

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

日本におけるCriger-Najjar症候群1型の疾患背景の検索と診療ガイドラインの作成

研究分担者 丸尾良浩

研究要旨

日本国内でのCriger-Najjar症候群1型の発生症例の把握を行い、臨床症状より高ビリルビン血症の管理法、診療ガイドラインの作成を行う。

A. 研究目的

遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の中でも重症型である Criger-Najjar 症候群 1 型はその発生頻度が極めて低く、日本ではこれまでに 4 例の報告があるだけである。新生児期より重度の高ビリルビン血症が持続し、交換輸血、光線療法、そして最終的には肝移植が必要である。しかし、実際に Criger-Najjar 症候群 1 型が疑われた症例でもほとんどが中等症の Criger-Najjar 症候群 2 型や軽症例の Gilbert 症候群であり、Criger-Najjar 症候群 1 型は稀である。これらの診断はビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子 (*UGT1A1*) の解析によりできる。本研究では日本国内で発生する遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の診断を来ない重症例である 1 型発見を行い、診断・治療・ガイドライン作成のための基礎的情報を収集する。

B. 研究方法

日本国内で発生する新生児期より発症する重症黄疸（非抱合型高ビリルビン血症）例の情報収集とその鑑別診断を行う。また、過去の 1 型の症例についてのその後の調査を行う。

C. 研究結果

この研究期間に日本国内より診断依頼のあった、13

例の Criger-Najjar 症候群 1 型疑い症例の *UGT1A1* 解析を行った。13 例中 4 例が Criger-Najjar 症候群 2 型、7 例症 Gilbert 症候群で、1 型は発見されなかった。また、p. P342S、p. [G71R:R403H]、frame shift 変異 の 3 つの新規変異アレルを発見した。過去に診断された Criger-Najjar 症候群 1 型は肝移植を受けており現在把握できている症例は治癒しているものと考えている。

D. 考察

新生児期より遷延性黄疸や重症黄疸をきたす症例には *UGT1A1* の変異がその原因にあることが明らかになったが、日本国内ではこの研究期間中に Criger-Najjar 症候群 1 型の発生はなかった。本研究で同定された *UGT1A1* の新規変異については今後発現実験により病態に関わるメカニズムを解明してゆく必要がある。

E. 結論

この一年間、日本国内では新たな Criger-Najjar 症候群 1 型は発症しなかった。日本では極めて少ない症例のため、今後も診断体制は維持してゆく必要がある。

F. 研究発表

- 1) Mennillo E, Maruo Y, et al. Drug Metab Dispos. 2022;50(1):33-42.
- 2) Obata S, Maruo Y, et al. PLoS One. 2021;16(12):e0261095.
- 3) Morimune T, Maruo Y, et al. PLoS One. 2021;16(4):e0248517.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他