

平成30年 5月31日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19599

研究課題名(和文) 新生児高ビリルビン血症の病態解明

研究課題名(英文) Pathomechanism of neonatal hyperbilirubinemia: the relationship between genetics and nutrition

研究代表者

佐藤 裕子(早川裕子)(Sato, Hiroko)

山形大学・医学部・その他

研究者番号：10594301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：日本人は新生児期に高ビリルビン血症(高ビ血症)となり易く、重篤になると核黄疸を来し致死的となる。しかし高ビ血症の明確な原因は未だ不明である。我々はビリルビンの抱合酵素をコードするUGT1A1遺伝子Gly71Arg多型が日本人の高ビ血症に深く関連し、同多型が母乳不足下で初めて危険因子になることを報告した。さらに肝臓にビリルビンを取り込む有機アニオントランスポーター(OATP)の遺伝子多型と体重減少、高ビ血症の關係に着目し統計解析をした結果、OATP遺伝子多型も体重減少率が10%以上の場合に初めて高ビ血症の危険因子となることを報告し、栄養状態の改善で高ビ血症を予防できる可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Neonates have physiologically increased bilirubin production and immature bilirubin metabolism. We previously reported that UGT1A1 211G>A genotype becomes a risk factor under conditions of inadequate feeding. We extended the study to the association of solute-carrier organic anion transporters (SLCOs) polymorphisms with neonatal hyperbilirubinemia. We enrolled infants who were exclusively breastfeeding and classified them into two groups based on the degree of maximal body weight loss. Statistical analysis revealed that maximal body weight loss is the only independent risk factor for the development of neonatal hyperbilirubinemia. UGT1A1, SLC01B1 and SLC01B3 polymorphisms become risk factors in neonates showing 10% or greater body weight loss during the neonatal period. Inadequate feeding may increase the bilirubin burden and cause apparent hyperbilirubinemia in neonates, who have a polymorphic change in the genes involved in the transport and/or metabolism of bilirubin.

研究分野：小児科学

キーワード：高ビリルビン血症 UGT1A1 OATP 母乳栄養 糖水補給

1. 研究開始当初の背景

新生児期には胎盤を介した母体によるビリルビン処理の途絶や髄外造血の停止、肝臓でのビリルビン代謝の未熟性、腸肝循環の亢進によるビリルビン排泄の低下等がみられ、生理的に高ビリルビン血症(以下:高ビ血症)を来し易い。治療を要する高ビ血症は日本人を含めた東アジア人で頻度が高く、重篤になると核黄疸を来し致命的となる。高ビ血症の明確な原因は未だ不明であり、治療を要する高ビ血症を来さず児は多い。

我々は現在までにビリルビンの抱合酵素であるビリルビンUDPグルクロン酸トランスフェラーゼ(B-UGT)のUGT1A1遺伝子 Gly71Arg多型が日本人に頻度が高く、高ビ血症に深く関連していると報告した。さらに母乳栄養児におけるGly71Arg多型と母乳不足(体重減少率)、高ビ血症の関連に着目し検討したところ、Gly71Arg多型は母乳不足の状況下で初めて高ビ血症の危険因子になることが判明し、多型を保有する児でも栄養状態を改善することで治療を要する高ビ血症を回避できる可能性を明らかにした。しかしこれらが新生児高ビ血症の原因すべてを説明できるわけではない。

2. 研究の目的

日本人で頻度の高い治療を要する高ビ血症の原因を究明し、予防法を確立する。

ビリルビンを肝臓内に取り込む輸送タンパクである有機アニオントランスポーター(OATP)の遺伝子多型と高ビ血症の関係を解析し、日本人における高ビ血症への関与を明らかにする。

3. 研究の方法

満期産母乳栄養児401名におけるOATP遺伝子群の4つの一塩基多型をリアルタイムPCR法で解析した。

UGT1A1遺伝子 Gly71Arg多型については前回の研究で全例解析済みである。また出生体重、体重減少率、経皮ビリルビン値の推移等を含めた出生後の特徴についてもデータが得られている。これらGly71Arg多型と臨床データにOATP遺伝子多型を加え、母乳栄養児における高ビ血症の関連について統計解析を施行した。

解析したOATP多型は以下の4種である。

- 1: *SLC01B1* 388A>G: N130D (rs 2306283) : c_1901697_20
- 2: *SLC01B1* 521T>C :V174A (rs 4149056) : c_30633906_10
- 3: *SLC01B3* 699G>A : M233I (rs 7311358): c_25765587_40
- 4: *SLC02B1* 1457C>T: S486F (rs 2306168): c_16193013_20

遺伝子解析については当院倫理委員会の承認を得、対象となる児の保護者より書面で同意を得た。

4. 研究成果

合計401人の満期産新生児で検討を行った。401人を体重減少別に2群に分け、A群は体重減少率が10%未満、B群は体重減少率が10%以上の群とした。

全体では14%にあたる56人の新生児が高ビ血症を呈し、光線療法を必要とした。B群では有意に経皮ビリルビンの頂値が高く、高ビ血症の発症率も高かった。また帝王切開分娩率が高く、在胎週数は短かった。

多変量回帰分析を行うと、最大体重減少率のみが調整オッズ比1.25 (95%信頼区間1.11-1.41)と高ビ血症の独立した危険因子であった(table 1)。

(Table 1)

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P
Sex		
Female	Referent	
Male	1.25 (0.68-2.31)	0.471
GA (wk)	0.80 (0.59-1.08)	0.137
Cesarean delivery		
No	Referent	
Yes	0.26 (0.10-0.73)	0.010
BW at birth	1.00 (0.998-1.001)	0.296
Maximal BW* loss	1.25 (1.11-1.41)	<0.001
<i>UGT1A1</i> 211G>A		
G/G	Referent	
G/A	1.67 (0.89-3.13)	0.109
A/A	1.29 (0.14-11.74)	0.824
<i>UGT1A1</i> promoter		
(TA) ₆ /(TA) ₆	Referent	
(TA) ₆ /(TA) ₇	1.52 (0.87-2.66)	0.142
(TA) ₇ /(TA) ₇	1.55 (0.86-2.81)	0.147
<i>SLCO 1B1</i> 388 A>G		
A/A	Referent	
A/G	1.54 (0.76-3.15)	0.231
G/G	1.27 (0.51-3.12)	0.611
<i>SLCO 1B1</i> 521 T>C		
T/T	Referent	
T/C	1.45 (0.82-2.57)	0.205
C/C	1.23 (0.64-2.39)	0.535
<i>SLCO 1B3</i> 699 G>A		
G/G	Referent	
G/A	2.36 (0.98-5.69)	0.056
A/A	1.39 (0.68-2.85)	0.362
<i>SLCO 2B1</i> 1457C>T		
C/C	Referent	
C/T	1.48 (0.82-2.68)	0.193
T/T	2.03 (0.97-4.22)	0.059

*BW=Body weight

帝王切開分娩については調整オッズ比が有意に低く、むしろ高ビ血症を軽減させる因子であった。

A, B群における遺伝子多型別の高ビ血症に対するオッズ比を解析したところ、A群では遺伝子型による影響は確認されなかったが、B群では*SLCO2B1* 1457 C>T以外のすべての遺伝子変異のヘテロ接合体群において、オッズ比の有意な上昇が確認された(Table 2)。(Table 2)

Genotype	Adjusted OR (95% CI)*			
	Group A	P	Group B	P
<i>UGT1A1</i> 211G>A				
G/G	Referent		Referent	
G/A	1.14 (0.52-2.52)	0.741	4.85 (1.34-17.51)	0.016
A/A	2.91 (0.26-32.58)	0.386	-	-
<i>UGT1A1</i> gene promoter				
(TA) ₆ /(TA) ₆	Referent		Referent	
(TA) ₆ /(TA) ₇	1.22 (0.61-2.46)	0.576	3.39 (1.05-10.93)	0.041
(TA) ₇ /(TA) ₇	1.33 (0.63-2.77)	0.454	2.90 (0.88-9.61)	0.081
<i>SLCO1B1</i> 388 A>G				
A/A	Referent		Referent	
A/G	1.12 (0.46-2.74)	0.807	8.8 (1.38-56.06)	0.021
G/G	1.16 (0.34-3.92)	0.814	1.03 (0.08-13.69)	0.981
<i>SLCO1B1</i> 521 T>C				
T/T	Referent		Referent	
T/C	1.14 (0.56-2.33)	0.726	3.68 (1.06-12.72)	0.040
C/C	1.05 (0.48-2.33)	0.900	4.81 (0.79-29.29)	0.088
<i>SLCO1B3</i> 699 G>A				
G/G	Referent		Referent	
G/A	1.32 (0.41-4.28)	0.645	9.33 (1.02-85.25)	0.048
A/A	0.95 (0.38-2.40)	0.921	8.49 (1.05-68.73)	0.045
<i>SLCO2B1</i> 1457 C>T				
C/C	Referent		Referent	
C/T	1.33 (0.64-2.80)	0.447	2.60 (0.76-8.85)	0.128
T/T	1.48 (0.61-3.64)	0.387	2.68 (0.35-20.33)	0.340

* Adjusted for birth weight

以上の結果から、Gly71Arg多型、OATP多型は体重減少率が大い、つまり母乳不足の状況下で初めて危険因子になることが判明し、これら遺伝子多型を保有する児でも栄養状態を改善することで治療を要する高ビ血症を回避できる可能性が示された。

同研究は2015年にJournal of Human Geneticsに掲載された。さらに同年11月には第57回日本先天代謝異常学会、2016年5月には日本小児科学会学術集会で研究発表を行った。

また、2014年にAoshimaらは糖水補給が小腸のUGT1A1遺伝子の発現を促進すると報告している。近年、糖水補給がビリルビン値を有意に下げる可能性が報告されており(Fujiwara et al. Toxicol Appl Pharmacol.2015; 289(1): 124-132) それを踏まえ我々は母乳栄養児における出生後早期の糖水補給と高ビリル血症の関連について解析を行った。しかし今回の解析では糖水補給の有無による高ビリル血症の発症率に有意差は認めなかった。

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1件)

佐藤裕子,内田俊彦,早坂清(他7名),
Association of neonatal hyper-bilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLC0s polymorphisms.
Journal of Human Genetics,査読有,
2015年,60,35-40
doi:10.1038/jhg.2014.98

[学会発表](計2件)

佐藤裕子,豊田健太郎,早坂清(他7名),
母乳性黄疸の病態-母乳不足と遺伝子多型について-.第119回日本小児科学会総会,2016年

佐藤裕子,内田俊彦,早坂清(他7名)

Pathomechanism of neonatal jaundice : Adequate feeding may overcome the effect of genetic polymorphisms.第57回日本先天代謝異常学会,2015年

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 裕子 (SATO Hiroko)

山形大学医学部小児科学講座 医員

研究者番号: 10594301