

宇宙環境下における生殖・継世代研究の展開—IV

奥野誠（東京大学・総合文化）、石島純夫（東京工大・生命理工）、稲葉一男（筑波大・下田臨海実験センター）、上村慎治（東京大学・総合文化）、久保田俊一郎（東京大学・総合文化）、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）、中村健一（県立広島大学・生命環境）
浜口幸久（東京工大・生命理工）、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（東北大・生命機能）

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

Makoto Okuno^{1}, Sumio Ishijima², Kazuo Inaba³, Shinnji Kamimura¹, Shunnichiro Kubota¹, Tsuyoshi Shimizu⁴, Masashi Dohmae⁵, Kennichi Nakamura⁶, Yukihisa Hamaguchi², Masakatu Fujinoki⁷, Yoshihiro Mogami⁸, and Akihiko Watanabe⁹, Hiroyuki Abe¹⁰*

¹Dept. Life Sci., Grad. Sch. Arts Sci., Univ. Tokyo, Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902 *E-Mail: cokuno@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp. ²Grad. Sch. Biosci. Biotech., Tokyo Inst. Technol., ³Shimoda Marine Res Ctr, Univ. Tsukuba, ⁴Shimizu Lab. Space Physiol., ⁵ Dept. Human Relat., Wako Univ., ⁶Dept. Environ. Sci., Pref. Univ. Hiroshima, ⁷Dept. Regulat. Physiol., Dokkyo Med. Univ., ⁸Dept. Adv. Biosci., Ochanomizu Univ., ⁹Dept. Biol., Yamagata Univ., ¹⁰Dept. Funct. Life Sci., Tohoku Univ.

Abstract: We organized 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 from various aspects, such as basic life science, applied reproductive biology, and medical sciences. This year, our group has discussed about the following research projects. First, the effects of gravity on behavior of mouse were examined. When mouse was exposed to 3G serious effects were observed in amount of food consumption, feeding period and posture resulting in loss of weight. Second, we demonstrated progesterone and melatonin both accelerated hyperactivation of sperm motility. Since hyper gravity modifies various kinds of reproduction relating hormones it could be assumed that hyper gravity might affect reproduction via modification of sperm hyperactivation. Third, apoptosis occurred during spermatogenesis especially in spermatocyte stage. Space environment might affect the function of sperm selection by modifying the apoptosis. In addition we discussed about diffusion of ATP in sperm flagella and human sexuality. We move ahead on these projects to space experiment.

Key words; reproduction, hyper gravity, sperm, hyperactivation, apoptosis, diffusion

我々が立ち上げた研究班「宇宙環境下における生殖・継世代研究の展開」は本年度で4年目を迎えた。本年度は昨年度のメンバーに阿部宏之（東北大・生命機能）を加えた13名で活動した。宇宙ステーションへの大型遠心機搭載が見送られ、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るなどの逆風の中で、どのように研究を展開し発展させていくかを模索しているのが現状である。

この問題に関連して、談話会では清水（後出）の話題提供を軸に議論が行われた。宇宙生殖は生物学的に大変興味深い、また重要な問題である。宇宙環境が、生殖器形成、生殖細胞形成、生殖行動、受精と初期発生、継世代と進化それぞれにおいてどのような影響を与えているかを明らかにすることは、生

物学上の重要課題であると同時に、地球型生命の誕生と存続を考える上で、非常に重要な要素である。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。生物学的研究はこれらの点において、宇宙環境で生殖が可能なのかという問に対する答えを提供するであろう。

一方、長期の宇宙滞在について、惑星への移住は現実的でないとする、生態系ごとの移住は考えられないことになり、ヒトだけが長期間宇宙に滞在することになる。この場合、ヒトにおける生殖問題が浮上してくる。そして、宇宙でのヒトの生殖はあるのかないのかという根源的な問題から考えていか

なければならなくなる。そしてセクシュアリティの問題、妊娠出産というような様々な問題が起こりうるし、これに対する対応を確立させておく必要があるだろう。

このような宇宙生殖に関する問題を多角的に検討し、様々な切り口からの研究を進め、より深い認識を共有することが本ワーキンググループの目的であり、使命でもあると現在は考えている。このような視点に立脚して、12月15日の談話会では話題の提供と討論を行った。宇宙環境と生殖器形成という問題では、[過重力環境がマウスの行動に及ぼす影響（竹井 元 奥野 誠）]、宇宙環境と精子形成に関しては[精子形成期のメダカ精巣におけるカスパーゼ活性の分布（渡辺明彦）]、精子機能に関しては[ホルモンによる精子帳活性化の調節（藤ノ木正勝）]と[ウニ精子鞭毛内における物質拡散速度の実測（高尾大輔 上村慎治）]そしてヒトの生殖に関しては[宇宙生殖に関する2,3の考え（清水強）]のような話題提供がなされた。そして[宇宙での生命科学研究（山下雅道）]とあわせて総合的な討論を行った。上記の話題は宇宙環境下での実験として、また実験手法としてそれぞれ興味深いものであり、昨年度までの問題に加えて実験の内容を深め、宇宙実験へともっていきたいと考えている。以下これらの話題について概要を記す。

【ウニ精子鞭毛内における物質拡散速度の実測】では、FRAP (Fluorescence recovery after photo bleaching) 法によって精子鞭毛内の拡散速度を測定した。まずATPに近い分子量をもつ蛍光物質をウニ精子鞭毛に取り込ませ、局所的にレーザーパルス当てて退色させる。周囲から蛍光物質が拡散してくるため、蛍光の回復を測定することで拡散定数が求まる。結果は、鞭毛内では水溶液の1/4程度の値であることが分かった。精子の鞭毛運動を支えるATPはウニ精子の場合、中片部にあるミトコンドリアでつくられ拡散によって鞭毛先端部まで運ばれる。故にATPの拡散速度は鞭毛運動活性に重要なパラメーターである。宇宙環境下での精子の運動活性とATP供給の関係は受精率など関係することも予想され、様々な宇宙環境条件下での測定は新規な知見をもたらす可能性がある。またこの測定方法は秒単位の短時間で可能なので、落下塔やパラボリックフライトでも可能であるという利点もある。

Table 1 Diffusion coefficient in flagellum and aqueous solution ($\mu\text{m}^2/\text{sec}$)

| | Flagellum | Aqueous Solution |
|----------------------------|-----------|------------------|
| Calcein (MW 622.5) | 64.1±27.9 | 213.3 |
| Carboxyfluorescein (376.3) | 64.3±35.4 | 234.9 |
| Oregon Green (412.3) | 62.5±22.9 | |

【精子形成期のメダカ精巣におけるカスパーゼ活性の分布】ではメダカの精巣でアポトーシスの指

標であるカスパーゼを測定した。すると数種類のカスパーゼが精母細胞時期に多量に発現されており、減数分裂が終了した精細胞では激減していた。この結果はアポトーシスが精子形成過程での選別に寄与していると考えられる。今後は生体および培養系で、精子形成におけるアポトーシスの意義を明らかにする必要がある。また、宇宙環境においてこの仕組みがどのような影響を受けるかは、精子の質の維持ひいては優秀な子孫の存続に関係する重要な問題として大変興味深い。

【過重力環境がマウスの行動に及ぼす影響】では過重力下でのマウスの行動の観察結果が示された。過重力環境下でマウスを飼育すると、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。それは食餌制限した場合とよく似ている。しかし過重力下では飢餓状態ではないので、ホルモンのある種の制御が働いて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ある種のバランスの下で正常に機能していると予想される。食欲や代謝と過重力の関係をより詳細に知るために、過重力環境が行動面でどのような影響を与えるのかを検討した。その結果、垂直方向 (Fig. 1.)、水平方向 (Fig. 2.) の運動量は共に3G下では大いに減少した。(さらに詳しい結果は、過重力環境がマウスの行動に及ぼす影響 (竹井・奥野) を参照)

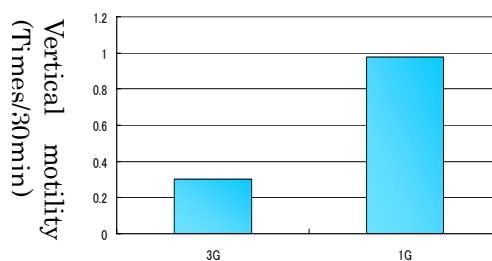


Fig. 1. Effect of hyper gravity on vertical activity of adult mouse. Frequency going up to the platform in the cage was counted both at 1G and 3G.

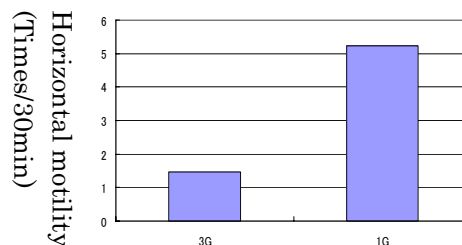


Fig. 2. Effect of hyper gravity on horizontal activity of adult mouse. Frequency going out of the nest in the cage was counted both at 1G and 3G.

過重力が様々なホルモンの影響を与えることはすでに発表したが、宇宙環境がどのような仕組みで成長、行動、生殖に影響を与えているのか、総合的な研究が必要であろう。

【ホルモンによる精子超活性化の調節】では哺乳類の生殖で重要な精子の超活性化について報告があった。哺乳類では、精子が活性化されて雌の生殖器内に入るが、そこで受精能獲得という過程を経る必要がある。その過程で鞭毛は超活性化運動と呼ばれる激しい運動をするようになる。この超活性化運動を引き起こす要因として、ホルモンもその一翼を担っていることが本研究によって明らかになった。ところで過重力環境が様々なホルモンに影響を与えることは、筆者らをはじめとした報告がある。それ故に、宇宙環境が精子の活性に影響を与える可能性は十分にあると考えられる。

さて本研究ではプロゲステロン、メラトニンともに至適濃度において超活性化を早める働きがあることが分かった。図は示さないが、プロゲステロンは超活性化を至適濃度でおよそ1時間早める。活性化には影響を与えない。これは受容体への結合→PLC活性化→IP₃合成→細胞内Ca²⁺増加→チロシンリン酸化を経て超活性化を早めると考えられる。メラトニンも至適濃度で超活性化を1時間半ほど早める。これは受容体からMAPキナーゼ系を経てチロシンリン酸化を制御し、超活性化を早めると考えられる。

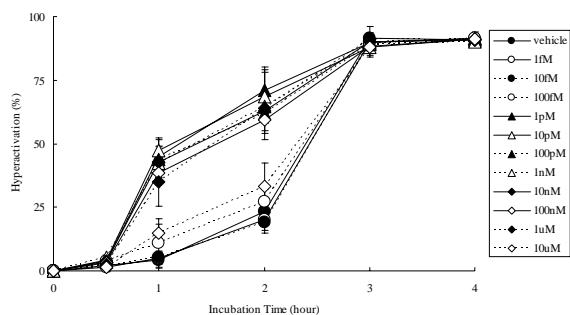


Fig. 3. Effects of melatonin on sperm hyperactivation. Melatonin at the concentration between 1pM and 1nM accelerated hyperactivation.

精子運動の超活性化は哺乳類の受精に必要と考えられている。それ故に重力環境がこれらのホルモンに影響を与えることで、精子超活性化のタイミングがずれると、排卵された卵との遭遇のタイミングもずれ、生殖に影響を与える可能性が十分に予想される。過重力や微少重力がこれらのホルモンにどのように影響するかを今後調べていく予定である。

談話会の最後の討論では最後に山下が宇宙での生命科学研究のロードマップについて、JAXAの中期計画を紹介しつつ今後の展望についてコメントをした。近年の動向として、宇宙での永住は近未来的には非現実的という考えが大勢を占めている。尤も可能性が高い火星についても、様々なコストを考えると、地球の人口飽和の解決策としての移住は考

えられないということである。恒星間の移住は仮に有り得たとしても遠い将来のことであろう。このような点から見れば、宇宙での種の維持としての宇宙環境下での生殖の重要性は応用面ではかなり薄まらざるを得ない。しかし生物学的には依然として大変興味深い重要な問題である。今後は研究の有り様も考えつつ宇宙生殖 WG としての活動を進める必要があると考えている。