

宇宙環境の人体影響リスク評価研究班ワーキンググループ報告

医業基盤研究所; 野村 大成 (代表)、梁 治子、足立 成基、
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、

Evaluation of Human Risk in Space Environment; Working Group Report

Taisei Nomura, Haruko Ryo, Shigeki Adachi, Nomura Project, National Institute of Biomedical Innovation, Ibaraki, Osaka 567-0085

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

E-Mail: n5nomura@nibio.go.jp

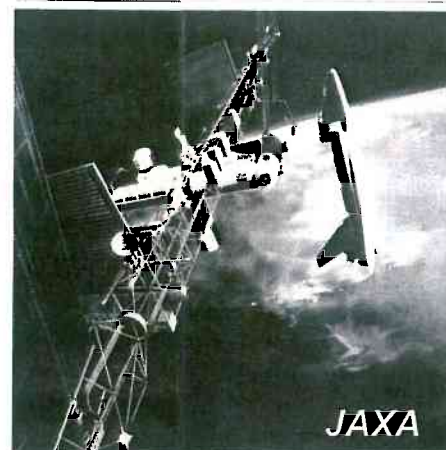
Abstract: To study the human risk of cosmic environment (including radiations) in the flying body and space base, three projects will be carried out: (1) Effects on human organs and tissues maintained in super-SCID (severe combined immunodeficient) mice which are defective of T cell and B cell functions, (2) Transgenerational effects in the offspring of mice in the space environment, and (3) occurrence and protection of human diseases by using mouse models which develop diseases spontaneously, and by using safety evaluation models which develop malformation, cancer, mutation and cell deaths by radiation and chemicals. Based on the results obtained with these unique technologies, preparation is ready to perform the above experiments in the space, and further studies will be carried out by micro-array *etc.* to detect minor changes induced in space environment.

Key words; Space Environment, Space Radiations, Human Thyroid Gland, Super-SCID Mice, Microsatellite Mutation, Leukemia, F₁ Progeny, Animal Models for Human Diseases

宇宙に人を送り込む試みは、人類の素晴らしい未来を予感させる。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るし、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、次世代への影響も無視することはできない。

宇宙環境の人体影響リスク評価研究ワーキンググループでは、長期宇宙生活や宇宙よりの帰還後を想定し、(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、等を自然発症モデル、安全性高感度検出モデルマウスを用いた研究を行う。

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。その進展を計り、宇宙実験の準備を行う。



Do Not Forget Effects of Cosmic Rays and Environment on Humans for Future Space Life

Nomura,
1999
Yakuji-nippo
Kagakuasahi

Fig. 1 Space environment and our future

1. 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正常ヒト臓器・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り、ヒト甲状腺、肺、骨髄を持つマウスを宇宙にあげる日本の独創的宇宙実験である。通常の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。

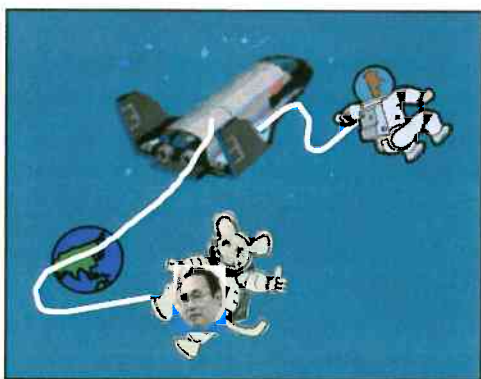
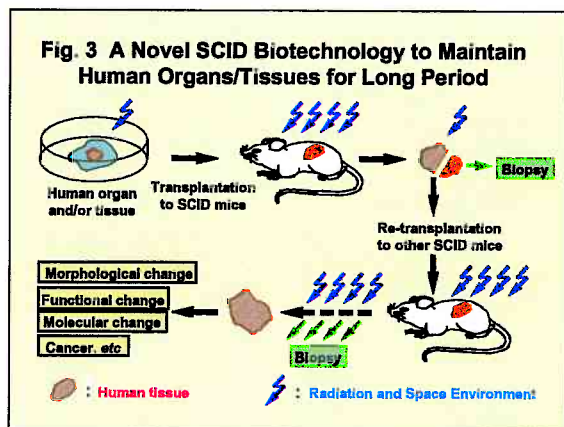


Fig. 2 SCID mice carry the human organs and tissues into the space.

- 1) ヒト甲状腺組織、肺組織、骨髄細胞等放射線高感受性組織に対し、 γ 線、中性子線(近畿大学原子炉 UTR-KINKI (熱出力 1 W, 炉心部最大熱中性子 10^7 n/cm²/sec)における放射線照射線量率は、およそ毎時 0.2 Gy 中性子線+0.2 Gy ガンマ線)等の影響検出に成功 (遺伝子発現変化>形態、機能変化>>遺伝子変異)。宇宙実験にはいつでも対応できる体制を整えた。



- 2) ヒト甲状腺組織での γ 線の高い線量率効果 (修復能) を証明した (遺伝子変異>機能、形態変化)。
- 3) 中性子線 (0.2-0.6 Gy) はヒト組織で高い RBE

を示した (遺伝子発現、機能変化; 4~7)。

- 4) 宇宙実験にはいつでも対応できる。しかし、2006 年末、NASA がマウス等哺乳動物個体レベルの実験を中止し、わが国も中断せざるを得なくなった。また、EU も凍結した。
- 5) 今後の方針： 宇宙環境のヒトおよびマウス臓器・組織機能に及ぼす影響を、形態、微細構造の変化、ヒトホルモン分泌等、機能変化のみでなく、マイクロアレイを用いて遺伝子発現変化を高感度に検出することに成功している。この方法を広く応用し、重力、ストレスを含め網羅的に影響を調査する。

2. 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。

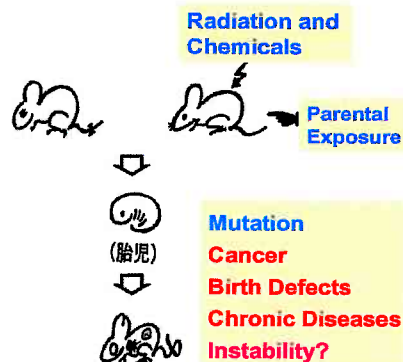


Fig. 4 Transgenerational effects of radiation

本計画は 20 年前に、宇宙開発事業団の要請で計画したものであり、少数 (2~50 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 F₁ マウスの発がん、奇形等を観察する予定で、搭載する飼育実験室の試作と予備実験を行っていたが、ロケットの不備等が続き、中断されたままになっている。

2005 年度より、再度、地上実験計画を開始した。遺伝的影響研究には膨大な数のマウスが必要とされてきたが、実際は少数 (10 数匹) の雄マウスを宇宙にあげるだけでも十分であり、帰還後、正常雌マウスと交配し 500 匹以上の F₁ マウスを得ることができた。宇宙実験にうってつけの課題であることを Fig. 5 に示した。

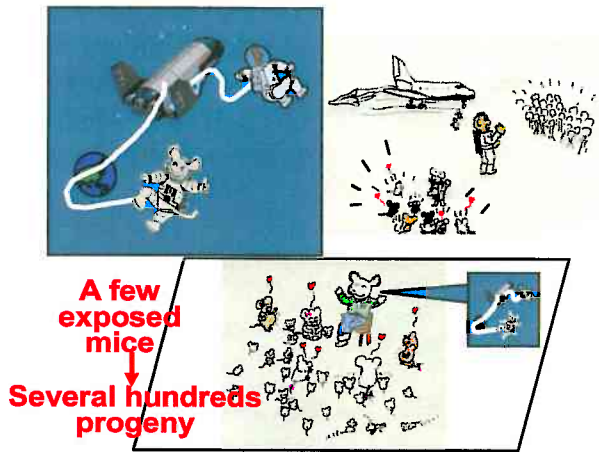


Fig. 5 Transgenerational effect of space environment.

その結果、

- 1) ガンマ線に限らず中性子線 (0.2、0.4 Gy) の精原細胞期照射実験で、マイクロサテライト突然変異が線量依存的に増加することを初めて証明した。高いRBEを示している。
- 2) 線量依存性に白血病の有意な増加を確認した。高いRBEを示している。
- 3) 宇宙実験にはいつでも対応できる体制を整えた。しかし、前述のごとく、2回目の計画も中断せざるを得なくなった。
- 4) 今後の方針： より高線量の0.6 Gyでの確認実験、および、宇宙放射線リスク推定のためにはより低線量の0.1Gy照射実験が必要である。
さらに、環境要因(重力、食事、ストレス等)の影響、微量被曝F₁マウスへの複合効果も考慮にいられた実験準備を行う。ショウジョウバエでは、放射線と重力の強い複合効果がアポロ計画で得られている。

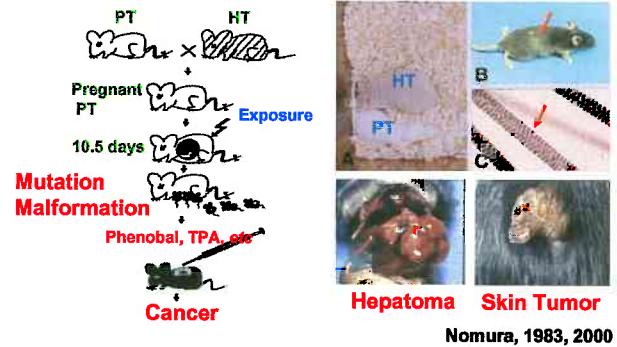
3. 自然発症疾患モデルマウスを用いたヒト疾病への影響研究

宇宙環境での生活によるさまざまな人体影響に対し、その予防と治療法を考えておく必要がある。そのために有用と思われるのが、ヒト疾患自然発症モデルマウスである。医薬基盤研究所野村プロジェクトにおいては、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。今回の報告に関連した、ヒト臓器・組織長期維持マウス系、高感度次世代影響検出系、高感度多種障害(がん、発生異常、突然変異他、Fig. 6)検出系等だけでなく、変形性膝関節症自然発症マウス(Fig. 7)への重力の影響、重力変化などでパニックになりやすいマウス系統(Fig. 8)、三半規管異常による平行失調マウス等々宇宙医療、宇宙創薬研究に役立つ

であろう。

自然発症疾患モデルマウスも野村が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であり、将来の長期宇宙生活を考える時、宇宙でのヒト疾患の自然発症、予防、治療モデルは不可欠である。国内民間企業、米国、インド、中国との国際研究を進めてゆく。

Mutation, Malformation and Tumors after In Utero Exposure to Radiation and Chemicals



Nomura, 1983, 2000

Fig. 6 Safety evaluation model mouse.

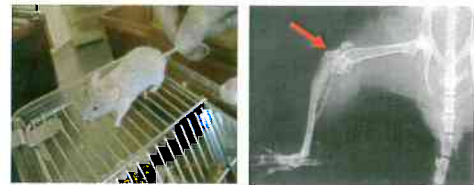


Fig. 7 Osteoarthritis model mouse



Fig. 8 Emotion-behavior model mouse.

4. 今後の展望

人体組織直接影響評価システム、次世代影響評価システム、ヒト疾患の予防、治療、創薬研究システムは、宇宙環境、宇宙医学研究に用いることができるわが国独自の発見、開発による究極の実験系である。マイクロアレイ等を駆使し、微細な変化を網羅的に追及できるようにするとともに、ワーキンググループを国内外に広げてゆきたい。