

月面重力環境は、ストレスフル？：

国際宇宙ステーション（International Space Station; ISS）、宇宙実験棟（きぼう；日本）の月面重力環境で飼育されたマウス顎下腺で、ストレスマーカーである唾液アミラーゼの mRNA とタンパク質発現上昇が見られました。

【研究論文の概要】

Society1.0 から 5.0 を経て、今後 Society6.0 では宇宙への移住が予測されています。さまざまなストレス因子にさらされると予想される将来のヒト宇宙生活において、口腔の健康を維持することは、全身の健康に直結します。口腔組織を湿潤環境に保つ唾液は、咀嚼や嚥下機能のみならず、消化など様々な口腔機能の維持に必須です。また唾液は、多様な抗菌性タンパク質を含み、う蝕（虫歯）や歯周病の発症を抑制します。結果として唾液は多くの全身疾患に影響します。

研究チームは、ISS の日本の宇宙実験棟である「きぼう」で人工月面重力環境下に飼育されたマウス顎下腺の mRNA 発現変化に着目しました。その結果、唾液を生成する腺房細胞でアミラーゼ（消化酵素でありストレスマーカーでもある）をコードする mRNA の *Amy1* 発現が上昇しました。また、アミラーゼ分泌に関する他の複数の mRNA 発現変化も関与していることが明らかになりました。これらの mRNA から合成されるタンパク質発現も、月面重力環境下での飼育で発現上昇していることが明らかになりました（免疫蛍光組織染色による）。*Amy1* はストレスマーカーとして過去に報告があります。本研究の結果から、宇宙・月面環境でも *Amy1* がストレスマーカーとして機能的に発現している可能性が示唆されました。

本研究の結論として、重力環境遷移は唾液分泌の機能的・質的变化を誘発する事が示されました。宇宙・月面環境下で唾液分泌の恒常性維持に複数の mRNA が関与している可能性も示唆されました。月面重力での *Amy1* 発現変動調節研究が、将来のヒト宇宙生活における身体的・精神的健康を示すストレスモニター、あるいは口腔医学の提供に貢献できる可能性が示唆されました。

本成果は 2024 年 6 月 26 日付で、ジャーナル誌『Frontiers in Physiology』に研究論文として掲載されました。

<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2024.1417719/full>

【研究の背景と経緯】

1 g（地上環境）から宇宙・月面環境への遷移は、重力変化のみならず、隔離化生活、概日リズムの変化、また宇宙線など様々なストレス環境をもたらします。

唾液分泌に関わる唾液腺は、交感神経系と副交感神経系により、その分泌が緻密に制御されています。しかし、宇宙環境での唾液分泌制御機構あるいは唾液腺の遺伝子発現変動や機能制御に関する知見はまだ乏しいのが現状でした。

【研究の成果に関するご報告】

月面重力（1/6 g）下および地上（1 g）下で飼育されたマウス顎下腺（3大唾液腺の1つ）組織の mRNA 発現解析を行い、月面重力下における口腔臨床医学の基礎研究基盤の確立を目指すことを目的としました。マウスは特殊な飼育ケージを遠心機能つき小動物飼育装置（Mouse Habitat Unit; MHU）で、宇宙空間（国際宇宙ステーション; ISS）の人工重力下で飼育されました。このような小動物飼育装置でマウスを飼育する宇宙実験は MHU ミッションと名付けられ、今回の研究の MHU-4、MHU-5 両ミッションでは人工重力を月面重力（1/6 g）に設定しました。このミッションではそれぞれ異なる半径の遠心機を用いて行われ、MHU-4 ミッションは 25 日間、MHU-5 ミッションは 26 日間マウスが飼育されました。地球帰還後のマウス、また同様に地球上で飼育されたマウスから、唾液腺サンプルを採取し、マイクロアレイ解析で mRNA 発現変動を地上飼育・1/6 g 飼育間で検討しました。マイクロアレイ解析で約 22200 遺伝子の mRNA 発現変動を検討しました。

唾液腺を構成する細胞、および周囲の細胞集団を、細胞の種類に特異的なマーカーを指標に調査した結果、特に腺房細胞での mRNA 発現変動が、他の細胞集団に比べて顕著であることが明らかになりました。そこで、唾液のもとである原唾液を産生する腺房細胞に焦点を当て、腺房細胞の生理学的機能であるタンパク質分泌と水分分泌に着目しました。特に、漿液性唾液に関わる有機成分であるアミラーゼをコードする *Amy1* の著しい発現上昇が両 MHU ミッションの月面重力下で飼育されたマウスで見られました。

アミラーゼはタンパク質小胞で輸送・分泌されます。タンパク質小胞分泌に関わる膜融合タンパク質と関連する *VAMP8* が、両 MHU ミッションの月面重力下飼育マウスで高く発現していました。また、その上流シグナルである低分子量 G タンパク質のうち、小胞輸送・分泌過程に関与する *Rap* や *Rab* ファミリーの発現上昇が認められました。これらの mRNA は、タンパク質レベルでも発現上昇が見られました。

これら一連の実験結果から、小胞輸送とその分泌に関わる腺房細胞の特に下流シグナルで局所的に mRNA の発現変動が生じている可能性が示唆されました。

唾液の分泌には多くのエネルギーが必要です。そこで生命活動で利用される分子エネルギーである ATP の合成に着目しました。エンリッチメント解析 (Gene Set Enrichment Analysis; GSEA) の結果、酸化的リン酸化および ATP 合成に伴うイオン交換に関わる mRNA 群が、地上に比べて月面重力下での飼育で、発現上昇していることが明らかになりました。

一方メカニカルストレスに関与する多くの機械感受性イオンチャネルの mRNA 発現が月面重力飼育で低下しました。重力低下により体液バランスが変動し、上半身に体液が変動するため、唾液腺周囲に浮腫が生じたような状況になり、それにより機械的スト

レスが生じることが想定されます。それを正常状態に戻すようなはたらきが生じることから、顎下腺中のこれら機械感受性イオンチャネルの mRNA 発現が低下した可能性があります。

【現時点での課題と今後の更なる研究への取り組みについて】

本研究の結果から、月面重力で *Amy1* の発現が上昇したことが明らかになりましたが、実際、唾液を抽出して唾液中のアミラーゼ分泌を解析する結果には至っていません。今後は宇宙環境で飼育された動物や宇宙飛行士の唾液を採取することで、将来のヒト宇宙生活を想定した研究をより一層進めて行きたいと考えています。

【共同研究チーム】

東京歯科大学生理学講座（主任教授・澁川義幸）
東京歯科大学衛生学講座（主任教授・杉原直樹）
次世代宇宙システム技術研究組合（代表理事・山口耕司）

本研究は 2022 年度「きぼう」利用マウスサンプルシェアテーマ（研究代表者：東京歯科大学 生理学講座 澁川義幸）により実施されました。また、2023 年度東京歯科大学ウェルビーイングプロジェクトイノベーション促進研究費助成（研究代表者：東京歯科大学 生理学講座 黄地健仁）を受けています。

【論文情報】

論文タイトル: Upregulation of *Amy1* in the salivary glands of mice exposed to a lunar gravity environment using the multiple artificial gravity research system

著者: Takehito Ouchi, Kyosuke Kono, Ryouichi Satou, Ryuya Kurashima, Koji Yamaguchi, Maki Kimura, Yoshiyuki Shibukawa

雑誌名: *Frontiers in Physiology*

DOI=10.3389/fphys.2024.1417719

【研究者プロフィール】

氏 名：澁川 義幸（しぶかわ よしゆき）Yoshiyuki Shibukawa
所属・職名：東京歯科大学 生理学講座・教授

氏 名：黄地 健仁（おうち たけひと）Takehito Ouchi
所属・職名：東京歯科大学 生理学講座・講師

【お問い合わせ先】

所 属：東京歯科大学 生理学講座

職名・氏名：教授・澁川 義幸

電 話：03-6380-9560

メー ル：yshibuka@tdc.ac.jp