

## 宇宙環境の人体影響評価（2009年度ワーキンググループ活動報告）

医薬基盤研究所: 野村 大成 (代表)、梁 治子、足立 成基、時田 偉子、堀家 なな緒

阪大医: 中島 裕夫、本行 忠志、

近大理工/原研: 藤川 和男、伊藤 哲夫、

三菱重工: 落合 俊昌、行徳 淳一郎、

アステラス製薬: 桂 洋介

Evaluation of Human Risk in Space Environment; 2009 Working Group Report

*Taisei Nomura, Haruko Ryo, Shigeki Adachi, Yoriko Tokita, Nanao Horike,*  
Nomura Project, National Institute of Biomedical Innovation, Ibaraki, Osaka 567-0085  
*Yoshinobu Ohira, Hiroo Nakajima, Tadashi Hongyo,* Graduate School of Medicine,  
Osaka University, Suita, Osaka 565-0871,  
*Kazuo Fujikawa, Tetsuo Itoh,* Institute of Science and Technology and Atomic Energy  
Research Institute, Kinki University, Higashiosaka, Osaka 577-8502  
*Toshimasa Ochiai, Junichiro Gyotoku,* Mitsubishi Heavy Industry  
*Yosuke Katsura,* Astellas Pharma Inc.  
E-Mail: [n5nomura@nibio.go.jp](mailto:n5nomura@nibio.go.jp)

**Abstract:** To study the human risk of cosmic environment (including neutrons) in the flying body and space base, three projects are in progress: (1) Morphological and, functional effects (including changes in gene expression) of fission neutrons on human thyroid tissues maintained in super-SCID (severe combined immunodeficient) mice, (2) Microsatellite mutations and leukemia in the offspring of mice in the space environment, and (3) Effects of space environment (micro-gravity) on human diseases by using specific mouse models. The above experiments are ready to be carried out in the space environment. However, the first two projects were cancelled in Japan (and also in USA and EU). As for Project 3, micro-gravity is most important factor for development and protection of chronic diseases. We are testing the effects of micro-gravity on behavior mouse models by parabolic flight.

**Key words;** Space Environment, Neutrons, Human Thyroid Tissues, Super-SCID Mice, Microsatellite Mutation, Leukemia, F<sub>1</sub> Progeny, Animal Models for Human Diseases, Parabolic Flight

宇宙での人類の生活は、将来必要に迫られることが考えられ、最先端かつ安全な宇宙飛行技術の開発と宇宙環境を利用した新技術の開発等が大きく期待される。従って、人類が宇宙生活を行うにあたり不可欠なのが、宇宙環境および宇宙放射線(宇宙基地、飛翔体内のヒト被曝の主たる放射線である中性子線)による人体影響、即ち、忘れた頃に頭をもたげてくるがんや生活習慣病の防御である。また、当の本人だけでなく、子孫への影響も無視することはできない。この克服は、宇宙医学、宇宙創薬に直結する。

### 1. 宇宙医学研究の3本柱と宇宙実験システム開発

「宇宙環境の人体影響評価」研究ワーキンググループでは、(1) ヒト組織に対する拒絶反応をなくしヒト臓器・組織機能を数年にわたる継代維持を可能にした超重度複合免疫不全マウス (super-SCID マウス) を用いたヒト組織の形態、機能、遺伝子変異、遺伝子発現への影響研究、(2) 宇宙放射線等宇宙

環境の子孫におよぼす影響、特に、マイクロサテライト遺伝子突然変異と白血病の検出、(3) がん他各種生活習慣病、情動行動異常等自然発症モデルマウスや安全性高感度検出モデルマウスを用いた研究など、宇宙生活や宇宙よりの帰還後を想定した基盤研究を20年間にわたり行ってきた。これらは、我が国独自発見、開発によるものであり、人類が宇宙環境利用、あるいは、宇宙環境で生活するためには避けて通れない研究課題である。また、その進展を計るためには、米、欧、日で中断している哺乳動物個体の打ち上げ実験を可能にする策が必要である。21年度も、JAXA, NASA いずれも哺乳動物を用いた宇宙実験は実施予定がないとの回答を得たので、三菱重工にワーキングに参加してもらい共同研究を開始した。三菱重工は、H2 ロケットにはじまり、小型回収カプセル型生物(哺乳動物)搭載実験システム(副衛星、ピギー衛星)開発のトップを切っているからである。これに、宇宙創薬を加え、最先端研究開発

支援会議に応募したが、波及効果、経済効果が少ないとの意見があり採択されなかった。

3 本柱の内、ヒト組織への直接影響と次世代影響に関しては、宇宙放射線の影響が中心となり、長期滞在が必要となることから、昨秋カザフスタンを訪問し、関係者を集め、本年4月スタートを目処にして共同研究契約書を作成中である。3番目の疾患自然発症モデルマウスを用いた宇宙医学（創薬）研究に関しては、重力等宇宙環境が重要なファクターである。従って、パラボリックフライトでも十分目的が達せられると考え、医薬基盤研究所の野村プロジェクト特有のモデルマウスを用い研究を開始した。

これら研究は予算化されておらず、現在、他の競争資金で研究を継続している。21年度の成果を少し紹介する。

## 2. ヒト臓器・組織置換マウス等を用いた宇宙環境の人体影響

宇宙環境、宇宙放射線の人体影響を想定した地上実験を計画するにあたり用意したヒト甲状腺組織置換超重度複合免疫不全マウス（super-SCID マウス）は、少数例で環境因子等の影響を高感度に検出できる最新、独創的、革新的、究極の人体影響評価システムである。通常宇宙実験はヒトが動物、細胞等を宇宙に運ぶが、本実験では、マウスがヒト組織をおんぶして運ぶ計画である。

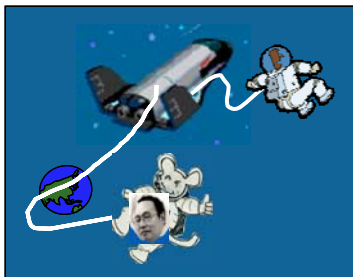


Fig. 1. SCID mice carry the human organs and tissues into the space.

### 1) ヒト甲状腺組織に対するγ線、中性子線の形態・機能への影響

近大原子炉 UTR-KINKI（毎時 0.2 Gy 中性子線 + 0.2 Gy ガンマ線）、大阪大学ガンマセルで照射した。

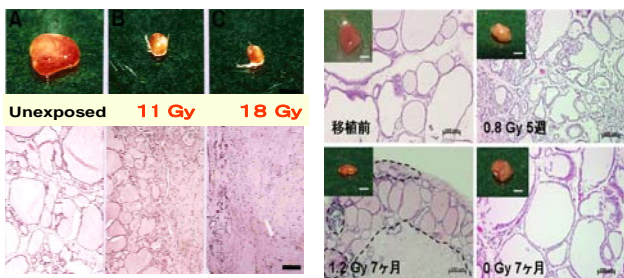


Fig. 2. Morphological changes by γ-rays and neutrons. (Mutation Research, 2009, 2010)

ガンマ線、中性子線照射で甲状腺組織の濾胞減少、壊死が起こっている(Fig. 2)。また、甲状腺ホルモンの分泌の減少が線量依存的に認められ、高い RBE 値を示した(Fig. 3)。

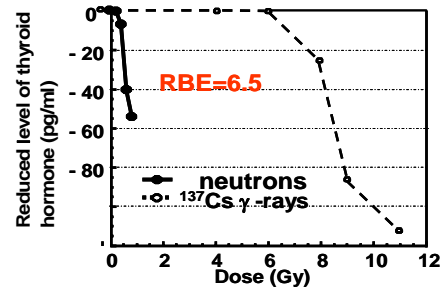


Fig. 3. Decrease of human thyroid hormone after γ-ray and neutron exposure. (Mutation Research, 2010).

2) ガンマ線、中性子線照射を受けた甲状腺組織において4倍以上の遺伝子発現の変化を示す遺伝子が線量依存的に増加した(RBE 値は4.2)。しかも、照射を受けた全てにおいて、4倍以上の遺伝子発現の変化を示す特定の遺伝子14個が見つかった(ストレス、損傷、アポトーシス及び転写に関与する遺伝子。Mutation Research, 2010)。

3) 今後の方針：何時でも宇宙実験を実施できる。民間企業あるいは国外機関との共同研究を計画。

## 3. 宇宙環境の次世代に及ぼす影響

宇宙での長期滞在計画で考慮しなければならないのは宇宙環境の子孫に及ぼす影響である。遺伝的影響(継世代影響実験)は、40年間続けてきた野村のライフワークであり、Fig. 4のごとく、放射線、化学物質が親マウスに作用すると、次世代に突然変異だけでなく、ヒトによくみられるがん、形態異常、生活習慣病も発生することを発見した。その要旨は国連レポート、大阪レポートとして紹介されている。

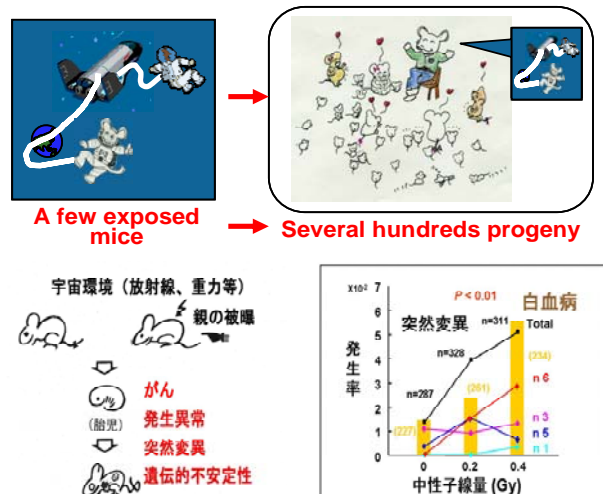


Fig. 4. Scheme of experimental procedures on transgenerational effects of radiations and results of neutron effects on microsatellite mutation and leukemia. (in preparation).

本計画は 20 年前に計画したものであり、少数 (5 ~10 匹) の N5 マウス雄を宇宙に上げ、帰還後被曝雄マウスと正常雌マウスを交配し数千匹の F<sub>1</sub> マウスの発がん、突然変異等の検出を目指していたが、中断されている。現在、近大原子炉において、飛翔体内での宇宙放射線類似核分裂中性子線 (中性子対ガンマ; 1 対 1) を照射し、突然変異、白血病が線量依存的に誘発されていることを確認している。今後の方針: 何時でも宇宙実験を実施できる。民間企業あるいは国外機関との共同研究を計画。

#### 4. 自然発症疾患モデルマウスを用いたヒト疾病への影響研究 (宇宙創薬)

宇宙環境での生活により発生すると思われる宇宙生活習慣病等の予防と治療法を考えておく必要がある。自然発症疾患モデルマウスは野村が 30 年以上前に世界中から収集した変異マウス中に見つけたものをもとにしており、医薬基盤研究所野村プロジェクトにおいて、予防、治療法の有効性、安全性を迅速、正確に判定するマウス系統を維持・開発している。

本課題に関しては、宇宙放射線よりも重力等宇宙環境の変化が重要であり、かなりの部分がパラボリックフライト等で代用できる。2009 年 12 月 17 日に、三菱重工との共同研究のひとつとして、モデルマウスの中から「パニックになりやすいマウス BH-4」を選び、パラボリックフライト ( $\mu G$ ) 実験を行った。時田偉子、行徳淳一郎が搭乗した。

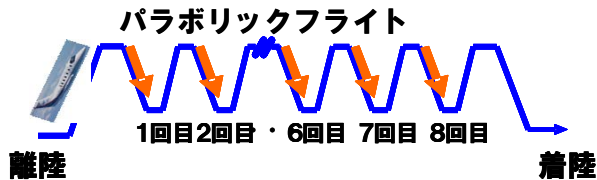


Fig. 5. Parabolic flight experiment.

今回のパラボリックフライトでは、対照として最もおとなしいマウス BH-8 を選んだ。基礎実験では、BH-4 は尾を小さなクリップで挟むと、慌てふためいて噛み切るのに対し、BH-8 は平気である。両系統のマウスを 1 匹ずつケージに入れ、飛行中ビデオ撮影を行った。また、パラボリックフライト直前と直後にマウス脳等臓器を採取し、マイクロアレイを用い、遺伝子発現の 2 系統間の差、同一系統での微小重力による差を解析することにした。マイクロアレイ解析は進行中である。ビデオ解析は進んでいるので少し成果を報告する。

$\mu G$  開始から 3 回目の  $\mu G$  終了までの間、不安レベル指標となる、壁際へのうずくまり (Fig. 6) の時間および回数を計測しグラフに示した (Fig. 7)。

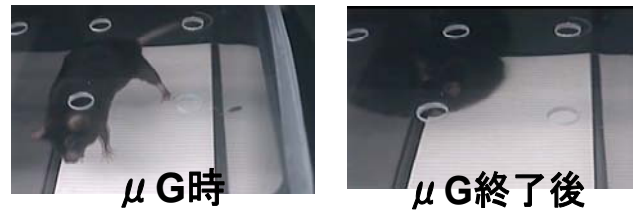


Fig. 6. Behavior before and after  $\mu G$ .

うずくまる時間の割合もうずくまる回数も「パニックになりやすいマウス系統」の方が圧倒的に多く、大きな差がでた。遺伝子発現解析の結果が楽しみである。

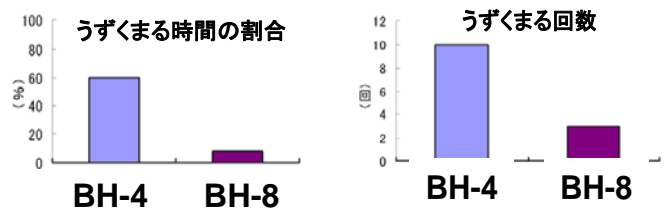


Fig. 7. Squatted position at the corner of the mouse cage.

謝辞: 課題 1 に関しては、未来開拓、文科省基盤研究 A、宇宙フォーラム、厚労省科研 (HS 財団等)、武田科学財団、課題 2 に関しては、文科省基盤研究 A、宇宙フォーラム、平和中島財団、課題 3 に関しては、疾患モデル動物研究プロジェクト、武田科学財団、アミノアップ科学助成金の支援を受けた。

#### 参考文献

- Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Tadashi Hongyo, Hiroo Nakajima, Rie Tsuboi-Kikuya, Yoriko Tokita, Fumio Matsuzuka, Keizo Hiramatsu, Kazuo Fujikawa, Tetsuo Itoh, Taisei Nomura Effects of Fission Neutrons on Human Thyroid Tissues Maintained in SCID Mice. *Mutat Res.*, 2010, in press
- M. Kodaira, H. Ryo, N. Kamada, K. Furukawa, N. Takahashi, H. Nakajima, T. Nomura and N. Nakamura No evidence of increased mutation rates at microsatellite loci in offspring of A-bomb survivors. *Radiat. Res.*, 2009, in press
- Taisei Nomura, Tadashi Hongyo, Hiroo Nakajima, Li Ya Li, Mukh Syaifudin, Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Rajamanickam Baskar, Kazuyasu Fukuda, Yoshihiro Oka, Haruo Sugiyama, and Fumio Matsuzuka. Differential radiation sensitivity to morphological, functional and molecular changes of human thyroid tissues and bone marrow cells maintained in SCID mice. *Mutat Res.* 657(1): 68-76, 2008.
- Taisei Nomura Transgenerational effects from exposure to environmental toxic substance. *Mutat. Res. Rev.*, 659: 185-193, 2008.