

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 15 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590746

研究課題名(和文)慢性腎臓病の早期発見と末期腎不全・心血管障害予防のための個別化予防システムの開発

研究課題名(英文)Development of the personalized prevention system for chronic kidney disease

研究代表者

山田 芳司(Yamada, Yoshiji)

三重大学・生命科学研究支援センター・教授

研究者番号：90333286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病252例・対照249例においてゲノム全領域関連解析を行い、慢性腎臓病に関連する遺伝子多型を5個抽出した。さらに別の2つの集団(慢性腎臓病 910人・対照 838人および慢性腎臓病 190人、対照 1412人)において再現性を検証し、慢性腎臓病に関連する染色体3q28領域のA/G多型(rs9846911)を同定した。また糖尿病性腎症に関連するALPK1遺伝子A/G多型(rs2074381)とG/A多型(rs2074380)を発見した。慢性腎臓病感受性遺伝子多型に加え、年齢・性別・肥満・喫煙・高血圧・糖尿病・脂質異常症を包括した慢性腎臓病の個別化予防システムのプロトタイプモデルを開発した。

研究成果の概要(英文)：We performed a genome-wide association study (GWAS) to identify genetic variants that confer susceptibility to chronic kidney disease (CKD). The initial GWAS for CKD was performed in 252 individuals with CKD and 249 controls. The replication studies were performed in 910 with CKD and 838 controls and in 190 with CKD and 1412 controls. The rs9846911 at 3q28 was significantly associated with CKD in all individuals and rs2074381 and rs2074380 of ALPK1 were associated with CKD in diabetic individuals. The 3q28 may be a susceptibility locus for CKD in Japanese individuals, and ALPK1 may be a susceptibility gene for CKD in such individuals with diabetes mellitus. A prototype model of the personalized prevention system for CKD was developed with conventional risk factors and the polymorphisms identified in the present study. This system predicts the future risk for CKD in each individual by calculating the prediction probability from the results of laboratory examination and genetic analysis.

研究分野：生活習慣病のゲノム疫学・機能ゲノム科学

キーワード：慢性腎臓病、ゲノム全領域関連解析、遺伝子、一塩基多型、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、末期腎不全、心血管疾患

## 1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病は透析や腎移植を必要とする末期腎不全の予備群であるだけでなく、死亡の大きな原因となる心筋梗塞や脳梗塞などの心血管障害の重要な危険因子でもある。我が国の慢性腎臓病患者数は1,380万人と推定され、1)有病率がきわめて高いこと、2)透析患者数の増加や心血管合併症による死亡数の増加、医療費の増大など重大な社会的問題をもたらすこと、3)予防法や治療法が未だ確立されていないことから、慢性腎臓病の予防は医学的・社会に取り組むべき重要課題である。

研究代表者は、慢性腎臓病252例[腎機能高度低下～腎不全群、estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $< 40 \text{ mL min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ ]および対照249例(腎機能正常群、eGFR  $\geq 90 \text{ mL min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ )についてHumanCytoSNP-12(イルミナ社)を用いてゲノム全領域関連解析(GWAS)を行い、各種の遺伝統計学的クオリティーコントロールを実施してもなお非常に有意性の高い5種類の一塩基多型(SNP)を抽出した。5種類のうち4種類のSNPsは3遺伝子上に存在しており、1種類は非遺伝子領域に存在した。この3遺伝子がコードするタンパク質はいずれも腎臓で発現しており、慢性腎臓病の発症に関連している可能性が示唆される。しかし、この5種類のSNPsは全てイントロン領域または非遺伝子領域のタグSNPsであり、タンパク質の機能や発現量との関連は不明である。研究代表者は、4種類のSNPsが存在する3遺伝子についてdbSNP(米国NCBI)を検索し、日本人に存在し、マイナーアレル頻度が5%以上のSNPsの中で、アミノ酸置換を伴う(非同義置換)SNPsや、遺伝子の転写に関連するプロモーター領域のSNPsを23種類選択した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性腎臓病を予防するために、疫学的エビデンスに基づいて個人の遺伝因子・環境要因を包括した個別化予防システムを開発することにある。研究代表者は、GWASにより、慢性腎臓病の発症に有意に関連する5種類のSNPを既に抽出した。本研究では、以下の点について解明する。

(1)慢性腎臓病のGWASにより既に抽出したSNPsおよび公的データベースから選択したSNPs(合計27個)について、大規模な横断的・縦断的ゲノム疫学研究により関連性を検証し、日本人における慢性腎臓病感受性遺伝子およびSNPsを同定する。(2)慢性腎臓病感受性遺伝子とSNPsの機能解析により、慢性腎臓病の病態における役割を分子レベルで解明する。(3)SNP情報に加え既知の危険因子(高血圧・糖尿病・脂質代謝異常・メタボリックシンドローム・肥満・喫煙・蛋白尿

など)および年齢・性別を包括した慢性腎臓病の個別化予防システムを開発する。

## 3. 研究の方法

GWASにより慢性腎臓病と有意な関連が認められた5種類のSNPsおよび公的データベースから選択した22種類のSNPsの合計27種類について、5,692例の集団で横断的な関連解析を行ない、慢性腎臓病の発症リスクに強く関連するSNPsを同定した。5,692例の集団は慢性腎臓病990例(eGFR  $< 50 \text{ mL min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ )・対照4,702例(eGFR  $\geq 60 \text{ mL min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ )で構成され、個々のSNPについて関連解析を行い、慢性腎臓病に有意に関連するSNPsを抽出した。各SNPのアレル頻度および遺伝子型について関連解析を行い、多重比較の問題を考慮してFDR  $< 0.05$ のSNPsを抽出した。また、糖尿病・高血圧・脂質代謝異常・メタボリックシンドロームなどの疾患は慢性腎臓病の重要な危険因子であるため、これらの疾患の有無で層別化して慢性腎臓病とSNPsとの関連を解析した。

さらに、いなべ健康長寿研究の6,000名(慢性腎臓病約500例、対照約5,500例)について縦断的に解析し、慢性腎臓病との関連を検証することにより、慢性腎臓病感受性遺伝子およびSNPsを確定した。

慢性腎臓病感受性遺伝子およびSNPsの機能解析を行った。慢性腎臓病感受性遺伝子を培養細胞にトランスフェクションして過剰発現させた場合の細胞内分子機構の変化について解析した。

慢性腎臓病感受性遺伝子のSNPsに加え、既知の危険因子(糖尿病・高血圧・脂質代謝異常・メタボリックシンドローム・肥満・喫煙・蛋白尿など)および年齢・性別を包括した慢性腎臓病の個別化予防システムを、多重ロジスティック回帰分析やステップワイズ変数増加法等の統計学的手法を用いて開発した。

## 4. 研究成果

選択した27種類のSNPsについて慢性腎臓病910人、対照838人で解析し、慢性腎臓病と強く関連するSNPsを3種類選択した。さらに別の集団(慢性腎臓病190人、対照1,412人)において、それらのSNPsと慢性腎臓病との関連を検証した。その結果、慢性腎臓病の発症と強く関連するSNPを発見した。また、糖尿病症例における慢性腎臓病の発症と有意に関連する2個のSNPsを発見した。この3個のSNPsを組み合わせることで、糖尿病症例において慢性腎臓病になるリスクが最も高い群と最も低い群との間には7.4倍の差があることが明らかになった。

糖尿病性腎症の発症に関連する遺伝子として特定したalpha-kinase 1(ALPK1)遺伝子が

糖尿病の発症そのものに関連するか否かを明らかにするために、ALPK1遺伝子の4種類の非同義置換（アミノ酸の置換を伴う）多型と2型糖尿病との関連を一般住民5959例（2型糖尿病495例、コントロール5464例）において解析した。その結果、ALPK1遺伝子のrs2074388（G→A, Gly565Asp）およびrs2074379（G→A, Met732Ile）が2型糖尿病の発症と有意に関連することが明らかになった。

慢性腎臓病（糖尿病性腎症）と2型糖尿病は心筋梗塞の重要な危険因子であるため、ALPK1遺伝子多型が心筋梗塞の発症に関連するかどうかについて一般住民5771例（心筋梗塞41例、コントロール5730例）において検討した。その結果、ALPK1遺伝子のrs2074380（G→A, Ser870Gly）およびrs2074381（A→G, Asn916Asp）が心筋梗塞の発症に有意に関連することが明らかになった。

研究代表者らは、三重県いなべ市において一般住民を対象とした縦断ゲノム疫学研究（いなべ健康長寿研究）を行っており、既に6048名を登録し、検査結果をデータベース化している（平均追跡期間は5年）。いなべ健康長寿研究の対象者において、慢性腎臓病の発症と遺伝子多型との関連について縦断的解析を行なった。一般化推定方程式（generalized estimating equation）を用いた縦断的解析により、ALPK1遺伝子のrs2074379（ $P = 0.0019$ ）およびrs2074388（ $P = 0.0029$ ）が慢性腎臓病の発症に有意に関連することが明らかになった。また、BTN2A1遺伝子のrs6929846（C→T,  $P = 0.0007$ ）も慢性腎臓病の発症に関連した。また、混合効果モデル（mixed-effect model）を用いた縦断的解析により、ALPK1遺伝子のrs2074379（ $P = 0.0302$ ）およびrs2074388（ $P = 0.0336$ ）は血清クレアチニン濃度と有意に関連し、BTN2A1遺伝子のrs6929846は血清クレアチニン濃度（ $P = 0.0006$ ）とeGFR（ $P = 0.0004$ ）の両者に関連した。これらの結果から、ALPK1およびBTN2A1は日本人の慢性腎臓病感受性遺伝子であることが示唆された。

次に、慢性腎臓病の病態におけるALPK1遺伝子の役割を明らかにするために、ALPK1の機能解析を行った。ヒト腎臓の免疫組織染色では、正常な腎臓および糖尿病性糸球体硬化症の尿細管にALPK1の発現が認められた。さらに、糖尿病性糸球体硬化症の萎縮した尿細管と尿円柱ではALPK1の発現が増強していた。糖尿病性糸球体硬化症でALPK1の発現が亢進したため、ヒト腎臓由来の培養HEK293細胞にALPK1を過剰発現させて、腎機能に関連する84種類の遺伝子の発現を検討した。ALPK1の過剰発現により、solute carrier family 22, member 1 (SLC22A1)およびcystatin C (CST3)の発現が著明に増加することが明らかになった。ALPK1は慢性炎症を増強させる作用があ

り、CST3は血管の炎症を惹起することが報告されている。以上の結果から、ALPK1は腎臓や血管の慢性炎症を増強させることにより慢性腎臓病の発症に関与することが示唆された。

欧米のゲノム全領域関連解析のメタアナリシスで同定された冠動脈疾患感受性遺伝子のSNPsのうち、日本人でマイナーアリル頻度が0.015以上である29種類のSNPsと慢性腎臓病との関連について、慢性腎臓病（eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）1588例および対照（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）659例において解析した。その結果、IL6R遺伝子のrs4845625（T→C）多型（ $P = 0.0008$ ; dominant model; odds ratio, 1.49）、COL4A1遺伝子のrs4773144（A→G）多型（ $P = 0.0252$ ; dominant model; odds ratio, 1.28）、FLT1遺伝子のrs9319428（G→A）多型（ $P = 0.0260$ ; additive model; odds ratio, 0.77）が慢性腎臓病と有意に関連した。IL6R遺伝子のrs4845625多型は血清クレアチニン濃度、eGFRとも有意に関連した。これらの結果から、IL6R遺伝子のrs4845625多型は日本人の慢性腎臓病感受性遺伝子であることが示唆された。

平成24～26年度の研究で同定した慢性腎臓病感受性遺伝子のSNPsに加え、年齢・性別・肥満・喫煙・高血圧・糖尿病・脂質異常症を包括した慢性腎臓病の個別化予防システムのプロトタイプモデルを開発した。本システムでは、慢性腎臓病を発症するリスク、ならびに発症リスクにおける各SNPおよびその他の因子の寄与率が算出できる。本システムにより、慢性腎臓病に関する個人の発症リスクを予測し、遺伝因子以外の治療・改善可能な因子に関して「生活習慣の改善あるいは治療によりどの危険因子を改善・除去すればどれだけ発症リスクが減少するか」についても予測する。健診センターや病院、クリニックにおいて、希望者に対し発症リスクを予測し、結果について医師あるいは遺伝カウンセラーによるカウンセリングを行う。リスクが高い場合には生活習慣の改善や、危険因子の早期治療を行うことにより慢性腎臓病の予防を積極的に推進する。特に慢性腎臓病の家族歴がある人々への適用が有効である。本システムを用いて慢性腎臓病の個別化予防を行ない、とりわけ心筋梗塞・脳梗塞・末期腎不全などの重篤な疾患を予防することにより、中高年者の健康維持・健康長寿・生活の質の向上・ねたきり防止への貢献が期待できる。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計17件）

1. Yamase Y, Horibe H, Ueyama C, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Arai M, Watanabe S,

- Yamada Y. Association of polymorphisms of *TOMM40* and *SLC22A4* with ischemic stroke. **Biomed Rep** (published online). DOI: 10.3892/br.2015.457 査読有
2. Ueyama C, Horibe H, Yamase Y, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Arai M, Watanabe S, Murohara T, Yamada Y. Association of polymorphisms of *FURIN* and *ZPR1* with metabolic syndrome. **Biomed Rep** (in press) 査読有
  3. Abe S, Tokoro F, Matsuoka R, Arai M, Noda T, Watanabe S, Horibe H, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Minatoguchi S, Yamada Y. Association of genetic variants with dyslipidemia. **Mol Med Rep** (in press) 査読有
  4. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T. Association of genetic variants with dyslipidemia and chronic kidney disease in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. **Int J Mol Med** 2015;35:1290-1300. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2152 査読有
  5. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T. Association of genetic variants with coronary artery disease and ischemic stroke in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. **Biomed Rep** 2015;3:413-419. DOI: 10.3892/br.2015.440 査読有
  6. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Oguri M, Fujimaki T. Association of genetic variants of the alpha-kinase 1 gene with type 2 diabetes mellitus in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. **Biomed Rep** 2015;3:347-354. DOI: 10.3892/br.2015.439 査読有
  7. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Oguri M, Fujimaki T. Association of genetic variants with hypertension in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. **Int J Mol Med** 2015;35:1189-1198. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2151 査読有
  8. Horibe H, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Matsuoka R, Abe S, Tokoro F, Arai M, Noda T, Watanabe S, Yamada Y. Association of a polymorphism of the interleukin 6 receptor gene with chronic kidney disease in Japanese individuals. **Nephrology** 2015;20:273-278. DOI: 10.1111/nep.12381 査読有
  9. Matsuoka R, Abe S, Tokoro F, Arai M, Noda T, Watanabe S, Horibe H, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Minatoguchi S, Yamada Y. Association of six genetic variants with myocardial infarction. **Int J Mol Med** 2015;35:1451-1459. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2115 査読有
  10. Tokoro F, Matsuoka R, Abe S, Arai M, Noda T, Watanabe S, Horibe H, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Minatoguchi S, Yamada Y. Association of a genetic variant of the *ZPR1* zinc finger gene with type 2 diabetes mellitus. **Biomed Rep** 2015;3:88-92. DOI: 10.3892/br.2014.379 査読有
  11. Fujimaki T, Oguri M, Horibe H, Kato K, Matsuoka R, Abe S, Tokoro F, Arai M, Noda T, Watanabe S, Yamada Y. Association of a transcription factor 21 gene polymorphism with hypertension. **Biomed Rep** 2015;3:118-122. DOI: 10.3892/br.2014.371 査読有
  12. Yamada Y, Nishida T, Horibe H, Oguri M, Kato K, Sawabe M. Identification of hypo- and hypermethylated genes related to atherosclerosis by a genome-wide analysis of DNA methylation. **Int J Mol Med** 2014;33:1355-1363. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1692 査読有
  13. Fujimaki T, Horibe H, Oguri M, Kato K, Yamada Y. Association of genetic variants of the  $\alpha$ -kinase 1 gene with myocardial infarction in community-dwelling individuals. **Biomed Rep** 2014;2:127-131. DOI: 10.3892/br.2013.190 査読有
  14. Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Kato K, Ichihara S, Yamada Y. Association of a polymorphism of *BTN2A1* with chronic kidney disease in community-dwelling individuals. **Biomed Rep** 2013;1:868-872. DOI: 10.3892/br.2013.176 査読有
  15. Shimokata S, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Kato K, Yamada Y. Association between polymorphisms of the  $\alpha$ -kinase 1 gene and type 2 diabetes mellitus in community-dwelling individuals. **Biomed Rep** 2013;1:940-944. DOI: 10.3892/br.2013.173 査読有
  16. Ueyama C, Horibe H, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Yamada Y. Association of genetic variants of *CELSR1* and 3q28 with hypertension in community-dwelling individuals. **Biomed Rep** 2013;1:840-844. DOI: 10.3892/br.2013.168 査読有
  17. Yamada Y, Nishida T, Ichihara S, Kato K, Fujimaki T, Oguri M, Horibe H, Watanabe S, Satoh K, Aoyagi Y, Fukuda M, Sawabe M. Identification of 3q28 and *ALPK1* as susceptibility loci for chronic kidney disease in Japanese individuals by a genome-wide association study. **J Med Genet** 2013;50:410-418. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101518 査読有
- [学会発表](計20件)
1. Oguri M, Yamada Y. Identification of hypo- and hypermethylated genes related to atherosclerosis by a genome-wide analysis of DNA methylation. 19th World Congress on Advances in Oncology and 17th International Symposium on Molecular Medicine. Athens, Greece, October 9-11, 2014.
  2. Yamada Y, Oguri M. Identification of chromosome 3q28 and *ALPK1* as susceptibility loci for chronic kidney disease

- in Japanese individuals. 19th World Congress on Advances in Oncology and 17th International Symposium on Molecular Medicine. Athens, Greece, October 9-11, 2014.
3. Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Matsuoka R, Abe S, Tokoro F, Arai M, Noda T, Watanabe S, Yamada Y. Association of a polymorphism of the transcription factor 21 gene (*TCF21*) with hypertension in Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Spain, August 30-September 3, 2014.
  4. Fujimaki T, Oguri M, Horibe H, Kato K, Yamada Y. Association of genetic variants of the alpha-kinase 1 gene (*ALPK1*) with type 2 diabetes mellitus in community-dwelling Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Spain, August 30-September 3, 2014.
  5. Fujimaki T, Oguri M, Horibe H, Kato K, Yamada Y. Association of genetic variants of the alpha-kinase 1 gene (*ALPK1*) with myocardial infarction in community-dwelling Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Spain, August 30-September 3, 2014.
  6. Matsuoka R, Abe S, Tokoro F, Arai M, Noda T, Watanabe S, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Yamada Y. Association of genetic variants of the phosphatase and actin regulator 1 gene (*PHACTR1*) and the CDKN2B antisense RNA 1 (*CDKN2BAS1*) with coronary heart disease in Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Spain, August 30-September 3, 2014.
  7. Abe S, Tokoro F, Matsuoka R, Arai M, Noda T, Watanabe S, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Yamada Y. Association of a polymorphism of the zinc finger protein 259 gene (*ZNF259*) with dyslipidemia in Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Spain, August 30-September 3, 2014.
  8. Tokoro F, Matsuoka R, Abe S, Arai M, Noda T, Watanabe S, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Yamada Y. Association of a genetic variant of the zinc finger protein 259 gene (*ZNF259*) with type 2 diabetes mellitus in Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Spain, August 30-September 3, 2014.
  9. Ueyama C, Horibe H, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Murohara T, Ichihara S, Yamada Y. Association of genetic variants of *CELSRI* and chromosome 3q28 with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. 第 78 回日本循環器学会学術集会、東京国際フォーラム (東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 21-23 日
  10. Horibe H, Ueyama C, Yamase Y, Kawamiya T, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Yokoi K, Ichihara S, Murohara T, Yamada Y. Association of a polymorphism of *BTN2A1* with dyslipidemia in community-dwelling Japanese individuals. 第 78 回日本循環器学会学術集会、東京国際フォーラム (東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 21-23 日
  11. Oguri M, Kamiya H, Horibe H, Yokoi K, Kato K, Murohara T, Yamada Y. Genome-wide analysis of DNA methylation in human atherosclerosis. 第 78 回日本循環器学会学術集会、東京国際フォーラム (東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 21-23 日
  12. Shimokata S, Oguri M, Shibata Y, Kamiya H, Fujimaki T, Horibe H, Yokoi K, Kato K, Murohara T, Yamada Y. Association of a polymorphism of *BTN2A1* with chronic kidney disease in community-dwelling Japanese individuals. 第 78 回日本循環器学会学術集会、東京国際フォーラム (東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 21-23 日
  13. Fujimaki T, Horibe H, Oguri M, Kato K, Ohte N, Yamada Y. Association of genetic variants of *ALPK1* with myocardial infarction in community-dwelling Japanese individuals. 第 78 回日本循環器学会学術集会、東京国際フォーラム (東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 21-23 日
  14. Kato K, Yamada Y, Ichihara S, Fujimaki T, Oguri M, Horibe H, Yokoi K, Yoshida T, Watanabe S, Murohara T. Identification of chromosome 3q28 and *ALPK1* as susceptibility loci for chronic kidney disease by a genome-wide association study. 第 78 回日本循環器学会学術集会、東京国際フォーラム (東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 21-23 日
  15. Kato K, Fujimaki T, Oguri M, Horibe H, Watanabe S, Murohara T, Sawabe M, Nishida T, Ichihara S, Yamada Y. Identification of chromosome 3q28 and *ALPK1* as susceptibility loci for chronic kidney disease in Japanese individuals by a genome-wide association study. European Society of Cardiology Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, August 31-September 4, 2013.
  16. Oguri M, Sawabe M, Horibe H, Murohara T, Kato K, Nishida T, Yamada Y. Genome-wide analysis of DNA methylation in human atherosclerosis. European Society of Cardiology Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, August 31-September 4, 2013.
  17. Horibe H, Ueyama C, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Murohara T, Ichihara S, Yamada Y. Association of a polymorphism of *BTN2A1* with dyslipidemia in community-dwelling Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, August 31-September 4, 2013.
  18. Horibe H, Ueyama C, Fujimaki T, Oguri M, Kato K, Murohara T, Ichihara S, Yamada Y. Association of polymorphisms of *CELSRI* and

chromosome 3q28 with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. European Society of Cardiology Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, August 31-September 4, 2013.

19. Oguri M, Shibata Y, Kamiya H, Hiramatsu M, Horibe H, Yokoi K, Fujimaki T, Kato K, Watanabe S, Murohara T, Yamada Y. Effects of combined genotypes for polymorphisms of *APOA5* and *BTN2A1* on metabolic syndrome in East Asian populations. 第77回日本循環器学会総会・学術集会、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) 平成25年3月15-17日
20. Shimokata S, Oguri M, Shibata Y, Kamiya H, Hiramatsu M, Horibe H, Yokoi K, Fujimaki T, Kato K, Watanabe S, Murohara T, Yamada Y. Synergistic effects of genetic variants of *APOA5* and *BTN2A1* on dyslipidemia in East Asian populations. 第77回日本循環器学会総会・学術集会、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) 平成25年3月15-17日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：慢性腎臓病の遺伝的リスク検出法  
発明者：山田芳司、島田和典  
権利者：三重大学、株式会社メディカルインテグレーション  
種類：特許  
番号：特願2013-051824  
出願年月日：2013年3月14日  
国内外の別：国内

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
生命科学研究支援センターヒト機能ゲノミクス部門 (<http://www.lsrc.mie-u.ac.jp/human/>)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 芳司 (YAMADA, Yoshiji)  
三重大学・生命科学研究支援センター・教授  
研究者番号：90333286

### (2) 研究分担者

西田 有 (NISHIDA, Tamotsu)  
三重大学・生命科学研究支援センター・助教  
研究者番号：50287463

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：