

【宇宙放射線と無重力の複合影響】

Combined effects of space radiation and zero-gravity

高橋 昭久^{1)*}・吉田 由香里¹⁾・脇畑 庄人¹⁾・大平 充宣²⁾

Akihisa Takahashi

Yukari Yoshida

Shoto Wakihata

Yoshinobu Ohira

Key words

宇宙放射線, 無重力, 発がん死リスク,
複合影響

要約

宇宙空間は、磁場と大気に守られている地上とは異なり、太陽や超新星爆発によって線質の異なる宇宙放射線が、低線量率で降り注いでいる。宇宙に飛び立てば、宇宙放射線に曝され続けることになる。さらに、宇宙空間は無重力環境であり、月や火星では地上の1/6、3/8の低重力環境である。地球上生命は、これまで多くの宇宙放射線に曝されることなく、1Gの重力環境のもと、誕生・進化・適応し、繁栄をしてきた。地球上生命が経験したことのない、深宇宙での長期滞在を実現するためには、宇宙放射線のみならず、地球と異なる重力環境との複合影響を明らかにすることで、リスクを正しく評価し、宇宙での生活の質を高めることが緊詰の課題である。ここでは、個体に及ぼす宇宙放射線と無重力の複合影響について紹介する。

はじめに

「再び月へ、火星へ」と有人宇宙探査に対する人類の夢は尽きない。米航空宇宙局 (NASA) は、2030年代の有人月面探査、有人火星探査に向けて、国際宇宙ステーション (ISS) に続く有人拠点として、2022年にも月近傍に深宇宙ゲートウェイの建設を開始する。そのプロジェクトには、日本政府も参加を検討している。最近、宇宙航空研究開発機構 (JAXA) が、日本初の有人月面着陸機を開発する構想を発表した¹⁾。2030年頃に欧州宇宙機関 (ESA) と連携して、着陸を

目指している。実現すれば、人類初の月への有人宇宙飛行以来、約60年ぶりの月面着陸を日本が担うことになる。この歴史的プロジェクトで問題となるのが、宇宙放射線の人体への悪影響である。

1. 宇宙放射線環境

ISSは、地上からわずか400 km程の低軌道を飛行しており、大気は無いが、地球磁場によって宇宙放射線から守られている。それでも、ISSでの半年程の長期滞在の間に浴びる放射線量は、地上の約100倍の約0.1 Svである。船外活動では、船内の約5倍の放射線に曝される。太陽表面で大規模な爆発が生じると、大量のプラズマ粒子が宇宙空間に放出され、10倍程被ばく量が増す。地球から38万 km離れて、地球磁気圏を超えた月には、大気もない。量的にもISSと比べて数倍多くの宇宙放射線に曝されると推定されており、質的にも生物学的効果の高い重粒子線の被ばく量が増す。また、最短でも5,400万 km離れた火星までの往復と滞在期間に要する約2年半に被ばくする放射線量は、約1 Svと推定されている²⁾。この値は、福島原発事故における緊急時の線量限度 (250 mSv) を超えており、日米欧露が定めたISS搭乗宇宙飛行士の生涯実効線量制限値に達する。約3人に1人が、がんで死亡することを考えると、発がん死リスクは自然発生レベルで約30%あり、1 Sv被ばくすると5%上乘せされることが、国際放射線防護委員会 (ICRP) から報告されている (図1)³⁾。しかし、この根拠となる値は、

1) 群馬大学重粒子線医学推進機構 2) 同志社大学 スポーツ健康科学部 研究科

1) Gunma University Heavy Ion Medical Center

*corresponding author

2) Faculty and Graduate School of Health and Sports Science, Doshisha University

1) 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 Tel: 027-220-7917

*e-mail: a-takahashi@gunma-u.ac.jp

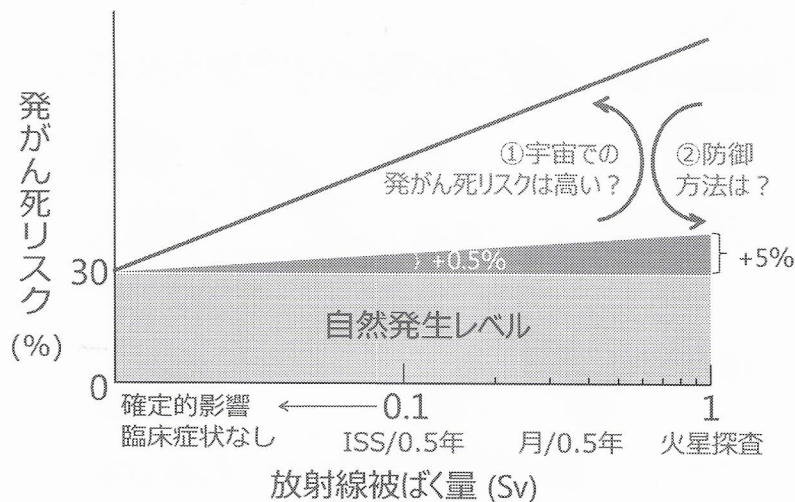


図1 宇宙放射線による発がん死リスク

原爆被ばくのような急照射による人体影響を参照としている。宇宙空間における低線量率長期被ばくでは、リスクが軽減される可能性も想像できるが、十分に明らかにされていない。その上、宇宙放射線に含まれるエネルギーの異なる重粒子線についても、生物学的影響を加味した放射線量をあらわす Sv は、同じ係数で算出されている。無重力との複合影響とも合わせて、宇宙放射線のリスクは不確定なのが実情である。少なくとも、宇宙滞在の長期化により、宇宙放射線被ばく量が増加し、染色体異常など、目に見えなくても宇宙放射線の傷跡が人体に刻まれることはわかっている⁹⁾。

2. 無重力環境

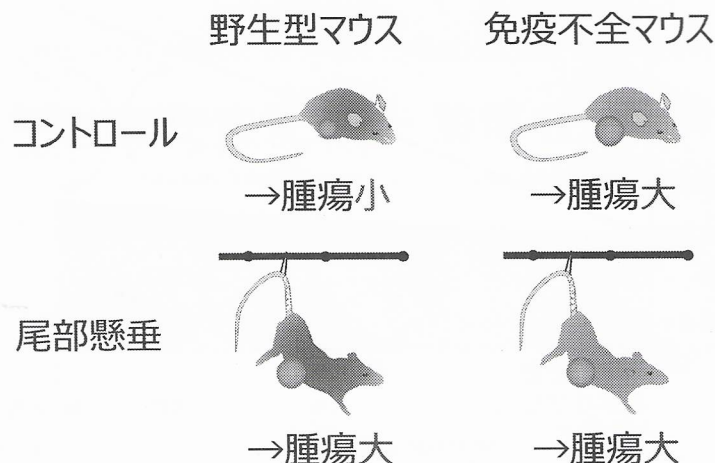
宇宙での無重力環境は、人体に様々な影響を及ぼすことが知られている。宇宙空間では上も下もなく、前庭機能不全によって混乱をきたし、宇宙酔いの原因になる。体液シフトによって、顔は丸い月のように膨れ、頭が重く感じたり、視力が低下したり、失明のリスクが増す。また、体を支える必要がなくなるため、骨量⁵⁾や筋機能⁶⁾が低下して、あたかも老化が進行する。地球に戻ると自分の重さに耐えられず、一人で立つことが困難になる。3/8 といえども重力のある火星に人類が初めて降り立つ時、誰が支えになってくれるのだろうか? そのため、宇宙飛行士は、宇宙で毎日2時間のトレーニングが欠かせない。

宇宙空間において免疫能が低下すること⁸⁾、無重力

を模擬した尾部懸垂マウスモデルにおいて胸腺や脾臓など免疫系器官が萎縮することが明らかにされている⁹⁾。無重力で免疫能が低下している状況で、がん化した時、あっという間にがんは憎悪し、大きくなることが予想される。実際、尾部懸垂3日後にがん細胞を移植すると、コントロールと比べて、腫瘍が大きくなることが報告されている(図2左)¹⁰⁾。この時、後肢が接地するように尾部を保定したマウスでは、コントロールと腫瘍の大きさに違いは認められていない。そのため、尾を保定したことによるストレスの影響ではないことが確認されている。また、尾部懸垂の時だけ、脾臓の重量が軽くなる。腫瘍増殖の亢進に免疫能の低下が関与していることを決定的にする証拠として、免疫不全マウスを用いると、尾部懸垂とコントロールいずれも腫瘍は大きくなり、両者に違いは認められないことが示された(図2右)¹⁰⁾。

3. 宇宙放射線と無重力の複合影響

これまでの宇宙実験によって、微生物や培養細胞では、宇宙放射線と無重力の複合影響は認められていない。一方、ナナフシやショウジョウバエなど昆虫では、宇宙放射線だけでは得られないような効果が高まることが報告されている¹¹⁾。特に、構造と機能が複雑で、組織と器官が運動する個体になると、その全身的な運動に無重力が影響して、宇宙放射線による影響が相乗的に表出されるのかもしれない。残念ながら、動

図2 尾部懸垂マウスにおける腫瘍増殖の亢進¹⁰⁾

物やヒトでの宇宙放射線と無重力の複合影響については、十分研究されていない。最近、アポロ計画で深宇宙を飛行した宇宙飛行士7人の内、3人の死因は循環器系の疾患（心臓発作、脳動脈瘤、脳卒中を含む）で、その割合が、宇宙飛行の経験が無い宇宙飛行士や、地球周りの低軌道を宇宙飛行した宇宙飛行士に比べて4～5倍高いことが報告された¹²⁾。一方、がん死に関して、これら3群の間に差は見出されていない¹²⁾。これらの宇宙飛行士の結論は、統計学的にサンプル数が余りにも少ないため、疑問を唱える報告もある¹³⁾。しかしながら、一般人ではなく、宇宙飛行士同士での宇宙飛行経験の有無による後ろ向きコホート研究は、評価に値する。宇宙飛行士は、高い教育水準と健康志向、医療ケアが生涯にわたって利用できるため、一般人との比較ではバイアスが高くなる。今後、深宇宙への宇宙飛行士が増えた時には、各疾患と宇宙滞在期間、被ばく線量、飛行年齢、遺伝子背景などを比較解析する症例対照研究も大変有効で、貴重な知見を提供することができるであろう。偏りの制御が可能な前向きコホート研究については、ヒトではできない条件の統一、厳密な比較、組織解析などが可能な動物実験を先行させることが必要であろう。先例として、尾部懸垂マウスに、アポロ飛行士と同量の放射線を照射した場合、ヒトの20年に相当する6か月経過後には、動脈の機能障害が出現することが示されている¹²⁾。

これら一連の個体への影響は、無重力によって骨に「衝撃」がかからないことで、骨細胞からのスクレロ

スティンの大量発現によって骨芽細胞数が減ることが、原因の一つかもしれない¹⁴⁾。骨芽細胞数が減ると骨量が減少するだけでなく、骨芽細胞から放出されるオステオポンチンの総量が減少するため、全身の免疫力が減少することが知られている¹⁵⁾。また、オステオポンチンは、がんの転移や様々な病気の炎症にも関与している^{15,16)}。このことは、先述の宇宙飛行士⁹⁾や尾部懸垂マウスの免疫能低下^{9,10)}の報告と良く一致する。さらに、放射線によって生じる異常な細胞の多くは、免疫能で排除されているが、無重力環境でその機能を失うと、想像以上に発がん率が高くなるのが容易に予想できる(図3)。この地上実験の結果を宇宙で検証し、次のステップとして防御方法について考えることが求められている(図1)。

また、骨芽細胞数が減ると、骨芽細胞からのオステオカルシンの量が減少するため、記憶力、筋力、生殖力などを若く保つ力が衰えることが報告されている¹⁷⁾。特に、重粒子線は、少ない線量でも神経回路を減少させ、記憶力や認知機能低下を引き起こすことが報告されているので^{18,19)}、無重力との相乗的な中枢神経への悪影響が懸念される。放射線を被ばくすると一時不妊になることも知られている²⁰⁾。人類は、本当に宇宙で繁栄することができるのかを確かめるため、長期宇宙滞在中に哺乳類でも次世代が産まれるのかどうか、その次世代影響についても明らかにしていかなければならないであろう(図3)。

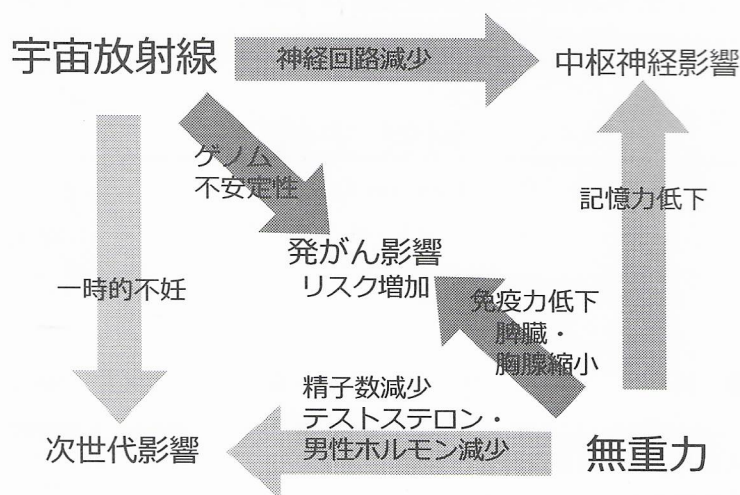


図3 宇宙放射線と無重力の複合影響

おわりに

筆者らは、人類の宇宙での長期居住を可能とする宇宙惑星居住科学への貢献を期待して、3Dクリノスタット放射線同期照射システム^{21,22)}を用いた培養細胞の実験のみならず、尾部懸垂マウスを用いた実験系で、宇宙放射線と無重力の複合影響の研究をすすめている。

謝辞

本テーマは、JSPS 科研費 JP15H05945, JP15H05935 の助成を受けている。

文献

- 1) <http://www.kenkai.jaxa.jp/research/exploration/exploration.html>
- 2) Takahashi A. *et al.*, *Int J Part Ther.* in press, 2018.
- 3) ICRP Publication 103, 2007.
- 4) Cucinotta FA. *et al.*, *Radiat Res.* 170: 127-138, 2008.
- 5) Shiba D. *et al.*, *Sci Rep.* 7: 10837, 2017.
- 6) Ohira Y. *et al.*, *J Appl Physiol.* 73: 51S-57S, 1992.
- 7) Ohira Y. *et al.*, *J Appl Physiol.* 81: 152-155, 1996.
- 8) Taylor GR, *J Leukoc Biol.* 54: 179-188, 1993.
- 9) Wang KX. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.* 104: 14777-14782, 2007.
- 10) Lee EH. *et al.*, *Aviat Space Environ Med.* 76: 536-540, 2005.
- 11) Yatagai F. *et al.*, *Life Sci Space Res.* 3: 76-89, 2014.
- 12) Delp MD. *et al.*, *Sci Rep.* 6: 29901, 2016.
- 13) Cucinotta FA. *et al.*, *Life Sci Space Res.* 10: 53-56, 2016.
- 14) Terashima A. *et al.*, *Immunity.* 44: 1434-1443, 2016.
- 15) Rittling SR. *et al.*, *J Dent Res.* 94: 1638-1645, 2015.
- 16) Zhao H. *et al.*, *Cell Death Dis.* 9: 356, 2018.
- 17) Karsenty G. *Endocr Pract.* 23: 1270-1274, 2017.
- 18) Cherry JD. *et al.*, *PLoS One.* 7: e53275, 2012.
- 19) Parihar VK. *et al.*, *Sci Rep.* 6: 34774, 2016.
- 20) Santy PA. *et al.*, *Adv Space Res.* 12: 151-155, 1992.
- 21) Ikeda H. *et al.*, *Biol Sci Space.* 30: 8-16, 2016.
- 22) Ikeda H. *et al.*, *Life Sci Space Res.* 12: 51-60, 2017.

☆ ☆ ☆

【超長期宇宙滞在を目指した運動エピジェネティクス理論の確立】

Exercise epigenetics for ultra-long-term stay in space

河野 史倫

Fuminori Kawano

Key words

骨格筋, エピジェネティクス,
個人差, 生活習慣

要約

宇宙開発は間もなく有人の月面・火星探査時代へと突入する。さらに長期化する宇宙滞在においてどのように宇宙飛行士の健康を維持していくのか、解決策が求められている。本稿では、現在国際宇宙ステーション (ISS) 内で行われている運動とその効果や個人差、宇宙滞在の影響を受けにくい体質をつくるためのエピジェネティクス理論構築に関する研究について解説する。最新の研究では、長期間の運動がヒストンの置き換えを促進し遺伝子の応答性を変化させる“運動エピジェネティクス”を誘発することが報告されている。一方で、損傷後に再生した骨格筋線維はサイズ維持においてあまり機能的ではないことも報告されている。骨格筋の適応範囲そのものを変化させる要因やその仕組みが明らかになれば、長期滞在中の宇宙飛行士の健康を維持する革新的な理論や方法論が確立できると期待される。

1. 有人火星探査ミッションで 想定される 新たな医学的問題

国際宇宙ステーション (ISS) の運用が進んでいる現在、約半年間の長期宇宙滞在を行う日本人宇宙飛行士も増加している時代となった。しかしながら、ISS の運用も 2024 年を目途に終了する見込みとなっている。その後の宇宙開発への取り組みに関して、アメリカ航空宇宙局 (NASA) や宇宙航空研究開発機構 (JAXA) は月や火星への有人ミッションを計画し

ている。2015 年 10 月、NASA は次期宇宙開発計画の概要として“NASA's Journey to Mars: Pioneering Next Steps in Space Exploration”を公開した。この文書中で、2030 年代以降にヒトによる火星探査ミッションを目指すこと、有人火星探査ミッションには最長約 3 年の宇宙滞在を要することが報告された。現在行われている 3 ヶ月～半年間の長期宇宙滞在中に比べ滞在中は飛躍的に延長される見通しであるが、それだけでなく、物資補給が不可能であること且つ船内スペースも ISS に比べ制限されることも必至である。我々は、物資補給が不可能な 1 年以上の有人ミッションを“超長期宇宙滞在”と定義している。超長期宇宙滞在中にどのような医学的問題が起こり得るのか、完全に予測し対処法を準備することが有人火星探査ミッションには求められる。宇宙空間においては、微小重力、閉鎖ストレス、宇宙放射線が主たる環境要因となり人体に影響を与える。微小重力による影響は、地上における運動不足や寝たきりと類似しており、骨格筋量・骨量減少、心循環機能低下が引き起こされる。現在 ISS 内にはトレッドミル、自転車エルゴメーター、レジスタンス運動装置が搭載されており、微小重力環境曝露による影響を予防するための対処法として 1 日約 2 時間の運動が実施されている。惑星間移動には現在開発中の 4 人乗り宇宙船「Orion」が利用される予定であるが、この船内に ISS と同等の運動機器を搭載するのは不可能である。したがって、最小限の運動によって超長期宇宙滞在中の宇宙飛行士の健康を維持しなければならないことになるが、その理論や方法論は未だ確立されていない。

松本大学大学院 健康科学研究科

Graduate School of Health Sciences, Matsumoto University

〒 390-1295 長野県松本市新村 2095-1 TEL: 0263-48-7344

表 長期滞在クルーのヒラメ筋線維サイズ変化と宇宙滞在中の運動方法選択の関係

クルー	ヒラメ筋線維 サイズ比 (vs. 飛行前)	ISS 滞在中の運動方法選択 (週あたりの頻度)		
		エアロビック運動		レジスタンス運動
		トレッドミル	自転車エルゴメーター	
A	28%	85分	170分	6日
B	111%	312分	296分	数日
C	63%	32分	128分	3~5日
D	62%	71分	123分	3~5日
E	72%	200分	非常に少ない	情報なし
F	24%	77分	55分	5日
G	78%	198分	135分	ほぼ毎日
H	74%	274分	90分	ほぼ毎日
I	89%	146分	110分	ほぼ毎日

Fitts ら²⁾と Trappe ら⁴⁾の報告を参照し比較した。全クルーは 2002 年から 2005 年までの期間に国際宇宙ステーションに滞在した (第 5 次から第 11 次長期滞在)。滞在期間は 161 日から 192 日間 (平均 177 日間 \pm 4 日間)。

2. ISS における運動効果の個人差

長期間の宇宙滞在中による骨格筋の変化に関して、宇宙飛行士における事例が報告されてきた。Skylab ミッションにおいて、28 日間の宇宙滞在中で 25% の下肢伸展筋力低下が認められている¹⁾。宇宙ステーション Mir を利用したミッションでは、31 日間で 33%、180 日間で 55% の下肢筋力の低下が報告されている¹⁾。161 日から 192 日間 ISS に滞在したクルー (9 名) ではヒラメ筋線維サイズが平均 33% 飛行前に比べて減少したが、このクルーは運動プログラムも実施している²⁾。地上におけるシミュレーション実験としては、ベッドレストが一般的に用いられる。90 日間のベッドレストによる骨格筋量変化を下肢筋群で比較した場合、特に下腿三頭筋において筋萎縮が顕著であり、ヒラメ筋では実験前に比べ 28.6% の筋量低下が引き起こされた³⁾。90 日を超える期間のベッドレスト実験による影響は報告が見当たらないが、以上のデータは半年間の宇宙滞在中によるヒラメ筋量への影響が運動によって 3 ヶ月間で引き起こされる程度まで軽減されたことも示す。一方で、Fitts らの報告³⁾にある 9 名のクルーのヒラメ筋線維サイズ変化を個別に評価した場合、大きな個人差が見られる。各クルーにおけるフライト前後のヒラメ筋線維サイズ変化と滞在中に実施した運動

の種類・頻度を表にまとめた^{2,4)}。筋線維萎縮の程度が軽度のクルー (E, G, H, I)、全体平均に比べ顕著な萎縮が認められるクルー (A, C, D, F)、逆に筋線維肥大を起こしたクルー (B) に分かれる。興味深いことに、レジスタンス運動や自転車運動の頻度に関わらず、トレッドミルを多く用いた運動を行ったクルーで筋萎縮軽減効果が認められたことが分かる。Fitts ら²⁾は、200 分/週以上のトレッドミル走運動を行ったクルーは、100 分/週以下だったクルーよりも、筋線維サイズ、発揮張力、サルコメア構造が飛行前と同等に維持されていると結論付けている。このような運動効果の個人差を補うためにはより多くの運動実施が有効であると考えられるものの、上述のように有人火星探査ミッションでは運動が制限されることが想定されるため、運動効果獲得に対する全く新しい発想が必要である。

3. エピジェネティクス理論を 応用した 筋萎縮対策の検討

運動効果の獲得しやすさには個人差がある。例えば、同じレジスタンストレーニングを行った場合、筋肥大応答の強い人、弱い人に分かれることが報じられてい

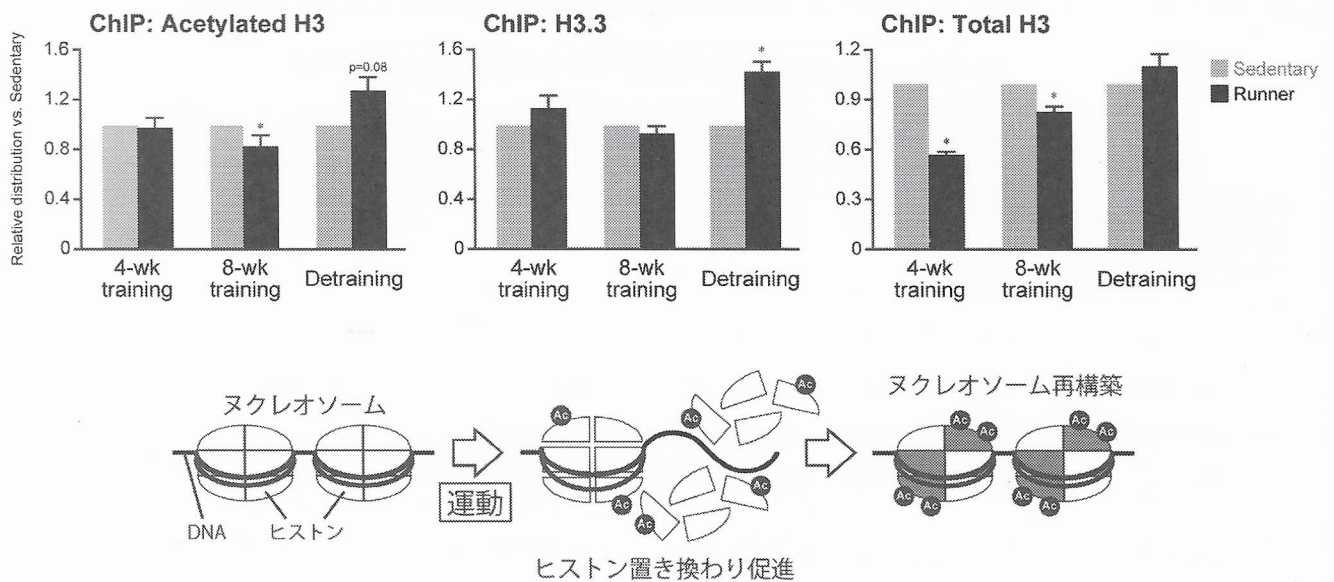


図 上段：8週間の走運動およびその後8週間の通常飼育によるアセチル化ヒストン3(左)、ヒストンバリエントH3.3(中央)、総ヒストン3(右)の分布変化(中村ら⁶⁾のデータを再評価した。運動群(Runner)の値は、非運動群(Sedentary)に対する相対値を表す。非運動群において後肢懸垂により発現増加する遺伝子座をターゲットとして解析した。
*: p<0.05 vs. Sedentary.
下段：運動によって引き起こされる骨格筋のエピゲノム変化(運動エピジェネティクス)を上段の結果に基づき概略化した。総ヒストン分布量が低下していることから、運動はヒストンの置き換わりを促進したと示唆される。これによりアセチル化ヒストン分布も低下した。通常飼育に戻すと、アセチル化ヒストンとH3.3が多く取り込まれ、総ヒストン量が復元した(ヌクレオソーム再構築)。このように異なるヒストンが再取り込まれることで遺伝子の転写応答性が変化したと考えられる。

る⁹⁾。このように生理刺激に対する応答性が人によって異なる原因には、遺伝的背景のみならず、過去の生活習慣によって引き起こされたエピジェネティクスが重要な関係をしているのではないかと考えられる。どのようなエピジェネティクスを誘発すれば宇宙滞在の影響を受けにくいのか、実験動物を用いた検討が始まっている。

中村ら⁶⁾は、ラットを用いて4週齢から12週齢までの8週間トレッドミル走運動を実施し、その後8週間通常飼育に戻した後、1週間の後肢懸垂を実施した。運動歴の無いラットでは、ヒラメ筋で約30%、その他の後肢筋(足底筋、腓腹筋、前脛骨筋)では20%前後の筋萎縮が後肢懸垂によって引き起こされた。運動歴を有するラットでは、ヒラメ筋には運動歴が無い場合と同等の筋萎縮が誘発されたが、その他の後肢筋では筋萎縮は起こらなかった。萎縮を回避できた筋では、後肢懸垂による特定遺伝子の発現増加が顕著に抑制された。このような遺伝子座におけるヒストン分布

を調べたところ、運動歴を有するラットではヒストンバリエントであるH3.3の取り込みが顕著に起こっていることが分かった。これらの結果は、運動によってヒストンの置き換わりが促進し遺伝子の転写応答性が変化する“運動エピジェネティクス”が引き起こされたことを示す(図)。

一方で、損傷歴を有する骨格筋の刺激応答性についても検討が行われた。骨格筋線維は過負荷などで損傷すると壊死するが、筋幹細胞であるサテライト細胞の増殖・分化・融合により筋線維が新生することで筋再生する。しかしながら、このような再生筋線維の適応性能については不明であった。ラットのヒラメ筋に薬理的損傷を与え、8週間再生を促した後、過負荷または後肢懸垂を行った結果、再生筋線維は過負荷に対しては肥大応答しにくいものの、後肢懸垂による不活動に対しては萎縮応答を示すことが分かった⁷⁾。筋肥大に関与する因子のひとつであるインスリン様成長因子受容体(Igflr)の遺伝子発現は、正常筋では過負荷に

対して増加したが、再生筋では変化しなかった。*Igflr* 遺伝子座におけるアセチル化ヒストン分布も再生筋で顕著に低下していた。これらの結果から、筋再生の過程において筋肥大応答に不都合なエピジェネティック変化が誘発されたと考えられる。したがって、宇宙滞在中の影響を受けにくい骨格筋は、長期間の運動歴を有し且つ重度の筋損傷歴を持たない、と現在のところは結論付けられる。骨格筋機能維持にメリットをもたらすエピジェネティクスの全容を明らかにするためには、栄養摂取の履歴やストレスなど、その他の様々な生活習慣についても今後検討が必要である。

4. 地上医学への応用

本稿では超長期宇宙滞在を見据えたエピジェネティクス理論の応用について解説したが、これらは地上における医学にも直接応用が可能である。超高齢化に伴うサルコペニア罹患者の増加は我が国において深刻な問題であるが、エピジェネティクス理論の応用により将来衰えにくい骨格筋をつくることできれば有効な解決策の発案に結び付く。宇宙滞在中の宇宙飛行士は、言わば寝たきりに近い状態に置かれているが、このような状況下でも健康維持しなければならないのが現在の課題である。さらに、有人火星探査ミッションでは介助サポートを受けることができない状況で火星の重力に再曝露されることも考えなければならない。地上に置き換えれば、寝たきり者が自立して健康維持しなければな

らないという地上における健康の概念を逸脱した達成目標となる。このように地上では気付かなかったこと、目標には設定できなかったことが宇宙を目指すことで実現可能になるということが、我々が宇宙開発を通じて学び得る重要な知の遺産なのではと思う。

文 献

- 1) di Prampero PE, Narici MV. Muscle in microgravity: from fibers to human motion. *J Biomech* 36: 403-412, 2003.
- 2) Fitts RH, Trappe SW, Costill DL *et al.* Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibers. *J Physiol* 588: 3567-3592, 2010.
- 3) Belavy DL, Ohshima H, Rittweger J *et al.* High-intensity flywheel exercise and recovery of atrophy after 90 days bed-rest. *BMJ Open Sport Exerc Med* 3: e000196, 2017.
- 4) Trappe S, Costill D, Gallagher P *et al.* Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the International Space Station. *J Appl Physiol* 106: 1159-1168, 2009.
- 5) Ogasawara R, Akimoto T, Umeno T *et al.* MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics* 48: 320-324, 2016.
- 6) Nakamura K, Ohsawa I, Masuzawa R *et al.* Running training experience attenuates disuse atrophy in fast-twitch skeletal muscles of rats. *J Appl Physiol* 123: 902-913, 2017.
- 7) Kawano F, Ono Y, Fujita R *et al.* Prenatal myonuclei play a crucial role in skeletal muscle hypertrophy in rodents. *Am J Physiol Cell Physiol* 312: C233-C243, 2017.

☆

☆

☆

【 400km 上空の生きた細胞を見る 】

Imaging of the living cells at 400 km above the Earth

茶谷 昌宏

Masahiro Chatani

Key words

メダカ, 宇宙, 骨

要約

国際宇宙ステーションにある「きぼう」日本実験棟で骨芽細胞と破骨細胞が蛍光タンパク質で標識されたメダカを、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無重力下で速やかに活性化されていることを明らかにした。また、無重力にตอบสนอง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。この実験から、宇宙空間を利用した無重力での骨量減少を解明する新たな手掛かりが得られた。

はじめに

観察容器に入ったメダカはプログレス補給船 (54P) に搭載され、カザフスタン共和国に位置するバイコヌール宇宙基地から2014年2月6日午前1時23分(日本時間)に、ロシアのソユーズロケットにより打ち上げられた。さらに国際宇宙ステーションにて若田光一飛行士が観察容器を蛍光顕微鏡に設置し、2月7日未明から2月14日まで顕微鏡観察実験が行われた。宇宙飛行士が国際宇宙ステーションで長期間生活すると、骨の量が著しく減少することが知られ¹⁾、1970年代に実施されたスカイラブ計画では、宇宙飛行士の尿中カルシウム濃度は飛行後、数日以内に上昇し始めると報告された²⁾。これは、無重力環境が骨の代謝すなわち、骨を作る骨芽細胞あるいは骨を壊す破骨細胞に影響をもたらすことが原因と考えられるが、まだ基本的かつ重要なことはわかっていない。宇宙に移動した後、体内では何が起きるのか。

1. 骨の細胞が光るメダカ

骨量減少の原因解明のためには、ヒトやマウスなどの哺乳類の他に、体が透明で生きたまま体外から骨の様子を観察しやすく、また細胞の動態を蛍光で観察できる遺伝子改変メダカは有用である³⁾。東京工業大学の工藤明研究室では、骨芽細胞と破骨細胞の様子を同時に生きたまま観察できる遺伝子改変メダカを確立し、2012年に行われた国際宇宙ステーションでの長期飼育実験で、無重力下においてメダカの骨量減少を明らかにした⁴⁾。筆者らはさらに、この蛍光で観察できるメダカを用いて宇宙環境への初期応答を調べるため、2度目の宇宙実験を行った。

2. 軌道上の実験と成果

2014年、工藤教授の研究グループのメンバーである筆者らは、宇宙航空研究開発機構 (JAXA) 等との共同研究で、*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対象に国際宇宙ステーションの「きぼう」日本実験棟で飼育を行った。今回は、容器の特殊なジェルの中に孵化直後のメダカを飼育し(図)、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タンパク質を発現する。日本の筑波宇宙センターから国際宇宙ステーション内の顕微鏡とカメラを遠隔操作して画像を取得し日本に送信した。実験データを解析した結果、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

昭和大学 歯学部 歯科薬理学講座

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Showa University

〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8 TEL: 03-3784-8175

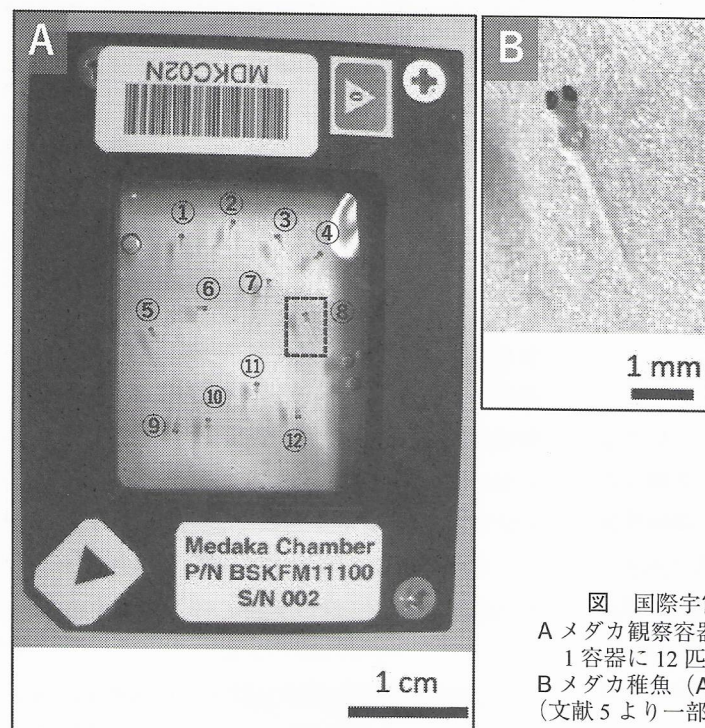


図 国際宇宙ステーションへ打ち上げたメダカ観察容器
 A メダカ観察容器の全体像。中に特殊なジェルが封入されており、1容器に12匹のメダカが搭載された。
 B メダカ稚魚 (Aの点線枠) の拡大図。
 (文献5より一部変更して引用)

光のシグナルが、無重力にさらされた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。また、無重力にさらされた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⁵⁾。

おわりに

この実験では12匹ずつのメダカが入った2容器を観察しており、各個体の位置情報を知るために5倍の対物レンズにより数百枚の画像を取得して1つに統合した。その後、各個体の深さの位置情報を得るために10倍の対物レンズで数十枚の画像を取得した。これらの3次元情報を元に、20倍の対物レンズを用いてメダカの咽頭歯骨の蛍光拡大画像を取得した。このように遠隔操作による観察は容易ではなかったが、筆者らは2グループに分かれ、24時間体制をとることで8日間の撮影を達成した。これにより無重力下における骨芽細胞と破骨細胞の初期応答を個体レベルで示しており、将来的には骨の細胞における重力応答機構の解明が期待される。

用語

**osterix*: 骨芽細胞のマスター転写因子。

**TRAP: 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼの一種で破骨細胞マーカーの1つ。

謝辞

宇宙環境を利用した実験は東京工業大学の工藤明先生をはじめ多くの方々によって成されました。貴重な実験に参加できたことをこの場を借りて御礼申し上げます。本稿で取り上げた研究の一部は、JSPS 科研費 18H04986 (A-01), 16H01635 (A-01), 16K15778, 守谷育英会の助成を受けました。

文献

- 1) Vico, L. *et al.* Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 355, 1607–1611 (2000).
- 2) Clement, G. *Fundamentals of Space Medicine* 2nd edn (Kindle edition). (ch. 5.4.1, location 4726–4768 of 8799, 2011).
- 3) 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).
- 4) Chatani, M. *et al.* Microgravity promotes osteoclast activity in medaka fish reared at the international space station. *Sci. Rep.* 5, 1–13 (2015).
- 5) Chatani, M. *et al.* Acute transcriptional up-regulation specific to osteoblasts/osteoclasts in medaka fish immediately after exposure to microgravity. *Sci. Rep.* 1–14 (2016). doi:10.1038/srep39545