

2021年12月9日

国立大学法人東北大学東北メディカル・メガバンク機構
国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学大学院薬学研究科

**ストレス対応で宇宙環境に身体をアジャスト！
～ストレス応答性転写因子 Nrf2 の宇宙における脂質代謝調節～**

【発表のポイント】

- ・ 国際宇宙ステーション (ISS) に約1ヶ月間滞在したマウスから微量の採血を行い、血液成分の網羅的な解析を行ったところ、血液中のリン脂質やコレステロールが上昇し、中性脂肪が低下していました。
- ・ 各種組織の遺伝子発現量の検討では、白色脂肪組織で中性脂肪を貯蔵させる変化が、また、肝臓では血中リン脂質を増加させる変化が生じていました。
- ・ これらの代謝の制御に働く Nrf2 の遺伝子ノックアウトマウス^{*1} ではこういった変化は見られず、転写因子^{*2} Nrf2 が宇宙環境における代謝変化に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

【概要】

宇宙環境における生体の代謝反応とその制御メカニズムの解明は、長期の宇宙滞在における健康維持にとって重要です。東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) と宇宙航空研究開発機構 (JAXA) の研究グループは、宇宙滞在中で引き起こされる代謝変化に関する知見を得ました。今回の研究では、マウスの血液中の代謝物の精密な解析を行い、宇宙滞在中がリン脂質やコレステロールの濃度を上昇させる一方で、中性脂肪濃度を低下させることが明らかとなりました。また、各種組織の遺伝子発現量を調べたところ、それぞれの組織で脂質を調節する遺伝子の発現量が変化していることがわかりました。さらに、様々な遺伝子の発現を調節し、様々なストレスから細胞を保護する Nrf2 の遺伝子をノックアウトしたマウスを宇宙滞在中させたところ、同マウスではこのような変化が見られませんでした。すなわち、Nrf2 が宇宙滞在中の際の生体維持に必要な代謝制御に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

本成果は、学術誌 *Communications Biology* オンライン版で12月9日に公開され、研究データは、データベース *ibSLS*^{*3} で近日公開予定です。

【本研究の詳細】

宇宙放射線や微小重力などの宇宙環境由来ストレスに対する生体反応と応答制御のメカニズムを解明することは、今後発展が予想される長期の宇宙飛行・滞在における健康維持において重要です。転写因子 Nrf2 は酸化ストレスを軽減するための酵素や、毒物処理するための酵素の遺伝子の発現量を増加させ、生体防御の制御に貢献していることが知られています。

東北大学チームが JAXA「きぼう」利用フィジビリティスタディに応募・採択され、2018 年から実施している第 3 回小動物飼育ミッション^{※4}では、国際宇宙ステーション (ISS) 日本実験棟「きぼう」にて Nrf2 遺伝子ノックアウトマウスを約 1 ヶ月間飼育し、世界で初めて遺伝子ノックアウトマウスの宇宙滞在と全員の生存帰還に成功しました。

この成果をもとに、同チームでは、宇宙ストレスに対する生体応答・反応とそれを支える Nrf2 の役割を詳細に解析しました。その結果、宇宙滞在により白色脂肪細胞サイズが肥大化することを発見しました。また、Nrf2 遺伝子ノックアウトマウスでは、宇宙滞在による白色脂肪細胞サイズの変化が軽減しました。これらのことから、宇宙における代謝変化について Nrf2 が重要な役割をしていることを明らかにし、昨年発表しました。(Suzuki *et al. Communications Biology*, 3, 496, 2020)

東北大学の宇留野晃准教授(東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo))、三枝大輔客員准教授 (ToMMo、現・帝京大学)、山本雅之教授 (ToMMo・機構長)、および宇宙航空研究開発機構 (JAXA) の芝大技術領域主幹らの研究グループでは、今回、この研究をさらに発展させ、最新の質量分析手法を駆使して、血液と白色脂肪組織の代謝物濃度を網羅的に測定しました。さらに、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム手法により、白色脂肪組織や脂質代謝に重要な肝臓の遺伝子発現量の網羅的な解析を実施しました。これらのデータを統合して、宇宙環境ストレスに対する生体応答の解明を進め、その制御メカニズムの理解を深めました。

血液中の代謝物の解析のために、打ち上げ前、宇宙滞在中、地球帰還後の 3 回にわたり、同一マウスから反復して微量採血を行いました。なお、宇宙滞在中のマウスからの採血は世界で初めての試みでした。採取した血液を用いて精密なメタボローム解析^{※5}を行い、241 代謝物の血中濃度を決定しました。その結果、宇宙滞在中の血液では、グリセリン脂質やスフィンゴ脂質といったリン脂質や、コレステロールエステル濃度が上昇していた一方、地球帰還後の血液では、トリアシルグリセロール(中性脂肪)の濃度が低下していました(図 1)。すなわち、宇宙滞在は脂質代謝に大きな影響を及ぼしていることが明らかとなりました。

また、組織のメタボローム解析を行ったところ、宇宙滞在により白色脂肪組織でトリアシルグリセロールが上昇していました。このように、血液と白色脂肪組織でトリアシルグリセロール濃度が逆相関を示したことから、白色脂肪組織が血中のトリアシルグリセ

ロールの濃度低下に大きな影響を及ぼしていることが示されました。

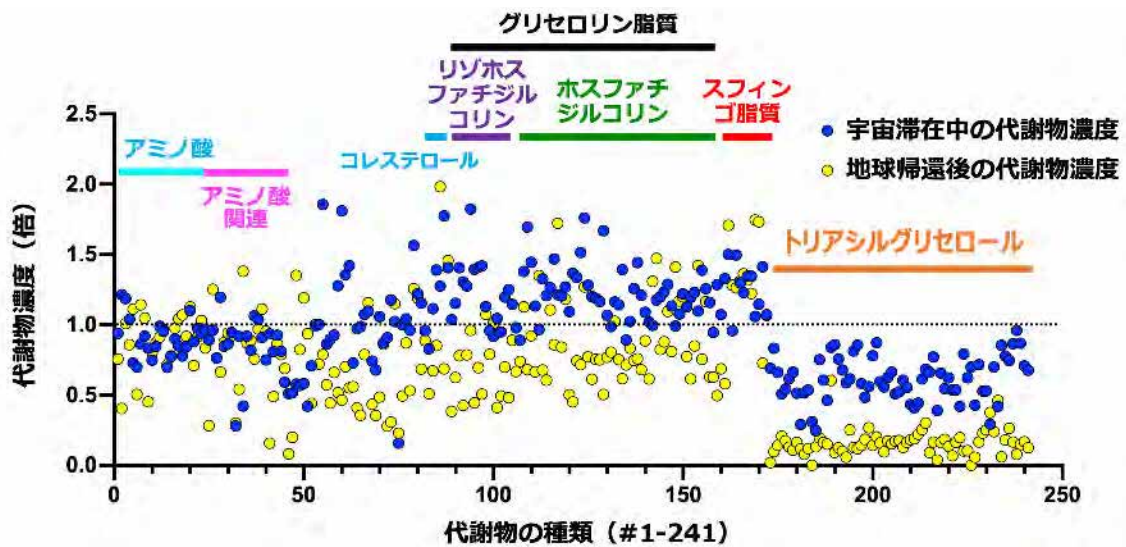
さらに、トランスクリプトーム解析^{*6}による遺伝子発現量解析では、宇宙滞在により白色脂肪組織にトリグリセリドが貯蔵されるようになり、これによって血液中の濃度を低下させる遺伝子変化が起こっていました。一方、肝臓では血液中で脂質を輸送する仕組みであるリポタンパク質の構成成分の遺伝子発現量が、宇宙滞在により増加したことから、肝臓での遺伝子発現量の変化が、血液中のリン脂質濃度を上昇させる原因の一つとなっているものと考えられました。

転写因子 Nrf2 の遺伝子ノックアウトマウスについても宇宙滞在実験を実施しました。その解析を行ったところ、たいへん興味深いことに、野生型マウスで認めた脂質プロファイルの変化や遺伝子発現量の変化は、転写因子 Nrf2 の遺伝子ノックアウトマウスでは、消失あるいは軽減していました(図 2)。以上のことから、Nrf2 が宇宙滞在にตอบสนองした代謝変化に、重要な役割を果たしていることが理解されます。

【今後の展望】

本研究の成果により、宇宙滞在は生体の脂質代謝を大きく変化させることが明らかになりました。宇宙滞在で変化したリン脂質は、血液中で脂質を輸送する仕組みであるリポタンパク質と呼ばれる粒子に多く含まれます。一方、トリアシルグリセロール(中性脂肪)は脂肪細胞に貯蔵される脂肪滴の成分です。これらの脂質代謝の変化は、宇宙環境に合わせた、臓器間の栄養の運搬やエネルギー貯蔵の調節に貢献しているものと考えます。また、本研究から、転写因子 Nrf2 がその脂質代謝の変化に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。現在、世界中で Nrf2 を活性化させる薬剤の開発が進んでおり、その一部はすでに実用化されています。このため、これらの知見は、宇宙旅行・滞在における健康管理の向上への直接的な貢献のひとつとして期待されます。

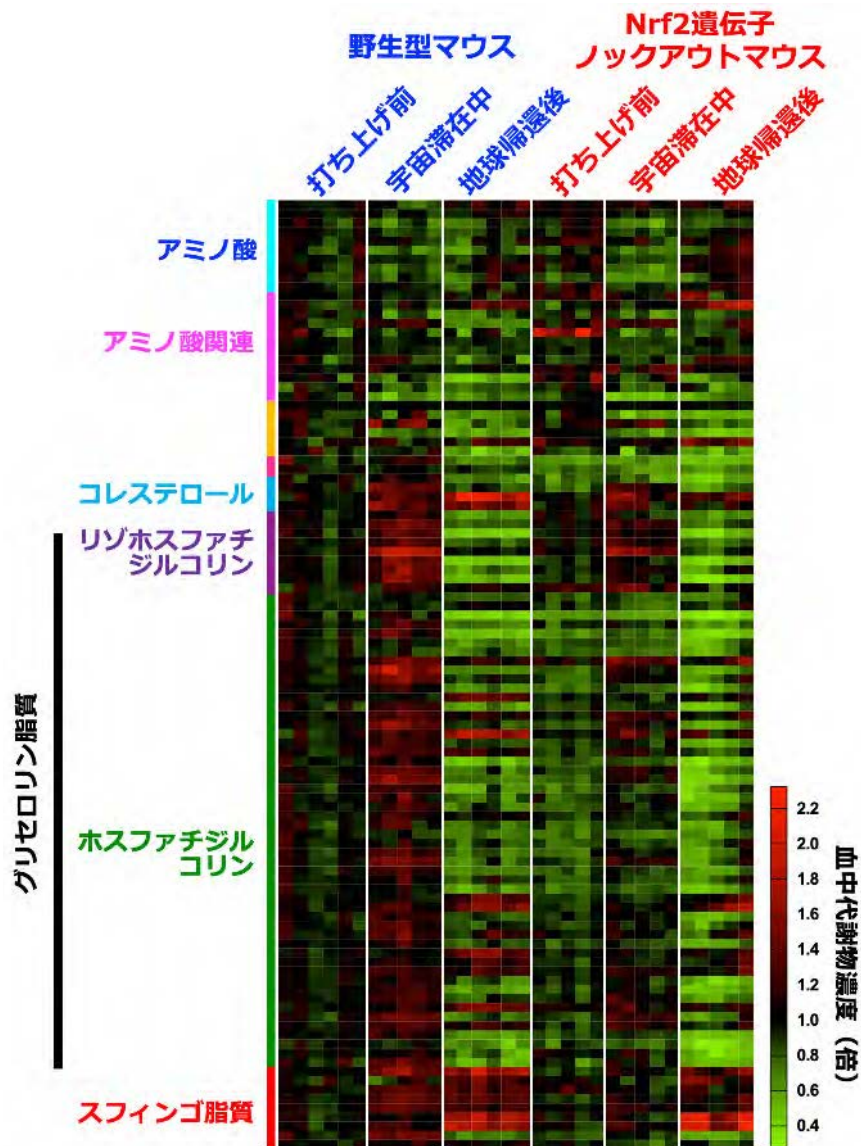
ToMMo と JAXA は、ウェブ上の宇宙生命科学統合バイオバンク **ibSLS** (Integrated Biobank for Space Life Science) データベースで、ISS の「きぼう」実験棟で得られたマウスの成果を公開しています(図 3)。現在までに、第 3 回小動物飼育ミッションで得られた 9 つの組織で得られたトランスクリプトーム解析の結果や、第 1 回から第 3 回までの小動物飼育ミッションで得られた組織のサンプルシェアリング情報を検索できるようにデータベースを整備してきました。この成果は総説として *Cell* 誌に掲載されています(Afshinnekoo *et al. Cell*, 183, 1162-1184, 2020)。今回の代謝に関する成果発表にあわせて、第 3 回小動物飼育ミッションで得られた血液のメタボローム解析結果の検索機能も追加し、大幅な機能拡充を図って、近日公開予定です。これにより、宇宙ミッションを実施していない多くの研究者でも、宇宙環境で引き起こる生体反応を、容易に解析することが可能となります。今後も、宇宙と地上の研究をつなぐデータベースとしてこれまでのフライトミッションデータの追加や機能の拡充を予定しています。



【図 1】 宇宙滞在による血中代謝物の変化

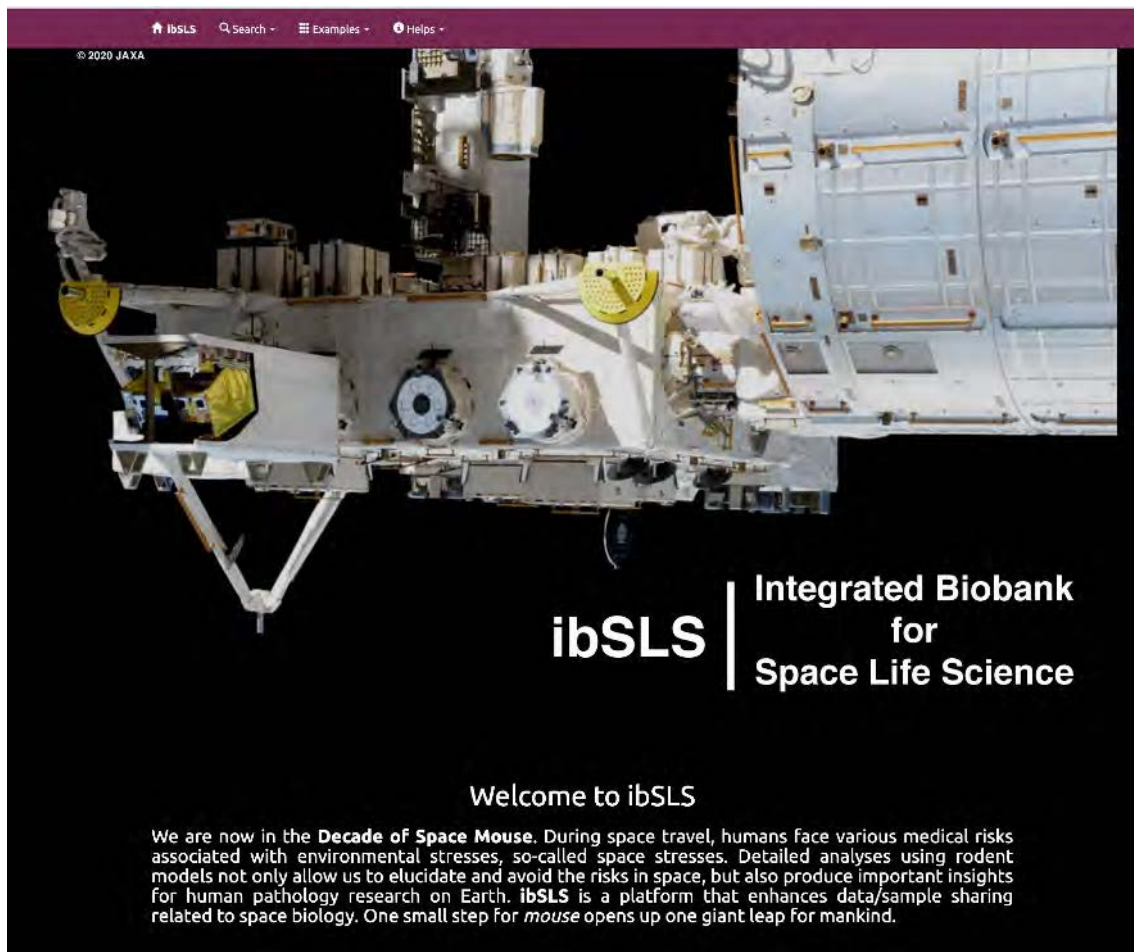
メタボローム解析により、野生型マウスにおける 241 代謝物の血中濃度を同定。横軸は代謝物の種類を示す。241 代謝物に 1 から 241 まで番号を割り振り、3 番から 22 番がアミノ酸、23 番から 45 番がアミノ酸関連代謝物、83 番から 88 番がコレステロールエステル(コレステロールと表記)、90 番から 161 番がグリセロリン脂質(90～98:リゾホスファチジルコリン、99～161:ホスファチジルコリン)、162 番から 172 番がスフィンゴ脂質、173 番から 241 番がトリアシルグリセロールを示す。縦軸は血中代謝物濃度で、青丸は宇宙滞在中に採取した血液中の代謝物濃度を、黄丸は地球帰還後に採取した血液中の代謝物濃度を示し、それぞれ打ち上げ前の代謝物濃度の平均値を 1 とした濃度を表す。

宇宙滞在中にはコレステロールエステル、グリセロリン脂質(リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルコリン)、スフィンゴ脂質の血中濃度が上昇していた。また、地球帰還後にトリアシルグリセロールの血中濃度が低下していた。



【図 2】 転写因子 Nrf2 の宇宙滞在による代謝変化における役割

質量分析を用いたメタボローム解析により得られた代謝物の血中濃度について、各代謝物に野生型マウスの打ち上げ前の代謝物濃度の平均値を 1 として示す。野生型マウスで宇宙滞在中に認められたグリセロリン脂質やスフィンゴ脂質の血中濃度の上昇が、Nrf2 遺伝子ノックアウトマウスでは消失したことがわかる。



【図 3】宇宙生命科学統合バイオバンク ibSLS (Integrated Biobank for Space Life Science) のトップ画面

ToMMo と JAXA は、データベース ibSLS で、ISS の「きぼう」実験棟で得られたマウスの成果を公開。現在公開中の第 3 回小動物飼育ミッションで得られた 9 つの組織 (肝臓／腎臓／大脳／脾臓／胸腺／側頭骨／下顎骨／白色脂肪細胞／褐色脂肪細胞) で得られたトランスクリプトーム解析の結果に加えて、新たに本成果であるメタボローム解析結果を検索できるように機能を拡充し、近日公開予定である。

【用語説明】

※1 遺伝子ノックアウトマウス

遺伝子工学手法を用いて、染色体の遺伝子座に変異を導入して、特定の遺伝子が無効化した遺伝子改変マウス。遺伝子産物の機能を調べるために重要なモデル動物である。

※2 転写因子

DNA に結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質の総称。

※3 ibSLS (Integrated Biobank for Space Life Science)

ToMMo と JAXA が共同で開発した公開データベース。

※4 第3回小動物飼育ミッション

2018年4月に12匹のマウスを米国ケネディ宇宙センターから打ち上げ、ISS「きぼう」で31日間飼育し、全マウスが生存した状態で帰還し、詳細な解析が進められた。

<https://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/180511.html>

※5 メタボローム解析

生命活動によって生じる代謝物を網羅的に解析することで生命現象を明らかにしようとする解析。

※6 トランスクリプトーム解析

網羅的に細胞内の RNA 発現を解析する手法。

【論文題目】

Nrf2 plays a critical role in the metabolic response during and after spaceflight

「Nrf2 は宇宙飛行で引き起こる代謝反応に重要な働きをしている」

掲載誌: Communications Biology

掲載日: 12月9日

DOI: 10.1038/s42003-021-02904-6

【著者】

○東北大学東北メディカル・メガバンク機構 宇留野晃、三枝大輔、中村智洋、松川直美、齋藤律水、大槻晃史、勝岡史城[#]、菱沼英史[#]、小柴生造[#]、山本雅之[†]

○東北大学大学院医学系研究科医化学分野 鈴木隆史、田口恵子^{**}

○宇宙航空研究開発機構 (JAXA) 宇宙航空研究開発機構有人宇宙技術部門 湯本

茜、岡田理沙、白川正輝、芝大

○東北大学大学院薬学研究科 がん化学療法薬学分野 山崎貴広、富岡佳久

○東北大学大学院医学系研究科 ラジオアイソトープセンター 鈴木未来子

○東北大学大学院医学系研究科 酸素生物学分野 鈴木教郎

○東北大学大学院医学系研究科 分子血液学分野 清水律子*

○フレッドハッチンソンがん研究センター Thomas W. Kensler

#東北大学未来型医療創成センターを兼任、†東北大学大学院医学系研究科を兼任、

*東北大学東北メディカル・メガバンク機構を兼任

【研究支援】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、宇宙航空研究開発機構(JAXA)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)、東北大学スマート・エイジング学際重点研究センターの支援を受けて行われました。

【お問い合わせ先】

<研究内容に関すること>

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構機構長

東北大学 大学院医学系研究科 医化学分野

教授 山本 雅之(やまもと まさゆき)

電話番号:022-717-8084

Eメール:masiyamamoto@med.tohoku.ac.jp

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

ゲノム解析部門

准教授 宇留野 晃(うるの あきら)

電話番号:022-273-6210

Eメール:uruno@med.tohoku.ac.jp

<報道担当>

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

広報・企画部門

長神 風二(ながみ ふうじ)

電話番号:022-717-7908

ファクス:022-717-7923

Eメール:pr@megabank.tohoku.ac.jp