

## 早産児ビリルビン脳症における *UGT1A1* の関与

研究分担者 丸尾 良浩 滋賀医科大学小児科教授

### 研究要旨

早産児ビリルビン脳症の危険因子となるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子 (*UGT1A1*) の変異の検索とヒト化 *UGT1A* マウスを用いたビリルビン脳症発生予防について研究した。また日本国内で発症する新生児の重症黄疸例の検索をおこない、早産児ビリルビン脳症の原因となる分子遺伝学的背景について検討を行った。得られた結果を元に分子遺伝学的側面から早産児ビリルビン脳症を予防するための診療のガイドラインを作成する上での基礎的情報を抽出していく。

### A. 研究目的

1) 早産児ビリルビン脳症の要因となる、ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素 (*UGT1A1*) 変異の検索を行う。東アジアを含む日本人には *UGT1A1* の遺伝子多型 *UGT1A1*\*6 (p.G71R) が存在しそれが新生児期の高ビリルビン血症の増悪用遺伝あることを研究分担者は過去に明らかにしたが、早産児ビリルビン脳症の発生との関係は解明されていない。*UGT1A1* の変異は遺伝性非抱合型高ビリルビン血症を発症させる。この中には重症の Criger-Najjar 症候群 1 型、中等症の Criger-Najjar 症候群 2 型、軽症の Gilbert 症候群を引き起こすが、Gilbert 症候群に多くみられる *UGT1A1*\*6 以外の遺伝子多型や変異が新生児期の高ビリルビン血症を増悪させている可能性もあり、新生児期の高ビリルビン血症の分子遺伝学的背景を解明することは、早産児ビリルビン脳症の予防の観点から必要である。

2) ヒト化 *UGT1A* マウスを用い、ビリルビン脳症を予防するための方策を検討する。*UGT1A1* の変異が高ビリルビン血症に及ぼす影響を検討する。新生児高ビリルビン血症はヒトとサルの一部でしかみられない現象で、これまでの新生児高ビリルビン血症の研究はモデル動物がないため、十分な検討ができていなかった。分担研究者はカリフォルニア大学サンディエゴ校

(UCSD) の Tukey 教授との共同研究でヒト化 *UGT1A* マウスの解析や作成を行ってきた。ヒト化 *UGT1A* マウスを用いて早産児ビリルビン脳症のモデルを作成し、発生メカニズムとその予防法を検討する。

### B. 研究方法

1) 重症の新生児黄疸例の *UGT1A1* の変異の検索：

日本国内より診断依頼のある、新生児高ビリルビン血症、新生児遷延性黄疸（母乳性黄疸）の *UGT1A1* の遺伝子の変化の検討を行う。新たに発見された遺伝子変異においては培養細胞を用いた発現実験系で COS7 細胞に変異をもつ *UGT1A1* の cDNA を構築した発現ベクターを強制発現させ酵素活性への影響を検討する。

2) ヒト化 *UGT1A* マウスを用いてビリルビン脳症の発生と病理学的検討：ヒト化 *UGT1A* マウスは生後よりヒトと同じく新生児高ビリルビン血症をきたす。生後 14 日目に血清ビリルビン値がピークとなりその後高ビリルビン血症は消失する。この経過で約 10% のマウスがビリルビン脳症（核黄疸）をきたす。ビリルビン脳症を起こしたマウスと起こさなかったマウスとの組織学的な検討を行い、ビリルビン脳症の発生メカニズムを検討する。また、母乳は高ビリルビン血症を遷延させることが知られており、人工乳や母乳などの栄養についても検討しビリルビン脳症を予防するための研究モデルを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究については、滋賀医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集する際に個人情報について匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

### C. 研究結果

1) 解析の依頼のあった高ビリルビン血症症例 9 例 *UGT1A1* の遺伝子変異の検索にて *UGT1A1* に変異アレルを同定した。多くの症例で *UGT1A1*\*6 が検出され本遺伝子多型が高ビリルビン血症の増悪に関わることを確認できた。また、過去に

発見された遺伝子変異で発現実験を用いた酵素活性の変化を検討されていない *UGT1A1* の遺伝子変異について、*UGT1A* の遺伝子多型が代謝に及ぼす影響を明らかにした。<sup>1)</sup>

2) ヒト化 *UGT1A* マウスを用いた研究では、研究分担者が UUCSD で作成した肝臓選択的に *UGT1A1* を発現させたマウスを作成した。このモデルマウスがヒト肝臓の薬物代謝のモデルとしての有用性を検証するために、薬物代謝における影響を確認した。

#### D. 考察

新生児期に重症黄疸をきたす例には、*UGT1A1* の変異が存在することが明らかになるが、今後これらの新規変異が *UGT1A1* の活性を低下させ、病態に本当に関わることを発現実験など用いての確認を今後行っていく。

ヒト化 *UGT1A* マウスはヒトのモデルとして有用であり、新生児高ビリルビン血症の研究だけでなく薬物代謝の研究においても有用であった。

#### E. 結論

新生児期の重症黄疸の原因として *UGT1A1* の遺伝子多型および変異が重要であることを確認した。ヒト化 *UGT1A* マウスの研究は続け、新生児ビリルビン脳症予防のための基礎的情報を得てゆくことは大切である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tagawa K, Maruo Y, Mimura Y, Ikushiro S. Effects of common genetic variants of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase subfamilies on irinotecan glucuronidation. *Toxicol Mech Methods*. 2023;33(3):197-205.

2) Mennillo E, Yang X, Weber AA, Maruo Y, Verreault M, Barbier O, Chen S, Tukey RH. Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 and Protection against Irinotecan-Induced Toxicity in a Novel UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Tissue-Specific Humanized Mouse Model. *Drug Metab Dispos* 2022;50(1):33-42.

3) Sato A, Kojima F, Hayashi T, Arichi S, Maruo Y, Ishibashi H, Eto K. The KCNQ channel inhibitor XE991 suppresses nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in rat intracardiac ganglion neurons. *Pharmacol Rep*. 2022; 74(4): 745-751.

4) Matsukawa Y, Sakamoto K, Ikeda Y, Taga T, Kosaki K, Maruo Y. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: a patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in *SLC7A7*. *Int J Hematol*. 2022; 116(4): 635-638.

5) Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Tsuji S, Murakami T, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Changes in fetal growth restriction and retinopathy of prematurity during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2022; 17(3): e0265147.

6) Hibino E, Ichiyama Y, Tsukamura A, Senju Y, Morimune T, Ohji M, Maruo Y, Nishimura M, Mori M. Bex1 is essential for ciliogenesis and harbours biomolecular condensate-forming capacity. *BMC Biol*. 2022; 20(1): 42.

7) Ohta M, Koshida S, Jimbo I, Oda M, Inoue R, Tsukahara T, Terahara M, Yanagi T, Nakahara S, Shibata M, Tsutsui H, Yoshida D, Furukawa O, Maruo Y. Chronological changes of serum exosome in preterm infants: A prospective study. *Pediatr Int*. 2022; 64(1): e14933.

8) Ohta M, Koshida S, Jimbo I, Oda M, Inoue R, Tsukahara T, Terahara M, Nakamura Y, Maruo Y. Highest concentration of breast-milk-derived exosomes in colostrum. *Pediatr Int*. 2022; 64(1): e15346.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし