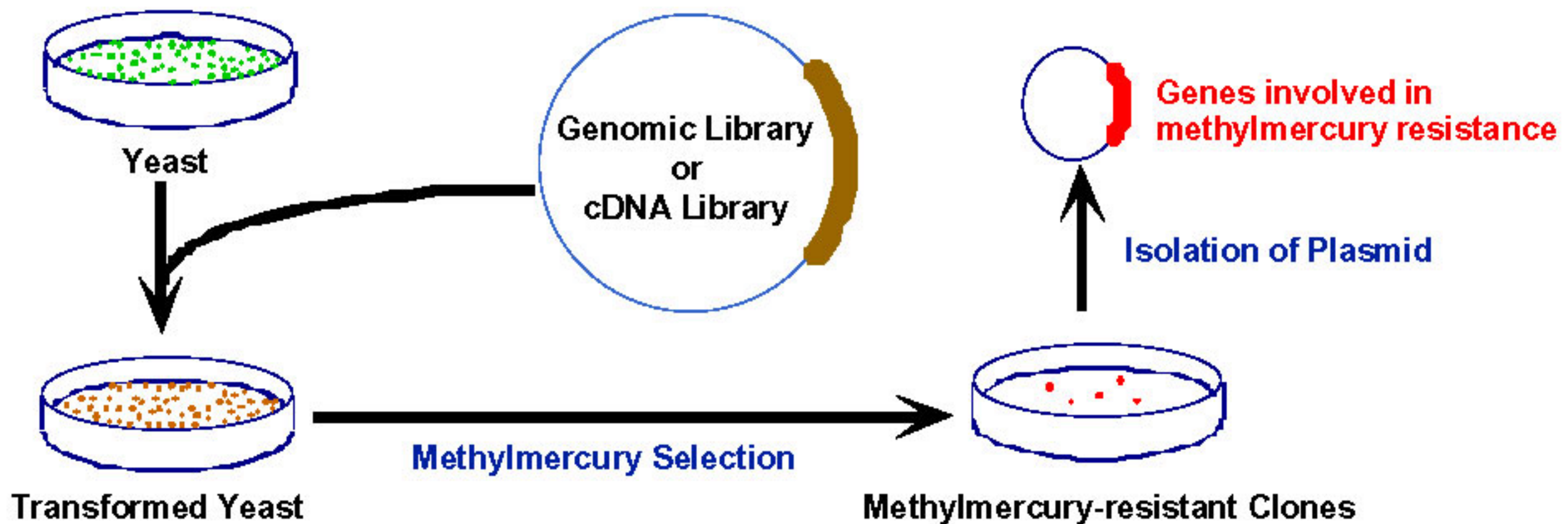


# Studies on the Genes Determining Individual Sensitivity for Methylmercury Toxicity

メチル水銀に対する感受性決定遺伝子群の解明

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

Akira Naganuma, Shusuke Kuge, Takemitsu Furuchi, Gi-Wook Hwang  
東北大学大学院薬学研究科、永沼 章、久下周佐、古地壯光、黄 基旭



Exposure to the heavy metal compound methylmercury (MeHg) can cause severe damage to the central nervous system in humans. Pollution of the environment with MeHg is still occurring in many regions in the world, and its influence on the health of local inhabitants is a great concern. The greatest risk exists for women who consumed large amounts of fish and seafood during pregnancy. It has been estimated that about 60,000 children may be born every year in the United States with neurological problems because of exposure to MeHg *in utero*.

On the other hand, remarkable species and individual differences in sensitivity to MeHg have been observed in experimental animals and humans. In this project, at first, we will search the novel genes which are involved in the determination mechanism for cellular sensitivity to the toxicity of MeHg. Then, we will establish the diagnosis method for specifying people who have the gene polymorphisms involved in the hypersensitivity to MeHg.

## The research program of this project is as follows;

- 1) The novel genes which confer resistance to MeHg will be searched by introducing the human cDNA library into the yeast cell.
- 2) Mechanism of action of the products of identified genes will be examined.
- 3) The transgenic mouse strains will be established and employed for study to examine the significance of the level of expression of the gene identified in this project on determination of sensitivity to MeHg.
- 4) Polymorphism of the genes involved in the sensitivity to MeHg will be examined for general Japanese.
- 5) The diagnosis method for the polymorphism will be established.

【目的】メチル水銀は水俣病の原因物質として知られ、重篤な中枢神経障害を引き起こす環境汚染物質である。近年、世界的な水銀汚染の進行が懸念されており、米国では母親のメチル水銀摂取が原因と考えられる脳障害を持つ子供が年間 60,000 人生まれていると推定されるなど、メチル水銀問題はかなり深刻化してきている。一方、実験動物に健康障害を与えるメチル水銀投与量には比較的顕著な個体差や系統差が認められており、人間にも同様の個体差が存在するものと予想されている。メチル水銀に高い感受性を示す人々が存在するとしたら、これらの人々は少量のメチル水銀摂取によって健康に障害が生じることになり、メチル水銀を比較的高濃度に含有するマグロを多食する日本人にとっては特に重要な問題である。そこで本研究では、メチル水銀毒性に対する感受性決定因子群を遺伝子レベルで徹底的に単離・同定することによって、メチル水銀高感受性のメカニズム解明および高感受性の人々を特定するための診断法の確立を目指す。

## 【研究計画】

- 1) ヒト遺伝子ライブラリープラスミドを酵母細胞に導入して、酵母をメチル水銀耐性にする遺伝子を可能な限り多く単離し、その塩基配列を決定する。
- 2) 同定遺伝子群の作用機構を細胞レベルで詳細に検討する。
- 3) トランスジェニックマウスを作成し、個体レベルでのメチル水銀感受性との関係を調べる。
- 4) メチル水銀感受性に関与することが確認された遺伝子について、一般的な日本人を対象として遺伝子多型の有無を調べる。
- 5) 確認された遺伝子多型がメチル水銀感受性に与える影響を細胞レベルで検討すると共に、本多型の診断法を確立する。