

# 天然記念物 矮鶏（チャボ）は放射線感受性モデル生物になりうるか —ニワトリを利用した放射線治療のための基礎研究—

小池 学<sup>\*1,2</sup> (Koike Manabu) 小池 亜紀<sup>\*2</sup> (Koike Aki)

## 1. はじめに

X線や重粒子線による放射線治療のための基礎研究において、様々な生き物が貢献してきたことはよく知られている。天然記念物 矮鶏（チャボ）はニワトリの1品種で小さく可愛らしい容姿と温和な性格から海外にも愛好家が多い。本稿では、チャボの謎を解く研究から思わぬ発見につながった話を中心に、ニワトリが放射線治療のための基礎研究に役立つ可能性が高い理由を紹介する。

## 2. 基礎医学と放射線生物学へのニワトリの貢献

ニワトリが基礎医学や放射線生物学研究に役立つのか？答えは「はい」である。例えば、ノーベル賞を受賞した「がん遺伝子やがん原遺伝子の発見」と「ビタミンKの発見」や「鶏卵を利用したワクチン」の開発等、ニワトリは基礎医学研究と創薬に大きな貢献をしてきた。ニワトリ B 細胞由来の DT40 細胞は相同組換え（HR）活性が高く遺伝子破壊細胞株の樹立に有用なことから、遺伝子機能研究の貴重なモデルとして登場し、DNA 修復に関わる基礎医学や放射線生物学の研究を大きく進展させた。DT40 細胞やある特定の遺伝子をノックアウトした DT40 細胞に、量子科学技術研究開発機構の重粒子線がん治療装置 HIMAC のビームを照射する研究も実施されている。

## 3. チャボの謎の解明と DNA 修復欠損

Creeper chickens（クリーパーチキン）と呼ばれる短足のニワトリがいる。日本のチャボはその1つで、

ドイツやフランス、デンマーク、中国等にも足の短い品種がいる。Wikipediaによると、クリーパーチキンに関する記載は少なくともルネサンス時代にはあり、進化論で有名なチャールズ・ダーウィンの書籍にも記述がある。Cutler (1925 年) によってクリーパー (Cp) 遺伝子について *Journal of Heredity* 誌に初めて記載されて以来、Cp 遺伝子に関する研究は多くの研究者達を魅了してきた。短足の形質は常染色体上にある致死対立遺伝子 Cp の遺伝の結果であり、異常に短い脚を持つニワトリはヘテロ接合体 (Cp/+) で、ホモ接合体 (Cp/Cp) は胚の段階で死ぬことが報告されている。ちなみに、チャボが Cp 遺伝子を持つことは 1942 年に Landauer が報告している。Cp 遺伝子は国内外の生物学や遺伝学の教科書、副読本、辞典等に取り上げられてきた。メンデルの法則を解説する章で致死遺伝子の例として学んだ方もいると思う。しかしここまでの話はワトソンとクリックが DNA の二重らせんモデルを発表する以前の遺伝子研究で、遺伝子の正体が明らかにされていない時代の話である。その後、遺伝子の本体が DNA であることが明らかにされてからは原因遺伝子の探索が国内外で進められてきた。しかしながら原因遺伝子は見つからず、何故、チャボは短足なのか、また、何故、チャボの卵の4個に1つは孵化しないのか、これらの理由はごく最近まで謎のままだった。

筆者らは、Cp 遺伝子の研究に長年取り組まれてきた名古屋大学の松田洋一先生と鈴木孝幸先生らのグループとの共同研究によって、チャボの謎を解き明かした<sup>1)</sup>。なんと、Cp 遺伝子は単一遺伝子ではなかった。近接する2つの遺伝子が壊れていた。その1つは骨を長く成長させるインディアンヘッジ

ホッグ (*IHH*) 遺伝子で、この遺伝子が壊れているためにチャボが小柄で足が短い可愛い特徴を持つことが分かった。もう1つは切断されたDNAを修復する *NHEJ1* (別称: *XLF*) 遺伝子で、この遺伝子が壊れているために足の短いチャボの両親から生まれた卵の中の胚の25%は孵化する前に死ぬ。ニワトリの *NHEJ1* タンパク質はヒトのそれと同様に、放射線が誘発するDNA二本鎖切断損傷 (DSB) を修復する役割を担っており、2つのタンパク質 *Ku70* と *Ku80* が結合した *Ku* タンパク質に結合してDNA損傷直後から損傷DNAに集まる性質を持っていた<sup>1)</sup>。一方、チャボの壊れた *NHEJ1* 遺伝子は *Ku* タンパク質と結合する部分をコードする遺伝子領域を失っていた。ホモ接合体 (*Cp/Cp*) の胚由来の細胞は放射線が誘発するDSBに対する修復能が低下していた。*Ku* タンパク質依存的なDSB修復経路の分子メカニズムの解明は放射線治療や抗がん剤治療の高精度化に重要とされている。したがって、チャボは放射線治療の基礎研究のための新たなモデル生物となることが期待できる。ヒトでは *NHEJ1* 遺伝子の異常を原因とする脳神経系疾患と放射線高感受性重症複合免疫不全症を呈する遺伝病 (*RS-SCID*, *XLF* 症候群) が知られているが、チャボのホモ接合体 (*Cp/Cp*) の胚の脳神経系の異常はヒトの患者の脳の病理像に似ていた。チャボはヒトの病気の発症メカニズムの解明や治療法開発にも貢献する可能性が高い<sup>1)</sup>。

#### 4. ニワトリとヒトのDNA修復遺伝子の比較

ニワトリが放射線治療の基礎研究に貢献できることを示す結果をもう1つ紹介する。*Ku70* タンパク質は *NHEJ* 修復経路に不可欠な機能を果たす。筆者らはニワトリの *Ku70* 遺伝子を単離して生物種間で比較解析を行った<sup>2)</sup>。その結果、ニワトリとヒト、イヌの間で比較すると、アミノ酸配列やタンパク質の構造に加えて、タンパク質機能の制御に重要なアミノ酸も高度に保存されていた。更に、ヒトやイヌの *Ku70* タンパク質と同様に、ニワトリの *Ku70* タンパク質にはDNA損傷直後から損傷部位に集まる性質が保存されていたことから、ニワトリはヒトやイヌの放射線生物学研究や医療と獣医療のための前臨床試験のための優れたモデル生物になると考えら

れる。興味深いことに、ニワトリの *Ku70* タンパク質はN末端側にヒトやイヌの *Ku70* タンパク質には存在しない18個のアミノ酸が付加された構造をしていると報告されていたので、哺乳類の *Ku70* タンパク質には存在しないこの配列がDT40細胞のHR活性が高い理由を解明するための糸口になるかもしれない、あるいは、鳥類の *Ku70* 遺伝子に特異的な機能を発見できるのではないかと期待して、東海大学の山下秀次先生と共同でゲノム情報解析を行った。しかし、ニワトリの *Ku70* タンパク質にあるとされていた配列は実はニワトリの *Ku70* 遺伝子がある1番染色体上にコードされてはいなかった<sup>2)</sup>。

#### 5. おわりに

本稿で紹介した2つのトピックは、ニワトリがヒトのDNA修復遺伝子の異常を原因とする病気やDNA修復経路を研究するための貴重な解析モデルになりうることを示唆する。近年、ニワトリでもゲノム編集によって自由に遺伝情報を書き換えられるようになった。したがって、ニワトリを利用した研究はニワトリの健康を守るばかりでなく、医療と獣医療で行われる放射線治療のための前臨床研究や基礎医学研究に役立つことが期待できる。ところで、宇宙開発を進めるには宇宙放射線や無重力環境の生物への影響を理解することが重要である。既に、NASDA (現 JAXA) 等によって卵の孵化実験が宇宙空間で実施されており、ニワトリは宇宙開発のための放射線影響研究にも貢献すると期待される。小学校の鶏舎や近所の庭先に居たチャボが新たな放射線感受性モデル生物であることは全く想像していなかった。いつも身近にいた小さなニワトリが、まさしく、小さなセレンディピティー (予想外の発見) を産み落とした。

#### 参考文献

- 1) Kinoshita, K., et al., *Commun. Biol.*, **3**, 144 (2020)
- 2) Koike, M., et al., *Sci. Rep.*, **14**, 1188 (2024)

(\*<sup>1</sup> 量子科学技術研究開発機構 QST 病院, \*<sup>2</sup> 量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所)