Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 2, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.2.150 □원저 : 임상□

지속성 고빌리루빈혈증과 연관된 모유 황달에서 UGT1A1(Gly71Arg, TATA box) 다형성에 대한 연구

성애병원 소아청소년과

이재명 · 한영지 · 김지숙 · 김은령

The relationship between Gly71Arg and TATA box polymorphism of UGT1A1 gene and prolonged hyperbilirubinemia of breast milk feeding infant in Korean

Jae Myoung Lee, M.D., Young Ji Han, M.D., Ji Sook Kim, M.D. and Eun Ryoung Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Sung-Ae General Hospital, Seoul, Korea

Purpose : It has been known that breast milk cause prolonged unconjugated hyperbilirubinemia. UGT1A1 is a important gene of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) which has a major role of bilirubin metabolism. These findings suggest that there is a relationship between UGT1A1 gene mutation and prolonged jaundice of breast feeding infant. The aim of study was to investigate whether a polymorphism of the UGT1A1 gene exist in prolonged hyperbilirubinemia of breast milk feeding Korean infant.

Methods : The genomic DNA was isolated from 50 full term Korean neonates, who had greater than a 10 mg/dL of serem bilirubin after 2 weeks of birth with no significant cause, and the other genomic DNA was isolated from 162 full term Korean neonates of the control population. Both group fed breast milk. We performed direct sequencing of TATA box and Gly71Arg polymorphism of the UGT1A1 gene.

Results : Two of the 50 neonates with hyperbilirubinemia had AA polymorphism, and 40 had GA polymorphism. Five of the 129 neonates of the control group had AA polymorphism, and 4 had GA polymorphism. The allele frequency of G>A polymorphism in the hyperbilirubinemia group was 44.0%; it was significantly higher than 5.4% of the control group. TATA box polymorpism was not different both group significantly.

Conclusion : Our result indicated that Gly71Arg polymorphism is associated with the prolonged hyperbilirubinemia of breast milk-feeding infant in Korean, while TATA box polymorphism is not associated with the prolonged hyperbilirubinemia of breast milk-feeding infant in Korean. **(Korean J Pediatr 2008;51:150-155)**

Key Words : Prolonged hyperbilirubinemia, Breast milk jaundice, UGT1A1, Gly71Arg, TATA box

서 론

황달은 신생아에서 가장 흔한 질환이다. 생후 24-36시간 내에 나타나거나, 총빌리루빈이 하루에 5 mg/dL 이상 올라가거나, 총빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상인 경우, 생후 시간에 관계없이 직접 빌리루빈이 2 mg/dL 이상인 경우 혹은 생후 10-14일 이상 지속되는 황달은 생리적 황달이 아니며 원인을 반드시 찾아야 하는 황달이다. 지속성 신생아 황달은 생후 2주 후에도 지속되는 황달을 말하며 원인으로는 용혈, 유전성 불포합 고빌리루빈혈증, 모유 황달, 갑상선 기능 저하증, 장폐쇄 등을 고려해 볼 수 있다[1]. 모유 황달은 지속성 신생아 황달을 일으키는 중요한 원인으로 건강한 신생아에서 흔하게 발견되며 1963년에 최초로 보고되었고[2,3], Grunebäum 등[4]의 연구에서는 모유 황달의 원인이 유전적이라는 것을 제시하였다. 유전성 불포합 고빌리루빈혈증인 Crigler-Najjar 증후군과 Gilbert 증후군에서 UGT1A1 유전자의 여러 다형성이 보고되었고[5-7], 신생아 황달에 대한 유전자 분석을 시행한 연구는 Gilbert 증후군을 가진 환아에서 나타나는 것과 동일한 부위에서의 다형성을 나타내었으며[8,9], 일본, 대만, 한국인 신생아 고빌리루빈혈증 환자에서 UGT1A1 엑손 1의 Gly71Arg 다형성

접수 : 2007년 9월 10일, 승인 : 2007년 10월 16일
책임저자 : 김은령, 성애병원 소아청소년과
Correspondence : Eun Ryoung Kim, M.D.
Tel : 02)840-7230, Fax : 02)832-8569
E-mail : eunicu@hotmail.com

이 발견되었다[8-10]. 일반적으로 UGT1A1 촉진자(promotor)부위의 TATA box는 TA 염기가 6번 반복되는 (TA)6TAA가 관찰되지만 Gilbert 증후군에서는 (TA)7TAA가 중요한 유전자 다형성의 하나이며[11, 12], 이는 UGT1A1 효소 활성도를 저하시키게 된다[7]. 서양인에서 TATA box는 지속성 신생아 고빌리루빈혈증의 중요한 원인으로도 알려졌으며[13] 한국인 신생아 고빌리루빈혈증과 TATA box에 관한 연구는 최근에 있었다[14]. 그러나 모유 수유로 인한 지속성 고빌리루빈혈증과 유전적 연관성에 대한 연구가 아직 없어 모유를 수유한 한국인 신생아에서 지속성 고빌리루빈혈증을 보이는 경우 TATA box와 Gly71Arg의 다형성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 9월부터 2004년 12월까지 성애병원에서 출생하거나 입원한 환아에서 지속성 고빌리루빈혈증군은 재태 기간 37주 이상 출생 체중이 2,500 g 이상으로 출생한 환아로 용혈성 빈혈, 두혈종, 감염, 신생아 가사, 모체 당뇨, 간 기능 이상 등의 다른 위험인자가 없고 출생 2주 후의 혈중 빌리루빈 수치가 10 mg/dL 이상인 환아 50명을 대상으로 하였으며, 대조군은 재태 기간 37주 이상 출생 체중이 2,500 g 이상으로 출생한 환아로 혈중 빌리루빈 수치가 10 mg/dL 이하인 환아 162명을 대상으로 하였다. 두 군 모두에서 혼합 수유나 모유 수유를 시행하였고 인공 수유아는 제외하였다. 이 연구는 성애병원 내의 임상윤리위원회의 심의 하에 수행하였다.

2. 방 법

1) 혈액 채취 및 DNA 추출

대조군과 지속성 황달 환자군의 혈액 0.5 cc를 각각 채혈하여 EDTA tube에 넣어 응고를 방지한 다음 DNA를 추출하기 전까지 -20℃에 보관하였으며 DNA추출은 Nucleospin DNA Isolation Kit(Amersham Biosciences, Piscatway, NJ, USA)을 이용하였다.

2) DNA 중합효소반응(PCR)

UGT1A1 5′ 부위의 촉진자와 엑손 1 부위를 증폭하여 rs4148323의 구아닌(guanine)에서 아데닌(adenine)으로의 다형성과 rs3064744의 TATA box 다형성을 관찰하기 위해 시발체(primer) UGT1A1-Sense: 5′-CTC TGA AAG TGA ACT CCC TGC T-3′, UGT1A1-Antisense: 5′-CAC GCT GCA GGA AAG AAT CAT TC-3′를 사용하였다. PCR 반응은 다음과 같은 조건으로 수행하였다. 94℃에서 10분간 predenaturation, 94℃에서 45초간 denaturation, 59℃에서 30초간 annealing, 72℃에서 45초간 extension하고 이것을 40회 반복한 다음 72℃에서 10분간 last extension을 시행하였다. 이것을 전기영동하여 478 bp임을 확인한 후 exo-nuclease I과 shrimp alkaline phosphatase 처리를 하여 PCR 산물을 정제하였다.

3) 염기서열 분석(DNA squencing)

PCR로 증폭한 DNA 절편을 Big Dye Sequencing Chemistry Kit (Amersham Biosciences, Piscatway, NJ, USA) 내의 방법에 따라 혼합액을 만든 후 다음의 방법에 따라 반응을 시켰다. Denaturation 96℃에서 10초, annealing 50℃에서 5초, extension 60℃에서 4분으로 25회 반복하였다. 이것을 microcentrifuge tube에 10 μL를 담고 95% 에탄올 40 μL를 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 건조시켰다. 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)를 이용하여 염기서열 분석으로 확인하였다.

4) 통 계

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

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

지속성 고빌리루빈혈증군 50명의 평균 재태 기간은 38.7±0.90주, 출생체중은 3,183.6±340.2 g 이고, 대조군 162명의 평균 재태 기간은 39.4±1.07주, 출생체중은 3,263.5±334.4 g 이었다. 성별은 환자군에서 남자 30명, 여자 20명이고, 대조군에서는 남자 72명, 여자 90명이었다. 환자군에서 제왕절개 19명(38.0%), 질식분만 31명(62.0%)이고, 대조군에서 제왕절개 52명(32.1%), 질식분만이 110명(67.9%)이었다. 출생체중, 재태 기간, 분만방법, 성별 등은

Table 1. Characteristics of Prolonged Hyperbilirubinemia and Control Group

	Prolonged Hyperbilirubinemia	Control	*P* value
Number of subjects (n)	50	162	
Gestational age (wks)	38.7±0.90	39.4±1.07	NS*
Body weight (g)	3,183.6±340.2	3,263.5±334.4	NS*
Male:Female (n)	30/22	72/90	NS*
Cesarian section (%)	19 (38.0%)	52 (32.1%)	NS*

Abbreviation : NS, not significant

지속성 고빌리루빈혈증군과 대조군에서 차이가 없었다(Table 1).

2. 지속성 고빌리루빈혈증군과 대조군에서 UGT1A1 유전자 다형성의 발현율과 빈도

UGT1A1 유전자(Fig. 1) 엑손 1의 Gly71Arg 부위에서 유전형의 빈도를 염기서열 분석을 통하여 확인한 결과(Fig. 2), 대조군 162명 중 33명에서 유전자 분석에 실패하였으며 유전자가 분석된 129명 중 120명(93.0%)에서 GG 유전형을 보였고 4명(3.1%)에서 GA 유전형을 보였으며 AA 유전형은 5명(3.9%)으로 나타났다. 지속성 고빌리루빈혈증군에서 50명 중 8명(16.0%)이 GG 유전형을 보였고 40명(80.0%)이 GA 유전형, 2명(4.0%)이 AA 유전형을 나타내었다. 아데닌 대립유전자 빈도(allele frequency)는 환자군에서 44.0%, 대조군에서 5.4%였다. UGT1A1 유전자 촉진자 부위의 TATA box 분석 결과(Fig. 3) 대조군 162명 중 162명(100%) 모두에서 $A(TA)_6TAA/A(TA)_6TAA$가 관찰되었고 환자군 50명 중 1명(2.0%)에서 $A(TA)_6TAA/A(TA)7TAA$가 나타났으며 49명(98.0%)에서 $A(TA)_6TAA/A(TA)_6TAA$로 확인되었다. 따라서 환자군과 대조군의 Gly71Arg 유전형 분포(P=0.000001, χ^2=116.58)와 대립유전자 빈도(P=0.000001, χ^2=76.17, odds ratio=13.69, 95% confidence intervals=7.02-26.70)는 통계학적으로 유의성을 나타내었고(Table 2) TATA box 다형성은 통계학적 유의성이 없었다.

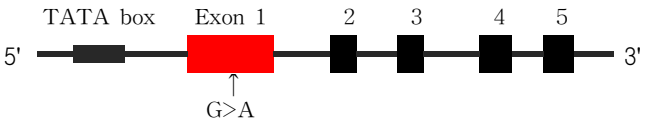

Fig. 1. Schematic representation or UGT1A1 gene structure with TATA box. ↑ : G>A polymorphism of the UGT1A1 gene.

고 찰

모유 황달은 신생아에서 지속성 황달을 일으키는 한 원인으로, 모유 수유 중인 만삭아 10-30%에서는 불포합 빌리루빈이 상승하고 이는 2-6주까지 계속될 수 있으며 때로는 3개월까지 지속될 수도 있으나, 1-2일간 수유를 중단하면 빌리루빈치는 급격히 감소하며 이후 다시 모유 수유를 하여도 빌리루빈치는 이전처럼 다시 증가하지는 않는다[1, 15]. 모유수유를 하는 신생아에서 지속성 고빌리루빈혈증이 발생하는 원인은 신생아에게 섭취된 모유가 UGT를

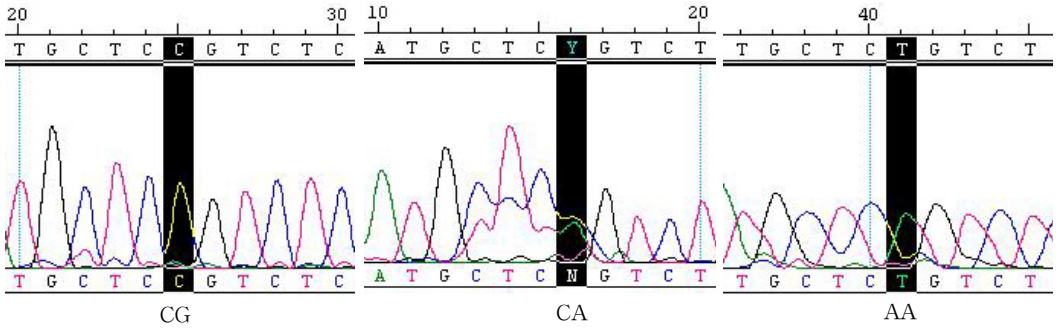

Fig. 2. Sequencing analysis of UGT1A1 gene : wild type (GG), variant heterozygous type (GA) and variant homozygous type (AA).

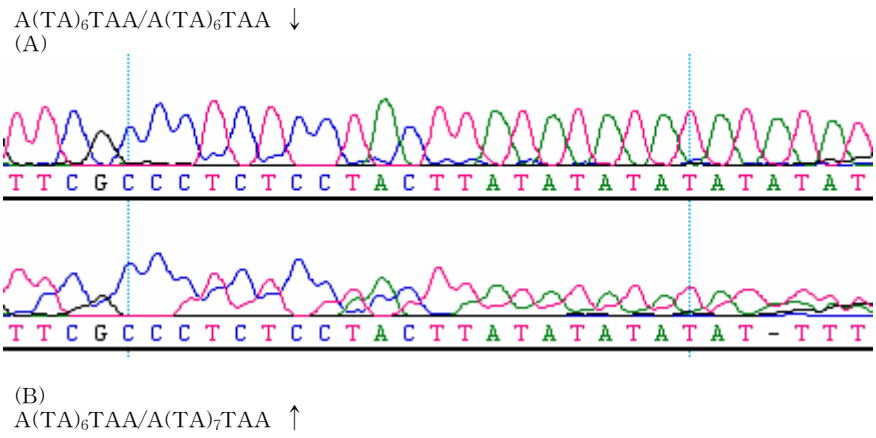

Fig. 3. Sequencing data of TATA box polymorphism. A) sequencing data of $A(TA)_6TAA/A(TA)_6TAA$, B) sequencing data of $A(TA)_6TAA/A(TA)_7TAA$.

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

		Genotype Distribution (%)			Allele Frequency (%)	
	n	GG	GA	AA	G	A
Control	129	120 (93.0)	4 (3.1)	5 (3.9)	244 (94.6)	14 (5.4)
Prolonged Hyperbilirubinemia ≥10 mg/dL	50	8 (16.0)	40 (80.0)	2 (2.0)	56 (56.0)	44 (44.0)

Abbreviations : GG, Wild type; GA, Variant heterozygous type, AA, Variant homozygous type; G, Guanine; A, Adenine; n, number; df, degrees of freedom; OR, odds ratio; CI, confidence interval.
χ^2 value=76.17, df=1, P value=0.000001, OR (95% CI)=13.69 (7.02-26.70).
Numbers in parentheses indicate percentages. Statistical analysis was performed by a chi-square test. $P<0.05$ was considered statistically significant

억제하거나 빌리루빈의 정상적인 포합 반응을 방해하는 것으로 모유 성분 중 pregnane-3-alpha, 20-beta-diol, nonesterified fatty acids, beta-gluconidase 등이 황달을 일으키는 원인이라고 생각되지만 아직 명확히 밝혀지지는 않았으며[2, 3, 15, 16] Grunebäum 등[4]의 연구에서는 모유 황달의 가족력이 있는 경우 황달의 발생 빈도가 증가하는 결과를 제시하여 모유 황달의 원인이 유전적일 수 있음을 보여주었다.

1994년 Bosma 등[17]은 UGT 효소 중 UGT1A1 유전자에 의해 만들어지는 UGT1만이 빌리루빈 대사에 중요한 역할을 한다고 하였다. UGT1A1은 UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1을 뜻하며, UGT1A1 유전자는 2번 염색체 장완 37에 위치하고 UniProt ID는 P22309로서 UGT1A1의 구조는 TATA box를 포함한 촉진자와 5개의 엑손, untranslated region으로 구성된다[18].

생후 7일 이내의 만삭아와 미숙아에서 UGT의 활동성은 어른에 비해 1% 정도에 불과하며 생후 6주에서 14주 후에 어른 수준에 이르는 것으로 알려져 있다[19]. 선천성 빌리루빈 대사 결함으로 발생하는 Gilbert 증후군과 Crigler-Najjar 증후군의 경우 UGT의 활성도에 따라 병의 경중이 달라지며, Crigler-Najjar 증후군과 Gilbert 증후군에서 UGT1A1 다형성이 간접 고빌리루빈혈증의 중요한 원인으로 보고되었고, 지금까지 발견된 다형성은 UGT1A1의 Gly71Arg, Pro229Gln, Arg367Gly, Tyr486Asp, Y486D, $A(TA)_7TAA$, T-3279G, Pro364Leu 등이 있다[11, 12, 20-27]. Gilbert 증후군에서 흔히 나타나는 다형성은 촉진자 부위의 TATA box에서 일어나는 $A(TA)_7TAA$와 엑손 1에서의 Gly71Arg이다[7, 23-25].

최근 일본에서 황달이 있는 신생아에서 혈청 빌리루빈이 15 mg/dL 이상으로 생리적 황달이 아니라고 생각되는 경우에서 UGT1A1의 다형성에 대해 연구한 결과 UGT1A1 유전자 엑손 1의 Gly71Arg 다형성이 황달 환자에서 34%, 39%로 대조군에 비해 2배 정도 많다고 보고하였으며[8, 28], 대만인에서도 모유수유뿐만 아니라 UGT1A1 다형성이 심한 고빌리루빈혈증의 위험인자라고 발표하였고[29], 대만인 신생아 중에서 황달군과 대조군 사이의 UGT1A1의 대립유전자 빈도를 비교한 결과 Gly71Arg의 대립유전자 빈도가 30.1%로 대조군 15.6%보다 높아 동양인에서 Gly71Arg 다형성이 신생아 황달과 관련이 있음을 증명하였다[9]. 우리나라에서도 2004년 Hong 등[10], 2005년 Kang 등[30]이 황달 환아 45명과 대조군 64명을 비교하여 Gly71Arg의 대립유전자 빈도가 환자군에서 22%로 대조군 11%보다 높았고, 황달 환아 79명의 Gly71Arg 대립유전자 빈도가 32%로 68명의 대조군에서의 11%보다 높아 신생아 황달과의 유전성 연관성을 입증하였다. 하지만 인종에 따른 차이가 있어 인도네시아, 말레이시아 동남아시아인에서는 Gly71Arg의 다형성이 드물고 대립유전자 비율이 인도네시안 1.5%, 말레이시안 3.7%로 신생아 황달과 관련이 없다는 보고도 있다[31].

UGT1A1 유전자 촉진자 TATA box 대립유전자의 다형성은 인종별 빈도의 차이가 관찰되는데, 동양인에서는 약 16%이며 서양인의 39%, 아프리카 인구의 53% 정도에서 나타난다고 알려져 있으며 다형성의 형태는 $A(TA)_6TAA/A(TA)_7TAA$ 40%, $A(TA)_7TAA/A(TA)_7TAA$ 13%로 이 두 형태가 가장 흔하다고 보고되어 있다[32]. 우리나라 성인을 대상으로 한 연구에서 Kim 등[33]이 Gilbert 증후군 12명과 대조군 20명을 대상으로 한 연구에서 A(TA)TAA 변이율이 환자군에서 0.583으로 대조군의 0.05보다 유의하게 높았음을 보고하였다. Bancroft 등[34]의 연구에서는 서양인에서 신생아 황달의 발생과 TATA box의 다형성이 연관이 있다고 하였으며, Monaghan 등[35]의 연구에서는 TATA box의 다형성이 생후 2주 미만의 황달에서 나타나는 경우가 6%인데 비해 지속성 황달 환자군에서는 31%로 나타났다고 하였다. Jeon 등[14]의 연구에서는 한국인 신생아에서 TATA box 다형성이 출생 초기의 심한 신생아 황달에 미치는 영향에 대한 연구가 보고된 바 있는데 대조군에서 10%, 환자군에서 15.4%로 다형성이 나타나서 통계학적인 유의성이 없음을 보였다.

이에 본 연구는 모유를 수유한 한국인 신생아의 지속성 황달과 UGT1A1의 엑손 1의 Gly71Arg 다형성 및 TATA box 다형성과의 관계를 연구하였고 아데닌의 대립유전자 빈도는 지속성 고빌리루빈혈증군 중 총 혈청 빌리루빈 농도가 10 mg/dL 이상인 52명에서 42.3%로 대조군의 대립유전자 빈도 9.6%와 비교하여 모유를 수유한 한국인 신생아에서 UGT1A1 유전자의 G>A 단일염기다형성은 지속성 신생아 고빌리루빈혈증의 발생과 연관이 있었으나, TATA box 다형성은 황달 환자 1명에서만 $A(TA)_6TAA/A(TA)_7TAA$ 다형성이 발견되어 다른 동양인을 대상으로 한 연구에서의 결과와 달랐다. 그러나 다양한 인종과 지역에서도 이 다형성의 연구가 필요하며 더 많은 환아를 대상으로 연구해야 될 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 모유 황달은 지속성 황달을 일으키는 중요한 원인이다. 모유 황달은 모유의 여러 가지 성분으로 인해 일어난다고 알려져 있지만 아직 그 원인이 명확하게 밝혀지지 않았으나 이전의 연구에서는 모유 황달이 가족력과 관계있다는 결과도 제시되었다. 이에 저자들은 신생아 황달을 가진 모유수유 환아들에서 Gly71Arg와 TATA box 유전자의 다형성을 조사한 후 이것이 한국인 신생아의 지속성 황달과 연관성이 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 혈중 빌리루빈 수치가 10 mg/dL 이상의 건강하고 위험인자가 없는 모유수유를 시행한 만삭아 중 신생아 황달 환자 50명과 대조군 162명으로부터 혈액 0.5 cc를 채취하여 DNA를 분리하였고 TATA box와 Gly71Arg 유전자를 PCR 증폭하였다. 이를 염기서열 분석 방법을 통해 각 유전자의 다형성을 확인하였다.

결 과 : Gly71Arg 다형성은 환자군 50명 중 2명(4.0%)에서 AA로 40명(80.0%)은 GA로 나타났으며, 유전자가 분석된 대조군 129명 중 5명(3.9%)에서 AA로 4명(3.1%)은 GA로 나타났고, 대립유전자 빈도는 대조군에서 44.0% 환자군에서 5.5%로 나타났다(P=0.000001). TATA box는 환자군 50명 중 1명에서 $A(TA)_6TAA$/$A(TA)_7TAA$로 나타났으며 대조군에서 모두 $A(TA)_6TAA$/$A(TA)_6TAA$로 나타났다.

결 론 : 모유수유한 한국인 신생아 지속성 고빌리루빈혈증에서 UGT1A1의 Gly71Arg과 TATA box의 다형성을 확인하였으며, Gly71Arg 유전자의 다형성은 고빌리루빈혈증군에서 대조군에 비해 의미 있게 증가되어 모유수유한 한국인 신생아 지속성 고빌리루빈혈증과 연관이 있었고, TATA box의 다형성은 연관이 없었다.

References

1) Stoll BJ, Kliegman RM. Digestive system disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:588-99.
2) Arias IM, Gartner LM, Seifter S. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast-feeding and a steroid, pregnane-3(alpha), 20(beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. J Clin Invest 1964;43:2037-47.
3) Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. Pediatrics 1963;32:995-1001.
4) Grunebäum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast milk jaundice: natural history, familial incedence and late neurodevelopmental outcome of the infant. Eur J Pediatr 1991;150:267-70.
5) Sato H, Adachi Y, Koiwai O. The genetic basis of Gilbert's syndrome. Lancet 1996;347:557-8.
6) Aono S, Yamada Y, Keino H. Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. Biochem Biophys Res Commun 1993;197:1239-44.
7) Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:960-6.
8) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. Pediatrics 1999;103:1224-7.
9) 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.
10) 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.
11) 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-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 1995;333:1171-5.
12) Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promotor and Gilbert's syndrome. Lancet 1996;347:578-81.
13) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada Morimi. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. Pediatrics 2000;106:E59.
14) Jeon JD, Jo HS, Lee SG, Byun SH, Yeo JS, Ahn YH, et al. UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphism in severe neonatal hyperbilirubinemia. Korean Soc Neonatol 2007;14:46-52.
15) MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin metabolism. In: Taeusch HM, Ballard RA, editors. Avery disease of the newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:995-1002.
16) Bevan BR, Holton JB. Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by free fatty acids, with relevance to the problem of breast milk jaundice. Clin Chim Acta 1972;41:101-7.
17) Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, Bakker C, Oude Elferink RPJ, Chowdhury JR, et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. J Biol Chem 1994;269:17960-4.
18) Ritter JK, Crawford JM, Owens IS. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucunosyltransferase cDNA with expression in Cos-1 cells. J Biol Chem 1991;266:1043-7.
19) Maisels MJ. Bilirubin; on understanding and influencing its metabolism in the newborn infant. Pediatr Clin North Am 1972;19:447-501.
20) Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, 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.
21) Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T. Contribution of two missense mutations (Gly71Arg and

Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. Biochim Biophys Acta 1998;1406:267-73.
22) Kren BT, Parashar B, Bandyopadhyay P, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Steer CJ. Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:10349-54.
23) 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.
24) 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.
25) Coelho H, Costa E, Vieira E, Branca R, dos Santos R, Barbot J. A new case of (TA)8 allele in the UGT1A1 gene promoter in a caucasian girl with Gilber syndrome. Pediatr Hematol Oncol 2004;21:371-4.
26) Maruo Y, D'Addario C, 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.
27) Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Ishihara T, Maruo Y, Araki J, 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;19:1023-8.
28) 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.
29) 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.
30) 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.
31) 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.
32) Beutler E, Gelbart T, Demina A. Radical variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1(UGT1A1) promotor: A balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:8170-4.
33) Kim YH, Yeon JE, Jung GM, Kim HJ, Kim JS, Byun KS, et al. A study of polymorphism in UDP-glucuronosyltransferase 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 syndrome accelerates development of neonatal jaundice. J Pediatr 1998;132:656-60.
35) Monaghan G, McLellan A, MCGreeban A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. J Pediatr 1999;134:441-6.