):935-943. doi: 10.1089/ast.2019.2181.
44. Sanyal S. et al. Dopamine modulates the plasticity of mechanosensory responses in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO J.* 2004 23(2):473-82. doi: 10.1038/sj.emboj.7600057.
45. Yao C. et al. LRRK2-mediated neurodegeneration and dysfunction of dopaminergic neurons in a *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2010 40(1):73-81. doi: 10.1016/j.nbd.2010.04.002.
46. Roberts AF, Gumienny TL, Gleason RJ, Wang H, Padgett RW. Regulation of genes affecting body size and innate immunity by the DBL-1/BMP-like pathway in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Dev Biol.* 2010 10:61. doi: 10.1186/1471-213X-10-61.
47. Liang J, Yu L, Yin J, Savage-Dunn C. Transcriptional repressor and activator activities of SMA-9 contribute differentially to BMP-related signaling outputs. *Dev Biol.* 2007 305(2):714-25. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.02.038.
48. Serra ND, Darwin CB, Sundaram MV. *Caenorhabditis elegans* Hedgehog-related proteins are tissue- and substructure-specific components of the cuticle and precuticle. *Genetics.* 2024 227(4):iyae081. doi: 10.1093/genetics/iyae081.
49. Sundaram MV, Pujol N. The *Caenorhabditis elegans* cuticle and precuticle: a model for studying dynamic apical extracellular matrices in vivo. *Genetics.* 2024 227(4):iyae072. doi: 10.1093/genetics/iyae072.
50. Yee C. et al. An activity-regulated transcriptional program directly drives synaptogenesis. *Nat Neurosci.* 2024 27(9):1695-1707. doi: 10.1038/s41593-024-01728-x.
51. Teuscher AC. et al. Longevity interventions modulate mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis in *C. elegans*. *Nat Commun.* 2024 15(1):276. doi: 10.1038/s41467-023-44409-2.
52. Tavernarakis N, Driscoll M. Molecular modeling of mechanotransduction in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:659-89. doi: 10.1146/annurev.physiol.59.1.659.
53. García-Añoveros J, García JA, Liu JD, Corey DP. The nematode degenerin UNC-105 forms ion channels that are activated by degeneration- or hypercontraction-causing mutations. *Neuron.* 1998 20(6):1231-41. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80503-6.
54. Liu J, Schrank B, Waterston RH. Interaction between a putative mechanosensory membrane channel and a collagen. *Science.* 1996 273(5273):361-4. doi: 10.1126/science.273.5273.361
55. Rahman M. et al. NemaFlex: A microfluidics-based technology for standardized measurement of muscular strength of *C. elegans*. *Lab Chip.* 2018, 18(15):2187–2201. doi: 10.1039/c8lc00103k.
56. Goodman MB. Mechanosensation. 2006 Jan 6. In: *WormBook: The Online Review of C. elegans Biology* [Internet]. Pasadena (CA): WormBook; 2005-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19654/>

57. O'Hagan, R., Chalfie, M. & Goodman, M. The MEC-4 DEG/ENaC channel of *Caenorhabditis elegans* touch receptor neurons transduces mechanical signals. *Nat Neurosci* 2005, 8:43–50. <https://doi.org/10.1038/nn1362>
58. Syntichaki P, Tavernarakis N. Genetic models of mechanotransduction: the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Physiol Rev*. 2004, 84(4):1097-153. doi: 10.1152/physrev.00043.2003.
59. Li W, Kang L, Piggott BJ, Feng Z, Xu XZ. The neural circuits and sensory channels mediating harsh touch sensation in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun*. 2011;2:315. doi: 10.1038/ncomms1308.
60. Rose JK, Sangha S, Rai S, Norman KR, Rankin CH. Decreased sensory stimulation reduces behavioral responding, retards development, and alters neuronal connectivity in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci*. 2005, 25(31):7159-68. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1833-05.2005.
61. Driscoll M, Chalfie M. The *mec-4* gene is a member of a family of *Caenorhabditis elegans* genes that can mutate to induce neuronal degeneration. *Nature*. 1991 349(6310):588-93. doi: 10.1038/349588a0.
62. Hong K, Mano I, Driscoll M. In vivo structure-function analyses of *Caenorhabditis elegans* MEC-4, a candidate mechanosensory ion channel subunit. *J Neurosci*. 2000 20(7):2575-88. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-07-02575.2000.
63. Walker SC. et al. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *Neuropeptides*. 2017 64: 27-38.
64. Elias LJ. et al. Touch neurons underlying dopaminergic pleasurable touch and sexual receptivity. *Cell*. 2023 186(3):577-590.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.034.
65. Corniani G, Saal HP. Tactile innervation densities across the whole body. *J Neurophysiol*. 2020, 124(4):1229-1240. doi: 10.1152/jn.00313.2020.
66. Shiba D. et al. Development of new experimental platform 'MARS'-Multiple Artificial-gravity Research System-to elucidate the impacts of micro/partial gravity on mice. *Sci Rep*. 2017, 7(1):10837. doi: 10.1038/s41598-017-10998-4.
67. Moberg KU, Handlin L, Petersson M. Neuroendocrine mechanisms involved in the physiological effects caused by skin-to-skin contact - With a particular focus on the oxytocinergic system. *Infant Behav Dev*. 2020, 61:101482. doi: 10.1016/j.infbeh.2020.101482.
68. Li Q, Zhao W, Kendrick KM. Affective touch in the context of development, oxytocin signaling, and autism. *Front Psychol*. 2022, 23;13:967791. doi: 10.3389/fpsyg.2022.967791.
69. Walker SC, Trotter PD, Swaney WT, Marshall A, Mcglone FP. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *Neuropeptides*. 2017, 64:27-38. doi: 10.1016/j.npep.2017.01.001.
70. Grieb ZA, Lonstein JS. Oxytocin interactions with central dopamine and serotonin systems regulate different components of motherhood. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2022, 377(1858):20210062. doi: 10.1098/rstb.2021.0062.
71. Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, Palmeira CM, Ross JM, Sinclair DA. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Rev Endocrinol*. 2022, 18(4):243-258. doi: 10.1038/s41574-021-00626-7.
72. Scott A. et al. *Caenorhabditis elegans* in microgravity: An omics perspective. *iScience*. 2023 26(7):107189. doi: 10.1016/j.isci.2023.107189.

[成果リスト]

学術論文

Kim BS, Alcantara AV Jr, Moon JH, [Higashitani A](#), Higashitani N, Etheridge T, Szewczyk NJ, Deane CS, Gaffney CJ, Higashibata A, Hashizume T, Yoon KH, Lee JI*. Comparative Analysis of Muscle Atrophy During Spaceflight, Nutritional Deficiency and Disuse in the Nematode *Caenorhabditis elegans*. Int J Mol Sci. 2023 Aug 10;24(16):12640. doi: 10.3390/ijms241612640.

[Higashitani A](#)*, Moon JH, Hwang JI, Higashitani N, Hashizume T, Abu AA, Oizumi K, Sazuka I, Hashizume Y, Umehara M, Alcantara AV Jr, Kim BS, Etheridge T, Szewczyk NJ, Abe T, Lee JI, Higashibata A. Lack of mechanical tactile stimulation under space microgravity alters nervous system and accelerates neuromuscular aging in *Caenorhabditis elegans* 投稿中

Alcantara AV Jr, Indong RA, Yoon KH, Kim BS, Hashizume T, Higashibata A, [Higashitani A](#), Szewczyk NJ, Etheridge T, Kim HS, Mitchell RJ, Lee JI*. MAPK/PMK-1 innate immune signaling protects the nematode *Caenorhabditis elegans* from bacterial infection in an animal host-pathogen model in space microgravity. 投稿中

学会発表

Genetic basis for alter virulence of *Enterobacter cloacae* in microgravity. Hyochan Jang, [Atsushi Higashitani](#), Jin I Lee, Robert Mitchell. [COSPAR 2024] (2024.7.13-21, Busan, Korea) Oral presentation (General)

Microgravity and aging's impact on synaptic activity in *Caenorhabditis elegans*. Jong-In Hwang, Alfred Jr. Alcantara, Je-Hyun Moon, Toko Hashizume, Akira Higashibata, [Atsushi Higashitani](#), Jin I Lee. [COSPAR 2024] (2024.7.13-21, Busan, Korea) Oral presentation (General)

Impact of Space Microgravity on *C. elegans* Immunity: Insights from *Enterobacter* Colonization and MAPK/PMK-1 Signaling. Alfred Jr. Alcantara, Ban-Seok Kim, Toko Hashizume, Akira Higashibata, [Atsushi Higashitani](#), Nathaniel Szewczyk, Timothy Etheridge, Robert Mitchell, Jin I Lee. [COSPAR 2024] (2024.7.13-21, Busan, Korea) Oral presentation (General)

Various Molecular Physiological Effects of Loss of Physical Contact in Space on *C. elegans*. [Atsushi Higashitani](#)*, International *C. elegans* Research Team ICE. [COSPAR 2024] (2024.7.13-21, Busan, Korea) Oral presentation (General)

The Importance of Contact Stimulation as Revealed by Space Experiments on *C. elegans*. [Atsushi Higashitani](#)*, *C. elegans* International Space Experiment Team ICE. [2024 KMS Fall Conference] (2024.10.28-29, Korea) Oral presentation (Invited)

線虫の宇宙実験からみえてきた接触刺激の大切さ. 東谷篤志*, 国際線虫宇宙実験チーム [第 38 回 日本宇宙生物科学会] (2024.9.20-22) 口頭(シンポジウム招待)

取材・報道等

NHK ヒューマニエンス 40 億年のたくらみ 宇宙体験 私たちの”次なる章 (チャプター)”がはじまる

2023 年 7 月 11 日 放送

NHK サイエンス zero 人類の未来を変える”ミラクル生物“線虫 驚異の能力と可能性

2023 年 10 月 22 日 放送

モデル生物を用いた宇宙フライトが及ぼす加齢への影響
—神経ネットワーク、筋、ミトコンドリアへの影響—

(Neural Integration System)

研究代表者：東谷篤志（東北大学）

総合評価

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)

本研究は、これまでの研究成果から生じた「宇宙環境において接触刺激の減少が神経筋機能へ負の影響を及ぼす」という独自仮説に基づき、宇宙環境に特有の触覚入力低下が生体機能に与える影響を検証することを研究目標とした。

ISS/きぼう環境を活用し、宇宙微小重力環境下で成長する線虫に対して、ビーズによる物理的な触覚刺激介入や遺伝子変異株を用い、その接触刺激が微小重力における変化の一部を回復させる効果を示した点は、本研究の独自性および学術的意義を高めるものである。

この独自の視点は、宇宙環境における脊椎動物や宇宙飛行士の神経変化・脳神経系のリスクの理解にも波及するものである。しかし、神経筋機能の低下は宇宙に限らずヒトに共通の課題であり、触覚刺激への介入が神経筋機能に及ぼす影響については更に慎重な検討が必要である。脊椎動物・ヒト研究への橋渡しについては、一定の考察が行われているものの、現段階では、関連性が十分に示唆されているとは言えない。今後、過去の脊椎動物・ヒト宇宙実験と比較、他の経路に関する考察、老化にどこまで適応できるのかなど、更なる考察・議論を深めることで、本研究の成果は大きくアピールできるものとなる。

研究成果の論文化を進めて頂くとともに、脊椎動物・ヒトへの応用について研究を発展させていくことを期待する。
(成果報告書の誤記、体裁について修正した上で公表すること。)

2026年3月16日

きぼう利用テーマ選考評価委員会(生命医科学)

きぼう利用テーマ

「モデル生物を用いた宇宙フライトが及ぼす加齢への影響(Neural Integration System)」

研究成果概要書

研究代表者；東谷 篤志（東北大学大学院生命科学研究所）

2025年12月

この研究は、宇宙の微小重力（ μG ）が線虫 *Caenorhabditis elegans* の神経筋の発達、機能、および老化に与える影響を調査し、宇宙飛行中の神経筋の健全性を維持するうえでメカニカルな触覚刺激が重要な要因になることを示した。国際宇宙ステーション（ISS）上で実施された Neuronal Integrated System（NIS）宇宙実験では、*C. elegans* を μG 環境下で、プラスチックビーズによる物理的刺激の有無を設定し、地上および人工 1G 環境の対照群と比較した。 μG で飼育した線虫は、運動、シナプスシグナル伝達、クチクラ（表皮）発達、ドーパミン応答、細胞外マトリックスの構造化に関わる遺伝子の発現が著しく低下し、表現型として、 μG 線虫の体長低下、運動能力の低下、シナプス小胞の変化が観察された。さらに体長やクチクラ形態を制御する BMP/TGF- β DBL-1 シグナル経路や hedgehog 様 Wnt 遺伝子ファミリーも μG 下で顕著に抑制され、一方で、ビーズによる物理刺激を介入することで、これら遺伝子発現の一部が回復し、体長も改善され、触覚入力による障害を緩和することを明らかにした。

シナプスレベルでは、 μG により順行性シナプス間伝達に関わる遺伝子群、さらにシナプス小胞の輸送やエキソサイトーシスに関与する *syd-2*、*unc-104*、*unc-10*、*unc-13* などの遺伝子発現が低下した。また、シナプスマーカー SNB-1::GFP の画像化により、 μG で成長した線虫の神経環（ヒトの脳にあたる）に GFP シグナルが蓄積していることが明らかになり、シナプス小胞からの神経伝達の障害が実際に観察できた。これらのシナプス障害は、ビーズ添加の刺激介入によって遺伝子発現ならびにシナプス小胞の蓄積が改善することも示された。

μG 下での老化は、神経筋の衰退をさらに悪化させた。10日齢老化成虫（D10）のトランスクリプトーム解析では、1G 対照と比べてコラーゲンやクチクラ関連遺伝子の発現低下が、一方で、神経変性に関与する tau-tubulin kinase（TTBK）や protein tyrosine phosphatases（PTPs）関連遺伝子の発現増加が観察された。細胞・組織の形態観察では、軸索障害、運動ニューロンの損傷、体壁筋におけるミトコンドリアの断片化・膨化・ Ca^{2+} 蓄積など、神経筋の老化現象が μG 下で亢進することが明らかになった。また、ビーズによる刺激の介入は、これら老化に伴う神経筋の劣化を有意に抑制することも確認された。

宇宙 μG によりメカノ受容が不調となる仕組みを調べるために、線虫の主要な機械受容体が欠損した変異体も本 NIS 宇宙実験に供した。穏やかな触覚感知に関与する DEG/ENaC チャンネルの 1 つ *mec-4*（*u253*）欠損変異体は、 μG による体長低下や細胞外マトリックス遺伝子の発現低下がみられず、すなわち、MEC-4 が μG 下での成長制御に不可欠な触覚入力を主に感受する役割を担うことが強く示唆された。一方、強い刺激のメカノ受容に関与する *trp-4* 変異体は、 μG 下で依然として体長低下を示した。また、ビーズは、野生型および *mec-4* 変異体の両方でシナプスシグナル伝達や運動に関する遺伝子発現を部分的に回復させましたが、*mec-4* 変異体ではコラーゲン遺伝子の発現回復には至らず、MEC-4 は主に触覚刺激による体の成長に関わる応答に重要な役割を持つこと、ビーズの介入による刺激の付加は、

MEC-4 以外のメカノ受容体の関与も示唆された。

さらに、地上 1G 条件での *mec-4* 欠損変異体の加齢変化を調べた。その結果、オートファジー関連遺伝子群の発現増加、ミトコンドリアの変性、運動ニューロン軸索の損傷などが早期に生じ、野生型線虫が μG で亢進した表現型と類似した神経筋老化の亢進の特徴を示した。カルシウムイメージングでは、*mec-4* 変異体では弱い触覚刺激による筋細胞質の Ca^{2+} トランジェントが見られず、MEC-4 が筋細胞への機械受容シグナル伝達にも寄与していることが明らかになった。

本研究は、 μG 環境下での機械的刺激の喪失が神経統合、シナプス機能、細胞外マトリックスの維持を阻害し、*C. elegans* の運動障害、発達異常、老化促進をもたらすことを示した。また、ビーズによる物理的刺激の介入が、これらの μG 影響を部分的に回復させることから、宇宙で成長し生体恒常性を維持するためには、機械的な触覚刺激の介入が重要であることが浮き彫りにできた。この知見は、長期宇宙ミッションにおける神経筋の健康リスク緩和の対策として、触覚へのメカノ刺激の介入が有効な手段となる可能性を示し、今後のヒト宇宙長期滞在や地上での老化対策への応用も期待される。さらに、乳児の発達過程において、カンガルーケアや乳児マッサージは、無髄 C 触覚線維および有髄 A β 線維の活性化を通じて成長因子・オキシトシン・オピオイド・ドーパミンの分泌を促し、乳児の神経学的ならびに行動的な発達に寄与することが近年報告されており、今回の宇宙 μG 環境で育った線虫の結果と良く一致する。以上のことから、荷重軽減や体液シフトなどのこれまで知られていた問題への対策に加え、触覚刺激の減少は、宇宙だけでなく地球上でも神経筋系の発達や生物全体の健康維持、老化に新たなリスクをもたらすことをここに提唱する。

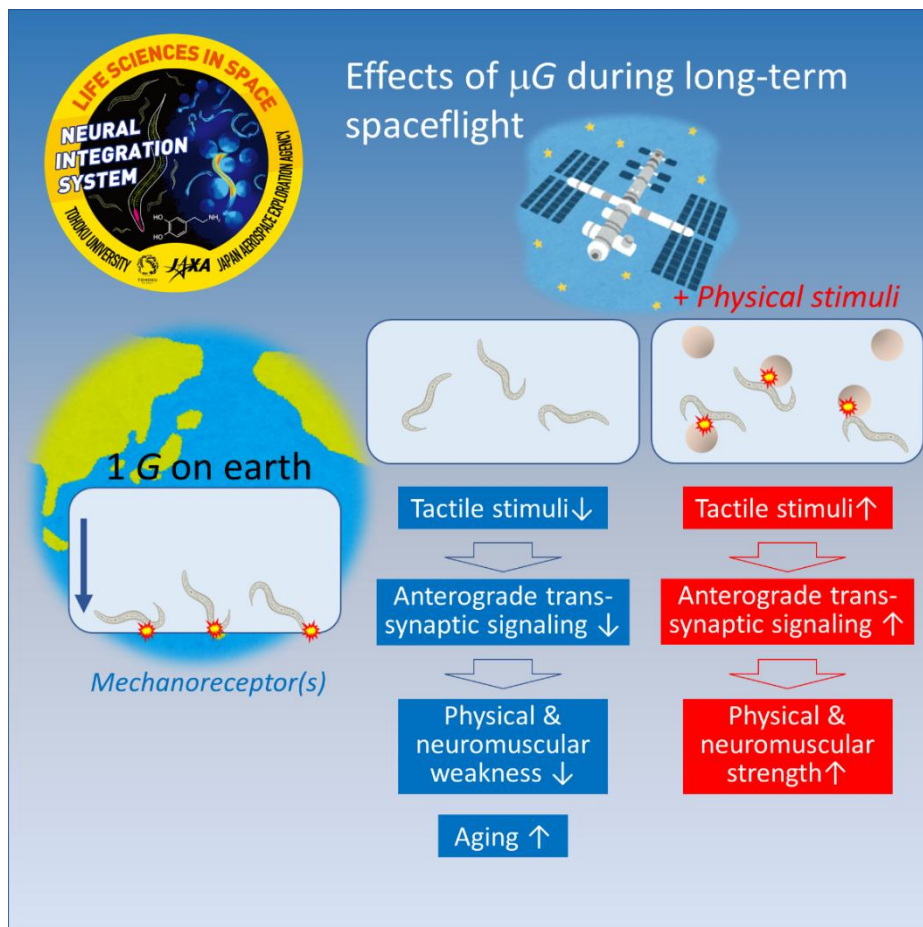


図 本 NIS 研究成果の概念図

Summary report of the ISS-Kibo utilization mission,
“Effect of space environment on aging of the model animal *C. elegans*
(Neural Integration System)”

Principal Investigator, Atsushi Higashitani (Graduate School of Life Sciences, Tohoku University)

Dec. 2025

This study investigated the effects of space microgravity (μ G) on neuromuscular development, function, and aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*, highlighting the critical role of mechanical tactile stimulation in maintaining neuromuscular integrity during spaceflight. Using the Neuronal Integrated System (NIS) space experiment aboard the International Space Station (ISS), researchers cultured *C. elegans* under μ G conditions, with and without physical stimulation via plastic beads, and compared them with 1G ground and artificial 1G space controls.

Worms grown in μ G exhibited significant downregulation of genes associated with locomotion, synaptic signaling, cuticle development, dopamine response, and extracellular matrix (ECM) organization. Phenotypically, μ G worms exhibited reduced body lengths, impaired motility, and altered synaptic vesicle dynamics. The BMP/TGF- β DBL-1 signaling pathway and hedgehog-like Warthog gene family, which regulate body size and cuticle morphology, were notably suppressed under μ G conditions. The addition of beads as physical stimuli partially restored gene expression and improved body length, indicating that tactile input mitigates μ G-induced deficits.

At the synaptic level, μ G reduced the expression of genes involved in anterograde trans-synaptic signaling and synaptic vesicle trafficking and exocytosis, including *syd-2*, *unc-104*, *unc-10*, and *unc-13*. Imaging of the synaptic marker SNB-1::GFP revealed accumulation of GFP signal in the neural ring of μ G-grown worms, reflecting impaired neurotransmission from synaptic vesicles. These synaptic defects were ameliorated by bead supplementation, which restored the gene expression and synaptic structure.

Aging under μ G conditions further exacerbated neuromuscular decline. Transcriptomic analysis of 10-day-old adults (D10) showed enhanced downregulation of collagen and cuticle-related genes compared to 1G controls, alongside increased expression of genes related to tau-tubulin kinase (TTBK) and protein tyrosine phosphatases (PTPs), which are implicated in neurodegeneration. Morphological analyses demonstrated increased axonal defects, bleb formation in motor neurons, and mitochondrial fragmentation, swelling, and Ca^{2+} accumulation in body wall muscles under μ G, all of which are indicative of accelerated aging. Bead supplementation significantly mitigated age-related neuromuscular deterioration.

To elucidate the mechanosensory contributions, we examined mutants deficient in key mechanoreceptors. The *mec-4* (*u253*) mutant, which lacks the DEG/ENaC channel involved in gentle touch sensation, did not exhibit μ G-induced body length reduction or downregulation of extracellular matrix genes, suggesting that MEC-4 mediates tactile input critical for growth regulation under μ G. Conversely, *trp-4* mutants, which are defective in harsh touch and proprioception, still showed body length reduction under μ G. Beads partially restored gene expression related to synaptic signaling and locomotion in both wild-type and *mec-4* mutants but failed to recover collagen gene expression in *mec-4* mutants,

reinforcing the role of MEC-4 in mechanotransduction of tactile stimuli, affecting body morphology.

Furthermore, *mec-4* mutants under terrestrial 1G conditions displayed accelerated neuromuscular aging signatures, including increased autophagy-related gene expression, mitochondrial degeneration, and motor neuron axonal damage, paralleling μ G-induced aging phenotypes. Calcium imaging revealed that *mec-4* mutants lacked muscle cytoplasmic Ca^{2+} transients in response to weak tactile stimulation, underscoring MEC-4's role in mechanosensory signaling in muscles.

The study concluded that the loss of mechanical stimulation in μ G environments disrupts neural integration, synaptic function, and extracellular matrix maintenance, leading to impaired locomotion, developmental defects, and accelerated neuromuscular aging in *C. elegans*. Providing physical stimuli through bead supplementation partially reversed these effects, highlighting the importance of tactile input. These findings suggest that restoring mechanical stimuli could be a viable countermeasure to mitigate neuromuscular health risks during long-term space missions, with implications extending to human spaceflight and aging studies. Therefore, we would like to propose that tactile stimulation and the associated mechanoreceptors play a crucial role in maintaining the overall health of living organisms in space. Furthermore, recent studies have shown that kangaroo care and infant massage promote the secretion of growth factors, oxytocin, opioids, and dopamine through the activation of unmyelinated C-tactile fibers and myelinated $A\beta$ fibers, contributing to the neurological and behavioral development of infants. This finding is consistent with the results of the *C. elegans* grown in the space μ G environment. Based on these findings, in addition to addressing previously known issues such as unloading and fluid shifts, the reduction in tactile stimulation poses new risks to the development of the neuromuscular system, the overall health, and aging of all organisms, not only in space but also on Earth.

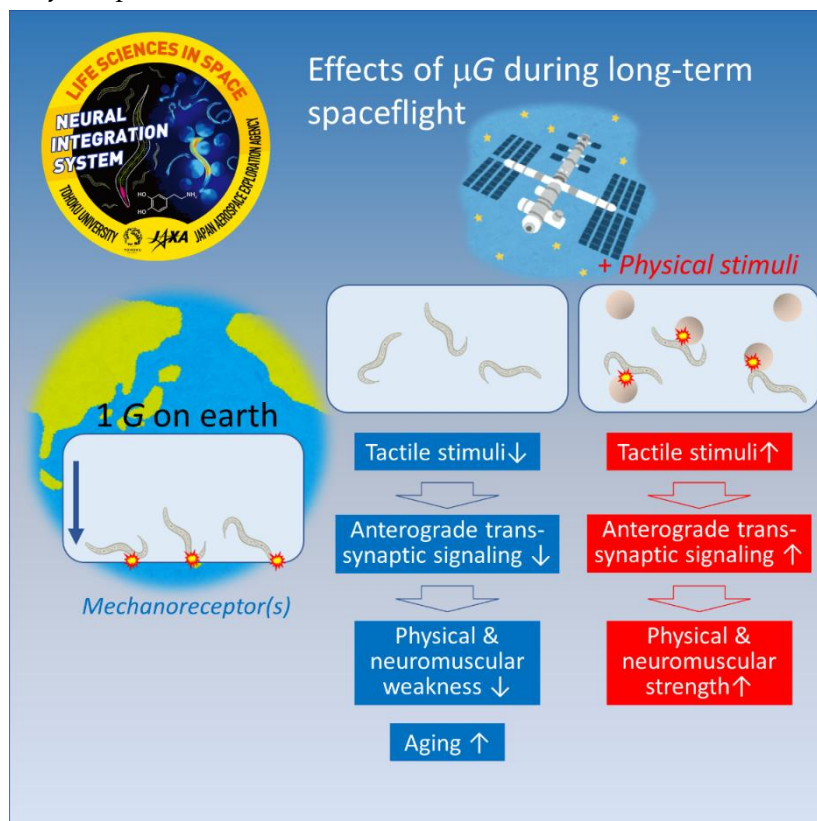


Figure: Conceptual diagram of this NIS research result

テーマ名：過冷却液体合金の分相と多重合金形成過程の解明
(Multi-shell sphere)

研究代表者：正木匡彦(芝浦工業大学)

総合評価

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)

本テーマは、国際宇宙ステーションに搭載された静電浮遊炉(ELF)を用いて、地上では困難であった、Fe-Cu合金の二液相分離と多重合金球形成過程の機構解明を目指したものである。

軌道上ELF実験により、Fe-Cu合金の溶融・凝固挙動データを精密に取得し、温度履歴と分相挙動の対応関係を初めて明確化した。Fe₄₀Cu₆₀で二重球、Fe₅₀Cu₅₀で三重球を確認し、相分離の組成依存性を明らかにした。また、分相過程をフェーズフィールド+格子ボルツマン法でシミュレーションし、多重球形成に関する仮説を提唱した。これにより、Fe-Cu系の非平衡分離メカニズムの解明が進み、今後の微小重力実験や高効率蓄熱材料開発に重要な基礎データが得られた点は、高く評価できる。

今後、鉄の分相に関する酸素分圧の影響について理解を深め、蓄熱材料研究への足掛かりとすることを期待する。また、複数層の多重球形成についても更なる検証を期待したい。すなわち、実験条件の定量化、凝固挙動の詳細解析、状態図との対応を進め、成果を公表することが望まれる。

2025年12月24日

きぼう利用テーマ選考評価委員会(物質・物理科学)

きぼう利用テーマ

「過冷却液体合金の分相と多重合金形成課程の解明 (Multi-shell sphere)」

研究成果概要書

研究代表者； 正木匡彦（芝浦工業大学）

2025年10月

1. 背景と目的

Fe-Cu 合金は包晶型二元系であり、液相状態で過冷却されると鉄濃度の高い液体と銅濃度の高い液体に分離する（二液相分離）性質をもつ。急冷や微小重力環境下では、相分離した両相が球状に集合し、コアシェル構造（中心と外殻が異なる成分をもつ多重合金球）を自発的に形成することが知られている。この現象は潜熱蓄熱材料（サーマルストレージ）への応用が期待されるが、地上実験では温度勾配や重力、対流の影響により形成機構を明確にすることが困難であった。本研究では、国際宇宙ステーション搭載の静電浮遊炉（ELF）を用いて、直径約 2 mm の Fe-Cu 合金を容器を使わずに熔融・冷却し、微小重力下における二液相分離と多重合金球形成過程の実態解明を目的とした。実験結果から非平衡状態での相分離挙動を理解するとともに、小島らの実験テーマに対してサーマルストレージ材料の高性能化に寄与する情報を提供する。

2. 実験方法

研究対象は Fe-Cu 系の 5 組成（ $\text{Fe}_{70}\text{Cu}_{30}$ ～ $\text{Fe}_{30}\text{Cu}_{70}$ 、10 at% 刻み）とした。ガスジェット浮遊法で得られた地上予備実験データを基に、ELF 実験では 50 K/s 程度の冷却速度で温度変化を記録した。実験シーケンスは加熱→放冷のみで構成し、温度は放射温度計、体積は UV 画像で同時測定した。試料は高純度の Fe と Cu をグローブボックス内でレーザー熔融・合金化し、真球に近い形状を選抜した。軌道上で熔融凝固実験を行い、帰還後に EPMA で 50 μm 間隔の断面組成マッピングを実施した。解析では、各相の組成分布と凝固組織を Fe-Cu 状態図に照らして評価した。

3. 結果

(1) 温度履歴と分相挙動

すべての組成で、冷却時に Fe 高濃度相の凝固に伴う複数回のリカレッセンス（再発熱）が観察された。 $\text{Fe}_{40}\text{Cu}_{60}$ では二重球、 $\text{Fe}_{50}\text{Cu}_{50}$ では三重球が形成され、臨界組成（ $\text{Fe} \approx 55 \text{ at}\%$ Cu）近傍で多重球が生成することを確認した。Fe 濃度が高い／低い組成では単一相または微細分離構造を示した。

(2) 組成と組織の特徴

EPMA 結果では、すべての試料で Fe 高濃度相の Fe モル分率が約 0.8、Cu 高濃度相の Cu モル分率も約 0.8 であり、分離した液相の組成がほぼ一定であった。外層や表面近傍には薄

い酸化鉄層が存在し、内部には Fe デンドライトが形成された。Fe₅₀Cu₅₀試料では明瞭な三重構造 (Fe-rich/Cu-rich/Fe-rich) が観察された。

(3) 状態図との対応

正則溶液モデルで再計算した状態図によると、バイノーダル線 (液体二相分離線) 付近で多重球が形成され、臨界組成から離れると微細球状相が生じた。これにより、多重合金球の形成は過冷却液体でのスピノーダル分解を経た結果であることが示唆された。

4. 理論解析とシミュレーション

(1) スピノーダル分解モデル

過冷却液体での自発的分離は Kahn–Hilliard 方程式で表され、特定波長の濃度ゆらぎが指数関数的に増幅することを数式的に示した。フェーズフィールド法による数値解析では、Fe–Cu 組成 0.5 付近で濃度ゆらぎが発達し、少数相が球状に集合する様子を再現した。

(2) 温度勾配を考慮した相分離の解析

実際の試料では表面から中心に温度勾配が存在するため、格子ボルツマン法 (LBM) とフェーズフィールド法を組み合わせ、相分離をシミュレーションした。2次元モデルで温度勾配を与えると、冷却方向に沿って帯状の濃度変動が発達し、最終的に長周期の層状構造 (多重球の前駆状態) が形成されることを確認した。

(3) 仮説の提唱

実験結果およびシミュレーションから、仮説として「温度勾配下のスピノーダル分解では長周期の濃度変動が生じ、球状試料では擾乱がなければ多重層構造が必ず形成される。」ことを提唱した。また、地上では対流・重力擾乱により多重層は破壊され、二重・三重球として観察されるが、微小重力下ではより多層 (五重以上) の合金球形成が可能と推測される。

5. 結論と成果

ELF 実験により Fe–Cu 合金の溶融・凝固挙動を精密に取得し、温度履歴と分相挙動の対応関係を初めて明確化した (Minimum Success)。

Fe₄₀Cu₆₀で二重球、Fe₅₀Cu₅₀で三重球を確認し、組成と相分離臨界点の関係を定量的に示した (Full Success)。

温度勾配下スピノーダル分解による多重合金形成仮説を提唱し、フェーズフィールド+LBM シミュレーションで補足した (Extra Success の一部達成)。

これらにより、Fe–Cu 系の非平衡相分離メカニズムが初めて示され、今後の微小重力実験や高効率蓄熱材料開発に重要な基礎データが得られた。

Summary report of the ISS-Kibo utilization mission,
“Study of liquid-liquid phase separation of undercooled liquid metals and forming
process of multi shell sphere (Multi-shell Sphere)”

Principal Investigator, Tadahiko Masaki (Shibaura Institute of Technology)

Oct. 2025

1. Overview

Fe–Cu is a peritectic binary alloy that exhibits liquid–liquid phase separation when supercooled: an Fe-rich and a Cu-rich melt coexist. Under microgravity, these liquids can spontaneously form core–shell or multi-shell spheres. On Earth, temperature gradients, gravity, and Marangoni convection obscure the intrinsic mechanism. This study used the Electrostatic Levitation Furnace (ELF) aboard the ISS to clarify the formation process of multi-shell Fe–Cu spheres and to provide insight for thermal-storage material development.

2. Experimental Methods

Five compositions ($\text{Fe}_{70}\text{Cu}_{30}$ – $\text{Fe}_{30}\text{Cu}_{70}$) were prepared from high-purity metals and processed into 2 mm spheres by laser melting and gas-jet levitation. In orbit, samples were electrostatically levitated, melted up to 1200 °C, and freely cooled while recording temperature and position. After recovery, specimens were sectioned every 50 μm and analyzed by EPMA to map Fe–Cu distributions. Cooling curves were corrected using the Cu-rich solidification temperature.

3. Results

All compositions showed multiple exothermic peaks during cooling, corresponding to Fe-rich recalescence. Distinct multi-shell spheres appeared near the critical composition ($\approx\text{Fe-55 at\% Cu}$): $\text{Fe}_{40}\text{Cu}_{60}$: double-shell sphere $\text{Fe}_{50}\text{Cu}_{50}$: triple-shell sphere. EPMA mapping revealed alternating Fe-rich and Cu-rich layers; Fe-rich regions contained dendritic Fe and thin surface oxides. Both phases maintained nearly constant compositions (Fe or Cu ≈ 0.8 mol fraction). A regular-solution phase diagram reproduced these results, confirming that structures arose from liquid immiscibility rather than solid-state segregation.

4. Simulation and Mechanism

Using the Cahn–Hilliard and phase-field equations, spinodal decomposition was simulated. Coupled Lattice Boltzmann simulations including a temperature gradient

showed that concentration waves develop parallel to the cooling surface and evolve into periodic Fe/Cu layering.

Hypothesis:

“Temperature-gradient-driven spinodal decomposition in a quiescent spherical melt produces long-period composition modulations that transform into multiple concentric shells.”

Under gravity, such layered structures are disrupted by convection, explaining why terrestrial experiments yield mainly double or triple shells, whereas microgravity allows stable multi-layer formation.

5. Conclusions

- (1) ELF experiments successfully correlated thermal history and phase separation in Fe–Cu melts.
- (2) Double and triple shells were produced near the immiscibility critical point, linking composition to structure.
- (3) Simulations proposed a mechanism of temperature-gradient spinodal layering, partially verifying the multi-shell formation hypothesis.

These findings provide the first quantitative insight into nonequilibrium phase separation in metallic liquids under microgravity, guiding future latent-heat storage material design and advanced space experiments.

2025年度 ISS・きぼう利用ミッション科学成果評価結果

別紙6-2

テーマ名：タンパク質結晶の完全性を左右する不純物の結晶への分配係数と結晶成長機構との関係（Advanced Nano Step）

研究代表者：鈴木良尚（徳島大学）

総合評価

A：目標を十分に達成した（フルサクセス相当）

本テーマは、国際宇宙ステーションに搭載された溶液結晶化観察装置（SCOF）を活用して、不純物共存下でのタンパク質結晶成長過程における結晶品質劣化のメカニズム解明を目標としたものである。

タンパク質結晶のステップ成長その場観察と回収結晶の完全性評価に成功した。この結果、小さな不純物においても宇宙での結晶成長速度は遅くなり、結晶の完全性は悪くなることがわかった。この知見は先行実験（NanoStep）と一致する結果となった。一方、ターゲット分子と静電引力を持つ不純物においては、成長速度に変化は見出されなかったものの完全性は劣っていた。これにより、NanoStepで見出された宇宙での結晶成長速度が速くなる場合には結晶の完全性が高いとの結論が裏付けられた。

結晶成長速度を左右する分配係数（不純物の取り込まれやすさ）については宇宙実験サンプルの測定が叶わなかったが、地上実験で得られた分配係数の値は1よりも小さく、宇宙実験では不純物を取り込まれやすくなることがわかった。今後、宇宙利用の判断基準として、分配係数と結晶成長速度との関係についてさらなる検討をすすめ、タンパク質結晶成長の宇宙利用の発展に資することを期待する。

2025年12月24日

きぼう利用テーマ選考評価委員会（物質・物理科学）

きぼう利用テーマ

「タンパク質結晶の完全性を左右する不純物の結晶への分配係数
と結晶成長機構との関係 (Advanced Nano Step)」

研究成果概要書

研究代表者；鈴木良尚 (徳島大学)

2025年10月

1. 緒言

グルコースイソメラーゼ(GI)の結晶成長において、結晶表面におけるらせん成長丘の沿面成長速度(V_{lateral})におよぼす不純物タンパク質の影響を微小重力下および地上でその場観察によって測定し、比較考察する。特にGIよりも小さな不純物タンパク質である、ニワトリ卵白リゾチーム (HEWL) および、牛血漿ヘモグロビン (Hb) を共存させることによって、GI 結晶表面のらせん成長丘の V_{lateral} が抑制されるが、その詳細なふるまいを明らかにして、宇宙でタンパク質結晶を成長させることで、結晶の品質がどう変化するか、その因果関係を明らかにすることを目的とした。

2. 実験結果および成果

2-1. 軌道上実験の結果および成果

2-1-1. Cell#1 (2017 Jul. to Dec.) : pure GI as a reference

再成長せず失敗したが、核生成頻度および面成長速度の過飽和度依存性を測定し、論文にまとめた⁽¹⁾。

2-1-1. Cell#2 : pure GI as a reference

Cell #1 での失敗を踏まえて、HEPES-NaOH 緩衝溶液を用い、かつ長期保管試験の結果を踏まえて基本的に 20 °C で結晶の再成長に成功した(Fig. 1)⁽²⁾。矢印方向へのステップ前進速度 V_{step} の測定も成功した結果、99.9% 高精製 GI を使うと、地上と宇宙で成長速度に変化はないことが分かった (Fig. 2)。これは、99.9% まで精製すると、得られる結晶の品質は宇宙も地上も変わらないということを示唆する。

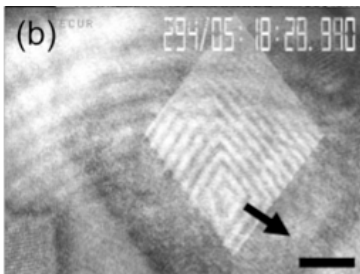


Fig. 1. GI 結晶{110}面上におけるスパイラル成長丘⁽²⁾。Cell#2 における ISS 内で、NanoStep 供試体で撮影した、二光束干渉像と透過顕微鏡像の重ね合わせ像。スケールバーは 200 μm 。

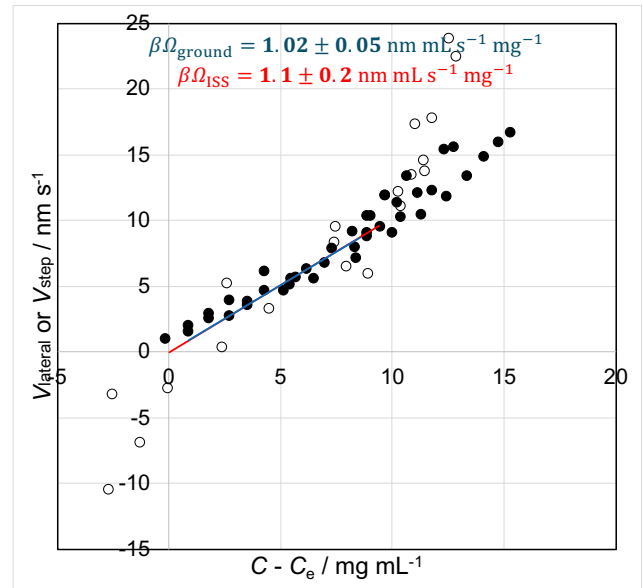


Fig. 2. GI 結晶{110}面上における $C - C_e$ に対するスパイラル成長丘におけるステップ前進速度 V_{step} (●) と沿面成長速度 V_{lateral} (○)⁽²⁾。

2-1-3, 4. Cell#4 & Cell#5 : GI+Hb & GI+HEWL

不純物共存下でステップ前進速度および沿面成長成長を測定した (Fig. 3, 4)。その結果、Hb については、宇宙の方が遅いという結果になり、予想通りであった。しかし、HEWL については宇宙も地上も変わらないという結果になった。これは、正負逆に帯電している GI と HEWL が会合している可能性を示唆している。

これは、正負逆に帯電している GI と HEWL が会合している可能性を示唆している。

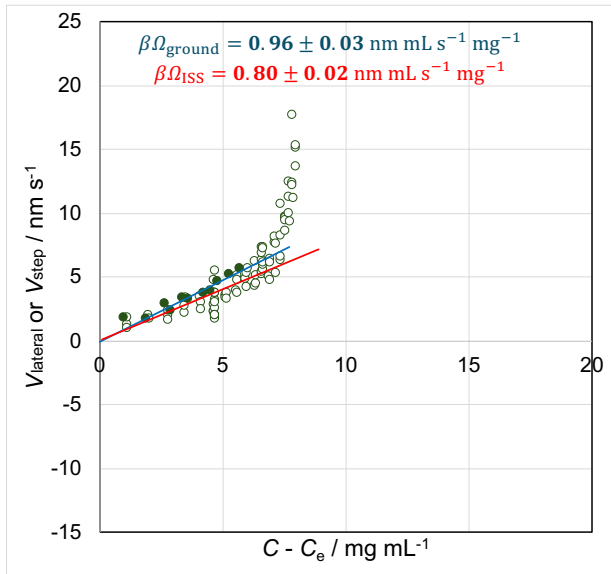


Fig. 3. Hb 共存下における、GI 結晶{110}面上におけるスパイラル成長丘の特定方位のステップ前進速度 V_{step} (●) と沿面成長速度 V_{lateral} (○)。

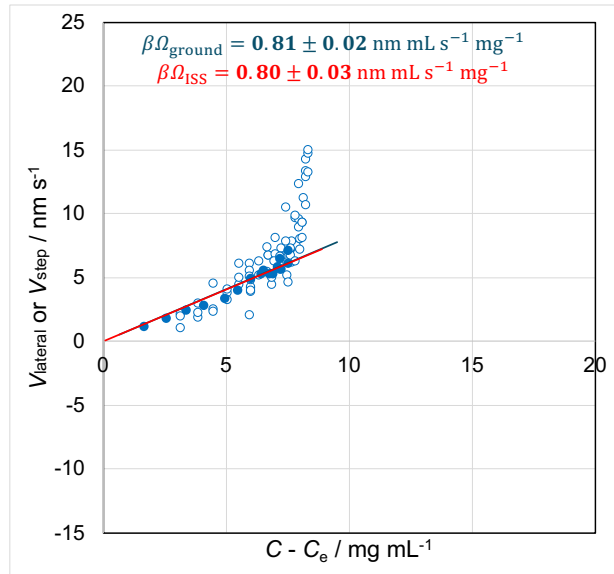


Fig. 4. HEWL 共存下における、GI 結晶{110}面上におけるスパイラル成長丘の特定方位のステップ前進速度 V_{step} (●) と沿面成長速度 V_{lateral} (○)。

2-2. 結晶品質評価および分配係数測定

トポグラフから得られるロッキングカーブの半値幅、振動写真から得られる mosaicity、共に宇宙で成長した結晶の方が品質が悪いという結果になった。

分配係数については、回収結晶では測定できなかったが、地上で成長した後すぐに測定した結果としては HEWL の分配係数は 0.4 程度となった。これは微小重力下で 1 に近く、すなわち増加することが報告されている。Hb の分配係数は現在測定中である。

3. 結言

きぼう利用テーマ「タンパク質結晶の完全性を左右する不純物の結晶への分配係数と結晶成長機構との関係 (Advanced Nano Step)」により、以下の成果が得られた。

- (1) 99.9% の高精製 GI 結晶では、地上での V_{step} と ISS での V_{lateral} に差異がなかった。
- (2) 不純物として Hen egg-white lysozyme (HEWL) を混合した状態での GI 結晶の V_{step} と V_{lateral} に変化はなかった。GI と HEWL の引力的な相互作用が原因と考えられる。
- (3) 不純物として Hemoglobin (Hb) を混合した状態での GI 結晶の V_{step} と V_{lateral} では、予想通り $V_{\text{step}} > V_{\text{lateral}}$ となった。
- (4) 回収結晶の Rocking curve, Mosaicity 共に、地上成長部分の品質が良いという傾向が見られた。
- (5) GI 結晶への HEWL の分配係数 K_{eff} は 0.4 程度であった。より大きく、GI と同様に負に荷電している Hb ではさらに小さい可能性が高い。 K_{eff} は $K_{\text{eff}} < 1$ の時は、微小重力下では 1 に近づくといわれているので、微小重力下で成長速度がより抑制される、すなわち界面により多く存在するという結果に合致すると考えられる。

[参考文献]

- (1) Yoshihisa Suzuki, et al. Crystals, 9, 2, 90-1-8, 2019.
- (2) Yoshihisa Suzuki, et al. Crystal Growth & Design, 22, 12, 7074-7078, 2022.

Summary report of the ISS-Kibo utilization mission,

“Relationship between the distribution coefficient of impurities affecting the perfection of protein crystals and the crystal growth mechanism” (Advanced Nano Step)

Principal Investigator : Yoshihisa Suzuki (Tokushima University)

Oct., 2025

1. Introduction

This study aims to measure and compare, through in situ observation under microgravity and terrestrial conditions, the effects of impurity proteins on the lateral growth rate (V_{lateral}) of spiral growth hillocks on the surface of glucose isomerase (GI) crystals. In particular, by coexisting smaller impurity proteins than GI—hen egg-white lysozyme (HEWL) and bovine serum hemoglobin (Hb)—we observe a suppression of V_{lateral} on GI crystal surfaces. The objective is to elucidate the detailed behavior of this phenomenon and clarify the causal relationship between protein crystal growth in space and resulting changes in crystal quality.

2. Results and Discussion

2-1. On-orbit experiments

2-1-1. Cell#1 (2017 Jul. to Dec.) : pure GI as a reference

Although regrowth on the seed crystal was indispensable but unsuccessful, we measured the supersaturation dependence of nucleation rates and normal growth rates, and compiled the findings into a research paper⁽¹⁾.

2-1-1. Cell#2 : pure GI as a reference

Based on the failure in Cell #1, we successfully achieved crystal regrowth at 20 °C using a HEPES-NaOH buffer solution, taking into account the results of long-term storage tests (Fig. 1)⁽²⁾. We also succeeded in measuring V_{lateral} in the direction indicated by the arrow in Fig. 1, and found that when using 99.9% highly purified GI, there was no difference in growth rate between ground and space conditions (Fig. 2). This suggests that when purified to 99.9%, the quality of the resulting crystals is equivalent in both terrestrial and space environments.

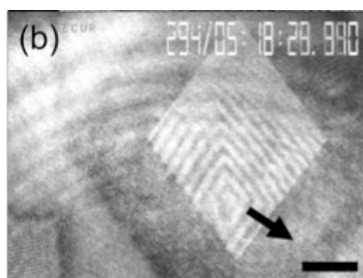


Fig. 1. Spiral growth hillocks on the $\{110\}$ face of GI crystals⁽²⁾. Composite image of two-beam interferometry and transmitted light microscopy captured onboard the ISS in Cell #2 using the NanoStep apparatus. Scale bar: 200 μm .

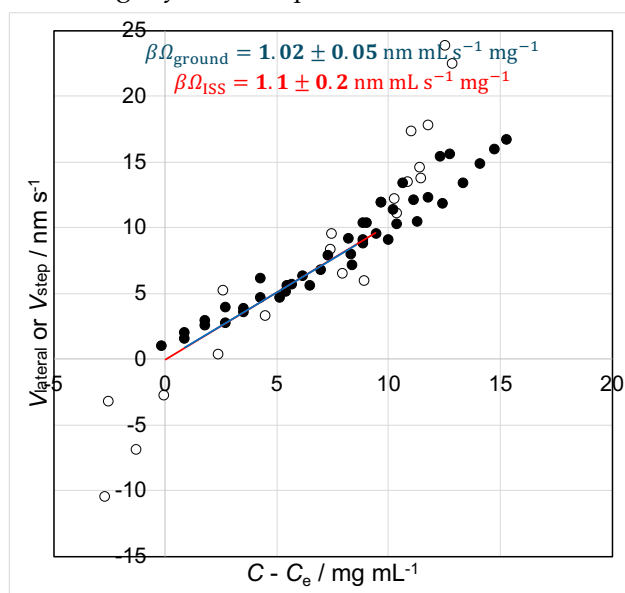


Fig. 2. Step velocity V_{step} (●) and lateral growth rate V_{lateral} (○) of spiral growth hillocks on the $\{110\}$ face of GI crystals as a function of $C - C_e$ ⁽²⁾. Here C : concentration of GI and C_e : solubility.

2-1-3, 4. Cell#4 & Cell#5 : GI+Hb & GI+HEWL

Step advancement rate and lateral growth rate were measured under coexistence with impurity proteins (Fig. 3, 4). As a result, for hemoglobin (Hb), the growth rate

in space was slower, which was consistent with expectations. However, for HEWL, the results showed no difference between space and ground conditions. This suggests a possible association between GI and HEWL, which carry opposite charges.

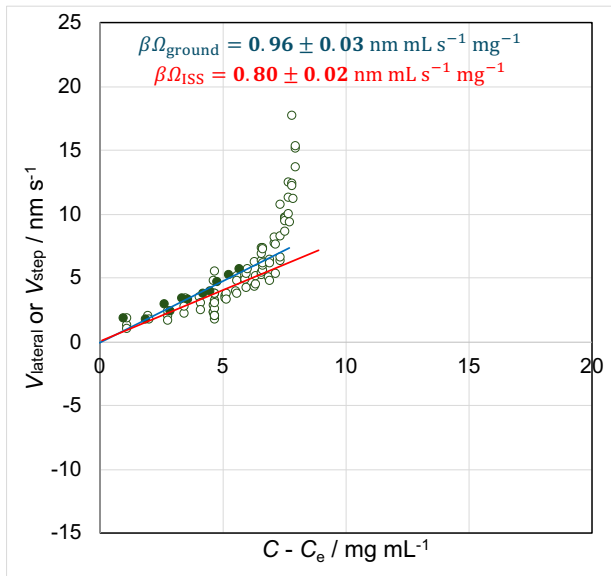


Fig. 3. Step velocity V_{step} (●) and lateral growth rate V_{lateral} (○) of spiral growth hillocks on the {110} face of GI crystals as a function of $C - C_e$ under coexistence with Hb,

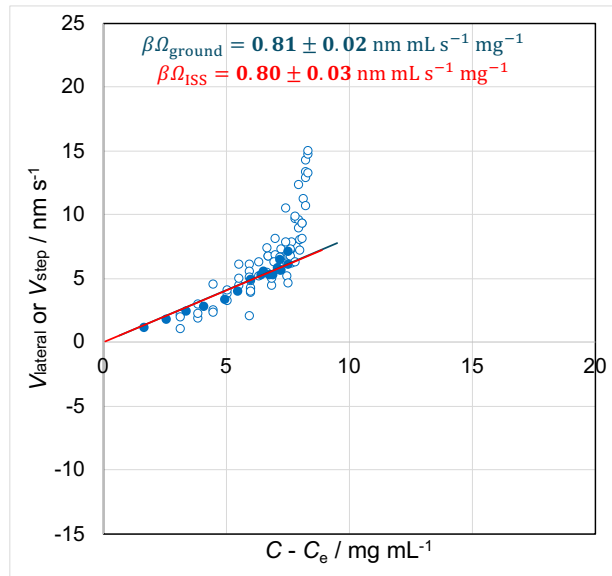


Fig. 4. Step velocity V_{step} (●) and lateral growth rate V_{lateral} (○) of spiral growth hillocks on the {110} face of GI crystals as a function of $C - C_e$ under coexistence with HEWL,

2-2. Crystal quality evaluation and distribution coefficient measurement

Both the full width at half maximum (FWHM) of rocking curves obtained from synchrotron X-ray topographs and the mosaicity derived from oscillation photographs indicated that crystals grown in space always exhibited lower quality. Although the distribution coefficient could not be measured from the retrieved crystals, measurements taken immediately after ground-based growth showed that the distribution coefficient of HEWL was approximately 0.4. It has been reported that this value increases under microgravity conditions, approaching 1. The distribution coefficient of Hb is currently under investigation.

3. Conclusions

Through the Kibo utilization theme, 'Relationship between the distribution coefficient of impurities affecting the perfection of protein crystals and the crystal growth mechanism (Advanced Nano Step),' the following results were obtained.

- (1) For highly purified GI crystals (99.9%), no difference was observed between V_{step} on Earth and V_{lateral} aboard the ISS.
- (2) When hen egg-white lysozyme (HEWL) was mixed as an impurity, no change was observed in the V_{step} and V_{lateral} of GI crystals. This would be due to attractive interactions between GI and HEWL.
- (3) When hemoglobin (Hb) was mixed as an impurity, the GI crystals exhibited the expected behavior of $V_{\text{step}} > V_{\text{lateral}}$.
- (4) Both the rocking curve and mosaicity of the retrieved crystals showed a tendency for higher quality in the ground-grown portions.
- (5) The distribution coefficient (K_{eff}) of HEWL into GI crystals was approximately 0.4. For Hb, which is larger and negatively charged like GI, K_{eff} is likely even lower. Since K_{eff} values below 1 are known to approach 1 under microgravity conditions, this aligns with the observation that growth rates are more suppressed in space, indicating a higher presence of impurities at the crystal interface.

Reference

- (1) Yoshihisa Suzuki, et al. Crystals, 9, 2, 90-1-8, 2019.
- (2) Yoshihisa Suzuki, et al. Crystal Growth & Design, 22, 12, 7074-7078, 2022.

2025年度 ISS・きぼう利用ミッション科学成果評価結果

テーマ名：熱エネルギー貯蔵材料開発に向けた非平衡溶融合金の熱物性計測
(Thermal storage)

研究代表者：小畠 秀和(同志社大学)

総合評価

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)

本テーマは、熱エネルギー貯蔵(Thermal Energy Storage, TES)技術の高度化に向け、熱エネルギーの高効率な蓄放熱実現のための材料設計指針を得ることを目的とし、準安定な2液相分離を示す合金に着目し、国際宇宙ステーション搭載静電浮遊炉(ELF)を用いて、地上では困難であった高精度な高温物性測定および凝固過程の評価を目指したものである。

軌道上実験により、TES材料として有望なAl-Si合金の密度、Fe-Cu合金の密度、表面張力、粘性係数の測定に成功した。帰還した試料の分析から、初期濃度と相分離組織の特性が蓄熱特性に影響を与えることが示された。その結果、フェーズフィールド法と熱流動解析を連成した数値シミュレーションにより、TES材料における液相分離現象を統合的に理解できる可能性が示された。

一方で、本研究はTES材料技術の確立という最終的な目標に向けた初期段階の実験である。次のステップに向けて以下の検討を期待する。

- ・TES材料技術開発の中での本研究の位置づけや最終的な技術ゴールの明確化。
- ・材料組織と蓄熱特性、機械的強度を関係づける基礎データの集積。
- ・高速度カメラを用いた表面観察と凝固後の内部組織の関連付け。
- ・地上実験によるAl-Si合金の物性取得および組織観察。
- ・得られたデータを用いたシミュレーション技術の高度化。

2026年3月11日

きぼう利用テーマ選考評価委員会(物質・物理科学)

きぼう利用テーマ
「熱エネルギー貯蔵材料開発に向けた非平衡溶融合金の熱物性計測
(Thermal Storage)」
研究成果概要書

研究代表者；小島 秀和（同志社大学）

2025年12月

再生可能エネルギーの大規模導入に向けて、熱エネルギー貯蔵（Thermal Energy Storage, TES）技術の高度化は重要な課題である。特に 1000 K を超える高温域においては、材料の熱物性データが限られており、熱エネルギーの高効率な蓄放熱を実現するための材料設計指針が十分に確立されていない。本研究では、準安定な 2 液相分離を示す金属合金に着目し、国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟に搭載された静電浮遊炉（ISS-ELF）を用いることで、対流や容器影響を排除した高精度な高温物性測定および凝固過程の評価を行った。

本研究の第一の目的は、TES 材料として有望な Fe-Cu 系合金を中心に、密度・表面張力・粘性といった基礎的な高温熱物性を高精度に取得することである。ISS-ELF を用いた非接触測定により、溶融状態における密度の温度依存性および組成依存性を明らかにし、既存文献値と良好に一致する結果を得た。また、表面張力および粘性についても、酸化を抑制した条件下で安定したデータ取得に成功し、地上実験では評価が困難であった高温域での信頼性の高い物性値を提示した。

さらに本研究では、これらの実験結果を基に、液相分離過程における組織形成挙動を理解するための数値シミュレーションを実施した。これにより、微小重力環境下で観測される相分離組織の特徴が、特に初期濃度とコア-シェル構造に対して影響を与える可

能性があることをしめした。本研究を通じて、シミュレーション結果と実験結果を比較することで過冷却時の液相分離プロセスをフェーズフィールド法と熱流動解析を連成して数理シミュレーションする技術を構築し、今後さまざまな検討に利用できる見通しを得た。

本研究の成果により、ISS-ELF を用いた微小重力環境下での高温物性測定と、数値シミュレーションによる組織形成解析を組み合わせることで、TES 材料における液相分離現象を統合的に理解できる可能性が示された。今後は、凝固過程におけるデンドライト組織形成や界面形状の発達にも着目し、界面張力や界面異方性が組織形成に及ぼす影響について検討を進める予定である。本研究は、高温 TES 材料の設計指針の確立に資する基盤的知見を提供するとともに、微小重力環境を活用した材料科学研究の新たな展開を示すものである。

Summary report of the ISS-Kibo utilization mission,
“Development of High-Temperature Thermal Energy Storage
Materials Using Metastable Liquid Phase Separation
(Thermal Storage)”

Principal Investigator : Hidekazu Kobatake

Faculty of Science and Engineering, Doshisha University

December 2025

The large-scale introduction of renewable energy requires significant advancements in thermal energy storage (Thermal Energy Storage, TES) technologies. In particular, for high-temperature applications exceeding 1000 K, the lack of reliable thermophysical property data has hindered the establishment of robust material design guidelines for efficient heat storage and release. In this study, we focused on metallic alloys exhibiting metastable liquid–liquid phase separation and conducted high-precision thermophysical property measurements and solidification-related evaluations using the Electrostatic Levitation Furnace (ISS-ELF) onboard the Japanese Experiment Module “Kibo” of the International Space Station. The containerless and microgravity environment enabled the elimination of convective effects and container interactions, allowing for accurate assessment of intrinsic material properties.

The primary objective of this study was to obtain fundamental high-temperature thermophysical properties—namely density, surface tension, and viscosity—of Fe–Cu-based alloys, which are considered promising candidates for TES applications. Using non-contact measurement techniques in ISS-ELF, the temperature and composition dependence of melt density was successfully determined, and the obtained values showed good agreement with existing literature data. In addition, stable measurements of surface tension and viscosity were achieved under oxidation-suppressed conditions, providing

reliable thermophysical data in high-temperature regimes that are difficult to access in conventional ground-based experiments.

Furthermore, based on the experimentally obtained thermophysical properties, numerical simulations were performed to investigate the microstructural evolution during liquid–liquid phase separation. The simulations revealed that characteristic features of phase-separated microstructures observed under microgravity conditions are closely related to initial alloy composition and the formation behavior of core–shell-type domain structures. By comparing simulation results with experimental observations, a computational framework was established in which the liquid phase separation process under undercooled conditions can be described using coupled phase-field modeling and thermo-fluid dynamic analysis. This framework provides a useful basis for systematic investigations of phase separation phenomena in high-temperature metallic systems.

The outcomes of this study demonstrate that combining high-temperature thermophysical property measurements under microgravity conditions with numerical simulations of microstructural evolution enables an integrated understanding of liquid–liquid phase separation phenomena in TES materials. Future work will focus on solidification processes following phase separation, including the development of dendritic microstructures and the evolution of interfacial morphology, with particular emphasis on quantifying the effects of interfacial tension and interfacial anisotropy on microstructure formation. The present study provides fundamental insights that contribute to the establishment of design guidelines for high-temperature TES materials and highlights new research opportunities enabled by microgravity-based materials science.

きぼう利用テーマ
「スペースデブリ・レーザーナッジのための推進力計測実験
(Laser Debris Removal)」
研究成果報告書
研究代表者; 森 浩一(大阪公立大学)
2025年12月

1. 緒言

積極的スペースデブリ削減 (Active Debris Reduction, ADR)は、宇宙開発における重要な課題である。¹⁾ 特に1-10cmの小型のデブリは地上から観測できないため、位置情報の記録や管理がされておらず、人工衛星は衝突を回避できない。このような小型デブリ対策用として、レーザーADRの検討が近年活発に進められている。例えば、戒崎らは、出力500kWの大出力パルスレーザー光を、軌道上から小型デブリに照射し、その表面を加熱・蒸発させ、蒸気ジェットの反作用としてアブレーション推力を得て、デブリを減速させる方法を提案している(図1)。²⁾ このようなレーザーADRの推力発生メカニズムとしては、レーザーアブレーション推力のみを想定するシナリオが一般的であるが、レーザー光を照射されたデブリには、レーザーアブレーション推力に加えて、光圧(=光子の運動量流束)が作用する。ただし、レーザーアブレーション推進の運動量結合係数(C_m)は、最大 10^{-5} N/W程度あるのに比して、光圧による C_m は、光速の逆数(= 3.3×10^{-9} N/W)の1から2倍(このファクターは物体面の光の反射率のみに依存し、1倍は光を完全に吸収する面の場合、2倍は光を完全垂直反射する面の場合)と小さい。レーザー光強度が十分に高く、アブレーション推力が十分に大きな場合、光圧は無視できるが、本研究のようにレーザー光強度が低い場合には、光圧による推力が、アブレーション推力と同程度以上の割合を占める場合もある。

さらに、レーザーADRのシナリオに関して、もう一つ注意すべきことは、宇宙空間を浮遊する1-10 cmの小型デブリ(主にアルミニウムが主成分と考えられている)に500kWのレーザー光を照射すれば、デブリは短時間のうちに溶融するということである。では、溶融したデブリにレーザーを照射するとき、どれくらいの推力が発生するのだろうか?これが本研究の出発点となる問いである。この問いに理論的に答えるには、少なくとも、レーザー加熱を受ける溶融デブリにおけるエネルギー保存式を解く必要がある。そのためには、溶融金属の物性値として、入射レーザー光に対する吸収率の波長・温度依存性、熱伝導率、分光放射率などの高温物性値が必要になる。しかし、アルミニウムのような汎用材料でも、我々の知る限り、そのような高温物性値は知られておらず、理論予測に先立つ実験データが必要である。そこで我々は、金属液滴に生じるレーザー推力を実験的に求める方法を模索している。

既報にて、地上用静電浮遊炉 (ESL: Electro-Static Levitator)を用いて、真空環境下で、溶融金属に生ずるレーザー推力計測法を提案した。^{3,4)} 直径約2mmの帯電した金属球の周囲

に高電圧を印加し、静電力によりこれを浮遊させる。この金属球にレーザー光(炭酸ガス CW レーザー、波長:10.6 μm , ビーム径 0.7 mm, 最大出力:100 W, パワー密度: $10^3 - 10^4 \text{ W/cm}^2$)を照射, 材料の融点以上に加熱し, 熔融状態の模擬スペースデブリを作る。熔融状態を維持する最小パワーのレーザー光を照射し続け, 熱平衡に達した液滴に対して, 照射するレーザーパワーをステップ的に増加し, このときに発生する推力の時間履歴を計測した。ESL は, 電極間電圧の PD(Proportional-Derivative)制御によって, 模擬デブリの位置を保持する仕組みになっている。レーザー光の照射によりその表面に推力が発生すると, 推力ベクトルとは反対方向に 0.1mm 程度変位し, 変位に比例した静電力が復元力として生じ, これが推力と釣り合っただけで静止する。既報では, 試料の変位から推力を求めた。この方法で, ジルコニウム(Zr), チタン(Ti), ステンレス鋼などの高融点金属の推力計測に成功したが, デブリの主成分であるアルミニウム(Al)のような低融点金属は, 重力下の ESL では浮遊すらできなかつた。ESL では, 重力下での浮遊に必要な帯電量を得る方法として, 浮遊前に試料を高温に加熱し熱電子放出によって帯電量を増加させるが, 低融点金属の場合には, 熱電子放出が有効になる温度に達する前に試料がホルダー上で融解し, ホルダーに固着してしまい浮遊させることができなかつた。

そこで, 国際宇宙ステーション(International Space Station, ISS)内に設置されている静電浮遊炉(ELF: Electrostatic Levitation Furnace)を用いて, Al 液滴へのレーザー推力計測を行うことにした。ただし, ESL では 1 - 10 μN 程度の推力が発生していたのに対し, 後述のように, 結果的に ELF で得られた推力は 10 - 100 nN 程度と 2 桁小さかつた。一方, 液滴の位置検出器の空間分解能は, ESL では 0.02 mm だったが, ELF では 0.1 mm と粗かつた。このため, 液滴の微小変位を検出できず, 既報と同様の方法ではレーザー推力を計測不能であった。

そこで, 位置検出器の空間分解能が粗くてもレーザー推力を測定可能な「フリードリフト(FD)法」を新たに考案した。その原理は単純で, 模擬デブリの位置を保持するための能動制御を一時的に切るだけである。このとき, 模擬デブリは, レーザー推力を受け, 等加速度直線運動をはじめ。模擬デブリの位置の時間履歴から, その加速度を求め, 既知の模擬デブリの質量をこれに乗ずればレーザー推力を求めることができる。ただし, 本研究のように, レーザー推力が非常に小さく, 「残留重力」と「オフセット電圧」による静電力と同程度になる場合には, 同時に試料の帯電量を計算する必要があり, 解析手順はかなり複雑になる。しかし, 推力が十分に大きければ, これら余分な要因を無視でき, 既報の方法に比べて, 精度よく簡単に推力を求めることができる。例えば, 急激な温度・帯電量の変化を伴う高強度パルスレーザー照射時の推力計測は, 既報の方法では計測できないが, FD 法は有望である。

本報告書では, FD 法による微小推力算出の複雑な手順を詳しく解説し, さらに, この方法を用いて求めた Al, Zr, Ti 液滴に生じるレーザー推力の計測結果を報告する。

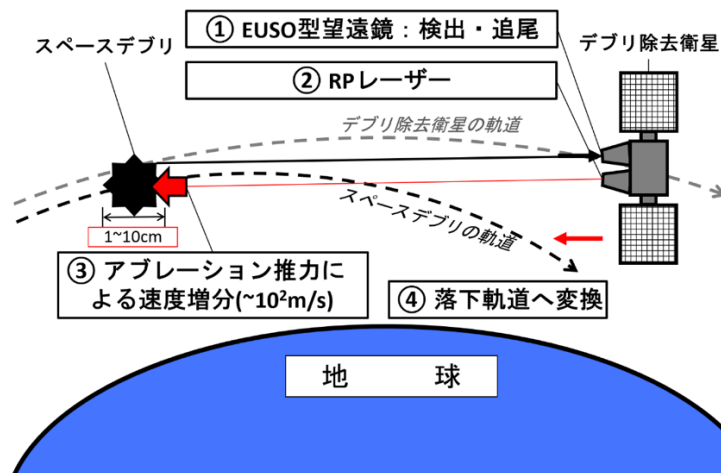


図 1. 高強度レーザーによるスペースデブリ除去技術。

2. 研究計画

2.1 研究目標

本実験の目的は、レーザー照射されたスペースデブリの推進力を測定することである。推進力の測定には、レーザー照射と試料の動きを観測する必要があり、正確な測定には、外力や擾乱を排除する必要がある。軌道上静電浮遊炉は、照射も試料位置の観測も可能であり、微小重力という外力が極めて小さい、実際のデブリ除去と同等の環境下で測定が行えるため、理想的なデータの取得が期待できる。一方で、宇宙実験は非常に限られた貴重な機会であるため、地上でも推進力の測定が可能であるか検証を進めた。検証には、浮遊が必須であり、軌道上と同じく、静電浮遊炉を利用して測定し、浮遊が容易な単成分金属の推進力のデータ取得を行った。しかしながら、本手法以外では、推進力を測定することは非常に困難であり、本データの妥当性を検証するすべがない。また、多くのデブリはアルミニウム Al や Al 合金で形成されており、地上の JAXA が保有する静電浮遊炉では、技術的にこれらの試料を浮遊させることが困難である。さらには、地上では重力があるため、これまで考え付かなかった重力に起因した現象が推進力に影響を与える可能性もあり得る。従ってこのような問題を解決するためにも、地上静電浮遊炉の実験だけでなく、軌道上静電浮遊炉の実験も必要である。

さらに本プロジェクトは、推進力の測定だけでなく、推力を発生させる因子やそのメカニズムの解明も目指す。これには、スペースデブリの主成分である Al や Al 合金だけでなく、いくつかのモデル材料を対象としてその推進力測定を、地上と軌道上両方の静電浮遊炉を併用して進めた。

微小重力下でレーザー照射中の模擬デブリの挙動・推力を解明することで、レーザーアブレーションを利用したスペースデブリの除去の実現性を検証することができる。また、高精度に推進力を測定することで、推進力の因子や発生メカニズムが明らかになり、より効率的なデブリ除去法の確立につながることを期待される。さらに、本実験は、ELF実験における試料の浮遊

安定化に貢献できる。レーザー推進力を見積もるには、レーザー照射時における試料挙動の解明が必要であり、これには、試料の運動モデルを確立する必要がある。高精度なモデルを確立することで、より浮遊を安定化するための制御パラメーターが得られ、本実験だけでなく、他の静電浮遊炉実験の成功率や効率を向上させ得ることが期待できる。

本研究のサクセスクライテリアは表1にまとめている。

表1. サクセスクライテリア。

サクセス	クライテリア	補足
Minimum Success	地上実験との差異を明確にし、軌道上実験で、レーザー照射時におけるアルミニウムの他1種類以上の試料の推進力を計測する。	【判断時期】試料回収後3か月以内 【設定根拠】レーザーによるデブリ除去の実現可否が判断できる。
Full Success	上記に加えて、下記のいずれかができること。 ・推進力と物性(X)との関係を明らかにする(X=蒸気圧,放射率,...等)。 ・レーザー照射時の試料の正確な運動モデルを確立する。	【判断時期】試料回収後1年 【設定根拠】推進力を生み出す一因を明らかにすることができる。さらに静電浮遊炉における試料の浮遊安定性を向上させること(安定浮遊のための適切な実験パラメーターが設定)ができる。
Extra Success	上記に加えて下記ができること。 ・実用化に向けて、省電力でより推進力を発生する方法を提案する。	【判断時期】試料回収後2年 【設定根拠】デブリ除去衛星の実用化に向けて大きく前進する。

2.2 体制

さらに、本テーマにおける研究チームと JAXA の役割分担を表2 に示す。表2 の分担に従い、JAXA 有人宇宙技術部門きぼう利用センターの支援を受けながら、それぞれの作業を実施した。JAXA の体制は、各フェーズにおいて適切に機能し、期待される役割を効果的に果たしたと評価される。具体的には、これまでの宇宙実験の知見や浮遊技術に基づき、試料組成の選択などの計画立案段階から、宇宙実験の実施、熱物性評価に至るまで、研究者チームを強力にサポートした。特に、宇宙実験という高度な技術力と精密な調整が求められる領域において、関係者一人一人が専門知識と経験を活かし、最適な成果を引き出すために献身的に取り組んだことが確認された。このような努力の積み重ねが、プロジェ

外の成功に直結し、JAXA 全体の組織力と実行力の高さを裏付ける結果となったと言える。

表2. 研究代表者とJAXA支援体制。

	研究代表者	JAXA
実験要求, 運用要求, 実験条件の検討, 策定	○	支援
実施計画の策定	支援	○
実験供試体の製作	支援	○
実験試料・供試体の 適合性・安全性の評価, 確 認	支援	○
地上実験実施	○	○
運用準備(手順書作成, 宇宙飛行士訓練など), 輸 送	支援	○
実験試料準備	○	支援
フライト実験実施	支援	○
飛行後解析	○	支援
成果発表	○	支援

研究代表者

氏名	所属・役職
森 浩一	大阪公立大学大学院工学研究科 教授

JAXA

氏名	所属・役職
伊藤 剛	研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 きぼう利用センター 技術領域主幹
織田 裕久	研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 きぼう利用センター 主任研究開発員
小山 千尋	研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 きぼう利用センター 研究開発員

UI支援

氏名	所属・役職
島岡 太郎	一般財団法人 日本宇宙フォーラム 宇宙利用事業部 部長

2.3 スケジュール

本テーマは、2019年度「きぼう」での静電浮遊炉を利用した材料研究テーマに応募し、2020年1月に選定された。その後、提案試料の適合性試験を行い、2021年9月におけるフライト実験準備移行審査を経て、フライト実験準備に進んだ。図2は、スケジュールを示したものである。フライト実験準備移行審査後の試料打ち上げ、実験後の試料の地上への帰還、研究代表者の帰還試料の受け取りについて、当初の計画通り実施された。

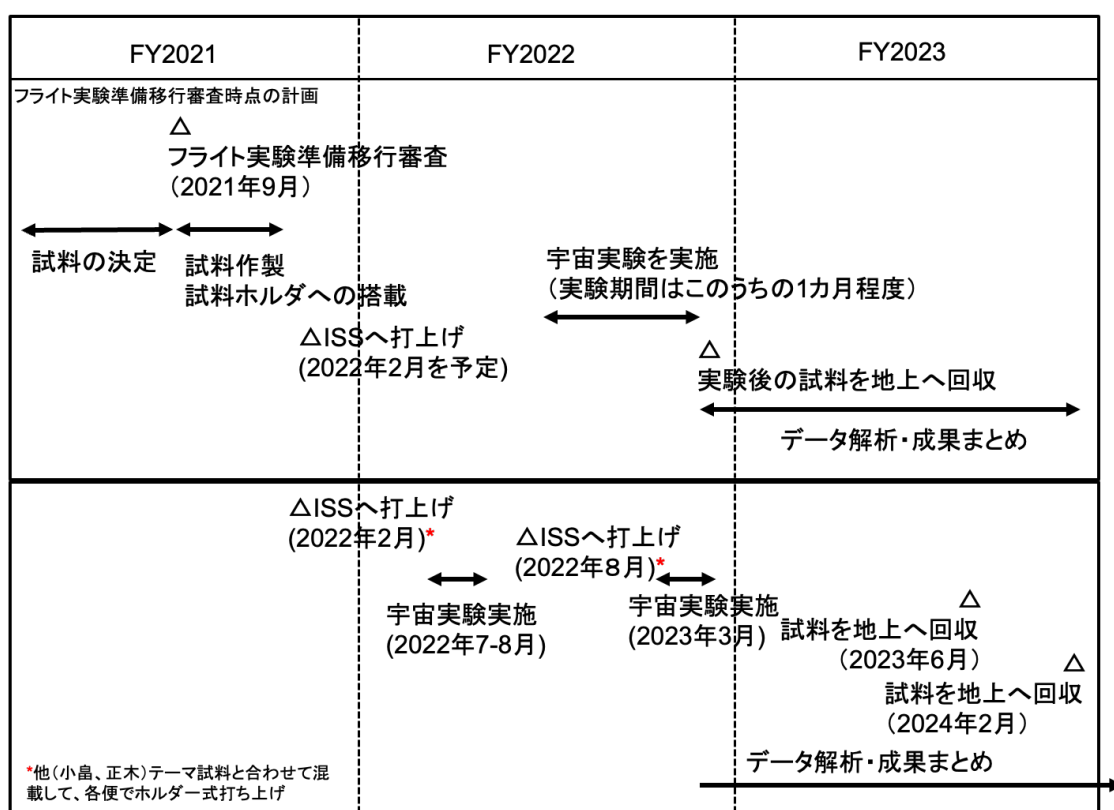


図2. スケジュール。

3. 実験準備・運用

3.1 実験準備

本テーマでは、まず、下記のような特別な「フリードリフト法」という実験方法を実現するために、ELF制御ソフトウェアの改修を行なった。さらに、テーマ採択後に提案試料についての適合性試験を行い、その適合性試験の結果を基に実験試料の選定を行った。実験準備は計画通り進捗し、フライト実験準備移行審査時の計画通りに実験準備は進んだ。

3.2 実験運用

実験には、ISSきぼう内の多目的実験ラック2 (MSPR2: Multi- Purpose Small Payload Rack 2) に設置されている静電浮遊炉 (ELF) を用いた。⁵⁻⁶⁾ 図3に概要図を示す。ELFは、互いに直交する三対の電極間に高電圧を印加することで、帯電した試料の三次元座標を制御する。ここで、対向する一対の電極の中心を通るように x, y, z 座標軸を定義し、座標軸の正側に位置する電極を +X電極, +Y電極, +Z電極と呼び、負側に位置する電極を、-X電極, -Y電極, -Z電極と呼ぶ。試料の座標検出には、2つの IVS (Intelligent Vision Sensor) を用いる。制御プロセッサで、検出された三次元座標と目標座標の差に基づいて x, y, z 各軸上の電極間電圧を決定し、高電圧アンプは、制御プロセッサから与えられた電極間電圧を印加し、静電力を発生させる。制御周波数は1 kHzである。試料浮遊の様子を図4, 5に示す。

制御用プロセッサから高電圧アンプに送られる指令値を以下、制御電圧と呼び、 x, y, z 方向の電圧をベクトル表記で $\mathbf{V}=(V_x, V_y, V_z)^T$ で表すことにする。高電圧アンプが電極間に印加する電圧には、制御電圧 \mathbf{V} (最大3 kV) に加えて、オフセット電圧 $\mathbf{V}_r=(V_{rx}, V_{ry}, V_{rz})^T$ (最大60 V) が乗り、試料には $\mathbf{V}+ \mathbf{V}_r$ が印可される。オフセット電圧に伴う電場ベクトルは、 $\mathbf{E}_r=(V_{rx}/d_x, V_{ry}/d_y, V_{rz}/d_z)^T$ となる。制御電圧 \mathbf{V} は、時系列データとして記録されるが、オフセット電圧 \mathbf{V}_r は試料を変更するたびに変わるため、別途推定する必要がある。

試料加熱用には、4本の半導体レーザー (波長: 980 nm, ビーム径: 0.4 mm, 最大出力: 40 W) が設置されており、それぞれ独立に出力可変である。既報のELSでは、炭酸ガスCWレーザー (波長: 10.6 μm) を用いていたので、レーザー光の波長が異なる点に注意されたい。試料の温度は、放射温度計 (IMPAC IGA140, 測定範囲: 300 - 3000 $^{\circ}\text{C}$) を用いて測定する。今回用いたELFは、電極間の異常放電を防ぐために実験チャンバー内に2気圧のアルゴン (Ar) ガスが充填されており、既報で用いたELSのように真空中での実験ではない点に注意が必要である。

3.3 試料に作用する力

ELFは、従来材料研究の分野で用いられているもので、推進工学の実験は前例がなく、試料に発生する力については、あまり注目されていなかった。本研究で初めて詳しく検討する。ELF内の試料には下記3種の力が作用する:

- ・ 電極間電圧 ($\mathbf{V}+ \mathbf{V}_r$) による静電力
- ・ 微小重力加速度 (\mathbf{G}_m) による力 (ISSの残留重力)
- ・ レーザー推力 ($\mathbf{F}_{\text{laser}}$) (レーザー照射時)

フリードリフト (FD) 法とは、基本的には $\mathbf{V} = 0$ として制御を切ることによって試料の等速直線運動を実現することで静電制御力とは独立に $\mathbf{F}_{\text{laser}}$ を求めようというものである。 $\mathbf{F}_{\text{laser}}$ が十分に大きい場合、微小重力加速度 \mathbf{G}_m による力と、オフセット電圧 \mathbf{V}_r による静電力は無視でき、試料変位の時間履歴から求める加速度と試料の質量の積として $\mathbf{F}_{\text{laser}}$ を直接的に求めることができる。しかし、今回の実験のように $\mathbf{F}_{\text{laser}}$ の大きさが \mathbf{G}_m と \mathbf{V}_r による力と同程度の場合、 $\mathbf{F}_{\text{laser}}, \mathbf{V}_r, \mathbf{G}_m$ を同

時に求める必要がある。幸運なことに、1セットの実験手順にかかる時間程度の数分間であれば \mathbf{G}_m は一定値とみなせ、 V_r は同一試料の実験を行っている間は一定値とみなせる。以下に、 F_{laser} 、 V_r 、 \mathbf{G}_m を同時に求めるための実験手順を説明する。

3.4 実験手順

以下の①-⑥の6段階の手順を踏むことで F_{laser} を求めることができる。

① 試料放出

試料を-Y電極の中心に付着させた状態から、y方向に電圧 V_{ye} を印加することで、試料を安定浮遊の目標位置である座標系の原点に飛ばす。このときの試料のy方向の等速直線運動の方程式は以下ようになる。

$$Q_1 \frac{V_{ye}}{d_y} = ma_{ye} \quad (1)$$

ここで、 m 、 d_y は既知である、試料を放出する際にかけている電圧 V_y は1.5 kV程度で、試料にかかる、微小重力 \mathbf{G}_m による力と、オフセット電圧 V_r による静電力の合力は、制御電圧による静電力の約1%程度と十分小さく無視した。よって V_{ye} も既知とみなせる。 a_{ye} は、IVSから得た試料のy座標の時間履歴に二次関数をフィッティングすることで求める。結果的に、初期投入時の試料の電荷 Q_1 が求まる。

② 加熱前FD

レーザーを照射せずに、常温状態の試料を安定浮遊させた状態からFDを開始する。

FDの手順を図5に示す。(1) 試料が安定浮遊している状態から、(2) $V = 0$ にして試料を等加速度運動させ、試料の変位の時系列データを取得する。図中の赤の矢印は、試料に作用する力の方向を示す。(3) 試料が、原点を中心とする半径2mmの球面を通過した瞬間に制御が再起動し、(4) 試料を安定浮遊状態に戻すようにプログラムされている。

加熱前FDではレーザーは照射しないため、運動方程式は以下ようになる。

$$ma_1 = Q_1 \mathbf{E}_r + m\mathbf{G}_\mu \quad (2)$$

ここで、 m は既知、 a_1 は試料座標の時間履歴への二次関数フィッティングによって求め、 Q_1 は先述の手順①で求めたが、 \mathbf{E}_r つまり V_r と \mathbf{G}_m は未知のまま残る。

③ 試料の熔融

安定浮遊状態でレーザー加熱を開始する。初めに4本のレーザーの出力を同時に上げ、試料を融解させる。融解状態の確認ができたなら、融解状態を保つために、4本あるレーザーのうち3本のレーザーの出力を弱めながら残り1本のレーザーの出力を大きくしていき、最後には1本だけのレーザービームを照射し、熔融状態を維持しつつ、原点近傍で安定浮遊を維持する。

④ 加熱中FD

一本だけのレーザービームを一定パワーで照射している状態で、FD操作を行う。運動方程式は以下ようになる。

$$ma_h = Q_h E_r + mG_\mu + F_{\text{laser}} \quad (3)$$

ここで、 m は既知、 a_h は試料座標の時間履歴への二次関数フィッティングによって求める。帯電量については、レーザー加熱により、試料の温度が上昇すると、試料からの熱電子放出により、加熱前電荷 Q_1 から Q_h に変化する。さらにレーザー光を照射し続けても、短時間のうちに、試料の温度と電荷は共に一定値に落ち着く。温度が一定値に落ち着く原因は、レーザー光吸収と試料表面からの放射が釣り合い熱平衡に達するためである。電荷が一定値になる原因は、熱電子放出の結果、試料が正に帯電することで、試料の静電ポテンシャルが、熱電子の運動エネルギーよりも高くなり、熱電子が試料の外に飛び出せなくなるためと考えられる。

さらに、加熱中FD終了時点でのエネルギー保存式は、以下ようになる。

$$\frac{1}{2}mv_{\text{max}}^2 = F_{\text{laser}} \cdot X + Q_h(E_r \cdot X) + mG_\mu \cdot X \quad (4)$$

ここで、 X は、加熱中FDが終了した時点での試料の変位ベクトル、 v_{max} はこのときの試料の速度であり、共に、試料の変位の記録から求めることができる。

FD終了後、安定浮遊状態に戻った後、レーザーの出力をOFFにして、試料を冷却させる。

⑤ 加熱後FD

試料が常温に戻った後、FDを行う。このときの運動方程式は以下ようになる。

$$ma_2 = Q_2 E_r + mG_\mu \quad (5)$$

m は既知、 a_2 は試料座標の時間履歴への二次関数フィッティングによって求める。帯電量は、高温時の Q_h から、冷却に伴って Q_2 に変化しており、 Q_2 の値は、次の手順⑥から求める。

⑥ 試料回収

加熱後FD終了後、-Y電極側へ試料を回収して実験を終了する。このときの運動方程式は以下ようになる。

$$Q_2 \frac{V_{yc}}{d_y} = ma_{yc} \quad (6)$$

この式と試料座標の時系列データから、①試料放出と同様に Q_2 が求まる。

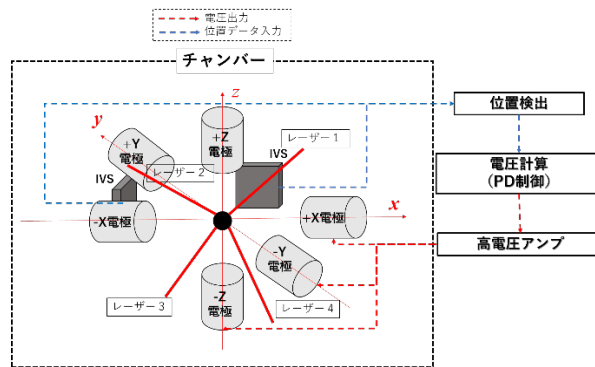


図3. ISS-ELFの概略図。

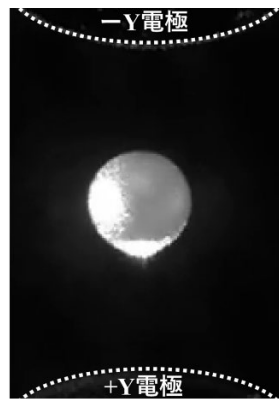


図4. 試料浮遊時の様子。

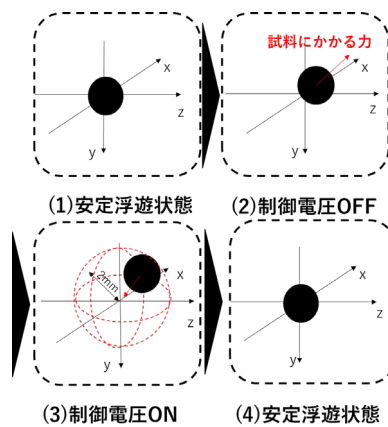


図5. フリードリフト(FD)。

3.5 解析方法

オフセット電場 E_r については、式(2)-(5)より以下の式が導出される。

$$E_r = m(a_1 - a_2) / (Q_1 - Q_2) \quad (7)$$

ここで m は既知, Q_1 と Q_2 はそれぞれ実験手順①の式(1)と実験手順⑥の式(6)から求める. a_1 と a_2 はそれぞれ実験手順②と⑤から求められる. この式(7)から求めた E_T の値を式(2)に代入して G_m を求める. 最終的に, F_{laser} と Q_h は, 式(3)-(4)を連立させて解くことで同時に算出する.

3.6 実験条件

表3に実験条件を示す. 用いた試料ごとに実験シリーズ番号を付与しており, アルミニウムについては質量のわずかに異なる2つの試料を用いてSeries1, 2として実験を行った. 加熱中試料温度は, 加熱中FD開始時の温度を記載している. Seriesごとに, レーザーパワーも微妙に変えて複数回の推力計測を行っており, これに伴って表3中のレーザーパワーならびにパワー密度に幅がある. レーザースポットにおけるレーザーパワー密度は 10^3 - 10^4 W/cm²の範囲にあり, 地上ESL実験と同程度である.³⁻⁴⁾ 地上と宇宙ELFの実験の違いは, 前者が真空中であり, 今回の後者では, 2気圧のアルゴン雰囲気下であるという点と, レーザーの波長の違い, 重力の違いを挙げられる.

2気圧のアルゴン雰囲気下で試料が受ける流体抵抗を見積もってみる. 2気圧アルゴン気体の密度と粘性係数は, 常温において, それぞれ, 3.2 kg/m³, 2.3×10^{-5} kg/msと求められる.⁷⁾ また, 試料の速さはせいぜい2 mm/sであった. Morrisonの式⁸⁾より, 直径2mmの球形状の試料に生じる抗力を計算すると, 約0.8 nN程度となる. レーザー推力に比べて, 二から三桁小さく無視できることがわかる. ただし, 雰囲気圧の影響によってレーザー加熱中における試料表面上の蒸気圧分布が影響を受けることが懸念され, これについては今後の理論的な調査が待たれる.

加熱中FDで用いるレーザービームは, 図3のレーザー4に相当する. レーザービームの入射方向を図6に示す. 図3のy-z平面に平行で, y軸に対して50 deg.の角度をなす.

表3. 実験シリーズ。

実験シリーズ	材料	質量 [mg]	試料半径 [mm]	レーザーパワー [W]	パワー密度 [10^3 W/cm ²]	加熱中試料温度 [K]
Series1	Al	11.260	0.998	3.7	3.9	850-900
Series2	Al	11.290	0.999	4.5-5.3	4.6-5.5	850-900
Series3	Zr	23.070	0.945	25-30	21-31	1600-1700
Series4	Ti	23.950	1.08	17-19	18-20	1550-1600

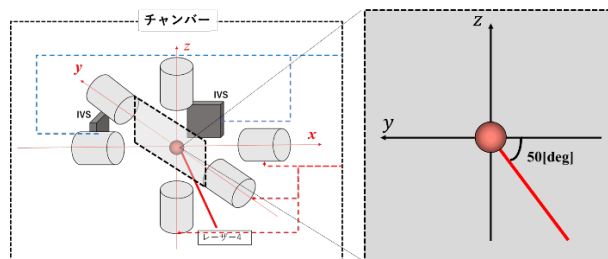


図6. 実験装置とレーザービーム入射方向。

4. 実験結果および成果

4.1 軌道上実験の結果

図7にレーザー推力とレーザーパワー密度の関係を示す。エラーバーを評価する際には、試料位置検出における丸め誤差と、試料位置のデータに二次関数をフィッティングする際の加速度に関する推定誤差を考慮した。

この結果から10-100 nN程度の推力の発生を、ELFにて測定できていることがわかった。また、各材料について、パワー密度が上がっても、パワー密度が 10^3 - 10^4 W/cm²では、大きく変化しなかった。

図8に運動量結合係数 C_m とレーザーパワー密度の関係を示す。ここで、運動量結合係数 C_m は、測定された推力を、その時に照射していたレーザーパワーで除する事で求めた。レーザーパワー密度が大きくなっても推力が変わっていないことが原因で、どの材料においても、運動量結合係数は、パワー密度が大きくなるにつれて小さくなっているという事が分かる。

また、赤の点線で示されている値は、レーザーの光子が試料に完全吸収されたと仮定した場合の運動量結合係数(3.3 N/GW)を示す。先述のように、レーザー推力は、レーザーアブレーション推力と光子の光圧による推力の合成であるが、レーザーアブレーションが全く発生しない場合でも、赤い線の光圧による推力は必ず生ずる。この3.3 N/GWという値が、レーザー推力の下限値を示している。今回の結果では、レーザー推力の C_m はこの光圧による推力のせいぜい数倍程度であった。

Alについては、レーザーパワー密度 $4-6 \times 10^3$ W/cm²において、 $C_m = 3-9$ N/GWの範囲にあり、光圧による推力が支配的であった。

Zrについては、レーザーパワー密度 $2-3 \times 10^4$ W/cm²において、 $C_m = 4-7$ N/GWであった。一方、地上ESLを用いた真空環境下実験でも、レーザーパワー密度 2.7×10^4 W/cm²において $C_m = 10$ N/GW程度で、今回の結果と大きく変わらない。⁴⁾

Tiについては、レーザーパワー密度 2×10^4 W/cm²において、 C_m は、Zrと同じく、4-7 N/GWであった。一方、地上ESLでは、パワー密度 7.3×10^3 W/cm²において、 80 ± 30 N/GWであり、今回ELFで測定された C_m はESLより一桁小さかった。⁴⁾

いずれの材料においても、本実験で得られたレーザー推力は光子の運動量に由来する推力が支配的で、アブレーション推力は小さいと推察される。原因としては、2気圧のアルゴン雰囲気下で実験を行ったため、試料表面からのアブレーションが抑制されたと考えられる。

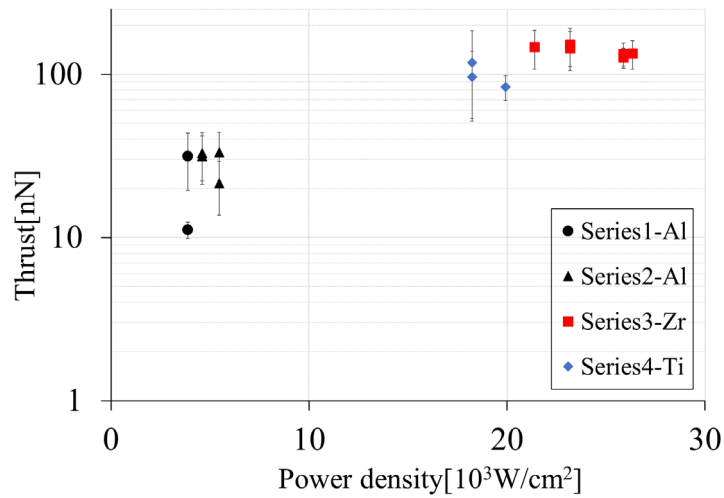


図7. レーザー推力とレーザーパワー密度の関係。

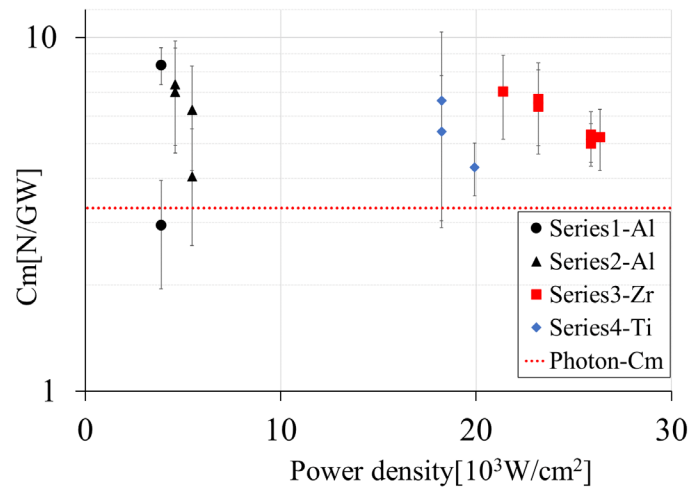


図8. 運動量結合係数とレーザーパワー密度の関係。

4.2 サクセスクライテリアの達成度

上述した本テーマにおける実験結果と成果を基に、サクセスクライテリアの達成度についての自己評価を表4にまとめる。

表4. サクセスクライテリアの達成度についての自己評価。

	クライテリア	達成度
ミニマム	地上実験との差異を明確にし、軌道上実験で、レーザー照射時におけるアルミニウムその他1種類以上の試料の推進力を計測する。	◎: 高度に達成 地上実験で行えなかったアルミニウムの推力計測に成功し、加えて、地上実験で推力計測を実施したZr, Tiについても軌道上実験にて推進力の計測に成功した。

フル	上記に加えて下記のいずれかができること。 ・推進力と物性(X)との関係を明らかにする(X=蒸気圧, 放射率, ...等)。 ・レーザー照射時の試料の正確な運動モデルを確立する。	○:達成 レーザー照射時の試料の正確な運動モデルを確立し, 学術誌上にて詳細に解説する論文を掲載した。
エクストラ	上記に加えて下記ができること。 ・実用化に向けて, 省電力でより推進力を発生する方法を提案する。	×:未達成 弱いレーザーパワーでも大きな推進力を発生する方法はまだ見つかっていない。

4.3 成果の意義

(1) 研究目標の意義および達成度

サクセスクライテリアに照らした達成度のレベルはフルサクセスである。

(2) 実施体制

研究チームおよびJAXAの体制は適切であった。

(3) 科学的, 技術的成果

ナニュートンレベルの推進力を計測した例は, 国際的に見ても他になく, 静電浮遊炉を用いて得られた今回の成果は, 国際的なレベルに照らして高い。

(4) 活用, 波及効果

非常に弱いレーザーパワーで発生するレーザーアブレーション推進の推進力を計測する方法は, 本研究で開発した方法以外になく, 宇宙推進工学を大きく前進させる研究を行うことができた。本研究で開発した静電浮遊炉を用いた力計測法を用いることで, まず, さまざまな条件でのレーザーアブレーション推力の精密計測を行える。さらに, 一般の静電浮遊炉実験において, 試料に作用する微小な力を予測し, より精密な運動解析を行えるようになったことは, 静電浮遊炉実験の技術の発展に大きな効果をもたらすことが期待できる。

(5) きぼう利用の必然性

アルミニウムの小パワーレーザーアブレーション推力の計測は, きぼう利用なくしては実現し得なかった大きな成果である。

(6) 総合評価

ナニュートンレベルの推進力計測に成功した点は, きぼう静電浮遊炉利用以外に不可能であった。現状より効率的に推進力を発生させる方法を研究・開発するためには, 本研究で開発した推進力計測技術を用いることが必要不可欠であり, 本研究は, そのための素地を作った重要な成果を生み出したと言える。また, 静電浮遊炉における加熱用レーザーによって試料が受ける力については, これまであまり多くの検討がなされていなかったが, 試料の運動を活用して物性値を計測する方法の発展と高度化には, 本研究から得られた力学的な知見が大きく貢献するものと期待している。

今後の宇宙実験に向けては、静電浮遊炉が真空中での試料加熱を可能にすること、さらには、他の様々な加熱方法、例えば、パルスレーザーなどを用いることができるようになれば、レーザーアブレーション推進の研究に資するところ大であるばかりでなく、熱物性研究においても新たな扉を開くのではないかと考えられる。

以上のような宇宙実験の改良が行われ、今後継続的に宇宙推進分野の研究にも静電浮遊炉の利用の門戸が開かれていけば、より良いレーザーアブレーション推進そしてスペースデブリ除去方法の開発も進むものと考えられる。

5. 結言

きぼう利用テーマ「スペースデブリ・レーザーナッジのための推進力計測実験(Laser Debris Removal)」により、以下の成果が得られた。

- 位置検出器の空間分解能が粗い場合にも、微小な推力を計測できるフリードリフト(FD)法を提案した。
- 推力が小さい場合にも推力の大きさを正確に求めるために、残留重力、オフセット電場、帯電量変化を考慮する解析プロセスを詳しく述べた。
- この手法を用いて、ELFでのAl液滴へのレーザー光照射時に発生する推力の測定を実現した。その結果、レーザーパワー密度 $10^3 - 10^4 \text{ W/cm}^2$ のレーザー光を照射した場合に、3-9 N/GW の運動量結合係数を得た。
- このFD法は、残留重力やオフセット電圧による静電力に比べて十分に強いレーザー推力が発生する場合には、試料の帯電量変化に左右されない。このため、大きな帯電量変化を伴う、高パワー密度レーザー照射時の推力測定においても有用である。

[参考文献]

- 1) Kawamoto, Satomi et al. Overview of Space Debris Removal. Proceedings of the 56th Space Science and Technology Conference, 2012
- 2) Ebisuzaki, S., T. Wada, A. Sasou, et al. Space Debris Deorbit by Laser. JAXA Special Publication: 7th Space Debris Workshop Proceedings, 2017.
- 3) Tomoya Akita, Tukururu Huruta, Koichi Mori, Chihiro Koyama, Takehiko Ishikawa, The Simulation of a High-temperature Space Debris, Using an Electrostatic Levitation Furnace and the Measurement of the Laser-ablation-thrust, *Aerospace technology*, 21(2022), pp. 48-52,
- 4) Naoki Minagawa, Koichi Mori, Takehiko Ishikawa, Chihiro Koyama, Measurement of ablation thrust by CW laser using electrostatic levitation furnace and investigation of thrust generation model, ISTS,2023
- 5) Tamaru, H., Koyama, C., Saruwatari, H., Nakamura, Y., Ishikawa, T., & Takada, T.

(2018). Status of the Electrostatic Levitation Furnace (ELF) in the ISS-KIBO. *Microgravity Science and Technology*, 30, 643-651.

6) 石川 毅彦, 小山 千尋, 田丸 晴香, 猿渡 英樹, 大塩 正人, 中村 裕広, ISS 搭載 静電浮遊炉の状況 –位置制御機能の検証–, *International Journal of Microgravity Science and Application*, 2018, 35 巻, 2 号, p. 350205-,

7) 桑原憲, and 藤井哲. "ヘリウムおよびアルゴンの熱物性値に関する表示式の提案: 温度範囲 270K~ 380K." (1993): 115-118.

8) Morrison, Faith A. *An introduction to fluid mechanics*. Cambridge University Press, 2013.

[成果リスト]

学術論文

<軌道上実験の成果>

Koichi MORI, Naoki MINAGAWA, Takehiko ISHIKAWA, Chihiro KOYAMA, Hirohisa ODA, and Yuki WATANABE , Experiment and Estimation Procedures of A Very-Small External Force Acting on An Electrostatically Levitated Object, *International Journal of Microgravity Science and Application* (2025 年 12 月 17 日採択)

皆川尚樹, 森浩一, 石川毅彦, 小山千尋, 織田裕久, 渡邊勇基「フリードリフト(FD)法によるアルミニウム液滴に発生するレーザー推力測定法の開発」*日本航空宇宙学会論文集* Vol.72, No.5, pp.175-180, (2024).

<地上実験の成果>

Naoki Minagawa, Koichi Mori, Takehiko Ishikawa and Chihiro Koyama, “Thrust measurement by weak laser ablation on zirconium, titanium, and SUS304 molten droplets using electrostatic levitator,” *Aerospace Technology Japan*, Vol.22, pp.67-70, 2024. DOI: 10.2322/tastj.22.67

秋田智也, 古田作, 森浩一, 小山千尋, 石川毅彦, 「静電浮遊炉を利用した高温スペースデブリの模擬とそれに作用するレーザーアブレーション推力の計測」*航空宇宙技術*, Vol.21, pp.48-52, 2022.

学会発表

1. Naoki Minagawa, Koichi Mori, Takehiko Ishikawa, Chihiro Koyama, Measurement of ablation thrust by CW laser using electrostatic levitation furnace and investigation of thrust generation model, *International Symposium on Space Technology and Science*, 2023/06/08.

2. Koichi Mori, Minagawa Naoki(Osaka Metropolitan University), Koyama Chihiro, Ishikawa Takehiko(JAXA), Material dependence of the propulsion performance by a very weak laser ablation, AJCPP2023, Kanazawa, Japan, Kanazawa, Japan, 2023.3.
3. (Student Award 受賞) 皆川尚樹, 森浩一, 石川 毅彦, 小山千尋, Investigation for the material dependence of laser ablation thrust using electrostatic levitation furnace, The 2022 Asia-Pacific International Symposium on Aerospace Technology (APISAT-2022)
4. (招待講演) Koichi Mori, Alternative Beamed Space Propulsions : Weak-laser vs XUV-light vs E-beam, OPIC/LSSE2025 (2025.4.22)
5. (招待講演) Koichi Mori, Space Propulsion by Laser / Light Ablation for Space Debris Cleaning, LSSE2024, 2024.4.22, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
6. (招待講演) 森浩一『静電浮遊炉を用いた模擬スペースデブリへのレーザーアブレーション推力計測実験』於 応用物理学会 PE 分科会プラズマ新領域研究会「ビーミング推進の最新動向」(オンライン, 2022.3.7)

獲得外部競争資金

科学研究費補助金・基盤研究(B), 「連続レーザーアブレーションによる浮遊スペースデブリ除去法に関する研究」2020-2023.(代表: 森浩一)

テーマ名：スペースデブリ・レーザーナッジのための推進力計測実験 (Laser Debris Removal)

研究代表者：森 浩一(大阪公立大学)

総合評価

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)

本テーマは、CWレーザーによる宇宙デブリ除去に向けて、弱いレーザーパワーで生じるレーザーアブレーションによって発生する極小推力を、軌道上静電浮遊炉(ELF)で定量的に計測することを目指したものである。

推力計測という新しい用途に適用するには、ELFが有する制約を考慮する必要があった。その中で、推力を高精度に検出するためにフリードリフト法を考案し、実験手法として実装するとともに、データ取得から解析に至る一連のプロセスを構築した点は、本研究の大きな技術的成果である。また、その結果としてナニュートンレベルの極小推力の測定を実現したことは、宇宙環境を利用した新しい推力計測法の可能性を示すものとして評価できる。

一方で、本研究はレーザーデブリ除去という最終的な目標に向けた初期段階の実験である。次のステップに向けて以下の検討を期待する。

- ・宇宙デブリ除去技術開発の中での本研究の位置づけや最終的な技術ゴールの明確化。
- ・弱いレーザーパワーのもとでのアブレーション推力に関する理論的検討を踏まえたモデル構築。
- ・地上実験による強いレーザーパワー、加圧環境等のもとでの基礎データの集積。
- ・得られた推データと材料物性との関係の解明。
- ・デブリ除去技術開発に直接的に貢献する研究の推進。

2026年3月11日

きぼう利用テーマ選考評価委員会(物質・物理科学)

きぼう利用テーマ
「スペースデブリ・レーザーナッジのための推進力計測実験
(Laser Debris Removal)」

研究成果概要書

研究代表者; 森 浩一(大阪公立大学)

2025年12月

1. 緒言

積極的スペースデブリ削減 (Active Debris Reduction, ADR)は、宇宙開発における重要な課題である。特に 1-10cm の小型のデブリは地上から観測できないため、位置情報の記録や管理がされておらず、人工衛星は衝突を回避できない。このような小型デブリ対策用として、レーザーADR の検討が近年活発に進められている。

特に、熔融したデブリにレーザーを照射するとき、どれくらいの推力が発生するのだろうか？これが本研究の出発点となる問いである。我々は、金属液滴に生じるレーザー推力を実験的に求める方法を模索している。地上用静電浮遊炉 (ESL: Electro-Static Levitator)を用いて、真空環境下で、熔融金属に生ずるレーザー推力計測法を提案した。この方法で、ジルコニウム(Zr)、チタン(Ti)、ステンレス鋼などの高融点金属の推力計測に成功したが、デブリの主成分であるアルミニウム(Al)のような低融点金属は、重力下の ESL では浮遊すらできなかった。そこで、国際宇宙ステーション(International Space Station, ISS)内に設置されている静電浮遊炉 (ELF: Electrostatic Levitation Furnace)を用いて、Al 液滴へのレーザー推力計測を行うことにした。ここで、位置検出器の空間分解能が粗くてもレーザー推力を測定可能な「フリードリフト (FD) 法」を新たに考案した。本報告書では、FD 法による微小推力算出の複雑な手順を詳しく解説し、さらに、この方法を用いて求めた Al, Zr, Ti 液滴に生じるレーザー推力の計測結果を報告する。

2. スケジュール

本テーマは、2019年度「きぼう」での静電浮遊炉を利用した材料研究テーマに応募し、2020年1月に選定された。その後、提案試料の適合性試験を行い、2021年9月におけるフライト実験準備移行審査を経て、フライト実験準備に進んだ。フライト実験準備移行審査後の試料打ち上げ、実験後の試料の地上への帰還、研究代表者の帰還試料の受け取りについて、当初の計画通り実施された。

3. 実験準備・運用

実験には、ISSきぼう内の多目的実験ラック2 (MSPR2: Multi- Purpose Small Payload Rack 2)に設置されている静電浮遊炉 (ELF)を用いた。試料加熱用には、4本の半導体レーザー (波長: 980 nm, ビーム径: 0.4 mm, 最大出力: 40 W) が設置されており、それぞれ独立に出力可変である。ELF内の試料には下記3種の力が作用する:

・電極間電圧 ($V+$ V_r) による静電力

- ・微小重力加速度 (G_m) による力 (ISSの残留重力)
- ・レーザー推力 (F_{laser}) (レーザー照射時)

フリードリフト(FD)法とは、基本的には $V = 0$ として制御を切ることによって試料の等速直線運動を実現することで静電制御力とは独立に F_{laser} を求めようというものである。

4. 実験結果および成果

図1に運動量結合係数 C_m とレーザーパワー密度の関係を示す。ここで、運動量結合係数 C_m は、測定された推力を、その時に照射していたレーザーパワーで除する事で求めた。赤の点線で示されている値は、レーザーの光子が試料に完全吸収されたと仮定した場合の運動量結合係数 (3.3 N/GW) を示す。レーザー推力は、レーザーアブレーション推力と光子の光圧による推力の合成であるが、本実験で得られたレーザー推力は光子の運動量に由来する推力が支配的で、アブレーション推力は小さいと推察される。原因としては、2気圧のアルゴン雰囲気下で実験を行ったため、試料表面からのアブレーションが抑制されたと考えられる。

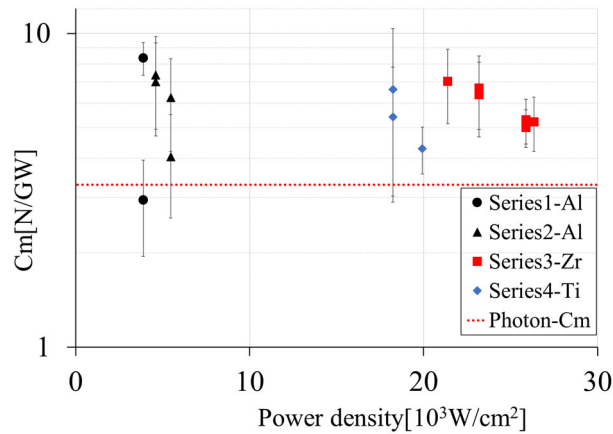


図1. 運動量結合係数とレーザーパワー密度の関係。

5. 結言

- 位置検出器の空間分解能が粗い場合にも、微小な推力を計測できるフリードリフト(FD)法を提案した。
- 推力が小さい場合にも推力の大きさを正確に求めるために、残留重力、オフセット電場、帯電量変化を考慮する解析プロセスを詳しく述べた。
- この手法を用いて、ELFでのAl液滴へのレーザー光照射時に発生する推力の測定を実現した。その結果、レーザーパワー密度 $10^3 - 10^4 \text{ W/cm}^2$ のレーザー光を照射した場合に、3-9 N/GWの運動量結合係数を得た。
- このFD法は、残留重力やオフセット電圧による静電力に比べて十分に強いレーザー推力が発生する場合には、試料の帯電量変化に左右されない。このため、大きな帯電量変化を伴う、高パワー密度レーザー照射時の推力測定においても有用である。

Summary report of the ISS-Kibo utilization mission,
“Thrust force measurement experiments for the Space Debris Laser Nudge
(Laser Debris Removal) ”

Principal Investigator; Koichi Mori (Osaka Metropolitan University)

Dec./2025

1. Introduction

Active Debris Reduction is the important issue in the present space development. Especially, small space debris, whose sizes are from 1 to 10 cm, are not observable from the ground, and their orbits are not predictable. For such small debris, Laser Debris Reduction is recently studied actively. Furthermore, it should be noted that the space debris, which is considered made from aluminum, of 1-10cm is mostly melted in a short period after irradiated by the high-power laser beam. In order to evaluate the feasibility of the Laser Debris Reduction scenarios, it is necessary to obtain the experimental data of the laser thrust force on a molten droplet. However, few experimental data have been available to the best of authors' knowledge. This is because we are searching for the experimental methods to measure the laser thrust on an aluminum molten droplet.

In our foregoing study, the Electro-Static Levitator, ESL in the ground facilities of JAXA was used to measure the Laser-thrust force on a molten metal droplet in vacuum. The Laser-thrust was estimated from the displacement of the sample motion for such high-melting-point metals as Zirconium, Titanium, and stainless steel although it was difficult to levitate low-melting-point metals like Aluminum, which is the main component of the space debris, in ESL under the strong gravity of the Earth. This is because we decide to use the ELF: Electrostatic Levitation Furnace in International Space Station, ISS to measure the Laser-thrust on an Aluminum droplet.

In the present study, so-called Free Drift (FD) method is developed to measure the Laser-thrust of nano-Newton level in the ELF with low-resolution position data. The procedures to deduce the nano-level Laser-thrust are studied in detail. And then, the Laser-thrust on the Al, Zr, and Ti droplets are measured.

2. Schedule

This subject is submitted in 2019 to JAXA and is selected in Jan. 2020. After passing the compatibility tests of the proposed samples, and the Flight Experiment Preparation Transition Review in Sep. 2021, the flight experiments are prepared. The launch of the samples to the ISS, the space experiments, and the re-entry and collection of the samples proceeded as planned.

3. Experimental apparatus and procedures

Experiments were performed in the Electrostatic Levitation Furnace (ELF) on the Multi-Purpose Small Payload Rack #2 (MSPR2) installed in the Japanese Experiment Module : KIBO of the International Space Station (ISS). In this ISS-ELF, four semiconductor lasers (Wavelength:

980 nm, Beam diameter on the object surface: 0.4 mm, Maximum power: 40W) are used to heat and melt a sample. In the present study, one of the lasers is used to heat until melted and then to impart an external force, Laser-thrust on the molten sample. In addition to an **external force** F_{ex} , which corresponds to the above-mentioned **Laser-thrust** produced by a heating laser and the aim of the present study, two different forces: **the electrostatic force** between electrodes and **the residual gravitational force** (gravitational acceleration: G) are applied to the sample. In the present FD method, F_{ex} is estimated by putting the sample into the constant-acceleration motion by cutting off the electrostatic force: $V = 0$.

4. Results

As shown in **Fig.1**, as a result of a series of experiments for aluminum samples, C_m was found $3-9 \times 10^{-9}$ N/W for different laser power densities $3-6 \times 10^3$ W/cm². Both for the molten Zirconium and the molten Titanium, C_m was $4-7 \times 10^{-9}$ N/W for the laser power density at $2-3 \times 10^4$ W/cm². If all the photon energy of the laser beam is absorbed on the surface of the object, the momentum of the photon is transferred to the object. The momentum-coupling coefficient, C_m by this perfect photon absorption is 3.3×10^{-9} N/W. The resultant external force is originated mostly from the photon absorption and reflection. The ablation from the object surface contributed just a minor portion of the total external force for all three tested metallic materials.

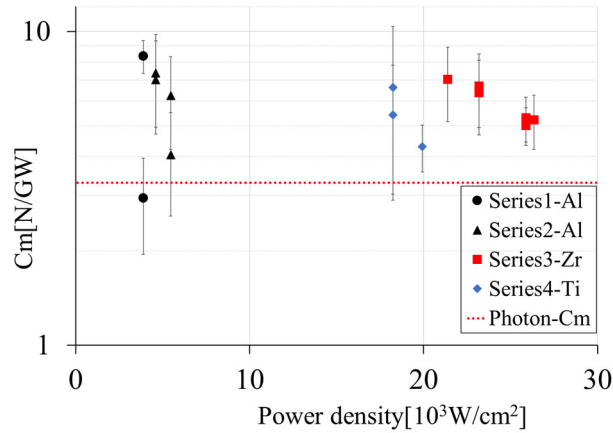


Fig.1. Momentum coupling coefficient, C_m for Al, Zr, and Ti.

5. Conclusion

A Free Drift (FD) method is proposed to remotely measure the force generated on an isolated object simulated using an Electro-static Levitation Furnace (ELF). The FD method can be applied in high power laser ablation experiments, where the change in the electrostatic charge of sample is significant. The analyses to deduce the thrust are described in detail. Using this method in the ELF on the International Space Station (ISS), we successfully measured the thrust generated by laser beam irradiation to an aluminum droplet. The momentum coupling coefficient when irradiated by a laser beam with a laser power density of $10^3 - 10^4$ W/cm² was around 10^{-9} N/W.

テーマ名：ヘテロ凝固核を添加した積層造形用金属粉末の凝固挙動の解明 (Hetero-3D)

研究代表者：鈴木進補(早稲田大学)

総合評価

A: 目標を十分に達成した(フルサクセス相当)

本テーマは、国際宇宙ステーションに搭載された静電浮遊炉(ELF)を用いて、ヘテロ凝固核物質TiCを添加したチタンおよびチタン合金の溶融・凝固実験を行い、ヘテロ凝固核による結晶粒微細化効果を定量的に明らかにすることを目指したものである。

軌道上実験を通して、結晶粒(旧 β 粒)径の分布とTiCのヘテロ凝固核としての作用が調査され、TiC添加が結晶粒の微細化に寄与することが明らかになった。

具体的には、旧 β 粒数の定量評価のための新たな手法(SEM及びEBSDによる表面観察、ポロノイ分割法による結晶粒数推定、SPRing-8による結晶粒分布解析)を確立し、TiCを5mass%添加した試料の結晶粒が微細化することを確認した。ELFの高速度カメラにより、局所的な結晶成長速度が導出され、成長速度の時間依存性が明らかとなった。加えて、フェーズフィールドシミュレーションにより、過冷度および結晶粒数を再現するフィッティングパラメータが決定された。

今後の課題は、宇宙実験結果をマイクロ組織制御技術の確立に繋げることであり、さらなる地上研究や論文投稿を進め、積層造形プロセスの組織予測技術確立などに寄与していくことが望まれる。

2026年2月12日

きぼう利用テーマ選考評価委員会(物質・物理科学)

「きぼう」利用テーマ

「ヘテロ凝固核を添加した積層造形用金属粉末の凝固挙動の解明(Hetero-3D)」

研究成果概要書

研究代表者:鈴木進補(早稲田大学)

2025年11月

粉末床を用いた金属用3Dプリンターでは、積層方向に結晶が成長し、その結果、造形物は特定の方向に強度が低下する(異方性)という課題があり、等方的に結晶を成長させる技術が強く望まれている。本研究グループでは、凝固時に液相から結晶核生成を促進するヘテロ凝固核物質TiCを、TiおよびTi-6Al-4Vに添加し、等方的な微細組織をさせることでこの問題の解決に取り組んでいる。しかし、地上では容器壁からの核生成や対流の影響があるため、TiCの添加効果のみに着目することが困難であった。

そこで本研究では、国際宇宙ステーションの静電浮遊炉(ISS-ELF)を利用して、容器や対流の影響を排除した理想的な環境下でTiCを添加したTiおよびTi-6Al-4Vの溶融・凝固実験を行った。冷却曲線の取得、高速度カメラによる観察、および回収試料の高度な解析を通じて、ヘテロ凝固核による結晶粒微細化効果を定量的に明らかにすることを目的とした。

I) 宇宙実験(ISS-ELFにおける溶融・凝固実験)

ヘテロ凝固核の効果を定量的に評価するため、ISS-ELFにおいてTiおよびTi-6Al-4V合金(TiC添加ありなし)の無容器溶融・凝固実験を実施した。その結果、浮遊中にLOSTとなったNo.1を除く全ての試料において冷却曲線の取得および地上回収に成功した。

冷却曲線の解析から、TiC添加なしの試料では大きな過冷度(Ti-6Al-4Vで最大76 K)を示したのに対し、TiCを5 mass%添加した試料では過冷度が著しく減少(最大14 K ※意図的に過加熱した試料を除く。)することを確認した。これはTiCが不均質核生成を誘起し、結晶粒の微細化に寄与していることを示している。また、ISS-ELFに新規導入された高速度カメラを用い、浮遊液滴内での結晶成長過程の撮影に初めて成功した。画像解析により局所的な結晶成長速度(2-15 m/s)を導出し、成長進行に伴い速度が時間的に変化する挙動を明らかにした。

II) 解析・シミュレーション(旧β粒数評価手法の確立とモデル化)

Ti-6Al-4Vは室温で相変態するため、凝固時の組織(旧β粒)を評価することが困難である。そこで本研究では、以下の3つの手法を確立し、回収試料の定量的評価を行った。

- A. 断面EBSD解析とVoronoi Tessellation (VT)法を用いた統計的推定
- B. 試料表面の段差実測とVT法による内部推定を組み合わせた複合的推定
- C. 大型放射光施設SPring-8の高輝度X線回折(XRD)を用いた非破壊測定

代表試料(Ti-6Al-4V + 5 mass% TiC)において、手法Bで355個、手法Cで 4.0×10^4 個という極めて整合性の高い結晶粒数を得ることに成功し、各評価手法の妥当性を実証した。

さらに、これらの実験データ(過冷度および結晶粒数)を再現するようにフェーズフィールド(PF)シミュレーションのフィッティングパラメータを同定した。その結果、TiCに起因する核生成時の前駆体を模擬したSEEDの粒度分布(16-42 nm)および界面移動度($4.0 \times 10^{-9} \text{ m}^4 \text{ J}^{-1} \text{ s}^{-1}$)を決定し、積層造形プロセスの組織予測に向けた重要な指針を得た。

Ⅳ 結言

- (1) 静電浮遊炉において、ヘテロ凝固核TiCを添加したチタンおよびチタン合金の無容器溶融・凝固実験に成功し、冷却曲線の取得および試料の回収を達成した。
- (2) 冷却曲線および回収試料の旧 β 粒数の解析結果から、TiCの添加が凝固時の過冷度を減少させ、結晶粒の微細化に寄与することを定量的に明らかにした。
- (3) ヘテロ凝固核によって形成した旧 β 粒数を定量評価するために、以下の3つの手法を確立した。
 - A. 断面EBSD解析とVoronoi Tessellation (VT)法を用いた統計的推定法
 - B. 試料表面段差の実測とVT法による内部推定を組み合わせた複合的推定法
 - C. 大型放射光施設SPring-8の高輝度X線回折(μ -XRD)を用いた非破壊的測定法
- (4) 代表試料(No.12: Ti-6Al-4V + 5 mass% TiC)に対し上記3手法を適用した結果、以下の結晶粒数が得られた。
手法A: 365 ± 68 個
手法B: 355 個
手法C: 4.0×10^2 個
これら3手法による推定値は相対誤差1割程度で一致し、各評価手法の妥当性が実証された。
- (5) ISS-ELFに新規導入された高速度カメラを用い、浮遊液滴内での結晶成長過程の撮影に成功した。画像解析により局所的な結晶成長速度(2-15 m/s)を導出し、成長進行に伴う速度の時間依存性を明らかにした。
- (6) フェーズフィールド(PF)シミュレーションにおいて、実験で得られた過冷度および結晶粒数を再現するフィッティングパラメータを決定した。静電浮遊試料の結晶粒数を模擬できる、SEEDの粒度分布は粒径16-42 nm、界面移動度は $4.0 \times 10^{-9} \text{ m}^4 \text{ J}^{-1} \text{ s}^{-1}$ であることを同定し、積層造形プロセスの組織予測技術確立に向けた重要な指針を得た。
- (7) 地上対照実験から上記の結果までを総括すると、国際学会のProceedingsを含めた計8報の査読付き論文を国際誌に公表し、加えて計1報が査読中である。

Summary report of the ISS-Kibo utilization theme,**“Evaluation of Thermophysical Properties and Elucidation of Solidification Behavior of Metal Powder for Additive Manufacturing (Hetero-3D)”****Principal Investigator: Shinsuke Suzuki (Waseda University)****November 2025**

Powder-bed fusion-type metal 3D printers induce columnar crystal growth along the build direction, which reduces mechanical strength in specific orientations and causes anisotropy. Technologies that promote isotropic grain growth are therefore strongly required. This research addresses this problem by refining equiaxed fine crystal grains through the addition of TiC, heterogeneous nucleation site particles that induces crystal nucleation from the melt in Ti and Ti-6Al-4V. On Earth, nucleation from container walls and melt convection obscure only the effect of TiC. To eliminate these effects, melting and solidification experiments of Ti and Ti-6Al-4V with and without TiC were conducted under ideal containerless conditions using the electrostatic levitation furnace on the International Space Station (ISS-ELF). The objective of this theme was to quantify the effects of TiC in grain refinement through temperature profiles, captured images obtained by high-speed camera, and detailed analyses of recovered samples.

I) Space Experiments (Melting and Solidification in ISS-ELF)

To quantify the effect of heterogeneous nucleation site particles, containerless melting and solidification experiments were carried out for Ti and Ti-6Al-4V alloys with and without TiC using ISS-ELF. Temperature profiles were successfully acquired and all samples were recovered, except No.1 lost during levitation.

Analysis of cooling behavior showed that samples without TiC exhibited large undercooling (up to 76 K for Ti-6Al-4V), whereas the addition of 5 mass% TiC significantly reduced undercooling (to 14 K at most, excluding an intentionally superheated sample). This reduction of degree of undercooling indicates that TiC induces heterogeneous nucleation and promotes grain refinement.

Using the newly installed high-speed camera on ISS-ELF, the solidification inside the levitated droplets was captured for the first time in the world. Image analysis conducted on local crystal growth rate of 2–15 m/s and revealed their temporal evolution during solidification.

II) Analysis and Simulation (Establishment of prior- β grain Analysis and Phase-Field Modeling)

Because Ti-6Al-4V transforms from the primary β phase to the α phase during cooling to room temperature, direct observation of solidification microstructure is challenging. Three complementary methods were established to quantify the number of prior- β grain in recovered samples:

- A. Statistical estimation using cross-sectional EBSD and Voronoi Tessellation (VT)
- B. Hybrid estimation combining measured surface step and VT-based interior reconstruction
- C. Non-destructive μ -XRD measurement using synchrotron X-rays at SPring-8

For a representative sample (Ti-6Al-4V + 5 mass% TiC), consistent values of number of prior- β grain were obtained: 355 grains by Method B and 4.0×10^2 grains by Method C. These highly consistent results validate the reliability of these established evaluation techniques.

The experimental data (undercooling and number of β -grains) were further used to identify fitting parameters for phase-field (PF) simulations. The SEED size distribution representing nucleation precursors of 16–42 nm and the interfacial mobility of $4.0 \times 10^{-10} \text{ m}^4 \cdot \text{J}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ were determined, providing key guidelines for microstructure prediction in additive manufacturing processes.

III) Conclusions

- (1) Containerless melting and solidification experiments of Ti and Ti-6Al-4V with TiC were successfully performed using ISS-ELF, and both temperature profiles and solidified samples were obtained.
- (2) Analysis of temperature profiles and number of prior- β grain revealed that TiC addition reduces undercooling and contributes to grain refinement during solidification.
- (3) Three quantitative evaluation methods for prior- β grains refined by TiC were established:
 - A. Statistical estimation using EBSD and Voronoi Tessellation
 - B. Hybrid estimation combining measured surface steps and VT-based interior reconstruction
 - C. Non-destructive μ -XRD measurement using the synchrotron
- (4) Application to a representative sample (No.12: Ti-6Al-4V + 5 mass% TiC) obtained the following the number of prior- β grains:
Method A: 365 ± 68
Method B: 355
Method C: 4.0×10^2
These values agree within approximately 10%, confirming the validity of each method.
- (5) High-speed camera newly implemented on ISS-ELF captured crystal growth process within levitated droplets. Image analysis identified local crystal growth rate of 2–15 m/s and revealed their temporal dependence.
- (6) PF simulation parameters that reproduce the experimentally observed undercooling and the number of grains were identified. SEED size distribution of 16–42 nm and an interfacial mobility of $4.0 \times 10^{-10} \text{ m}^4 \cdot \text{J}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ were determined, providing essential guidance for microstructure prediction in additive manufacturing.
- (7) Including the ground-based control experiments and the above findings, eight peer-reviewed papers have been published in international journals (including international conference proceedings), and one manuscript is under review.