

Fig 1 化学物質高感受性集団の定義

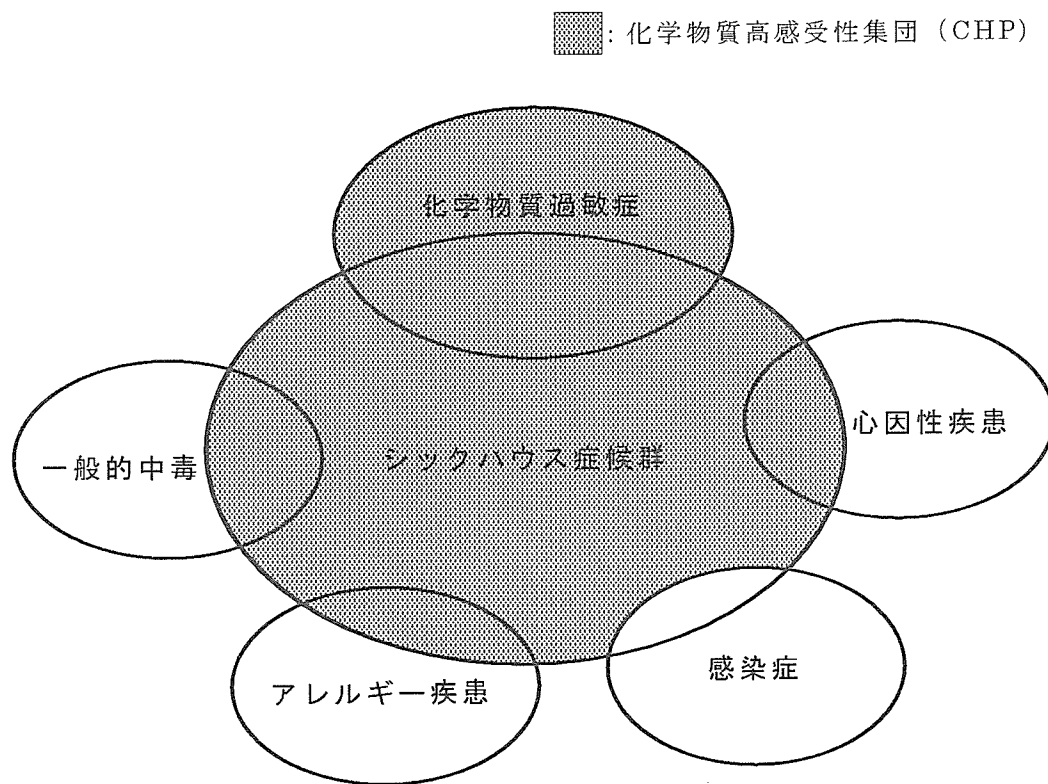


Fig 2 Percentage of each group meeting risk criteria (Total)

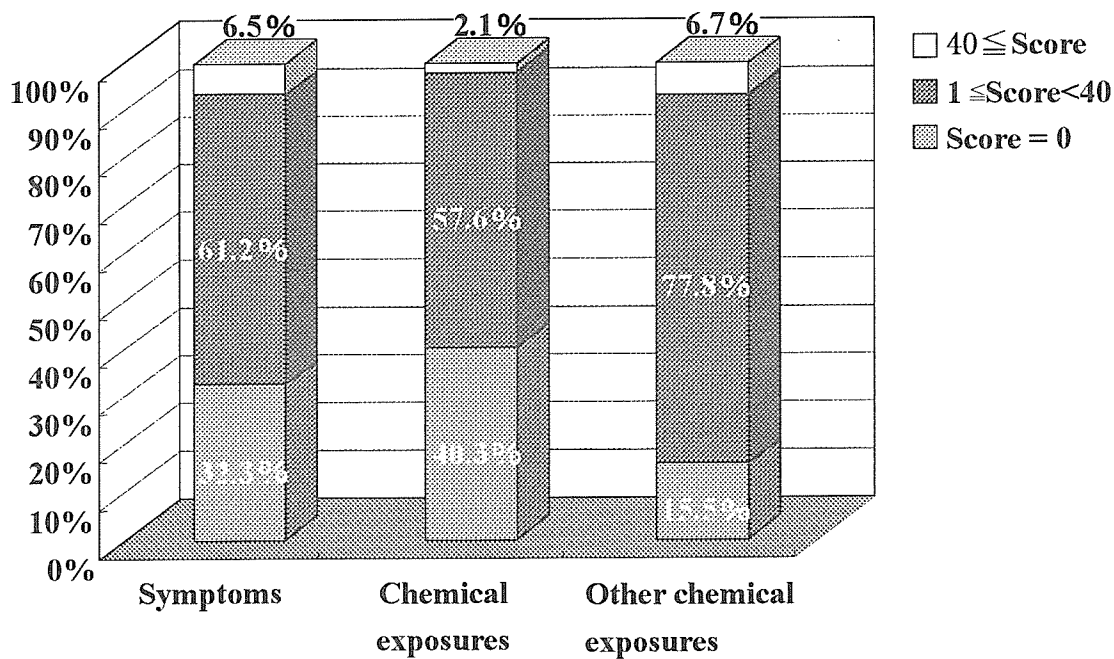


Fig 3 The relationship between the symptoms and the *GSTM1*

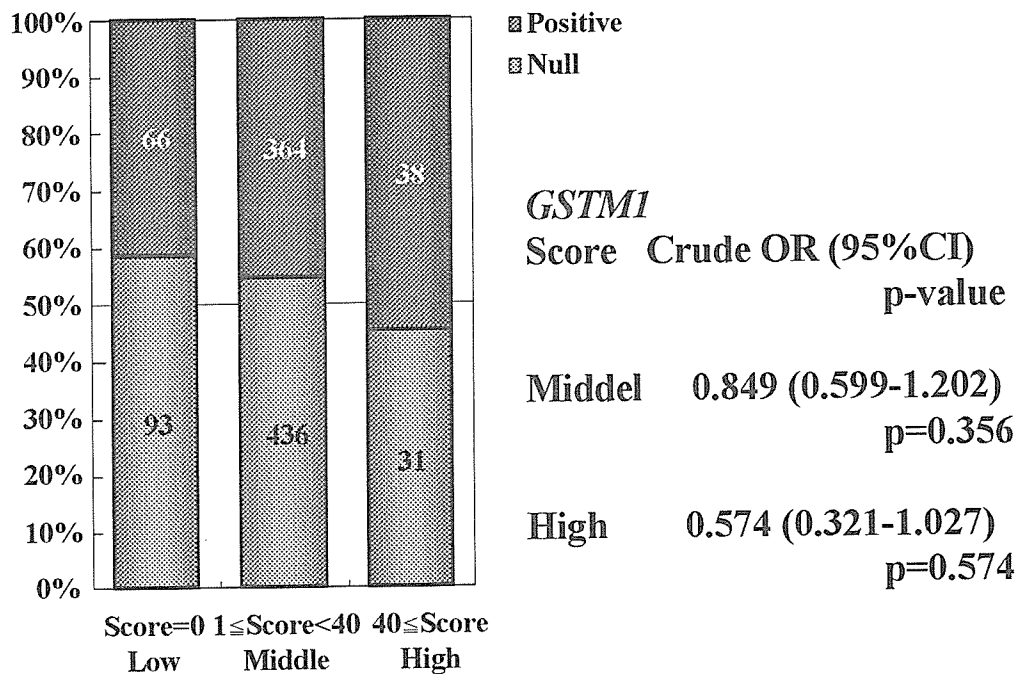


Fig 4 The relationship between the symptoms and the *GSTT1*

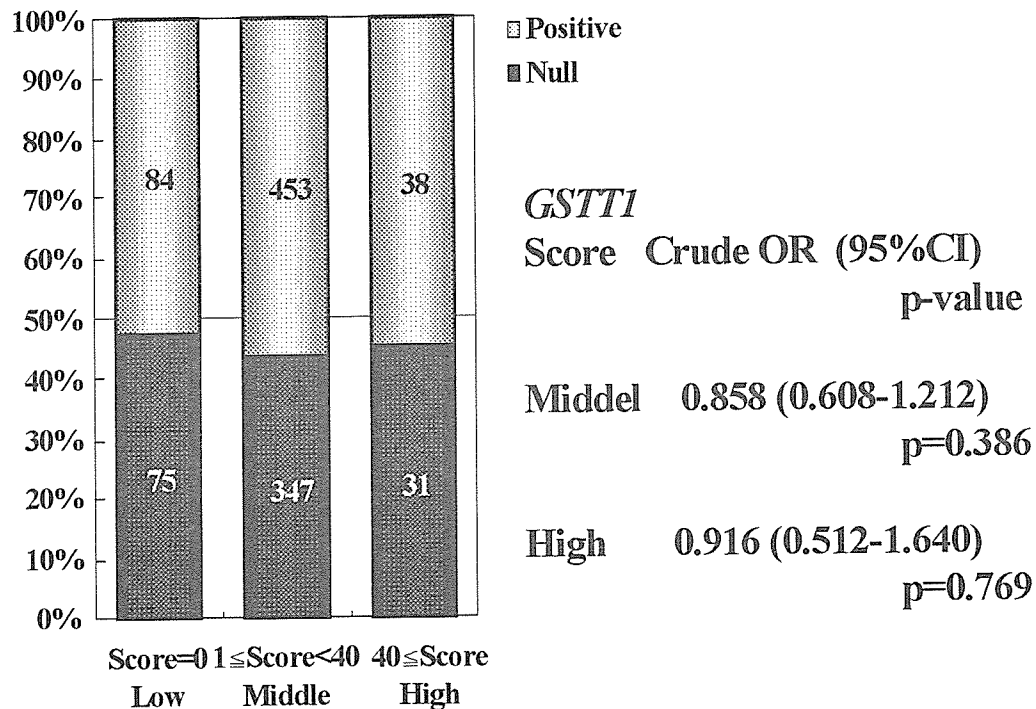


Fig 5 The relationship between the chemical exposures and the *GSTM1*

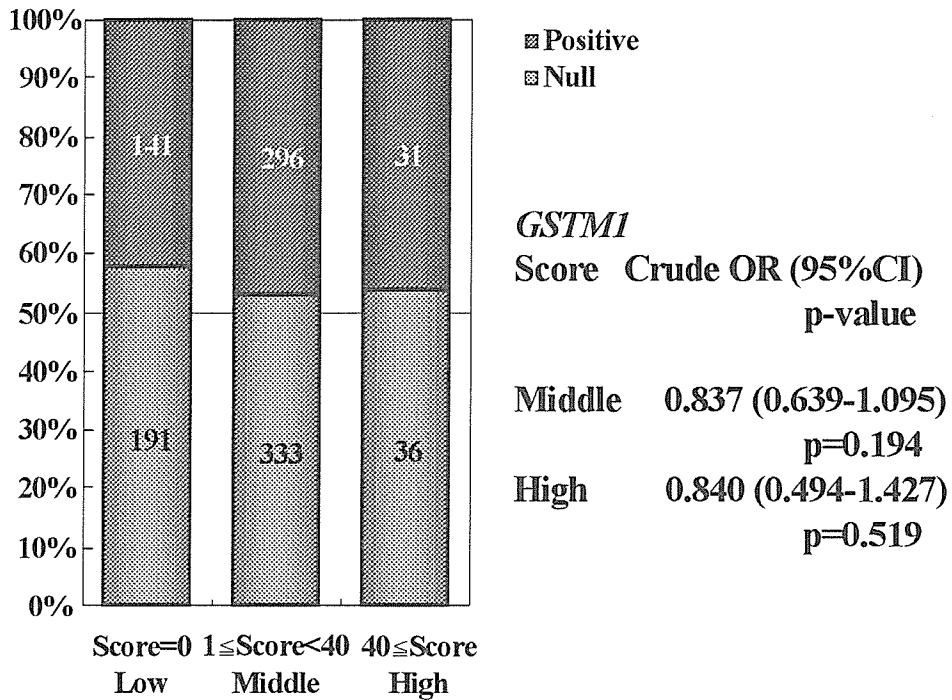


Fig 6 The relationship between the chemical exposures and the *GSTT1*

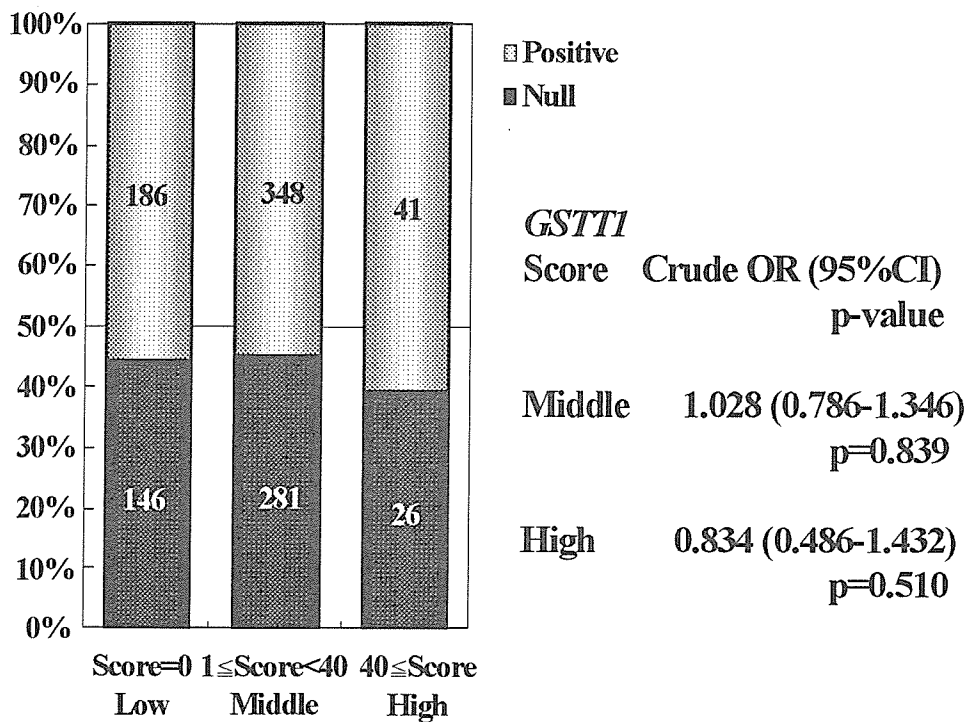


Fig 7 The relationship between the other chemical exposures and the *GSTM1*

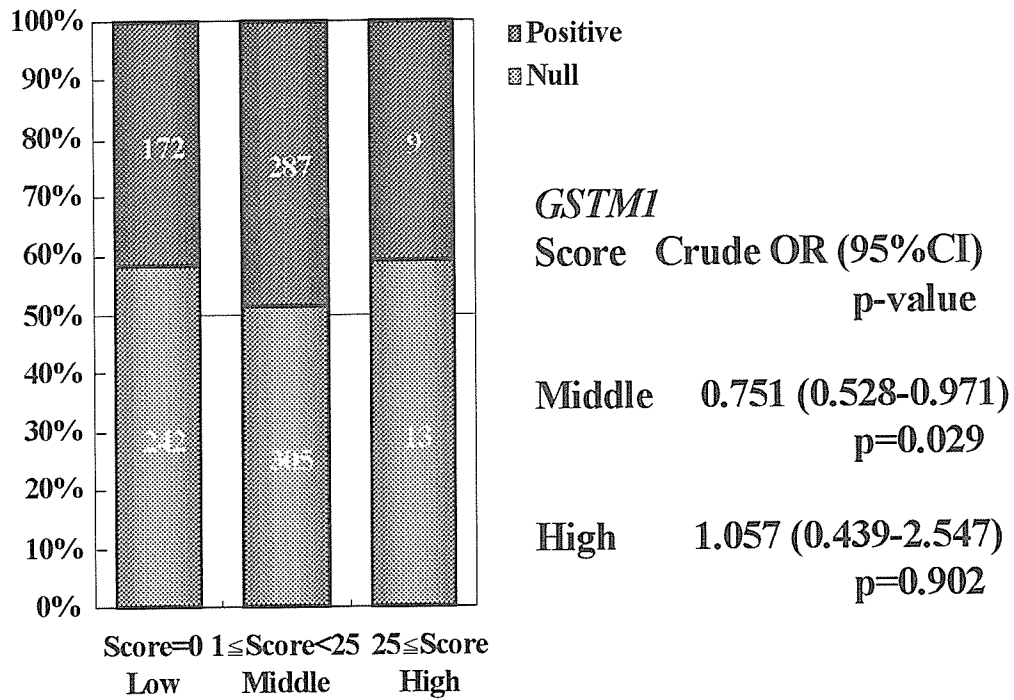
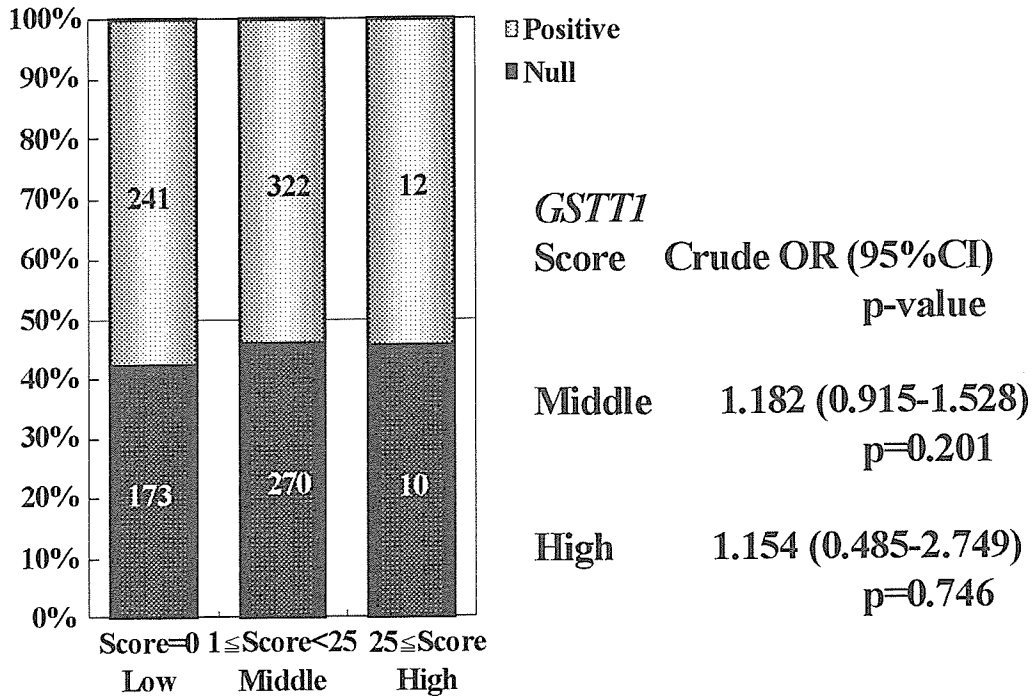


Fig 8 The relationship between the other chemical exposures and the *GSTT1*

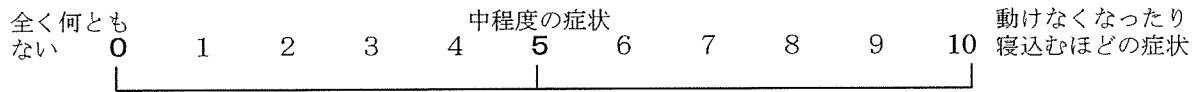


化学物質への過敏反応に関する質問票

- ・これらの質問票は、化学物質で過敏反応を示す方々の環境要因を調査、整理する目的でおこなわれるものです。
- ・この質問票の結果は、化学物質に苦しむ患者さんの診断・治療に役立つのみでなく、国際比較にも使われ、治療法の進歩に役立ちます。ぜひ、空欄を残すことなく、お答えください。
- ・なお、各個人の秘密は厳守されます。

よろしく願いいたします。

Q2. あなたは、この1年くらいの中に、次にあげた (A) ~ (J) のようなことを経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0~10の数字でお答えください。



回答例:

- (A)水道のカルキ臭などで体調が悪くなる(シャワー、お風呂、お湯の使用時など) -----
- (B)特定の食品を食べると体調が悪くなる -----
- (C)ある食品が異常なほど食べなくなったり、または食べてしまったりする。
あるいはその食品がないと体調不良になる -----
- (D)食後、一定時間体調が悪い -----
- (E)コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレートなどを食べると体調が悪くなる ---
- (F)コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレートなどを食べないと体調が悪くなる ---
- (G)ハンバーガー、カップラーメンなどを食べると体調が悪くなる -----
- (H)ハンバーガー、カップラーメンなどを食べないと体調が悪くなる -----
- (I)少量のビールやワインのような少量のアルコールでも体調が悪くなる -----
- (J)皮膚に触れる布製品、金属の装飾品、化粧品などで体調が悪くなる -----
- (K)医薬品、インプラント (人口品の体への埋め込み)、入れ歯、避妊器具などで
体調が悪くなる -----
- (L)樹木、草、花粉、家の塵 (ちり)、カビ、動物のあか、虫さされ、特定の食物などで
ぜん息、鼻炎、じんましん、湿しんのようなアレルギー反応が起きる -----

Q3. あなたは、この1年くらいの間に、次にあげた(A)～(J)のような症状を経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0～10の数字でお答えください。

全く何とも
ない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 中程度の症状 動けなくなったり
寝込むほどの症状

回答例:

- (A) 筋肉、関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける -----
- (B) 眼の刺激、やける感じ、しみる感じ。息切れ、咳のような気管や呼吸症状。たん、
鼻汁がのどの奥の方に流れる感じ。風邪にかかりやすい -----
- (C) どうき、脈のみだれ、胸の不安感などの心臓や胸の症状 -----
- (D) 腹痛、胃けいれん、膨満感、吐気、下痢、便秘のような消化器症状 -----
- (E) 集中力、記憶力、決断力の低下、無気力などを含む思考力の低下 -----
- (F) 緊張しすぎる、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的
になったりする。以前興味があったものに興味が持てないなどの気分の変調 -----
- (G) めまい、立ちくらみなど平衡感覚の不調、手足の動きがぎこちない、手足のしびれ、
手足のチクチク感、目のピントが合わない -----
- (H) 頭痛、頭の圧迫感、一杯に詰まった感じなどの頭部症状 -----
- (I) 発疹、じんま疹、アトピー、皮膚の乾燥感 -----
- (J) トイレに近い、排尿困難、尿失禁、外陰部のかゆみまたは痛みなどの泌尿器・生殖器症状
(女性の場合：生理時の不快感、苦痛などの症状) -----

Q4. あなたは医療機関で次のような診断をされたことがありますか。あてはまるものすべてに丸を付けてください

- 1 化学物質過敏症
- 2 シックハウス症候群
- 3 気管・呼吸器、皮膚、目、鼻、のど等のアレルギー性疾患
- 4 どれもなし

Q5. お宅では、最近10年以内に、次のようなことがありましたか。あてはまるものすべてに丸を付けてください。

- | | |
|---|---------------|
| 1 家の新築、またはリフォーム
(外壁工事、ペンキの塗り替えなども含む) | 4 引越経験 (1～2回) |
| 2 新しい家具、カーペット、カーテンなど
の購入 | 5 引越経験 (3～4回) |
| 3 新車の購入 | 6 引越経験 (5回以上) |
| | 7 どれもなし |

Q 6. あなたの生活習慣についておたずねします。次の(A)~(J)の質問を読んで、「はい」または「いいえ」のどちらかに丸を付けてお答えください

- | | |
|---|----------|
| (A)週に1回以上タバコを吸ったりしますか | はい ・ いいえ |
| (B)アルコール飲料（ビール、焼酎、日本酒など）を週1回以上飲みますか | はい ・ いいえ |
| (C)カフェインの入った飲み物（コーヒー、紅茶など）を週1回以上飲みますか | はい ・ いいえ |
| (D)香水、ヘアスプレー、香料入りの化粧品を週1回以上使用しますか | はい ・ いいえ |
| (E)過去数年内に殺虫剤、防カビ剤処理を家や職場で使用しましたか | はい ・ いいえ |
| (F)最近の仕事や趣味の中で、化学物質や煙、刺激臭にさらされることが週1回以上ありましたか | はい ・ いいえ |
| (G)あなたの周りに、タバコを吸う家族や同居人はいますか | はい ・ いいえ |
| (H)ガスストーブや石油ストーブを家庭で使用していますか | はい ・ いいえ |
| (I)洗濯するとき、繊維を柔らかくする製品（柔軟剤）をよく使いますか | はい ・ いいえ |
| (J)ステロイド剤、鎮痛剤、抗うつ剤、精神安定剤、睡眠剤などをよく使いますか | はい ・ いいえ |

Q 7. 職場で、最近5年以内に次のようなことがありましたか。あてはまるものすべてに丸を付けてください。

- 1 事務所（職場）の移転またはリフォーム（外装工事、ペンキ塗り替えなども含む）
- 2 新しいロッカー、家具、カーペット、カーテンなどの設置、装着
- 3 新たな薬品の使用
- 4 新しいトラック、社用車などの使用
- 5 どれも無い

質問はこれで終わりです
ご協力ありがとうございました

分担研究報告書

シックハウス症候群に関する遺伝要因に関する研究

分担研究者	東海大学医学部基礎医学系	木村 穰
研究協力者	東海大学医学部基礎医学系	松坂 恭成
研究協力者	東海大学医学部基礎医学系	猪子 英俊
研究協力者	東海大学医学部基礎医学系	津田 道雄
研究協力者	東海大学伊勢原研究推進部	大久保朋一
研究協力者	北里研究所顧問	石川 哲
研究協力者	北里大学薬学部公衆衛生学教室	坂部 貢
研究協力者	青山内科小児科病院	青山 美子
研究協力者	かくたこども&アレルギークリニック院長	角田 和彦

研究要旨

シックハウス症候群の遺伝要因を追求するために、昨年度に引き続き *NTE* (Neuropathy Target Esterase) 遺伝子を疾患候補遺伝子とし遺伝学的相関解析を行った。Neuropathy Target Esterase 活性をシックハウス症候群患者集団および健常者集団において測定したところ、患者集団において有意にその活性が上昇していることを昨年度までに明らかにしている。本年度は、*NTE* 遺伝子の下流領域に存在するマイクロサテライト繰り返し多型のタイピングを患者数 180 名および健常者数 370 名に検体数を増やして行い、シックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度についての有意差検定を行った。その結果、このマイクロサテライト繰り返し配列は、9-19 回繰り返しを示す 11 個の対立遺伝子が存在しており、さらに、17 回繰り返しを含む対立遺伝子について、その頻度が患者集団において有意に低下していることが判明した ($P=0.041$)。次いで、*NTE* 遺伝子領域内に存在する 58 個の SNPs についてシックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度に関する有意差検定を行った。その結果、イントロン 21(rs480208)において統計学的有意差を示す対立遺伝子が見出された。さらに、遺伝子型頻度については、患者集団において有意にその頻度が低下している遺伝子型をプロモーター領域に 1カ所、イントロン 21 領域に 4カ所見出した。これらの SNPのうち、イントロン 21における SNP(rs480208)の遺伝子型 A/A は、他の遺伝子型と比べて有意に *NTE* 活性が低い値を示した。

A. 研究目的

シックハウス症候群は、ホルムアルデヒドや有機リン系の殺虫剤等の様々な揮発性有機化合物がその発症に関与していることは疑いが無いが、この疾患のかかりやすさ（感受性）に個人差があることも事実である。このような疾患感受性は、現在では遺伝子型の違いによって説明することができる。

一般にヒト疾患は遺伝要因と環境要因の組み合わせによって規定されると考えられるが、現在までに進められてきたヒト疾患の遺伝要因の解析は、連鎖解析（Linkage analysis）による単純なメンデル遺伝を示す単一遺伝性疾患に限定されていた。しかしながら、複数の遺伝的要因が関与する複合性遺伝疾患あるいは、人類集団中において一般的に見出される通常疾患の感受性遺伝子についても、高密度な遺伝的多型マーカーを用いた遺伝的相関解析（Association study）を行うことによって、その疾患感受性遺伝子を同定できる可能性が示された。

シックハウス症候群についても、種々の揮発性化合物に対する症状が調べられており、複数の遺伝的効果が複雑に作用している複合性遺伝疾患であると考えられる。このような疾患については、高度に多型性を示す遺伝的マーカーをヒトゲノム上に高密度に配置し、これらの遺伝マーカーを用いた相関解析によってその遺伝要因を

明らかにすることができる可能性がある。

遺伝的相関解析には、全ゲノム領域を対象として位置的情報のみを手がかりに遺伝的要因を明らかにする方法と、現在までにその遺伝子の機能が解明されており疾患との関連性を考慮して候補遺伝子を選定する、すなわち機能的情報を手がかりに遺伝的要因を明らかにする方法があるが、本研究では後者の方法によってシックハウス症候群の遺伝的要因に関する情報を蓄積することを目指した。

シックハウス症候群の候補遺伝子として、*NTE* (Nueropathy target esterase) 遺伝子を選定した。ヒトにおいて、有機リンや化学物質の暴露によって生ずる神経性の疾患が湾岸戦争後の帰還兵士や慢性的に化学物質に暴露されたヒトにおいて報告されているが、これは有機リンが *NTE* と反応することによって引き起こされると考えられている（文献1）。

Nte 遺伝子欠損マウスは、ホモ型欠損マウスにおいては胎児期に死亡してしまう。一方、*Nte*+/-マウスでは野生型マウスに比べて多動であることが報告された。また、野生型マウスに *Nte* の阻害物質である EOPF (ethyl octylphosphonofluoridate) を少量加えた場合もまた同様に、多動性が著しく高くなることも報告された。このようなことから、*Nte* 活性の阻害が遺伝的にも化学的にも神経毒性的効果に影響を与

えていることが明らかにされた(文献2)。

そこで、シックハウス症候群患者集団および健常者集団において、*NTE* 遺伝子領域に存在する遺伝的多型の対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度を解析することによって、*NTE* 遺伝子とシックハウス症候群との関連を明らかにすることを目的とした。

本年度は昨年度に引き続き、*NTE* 遺伝子領域に高密度な遺伝マーカーの設定を行い、シックハウス症候群患者集団および健常者集団を用いた相関解析によって各遺伝的多型マーカーの対立遺伝子頻度について有意差検定を行い、疾患との関連性を解析した。

また、ヒトリンパ球における *NTE* タンパク質の酵素活性について、*NTE* 酵素活性と関連する遺伝的多型部位の検索を行った。

本疾患は、その原因因子として環境要因の特定およびその基準値の設定を明確にしなければならないという問題があるが、本疾患の感受性の違いを明らかにすることは、本疾患の発症および病態を解明し、治療法を開発するための手がかりとなると思われる。したがって、本疾患に関連性が高いと予想される遺伝子を科学的根拠に基づいて選定し、その遺伝子と本疾患との関連を詳細に解析することは、本疾患の病因および発症における重要な事実を蓄積することができると期待している。

B. 研究方法

1) DNA の抽出

北里研究所・北里研究所病院の協力により、インフォームドコンセントの得られたボランティアより末梢血の採取を行った。採血管はヘパリンがその後の酵素反応に影響を与えるためクエン酸主体のものを使用し、10ml を採血した。このうち 0.4ml を用いて、カートリッジ(キアゲン社)による DNA の抽出を行った。得られたゲノム DNA をアガロースゲル電気泳動によりゲノム DNA の定性的判定を行った。さらに、吸光度を測定して DNA 濃度を算出した。各試料はコード化をはかり、特定の個人情報とは簡単に連結できないように配慮した。個人情報管理は東海大学医学部個人情報管理部で管理されている。

2) PCR 増幅

ゲノム DNA 10ng を鋳型としてサーマルサイクラー9700 (ABI 社) を用いて PCR 反応を行い、SNP を含むゲノム領域の増幅を行った。増幅断片を 2.0%アガロースゲル電気泳動等によって確認した。このとき、予想されるサイズの DNA 断片が検出されなかったり、非特異的 DNA 断片が検出された場合は、PCR 増幅サイクルのうち、アニーリング温度あるいは伸長反応の時間を検討することによって特異的な DNA 増幅の検出を確認した。SNP 検出は、最終段階の塩基配列の決定において偽陽性あるいは偽陰性が検出される場合があるため、PCR 増幅条件

を十分に検討した。

3) 塩基配列の決定

増幅 DNA 断片を Exonuclease I および Shrimp Alkaline Phosphatase によって精製後、PCR 増幅に用いたプライマーを用いてサイクルシーケンシングを行った。反応後、シーケンシング産物を精製して ABI3100 シーケンサーによって塩基配列の決定を行った。明確な波形データが得られない場合は、入れ子 (nested) プライマーを用いて再度サイクルシーケンシングを行った。

4) NTE 酵素活性の測定

ヒト末梢血 10ml より室温で8時間以内にリンパ球を分画した。NTE 活性は、0.8mM Paraoxon の存在下および 0.8mM Paraoxon、0.2mM mipafox の存在下における 5.3mM Phenyl valerate の加水分解の割合によって算出された。

5) 統計解析

上記の解析で得られた多型データについて、患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度、両集団間の各頻度についての有意差検定は χ^2 検定およびフィッシャーの Probability 検定、Mann-Whitney U 検定により解析を行った。NTE 酵素活性についても同様の検定を行った。

なお、本研究は遺伝子解析を含むため、3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、北里研究所・北里研究所病院および東海大学医学部の医の倫理委員会での承認を得ると共に、酵素活性の測定を含め、試料提供者には十分な説明を行い、試料提供の同意書を得るように十分配慮した。

一方、この研究については、個人情報管理、遺伝カウンセリングの体制も十分備えて万全を期している。

C. 研究成果

1. NTE 酵素活性

シックハウス症候群患者 42 名および健常者 52 名を用いて、末梢血から分画したリンパ球における NTE 酵素活性を測定した。両群間の酵素活性について有意差検定を行った結果、患者集団において統計学的有意に酵素活性が上昇していた ($P < 0.0005$ 、図 1)

2. マイクロサテライトマーカー多型解析

NTE 遺伝子の 3'flanking 領域に存在するマイクロサテライト繰り返し配列のタイピングを行った。このマイクロサテライトは、塩基配列 (ATT) の繰り返し配列であり、日本人対象者集団 370 人とシックハウス症候群患者 180 人におけるタイピングの結果、11 個の対立遺伝子が存在していた。このうち 1 個の対立遺伝子 (allele) においては、患者集団で数を減らしている

負の統計学的な有意差を示した（表1）。

3. DNA 多型解析

遺伝マーカーとしての有用性を検定された58個のSNPについて、シックハウス症候群患者集団において特異的な対立遺伝子を解析するために、相関解析を行った。その結果、イントロン21に存在する遺伝マーカー（rs480208）において、統計学的有意差を示す対立遺伝子が見出された（表2、 $P=0.028$ ）。同様に、遺伝子型頻度についても有意差検定を行った結果、上記の対立遺伝子頻度において有意差の得られた遺伝マーカーに加えて、プロモーター領域（rs560849）、イントロン21領域（rs473899, rs2432110, rs581698）において患者集団において統計学的有意に遺伝子型頻度が低下していることが見出された（表3）。

4. NTE 酵素活性と遺伝子型

NTE 酵素活性と関連する遺伝子多型を見出すために、末梢血から分画したリンパ球におけるNTE 酵素活性とNTE 遺伝子多型間の相関を解析した。その結果、NTE 遺伝子のイントロン21に存在する遺伝的多型（rs480208）とNTE 酵素活性の間に相関が得られた。遺伝的多型（rs480208）は、A/A, A/G, G/Gの遺伝子型を持ち、A/Aの遺伝子型も持つ集団は、それ以外の集団に比べて有意にNTE 酵素活性が低い値を示すことが見い出さ

れた（図2）。

D. 考察

本年度は、シックハウス症候群の候補遺伝子としてNTE 酵素活性に影響を与える遺伝的多型部位の検索を患者数および健常者数を増加させて行った。

ヒトNTE 遺伝子の下流領域に存在するマイクロサテライトマーカーの遺伝的相関解析では、11個の対立遺伝子のうち1個の対立遺伝子について統計学的有意差が示された（表1）。これは、患者集団において対立遺伝子頻度を低下させているもので、シックハウス症候群に抵抗性の対立遺伝子であると予想される。

さらに、NTE 遺伝子領域において合計58個の遺伝マーカーに関して、シックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度に関する有意差検定を行った。その結果、対立遺伝子頻度に関しては、イントロン21に存在する遺伝マーカー（rs480208）においてのみシックハウス症候群との相関が見られた。さらに、この遺伝マーカーに加えて、イントロン21に存在する3つの遺伝マーカー（rs473899, rs2432110, rs581698）およびプロモーター領域に存在する1つの遺伝マーカー（rs560849）の遺伝子型頻度についてシックハウス症候群と相関が見られた。これらの相関は全て患者集団においてその頻度が減少している負の相関であり、各対立遺伝子および

遺伝子型はシックハウス症候群において抵抗性の遺伝子型であると推測される。

上記の相関の得られた4個の遺伝的多型部位における遺伝子型とNTE酵素活性の関係性を調べた結果、イントロン21に存在する遺伝マーカー(rs480208)においてのみNTE酵素活性との相関が見られた(図2)。この遺伝マーカーについては、A/A, A/G, G/Gの3個の遺伝子型が存在しており、A/Aの遺伝子型を持つ集団は、それ以外の遺伝子型を持つ集団と比べて有意にNTE酵素活性が低い値を示した(図2)。このことから、遺伝マーカー(rs480208)における遺伝子型がNTE酵素活性に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

また、NTE酵素はシックハウス症候群患者集団において有意にその活性が上昇していたが、NTE遺伝子の遺伝的多型部位(rs480208)における遺伝子型A/Aは有意にその頻度が減少していた。このことより、シックハウス症候群患者集団における酵素活性の上昇は、遺伝マーカー(rs480208)の遺伝子型A/A頻度の減少による可能性が考えられる。

一般にNTEタンパク質は、生体内において有機リンと結合し、エステルを生成する。このエステルは有毒であるが、炭化水素基を解離しエステラーゼ活性を有する「Aged Esterase」に変化し、次なるエステル化反応を行うと考えられている。シックハウス症候群患者においては、NTE活

性が上昇していることから、この有機リン代謝経路の中間生成物である有毒なエステルの生成量が健常者に比べて増加し、慢性的な神経毒性が表われる可能性があることが考えられるが、これはNTE遺伝子領域内に存在する遺伝的多型に由来する可能性があると言える。

E. 結論

今年度の主な成果は下記の通りである。

1. ヒトリンパ球を用いたNTE活性の測定の結果、一般健常者集団に比べて、シックハウス症候群患者集団におけるNTE活性が有意に上昇していた。
2. NTE遺伝子の下流領域に存在するマイクロサテライト繰り返し多型に関する相関解析の結果、シックハウス症候群に抵抗性の対立遺伝子が見いだされた。
3. NTE遺伝子領域内に存在するSNPマーカーを用いた相関解析の結果、イントロン21に存在する遺伝マーカー(rs480208)の対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度について、統計学的有意に負の相関が示された。
4. 遺伝マーカー(rs480208)とNTE酵素活性に関連を調べた結果、遺伝子型A/Aをもつ集団はNTE酵素活性が有意に低い値を示した。

参考文献

1. Glynn P. NTE: one target protein for different toxic syndromes with

distinct mechanisms? Bioessays 25(8):742-745, 2003.

古屋

2. Winrow CJ *et al.* Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *Nature Genetics* 33: 477-485, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
特になし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

ア) 発表論文

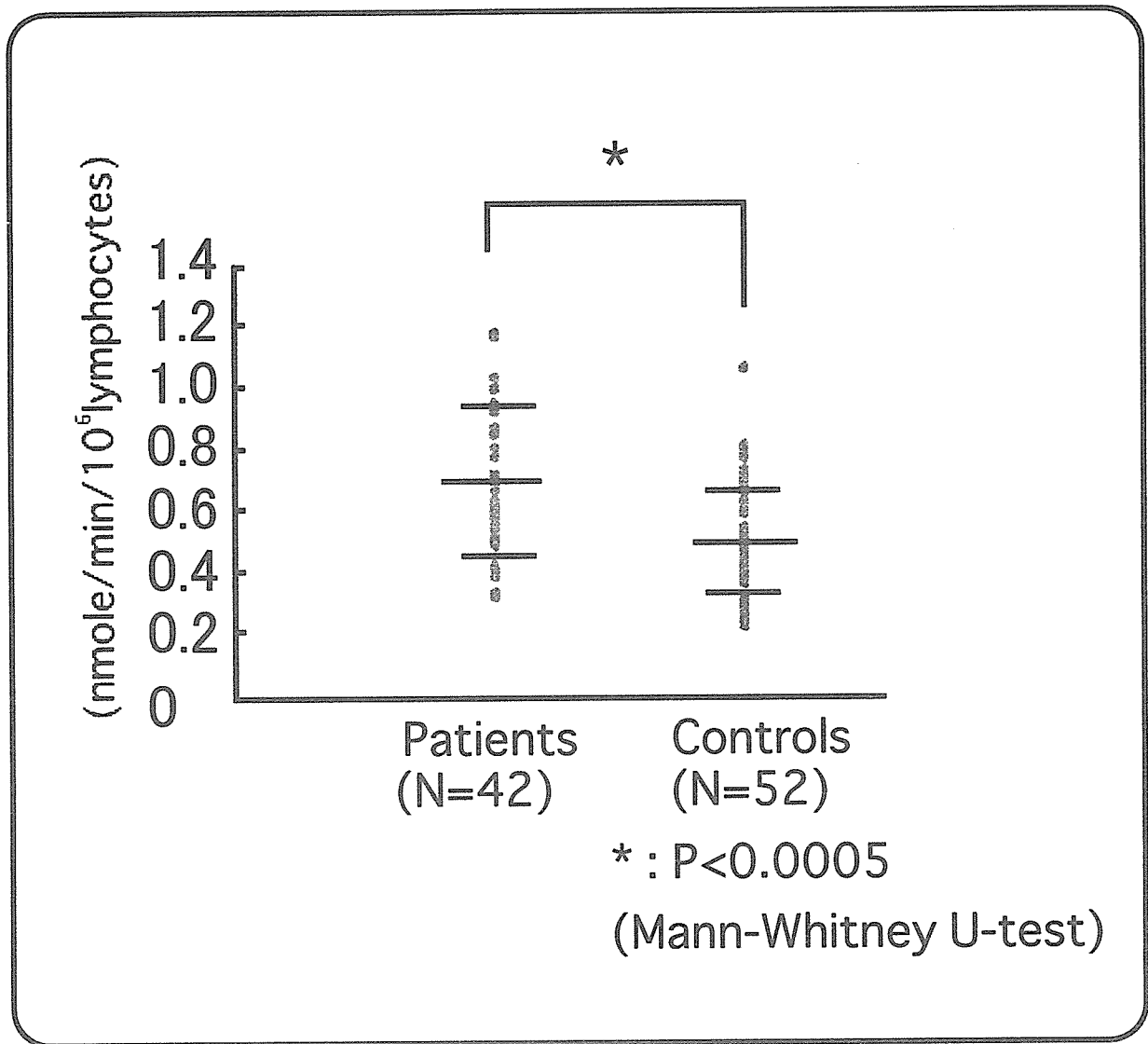
投稿準備中

イ) 学会発表

1. Matsuzaka Y. *et al.* Association of Neuropathy Target Esterase gene polymorphism with Sick House Syndrome in the Japanese population. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. June 18-23 2006, Kyoto Japan.

2. 松坂恭成他、シックハウス症候群における *Neuropathy Target Esterase (NTE)* 遺伝子のハプロタイプ解析、第15回日本臨床環境医学会、2006年7月 仙台

3. 松坂恭成他、シックハウス症候群と *Neuropathy Target Esterase (NTE)* 遺伝子多型および酵素活性、日本分子生物学会 2006 フォーラム、2006年12月 名



1. *NTE* activity in lymphocyte between SHS patients and controls.

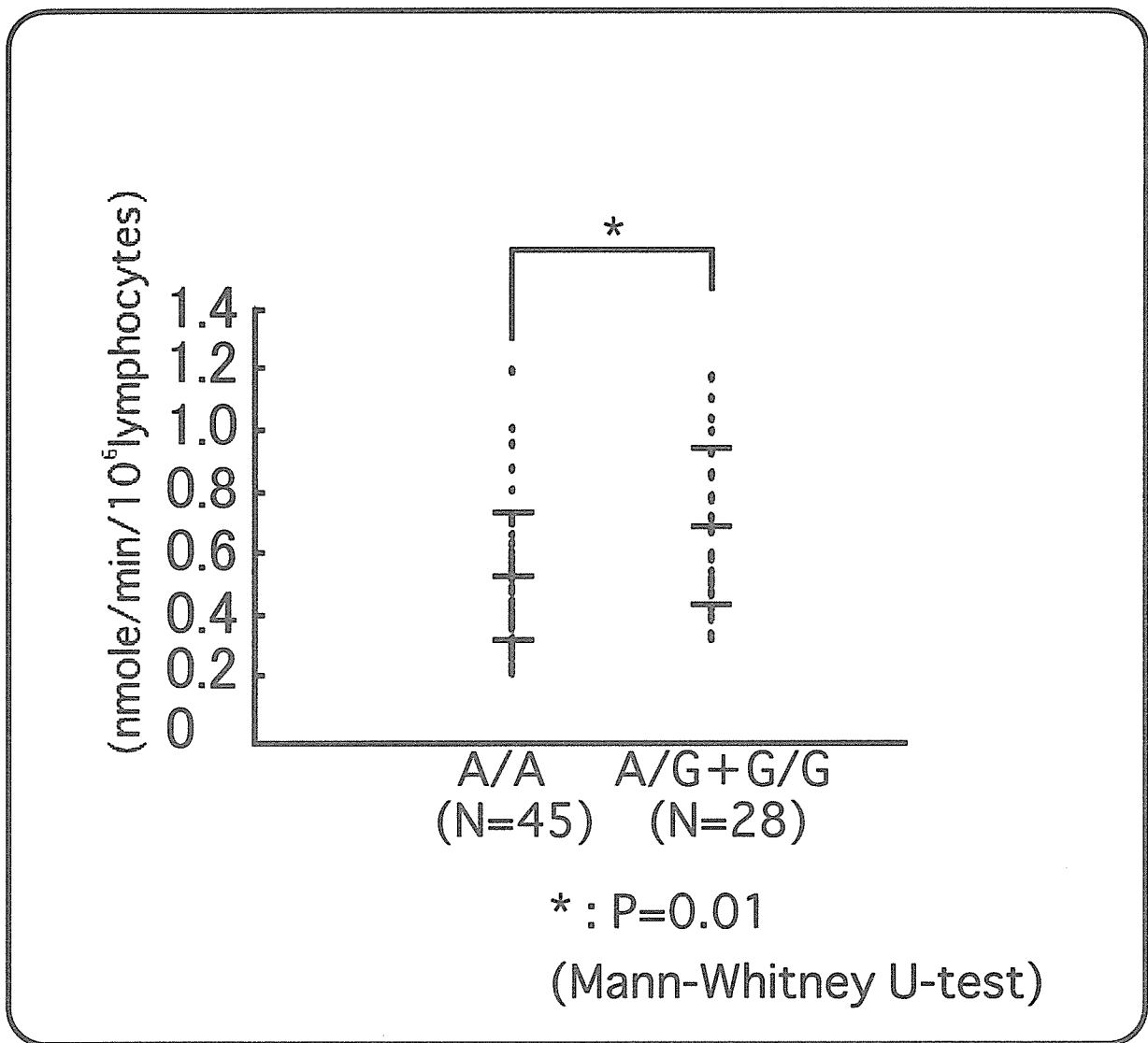


Figure 2. NTE activity in lymphocyte for genotype of rs480208

表1. Allele frequencies of ATT repeat polymorphism of the NTE gene in patients with Sick house syndrome and controls

Allele	PCR product length	Repeat	PATIENTS		CONTROLS		OR (90% CI)	χ^2	P-value
			(2n=360)	(2n=740)	(2n=360)	(2n=740)			
Allele 1	283	9	0	0.001	0	0.001	0	0.487	0.485
Allele 2	286	10	0.169	0.185	0.90	0.185	0.90 (0.64-1.25)	0.404	0.525
Allele 3	289	11	0.003	0.005	0.51	0.005	0.51 (0.06-4.42)	0.370	0.543
Allele 4	292	12	0.069	0.061	1.15	0.061	1.15 (0.70-1.91)	0.303	0.582
Allele 5	295	13	0.067	0.064	1.05	0.064	1.05 (0.63-1.75)	0.040	0.842
Allele 6	298	14	0.072	0.070	1.03	0.070	1.03 (0.63-1.68)	0.014	0.906
Allele 7	301	15	0.394	0.380	1.06	0.380	1.06 (0.82-1.38)	0.222	0.638
Allele 8	304	16	0.192	0.174	1.12	0.174	1.12 (0.81-1.55)	0.493	0.482
Allele 9	307	17	0.028	0.055	0.49	0.055	0.49 (0.24-0.97)	4.181	0.041
Allele 10	311	18	0.006	0.003	2.06	0.003	2.06 (0.30-14.09)	0.544	0.461
Allele 11	314	19	0	0.001	0	0.001	0	0.487	0.485

表2. Allelic association between SNPs in the *NTE* gene and Sick House Syndrome.

No.	rs No.	Location	Allele	Allele number (frequency)		OR (90% CI)	χ^2	P-value
				Patients	Controls			
1	rs560849	Promoter	T/c	120 (0.47)	363 (0.46)	1.04 (0.79 - 1.39)	0.087	0.768
2	rs540516	intron 1	C/t	105 (0.41)	287 (0.37)	1.21 (0.90 - 1.61)	1.609	0.205
3	rs604959	exon 2	A/c	118 (0.42)	297(0.37)	1.25 (0.95 - 1.65)	2.557	0.110
4	rs541271	intron 6	G/a	121 (0.45)	215 (0.39)	1.28 (0.95 - 1.72)	2.733	0.098
5	rs526411	intron 6	C/t	120 (0.45)	218 (0.40)	1.23 (0.92 - 1.23)	1.963	0.161
6	rs654059	intron 6	T/c	137 (0.51)	270 (0.49)	1.07 (0.80 - 1.43)	0.200	0.655
7	rs522750	intron 6	A/g	126 (0.52)	317 (0.48)	1.20 (0.89 - 1.61)	1.419	0.234
8	rs488886	intron 6	C/t	118 (0.43)	147 (0.37)	1.28 (0.94 - 1.75)	2.394	0.122
9	rs491518	intron 6	C/a	137 (0.50)	190 (0.48)	1.11 (0.81 - 1.50)	0.407	0.524
10	rs591040	exon 9	C/t	8 (0.03)	8 (0.02)	1.92 (0.72 - 5.08)	1.719	0.190
11	rs492092	intron 12	C/g	158(0.56)	453(0.56)	1.00 (0.76 - 1.31)	0.000	0.992
12	rs620744	intron 14	C/t	132(0.47)	351(0.44)	1.15 (0.88 - 1.51)	1.019	0.313
13	rs586551	intron 16	C/t	119 (0.43)	124(0.36)	1.34 (0.97 - 1.85)	3.147	0.076
14	rs577219	intron 19	G/t	116 (0.43)	153(0.38)	1.24 (0.90 - 1.69)	1.750	0.186
15	NEW	intron 19	DEL/a	115 (0.42)	157 (0.39)	1.15 (0.84 - 1.58)	0.790	0.374
16	rs473899	intron 21	A/g	82(0.39)	130(0.38)	1.04 (0.73 - 1.48)	0.050	0.823
17	rs661825	intron 21	G/c	78(0.38)	127(0.38)	1.03 (0.72 - 1.47)	0.024	0.878
18	rs496380	intron 21	A/g	78 (0.38)	127(0.38)	1.03 (0.72 - 1.47)	0.024	0.878
19	rs557596	intron 21	T/c	80(0.39)	126(0.37)	1.09 (0.87 - 1.55)	0.203	0.653
20	rs2432110	intron 21	T/c	59 (0.42)	125 (0.41)	1.03 (0.69 - 1.55)	0.022	0.881
21	rs793864	intron 21	C/g	102(0.75)	205(0.68)	1.42 (0.90 - 2.24)	2.267	0.132
22	rs1645799	intron 21	G/a	65 (0.46)	135(0.45)	1.04 (0.70 - 1.56)	0.045	0.832
23	NEW	intron 21	C/g	67(0.49)	133(0.44)	1.25 (0.83 - 1.87)	1.153	0.283
24	NEW	intron 21	T/a	67(0.49)	133(0.44)	1.25 (0.83 - 1.87)	1.153	0.283
25	NEW	intron 21	C/g	67(0.49)	129(0.42)	1.32 (0.88 - 1.98)	1.775	0.183
26	NEW	intron 21	G/t	67(0.49)	133(0.44)	1.25 (0.83 - 1.87)	1.153	0.283
27	rs688348	intron 21	A/c	65(0.48)	129(0.42)	1.24 (0.83 - 1.86)	1.095	0.295
28	rs480208	intron 21	A/g	85(0.45)	137(0.36)	1.49 (1.04 - 2.12)	4.832	0.028
29	rs581698	intron 21	G/c	74(0.50)	173(0.44)	1.28 (0.88 - 1.86)	1.609	0.205
30	rs582611	intron 21	A/g	58(0.48)	129(0.43)	1.23 (0.80 - 1.87)	0.881	0.348
31	rs534758	intron 21	G/t	42(0.25)	95(0.25)	1.01 (0.66 - 1.53)	0.001	0.974
32	rs583984	intron 21	T/c	77(0.47)	169(0.44)	1.12 (0.77 - 1.61)	0.340	0.560
33	rs50874	intron 21	A/g	80(0.49)	174(0.46)	1.16 (0.80- 1.67)	0.589	0.443
34	rs534464	intron 23	G/c	177(0.71)	269(0.69)	1.12 (0.79 - 1.59)	0.414	0.520
35	rs563266	intron 23	T/c	148(0.60)	229(0.58)	1.05 (0.76 - 1.46)	0.099	0.752
36	rs597582	intron 23	C/t	179(0.72)	275(0.70)	1.10 (0.78 - 1.57)	0.302	0.583
37	rs598023	intron 23	A/g	176(0.72)	275(0.70)	1.07 (0.75 - 1.52)	0.141	0.707
38	rs598028	intron 23	C/g	178 (0.72)	275(0.70)	1.08 (0.76 - 1.54)	0.193	0.660
39	rs599328	intron 24	C/g	74(0.31)	110(0.28)	1.16 (0.81 - 1.64)	0.658	0.417
40	rs599330	intron 24	C/t	76(0.32)	120(0.31)	1.06 (0.75 - 1.50)	0.120	0.729
41	rs524530	intron 24	A/g	67(0.28)	110(0.28)	1.01 (0.71 - 1.45)	0.004	0.950
42	rs539887	intron 24	A/c	68 (0.29)	111(0.28)	1.02 (0.71 - 1.46)	0.012	0.914
43	rs563826	intron 25	A/g	59(0.29)	113(0.29)	1.01 (0.70 - 1.47)	0.004	0.951
44	rs2446176	intron 29	G/a	183(0.66)	274(0.66)	1.02 (0.74 - 1.41)	0.014	0.905
45	rs1645800	intron 30	G/a	170(0.62)	248(0.58)	1.17 (0.86 - 1.60)	1.016	0.314
46	rs503336	intron 30	A/g	175(0.63)	248(0.58)	1.20 (0.88 - 1.63)	1.291	0.256
47	rs518321	intron 30	T/c	176(0.63)	250(0.59)	1.19 (0.87 - 1.62)	1.229	0.268
48	rs504149	intron 30	T/G/c	24(0.09)	28(0.07)	1.33 (0.76 - 2.35)	0.989	0.320
49	rs504934	intron 30	C/t	173(0.62)	247(0.58)	1.17 (0.86 - 1.59)	1.015	0.314
50	rs7245592	intron 30	G/a	59 (0.42)	126(0.41)	1.03 (0.69 - 1.54)	0.019	0.890
51	NEW	intron 30	T/c	60(0.42)	121(0.40)	1.11 (0.74 - 1.66)	0.241	0.623
52	rs506104	intron 30	C/a	58(0.41)	119(0.39)	1.07 (0.72 - 1.61)	0.117	0.732
53	rs538850	intron 31	C/t	150(0.63)	235(0.59)	1.16 (0.83 - 1.61)	0.747	0.388
54	rs538852	intron 31	G/a	68(0.28)	101(0.25)	1.16 (0.81 - 1.67)	0.672	0.412
55	rs577029	intron 31	T/c	149(0.62)	231(0.58)	1.17 (0.84 - 1.62)	0.874	0.350
56	rs577145	intron 31	T/c	149(0.62)	230(0.59)	1.15 (0.83 - 1.60)	0.721	0.396
57	rs541600	intron 31	C/t	149(0.62)	228(0.59)	1.15(0.83 - 1.60)	0.681	0.409
58	rs89621	intron 31	C/t	149(0.62)	228(0.59)	1.15 (0.83 - 1.60)	0.681	0.409