

ISS・きぼう利用ミッション

「メダカにおける微小重力が破骨細胞に与える影響と重力感知機構の解析」

(Medaka Osteoclast)

研究成果報告書

代表研究者; 工藤 明(東京工業大学生命理工学院)

平成 29 年 2 月

1. 諸言

1. 1 研究概要

国際宇宙ステーションの滞在、月、火星探査など、宇宙空間にヒトが長期滞在するときの、微小重力による骨量の減少は、今後宇宙医学が解決しなければならない最重要課題である。これまで行われたスカイラブ計画の成果報告書で、宇宙環境が人体に与える影響についてまとめている。その中で、骨・カルシウム代謝、放射線影響を除き、搭乗員は約1ヶ月半で微小重力環境に適応しているが、骨・カルシウム代謝は軌道上での滞在期間に比例して影響が蓄積しており、宇宙医学研究の最大の課題としている。これまでの宇宙でのヒトの経過観察やラットの実験では、主に骨の形態計測によって、微小重力により骨量が減少することが明らかになっている。その作用点、メカニズムはよくわかっていないが、特徴として骨吸収が盛んになっていることが挙げられている。

国際宇宙ステーション「きぼう」の完成によりメダカの微小重力下での長期飼育が実現し、脊椎動物であるメダカを用いて、骨の研究をすることが可能になった。本研究はこれまで代表研究者が世界に先駆けて研究してきたメダカ骨代謝研究の成果を基に、宇宙空間がメダカの骨にどのように作用するのかを検討したものである。特に、骨を吸収する細胞である破骨細胞に焦点を絞り、破骨細胞への微小重力の影響を解析した。

1. 2 背景・意義

1) 宇宙環境下での骨量の減少

宇宙飛行士の骨形態計測をまとめた論文がアメリカ骨代謝学会誌に発表されている(Lang T et al., 2004, Smith SM et al., 2005)。その内容をまとめると: 脊椎骨と腰骨における皮質骨と海綿骨の両方の骨密度が減少していること、また骨吸収が75-125%増加していることが挙げられる。マウスやラットを実験動物として用いた地上における尾部懸垂や骨のリモデリング異常モデル、またヒトの骨粗鬆症による主な骨量減少は、海綿骨にみられるのに対し、微小重力による骨量減少の特徴は海綿骨のみならず皮質骨も減少していることにある。特に地上での加重負荷が大きいと思われる腰骨では、皮質骨の厚みが宇宙空間で薄くなることが観察されており、このことは、微小重力によって腰骨に存在している破骨細胞が活性化されている可能性を示しており、新たな骨吸収活性化機構の存在を示唆している。また興味深いことに、骨形成のパラメーターはそれほど変化していない。さらに、ラットを用いたフライト実験では、海綿骨の骨量減少がフライト早期に観察されており(Vico L. et al., 1987)、やはり破骨細胞が活性化されている。

また地上における健常人のベッドレストの実験においても、実験開始初期に骨吸収パラメータの増加がみられ、破骨細胞の活性化が示唆される (Watanabe Y. et al. 2004)。以上をまとめると、微小重力による骨量減少のメカニズムは地上における骨粗鬆症モデルと必ずしも一致しない可能性があり、実験動物を用いて、宇宙空間において破骨細胞に微小重力がどのように影響しているか検討する必要がある。

2) メダカ骨

我々は世界に先駆けてメダカの骨について研究している。メダカの骨の構造に関してヒトと比べると、骨髄がなく、骨細胞が存在していないのがその特徴である。ヒトの場合、造血は骨髄で行われるが、メダカでは腎臓が造血の場であり、破骨細胞のプロジェニターもヒトと同様に存在し、造血の場所が変わっても、破骨細胞分化には大きな影響を与えていない。また骨細胞はヒトにおいてはメカニカルストレスを感知する細胞といわれており、その主な機能蛋白質は Sclerostin である。Sclerostin がメカニカルストレスによって抑制されることにより、骨形成が活性化されることが報告されている。最近、メダカにも Sclerostin が存在し、鰓弓に発現していることが明らかになり、第5鰓弓に位置する咽頭骨との関わりが注目される。以上、メダカには骨髄や骨細胞がないが、それに代わる組織・システムが存在する可能性がある。

これまで我々は骨形成に関しては、骨形成特異的な2種類の蛍光トランスジェニックメダカを作成し、その解析によって、メダカの骨は椎間板から椎体部へ未熟な骨芽細胞が供給されることにより、椎骨が大きく成長することを明らかにしている (Inohaya et al. 2007)。また骨吸収に関しては、メダカの破骨細胞は咽頭歯部と脊椎骨部に存在し、咽頭歯部では咽頭骨の吸収に、また脊椎骨部では神経棘、血管棘の内側の骨を吸収していることが明らかになった (Nemoto et al. 2007)。また破骨細胞のマーカーとして検出した、TRAP, カテプシンK, V-ATPase (vacuolar type proton ATPase) は哺乳類と共通であり、さらに哺乳類と同様の多核成熟破骨細胞の存在も確認している。この破骨細胞は極性を有し、骨の接触面にアクチンリングを形成し、骨を吸収するとともに、細胞の反対側からは吸収したカルシウムを排出する像が生きたまま撮影でき、生体における骨吸収が観察できる。また破骨細胞分化に関与している RANKL, PTHrP, PTH receptor 遺伝子も同定しており、破骨細胞活性化について検討できる。

2. 研究計画

2.1 研究目標

本研究は、宇宙での微小重力がメダカの骨にどのように作用するのかを検討するために、骨を吸収する細胞である破骨細胞に焦点を絞り、破骨細胞への微小重力の影響を解析するものである。その方法として宇宙空間で長期間微小重力にさらされたメダカを化学固定後に回収し、地上で組織化学的解析、遺伝子発現解析を行うこと、さらに破骨細胞特異的に蛍光を発光するトランスジェニックメダカを用いてライブで微小重力の破骨細胞への影響を観察することにより、新たな重力感知機構の所見を得ることを目標とする。微小重力下での骨代謝研究では、宇宙環境でしか観察できない新たな骨代謝システムの解明が期待され、宇宙長期滞在への大きな貢献が期待される。

宇宙空間において骨量の減少は、筋萎縮と並んで、ヒトが宇宙滞在中には克服できない緊急の課題であり、宇宙空間において骨量は常に減少を続ける。微小重力下の骨代謝というこれまで詳しく研究されてこなかった分野に、メダカを用いて、in-vivoで破骨細胞の状態を解析する研究の意義は非常に大きいと思われる。地上でのモデルとしてよく取り上げられる尾部懸垂マウスが微小重力を評価するためのモデルとは言い難く、メダカの微小重力下での解析はこれまで見えていない骨吸収の新しい機構が明らかになる可能性がある。そのもたらされる結果は、

重力がどのように細胞に影響を与えるかという科学的側面への寄与だけではなく、皮質骨の骨量低下がみられる老人性骨粗鬆症の新たな治療法開発へのきっかけとなることが期待される。

本研究では、これらの研究目標を達成するために以下の2実験を実施するものとし、表-1に示す成功基準(サクセスクライテリア)を設定した。

1) 水棲生物実験装置を用いたメダカの長期飼育実験

骨芽細胞および破骨細胞特異的に蛍光を発光する、*osterix-DsRed/TRAP-GFP*トランスジェニックメダカを搭載し、微小重力下で長期飼育した後に化学固定を行って回収、地上で組織化学的解析、遺伝子発現解析を行う。

孵化後約5週齢のメダカ幼魚24匹を搭載し、8匹については国際宇宙ステーション到着後すぐにRNAlater処理を行う。16匹については水棲生物実験装置の飼育水槽2式に各8匹を収納し、約2ヶ月の長期飼育実験を開始する。飼育開始2週間後、2ヶ月後に各水槽からメダカ3匹を採取し、パラホルムアルデヒドによる固定を行う。また飼育開始2ヶ月後にはさらに各水槽からメダカ2匹を採取してRNAlaterによるRNA保存処理を行う。これらの化学固定試料およびRNA保存試料をすべて地上に回収する。これらの回収試料について、高解像度 μ CTによる立体構造解析および光顕・電顕観察にて組織形態の変化を解析するとともに、蛍光による発現解析により骨芽細胞、破骨細胞活性を定量評価する。さらに破骨細胞を取り出し、破骨マーカー遺伝子の発現量を解析する。

2) 蛍光顕微鏡を用いたメダカの短期飼育観察実験

骨芽細胞および破骨細胞特異的に蛍光を発光する、*osterix-DsRed/TRAP-GFP*、*osteocalcin-DsRed/TRAP-GFP*など、計4種類の骨関連遺伝子のトランスジェニックメダカを搭載し、国際宇宙ステーションにおいてリアルタイムで蛍光観察を行う。

孵化直後の4種類のメダカ稚魚を蛍光観察用の容器に收容して搭載し、国際宇宙ステーション到着後すぐに蛍光顕微鏡に設置、地上からのコントロールにより、メダカ咽頭歯部における骨芽細胞および破骨細胞の動態、蛍光強度あるいは面積・体積の変化等について、リアルタイムの蛍光観察画像により解析する。

表-1 サクセスクライテリア

	サクセスクライテリア
ミニмум サクセス	・軌道上で飼育したメダカ化学固定試料を回収し、地上での組織解析と遺伝子発現解析により、微小重力の影響の有無を破骨細胞の活性化状況(活性化するか、不活化するか、変わらないか)として確認できること。
フル サクセス	以下の両方を実施でき、微小重力がメダカ生体内での破骨細胞に及ぼす影響を解析できること。 ・軌道上で飼育したメダカ化学固定試料を回収し、地上での組織解析と遺伝子発現解析により、破骨細胞の活性化状況の変化を確認できた場合、さらにその分子メカニズムを解析できること。 ・軌道上でメダカ蛍光観察を行い、地上にダウンリンクされた画像により破骨細胞活性の生体内での変化、動態を解析できること。
エクストラ サクセス	フルサクセスを超える新たな骨代謝システムの解明に至ること。

2.2 体制

1) 研究チーム体制

本研究における研究チーム体制を以下に示す。

氏名	所属	役割分担
工藤 明	東京工業大学 大学院生命理工学研究科	代表研究者 研究統括
茶谷 昌宏	東京工業大学 大学院生命理工学研究科 (現・昭和大学 歯学部)	論文執筆、各解析の方針決定、遺伝子解析、 組織解析
萬徳 晃子	東京工業大学 大学院生命理工学研究科	RNA 抽出と遺伝子解析、組織解析
武山 和弘	東京工業大学 大学院生命理工学研究科	蛍光組織の3次元解析、定量解析
高野 吉郎	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	微小重力がメダカの骨代謝関連細胞、特に破 骨細胞の分布と形態、骨吸収活性に与える影 響の形態学的、組織化学的評価
Dawud Abduweli	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	咽頭歯骨の組織学的解析
青木 和広	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	マイクロ CT 解析
大谷 啓一	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	マイクロ CT 解析
菅森 泰隆	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	マイクロ CT 解析
伊藤 武彦	東京工業大学 大学院生命理工学研究科	RNA シーケンス解析
森本 博也	東京工業大学 大学院生命理工学研究科	RNA シーケンス解析

また長期飼育実験においては、得られた各臓器の RNA シーケンス解析データについての共同研究として、東京大学大学院新領域創成科学研究科・三谷啓志教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科・寺井崇二教授らにより解析が行われた。

2) JAXA 支援体制

本研究における研究チームとJAXAとの基本的な役割分担、およびJAXAの分担事項は以下のとおりである。

No.	作業項目	研究チーム	JAXA
1	実験要求、運用要求、実験条件の検討・策定	○	支援
2	実施計画の策定	—	○
3	実験装置・付属器具の検討・製作	支援	○
4	実験試料・実験装置の適合性・安全性の評価、確認	支援	○
5	運用準備(手順書作成、宇宙飛行士訓練など)、輸送	支援	○
6	フライト実験実施(射場作業、軌道上実験モニタなど)	○	○
7	飛行後解析、成果発表	○	支援

研究チームは、上記分担に従って、JAXA 有人宇宙環境利用ミッション本部 宇宙環境利用センターと協力しながら、それぞれの作業を進めた。本研究の科学的目的を達成するための実験要求の検討、実験要求を実現するために必要となる実験装置・器具とメダカとの適合性確認、メダカ搭載のための射場準備作業およびフライト実験モニタなど、研究チームと JAXA が実験チームとして一体となって進めることにより、本研究の確実かつ効率的な遂行を図った。

2.3 スケジュール

本実験テーマ採択から飛行後解析までのスケジュールを以下に示す。スケジュールは輸送機打上時期の遅れ等により、計画段階と実績を比較すると、全体として約1年程度の遅れが生じたが、研究実施上の問題は生じなかった。

	平成 22 年 (2010 年)	平成 23 年 (2011 年)	平成 24 年 (2012 年)	平成 25 年 (2013 年)	平成 26 年 (2014 年)	平成 27 年 (2015 年)	平成 28 年 (2016 年)
計画段階			▼実験準備フェーズ移行審査(平成 22 年 11 月) ▲実験装置打上(HTV3 号機:平成 24 年 1 月) ▲長期飼育実験メダカ打上(平成 24 年 5 月頃) ■長期飼育実験(約 2 ヶ月) ▼▼長期飼育実験固定試料回収 ■地上対照実験(約 2 ヶ月) 飛行後解析				
実績			▼実験準備フェーズ移行審査(平成 22 年 11 月) ▲実験装置打上(HTV3 号機:平成 24 年 7 月) ▲長期飼育実験メダカ打上(ソユーズ 32S:平成 24 年 10 月) ■長期飼育実験(約 2 ヶ月) ▼▼長期飼育実験固定試料回収 ■地上対照実験(約 2 ヶ月) 飛行後解析		▲短期飼育観察実験メダカ打上(プログレス 56P:平成 26 年 2 月) ■短期飼育観察実験(約 1 週間) ■地上対照実験(約 1 週間) 飛行後解析		

3. 実験準備・運用

1) 実験要求、運用要求、実験条件の検討・策定

本実験テーマは「きぼう船内実験室第2期利用後半期間に向けた候補テーマ」として、平成22年3月に採択された。実験テーマ採択後、宇宙実験実現に向けての実験条件・運用条件等の検討、テーマ採択時の課題に対する対応等をJAXAと協力して行った。実験目的達成のために、メダカの有用性を生かした長期飼育実験および短期観察実験の2回の宇宙実験を行うものとして実験計画を作成し、平成22年10月の専門家による外部評価、11月のJAXA内審査によりフライト実験準備フェーズへの移行が認められた。

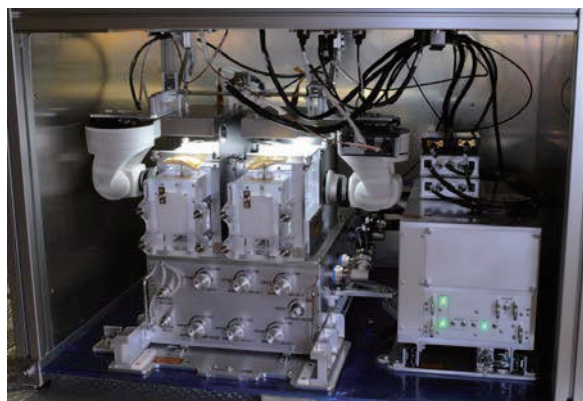
2) 実験装置・付属器具の検討・製作

長期飼育実験においては「水棲生物実験装置 Aquatic Habitat」、短期観察実験においては「顕微鏡観察システム Microscope Observation System」を宇宙実験用実験装置として利用した。これらの実験装置は、本実験で利用することを前提に開発が行われ、それぞれの実験が開始される前に国際宇宙ステーションへの輸送と、装置の組立・機能確認が実施された。

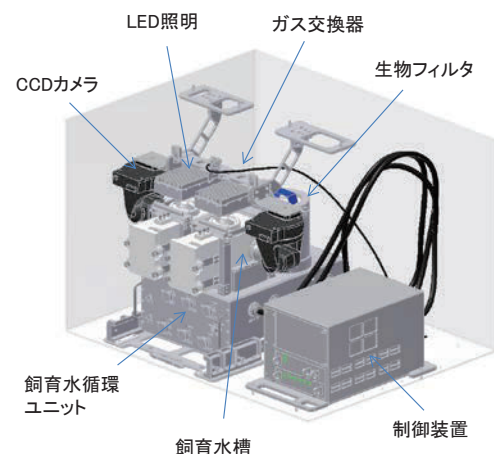
(1) 水棲生物実験装置 Aquatic Habitat

水棲生物実験装置は、多産、短い世代時間、観察性など実験動物として多くの利点をもつ小型魚類、メダカとゼブラフィッシュを対象とした宇宙実験用飼育装置である。国際宇宙ステーションの日本実験棟「きぼう」内でメダカまたはゼブラフィッシュの最長90日間の飼育を可能とすることで、微小重力や宇宙放射線などの宇宙環境がヒトを含む脊椎動物に及ぼす長期的な影響を解析することを目的として開発された。

本装置は2式の飼育水槽を有する1閉鎖循環系からなる。飼育水槽は、水槽内の生物試料に自動で給餌を行う給餌ユニット、昼夜サイクルのためのLED照明、観察のためのCCDカメラを備え、水槽内飼育環境は飼育水流量制御、水温制御、ガス交換による溶存酸素維持、生物フィルタによるアンモニア処理等により維持される。また長期飼育に対応するため、飼育水サンプリングによる水質チェック、飼育水の交換、ウエストフィルタの交換等、軌道上でのメンテナンスが可能である。



水棲生物実験装置



また実験装置は軌道上で組み立てられるため、メダカやゼブラフィッシュを「きぼう」に輸送し飼育水槽に移し換え可能な輸送容器、飼育水槽内で飼育中のメダカやゼブラフィッシュを採取して化学固定等の処置を行い、解析のために地上に回収するための器具、飼育環境維持のためのメンテナンス用の器具等、装置と組み合わせて用いる様々な付属器具があわせて開発さ

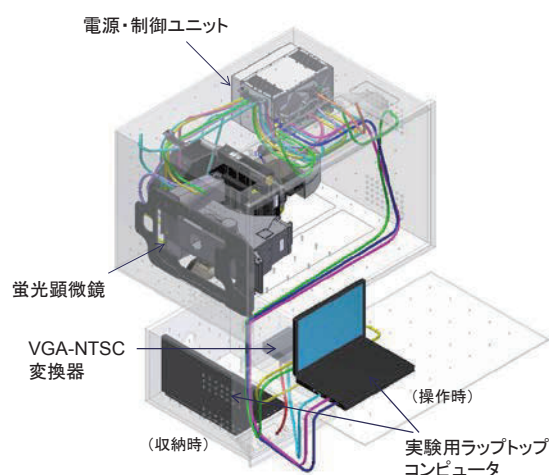
れた。

(2) 顕微鏡観察システム Microscope Observation System

顕微鏡観察システムは、胚や稚魚が透明で観察性に優れるトランスジェニックメダカ等を用いて、国際宇宙ステーションの日本実験棟「きぼう」内で特定の遺伝子発現をリアルタイムで蛍光観察可能とする実験装置として開発された。実験時には国際宇宙ステーションの宇宙飛行士が生物試料を顕微鏡ステージに設置した後、観察は地上からのコマンドによる遠隔操作により行い、取得した画像ファイルは地上に転送される。本システムの蛍光顕微鏡は倒立型落射蛍光顕微鏡(ライカマイクロシステムズ社製 DMI6000B)を一部改修して搭載化したものであり、実験目的にあわせて互換性のある対物レンズや蛍光フィルタに交換することで、幅広いライフサイエンス実験に対応できるものとなっている。



顕微鏡観察システム



また本実験のために、遺伝子組換え体のメダカ稚魚を軌道上で蛍光観察することが可能な観察容器が開発された。

3) 実験試料・実験装置の適合性・安全性の評価、確認

搭載するメダカと搭載実験装置・付属器具との適合性評価・確認のため、筑波宇宙センターにおいて、それぞれの実験装置の地上品を用いた種々の適合性確認試験が実施された。長期飼育実験においては軌道上実験を模擬したメダカ飼育により自動給餌、環境維持等の飼育条件の確認、短期観察実験においては遠隔操作による顕微鏡での蛍光観察条件の検討等を行った。また航空機実験による微小重力環境下でのメダカ挙動や実験器具操作性の確認、打上時の振動条件などの輸送環境の影響を確認する試験等も含め、本実験テーマと実験装置、運用条件との適合性が確認された。また搭載する実験装置・付属器具、搭載するメダカや試薬の安全性評価は JAXA により実施された。

4) 運用準備(手順書作成、宇宙飛行士訓練など)

運用準備として、宇宙飛行士が軌道上で実験操作を行うための手順書が作成され、実験操作を行う宇宙飛行士訓練が行われた。また軌道上実験中に地上で実験操作をモニタし、異常時等に JAXA 運用チームと連携し科学的な判断を行うため、研究者チームも JAXA とともにシミュレーション訓練を受けた。

5) フライト実験実施(射場作業、軌道上実験モニタなど)

本実験では、長期飼育実験、短期飼育・観察実験ともに、生物試料であるメダカはカザフスタンのバイコヌール宇宙基地からロシア輸送機により輸送され、実験はメダカが国際宇宙ステーションに到着するとともに開始された。メダカの打上準備作業は研究チームと JAXA により射場であるバイコヌール宇宙基地において行い、打上を確認した後は筑波宇宙センターに移動して軌道上実験のモニタを行った。バイコヌールでの生物試料打上は JAXA として初めてであったため、長期飼育実験の約 1 年前に、日本からバイコヌール宇宙基地へのメダカの輸送、およびバイコヌール宇宙基地の実験室においてのメダカ飼育のリハーサルを実施した。

(1) 水棲生物実験装置を用いた長期飼育実験

ロシア輸送機打上の約2週間前に、搭載するメダカ幼魚を日本からモスクワ経由でバイコヌール宇宙基地に輸送し、射場実験室において馴化のための飼育と選抜を行った。最終的に24匹の搭載用メダカを選抜し、輸送容器3式に収容して打上約13時間前にロシア側に引渡した。メダカを搭載したソユーズロケットは平成24年10月23日に打ち上がった。

打上2日後の10月25日に、国際宇宙ステーションに到着したメダカを宇宙飛行士が水棲生物実験装置の飼育装置に移しかえて軌道上での飼育実験を開始し、2ヶ月間の飼育を行った後、12月24日に実験を終了した。

(2) 蛍光顕微鏡を用いた短期飼育観察実験

蛍光観察実験では孵化直後の稚魚を観察容器に収容して搭載するため、国内で採卵したメダカ胚およびモスクワで採卵したメダカ胚をバイコヌール宇宙基地に輸送し、ロシア輸送機打上の前日に孵化するよう温度等を調整した。得られた稚魚72匹を観察容器6式に収容し、打上約12時間前にロシア側に引渡した。メダカを搭載したソユーズロケットは平成26年2月5日に打ち上がった。

打上2日後の2月7日に、国際宇宙ステーションに到着した観察容器を宇宙飛行士が蛍光顕微鏡に設置し、地上からの遠隔操作により約1週間の経時的な蛍光観察を行った後、2月14日に実験を終了した。

4. 実験結果および成果

人間の骨は5-10年で古い骨から新しい骨へと置き換わることが知られており、そのバランスが崩れると骨粗鬆症等の病気になる。有人宇宙飛行初期である1970年代、微小重力環境は生体に多くの影響を及ぼすことが報告され、特にカルシウム喪失が示唆されたが、そのメカニズムは明らかになっていない。近年、宇宙飛行士の頸部における骨量減少の報告から⁽¹⁾、宇宙空間では地上の骨粗鬆症の約10倍のスピードで骨量が減少すると考えられ、喫緊の課題とされる。それを解決する唯一の方法として挙げられるのが微小重力環境下での動物実験で、その環境は国際宇宙ステーションで初めて実現するが、これまでに適した動物がなかった。我々は骨研究で注目されている水棲動物“メダカ”に焦点を当て解析した。

(1) 骨芽細胞と破骨細胞が光るトランスジェニックメダカ

メダカは骨研究の代表的モデル動物であり、さらには1994年にスペースシャトル“コロンビア号”にて宇宙で初めて交尾に成功した実績もある。破骨細胞と骨芽細胞が光るトランスジェニックメダカ⁽²⁾⁽³⁾ *osterix-DsRed*、*TRAP-GFP*を用い、歯の生え変わりが盛んで骨代謝が活発な咽頭歯骨に着目して解析した(図1)。咽頭歯骨はメダカの喉のところに上顎と下顎に分かれて局在し、餌を送る機能を持つ器官である。そして成魚になると数百本の歯を有し、破骨細胞と骨芽細胞が相互作用することで、多くの歯の移動をダイナミックに制御しているユニークな組織である⁽⁴⁾。2012年と2014年の2回にわたって国際宇宙ステーション内にメダカを送り実験を行った。

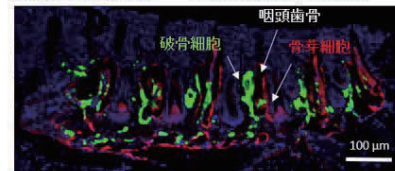
図1 国際宇宙ステーションで飼育したダブルトランスジェニックメダカ



造骨細胞と破骨細胞が光るトランスジェニックメダカの全体像 脊椎骨の拡大像



咽頭歯骨の全体像 上顎咽頭歯骨の蛍光像

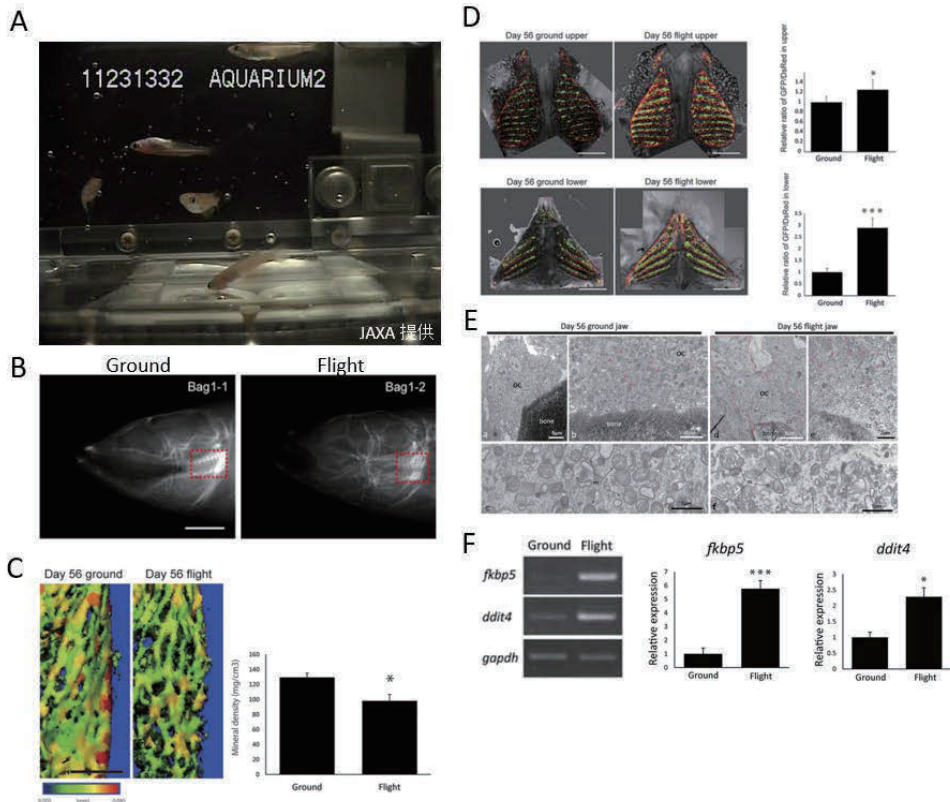


右上図の点線における組織切片像

(2) 長期飼育実験の解析結果

微小重力環境下の影響を明らかにするため、国際宇宙ステーション内で約2カ月間飼育したメダカを詳細に解析した。魚は光の来る方向に背を向ける「背光反射」という性質を持つため、一方向から光を当てて飼育したが、メダカは逆さまになる微小重力特有の遊泳を示した。このことから、メダカは水中で重力を感知していることが示された(図2A)。始めに軟X線解析を行ったところ、頭部の咽頭歯部の石灰化低下が見られ(図2B 赤枠)、マイクロCTによって咽頭歯骨の骨量を調べた結果、約24%減少していた(図2C)。そこで破骨細胞を *TRAP promoter-GFP*⁽²⁾、骨芽細胞を *osterix promoter-DsRed*⁽³⁾の蛍光による発現解析を行った結果、GFPの体積割合が増加しており(図2D)、破骨細胞の活性化が示唆された。さらに電子顕微鏡による詳細な解析から、宇宙群では破骨細胞のミトコンドリア形態が異常となっており(図2E)、ミトコンドリアに関連があるとされる *fkbp5* と *ddit4* 遺伝子の発現が上昇していた(図2F)。これらの遺伝子はシェアストレスで活性化するとされるグルココルチコイド受容体(GR)の下流で発現することから、リン酸化 FAK (focal adhesion kinase) と GFP を免疫染色したところ、宇宙実験群の破骨細胞内リン酸化 FAK の蛍光強度が増加していた。

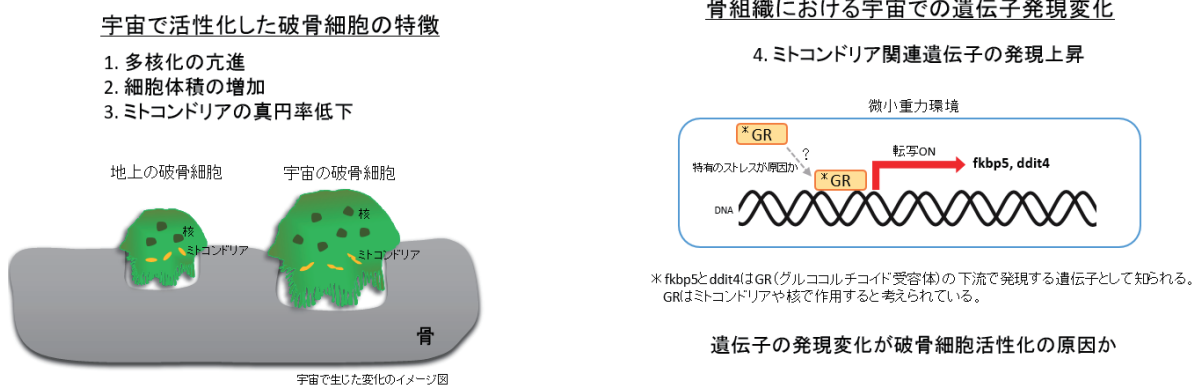
図2



(A)宇宙ステーション内におけるメダカ飼育の様子。(B)ソフト X 線画像。
 (C)マイクロ CT 解析。(D)TRAP-GFP/osterix-DsRed line の咽頭歯骨。
 (E)電子顕微鏡による破骨細胞のミトコンドリア像。(F)遺伝子発現解析。
 Chatani et al., 2015 を一部改変して引用。

以上の 2 カ月間における微小重力下の長期飼育状況と生存確認から、メダカは宇宙での実験動物として適しており、組織に微小重力特有のストレスが生じることで破骨細胞の活性化に影響するという新しい仮説が生まれた(図 3)。つぎに共同研究者の三谷らは他の 6 種類の臓器(脳、眼、肝臓、腸、卵巣、精巣)の遺伝子発現を調べ、kif9, klf13, odc1, hif3a の微小重力下での発現上昇を明らかにした。

図3

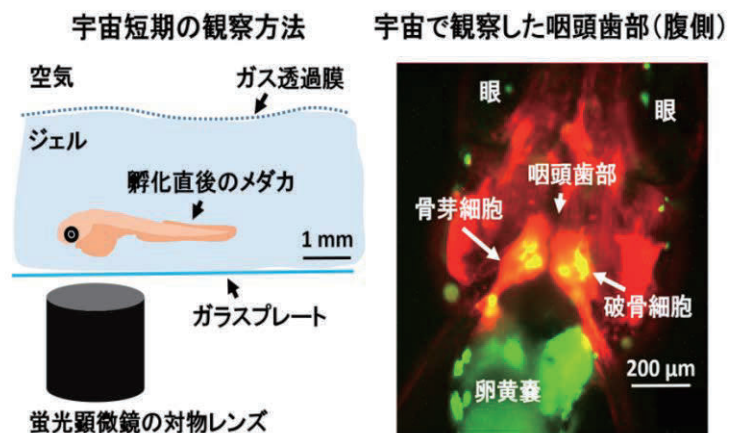


(3) 短期飼育観察実験の解析結果

骨量減少の原因解明には、培養細胞のみならず生物個体としての機能を調べるべく観察・解析が重要で、この研究領域は世界的にも注目されている。老人性骨粗鬆症では、寝たきりになった直後から急激に骨量が減少することが知られている。また宇宙飛行士の骨量は微小重力にさらされた直後から1ヵ月以内に急激に減少することがわかってきており、微小重力に対する生物体内の初期応答の解明が急がれている。この初期応答のメカニズムを明らかにするために、2014年2月に微小重力への骨代謝の初期応答を調べる実験を「きぼう」で行った。これは4種類の遺伝子改変メダカを用い、生きたままのメダカを8日間連続で蛍光顕微鏡観察する実験である。osterix-DsRed/TRAP-GFPなど、計4種類の骨関連遺伝子で改変したメダカを用い、容器のジェルの中で孵化直後のメダカを飼育し、国際宇宙ステーションの「きぼう」・日本実験棟で8日間連続撮影を行った。このメダカは、改変した骨関連遺伝子のプロモーターが働くと蛍光発光するため、微小重力下での骨芽細胞、破骨細胞の動態をリアルタイムで観察した。地上で図4(左)のようにジェル

内で孵化直後の遺伝子改変メダカの飼育を開始した。そして、国際宇宙ステーションに輸送されたメダカの画像を、宇宙空間で図4(右)のようにして取得した。「きぼう」日本実験棟内では若田光一 JAXA 宇宙飛行士によって、メダカが飼育された容器が蛍光顕微鏡内に設置され、その後の観察は日本の筑波宇宙センターの遠隔操作で行った。

図4



このライブイメージング成功には以下の3条件が必要で、一つでも欠けると実験系は成り立たない、微小重力下における骨リモデリング(骨が削られ、それを埋めるように骨が形成される)の観察実験系である。この実験系で判明したことは、(ア)孵化直後は卵黄囊が大きく残っており、餌がなくてもジェルの中で1週間以上の飼育が可能である。(イ)打上げの際に5Gの加重がかかるためジェルの中の魚は全て腹側を下へ向ける。(ウ)腹側からのみ咽頭歯骨の観察が可能で、メダカにおいて破骨細胞と骨芽細胞は、孵化直後という発生初期段階から骨リモデリングを開始している。

以上の実験の結果、骨を形成する細胞である骨芽細胞と骨を壊す細胞である破骨細胞で特異的に発現する蛍光のシグナルが、微小重力にさらされた1日後から大きく上昇し、8日間その発現上昇が維持された(図5)。また、微小重力にさらされた2日後の遺伝子発現を調べるため、全身のRNAを用いてGene Ontology解析を行った(図6)。その結果、“nucleus”すなわち核で機能的な遺伝子群の発現が増加していることがわかった。また、“membrane”, “membrane part”, “integral component of membrane”という細胞接着に関与する遺伝子群の発現が減少していることがわかった。さらに咽頭歯骨と全身のRNAに共通して変動した遺伝子を調べたところ、骨関連遺伝子の他に5つの遺伝子、c-fos, jun-B-like, pai-1, ddit4, tsc22d3の大幅な発現上昇を明らかにした。個体レベルで解析できる生物(メダカ)を用い、微小重力への生物個体の初期応答の一端を示した世界で初めての成果である。

図5

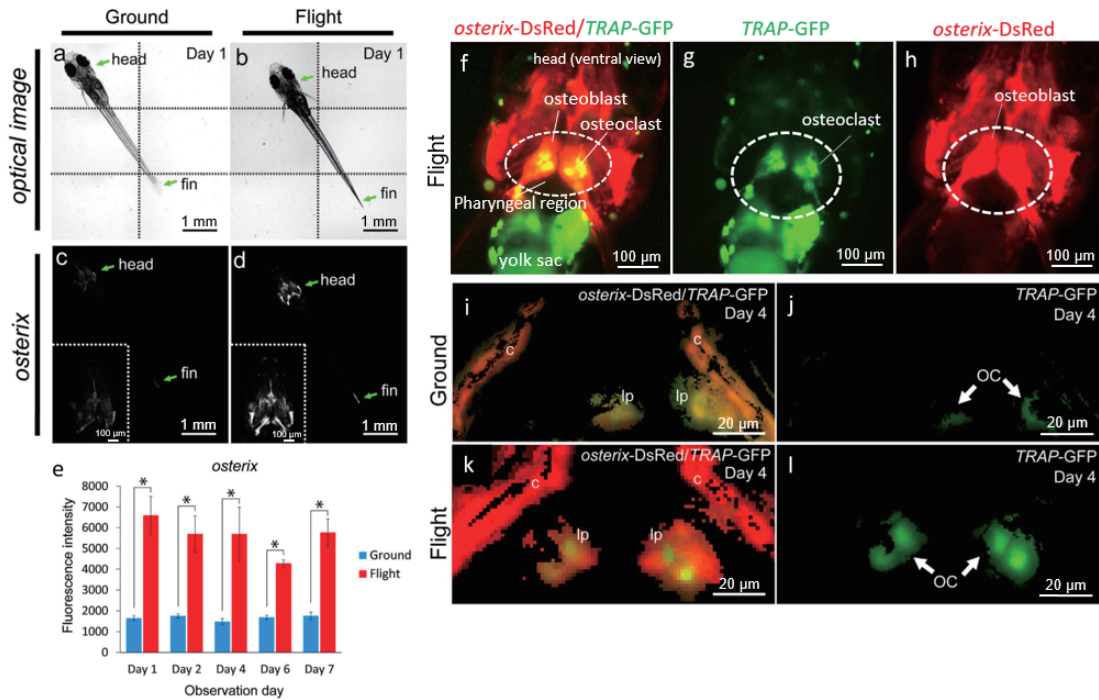


図5. (a-d) *osterix*-DsRedトランスジェニックメダカの全身像(腹側)。観察1日目の地上群(左)と宇宙群(右)を示す。矢印は頭と鰭(ヒレ)を示す。(a,b) 6枚の写真をつなぎ合わせて作成された。(c,d) 白領域は*osterix*-DsRedの蛍光シグナルを示す。埋め込み像は頭の拡大図を示す。(e)1日目から7日目までの蛍光強度は宇宙群で増加していた。(f-h) 宇宙群の*osterix*-DsRed/*TRAP*-GFPトランスジェニックメダカ(頭部腹側)代表例を示す。(i-l)咽頭歯部における*osterix*-DsRedと*TRAP*-GFPの両シグナルを示す。宇宙群(k, l)において*osterix*と*TRAP*のシグナルが増加していた。OC=破骨細胞, lp=下顎咽頭歯骨, c=擬鎖骨。

図6

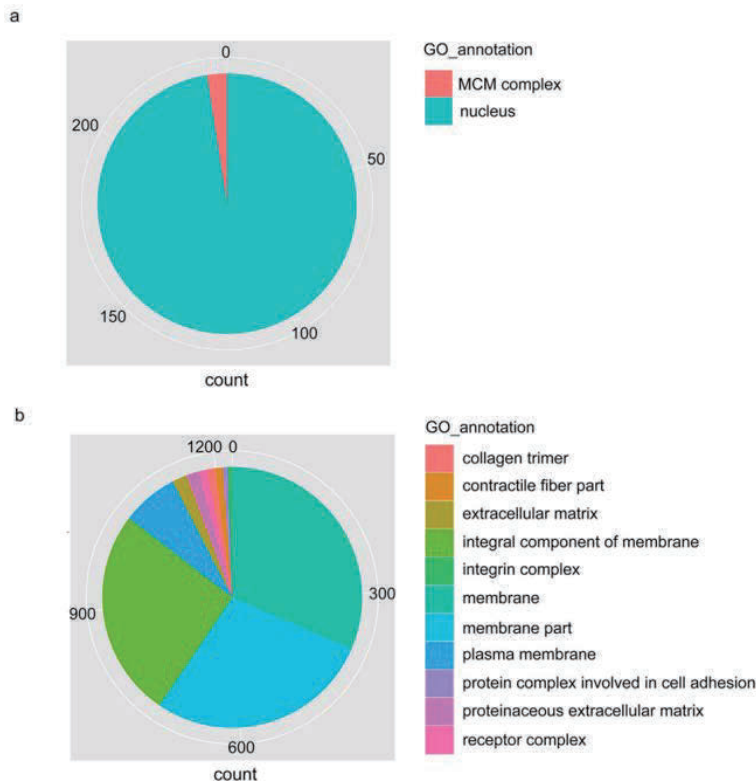


図6. (a) GO解析によって遺伝子発現レベルが上昇した群を示す。(b) GO解析によって遺伝子発現レベルが下降した群を示す。

以上の成果から、サクセスクライテリアに対する達成度を以下のとおりまとめる。

	サクセスクライテリア	達成度
ミニマム サクセス	<ul style="list-style-type: none"> ・軌道上で飼育したメダカ化学固定試料を回収し、地上での組織解析と遺伝子発現解析により、微小重力の影響の有無を破骨細胞の活性化状況(活性化するか、不活化するか、変わらないか)として確認できること。 	<p>◎: 高度に達成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・破骨細胞が微小重力下で活性化され、破骨細胞の特徴である多核化がより進んでいることを示した。
フル サクセス	<p>以下の両方を実施でき、微小重力がメダカ生体内での破骨細胞に及ぼす影響を解析できること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・軌道上で飼育したメダカ化学固定試料を回収し、地上での組織解析と遺伝子発現解析により、破骨細胞の活性化状況の変化を確認できた場合、さらにその分子メカニズムを解析できること。 ・軌道上でメダカ蛍光観察を行い、地上にダウンリンクされた画像により破骨細胞活性の生体内での変化、動態を解析できること。 	<p>◎: 高度に達成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・長期飼育実験では、2ヵ月間飼育したメダカを分析し、微小重力で骨量が減少するメカニズムの一端を世界で初めて明らかにした。 ・短期観察実験では骨芽細胞と破骨細胞が蛍光で光る遺伝子を組み込んだメダカを、8日間連続で顕微鏡を用いて観察し、両細胞の蛍光シグナルが微小重力下で急速に活性化されていることを明らかにした。
エクストラ サクセス	フルサクセスを超える新たな骨代謝システムの解明に至ること。	<p>◎: 高度に達成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・微小重力応答遺伝子の発見、特にこの分野において未知の3つの遺伝子の発見は微小重力環境を分子レベルで解明する端緒を開いた。

5. 結言

ISS・きぼう利用ミッション「メダカにおける微小重力が破骨細胞に与える影響と重力感知機構の解析」により、以下の成果が得られた。

- (1) 国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟で2ヶ月間飼育したメダカの骨組織を蛍光解析と組織解析した結果、破骨細胞が微小重力下で活性化され、破骨細胞の特徴である多核化がより進んでいることが分かった。また破骨細胞のミトコンドリアの形態異常が観察されるとともに、ミトコンドリアに関連している2つの遺伝子「fkbp5」と「ddit4」の特異的な発現上昇が認められ、微小重力環境におけるミトコンドリア関連遺伝子の発現が破骨細胞の活性化を引き起こし骨量減少に繋がったことが示唆された。
- (2) 国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟で骨芽細胞と破骨細胞が蛍光で発光する遺伝子を組み込んだメダカを、8日間連続で顕微鏡を用いて観察し、両細胞の蛍光シグナルが微小重力下で急速に活性化されていることを明らかにした。また微小重力に応答する遺伝子を調べた結果、骨関連遺伝子の他に5つの遺伝子、c-fos、jun-B-like、pai-1、ddit4、tsc22d3が発現上昇することを見出した。
- (3) 個体レベルで解析できる生物(メダカ)を用いて、宇宙の微小重力環境下での破骨細胞活性化、それに伴う骨量減少メカニズムの一端を定量的に示した世界で初めての成果である。これらの研究成果を通じて微小重力での骨量減少を解明する新たな手掛かりが得られ、動物モデルが無い老人性骨粗鬆症の原因解明に繋がることが期待できる。

【参考文献】

1. Vico L, Collet P, Guignandon a, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M, Alexandre C. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 355:1607-11 (2000)
2. Chatani M, Takano Y, Kudo A. Osteoclasts in bone modeling, as revealed by in vivo imaging, are essential for organogenesis in fish. *Dev. Biol.* 360:96-109 (2011).
3. Inohaya K, Takano Y, Kudo A. Production of Wnt4b by floor plate cells is essential for the segmental patterning of the vertebral column in medaka. *Development.* 137:1807-13 (2011)
4. Mantoku A, Chatani M, Aono K, Inohaya K, Kudo A. Osteoblast and osteoclast behaviors in the turnover of attachment bones during medaka tooth replacement. *Dev. Biol.* 409:370-81 (2015)

【成果リスト】

学術論文:

(1)長期飼育実験

1. Chatani, M., Mantoku, A., Takeyama, K., Abduweli, D., Sugamori, Y., Aoki, K., Ohya, K., Suzuki, H., Uchida, S., Sakimura, T., Kono, Y., Tanigaki, F., Shirakawa, M., Takano, Y. and Kudo, A. Microgravity promotes osteoclast activity in medaka fish reared at the international space station. *Sci. Rep.* 5: 14172 (2015) (インパクトファクター: 5.525)
2. Murata, Y., Yasuda, T., Watanabe-Asaka, T., Oda, S., Mantoku, A., Takeyama, K., Chatani, M., Kudo, A., Uchida, S., Suzuki, H., Tanigaki, F., Shirakawa, M., Fujisawa, K., Hamamoto, Y., Terai, S. and Mitani, H. Histological and transcriptomic analysis of adult Japanese medaka sampled onboard the International Space Station. *PLoS ONE* 10:e0138799 (2015) (インパクトファクター: 3.535)

(2)短期飼育・観察実験

1. Chatani, M., Morimoto, H., Takeyama, K., Mantoku, A., Tanigawa, N., Kubota, K., Suzuki, H., Uchida, S., Tanigaki, F., Shirakawa, M., Gusev, O., Sychev, V., Takano, Y., Itoh, T. and Kudo, A. Acute transcriptional regulation in osteoblasts/osteoclasts immediately after exposure to microgravity, uncovered by cell imaging in medaka. *Sci. Rep.* 6: 39545 (2016) (インパクトファクター: 5.525)

*インパクトファクター: 5 Year Impact Factor

著書・総説:

1. 茶谷昌宏、工藤明 “宇宙空間で生じる骨量減少メカニズムの解明” 細胞工学 Vol. 35 No.2 GRAPHIC HOT PRESS P154-155 秀潤社 2016年 2月
2. 茶谷昌宏、工藤明 “宇宙空間で飼育したメダカの骨量減少のメカニズムにせまる” バイオサイエンスとインダストリー誌 74 (2) P.126-128 バイオインダストリー協会 2016 年3月
3. 工藤明 “宇宙での骨量減少のメカニズムにメダカで迫る。” *ORTHO PEDI* NO. 10, p10-11(2018)

学会発表:

1. 茶谷昌宏、萬徳晃子、武山和弘、青木和広、菅森泰隆、大谷啓一、内田智子、鈴木ひろみ、崎村徹、河野靖、谷垣文章、白川正輝、猪早敬二、Dawud Abduweli、高野吉郎、工藤明 “国

際宇宙ステーション内メダカ飼育実験による、微小重力における骨代謝の解析” 第32回日本骨代謝学会 2014年7月24-26日 大阪国際会議場 口演

2. Masahiro Chatani, Akiko Mantoku, Kazuhiro Takeyama, Kazuhiro Aoki, Yasutaka Sugamori, Keiichi Ohya, Satoko Uchida, Hiromi Suzuki, Toru Sakimura, Yasushi Kono, Fumiaki Tanigaki, Masaki Shirakawa, Keiji Inohaya, Dawud Abduweli, Yoshiro Takano and *Akira Kudo. “Rearing Medaka fish in international space station (ISS) for bone metabolism study” 米国骨代謝学会2014 George R. Brown Convention Center, Houston, Texas, USA, September 12-15, 2014 Poster, MO0159
3. 茶谷昌宏、萬徳晃子、武山和弘、青木和広、菅森泰隆、大谷啓一、内田智子、鈴木ひろみ、崎村徹、河野靖、谷垣文章、白川正輝、猪早敬二、Dawud Abduweli、高野吉郎、工藤明 “Bone loss in medaka under micro-gravity in Space station” 第20回小型魚類研究会 慶應義塾大学薬学部 芝共立キャンパス 2014年9月20-21日 口演
4. 茶谷昌宏、萬徳晃子、武山和弘、森本博也、伊藤武彦、谷川直樹、久保田幸治、鈴木ひろみ、内田智子、谷垣文章、白川正輝、高野吉郎、工藤明 “微小重力環境における初期応答機構” 第33回日本骨代謝学会 京王プラザホテル 2015年7月23-25日 口演
5. Masahiro Chatani, Akiko Mantoku, Kazuhiro Takeyama, Hiroya Morimoto, Takehiko Ito, Naoki Tanigawa, Koji Kubota, Hiromi Suzuki, Satoko Uchida, Fumiaki Tanigaki, Masaki Shirakawa, Yoshiro Takano, Akira Kudo. “Early response to microgravity in the analysis of whole transcriptome and live imaging” 米国骨代謝学会、2015、Washington State Convention Center, Seattle, Washington, USA, October 9-12, 2015 口演
6. 茶谷昌宏、萬徳晃子、武山和弘、畔津佑季、森本博也、伊藤武彦、谷川直樹、久保田幸治、鈴木ひろみ、内田智子、谷垣文章、白川正輝、高野吉郎、高見正道、工藤明 “トランスジェニックメダカを用いた骨関連重力応答性遺伝子の解析” 第2回日本骨免疫学会ウィンターセミナー ホテルマロウド軽井沢2017年1月26-28日

招待講演・シンポジウム:

1. 茶谷昌宏 小型魚類を用いた破骨細胞のライブイメージング解析と2012年度の宇宙実験について、第10回松本ボーンフォーラム、信州大学、2012年5月26日
2. 工藤明 「きぼう」における水棲動物長期飼育実験の概要 2013年3月15日 国際宇宙ステーション「きぼう」利用科学実験テーマ成果報告会(公開)東京
3. Akira Kudo: Mechanical stress and tissue regeneration: lessons from periostin null mouse and “fishonauts” in Space Station. June 25, 2013 Botnar Research Institute, Oxford University, Oxford, UK
4. 工藤明 無重力下でのメダカの生態について 2013年9月28日 蔵前工業会千葉支部講演会 JFEスチールみやぎ倶楽部 千葉
5. 茶谷昌宏 メダカイメージングからみえてきた破骨細胞の分化メカニズム -変異体解析から宇宙実験まで-、第286回松本歯科大学大学院セミナー、実習館2階総合歯科医学研究所セミナールーム、2014年1月9日
6. 工藤明 イメージングによるメダカの骨発生・骨代謝解析—RANKL変異体を始めとする変異体解析から宇宙実験の結果まで 大学院講義「硬組織研究法」2014年3月6日 九州大学歯学研究院 福岡
7. 工藤明 メダカの骨形成機構: 宇宙ステーションにおける無重力下でのメダカ骨代謝 2014年8月30日 第3回細胞生物学信州夏季セミナー 信州大学医学部第一臨床講堂 松本、長野県
8. Akira Kudo Medaka in Space Station for Analyses of Bone Metabolism in Symposium IV (JAXA, NASA and ISS: Recent achievements and future perspectives) 日本宇宙生物科学会第28大

- 会 2014年9月23日 大阪府大中百舌鳥キャンパス 学術交流会館 大阪
9. 茶谷昌宏 宇宙へ行ったメダカ -城北学園卒業から宇宙実験へ そしてこれから-、城北学園 錬成期講演会、城北中学・高等学校 城北学園講堂、2014年10月28日
 10. 工藤明 宇宙ステーションにおける無重力下でのメダカ骨代謝 九州大学歯学府 非常勤講師授業、福岡 2014年12月2日
 11. 工藤明 メダカを用いた骨代謝機構の解明；宇宙ステーションにおけるメダカ実験の全容 大学院講義「硬組織研究法」2015年3月5日 九州大学歯学研究院 福岡
 12. 工藤明 メダカを用いた骨代謝機構の解明；国際宇宙ステーションにおける無重力下での歯と骨の異常 2015年3月28日 昭和大学歯学部 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援授業シンポジウム 昭和大学歯科病院、東京
 13. 工藤明 宇宙へ行ったメダカ 第28回関西蔵前講演会 2015年4月18日 大阪中央電気倶楽部 大阪
 14. Masahiro Chatani, Akiko Mantoku, Kazuhiro Takeyama, Dawud Abduweli, Kazuhiro Aoki, Yasutaka Sugamori, Keiichi Ohya, Satoko Uchida, Hiromi Suzuki, Toru Sakimura, Yasushi Kono, Fumiaki Tanigaki, Masaki Shirakawa, Yoshiro Takano and Akira Kudo Microgravity enhances osteoclast activity revealed by 2 months-rearing of medaka fish in ISS ISSR&D Conference 2015, July 7-9 Marriot Copley Place, Boston, MA, USA
 15. Akira Kudo, Medaka Osteoclast in ISS. 12 th Japan-Korea Joint Seminar on Space Environment Utilization Research Oct. 20-21, 2015 Yonsei University International Campus, Incheon, South Korea
 16. Akira Kudo, Bone in Space, International Conference of Translational Molecular Imaging and Aero-Space Medicine & Physiology Showcase, Kuala Lumpur, Malaysia 15-16 April 2016
 17. 茶谷昌宏 メダカは微小重力環境にどのような影響を受け、適応したのか、宇宙生物科学会 第30回大会、愛知医科大学、2016年10月14日
 18. Akira Kudo Bone of Medaka Fish in Space: Working with Astronauts in ISS/Kibo. SEU Working Group Session in The 23rd Session of the Asia-Pacific Regional Space Agency Forum. 15-18 Nov. 2016, Manila, The Philippines

記事：

1. 工藤 明 宇宙へ行ったメダカ Kuramae Journal No. 1040 p10-15 (2013)

獲得外部競争資金：

1. 挑戦的萌芽研究(代表:工藤明)平成 23-24 年度 総額:3,640 千円 課題番号:23659856
 課題名:メダカによる骨リモデリング機構の解明
 成果:メダカ骨折モデルの確立に成功し、その結果2種類の破骨細胞の関与が明らかになった。
2. 基盤研究(B)(代表:工藤明)平成23-25年度 総額:20,020千円 課題番号:23370090
 課題名:メダカをモデル生物に用いた骨形成分子機構の解明
 成果:メダカ破骨細胞の制御機構を解明できるトランスジェニックメダカの作成に成功し、骨モデリングを視覚化した。
3. 挑戦的萌芽研究(代表:工藤明)平成 25-26 年度 総額:3,640 千円 課題番号:25670788
 課題名:メダカ体内で生きたまま視る造骨・破骨の相互作用
 成果:造骨、破骨のダブルトランスジェニックを作成し、骨発生での in vivo における両細胞の相互作用を解明した。

4. 基盤研究(C) (代表:茶谷昌宏)平成 25-27 年度 総額:5,200 千円 課題番号:25514003
課題名:宇宙実験によるメダカ破骨細胞の重力感知・応答機構の解析
成果:国際宇宙ステーションの実験により、破骨細胞の活性化と骨量減少を明らかにした。
5. 新学術領域研究(代表:茶谷昌宏)平成 28-29 年度 総額:6,240 千円 課題番号:16H01635
課題名:メダカを用いた破骨-造骨連動における重力応答機構の解明
中間評価:無重力環境で発現変動する遺伝子に着目し、遺伝子改変動物を作製中である。
6. 挑戦的萌芽研究(代表:茶谷昌宏)平成 28-30 年度 総額:3,380 千円 課題番号:16K15778
課題名:無重力環境下における歯と骨の代謝機構解明に向けたモデル動物としてのメダカ活用戦略
中間評価:破骨細胞過剰ノックアウトメダカを用いて破骨細胞の重力応答を検討している。

取材・報道等パブリシティ:

1. 読売新聞 骨減少 メダカで分析 2012年7月5日 夕刊
2. 日本経済新聞 星出飛行士 挑戦の120日 2012年7月8日 朝刊
3. 朝日新聞 宇宙実験、自ら建てた家で 2012年7月12日 朝刊
4. ニュースエブリー 2012年7月12日 16時53分-19時 日本テレビ
5. 産経新聞 星出さん 宇宙メダカ飼育 2012年7月14日 朝刊
6. MSN産経ニュース 宇宙メダカを長期飼育 星出さん、あす出発 2012年7月14日8時28分
7. 日テレニュース 星出さん、宇宙へ リラックスして臨める 2012年7月14日20時1分
8. NEWS アンサー 星出さんISS到着 光るメダカがOO予防に? 2012年7月17日16時52分-17時20分 テレビ東京
9. NEWS ZERO イチメン 宇宙メダカ 2012年7月17日 22時54分-23時58分日本テレビ
10. ワールドビジネスサテライト 2012年7月17日 23時-24時 テレビ東京
11. 真相報道バンキシャ 2012年7月22日 18時-18時55分 日本テレビ
12. 毎日新聞 宇宙メダカ長期飼育 骨の弱体化調査 2012年10月27日 夕刊
13. 日本経済新聞 メダカ長期飼育 星出さんが実験 2012年10月27日 夕刊
14. NHK情報まるごと 工藤教授との生電話 2013年11月6日14時5分-50分
15. Glowing Spacefish Join Crew Aboard the ISS The DAILY PLANET Nov. 8, 2012
16. NHKニュース 宇宙で骨の変化はメダカで実験 2012年11月18日6時48分
17. 毎日新聞 人工衛星放出 メダカ飼育 2012年11月20日朝刊
18. 科学新聞 星出さん地球帰還 同乗メダカに注目 破骨細胞の働きに迫る実験進む 2012年11月23日
19. NEWS ZERO 星出さん、ダブルトランスジェニックメダカ 2013年2月18日22時54分-23時58分 日本テレビ
20. NHK Eテレ サイエンスゼロ 国際宇宙ステーション特集1 ゼログラビティーがひらく科学の未来前編 2014年1月5日
21. 朝日新聞 無重力で人の骨・筋肉は? メダカやヤマネで実験 2014年2月1日 夕刊
22. 朝日新聞 宇宙メダカの骨 もろくなった? 2014年2月19日 夕刊
23. 朝日新聞 宇宙の夢を探しにいこう 2014年3月14日 夕刊
24. 読売新聞 若田さん 新たな一歩 2014年5月15日 朝刊
25. 読売新聞 宇宙メダカ 骨を観察 駆ける 工藤 明 2014年9月4日
26. コズミックフロント 発見!驚異の大宇宙 若田光一船長 知られざる188日間 2014年10月23日
27. NHKニュース 宇宙生活で骨の量減少 メダカの実験で解明 2015年9月22日6時1分

28. FNNニュース 宇宙生活で骨量減少 メカニズムの一部、東工大の実験で明らかに 2015年9月22日13時56分
29. 日刊工業新聞 東工大など。無重力下で骨量が減る仕組みの一端解明—破骨細胞の活性化が原因 2015年9月22日
30. 日本経済新聞 骨溶かす細胞 宇宙で活発 東工大チーム 帰還のメダカ調査 2015年9月22日
31. 東京新聞 骨粗しょう症解明にヒント 星出さんの育てたメダカ研究 2015年9月22日
32. BSフジニュース 宇宙生活での骨の減少量もメダカによる実験で調査 2015年9月22日16:00
33. UPI Space fish detail effects of microgravity on bones Sep. 23, 2015 at 10:41AM
34. 読売新聞 骨を壊す細胞 宇宙で活発化 メダカで実験 2015年9月24日 夕刊
35. Asian Scientists Magazine What Fish Can Tell US About Effects of Microgravity Sep. 24, 2015
36. 科学新聞社 宇宙空間で破骨細胞増加 2015年10月2日
37. 朝日新聞 宇宙メダカ 骨壊す細胞大型化 2015年10月29日 朝刊
38. 日刊工業新聞 茶谷昌宏、拓く研究人 “生命科学の宇宙実験下支え” 2016年5月25日
39. 日刊工業新聞 骨密度減少 メダカ実験 東工大・東京医科歯科大など 2016年6月3日
40. 日経産業新聞 骨が減る仕組み解明に道 東工大など、メダカ実験 宇宙で骨の細胞活性化 2017年1月5日
41. 日刊工業新聞 無重力、骨の形成に影響 仕組みを解明 東工大 2017年1月6日
42. 科学新聞 無重力で発現急上昇5つの応答遺伝子発見 2017年1月20日