

## 宇宙環境下における生殖・継世代研究の展開—V

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）、向井千夏（東京大学・総合文化）

### Studies on Reproduction and Continuity of Life under the Space Environment - V

*Makoto Okuno<sup>1\*</sup>, Kazuo Inaba<sup>2</sup>, Tsuyoshi Shimizu<sup>3</sup>, Masashi Dohmae<sup>4</sup>, Masakatu Fujinoki<sup>5</sup>, Yoshihiro Mogami<sup>6</sup>, and Akihiko Watanabe<sup>7</sup>, Chinatu Mukai<sup>1</sup>*

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

**Abstract:** We organized a working group for studying the reproduction and continuity of life under the space environment. The aim of our project this year is to get deeper insight into the effect of gravity on reproduction. We found that suppression of body weight together with the decrease in food intake of mice under the hyper gravity, 3G, where they lost appetite. The effect was more apparent in younger mice. Hormones that reduce appetite, such as insulin and leptin were not likely to work. These results suggest that unknown complicate mechanism should be involved. We found a phenomenon that sex hormone might affect the fertilization directly via regulating the hyper activation of sperm. In addition we propose a new method for assessing the spermatogenesis activity by measuring apoptosis in spermatogenesis by means of caspase activity. This technique revealed that the spermatogenesis was suppressed by 10G hypergravity in medaka.

**Key words;** reproduction, hyper gravity, hormone, appetite, hyperactivation,

世代を超えた長期間にわた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での生活ということになる。前者においては、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。

我々が立ち上げた研究班 WG「宇宙環境下における生殖・継世代研究の展開」は本年度で5年目を迎えた。本 WG は、特に重力に重点を置き、宇宙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。

本年度は哺乳類および脊椎動物の生殖と発生にテーマを絞った。国際宇宙ステーションへの大型遠心機搭載が見送られ、そこでの小型ほ乳動物を用いた長期間の生殖に関する宇宙実験が不可能となったが、実験用小型衛星など可能な宇宙実験を展望に入れ、マウスやラットなどの小型哺乳動物を用いた微小-低重力実験をいくつかの WG とともに連携して模索しているが、本 WG としての独自の取り組みとして、過重力環境での生殖という現在可能な実験形態での研究を継続してきた。

この WG の趣旨に添って、本年度は過重力環境下のマウスの生理と生殖についての研究を主として行うと共に、昨年と同様な検討会を12月20日にもった。そのプログラムは以下のようなものであった。

藤ノ木政勝 ステロイドホルモンによる精子超活性化の調節。  
友香、奥野誠 過重力環境下におけるマウスの内分泌応答。

伊東千香、阿部詩織、三木猛生、酒井百世、浜 正子、上條かほり、吉川文彦、根津八紘、清水 強  
 母体の体位変換に伴う胎児の位置の変化---重力の胎児発達に及ぼす影響に関する研究  
 稲葉一男 ホヤを用いた宇宙実験の展望  
 渡辺明彦 生殖細胞のアポトーシスを指標としたメダカ精子形成活性評価系の確立

検討会の二番目として発表した「過重力環境下におけるマウスの内分泌応答」は本年度の我がWGの主力研究であったので、まずこれについて詳しく述べることにする。

既に報告してきたように、成長期オスマウス（離乳する3週齢から性成熟し、精子が精巣上体に現れる5~6週齢まで）を過重力（3G）環境下で飼育すると、身体の成長は抑制されるが、生殖器形成や精子形成はあまり影響を受けない。これは食餌制限した場合でも見られるが、過重力下が異なるのは、マウスが飢餓状態ではないことである。そこでこれはホルモンバランスが過重力ストレスにより変動して引き起こされたのではないかと考えた。つまり、過重力ストレスにより、既に報告したようにストレスホルモン分泌が増加しており、食欲が減退しているが、一方、ホルモンの精密な支配下にあるはずの生殖器形成などはある種のバランスの下で正常に機能しているという非常に興味深い現象であると考えた。そこで本年度は①より内分泌的に安定であると考えられる成熟マウスと従来の成長期マウスでの重力応答における違い、②食欲抑制ホルモンの動態、について調べた。Fig.1は50日齢から3Gに曝露した場合を示している。成長期マウスと比較すると過重力曝露初期に体重減少が起こるが、すぐに一定となり、1Gコントロール群とほぼ一定の差を維持する。また差の量は成長期マウスに比べ小さかった。また食餌量は成長期マウスと同様に減少

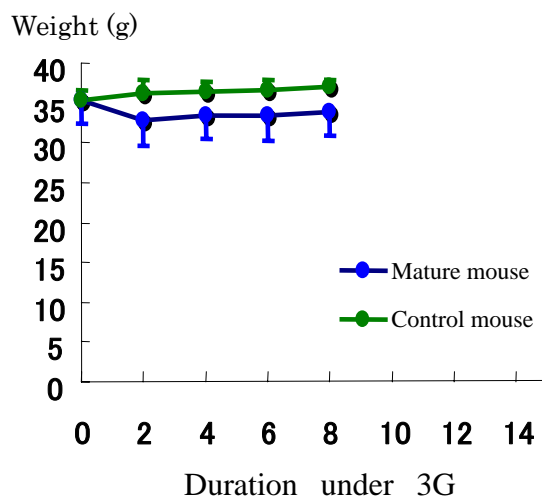


Fig.1 Effect of hyper gravity (3G) on weight of mature mouse (50 day old on day-0).  $P < 0.05$  except day-0.  $n = 9$

した。これらの結果は成熟マウスでは過重力に対して耐性が高いことを示していた。

次に食欲抑制のホルモンとして、インスリンを調べたが、過重力群と地上群では有意差はなかった。同時に血糖値も調べたが、有意差が見られなかった。既に報告したように、レプチンは減少することが分かっているから、これら食欲抑制ホルモンが食餌量減少に直接関わっている可能性は低いと考えられる。今後は中枢で働く食欲抑制系ホルモンであるNPY、AgRP、およびそれらの受容体、また、コレシストキニンなど消化管に働く満腹シグナルの動態について調べていく予定である。そしてそれらと生殖系の制御との関連を明らかにしていきたい。

検討会で議論されたその他の課題について以下列挙する。重力ストレスについては、たとえば過重力ストレスはストレスホルモンであるコルチコステロンを増加させることを我々は既に報告したが、その下流にある性ホルモンは重力環境に影響されると考えられる。具体的な作用機序はまだ明らかではないが、過重力が性ホルモンを介して受精に影響を与える可能性が示唆された。

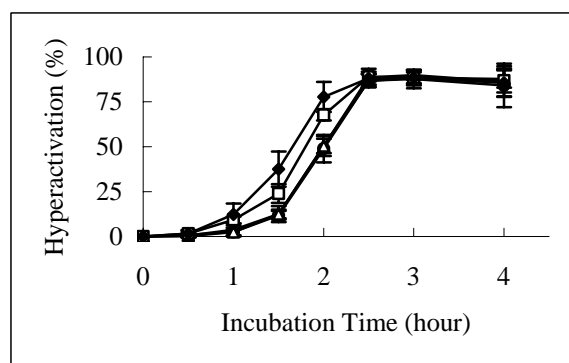


Fig.2 Effects of progesterone and estrogen on hyper activation in hamster sperm. 20ng/ml progesterone (◆) accelerates hyper activation to occur fastly. Addition of estrogen (□:20pg/ml, △:2ng/ml) suppresses the acceleration.

哺乳類の精子はメスの生殖器内で超活性化を起こすことが受精に必要である。Fig.2はプロゲステロンがこの超活性化を早め、エストロゲンがそれを抑える働きがあることを示している。超活性化が早まることはそれだけ受精の機会を増やすことにつながり、受精率が上昇すると考えられる。ゆえにこのようなホルモン調節が重力環境によって乱された場合、長期的に見ると個体数の減少に結びつく可能性がある。

また、昨年度報告した、アポトーシスを起こさせるカスパーゼを定量することで精子形成活性を評価する方法を開発した。この方法を適用して、10Gという過重力がメダカにおいて精子形成を阻害することを見いだした。