

宇宙ストレス生物学研究班 WG 活動報告
—宇宙環境ストレス応答の分子メカニズム—

石岡憲昭 (JAXA)、浅島 誠 (東大)、石原昭彦 (京大)、泉 龍太郎 (JAXA)、宇佐美真一 (信州大)、大石浩隆 (佐賀大)、大森克徳 (JAXA)、鎌田源司 (AES) 黒谷明美 (JAXA)、鈴木ひろみ (JSF)、鈴木信雄 (金沢大)、曾我部正博 (名古屋大)、高橋昭久 (奈良医大)、二川 健 (徳島大)、東谷篤志 (東北大)、東端 晃 (JAXA)、馬嶋秀行 (鹿児島大)、宮崎安将 (森林総合研)、向井千秋 (JAXA)、保田浩志 (放射線医学総合研)、山崎 丘 (JAXA)、K. Chattopadhyay (IIS)、O. I. Orlov (IBMP)、S. C. Sharma (VSSC)、S. Shivaji (CCMB)、庄 逢 源 (北京航空航天大学)

<Summary>

The space environment, such as microgravity and space radiation, is a kind of stress for the living organisms which influence from a cell to an individual organism level, and the stress biology in space research working group (WG) has been examining concretely the basic biological research subjects of a space environment stress responses on living organisms. The WG is studying continuously to sets up research subjects and to propose research plans using the ISS and the recovery satellite, introducing the new viewpoint of the strategy turned to “Human Exploration” from fundamental biomedical research.

<はじめに>

宇宙環境、特に微小重力と宇宙放射線は生物個体や組織、細胞に対するストレス刺激である。宇宙ストレス生物学は、個体のストレス応答を分子レベルからの解析を中心に、具体的な宇宙実験テーマを提案することを目的として活動している。本年度は、回収衛星を用いる宇宙実験の具体的な実験テーマをスモールペイロード研究班WG、宇宙微生物学研究班WGと連携して提案することを目指し、活動してきた。連携での回収衛星実験はインド側の提案実験との関係から今回は実現しなかったが、これまでの研究から宇宙環境ストレスに対する応答のメカニズムが神経系の虚血性ストレス応答のメカニズムとの類似性を見出したので報告する。

<成果>

我々は、模擬微小重力環境下で培養（クリノスタット培養）した血管内皮細胞の形態やアクチンの再構成、微小管形成に重力変化が影響し、

それには低分子量Gタンパク質Rho関連分子群が関わることを既に見いだしている^{1, 2}。特にRhoGTPaseグアニンヌクレオチド変換因子(RhoGEF)の一種であるLARGの遺伝子発現がダウンレギュレーションされること、Rhoタンパク質の発現量は増えるが活性型Rhoは減少していることを見出し、ウシ血管内皮細胞のLARGの構造を明らかにしている^{3, 4}。さらにLARGの遺伝子は2つのNF κ B結合部位を持つことが知られている⁵。また、筋肉系培養細胞の模擬微小重力下での培養では核因子のNF κ Bが減少していることを見出し、模擬微小重力下ではNF κ Bが影響を受けていることを示した⁶。NF κ Bの活性化の一つとしてカルシウムイオン流入によるカルモジュリン-カルシニューリン系が知られている^{7, 8}。最近、重力変化が神経系培養細胞の骨格タンパク質にも影響するらしいこと、さらに神経細胞の突起伸長やガイダンスにもRhoファミリーが関与することが明らかにな

ってきている⁹。

<考察>

我々の模擬微小重力実験の結果、図1に示すように、①重力変化はNFκBシグナルを減少すること、②重力変化はRhoGTPaseファミリーのRhoGEFの遺伝子発現をダウンレギュレーションすること、③その結果としてアクチンやチューブリンの再構成に影響することが明らかになった。さらに脳の虚血性ストレスの研究(図2)¹⁰から重力変化がストレスとなり、細胞内

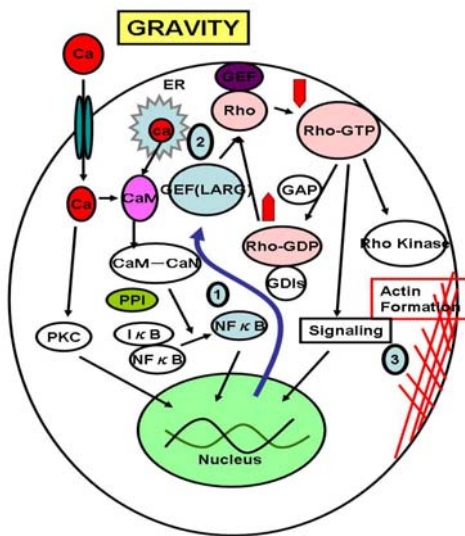


図1. 宇宙環境ストレス応答のメカニズム

にカルシウム濃度が上昇しカルモジュリン-カルシニューリン系が働き、本来NFκBが活性化するのをPPIase、IκBを介して阻害されるものと推察された。

<成果および引用文献>

1. Higashibata, A., Seki, M., Imamizo-Sato, M., Ishioka, N., "Vector-Averaged Gravity Environment Affect on Expression Level of Rho and Rho-Related Proteins", *ASGSB Bulletin*, 17, 64, 2003.
2. Seki, M., Higashibata, A., Imamizo-Sato, M., Ishioka, N., "Rho-GEF Gene Expression Responds to Gravity Vector Changing", *ASGSB Bulletin*, 17, 38, 2003.
3. Higashibata A, Imamizo-Sato M, Seki M, Yamazaki T, Ishioka N., "Influence of simulated microgravity on the activation of the small GTPase Rho involved in cytoskeletal formation-molecular cloning and sequencing of bovine leukemia-associated guanine nucleotide exchange factor",

BMC Biochemistry, 7: 19, 2006.

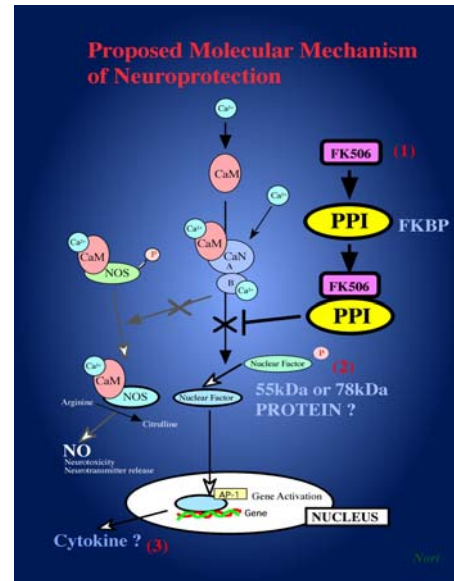


図2. 虚血性ストレス応答のメカニズム

4. Seki M, Imamizo-Sato M, Yamazaki T, Ishioka N, Higashibata A., "Suppression of Rho activation process due to simulated microgravity induced cytoskeletal disorganization". *Biol. Sci. Space*, 20,75-79, 2006.
5. Ying,Z., Jin,L., Palmer,T., and Webb,R.C., "Angiotensin II Up-Regulates the Leukemia-Associated Rho Guanine Nucleotide Factor (RhoGEF), a Regulator of G Protein Signaling Domain-Containing RhoGEF, in Vascular Smooth Muscle Cells", *Molecular Pharmacology*, 69, 932-940, 2006.
6. Hirasaka K, Nikawa T, Yuge L, Ishihara I, Higashibata A, Ishioka N, Okubo A, Miyashita T, Suzue N, Ogawa T, Oarada M, Kishi K., "Clinorotation prevents differentiation of rat myoblastic L6 cells in association with reduced NF-κB signaling", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1743, 130-140, 2005.
7. Snyder,S.H., and Sabatini,D.M, "Immunophilins and the Nervous System", *Nature Medicine*, 1(1), 32-37, 1995.
8. Frantz,B., Nordby,E.C., Bren,G., Steffan,N., Paya,C.V., Kincaid,R.L., Tocci,M.J., O'Keefe,S.J., and O'neill,E.A., "Calcineurin Acts in Synergy with PMA to inactivate IκB/MAD3, an Inhibitor of NFκB", *The EMBO Journal*, 13(4), 861-870, 1994.
9. Sakumura, Y., Tsukada, Y., Yamamoto, N., Ishii, S., "A Molecular Model for Axon Guidance Based on Cross talk Between Rho GTPase", *Biophys. J.*, 89(2), 812-822, 2005., Negishi, M., Katoh, H., "Rho Family GTPase and Dendrite Plasticity", *Neuroscientist*, 11(3), 187-191, 2005.
10. Kogure T, Ishioka N, Tanak H, Abe T., "The induction of immunophilins in cerebral ischemia", *Brain Pathology*, 7, 1105, 1997.