

哺乳類小動物を用いた宇宙生物学実験研究の展望

片平清昭(福島医大・医)、中野完(JAXA)、跡見順子(東大・総合文化)、石原昭彦(京大・人間環境)、大西武雄(奈良医大)、大平充宣(阪大・医)、奥野誠(東大・総合文化)、桑井康宏(東京医歯大・医歯学総合)、清水強(諏訪マタニティークリニック附属清水宇宙生理学研究所)、矢野昭起(北海道衛生研)、山崎将生(福島医大・医)、山下雅道(JAXA)

The Prospect of Rodent Experiments in Space

Kiyoaki Katahira (Fukushima Medical University), Tamotsu Nakano (JAXA), Yoriko Atomi (Tokyo University), Akihiko Ishihara (Kyoto University), Takeo Ohnishi (Nara Medical University), Yoshinobu Ohira (Osaka University), Makoto Okuno (Tokyo University), Yasuhiro Kumei (Tokyo Medical and Dental University), Tsuyoshi Shimizu (Shimizu Institute of Space Physiology, Suwa Maternity Clinic), Shoki Yano (Hokkaido Institute of Public Health), Masao Yamasaki (Fukushima Medical University) and Masamichi Yamashita (JAXA)

JAXA Tsukuba Space Center, Sengen 2-1-1, Tsukuba, Ibaraki 305-8505

E-Mail: nakano tamotsu@jaxa.jp

Abstract: The Centrifuge Facility (CF) was designed to become a key element, which is a part of the International Space Station (ISS), to study the space biology. By using as large biospecimens, rodents as ever flown, it was expected to explore the long-term space effects on higher animals over some generations. Especially, gravity thresholds for overcoming various spaceflight deconditionings could be precisely clarified by studying such organisms kept at partial-gravity for space-based experiments. However, on Sep. 2005, the developments of those facilities had been canceled after all. Without the availability of the CF on the ISS, the promises of scientific yield from the ISS would be severely compromised. On the other hand, fortunately, European Space Agency (ESA) had started to provide mice habitat on the ISS having centrifuge function, MISS for themselves. Also, on Sep. 2005, MISS had been changed to be remade as a habitat for Russian Free Flyer "Foton", according to the NASA decision and unpredictable prospects of the ISS development. European group is going to develop a new habitat "ROSY" to support mice on the Free Flyer, not but on the ISS. In order to join the research, and also to make the Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA) and ESA provide such habitats on the ISS, first of all our working group is trying to prepare suitable rodent on-orbit experimental plans for our purposes.

Key words; Centrifuge, Rodents, Space Utilization, Long-term manned space mission, Space Station, European space agency

1980年代初頭に遡る国際宇宙ステーション(International Space Station: ISS)計画の初期段階から、セントリフュージ施設(Centrifuge Facility: CF)はISSにおける宇宙生物学分野の中核施設として機能すべく、基本構想の中心にすえられてきたものである。実際、多種多様な生物種に対して軌道上1G対照実験の実施を含む、宇宙実験史上初の高度なライフサイエンス研究の実現を約束するものとして開発が進められてきた。1997年のNASAから日本側へのCF主要施設開発の担当機関の変更や、2001年当時からくり返し起こったCF開発計画縮小の動きなどのいくつかの危機に際しても、改めて外部評価機関などから開発の優先性が認められ、世界の科学界から期待を担い続けてきたものであった。

2004年1月に発表された米国ブッシュ大統領の新

宇宙政策の新たな目標設定に則り、NASA内においてISS開発計画の抜本的な見直しが順次進められ、2005年に入るとセントリフュージ施設の開発中止の可能性が再三報道されることとなった。この動きに対して国内外の宇宙生物学コミュニティは当施設の宇宙生物学研究における重要性の訴えと計画の継続を働きかけ続けたが、同年9月、NASAにおいてそれら施設の開発中止が正式に決定された。それを受けて、日本側によるセントリフュージ搭載モジュール(Centrifuge Accommodation Module: CAM)、セントリフュージ・ローター(Centrifuge Rotor: CR, 2.5m-Centrifuge)、ライフサイエンスグローブボックス(LifeSciences Glovebox: LSG)の開発、及びNASA側による新型ラット飼育装置(Advanced Animal Habitat: AAH)などの生物飼育装置(ハビタット)の開発が中止され

るところとなった。これによって、ISS 上での 1G より小さな低重力環境でのラットやマウスを対象にしたライフサイエンス宇宙実験の機会が大きく遠のくこととなった。

一方、欧州宇宙機関(European Space Agency: ESA)は、セントリフュージ機能も併せ持った ISS 搭載用マウス飼育装置 (Mice on ISS: MISS) の開発検討を 2002 年より開始して、2005 年 9 月には基本設計が終了する段階に至った。しかしながら、米国の ISS 計画の大幅な見直しや今後の ISS 開発における動向の不透明さなどから、ISS 搭載用の装置開発を一旦棚上げし、今後はロシアのフリーフライヤー搭載型の装置(Small Rodent Cultivation and Experimentation System: ROSY)へ仕様を同年 9 月に変更する方針を ESA は決定した。今後、欧州においては、ROSY を用いて欧州グループ内の多くのラットやマウス宇宙実験提案者の実施要望に応じて行く計画とされる。

ラットやマウスなどの哺乳類小動物個体を用いた宇宙実験は、火星有人飛行などのヒトの長期宇宙ミッションを実現する上で欠かせない手法であり、日本の当分野の研究者コミュニティにおいてもその用途を満たす施設の開発、ならびに利用は久しく望まれ続けてきたものである。このような背景のもとに、本 W/G は 2005 年夏に発足したが、2.5m-セントリフュージや AAH などの CF の利用が不可能となった状況を受けて、欧州が開発するフリーフライヤー搭載型の小動物飼育装置 “ROSY”の日本側による利用機会の獲得、ならびに ISS 搭載型の同用途の施設の開発と利用を国内外に働きかけていく活動を開始した。具体的には、ROSY および MISS を利用機器とした場合の、生物学的各種研究テーマを抱合した “Integrated Physiology”実験計画を作成し、その計画の下に早期の宇宙実験機会の獲得、ならびに ISS 搭載型装置の開発・利用の促進を図るものである。

宇宙動物実験の必要性

- ・ 動物実験は生命現象の解明や薬理学的効果の検証、薬品の開発を行う上で標準的かつ基本的な手法である。
- ・ ヒトでの実験ができない場合、医学医療の発展のためには動物実験が必要である。
- ・ 動物実験では統計学的手法の活用が容易であり、科学的検証が可能となり、データの蓄積から重要な生物学的現象の全貌を明らかにする道が開ける。
- ・ トランスジェニックマウスやノックアウトマウスなど、特定の遺伝子の導入や欠損した実験動物が作製され、各種病態や重要な生化学的機序の解明に多用されている。これらの遺伝子組替え動物の利用は、宇宙医学研究の進歩の確実性を高めるために欠かすことのできない実験手法を提供する。
- ・ 宇宙環境が宇宙飛行士に及ぼす寿命への効果(発ガンリスクや老化促進)を知るには数十年にもわたる期間を要する。一方、寿命のはるかに短い小動物をモデル動物として扱えば、比較的短期間で科学的検証が可能となる。

ISS/セントリフュージにおいてNASAが計画した重要な動物実験

- ・ 軌道上での創傷治癒の過程の分析
 - － 骨や外傷の治癒過程は0G、1/6G、3/8Gで障害を受けるか？
- ・ 薬理学的効果は軌道上においても変化しないか否か分析を行い、現在計画されている軌道上での薬理学的な処方についての基本的な知見を集める。
 - － 宇宙飛行医療専門家は、薬物が地上の場合と同等の効果を確実に現すか否かを、確信するに足るデータをまだ持っていない。
 - － ISS上で、0G、1/6G、3/8G、それぞれの重力環境にて薬物効果を動物を用いて検証する必要がある。
- ・ 低重力あるいは微小重力下での免疫応答能は地上と同等か否かの分析
 - － 宇宙飛行士は軌道上で病原体への抵抗力が減少するという報告がある。
 - － マウスを用いた発ガン実験が免疫機能を査定するために用いられるという計画がある。
- ・ 対処法としての“G処方箋(G prescriptions)”の開発
 - － 宇宙滞在による様々な医学的影響(後退劣症)を低減する効果が得られるのに必要な人工重力の大きさと1回当りの時間を明らかにする(連続的でなくても、程度間歇的に与えれば効果を生じると考えられている)。
 - － この知見が将来建設される**有人火星ミッション**宇宙船に要求される人工重力環境を決定する(重量やコストに与えるインパクトが明らかとなる)。

低重力研究の必要性 なぜ、重力閾値は重要なのか

- ・ **有人火星ミッション**に用いられる宇宙船には人工重力環境が必要となると考えられるが、その基本設計に重要なデータを与える。－ 1G 対 3/8G
 - － 1Gを4rpmで作成する*：
 - * 1G環境を持つ宇宙船は3/8Gのそれと比べ、ほぼ倍の大きさとなる。
 - + 1Gを4rpmで人工的に作成する場合、回転半径は～56mで、これは宇宙船全体の長さに影響を及ぼし、その全長は～130mか、あるいはそれより大となる。
 - + 3/8Gを4rpmで人工的に作成する場合、回転半径は～22mで、その全長は～64mとなる。
 - * トラスは大きな構造重量となり、それを支えるための強度もまたより大きくなる。
 - * 電気ケーブルの重量も増える。
 - * 居住区モジュールの重量もその高いGを支えるために増大する。
 - － 結論: 1Gではなく、3/8G環境を持つ宇宙船を設計することの意味は、機体や燃料の重量を少なくすることにつながり、また予算も少なくて済む。もし、さらに1/4G、あるいは1/6Gなどでも宇宙飛行士の健康を護れるのであれば、さらに望ましいのは論を待たない。

*人工的に作成する重力は半径に比例し、回転数の二乗に比例するが、過去の研究結果よりヒトのヒューマン ファクターや生理学的効果の見地から、回転数を4rpm以上にあげることは不適切とされた。結果として4rpmを最も高い回転数として維持し、後は求めるG環境に対応して回転半径を変える方法が推奨されている。

- － Ashton Graybiel, et al. Aerospace Medicine. November 1964; (35): 1071-82.
- － Ashton Graybiel, et al. Aerospace Medicine. August 1965; (36): 733-54.

セントリフュージ利用重力閾値実験は低いGから順次実施される

