

## 한국인 신생아 황달에서 UGT1A1 유전자의 1828G>A 단일염기다형성에 관한 연구

성애병원 소아과, 경희대학교 의과대학 약리학교실\*, 강원대학교 의과대학 약리학교실†

김자영 · 김미연 · 김지숙 · 김은령 · 윤서현\* · 이희제† · 정주호\*

### 1828G>A polymorphism of the UDP-glucuronosyltransferase gene (UGT1A1) for neonatal hyperbilirubinemia in Koreans

Ja Young Kim, M.D., Mi Yeoun Kim, M.D., Ji Sook Kim, M.D., Eun Ryoung Kim, M.D.  
Seo Hyun Yoon, M.S.\*, Hee Jae Lee, Ph.D.† and Joo Ho Chung, M.D.\*

Department of Pediatrics, Sung-Ae General Hospital, Seoul,  
Department of Pharmacology\*, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul,  
Department of Pharmacology†, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

**Purpose :** The incidence of neonatal hyperbilirubinemia is twice as high in East Asians as in Caucasians. However, its metabolic basis has not been clearly explained. The UDP-glucuronosyltransferase gene(UGT1A1) mutation was found to be a risk factor of neonatal hyperbilirubinemia. We studied whether neonatal hyperbilirubinemia is associated with the 1828G>A(rs 10929303) polymorphism of the UGT1A1 gene, which encodes for a key enzyme of bilirubin metabolism.

**Methods :** The genomic DNA was isolated from 80 Korean full term neonates who had greater than a 12 mg/dL level of serum bilirubin with no obvious cause, and the genomic DNA was also isolated from 164 Korean neonates of the control population. We studied a single nucleotide polymorphism (SNP) of 1828G>A in the untranslated region of the UGT1A1 gene by direct sequencing.

**Results :** Three of the 80 neonates with a serum bilirubin level above 12 mg/dL had homozygous mutations and 10 of the 80 neonates with a serum bilirubin level above 12 mg/dL had heterozygous mutations. Thirteen of the 164 neonates of the control group had homozygous mutations and 16 neonates of the control group had heterozygous mutations. The allele frequency of 1828G>A polymorphism of UGT1A1 in the hyperbilirubinemia group was 10.0 percent, which was not significantly different from the allele frequency of 12.8 percent in the control group.

**Conclusion :** In this study, the 1828G>A polymorphism of the UGT1A1 gene was detected in the Korean neonates with neonatal hyperbilirubinemia. Our results indicated that this SNP is not associated with the prevalence of hyperbilirubinemia in Koreans. (**Korean J Pediatr 2006;49:34-39**)

**Key Words :** UDP-glucuronosyltransferase gene(UGT1A1), Neonatal hyperbilirubinemia, Polymorphism

## 서 론

황달은 신생아에서 가장 흔히 볼 수 있는 증상이며 주로 간접 빌리루빈이 올라가고 대부분은 문제를 일으키지 않지만, 빌리루빈 수치가 높은 경우에는 중추신경계에 손상을 주는 핵황달을 일

으킬 수 있다<sup>1)</sup>. 빌리루빈 생성은 망상 내피세포에서 늪은 혈액 소로부터 heme oxygenase, biliverdin reductase 등의 효소에 의해 생성된다. 불포함인 간접 빌리루빈은 혈청 알부민과 결합되어 간으로 운반된 후에 간 세포내에서 Uridine diphosphate-glucuronosyl transferase(UDPGT)에 의해 포함되어 직접 빌리루빈으로 변환된 후에 담도를 거쳐 장으로 배설된다. 태아기의 빌리루빈 대사는 태반을 통해 간접 빌리루빈이 배설되고, 성인기에는 간에서 포함된 직접 빌리루빈이 담도계를 통해 위장관으로 배출된다. 신생아기는 태아기에서 성인기로 가는 과도기에 있어 여러 가지 원인에 의하여 고빌리루빈혈증이 발생한다. 신생아 황

접수 : 2005년 8월 9일, 승인 : 2005년 10월 6일

책임저자 : 김은령, 성애병원 소아과

Correspondence : Eun Ryoung Kim, M.D.

Tel : 02)840-7230 Fax : 02)832-8569

E-mail : eunicu@hotmail.com

달에 영향을 주는 인자로는 glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)결핍, 유전성구상적혈구증과 같은 적혈구 이상, 적혈구증가증, 신생아폐혈증, 모체당뇨, 자궁수축제, 탈수, 기아, 모유수유 등이 있다. 또한 인종과 지역에 따른 차이도 있어 한국, 일본, 중국을 비롯한 동양인에서 백인보다 발생 빈도가 높고, 그리스인에서 신생아 황달이 많이 발생한다고 하여 유전적인 요인도 관련되어 있을 것으로 생각되어 왔다<sup>2-10</sup>.

UGT1A1은 빌리루빈 대사의 주된 유전자로, 최근에는 UGT1A1 유전자의 변이와 질환과의 연관성에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 대표적으로 Crigler-Najjar 증후군과 Gilbert 증후군에서 UGT1A1 유전자의 여러 변이가 관여한다는 사실이 확인되었다<sup>11-14</sup>. 서양인에서는 UGT1A1 유전자의 promoter 부위에서의 TATA box 변이가 많은 반면, 동양인에서는 변이가 적었고<sup>15-17</sup> 타이완, 일본, 한국인에서는 UGT1A1 유전자의 exon 1의 핵산 211 위치에서 guanine에서 adenine으로 치환됨에 따라 아미노산의 종류가 바뀌는 변이(Gly71Arg)가 신생아 황달과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다<sup>18-25</sup>, 이외에도 T-3279G, T-3263G, Y486D 등의 다양한 변이와 UDPGT의 활성도와의 연관성에 관한 연구들이 이루어지고 있다<sup>11, 12, 20, 25-27</sup>. 이에 저자들은 아직 연관성이 연구되지 않은 UGT1A1 유전자의 exon 5 뒤에 위치한 3' untranslated region의 1828G>A(rs10929303) 다형성과 한국인 신생아 황달과 관계가 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2002년 4월부터 2004년 12월까지 성애병원에서 출생하거나 입원한 환아에서 황달 환자군은 재태기간 37주 이상이고 당뇨, 용혈성 빈혈, 다혈증, 신생아가사, 두혈종, 감염, 간기능장애 등 다른 위험인자가 없는 신생아에서 혈청 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상인 환아 80명이었다. 대조군은 재태기간 37주 이상, 몸무게 2,500 g 이상이고 다른 위험 인자가 없는 신생아에서 혈청 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 미만인 환아 164명을 대상으로 하였다. 본 연구는 성애병원 내의 임상윤리위원회의 심의 하에 수행하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 혈액 채취 및 DNA 추출

각각의 대조군과 환자군의 혈액 0.5 cc를 채혈하여 EDTA 튜브에 넣어 응고를 방지한 다음 DNA를 추출하기 전까지 -26℃에 보관하였으며 DNA추출은 GenomiPhi DNA Amplification Kit(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, USA)을 이용하였다.

#### 2) DNA 중합효소반응(PCR)

UGT1A1의 3' untranslated region을 증폭하여 1828 위치

(rs10929303)의 guanine에서 adenine으로의 다형성을 확인하기 위해 각각의 primer UGT1A1-Sense: 5'-GTA CCA TTC CTT GGA CGT GAT T-3', UGT1A1-Antisense: 5'-TAC ACC ACC CAC CAA TTT CAT A-3'를 사용하였다. PCR 반응은 다음과 같은 조건으로 수행하였다. 94℃에서 10분간 pre-denaturation, 94℃에서 45초간 denaturation, 60℃에서 30초간 annealing, 72℃에서 45초간 extension하고 이것을 30회 반복한 다음 72℃에서 10분간 last extension을 시행하였다. 이것을 전기영동 하여 745 bp임을 확인한 후 exo-nuclease I과 shrimp alkaline phosphatase 처리를 하여 PCR 산물을 정제하였다.

### 3) 염기서열 분석

PCR로 증폭한 DNA 절편을 Big Dye Sequencing chemistry Kit(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, USA)내의 방법에 따라 혼합액을 만든 후 다음의 방법에 따라 반응을 시켰다. Denaturation은 96℃에서 10초, annealing은 50℃에서 5초, extension은 60℃에서 4분으로 25회 반복하였다. 이것을 microcentrifuge tube에 10 μL을 담고 95% 에탄올 40 μL을 첨가하여 실온에서 원심분리 하였다(13,000 rpm, 10분). 피펫으로 상층액을 버리고 침전물을 70% 에탄올 75 μL로 세척한 후 원심분리(13,000 rpm, 5분) 하였다. 다시 피펫으로 상층액을 버리고 침전물을 1-2분간 90-95℃에서 건조시킨다. Blue dextran과 formamide를 1:5로 혼합하여 만든 loading buffer를 1.5 μL씩 넣고 이것을 90-95℃에서 2분간 열을 가한 후 ABI Prism 377 DNA sequencer(Applied Biosystems, Fostercity, CA, USA)을 이용하여 염기서열 분석으로 확인하였다.

### 4) 통계

고빌리루빈혈증군과 대조군 사이에 변이 유전자형의 발현 빈도에 대한 유의성 검정은 Chi-square와 Fisher 정확 검증을 시행하였고, 변이형의 발현 빈도와 황달과의 연관성을 정량화하기 위한 검사는 odds ratio(OR)와 95% confidence interval(CI)을 이용하였다. 통계처리는 SAS을 사용하였고, 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 고빌리루빈혈증군과 대조군의 임상적 특성

고빌리루빈혈증군 80명의 평균 재태기간은  $38.9 \pm 1.1$ (mean  $\pm$  SD)주, 출생체중은  $3,314 \pm 410.3$ (mean  $\pm$  SD) g이고, 대조군 164명의 평균 재태기간은  $39.4 \pm 1.0$ (mean  $\pm$  SD)주, 출생체중은  $3,296.7 \pm 326.7$ (mean  $\pm$  SD) g이었다. 성별은 고빌리루빈혈증군에서 남자 49명, 여자 31명이었고, 대조군에서는 남자 76명, 여자 88명이었다. 고빌리루빈혈증군에서 제왕절개 37명(46%), 질식분만 43명(54%)이고, 대조군에서 제왕절개 54명(32%), 질식분만이 110명(68%)이었다. 수유방법은 고빌리루빈혈증군에서 모유수유와 혼합수유가 73명(91%), 분유수유가 7명(9%), 대조군에서 모

**Table 1.** Characteristics of Hyperbilirubinemia and Control Group

	Hyperbilirubinemia	Control	P value
Number of subjects(n)	80	164	
Gestational age(weeks)	38.9(±1.1)	39.4(±1.0)	>0.05
Body weight(g)	3,314.9(±410.3)	3,296.7(±326.7)	>0.05
Male : Female(n)	49 : 31	76 : 88	>0.05
Cesarian section	37(46%)	54(32%)	>0.05
Breast feeding(%)	73(91%)	147(90%)	>0.05

Values are shown as mean±standard deviation or number(percent)

**Table 2.** Genotype Distribution and Allele Frequency of 1828G>A of UGT1A1 Gene in the Control and Hyperbilirubinemia Group

	Genotype distribution(%)				Allele frequency(%)	
	n	GG <sup>*</sup>	GA <sup>†</sup>	AA <sup>‡</sup>	G <sup>§</sup>	A <sup>  </sup>
Control group	164	135(82.3)	16( 9.8)	13(7.9)	286(87.2)	42(12.8)
Hyperbilirubinemia group ≥12 mg/dL	80	67(83.8)	10(12.5)	3(3.7)	144(90.0)	16(10.0)

\*GG : wild type, †GA : variant heterozygous type, ‡AA : variant homozygous type, §G : guanine, ||A : adenine  
 $\chi^2$  value=0.8079, df=1, P-value=0.3687, OR(95% CI)=1.3217(0.7184-2.4316)

Numbers in parentheses indicate percentages. Statistical analysis was performed by a chi-square test

P<0.05 was considered statistically significant

Abbreviations : n, number; df, degrees of freedom; OR, odds ratio; CI, confidence interval

유수유와 혼합수유가 147명(90%), 분유수유가 17명(10%)이었다. 출생체중, 재태기간, 분만방법, 성별, 수유방법 등은 고빌리루빈 혈증군과 대조군에서 차이가 없었다(Table 1).

## 2. 고빌리루빈혈증군과 대조군에서의 유전자 다형성의 발현율과 빈도

UGT1A1의 3' untranslated region의 1828G>A SNP의 유전형의 빈도를 sequencing을 통하여 확인한 결과(Fig. 1), 대조군 164명 중 135명(82.3%)에서 GG 유전형을 보였고 16명(9.8%)에서 GA 이종접합을 보였고 AA 유전형은 13명(7.9%)으로 나타났다. 빌리루빈 농도가 12 mg/dL 이상의 고빌리루빈혈증군에서 80명 중 67명(83.8%)이 GG 유전형을 보였고 10명(12.5%)이 GA 이종접합, 3명(3.7%)이 AA 유전형을 나타냈다. Adenine의 대립유전자의 빈도는 고빌리루빈혈증군에서 10%, 대조군에서 12.8%였다. 따라서 고빌리루빈혈증군과 대조군의 유전형 분포(P=0.4018,  $\chi^2=1.8238$ )와 대립유전자 빈도(P=0.3687,  $\chi^2=0.3687$ , odds ratio(OR)=1.3217, 95% confidence intervals (CI)=0.7184-2.4316)는 통계학적으로 유의성을 나타내지 않았다(Table 2).

## 고 찰

UDPGT의 유전자인 UGT1A1은 2번 염색체의 장완 37에 위치하고 UGT1A1의 구조는 TATA box를 포함한 promoter와 5개의 exon과 exon 5의 뒤에 위치한 untranslated region으로 구성된다<sup>28)</sup>(Fig. 2). Gilbert 증후군과 Crigler-Najjar 증후군은

빌리루빈 대사 결함으로 생기며 UDPGT의 활성도에 따라 병의 경중이 달라진다고 알려져 있고, UGT1A1의 변이와 관련 있다<sup>11-14)</sup>. Gilbert 증후군에서 보이는 가장 흔한 변이는 promoter 부위의 TATA box에서 일어나는 A(TA)7TAA와 exon 1에서의 G71R이고<sup>16, 19, 28)</sup>, 최근까지의 연구를 통해 Gilbert 증후군과 Crigler-Najjar 증후군에서 Gly71Arg, Pro229Gln, Arg367Gly, Tyr486Asp, A(TA)7TAA, Y486D, P229Q, P364L 등의 다형성이 보고되었다<sup>11-14, 16, 26, 29-31)</sup>. TATA box 유전자 변이는 인종과 지역에 따라서 차이가 있는데 아프리카인에서 빈도가 가장 높아 인구의 23-32% 정도를 차지하고 서양인은 10-16%에 비해 동양인의 경우는 3% 이내인 것으로 알려져 있으나<sup>15-17, 25, 32)</sup>, Kim 등<sup>33)</sup>은 한국인 Gilbert 증후군 환자의 UGT1A1 유전자 다형성에 관한 연구에서 TATA box 유전자 변이율이 58.3% 정도로 대조군에 비해 유의하게 높았다고 보고하였다. Bancroft 등<sup>34)</sup>은 미국에서 151명의 건강한 영아들을 연구하여 UGT1A1의 promoter 부위에서 TATA box의 변이가 생후 첫 2일간 나타나는 신생아 황달과 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 백인에서는 A(TA)7TAA의 대립유전자 비율이 38%인데 비해<sup>15)</sup> 일본인에서는 15%로 낮게 관찰되어 신생아 황달과의 연관성이 서양에 비해 낮은 것으로 나타났다<sup>19)</sup>. Akaba 등<sup>22, 23)</sup>은 한국인, 중국인, 일본인에서 신생아 황달과 연관되어 UGT1A1의 Gly71Arg 변이를 관찰하였고, 159명의 신생아를 연구하여 광선요법이 필요한 신생아 황달에서 Gly71Arg 변이의 대립유전자 비율이 47%, 광선요법이 필요 없는 경우는 16%로 차이를 보임으로써 Gly71Arg 변이가 생후 2-4일에 혈청 빌리루빈을 높이는데 관

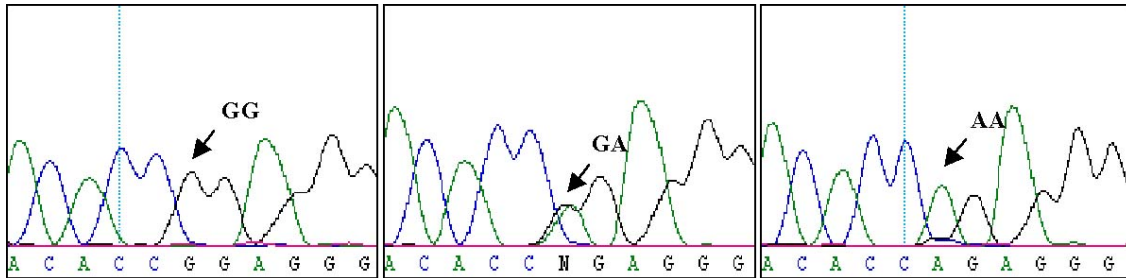


Fig. 1. Sequencing analysis of DNA; wild type(GG), variant heterozygous type(GA) and variant homozygous type(AA).

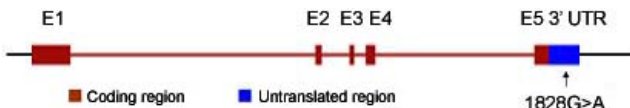


Fig. 2. Schematic representation of gene structure of UGT1A1; E: exon, UTR: untranslated region, (↑) 1828G>A polymorphism of the UGT1A1 gene.

여한다고 밝혀냈고, TATA box 변이는 7%로 이전 보고들과 같이 신생아 황달과 관련이 없다고 보고하였다. 최근 일본에서 황달이 있는 신생아에서 혈청 빌리루빈이 15 mg/dL 이상으로 생리적 황달이 아니라고 생각되는 경우에서 UGT1A1의 다형성에 대해 연구한 결과 UGT1A1 유전자의 exon 1의 Gly71Arg 변이가 황달 환자에서 34%, 39%로 대조군에 비해 2배 정도 많다고 보고하였으며<sup>19, 21)</sup> 우리나라에서도 2004년 Hong 등<sup>18)</sup>이 황달 환자 45명과 대조군 64명을 비교하여 Gly71Arg의 대립유전자 빈도가 환자군에서 22%로 대조군 11%보다 높았으며, 2005년 Kang 등<sup>24)</sup>도 황달 환자 79명의 Gly71Arg 대립유전자 빈도가 32%로 68명의 대조군에서의 11%보다 높아 신생아 황달과의 유전성 연관성을 입증하였다. 타이완 중국인에서도 모유수유뿐만 아니라 UGT1A1 변이가 심한 고빌리루빈혈증의 위험인자라고 발표하였고<sup>35)</sup> 타이완 신생아 중에서 황달군과 대조군 사이의 UGT1A1의 대립유전자 빈도를 비교한 결과 A(TA)7TAA 대립유전자의 빈도가 상대적으로 낮고 A(TA)7TAA, C686A, C1091T는 황달군과 대조군에서 차이가 없었으며 Gly71Arg의 대립유전자 빈도가 30.1%로 대조군 15.6%보다 높아 동양인에서 Gly71Arg 변이가 신생아 황달과 관련이 있음을 증명하였다<sup>20)</sup>. 하지만 지역에 따른 차이도 있어 인도네시아, 말레이시아 등지의 동남아시아인에서는 Gly71Arg 변이가 드물며 대립유전자 비율이 인도네시아인 1.5%, 말레이시아인 3.7%로 신생아 황달과 관련 없다는 보고도 있다<sup>36)</sup>. 2002년에 Sugatani 등<sup>37)</sup>이 UGT1A1 유전자에서 페노바비탈 반응을 강화시켜 프로모터 -3263 위치에서 thymidine에서 guanine으로의 변이를 발견하고 이 변이가 Gilbert 증후군의 주원인과 관련 있으며 A(TA)7TAA와 Gly71Arg 변이가 상승효과를 나타낸다고 보고하였다. 하지만 2005년 Kanai 등<sup>27)</sup>은 광선요법을 받은 그룹과 받지 않은 그룹으로 나누어 T-3263G, A(TA)7TAA, Gly71Arg 변이의 대립유전자

의 빈도를 비교한 결과 T-3263G 변이는 일본인에서는 신생아 황달과 관련 없다는 보고를 하였다. Gly71Arg 변이는 이전 보고들과 마찬가지로 신생아 황달과 연관이 있었다.

이에 본 연구는 아직까지 보고되지 않은 UGT1A1의 3' untranslated region 1828 위치에서 guanine에서 adenine으로의 돌연변이와 한국인 신생아 황달 관계를 연구하였고 adenine의 대립유전자 빈도는 고빌리루빈혈증군 중 총 혈청 빌리루빈 농도가 12 mg/dL 이상인 80명에서 10.0%로 대조군의 대립유전자 빈도 12.8%와 비슷하여 한국인에서 UGT1A1 유전자 3' untranslated region의 1828G>A 단일염기다형성이 신생아 황달의 발생과 연관이 없는 것으로 나타났다. 그러나 다양한 인종과 지역에서도 이 돌연변이의 연구가 필요하며 더 많은 대상 환자를 가지고 연구해야 될 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적** : 신생아 황달은 중국, 일본, 한국인 등 동양인에서 서양인에 비해 많이 발생하여 유전적인 요인이 있을 것으로 생각되며 빌리루빈 대사의 주된 효소인 Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 유전자의 다형성이 관여한다고 보고되고 있다. 저자들은 빌리루빈 대사의 핵심 효소인 UGT1A1 유전자의 다형성이 한국인 신생아 황달과 어떤 연관성이 있는지 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

**방법** : 혈중 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상의 건강하고, 위험인자가 없는 만삭아 중 신생아 황달 환자 80명과, 대조군 164명으로부터 혈액을 0.5 cc를 채취하여 DNA를 분리하였다. UGT1A1 유전자를 PCR로 증폭하여, 염기서열 분석 방법을 통해 UGT1A1 유전자 untranslated region의 1828G>A(rs10929303) 단일염기다형성을 확인하였다.

**결과** : UGT1A1 유전자 3' untranslated region의 guanine에서 adenine으로의 1828G>A 단일염기다형성이 신생아 고빌리루빈군 중 총 혈청 빌리루빈이 12 mg/dL 이상인 80명 중 67명(83.8%)이 GG 유전형을 보였고 10명(12.5%)이 GA 이종접합, 3명(3.7%)이 AA 유전형을 나타냈다. 대조군 164명에서는 135명(82.3%)이 GG 유전형을 보였고, GA 이종접합은 16명(9.8%), AA 유전형은 13명(7.9%)으로 나타났다. 변이형 대립유전자 빈

도는 고빌리루빈혈증군에서 10.0%로 대조군 12.8%와 비슷하였다( $P=0.3687$ ).

**결론**: 한국인 신생아 황달에서 UGT1A1 유전자의 1828G>A 다형성을 확인하였으나, 이는 고빌리루빈혈증군에서 대조군에서와 비슷한 빈도로 관찰되어 한국인 신생아 황달의 발생과 연관이 없을 것으로 생각된다.

## References

- Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1999:765-819.
- Friedman L, Lewis PJ, Clifton P, Bulpitt CJ. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. *Br Med J* 1978;1: 1235-7.
- Horiguchi T, Bauer C. Ethnic differences in neonatal jaundice: Comparison of Japanese and Caucasian newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:71-4.
- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-4.
- Brown WR, Boon WH. Ethnic group differences in plasma bilirubin levels of full-term, healthy Singapore newborns. *Pediatrics* 1965;36:745-51.
- Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child* 1988; 142:1065-9.
- Newman TB, Easterlin MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. *Am J Dis Child* 1990;144:364-8.
- Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stervenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:82-6.
- Nielsen HE, Haase P, Blaabjerg J, Stryhn H, Hilden J. Risk factors and sib correlation in physiological neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:504-11.
- Drew JH, Kitchen WH. Jaundice in infants of greek parentage: the unknown factor may be environmental. *J Pediatr* 1976;89:248-52.
- Koiwai O, Nishizawa M, Hasada K, Aono S, Adachi Y, Mamiya N, et al. Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Hum Mol Genet* 1995;4:1183-6.
- Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T. Contribution of two missense mutations(G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glucosyltransferase(UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406:267-73.
- Kadacol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase(UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000;16:297-306.
- Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:960-6.
- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyl transferase 1(UGT1A1) promoter: A balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8170-4.
- Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996;347: 578-81.
- Ando Y, Chida M, Nakayama K, Saka H, Kamataki T. The UGT1A1\*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998;8:357-60.
- Hong KW, Kang H, Kim IS, Kim JS, Kim ER, Lee HJ, et al. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase gene (UGT1A1) of neonatal hyperbilirubinemia in Korea. *Korean J Pediatr* 2004;47:18-23.
- Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103:1224-7.
- Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Hung KL, Tsou KI. Relationship between bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 2002;52:601-5.
- Yamamoto A, Nishio H, Waku S, Yokoyama N, Yonetani M, Uetani Y, et al. Gly71Arg mutation of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene is associated with neonatal hyperbilirubinemia in the Japanese population. *Kobe J Med Sci* 2002;48:73-7.
- Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene: A common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Molec Biol Int* 1998; 46:21-6.
- Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Wakabayashi T, Hiroi M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and a common mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese. *J Hum Genet* 1999;44:22-5.
- Kang H, Lim JH, Kim JS, Kim ER, Kim SD, Lee HJ, et al. The association of neonatal hyperbilirubinemia with UGT1A1 and CYP1A2 gene polymorphism in Korean neonate. *Korean J Pediatr* 2005;48:35-41.
- Huang CS, Luo GA, Huang MJ, Yu SC, Yang SS. Variations of the bilirubin uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 gene in healthy Taiwanese. *Pharmacogenetics* 2000;10:539-44.
- Maruo Y, Addario CD, Mori A, Iwai M, Takahashi H, Sato H, et al. Two linked polymorphic mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the principal cause of Gilbert syndrome. *Hum Genet* 2004;115:525-6.
- Kanai M, Kijima K, Shirahata E, Sasaki A, Akaba K, Umetsu K, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and the bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene: the common -3263T>G mutation of phenobabital response enhancer module is not associated with the neonatal hyperbilirubinemia in Japanese. *Pediatr Int* 2005;47:137-41.
- Ritter JK, Crawford JM, Owens IS. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. *J Biol Chem* 1991;266:1043-7.

- 29) Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
- 30) Raijmakers MT, Jansen PL, Steegers EA, Peters WH. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. *J Hepatol* 2000;33:348-51.
- 31) Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Maruo Y, Araki J, Mifuji R, et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:955-7.
- 32) Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Chen WC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, the UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene, and neonatal hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 2002;123:127-33.
- 33) Kim YH, Yeon JE, Jung GM, Kim HJ, Kim JS, Byun KS, et al. A study of polymorphism in UDP-glucuronyltransferase 1(UGT-1A1) promoter gene in Korean patients with Gilbert's syndrome. *Korean J Hepatol* 2002;8:132-8.
- 34) Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert's syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998;132:656-60.
- 35) Huang MJ, Kug KE, Teng Hc, Tang KS, Weng HW, Hung CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004;56:682-9.
- 36) Sutomo R, Talib NA, Yusoff NM, Van Rostenberghe H, Sadewa AH, Sunarti, et al. Screening for G71R mutation of the UGT1A1 gene in the Javanese-Indonesian and Malay-Malaysian populations. *Pediatr Int* 2004;46:565-9.
- 37) Sugatani J, Yamakawa K, Yoshinari K, Machida T, Takagi H, Mori M, et al. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:492-7.