

宇宙環境における線虫の老化—WG 平成 22 年度活動報告

本田陽子¹, 東端 晃², 石岡憲昭², 東谷篤志³, 福井啓二⁴, 田中雅嗣¹, 本田修二¹

¹ 東京都健康長寿医療センター研究所, ² ISAS/JAXA, ³ 東北大・生命科学, ⁴ JSF

Abstract: To clarify the effects of the space environment on the aging rate of organisms, we are preparing the study of nematode *Caenorhabditis elegans* in space as a model. We have investigated the effects of a 10-day space flight on an aging marker in the International *C. elegans* Experiment (ICE)-First, 2004. We examined the change in the polyglutamine (polyQ) aggregation in the transgenic *C. elegans* of (CAG)₃₅ with yellow fluorescent protein under muscle myosin heavy chain promoter. The polyQ aggregation in space-flown worms was less than that in the ground control ones. We compared the gene expression levels between the ground control worms and the space-flown worms. Some nerve specific genes were down regulated in space-flown worms. We also examined the effects of the inactivation of these genes on lifespan of *C. elegans*. We found that the RNAi and/or mutation of each of the 7 genes extended the lifespan. These findings suggest that the aging rate of the space-flown nematodes may be slower than that of the ground control ones. We propose that the further study of aging of *C. elegans* in space. We also propose the other aging marker for the space experiment of *C. elegans*.

1. はじめに

生物の老化速度は遺伝因子とともに環境因子の影響を大きく受けることが知られている。一方、生物が宇宙環境に長期間置かれた場合には、筋肉の退縮など種々の影響を受けることも報告されている。宇宙環境により老化の基本的過程がどのような影響を受けるかについては、ショウジョウバエでの宇宙飛行帰還後の寿命の報告 (Benguria et al. 1996) やゾウリムシのクローン寿命の報告 (Mogami et al. 1999) 等がある。しかしまだ未解明な点も多い。将来、人類においても惑星探索や月での生活等長期間宇宙で生活する可能性がある。モデル動物で宇宙環境の老化速度に及ぼす影響を研究することは、長期間の宇宙滞在がヒトの老化に与える影響を考える上で必要な情報を与えるものと考えられる。

2. これまでの経緯

われわれは2004年国際宇宙実験線虫プロジェクト (ICE-1st) に参加し、ポリグルタミン遺伝子 ((CAG)₃₅) を導入した線虫 *C. elegans* (Morley et al.

2002) を用いて、加齢の指標となるポリグルタミン凝集体形成の10日間宇宙滞在による影響を観察した。その結果、宇宙滞在によりポリグルタミン凝集体形成が有意に低下することが認められ、宇宙環境では老化速度が遅いことを示唆すると考えられた。原因として宇宙環境における微小重力と宇宙放射線の影響が考えられるが、線虫は放射線に強い耐性を示すことから、ポリグルタミン凝集体形成の低下は微小重力の影響である可能性が高い。ICE-1stプロジェクトで得られた宇宙滞在線虫の遺伝子発現をDNAマイクロアレイとリアルタイムPCR解析から地上飼育線虫と比較したところ神経系の遺伝子に顕著な発現低下を認めた。これらの結果は微小重力により感覚神経系を始めとする種々の神経系の活動が不活化することを示唆するものと考えた。線虫では機械刺激、温度、浸透圧、化学物質などを受容する種々の感覚神経系の不活化により寿命が延長することが知られている (Apfeld & Kenyon, 1999)。これらの結果から線虫において微小重力は重力に関わる感覚神経系を不活化し、老化速度を遅くする可能性が示唆された。

次にICE-1stにおいて宇宙滞在により発現が低下した遺伝子群について、RNA干渉法 (RNAi) による遺伝子発現阻害および遺伝子欠損等の変異体の寿命測定を行った。その結果、これまでにRNAiおよび遺伝子変異により寿命が対照群よりも延びる7遺伝子を見つけた。これらの結果は、ICE1stにおいて宇宙軌道上に10日間滞在させた線虫の老化マーカーが遅延したことを裏付けるものである。

これらの成果から宇宙環境において実際に線虫を老化させ、寿命を測定することにより宇宙環境が生物の老化速度や寿命に及ぼす影響を研究する必要があると考え、本研究グループを立ち上げるに至った。

3. 宇宙実験の計画と準備状況

本研究グループの提案が「きぼう」実験棟第二期利用候補テーマに採択されたことから、宇宙環境の線虫の老化速度への影響を調べるための宇宙実験を計画し、準備を行うことになった。本年度はこれまで二回の会合で宇宙実験の検討を行っている。以下にその計画の概要を述べる。

地上実験室にて線虫の野生体 (N2) と *daf-16* (FOXO転写因子) 変異体をDCC容器中で線虫用液体培地CeMMを用いて同調培養し、L4幼虫後期に産卵抑制剤を加える。*daf-16*変異体は線虫の老化を制御するシグナル伝達系のひとつであるインスリン様シグナル伝達経路の下流で遺伝子発現を制御している転写因子が変異しており、短寿命であることが知られている。この変異体の寿命が変化すればインスリンシグナル伝達系とは無関係の経路が関わっていることになり、宇宙環境における線虫の老化機構を考える上での手がかりとなると期待される。実験には軌道上実験群、軌道上1G荷重対照群および地上対照群の3群を用意する。実験群と1G荷重力対照群を「きぼう」に運び、カメラ付き計測ユニット (V-MEU) に入れて細胞培養装置 (CBEF) に装着する。V-MEUは線虫観察用に改造する必要がある。線虫を軌道上で長期間飼育して低倍率で定期的に動画撮影を行い、寿命と老化マーカーを測定する。老化マーカーとしては線虫の動きの頻度を用いる。宇宙滞在10、20、

40、60日程度に1度、1分程度動画撮影する。動画データは地上へ送り、単位時間当たりの蛇行運動頻度を画像解析ソフトウェアを使って測定する。このソフトウェアは線虫の動きの解析に特化したもので、現在開発中のものである。画像の連続性を時間軸としてImage(O)と Image(N)との差分を取り、変化量を移動変化として変化画素量動きとして定量化するものである。線虫が老化してほとんど動かなくなる培養50日以降、毎日1度程度の頻度で3分程度動画を撮影する。動画データを地上実験室にて解析し、何らかの動きが認められた個体を生存、変化のないものを死亡個体として計測して生存率を求める。撮影の条件や頻度についてはさらに検討する予定である。

これらの実験により、宇宙環境における線虫の寿命が地上対照群と比較して変わるかどうか明らかになると期待される。

参考文献

Benguria A, Grande E, de Juan E, Ugalde C, Miquel J, Garesse R, Marco R, J Biotechnol 47:191-201, 1996

Mogami Y, Tokunaga N, Baba SA, Adv Space Res 23:2087-2090, 1999

Morley JF, Brignull HR, Weyers JJ, Morimoto RI, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:10417-10422, 2002

Apfeld J and Kenyon C, Nature 402: 804 - 809, 1999