

宇宙環境下における生殖・継世代研究の展開—VI

奥野誠（東京大学・総合文化）、稲葉一男（筑波大・下田臨海実験センター）、清水 強（清水宇宙生理学研究所）、堂前雅史（和光大学・人間関係）、藤ノ木政勝（独協医大・生理）、最上善広（お茶大・生物）、渡辺明彦（山形大学・生物）、阿部宏之（山形大学・生物）、向井千夏（東京大学・総合文化）

Studies on Reproduction and Continuity of Life under the Space Environment – VI

Makoto Okuno^{1*}, *Kazuo Inaba*², *Tsuyoshi Shimizu*³, *Masashi Dohmae*⁴, *Masakatu Fujinoki*⁵, *Yoshihiro Mogami*⁶, *Akihiko Watanabe*⁷, *Hiroyuki Abe*⁸, and *Chinatu Mukai*¹

¹Dept. Life Sci., Grad. Sch. Arts Sci., Univ. Tokyo, Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902 *E-Mail: cokuno@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp. ²Shimoda Marine Res Ctr, Univ. Tsukuba, ³Shimizu Lab. Space Physiol., ⁴Dept. Human Relat., Wako Univ., ⁵Dept. Regulat. Physiol., Dokkyo Med. Univ., ⁶Dept. Adv. Biosci., Ochanomizu Univ., ⁷Dept. Biol., Yamagata Univ., ⁸Dept. Tech., Yamagata Univ.

Abstract: We have been organizing a working group for studying the reproduction and continuity of life under the space environment. The aim of our project is to get deep insight into the effect of space environment, especially the effects of gravity for long period of time, on reproduction. We show four results here. The first one is the evaluation of the quality of egg and embryo by respiration activity of them individually by means of micro oxygen electrode. This new method was excellent for selecting high quality eggs of bovine and gave high ratio of fertility. The second experiment using medaka also gave us the information about the seasonal change of germ cell number. It was likely that number of spermatocyte was regulated by apoptosis. The third experiment, using mice, revealed that the hyper gravity, 3G, caused decrease in food intake, however, the mice were in repletion. Measurement of hormones such as leptin, insulin and ghrelin showed starvation condition. However, NPY measurement suggested low food appetite suggesting that 3G affected the regulatory mechanism involved in NPY neurons. The fourth experiment was about human reproduction in space. The position of baby in uterus was recorded when attitude of mother was changed. The data were compared with the simulation experiments. The results suggested that space environment might increase problems on birth. We move ahead to new approaches for study on reproduction in space.

Key words: reproduction, hyper gravity, sperm, egg, hormone.

世代を超えた長期間に亘る宇宙滞在において、生活環境もしくは生態系を維持していくためには、個々の生物個体の維持は無論のこと、生殖が円滑に行われなければならない。それ故に、地球型の生物の生殖と宇宙環境がどのような関わりを持っているのか、宇宙環境で生殖が可能なのかという問題は大変重要である。宇宙環境の要素としては宇宙線をはじめとしてさまざまあるが、避けて通れないのが重力である。長期間にわたる宇宙滞在を想定した場合、惑星や衛星上での生活と宇宙ステーション内の生活ということになる。前者においては、およそ1/6~3Gが、また後者においては0G近い微小重力が想定される。

本ワーキンググループは、細胞レベルから個体レ

ベルにわたる広範な範囲で、宇宙環境、特に重力環境が、様々な生物の生殖にどのような作用を及ぼすかを明らかにするための宇宙実験を提案し、実現させ、さらにその成果を基に宇宙での長期間滞在が可能なシステムの確立に向けた提言をすることを目標としている。このような観点から、重力環境が①生殖細胞形成、②受精と発生、③性を含む生殖行動、④再生、⑤生殖期間と寿命などにおいてどのように作用するか明らかにすることを目的とするこの分野の研究者ネットワークを作り、具体的な実験を立ち上げて行きたいと考えている。そのためには様々な生物（動物）種のなかから、宇宙実験に適当なモデル動物を選び、宇宙実験を目指した共同研究体制を構築していきたい。

本年度は、生殖細胞レベルにおいて、宇宙での応用に関する研究、生殖から派生した過重力と食欲に関する研究、およびヒト胎児の妊娠中の姿勢に関するシミュレーション実験に進展があり、それらについて以下記載する。これらは2009年12月26日の検討会の成果をまとめたものであり、そのプログラムは以下のようなものであった。

阿部宏之 :生殖細胞呼吸活性測定のための新規デバイス開発

渡辺明彦 :メダカ精子形成活性評価系の確立 ;カスパーゼ活性を指標とした野生メダカ集団における精子形成活性変化の解析

堀友香・奥野誠 :過重力環境におけるマウス内分泌応答

岩田香織・阿部詩織・三木猛生・伊東千香・酒井百世・浜 正子・上條かほり・吉川文彦・山崎将生・根津八紘・清水 強 :胎児の動きと重力との関係を追及するためのモデル実験

阿部は微小酸素電極を用いて卵もしくは発生初期杯の活性を単一卵（もしくは胚）レベルで測定することに成功した。これはFig. 1に示すように微小電極を上下にスキャンして、溶存酸素の勾配を測定し、卵（胚）の呼吸活性を測るというものである。

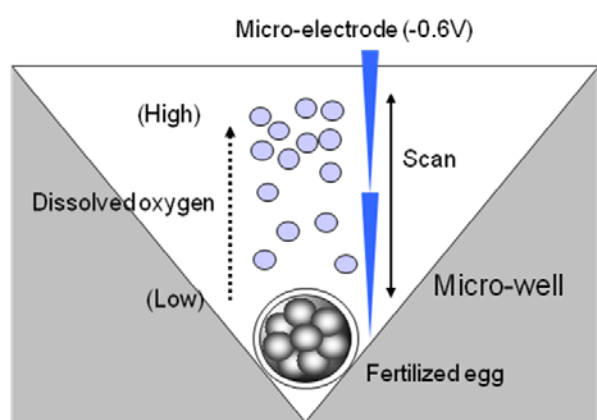


Fig. 1 Illustration for measuring the dissolved oxygen by a micro-electrode. The gradient of dissolved oxygen detected by the electrode provides the oxygen consumption activity by the egg or embryo.

従来、人工授精では顕微鏡観察により形態の良さそうな卵を選び人工授精に用いていた。今回、新たに開発した呼吸活性測定法によって評価した卵を人工授精に用いたところ、高い妊娠率と低い流産率を得ることができた。

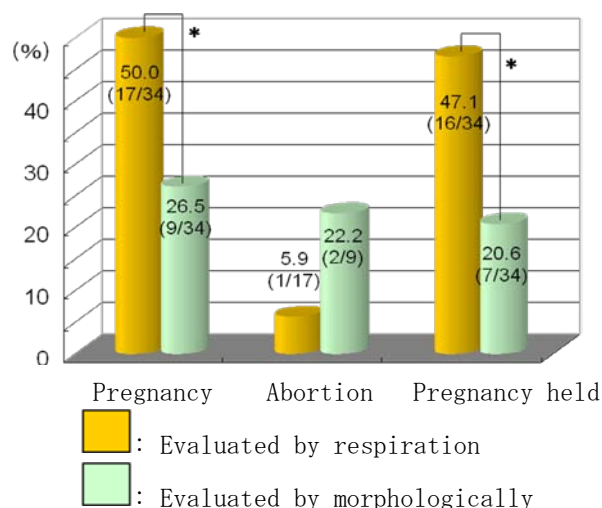


Fig. 2 Pregnancy and abortion rate of the egg of bovine selected either by respiration or morphology.

宇宙基地に長期滞在する場合、家畜などのタンパク源は必須であると考えられる。そのためには効率的な人工授精が望まれ、今回の成果はこの目的に応えるものであり、さらに現在の畜産においても非常に有効な手法であると思われる。

渡辺は精子形成の評価についてメダカを用いた研究を行った。多くの生物は一年のうち、決まった生殖期がある。メダカは、宇宙ステーションにおける継代飼育を目指した研究が進んでおり、宇宙環境において生殖システムが受ける影響を評価する上で有用なモデル動物である。本研究では、精子形成活性の調節に焦点をあて、メダカ精巢の精子形成活性を評価するための実験系の確立を目指して研究を行った。メダカ精巢において精子形成は生殖期、非生殖期に関わらず活性が維持されており、その調節は主として生殖腺刺激ホルモンの支配下で A 型精原細胞の増殖の維持、B 型精原細胞/第一精母細胞の細胞死の抑制によって行われる。

Fig. 3 はアポトーシスを指標として用いて死んだ生殖細胞の季節変化を追った結果である。図に示されるように、B 型精原細胞/第一精母細胞の細胞死は明瞭な季節変化を示し、それぞれの時期の精子形成活性を反映するマーカーとしての利用が見込まれる。またメダカにおいては精原細胞から精母細胞形成そのものは通年あまり変化せず、その先で細胞死がおこることによって精子数の季節変動がおこっていることが分かった。これは宇宙環境でのメダカを用いた様々な実験に応用できるだけでなく、そこでの生殖実験への発展性を秘めているといえよう。

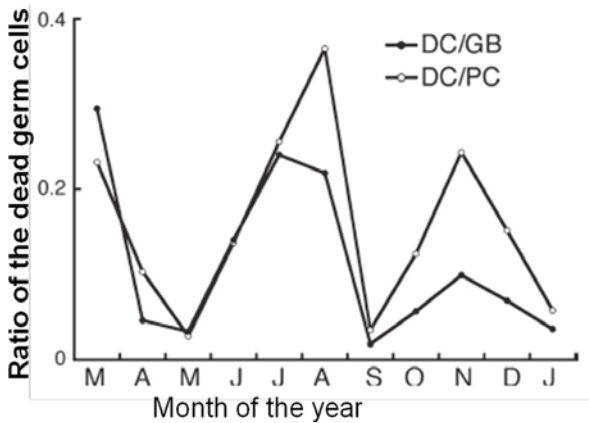


Fig. 3 Changes in the ratio of the dead germ cells in testis with month. M, A, M, J, J, A, S, O, N, D, and J represent months starting from March. DC: dead germ cells, GB: type B spermatogonia, PC: primary spermatocytes.

堀と奥野は食欲調節系内分泌機構に対する過重力の影響を調べた。われわれの研究から、過重力環境ストレスは体や臓器の成長を抑制するが、精巣形成にあまり影響を与えないという結果を得ている。そして興味深いことに、過重力(3G)環境では食餌量が減少するが、飢餓状態にはないことが分かった。そこで今回は食欲に関するホルモンを調べた。詳しい内容は堀・奥野(L34)にゆずるが、結果はレプチン、インスリン、グレリンなど血中ホルモンは、飢餓状態を示していたが、それらを統合し行動に結びつけると考えられている NPY ニューロンでは満腹状態を示す NPY (ニューロペプチド Y) の減少が見られた。この結果は過重力が NPY ニューロンの存在する弓状核、室房核において、過重力が何らかの影響を与えていることを示唆している。

岩田らの研究は、宇宙開発が進み、人類の宇宙への進出が拡大して行く事態に直面した場合に問題になるであろう、微小重力又は低重力環境での長期滞在に伴う妊娠・出産という問題に対するシミュレーション実験である。この問題に関して検討することは宇宙開発の将来にとって欠かすことはできないと考える。しかも、地上でも、重力が妊娠・出産へどう影響しているかということ自体未だはっきりしていない。そこで人類の妊娠・出産を含む継世代に関わる生体現象を予測することを目的として、まず『子宮内の胎児への重力の関与』について検討することは大変意義があると考えられる。

方法としては妊娠 12-14 週の健常な妊婦に協力を仰ぎ、胎児の姿勢を超音波検査装置 VOLUSON 730 Expert (GE) でリアルタイムの 3 次元画像を得た。Fig. 4 はその結果の一例で、時間経過 (秒) とともに身体を傾けた場合 (直線で示す) に側方から観察した胎児の動きを 4 例について示してある。これらの結果から、胎児は母体の姿勢 (子宮の位置) 変化に伴い、立位から背臥位への転換時は概ね母体の姿勢 (子宮の位置) 変化に追従する様に見えるが、背

臥位から立位への変換時には、その相対角度変位量は少量であるものの、透視台の傾斜変化に沿わない独立した動きが存在した。

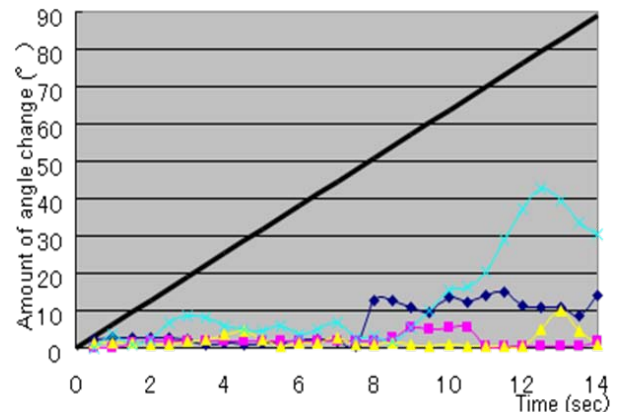


Fig. 4 Changes in position of the baby in the womb from lateral view point. The bed stands vertically at time 0 and declines to the horizontal position at time 14 sec with mother.

そこで、次に人形を用いたモデル実験により母体の体位変換 (子宮の位置の変化) に伴う胎児の物理的 (受動的) 動きを調べた。ほぼ子宮に等しい体積の密封水槽の中に羊水に見立てた海水を満たし、塩ビ製の人形を入れ、これを傾けて人形の動きを追跡し解析した。こうして得られた二つの結果の差を抽出したのが Fig.5 である。

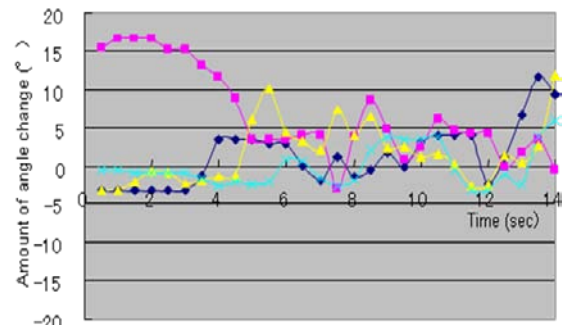


Fig.5 Differences in lateral angle movement between baby in the womb and doll in the chamber when declined the attitude of mother (or chamber) up to 90 degree with time (14 min) as shown in Fig. 4. Four examples are shown.

側方からの分析結果は、胎児は傾斜刺激とは関係なく変動していることを示している。このことから胎児は常時左右に揺れていることが推定される。微小重力環境では重心を取ることが困難となるため、左右への揺れも大きくなることが考えられる。そのため、宇宙環境での出産時には頭位以外のケースが多くなる可能性が考えられるので、何らかの対策が必要となるかもしれない。