



Gly71Arg mutation of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene is associated with neonatal hyperbilirubinemia in the Japanese population

Yamamoto, Akiyo

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-03-31

(Date of Publication)

2013-04-23

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2740

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002740>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 92 】

氏 名 ・(本 籍) 山本 明代 (奈良県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1487号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成15年3月31日

【 学位論文題目 】

Gly 71 Arg Mutation of the Bilirubin UDP-
Glucuronosyltransferase 1A1 Gene is Associated with
Neonatal Hyperbilirubinemia in the Japanese Population
(日本人の新生児黄疸にはBilirubin UDP-Glucuronosyltransferase
1A1遺伝子のG71R変異が関与している。)

審 査 委 員

主 査 教 授 中村 肇

教 授 松尾 雅文

教 授 西尾 久英

抄録

出生後数日の日本人の新生児の血清ビリルビン濃度は、コーカシアンよりも明らかに高い。このことから新生児黄疸の機序にはなんらかの遺伝的な因子が関与していると考えられる。最近, bilibubin UDP-glucuronosyltransferase 1 遺伝子 (UGT1A1) の promotor region にある TATA box の変異が新生児黄疸に関与しているという報告がでた。このことから, UGT1A1 遺伝子上の codon71 でグリシンがアルギニンに変わる変異 (G71R) が, 新生児黄疸の機序に関係しているのではないかと考えた。この研究では, われわれは 72 人の日本人新生児を対象として G71R の変異の分布をみた。72 人のうち 23 人が高ビリルビン血症の群, 49 人が正常ビリルビン群である。高ビリルビン血症の群 23 例では, 15 人が G71R 変異をもっていた (3 人が homo で 12 人が hetero である)。正常ビリルビン群 49 人のうち, 16 人が G71R 変異をもっていた (1 人が homo で 15 人が hetero)。高ビリルビン血症の群では, 正常ビリルビン群よりも G71R 変異の頻度が明らかに多かった。このことから, 日本人の新生児黄疸の機序には G71R 変異が関与していると考えられた。

はじめに

日本人の新生児ではコーカシアンよりも出生後数日のビリルビンの値が, 高いことが知られており, 日本人の新生児黄疸の機序には何らかの遺伝的, 環境的なリスクファクターの存在が考えられていた。体質性黄疸のひとつである Gilbert 症候群では, UGT1A1 遺伝子の promotor region にある TATA box の変異が関与しており, 新生児黄疸の機序にこの変異が関与するという報告がある。Bancroft らは, この TATA box の変異があるものでは出生後 2 日の黄疸指数が高いということを報告した。この報告からわれわれは UGT1A1 遺伝子の coding region に新生児黄疸のリスクファクターがあるのではないかと考えた。当大学の和久らの研究により日本人では高ビリルビン血症がこの TATA box の変異とは関係がないことはすでに証明されている。

日本人の Gilbert 症候群でもっとも多い変異がヌクレオチド 211 番目の G が A に変わっているミスセンス変異でありこのことによってアミノ酸は codon71 にてグリシンがアルギニンに変化する (G71R)。日本人で, この G71R の変異が新生児高ビリルビン血症に寄与しているのかを調べるために高ビリルビン血症

の群と, 正常ビリルビン群の両群を対象として G71R 変異の有無を遺伝子解析した。

考察

われわれは今回の研究にて, 日本人の新生児で高ビリルビン血症の群では正常ビリルビン群よりも, UGT1A1 遺伝子の G71R 変異が頻度があきらかに高いということを示した。このことは, 小岩井らの実験研究にも合致する。彼等は G71R 変異をもつベクターを transfection された COS cell では, ビリルビン抱合酵素能は正常よりも 14% 以下であったと報告している。つまり, G71R 変異をもつものではビリルビン抱合酵素能が低くなり, そのために高ビリルビン血症を来しやすいと考えられる。

日本人である Akaba ら, Maruo らは G71R 変異をもつ新生児では, 変異をもたない児よりも (新生児黄疸の治療として) 光線療法をうけている児の頻度が多いという結果をだしており, われわれの結果と合致している。このことから日本人において G71R 変異をもっているということは, 新生児黄疸発症のひとつの遺伝的なリスクファクターのひとつになるといえるだろう。加えて, G71R 変異は日本人の Gilbert 症候群でよくみられることから, G71R 変異をもち高ビリルビン血症をきたした新生児は, Gilbert 症候群の infantile phenotype となるかもしれない。

コーカシアンでは G71R 変異は非常にまれであると報告されており, G71R 変異をもったコーカシアンの新生児が高ビリルビン血症をきたすかどうかは不明である。コーカシアンの新生児よりも日本人の新生児のビリルビン値が高いのは, 日本人で G71R 変異の頻度が高いということがひとつには関係しているのかもしれない。

結論としては, 日本人では UGT1A1 遺伝子で G71R 変異をもつということが新生児黄疸の機序に寄与していることがわかった。しかし, 高ビリルビン血症の新生児の 30% 以上が G71R 変異をもたなかったことは頭にとめておく必要がある。このことより, 新生児黄疸の機序には G71R 変異以外の遺伝的, 環境的因子がはたらいている可能性があるということが示唆される。

今回は交換輸血まで必要になった症例, 核黄疸をきたした症例は含まれていない。このように重症の黄疸をきたすものでこの G71R の変異がみられるのか, 今後症例があれば検索してみたい。

山本 明代 氏の学位論文審査結果

平成15年2月14日

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第1491号	氏名	山本明代
論文題目	Gly 71 Arg Mutation of the Bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Gene is Associated with Neonatal Hyperbilirubinemia in the Japanese Population (日本人の新生児黄疸には Bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 遺伝子の G71R 変異が関与している。)		
審査委員	主 査 中 村 肇 副 査 松 尾 雅 文 副 査 西 尾 久 英		
審査終了日	平成15年2月24日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

出生後数日の日本人の新生児の血清ビリルビン濃度は、コーカシアンよりも明らかに高いことから新生児黄疸の機序にはなんらかの遺伝的な因子が関与していると考えられる。

申請者は, bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 遺伝子 (UGT1A1) の promotor region にある TATA box の変異が新生児黄疸に関与しているという報告がみられたこと, 体質性黄疸のひとつである Gilbert 症候群で, 日本人にもっとも多い変異がヌクレオチド 211 番目の G が A に変わっているミスセンス変異で, アミノ酸としては codon71 にてグリシンがアルギニンに変化していることが (G71R), 新生児黄疸の機序に関係しているのではないかという仮説を立て, 研究を行った。

この研究では, 日本人新生児 72 人を対象として遺伝子解析を行い, G71R の変異の分布をみた。72 人のうち, 23 人が高ビリルビン血症の群, 49 人が正常ビリルビン群である。高ビリルビン血症の群 23 例では, 15 人が G71R 変異をもっていた (3 人が homo で, 12 人が hetero)。正常ビリルビン群 49 人のうち, 16 人が G71R 変異をもっていた (1 人が homo で 15 人が hetero)。高ビリルビン血症の群では, 正常ビリルビン群よりも G71R 変異の頻度が明らかに高く, 日本人の新生児黄疸の機序には G71R 変異が関与していると考えられた。

本研究は, 日本人の新生児高ビリルビン血症の原因として, UGT1A1 遺伝子で G71R 変異をもつということが関与しているか否かについて, 高ビリルビン血症の群と正常ビリルビン群の両群間で G71R 変異の頻度について分析した。

その結果, 白人の新生児よりも日本人の新生児の方がビリルビン値が高いのは, 日本人で G71R 変異の頻度が高いという重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって, 本研究者は, 博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。