

宇宙滞在中に体の深部組織で起こる変化を血液検体から網羅的に予測することに成功

宇宙では人体にさまざまな変化が現れますが、臓器や組織を直接取り出して調べることは困難です。本研究では、国際宇宙ステーションに滞在する宇宙飛行士の血液検体に含まれる、さまざまな組織の細胞から放出された微量の DNA や RNA 分子を解析することで、体の深部で起こる変化を捉えました。

人類の宇宙進出がますます加速し、宇宙飛行士の募集や民間宇宙旅行も話題を呼ぶなど、より多くの人宇宙に行ける未来が近づいてきました。しかし、ヒトが宇宙に滞在したときに起こる体の変化には、依然として多くの謎があります。無重力の影響としては、筋の萎縮や骨密度の低下、体液分布の変化などが報告されてきましたが、マウスなどの生物を用いた近年の研究では、他にもさまざまな変化が発見されています。そこで本研究では、ヒトにおける宇宙での生体応答の全体像を検証するために、6名の宇宙飛行士について、およそ120日間の国際宇宙ステーション滞在中とその前後に血液を採取し、そこに含まれる細胞外 DNA や RNA から体内で起こる変化を調べる「リキッドバイオプシー」解析を実施しました。

宇宙滞在中には、細胞内に存在するミトコンドリアが血液中に放出されていることが先行研究から示唆されていましたが、本研究では、CD36と呼ばれる分子を指標として、宇宙環境応答に関わるミトコンドリアを分離できることを新たに見いだしました。この手法により、細胞外のミトコンドリアの状態や、由来する細胞の種類を推定することが可能となり、脳、眼、心臓、血管系、肺や皮膚を含む、これまでに知られていなかった全身にわたる宇宙環境応答を捉えることに成功しました。また、同様の解析をマウスの検体でも行ったところ、マウスでもヒトと共通した変化が起こることや、重力変化がミトコンドリアの変化に関与していることが分かりました。

研究代表者

筑波大学医学医療系

村谷 匡史 教授

研究の背景

宇宙の微小重力環境^{注1)}では、筋萎縮や骨量減少といった生体の抗重力機能の減退が急速に起こることが知られており、月や火星を目指す有人宇宙探査に向けて克服すべき重要な課題となっています。このため、国際宇宙ステーション（ISS）の日本の実験モジュール「きぼう」に設置されている人工重力装置やマウス飼育装置では、さまざまな研究が行われ、骨や筋組織が宇宙で受ける変化の分子機構が明らかになっています。その一方で、モデル動物を用いた研究により、体内時計や代謝の変化などが起こることも、新たに分かってきており、ヒトでもさまざまな器官・組織を網羅的に解析し、同様の応答が起こるのかを検証する必要性が認識されるようになりました。しかし、宇宙飛行士の体内深部の組織を直接調べることは容易ではありません。

「リキッドバイオプシー」とは、血液などの液性検体を採取し、その中の細胞外小胞^{注2)}に含まれる生体分子を解析し、体内深部の組織や細胞で起こる変化を捉える解析技術で、採血だけで体内の変化を捉えることができるため、臨床検査への応用でも注目されています。そこで本研究では、宇宙飛行士を対象に、打ち上げ前、宇宙滞在中、帰還後に採取した血液検体を用いてリキッドバイオプシー解析を行い、ヒトにおける宇宙環境応答の統合的な評価を行いました（参考図）。

研究内容と成果

本研究では6名の宇宙飛行士を対象として、飛行前後とISS滞在中に計11回、血液を採取しました。その血漿部分に含まれる細胞外DNAやRNA（セルフリーDNA、RNA^{注3)}）を解析し、宇宙で変化する遺伝子を同定しました。これらの遺伝子の中には特定の臓器や組織で働くことが知られているものがあり、この情報をもとに宇宙環境に応答する臓器や組織の種類を推定することができます。

このうち、特に顕著な変化が見られた細胞外ミトコンドリア^{注4)}をより詳細に解析するため、361種類の候補タンパク質を調べ、CD36と呼ばれる細胞表面タンパク質が細胞外ミトコンドリアを分離する指標（マーカー）として有効であることを見いだしました。CD36に対する抗体を用いて、宇宙で血漿中に放出されるミトコンドリアを含む細胞外小胞を単離して解析した結果、その由来組織として、脳、眼、心臓、血管系、肺や皮膚などを同定することに成功しました。さらに、宇宙で血漿中に放出されるミトコンドリアには、地上とは遺伝子の制御が異なっている特徴があることが判明しました。

また本研究では、JAXA（宇宙航空研究開発機構）が2016年に行った、宇宙でのマウス飼育研究の際の血液検体を用いて同様の解析を行ったところ、マウスでもヒトと同様のミトコンドリアの変化が起こっていることが明らかになりました。宇宙環境には、無重力、宇宙放射線、その他の船内環境などさまざまな要因が含まれますが、マウスの研究結果との比較から、ヒトで見られるミトコンドリアの変化には、とりわけ重力変化の要因が関係していることが示唆されました。

今後の展開

細胞外へのミトコンドリアの放出は、神経組織の炎症や代謝関連疾患などに関わることが報告されており、宇宙で起こる変化と地上での疾患の関連を調べることで、地上と宇宙の医学研究の相互の進展が期待されます。また、表面タンパク質を指標とした血漿中の細胞外小胞を分離する技術は、リキッドバイオプシー解析の高精度化につながりうるものです。さらに、機械学習や人工知能を応用したデータ解析技術と組み合わせることで、全身のさまざまな細胞の遺伝子変化を血液検体から予測することが可能になると考えられます。

参考図

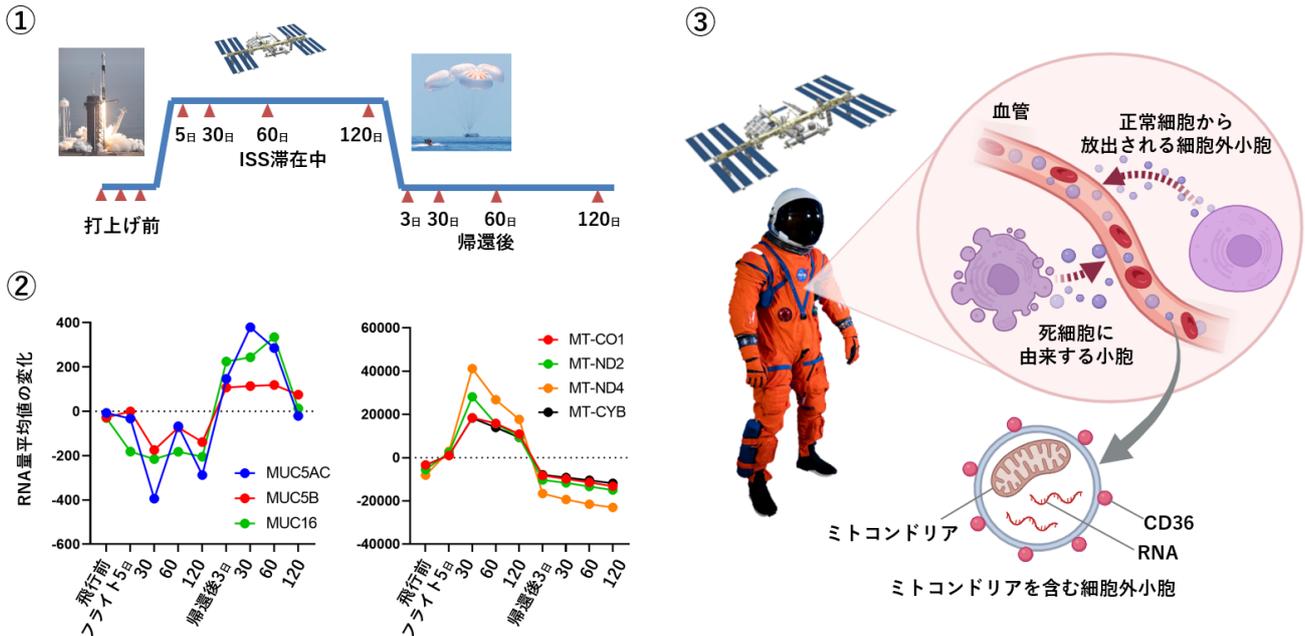


図 本研究の概要

① 11 タイムポイントでの血液検体採取。ISS 滞在中とその前後の検体からのデータを比較することで宇宙での変化や帰還後の再順応過程を調べた。

② 類似した変化を示した MUC (ムチン) 遺伝子群、MT (ミトコンドリア) 遺伝子群のフライト前後のセルフリーRNA の変化の例。グラフは RNA シーケンス解析による各 RNA の定量値を処理した相対値を示す。

③ 体内組織の細胞からの放出や死細胞に由来する細胞外小胞の血中への放出と、その中の細胞外ミトコンドリアを含む小胞の概念図。ミトコンドリアを含む細胞外小胞の表面マーカータンパク質として CD36 分子が見いだされた。この小胞に含まれる細胞の種類に特異的な RNA を解析することで、細胞外ミトコンドリアを放出した細胞の種類を推定できる。(図中の写真は NASA Image Gallery 資料、イラスト作成には BioRender.com を使用した。)

用語解説

注 1) 微小重力

「無重力」と同様の意味で用いられるが、高度 400km の軌道上を周回する ISS では、地上の 100 万分の 1 程度の重力があり、厳密には 0G ではないため、微小重力またはマイクロ G 環境と表現される。

注 2) 細胞外小胞 (Extracellular vesicles : EV)

生体膜で包まれた細胞外の構造。サイズや由来によりさまざまな種類があり、正常な細胞から放出される分泌物 (エクソソーム) や死細胞の残骸などが含まれる。膜表面のタンパク質の種類は元の細胞や放出過程に関連し、別の細胞に取り込まれることで、離れた細胞への物質輸送に関わる場合も報告されている。

注 3) セルフリーDNA、RNA (cell-free DNA, RNA)

通常、DNA や RNA は細胞の中に存在するが、細胞外小胞の一部として放出されるものや、他の分子と結合して分解から保護されているものなどがある。

注 4) 細胞外ミトコンドリア

細胞のミトコンドリアが細胞外に放出されたもの。その意義や機能などには未知な部分が多い。

研究資金

本研究は、2014年国際公募ライフサイエンスおよび宇宙医学分野の国際宇宙ステーション利用実験テーマとして採択され、JAXA および科研費による研究プロジェクト（20H03234、23H02458）として実施されました。なお本研究に用いたマウス血漿検体は、2016年に実施された JAXA プロジェクト Mouse Habitat Unit-1（14YPTK-005512）において採取されたものです。

掲載論文

【題名】 Release of CD36-associated cell-free mitochondrial DNA and RNA as a hallmark of space environment response. (宇宙環境応答の特徴としての CD36 を伴った細胞外ミトコンドリア DNA および RNA の放出)

【著者名】 Nailil Husna^{1,2}, Tatsuya Aiba³, Shin-Ichiro Fujita^{1,7}, Yoshika Saito⁴, Dai Shiba³, Takashi Kudo^{5,6}, Satoru Takahashi^{5,6}, Satoshi Furukawa³, Masafumi Muratani^{1,5}

1 筑波大学医学医療系 ゲノム生物学研究室

2 筑波大学 ヒューマニクス学位プログラム

3 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)

4 京都大学 医学部

5 筑波大学医学医療系 トランスポーター医学研究センター

6 筑波大学医学医療系 解剖学発生学研究室

7 ノースウェスタン大学 (米国)

【掲載誌】 *Nature Communications*

【掲載日】 2024年6月11日

【DOI】 10.1038/s41467-023-41995-z

問い合わせ先

【研究に関すること】

村谷 匡史 (むらたに まさふみ)

筑波大学 医学医療系/トランスポーター医学研究センター 教授

URL: <https://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/genome/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp