



# ヒトの遺伝的多型とその意義に関する研究

人間文化学部 健康科学科

教授 江島 洋介 (えじま ようすけ)

連絡先 県立広島大学 三原キャンパス 4419号室  
 Tel 0848-60-1171 Fax 0848-60-1129  
 E-mail ezima@pu-hiroshima.ac.jp  
 URL http://www.pu-hiroshima.ac.jp

専門分野： 生化学 ヒト遺伝学 分子遺伝学 放射線生物学

キーワード： 遺伝的多型 疾患遺伝子 ヒトゲノム 突然変異  
 ストレス応答

## ●研究内容

○ 多型とはゲノムの個人差で、突然変異の一種ですが、ヒト集団の中にながりの頻度で存在します。多型という面から見れば、健康な人の遺伝子にもかなりのバリエーションがあります。

○ このような遺伝的多型のうち、ヒトの健康や病気に関連の深いものを対象に研究をしています。

○ ヒトの遺伝的多型の起源と特性

- (1) 発がんに関係する遺伝子 (*ATM*, *p53*, *RAD17* など) を中心に、多型の特徴と進化的起源を調べてきました。
- (2) 多型にはいくつかのタイプがあり、中でも、他の生物にとっては正常でもヒトにとっては都合のわるい (マイナーで異常型とされる) ものがあることが分かりました。
- (3) ヒト化に伴う生活パターンの変化が、このような逆転を引き起こしたものと思われる。
- (4) 心臓疾患や肥満をはじめとする生活習慣病の遺伝子の多型を、このような側面から詳しく解析することにより、「健康とは何か」を新しい視点から見直すことができます。

○ 外的ストレスと細胞応答

- (1) ヒトの細胞は常に外的ストレスにさらされています。中でも、遺伝物質 DNA を傷つけるストレスは、がんなどの病気と密接な関連があります。
- (2) ストレスに対して細胞がどのように反応しているのかを、培養細胞を使い、遺伝子発現 (転写) を指標に調べています。
- (3) 特に、レトロトランスポゾンに焦点を絞っています。いわゆる「遺伝子」とは異なり、むしろ「ウイルス」に似たふるまいをします。われわれのゲノムのほぼ半分を占めるにもかかわらず、その役割はほとんどわかっていません。
- (4) これらが細胞の中でどう発現しているのか、外的ストレスへの反応はどうか、多型 (個人差) はあるのかなどを調べることで、この不気味な存在の本体を少しでも解明しようとしています。

## ●期待される成果と応用

- ① 健康と病気への理解が深まり、新しい健康施策のための基盤となります
- ② 健康を遺伝子や細胞のレベルで知りたいという方々への情報の提供ができます

## ●想定される連携先

- ① 地域の学校や教育機関
- ② 地域住民とその団体



# Genetic polymorphism and its functional significance in human health

Faculty of Human Culture and Science  
Department of Health Sciences  
Professor Yosuke Ejima

Prefectural University of Hiroshima, Mihara Campus, Room 4419  
Tel 0848-60-1171 Fax 0848-60-1129  
E-mail [ezima@pu-hiroshima.ac.jp](mailto:ezima@pu-hiroshima.ac.jp)  
URL <http://www.pu-hiroshima.ac.jp>

Research Fields : biochemistry, human genetics, molecular genetics, radiation biology

Keywords : genetic polymorphism, disease-related gene, human genome, mutation, stress response

## ● Research Topics

Genetic polymorphism, an inter-individual difference in the genomic DNA, is defined as a subclass of non-pathogenic mutation whose frequency is >1% in a population. There are a large number (>4X10<sup>6</sup>) of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the human genome, and some of them are related to disease susceptibility. My research focuses on the nature and functional significance of such disease-related genetic polymorphisms.

### Evolutionary origin of human genetic polymorphisms

Nucleotide sequences of several cancer-related genes (*ATM*, *p53*, *RAD17* etc.) were analyzed in a number of species (non-human primates and other mammals). Sequence alignment analysis has revealed that some of the low frequency, disease-susceptible SNP alleles in *Homo sapiens* correspond to the wild-type, “healthy” alleles in non-human animals. Even some cancer-causing, deleterious mutations are actually the default alleles in other species. Such a reversal in the SNP frequency may be a consequence of selection against the ancestral wild-type alleles caused, for example, by a change in lifestyle associated with humanization. Application of similar analysis to other human genes related to common diseases (such as heart disease, obesity, asthma, diabetes or allergy) will be important for understanding the genetic aspect of human disease.

### Transcriptional response of human cells to genotoxic stress

Human cells are continuously exposed to a variety of external stresses *in vivo*. Especially the DNA-damaging stress is important in the etiology of cancer and other diseases. Transcriptional response of human cells to such stress is being studied by using *in vitro* cultured human cells. Besides stress-response genes, I am particularly interested in the behavior of retrotransposons. Retrotransposons are numerous, mobile, virus-like DNA sequences which account for about half of the human genome. Although being silenced in most cells, a small fraction of them become activated by certain cellular stresses. Once activated, these are reverse-transcribed, and inserted to other locations, causing insertion mutations. Elucidation of the nature (transcription, response to cellular stress, genetic polymorphism) of retrotransposons is important because we have to cope with these potentially hazardous DNA in our genome.

### ● Expected Results and Application

- Will help us to understand genetic aspect of human disease, providing a basis for health policy
- Will provide scientific information to those who are interested in cellular or molecular basis of human disease

### ● Potential Partners

- Regional schools and other educational institutions
- Regional residents and parties