

第30回衛星設計コンテスト

ジュニア概要書（3 ページ以内）

応募区分 ジュニアの部

1. 作品情報・応募者情報

作品名（20文字以内） オートファジーが癌細胞に与える影響
副題（自由記入）
学校名 東京学芸大学附属国際中等教育学校

2. ミッションの概要（プレスリリース等で使用するので、200 字程度でわかりやすく表現して下さい。）

2018 年に韓国の研究者らが擬似的な微小重力環境でオートファジーが誘発されホジキンリンパ腫の増殖を抑制する効果があること発見した。オートファジーは細胞の種類や環境により効果が変わるため、他の細胞、そして宇宙環境での癌細胞への効果を調べることでがん治療に貢献できる。本ミッションでは 3D-クリノスタット、微小重力、放射線の環境下でオートファジーが癌細胞に影響を与えているかどうかオルガノイドの個体数や PCR 結果を比較して検証する。

3. 目的と意義（目的・重要性・技術的意義等）

(a) 目的

オートファジーは、細胞内の部品を入れ替え、新陳代謝される仕組みである。飢餓状態でエネルギー代謝を維持し、損傷した潜在的に有害な細胞成分を除去することでストレスを軽減するという重要な機能を持っている。細胞内分解のプロセスとしては、分解された成分を捕捉するオートファゴソームが形成され、リソソームと融合してこれらの成分をリサイクルしている^{[2][3]}。

オートファジーは癌細胞の成長を抑制すると同時促進させる効果がある。オートファジーの機能の低下は、ストレスを受けた細胞内の損傷した成分やタンパク質の分解を抑制し、癌の発症につながるだけでなく、増殖することが多くの研究で報告されている。また、オートファジーにより引き起こされた細胞死（オートファジー細胞死）も報告されており、選択的に起こる例やアポトーシス機構が破綻された時に起こることが分かっている^[4]。その一方、癌細胞に栄養を与える代謝活動が活発になり、オートファジーは活性し、がんの進行を促進することも多く報告されている。このようにオートファジーは細胞の部位や内容、状態、環境などによって癌細胞が成長を抑制させる場合もあれば促進させる場合もある。このようなことが分かっている中、2018 年に韓国の研究者らが 3D-クリノスタットを用いた擬似的な微小重力環境で酸化ストレスによりオートファジーが誘発しホジキンリンパ腫という癌細胞の増殖を抑えることができたことを明らかにした^[5]。上述した通り、細胞の部位や環境によりオートファジーが癌細胞を成長する場合も抑制する場合もあるため、様々な細胞の種類、癌細胞について実験する必要がある。そして擬似的な微小重力は本来の微小重力の影響を一部しか再現できておらず擬似的な実験と宇宙での細胞の活動の実験結果に違いが生じると知られているため^[6]、オートファジーの影響が宇宙空間では違う可能性が挙げられる。また、実際にガン患者を微小重力の宇宙に送り治療することが可能かを検証するために放射線の影響も検証する必要がある。

このように本ミッションでは、宇宙空間でオートファジーが癌細胞の活動に関与しているのか、どのように、どれほど影響しているのかを調べることを目的としている。

(b) 重要性・技術的意義等

重要性：本ミッションは癌の治療に大きく役立つと考えている。2020 では世界で 1800 万人が癌と診断され、世界で 39.5% の人が人生の中で癌になると言われている。また、2030 年には 39.5% が 70% になり、大多数の人が一生の間に癌になることが予測されている^[7]。治療が難しいとされている癌であるが、本ミッションで宇宙環境が癌の増殖を阻止されることを明らかにすることができれば癌の治療法として

期待できる。そして、オートファジーという体内に備わった機構による作用であることがわかれば体への害が少なく、より安全な治療法として期待ができる。また、宇宙空間において微小重力がオートファジーを原因として癌細胞の増殖に繋がったという結果が出た場合でも逆にオートファジーの活動を止めることで癌細胞の増殖を抑えることができ、宇宙環境で癌化の阻止に貢献できる。更に、宇宙空間での微小重力、放射線、そして地球上での疑似的な微小重力の結果を比較することで、実際にガン患者を微小重力の宇宙に送り治療するのか、重力ではなく別の手立てで再現することで治療に活かすのかなどといった今後の研究の基盤となりうる。

技術的意義：本ミッションではオルガノイドを使用する。オルガノイドは、生体内の組織または臓器に極めて似ている 3D (3次元) 培養システムである。分化した組織の複雑な空間的パターンを再現でき、細胞と細胞、細胞とマトリックスとの相互作用を示すことも可能だ。理想的には、生体内の分化した組織と同様の生理学的応答を有し、2次元細胞培養モデルと異なり、オルガノイドは物理的、分子のおよび生理学的に組織と極めて類似している^[8]。この技術は宇宙空間でもすでに試されているが、宇宙で癌に対してはまだ試されていない。生体内で起こる影響を生体外で確かめることができるため、より効率よく、安全に実験ができる。更に、3D-クリノスタットと微小重力での違いを比較することで、細胞内活動の 3D-クリノスタットを用いた微小重力の影響の結果の解釈の仕方などになどに貢献できる。また、本ミッションは 2025 年に打ち上げ予定 ” Tumor in Space^[1] ” という本ミッションと似たように癌細胞を宇宙に打ち上げるミッションを参考にしている。そのため技術的に現実性が高いミッションと言える。生物学的実験においても^[5]の方法を用いているため方法の妥当性が高い。

4. アイデアの概要

本ミッション

■患者からのサンプルの抽出

本ミッションではオートファジーの癌細胞への影響は細胞の箇所によって異なることがわかっているため、異なる 4 か所の癌細胞を実験に用いる。胃、大腸、肺、ホジキンリンパ腫の 4 つの癌細胞をそれぞれ 3 人の患者から抽出し培養する。

■3D-クリノスタットを用いたオートファジーの影響

ホジキンリンパ腫以外に対し 1G の時と 3-D クリノスタットの時の細胞の個数(血球計算盤)、血中活性酸素種濃度、オートファジーに関係している遺伝子発現量 (RT-PCR)、オートファジーに関係している DNA 配列のコピー数の定量 (Q-PCR)、オートファジーに関係している経路のシグナル強度 (ウェスタンブロッティング) を測定する。

■観測ロケットを用いた打ち上げの影響の検証

実際に癌細胞のオルガノイドを観測ロケットで打ち上げ、打ち上げ時の振動、重力の変化、気温の変化の影響を検証する。

■国際宇宙ステーション

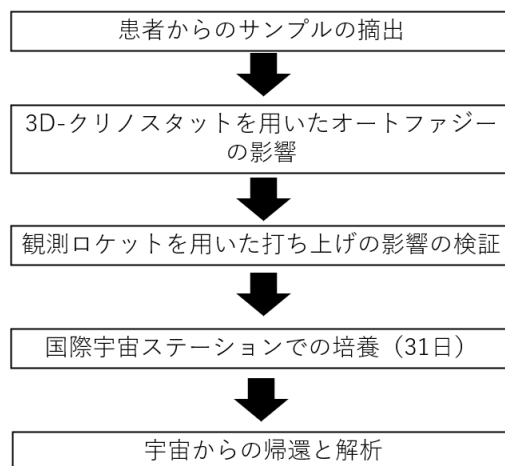
国際宇宙ステーションで 31 日間オルガノイドを培養する。標準温度 (オルガノイド成長の場合は 18~38° C、固定サンプルの場合は 4° C) および CO2 飽和レベル (5%) に準拠する。ステーション内ではカリフォルニア大学サンディエゴ校の研究者らが宇宙実験用にオルガノイドの養液を自動で変えるシステムを作り、それを利用する。微小重力のみ、放射線のみ、両方の 3 つの場合を検証するため、放射線の影響を最小限にするためにタンタルのケースで囲み、微小重力の影響を最小限にするために 1G 遠心機内で保管する。そして最後に両方の場合はそれらの器具を使わず保管する。

■宇宙からの帰還

宇宙から癌細胞を冷凍状態で固定し、帰還させ宇宙に行く前のものと同じように解析し、それぞれの条件での比較を行う。

予備実験

オートファジー経路内のどのタンパク質が癌細胞に影響力があり、どの経路によって癌細胞に影響を与えてりうのかを予備実験を通して理論的に求めた。予備実験は Cytoscape という生物学で使われる代謝

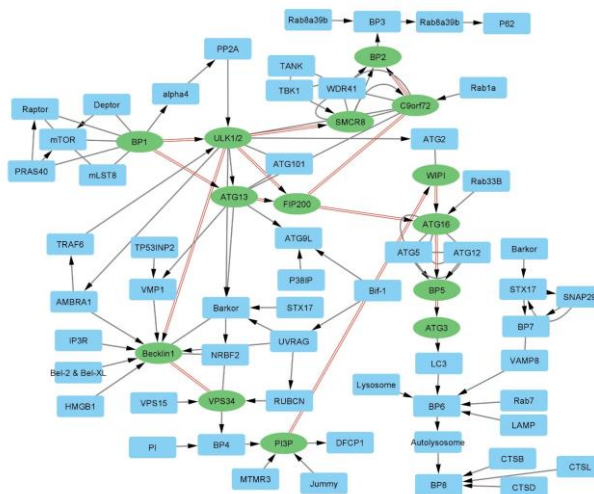


＜図 1：ミッションの流れ＞

経路を可視化し、中心性 (centrality) を求められる専用ソフトを用いた。このソフトはグラフ理論を用い、図2のように、タンパク質を示す四角 (ノード) とそれらの関係性を表す矢印 (エッジ) で構成されている。

図2はKEGG Pathway Database^[9]で示されている人間のオートファジーの経路を参考にして、自分でCytoscapeを用いてデザインしたネットワークである。作ったネットワークを元に中心性を求めることができる。中心性とはそのネットワークにおけるあるノード、またはエッジの重要性を示した指数であり、近接中心性

(closeness centrality)、媒介中心性 (betweenness centrality)、辺の媒介中心性 (edge betweenness centrality)、離心中心性 (eccentricity centrality)、radiality centrality, stress centrality の6つの中心性がある。それらが表していることなどは説明資料で補足する。図2はこれら6つの中心性の中でもっとも指数が高い、つまり重要性が高いものを集めた総合ネットワークである。緑で丸形をしたノードが重要性が高いタンパク質で、赤い二重線のエッジ (矢印) がタンパク質をつなぐ回路で重要性が高いものである。この結果から図2のハイライトされたタンパク質と回路を参考にして実験を行えばよいとわかる。



＜図2：オートファジーの総合ネットワーク＞

この結果から図2のハイライトされたタンパク質と回路を参考にして実験を行えばよいとわかる。

＜参考文献＞

[1] Larose, Tricia. "Tumors in Space: Preparation for Spaceflight". Preparation of Space Experiments, edited by Vladimir Pletser, IntechOpen, 2020. 10.5772/intechopen.93465.
 [2] Linder B, Kögel D. Autophagy in Cancer Cell Death. Biology (Basel). 2019 Oct 29;8(4):82. doi: 10.3390/biology8040082. PMID: 31671879; PMCID: PMC6956186
 [3] Yun CW, Lee SH. The Roles of Autophagy in Cancer. Int J Mol Sci. 2018 Nov 5;19(11):3466. doi: 10.3390/ijms19113466. PMID: 30400561; PMCID: PMC6274804.
 [4] Christina G. Towers, Darya Wodetzki, Andrew Thorburn; Autophagy and cancer: Modulation of cell death pathways and cancer cell adaptations. *J Cell Bio* 6 January 2020; 219 (1): e201909033. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201909033>
 [5] Jeong, A.J., Kim, Y.J., Lim, M.H. et al. Microgravity induces autophagy via mitochondrial dysfunction in human Hodgkin's lymphoma cells. *Sci Rep* 8, 14646 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32965-3>
 [6] : Ferranti, F.; Del Bianco, M.; Pacelli, C. Advantages and Limitations of Current Microgravity Platforms for Space Biology Research. *Appl. Sci.* 2021, 11, 68. <https://dx.doi.org/10.3390/app11010068>
 [7] World Cancer Research Fund International. "Cancer Prevention Organization | World Cancer Research Fund International." WCRF International, <https://www.wcrf.org/>. Accessed 4 July 2022.
 [8] 株式会社ベリタス. "ザ・「オルガノイド」 - 革新的な3次元培養で作製された." 株式会社ベリタス, <https://www.veritastk.co.jp/sciencelibrary/learning/miniorgan-organoid.html>. Accessed 4 July 2022.
 [9] Kegg. Autophagy-animal- Homo sapiens. <https://www.genome.jp/pathway/hsa04140>. Accessed 4 July 2022.

5. 得られる成果

本ミッションを行うことで、胃、大腸、肺、ホジキンリンパ腫の4か所の癌細胞のオートファジーの影響が見られる。宇宙空間で癌細胞が増殖を抑制できるのかだけでなく、オートファジーが癌細胞の抑制影響するのか、微小重力、放射能、3D-クリノスタットの結果の違い、そしてどのように影響するのか分かる。また、得られ成果によっては癌の治療法として確立でき、癌と診断されている人々を助けることができるかもしれない。

6. 主張したい独創性または社会的な効果

本研究の独創性はオートファジーに着目したことである。オートファジーが宇宙空間で直接的に癌細胞の活動に影響することを検証するためのミッションを考えることができた。"Tumor in Space" という癌細胞のミッションも2025に計画されているが、そのミッションは微小重力と放射線がどれくらいに癌細胞の形状や増殖に作用するのかを主な目的としているため、本ミッションと目的が異なる。また、この研究を行うことで、より、宇宙空間を利用した治療法を開発に注目が集まり、癌だけでなく、様々な病原の治療法の開発に繋がるかもしれない。そして、オートファジーの分野を大きく前進することができ、オートファジーを様々なものに利用されることが期待できる。

以上