

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
令和5年度 分担研究報告書

早産児ビリルビン脳症の遺伝学的リスク因子に関する研究

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する。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する。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までの基礎的情報を抽出してゆく。

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 U

*GT1A1* 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言実験系で 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つ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、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行し、必要に応じて各施設でも倫理委員会の承認を得た後に施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報については匿名化を行い、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) この一年の研究期間に解析の依頼のあった高ビリルビン血症症例 5 例の *UGT1A1* 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、遺伝子変異  
**UGT1A1** の遺伝子多型が代謝に及ぼす影響を明ら  
かにした。また、**UGT1A1** を含む UDP-グルクロン  
酸転移酵素 (**UGT1As**) の遺伝子変異・多型がビリ  
ルビンだけでなくさまざま薬物代謝に及ぼす影響  
を培養細胞を用いた発現実験で明らかにした。  
**UGT1As** の遺伝子変異・多型が抗 HIV 治療薬の  
**dolutegravir** の抱合活性を下げるこを明らかにした。  
現在結果について投稿準備中である。  
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もつて、ヒトの  
肝臓での薬物代謝のモデルとしてこのマウスを持  
ち、肝臓での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  
認を今後行ってゆく。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。さらに **UGT1A1** の多型が早産低出生  
体重児のビリルビンの推移に及ぼす影響を明ら  
かにすることが次の課題である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tanioka A, Matsukawa Y, Sakamoto K, Matsuda Y, Moritani S, Maruo Y. Challenges in the management of Turner syndrome with Y chromosome material: a case report of prophylactic gonadectomy revealing dysgerminoma. Int Cancer Conf J. 2024;13(2):108-110.
- 2) Oshima M, Matsukawa Y, Ikeda Y, Sakamoto K, Taga T, Maruo Y. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorated Asymptomatic Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease in a Patient With XIAP Deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2024;46(2):e191-e194.
- 3) Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Nishida A, Narusawa H, Ohtsu Y, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y,

Fukami M, Ogata T, Kagami M. (Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. Eur J Endocrinol. 2023;189(6):590-600.

- 4) Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Association between treatment for retinopathy of prematurity and blood monocyte counts. Jpn J Ophthalmol. 2023;67(4):382-386.
- 5) Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a risk factor in treatment for retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023;261(4):951-957.
- 6) 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. 学会発表

該当なし

#### 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