

論文内容要旨

論文題目

母乳栄養児における新生児高ビリルビン血症の病態

: *UGT1A1*, *SLCO* 多型との関連について

指導 (紹介) 教授 : 三井 哲夫
氏 名 : 佐藤 裕子

【内容要旨】 (1, 200字以内)

背景: 新生児期には短い赤血球寿命, 髄外造血の停止等からビリルビンの産生が増加する. さらに胎盤を介したビリルビン処理の途絶やグルクロン酸抱合能の未熟性から生理的に高間接ビリルビン血症 (高ビ血症) を来し易い. 新生児高ビ血症の発症には民族差があり, 日本人を含む東南アジア人では発症頻度が高い. 1998年, 我々は *UGT1A1* の 211G>A 多型が新生児高ビ血症と関連があり, 日本人, 韓国人, 中国人において高頻度であることを報告した. 近年, 211G>A 多型が母乳栄養児における高ビ血症の危険因子として報告されているが, この多型のみでは説明が出来ない. また, 有機アニオン輸送体 (OATP) をコードする *SLCO* 遺伝子の多型の関与も報告されている. 一方, 母乳栄養児における高ビ血症に関しては母乳不足の関連が従来報告されている.

今回, 我々は母乳栄養児における高ビ血症の成因を明らかにするため, 危険因子として報告のある *UGT1A1* および *SLCOs* 多型, 母乳不足を反映する体重減少を含めた臨床要因と新生児高ビ血症との関係を解析した.

対象と方法: 2008年~2010年に山形県立中央病院において出生し, 保護者より遺伝子検索に同意が得られた満期産母乳栄養児 401例を対象とした. 性, 分娩様式, 在胎週数, 出生体重, 最大体重減少率, ビリルビン頂値, 治療を要する高ビ血症, *UGT1A1* 211G>A および (TA)₇ 多型, *SLCOs* 多型について解析した.

結果: 多変量ロジスティック回帰分析において最大体重減少率, 即ち母乳不足のみが新生児高ビ血症の独立した危険因子であり, 調整オッズ比は 1.25 (95% 信頼区間 1.11-1.41) であった. *UGT1A1*, *SLCO1B1* および *SLCO1B3* 多型は最大体重減少率が 10%以上となる場合に, 初めて新生児高ビ血症の危険因子として作用することが明らかとなった.

考察: 栄養不足下では腸肝循環が亢進し, また肝臓におけるグルクロン酸抱合能が低下し, *UGT1A1*, *SLCO1B1* および *SLCO1B3* 多型が高ビ血症誘発因子として作用すると推測される. OATP1B1/3 は主に直接ビリルビンの輸送に関わるが, 間接ビリルビンの取り込みにも関与するとの報告がある. 今回の結果は, 栄養不良下では *UGT1A1* 多型と同様に *SLCO1B1*, *SLCO1B3* 多型も高ビ血症の危険因子となり, OATP1B1/3 は間接ビリルビンの取り込みにも関与することが示唆された.

まとめ: 本研究は母乳性高ビリ血症の病態について, 初めて臨床要因を含めた諸因子を統合的に解析したものであり, 出生直後の生理的範囲を超える体重減少, つまり母乳不足が新生児高ビリ血症発症の最大の要因であり, 遺伝子多型は母乳不足があり初めて危険因子となることを明らかにした. 結果として, 哺乳が十分であれば, 高ビリ血症の発症を予防出来る可能性が示唆された.

平成 28 年 1 月 8 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 佐藤 裕子

論文題目： 母乳栄養児における新生児高ビリルビン血症の病態；*UGT1A1*、*SLCO* 多型との関連について

審査委員：主審査委員 永瀬 智

副審査委員 一瀬 白帝

副審査委員 三井 哲夫

審査終了日：平成 28 年 1 月 13 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

短い赤血球の寿命、髄外造血の停止などから、新生児期にはビリルビンの産生が増加する。さらに、胎盤を介したビリルビン処理の途絶やグルクロンサン抱合能の未熟性のため生理的高間接ビリルビン血症（高ビ血症）を生じやすい。これまで、*UGT1A1* 遺伝子多型が高ビ血症に関連し、東アジア人で高頻度に生じることが明らかになっている。さらに、有機アニオン輸送体をコードする *SLCO* 遺伝子多型も高ビ血症に関与することが報告されている。本研究では、満期産母乳栄養児 401 例を対象とし、対象を生後体重減少率 10%未満（生理的体重減少率の A 群）と体重減少率 10%以上（B 群）の 2 群にわけ、性、分娩様式、在胎週数、出生体重、最大体重減少率、ビリルビン頂値、治療を要する高ビ血症といった臨床的因子と *UGT1A1* 211G>A および (TA)₆多型、*SLCO*s 多型についての関連を検討した。

その結果、(1) *UGT1A1* については、B 群の *UGT1A1* c. 211G/A 多型、(TA)₆/(TA)₆（野生型）で、*SLCO*s では、B 群の *SLCO 1B3* c. 699 G/G（野生型）と *SLCO 2B1* c. 1457 T/T 多型でビリルビン頂値が有意に高かった、(2) 高ビ血症発症数の比較では、B 群の *UGT1A1* c. 211G/A 多型、(TA)₆/(TA)₆（野生型）で、*SLCO*s では、B 群の *SLCO 1B3* c. 699 G/G（野生型）で発症率が有意に高かった、ことを明らかにした。さらに、ロジスティック重回帰分析により新生児高ビ血症の危険因子を検討したところ、(3) 最大体重減少率が新生児高ビ血症の独立した危険因子であること（調整オッズ比 1.25）、(4) 帝王切開術による分娩が高ビ血症のリスクを低下させること、(5) 遺伝子多型の高ビ血症に対するオッズ比では、B 群においてのみ、*UGT1A1*、*SLCO 1B1*、*SLCO 1B3* 多型でオッズ比が有意に高いこと、を明らかにした。

以上の結果から、最大体重減少率が新生児高ビ血症の独立した危険因子であるが、体重減少率が 10%以上になる場合に初めて、*UGT1A1*、*SLCO 1B1* および *SLCO 1B3* 多型が危険因子として作用することを初めて明らかにし、遺伝的高リスク因子を有する児であっても、十分な栄養が得られている場合は新生児高ビ血症を回避する可能性があることと結論した。

審査委員会では、検討した遺伝子多型が直接体重減少に影響を与えている可能性を検討する必要があること、分娩様式と高ビ血症リスクについての推察に若干の修正が必要であること、今後の研究の展望を記載すること、といった指摘があった。しかし、完全母乳栄養という均一な集団に対して、新生児高ビ血症の発症に関して臨床要因と遺伝子多型を総合的に解析した研究で同様の手法の研究はこれまでに無く、学位に値する研究であると審査委員会では判定した。