

## Crigler-Najjar症候群の異常遺伝子の解析

その他（別言語等） の研究課題名	Gene analysis for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in patients with Crigler-Najjar Syndrome
研究代表者	佐藤 浩
発行年	1995-03
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/3723">http://hdl.handle.net/10422/3723</a>

---

# Crigler-Najjar 症候群の異常遺伝子の解析

---

課題番号 (05670465)

平成6年度科学研究費補助金 一般研究 (C)  
研究成果報告書

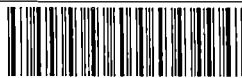
平成7年3月

研究代表者 佐藤 浩  
(滋賀医科大学助教授)

## はじめに

文部省科学研究費の援助をうけ、Crigler-Najjar 症候群 I 型、II 型患者のビリルビン UDP-グルクロニールトランスフェラーゼ遺伝子の解析から先天性黄疸の原因となっている突然変異を同定することができました。とくに Crigler-Najjar 症候群 II 型に関する遺伝子解析は世界で最初の報告でした。また我々が日本の患者から見いだした、Crigler-Najjar 症候群 I 型の変異は、この分野の研究者が遺伝子の構造から予想していた変異とは異なったもので、先天性黄疸の発症メカニズムを理解する上で大変貴重な症例でした。現在も先天性黄疸の遺伝子解析を続けています。いくつかの新しい事実がさらに解明され、われわれはビリルビン UDP-グルクロニールトランスフェラーゼ遺伝子異常によって引き起こされる先天性黄疸のメカニズムと遺伝様式についての統一的解釈を可能にする仮説を現在、提出しています。またこれらの研究は英国で開かれたグルクロン酸抱合の国際会議に招待され報告いたしました。研究費の御援助に心から感謝致します。

滋賀医科大学附属図書館



1994020664

研究課題	Crigler-Najjar 症候群の異常遺伝子の解析	
研究課題番号	0 5 6 7 0 4 6 5 (一般研究 C)	
研究代表者	佐藤 浩 (滋賀医科大学医学部助教授)	
研究経費	平成 5 年度	1、1 0 0 千円
	平成 6 年度	1、1 0 0 千円
	合 計	2、2 0 0 千円

## 研究発表

### 学会雑誌等

- (1) Aono, S., Yamada, Y., Keino, H., Sasaoka, Y., Nakagawa, T., Onish, S., Mimura, S., Koiwai, O. and Sato, H. : A new type of defect in the gene for bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type I. *Pediatr. Res.* 35, 629-632 (1994).
- (2) Aono, S., Yamada, Y., Keino, H., Hanada, N., Nakagawa, T., Sasaoka, Y., Yazawa, T., Sato, H. and Koiwai, O. : Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 197, 1239-1244 (1993).
- (3) Nagai, F., Satoh, H., Mori, S., Sato, H., Koiwai, O., Homma, H., and M. Matsui: Mapping of rat bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene (UGT\*1) to chromosome 9q35-q36. *Cytogenet. Cell Genet.* (in press).
- (4) 佐藤 浩、青野幸子、足立幸彦、小祝 修：ビリルビン代謝異常、現代化学（印刷中）
- (5) 小祝 修、青野幸子、佐藤 浩：先天性黄疸-Crigler-Najjar 症候群-の遺伝子解析、最新医学 49, 1040-1048 (1994)
- (6) 足立幸彦、佐藤 浩：肝におけるビリルビン代謝. *Neonatal Care* 7, 24-28 (1994)
- (7) 慶野宏臣、青野幸子、佐藤 浩：ビリルビンの細胞毒性. *Neonatal Care* 7, 41-45 (1994)
- (8) 足立幸彦、伊藤 正、佐藤 浩：ビリルビン、肝臓胆 29, 599-609 (1994)
- (9) 山本俊夫、佐藤 浩：体質性黄疸、消化器疾患-state of arts-（玉熊正悦・松尾 裕編集）369-372 (1993). 医歯薬出版
- (10) 佐藤 浩、青野幸子、小祝 修：遺伝性黄疸のモデル動物 (Gunn ラット) における遺伝子異常. *日本臨床* 51, 501-506 (1993)

### 口頭発表

- (1) 足立幸彦、佐藤 浩、南野達夫、上 俊法、山本俊夫、伊藤 正、村田尚美、宮脇正三、奥山佳史、宮 浩久、青木矩彦 Gilbert 症候群における bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (BUGT) 遺伝子 (UGT1) の異常 日本消化器病学会 (1995)
- (2) 青野幸子、山田裕一、慶野宏臣、南野達夫、足立幸彦、佐藤 浩、小祝修先天性黄疸-Gilbert-におけるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子解析 日本分子生物学会大会 (1994)

- (3) 青野幸子、慶野宏臣、佐藤 浩、小祝 修 Crigler-Najjar 症候群—Gunn ラットとの比較 日本疾患モデル学会 (1993)
- (4) 青野幸子、山田裕一、慶野宏臣、安田征達、笹岡佳子、中川恒夫、矢沢 武、佐藤 浩、小祝 修 Crigler-Najjar 症候群タイプ 2 におけるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子解析 日本生化学会大会 (1993)
- (5) 小祝 修、青野幸子、佐藤 浩 Crigler-Najjar 症候群におけるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子解析とその遺伝子治療 日本分子生物学会シンポジウム (1993)
- (6) 佐藤 浩、青野幸子、山田裕一、慶野宏臣、安田征達、笹岡佳子、中川恒夫、矢沢 武、小祝 修 Crigler-Najjar 症候群タイプ 1 におけるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子解析 日本分子生物学会大会 (1993)
- (7) H. Sato, S. Aono, Y. Sasaoka, K. Onishi and O. Koiwai A new class of genetic defect of Crigler-najjar syndrome type I detected in a Japanese patient. Glucuronidation Workshop, 招待講演 Pitlochery (1993)
- (8) S. Branchereau, N., Ferry, A. Myara, F. Trivin, H. Sato, O. Koiwai, O. Damos, and J.M. Heard Correction of the bilirubin glucuronidation effect in Gunn rats by retrovirus-mediated gene transfer into the liver. Glucuronidation Workshop, 招待講演 Pitlochery (1993)

## 出版物

- (1) 足立幸彦、佐藤 浩、小祝 修：体質性黄疸Crigler-Najjar 症候群. 臨床 DNA 診断法、金原出版 (印刷中)
- (2) H. Sato., S. Aono, O. Danos, J.M. Heard and O. Koiwai: Bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase: Genetic defect of the hyperbilirubinemic Gunn rat, a model of Crigler-Najjar syndrome type I. Regulation of Heme Protein Synthesis, 117-123 (Ed. Fujita H.) AlphaMed Press, Dayton, USA (1994).
- (3) 佐藤 浩 UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼ Toxicology Today -中毒学から生体防御の科学へ、 317-324、金芳堂 (1994)

## 研究成果

世界で3番目、日本では初めて、Crigler-Najjar 症候群 I 型患者ビリルビン UDP-グルクロニルトランスフェラーゼの遺伝子異常を決定し報告した。この遺伝子は一つの遺伝子から6つのトランスフェラーゼアイソザイムを転写、発現する。それぞれのトランスフェラーゼは五つのエキソンからなる転写ユニットからできており、5' 端側に基質特異性を決めている、それぞれのトランスフェラーゼに固有なエキソン1が一かたまりとなって並び、3' 端側に一組のみ、共通に使われるエキソン2-5が位置している。この遺伝子から転写されるトランスフェラーゼのうち2つがビリルビンを基質とすることが報告されている。このような遺伝子構造から、これまで Crigler-Najjar 症候群 I 型では酵素活性が完全に欠損するので、エキソン2-5の領域におきた突然変異が2つの酵素活性を同時に消失させることが予想されていた。実際にアメリカ合衆国での2つの報告では予想通りの領域に変異が存在した。しかしわれわれが日本の患者で見いだした変異はエキソン1に停止コドンがホモで存在していた。この変異の発見により、これまで2つと考えられていたヒトのビリルビン UDP-グルクロニルトランスフェラーゼのうち、1つのみがビリルビン代謝に重要であることが明らかになった。また日本の Crigler-Najjar 症候群 I 型の全患者、(三家系、4名)の遺伝子について変異を調べたところすべて同じ突然変異であった。さらに Crigler-Najjar 症候群 II 型患者にビリルビン UDP-グルクロニルトランスフェラーゼのミスセンス突然変異があり、遺伝子解析からもこの症候群が常染色体性劣性遺伝をすることも世界で最初に報告した。