

宇宙での微小重力環境におけるガンの進行

高橋 昭久 (群大)

Cancer progression under microgravity environment in space

Akihisa Takahashi*

*Gunma University Heavy Ion Medical Center, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
E-Mail: a-takahashi@gunma-u.ac.jp

Abstract: Space radiation can cause damage to the DNA, such as double-stranded breaks, resulting in chromosome aberrations or gene mutations. Consequently, exposure to space radiation may lead to an increased risk of cancer incidence and mortality after long-duration and exploration spaceflights. Interestingly, splenic and thymic atrophy were observed in mice flown in space, and thymopoiesis was reduced in healthy astronauts in space, compared with ground controls. However, the effect of spaceflight on cancer progression due to immune system dysregulation and how to prevent these adverse effects remain unknown. We previously demonstrated that mice subjected to simulate microgravity (μG) experienced during spaceflight with hind-limb unloading (HU) had significantly greater tumor growth, lung metastasis, and splenic and thymic atrophy compared with mice in constant orthostatic suspension and standard housing controls. Furthermore, we discovered a means of preventing cancer progression during HU. HU mice undergoing temporary loading (2 h/day) demonstrated no difference in cancer progression and immune organ atrophy compared with controls. Our findings suggest that temporary loading can prevent HU-induced cancer progression and immune organ atrophy.

Here, I propose a cancer cell transplantation experiment using the newly developed mouse habitat units in the International Space Station for 1 month, which will enable mice to be exposed to μG , and 1G conditions. Additionally, I propose a carcinogenicity experiment for a long time (>1 year) in the deep space gateway. We anticipate that the findings of my proposed experiments will be helpful for human adaptation to the μG and radiation environment during long-term space travels.

Key words; risk of cancer incidence and mortality, microgravity, space radiation.

1. はじめに

我が国の3人に1人はガンで死ぬ時代である。「ガン克服」は、人類の悲願である。ガン細胞は、健康な人の体でも毎日多数発生しては、免疫細胞に排除されている。ガン発生から、1 cm程に大きくなってガンと診断されるまでには、何年もかかる。加齢とともにガンと診断される率は、指数関数的に増加することが知られている。

はたして、宇宙空間でガンの進行は早まり、ガン死リスクは高まるのかを明らかにするため、国際宇宙ステーション(ISS)と深宇宙ゲートウェイ(DPG)での新たな宇宙実験を提案する。

2. 地上予備実験

宇宙空間において、老化がすすみ、健康な宇宙飛行士でも、地上の高齢者と同様に免疫能が低下し¹⁾、マウスの脾臓と胸腺が萎縮すること²⁾が報告されている。地上実験でも、微小重力(μG)模擬モデルの尾部懸垂マウスにおいて免疫系器官の萎縮および腫瘍増殖の亢進が報告されている³⁾。

我々も、これまでの報告とは異なるマウスとガン細胞を用いて尾部懸垂で再検証をするとともに、新たな検討項目として、肺転移数への影響、1日2時間接地が防護策と成り得るか調べた⁴⁾。

雌マウス C3H/HeNjcl(日本クレア)の7週齢を用い、麻酔下、尾部にナイロン糸を通して懸垂3日後に、①体重および免疫系器官(胸腺, 脾臓)の生重量を計測した。別途、②マウス骨肉腫細胞 LM8 ($2 \times 10^6/50 \mu L$)を右下腹部皮下注射し、経日的に腫瘍径を測定した。さらに、③移植3週間後に体重および免疫系器官(胸腺, 脾臓)の生重量を計測、④肺への転移数を計測した。比較実験として、保定なし(コントロール)、尾部懸垂中1日2時間接地(一時接地)、尾部に糸を通すが全日接地(起立性懸垂)のマウスについて、それぞれで①~④を実施した。

その結果、これまでの報告通り³⁾、尾部懸垂は、コントロールと比べて、移植21日後の体重当たりの脾臓重量で5.5%、胸腺重量で56.5%小さくなり、腫瘍体積が1.72倍になり腫瘍増殖の亢進が認められた。さらに、肺転移数が1.50倍増加した。尾部懸垂は、起立性懸垂と比べ

でも同様の結果であった。一方、一時接地により、免疫系器官の萎縮やガンの進行を抑制した。

これらの結果から、宇宙環境(特に μG)の長期滞在は、「ガン死リスクが高まる」ことを強く示唆した。また、一時接地の結果は、宇宙環境での「ガン死リスクの防護策」の有用な情報となることが期待された。

3. ISS 宇宙実験の提案 ～ガン細胞移植実験

3-1. μG 環境でガンの進行は早まるのか？

もし、宇宙の μG によって免疫能が低下して、診断できるようなサイズに腫瘍が大きくなるとすると、これまで想定されていたよりもガン死リスクは高くなることが予想できる。そこで、「きぼう」の小動物飼育装置(MHU)と細胞培養装置(CBEF)を組み合わせた 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を提案する(Fig. 1)。さらに、イメージング分野で世界をリードする分担者が開発した生物発光システムを用いて、発光イメージング装置による世界で初めて軌道上で腫瘍および肺転移計測の実施を提案する。具体的には、①打ち上げ、②1週間 1G と μG 区で馴化、③麻酔下、ガン細胞皮下注射、④3週間 1G と μG 区で飼育、⑤基質液腹腔注射、⑥麻酔下、発光イメージング、⑦帰還・サンプル回収、⑧免疫能測定、腫瘍径・肺転移数の計測、遺伝子発現解析を行いたい。この第一弾の実験は、宇宙飛行士の健康管理からも重要な課題であり、国民へ大きなインパクトをもたらすことが期待される。

3-2. μG 環境でガンの進行を防げるのか？

さらに、次のステップとして、その対策が重要な課題となる。第2弾の宇宙実験として、地上予備実験の結果を基に、 1G 区のマウスを1日当たり2時間のみ 1G とすることで、 μG 区と比べて腫瘍が大きくなるか、肺への転移を抑えることができるのかを検証する。宇宙飛行士は、1日当たり2時間のトレーニングを実施しており、それがガンの進行を止めることにつながる可能性を明らかにしたい。さらに、火星の $3/8\text{G}$ 、月の $1/6\text{G}$ での影響はどうかなど、シリーズ化した実験提案も可能である。

4. DPG 宇宙実験の提案 ～長期飼育での発ガン実験

飛行前にガン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、様々なストレスや宇宙放射線被ばく量の蓄積によってガン発生率が高くなると考えられている^{5,6)}。これまでは、宇宙でのガン死リスクの推定は、宇宙放射線の線質と線量率の物理的測定から成されてきた。

最近、我々は、3D クリノスタット装置を用いた疑似 μG 下の X 線および重粒子線同期照射システムを新たに開発し^{7,8)}、ヒトの線維芽細胞における染色体異常を FISH 法によって定量化し、疑似 μG 下照射された細胞は、静

置下照射された時と比べて、いずれの放射線においても染色体異常頻度が高くなることを見出している⁹⁾。尾部懸垂マウスの実験結果とあわせても、宇宙放射線と μG の複合影響によって、ガン死リスクが高まることが容易に予想できる。そこで、これを確かめるため、DPG で、 1G と μG 区で1年以上長期飼育することで、発ガン率に違いがどうか確かめることを提案する。

5. おわりに

ヒトの深宇宙長期滞在の前に、マウスの長期飼育によって、安全・安心な宇宙惑星居住のためには、 μG と宇宙放射線の特徴を正しく理解することが欠かせない。未来に向けて、本提案実験を行うためにも、DPG において、マウスの長期飼育、投与、採血、解剖、臓器摘出など高度な支援作業を遠隔で自動操作できる実験施設の設置を期待している。そのためにも、「きぼう」での経験とノウハウを活かし、JAXA がイニシアチブを発揮していただきたい。

(本研究は、群馬大学重粒子線医学研究センター運営費、JSPS 科研費 JP15H05935, JP15H05935, JP15K21745 および NASA Space Biology Program (80NSSC19K0133) の助成を受けたものです。感謝申し上げます。)

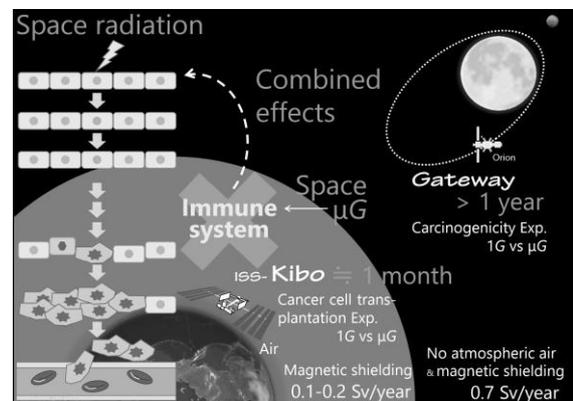


Fig.1 Planned Experiments in ISS and DPG.

参考文献

- 1) Gridley DS, et al. *PLoS One*. 8: e75097 (2013).
- 2) Guéguinou N, et al. *J Leukoc Biol*. 86: 1027–38 (2009).
- 3) Lee EH, et al. *Aviat. Space Environ Med*. 76: 536–40, (2005).
- 4) Takahashi A, et al. *Int J Mol Sci*. 19: 3959 (2018).
- 5) Moreno-Villanueva M, et al. *NPJ Microgravity*. 3:14 (2017).
- 6) Cucinotta FA, et al. *Lancet Oncol*. 7: 431–5 (2006).
- 7) Ikeda H, et al. *Life Sci Space Res* 12:51–60 (2017).
- 8) Ikeda H, et al. *Biol Sci Space* 30:8–16 (2016).
- 9) Hada M, et al. *Int J Mol Sci*. 20: 43 (2019).