

宇宙放射線と重力環境変化による複合影響研究

高橋 昭久 (群大重粒子), 神戸 峻輔 (群大重粒子), 鈴木 健之 (量研・放医研), 鶴岡 千鶴 (量研・放医研), 森岡 孝満 (量研・放医研), 武島 嗣英 (量研・放医研), 吉田 由香里 (群大重粒子), 中村 麻子 (茨大・院), 秦 恵 (Prairie View A & M Univ), 永松 愛子 (JAXA), 大平 充宣 (同志社大), 稲富 裕光 (JAXA), 柿沼 志津子 (量研・放医研)

Research on Combined Effects of Space Radiation and Variable Gravity

TAKAHASHI Akihisa*, KAMBE Ryosuke, SUZUKI Kenshi, TSURUOKA Chizuru, MORIOKA Takamistu, TAKESHIMA Tsuguhide, YOSHIDA Yukari, NAKAMURA Asako, HADA Megumi, NAGAMATSU Aiko, OHIRA Yoshinobu, INATOMI Yuko, KAKINUMA Shizuko
*Gunma University Heavy Ion Medical Center, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
E-Mail: a-takahashi@gunma-u.ac.jp

Abstract: This study's goal is an acceptance of 2021 Research Solicitation for Feasibility Study of Science Research utilizing the Japanese Experiment Module "Kibo". We challenge the study of carcinogenesis under tail-suspension and hyper-gravity after irradiation in mouse models, and verify the possibility of space experiments. Completion of this proposed experiments will allow us to evaluate the cancer risk of not only space radiation but also gravity and to reduce uncertainties. We'll verify whether we can prevent the progression of cancer by temporal loading of countermeasure. We hope to contribute for safety space mission and overcoming cancer. For near future experiments in Gateway and base camps on the Moon, we challenge the establishment of high sensitive assay system for carcinogenesis. In addition, we make a simulated machine of Moon and Mars with hypo-gravity and low dose-rate irradiation as a platform of space radiation research for young researchers.

Key words; Combined effects, Space radiation, Variable gravity, Cancer progression, Simulator.

1. はじめに

今や、国際宇宙ステーション (ISS)での 1 年程の長期滞在が可能となり、月や火星への有人探査や民間人の宇宙旅行も現実味が増してきている。しかし、滞在期間が長くなればなるほど、被ばくする放射線被ばく量は増加し、DNA に傷が生じ^{1,2)}、突然変異が起こり³⁾、染色体異常など、目に見えなくても宇宙放射線の傷跡が人体に刻まれることはわかっている⁴⁾。深宇宙有人探査時代を目の当たりに迎え、宇宙飛行士の安全・安心のためにも、宇宙放射線影響研究は益々重要性が増している。

これまでに、宇宙放射線における質と量のみならず、宇宙での重力変化との複合影響についても注目されてきた。研究代表者は、10 数回の宇宙実験に参画し、放射線による DNA 損傷を修復する過程や、微生物や培養細胞での細胞死や突然変異を指標とした場合、宇宙放射線と微小重力との明らかな複合影響は認められないことを報告している。一方、ナナフシやショウジョウバエなど昆虫では、宇宙放射線だけでは得られない効果が微小重力の宇宙空間で高まることが報告されている⁵⁾。構造と機能が複雑で、組織と器官が連動する個体になると、その全身的な反応に重力変化が影響して、宇宙放射線による影響を相乗的に修飾するのかもしれない。残念ながら、さらに反応が複雑な脊椎動物やヒトでの宇宙放射線

と微小重力の複合影響は、十分に研究されていない。もちろん、宇宙放射線と月面および火星の 1/6G, 3/8G の低重力との複合影響については、全く研究されていないのが現状である。

2. 宇宙飛行におけるがん研究領域

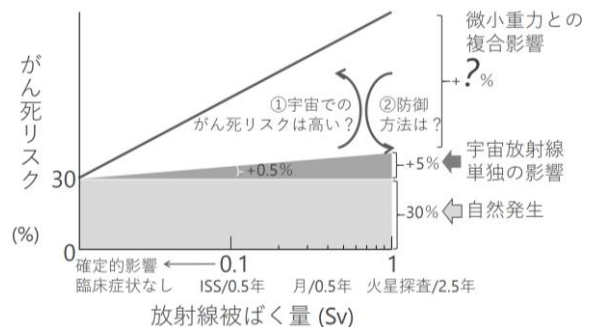


Fig. 1. 宇宙放射線によるがん死リスク⁶⁾

我が国において、「がん」は 2 人に 1 人患い、死亡原因の第 1 位である。「がん」と宣告されれば、がん患者自身だけではなく、その周囲の人にも、心に大きなストレスをもたらす。がん克服は、人類の悲願であり、超高齢化社会の地上のみならず、宇宙飛行士の健康管理面からも、がん死リスク評価の

重要性は言うまでもないであろう。

しかし、これまで、統計的に宇宙飛行経験のある宇宙飛行士の発がん死が増えるという結果は得られていない。宇宙放射線のみによるがん死リスクは、ISSでの最大1年程度の滞在では、自然発生レベルと区別することは、現実的には非常に難しい。近い将来の深宇宙への有人探査においては、地球磁場から飛び出し、宇宙放射線がトラップされているバンアレン帯を通過し、突然の太陽フレアによる大量の宇宙放射線や、遙か銀河の超新星爆発による宇宙飛行船の壁をも突き抜ける高エネルギー重粒子線が降り注ぐ環境に曝されることになり、宇宙飛行士に与える影響が問題になる。火星までの往復と滞在期間に要する約2年半の間の放射線量は、約1 Svと推定されている⁷⁾。この値は、日米欧露が定めたISS搭乗宇宙飛行士の生涯実効線量制限値に達する。約3人に1人が、がんで死亡することを考えると、がん死リスクは自然発生レベルで約30%あり、1 Sv被ばくすると5%上乗せされることが、国際放射線防護委員会(ICRP)から報告されている。但し、この根拠となる値は、原爆被ばくのような急照射による人体影響を参照としている。宇宙空間における低線量率長期被ばくでは、リスクが軽減される可能性も想像できるが、地球上と異なる重力環境でどうなるのか、十分に明らかにされていない。がん細胞は、毎日多数発生し、その一方で生体の防御機構によって排除されている。がん発生から、1 cm程に大きくなって、がんと診断されるまでには、何年もかかる。健康な宇宙飛行士でさえ、飛行前に診断できない微小がんをもったまま、長期宇宙滞在が行われている可能性も否めない。たとえ、飛行前にがんを罹患していなくても重粒子線が降り注ぐ地球磁場の恩恵がない深宇宙(月・火星)での長期滞在にともない、宇宙放射線被ばく量の蓄積や重力変化を含めて様々なストレスによってがん発生率が高くなると考えられている⁸⁾。NASAでは、ブルックヘブンの大型加速器を用いて、太陽粒子線、銀河宇宙線を模擬した混合照射実験によって、放射線の質と量から、がん死リスクの推測が試みられている。しかし、実験の難しさから、宇宙放射線と重力変化との複合影響を加味して、がん死リスクは評価されていない。

3. 宇宙環境でがんの進行が早くなる?

加齢とともに発がん率は、指数関数的に増加する。地上で長期間の加齢に伴う老化の過程が、宇宙では短期間で進行することが知られている。がん化した細胞が増殖して、診断可能になるまでの「がんの進行」過程には、免疫機能によって排除しているが、宇宙空間においては、地上の高齢者に類似した免疫機能の低下が急速にあらわれる⁹⁾。また、尾部懸垂

マウスモデルは、後肢の筋骨格系への体重負荷がなく、頭部への体液移動、活動範囲の制約のためのストレスなど宇宙環境の一部を模擬していることが知られているが、胸腺や脾臓など免疫系器官の萎縮が起こることも明らかにされている¹⁰⁾。この尾部懸垂3日後にがん細胞を移植すると、コントロールと比べて、腫瘍が大きくなることが報告されている¹¹⁾。この時、後肢が接地するように尾部を保定したマウスでは、コントロールと腫瘍の大きさに違いは認められていない。そのため、尾を保定したことによる活動範囲の制約ストレスの影響ではないことが確認されている。また、尾部懸垂の時だけ、脾臓の重量が軽くなる。さらに、免疫不全マウスを用いると、尾部懸垂とコントロールいずれも腫瘍は大きくなり、両者に違いは認められないことが示された。これは、腫瘍増殖の亢進に免疫能の低下が関与していることを決定づける結果である。我々も異なるマウスの系統、がん細胞を用い、従来の報告を再現するとともに、コントロールに比べて、肺転移も増えることを見出し、がんの進行が早まることを確認した。さらに、面白いことに、1日2時間、尾部懸垂をキャンセルすると脾臓・胸腺重量および腫瘍の増殖と転移数がコントロールと変わらないことを見出した¹²⁾。

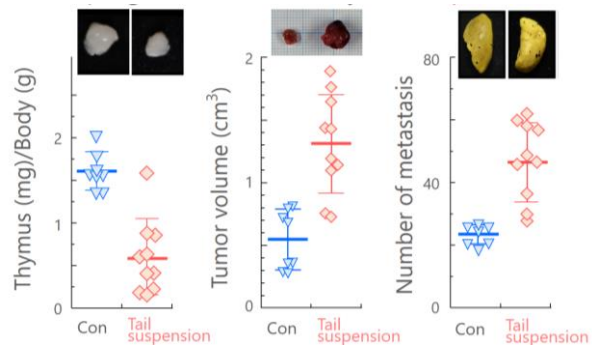


Fig. 2. 尾部懸垂による胸腺萎縮、腫瘍増殖、転移数増¹²⁾。

この結果から、重力負荷または機械的ストレスによって、宇宙でがんが進行することを防御する方法の提案につながると考えている。

4. 2018年度「きぼう」利用FS採択テーマ

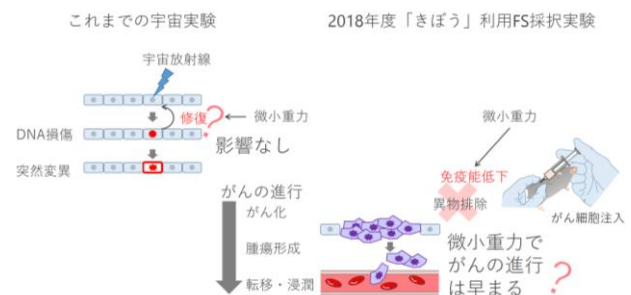


Fig. 3. 従来の宇宙実験とFS採択テーマ¹³⁾

研究代表者は、「がんを保有したまま宇宙飛行して大丈夫？」なのかについての答えを探るため、がんの進行レベルに注目し、「宇宙の微小重力環境では、がんの進行が早まるのか？」について明らかにすることを目的に、「きぼう」の小動物飼育装置 (MHU) による 1G と μG 区で、世界で初めて、腫瘍移植マウスを飼育することで検証することを 2018 年度「きぼう」利用 FS に提案し、採択された。

5. 本フロントローディングの目指すもの

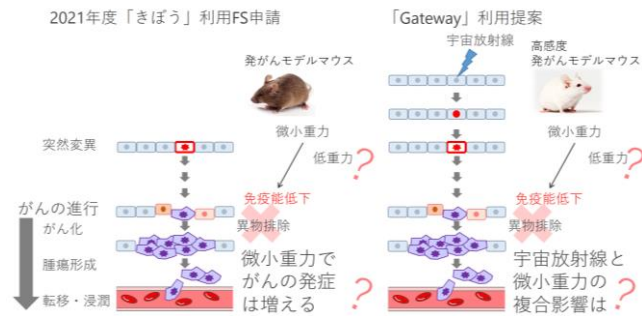


Fig. 4. 本フロントローディングの目指すもの

宇宙有人ミッションによるがん死リスク評価は、宇宙放射線の質と量のみで推定されてきた。宇宙放射線と重力変化の複合影響によるがん死リスクを正しく評価するためには、がん細胞を移植して腫瘍の大きさと転移を調べる 2018 年度「きぼう」利用 FS 採択実験だけでは、未だ部分的な検証にすぎない。

また、月や火星での低重力・低線量率放射線長期照射環境を地上で模擬した装置は世の中にはない。

①重力変化によるがん死リスク評価

今後、深宇宙への宇宙飛行士が増えた時には、各疾患と宇宙滞在期間、被ばく線量、飛行年齢、遺伝子背景などを比較解析する症例対照研究も大変有効で、貴重な知見を提供することができるであろう。しかしながら、ヒトの固形がんの発症は、放射線照射後少なくとも 10 年以上を要することからも、その結果を待つのはあまりにも倫理的にも問題と考える。寿命の短さから、マウスの 3 か月は、そのヒトの 10 年に相当することが知られている。重力の有無など、偏りの制御が可能な前向きコホート研究については、ヒトではできない条件の統一、厳密な比較、組織解析などが可能なマウス実験を先行させることが必要と考える。

宇宙放射線と重力変化の複合影響によるがん死リスクを正しく評価するためには、低線量放射線誘発がんの高感度検出系を確立し、深宇宙空間 Gateway でのマウスの自動飼育による長期発がん実験の実施が、本課題の最終解決に欠かせない。とは言っても、Gateway でいつ何ができかがわからない現状からして、今回のフロントローディング研究では、ISS

実験を出口目標として、2021 年度「きぼう」利用フイジビリティスタディの採択を目指す。これにより、2018 年度「きぼう」利用 FS 採択テーマとのギャップを埋めることを提案する。そのために、地上での予備実験として尾部懸垂下での発がん実験を行うとともに、手順検討や問題点の改善を図ることにより宇宙実験の実現性を検証する。

現在、利用可能な、放射線に発がん感受性が高いモデルマウスとして、ヒト大腸腺腫症 (Adenomatous Polyposis Coli, APC) の Apc Min/+マウスがある。我々は、野生型 C3H/HeJ の雌と C57BL/6J ApcMin/+、雄の掛け合わせで産まれた F1 を遺伝子型判定し、その内の C3B6F1 ApcMin/+マウスを、ISS 宇宙実験で用いることを提案する。このマウスの特徴として、

- ・ 原爆被爆者の疫学調査でも大腸がんのリスクは高いことが知られている。
- ・ 放射線誘発がんモデルとして多くの先行研究がある (研究協力者の放医研グループで実験実績有り)。
- ・ 一個体に複数個の大きさの異なる腫瘍が発生するため、少ない匹数でリスク評価を効率良く行える。
- ・ F1 を用いることで自然発がんのバックグラウンドが抑えられる、などがあげられる¹⁵⁾。

②放射線と重力変化の複合影響によるがん死リスク

宇宙放射線と重力変化の複合影響によるがん死リスクを正しく評価するため、将来の Gateway での宇宙実験につなげるには、地上予備実験としてもまだまだ解決しなければならない問題がある。例えば、Apc Min/+マウスでも、放射線感受性のウィンドウがある (生後 2 週齢時に照射をしないと腫瘍の増加が見られない) という欠点がある。生後 2 週齢で尾部懸垂をすることは困難なため、本研究では、放射線照射後、尾部懸垂下の発がん実験を行うこととする。

③月や火星の地上模擬実験系の確立

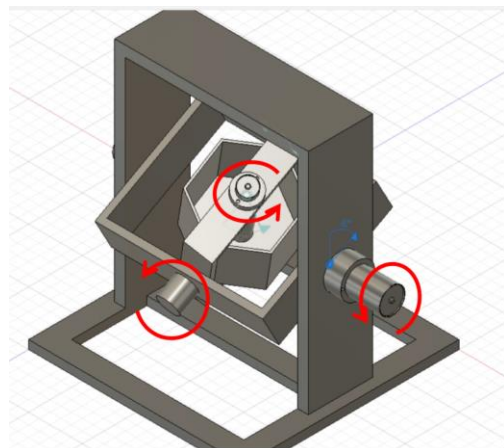


Fig. 5. 低重力・低線量率放射線長期照射装置

地上で月や火星の低重力・低線量率放射線長期照射環境を模擬した装置開発する。低重力環境は、搭載試料が重力刺激を受ける前に直交する2軸により3次元回転させることで、重力方向を連続的に変化させる。この重力影響を打ち消すことができる3Dクリノスタット装置に、さらに、1軸追加することで実現する¹⁴⁾。低線量率放射線環境(1 mGy/day)¹⁶⁾は、²⁵²Cf(3.7 MBq)法規制対象外中性子密封線源を用いることで実現する。

6. 2019年度の進捗状況

① *in vivo* 実験：尾部懸垂によるがん発症・進行研究

- 発がんモデルマウスを用い、尾部懸垂によって、
- ・体重比で換算した胸腺重量、脾臓重量の有意な減少が確認された。
 - ・腸腫瘍数の増加傾向と、サイズの大きいものの数が増えることを確認した。
- 尾部懸垂によって、免疫系が抑制されて、がん発症・進行が亢進することが示唆された。宇宙空間の微小重力環境でも同様のことが起こるのかを、ISS きぼうを利用した宇宙実験の提案につながる。

② *in vitro* 実験：装置開発

月・火星の低重力・低線量率放射線環境を模擬する為、3軸クリノスタットと²⁵²Cfの照射を組み合わせた小型装置の設計を検討し、現在製作中。なお、放射線分布の均一性確保のため、ローターサイズの仕様変更を行い、契約期間を1カ月延長したものの、本年度の目的は達成可能の予定。

→月・火星の模擬実験系の世界初の装置として評価される。

次年度は、本フロントローディングの*in vivo*および*in vitro*実験で、放射線と模擬重力変化の複合影響を明らかにすることを目指す。

7. 成果の社会的意義・価値

- ・従来の“がん死リスク評価”に「宇宙放射線被ばくの質と量」のみならず、新たに「重力パラメータ」を含めることの重要性を明らかにしたことは、宇宙飛行士の正しいがん死リスク評価に繋がる事が期待される。
- ・新規開発した模擬低重力・低線量率同時照射装置を、プラットフォームとして利用することで、本領域研究の深化・活性化が大いに期待される。

謝辞

動物実験は、放医研の動物実験室を利用して頂きました。3軸クリノスタット装置開発は、東谷篤先生、日出間純先生(東北大学)、関富勇治氏、竹内和臣氏、高橋亨氏、竹内邦人氏、高橋祥

吾氏、村田純一氏(松尾製作所)にご協力を頂きました。また、PHITS解析は、田代睦先生(群馬大学)、中性子線源導入は、渋谷圭先生(群馬大学)に尽力頂きました。重量減衰懸垂装置の試作に関しては中村信幸氏(AES)、安達拓也氏(安達製作所)にお世話になりました。

また、本FL提案が採択されるまでの、準備段階においては、新学術領域「宇宙に生きる」(JP15H05945, 18H04992)の支援を頂きました。最後となりましたが、本FLに多大なご支援頂き、本研究領域を活性化することができました。

ここに厚く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Ohnishi *et al*, *J Radiat Res*, 43:S133-6 (2002).
- 2) Ohnishi *et al*, *Biochem Biophys Res Commun*, 390:485-8 (2009).
- 3) Yatagai *et al*, *Radiat Environ Biophys*, 50:125-34 (2011).
- 4) Cucinotta *et al*, *Radiat Res*, 170: 127-38 (2008).
- 5) Moreno-Villanueva *et al*, *NPJ Microgravity*, 3:14, (2017).
- 6) 高橋ら, *細胞*. 50:30-3 (2018).
- 7) Hassler *et al*, *Science*, 343:1244797 (2014).
- 8) Durante *et al*, *Nat Rev Cancer*, 8:465-72 (2008).
- 9) Taylor, *J Leukoc Biol*, 54:179-88 (1993).
- 10) Wang *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:14777-82 (2007).
- 11) Lee *et al*, *Aviat Space Environ Med*, 76:536-40 (2005).
- 12) Takahashi *et al*, *Int J Mol Sci*, 19: 3959 (2018).
- 13) http://iss.jaxa.jp/kiboexp/participation/application/documents/fs2018/life_takahashi.pdf
- 14) Manzano *et al*, *NPJ Microgravity*, 4:9 (2018).
- 15) Imaoka *et al*, *Radiat Res*, 165:165-73 (2006).
- 16) Borak *et al*, *Int J Radiat Biol*, doi:10.1080/09553002.2019.1688884 (2019).