

《鹿兒島大学歯学部公開講座「宇宙生物医学研究の最前線」》

馬嶋 秀行¹⁾・石岡 憲明^{1,2)}・東端 晃^{1,3)}・寺田 昌弘^{1,3)}

- 1) 鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科 宇宙環境医学講座
- 2) 宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所学際科学研究系宇宙生命科学
- 3) 宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所・ISS 科学プロジェクト室

平成25年1月10日(木)に鹿兒島歯科医師会館小ホールにて、『宇宙生物医学研究の最前線』というテーマで、鹿兒島大学歯学部公開講座が開催された。

これまで、様々な分野において様々な宇宙研究がなされているが、まだまだ未知の部分も多く、それゆえ『宇宙研究』は人類にとって永遠のテーマであると言える。今回は私の他、3名の講師(うち3名はJAXA)の先生方に、宇宙生物医学分野における最先端の研究についての講演を行なっていただいた。

日 時：平成25年1月10日(木) 18:00~20:00

場 所：鹿兒島県歯科医師会 5階小ホール

講 演：

1. はじめに 鹿兒島大学大学院 馬嶋秀行
2. ISSでの宇宙生物医学研究 宇宙航空研究開発機構 石岡憲昭
3. 線虫を用いた宇宙生物医学研究 宇宙航空研究開発機構 東端 晃
4. 哺乳類を用いた宇宙生物医学研究 宇宙航空研究開発機構 寺田 昌弘
5. ヒト神経細胞「Neuro Rad」実験 鹿兒島大学大学院 馬嶋秀行
6. まとめ 鹿兒島大学大学院 馬嶋秀行

●宇宙生物医学研究の最前線

ーISSでの宇宙生物医学研究ー

宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所学際科学研究系宇宙生命科学

鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科宇宙環境医学講座

石岡憲昭

宇宙環境を利用する生物医学研究は、「無重力環境」、「放射線環境」、「宇宙空間と閉鎖環境」の三つの宇宙環境の特質を踏まえ、「重力感受に関する生物現象の解析」、「宇宙放射線の生物影響の解析(細胞から個体)」、「宇宙環境への適応と利用」の三つの研究領域を設定した基礎研究である。重力の変化や宇宙放射線によって変化する遺伝子やタンパク質の役割を解明して、宇宙環境の生物への影響を体系的に明らかにしながら、生物機能の新たな知見を得ること。ヒトに限らず生物

個体が重力環境に適応していく過程での生理、代謝、生体機能の変化を解析して、適応性、多様性の知見を得ていくこと。さらに、宇宙環境が中枢神経系や神経系情報伝達過程を経て筋骨格系に及ぼす影響の生理的メカニズムの解明を目指し、宇宙酔い、筋萎縮や骨量減少など、宇宙環境特有の医学的に重要な現象を基礎生物学的に明らかにすること。また、閉鎖生態系と見なせるISS環境を利用して、宇宙環境下での長期間にわたる生態系の変化と生物適応をシステム生物学的に明らかにしていこうということである。

国際宇宙ステーション(ISS)に日本の実験棟JEM「きぼう」が完成し、本格的に運用が開始されて早5年である(図1)。日本の開発した細胞生物実験装置CBEF(Cell Biology Experiment Facility)を使用する初めての本格的な宇宙実験として、ヒトの培養細胞を用いた放射線生物影響に関する実験(Rad Gene, LOH)が2008年11月に打ち上がり、軌道上培養実験終了後

2009年3月に回収されたのを皮切りに、同年3月にはまた、アフリカツメガエルの腎臓細胞を打ち上げ腎臓細胞のドーム形成に関する実験 DomeGene が実施され、続いて、8月にはカイコの卵を用いて、宇宙放射線の生物個体への影響を研究する実験 RadSilk を実施、11月に回収して、回収卵の遺伝子変化や卵を孵化させて個体での影響を解析した。さらに11月には線虫 (*C. elegans*) を用いて、宇宙での RNA 干渉という遺伝子工学技術の有効性や筋肉への影響を研究する実験 CERISE が実施され、2010年2月に試料を回収、その後の解析で宇宙でも RAN 干渉が起こることを明らかにしている。こうして生物医学の宇宙実験は1次選定の2テーマ (Dome Gene, Neuro Rad)、国際公募選定の4テーマ (Rad Gene, LOH, Rad Silk, CERISE) が ISS/JEM「きぼう」内での実験を既に終了している。2011年には2期利用テーマである金魚のウロコを骨のモデルとした骨代謝に関する研究 (Fish Scales) も STS-132 で打ち上がり、軌道上の実験も終了した。我々はこの間2009年にイタリアの宇宙機関 ASI が開発したマウス飼育装置 (MDS) を用いた実験と2011年最後のスペースシャトルミッション (STS-135) での NASA

の小動物飼育装置 (AEM) を用いたマウス実験のサンプルシェア研究に参加し、マウスの体毛および皮膚の遺伝子解析 (Hair) を実施している (図2)。2012年は JAXA の開発した水棲生物実験装置 (AQH) での破骨細胞への微小重力影響とメダカの重力感受に関する研究が実施され、2012年末に無事軌道上実験が終了している。今後の解析を通しての成果が大いに期待されている。今年度 (2013年) は、マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) を用いる実験 (Stem Cells)、マウスの凍結乾燥精子の宇宙環境影響と生殖作用への影響 (Space Pup)、骨格筋細胞を用いる重力感受メカニズムの解明 (Cell Mechanosensing) や宇宙での骨量減少における骨組織タンパク質の一つであるオステオポンチンの役割 (OSTEOPONTIN) などが計画されている。2013年以降の宇宙生物医学研究は2期利用から3期利用への段階に入り様々な宇宙生物医学実験が計画されている。さらに、JAXA はマウスやラットなどげっ歯類を用いる宇宙実験装置の開発検討を始めており、げっ歯類を用いる医学生物研究が参加になるものと期待される。

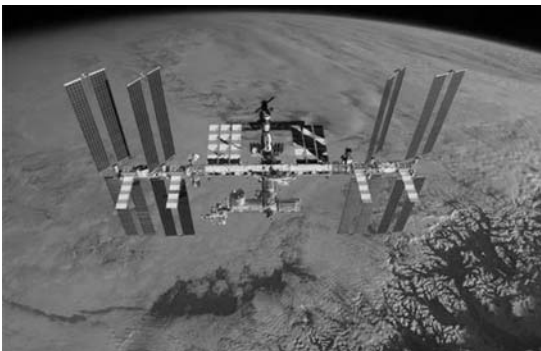


図1. 地球を背景にした ISS。
黄線で囲った部位が日本の実験棟 JEM「きぼう」である。

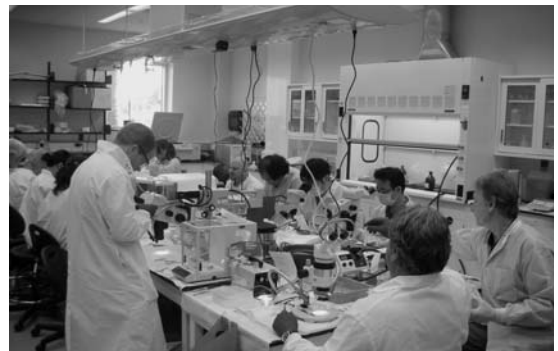


図2. マウスのサンプルシェア研究。
KSC での作業風景 (中央の赤矢印が私である)。

●線虫を用いた宇宙生物医学研究

宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所・ISS
科学プロジェクト室
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科宇宙環境医学講座

東端 晃

Caenorhabditis elegans (*C. elegans*) は線虫の一種で、生命科学の研究材料として様々な長所を持っている。

線虫の体長は1mm程度と小さく、卵から孵化し成虫となって産卵するまで約3.5日とライフサイクルが非常に短い。また、全ゲノムが解読されており研究の基盤もしっかりしていることから、ヒト、マウスなどと並び「モデル生物」の一つと捉えられている。過去には、細胞系譜の解明や RNA 干渉の発見によってノーベル生理学賞の授賞対象となるなど、研究の分野で幅広く使用されている。

宇宙環境における実験では、実験空間や飛行士によ

る操作時間などに様々な制限があり、地上の一般的な研究室で行われているような規模の実験をそのまま宇宙で展開することは非常に難しい。このように制限の多い宇宙実験においては、線虫は格好の実験材料であり、過去にも何度か線虫を対象とした宇宙実験が実施されている。

2004年4月には、国際宇宙ステーション参加国が国際協力のもとに研究チームを構成し、第1回線虫国際宇宙実験 (International *C. elegans* Experiment-1st (通称 ICE-1st)) が実施され、日本の研究者もチームを構成して参画した。

線虫は通常では大腸菌を餌として成長するが、この宇宙実験では実験系をより簡素化するために、人工的に合成した栄養素を含む培地を使用して線虫を生育させた。線虫のサンプルは、ロシアの宇宙船ソユーズでカザフスタンのバイコヌールから打ち上げられ、ISSに到着後約10日間培養した。培養終了後、線虫のサンプルは凍結あるいは化学薬品によって処理され、ソユーズで地上に帰還した (図2)。帰還した線虫から、

NA やタンパク質などを抽出し、宇宙における遺伝子やタンパク質の発現の様子が地上で生育した場合とどのように異なるかを詳細に比較した。これに加え、顕微鏡での観察によって、地上で観察されるようなアポトーシスが正常に起こるかどうかが、また、老化の進み方はどのように異なるかを調べた。その結果、線虫の筋肉を構成しているミオシンや筋肉線維の収縮に重要な役割を果たすトロポニンなどの分子に関する遺伝子の発現が、宇宙飛行をした線虫では地上で生育した

線虫と比べて大きく減少していることが明らかとなった。宇宙飛行士が宇宙に滞在したときに、筋肉が弱くなることは良く知られているが、異なる生物種である線虫においても宇宙飛行によって筋肉分子の構成が変化することによって弱く (脆く) なる可能性が示唆された。生物が成長する過程で必須なアポトーシスについて、宇宙飛行をした線虫においてもアポトーシスが正常に進んでいることが確認できた。

さらに、線虫の老化の指標となるポリグルタミン凝集体を調べたところ、老化が遅くなる可能性が示唆された。さらに宇宙飛行した線虫で発現が不活発になっている遺伝子を選択し、地上においてそれらの遺伝子を不活化したところ、線虫の寿命が通常よりも長くなることが示された。

2009年10月に打ち上げられた STS-129 では東北大学東谷篤志教授を代表研究者とする線虫を用いた実験

ERISE” が実施された。遺伝子の働きを抑える RNA 干渉 (RNAi) が、宇宙でも地上と同じように有効性を示すかどうか明らかにすることを目的としたが、解析の結果、宇宙環境の無重力下においても RNAi 効果が生じることを確認した。また、遺伝子およびタンパク質の網羅的な発現解析を行ったところ、ICE-1st で見られた筋肉構成分子の発現低下が見られ、実験結果の再現性が確認された。

このように、数回の線虫を用いた宇宙実験の結果を積み重ねることにより、見えにくかった生物への宇宙環境の影響が徐々に明らかになりつつあり、今後さらに宇宙での「線虫」の活躍が期待される。

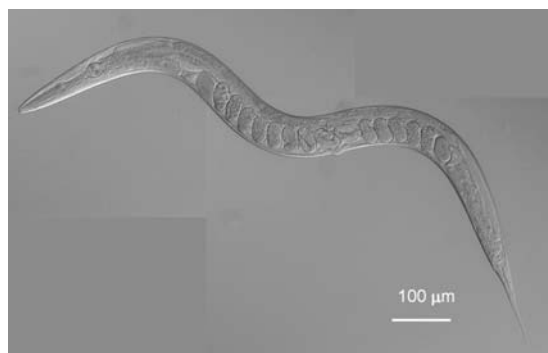


図1：線虫 (*Caenorhabditis elegans*)
大きさは大人の線虫で 1 mm 程度。



図2：宇宙飛行した線虫が入った容器

●哺乳類を用いた宇宙生物医学研究

宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所・ISS
科学プロジェクト室

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科宇宙環境医学講座

寺田 昌弘

現在、宇宙飛行士が長期宇宙滞在を実施している場所である国際宇宙ステーション (International Space Station; ISS) は、地上から約400kmの軌道を周回している。わずか400kmしか離れていない環境であるが、微小重力や宇宙放射線、日照時間など地上とは極めて異なる環境である。特に、微小重力環境によって宇宙飛行士はISS滞在中に著しい生理的变化を生じることになる。我々の体には、地上では重力のため自重がかかっており、下肢や背側の骨格筋は常に負荷がかかっている状態となる。しかし、軌道上滞在中の微小重力環境により、これら自重が消失し、骨格筋が萎縮することが知られている。この骨格筋の萎縮は、特定の筋肉に生じる。これまでの宇宙飛行士を対象とした研究により、抗重力筋（ヒラメ筋等）が顕著に萎縮することが分かっている。そのため、宇宙飛行士は軌道上に長期滞在している間、週6日間1日2.5時間程度の運動を実施している（図1）。これら運動を行っても、完全に骨格筋の萎縮が防げるわけではなく、軌道上から帰還直後は十分な歩行ができない飛行士も多く



図1：古川飛行士の軌道上での運動の様子 ©JAXA

いる（図2）。

骨格筋の萎縮のメカニズムは、これまで多くの実験によって研究されてきた。今回は、その一例としてげっ歯類であるラットを用いた実験を中心にそのメカニズムを紹介させていただきたい。

骨格筋への影響を調べる手法の一つとして、地上における模擬微小重力モデルである後肢懸垂実験を行った（注：後肢懸垂とは、ラットのしっぽを吊り下げて、長期間後肢に負荷がかからないようにする実験手法である）。その結果、ラットの骨格筋、特に抗重力筋であるヒラメ筋が顕著に萎縮した。その際、ヒラメ筋の筋電図波形も顕著に減少した。しかし、後肢懸垂を14日間続けると減少した筋電図波形は増加していくが萎縮自体は進行するという現象が観察された。この結果は、筋活動のみが骨格筋の萎縮に影響する因子ではなく、ほかの要因も萎縮には大きく関係していることを示している。そこで、骨格筋を構成している筋線維に着目し、その構造を調べてみた。筋線維は、サルコメアが多数連続した構造をしており、通常一本の筋線維に含まれるサルコメアの数是一定であり、同一な張力状態ではサルコメアの長さも一定である。しかし、長期間の後肢懸垂を行うと、機械的負荷の減少によりラットのヒラメ筋の筋線維の長さは短縮し、サルコメアの数や大きさも減少した。このように、筋線維では構造的な変化を生じているため、骨格筋の筋電図波形が発生しても、萎縮は進行するものと思われる。

人を用いた実験では、被験者数の制限や侵襲的な手法を行えないなど様々な理由で、詳しいメカニズムを解明することは不可能である。しかし、上記ラットの実験結果のように、宇宙環境のような骨格筋に機械的負荷がかかっていない環境では、おそらく人においても同様のメカニズムが存在しているものと予想できる。現在、多くの宇宙飛行士が軌道上に滞在しているため、



図2：野口飛行士の帰還直後の様子 ©JAXA

このような生理的变化に対する対処方法（カウンターメジャー）を開発することは非常に重要である。また、宇宙環境において骨格筋に生じる現象は、地上での高齢者は長期臥床患者の下肢に生じている減少と極めて類似している。そのため、宇宙実験によって解明された現象は、地上へも大いに還元できるはずである。今後はこれまで以上に我々も、宇宙だけでなく、地上への貢献も見据えた取り組みを行っていきたいと考える。

文献

1. Ohira Y, Jiang B, Roy RR, Oganov V, Ilyina-Kakueva E, Marini JF, Edgerton VR. Rat soleus muscle fiber

responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension. *J Appl Physiol*. 1992; 51S-57S.

2. Kawano F, Nomura T, Ishihara A, Nonaka I, Ohira Y. Afferent input-associated reduction of muscle activity in microgravity environment. *Neuroscience*. 2002; 114(4): 1133-8.
3. Kawano F, Ishihara A, Stevens JL, Wang XD, Ohshima S, Horisaka M, Maeda Y, Nonaka I, Ohira Y. Tension- and afferent input-associated responses of neuromuscular system of rats to hindlimb unloading and/or tenotomy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287(1): R76-86.

●ヒト神経細胞「Neuro Rad」実験

鹿児島大学大学院歯学総合研究科宇宙環境医学講座

馬嶋 秀行

我が国は、ISS に対し、全体の12.4%の支援を行なっている。そのほとんどは、JEM (Japan Experimental Module, 別名「きぼう」) の建設による。JEM は2020年までの運用が行なわれる予定である。また、ISS に物資を輸送する H-II Trans chicle (HTV) 開発により貢献を果たしている (<http://www.youtube.com/watch?v=rW0ZRxiGyoE>)。ISS における我が国のライフサイエンス研究では、2010年6月現在完了したテーマとして、大阪市立大学、東北大学、奈良県立医大、理化学研究所、東京大学、富山大学、京都工業繊維大学、鹿児島大学、徳島大学および金沢大学による12の研究プロジェクトが採択された。ヒト細胞を用い、長期宇宙放射線の影響を調べる研究は、鹿児島大学の我々の研究プロジェクトだけとなっている。先に述べたように、我々の宇宙研究プロジェクト課題名は「宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響」で、コードネームは Neuro Rad である。同インターネットサイトに我々の研究内容のレジメが示されてある (宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響 (Neuro Rad) (http://jaxa.jp/kiboexp/theme/first/neurorad/kaisetsu_2.html))。我々の実験プロジェクトは、ヒト神経由来細胞 S₁-SH を ISS に2週間および4週間、37℃にてカルチャーさせる搭載実験である。宇宙実験の日程を表に示す。NASA における打ち上げ直前のサンプルの準備の様子を図に示す。サンプルの打ち上げは、山崎直子宇宙飛行士が搭乗し、2010年4月5日に打ち上げられた STS 131/19A ミッション、シャトル Discover にて行なわれ、

次のシャトル STS 132/ULF4 ミッション、シャトル Atlantis にて帰還した。

ヒトが宇宙に行くかどうかという影響があるのか？リスクとは細胞とか個体の死ということである。放射線生物学研究においては、これらの低線量放射線被曝の影響は大きな問題となっている。線量効果関係を低線量側に延長しても、それらの効果が直線上に載ってくるという仮説、Linear Non-threshold 仮説 (LNT 仮説) がある。しかしながら、この仮説は未だ決着がつかない¹⁾。従って、それらの線量で結果を得るには異なるエンドポイントを用いる必要がある。また、最近、宇宙環境における細胞死に関する遺伝子の機序について解明が進み、ミトコンドリアの関与が明らかにされつつある²⁾。細胞は、回収後、マイクロ NA アレイおよび time RT-PCR にて特に酸化ストレス関連の遺伝子発現変化を調べ、また、ミトコンドリア NA 障害、酸化ストレス等を調べている。これらの研究成果は、人類が長期宇宙滞在を行なうにあたってのリスクを理解することに役立つと考え現在解析に取り組んでいる。我々の実験は JAXA の動画ニュースで野口宇宙飛行士が解説を交えながら紹介しているので参照されたい (SPACE@NAVI-Kibo WEEKLY NEWS 第103号: http://iss.jaxa.jp/library/video/spacenavi_wn100519.html)。Neuro Rad 宇宙研究プロジェクトを今まで支えてくださった関係各位に感謝いたします。

文献

1. Valentin, J. (ed.) ICRP99: Low-dose extrapolation of radiation related cancer. *Annals of the ICRP*, 35, 1-142, 2005.
2. Majima, H. J., Indo, H. P., Tomita, K, Iwashita, Y., Suzuki, H., Masuda, D., Shimazu, T., Tanigaki, F.,

Umemura, S., Yano, S., Fukui, K., Higashibata, A., Yamazaki, T. Q., Kameyama, M., Suenaga, S., Sato, T., Yen, H.-C., Gusev, O., Okuda, T., Matsui, H., Ozawa, T. & Ishioka, N.: Bio-assessment of risk in long-term manned space exploration - cell death factors in space radiation and/or microgravity: a review - *Biol. Sci. Space*, 23, 43-53, 2009.

Neuro Rad 宇宙実験日程

2010年 4月5日	Neuro Rad サンプル搭載スペースシャトル STS131/19A 「ディスカバリー」号(山崎直子宇宙飛行士搭乗)打ち上げ
4月8日	ISS「きぼう」実験棟にて実験開始(TJ Creamer 宇宙飛行士実施)「きぼう」の細胞実験装置で14日間(短期)および28日間(長期)培養(それぞれ重力実験群と微小重力実験群の2群において実施)
4月22日	短期実験用サンプル凍結(野口聡一宇宙飛行士実施)
5月6日	長期実験用サンプル凍結(野口聡一宇宙飛行士実施)
5月26日	スペースシャトル STS132/ULF4「アトランティス」号がケネディ宇宙センターに帰還。
5月27日	ケネディ宇宙センターにて凍結サンプル発送
5月31日	凍結サンプル, つくば宇宙センター着
6月1日	凍結サンプル, 鹿児島大学大学院歯学総合研究科宇宙環境医学講座着



図：打ち上げ直前の様子