

平成21年 6月 3日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591248
 研究課題名 (和文) 遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の遺伝的背景の解明と
 診断基準の作成
 研究課題名 (英文) Analysis of genetic basis of hereditary unconjugated
 hyperbilirubinemias and diagnostic criteria
 研究代表者
 丸尾 良浩 (MARUO YOSHIHIRO)
 滋賀医科大学・医学部・講師
 研究者番号：80314160

研究成果の概要：遺伝性非抱合型高ビリルビン血症 (Crigler-Najjar 症候群、Gilbert 症候群および母乳性黄疸) 100例のビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子 (UGT1A1) の解析を行なった。遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の分子遺伝学的診断基準の作成を提言するのに必要なデータの蓄積ができた。現在、論文を作成し投稿準備中である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児消化器

1. 研究開始当初の背景

遺伝性非抱合型高ビリルビン血症 (Crigler-Najjar 症候群、Gilbert 症候群) はビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) の変異により起る。Gilbert 症候群は人口の 5-6%にみられる。UGT1A1 は、ビリルビン代謝だけでなく、様々な薬剤の代謝を行ない、UGT1A1 の変異は薬剤の副作用の発現実験にも影響を及ぼす。

2. 研究の目的

遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の分子遺伝学的診断法の確立と、分子遺伝学的診断基準の確立を行なう。

3. 研究の方法

150例の遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の患者よりインフォームドコンセントを行なった上、ゲノム DNA より PCR 法で UGT1A1 を増幅し変異の同定を行なう。新規変異については、培養細胞を用いた発現実験にて活性を測定する。得られたデータより診断基準の作成を行なう。

4. 研究成果

2年間で約 150 例の解析を行ない、日本人における Crigler-Najjar 症候群と Gilbert 症候群の変異の診断を行なった。インド人の症例における解析で発見した新規変異 (p. L131P) について、発現実験を行ない、酵素の活性が失われる

ことを突き止めた。

UGT1A9 の遺伝子多型が薬剤代謝に及ぼす影響を発見した。

UGT1A1 の解析技術を基に先天性甲状腺機能低下症における DUOX2 の解析を行ない、一過性甲状腺機能低下症の原因を解明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

1. Shiota M, Asada J, Nishida H, Kumakura A, Yoshioka T, Hata A, Watanabe K, Maruo Y, et al. Hereditary spherocytosis in 3 children coexisting with UDP-glucuronyl transferase 1A1 deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 31:121-3,2009. (査読あり)
2. Yoshihiro Maruo, Ishwar Chander Verma, Katsuyuki Matsui, et al. Conformational Change of UGT1A1 by a Novel Missense Mutation (p.L131P) Causing Crigler-Najjar Syndrome Type I. J Pediatr Gastroenterol nutr 46:308-311, 2008.(査読あり)
3. Yoshihiro Maruo, Hiroko Takahashi, Ikumi Soeda, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 (DUOX2) gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. J Clin Endocrinol Metab. 93: 4261-4267, 2008. (査読あり)
4. Hiroko Takahashi, Yoshihiro Maruo, Asami Mori, et al. Effect of D256N and Y483D on propofol glucuronidation by human UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A9). Basic Clin Pharmacol Toxicol 103:394-398, 2008. (査読あり)
5. Sugita K, Maruo Y, Kurosawa H, Tsuchioka A, Fujiwara T, Mori A, Ideguchi H, eguchi M. Severe hyperbilirubinemia in a

10-year-old girl with a combined disorder of hereditary spherocytosis and Gilbert syndrome. Pediatr Int 49:540-2, 2007 (査読あり)

6. 丸尾良浩. 消化器疾患 体質性黄疸. 小児内科 40:638-643,2008. (査読なし)
7. 丸尾良浩. 体質性黄疸の病態と遺伝子異常(特集). 小児科診療 70:930-935, 2007. (査読なし)
8. 丸尾良浩. 遺伝性非抱合型高ビリルビン血症(特集). 周産期医学(0386-9881)37 巻 10 号 Page1323-1327, 2007. (査読なし)
9. 柳貴英, 丸尾良浩, 楠田聡. 産科における新生児管理(特集). 周産期医学(0386-9881)37 巻 10 号 Page1275-1280, 2007. (査読なし)

[学会発表] (計 6 件)

1. Yoshihiro Maruo. Differential diagnosis of Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II based on genotypes of UGT1A1. The 12th International Glucuronidation and UGT Workshop. 2008.7.25. (Quebec City, Canada)
2. Mori A, Maruo Y, Iwai M, et al. UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. The 12th International Glucuronidation and UGT Workshop. 2008.7.26. (Quebec City, Canada)
3. Matsui K, Maruo Y, Sato H, Takeuchi Y. Combined effect of regulatory polymorphisms of Gilbert syndrome on transcription of UGT1A1. The 12th International Glucuronidation and UGT Workshop. 2008.7.26. (Quebec City, Canada)
4. Ota Y, Takahashi H, Maruo Y, et al. Effect of D256N and Y486D on propofol glucuronidation by human UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A9). The 12th International

Glucuronidation and UGT Workshop.

2008.7.26. (Quebec City, Canada)

5. 丸尾良浩, 高橋浩子, 森麻美, 等. 母乳性黄疸の遺伝的背景の解明 106 例の解析. 第 111 回日本小児科学会学術集会、2008 年 4 月 25 日～27 日、東京
6. 丸尾良浩, 三村由卯, 太田依子, 等. 発現実験を用いたプレグナンジオールのビリルビUDP-グルクロン酸転移酵素阻害の検討. 第111回日本小児科学会学術集会、2008年4月25日～27日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸尾 良浩 (MARUO YOSHIHIRO)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：80314160

(2) 研究分担者

佐藤 浩 (SATO HIROSHI)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90090430

(3) 連携研究者