

令和 元年 6 月 12 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10088

研究課題名(和文) 早産児臨床的核黄疸において遺伝素因は危険因子となるか？

研究課題名(英文) Is genetics a risk factor for clinical kernicterus in preterm infants?

研究代表者

柳 貴英 (YANAGI, TAKAHIDE)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：70418755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：早産児遷延性黄疸、および早産児臨床的核黄疸症例について、後方視的にビリルビングルクロン酸転移酵素(UGT1A1)遺伝子の解析を行った。その結果、同遺伝子の多型であるUGT1A1*6の頻度が、コントロール群および一般日本人の頻度に比べて有意に高いことが明らかになった。UGT1A1*6は、これらの強力な危険因子であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、ビリルビングルクロン酸転移酵素(UGT1A1)遺伝子の多型(UGT1A1*6)が、早産児における遷延性黄疸、および早産児における臨床的核黄疸の、強力な危険因子であることが明らかとなった。現在、早産児の黄疸管理法は確立していないが、今後、臨床的核黄疸を予防するために、これらの危険因子を軸に早産児の黄疸管理を構築していくことが急務である。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we found that a polymorphism of Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1) gene is a strong risk factor for prolonged hyperbilirubinemia and clinical kernicterus in Japanese preterm infants. These findings might be very important keys to prevention of bilirubin brain damage in preterm infants in future.

研究分野：新生児学

キーワード：UGT1A1 臨床的核黄疸 早産児 慢性ビリルビン脳症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、肝臓でビリルビンを解毒するビリルビンUDP グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) の遺伝子多型である *UGT1A1*6* が、正常産児における新生児黄疸や母乳性黄疸の危険因子であることを明らかにしてきた (Maruo Y, Yanagi T, et al. J Pediatr. 2014)。

一方、核黄疸は新生児期の黄疸が原因で生じる脳障害で重度の脳性麻痺をきたす疾患であるが、治療法の進歩普及により成熟児の核黄疸は希有な疾患となり、解決済みの問題と考えられてきた。しかし近年、早産児の救命率向上に伴い、典型的な急性期症状を伴わないにもかかわらず後年アテトーゼ型の脳性麻痺を呈し、核磁気共鳴画像 (MRI) や聴性脳幹反応 (ABR) の異常所見によって核黄疸と診断される報告例が増えてきた (荒井洋・厚生労働省精神・神経研究委託費重症心身障害児 (者) の病因・病態解明・治療・療育、および施設の在り方に関する研究、2006)。このように正常産児の古典的核黄疸とは全く異なる経過をとる早産児の核黄疸 (ここでは早産児臨床的核黄疸と呼ぶ) は小児科医師の間でも認識が広まっておらず、未診断のものも多いと考えられる。研究分担者の森岡は、わが国で少なくとも年間 8 ~ 9 例の早産児核黄疸が発生していると報告しており (Morioka I, et al. Pediatr Int. 2015)、その数は決して少なくない。今後新生児医療の大きな問題となっていくものと考えられる。これらの症例は現存の新生児ビリルビン治療基準を逸脱することなく急性期を経過するものも多く、従来の治療指針では管理困難であり、新たな治療指針の策定が望まれている。

UGT1A1 の遺伝子多型が早産児において核黄疸発症の危険因子であるかどうかについては、これまで検討されたことはない。もし核黄疸の危険因子であれば、遺伝素因を考慮した全く新しい早産児の黄疸管理方法を作り、早産児の脳性麻痺発症を予防することができる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床的に核黄疸と診断された早産児における、ビリルビン UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) の遺伝子多型の頻度を調べ、核黄疸発症の危険因子となるかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究期間中に、3つの研究を行った。

(1) 本研究の基礎データとして、早産児における遷延性黄疸についてのケースコントロールスタディを施行した。すなわち、遷延性黄疸を呈した早産児 46 例およびコントロール 38 例について、*UGT1A1* 遺伝子解析を行い、*UGT1A1*6* の遺伝子頻度を比較した。

(2) 早産で出生した臨床的核黄疸症例について、後方視的ケーススタディを行った。すなわち森之宮病院にリハビリテーションのため通院中の、臨床的核黄疸として診断された早産児 20 症例について、*UGT1A1* の遺伝子解析を行い、臨床的核黄疸群における *UGT1A1* 遺伝子多型のアレル頻度を算定した。日本人一般集団におけるアレル頻度と比較することで、同遺伝子多型が核黄疸の危険因子であるかどうかを検討した。

(3) secondary data analysis として、上記研究 (2) のデータと、神戸大学 NICU に入院したコントロールデータ (核黄疸のなかった 76 例の早産児。別研究として終了済みのデータ) を用いて、ケースコントロールスタディを行った。

4. 研究成果

(1) 早産児遷延性黄疸症例群では、*UGT1A1*6* の遺伝子頻度が 0.641 であったのに対し、コントロール群では 0.092 と、6 倍以上の差が認められた ($P < 0.001$)。日本人一般集団における既報データ (0.16) と比較しても 4 倍の差があった。日本人早産児においては、*UGT1A1*6* が遷延性黄疸の危険因子であることが明らかになった (図 1)。

図1 **UGT1A1*6** は早産児遷延性黄疸の危険因子である

	UGT1A1*6遺伝子頻度	UGT1A1*28遺伝子頻度
遷延性黄疸群 (n = 46)	0.641*	0.010
コントロール群 (n = 38)	0.092	0.026
一般日本人における既報	0.151-0.16	0.121-0.15

* $\chi^2 = 52.6, p < 0.001$

Yanagi T, et al. J Pediatr 2017

(2) 臨床的核黄疸症例の 80.0%が UGT1A1*6 アレルを持つことが判明した。アレル頻度は 0.550 であり、日本人一般集団の既報データ (0.16) の 3 倍以上であった。

(3) コントロール群 (臨床的核黄疸のない早産児症例) でのアレル頻度は 0.197 であり、日本人一般集団の既報データ (0.16) と同等であった。ケース群と比較するとやはり 3 倍以上の差があり、有意であった ($P < 0.001$)。オッズ比は 4.24 (95% CI = 1.72 ~ 10.46) であった (図 2)。

図2 **UGT1A1*6** は早産児臨床的核黄疸の危険因子である

	UGT1A1*6遺伝子頻度	UGT1A1*28遺伝子頻度
臨床的核黄疸群 (n = 20)	0.550*	0.025**
コントロール群 (n = 76)	0.197	0.125
一般日本人における既報	0.151-0.16	0.121-0.15

* $\chi^2 = 19.9, p < 0.001, ** \chi^2 = 3.39, p < 0.05$

Unpublished data

(2) (3) より、日本においては UGT1A1*6 が早産児臨床的核黄疸の重要な危険因子であることが明らかとなった。(1) や、これまでの研究の成果から、UGT1A1*6 が早産児に遷延性黄疸を生じ、核黄疸につながっている可能性が示唆された。早産児における遷延性黄疸の管理方法はいまだ確立しておらず、これを管理することが早産児臨床的核黄疸を予防する鍵である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yanagi T, Nakahara S, Maruo Y. Bilirubin Uridine Diphosphate-glucuronosyltransferase Polymorphism as a Risk factor for Prolonged Hyperbilirubinemia in Japanese Preterm Infants. Journal of Pediatrics. 査読あり. Vol 190, 2017. P159-62. (DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.014. Epub 2017 Sep 6.)

〔学会発表〕(計 3 件)

柳貴英、早産児における遷延性黄疸の遺伝的バックグラウンド、日本新生児成育医学会学術集会、2017

Takahide Yanagi, The impact of genetics on kernicterus in preterm infants. Pediatric Academic Society Meeting 2018 (Toronto), 2018

Takahide Yanagi, Chronic Bilirubin Encephalopathy in Preterm Infants: Diagnosis and Prevention, Prevention Strategy in Japan, Pediatric Academic Society Meeting 2019 (Baltimore), 2019 (招待シンポジスト)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：荒井 洋

ローマ字氏名：ARAI hiroshi

所属研究機関名：社会医療法人大道会（神経リハビリテーション研究部）

部局名：神経リハビリテーション研究部

職名：研究員

研究者番号（8桁）：50501194

研究分担者氏名：丸尾 良浩

ローマ字氏名：MARUO yoshihiro

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：80314160

研究分担者氏名：森岡 一郎

ローマ字氏名：MORIOKA ichiro

所属研究機関名：神戸大学

部局名：医学系研究科

職名：非常勤講師

研究者番号（8桁）：80437467

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。