

哺乳類小動物を用いた宇宙生物学実験 Research Team 年度報告 —麻酔下ラットでの 90° Head-up tilt 時の循環因子変化—

山崎将生¹、大平 充宣²、奥野 誠³、石原 昭彦⁴、清水 強⁵、桑井 康宏⁶、伊藤康宏¹、
野村裕子¹、高林 彰¹、大西 武雄⁷、片平清昭⁸、中野 完⁹、山下 雅道⁹

¹ 藤田保健衛生大学、² 大阪大学、³ 東京大学、⁴ 京都大学、⁵ 清水宇宙生理学研究所、

⁶ 東京医科歯科大学、⁷ 奈良県立医科大学、⁸ 福島県立医科大学、⁹ JAXA

Research Team Report of Rodent Space Experiments in FY2010: Cardiovascular changes after onset of 90 degrees Head-up tilt in anesthetized rats

Masao Yamasaki¹, Yoshinobu Ohira², Makoto Okuno³, Akihiko Ishihara⁴,
Tsuyoshi Shimizu⁵, Yasuhiro Kumei⁶, Yasuhiro Ito¹, Hiroko Nomura¹, Akira Takabayashi¹,
Takeo Ohnishi⁷, Kiyooki Katahira⁸, Tamotsu Nakano⁹, Masamichi Yamashita⁹

¹ Fujita Health Univ. Graduate School of Health Sci., ² Osaka Univ., ³ Univ. of Tokyo,

⁴ Kyoto Univ., ⁵ Shimizu Institute of Space Physiol., ⁶ Tokyo Med. and Dent. Univ.

⁷ Nara Medical Univ., ⁸ Fukushima Med. Univ., ⁹ JAXA

Fujita Health Univ., Toyoake, Aichi 470-1192, E-mail: yamasaki @ fujita-hu.ac.jp

Abstract: We organized the research team for studies in the rodent experiments in outer space, to discuss the necessity of space researches in mammals and to seek opportunities of the international joint missions. This group consists of the investigators familiar with the international space experiment, and discussed mainly the future possibility that we plan and produce the rodent housing module in Japanese Experimental Module “Kibo” of the International Space Station with JAXA, and we promoted individually the ground-based experiments in rodents for space life sciences and physiology. In the part of our results, we clarified the initial changes of systemic blood pressure (BP), common carotid arterial flow (CCAF) toward head and heart rate (HR) after the onset of 90° head-up tilt from supine position in anesthetized rats (urethane, 1.0-1.2 g/kg), and the levels of these values during head-up were confirmed. These values were measured and analyzed after surgical operation in cervical region. After onset of the 90° head-up from supine position, BP and CCAF immediately decreased to 79.5 ± 13.8 mmHg and 4.56 ± 1.53 ml/min at 4.4 ± 1.4 sec, respectively, and there were significant differences compared with the control values before head-up (92.6 ± 17.2 mmHg, 6.31 ± 1.94 ml/min; $n=7$, $p<0.01$), whereas HR did not change at the same time. And then, both of BP and CCAF turned to the controls before head-up, and HR in each animal was slightly higher during head-up than that in the supine position (from 395 ± 8.3 beats/min to 407 ± 50.6 beats/min, $p<0.05$), this increases in HR did not appear after sinoaortic denervation. These results suggest that initial decreases in BP and CCAF after head-up tilt are produced by the hydrostatic pressure gradient due to the changing the position from supine, and cardiovascular controls, e.g. baroreflex, will be induced by a decrease of venous return under condition of sand-up position, leading a slight increase in HR.

Key words; International space station, Microgravity, Space experiment, Rodent module, Rat

1. はじめに

当該研究班は 2005(平成 17)年度発足の Working Group(WG)の目的を踏襲し¹⁾、情報交換の場も保つべくその活動を引き継いだ。各研究者は地上の生命活動や生体现象における重力の関わりを追求するため、宇宙の微小重力と特殊環境の利用を前提に哺乳類小動物およびヒトを対象とした各種地上実験を行っている。本稿では、その実験結果の一部を紹介し、宇宙環境利用

計画ならびに哺乳動物実験のこれ迄の歩みを振り返って、今後の宇宙開発と国際宇宙ステーション International Space Station (ISS)の利用と運用について考えてみたい。

2. 宇宙生命科学研究を経験から振り返る

宇宙環境を利用した国際共同研究の実施において、その実務的な詳細は参加研究者の知り得ないことも多

い。我々はこれまでの経験から、次のように理解している。国際協力による宇宙実験を遂行するには国際協定など所謂「決めごと」に基づき、各国宇宙機関が支援して個々の実験の直接経費はその研究者の所属する国が賄い、諸々の運用費用の分担も各国協議で成り立つところの契約に基づく。そういう背景から、宇宙関連事業は必然的に各国の政治的・政策論的な側面や外交問題などと関連するため、研究者が直接関与しない部分がある。わが国では省庁再編に伴って科学技術庁が旧文部省との統合で文部科学省へと様変わりし、“宇宙基本法”(2008)によって「宇宙開発」のいわゆる統括は内閣府に置かれることになった²⁾。宇宙開発における組織や仕組みも変わり、宇宙生命科学に対する日本の姿勢も旧 NASDA の時代とは異なってきたと推察する。しかしながら、国際協力に基づく生命科学実験を実施するにあたっては、前述の理由からすれば、国家戦略という宇宙開発方針に左右されるからこそ、その平和的発展を期すべく文科省と JAXA が組織として中心的な役割を演じると理解している。

当該研究チーム Research Team は、このような事情を知るメンバーらによって構成される。発足当時は JAXA が中心となって「げっ歯類を用いた宇宙実験計画と国際公募」等の情報を提供する役目も担い、宇宙環境を利用した哺乳類小動物実験を計画または希望している研究らが連携して「げっ歯類での宇宙実験」は日本が中核となって推進するために活動を始めた。その理由は、ISS の運用とその調整の結果、NASA からラットとマウスが飼育できる Advanced Animal Habitat AAH (ORBITEC, Orbital Technologies Corporation) を旧 NASDA が譲り受け、それらも搭載できる大型遠心機の開発と JEM “きぼう”へ設置する役割を担ったことによる。なお、その遠心機は生物科学研究分野での軌道上宇宙環境における1G 対照実験の必要性から企画され¹⁾、培養細胞装置や植物実験装置なども搭載可能となるよう設計が進められていた。しかし、それら装置搭載は中止となった。その是非をここで論じたい訳ではなく、宇宙開発とその利用計画がさまざまな要因で変更されることを、班活動の歴史とともに振り返ったに過ぎない。即ち、その背景には NASA が ISS の運用を見直し、宇宙開発計画とその予算の大幅な修正があったことを覚えておきたい。スペースシャトルの引退も ISS での生物科学研究への制約を生じさせ、宇宙開発利用計画に関連する各国関係も変わらざるを得なかったであろう³⁾。このような状況では、研究者自身による貢献も重要となり、国際協力に基づく宇宙研究での支援体制も国として考えなければならない⁴⁾。

3. 国内外における社会情勢の現状では ISS の運用はどのように展開していくのであろうか

日本で起きた未曾有の自然災害と原子力発電事故の経験(2011年3月11日～)は、復興支援の国際協力、科学技術や原子力の平和利用を国際的に考えさせる事

象であった。さまざまな思いが科学者の脳裏に浮かんだに違いない。私自身は ISS についても、原子力と同様にその利用と運用はどうあるべきか、改めて考えるきっかけとなった。ISS の運用は、地球環境を護るための有効利用を想起させる一方で、防衛という言葉も連想させる。平和な社会を構築するために ISS があり、world-wide の視点で ISS を活用することが肝要であろう。そういう意味でも、中国をはじめ参加国を増やす努力も必要ではないだろうか(各国が考えていることかもしれないが)。また、宇宙規模の人類の活動を見据えるとき、次代を担う人びとへの宇宙に関する各種分野の啓蒙・教育活動として ISS を資することも重要と考える。国民に対して、教育活動の一環として宇宙開発の意義と国家予算に占める割合(妥当性)をわかり易く説明し、かつ、民間の経済力を ISS へ積極的に導入することを、これまで以上に考えてはどうだろうか(悪用防止機構のもとに広く開放する)。

ISS “きぼう”の運用期間の延長が平成 22 年 3 月に国際的に合意された(平成 32 年迄)。それを受けて、日本宇宙生物学会を中心に、関連学会との連携で「国際宇宙ステーションにおける宇宙生物科学研究計画」について日本学術会議へ提案され採択に至った(大西、保尊、高沖、浅島ほか)。同時に、文科省科学研究費、時限つき課題に「宇宙生命科学分野」が設けられた(当該プロシーディング、「国際宇宙ステーション“きぼう”での宇宙実験の新展開をめざして」、大西武雄)。当該研究班も、その大型研究計画での「哺乳動物の飼育装置」と、新設予定の宇宙利用委員会 WG との関連について議論を重ねているところである。“きぼう”運用の実際は、前項の通りで、各国宇宙機関の関係で決まるところがあり、日本の宇宙開発での全体方針が明確に打ち出されることを強く要望しつつ、飼育装置等に関するアイデアや意見を集約して伝えたい。つまりは、JAXA との連携協定に基づく外部組織との活動や宇宙環境利用科学委員会 WG の活動それぞれが、国内組織の中でしっかりと位置づけられ、人類へ“きぼう”を与える ISS の運用を期待したい。

4. ラットでの実験結果の紹介

仰臥位 supine position (SP) から起立姿勢への体位変換時(Head-up, HU)の血圧調節には圧反射のほか前庭系などの調節機構が関与するが、麻酔下動物実験での 90° HU の報告は少なく、HU による血液の循環動態における物理的現象とその調節の詳細は解明されているわけではない。SP から 90° HU へと瞬時に変えた時の左総頸動脈血流量(BF)、体血圧(BP)、心拍数(HR)を求め、それら値の変化や回復過程の水準を sinoaortic de-nervation (SAD) 前後で調べ、重力の係わりで生じる現象と圧受容器反射の関与について検討した。

動物の取り扱いには日本生理学会と藤田学園動物実験規定に従い、同大学動物実験委員会の承認を得て行った。成熟 SD ラット 9 匹を用い((♂, 420~730 g, 7 匹で

SAD 施行)、urethane (1~1.2 g/kg、腹腔内投与)で麻酔後、頸部腹側を露出して気管チューブを挿入した自然呼吸下で、測定と SAD に必要な手術を行った。左総頸動脈には血流プローブ (Transonic, 2 mm) を装着し、右総頸動脈には血圧測定用カテーテルを挿入して心臓位固定の圧トランスデューサに接続し、胸部皮下へ心電図導出用電極を固定した。BF は超音波血流計 (T206; Transonic, USA) を用い、その出力と心電図電極ならびに圧トランスデューサを A-D 解析記録装置 (MP-36, Biopack System, USA) に接続し、BP、BF と HR を計測し PC にデータを保存して解析を行った。HU 方法は、体位変換時の体自体のズレを最小限にするために独自に作製した保定箱 (発泡スチロール) に動物を固定し、SP から 90° HU を速やかに行い、一定時間その姿勢を保ってから再び SP の姿勢へと戻した。

HU 直後、BP と BF の値は有意に低下して (BP: -15.0%, BF: -27.8%)、その後、回復に転じて plateau に達する。これに対して SAD 後では、HU 直後の BP、BF 低下は同様の変化を示して両者の値は回復過程に向かうが、plateau 状態を維持できずに低下した。一方、HR は SAD 処置前で HU 開始 15 分後には有意な増加 (3.0%) が見られたが、SAD 後では plateau 時に僅かな増加を示しても HU 中に減少へと転じる例が多く (7 例中 5 例)、HR 平均値の HU15 分後と HU 前 Control 値との間に統計学的な有意差は認められなかった。

HU 直後に見られる BP と BF の著しい低下は、SAD 前後で、その変化量と到達時間に統計学的にも有意な差は認められないので、その主たる要因は姿勢変換による静水圧変化、即ち、物理的因子に基づくものと考えられる (尾側方向への体液シフト)。SAD 処置によって、HU によって BP と BF が低下した後にみられる、それら回復の程度が小さく、その後一定値を保つことができずに低下に転じたことから、圧受容器反射は HU 中の血圧維持調節に大きく関与していると言える。

参考文献

- 1) 片平清昭, 他; 哺乳類小動物を用いた宇宙生物学実験研究の展望, 宇宙利用シンポジウム (第 22 回) *Space Utiliz Res*, 22, 266-269 (2006).
- 2) 清水 強, 他; 宇宙生命科学の立場から“宇宙基本法”を考える, 宇宙利用シンポジウム (第 25 回) *Space Utiliz Res*, 25, 199-200 (2009).
- 3) 大平充宣, 他; 哺乳動物および魚類の発育・発達における重力の役割追求研究班報告: イタリア宇宙機関による mouse drawer system 利用の宇宙実験, 宇宙利用シンポジウム (第 26 回) *Space Utiliz Res*, 26, 224-225 (2010).
- 4) 大平充宣, 他; 3 ヶ月の宇宙基地滞在がマウスの生理学的特性に及ぼす影響, 宇宙利用シンポジウム (第 27 回) *Space Utiliz Res*, 27, 122-123 (2011).