

宇宙放射線と重力環境変化による複合影響研究 2021 年報

高橋昭久 (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), 池田裕子 (近畿大), 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 – 2021 Annual Report –

TAKAHASHI Akihisa*, SUZUKI Kenshi, TSURUOKA Chizuru, MORIOKA Takamistu, TAKESHIMA Tsuguhide, YOSHIDA Yukari, NAKAMURA Asako, IKEDA Hiroko, 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: The goal of this study is an acceptance of 2022 Research Solicitation for Feasibility Study of Science Research utilizing the Japanese Experiment Module "Kibo". We will try to the study of carcinogenesis under tail-suspension 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 the uncertainties in risk assessment. We hope our project will contribute to the safety of space mission and overcoming cancer. For near future experiments in Gateway and base camps on the Moon, we will try to establish the high sensitive assay system for carcinogenesis. In addition, we operated the Simulator of the environments on the Moon and Mars with Neutron-irradiation and Gravity-change (SwiNG) as a platform of space radiation research. Here, we report on the progress of this year.

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

1. 研究の背景

宇宙での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 (Ohnishi *et al*, J Radiat Res, 43:S133-6, 2002; Ohnishi *et al*, Biochem Biophys Res Commun, 390:485-8, 2009), 突然変異が起こり (Yatagai *et al*, Radiat Environ Biophys, 50:125-34, 2011), 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 (Cucinotta *et al*, Radiat Res, 170: 127-38, 2008).

しかし、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 (Hassler *et al*, Science, 343:1244797, 2014)。この値は、福島原発

事故における緊急時の線量限度 (250 mSv) を超えており、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。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あるが、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。もちろん、宇宙放射線と月および火星の 1/6G, 3/8G の低重力との複合影響は、全く研究されていないのが現状である。深宇宙有人探査時代を目前に迎え、宇宙飛行士の安全・安心のためにも、我々はがん死リスクを正しく評価するために、宇宙放射線と重力変化の複合影響を明らかにすることが必要と考えている。

これまでに、我々は尾部懸垂モデルにおける腫瘍の増殖亢進、肺転移が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 (Takahashi *et al*, Int J Mol Sci, 19: 3959, 2018)。さらに、3D クリノスタット装置を用いた疑似微小重力下の X 線および重粒子線同期照射システムを新たに開発した (Ikeda *et al*, Biol Sci Space 30: 8-16, 2016; Ikeda *et al*, Life Sci Space Res 12: 51-60, 2017)。この装置を用い、遺伝子発現解析を行い、放射線と疑似微小重力の同時曝露により細胞周期が正しく停止せず、DNA 損傷が正しく修復されないままゲノム不安定を示唆する結果を得ている (Ikeda *et al*, Int J Mol Sci 20:4791,

2019). さらに、接着細胞でも浮遊細胞でも血液でも疑似微小重力下照射された細胞は静置下照射された時と比べて、X線および重粒子線のいずれ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 (Hada *et al*, *Int J Mol Sci*. 20: 43, 2019; Yamanouchi *et al*, *Life* 10:187, 2020; Yamanouchi *et al*, *Biol Sci Space*. 35: 15-23, 2021).

2. 本フロントローディングの狙い

我々はがん細胞移植マウスを用いた「微小重力でがんの進行は早まるのか?」というテーマで2018年度 JAXA きぼう利用フィジビリティスタディ研究に採択され、宇宙実験の実現と成功を目指して準備をすすめている。本フロントローディングのゴールは発がんマウスを用いて、「微小重力でがんの発症が増えるのか」を宇宙実験で確かめることである。言い換えると「がんが大きくなる」ことから「がんが出来る」ことに一歩踏み込み、地上模擬実験でエビデンスを取得し、来年度のフィジビリティスタディ申請を目指している (Fig. 1).

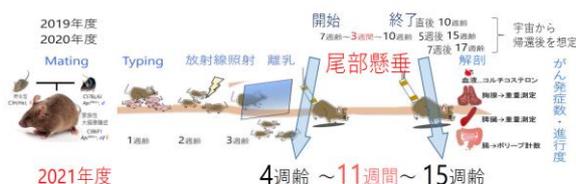


Fig. 1. *In vivo* 実験概要

2019年度には、放射線感受性期の2週齢でX線2 Gy照射し、7週-10週齢の3週間尾部懸垂を行い、解析をすすめた (Fig. 1)。尾部懸垂後では、尾部懸垂の有無による腸腫瘍数と腫瘍サイズへの影響は認められなかった。照射群では、非照射群と比べて腸腫瘍数は明らかに多かった。一方、照射群でも尾部懸垂の有無によって総腫瘍数に違いは見られなかった。

2020年度は、宇宙でのマウスの飼育期間が限られていることから3週間の尾部懸垂後、さらに通常飼育を5週および7週行う計画に変更し、いわば宇宙ミッションから帰還したマウスの発がんを模擬して実験を行った (Fig. 1)。初年度と比べて、全体的な腫瘍数は増え、照射によって、腸腫瘍数が増加するものの、尾部懸垂のあるなしで腫瘍の数に有意差は得られなかった。

そこで、2021年度は、長期宇宙滞在を想定した実験として尾部懸垂の開始時期を早め、期間も延長することにした (Fig. 1)。

さらに、Gateway、月・火星の深宇宙でこそ、「宇宙放射線と重力環境変化による複合影響」を調べるべき「発がん研究」の実験場と考えているが、深宇宙でいつ実験できるのかは不確定である。それでもその日に備え、次世代への継承と、研究基盤の構築のため、

大きなビジョンを領域として共有し、発展的に科学的な Gap を埋め、国際プレゼンスを高めることを狙っている。2019-2020年度に、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 (SwiNG ; Simulator of the environments on the Moon and Mars with Neutron-irradiation and Gravity-change)を開発した (Takahashi *et al*, *Life* 10:274, 2020)。

3. 2021年度の進捗状況

C3B6F1 *Apc*^{Min/+}発がんモデルマウスを用い、11週間の長期尾部懸垂によって、きぼう実験を模擬した Control 群と尾部懸垂群間で腫瘍数に差は認められなかったが、Gateway 実験目指した照射群と照射+尾部懸垂群間で腫瘍数に有意差が認められた。一方、腫瘍サイズ、腫瘍数とサイズを掛け合わせた Tumor Load は尾部懸垂の有無で有意差は認められなかった。今回の結果から、宇宙放射線と微小重力の複合影響による発がん亢進の可能性が示唆された。本フロントローディング研究によって宇宙実験の課題を明白にすることができた。

SwiNG 3時間曝露後のサンプルにつき、RNAseqによる遺伝子発現データをもとに、57,773 遺伝子を CLC Main Workbench EDGE analysis を用いて、絞り込み条件 $p < 0.05$ で Control をベースに並び替え、Heatmap を作成した。まだ、詳細な検討は必要だが、低重力になるにつれて「放射線との複合影響で細胞周期停止が解除」、「Notch, TGF β , TNF 関連遺伝子が変動し、その他、がんの進行 (増殖・浸潤・転移) に関連する遺伝子が増える傾向が認められた

実際に、本装置にがん細胞を2日間のせて模擬微小重力にすると、正常細胞では変化なかったが、今回用いた乳がん細胞は形態が全て丸く変化し、浸潤能が有意に亢進することをつきとめた。

宇宙の微小重力で細胞の悪性化の可能性を示唆。宇宙実験のシーズを得ることができた。

4. 今後の課題

本発がんモデル実験では、さらなる若齢からの微小重力曝露、または微小重力曝露と同時に遺伝子のスイッチを ON/OFF することで発がんを誘導するモデルマウスを用いないと、発がんに及ぼす微小重力の影響が見られないことが示唆された。また、宇宙放射線と微小重力の複合影響を調べる宇宙実験では、さらに放射線感受性の高い発がんモデルが求められる。

また、SwiNG による生物実験 (遺伝子発現解析、染色体異常解析、上皮間葉転換等がんの悪性化解析) で、低線量率放射線と重力変化による影響評価を行い、宇宙実験の実現と成功を目指す。