

博士論文

一般住民における尿中アルブミン排泄量に関連する SNP の探索

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科病態学講座 総合医療学分野

奥田拓史

	目次.....	1
	略語.....	2
I	要約.....	6
II	研究背景.....	9
III	研究目的.....	11
IV	研究方法.....	12
V	研究結果.....	18
VI	考察.....	26
VII	結論.....	39
VIII	謝辞.....	40
IX	参考文献.....	41
X	図.....	46
XI	表.....	63

略語

AMP	Adenosine monophosphate
AMPK	Adenosine monophosphate activated protein kinase
BMI	Body mass index
<i>BRD1</i>	bromodomain containing 1
<i>COPRS</i>	Coordinator of PRMT5 (Protein arginine N-methyltransferase 5) and differentiation stimulator
<i>CST3</i>	Cystatin 3
<i>CUBN</i>	Cubilin
CKD	Chronic kidney disease
Cre	Creatinine
Cys	Cystatin C
DBP	diastolic blood pressure
eGFR	estimated glomerular filtration rate
eGFRcre	estimated glomerular filtration rate calculated by serum Creatinine

eGFR _{cys}	estimated glomerular filtration rate calculated by serum Cystatin C
<i>EXOC1</i>	Exocyst complex component 1
<i>FMN1</i>	Formin-1
<i>GRM7</i>	Metabotropic glutamate receptor 7
GWAS	Genome Wide Association Study
HbA1c	hemoglobin A1c
HTN	hypertension
IBD	identity by descent
IMM	Iwate Tohoku Medical Megabank Organization
IQR	interquartile range
LD	linkage disequilibrium
<i>LPA</i>	Lipoprotein(a)
MAF	minor allele frequency
<i>NMU</i>	Neuromedin-U
<i>OR5AU1</i>	Olfactory receptor 5 subfamily AU member 1
<i>PRKAG2</i>	Protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2

QC	quality control
QOL	quality of life
QQ	quantile-quantile
<i>RAPGEF5</i>	Rap guanine nucleotide exchange factor 5
<i>RYR3</i>	Ryanodine receptor 3
SBP	systolic blood pressure
<i>SERTM1</i>	Serine-rich and transmembrane domain containing 1
<i>SEMA3D</i>	Semaphorin-3D
SNP	single nucleotide polymorphism
<i>STEAP1B</i>	STEAP (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate) family member 1B
TMM	Tohoku Medical Megabank
ToMMo	Tohoku Medical Megabank Organization
<i>TPT1-AS1</i>	TPT1 (Tumor Protein, Translationally-Controlled 1) antisense RNA 1
TSHR	Thyroid stimulating hormone receptor
<i>TRIQQ</i>	Triple repetitive-sequence of QXXK/R motif-containing protein

TW	Tracy-Widom
UAE	urinary albumin excretion
Ualb	urinary albumin excretion
Ualb/UCr	urinary albumin excretion corrected by urinary creatinine
UNa	urinary sodium
UK	urinary potassium
UP/UCr	urinary protein excretion corrected by urinary creatinine
WPW	Wolff-Parkinson-White

I 要約

【目的】尿中アルブミン排泄量は糸球体濾過量と併せて、腎不全の重要な指標の一つである。また、腎不全のみならず、様々な疾患リスクや生命予後に関連することが報告されている。一般的に、血圧高値、血糖コントロール不良、腎機能不全に伴って尿中蛋白排泄量が増加する傾向にあるが、個人差が大きい。これは、尿中蛋白排泄に関して何らかの遺伝的要因があることを示唆する。欧州のデータを用いた報告はあるが、日本人のデータを用いた尿中アルブミン排泄量に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS) は、まだ報告がない。今回、我々は東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画により収集された健康調査データを用いた GWAS を行い、日本人の一般住民における尿中アルブミン排泄量、糸球体濾過量に関する、遺伝的要因を検討することとした。

【方法・結果】平成 25 年に収集された TMM 健康調査の参加者 9,965 名より取得された 964,193 個の一塩基多型 (SNP) のデータを用いてゲノムワイド SNP データを得た。クオリティコントロールを通過した 7,805 名に対して、GWAS を施行した。主成分解析の結果、固有値を与える主成分は 161 個であったが、近親者除外後には

26 個となり、これらを GWAS における共変量として用いた。また、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、収縮期血圧、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、を共変量として用いた。eGFR に関する GWAS 解析で、既知の *CST3* 遺伝子座 (rs3827143, $p = 5.12 \times 10^{-17}$) が得られた。

2047人の全ゲノムシーケンスデータからなるハプロタイプパネル (2KJPN) を用いてインピュテーションを行い、結果、得られた多型のうち信頼できる4,962,728個の多型に関してGWASを行なった。尿中アルブミン排泄量に関する解析で、18多型、14領域にSNPが得られた。既知の*PRKAG2*遺伝子領域 (rs118160950, $p = 3.43 \times 10^{-8}$)、新たに13遺伝子領域として、*GRM7*遺伝子領域 (rs143146694, $p = 2.69 \times 10^{-11}$; rs74971332, $p = 8.91 \times 10^{-10}$)、*EXOC1/NMU*遺伝子領域 (rs75938525, $p = 6.93 \times 10^{-10}$)、*LPA*遺伝子領域 (rs146871152, $p = 7.16 \times 10^{-11}$)、*STEAP1B/RAPGEF5*遺伝子領域 (rs146418897, $p = 1.49 \times 10^{-10}$)、*SEMA3D*遺伝子領域 (rs140221313, $p = 1.84 \times 10^{-8}$)、*TRIQQ*遺伝子領域 (rs141491217, $p = 1.63 \times 10^{-8}$)、*SERTM1*遺伝子領域 (rs79163227, $p = 2.84 \times 10^{-8}$)、*TPT1-AS1*遺伝子領域 (rs142317900, $p = 4.68 \times 10^{-8}$; rs151183316, $p = 3.43 \times 10^{-8}$)、*OR5AUI*遺伝子領域 (chr14:21617499_TCTCA_T, $p = 2.87 \times 10^{-8}$)、*TSHR*遺伝子領域 (rs116622332, $p = 3.99 \times 10^{-10}$; rs199612558, $p = 1.00 \times 10^{-9}$; rs17111387, $p = 3.42 \times 10^{-8}$)、

*FMN1/RYR3*遺伝子領域 (rs140272046, $p = 1.47 \times 10^{-8}$)、*COPRS*遺伝子領域

(rs148283070, $p = 8.42 \times 10^{-9}$)、*BRDI*遺伝子領域 (chr22:49949123_GA_G, $p = 7.22 \times 10^{-9}$)が得られた。

ここで得られた 18 座位は、eGFR に関する GWAS においては、ゲノムワイド有意水準を満たさなかった。

【結論】本研究で尿中アルブミン排泄量に感受性のある可能性がある領域が新たに 13 領域同定された。しかも、これらは eGFR とは独立であった。さらなる検討を行うことによってアルブミン尿の成因についての理解や、新たな治療法の開発につながる可能性が示唆された。

II 研究背景

慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）は、保険政策上もっとも深刻な問題の一つである¹。特に、血液透析患者数は増加の一途をたどっており、それに関わる医療費の増加は、医療経済上大きな問題である²。腎不全に至ると、日常生活における食事制限、透析による通院、などによる QOL の低下、種々の合併症のリスクになる。そのため、腎不全に至る前、すなわち腎不全の早期段階から介入することが望まれる。腎機能悪化を早期から捉えることが重要だが、腎機能悪化早期は特徴的な兆候に乏しいため、その把握は大変難しい³。

尿中アルブミン排泄量は CKD 領域のみならず、心血管疾患・糖尿病・肥満・高血圧などのバイオマーカーとして知られている⁴⁻⁸。微量アルブミン尿（30-299 mg/gCr）の基準値以下の尿中アルブミン排泄量であっても、これら疾患のバイオマーカーとして有用であることが知られている^{7,8}。

一般的に、尿中アルブミン排泄量は、腎機能悪化、糖尿病、肥満、高血圧に伴って増加する。しかし、一方では、腎機能が悪くないのに多量の尿中アルブミン排泄量を認める場合や、腎機能が悪いのに尿中アルブミン排泄量増加を認めない症例が散見される⁹。

糖尿病、高血圧を発症していて、尿中アルブミンが陽性であれば、腎機能低下の予測因子となるが、そのような基礎疾患がなく、尿中アルブミン排泄量が正常範囲内であっても、その多寡が将来的な腎機能低下のリスクファクターとなるかどうかはわかっていない。

この要因の一つとして、何らかの遺伝的背景が影響していると考えられるが、そのような正常範囲の尿中アルブミン排泄量の遺伝的影響については明らかになっていない。尿中アルブミン排泄量に関する遺伝的背景の探索手法として、これまで、尿中アルブミン排泄量に関するゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) が行われてきた。しかし、これらは、欧米人、しかも、2 型糖尿病患者、1 型糖尿病患者を対象にした研究報告であり¹⁰⁻¹⁴、日本人を含むアジア人対象にしたもの、欧米人も含めて一般住民を対象にしたものは報告がない。また、既報の GWAS は、尿中アルブミン排泄量の陽陰性で解析しており、尿中アルブミン排泄量正常範囲内も含めた連続量を応答変数として評価した GWAS は、報告がない。

今回、我々は、東北メディカル・メガバンク計画 (Tohoku Medical Megabank 計画: TMM 計画) により収集された健康調査を用いた GWAS を行い、日本人一般住民における尿中アルブミン排泄量に関する遺伝的要因を検討した。

Ⅲ 研究目的

本研究は、日本人の一般集団における、尿中アルブミン排泄量に関する遺伝的背景を、
GWASにより解析し、感受性遺伝子を探索することを目的とする。

IV 研究方法

1 対象

2011年に発災した東日本大震災後に、東北大学（宮城県仙台市）、岩手医科大学（岩手県紫波郡）に、それぞれ、東北メディカル・メガバンク機構（Tohoku Medical Megabank Organization: ToMMo）、いわて東北メディカル・メガバンク機構（Iwate Tohoku Medical Megabank Organization: IMM）、が創設された。

本研究は、両機構合同で行ったプロジェクトである、TMM計画の、地域住民コホート研究の一環として行われた。研究課題名は、「震災からの復興に資する研究（2018-4-034）；ビッグデータを利用した生活習慣病の層状分類によるCKDの原因遺伝子の探索」である。

2013年～2016年の間に、宮城、岩手両県において、前記コホート研究に対する協力者の募集を行い、20歳から75歳までの、対象地域に住民票がある一般住民約80,000人（宮城県；50,000人、岩手県；30,000人）が募集された。募集の方法は2通りである。1つは、市町村主催の特定健診会場で、受診者に依頼をする方法であった。もう1つは、宮城県、岩手県の各地に設置した7か所の地域支援センター（宮城）および5か所のサテライト（岩手）に自発的に参加申し込みをする、センター型であった。

宮城県における募集は ToMMo により、岩手県における募集は IMM によって、それぞれ行われた^{15,16}。各々の参加者は、事前に説明を受け、同意書に署名をすることで、TMM 計画の地域住民コホート研究に登録された。

本研究において使用したデータは、2013 年までにデータを採取した 10,000 人の中から、採取後に同意撤回した 34 人を除いた 9,966 人のデータであり、dbToMMo1.1 として公開されたものを使用した。9,966 人の内訳は、宮城県 4,974 人、岩手県 4,992 人であった。

解析集団の概要については、JMP® Pro 14.2.0 を用いて、統計解析を行った。名義尺度の 2 群間比較に対しては Pearson の χ^2 検定、連続変数の 2 群間比較に対しては t 検定、相関関係に対しては Pearson の積率相関係数に対する無相関検定を行った。

2 サンプル単位での品質管理 (Sample-QC: Sample-quality control)

Genotyping は Illumina 社の Human Omni Express Exome- 8 version 1.2 BeadChips を用いて、同意撤回者除外後の 9,966 人における、964,193 マーカーに対して行った。

Genotyping の結果を基に、サンプルの品質管理を行った。平均コール率は 99.905% であり、カタログスペックを満たした。次に、遺伝子型欠測の評価を行い、データ欠

損 (n=1)、遺伝子型欠損 (call rate < 98%, n=5)、を除外した。

次に近親者の評価を行った。近親者の評価は、IBD (Identity by descent ; 同祖的アレルの数) 評価値として用いられる、PI_HAT (IBD estimates) を用いた^{17,18}。

$PI_HAT = (IBD=2 \text{ となるアレルの割合}) + (IBD = 1 \text{ となるアレルの割合}) \times 0.5$ 、で

求められる。本研究では、いとこ関係 (従兄弟姉妹関係、親同士が同胞) を示す PI_HAT

値=1/8 と、はとこ関係 (再従兄弟姉妹関係、親同士が従兄弟姉妹関係) を示す PI_HAT

値=1/16 の中間に当たる、PI_HAT 値=3/32 を閾値とし、PI_HAT 値 > 3/32 のサン

プル (n = 2,155) を解析対象から除外した。最終的に、7,805 人分のサンプルが解析

対象となった。

3 マーカー品質管理 (Marker - QC)

マーカー品質管理として、MAF (Minor Allele Frequency ; マイナーアレル頻度) の

調整 (MAF < 0.01 のマーカーを除外)、マーカー単位遺伝子型欠測率の調整 (missing

rate > 5%のマーカーを除外)、Hardy Weinberg 平衡検定閾値の調整 ($p < 1.0 \times 10^{-4}$

のマーカーを除外)、重複マーカーの調整 (位置が重複するマーカーのうち低品質のもの

を除外) を行った。マーカー品質管理の結果として、595,171 マーカーが以降の検

討段階に進んだ。

4 ジェノタイプ・インピュテーション (Genotype imputation)

Genotype imputation は、SHAPEIT v2.r837¹⁹ と IMPUTE2 v2.2.2²⁰ ソフトウェアを用いて、2KJPN をハプロタイプパネルとして行った。2KJPN は、ToMMo により作成された、2,049 人分の日本人ヒト全ゲノム解析に基づく高精度の住民ゲノム参照パネルである²¹。

Genotype imputation を行った後、imputation 精度の低いマーカー (INFO scores < 0.5) の除外、MAF の調整 (MAF > 0.03 に設定) を行い、最終的には、4,962,728 個のマーカーに関して、GWAS を行った。

5 表現型 (Phenotype)

Phenotype に関する情報は、登録時の身体測定、血圧測定、血液検査、尿検査、アンケート調査により得た。使用した情報としては、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、収縮期血圧値 (systolic blood pressure: SBP、単位; mmHg)、高血圧治療歴、尿中 Na 値 (urinary sodium: UNa、単位; g/l)、尿中 K 値 (urinary potassium: UK、単位; g/l)、尿中アルブミン (クレアチニン補正) 値 (urinary albumin excretion corrected by urinary creatinine: Ualb/UCr、単位; mg/gCr)、血中シスタチン C 値により計算

された推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate calculated by serum Cystatin C: eGFR_{cys}, 単位; ml/min/1.73m²)、ヘモグロビン A1c (hemoglobin A1c: HbA1c, 単位; %)である。

なお、腎機能指標としての推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) の推算方法として、通常使用される血中クレアチニン (Creatinine: Cre) 値ではなく、血中シスタチン C (Cystatin C: Cys) 値を用いた。これは、早期の CKD 集団においては、Cre よりも Cys の方が、腎機能マーカーとしては有用である、との報告があるためである²²。eGFR_{cys} は以下のように算出した^{23,24}。

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} (\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = \{104 \times \text{Cys}^{-1.019} \times 0.996^{\text{Age}} \times 0.929 (\text{if female})\} \cdot 8$$

また、血圧に関する標準化プロセスの過程では、収縮期血圧を用いた。理由として、収縮期血圧が糸球体濾過圧、尿中アルブミン排泄量に強く影響しているからである²⁵。

6 ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

それぞれのマーカー SNP (Single nucleotide polymorphism; 一塩基多型) に関して、線形回帰分析 (linear regression analysis) を行うことで、尿中アルブミン排泄量、推算糸球体濾過量、に関する GWAS を行った。線形回帰分析は、PLINK version 1.9 を用いて行った。

推算糸球体濾過量に関する GWAS 解析は、応答変数として血中シスタチン C 値により計算された推算糸球体濾過量 (eGFR_{cys})、説明変数として imputation 済 4,962,728SNPs、共変量として、年齢、性別、BMI、SBP、尿中 Na 値 (UNa)、尿中 K 値 (UK)、HbA1c、尿中アルブミン (クレアチニン補正) 値 (Ualb/UCr)、近親者除外後に統計的有意な固有値を与える上位 26 主成分を用いた。

尿中アルブミン排泄量に関する GWAS 解析は、応答変数として尿中アルブミン (クレアチニン補正) 値 (Ualb/UCr)、説明変数として imputation 済 4,962,728SNPs、共変量として、年齢、性別、BMI、SBP、尿中 Na 値 (UNa)、尿中 K 値 (UK)、HbA1c、血中シスタチン C 値により計算された推算糸球体濾過量 (eGFR_{cys})、近親者除外後に統計的有意な固有値を与える上位 26 主成分を用いた。これらの共変量は、推算糸球体濾過量、尿中アルブミン排泄量に関して、有意な交絡因子として報告されているものである。

解析結果可視化のために、マンハッタンプロット、QQ プロット(Quantile-quantile plot) を作成した。マンハッタンプロット、QQ プロット作成に当たっては、統計ソフト R をベースに qqman パッケージを用いた。候補 SNP 周辺の LD (Linkage disequilibrium; 連鎖不平衡) を評価するために、Regional Plot を作成した。Regional Plot の作成にあたっては、Locus Zoom [<http://locuszoom.org>]を用いた。

V 研究結果

1 解析対象背景 (表 1)

(1) 全体の概要

データのクオリティコントロールの結果、7,805名が解析対象となった。

平均年齢は 60.8 ± 11.2 歳、性別は男女比が34.8 / 65.2、平均BMIは 23.5 ± 3.6 であった。

腎機能に関する評価をeGFRcysにより行った。平均eGFRcysは 97.4 ± 21.9

ml/min/1.73 m²であり、CKD分類²⁶による各CKD stageの内訳は、CKD stage 1;

4,737名 (60.69%)、CKD stage 2; 2,857名 (36.60%)、CKD stage 3a; 174名 (2.23%)、

CKD stage 3b; 27名 (0.35%)、CKD stage 4; 8名 (0.10%)、CKD stage 5; 2名 (0.03%)

であった。eGFRcysの年齢に対する相関係数は-0.571であり、相関に関する検定を行

ったところ、有意な相関を認めた ($p < 0.001$)。eGFRcysの男女で比較した平均値は、

男性; 93.9 ± 20.8 ml/min/1.73 m²、女性 ; 99.4 ± 22.1 ml/min/1.73 m²であり、両群をt

検定により検証した結果、男性は女性に比べてeGFRcysが有意に低かった ($p < 0.001$)。

高血圧治療ガイドライン2014に基づく高血圧診断基準²⁷では、①収縮期血圧140

mmHg以上、もしくは、②拡張期血圧90 mmHg以上が高血圧症と診断される。本研

究においては、③アンケートに基づく高血圧治療歴があること、も加味し、①、②、③のいずれかを満たしたものを、高血圧と診断した。その結果、全体の24.5%が高血圧症と診断された。平均収縮期血圧は 127 ± 17.8 mmHg、平均拡張期血圧は 75.4 ± 10.8 mmHg、全体の2.7%が高血圧治療歴を有した。

尿中アルブミン排泄量に関する検討では、尿中アルブミン（クレアチニン補正）排泄量中央値は 7.4 mg/gCr（IQR： 8.8 ）であった。このうち、微量アルブミン尿の基準である 30 mg/gCrを境界として、 30 mg/gCr未満を尿中アルブミン陰性、 30 mg/gCr以上を尿中アルブミン陽性とした場合、 $6,970$ 名（ 89.3% ）が尿中アルブミン陰性であった。尿中アルブミン排泄量に関する分布を、ヒストグラムを描画することで評価したが、非正規分布であった(図1)。

尚、高血圧以外の既往歴、内服歴の情報については、自由記載アンケートベースでのデータは得られているが、解析集団の概要検討に際して、検討していない。

(2) 高血圧症の有無によるサブ解析

高血圧群と非高血圧群に分類した解析対象集団の概要であるが、

平均年齢は、高血圧群; 64.4 ± 8.1 歳、非高血圧群; 59.6 ± 12.0 歳であった。両群をt検定により検証した結果、高血圧群は非高血圧群に比べて年齢が有意に高かった ($p < 0.001$)。

性別に関しては、男女比が高血圧群; 41.4 / 58.6、非高血圧群; 32.7 / 67.3であった。

両群を χ^2 検定により検証した結果、高血圧群は非高血圧群に比べて男性割合が有意に高かった ($p < 0.001$, χ^2 係数 : 49.164)。

平均eGFR_{cys}は、高血圧群; 93.5 ± 19.6 ml/min/1.73 m²、非高血圧群; 98.8 ± 22.4 ml/min/1.73 m²であった。両群をt検定により検証した結果、高血圧群は非高血圧群に比べて平均eGFR_{cys}が有意に低かった ($p < 0.001$)。

CKD分類による各CKD stageの内訳は、高血圧群ではCKD stage 1; 1,046名 (54.7%)、CKD stage 2; 803名 (42.0%)、CKD stage 3a; 54名 (2.8%)、CKD stage 3b; 7名 (0.37%)、CKD stage 4; 2名 (0.11%)、非高血圧群ではCKD stage 1; 3,693名 (62.7%)、CKD stage 2; 2,050名 (34.8%)、CKD stage 3a; 121名 (2.05%)、CKD stage 3b; 20名 (0.34%)、CKD stage 4; 6名 (0.10%)、CKD stage 5; 2名 (0.03%)であった。両群を χ^2 検定により検証した結果、高血圧群は非高血圧群に比べてCKDstageが有意に高かった ($p < 0.001$, χ^2 係数 : 40.439)。

尿中アルブミン(クレアチニン補正)排泄量中央値は、高血圧群; 10.6 mg/gCr (IQR : 16.6)、非高血圧群; 6.7 mg/gCr (IQR : 7.2)、であった。両群をt検定により検証した結果、高血圧群は非高血圧群に比べて尿中アルブミン排泄量が有意に高かった ($p<0.001$)。また、尿中アルブミン陽性率は、高血圧群; 19.4%、非高血圧群; 7.8%であった。両群を χ^2 検定により検証した結果、高血圧群は非高血圧群に比べて尿中アルブミン陽性率が有意に高かった ($p<0.001$, χ^2 係数 : 210.128)。

(3) 尿中アルブミン排泄量によるサブ解析

尿中アルブミン排泄の陰性、陽性で分類した解析対象集団の概要を述べる。

平均年齢は、陰性群; 60.4 ± 11.5 歳、陽性群; 64.8 ± 8.64 歳であった。両群をt検定により検証した結果、陽性群が陰性群に比べて年齢が有意に高かった ($p<0.001$)。

男女比は、陰性群; 33.7 / 66.3、陽性群; 43.6 / 56.6であった。両群を χ^2 検定により検証した結果、陽性群が陰性群に比べて男性割合が有意に高かった ($p<0.001$, χ^2 係数 : 31.703)。

平均収縮期血圧は陰性群; 126 ± 17.2 mmHg、陽性群; 137 ± 19.9 mmHg、平均拡張期血圧は陰性群; 74.9 ± 10.6 mmHg、陽性群; 79.7 ± 11.9 mmHgであった。両群をt

検定により検証した結果、陽性群が陰性群に比べて、収縮期血圧・拡張期血圧が共に、有意に高かった (各々 $p<0.001$)。

平均収縮期血圧、平均拡張期血圧の尿中アルブミン排泄量に対する相関係数は、それぞれ、0.107、0.073であった。相関に関する検定を行ったところ、それぞれ、有意な相関を認めた (各々 $p<0.001$)。

高血圧治療歴は陰性群; 2.53%、陽性群; 3.79%であった。高血圧診断基準により高血圧と診断された対象割合は、陰性群; 22.1%、陽性群; 44.6%であった。

平均eGFR_{cys}は、陰性群; 98.4 ± 21.3 ml/min/1.73 m²、陽性群; 89.5 ± 23.7

ml/min/1.73 m²であった。両群をt検定により検証した結果、陽性群が陰性群に比べて、eGFR_{cys}有意に低かった ($p<0.001$)。

eGFR_{cys}の尿中アルブミン排泄量に対する相関係数は、-0.110であった。相関に関する検定を行ったところ、有意な相関を認めた ($p<0.001$)。

CKD分類による各CKD stageの内訳は、陰性群ではCKD stage 1; 4,346名 (62.4%)、CKD stage 2; 2,499名 (35.9%)、CKD stage 3a; 112名 (1.6%)、CKD stage 3b; 12名 (0.17%)、CKD stage 4; 1名 (0.01%)、CKD stage 5; 1名 (0.01%)、陽性群ではCKD stage 1; 390名 (47.2%)、CKD stage 2; 351名 (42.4%)、CKD stage 3a; 63名 (7.58%)、CKD stage 3b; 15名 (1.83%)、CKD stage 4; 7名 (0.86%)、CKD stage 5; 1名 (0.12%)

であった。両群を χ^2 検定により検証した結果、陽性群が陰性群に比べてCKDstageが有意に高かった ($p < 0.001$, χ^2 係数 : 269.497)。

2 共変量としての集団構造の予測 (主成分分析)

地理的文化のような集団構造はアソシエーション解析で深刻な偽陽性・偽陰性を生じさせる。そこで、ゲノムワイドSNPデータで主成分分析を行い、集団構造の存在を検査した (図2)。

主成分分析は、EIGENSOFT 4.2に含まれるツールである、EIGENSTRATを用いて行った^{28,29}。統計的有意 (TW[Tracy-Widom]検定の p 値 < 0.05) な固有値を与える主成分の個数は、161であったが、PI_HAT値 $> 3/32$ となる近親者を除外することで、主成分の個数は26となった。これら有意な上位主成分の各個体での主成分得点を、アソシエーション解析の際の共変量に加えることで、集団構造を調整した。

3 GWASによる解析

(1) eGFRcysに関する GWAS

QQプロット (図3) は λ 値が1.06 (標準偏差 1.27×10^{-6}) であり、解析集団が偏りなくコントロールされていることを示していた。eGFRcysに関するGWAS解析で、 $p =$

5×10^{-8} をゲノムワイド有意水準とし、Cysに関する既知の*CST3*遺伝子³⁰のプロモーター領域のSNPが有意な関連を示した (rs3827143, chr20:23619617_A_G, $p = 5.12 \times 10^{-17}$) (図4)。

(2)尿中アルブミン排泄量に関するGWAS

QQプロット (図5) は λ 値が0.98 (標準偏差 6.07×10^{-6}) であり、解析集団が偏りなくコントロールされていることを示していた。尿中アルブミン排泄量に関するGWASで、 $p = 5 \times 10^{-8}$ をゲノムワイド有意水準とし、18 SNPs (図6、表2) において有意な関連を認めた。14遺伝子座の近傍の連鎖不平衡関係から感受性遺伝子を絞るために、Locus Zoomを用いて、Regional Plot (図7) を作成し、下記の結果が得られた。有意な関連を認めた14領域のうち、1領域は既知の*PRKAG2*遺伝子¹¹領域 (rs118160950, $p = 3.43 \times 10^{-8}$) であり、それ以外にも新たに13遺伝子領域として、*GRM7*遺伝子領域 (rs143146694, $p = 2.69 \times 10^{-11}$; rs74971332, $p = 8.91 \times 10^{-10}$)、*EXOC1/NMU*遺伝子領域 (rs75938525, $p = 6.93 \times 10^{-10}$)、*LPA*遺伝子領域 (rs146871152, $p = 7.16 \times 10^{-11}$)、*STEAP1B/RAPGEF5*遺伝子領域 (rs146418897, $p = 1.49 \times 10^{-10}$)、*SEMA3D*遺伝子領域 (rs140221313, $p = 1.84 \times 10^{-8}$)、*TRIQQ*遺伝子領域 (rs141491217, $p = 1.63 \times 10^{-8}$)、*SERTM1*遺伝子領域 (rs79163227, $p = 2.84 \times 10^{-8}$)、*TPT1-AS1*遺伝子

領域 (rs142317900, $p = 4.68 \times 10^{-8}$; rs151183316, $p = 3.43 \times 10^{-8}$)、*OR5A1*遺伝子領域 (chr14:21617499_TCTCA_T, $p = 2.87 \times 10^{-8}$)、*TSHR*遺伝子領域 (rs116622332, $p = 3.99 \times 10^{-10}$; rs199612558, $p = 1.00 \times 10^{-9}$; rs17111387, $p = 3.42 \times 10^{-8}$)、*FMN1/RYR3*遺伝子領域 (rs140272046, $p = 1.47 \times 10^{-8}$)、*COPRS*遺伝子領域 (rs148283070, $p = 8.42 \times 10^{-9}$)、*BRDI*遺伝子領域 (chr22:49949123_GA_G, $p = 7.22 \times 10^{-9}$)が得られた。

一番強いピークを示した領域は、*TSHR*遺伝子領域 (rs116622332, rs199612558, rs17111387)であった (図7(a))。

4 eGFR_{cys}、尿中アルブミン排泄量、各々に有意な遺伝子座位の関連性
eGFR_{cys}に関して得られたrs3827143 (*CST3*遺伝子) の尿中アルブミン排泄量に関する p 値と β 値、尿中アルブミン排泄量に関して得られた18 SNPsのeGFR_{cys}に関する p 値と β 値を検討した。いずれにおいても、他方の形質を応答変数にしたGWASにおいてはゲノムワイド有意水準を超えていなかった (表3)。

また、尿中アルブミン排泄量に関する18SNPsは、eGFR_{cys}に関するSNPであるrs3827143ほど、eGFRに対する影響 (β 値で判断) を持っているものはなかった (図8)。

VI 考察

1 本研究の妥当性について

(1)解析対象について

解析対象集団における、高血圧罹患者は24.5%であった。厚生労働省により発表された、平成29年国民健康・栄養調査 [<https://www.mhlw.go.jp/content/000451758.pdf>] によると、年齢調整された日本人の高血圧罹患者の割合が男性; 26.1%、女性20.2%であり、本研究における割合と大きな相違はない。

解析集団における、尿中アルブミン陰性が89.3%であった。平成20年度施行の特定健診受診者 (N=332,174) において、蛋白尿陰性割合が86.64%であり³¹、本研究における割合と大きな相違はない。

解析集団における、CKD stage分類の各割合は、CKD stage 1; 60.69%、CKD stage 2; 36.60%、CKD stage 3a; 2.23%、CKD stage 3b; 0.35%、CKD stage 4; 0.10%、CKD stage 5; 0.03%であった。一方、平成20年度施行の特定健診受診者 (N=332,174) における、CKD stageの各割合は、CKD stage 1; 17.74%、CKD stage 2; 67.76%、CKD stage 3a; 12.94%、CKD stage 3b; 1.29%、CKD stage 4; 0.20%、CKD stage 5; 0.07%であった。CKD stage分類の各割合が、特に正常～軽症CKD stageである、CKD

stage 1、CKD stage 2、CKD stage 3aで異なるが、この相違は、本研究におけるCKD stageはCysにより算出されたeGFRを用いているのに対し、特定健診受診者におけるCKD stageはCreにより算出されたeGFRを用いていることに起因すると考える。早期のCKD集団においては、CreよりもCysの方が、腎機能マーカーとしては有用であり²²、本研究におけるCKD stage分類の割合が、より正確である可能性が高い。しかし、正常～軽症CKD stageである、CKD stage 3a以下の割合は、本研究においては99.53%、特定健診受診者においては98.84%と大きな相違はない。

また、一般に、加齢と共に尿中アルブミン陽性率の増加、腎機能の低下を認める³²。男性は女性よりも、尿中アルブミン陽性率が高く、腎機能は低い³²。さらには、腎機能が悪いほど、血圧が高いほど、尿中アルブミン排泄量は増える³²。本研究においても同様の結果が得られた。

以上より、本研究における解析対象集団概要は、標準的な日本人民族集団の概要と大きな相違はないと考えた。

(2)研究デザインについて

本研究は、単一機会で評価された尿中アルブミン排泄量、腎機能を応答変数としているが、本来CKDの評価には3ヶ月以上の異常（尿蛋白陽性、腎機能悪化）の観察が

必要であり、複数回の評価が望ましい。しかし、コホートとして検査は1回しか施行されておらず、現実的には再現性の考察が困難であり、本研究の限界とも言える。また、過去の同様の研究¹⁰⁻¹⁴でも、尿中蛋白質、腎機能は1回の採取で評価しており、研究デザインとしては概ね問題ないと考える。

(3)GWASについて

本研究において、日本人一般集団における、尿中アルブミン排泄量、推定糸球体濾過量に関するGWASを行った。尿中アルブミン排泄量に関する18の有意なSNPs、推定糸球体濾過量に関する1つの有意なSNPを見出した。

尿中アルブミン排泄量に関する18のSNPsのうち、17のSNPsはこれまで報告がない遺伝子領域にあり、1個のSNP (*PRKAG2* 遺伝子領域; rs118160950) に関しては、欧米人対象のGWASにて、尿中アルブミン排泄量を増加させる影響があるSNPとして報告があった¹¹。

この結果から、本研究における尿中アルブミン排泄量に関するGWAS結果の妥当性を示していると思われた。

見出されたSNPsの数に関して、既報(65,153人のサンプルから、16SNPsを検出)

¹²と比較した場合、本研究のサンプル数を考えると、既報から期待される数より相対

的に多い SNPs が検出されており、偽陽性を含む可能性がある。偽陽性の検討には、追試が必要と考える。

本研究で見出された SNPs に関して、表 2 において、全世界、ヨーロッパ民族、アフリカ系アメリカ民族、東アジア民族集団におけるアレル頻度を併記しているが、13 個の SNPs がヨーロッパ民族、アフリカ系アメリカ民族においては極めて頻度が低い SNPs であった。2 個の SNPs は、ヨーロッパ民族、アフリカ系アメリカ民族において、ある程度の頻度であることが報告されており、ヨーロッパ民族、アフリカ系アメリカ民族においても、疾患感受性遺伝子となっている可能性がある。しかし、大半の SNPs が東アジア民族集団に特異的であり、民族集団によって感受性 SNP にかなりの偏りがある事が示された。

また、17 個もの新規 Loci を認めた背景には、既報 GWAS が尿中アルブミンの陽・陰性で比較したものであるのに対し、本研究における GWAS が正常尿中アルブミン値を含めた連続量で回帰分析を行なっていることにも、起因すると考えられる。正常尿中アルブミン値を解析対象にした GWAS は既報にないため、その点でも本研究は意義があると考ええる。

推定糸球体濾過量に関する GWAS において見出された 1 個の SNP (*CST3* 遺伝子領域 : rs3827143) は、既報告のものであり³⁰、これも本研究における GWAS 結果の妥

当性を示唆する結果であった。有意な関連を示した、*CST3* 遺伝子は、民族集団による差を超えて、推定糸球体濾過量に関して影響があると思われた。

本研究は、尿中アルブミン排泄量に関する SNP 探索が主目的であるが、尿中アルブミン排泄量に関する既報¹⁰⁻¹⁴SNPs は、尿中アルブミン排泄量、腎機能両方に関わるものであった。本研究においてもその可能性を考慮し、尿中アルブミン排泄量、腎機能両方向からの GWAS を行なったが、結果としてはそれぞれ独立した SNPs であった。すなわち、検出された SNPs は、尿中アルブミン排泄量に遺伝的影響を与えるものとして、意義がある。

2 その他の既報 SNPs の本研究における挙動について

既報の尿中アルブミン排泄量に関する GWAS で見出された SNPs について、本研究での挙動を、表 4 にまとめた。尿中アルブミン排泄量に関する SNP で代表的なものとして、10 番染色体上の *CUBN* 遺伝子上にある、rs10795433 ($p = 1.00 \times 10^{-10}$)、rs1801239 ($p = 1.00 \times 10^{-11}$) が、強い効果を持つと報告されている^{12,13}。しかし、本研究におけるこれら SNP の p 値検討したところ、有意な効果を示さなかった (rs10795433; $p = 0.65$ 、rs1801239 に関しては、本研究において使用した SNP データに未掲載の為、 p 値に関する情報なし)。*CUBN* 遺伝子がコードしている蛋白質は、

cubilin である。cubilin はビタミン B12 代謝に必須な内因子受容体であり、蛋白質の再吸収に関与している。*CUBN* は尿細管に多く発現することが知られており、本研究においても有意な結果を示すと期待されたが、結果的には、*CUBN* 上に尿中アルブミン排泄量に関する有意な SNP は得られなかった。

また、その他の既報 SNPs で、当該 GWAS においてゲノムワイド水準に達していなかった候補 SNPs についても、本研究における挙動を検討したが、いずれの候補 SNP も本研究においては有意な効果を示さなかった。

既報 SNPs ならびに既報候補 SNPs が、本研究において有意な効果を示さなかったことは、欧米人と日本人の民族集団の差、また、当該 GWAS が 2 型糖尿病患者、心不全患者などを対象とした疾患コホートであることが、大きく影響していると考えられる。さらには、既報 GWAS における解析対象数が 5 万を超えており、本研究における解析対象数を大きく超えている。すなわち、既報 SNPs が本研究においては、検出感度以下であった可能性も否定できない。本研究で解析した集団でも、解析対象数をより増やせば、既報 SNPs が有意な関連を示す可能性がある。

以上のことから、我々が本研究において施行した GWAS が、日本人の一般集団を対象としている点において、極めて意義高いと言える。しかし、今後、さらに解析対象数を増やした追試が必要である。

3 本研究で見出された SNPs の遺伝子上の位置に関する考察

本研究で見出された、尿中アルブミン排泄量に関する 18 SNPs について、その機能に関して検討した。6 個の SNPs (rs74971332, rs146871152, rs118160950, rs116622332, rs199612558, rs17111387) は intron 領域にあり、11 個の SNPs (rs143146694, rs75938525, rs146418897, rs140221313, rs141491217, rs79163227, rs151183316, chr14:21617499_TCTCA_T, rs140272046, rs148283070, chr22:49949123_GA_G) は遺伝子間領域、1 個の SNP (rs142317900) は non coding exons に位置する。遺伝子間領域に存在する 11 個の SNPs は近傍に存在する遺伝子のプロモーターに位置することも考えられるが、蛋白質の産生に関わる exon 上に存在する SNP はなかった。これらの SNPs は、産生する蛋白質のアミノ酸変異が直接尿中アルブミン排泄量に関して影響を与えるのではなく、関連する遺伝子の転写制御に関わることで、関連する蛋白質あるいは RNA 量を変化させ、尿中アルブミン排泄量に影響を与えている可能性が、示唆される。

4 既報告がある *PRKAG2* に関する考察

PRKAG2 は 5'-AMP 活性化プロテインキナーゼサブユニット γ -2 をコードしている。

AMP 活性化プロテインキナーゼ (Adenosine monophosphate activated protein kinase: AMPK) は、触媒 α サブユニット、非触媒 β サブユニット、および非触媒調節 γ サブユニットからなるヘテロ三量体タンパク質である³³。AMPK は、脂肪酸およびコレステロールの *de novo* 生合成の調節に関与する重要な酵素を不活性化することによって細胞のエネルギー状態および機能を監視する重要なエネルギー感知酵素である。*PRKAG2* の突然変異は、WPW (Wolff-Parkinson-White) 症候群^{34,35}、家族性肥大型心筋症^{36,37}、腎臓肥大化³⁸を引き起こすことが報告されている。トランスジェニックマウスにおける研究では、心臓のグリコーゲン蓄積症を引き起こすことが示唆されている³⁹。グリコーゲン蓄積による腎尿細管機能障害を呈する例も報告されている⁴⁰。

PRKAG2 は、本研究において、*TSHR* ほどは強い効果を示さなかったが、エネルギー代謝異常による尿細管障害が、尿中アルブミン排泄量を増加させる機序が考えられる。今後、基礎的検討が待たれる。

5 最も強い感受性を示した *TSHR* に関する考察

TSHR は甲状腺刺激ホルモン受容体 (Thyroid stimulating hormone receptor : TSHR) をコードしている。*TSHR* は、内在性膜タンパク質の G タンパク質共役受

容体スーパーファミリーであり、Gs タンパク質と結合している^{41,42}。甲状腺機能と腎機能に関しては深い関係があり、甲状腺機能異常による、腎機能低下、尿中アルブミン排泄量増加には、様々な機序が考えられている^{43,44}。甲状腺機能亢進症では、糸球体内圧が亢進し、それに引き続く、糸球体における過剰濾過、フリーラジカルの亢進、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進が尿中アルブミン排泄量増加の危険因子となる。甲状腺機能低下症では、全身循環血液量の低下から腎虚血を生じ、腎機能低下と尿細管輸送能力低下が起きることが知られている。甲状腺機能低下症は、また、蛋白質の糸球体毛細血管透過性の亢進や尿細管でのアルブミン再吸収能低下から直接的に、尿中アルブミン量増加に影響する可能性もある⁴⁵。TSHR は、主に甲状腺濾胞細胞の表面で発現しているが、脂肪組織や線維芽細胞などの他の組織、腎領域では尿細管領域にわずかに発現していると報告されている⁴⁶⁻⁴⁸。TSHR に関する SNPs が、甲状腺刺激ホルモン受容体を介して、直接あるいは間接的に尿中アルブミン排泄量にどう影響しているのかは、今後更なる検討が必要である。

6 その他、本研究で見出された SNPs がコードする遺伝子の作用に関する検討

GRM7 (metabotropic glutamate receptor 7; グルタミン酸代謝型受容体 7) は精神

発達遅滞、精神障害に関連すると言われている。GRM7は、中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質であるL-グルタメートが作用するグルタミン酸受容体のサブタイプである⁴⁹⁻⁵¹。GRM7は、大脳皮質に主として発現するが、腎皮質にわずかに発現することが知られている⁵²。

LPAによってコードされるタンパク質は、組織型プラスミノゲンアクチベーターの活性を阻害するセリンプロテイナーゼである。コードされたタンパク質はリポ蛋白質(a)の大部分を構成し、そして蛋白質分解的に切断され、アテローム性動脈硬化症の病巣に付着しそして血栓形成を促進するフラグメントを生じる。LPAは冠状動脈性心臓病、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症および脳卒中に関連していることも報告されている⁵³⁻⁵⁵。動脈硬化による細動脈障害を介して尿中アルブミン排泄量に影響している可能性が考えられた。LPAは、肝臓に主として発現するが、腎にわずかに発現することが知られている⁵⁶。

TPT1-AS1は長い non coding RNA である。TPT1-AS1は、子宮に主として発現し、子宮頸癌の細胞増殖と転移を促進することが知られているが、腎においては腎皮質、腎盂に中程度発現することが知られている⁵⁷。

7 尿中アルブミン排泄量に影響する SNP に関する総括と、今後の展望

尿中アルブミン排泄量に関する SNP について、それら SNP が存在する遺伝子機能と尿中アルブミン排泄量に関する明確な機序は解明できなかった。しかし、同形質に関して既報の SNP である *PRKAG2* が候補として挙げられたことは、この GWAS の妥当性を示唆していた。また、最も強い感受性を持った *TSHR* が候補として挙げられたことで、甲状腺機能と腎・尿細管機能の関連に関して、新たな知見を得られる可能性がある。今後は、*PRKAG2*、*TSHR* を軸として、これら候補 SNP ならびにコードする遺伝子の役割について、基礎的研究による解明が必要と考える。

また、正常範囲内の尿中アルブミンの多寡が、遺伝的影響を受けることが、本研究より示唆された。正常範囲内のアルブミン多寡が、将来的にどう意義があるのかは、今後のコホートで評価をする必要がある。

8 本研究の限界

(1) 追試の必要性

本研究における限界として、まず、我々は約 1 万人の小規模単体集団においてしか解析をできておらず、検出された SNPs が偽陽性である可能性も否定できず、別の集団における追試にて候補 SNPs の再現性を検討する必要がある。追試集団に関しては、民族集団的背景の相違がほとんどない集団、欧米人のように民族集団的背景の相違を

考慮しなければならない集団、どちらにおいても検討する必要がある。幸い、TMM 計画では、本研究後に追加でゲノム情報の解析が進んだ集団があるので、まずは TMM 計画により収集された、本研究において解析された集団とは別の集団において、同様の追試 GWAS をする必要がある。

(2)東日本大震災による影響

TMM 計画に参加した集団は、2011 年に発災した東日本大震災の影響を受けている可能性が大いにある。被災による精神的なストレスから、血圧が上昇する傾向にあることも報告されており、血圧と密接な関係がある尿中アルブミン排泄量にも、被災の影響がある可能性は否定できない。このため、TMM 計画とは別の日本人集団でも、追試 GWAS の施行を検討する必要がある。

(3)糖尿病に関する検討の限界

既報の尿中アルブミンに関する GWAS が、糖尿病患者を対象にした研究である為¹⁰、本研究においても、糖尿病の有無による検討をするべきであった。しかし、本研究において使用した健康調査データは、初回データ採取時ワンポイントのものであり、糖尿病の有無を診断することは困難であった為、糖尿病に関する検討は、HbA1c を共

変量に加えることに留めた。今後、追跡調査を行う上で、糖尿病に関する診断がついた場合には、糖尿病の有無による検討を考慮したい。

(4)解析方法に関する限界

本研究で、主対象とした尿中アルブミン排泄量に関して、分布差がかなり大きく、非正規分布であり、外れ値の影響が大きいと考えられる。今後は、対数化することで、正規分布に近づけた値で GWAS を実施するか、尿中アルブミン排泄量正常である解析対象者のみでの GWAS も考慮したい。

VII 結論

尿中アルブミン排泄量に関する 18 の SNPs、しかも、腎機能とは独立したものを見出した。既報の SNP は *PRKAG2* であった。*TSHR* が強い感受性を示しており、甲状腺機能が間接的に尿中アルブミン排泄量に影響を与えることが示唆された。

VIII 謝辞

まず、研究の機会を与えていただき、終始適切な指導を賜りました東北大学病院総合地域医療教育支援部・阿部倫明准教授、同・石井正教授にお礼申し上げます。

また、本研究の遂行に際し、データ解析に際して、根気強く丁寧な指導を賜りました、東北大学東北メディカルメガバンク機構・ゲノム遺伝統計学分野・牧野悟士助教、東北大学東北メディカルメガバンク機構・生命情報システム科学分野・小島要講師、東北大学東北メディカルメガバンク機構・ゲノム遺伝統計学分野・田宮元教授に、深く感謝申し上げます。

さらには、TSHRの免疫組織染色において、多大な協力を賜りました、東北大学大学院医学系研究科・腎高血圧内分泌学分野・金須清美技術補佐員、東北大学大学院薬学研究科・臨床薬学分野・佐藤博教授に、深く感謝申し上げます。

最後に、論文作成ならびに研究全般に、終始丁寧な暖かい指導を賜りました、東北大学大学院医学系研究科・腎高血圧内分泌学分野・岡本好司助教に、心より御礼申し上げます。

IX 参考文献

1. Collaborators GMACoD. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
2. Ozieh MN, Bishu KG, Dismuke CE, Egede LE. Trends in healthcare expenditure in United States adults with chronic kidney disease: 2002-2011. *BMC Health Serv Res* 2017;17:368.
3. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
4. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
5. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2525-30.
6. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514-25.
7. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
8. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-5.
9. Abe M, Okada K, Maruyama N, Takashima H, Oikawa O, Soma M. Comparison of Clinical Trajectories before Initiation of Renal Replacement Therapy between Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis on the KDIGO Guidelines Heat Map. *J Diabetes Res* 2016;2016:5374746.
10. Hwang SJ, Yang Q, Meigs JB, Pearce EN, Fox CS. A genome-wide

association for kidney function and endocrine-related traits in the NHLBI's Framingham Heart Study. *BMC Med Genet* 2007;8 Suppl 1:S10.

11. Ellis JW, Chen MH, Foster MC, et al. Validated SNPs for eGFR and their associations with albuminuria. *Hum Mol Genet* 2012;21:3293-8.

12. Böger CA, Chen MH, Tin A, et al. CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:555-70.

13. Teumer A, Tin A, Sorice R, et al. Genome-wide Association Studies Identify Genetic Loci Associated With Albuminuria in Diabetes. *Diabetes* 2016;65:803-17.

14. Sandholm N, Forsblom C, Mäkinen VP, et al. Genome-wide association study of urinary albumin excretion rate in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:1143-53.

15. Hachiya T, Komaki S, Hasegawa Y, et al. Genome-wide meta-analysis in Japanese populations identifies novel variants at the TMC6-TMC8 and SIX3-SIX2 loci associated with HbA. *Sci Rep* 2017;7:16147.

16. Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, et al. The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission. *J Epidemiol* 2016;26:493-511.

17. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007;81:559-75.

18. Tanaka F, Yamamoto K, Suzuki S, et al. Strong interaction between the effects of alcohol consumption and smoking on oesophageal squamous cell carcinoma among individuals with ADH1B and/or ALDH2 risk alleles. *Gut* 2010;59:1457-64.

19. Delaneau O, Howie B, Cox AJ, Zagury JF, Marchini J. Haplotype estimation using sequencing reads. *Am J Hum Genet* 2013;93:687-96.

20. Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS Genet* 2009;5:e1000529.

21. Nagasaki M, Yasuda J, Katsuoka F, et al. Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals. *Nat Commun* 2015;6:8018.

22. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.

23. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S, GFR CDtJEfE. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61:197-203.
24. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-92.
25. Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, de la Sierra A, Registry SSoH-RH. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension* 2011;57:556-60.
26. Nephrology JSo. Essential points from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:1-15.
27. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014;37:253-390.
28. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2006;38:904-9.
29. Patterson N, Price AL, Reich D. Population structure and eigenanalysis. *PLoS Genet* 2006;2:e190.
30. Saitoh E, Sabatini LM, Eddy RL, et al. The human cystatin C gene (CST3) is a member of the cystatin gene family which is localized on chromosome 20. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:1324-31.
31. Japan nephrology society. [Special issue: Clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of chronic kidney disease 2012]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2012;54:1034-191.
32. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:621-30.
33. Cheung PC, Salt IP, Davies SP, Hardie DG, Carling D. Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J* 2000;346 Pt 3:659-69.
34. Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823-31.
35. Vaughan CJ, Hom Y, Okin DA, McDermott DA, Lerman BB, Basson CT. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:263-8.

36. Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1215-20.
37. Gollob MH. Modulating phenotypic expression of the PRKAG2 cardiac syndrome. *Circulation* 2008;117:134-5.
38. Burwinkel B, Scott JW, Bühner C, et al. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 2005;76:1034-49.
39. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357-62.
40. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007;13:2541-53.
41. Farid NR, Szkudlinski MW. Minireview: structural and functional evolution of the thyrotropin receptor. *Endocrinology* 2004;145:4048-57.
42. Calebiro D, Nikolaev VO, Lohse MJ. Imaging of persistent cAMP signaling by internalized G protein-coupled receptors. *J Mol Endocrinol* 2010;45:1-8.
43. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009;160:503-15.
44. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006;154:197-212.
45. Wheatley T, Edwards OM. Mild hypothyroidism and oedema: evidence for increased capillary permeability to protein. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;18:627-35.
46. Williams GR. Extrathyroidal expression of TSH receptor. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011;72:68-73.
47. Dutton CM, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE, Bahn RS. Thyrotropin receptor expression in adrenal, kidney, and thymus. *Thyroid* 1997;7:879-84.
48. Sellitti DF, Akamizu T, Doi SQ, et al. Renal expression of two 'thyroid-specific' genes: thyrotropin receptor and thyroglobulin. *Exp Nephrol* 2000;8:235-43.
49. Fisher NM, Seto M, Lindsley CW, Niswender CM. Metabotropic

Glutamate Receptor 7: A New Therapeutic Target in Neurodevelopmental Disorders. *Front Mol Neurosci* 2018;11:387.

50. Hawi Z, Cummins TD, Tong J, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20:289-97.

51. Hamilton SP. A new lead from genetic studies in depressed siblings: assessing studies of chromosome 3. *Am J Psychiatry* 2011;168:783-9.

52. Schulz HL, Stohr H, Weber BH. Characterization of three novel isoforms of the metabotropic glutamate receptor 7 (GRM7). *Neurosci Lett* 2002;326:37-40.

53. Luke MM, Kane JP, Liu DM, et al. A polymorphism in the protease-like domain of apolipoprotein(a) is associated with severe coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2030-6.

54. Boffa MB, Koschinsky ML. Update on lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor and mediator. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:360.

55. Ferretti G, Bacchetti T, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, Banach M, Sahebkar A. Raloxifene Lowers Plasma Lipoprotein(a) Concentrations: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:197-208.

56. Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res* 2018;59:577-85.

57. Jiang H, Huang G, Zhao N, et al. Long non-coding RNA TPT1-AS1 promotes cell growth and metastasis in cervical cancer via acting AS a sponge for miR-324-5p. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37:169.

X 図

【図の説明】

図 1 ; 尿中アルブミン排泄量の分布

x 軸は尿中アルブミン(クレアチニン補正)排泄量、y 軸は人数を示す。

緑色で示された棒は正常範囲の尿中アルブミン排泄量 (尿中アルブミン排泄陰性)、

黄色で示された棒は微量アルブミン尿、赤色で示された棒は顕性アルブミン尿を示す。

分布は非正規分布であり、対象のほとんど(89.3%)が正常範囲の尿中アルブミン排泄量であった。

図 2 ; 解析集団における主成分分析による集団構造の検出

第一主成分・第二主成分のプロットを示す。赤 ; 宮城、灰色 ; 岩手、緑 ; 有意な主成分の数。近親者除外前には、統計的有意 (TW 検定の p 値 < 0.05) な固有値を与え、主成分の個数は 161 であったが、近親者除外後には 26 となった。

図 3 ; eGFR_{cys} に関する GWAS の QQ プロット

GWAS における p 値の分布を示す。y 軸は観察された p 値の負の対数、x 軸は期待さ

れた p 値の負の対数を示し、それぞれプロットしたもの。赤いラインは $y = x$ を示し、赤線上にあることは帰無仮説が否定されたことを示す。回帰分析におけるインフレーションの度合を示す λ 値が 1.06 (標準偏差 1.27×10^{-6}) であり、解析集団が偏りなくコントロールされていることが、示された。

図 4 ; eGFRcys に関する GWAS のマンハッタンプロット

x 軸は染色体番号を表し、 y 軸は常用対数で p 値を表した際の負の値を示す。 y の値が大きいほど p 値が小さく、効果が強い。赤いラインは、ゲノムワイド有意水準意水準である $p = 5 \times 10^{-8}$ 、青いラインは、 $p = 5 \times 10^{-5}$ を示す

図 5 ; 尿中アルブミン排泄量に関する GWAS の QQ プロット

GWAS における p 値の分布を示す。 y 軸は観察された p 値の負の対数、 x 軸は期待された p 値の負の対数を示し、それぞれプロットしたもの。赤いラインは $y = x$ を示し、赤線上にあることは帰無仮説が否定されたことを示す。回帰分析におけるインフレーションの度合を示す λ 値が 0.98 (標準偏差 6.07×10^{-6}) であり、解析集団が偏りなくコントロールされていることを示す。

図 6 ; 尿中アルブミン排泄量に関する GWAS のマンハッタンプロット

x 軸は染色体番号を表し、y 軸は常用対数で p 値を表した際の負の値を示す。y の値が大きいほど p 値が小さく、効果が強い。赤いラインは、ゲノムワイド有意水準である $p = 5 \times 10^{-8}$ 、青いラインは、 $p = 5 \times 10^{-5}$ を示す。遺伝子上にある SNP に関して、その遺伝子名を記した。

図 7 ; ゲノムワイド有意水準を示した遺伝子座位の周辺構造

尿中アルブミン排泄量に関して、ゲノムワイド有意水準を示した遺伝子座位の、周辺座位の効果を検討したもの。x 軸は染色体上での位置、y 軸は p 値の自然対数を負に取ったもの。一番効果の強い lead variant は紫色で表示されている。lead variant と周辺座位との連鎖不平衡の度合いは、色で示されており、図中に凡例が示されている。

(a) *TSHR* 遺伝子領域、(b) *GRM7* 遺伝子領域、(c) *LPA* 遺伝子領域、(d) *PRKAG2* 遺伝子領域、(e) *TPT1-AS1* 遺伝子領域、(f) *EXOC1/NMU* 遺伝子領域、(g) *STEAP1B/RAPGEF5* 遺伝子領域、(h) *SEMA3D* 遺伝子領域、(i) *TRIQQ* 遺伝子領域、(j) *SERTM1* 遺伝子領域、(k) *OR5AU1* 遺伝子領域、(l) *FMN1/RYR3* 遺伝子領域、(m) *COPRS* 遺伝子領域、(n) *BRD1* 遺伝子領域。

図 8 ; UAE、eGFRcys に関する SNP の効果

UAE (尿中アルブミン排泄量) と eGFRcys に関する SNP 効果を、それぞれにおける B 値で比較したもの。図に示すように、表を ABCD と 4 領域に分けた場合、A 領域 (eGFRcys を下げ、UAE を増加させる方向) と D 領域 (eGFRcys を上げ、UAE を減少させる方向) は、腎機能が悪いほど尿アルブミン排泄が増加するもしくはその逆という一般的な結果に合致する。B 領域 (eGFRcys を上げ、尿中アルブミン排泄量増加を増加させる方向) と C 領域 (eGFRcys を下げ、尿中アルブミン排泄量を減少させる方向) は、一般的な結果と逆の作用を示すことになる。尿中アルブミン排泄量に関する 18SNPs の中には、rs3827413 ほど eGFRcys に影響のある SNP はなかった。

図1 ; 尿中アルブミン排泄量の分布

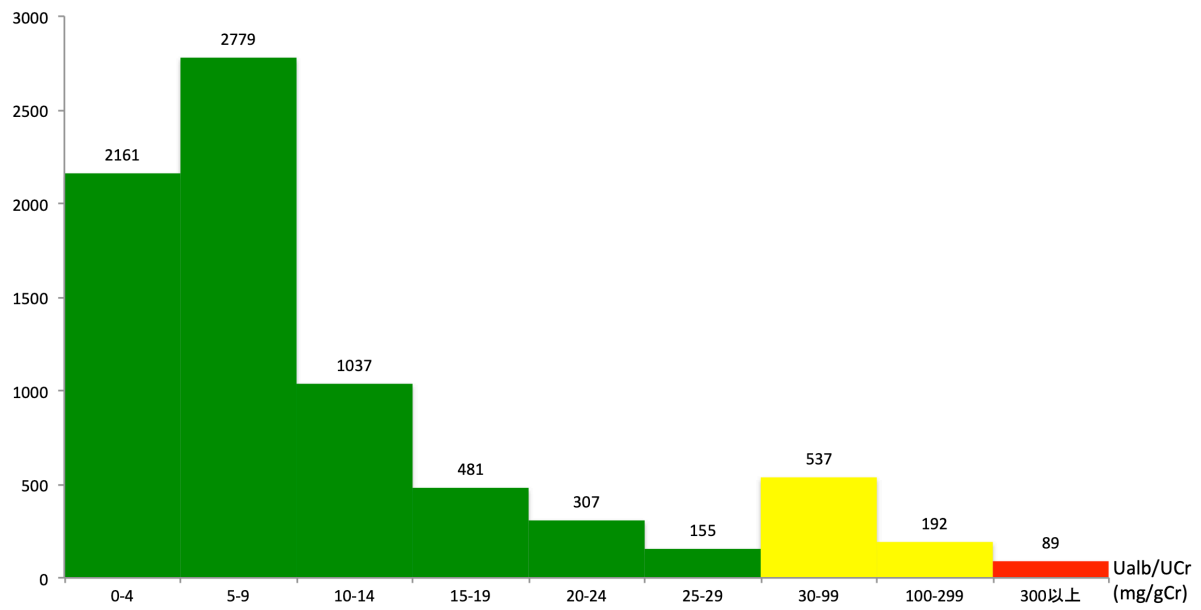
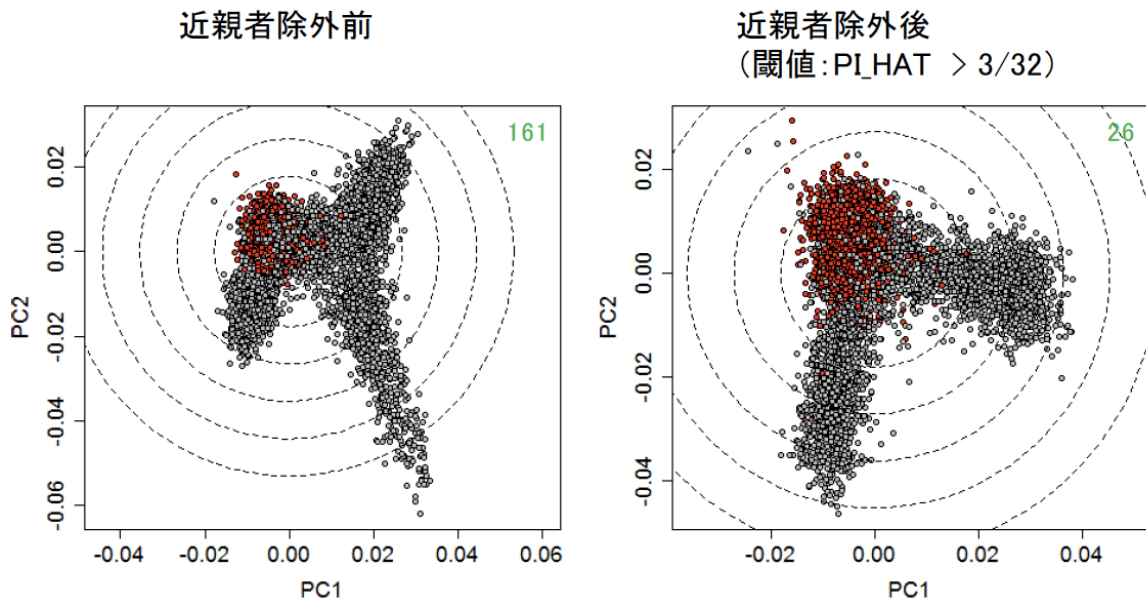


図2 ; 解析集団における主成分分析による集団構造の検出



数字: 有意な主成分の数

図 3 ; eGFRcys に関する GWAS の QQ プロット

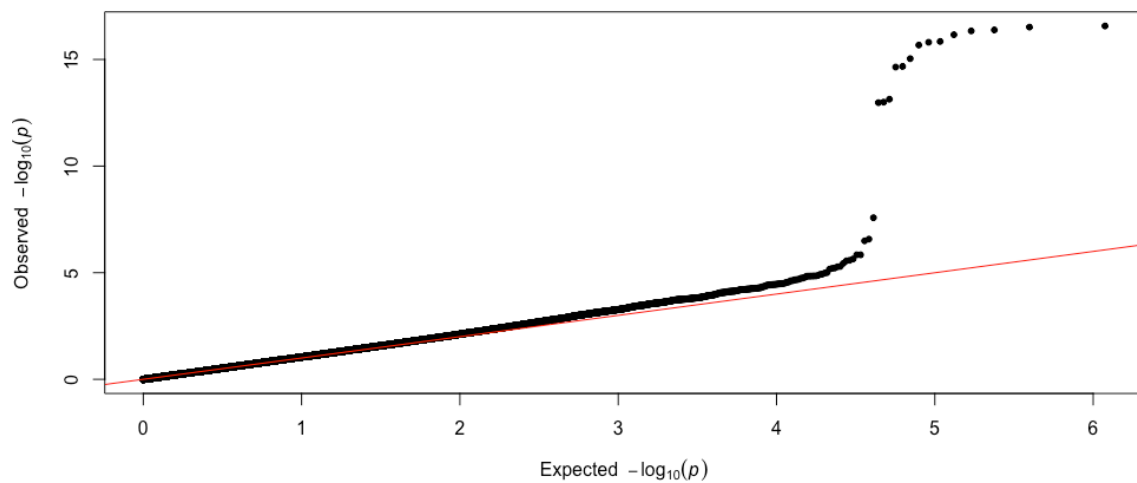


図 4 ; eGFRcys に関する GWAS のマンハッタンプロット

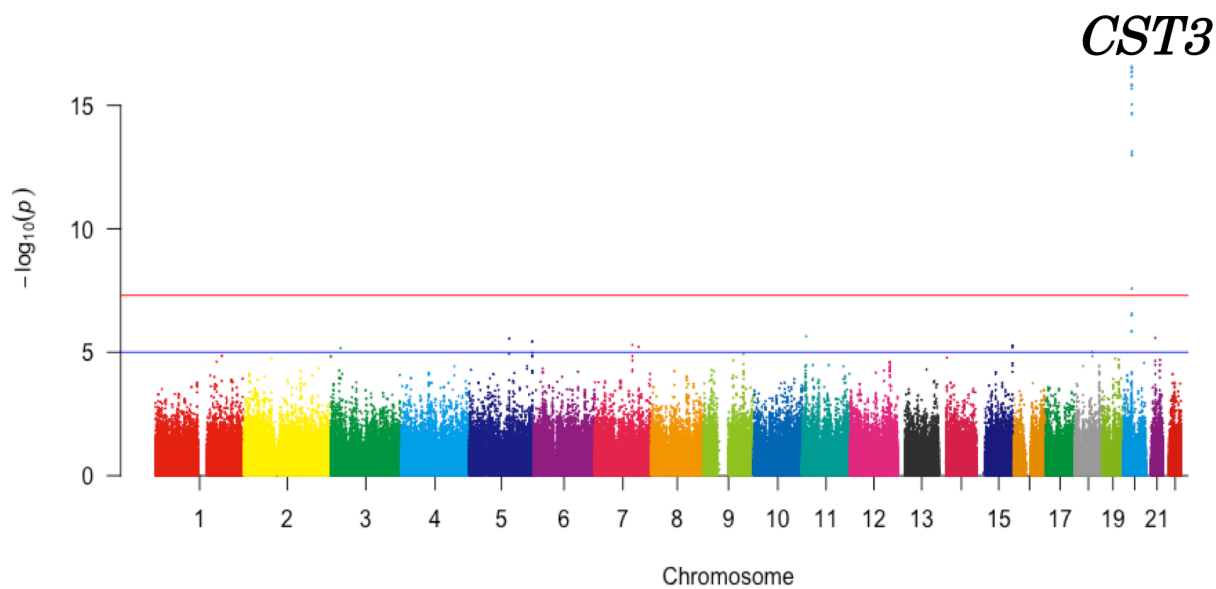


図5 ; 尿中アルブミン排泄量に関する GWAS の QQ プロット

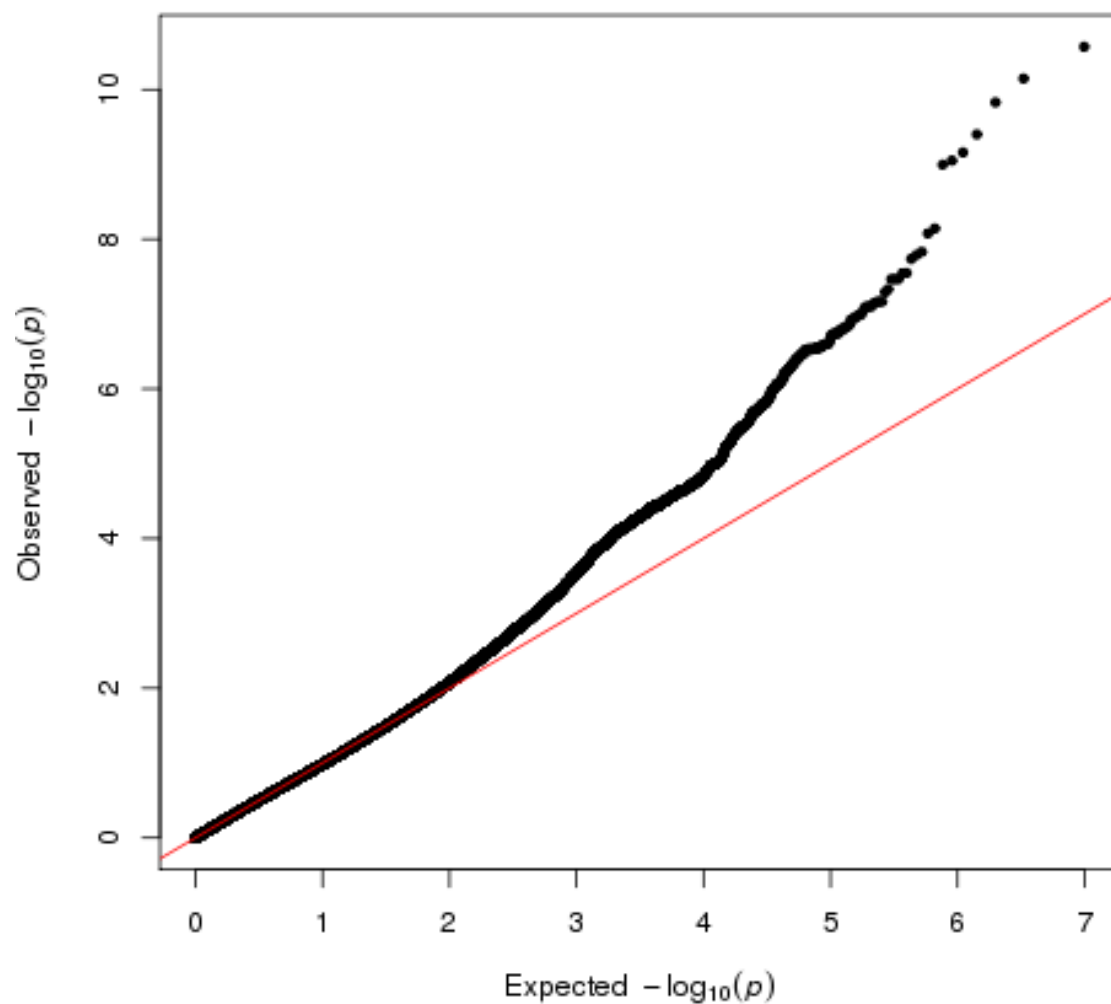


図6 ; 尿中アルブミン排泄量に関する GWAS のマンハッタンプロット

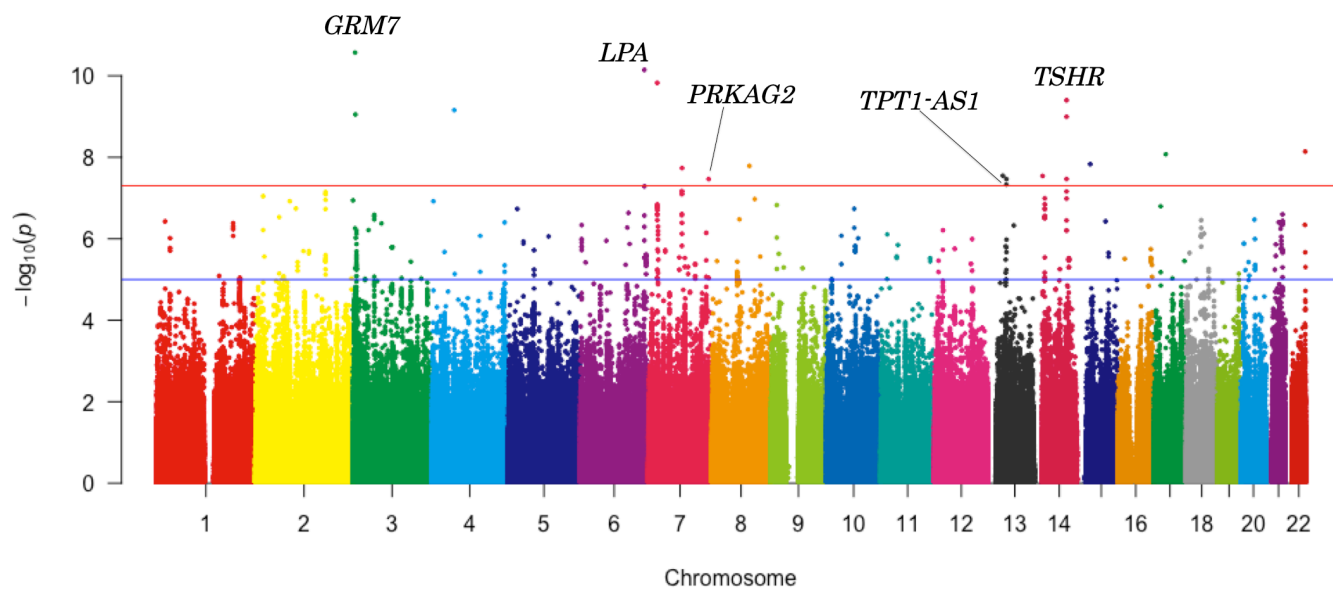
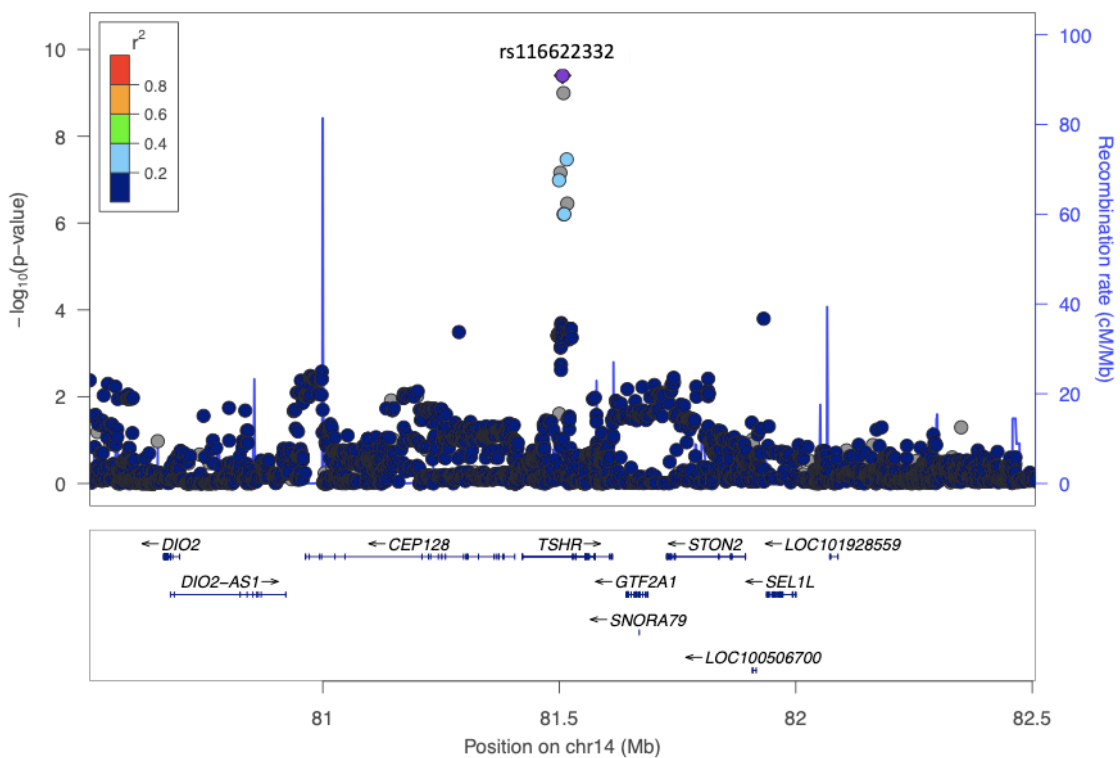
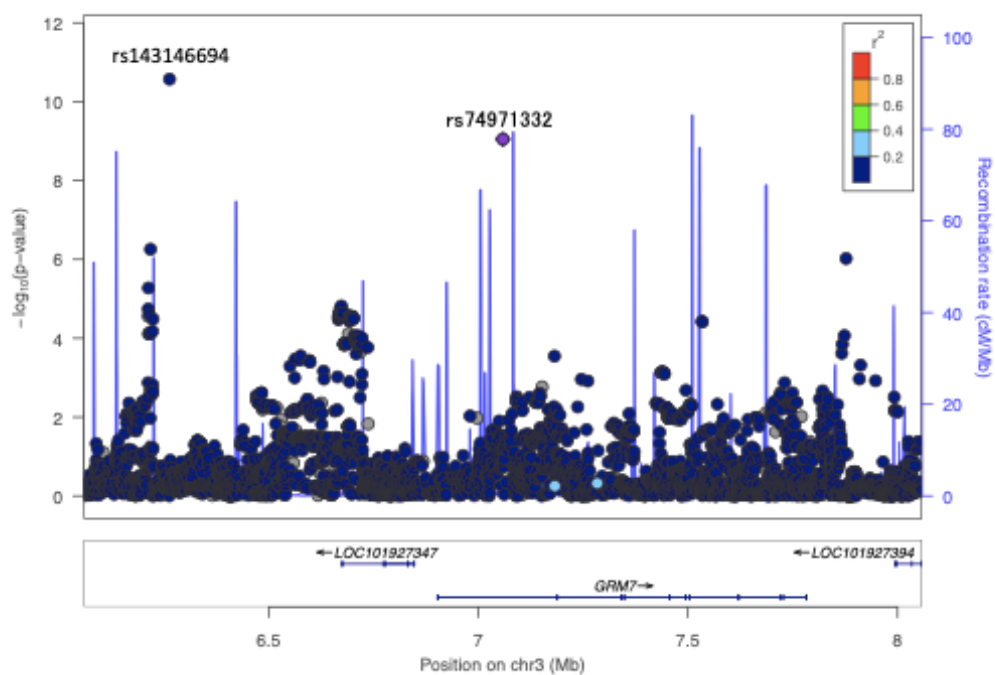


図7 ; ゲノムワイド有意水準を示した遺伝子座位の周辺構造

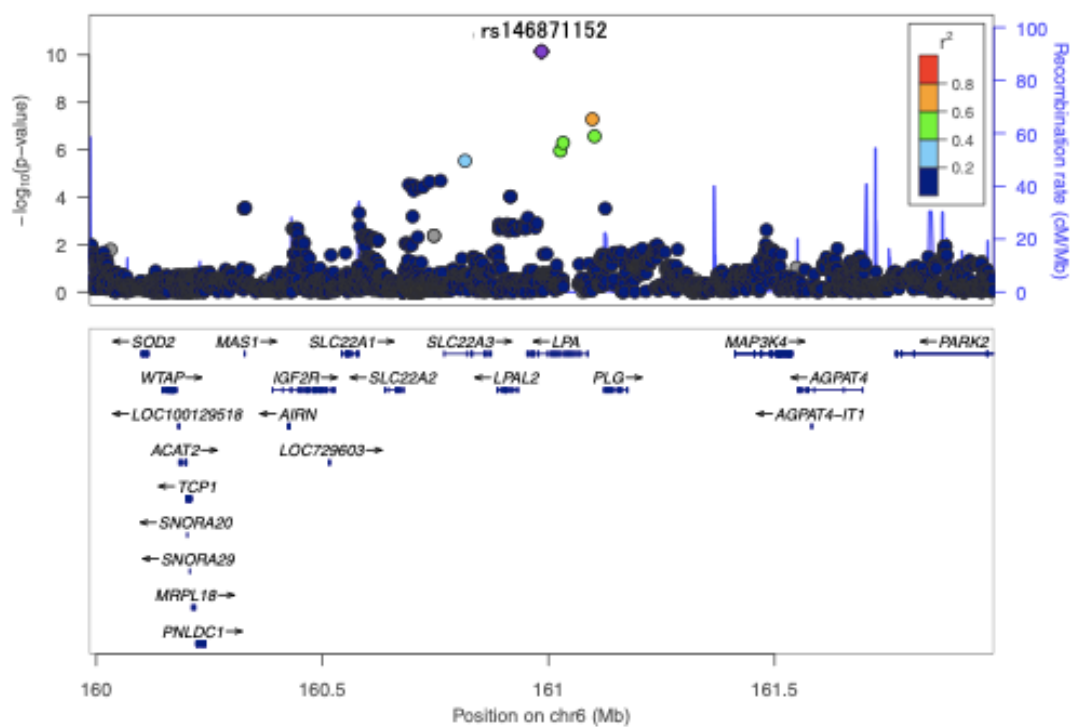
(a) *TSHR* 遺伝子領域



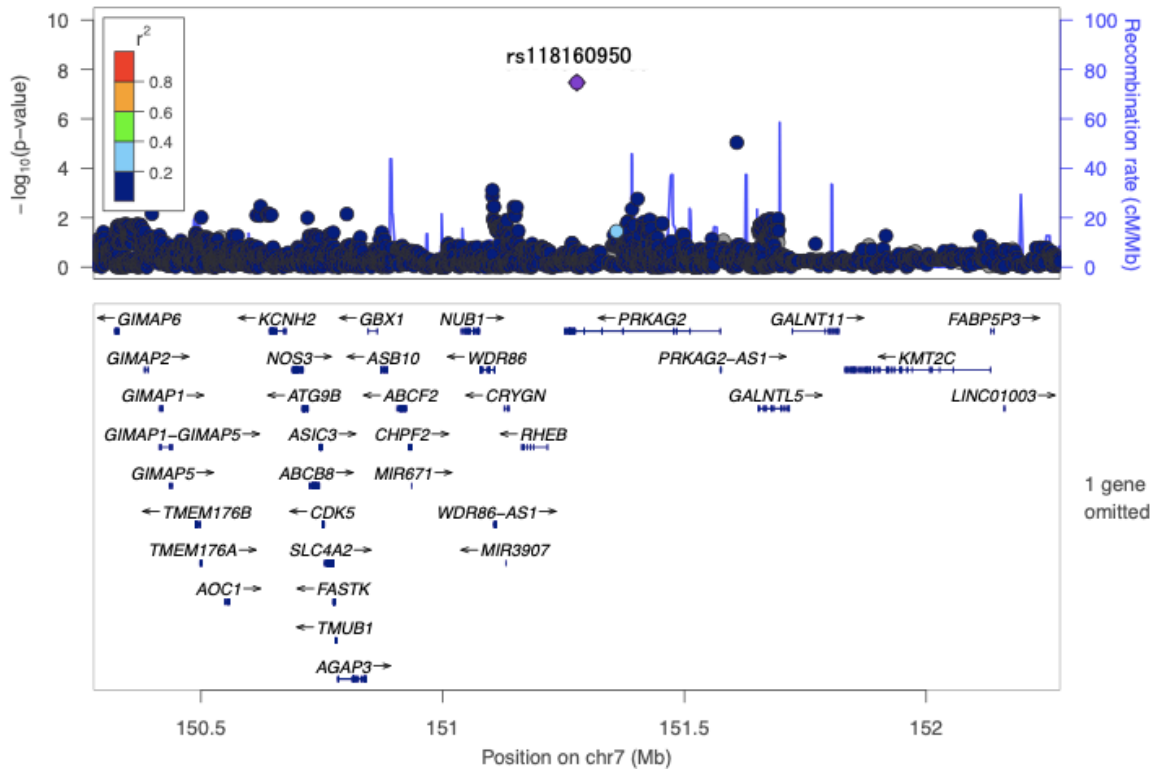
(b) *GRM7* 遺伝子領域



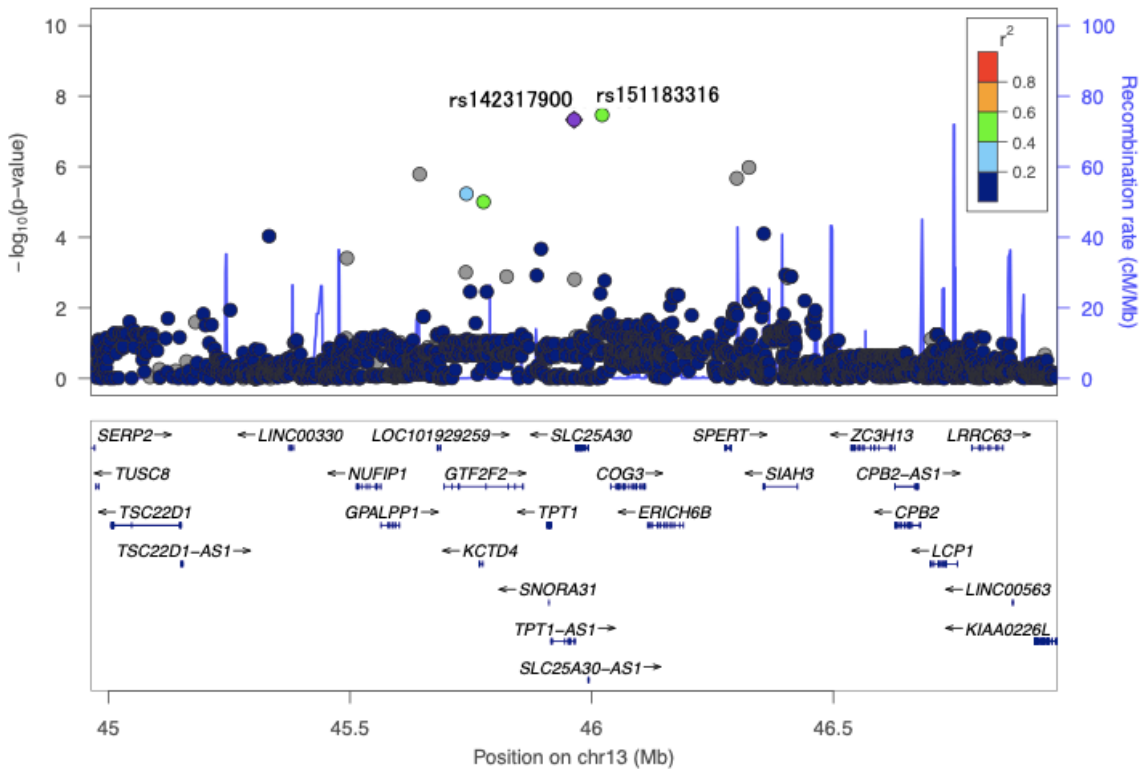
(c) *LPA* 遺伝子領域



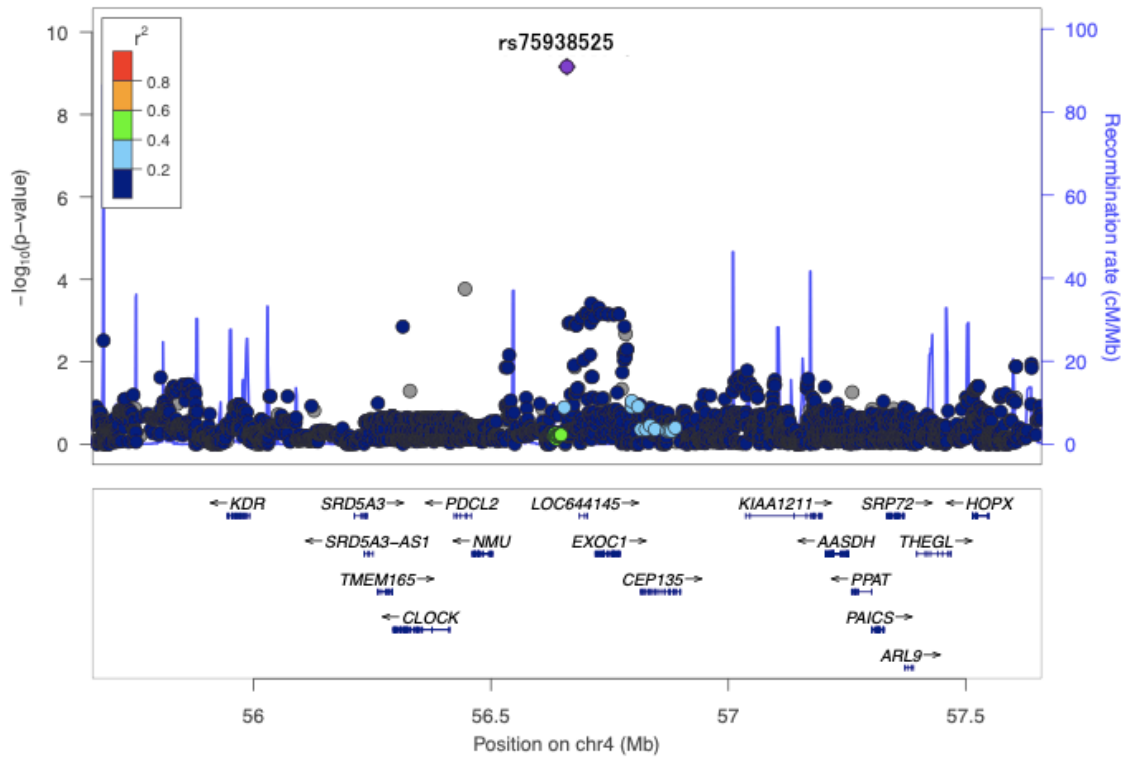
(d) *PRKAG2* 遺伝子領域



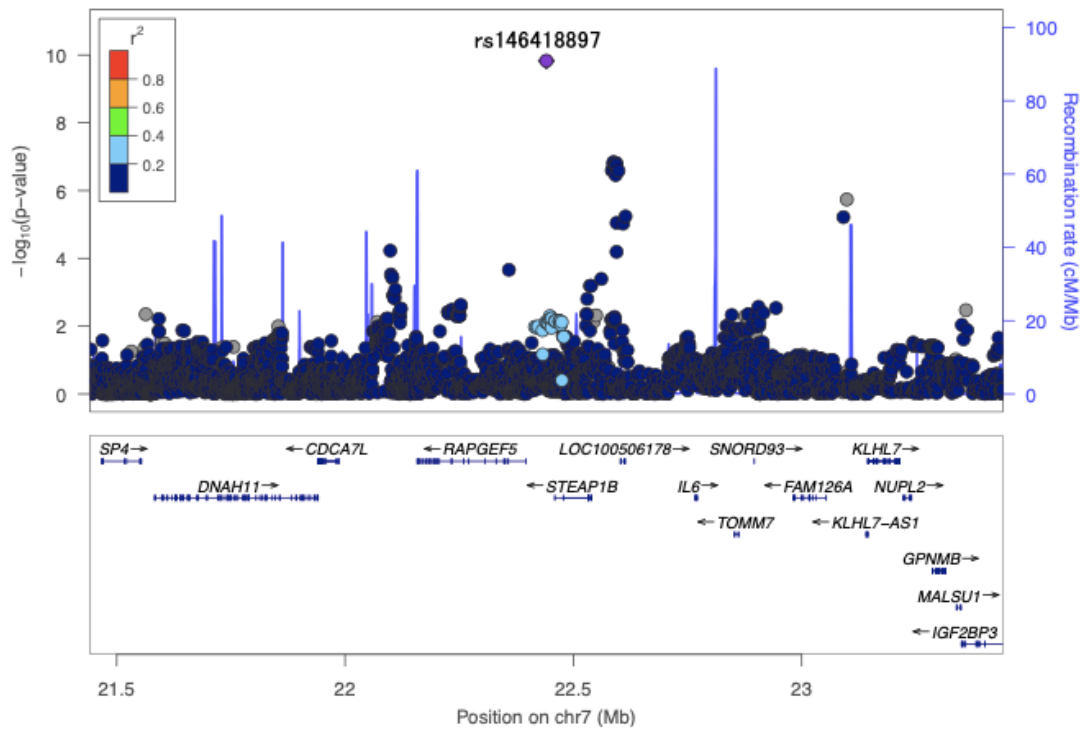
(e) *TPT1-AS1* 遺伝子領域



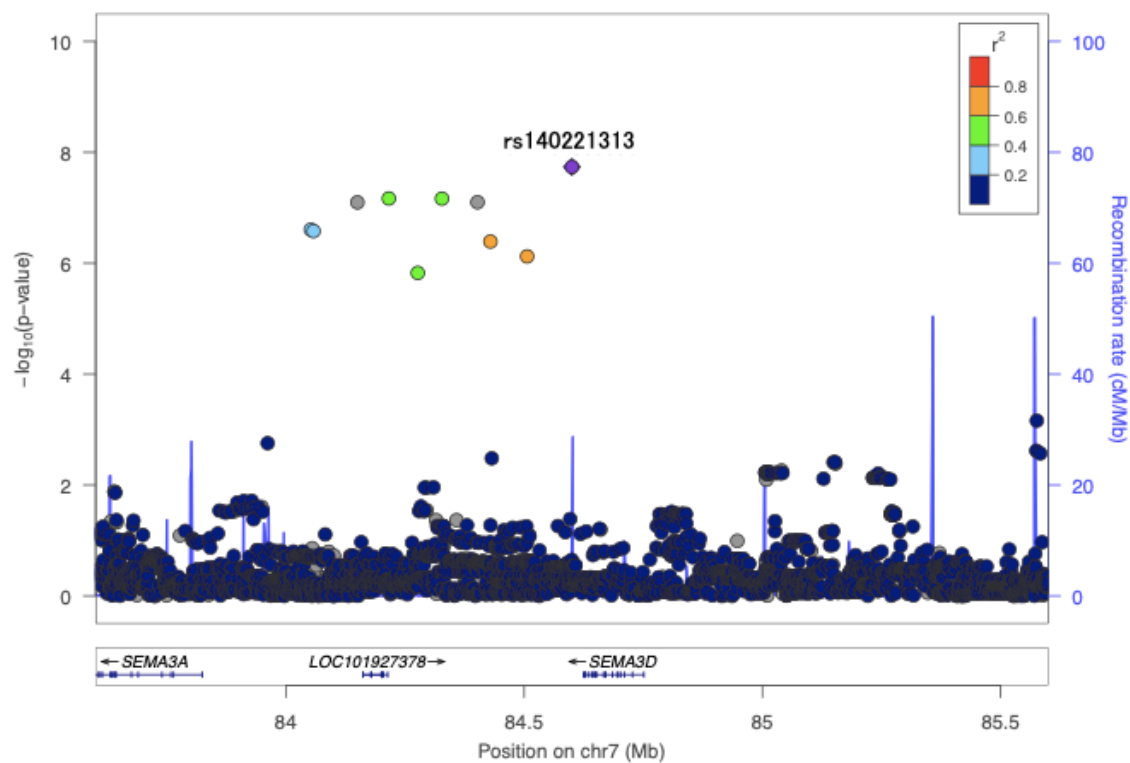
(f) *EXOC1/NMU* 遺伝子領域



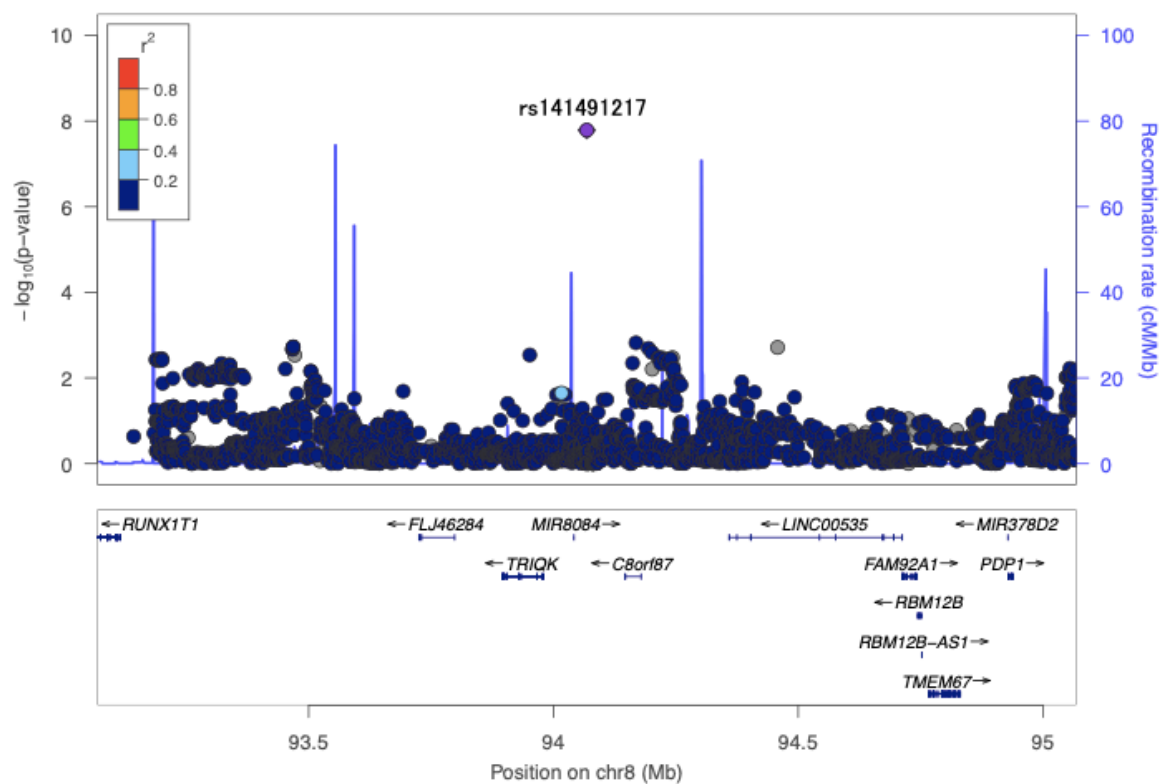
(g) *STEAP1B/RAPGEF5* 遺伝子領域



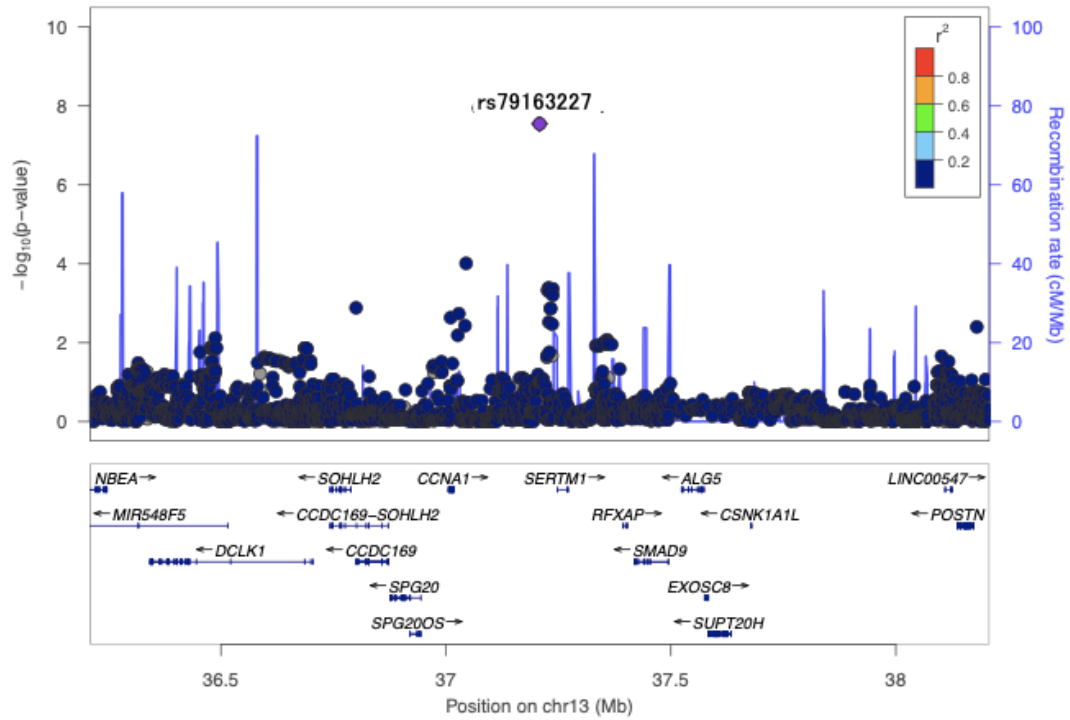
(h) *SEMA3D* 遺伝子領域



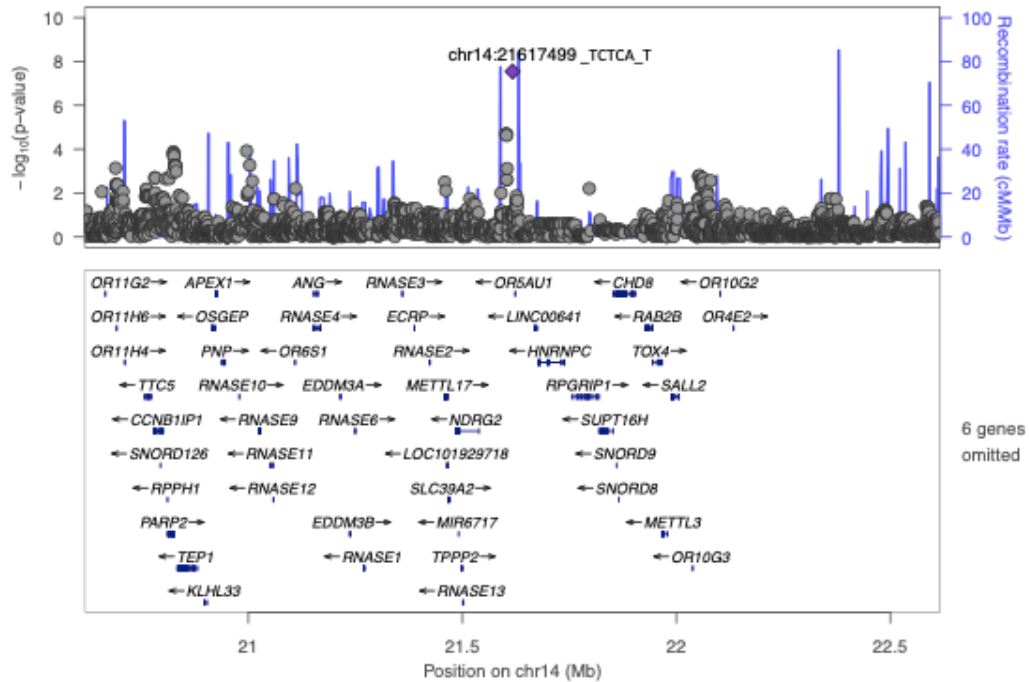
(i) *TRIQQ* 遺伝子領域



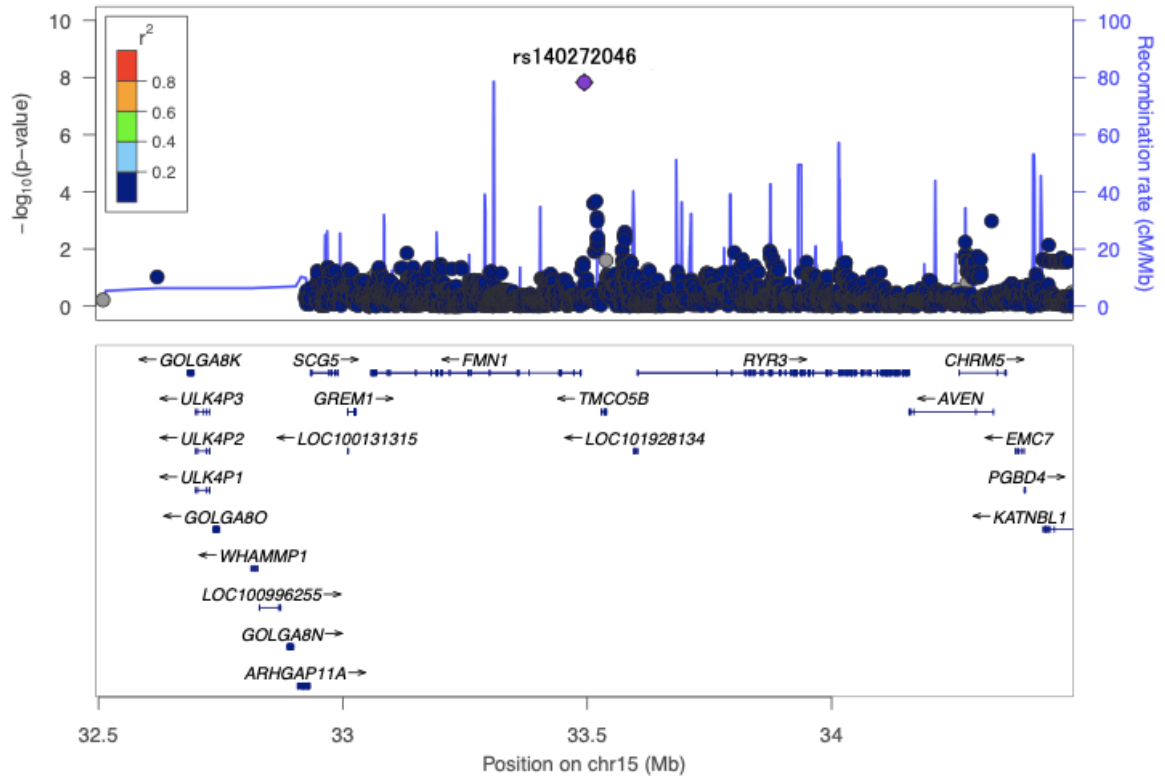
(j) *SERTM1* 遺伝子領域



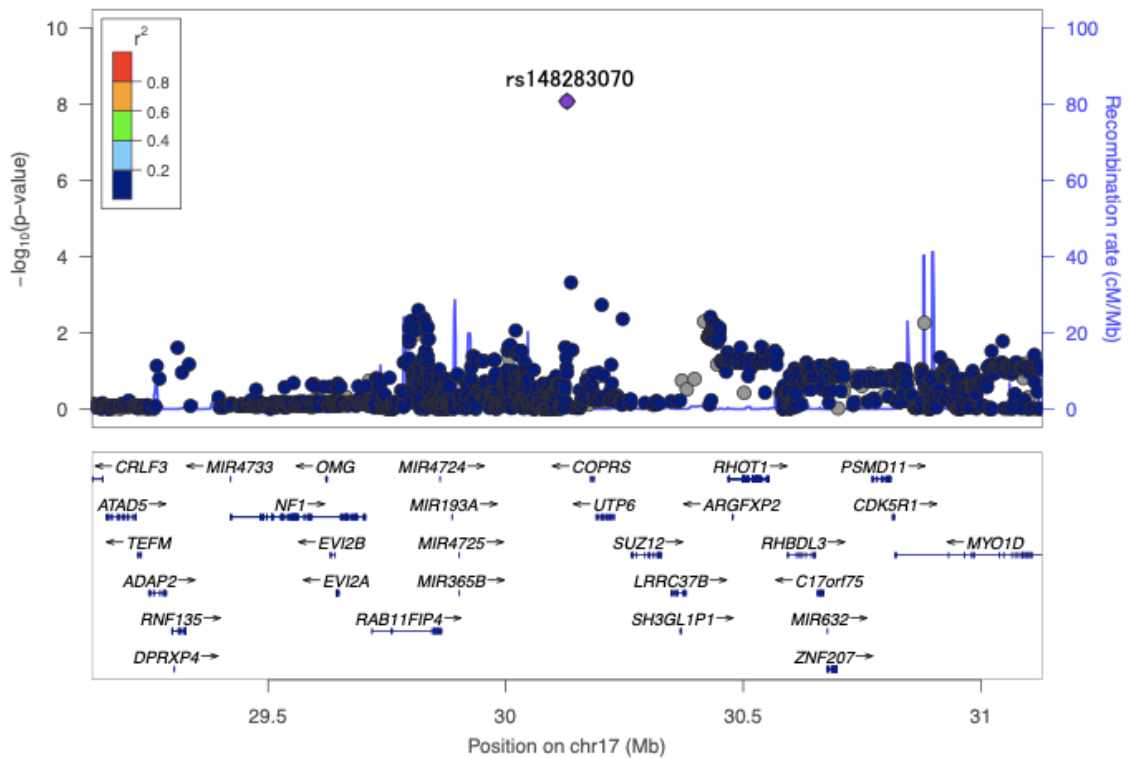
(k) *OR5AU1* 遺伝子領域



(l) *FMN1/RYR3* 遺伝子領域



(m) *COPRS* 遺伝子領域



(n) *BRD1* 遺伝子領域。

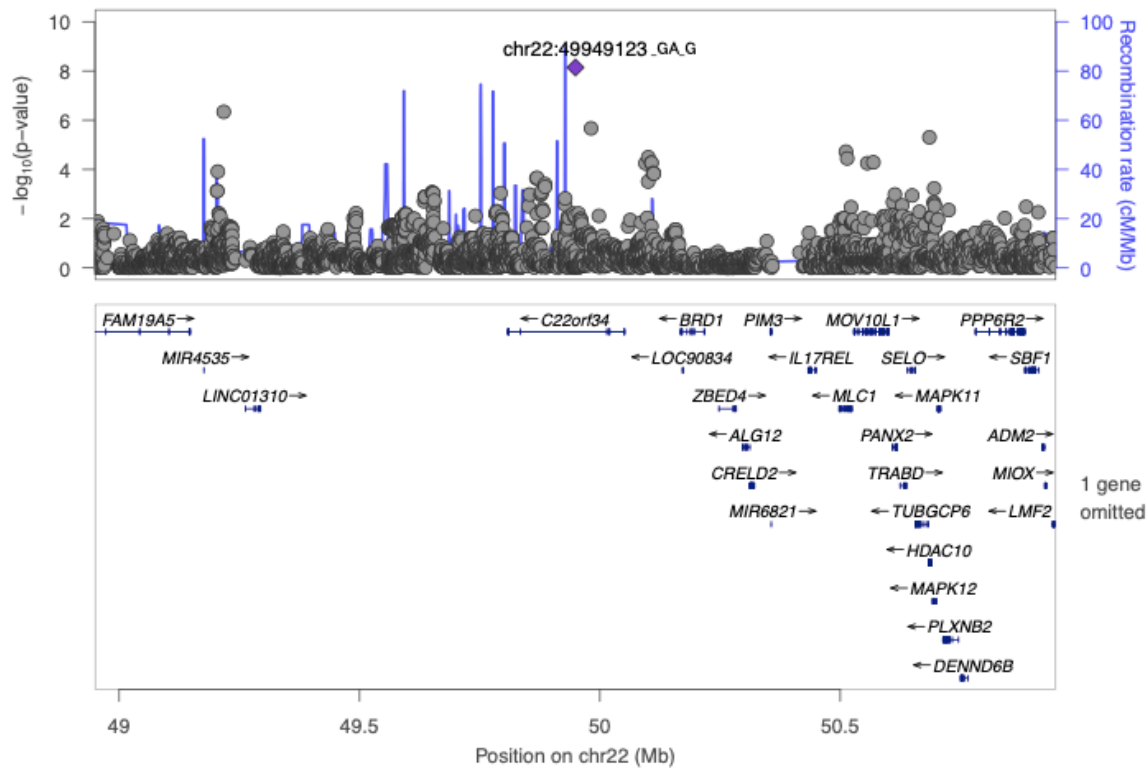
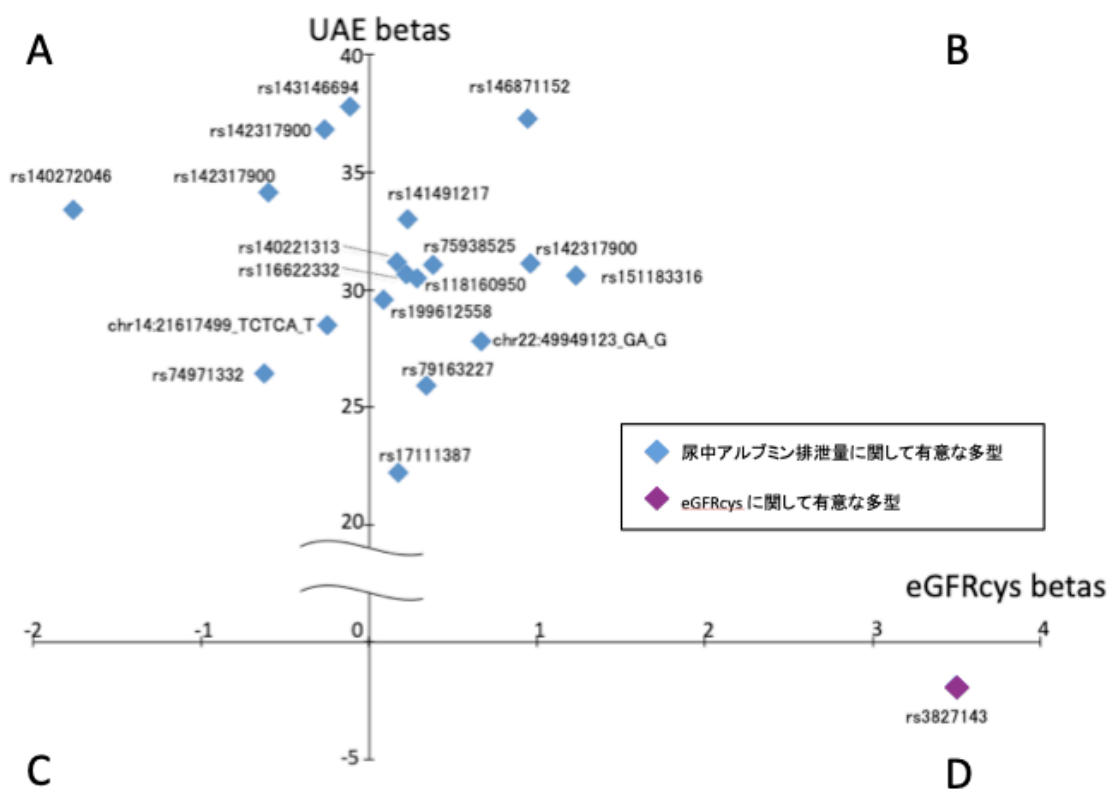


図 8 ; UAE、eGFRcys に関する SNP の効果



XI 表

表 1 ; 解析集団の概要

Characteristics	Total	HTN-	HTN+	Ualb-	Ualb+
	n=7805	n=5892	n=1912	n=6970	n=827
Age, years	60.8±11.2	59.6±12	64.4±8.06	60.4±11.5	64.8±8.64
Sex, Male (%)	2716 (34.8)	1926 (32.7)	792 (41.4)	2349 (33.7)	360 (43.5)
BMI	23.5±3.6	23.2±3.5	24.4±3.61	23.4±3.52	24.6±3.76
SBP, mmHg	127±17.8	120±12.3	148±14	126±17.2	137±19.9
DBP, mmHg	75.4±10.8	72±8.59	86±10.1	74.9±10.6	79.7±11.9
HTN_treat (%)	211 (2.7)	0	208 (10.9)	275 (2.53)	31 (3.79)
HTN_diag (%)	1912 (24.5)			1540 (22.1)	369 (44.6)
Ualb/UCr, mg/gCr (IQR)	*7.4 (8.8)	*6.7 (7.2)	*10.6 (16.6)	*6.7 (6.2)	*64.7 (99)
< 30 mg/gCr (%)	6970 (89.3)	5432 (92.2)	1541 (80.6)		
≥ 30 mg/gCr (%)	827 (10.6)	454 (7.7)	371 (19.4)		
UNa, g/l	3.02±1.34	3.00±1.34	3.06±1.35	3.05±1.28	2.91±1.23
UK, g/l	1.63±1.09	1.65±1.10	1.55±1.06	1.66±1.04	1.50±0.91
HbA1c(NGSP), %	5.56±0.59	5.53±0.57	5.65±0.63	5.52±0.54	5.81±0.85
sCre, mg/dl	0.69±0.24	0.68±0.26	0.70±0.17	0.68±0.15	0.75±0.43
sCysC, mg/l	0.77±0.19	0.77±0.19	0.79±0.16	0.76±0.15	0.85±0.15
eGFRcre, ml/min/1.73 m ²	78.1±15.6	78.7±21.9	75.9±15.1	78.4±0.15	74.8±0.15
eGFRcys, ml/min/1.73 m ²	97.4±21.9	98.8±22.4	93.5±15.1	98.4±0.15	89.5±0.15
CKD stage 1 (%)	4737 (60.7)	3693 (62.7)	1046 (54.7)	4346 (62.4)	390 (47.2)
CKD stage 2 (%)	2857 (36.6)	2050 (34.8)	803 (42)	2499 (35.9)	351 (42.4)
CKD stage 3a (%)	174 (2.23)	121 (2.05)	54 (2.80)	112 (1.60)	63 (7.58)
CKD stage 3b (%)	27 (0.35)	20 (0.34)	7 (0.37)	12 (0.17)	15 (1.83)
CKD stage 4 (%)	8 (0.10)	6 (0.10)	2 (0.11)	1 (0.01)	7 (0.86)
CKD stage 5 (%)	2 (0.03)	2 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.12)

全体の概要、高血圧の有無での概要、尿中アルブミン陽性陰性での概要。

凡例 ; HTN- : 非高血圧群、HTN+ : 高血圧群、Ualb- : 尿中アルブミン陰性群、Ualb+ : 尿中アルブミン陽性群、SBP : 収縮期血圧、DBP : 拡張期血圧、HTN_treat : アンケートに基づき高血圧治療歴あり、HTN_diag : 高血圧診断基準を満たす、Ualb/UCr : 尿中アルブミン(クレアチニン補正) 排泄量、UNa : 尿中ナトリウム、UK : 尿中カリウム、HbA1c(NGSP) : 国際標準値によるヘモグロビン A1c、sCre : 血清クレアチニン、sCysC : 血清シスタチン C、eGFRcre : 血清クレアチニン値による推算糸球体濾過量、eGFRcys : 血清シスタチン C 値による推算糸球体濾過量、CKD stage 1 : eGFRcys ≥ 90、CKD stage 2 : 60 ≤ eGFRcys < 90、CKD stage 3a : 45 ≤ eGFRcys < 60、CKD stage 3b : 30 ≤ eGFRcys < 45、CKD stage 4 : 15 ≤ eGFRcys < 30、CKD stage 5 : eGFRcys < 15、IQR : 四分位範囲、* ; 中央値

表 2 ; 尿中アルブミン排泄量に関して有意な一塩基多型

Chr	SNP	Position	Gene(s)	ref	alt	EA	EAF	BETA	SE	INFO	p value	AR2	Global	EUR	AFR	EAS
3	rs143146694	6263450	<i>GRM7</i>	G	T	T	0.035	37.81	5.667	0.931	2.69×10 ⁻¹¹	0.034	0.0003	0.0000	0.0000	0.0050
3	rs74971332	7058507	<i>GRM7</i>	C	G	G	0.055	26.43	4.307	0.97	8.91×10 ⁻¹⁰	0.034	0.0002	0.0001	0.0000	0.0020
4	rs75938525	56659946	<i>EXOC1/NMU</i>	G	C	C	0.048	31.06	5.029	0.956	6.93×10 ⁻¹⁰	0.034	0.0404	0.0202	0.086	0.0570
6	rs146871152	160984637	<i>LPA</i>	C	T	T	0.034	37.28	5.713	0.97	7.16×10 ⁻¹¹	0.037	0.0004	0.0000	0.0000	0.0070
7	rs146418897	22440870	<i>STEAP1B/RAPGEF5</i>	T	C	C	0.033	36.85	5.743	0.941	1.49×10 ⁻¹⁰	0.034	0.0047	0.0000	0.0010	0.0780
7	rs140221313	84600098	<i>SEMA3D</i>	G	A	A	0.038	31.17	5.534	0.934	1.84×10 ⁻⁸	0.034	0.0027	0.0017	0.0000	0.0210
7	rs118160950	151277450	<i>PRKAG2</i>	C	T	T	0.036	30.48	5.517	0.975	3.43×10 ⁻⁸	0.036	0.0024	0.0000	0.0000	0.0450
8	rs141491217	94068096	<i>TRIQK</i>	A	G	G	0.039	33.01	5.84	0.932	1.63×10 ⁻⁸	0.035	0.0038	0.0000	0.0000	0.0610
13	rs79163227	37208221	<i>SERTM1</i>	A	G	G	0.056	25.92	4.664	0.941	2.84×10 ⁻⁸	0.035	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
13	rs142317900	45963584	<i>TPT1-AS1</i>	G	A	A	0.033	31.13	5.693	0.98	4.68×10 ⁻⁸	0.037	0.0008	0.0000	0.0000	0.0160
13	rs151183316	46021543	<i>TPT1-AS1</i>	C	T	T	0.035	30.6	5.54	0.981	3.43×10 ⁻⁸	0.035	0.0008	0.0000	0.0000	0.0150
14	chr14:216174	21617499	<i>OR5AU1</i>	TCTCA	T	T	0.052	28.48	5.126	0.871	2.87×10 ⁻⁸	0.034				
14	rs116622332	81506821	<i>TSHR</i>	T	C	C	0.046	30.67	4.897	0.98	3.99×10 ⁻¹⁰	0.036	0.0161	0.0030	0.0400	0.0440
14	rs199612558	81508922	<i>TSHR</i>	T	TA	TA	0.046	29.57	4.835	0.983	1.00×10 ⁻⁹	0.037	0.0158	0.0029	0.0400	0.0430
14	rs17111387	81515680	<i>TSHR</i>	C	T	T	0.068	22.24	4.025	0.996	3.42×10 ⁻⁸	0.037	0.0986	0.0698	0.1690	0.0740
15	rs140272046	33494078	<i>FMN1/RYR3</i>	G	A	A	0.042	33.38	5.886	0.886	1.47×10 ⁻⁸	0.034	0.0005	0.0000	0.0020	0.0000
17	rs148283070	30129004	<i>COPRS</i>	A	G	G	0.034	34.15	5.922	0.972	8.42×10 ⁻⁹	0.036	0.0014	0.0000	0.0000	0.0250
22	chr22:499491	49949123	<i>BRD1</i>	GA	G	G	0.052	27.83	4.805	0.945	7.22×10 ⁻⁹	0.034				

凡例 ; Chr : 染色体番号, SNP : 一塩基多型。rs 番号あるものは、rs 番号で表記。 , Position : 染色体における位置 (GRCh37/hr19), Gene : SNP が位置する遺伝子名。太字は SNP がその遺伝子上にあることを示す。それ以外は、SNP 近傍にある遺伝子を表記。ref : メジャーアレル、alt : マイナーアレル、EA : 効果アレル、EAF : 本研究における効果アレルの頻度、BETA : 回帰係数、SE : 回帰係数における標準誤差、INFO : INFO 値、AR2 : 自由度調整済み決定係数。Global : 全世界におけるアレル頻度 (空欄は情報なし)、EUR : ヨーロッパ民族におけるアレルの頻度 (空欄は情報なし)、AFR : アフリカ系アメリカ人民族におけるアレルの頻度 (空欄は情報なし)、EAS : 東アジア民族におけるアレルの頻度 (空欄は情報なし)

表 3:UAE (尿中アルブミン排泄量)に関して有意であった SNP の eGFRcys に関する統計値と、eGFRcys に関して有意であった SNP の UAE に関する統計値

Chr	SNP	Position	UAE		eGFRcys	
			BETA	<i>p</i> value	BETA	<i>p</i> value
3	rs143146694	6263450	37.81	2.69×10^{-11}	-0.1179	0.8818
3	rs74971332	7058507	26.43	8.91×10^{-10}	-0.6216	0.3085
4	rs75938525	56659946	31.06	6.93×10^{-10}	0.3784	0.5788
6	rs146871152	160984637	37.28	7.16×10^{-11}	0.9464	0.2239
7	rs146418897	22440870	36.85	1.49×10^{-10}	-0.2649	0.734
7	rs140221313	84600098	31.17	1.84×10^{-8}	0.1682	0.8226
7	rs118160950	151277450	30.48	3.43×10^{-8}	0.2841	0.7053
8	rs141491217	94068096	33.01	1.63×10^{-8}	0.2259	0.775
13	rs79163227	37208221	25.92	2.84×10^{-8}	0.3385	0.5968
13	rs142317900	45963584	31.13	4.68×10^{-8}	0.9652	0.2178
13	rs151183316	46021543	30.6	3.43×10^{-8}	1.235	0.105
14	chr14:21617499_TCTCA	21617499	28.48	2.87×10^{-8}	-0.2499	0.7202
14	rs116622332	81506821	30.67	3.99×10^{-10}	0.221	0.7409
14	rs199612558	81508922	29.57	1.00×10^{-9}	0.08588	0.8966
14	rs17111387	81515680	22.24	3.42×10^{-8}	0.1716	0.7549
15	rs140272046	33494078	33.38	1.47×10^{-8}	-1.763	0.02657
17	rs148283070	30129004	34.15	8.42×10^{-9}	-0.6016	0.4558
22	chr22:49949123_GA_G	49949123	27.83	7.22×10^{-9}	0.6654	0.321
20	rs3827143	23619617	-1.882	0.5367	3.499	5.12×10^{-17}

UAE (尿中アルブミン排泄量)に関して有意であった SNP (rs3827143 以外) の eGFRcys に関する挙動 (*p* 値、回帰係数)と、eGFRcys に関して有意であった SNP (rs3827143 のみ) の UAE に関する挙動(*p* 値、回帰係数)

表 4：既報 SNP の本研究における挙動

Author	Year	Subjects	Study Size (N)	Gene(s)	Region	BP	SNP	p value	p in ours	Global	EUR	AFR	EAS	2KJPN
Tuemer ¹³	2015	European	51886	<i>CUBN</i>	10p13	16969923	rs10795433	1.0×10 ⁻¹⁰	0.6457	0.313	0.162	0.6200	0.3930	0.442
				<i>SLAMF1,SLAMF7</i>	1q23.3	160643111	rs3795324	9.0×10 ⁻⁷	0.4369	0.299	0.22	0.452	0.5100	0.373
				<i>GALP,ZNF444,ZSCAN5A</i>	19q13.43	56692443	rs274173	5.0×10 ⁻⁶	0.257	0.198	0.4430	0.0500	0.0000	
				Intergenic	5q23.1	119183940	rs12719264	6.0×10 ⁻⁹	0.2624	0.2270	0.273	0.0840	0.433	0.441
				<i>PDSS2</i>	6q21	107594771	rs2110904	9.0×10 ⁻⁶	0.228	0.313	0.0760	0.0040		
				<i>ABHD4,DAD1</i>	14q11.2	23092105	rs7145202	4.0×10 ⁻⁶	0.8143	0.309	0.396	0.1460	0.1780	0.164
				<i>ITGAV,FAM171B</i>	2q32.1	187551307	rs12615659	1.0×10 ⁻⁶	0.9471	0.261	0.305	0.1770	0.1450	0.088
				<i>CHRD2,MIR4696,POLD3</i>	11q13.4	74393171	rs10899033	9.0×10 ⁻⁶	0.362	0.336	0.3850	0.4910	0.34	
				<i>PTPRT</i>	20q12	41058122	rs6513791	4.0×10 ⁻⁶	0.8034	0.183	0.164	0.2230	0.2410	0.174
				<i>MYL3,PRSS42,PTH1R,CCDC</i>	3p21.31	46892161	rs1077216	5.0×10 ⁻⁶	0.7423	0.109	0.072	0.1880	0.1290	0.15
				<i>NCALD</i>	8q22.3	103003703	rs538641	8.0×10 ⁻⁶	0.027	0.038	0.0080	0.0000		
				Intergenic	2q23.3	150907159	rs16827742	3.0×10 ⁻⁶	0.3116	0.069	0.077	0.0160	0.2250	0.275
				<i>OSMR-AS1,LINK01265,OSMR</i>	5p13.1	38778850	rs13160548	8.0×10 ⁻⁶	0.8321	0.27	0.2810	0.2780	0.1230	0.094
				Böger ¹²	2011	European	63153	<i>CUBN,RSU1</i>	10p13	16919052	rs1801239	1.0×10 ⁻¹¹	0.0894	0.0983
Hwang ¹⁰	2007	Caucasian	1345	<i>FAM55B</i>	11q23.3	114621469	rs1712790	2.0×10 ⁻⁶	0.01027	0.4280	0.518	0.2100	0.5250	0.497
		(Framingham Heart Study)		Intergenic	21q21.3	29475196	rs9305354	8.0×10 ⁻⁶	0.6349	0.23	0.127	0.4220	0.4810	0.368

尿中アルブミン排泄量に関する、既報の SNP が、本研究において、どのような挙動を示したかを検討した。

凡例；Author：筆署名、上付きの番号は参考文献番号を示す。Year：出版年。Subjects：GWAS の解析対象集団。Study Size(N)：解析対象数（人）。Gene：SNP が位置する遺伝子名。Region：染色体における位置。BP：塩基位置。SNP：一塩基多型。rs 番号で表記。p value：既報 SNP が当該研究で示した p 値。p value in ours：既報 SNP の本研究における p 値。Global：全世界におけるアレル頻度、EUR：ヨーロッパ民族におけるアレルの頻度、AFR：アフリカ系アメリカ人民族におけるアレルの頻度、EAS：東アジア民族におけるアレルの頻度（空欄は情報なし）、2KJPN：2KJPN（本研究においてインピュテーション時のハプロタイプパネルとして使用）²¹におけるアレルの頻度。（空欄は情報なし）