

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)

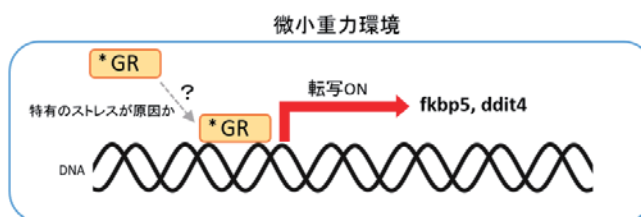
研究成果概要書

代表研究者; 工藤 明 (東京工業大学生命理工学院)

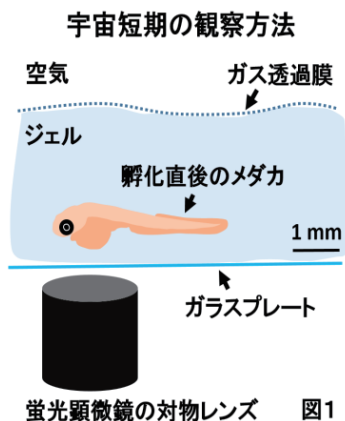
平成 29 年 2 月

骨量減少の原因解明は、老人性骨粗鬆症の予防や長期の有人宇宙探査における重要な課題である。その解明のためには、培養細胞のみならず生物個体での観察・解析が重要であり、世界的にも注目されている研究領域である。国際宇宙ステーション・「きぼう」日本実験棟に搭載された、宇宙航空研究開発機構(JAXA)が開発した水棲生物実験装置を用いて、微小重力下における骨量減少メカニズムの解明を目的に、2012 年 10 月から 12 月の 2 ヶ月間にわたりメダカの長期飼育実験を実施した。「きぼう」内では星出宇宙飛行士とケビン・フォード宇宙飛行士が実験装置の設置や実験作業を行った。スペースシャトルでは 2 週間の魚類飼育が最長であったが、水棲生物実験装置では、給餌、飼育水の浄化と温度・流量・酸素などの環境維持、ビデオ観察などが自動化され、国際宇宙ステーションでの長期間の小型魚類飼育が初めて可能となった。用いたメダカは、骨を造る骨芽細胞と骨を吸収する破骨細胞の様子が蛍光で観察できるトランスジェニックメダカである。メダカは微小重力特有の回転遊泳行動が観察されたが、水棲生物実験装置での生育には影響がなかった。宇宙で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、2 ヶ月間の微小重力環境の影響として咽頭歯骨の骨量減少が明らかになった。その原因として、破骨細胞の活性化、特に多核化が進んでいることが分かった。また、ミトコンドリアの形態異常が観察され、ミトコンドリアに関連する 2 つの遺伝子「fkbp5」と「ddit4」の特異的な発現上昇を明らかにした(下図参照)。「fkbp5」と「ddit4」はストレスに応答するグルココルチコイドの受容体(GR)の下流で発現する遺伝子で、GR はミトコンドリアで作用することが知られる。今回の破骨細胞のミトコンドリアの変形と、これら遺伝子発現上昇の相関関係につ

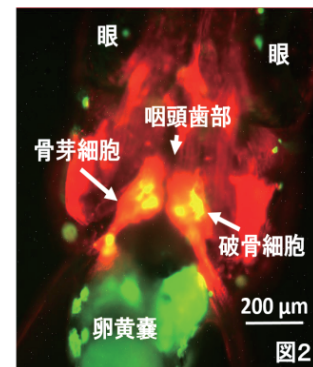
いては今後の更なる解析が必要であるが、微小重力環境におけるミトコンドリア関連遺伝子の発現が破骨細胞の活性化を引き起こし、骨量減少に繋がったことが示唆される。個体レベルで解析できる生物を用い、宇宙の微小重力環境下での破骨細胞活性化、それに伴う骨量減少メカニズムの一端を定量的に示した世界で初めての成果である。



次に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行った。*osterix-DsRed/TRAP-GFP*を代表とする計4種類の骨関連トランスジェニックメダカを生まれたばかりの状態です。ジェルの中で飼育し、宇宙ステーションにおいて8日間の蛍光連続撮影を行った。これは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ものである。



宇宙で観察した咽頭歯部(腹側)



のである。私達は地上で次ページ図1のようにしてジェルの中で孵化直後のトランスジェニックメダカの飼育を開始した。打ち上げられたメダカは、宇宙空間で右図2のようにして画像が取得された。国際宇宙ステーション内では若田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から遠隔操作で行った。その結果、骨を造る細胞である骨芽細胞と骨を壊す細胞である破骨細胞に特異的に発現している遺伝子のプロモーターで制御されてい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日間その発現上昇は維持された。また微小重力にさらされた2日後の遺伝子発現を調べたところ、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。

発表論文

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)
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
3. 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)