

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11550

研究課題名(和文) 宇宙滞在中の健康評価指標法開発に向けて～皮膚から骨格系の影響を検出できるか？

研究課題名(英文) Toward the development of health evaluation methods during spaceflight - the effect on skin and bone

研究代表者

寺田 昌弘 (Terada, Masahiro)

京都大学・宇宙総合学研究ユニット・特定准教授

研究者番号：10553422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：宇宙滞在という制限された生活空間では、地上のように健康診断や健康状態をモニタリングするのは難しい。そのため、被験者に侵襲性が少なく簡便に解析できる診断手法の開発が重要である。そこで、宇宙滞在を想定した疑似冬眠(人工的に体温低下させる処置)を行い、体毛のミネラル成分ならびに骨量測定を行った。その結果、体毛中の数種類のミネラルに差がみられたが、骨量低下は生じていなかった。また宇宙滞在中を想定し電磁波照射を行い、マウスの行動解析を実施した。マウス行動は、電磁波照射期間が長くなるほど動き回る距離が長くなり活動が活発になった。また、電磁波照射群では暗所より明所に好んで滞在する傾向があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

宇宙滞在という制限された生活空間では、地上のように健康診断や健康状態をモニタリングするのは難しい。そのため、被験者に侵襲性が少なく簡便に解析できる診断手法の開発が重要である。これまでの多くの研究では特定の組織・器官への影響を調べているが、異なる組織・器官の相互的な影響を詳しく検討した研究はそれほど多くない。そのため、本研究は診断方法の開発という臨床応用へ貢献できるだけでなく、より基礎的な生命体の内部相互作用を解明できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the limited living space of space stays, it is difficult to conduct medical examinations and monitor health conditions as on Earth. Therefore, it is important to develop a diagnostic method that is less invasive and can be analyzed easily. Therefore, we performed pseudo-hibernation (a treatment to artificially lower the body temperature) assuming a stay in space, and measured the mineral content of body hair and bone mass. As a result, although differences were observed in several types of mineral elements in body hair, bone loss did not occur. In addition, assuming a stay in space, we irradiated electromagnetic waves and analyzed the behavior of mice. As for mouse behavior, the longer the electromagnetic wave irradiation period, the longer the distance of movement and the more active the mouse. In addition, the group exposed to electromagnetic waves tended to prefer to stay in a bright place rather than in a dark place.

研究分野：宇宙医学、宇宙生物学、宇宙生命科学

キーワード：宇宙滞在 体毛 骨 電磁波

## 1. 研究開始当初の背景

現在の有人宇宙ミッションは、6ヶ月程度に渡る国際宇宙ステーション(ISS)での滞在が主流であるが、NASAやJAXAは月面や火星への有人滞在を計画しており、今後は数年単位に及ぶ有人宇宙ミッションも現実のものとなりつつある。その点を鑑みると、特殊な環境下にある宇宙滞在が人体へどのように影響するかを解明する宇宙医学は大変重要である。宇宙環境が地上と大きく異なる点として、微小重力であることや宇宙放射線に晒されていることが主に挙げられる(図1)。宇宙滞在中に生じる人体

図1:



の生理的变化は、特にこの2つの環境要因が影響している。微小重力環境によって、下肢の抗重力筋であるヒラメ筋萎縮、脛骨・大腿骨の骨量減少などが報告されている(Sekiguchi, Acta Physiol Scand Suppl 1994, Greenleaf *et al.*, J Appl Physiol 1989)。また、模擬宇宙放射線の照射によってマウスでは脛骨・大腿骨の骨量減少も報告されている(Alwood *et al.*, J Interferon Cytokine Res 2015)。これら骨格系への影響は特に帰還後の地上への再適応過程(リハビリの効率)などに大きく影響する。筋量や骨量を測定するには従来の方法では特殊な装置が必要であり、そのため、地球から離れたISSに滞在する宇宙飛行士の健康状態(筋萎縮、骨量減少など)を日常的に計測することは極めて困難である。そのため、宇宙飛行士の健康状態を帰還前に検出できる簡便な診断方法の開発が強く求められている。

研究代表者はすでにJAXA宇宙実験において、毛髪からの情報により長期滞在宇宙飛行士の健康評価を検出できるかという観点から、毛根の遺伝子分析、毛幹のミネラル分析によって宇宙滞在中の毛髪への影響を解析した(Terada *et al.*, PLoS ONE 2016)。また2014年より3年間NASA Postdoctoral Programの支援を受け、NASA Ames Research Centerで擬似宇宙放射線によるマウス後肢の骨量減少を皮膚組織で評価できないかを目的に研究を行い、皮膚中FGF18遺伝子が骨中MCP-1と高い相関があることを見出している(unpublished data)。毛根は被験者から採取しやすく、生理的代謝状態を反映している。そこで、非侵襲的で簡便な診断方法の開発を目指して、毛根を含んだ皮膚組織中の因子に着目する。本研究では、微小重力・宇宙放射線の2要因によって生じる筋萎縮や骨量減少を、皮膚組織からの情報で計測可能かを検討する。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目的は、毛根を含んだ皮膚組織の解析を用いて、筋萎縮や骨量減少といった宇宙滞在中に生じる生理的变化を検出するためのバイオマーカーを同定し、検証することである。

- 人工低体温状態を誘導する薬剤(5'-AMP)を投与するマウス飼育群、活動抑制するコントロール群として低濃度麻酔薬飼育群、生理食塩水によるプラセボ群、未処理)群の4群によるマウスの人工低体温誘導比較実験により、冬眠のような低体温環境下において体毛、骨サンプルへの影響を検出する。
- マウスに電磁波(8Hz)を4日・7日間照射して、行動様式への影響を観察する。

## 3. 研究の方法

### <低体温実験>

マウス(C57BL/6J)に薬液を投与するためのミニカプセル型浸透圧ポンプを体内に埋め込み、5'-AMP、活動抑制するコントロール群として低濃度麻酔群、プラセボとして0.9%リン酸緩衝生理食塩水をそれぞれ継続的投与によりマウスを8日間飼育し、体毛ならびに腓骨を採取した。体毛サンプルは、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)により29種類のミネラル成分を分析した。腓骨サンプルはマイクロCTにより骨量測定を実施した。

### <電磁波照射実験>

電磁波照射装置を用いて、飼育中に電磁波(約1μT、8Hz)を照射した。電磁波を発生する装置は、直径35cmの円形のコイルを用いた。マウスに電磁波(8Hz)を4日・7日間照射して、行動様式への影響を観察した。

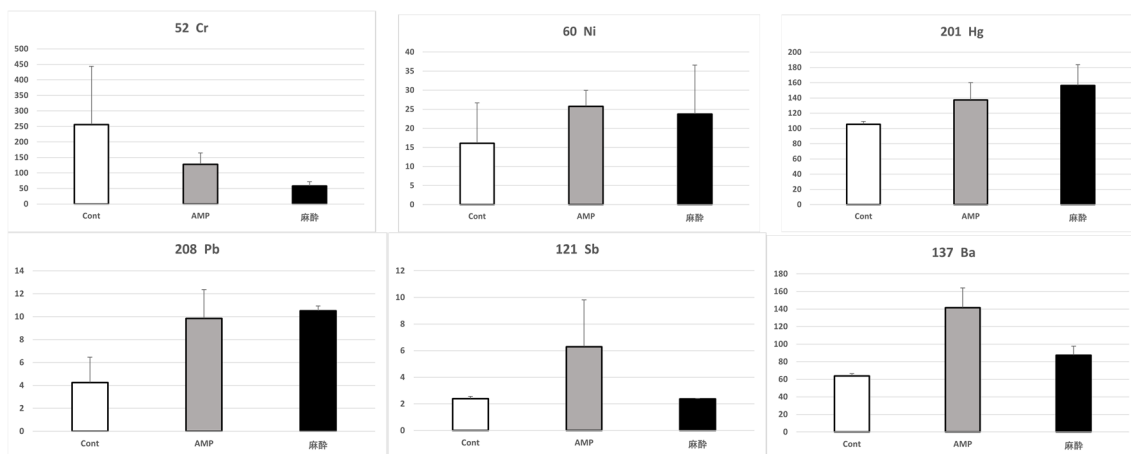
## 4. 研究成果

### <低体温実験>

ICP-MSにより29種類(Na, Mg, Al, P, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Nb, Mo,

Pd, Cd, Sb, Be, Nd, W, Pt, Hg, Tl, Pb) のミネラル成分を測定した (濃度は ppm)。Cr が対照群と比較して、5'-AMP 群ならびに麻酔群で減少している傾向があった。Ni, Hg, Pb では、AMP 群と麻酔群で増加している傾向があった。Sb と Ba は、AMP 群のみが増加している傾向があった。腓骨の骨密度については、体温低下処置による影響はほとんど見られなかった。Cr は生体にとっては必須ミネラルであり、糖代謝との関連が知られている。5'-AMP 投与における低体温飼育や麻酔投与によってマウス自体の活動が減少した結果、糖代謝に影響があり、Cr (クロム) の濃度自体も変化した可能性が考えられる。Ni (ニッケル) は人においては、骨に最も分布しており、肺、皮膚、腎臓、肝臓の順に含まれ臓器特異性はないと言われている。血中ニッケルの大部分は、タンパク質と強固に結合しており、通常ニッケルを体内で利用するためにはタンパク分解する必要がある。今回の結果では、AMP 群ならびに麻酔群で体毛中の Ni 濃度が上昇したことにより、血中のタンパク分解が亢進し、体毛への排泄が上昇した可能性も考えられる。また、Hg (水銀) や Pb (鉛) は通常有害金属として考えられるが、今回の結果では AMP ならびに麻酔群で上昇していることにより、体毛への排泄が促進されたことが示唆される。Sb (アンチモン) と Ba (バリウム) についても有害金属として考えられているが、通常体内には食事や呼吸といった要因で取り込まれる。今回、AMP 群のみでこの濃度が上昇していた理由は不明である。麻酔群と比較して異なる結果であるが、AMP 投与により代謝が下がったことにより、体外への排泄 (毛髪への含有量の上昇) が相対的に亢進された可能性もある。また、活動減少により、糖代謝異常となり、Cr の濃度が変化したと考えられるが、5'-AMP 投与群が低濃度麻酔投与群より低体温だったにもかかわらず、低濃度麻酔投与群に比べ変化が明らかに少なかったことから、5'-AMP 群では骨量減少が抑制されていたのではと考察する。

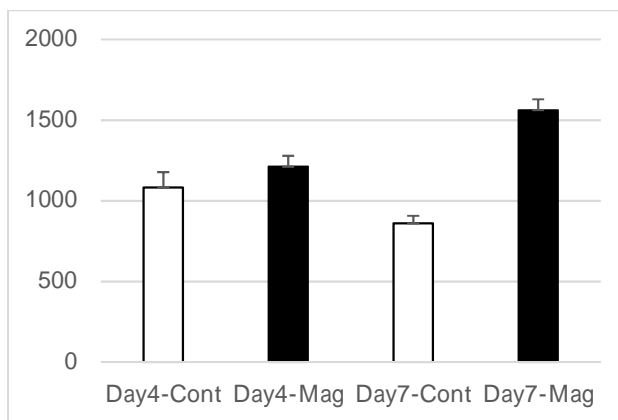
図 2: ICP-MS による体毛のミネラル分析結果



< 電磁波照射実験 >

マウスに電磁波 (8Hz) を 4 日・7 日間照射して、行動様式への影響を観察した。その結果、電磁波照射期間が長くなるほど動き回る距離が長くなり活動が活発になった。また、電磁波照射群では暗所より明所に好んで滞在する傾向があった。このことから電磁波照射により、興奮度合いが増し、その結果行動様式に変化があった可能性が示唆される。

図 3: 電磁波照射による行動距離の結果



以上の結果から、5'-AMP 投与により体毛中のミネラル成分に変化が見られたが、体温低下による行動抑制に対して骨量減少は生じていない可能性が示唆された。また、電磁波照射によって精神的に高揚した状態が誘発され、行動が活発になることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 寺田昌弘	4. 巻 Vol.4 No.9
2. 論文標題 宇宙滞在中の簡便な健康診断技術開発に 向けた取り組み	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 59-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Masahiro Terada, Yosuke Yamashiki, Takao Doi
2. 発表標題 Space educational program: Space camp at Biosphere 2
3. 学会等名 JpGu - AGU Joint Meeting 2020: Virtual（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺田昌弘、山敷庸亮、辻廣智子、土井隆雄
2. 発表標題 Biosphere 2でのスペースキャンプを通じた国際連携
3. 学会等名 宇宙科学技術連合
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田昌弘、土井隆雄
2. 発表標題 京都大学宇宙ユニットの取り組みとポストISSへ向けて
3. 学会等名 生態工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Terada, Yosuke Yamashiki, Kenji Miki, Satoko Tsujihiro, Takao Doi
2. 発表標題 The important factors for future human space activity in terms of space medicine
3. 学会等名 日本地球惑星科学連合（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田昌弘
2. 発表標題 将来の他惑星移住を目指して：Biosphere 2での京都大学有人宇宙キャンプの取り組み
3. 学会等名 日本宇宙航空環境医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Terada, Yosuke Yamashiki, Satoko Tsujihiro, Takao Doi
2. 発表標題 For future human space mission: Space Camp at Biosphere 2
3. 学会等名 International Academy of Astronautics（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------