

## 宇宙空間での骨格筋の衰えは人工重力により抑制される ～微小重力下で筋萎縮を誘発する遺伝子の発見～

重力は一定の機械刺激であり、地球上の生物の進化にも影響を与える恒常的な要因です。また、骨格筋は、重力や運動負荷に対応して、その構造や代謝を変化させることができる組織ですが、急速な高齢化に伴い、骨格筋の量や機能を維持して健康的な生活を続けるための対策が求められています。一方、宇宙に滞在した宇宙飛行士には、骨格筋量や骨量が急速に減少し、高齢者と類似した症状が見られることが報告されており、筋萎縮や骨粗鬆症のモデルと考えられています。

本研究では、国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構（JAXA）が開発した、遠心機による重力環境を変えることができるマウス飼育システムを利用して、重力が骨格筋に及ぼす影響を詳しく調べました。国際宇宙ステーション（ISS）の「きぼう」実験棟で、宇宙の微小重力環境と人工重力環境（1G）において、約1ヶ月間にわたってマウスの長期飼育を行い、ヒラメ筋の変化を分析したところ、人工重力環境では、微小重力環境で生じる筋重量の減少と筋線維タイプや遺伝子発現の変化が抑制されることを世界で初めて明らかにしました。さらに、これまで知られていなかった、筋萎縮に関わる新しい遺伝子も発見しました。

本研究成果は、月や火星などにおける長期の有人宇宙探査に向けた基礎データとなると同時に、寝たきりなどの地上で見られる筋萎縮のメカニズムの一端を明らかにする鍵となる可能性があります。

### 研究代表者

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

工藤 崇 准教授

高橋 智 教授

## 研究の背景

宇宙における微小重力環境に滞在することで、骨や骨格筋の機能低下、心循環機能低下、平衡感覚の異常が引き起こされます。これらの現象を解明するためには、哺乳類を用いた実験動物による解析が必要です。本研究グループは、2016年にJAXA（国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構）が開発した小動物飼育装置を利用して、国際宇宙ステーション（ISS）のきぼう実験棟内で約1ヶ月間マウスを飼育し、全頭地球に帰還させることに成功しています。この装置は、厳密な飼育管理ができる個別飼育装置であり、遠心装置を用いて人工重力を負荷させることができます。このような装置で飼育されたマウスを解析することにより、重力に対する影響の研究が各研究機関で進んでいます。

一方、高齢化が急速に進んでいる日本においては、高齢者の健康寿命を伸ばし自立的に生活できる社会の構築が急務です。人間は年を取るにつれ、さまざまな機能が低下しますが、加齢に伴う筋力低下はサルコペニアと呼ばれ、筋萎縮、筋線維サイズの減少、筋線維タイプの構成変化が発生します。このような変化は、宇宙環境下で人体に生じる変化と類似していますが、その詳細なメカニズムは十分解明されていません。そこで本研究では、宇宙での微小重力環境により最も影響を受ける組織の一つである骨格筋に注目し、組織学的解析および網羅的な遺伝子発現解析に基づいて、重力と骨格筋との関係の解明に取り組みました。

## 研究内容と成果

本研究では、ISSにおいて、地球重力と同じ人工重力（1G）および宇宙の微小重力（マイクロG）の環境下で、マウスを35日間飼育し、それぞれの重力環境で起こるヒラメ筋<sup>注1)</sup>の筋萎縮および筋線維タイプの変化に対する影響を分子レベルで検討しました。また、1Gの対照実験として、地上対照（1G）実験群との比較も行いました（図A）。その結果、ヒラメ筋では、微小重力環境下で地上対照と比べて筋重量が15%減少し、筋線維断面積の減少（図B）や筋線維タイプ<sup>注2)</sup>構成の移行（図C）が観察されました。しかしながら、人工重力環境と地上対照では明らかな違いはありませんでした。さらに、ヒラメ筋のRNAシーケンシング<sup>注3)</sup>による遺伝子発現プロファイル（図D）の結果も、人工重力環境と地上対照とは似ているものの、微小重力環境では全く異なっていました。これは、微小重力環境で変化する組織学的変化や遺伝子発現が、人工重力環境によって抑制されることを示しています。加えて、これまでの地上研究で筋萎縮に関与することが報告されている遺伝子群（アトロジーン）の発現変化が、微小重力環境でも同様に生じることが明らかになるとともに、このアトロジーン遺伝子の発現変化も人工重力環境によって抑制されることが分かりました。

続いて、このような筋萎縮のメカニズムを明らかにするために、遺伝子の発現プロファイルを解析し、筋萎縮に関わる新規の候補遺伝子（Cacng1）を発見しました。このCacng1遺伝子を培養細胞およびマウス骨格筋で発現させたところ、筋萎縮が誘発されることが確認されました。

## 今後の展開

今後予定されている月や火星探査に向けて、月（1/6G）や火星（3/8G）の重力影響についても、同様に解析することが重要です。このような宇宙生物学における実験手法の発展は、筋萎縮を防ぐための方策の構築にもつながると期待されます。

## 参考図

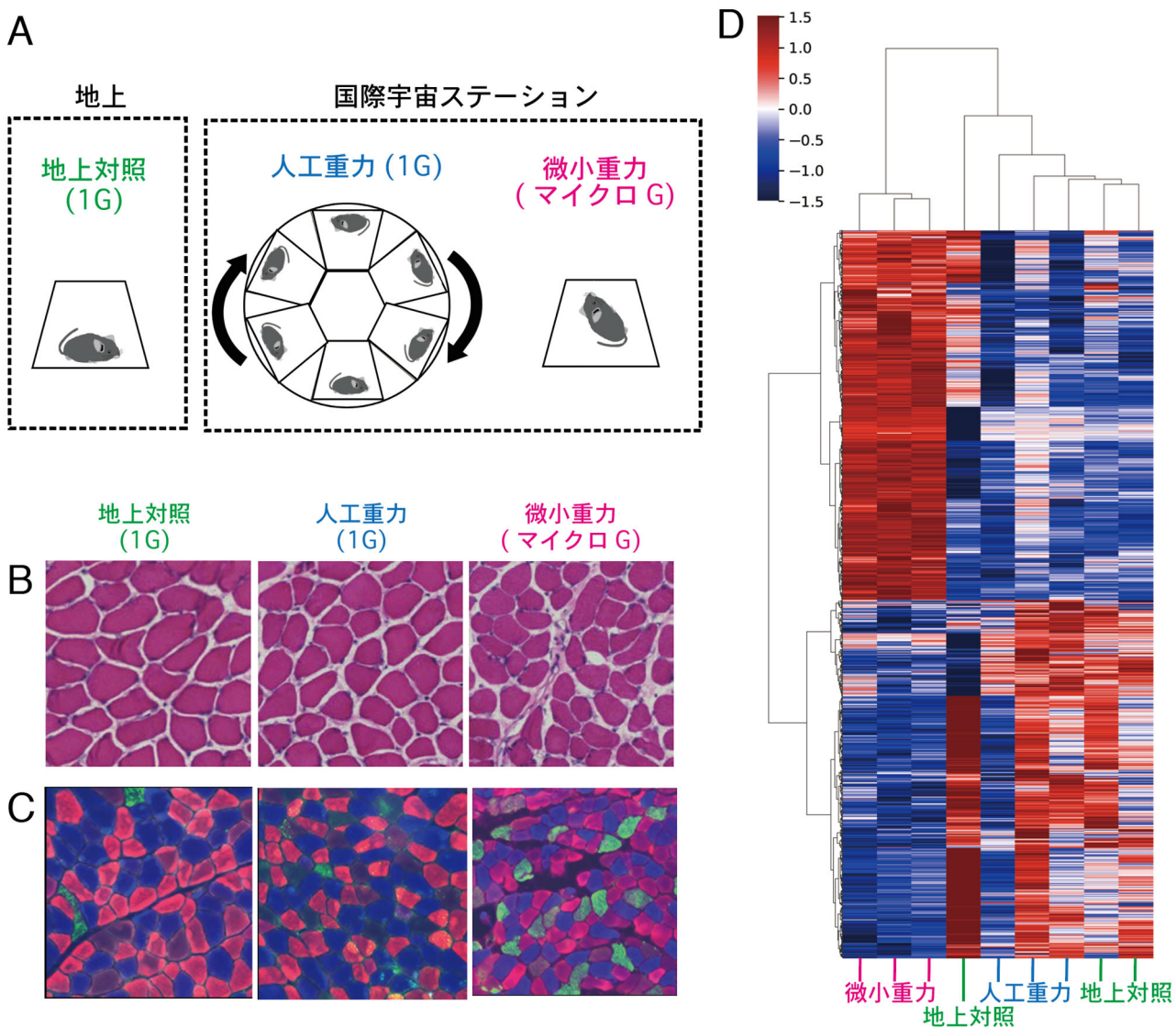


図 本研究に用いた実験手法と結果

(A) 実験の概要。ISSにおいて遠心装置により生じさせた人工重力と微小重力、および地上の重力環境を比較した。(B) ヒラメ筋横断面の組織解析。赤紫色部分が筋線維。微小重力下では筋線維断面積が減少している。(C) 免疫組織学的解析によるヒラメ筋筋線維タイプの分布。青：タイプI、赤：タイプIIa、黒：タイプIIx、緑：タイプIIb。微小重力下ではタイプIIbの筋線維が増加し、筋線維タイプの構成が変化している。(D) ヒラメ筋における遺伝子発現の階層性クラスタリングとヒートマップ<sup>注4)</sup>。地上対照、人工重力、微小重力から3匹ずつのマウスヒラメ筋のRNA-シーケンシングデータを可視化した。遺伝子発現量は、赤色が濃いほど高く、青色が濃いほど低いことを示す。微小重力下での遺伝子発現量のみ、大きく異なっている。

## 用語解説

注1) ヒラメ筋

マウス後肢骨格筋のひとつ。遅筋線維（タイプI）が優位な抗重力筋の一つ。

注2) 筋線維タイプ（マウス）

形態的および機能的特徴から遅筋線維と速筋線維に分類される。遅筋線維は持続力、速筋は瞬発力に

特化した筋線維。組織学的特徴から、遅筋線維はタイプⅠ、速筋線維はタイプⅡに相当し、タイプⅡはさらにタイプⅡa, Ⅱx, Ⅱb に分類される。

#### 注3) RNA-シーケンシング

次世代シーケンサ（大量の核酸配列を同時に解読できる装置）を用いて、網羅的に遺伝子発現レベルを解析する手法。

#### 注4) 階層性クラスタリングとヒートマップ

RNA-シーケンシングのデータを分かりやすく可視化するための方法。階層性クラスタリングは、遺伝子発現変化が類似したものを樹形図のように表現するもので、ヒートマップは個々の数値を色やその濃淡で表現した可視化グラフ。

### 研究資金

本研究は、宇宙航空研究開発機構「きぼう」重点課題テーマ、科学研究費補助金 新学術領域研究（宇宙にいきる）の研究プロジェクトの一環として実施されました。

### 掲載論文

【題名】 Transcriptome analysis of gravitational effects on mouse skeletal muscles under microgravity and artificial 1 *g* onboard environment.

（微小重力および人工重力 1 *g* 環境下でマウス骨格筋における重力影響のトランスクリプトーム解析）

【著者名】 岡田理沙、藤田晋一郎、鈴木 陸、林 卓杜、坪内鴻奈、加藤千尋、定木駿弥、金井真帆、布施谷清香、井上由理、全 孝静、濱田理人、久野朗広、石井亜紀子、玉岡 晃、谷端 淳、伊藤尚基、芝 大、白川正輝、村谷匡史、工藤 崇、高橋 智

【掲載誌】 Scientific Reports

【掲載日】 2021 年 4 月 28 日

【DOI】 10.1038/s41598-021-88392-4

### 問合わせ先

【研究に関すること】

高橋 智（たかはし さとる）

筑波大学医学医療系 教授／トランスポーター医学研究センター センター長

URL: <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/anatomy/embryology/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)