

世界初、哺乳類の宇宙生殖実験

ー人類は宇宙で繁殖できるかー

本研究のポイント

- 哺乳類の精子を、国際宇宙ステーション・「きぼう」日本実験棟で長期保存
- 保存後に回収し、世界初の宇宙保存精子由来のマウス（宇宙マウス）を地上で作る
- 宇宙放射線に対する生殖細胞および子孫への影響の有無を明らかにする

山梨大学（前田秀一郎学長）は、8月4日に打ち上げ予定のH-II B ロケット4号機/宇宙ステーション補給機「こうのとり」4号機に、フリーズドライにしたマウスの精子を搭載し、国際宇宙ステーション・「きぼう」日本実験棟で長期保存し、宇宙放射線が次世代にどのような影響を与えるかを調べる実験を行います。これは、生命環境学部生命工学科の若山照彦教授、若山清香特任助教、宇宙航空研究開発機構の矢野幸子主任開発員、有人宇宙システム株式会社の長田郁子技師、一般財団法人日本宇宙フォーラムの鈴木ひろみ研究員、嶋津徹主任研究員らの共同研究グループで行う予定です。

国際宇宙ステーションで培った技術を受けて、将来月面基地などが建設された場合、宇宙空間で人類だけでなく動物の生殖・繁殖も必要になると考えられますが、ほ乳類を用いた宇宙での生殖に関する研究はほとんど報告されていません。特に受精および初期発生については、ロシアのコスモス 1129 やスペースシャトル STS-80 で行われた実験に失敗して以来、一度も行われていないのが現状です。我々も以前、疑似無重力再現装置^{*1}を用いてマウスの生殖実験を行い、無重力環境下では哺乳類の初期発生に深刻なダメージが生じることを確認しています。ところが、哺乳類の初期胚は培養可能期間が数日しかなく、ロケットが宇宙ステーションに到着する前に胚は死んでしまうこと^{*2}、卵子や精子は超低温なら凍結保存可能ですがロケット内の冷凍庫では長期間保存できないこと^{*3}、および宇宙飛行士に生殖細胞の実験を依頼するにはあまりにも難しすぎることから、従来技術では宇宙で哺乳類の生殖に関する実験を行うことは不可能でした。

そこで今回、我々が以前開発した精子をフリーズドライ^{*4}状態で保存する技術を用いて、マウス精子を国際宇宙ステーションへ運び長期保存することを計画しました。この方法なら精子の室温保存が可能であり、補給機に超低温冷凍庫を用意する必要がなく、また宇宙飛行士に複雑な実験を依頼することはありません。打ち上げたマウス精子は、6か月、1年、および2年間、日本の実験モジュール「きぼう」内で保存し、その後地上へ回収し当研究室にて世界初の宇宙保存精子由来の産仔を作る予定です。この実験によって、宇宙放射線の生殖細胞への影響、すなわち次世代へ遺伝子変異などの悪影響が生じるかどうか初めて明らかになると考えられます。また将来的にはノアの箱舟のように、宇宙を遺伝子資源保全の究極の保管場所にする可能性も調べられるため、得られる成果は非常に重要だと思われれます。プロジェクト名は「Space Pup」（図1）です。

<補足説明>

※1 疑似無重力模擬装置

培養装置内で培養フラスコを3次元に回転させることで重力方向をかく乱する、3D-クリノスタットという装置。培養細胞を利用した実験では、この装置による結果は実際の宇宙で行った実験と同じになることが確かめられているが、初期胚でも同じ結果になるかは宇宙実験が行われていないため未知である。

※2 ロケットが宇宙ステーションに到着する前に胚は死んでしまうこと

この実験を提案した時の前提として補給船は荷物の積み込みから打ち上げまで2週間程度かかり、打ち上げ後宇宙ステーションに到着するまで1週間かかり、さらに宇宙飛行士が補給船内から宇宙ステーション内の実験室へ試料を運び入れるのにも1週間程度かかる。そのため生きた胚をロケットに積み込んでも、宇宙で観察できるのは3-4週間後となり、すべての胚は培養可能な期間(4-5日)を大きく過ぎてしまい全滅している。最近では実験開始までの時間短縮(1-2週間程度)を目指しているが、確約できない状況である。

※3 凍結した卵子や精子は宇宙用の冷凍庫では溶けてしまうこと

卵子や精子は液体窒素(-196℃)で長期間保存できますが、ドライアイス程度の低温では溶けてしまう直前の温度であり、宇宙飛行士が補給船から国際宇宙ステーション内へ移し替える作業中に温度上昇の影響を受け溶けてしまう可能性が高い。

※4 フリーズドライ精子

精子はフリーズドライ状態にすると、数か月間なら常温保存が可能になる。ただし細胞としては死んでしまうため、受精させるためにはマイクロマニピュレーターで卵子に直接注入する必要がある。我々が1998年に世界で初めて成功した技術。

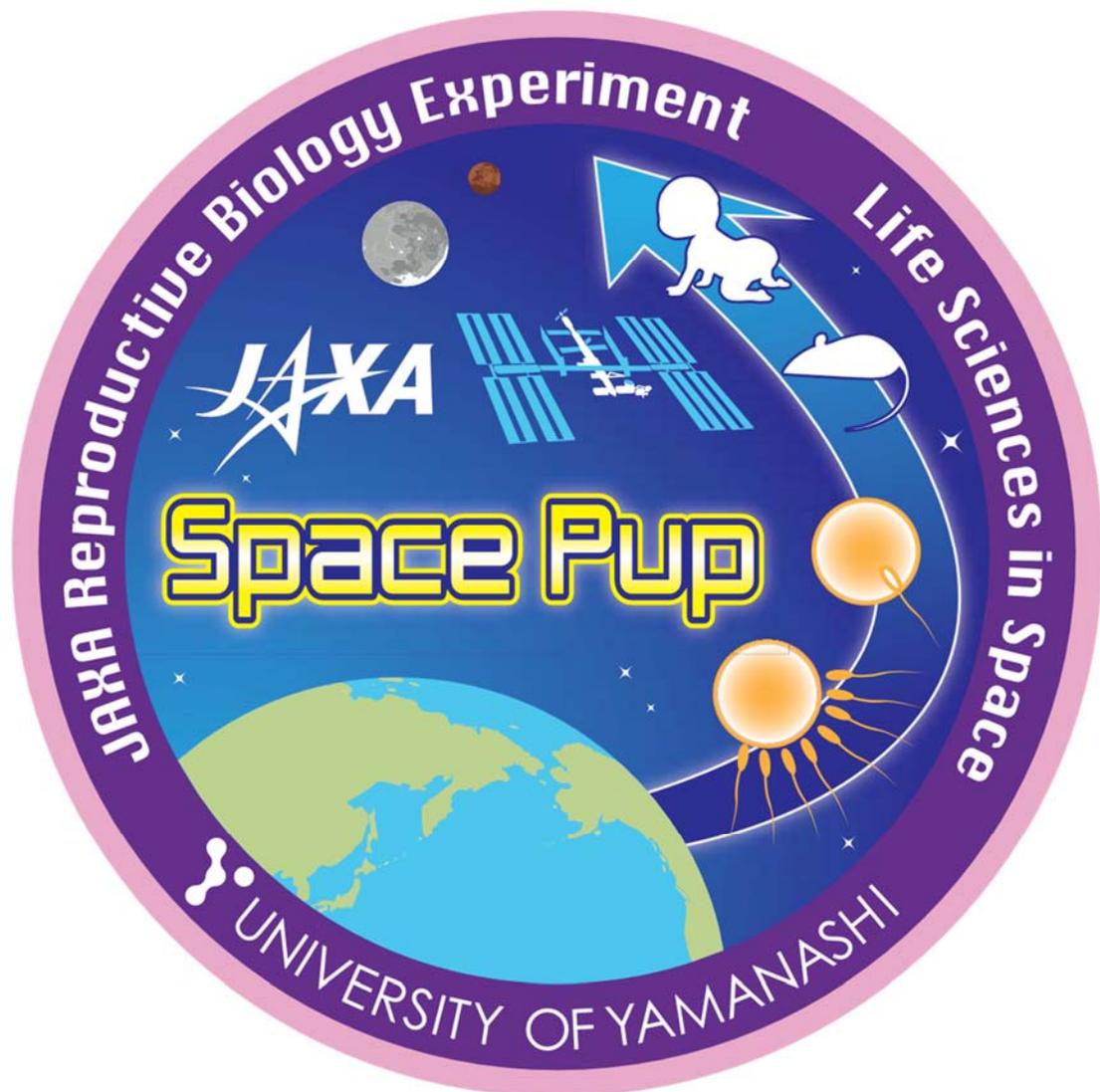


図1. 本プロジェクトのために作られたデカール(ステッカー)

本プロジェクト名は JAXA Reproductive Biology Experiment (宇宙生殖生物学実験)、略称は Space Pup です。Space Pup とは宇宙子マウスという意味で、宇宙で哺乳類が繁栄できるということを期待して付けました。デカールに描かれた絵は、卵子の周りに精子が群がり、そのうちの 1 匹だけが卵子内へ入り受精し、子マウスが生まれること、および今回はマウスの実験だが、人も含めた哺乳類全体の生殖に関して研究するということを意味しています。

1. 背景

宇宙空間での生殖に関する研究は魚類や両生類で盛んに行われ、それらの動物種は微小重力環境でも問題なく繁殖可能なことが確かめられています。ところがほ乳類の生殖に関する研究は、妊娠後期における微小重力の影響について調べられているだけであり、受精及び初期発生についての研究はほとんど行われていません。なぜなら、ほ乳類は環境の変化に敏感であり、せっかく宇宙へ運んでも交尾をしない可能性が高いこと、つまりリスクファクター（実験に失敗する可能性）の高さが、哺乳類を用いた繁殖に関する実験を阻んできました。実際に宇宙でラットの繁殖を試みたコスモス1129の実験では、宇宙どころか地上のコントロール実験でも繁殖行動をせず失敗しています。

一方、動物を打ち上げる代わりに生殖細胞を用いた研究も提案されましたが、ほ乳類の生殖細胞は小さすぎるため顕微鏡を使わなければ扱うことができず、微小重力環境下で宇宙飛行士による実験はほぼ不可能です^{*5}。しかも受精卵の培養器内での発生可能な期間はわずか4日間しかなく、それ以降は手術により雌マウスの子宮へ移植しなければならぬのですが、宇宙での手術の実施は当面不可能です。未受精卵に至っては、その寿命はわずか半日しかありません。

生殖細胞を凍結すれば超低温冷凍庫で保存可能ですが、卵子の凍結技術はいまだ開発途上で、解凍には顕微鏡下での高度な熟練技術が必要です。さらに地上からの打ち上げロケット、および地上への回収カプセル内では、試料は一時的に常温にさらされます。超低温状態でしか保存できない現在の方法では、とても生殖細胞を宇宙へ運ぶことはできません。このように生きた動物本体であれ、取り出した生殖細胞であれ、哺乳類の生殖に関する実験は現在ほぼ不可能であり、全く進んでいませんでした。

そこで我々は、宇宙環境を再現できる疑似無重力模擬装置を用い、哺乳類の受精および初期発生における無重力の影響を調べてきました。その結果、驚いたことにはほ乳類の初期胚は疑似無重力環境下では胎盤の形成が困難になり、その後子宮へ戻しても産仔への発育率は大きく低下してしまうことがわかりました (Wakayama, S et al. PloS One 2009, 2009年8月21日ごろの新聞各紙で報道されました)。もしこの結果が宇宙でも事実なら、ほ乳類は宇宙での生殖・繁殖が不可能ということになってしまいます。そのため宇宙ステーション（および「きぼう」？）を利用した実際の宇宙環境下で実験を行うことが必須なのですが、上記の理由から実現できていませんでした。

一方我々は、長年精子の保存方法に関する研究をしてきました。なかでも精子をフリーズドライ状態にして保存する技術は、精子の室温保存を初めて可能にした画期的な論文として発表されました (Wakayama and Yanagimachi Nature Biotech 1998。雑誌の表紙を飾っている)。この技術を用いれば、宇宙実験で最大の弱点となっていた生殖細胞の室温での宇宙への運搬と回収、および長期保存の問題を同時に解決できるはずです。

2. 研究方法と期待される成果

(1) フリーズドライ精子を用いた顕微授精^{*6}

当研究室はクローン動物に関する研究が有名ですが、自然では受精できない精子から人為的に産仔を得る顕微授精の研究にも力を入れています。フリーズドライ精子から産仔を得る技術は我々が1998年に世界で初めて成功したもので、現在も基本的に同じ技術が使われています。フリーズドライ精子は細胞膜へのダメージのため水を加えても生き返りませんが、マイクロマニピュレーターを用いてそれらの精子を卵子内へ

直接注入してあげれば、健康な産仔を得ることができるのです。この方法によってはじめて、従来は超低温冷凍庫中でしか保存できなかった精子を、数か月間程度なら室温保存することが出来るようになりました。

図2は山梨大学ライフサイエンス実験施設に設置されたマイクロマニピュレーターです。10セットが同時に使用でき、世界でも有数の規模を誇ります。

(2) 打ち上げ試料の作成

遺伝的背景の異なるマウス4系統（GFPマウスなど）から2-4匹、合計12匹の雄マウスを用い、個体ごとに30本程度フリーズドライ精子のアンプルビンを作りました。これらのアンプルビンを、宇宙保存用および地上保存用（対照区）で、それぞれ6か月保存、1年間保存および2年間保存用の合計6箱に分けました。各箱には各個体につき4アンプルビンで12個体分、計48本入っています（図3）。

(2) 宇宙保存計画

アンプルビンの入った箱は8月4日に種子島宇宙センターからH-II Bロケット4号機で打ち上げられる予定です。6か月保存区はアメリカのスペースX社のドラゴン補給船運用3号機にて来年2月ごろ回収予定です。同様に1年保存区および2年保存区も、その時点で利用可能なドラゴン補給船にて回収する予定です。

(3) 回収した精子への宇宙放射線の影響について

回収された精子は、長期間保存による宇宙放射線の影響を調べるために、最初に精子自体を解析しDNAの損傷度を調べます。次にマイクロマニピュレーターを用いた顕微授精を行い、宇宙保存精子が正常な受精能を有しているか確認します。それらが正常だと確認できたら、最終的に宇宙保存精子から世界初の宇宙マウスの作出を試みます。

宇宙マウスの作出に成功したら、宇宙放射線の次世代への影響を調べるために、健康状態や繁殖能、寿命、網羅的遺伝子発現^{*7}などを調べ、地上保存区（対照区）のデータと比較する予定です。

3.今後の期待

この研究によって、もし宇宙放射線の生殖細胞への影響が大きければ、その防御方法の検討が必要です。逆に影響がないことが確認できたら、「ノアの箱舟」など将来の可能性につながります。また我々は、宇宙飛行士が取り扱い容易な初期胚の自動解凍装置の開発を行っており、疑似無重力模擬装置で得られた結果が本当かどうかを検証するため実際の宇宙でマウス初期胚の培養実験を行いたいと思っています。

関連Webページ <http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/second/spacepup/>
http://www.bt.yamanashi.ac.jp/modules/kenkyu/index.php?cat_id=5

(問い合わせ先)

山梨大学生命環境学部生命工学科

教授

若山 照彦(わかやま てるひこ)

TEL : 055-220-8826 FAX : 055-220-8841

<補足説明>

※5 宇宙飛行士による実験はほぼ不可能

卵子や初期胚は 0.8mm 程度の大きさであり、かなり訓練しないと扱うことができない(学生に初めて教えた場合、覚えるのに数か月かかる)。一方宇宙飛行士は滞在中に様々な実験をこなすため、1つの実験のためだけに長期間の練習をお願いすることはできない。

※6 顕微授精

マイクロマニピュレーターで精子を卵子内へ直接注入して受精させる方法。奇形精子や死滅精子などからでも産仔を作出できる。フリーズドライ精子はすべて死んでしまうため、顕微授精しなければ子供を作ることはできない。

※7 網羅的遺伝子解析(DNA マイクロアレイ)

小さなガラス板上に、人工的に合成した多数の 1 本鎖 DNA 断片を貼り付けたもの。細胞から複雑な処理を経て調製し、蛍光色素をつけた RNA (リボ核酸: DNA から転写されて、タンパク質を作る基になるもの) をこの DNA 断片が張り付いているガラス板上に加える。結合した RNA の蛍光を測ることで、一度に多数の遺伝子の発現量を調べることができる。



図2. 山梨大学ライフサイエンス実験施設の保有するマイクロマニピュレーター。

この部屋だけでも 10 セットあり、世界最大級の規模。宇宙から精子が回収され次第、総出で宇宙マウスの作出を試みる。



写真1



写真2



写真3



写真4

図3. 宇宙へ持っていく予定のフリーズドライ精子

アンプルビン内に粉上になったフリーズ精子が入っている。それぞれのアンプルビンに破損防止用テープを巻き、小さな金属製の箱に 48 本詰め込む。この箱を 3 つ宇宙ステーションへ運び、6 か月間、1 年間および 2 年間保存する。

<写真 1> 凍結乾燥精子を入れるガラスのアンプル

<写真 2> ガラスのアンプルを保護テープで覆った様子

<写真 3> 収納ケース

<写真 4> 収納ケースの中身。