

哺乳類は宇宙で繁殖できるのか？ ～宇宙で保存したマウス精子の結果と将来へ向けて～

若山 清香
Wakayama Sayaka

若山 照彦
Wakayama Teruhiko

1. はじめに

2021年は宇宙旅行元年であったと言われている。宇宙飛行士ではない一般人が29人も宇宙へ行き、宇宙旅行が現実となった年であった。今後一層我々一般人にとって宇宙が身近になるのは間違いないだろう。更に近年、月や火星への有人探査の計画が本格的になってきた。近い将来、月面基地やスペースコロニー等が建設され、我々人類が永住する時代が来るとされている。そんな時代が現実となってくると、ヒトだけでなくペットや家畜の生殖・繁殖も必要になるだろう。しかし、実際の宇宙は、大気や磁気で守られている地球と異なり、太陽や銀河からの強力な宇宙放射線が降り注ぐ過酷な環境である。そして放射線はDNAに変異を生じさせることが分かっている。もし人類が宇宙で永住する場合、DNAの変異は本人の健康だけでなく子や孫世代へ遺伝してしまう危険性が考えられるが、今まで技術的な問題から調べるができなかった。

本稿では筆者らが行った研究を踏まえ、今後の宇宙実験や宇宙放射線が哺乳類生殖細胞に与える影響についての知見を紹介したい。

2. 哺乳類の宇宙繁殖実験について

宇宙での生命現象の解明や生殖の可能性は関心の高いテーマであり、無重力については、ロケットが開発された当初からメダカやイモリを用いて受精卵の発生や幼生の発育にどのような影響を与えるのか調べられてきた。だが哺乳類は、胎盤という哺乳類

特有の臓器を介して母体内で成長するためイモリ等の卵生動物の研究結果は参考にならない。哺乳類(マウスやラット)を用いた繁殖実験も試みられたことはあるが、妊娠後期の研究以外はすべて失敗し、それ以降は全く実施されていない。

なぜ哺乳類の宇宙での生殖研究は行われていないのか。なぜならマウスやラット等の哺乳類は宇宙での飼育が難しく交配実験はできないこと、初期胚は数日間しか体外で培養できないため国際宇宙ステーション(以下、ISS)に到着前に死んでしまうこと、及び直径80 μm の受精卵の扱いには高度な技術が必要となるため、凍結した初期胚を打ち上げても宇宙飛行士には解凍や培養の実験ができないこと等がある。更に、通常卵子や精子は液体窒素で凍結保存されるが、ロケットやISSには液体窒素を持ち込めないこと等大きな制約があるからである。

一方、宇宙放射線については比較的研究が容易であり、既に生体や培養細胞を用いた多数の研究が実施され、宇宙放射線はDNAに大きなダメージを与えることが分かっていた。もし宇宙放射線が体細胞だけでなく生殖細胞、つまり精子や卵子のDNAをも傷つけていた場合、生まれてくる子供にもその変異が伝わってしまう危険性がある。例えわずかな変異であったとしても、そのまま何世代にもわたり宇宙で生活し続けた場合、宇宙世代の人類は、もはや地球人とは異なった種(ニュータイプ?)になってしまうかもしれない。

ところがそのDNAダメージが次世代へどのような影響を及ぼすのかは全く調べられていない。なぜなら次世代への影響を調べるためには生殖細胞を宇

宙放射線に長期間さらす必要があるが、生殖細胞の長期保存には前述したように液体窒素が必要であり、それを使用できないISSでは精子を保存することができないからである。

3. Space Pup プロジェクト

では、どのようにすれば生殖細胞を宇宙放射線に長期間さらすことができるのだろうか。言い換えると、液体窒素を使うことができないISSでどうすれば精子や卵子を長期間保存することができるのだろうか。

そこで、筆者らは凍結乾燥したマウス精子を用いた宇宙保存実験を考えJAXAの公募に応募した。凍結乾燥精子は1998年に筆者らが開発した精子を室温で長期間保存を可能にする方法である。精子を文字通り凍結乾燥させたものであり(図1)、これまでの凍結精子と違い、保存に液体窒素や冷凍庫を必要とせず、常温での保存が可能である。凍結乾燥精子に水を加えると、(3分待たずに)利用可能な精子に戻る。ただし動く能力までは戻らないため、マイクロマニピュレータという道具を使って精子を卵子の中へ人為的に注入(顕微授精)する必要があるが、普通に産仔を作成することが可能である。しかも凍結乾燥精子、保存に便利だけでなく、低温や高温にも耐性があることが分かってきた¹⁾。このような特徴を持つ凍結乾燥精子であれば、液体窒素を使わなくてもISS内で精子を長期間保存できるのではないかと提案した。更に、凍結乾燥精子は、コンパクトで軽いため打ち上げコストが安いこと、難しい実験を宇宙飛行士に依頼する必要がない等、多く

のメリットがある。そしてISSで凍結乾燥精子を長期間保存後に解析すれば、哺乳類初となる生殖細胞及び次世代への宇宙放射線の影響を調べることが可能となる。筆者らが提案したこの研究内容は「きぼう」船内実験室第2期利用において、「Space Pup プロジェクト」として採択された(図2)。

4. 宇宙保存精子の解析と結果

筆者らは、失敗が許されない宇宙実験を成功させるために、慎重を重ね、4系統のマウスから合計66匹のオスマウスを用い、それぞれの個体から30本以上の凍結乾燥精子が入ったガラスアンプルピンを作製し、ロットチェックにより成績上位12匹を選択した。

それぞれの個体の凍結乾燥精子は6グループ(箱)に分け、3箱はISSにある日本の実験棟「きぼう」内の冷凍庫で9か月間(以降1年間保存とする)、2年9か月間(3年間保存)及び5年10か月間保存し(6年間保存)、残りの3箱は地上保存区(対照区)として、JAXAの筑波宇宙センター内の冷凍庫で、宇宙保存用と同温度・同期間保存した。作製した凍結乾燥精子はH-IIBロケット4号機で2013年8月にISSへ打ち上げられた。最後の試料は2019年6月に「5年10か月間保存」試料として地球に回収されたがISSを利用した生物学研究としてはそれまでの記録「5年9か月間」を抜いて世界最長となる。

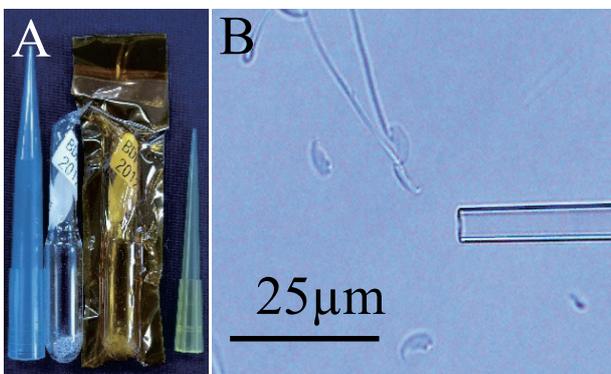


図1 A:凍結乾燥精子アンプル B:水で戻した乾燥精子の様子

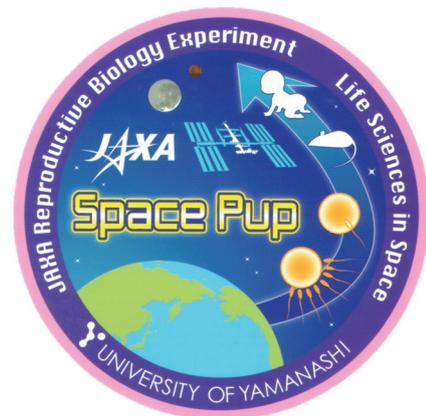


図2 Space Pup プロジェクトのデカール

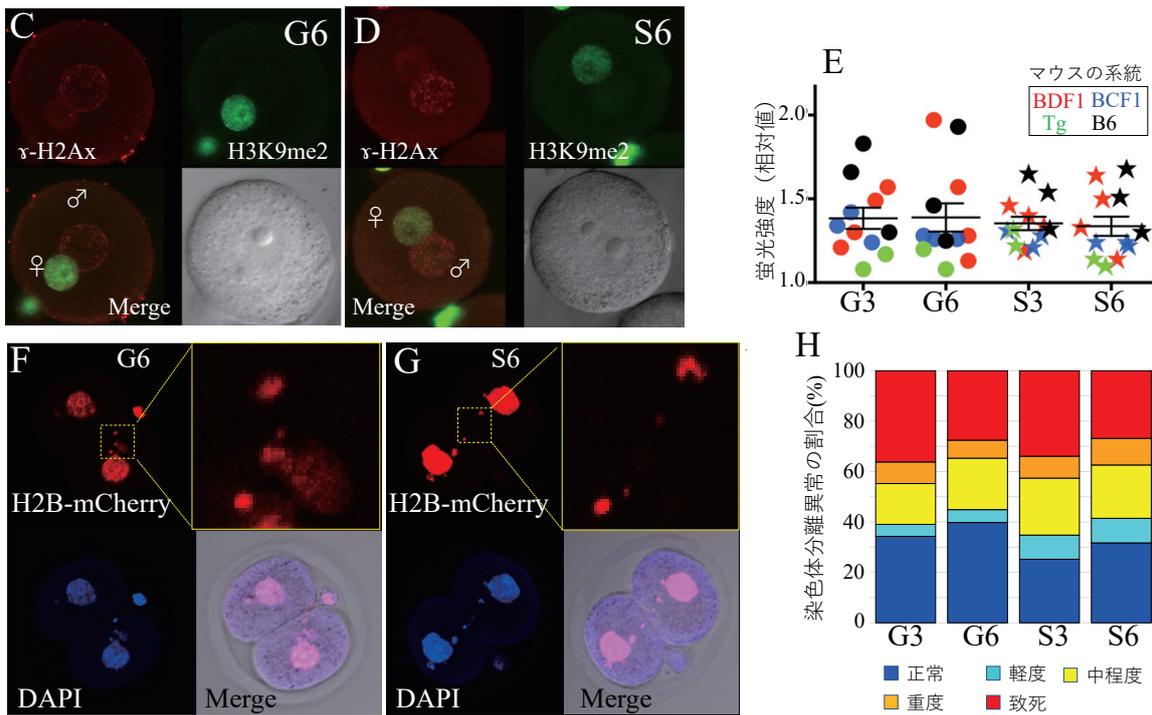


図3 DNA 損傷の解析

G6は地上で6年保存。S6は宇宙6年保存 C,D:受精後10時間における凍結乾燥精子のDNAダメージをγH2AX免疫染色で可視化。E:系統別DNA損傷率(γH2AX強度)グラフ。F,G:2細胞期における染色体分配異常。H:染色体分配異常率の比較

また、同時進行で凍結乾燥精子の放射線耐性の限界を明らかにするため、この実験と並行して地上で、凍結乾燥精子及び新鮮精子にX線を0から30 Gyまで照射し影響を解析したところ、凍結乾燥精子のDNA損傷度は被ばく量が増加するにつれて増加するが、放射線耐性は新鮮精子に比べ非常に高く、最大で30 Gyまで照射した精子からも産仔を得ることが明らかとなった。これは新鮮精子の約10倍の耐性があることとなる。次いで、ISSで6年間保存した精子の宇宙放射線被ばく量を測定したところ、合計宇宙被ばく量は869.8 mGy (1302.9 mSv)であり、1日当たりになると0.37 mGy (0.56 mSv)であった。これは地上で自然に受ける線量の約100倍に相当した。

凍結乾燥精子の宇宙保存被ばくの影響は、宇宙で3年間、及び6年間保存した精子のDNAダメージを、地上で3年間及び6年間保存した精子と詳細に比較し解析を行った。

その結果、細かいDNAダメージや受精能力については、宇宙3年間と宇宙6年間の間だけでなく、宇宙区と地上区の間にも全く差が見られなかった。また、使用したマウス系統すべてで同様な結果であった。しかし重度のDNA損傷を示す染色体分配

異常は宇宙保存で増える傾向が見られた(図3)。

次に宇宙保存精子を用いた受精卵の正常性について比較したところ、胚盤胞への発生率については全く影響が見られなかったが、宇宙で6年間保存すると若干ではあるが胚盤胞(着床前の胚)の細胞数が低下する傾向が見られ、また胚盤胞を形成できてもアポトーシス陽性である細胞数が宇宙保存区全体で増える傾向があった。

しかし、受精卵をメスマウスへ移植して産仔への発育率を調べると、宇宙で3年間保存した場合(12.3%)と6年間保存した場合(12.9%)とで差はなく、また、地上3年間保存(12.4%)や6年保存(12.1%)とも差は見られなかった(表1)。

本研究では宇宙で6年間保存した精子から合計168匹の産仔が生まれたが、いずれも外見は正常であり、仔の網羅的遺伝子発現解析でも異常は見られなかった。また、一部のマウスについては性成熟後に交配し、健康な仔及び孫が生まれることも確認できた(図4)。

本研究は最初に、1年間の宇宙保存について成果を発表した。これは、本プロジェクトが確実に実施できることを確認するための予備的な位置づけの実

表1 宇宙で長期保存した精子からの産仔作出

| 保存場所 | 精子の保存期間 | 顕微授精した卵子数 | 正常に受精した卵子数(%) | 翌日2細胞期へ発生した胚数(%) | 出産数* (%) |
|------|---------|-----------|---------------|------------------|-------------|
| 地上 | 3年間 | 1,124 | 1,083 (96.4) | 966 (89.2) | 120 (12.4) |
| | 6年間 | 1,516 | 1,241 (91.9) | 1,021 (82.3) | 124 (12.19) |
| 宇宙 | 3年間 | 2,411 | 2,321 (96.3) | 1,981 (85.4) | 243 (12.3) |
| | 6年間 | 1,624 | 1,446 (89.0) | 1,301 (90.0) | 168 (12.9) |

* : 移植した胚に対する出産率



図4 6年保存凍結乾燥精子から生まれた子とその子供、孫 (B6)

験だったが、哺乳類初の宇宙生殖研究だったためか比較的レベルの高い国際誌²⁾に掲載された。2021年にはすべての結果をまとめた論文を発表することができた³⁾。この成果は国内だけでなく海外のメディア等でも広く紹介されたことから、一般的にも高い関心を集めたと思われる。

5. 今後の展望と発展

このように、本研究により、ISSでの宇宙放射線被ばくが哺乳類の精子DNAにどのような影響を与えるのか、宇宙でどのくらいの期間保存することが可能なのか、そして宇宙精子で生まれた子の次世代、次々世代への影響はあるのか、等を初めて網羅的に明らかにすることができた。また、6年間ISSで保

存しても子供が問題なく生まれることから、凍結乾燥精子の放射線耐性が極めて高いことが明らかとなった。

月や深宇宙では更に様々な強力な放射線が含まれているため、本実験だけでは正しい答えを出したとは言えないが、今回の結果では放射線防護を一切行っていないことから、今後放射線防護方法を開発することでより現実に即した生殖細胞の宇宙保存が可能になると思われる。

将来、人類が他の星へ移住し生活することになったとき、新天地で地球の動物種を維持するためには、近交退化を避け生物多様性を持たせるために、それぞれの種で多数の個体を新天地へ運ばなければならない。本研究は、精子を凍結乾燥で運ぶことにより、動物種を他の星へ運搬するためのコストを大きく減らせることを示しているだろう。

参考文献

- 1) Wakayama, S., *et al.*, *SCIENTIFIC REPORTS*, **9**(1), 5719 (2019)
<https://www.nature.com/articles/s41598-019-42062-8>
<https://www.nature.com/articles/s41598-019-42062-8.pdf>
- 2) Sayaka. Wakayama, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **14**(23), 5988-5993 (2017)
<https://www.pnas.org/content/114/23/5988.short>
<https://www.pnas.org/content/pnas/114/23/5988.full.pdf>
- 3) Sayaka. Wakayama, *et al.*, *SCIENCE ADVANCES* June, (2021)
<https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.abg5554>

(山梨大学 発生工学研究センター)