

# 偽性低アルドステロン症Ⅱ型および高血圧性疾患の遺伝子異常

Causative genetic variants of pseudohypoaldosteronism type II and essential hypertension

森 崇寧 内田 信一

Takayasu MORI and Shinichi UCHIDA

## はじめに

本態性高血圧症は遺伝性素因に加え、食事・生活習慣やストレスなど多因子の関与が指摘されている。しかしながら、高血圧の原因となりうる高血圧関連遺伝子が存在することに疑いはなく、1990年代後半より全ゲノムスキャンによる高血圧関連遺伝子座の同定が積極的に試みられた。しかし有意性の高い遺伝子座はほとんど同定されず、いくつかの染色体で散発的なシグナルが検出されるのみであった。これは、個々の遺伝子の効果が想像よりもマイルドであることを示唆していた。このような閉塞の状況の突破口として登場したのが、2007年頃より積極的に実施されるようになったGWAS(genome-wide association study)である。

GWASは従来のある種「決め打ち的」な候補探索方法とは質を異にしたものであり、偏りなく新規原因遺伝子を同定できる可能性を秘めた網羅的SNP(single nucleotide polymorphism)解析技術である。現在までに、国外では血圧関連形質を対象とした数万人規模の大規模ゲノムワイド関連解析が複数行われており、ハードウェア面の向上などから処理できるSNP数も飛躍的に増加している。高血圧関連遺伝子座は50カ所を超え、現在もまだなお増加している状況にある。

GWASに加え、遺伝子診断技術を飛躍的に向上させたのが次世代シーケンサー(next generation sequencing : NGS)の登場である。ヒト全ゲノムを1週間足らずで読み切ってしまうというその威力は、数多くの疾患原因遺伝子同定で実績を示している。

本稿では、まず単一の遺伝子異常で高血圧症をきたす偽性低アルドステロン症Ⅱ型(pseudohypoaldosteronism type II : PHA II)についてその分子メカニズムを含め概説する。従来PHA IIの原因遺伝子として知られていたWNK1、WNK4遺伝子に加え、近年NGSを用いたエクソームシーケンスにより新たにKLHL3とCullin3という原因遺伝子が同定・報告された。これらの分子機能はWNKキナーゼシグナル制御と密接なかわりがあり、PHA II発症のメカニズムのみならず、生理的にも血圧・体内塩分排出において重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。また後半では、高血圧関連GWASの概要、そしてGWASより得られた候補のうち近年腎疾患とのかかわりも数多く報告されているウロモジュリン遺伝子(UMOD)について解説する。

## 偽性低アルドステロン症Ⅱ型

### 1. 偽性低アルドステロン症Ⅰ型とⅡ型の違い

偽性低アルドステロン症(pseudohypoaldosteronism : PHA)は臨床的に2つの型に分類される。Ⅰ型(PHA I)は常染色体優性もしくは劣性遺伝形式をとり新生児期より発症する疾患で、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高クロール性代謝性アシドーシスをきたす。また、血中レニンおよびアルドステロンは高値をとる。その病因としてミネラルコルチコイド受容体(mineralocorticoid receptor : MR)や上皮型ナトリウムチャネル(epithelial sodium channel : ENaC)の遺伝子異常が同定されている。他方、Ⅱ型(PHA II)は主に常染色体優性遺伝形式をとる疾患で、高カリウム血症、代謝性アシドーシスに加え高血圧を呈することが特徴である。Na再吸収量増加を反映して血症レニン活性

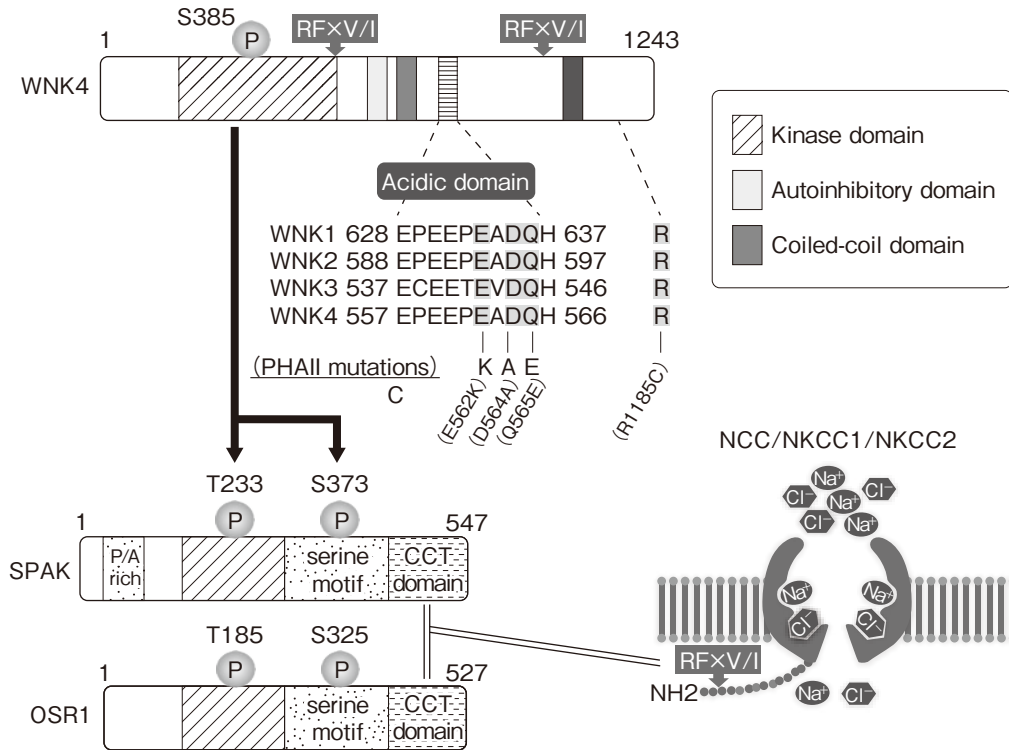


図1 WNKシグナル構成分子の各ドメイン構造とPHAI変異

WNK1~4のアイソフォームにはアシディックドメインと呼ばれる高い保存率を示す配列があり、PHAI変異はこの領域に集簇しており、この領域はKLHL3との結合起点である。WNKキナーゼおよびSLC12A輸送体にはRFxV/Iモチーフが存在し、OSR1/SPAKのC末端に位置するCCTドメインと結合する。

は抑制傾向にあるが、血中アルドステロン値は高カリウム血症の影響も複合して正常値をとる場合も多い。本疾患において、腎遠位尿細管に発現するNCC(Na-Cl共輸送体)の特異的阻害薬であるサイアザイド系利尿薬が、前述した臨床症状すべてに対して奏効することが知られており、従来より、PHAI型の本態はNCCの機能亢進にあると考えられていた。

## 2. WNKキナーゼ遺伝子変異の発見

2001年に、PHAIの原因遺伝子としてWNK1とWNK4変異が報告された<sup>1)</sup>。これらの変異が何らかの形でNCCの機能を制御していることが推定されたが、その詳細なメカニズムは未解明のままであった。遺伝子変異発見当初には、アフリカツメガエル卵母細胞を用いたWNKとNCCの強制発現によりWNKの生理機能を検討する実験が数多く行われていた。これらの実験によりWNK4は生理的にNCCの機能を抑制するという説が通説となっていた。しかしながらこのような強制発現実験では、下流のシグナルを枯渇させ、生体内と同じ方向への変化が再現されているとは限らず、ひいては結果解釈を誤るようなリスクを多分に含んで

いる。そこで、ノックインマウスやトランスジェニックマウスなどを用いた*in vivo*での検証の必要性が指摘されていた。

## 3. WNK-OSR1/SPAK-SLC12A輸送体シグナルの発見

WNKキナーゼはセリン・スレオニンキナーゼファミリーの一つであり、哺乳類ではWNK1~4のアイソフォームが知られている。キナーゼのcatalyticドメイン中に保存されているリジン(K)残基がシステイン(C)に置き換わっていることから、With No Lysine(K)キナーゼと命名された。図1にWNKの各ドメイン構造を示した。N末端側にキナーゼドメインを、その近傍にこれら4つのWNKアイソフォーム間で相同性の高いアシディックドメインを持つ構造をとっている。このドメインの近傍にはCoiled-coilドメインを持ち、この周辺で他の何らかの蛋白と相互作用する可能性が推察されていた。

2005年にWNK1とWNK4の基質としてoxidative stress-responsive gene 1(OSR1)とSte20-related proline-alanine-kinase(SPAK)が同定された<sup>2,3)</sup>。これらはWNKキナーゼ同様、セリン・スレオニンキナーゼファミリーに属し、図1

に示すように、セリン(S)モチーフとC末端ドメイン(CCTドメイン)において相互に高い相同性を持っている。またこのCCTドメインは、WNKキナーゼ内、およびNCCなどのSLC12A輸送体内のいずれにも存在する特定のアミノ酸配列(RF×V/Iモチーフ)と高い親和性を持ち、直接結合できることが知られている(図1)。これによりNCCを含め、他のSLC12A輸送体(Na-K-2Cl共輸送体1/2: NKCC1/2)もOSR1とSPAKの基質であることが推察された。

われわれは、これらキナーゼと輸送体の制御機構を解明するうえで*in vivo*検証モデルが必須であると判断し、PHA IIのモデルである*Wnk4(D561A/+)*変異ノックインマウスの作製・解析を行った<sup>4)</sup>。このマウスはヘテロ接合体変異であるにもかかわらず、高血圧、高カリウム血症、代謝性アシドーシスなど、常染色体優性遺伝形式を示すヒトPHA IIと同じ表現型を呈することが確認できた。加えて、腎臓においてOSR1/SPAKのリン酸化亢進、およびNCCの発現量増加、輸送体機能の活性化を反映するリン酸化の著明な亢進が確認された。続いて、このマウスとSPAKとOSR1の不活化ノックインマウス[キナーゼ活性を減弱させる変異を導入したマウスSPAK(T243A)/OSR1(T185A)]を交配することにより、*WNK4*変異によるWNKキナーゼのNCCに対する活性化シグナルは、SPAKおよびOSR1に完全に依存していることを報告した<sup>5)</sup>。さらに*WNK4*ノックアウトマウスを作製・解析し、これらマウスではSPAKの抑制に加え、NCCのリン酸化のみならずその発現自体がほぼ消失していることを確認した<sup>6)</sup>。さらに、逆に*WNK4*過剰発現マウス(高コピートランスジェニックマウス)ではOSR1/SPAKおよびNCCの発現が顕著に亢進していた<sup>7)</sup>。このことから、*WNK4*はOSR1/SPAKキナーゼのリン酸化・活性化を経てNCCを活性化するという、WNK-OSR1/SPAK-NCCカスケードを形成していることが確認できた(図2)。WNK4はNCCの機能を正に制御していることが判明したわけである。

#### 4. WNKシグナルの生理的意義とさまざまな制御因子

遺伝性高血圧症の原因遺伝子という着眼点からWNKシグナルカスケードに着目したが、単一の遺伝子異常から高血圧を招くという事実からも推察されるように、生理的にも塩分・血圧調整に関して重要な役割を担っていることが示されている。例えば野生型マウスを高塩食に曝露した場合、WNKシグナルは抑制される。すなわち、これは塩分摂取量に応じて適切に調節されている系であることを示唆している。ちなみにPHA IIモデルマウスでは高塩食に曝露した際にこの抑制がかからないことを確認した。つまり、

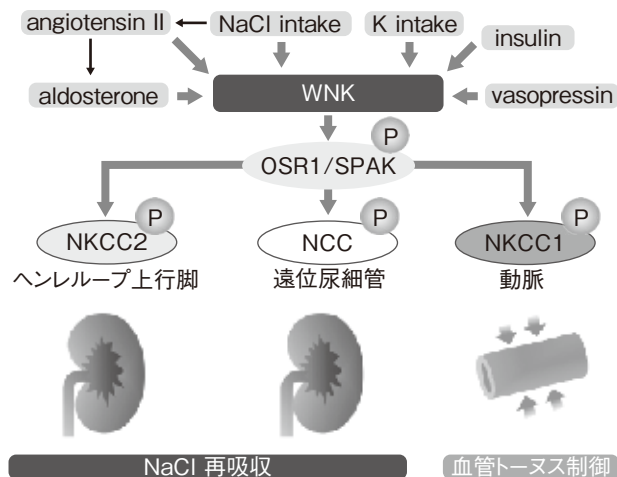


図2 WNKシグナルカスケードとその制御因子

WNKキナーゼはOSR/SPAKキナーゼのリン酸化・活性化を経て、NKCC1/2、NCCのリン酸化・活性化を促すWNK-OSR1/SPAK-SLC12A(NCC、NKCC1/2)シグナルを形成している。このシグナルはアルドステロン、アンジオテンシン、インスリンなどさまざまな因子に制御されている。

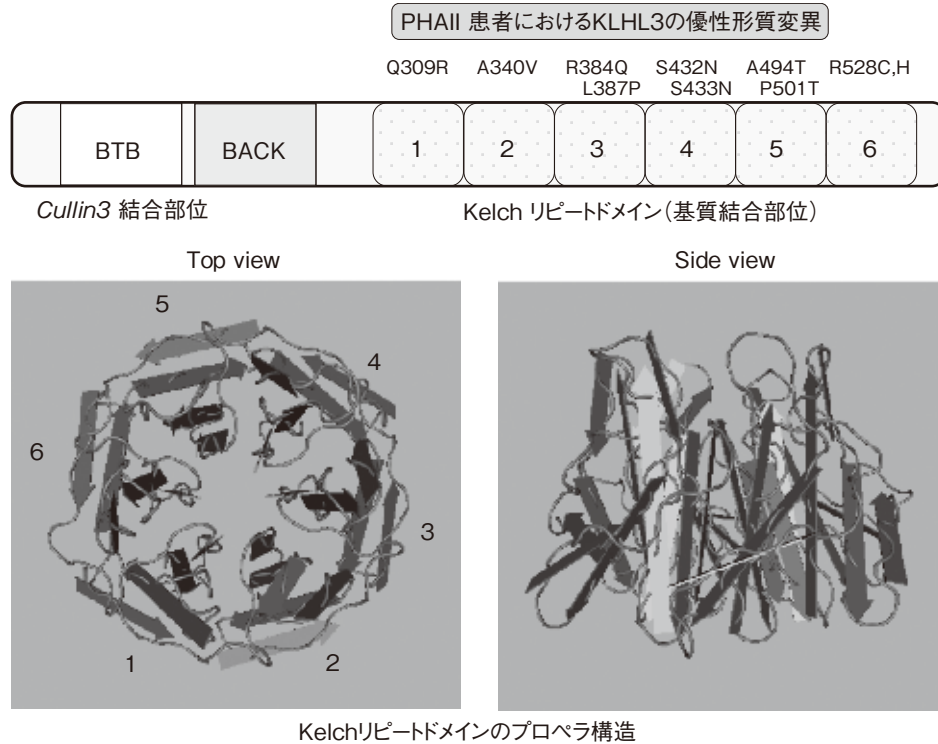
PHA IIでは食餌中の塩分量にかかわらず恒常的にこの系が活性化し、体内に塩分を取り込み続けることが病気の本態であることを明らかにした<sup>8)</sup>。

前述のような食餌中塩分摂取量のほかにも、WNKシグナルの生理的な修飾因子についてさまざまな検討が行われてきた。WNKシグナルを動かす重要な刺激の一つに、アルドステロンがあることをわれわれは報告している<sup>8)</sup>。従来のENaCを介したアルドステロン作用経路に加えて、この系も塩分排出に対するアルドステロンの重要な制御系の一端を担っていることが確認できた(図2)。同様に血圧を上昇させる方向に働くホルモンであるアンジオテンシンIIも、WNKシグナルを正に制御していることを確認した<sup>9)</sup>。また、細胞外カリウム濃度が直接WNK1活性を制御していることも培養細胞を用いた検討で確認した<sup>10)</sup>。

このように、WNKシグナルはさまざまな制御因子により調節されていることが判明してきたが、注目すべきは、最近、インスリンがWNKシグナルの強力な活性化因子であることが判明したことである<sup>11)</sup>。メタボリック症候群に代表されるような高インスリン血症状態ではこのWNKシグナルが恒常的に活性化され、肥満患者における塩分感受性高血圧の一端を担っている可能性がある。

#### 5. WNKシグナルにおける新しい相互作用分子の発見

*WNK1*、*WNK4*変異同定の際に用いられた連鎖解析を主体としたポジショナルクローニングのような手法は、ある程度大規模な家系の存在が必要不可欠であった。しかしな



**図3 KLHL3の各ドメインとKelchリピードドメインのプロペラ構造**  
 KLHL3はBTBドメイン、BACKドメイン、Kelchリピードドメインから成り、BTBドメインはCullin3との結合やダイマー形成に必要な部位である。PHAI患者でみられたKLHL3優性形質変異はKelchリピードドメインのプロペラ構造に集簇していた。

から近年のNGSの登場により、小～中規模の家系でも複数集まればエクソーム解析などにより疾患原因となる遺伝子変異の同定が可能となった。この手法により、WNK1およびWNK4に変異の同定されていなかったPHA II家系から、新たにKLHL3とCullin3遺伝子の変異が報告された<sup>12,13)</sup>。

KLHL3は哺乳類で約40種類のアイソフォームが知られるKLHL(Kelch-like protein)遺伝子ファミリーに属し、図3に示すように、N末端側よりBTBドメイン、BACKドメイン、および5～6個のKelchリピードドメインから成る構造を持つ。KLHL蛋白の一部はCUL3と結合し、E3ユビキチンリガーゼ複合体の一部を形成し、標的基質蛋白のユビキチン化・分解にかかわることがすでに報告されていた。また、その基質蛋白との結合はKLHL蛋白のC末端に位置するKelchリピードドメインで起こることが知られていた。

PHA IIの原因として報告されたヘテロ接合体の優性形質性のKLHL3変異は、プロペラ構造をなすKelchリピードドメインの中央付近に集簇しており、何らかの基質蛋白との結合不全から基質分解障害を招き、疾患発症に関与しているものと推定された。

これまでの研究成果から、NCCの制御はWNKシグナル

に依存していることが判明していたため、KLHL3の基質を探索すべく、われわれはまずWNKシグナル各分子へ着目した。免疫沈降実験によるアプローチにより、WNK4がKLHL3の基質であることを明らかにした<sup>7)</sup>。さらに蛍光相関分光法を用いた*in vitro*での結合解析により、WNKキナーゼのアシディックドメイン(WNK4の疾患変異の集簇部位、図1)がKLHL3との結合起点となることも確認した。当初フランスのグループは、KLHLにアクチン結合蛋白としての役割があり、NCCの膜へのソーティング障害をきたしているのではないかと発想から、KLHL3の基質はNCCであると先行報告していたが、NCCは共沈されず、この結果は再現されなかった。その後細胞実験、*in vitro*実験による詳細な検討により、図4に示すようにCullin3-KLHL3は結合し、WNK4を基質としたユビキチンE3リガーゼ複合体を形成し、WNK4の分解制御にかかわっていることを明らかにした。

PHA IIで同定された変異は、Cullin3、KLHL3、WNK4相互の親和性低下から複合体形成不全を惹起するものであり、WNK4分解不全、結果としてWNK4蛋白の発現量増加をもたらすことを明らかにした。さらにKLHL3変異が原因



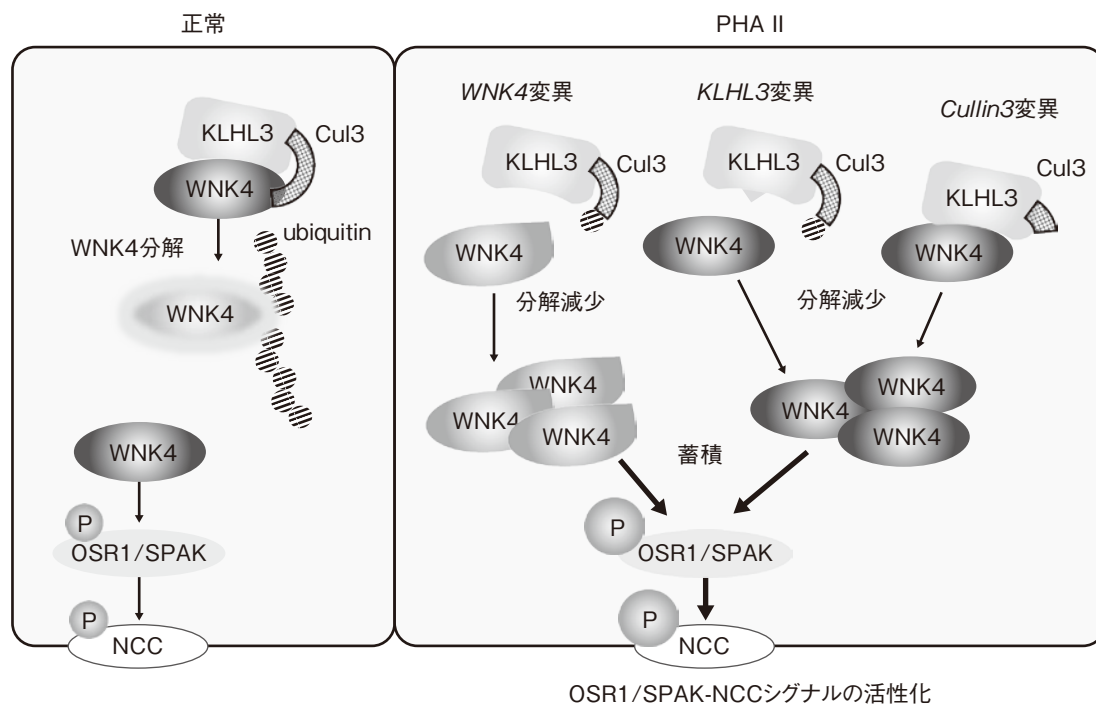


図 4 WNK シグナル各分子の PHAII 変異による、WNK シグナルへの影響

正常では Cullin3, KLHL3, WNK4 はユビキチン E3 リガーゼ複合体を形成し、ユビキチン・プロテアソーム系による WNK4 の分解制御を行っている。

PHAII では各分子間結合部位のアミノ酸変異により、複合体形成不全を招く。結果として WNK4 の蓄積が生じ、下流の OSR1/SPAK-NCC シグナルの活性化が起こる。

の PHA II 患者と同じ変異を持つ *KLHL3*<sup>R528H/+</sup> ノックインマウスを作製・解析することで、実際に生体内で WNK1, WNK4 の発現量増加が起こっていることを確認した<sup>14)</sup>。

#### 6. WNK4 蛋白発現量増加は PHA II の原因となる

前述した通り、WNK キナーゼ研究の初期には、WNK4 は NCC に対して負の制御因子であるという説が通説となっていた。この説を裏づけるように、リフトンらのグループは WNK4 トランスジェニックマウス (WNK4-TG) を作製し、このマウスでは NCC の機能低下を招き Gitelman 症候群様の表現型を呈すると報告した<sup>15)</sup>。しかしながら、彼らの TG マウスでは WNK4 蛋白発現量が検討されておらず、わずか 1 コピーの transgene, さらに 1 ラインのみの解析結果であった。トランスジェニックマウスの場合、無作為な部位に挿入された transgene が他の重要な遺伝子機能を破壊する場合や、そもそも導入された部位や長さ・コピー数により発現量や発現部位が異なることは周知の事実である。われわれは彼らと同じ手法で WNK4-TG (BAC トランスジェニック) を作製し、10 コピー、30 コピーと高コピーの transgene 数を有する TG を計 5 ライン以上検討し、WNK4 蛋白発現量増加を認めたすべてのラインにおいて

WNK シグナルの活性化、つまり PHA II の表現型を招くことを確認している<sup>7)</sup>。また、PHA II 変異を持つ *Wnk4*<sup>D561A/+</sup> ノックインマウスでも腎臓における WNK4 発現量は増加していることを確認した。これらは、WNK4 発現量が増加することが NCC の機能亢進を招くという見解を強く支持するものと考えられる。

PHA II でみられた *KLHL3*, *Cullin3* および *WNK4* 変異により発現量の増加した WNK4 は、NCC の機能亢進の原因として矛盾しないものと考えられる。

#### 7. 本態性高血圧症と SPAK (STK39) 周辺 SNP との強い相関関係

近年盛んに行われるようになった大規模高血圧集団 GWAS 解析により、50 を超える高血圧関連遺伝子が報告されるに至っている。2010 年頃より、SPAK (STK39) のイントロンに存在する SNP が高血圧と強く関連しているという事実が相次いで報告された。最近これらのメタアナリシスが報告され、SPAK rs3754777 変異は欧米人集団、東アジア人集団において有意に高血圧と関連していると結論づけられた<sup>16)</sup>。この SNP は SPAK のイントロン 5 に存在し、現在の eQTL (expression quantitative trait locus) の捉え方に基づ

けば、non-coding RNA や alternative splicing, 転写因子との結合変化などを生じ、SPAK そのものの発現量制御に何らかの変化を及ぼしている可能性が推察される。前述した通り、SPAK の活性上昇があればひいては高血圧を惹起する可能性が高く、興味深いところである。

## 高血圧関連 GWAS (genome-wide association study)

### 1. GWAS による高血圧関連遺伝子座の同定

前述の通り、欧米を中心として血圧関連形質に関する大規模ゲノムワイド関連解析が数多く実施されるに至っている。高血圧関連遺伝子に対する従来のアプローチは、まずある遺伝子に着目し、正常血圧群と高血圧群間でその遺伝子変異の差異もしくは発現量変化があるという仮説のもとに、それを検証するというものであった。一方、GWAS はそのような仮説を要しない網羅的アプローチのため、全く新しい原因遺伝子の同定につながる可能性がある。2009年に CHARGE, Global BPgen により実施された高血圧関連 GWAS のメタアナリシスは約3万人の欧米人、250万 SNP (imputation 後; データ不足部分に対する推計補助アプローチ後) を対象としたもので、いくつかの候補遺伝子座を報告している<sup>17,18)</sup>。これらを皮切りとして、以後も複数のコンソーシアムによるメタアナリシスが実施され、2014年時点でゲノムワイド有意水準 ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) を満たす高血圧関連 SNP が約50種類同定されている<sup>19,20)</sup>。一方で、白人、東アジア人、アメリカ系黒人の3人種に共通するものは少なく、例えばナトリウム利尿ペプチド受容体ファミリーに属する *NPR3*, 細胞膜Ca輸送ATPaseをコードする *ATP2B1*, *FGF* ファミリーに属する *FGF5* などは人種間で共通した候補遺伝子として同定されている。ほかには前述した *SPAK* (*STK39*), そして後述するウロモジュリン (*UMOD*) などが50種類のなかに含まれている。

### 2. ウロモジュリン遺伝子と高血圧症

ウロモジュリン (*uromodulin*; *UMOD*) は16番染色体にコードされる遺伝子で、発現した糖蛋白質は別名 Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) と呼ばれ、太いヘンレ上行脚 (thick ascending limb: TAL) より分泌される。硝子円柱の構成成分としてわれわれには馴染み深いものであるが、GWAS や NGS を主体とした近年の網羅的遺伝子解析にてさまざまな腎疾患、高血圧性疾患との関連性が報告されるに至っている。2000年前半頃より、家族性若年性高尿酸血症性腎症、髄質嚢胞腎II型などの原因遺伝子として *UMOD* 変異の報告がなされ始めた<sup>21)</sup>。最近では2012年に、東アジ

ア人7万人、ヨーロッパ人11万人のGWASメタアナリシスからCKD (chronic kidney disease) ステージG3以上のリスク遺伝子7種類が同定され、このなかに *UMOD* が含まれていた<sup>22)</sup>。高血圧に関しては、2010年前後の延べ20万人のGWASデータから、*UMOD* 遺伝子のプロモーター領域のSNPが候補遺伝子座として同定されている<sup>23~25)</sup>。

実際にTruduらは、プロモーター領域のSNPであるrs4293393リスクアリルでは、プロモーター活性が約2倍に増加しており、*UMOD* を過剰発現させたトランスジェニックマウスが塩分感受性高血圧の表現型を呈することを確認している<sup>26)</sup>。また、このマウスの腎臓では *SPAK*, *OSR1*, *NKCC2* のリン酸化・活性化が起き、実際にこのSNPを持つ高血圧患者では対象群と比較し、フロセミドによる降圧効果が有意に高いと報告した。すなわち、*UMOD* のプロモーター領域SNPは *UMOD* 発現量増加をきたし、結果として腎ヘンレループ上行脚に存在する *NKCC2* を活性化し、体内へのNaCl再吸収増加を招くことにより塩分感受性高血圧をきたすと推察される。しかしながらこの報告では、*WNK* キナーゼや遠位尿管に存在する *NCC* の発現量には言及されていないこと、また、本稿の前半で記述したようなトランスジェニックマウスの特殊性などを考慮した複数ラインの検討はなされていないことなどから、更なる検証は必要と考えられる。

## おわりに

GWAS や NGS で同定される候補遺伝子座は増加の一途をたどっている。これは、偏見のない網羅的アプローチからの新規制御因子発見という期待の高まる側面もありながら、同定された候補SNPが血圧上昇を招く機序を証明する作業はやはり容易ではない。従来通り *in vitro*, *in vivo* 実験による地道な機能解析や遺伝疫学研究が必要であることは明らかである。また、統計学的な有意性をもって検出されたこれらのSNPも、血圧値に対する単独での影響はわずかである可能性があり、今後は更なる候補遺伝子座の同定、それらの相互作用などまで解析を進めていく必要が高いと考えられる。引き続き大きく期待される分野である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

1. Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in *WNK* kinases. *Science* 2001 ;

- 293 : 1107-1112.
2. Moriguchi T, Urushiyama S, Hisamoto N, et al. WNK1 regulates phosphorylation of cation-chloride-coupled cotransporters via the STE20-related kinases, SPAK and OSR1. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 42685-42693.
  3. Vitari AC, Deak M, Morrice NA, et al. The WNK1 and WNK4 protein kinases that are mutated in Gordon's hypertension syndrome phosphorylate and activate SPAK and OSR1 protein kinases. *Biochem J* 2005 ; 391 : 17-24.
  4. Yang SS, Morimoto T, Rai T, et al. Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II : generation and analysis of a Wnk4(D561A/+ ) knockin mouse model. *Cell Metab* 2007 ; 5 : 331-344.
  5. Chiga M, Rafiqi FH, Alessi DR, et al. Phenotypes of pseudohypoaldosteronism type II caused by the WNK4 D561A missense mutation are dependent on the WNK-OSR1/SPAK kinase cascade. *J Cell Sci* 2011 ; 124 : 1391-1395.
  6. Takahashi D, Mori T, Nomura N, et al. WNK4 is the major WNK positively regulating NCC in the mouse kidney. *Biosci Rep* 2014 ; 34.
  7. Wakabayashi M, Mori T, Isobe K, et al. Impaired KLHL3-mediated ubiquitination of WNK4 causes human hypertension. *Cell Rep* 2013 ; 3 : 858-868.
  8. Chiga M, Rai T, Yang SS, et al. Dietary salt regulates the phosphorylation of OSR1/SPAK kinases and the sodium chloride cotransporter through aldosterone. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1403-1409.
  9. Talati G, Ohta A, Rai T, et al. Effect of angiotensin II on the WNK-OSR1/SPAK-NCC phosphorylation cascade in cultured mpkDCT cells and *in vivo* mouse kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 ; 393 : 844-848.
  10. Naito S, Ohta A, Sohara E, et al. Regulation of WNK1 kinase by extracellular potassium. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 195-202.
  11. Sohara E, Rai T, Yang SS, et al. Acute insulin stimulation induces phosphorylation of the Na-Cl cotransporter in cultured distal mpkDCT cells and mouse kidney. *PLoS One* 2011 ; 6 : e24277.
  12. Boyden LM, Choi M, Choate KA, et al. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature* 2012 ; 482 : 98-102.
  13. Louis-Dit-Picard H, Barc J, Trujillano D, et al. KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 456-460, S451-453.
  14. Susa K, Sohara E, Rai T, et al. Impaired degradation of WNK1 and WNK4 kinases causes PHA II in mutant KLHL3 knock-in mice. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 5052-5060.
  15. Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, et al. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1124-1132.
  16. Xi B, Chen M, Chandak GR, et al. STK39 polymorphism is associated with essential hypertension : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e59584.
  17. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 666-676.
  18. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 677-687.
  19. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 531-538.
  20. Fox ER, Young JH, Li Y, et al. Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among African Americans : the Candidate Gene Association Resource study. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 2273-2284.
  21. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 882-892.
  22. Okada Y, Sim X, Go MJ, et al. Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 904-909.
  23. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet* 2010 ; 6 : e1001177.
  24. Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 712-717.
  25. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 376-384.
  26. Trudu M, Janas S, Lanzani C, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1655-1660.