(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-520745
(P2010-520745A)
(43)公表日　平成22年6月17日(2010.6.17)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	ZNAA	4B024
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B063
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	M	
G01N 33/566	(2006.01)	G01N	33/566		
G01N 33/574	(2006.01)	G01N	33/574	Z	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 134 頁）

(21)出願番号　特願2009-548801 (P2009-548801)
(86)(22)出願日　平成20年2月7日(2008.2.7)
(85)翻訳文提出日　平成21年10月7日(2009.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/IS2008/000003
(87)国際公開番号　WO2008/096375
(87)国際公開日　平成20年8月14日(2008.8.14)
(31)優先権主張番号　8604
(32)優先日　平成19年2月7日(2007.2.7)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)
(31)優先権主張番号　8654
(32)優先日　平成19年6月22日(2007.6.22)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)

(71)出願人　507381673
デコード・ジェネティクス・イーエイチエフ
アイスランド国　アイエス－１０１　レイクジャヴィク，スタールガテュ　８
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】前立腺癌のリスクに寄与する遺伝子変異体

(57)【要約】
【課題】早期段階前立腺癌検出及び予後を容易にするであろう改良された診断法、ならびに該疾患の予防的及び治癒的治療における補助に対する大きな要求が明白に存在する。加えて、前立腺癌の進行性形態を有する可能性がある患者を、前立腺内に局在して残り及び罹患率又は死亡率には有意に寄与しない、前立腺癌のより良性な形態を有する可能性が高い患者からより良好に識別するためのツールを開発することが要求されている。
【解決手段】本発明は、前立腺癌についての感受性変異体である、ある種の遺伝子変異体により特徴付けられる。本発明は、こうした変異体を使用し、前立腺癌に対する増加した感受性を決定する方法、ならびに、前立腺癌に対する減少した感受性を決定する方法に関する。本発明はさらに、前立腺癌に対する感受性を決定するためのキットに関する。
【選択図】図１

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト個体において前立腺癌に対する感受性を決定するための方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーが表７～１１に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在が前立腺癌に対する感受性を示す、前記方法。
【請求項２】
ヒト個体において前立腺癌に対する感受性を決定するための方法であって、該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーが表７～１１に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在が前立腺癌に対する感受性を示す、前記方法。
【請求項３】
該少なくとも一つの多型マーカーが、マーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項５】
該少なくとも一つの多型マーカーが、表１１に示したマーカーから選択される、請求項４の方法。
【請求項６】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである、請求項１～３のいずれかの方法。
【請求項７】
該少なくとも一つの多型マーカーが、表７に示したマーカーから選択される、請求項６の方法。
【請求項８】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである、請求項１～３いずれかの方法。
【請求項９】
該少なくとも一つの多型マーカーが、表８に示したマーカーの群から選択される、請求項８の方法。
【請求項１０】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである、請求項１～３のいずれかの方法。
【請求項１１】
該少なくとも一つの多型マーカーが、表９に示したマーカーの群から選択される、請求項１０の方法。
【請求項１２】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである、請求項１～３のいずれかの方法。

【請求項１３】
該少なくとも一つの多型マーカーが、表１０に示したマーカーの群から選択される、請求項１２の方法。
【請求項１４】
該少なくとも一つの多型マーカーが、０．２より大きな連鎖不均衡尺度r^2の値によりＴＣＦ２遺伝子に関連するマーカーから選択される、請求項１～３のいずれかの方法。
【請求項１５】
該少なくとも一つの多型マーカーが、表１３に示したマーカーから選択される、請求項１４の方法。
【請求項１６】
さらに、該個体における少なくとも一つのハプロタイプの頻度を評価することを含んでなる、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項１７】
該感受性が、増加した感受性である、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項１８】
マーカーｒｓ３９２３６０３中のアレルＡ、ｒｓ７５０１９３９中のアレルＣ、ｒｓ１８５９９６２中のアレルＧ、ｒｓ５９４５５７２中のアレルＡ、ｒｓ２７１０６４６中のアレルＡ、ｒｓ３７６０５１１中のアレルＣ、ｒｓ４４３０７９６中のアレルＡ、ｒｓ７２１４４７９中のアレルＴ、ｒｓ６５０１４５５中のアレルＡ、ｒｓ９８３０８５中のアレルＣ、ｒｓ５９４５６０５中のアレルＴ又はｒｓ７２１０４８中のアレルＡの存在が、前立腺癌に対する増加した感受性を示す、請求項１７の方法。
【請求項１９】
該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在が、少なくとも１．２の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）を有する増加した感受性を示す、請求項１７又は１８の方法。
【請求項２０】
該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在が、少なくとも１．３の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）を有する増加した感受性を示す、請求項１７又は１９の方法。
【請求項２１】
該感受性が、減少した感受性である、請求項１～１６のいずれかの方法。
【請求項２２】
該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプが、０．９未満の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）を有する、請求項２１の方法。
【請求項２３】
該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプが、０．８未満の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）を有する、請求項２１又は２２の方法。
【請求項２４】
該前立腺癌が進行性前立腺癌である、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項２５】
該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプの存在が、より進行性の前立腺癌及び／又はより悪い予後を示す、請求項１～２３のいずれかの方法。
【請求項２６】
該マーカー又はハプロタイプの存在が、特定の治療モダリティーへの対象の異なった応答率を示す、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項２７】
該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプの存在が、腫瘍又はその前駆体における体細胞再編成への素因を示す、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項２８】
該体細胞再編成が、増幅、転座、挿入及び欠失から成る群より選択される、請求項２７の

方法。
【請求項２９】
前立腺癌に対する感受性を評価することにおいて使用するためのマーカーの同定法であって、
ａ．表７、８、９、１０又は１１（配列番号１～３６２）のいずれかに示したマーカーの少なくとも一つと連鎖不均衡にある、少なくとも一つの多型マーカーを同定すること；
ｂ．前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；及び
ｃ．対照個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；
を含んでなり、前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体における、少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の有意な相違が（対照サンプルにおける該少なくとも一つのアレルの頻度と比較して）、該少なくとも一つの多型が前立腺癌に対する感受性を評価するために有用であることを示す、前記方法。
【請求項３０】
連鎖不均衡が、０．２より大きなｒ^{2}及び／又は０．８より大きな｜Ｄ’｜の数値により特徴付けられる、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項３１】
前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体における、少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の増加が（対照サンプルにおける該少なくとも一つのアレルの頻度と比較して）、該少なくとも一つの多型が前立腺癌に対する増加した感受性を評価するために有用であることを示す、請求項２９又は請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体における、少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の減少が（対照サンプルにおける該少なくとも一つのアレルの頻度と比較して）、該少なくとも一つの多型が前立腺癌に対する減少した感受性を評価するために有用であることを示す、請求項２９～３１のいずれかの方法。
【請求項３３】
前立腺癌のリスクがある、又は前立腺癌と診断されたヒト個体から得られた核酸サンプルの遺伝子型同定の方法であって、該サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つのマーカーは表７～１１（配列番号１～３６２）に示したマーカー、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、及び該少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在は、前立腺癌に対する感受性を示す、前記方法。
【請求項３４】
該少なくとも一つのマーカーが、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、請求項３３の方法。
【請求項３５】
連鎖不均衡が、少なくとも０．２のｒ^{2}の数値及び／又は少なくとも０．８の｜Ｄ’｜の数値により決定される、請求項３３又は３４の方法。
【請求項３６】
遺伝子型同定が、該少なくとも一つの多型マーカーに隣接するヌクレオチドプライマー対を使用し、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により該少なくとも一つの多型マーカーを含

んでなる核酸のセグメントを増幅することを含んでなる、請求項３３～３５のいずれかの方法。
【請求項３７】
遺伝子型同定が、アレル特異的プローブハイブリダイゼーション、アレル特異的プライマー伸張、アレル特異的増幅、核酸シークエンシング、５’－エキソヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、サイズ分析、及び一本鎖配座解析から選択されるプロセスを使用して実施される、請求項３３～３６のいずれかの方法。
【請求項３８】
該プロセスがアレル特異的プローブハイブリダイゼーションを含んでなる、請求項３７の方法。
【請求項３９】
該プロセスがＤＮＡシークエンシングを含んでなる、請求項３７の方法。
【請求項４０】
請求項３３～３９のいずれかに記載の方法であって、
１）該核酸のコピーと検出オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブを、該核酸と該オリゴヌクレオチドプローブの特異的ハイブリダイゼーションのための条件下で接触させること；
ここで
ａ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは５～１００ヌクレオチド長であり、そのヌクレオチド配列が配列番号１～配列番号３６２のいずれか一つにより与えられる核酸の第一のセグメントに特異的にハイブリダイズし；
ｂ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能標識を、及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；
ｃ）該エンハンサーオリゴヌクレオチドは５～１００ヌクレオチド長であり、両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；及び
ｄ）該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在する；
２）検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろうエンドヌクレアーゼで該核酸を処理すること；及び
３）遊離検出可能標識を測定すること、ここで遊離検出可能標識の存在は、該検出プローブが該核酸の第一のセグメントへ特異的にハイブリダイズされたことを示し、及び検出プローブの補体としての多型部位の配列を示す、前記方法。
【請求項４１】
該核酸のコピーがポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）による増幅により提供される、請求項４０の方法。
【請求項４２】
該感受性が、増加した感受性である、請求項３３～４１のいずれかの方法。
【請求項４３】
該感受性が、減少した感受性である、請求項３３～４２のいずれかの方法。
【請求項４４】
該前立腺癌が、進行性前立腺癌である、請求項３３～４３のいずれかの方法。
【請求項４５】
前立腺癌に関連する症状を予防する及び／又は寛解するための療法剤への応答の可能性に

ついて個体を評価する方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７～１１（配列番号１～３６２）に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、該少なくとも一つのマーカーの該少なくとも一つのアレルの存在は、該療法剤への陽性反応の可能性を示す、前記方法。

【請求項４６】

癌と診断された個体の予後を予測する方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７～１１に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は該個体における癌のより悪い予後を示す、前記方法。

【請求項４７】

前立腺癌について治療されている個体における治療の進行をモニタリングする方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは表７～１１にリストした多型マーカー（配列番号１～３６２）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は、該個体の治療結果を示す、前記方法。

【請求項４８】

該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、請求項４６又は４７に記載の方法。

【請求項４９】

いずれか二つのマーカー間の連鎖不均衡が、少なくとも０．２のr^2の数値及び／又は少なくとも０．８の｜Ｄ’｜の値により特徴付けられる、請求項４５～４８のいずれかの方法。

【請求項５０】

該前立腺癌が、進行性前立腺癌である、請求項４５～４９のいずれかの方法。

【請求項５１】

さらに、該個体からのサンプル中の少なくとも一つのバイオマーカーを評価することを含んでなる、前記請求項のいずれかの方法。

【請求項５２】

該サンプルが、血液サンプル又は癌バイオプシーサンプルである、請求項５１の方法。

【請求項５３】

さらに、ヒト個体からのゲノムＤＮＡを含んでなるサンプル、又はヒト個体に由来する遺伝子型データセットを、表７～１１に示したマーカーのいずれか一つとも連鎖不均衡にはない、前立腺癌のための少なくとも一つのアットリスク変異体の少なくとも一つのアットリスクアレルの存在又は不存在について分析することを含んでなる、前記請求項のいずれかの方法。

【請求項５４】

該前立腺癌のための少なくとも一つのアットリスク変異体がｒｓ１０５０５４８３、ｒｓ１４４７２９５、ｒｓ６９８３２６７及びｒｓ１０８９６４５０、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、請求項５３の方法。

【請求項５５】

ｒｓ１０５０５４８３中のアレルＡ、ｒｓ１４４７２９５中のアレルＡ、ｒｓ６９８３２６７中のアレルＧ及びｒｓ１０８９６４５０中のアレルＧの存在が、前立腺癌の増加した感受性を示す、請求項５４の方法。

【請求項５６】

表７～１１に示した多型マーカー、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される少なくとも二つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも二つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在が、前立腺癌に対する増加した感受性を示す、請求項１～３のいずれかの方法。

【請求項５７】

マーカーｒｓ１０５０５４８３、ｒｓ１４４７２９５、ｒｓ１８５９９６２、ｒｓ２７１０６４６、ｒｓ４４３０７９６、ｒｓ５９４５５７２及びｒｓ６９８３２６７の各々のアットリスクアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなる、請求項５３～５６のいずれかの方法。

【請求項５８】

マーカーｒｓ１０５０５４８３、ｒｓ１４４７２９５、ｒｓ１８５９９６２、ｒｓ２７１０６４６、ｒｓ４４３０７９６、ｒｓ５９４５５７２、ｒｓ６９８３２６７及びｒｓ１０８９６４５０の各々のアットリスクアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなる、請求項５３～５７いずれかの方法。

【請求項５９】

該アットリスクアレルが、ｒｓ１０５０５４８３中のアレルＡ、ｒｓ１４４７２９５中のアレルＡ、ｒｓ６９８３２６７中のアレルＧ、ｒｓ１０８９６４５０中のアレルＧ、ｒｓ１８５９９６２中のアレルＧ、ｒｓ２７１０６４６中のアレルＡ、ｒｓ４４３０７９６中アレルＡの及びｒｓ５９４５５７２中のアレルＡである、請求項５８の方法。

【請求項６０】

該個体のリスク評価、診断又は予後診断を行うため、非遺伝的情報を分析することをさらに含んでなる、前記請求項のいずれかの方法。

【請求項６１】

非遺伝的情報が年齢、性別、民族性、社会経済的地位、既往症診断、対象の病歴、癌の家族歴、生化学的測定及び臨床的測定から選択される、請求項６０の方法。

【請求項６２】

さらに統合リスクを計算することを含んでなる、請求項５３～６１のいずれかの方法。

【請求項６３】

ヒト個体における前立腺癌に対する感受性を評価するためのキットであって、該個体のゲノム中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルを選択的に検出するために必要な試薬を含んでなり、該多型マーカーは、表７～１１に示したマーカー（配列番号１～３６２）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す、前記キット。

【請求項６４】

該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：　１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、請求項６３のキット。

【請求項６５】

連鎖不均衡が、少なくとも０．２のr^2の数値及び／又は少なくとも０．８の｜Ｄ’｜の値により特徴付けられる、請求項６３又は請求項６４のキット。

【請求項６６】

該前立腺癌が、進行性前立腺癌である、請求項６３～６５のいずれかのキット。
【請求項６７】
該試薬が、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる該個体のゲノムの断片へハイブリダイズする少なくとも一つの隣接するオリゴヌクレオチド、緩衝液及び検出可能な標識を含んでなる、請求項６３～６６のいずれかのキット。
【請求項６８】
該試薬が、対象から得られたゲノム核酸セグメントの反対鎖にハイブリダイズする少なくとも一つのオリゴヌクレオチドの対を含んでなり、各オリゴヌクレオチドプライマー対が、一つの多型マーカーを含む該個体のゲノムの断片を選択的に増幅するように設計されており、及び該断片が少なくとも３０塩基対のサイズである、請求項６３～６７のいずれかのキット。
【請求項６９】
該少なくとも一つのオリゴヌクレオチドが、該個体のゲノムと完全に相補的である、請求項６８又は６９ののキット。
【請求項７０】
該オリゴヌクレオチドが、約１８～約５０ヌクレオチド長である、請求項６７～６９のいずれかのキット。
【請求項７１】
オリゴヌクレオチドが、２０～３０ヌクレオチド長である、請求項６７～７０のいずれかのキット。
【請求項７２】
請求項６７～７１のいずれかのキットであって、
ａ．５～１００ヌクレオチド長である検出オリゴヌクレオチドプローブ；
ｂ．５～１００ヌクレオチド長であるエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブ；及び
ｃ．エンドヌクレアーゼ酵素；を含んでなり；
該検出オリゴヌクレオチドプローブは、そのヌクレオチド配列が配列番号１～配列番号３６２のいずれか一つにより与えられている核酸の第一のセグメントへ特異的にハイブリダイズし；及び
該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能な標識及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；
該エンハンサーオリゴヌクレオチドは、５～１００ヌクレオチド長であり、そして両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；
該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在し；及び該核酸をエンドヌクレアーゼで処理することは、該検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろう、前記キット。
【請求項７３】
ヒト個体において前立腺癌を診断する及び／又は前立腺癌に対する感受性を評価するための試薬の製造におけるオリゴヌクレオチドプローブの使用であって、該プローブは、そのヌクレオチド配列が配列番号１～配列番号３６２のいずれか一つにより与えられる核酸のセグメントにハイブリダイズし、該プローブは１５～５００ヌクレオチド長である、前記使用。
【請求項７４】
コンピューター可読媒体であって、
ａ．少なくとも一つの多型マーカーのための識別子；

ｂ．前立腺癌と診断された多数の個体における、前記少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの頻度の指標；及び
ｃ．多数の基準個体における、前記少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの頻度の指標；を保存し；
該少なくとも一つの多型マーカーが、表７～１１に示した多型マーカー、及びそれらと連鎖不均衡にある多型から選択される、前記媒体。
【請求項７５】
該多型マーカーが、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号：３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、請求項７４に記載の媒体。
【請求項７６】
さらに多数の個体の祖先についての情報を含んでなる、請求項７４又は７５の媒体。
【請求項７７】
ヒト個体において前立腺癌のための遺伝的指標を決定するための装置であって、
コンピューター可読可能メモリー；及び
コンピューター可読可能メモリー上に保存されたルーチン；を含んでなり；
該ルーチンは、表７～１１に示したマーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される少なくとも一つの多型マーカーに関する少なくとも一つのヒト個体についてのマーカー及び／又はハプロタイプ情報を分析するためのプロセッサーで実行されるように、及び該マーカー又はハプロタイプ情報に基づいた出力を発生するように適応しており、該出力が該ヒト個体についての前立腺癌の遺伝的指標としての、少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプのリスク尺度を含んでなる、前記装置。
【請求項７８】
該ルーチンが、前立腺癌と診断された多数の個体における、少なくとも一つの多型マーカー又は少なくとも一つのハプロタイプの少なくとも一つのアレルの頻度の指標、及び多数の基準個体における、少なくとも一つの多型マーカー又は少なくとも一つのハプロタイプの少なくとも一つのアレルの頻度の指標をさらに含んでなり、リスク尺度が、前立腺癌と診断された多数の個体の少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプ情報の頻度の指標に対する、ヒト個体の少なくとも一つのマーカー及び／又はハプロタイプ状態の比較に基づいている、請求項７７の装置。
【請求項７９】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される、請求項７７又は７８の装置。
【請求項８０】
連鎖不均衡が、少なくとも０．２のr^2の数値及び／又は少なくとも０．８の｜Ｄ’｜の値により特徴付けられる、請求項７４～７９のいずれかに記載の装置又は媒体。
【請求項８１】
該リスク尺度がオッズ比（ＯＲ）又は相対リスク（ＲＲ）により特徴付けられる、請求項７７～８０いずれかの装置。

【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
悪性細胞の制御されない増殖である癌は、現代医学の主たる健康問題であり、そして先進国における主たる死因の一つである。米国において、４人に１人は癌で死亡している（Jemal,A. et al., CA Cancer J. Clin. 52:23-47 (2002)）。
【０００２】
前立腺癌の発生率はこの十年で劇的に増加しており、そして前立腺癌は現在、米国及び西欧において主たる死亡原因である（Peschel, R.E. and J. W. Colberg, Lancet 4:233-41 (2003); Nelson, W.G. et al, N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003)）。前立腺癌は、先進工業国の男性間で最も頻繁に診断される非皮膚性悪性腫瘍であり、米国において、８人の内１人が生涯の間に前立腺癌を発症するであろう(Simard, J. et al.,Endocrinology 143 (6):2029-40 (2002))。食事因子及び生活スタイル関連因子のような環境因子が前立腺癌のリスクに寄与するけれども、遺伝因子が重要な役割を果たすことも示されている。実際、陽性家族歴は、中でも最も強い前立腺癌の疫学的リスク因子であり、そして一卵性双生児における前立腺癌の一致した出現を比較している双生児研究は、いずれか他のタイプの癌におけるよりも前立腺癌のリスクにおけるより強い遺伝性成分を一貫して明らかにした (Nelson, W.G. et al., N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003); Lichtenstein P. et. al., N. Engl. J. Med. 343(2):78-85 (2000))。加えて、１９５５～２００３年にアイスランドで診断されたすべての癌症例の家族性についての全国的研究において、前立腺癌の増加したリスクが前立腺癌事例の１から５親等血縁者で観察された(Amundadottir et.al., PLoS Medicine 1(3):e65 (2004))。血縁者間の増加したリスクにより強調されたこの疾患についての遺伝的素地はさらに、特定の集団間の前立腺癌の研究により支持された：例えば、アフリカンアメリカ人は中でも、最も高い前立腺癌の発生率及びこの疾患に帰する死亡率を有する：ヨーロッパ系アメリカ人よりも１．６倍、前立腺癌を発生するようであり、及び２，４倍この疾患により死亡するようである(Ries, L.A.G. et al., NIH Pub. No. 99-4649 (1999))。
【０００３】
前立腺癌の男性では、余命において平均４０％の減少がある。もし早期に検出されたら（転移及び被膜を超えた局所拡散に先立って）、前立腺癌を治癒させ得る（例えば、外科手術を使用して）。しかしながら、もし前立腺からの拡散及び転移後に診察されたら、前立腺癌は、典型的には、低い治癒率の致死的疾患である。前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）に基づいたスクリーニングが前立腺癌の早期診断を助けてきたが、それは高感度でもまた特異的でもない (Punglia et.al., N Engl J Med. 349(4):335-42 (2003))。このことは、高いパーセンテージの偽陰性及び偽陽性診断が試験に関連することを意味している。結果は、見逃された癌の多くの例及び癌を有しない例の不必要な引き続いてのバイオプシーの両方である。６５～８５％（年齢の依存して）もの前立腺癌の個体が、正常ＰＳＡレベルの上限として慣用的に使用されてきた４．０ｎｇ／ｍＬに等しいか又はそれ未満のＰＳＡ値を有する（Punglia et.al., N Engl J Med. 349(4):335-42 (2003); Cookston, M.S., Cancer Control 8(2): 133-40 (2001); Thompson, LM. et.al., N Engl J Med. 350:2239-46 (2004))。低ＰＳＡレベルを有する癌のかなりの部分が、進行性（aggressive）前立腺癌の尺度であるグリーソングレードで７又はそれ以上とスコア付けされる。
【０００４】
上に概説した感度の問題に加え、ＰＳＡ試験は特異性及び予後を予期することについての困難さも有している。ＰＳＡレベルは前立腺癌を有しないものにおいても異常である可能性がある。例えば、良性前立腺肥大（ＢＰＨ）は、偽陽性ＰＳＡ試験のよくある原因の一つである。加えて、尿貯留、前立腺炎、激しい前立腺マッサージ及び射精を含む多様な非癌状態は血清ＰＳＡレベルを上昇させることができる。
【０００５】
陽性ＰＳＡレベルを有する患者における針バイオプシーを使用した前立腺癌の続いての

確認は、もし腫瘍が超音波で観察するにはあまりにも小さいならば困難である。複数の無作為サンプルが典型的には採取されるが、ほんの少量の組織のサンプリングのため、前立腺癌の診断は見逃されるかもしれない。直腸診（ＤＲＥ）も、前立腺の後葉のみが試験されるため多くの癌で見逃される。早期癌は触知不能であり、ＤＲＥにより検出された癌は、すでに前立腺外側に広がっている（Mistry K.J., Am. Board Fam. Pract. 16(2):95-101 (2003)）。

【０００６】

それ故、早期段階前立腺癌検出及び予後を容易にするであろう改良された診断法、ならびに該疾患の予防的及び治癒的治療における補助に対する大きな要求が明白に存在する。加えて、前立腺癌の進行性形態を有する可能性がある患者を、前立腺内に局在して残り及び罹患率又は死亡率には有意に寄与しない、前立腺癌のより良性な形態を有する可能性が高い患者からより良好に識別するためのツールを開発することが要求されている。このことは、有意なリスクのない患者についての、侵襲的及び費用がかかる処置を避けることを助けるであろう。

【０００７】

前立腺癌の発生は最近の１０年で劇的に増加した。前立腺癌は、その病因論に遺伝的及び環境的要素が含まれる多因子性の疾患である。それはゆっくりと増殖する腫瘍から非常に急速で高度な転位性病変に及ぶ異質な増殖パターンにより特徴付けられる。

【０００８】

遺伝因子は、前立腺癌の疫学的リスク因子のうちで最も強いけれども、該疾患に関与する遺伝決定因子の探求は挑戦的であった。研究は前立腺癌に対する関連候補遺伝子マーカーが、乳癌、卵巣癌及び結腸癌のような他の癌についての感受性遺伝子を同定することよりもより困難であったことを明らかにした。この増加した困難さについて提案されたいくつかの理由には：前立腺癌がしばしば高齢で診察されるという事実は、二つ以上の世代の生存する患者個体からＤＮＡサンプルを得ることを困難にしている：遺伝的及び散在的形態間の特色を区別することの欠如に不随する表現的模写の高リスク系統内の存在：及び前立腺癌の遺伝子不均一性及びこの複雑な疾患についての適切な統計学的伝達モデルを開発することの付随する困難さが含まれる（Simard, J. et al., Endocrinology 143 (6):2029-40 (2002)）。

【０００９】

前立腺癌感受性遺伝子についての種々のゲノムスキャンが実施され、いくつかの前立腺癌感受性座位が報告されている。例えば、ＨＰＣ１（１ｑ２４－ｑ２５）、ＰＣＡＰ（１ｑ４２－ｑ４３）、ＨＣＰＸ（Ｘｑ２７－ｑ２８）、ＣＡＰＢ（１ｐ３６）、ＨＰＣ２０（２０ｑ１３）、ＨＰＣ２／ＥＬＡＣ２（１７ｐ１１）及び１６ｑ２３が前立腺癌感受性座位として提案されている（Simard, J. et al., Endocrinology 143 (6):2029-40 (2002); Nwosu, V. et al., Hum. Mol. Genet. 10(20):2313-18 (2001)）。Smith et al., により行われたゲノムスキャンにおいて、連鎖の最も強い証拠はＨＰＣ１であったが、二点解析はＤ４Ｓ４３０での≧１．５のＬＯＤスコア及びＸｑ２７－２８のマーカーを含むいくつかの座位での≧１．０のＬＯＤスコアも明らかにした(Ostrander E. A. and J.L. Stanford, Am. J. Hum. Genet. 67:1361-15 (2000))。他のゲノムスキャンは、遺伝の常染色体優性モデルを使用して染色体１０ｑ、１２ｑ及び１４ｑについて、及び遺伝の劣性モデルを使用して染色体１ｑ、８ｑ、１０ｑ及び１６ｐについて＞１．５の二点ＬＯＤスコア、ならびにｃｈｒ　２ｑ、１２ｐ、１５ｑ、１６ｑ及び１６ｐに対する連鎖についての表面的証拠を報告している。

【００１０】

さらに別のゲノムスキャンは、２ｑ、１２ｐ、１５ｑ、１６ｑ及び１６ｐの連鎖についての名目上の証拠を有する領域を同定した。上記文献。小さなユタハイリスク前立腺癌系統の組及び３００多型性マーカーの組を使用した前立腺癌素因遺伝子座のゲノムスキャンは、染色体１７ｐ上の座位の連鎖についての証拠を提供した（Simard. J. et al., Endocrinology 143 (6):2029-40 (2002)）。八つの新規連鎖分析が２００３年の後半に公表さ

れ、それは著しい異種性を示した。２．０より高いＬＯＤスコアを有する１１のピークが報告され、そのどれもが重複していなかった(Actane consortium, Schleutker et.al, Wiklund et.al., Witte et.al, Janer et.al., Xu et.al., Lange et.al., Cunningham et.al.; all of which appear in Prostate、 vol. 57 (2003)を参照されたい)。

【００１１】

上記のように、前立腺癌に関与する特定の遺伝子の同定は、挑戦的であった。関係付けられている一つの遺伝子は、ウイルス及び細胞ＲＮＡを分解すると信じられているインターフェロン誘導可能ＲＮＡ崩壊経路に関与する、広範囲に発現されている不顕性エンドリボヌクレアーゼをコードし、ＨＰＣ座位に連鎖しているＲＮＡＳＥＬである (Carpten, J. et al., Nat. Genet. 30:181-84 (2002); Casey, G. et al., Nat. Genet. 32(4): 581-83 (2002))。ＲＮＡＳＥＬ中の変異は、前立腺癌に対する増加した感受性と関係があった。例えば、一つの家族において、前立腺癌を有する４人の兄弟はＲＮＡＳＥＬ中にディスエイブリング変異を運んでおり、一方別の家族において、前立腺癌を有する６人兄弟の内の４人が、ＲＮＡＳＥＬの開始メチオニンコドンに影響する塩基置換を運んでいた。他の研究は、家族性前立腺癌を有するフィンランド人男性及びアシュケナージ系ユダヤ人集団において、前立腺癌の増加したリスクに関連する変異体ＲＮＡＳＥＬアレルを明らかにした (Rokman, A. et al., Am J. Hum. Genet. 70:1299-1304 (2002); Rennert, H. et al., Am J. Hum. Genet. 77:981-84 (2002))。加えて、Ｓｅｒ２１７Ｌｅｕ遺伝子型が、６５歳よりも若いコーカサス系アメリカ人におけるすべての孤発例のおよそ９％を占めると提案されている (Stanford, J.L., Cancer Epidemiol. Biomakers Prev. 12(9):876-81 (2003))。これらの陽性報告とは対照的に、いくつかの研究は、ＲＮＡＳＥＬアレルと不活性化変異及び前立腺癌との間の何らかの関係を検出することに失敗している (Wang, L. et al., Am. J. Hum. Genet 71:116-23 (2002); Wiklund, F. et al., Clin. Cancer Res. 10(21): 7150-56 (2004); Maier, C. et al., Br. J. Cancer 92(6):1159-64(2005))。

【００１２】

８ｐ２２に位置するマクロファージ捕捉剤レセプター１（ＭＳＲｌ）遺伝子も、候補前立腺癌感受性遺伝子として同定されている (Xu, J. et al., Nat. Genet. 32:321-25 (2002))。変異ＭＳＲｌアレルは、非遺伝的な前立腺癌を有する男性のおよそ３％で検出されたが、罹患していない男性では０．４％しか検出されなかった。しかしながら、すべての続いての報告がこれらの最初の発見を確認しているわけではない(例えば、Lindmark, F. et al., Prostate 59(2):132-40 (2004); Seppala, E.H. et al., Clin. Cancer Res. 9(14):5252-56 (2003); Wang, L. et al., Nat Genet. 35(2): 128-29 (2003); Miller、D.C. et al., Cancer Res. 63(13):34S6-S9 (2003) を参照されたい)。ＭＳＲ１は、血清中の細菌性リポ多糖及びリポテイコ酸、及び酸化高比重リポタンパク及び低比重リポタンパクを含む多様なリガンドとの結合が可能であるマクロファージ捕捉剤レセプターのサブユニットをコードする (Nelson, W.G. et. al., N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003))。

【００１３】

Ｃｈｒｌ７上のＥＬＡＣ２遺伝子は、ユタからの高リスク前立腺癌家族においてクローン化されるべき最初の前立腺癌感受性遺伝子であった(Tavtigian, S. V., et al., Nat. Genet. 27 (2): 172-80 (2001))。一つの系統においてフレームシフト変異（１６４１ＩｎｓＧ）が発見された。３つの追加のミスセンス変化：Ｓｅｒ２１７Ｌｅｕ；Ａｌａ５４１Ｔｈｒ；及びＡｒｇ７８１Ｈｉｓが前立腺癌の増加したリスクと関係することも見いだされた。Ｓｅｒ２１７Ｌｅｕ及びＡｌａ５４１Ｔｈｒ両方を運んでいる男性における前立腺癌の相対的リスクは、前立腺癌の家族歴に基づいて選択されていないコホートにおいて２．３７であることが見いだされた (Rebbeck, T.R., et al., Am. J. Hum. Genet. 67(4):1014-19 (2000))。別の研究は、一つの高発生前立腺癌家族において新規終結変異（Ｇｌｕ２１６Ｘ）を記載している(Wang, L., et al., Cancer Res. 61(17):6494-99 (2001))。他の報告は、これらのミスセンス変異との強い関連を示しておらず、及び最近のメタ

アナリシスは、これらの変異に関連する家族リスクが最初の報告に示されたよりもより控えめであることを示唆している(Vesprini, D., et al, Am. J. Hum. Genet. 68(4):912-11 (2001); Shea, P.R., et al., Hum. Genet. 111 (4-5):398-400 (2002); Suarez, B.K., et. al., Cancer Res. 61(13):4982-84 (2001); Severi, G., et al., J. Natl. Cancer Inst. 95 (11):818-24 (2003); Fujiwara, H., et al., J. Hum. Genet. 47 (12):641-48(2002); Camp, NJ., et al., Am. J. Hum. Genet. 71 (6):1475-78 (2002))。

【００１４】

アンドロゲン作用に関与する遺伝子の多型性変異体（例えば、アンドロゲンレセプター（ＡＲ）遺伝子、チトクロームＰ－４５０ｃ１７（ＣＹＰ１７）遺伝子及びステロイド－５－α－レダクターゼ、タイプＩＩ（ＳＲＤ５Ａ２）遺伝子）も前立腺癌の増加したリスクに関係付けられてきた（Nelson, W.G. et. al., N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003))。アンドロゲンレセプターをコードするＡＲに関しては、いくつかの遺伝的疫学的研究が、前立腺癌の増加したリスクとアンドロゲンレセプターポリグルタミンリピートの存在間の相関を示しているが、一方、他の研究はこうした相関を検出することに失敗している。連鎖データもＣＹＰ１７の対立形質形（性ステロイド生合成において鍵となる反応を触媒する酵素）と前立腺癌を結びつけた（Chang, B. et al., Int. J. Cancer 95:354-59 (2001))。前立腺において５－－レダクターゼの主アイソザイムをコードし、テストステロンをより強力なジヒドロテストステロンに変換するように機能する、ＳＲＤ５Ａ２のアレル異型は、前立腺癌の増加したリスク及び前立腺癌を有する男性の予後不良と関係付けられてきた（Makridakis, N.M. et al., Lancet 354:975-78 (1999); Nam, R.K. et al., Urology 57:199-204 (2001))。

【００１５】

要するに、全世界の多くのグループの努力にもかかわらず、前立腺癌リスクの実質的一部分を説明する遺伝子は同定されていない。双生児の研究は、遺伝的因子が前立腺癌で優性であるらしいことを暗示したが、ほんの一握りの遺伝子しか前立腺癌の増加したリスクと関係していると同定されておらず、及びこれらの遺伝子は低いパーセンテージの場合しか説明していない。それ故、前立腺癌についての遺伝的リスク因子の大部分が見つかっていないことは明白である。これらの遺伝的リスク因子は比較的多くの数の低から中リスク遺伝子異型を含んでいるであろうと思われる。しかしながら、これらの低から中リスク遺伝子異型は前立腺癌の実質的一部分に関与することができ、それ故、それらの同定は公衆衛生にとって大きな利益である。さらに、公表された前立腺癌遺伝子はどれも、進行が遅い前立腺癌よりも進行性前立腺癌についてのより大きなリスクを予測するとは報告されていない。

【００１６】

癌患者を含む集団についての広範な系統学的情報が、最近の研究において強力な遺伝子近親度（gene sharing）法と結合され、癌において主要な役割を果たすことが示されている染色体８ｑ２４．２１上の座位の地図を作製した。多様な癌患者及び彼らの親族を、３～４ｃＭの平均マーカー密度を有する１１００のマイクロサテライトマーカーを含む、全ゲノムマーカーセットで遺伝子型を同定した。(Amundadottir L.T., Nature Genet. 38(6):652-658 (2006))。ユタＣＥＰＨハップマップ（HapMap）サンプル中の１２８．４１４及び１２８．５０６Ｍｂ（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４ 34）位間の座位内の単一ＬＤブロックとの関連が検出された。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１７】

【非特許文献１】Jemal, A. et al., CA Cancer J. Clin. 52:23-47(2002)
【非特許文献２】Peschel, R.E. and J. W. Colberg, Lancet 4:233-41(2003)
【非特許文献３】Nelson, W.G. et al., N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003))
【非特許文献４】Simard, J. et al., Endocrinology 143(6): 2029-40(2002)
【非特許文献５】Nelson, W.G. et al., N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003)

【非特許文献６】Lichtenstein P. et al., N. Engl. J. Med. 343(2):78-85 (2000)
【非特許文献７】Amundadottir et al., PLoS Medicine 1(3):e65(2004)
【非特許文献８】Ries, L.A.G. et al., NIH Pub. No. 99-4649(1999)
【非特許文献９】Punglia et al., N Engl J Med. 349(4):335-42(2003)
【非特許文献１０】Punglia et al., N Engl J Med. 349(4):335-42(2003)
【非特許文献１１】Cookston, M.S., Cancer Control 8(2):133-40(2001)
【非特許文献１２】Thompson, LM. et al., N Engl J Med. 350:2239-46 (2004)
【非特許文献１３】Mistry K.J., Am. Board Fam. Pract. 16(2):95-101 (2003)
【非特許文献１４】Simard, J. et al., Endocrinology 143(6):2029-40 (2002)
【非特許文献１５】Simard, J. et al., Endocrinology 143(6):2029-40 (2002)
【非特許文献１６】Nwosu, V. et al., Hum. Mol. Genet. 10(20):2313-18 (2001)
【非特許文献１７】Ostrander E. A. and J. L. Stanford, Am. J. Hum. Genet. 67:1367-75 (2000)
【非特許文献１８】Simard, J. et al., Endocrinology 143(6):2029-40 (2002)
【非特許文献１９】Actane consortium参照, Schleutker et al., Wiklund et al., Witte et al., Janer et al., Xu et al., Lange et al., Cunningham et al.;すべてProstate, vol. 57(2003) に掲載。
【非特許文献２０】Carpten, J. et al., Nat. Genet 30: 181-84(2002)
【非特許文献２１】Casey, G. et al., Nat. Genet. 32(4):581-83(2002)
【非特許文献２２】Rokman, A. et al., Am J. Hum. Genet. 70:1299-1304 (2002)
【非特許文献２３】Rennert, H. et al., Am J. Hum. Genet. 71:981-84 (2002)
【非特許文献２４】Stanford, J. L., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 12(9):876-81 (2003)
【非特許文献２５】Wang, L. et al., Am. J. Hum. Genet. 71:116-23 (2002)
【非特許文献２６】Wiklund, F. et al., Clin. Cancer Res. 10(21):7150-56 (2004)
【非特許文献２７】Maier, C. et al., Br. J. Cancer 92(6):1159- 64(2005)
【非特許文献２８】Xu, J. et al., Nat. Genet. 32:321-25 (2002)
【非特許文献２９】Lindmark, F. et al., Prostate 59(2): 132-40 (2004)
【非特許文献３０】Seppala, E. H. et al., Clin. Cancer Res. 9(74): 5252-56(2003)
【非特許文献３１】Wang, L. et al., Nat Genet. 35(2): 128-29(2003)
【非特許文献３２】Miller, D. C. et al., Cancer Res. 63(13):3486-89 (2003)
【非特許文献３３】Nelson, W. G. et al., N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003)
【非特許文献３４】Tavtigian, S.V., et al., Nat. Genet. 27(2):172-80 (2001)
【非特許文献３５】Rebbeck, T.R., et al, Am. J. Hum. Genet. 67(4):1014-19 (2000)
【非特許文献３６】Wang, L., et al., Cancer Res. 61(17):6494-99 (2001)
【非特許文献３７】Vesprini, D., et al., Am. J. Hum. Genet. 68(4):912-17 (2001)
【非特許文献３８】Shea, P.R., et al., Hum.Genet.111(4-5):398-400 (2002)
【非特許文献３９】Suarez, B.K., et al., Cancer Res. 61(13):4982-84 (2001)
【非特許文献４０】Severi, G., et al., J. Natl. Cancer Inst. 95(11): 818-24(2003);
【非特許文献４１】Fujiwara, H., et al., J. Hum. Genet. 47(12):641-48 (2002)
【非特許文献４２】Camp, N.J., et al., Am. J. Hum. Genet. 71(6):1475-78 (2002)
【非特許文献４３】Nelson, W.G. et al., N. Engl. J. Med. 349(4):366-81 (2003)
【非特許文献４４】Chang, B. et al., Int. J. Cancer 95:354-59(2001)
【非特許文献４５】Makridakis, N. M. et al., Lancet 354:975-78(1999)
【非特許文献４６】Nam, R.K. et al., Urology 57: 199-204 (2001)
【非特許文献４７】Amundadottir LT., Nature Genet. 38(6):652-658(2006)

【発明の概要】

【００１８】

本発明は、前立腺癌（例えば、進行性前立腺癌）に対する増加した又は減少した感受性

に関連することが発見されたある種のマーカー又はハプロタイプを評価することによる、前立腺癌（例えば、進行性前立腺癌）に対する増加した又は減少した感受性を決定する方法に関する。前立腺癌への特定の多型マーカーの関連性に基づいた多様な応用が本明細書に記載されている。

【００１９】

第一の側面において、本発明はヒト個体における前立腺癌に対する感受性を決定することに関し、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１１～１５に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。

【００２０】

別の側面において、本発明はヒト個体における前立腺癌に対する感受性を決定するための方法に関し、該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１１～１５に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。該個体に由来する遺伝子型データセットは、その個体からの核酸サンプルの分析に基づいている遺伝子型のセットを含む。言い換えれば、該遺伝子型は該個体に特徴的である。一つの態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表７～１１にリストしたマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。

【００２１】

別の側面において、本発明は、該個体から得られた核酸サンプル中の、又は該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することにより、前立腺癌と診断された、又はその症状を示すヒト個体における進行性前立腺を予測する方法に関し、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１１～１５に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在は、進行性前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１１に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーはｒｓ２７１０６４６及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。

【００２２】

別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７～１１にリストしたマーカーの群より選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、配列番号１～３６２に示したマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１、４ａ及び４ｂに掲げたマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、マーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１１に示したマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）又はそれらと連鎖不平衡にあるマーカーである。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７に示したマー

カーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）又はそれらと連鎖不平衡にあるマーカーである。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表８に示したマーカーの群より選択される。さらなる態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）又はそれらと連鎖不平衡にあるマーカーである。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表９に示したマーカーの群より選択される。さらに別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）又はそれらと連鎖不平衡にあるマーカーである。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１０に示したマーカーの群より選択される。ある態様において、該方法はさらに、個体における少なくとも一つのハプロタイプの頻度を評価することを含んでなり、該少なくとも一つのハプロタイプの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。

【００２３】

一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７に掲げたマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表８に掲げたマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表９に掲げたマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１０に掲げたマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１１に掲げたマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。

【００２４】

別の態様において、本発明はヒト個体における前立腺癌に対する感受性を決定する方法に関し、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣ０Ｘａに関係する少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在について、該個体から得られた核酸サンプルを分析することを含んでなり、該少なくとも一つのアレルの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該少なくとも一つのマーカーは、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ１７ｂ及び／又はＬＤブロックＣ０Ｘａ内に位置している。

【００２５】

別の態様において、該少なくとも一つの多型は、ｒｓ３９２３６０３、ｒｓ７５０１９３９、ｒｓ１８５９９６２、ｒｓ５９４５５７２、ｒｓ２７１０６４６、ｒｓ３７６０５１１、ｒｓ４４３０７９６、ｒｓ７２１４４７９、ｒｓ６５０１４５５、ｒｓ９８３０８５、ｒｓ５９４５６０５及びｒｓ７２１０４８から選択され、そしてマーカーｒｓ３９２３６０３中のアレルＡ、ｒｓ７５０１９３９中のアレルＣ、ｒｓ１８５９９６２中のアレルＧ、ｒｓ５９４５５７２中のアレルＡ、ｒｓ２７１０６４６中のアレルＡ、ｒｓ３７６０５１１中のアレルＣ、ｒｓ４４３０７９６中のアレルＡ、ｒｓ７２１４４７９中のアレルＴ、ｒｓ６５０１４５５中のアレルＡ、ｒｓ９８３０８５中のアレルＣ、ｒｓ５９４５６０５中のアレルＴ又はｒｓ７２１０４８中のアレルＡの存在は前立腺癌に対する増加した感受性を示す。

【００２６】

本発明のある種の応用は、ＴＣＦ２遺伝子に関する。一つの態様において、前立腺癌に対する感受性に関連する該少なくとも一つの多型マーカーはＴＣＦ２遺伝子に関連する。言い換えれば、該マーカーはＴＣＦ２遺伝子と連鎖不均衡にある。該少なくとも一つのマーカーは、一つの態様において、表１３に掲げたマーカーの群より選択される。一つの好ましい態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表４ａ、表４ｂ及び／又は表８に示したマーカーより選択される。該少なくとも一つのマーカーは、別の態様において、マーカーｒｓ７５０１９３９（配列番号３）及びｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一

つの多型マーカーは、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）及びｒｓ４４３０７９６（配列番号２）より選択され、マーカーｒｓ７５０１９３９中のアレルＣ又はマーカーｒｓ４４３０７９６中のアレルＡの存在は前立腺癌に対する増加した感受性を示す。

【００２７】

一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーはＬＤブロックＣ０４ａと関連し、該少なくとも一つのアレルの存在は前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該マーカーは表１２に示したＬＤブロックＣ０４ａ内のマーカーから選択される。別の態様において、該マーカーは表７に示したＬＤブロックＣ０４ａ内のマーカーの群から選択される。一つの好ましい態様において、該マーカーはｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーである。別の好ましい態様において、該マーカーはマーカーｒｓ３９２３６０３であり、ｒｓ３９２３６０３中のアレル１の存在は前立腺癌に対する増加した感受性を示す。

【００２８】

別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーはＬＤブロックＣ１７ｂと関連し、該少なくとも一つのアレルの存在は前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該マーカーは表１４に示したＬＤブロックＣ１７ｂ内のマーカーから選択される。別の態様において、該マーカーは表９に示したＬＤブロックＣ１７ｂ内のマーカーから選択される。一つの好ましい態様において、該少なくとも一つの多型マーカーはマーカーｒｓ１８５９９６２（配列番号４）及び　Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。別の好ましい態様において、該マーカーはマーカーｒｓ１８５９９６２及びＤ１７Ｓ１３５０から選択され、マーカーｒｓ１８５９９６２中のアレルＧ及びマーカーＤ１７Ｓ１３５０中のアレル０又はアレル２の存在は前立腺癌に対する増加した感受性を示す。さらに別の態様において、該少なくとも一つのハプロタイプは、マーカーｒｓ１７７６３７６９にアレルＧ及びマーカーＤ１７Ｓ１３５０にアレル０又はアレル２を含んでなるハプロタイプである。

【００２９】

本発明の別の態様は、個体における前立腺癌に対する感受性を決定する方法に関し、該個体から得られた核酸サンプルを、ＬＤブロックＣ０Ｘａに関連する少なくとも一つの多型マーカーでの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在について分析することを含んでなり、該少なくとも一つのアレルの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは表１５に示したＬＤブロックＣ０Ｘａ内のマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは表１０に示したＬＤブロックＣ０Ｘａ内のマーカーから選択される。一つの好ましい態様において、該マーカーはマーカーｒｓ５９４５５７２（配列番号６）及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーである。別の好ましい態様において、マーカーｒｓ５９４５５７２中のアレル１の存在は、増加した前立腺癌に対する感受性を示す。

【００３０】

別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーはＬＤブロックＣ０２と関連し、該少なくとも一つのアレルの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該マーカーは表１６に示したＬＤブロックＣ０２内のマーカーから選択される。別の態様において、該マーカーは表１１に示したＬＤブロックＣ０２内のマーカーから選択される。一つの好ましい態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、マーカーｒｓ２７１０６４６（配列番号８）又はマーカｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーである。別の好ましい態様において、該マーカーはマーカーｒｓ２７１０６４６又はマーカーｒｓ７２１０４８から選択され、そしてマーカーｒｓ２７１０６４６中のアレルＡ又はマーカーｒｓ７２１０４８中のアレルＡの存在は、増加した前立腺癌に対する感受性を示す。

【００３１】

別の側面において、本発明は個体における前立腺癌に対する感受性を診断する又は決定する方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型

マーカーの少なくとも一つのアレルの同一性を決定することを含んでなり、該少なくとも一つのマーカーはＴＣＦ２遺伝子内に位置するマーカーの群、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表１３に示したマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表６に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカーｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）及びｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。

【００３２】

本発明の別の側面は、前立腺癌に対する感受性の評価することにおいて使用するマーカーの同定の方法に関し、該方法は、表７～１１にリストした多型の少なくとも一つと連鎖不均衡にある少なくとも一つの多型を同定すること、及び前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体のサンプル、及び対照サンプルの遺伝子型状態を決定することを含んでなり、少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの前立腺癌又は前立腺癌に対する感受性との有意な関連は、該多型が前立腺癌に対する感受性を評価するために有用であることを示す。一つの態様において、連鎖不均衡は０．２より大きなr^2の数値により特徴付けられる。

【００３３】

本発明の別の側面は、前立腺癌に対する感受性を評価することにおいて使用するためのマーカーの同定法に関し、該方法は（ａ）表７、８、９、１０又は１１（配列番号１～３６２）のいずれかに示したマーカーの少なくとも一つと連鎖不均衡にある少なくとも一つの多型マーカーを同定すること；（ｂ）前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；及び（ｃ）対照個体のサンプルの遺伝子型状態を決定することを含んでなり；前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体における、少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の有意な相違が（対照サンプルにおける該少なくとも一つのアレルの頻度と比較して）、該少なくとも一つの多型が前立腺癌に対する感受性を評価するために有用であることを示す。一つの態様において、前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体における、少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の増加が（対照サンプルにおける該少なくとも一つのアレルの頻度と比較して）、該少なくとも一つの多型が前立腺癌に対する増加した感受性を評価するために有用であることを示す。別の態様において、前立腺癌と診断された又は前立腺癌に対する感受性を有している個体における、少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の減少が（対照サンプルにおける該少なくとも一つのアレルの頻度と比較して）、該少なくとも一つの多型が前立腺癌に対する減少した感受性又は保護を評価するために有用であることを示す。

【００３４】

さらなる側面は、前立腺癌のリスクがある、又は前立腺癌と診断されたヒト個体から得られた核酸サンプルの遺伝子型同定の方法に関し、該サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つのマーカーは表７～１１（配列番号１～３６２）に示したマーカー、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、及び該少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。

【００３５】

一つの態様において、遺伝子型同定は、該少なくとも一つの多型マーカーに隣接するヌクレオチドプライマー対を使用し、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる核酸のセグメントを増幅することを含んでなる。別の態様において、遺伝子型同定は、アレル特異的プローブハイブリダイゼーション、アレル

特異的プライマー伸張、アレル特異的増幅、核酸シークエンシング、５’－エキソヌクレアーゼ消化、分子ビーコン（beacon）アッセイ、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、サイズ分析、及び一本鎖配座解析から選択されるプロセスを使用して実施される。好ましい態様において、該プロセスはアレル特異的プローブハイブリダイゼーションを含んでなる。別の好ましい態様において、該プロセスはＤＮＡシークエンシングを含んでなる。好ましい態様において、該方法は：

１）該核酸のコピーと検出オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブを、該核酸と該オリゴヌクレオチドプローブの特異的ハイブリダイゼーションのための条件下で接触させること；ここで（ａ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは５～１００ヌクレオチド長であり、そのヌクレオチド配列が配列番号１～配列番号３６２のいずれか一つにより与えられる核酸の第一のセグメントに特異的にハイブリダイズし；（ｂ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能標識を、及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；（ｃ）該エンハンサーオリゴヌクレオチドは５～１００ヌクレオチド長であり、両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；及び（ｄ）該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在する；（２）検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろうエンドヌクレアーゼで該核酸を処理すること；及び

３）遊離検出可能標識を測定すること、ここで遊離検出可能標識の存在は、該検出プローブが該核酸の第一のセグメントへ特異的にハイブリダイズされたことを示し、及び検出プローブの補体としての多型部位の配列を示す。

【００３６】

本発明の別の側面は、ヒト個体において前立腺癌を診断する及び／又は前立腺癌に対する感受性を評価するための試薬の製造におけるオリゴヌクレオチドプローブの使用に関し、該プローブは、そのヌクレオチド配列が配列番号１～配列番号３６２のいずれか一つにより与えられる核酸のセグメントにハイブリダイズし、該プローブは１５～５００ヌクレオチド長である。

【００３７】

本発明のさらなる側面は、前立腺癌に関連する症状を予防する及び／又は寛解するための療法剤への応答の可能性について個体を評価する方法に関し、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７～１１（配列番号１～３６２）に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、該少なくとも一つのマーカーの該少なくとも一つのアレルの存在は、該療法剤への陽性反応の可能性を示す。

【００３８】

さらに別の側面は、癌と診断された個体の予後を予測する方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７～１１に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は該個体における癌のより悪い予後を示す。

【００３９】

本発明のさらなる側面は、前立腺癌について治療されている個体における治療の進行をモニタリングする方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは表７～１１にリストした多型マーカー（配列

番号１～３６２）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は、該個体の治療結果を示す。

【００４０】

本発明の方法のある態様は、個体からのサンプル中の少なくとも一つのバイオマーカーを評価することをさらに含んでなる。ある態様において、該サンプルは血液サンプル又は癌バイオプシーサンプルである。他の態様は、ヒト個体からのゲノムＤＮＡを含んでなるサンプル又はヒト個体に由来する遺伝子型データセットを、表７～１１に示したマーカーのいずれか一つとは連鎖不均衡ではない、前立腺癌の少なくとも一つのアットリスク変異体の少なくとも一つのアットリスクアレルの存在又は不存在について分析するさらなる工程を含んでなる。一つのこうした態様において、前立腺癌の少なくとも一つのアットリスク変異体は、ｒｓ１０５０５４８３、ｒｓ１４４７２９５、ｒｓ６９８３２６７　及びｒｓ１０８９６４５０及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される。一つのこうした態様において、ｒｓ１０５０５４８３中のアレルＡ、ｒｓ１４４７２９５中のアレルＡ、ｒｓ６９８３２６７中のアレルＧ、及びｒｓ１０８９６４５０中のアレルＧの存在は、増加した前立腺癌の感受性を示す。

【００４１】

ある態様において、本発明は表７～１１に示した多型マーカー、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される少なくとも二つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも二つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在は前立腺癌に対する増加した感受性を示す。一つの態様において、該方法はマーカーｒｓ１０５０５４８３、ｒｓ１４４７２９５、ｒｓ１８５９９６２、ｒｓ２７１０６４６、ｒｓ４４３０７９６、ｒｓ５９４５５７２及びｒｓ６９８３２６７のアットリスクアレルの存在を決定することを含んでなる。別の態様において、該方法は、マーカーｒｓ１０５０５４８３、ｒｓ１４４７２９５、ｒｓ１８５９９６２、ｒｓ２７１０６４６、ｒｓ４４３０７９６、ｒｓ５９４５５７２、ｒｓ６９８３２６７及びｒｓ１０８９６４５０のアットリスクアレルの存在を決定することを含んでなる。一つのこうした態様において、アットリスクアレルは、ｒｓ１０５０５４８３中のアレルＡ、ｒｓ１４４７２９５中のアレルＡ、ｒｓ６９８３２６７中のアレルＧ、ｒｓ１０８９６４５０中のアレルＧ、ｒｓ１８５９９６２中のアレルＧ、ｒｓ２７１０６４６中のアレルＡ、ｒｓ４４３０７９６中のアレルＡ及びｒｓ５９４５５７２中のアレルＡである。

【００４２】

ある態様は、個体のリスク評価、診断又は予後診断を行うため、非遺伝的情報を分析することをさらに含んでなる。該非遺伝的情報は、いくつかの態様において、年齢、性別、民族性、社会経済的地位、既往症診断、対象の病歴、癌の家族歴、生化学的測定及び臨床的測定から選択される。

【００４３】

本発明は、ヒト個体における前立腺癌に対する感受性を評価するためのキットにも関する。一つの態様において、該キットは、該個体のゲノム中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルを選択的に検出するために必要な試薬を含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは表１２～１６に掲げた多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７～１１に示したマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ＴＣＦ２遺伝子に関連するマーカーの群から選択される。別の態様において、該キットは、該個体のゲノム中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルを選択的に検出するための試薬を含んでなり、該多型マーカーは、表７～１１に示したマーカー（配列番号１～３６２）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は、前立腺癌に対する感受性を示す。一つの態様において、該試薬は、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる該個体のゲノムの断片へハイブリダイズする少なくとも一つの隣接するオリゴヌクレオチド、緩衝液及び検出可能な標

識を含んでなる。別の態様において、該試薬は、対象から得られたゲノム核酸セグメントの反対鎖にハイブリダイズする少なくとも一つのオリゴヌクレオチドの対を含んでなり、各オリゴヌクレオチドプライマー対は、一つの多型マーカーを含む該個体のゲノムの断片を選択的に増幅するように設計されており、及び該断片は少なくとも３０塩基対のサイズである。一つの好ましい態様において、該少なくとも一つのオリゴヌクレオチドは該個体のゲノムと完全に相補的である。一つの態様において、該オリゴヌクレオチドは約１８～約５０ヌクレオチド長である。別の態様において、該オリゴヌクレオチドは２０～３０ヌクレオチド長である。

【００４４】

一つの好ましい態様において、該キットは：（ａ）５～１００ヌクレオチド長である検出オリゴヌクレオチドプローブ；（ｂ）５～１００ヌクレオチド長であるエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブ；及び（ｃ）エンドヌクレアーゼ酵素；を含んでなり、該検出オリゴヌクレオチドプローブは、そのヌクレオチド配列が配列番号１～配列番号３６２のいずれか一つにより与えられている核酸の第一のセグメントへ特異的にハイブリダイズし；及び該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能な標識及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；該エンハンサーオリゴヌクレオチドは、５～１００ヌクレオチド長であり、そして両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在し；及び該核酸をエンドヌクレアーゼで処理することは、該検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろう。

【００４５】

該キットは、別の態様において、５～１００ヌクレオチド長であり及びＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ１７ｂ、ＬＤブロックＣ０Ｘａ又はＬＤブロックＣ０４ａのすべて又は一部に特異的にハイブリダイズする（ストリンジェント条件下）少なくとも一つの検出オリゴヌクレオチドプローブを含んでなることが可能であり、前記少なくとも一つのオリゴヌクレオチドプローブの少なくとも一つは、表７～１１にリストした多型及びそれらと連鎖不均衡にある多型の群から選択される多型を含んでなる。

【００４６】

別の側面は、ＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ１７ｂ、ＬＤブロックＣ０Ｘａ又はＬＤブロックＣ０４ａ中の、少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアットリスクアレルのヒト核酸における存在を決定するための、少なくとも一つの試薬を含んでなるキットに関し、該少なくとも一つのアットリスクアレルの存在は、ヒトにおける前立腺癌の増加した有病率と相関する。一つの態様において、該少なくとも一つの試薬は、該少なくとも一つのマーカーを含んでなるヒト核酸の領域と完全に相補的である少なくとも一つの隣接ヌクレオチド配列を含んでなる。別の態様において、該キットは、該マーカーの異なったアレルを含有する一本鎖ヒト核酸分子に異なってハイブリダイズする少なくとも一つのアレル特異的ヌクレオチドを含んでなり、該マーカーは、表７～１１のいずれかに示したマーカーの群から選択され、該アレル特異的オリゴヌクレオチドは１５～２００ヌクレオチドのサイズである。

【００４７】

本発明のさらなる方法は、前立腺癌に関連する少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在を検出することに関し、該方法は、前記多型マーカーを含んでなるオリゴヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズする少なくとも一つのオリゴヌクレオチドプローブと、ヒト個体からのゲノムＤＮＡを含んでなる試験サンプルを接触させること、及び該少なくとも一つのオリゴヌクレオチドプローブが試験サンプルからのゲノム

ＤＮＡとハイブリダイズするかどうかを決定する工程を含んでなる。こうした方法の一つの態様において、該オリゴヌクレオチドプローブは標識を含んでなる。一つの好ましい態様において、該標識は蛍光標識である。別の態様において、該オリゴヌクレオチドプローブはクエンチャーをさらに含んでなる。別の態様において、該方法は、二つのオリゴヌクレオチドプローブと試験サンプルを接触させることを含んでなり、該オリゴヌクレオチドプローブの少なくとも一つは蛍光標識及びクエンチャーを含有する。該オリゴヌクレオチドプローブは、好ましい態様において、１８～５０ヌクレオチド、２０～３０ヌクレオチドのサイズのような、１５～１００ヌクレオチドのサイズである。

【００４８】

本発明のある方法、使用及びキットにおいて、該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在は、前立腺癌に対する増加した感受性を示す。いくつかの態様において、増加した感受性は、少なくとも１．１５の相対リスク、少なくとも１．２の相対リスク、少なくとも１．２５の相対リスク、少なくとも１．３の相対リスク、少なくとも１．４の相対リスク、少なくとも１．５の相対リスク、少なくとも１．６の相対リスク、少なくとも１．７の相対リスク、及び少なくとも２．０の相対リスクを含む少なくとも１．１の相対リスクにより特徴付けられる。

【００４９】

他の方法及びキットにおいて、該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在は、前立腺癌に対する減少した感受性を示す。いくつかの態様において、減少した感受性は、０．８５未満の相対リスク、０．８未満の相対リスク、０．７５未満の相対リスク、０．７未満の相対リスク、０．６未満の相対リスク及び０．５未満の相対リスクを含む０．９未満の相対リスクにより特徴付けられる。

【００５０】

本発明の多様な側面（即ち、使用、方法、キット、媒体及び装置）は、一般的意味で、前立腺癌の感受性に関連していると本明細書に記載されたいずれか一つ又は複数のマーカーを使用して実施化し得る。それ故、特定の態様において、評価されるべき少なくとも一つのマーカーは、表７～１１にリストしたマーカーの群より選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表７～１１にリストしたマーカーの群より選択される。ある他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、配列番号１～３６２に示したマーカーより選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表１、４ａ及び４ｂにリストしたマーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーより選択される。いくつかの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーより選択される。特定の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１１に示したマーカーより選択される。他の特定の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである。あるこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７に示したマーカーより選択される。ある他の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである。こうした態様のいくつかにおいて、該少なくとも一つの多型マーカーは、表８に示したマーカーの群より選択される。いくつかのさらなる態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである。あるこうした態様において、該少

なくとも一つの多型マーカーは、表９に示したマーカーの群より選択される。他の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである。特定の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１０に示したマーカーの群より選択される。一つの態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表７にリストしたマーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表８にリストしたマーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表９にリストしたマーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表１０にリストしたマーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表１１にリストしたマーカー及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの群より選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、本明細書に記載されたように、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａと関連するマーカーより選択される。あるこうした態様において、該少なくとも一つのマーカーは、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａ内に位置するマーカーの群より選択される。

【００５１】

本発明の方法、使用及びキットによる評価に関して応用可能な前立腺癌表現型は、ある態様において、本明細書でさらに詳細に記述する進行性前立腺癌である。言い換えれば、本発明のマーカーは、ある態様において、個体における本明細書で定義した進行性前立腺癌を示す。一つの態様において、表１１に示したマーカー又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーより選択されるマーカーのようなＬＤブロックＣ０２と関連するマーカーは、進行性前立腺癌を示す。ある態様において、本発明は疾患の特異的発症年齢を有する個体に関する。ある態様において、疾患の発症年齢は、該疾患の最初の診断がなされた年齢である。ある他の態様において、発症年齢は該疾患の最初の症状が現れた年齢であり、それは実際の疾患診断よりも早期の年齢である。ある態様において、前立腺癌の発症年齢は早期である－しばしば若年発症疾患とも称される。特定の態様において、発症年齢は７０歳前である。他の態様において、発症年齢は６５歳前である。ある他の態様において、発症年齢は６０歳前である。他の態様において、疾患の発症年齢は５５歳前である。

【００５２】

本発明のある態様において、連鎖不均衡は、本明細書でより詳細に記述される連鎖不均衡尺度r^2及び／又は｜Ｄ’｜の特定のカットオフ値により特徴付けられる。一つの態様において、連鎖不均衡は０．１より大きなr^2の数値により特徴付けられる。別の態様において、連鎖不均衡は０．２より大きなr^2の値により特徴付けられる。他の態様において、連鎖不均衡は、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、０．９５又は０．９９より大きなr^2の値により特徴付けられる。他の態様において、連鎖不均衡は、０．６より大きな値、０．７より大きな値、０．８より大きな値、０．９より大きな又は０．９５より大きな値のような、０．５より大きな｜Ｄ’｜の数値により特徴付けられる。r^2又は｜Ｄ’｜について０．０１～１．０の範囲の他の非整数カットオフ値も企図され、そして本発明により包含されている。特定の態様において、r^2についての特定の値のカットオフ、及び｜Ｄ’｜の特定の値のカットオフは連鎖不均衡の特徴である。一つのこうした態様において、連鎖不均衡は０．２より大きなr^2及び／又は０．８より大きな｜Ｄ’｜の値により特徴付けられる。r^2及び｜Ｄ’｜のカットオフ値の他の組み合わせ及び順列も企図され、そして本発明の範囲内でもあることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【００５３】

【図１】図１はＴＣＦ２遺伝子のゲノム構造を示す。該遺伝子は、ゲノム配列の約５ｋｂ（２エクソン）～およそ６０ｋｂ（９エクソン）の長さで変化する、いくつかのスプライス変異体の存在により特徴付けられる。ＳＮＰマーカーの位置（ｄｂＳＮＰ１２５、Illu

mina３００ｋチップ、及びＨａｐＭａｐ　Ｒｅｌｅａｓｅ　１９）は、縦棒により示されている。

【課題を実施するための形態】

【００５４】

発明の詳細な説明

本発明の前記及び他の目的、特色及び利点は、本発明の好ましい態様の以下のより特定された記述から明らかになるであろう。

【００５５】

本発明の好ましい態様の記述は以下のようである。

本発明は、前立腺癌と関連していることが見いだされた多型変異体及びハプロタイプを開示する。多型マーカーにおける特定のアレル（例えば、表１２～１６のマーカー、例えば、表７～１１のマーカー、例えば、マーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）、及びこうしたアレルを含んでなるハプロタイプが前立腺癌と関連していることが見いだされた。こうしたマーカー及びハプロタイプは、本明細書にさらに詳細に記述されているように、診断目的に有用である。本発明のさらなる応用には、本発明の多型マーカーを利用する、前立腺癌療法剤への応答を評価する方法、ならびに、前立腺癌に対する個体の感受性を評価するためのキットが含まれる。

【００５６】

定義

以下の用語は、本文脈情報において示されている意味を有する：

本明細書に記載した「多型マーカー」（「マーカー」と呼ばれることもある）とは、ゲノム多型部位を指す。各多型マーカーは、多型部位の特定のアレルに特徴的な少なくとも二つの配列変異を有する。それ故、多型マーカーへの遺伝的関連は、その特定の多型マーカーの少なくとも一つの特異的アレルとの関連があることを暗示する。該マーカーは、単一ヌクレオチド多型（ＳＮＰ）、マイクロサテライト、挿入、欠失、重複及び転座を含む、ゲノムで観察されるいずれかの変異体タイプのいずれかのアレルを含み得る。

【００５７】

「アレル」とは、染色体上の所与の座位（位置）のヌクレオチド配列を指す。多型マーカーアレルはそれ故、染色体上の該マーカーの組成（即ち、配列）を指す。個体からのゲノムＤＮＡは、いずれかの所与の多型マーカーについての二つのアレル（例えば、アレル特異的配列）を含有し、各染色体上の各コピーを代表する。本明細書で使用されたヌクレオチドについての配列コードは：Ａ＝１、Ｃ＝２、Ｇ＝３、Ｔ＝４、である。

【００５８】

本明細書に記載した配列ヌクレオチド多義性は、IUPAC-IUBにより提唱されている通りである。これらのコードはEMBL、GenBank及びPIRデータベースで使用されているコードと一致している。

【００５９】

【表１】

ＩＵＢコード	意味
Ａ	アデノシン
Ｃ	シチジン
Ｇ	グアニン
Ｔ	チミジン
Ｒ	Ｇ又はＡ
Ｙ	Ｔ又はＣ
Ｋ	Ｇ又はＴ
Ｍ	Ａ又はＣ
Ｓ	Ｇ又はＣ
Ｗ	Ａ又はＴ
Ｂ	ＣＧ又はＴ
Ｄ	ＡＧ又はＴ
Ｈ	ＡＣ又はＴ
Ｖ	ＡＣ又はＧ
Ｎ	ＡＣＧ又はＴ（任意の塩基）

【００６０】

集団（天然集団又は合成的集団、例えば、合成分子のライブラリー）中で一つより多くの配列が可能であるヌクレオチド位置が、本明細書中で「多型部位」と称される。

「単一ヌクレオチド多型」又は「ＳＮＰ」は、種のメンバー間で又は個体中の対となった染色体間で、ゲノム中の特異的位置で単一ヌクレオチドが異なっている場合に生じるＤＮＡ配列変異である。ほとんどのＳＮＰ多型は二つのアレルを有する。各個体は、この場合、多型の一つのアレルについてホモ接合性であるか（即ち、個体の両方の染色体コピーはＳＮＰ位置で同一のヌクレオチドを有する）、又は該個体はヘテロ接合性である（即ち、該個体の二つの姉妹染色体は異ったヌクレオチドを含有する）。本明細書で報告されているＳＮＰ命名はNational Center for Biotechnology Information (NCBI)により、それぞれ独特のＳＮＰと指定された公式Reference SNP(rs) ID 同定を指す。

【００６１】

本明細書に記載した「変異体」とは、参照ＤＮＡとは異なっているＤＮＡのセグメントを指す。本明細書に記載した「マーカー」又は「多型マーカー」は変異体である。参照と異なっているアレルは「変異体」アレルと称される。

【００６２】

本明細書に記載した「マイクロサテライト」は、特定の部位に、２～８ヌクレオチド長である多数の小さな塩基のリピートを有する（ＣＡリピートのような）多型マーカーであり、母集団中でリピート長の数は変化する。

【００６３】

本明細書に記載した「インデル」は、典型的には数ヌクレオチド長である小さな挿入又は欠失を含んでなる多型の一般形態である。

本明細書に記載した「ハプロタイプ」とは、セグメントに沿って配置されたアレルの特異的組み合わせにより特徴付けされる、ＤＮＡの一つの鎖内のゲノムＤＮＡのセグメントを指す。ヒトのような二倍体生物については、ハプロタイプは各多型マーカー又は座位について一対のアレルの一つのメンバーを含んでなる。特定の態様において、該ハプロタイプは二つ又はそれ以上のアレル、三つ又はそれ以上のアレル、四つ又はそれ以上のアレル、又は五つ又はれ以上のアレルを含み得る。ハプロタイプは、そのハプロタイプ中のマーカー名及びマーカーのアレルとの関連で記述されており、例えば、「Ａ　ｒｓ３９２３６０３」とは、ハプロタイプ中にあるマーカーｒｓ３９２３６０３のＡアレルを指し、「ｒｓ３９２３６０３アレルＡ」と等しい。さらに、ハプロタイプ中のアレルコードは、個々のマーカーについてのものである、即ち、１＝Ａ、２＝Ｃ、３＝Ｇ及び４＝Ｔ。

【００６４】
本明細書に記載した用語「感受性」とは、癌状態を発生し易い（例えば、ある種の形質、表現型又は疾患）、又は平均個体よりも特定の状態への抵抗力が低下している個体（又は個体群）を指す。本用語は、増加した感受性及び減少した感受性の両方を包含する。それ故、本明細書に記載した本発明の多型マーカー及び／又はハプロタイプにおける特定アレルは、特定のアレル又はハプロタイプについて１より大きな相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）により特徴付けられるような、前立腺癌への増加した感受性（即ち、増加したリスク）により特徴付けることができる。もしくは、本発明のマーカー及び／又はハプロタイプは、１未満の相対リスクにより特徴付けられるような、前立腺癌への減少した感受性（即ち、減少したリスク）を特徴とする。
【００６５】
用語「及び／又は」は、本文脈において、それにより結びつけられている項目の一方又は両方が含まれていることを示すと理解されるものとする。言い換えれば、本用語は本明細書において「一つ又は他方又は両方」と解釈されるものとする。
【００６６】
本明細書に記載された用語「ルックアップテーブル（look-up table）」は、一つの形態のデータを他の形態、又はデータの一つ又はそれ以上の形態を、表現型又は形質のような該データが関連がある予測結果に相互に関連付ける。例えば、ルックアップテーブルは、少なくとも一つの多型マーカーについてのアレルデータと、特定のアレルデータを含んでなる個体が該特定のアレルデータを含んでない個体よりも示し易い又はより示し易い、特定の疾患診断のような特定の形質又は表現型間の相関を含んでなることがでる。ルックアップテーブルは多元的であることができ、即ち、一つのマーカーの複数のアレルについての情報を同時に含むことができ、疾患診断、人種情報、バイオマーカー、生化学的測定値、療法又は薬剤などについての詳細のような他の因子も含んでなることができる。
【００６７】
「コンピューター可読媒体」とは、商業的に入手可能な又は注文製作のインターフェースを使用するコンピューターによりアクセス可能である情報保存媒体である。コンピューター可読媒体の例には、メモリー（例えば、ＲＡＭ、ＲＯＭ、フラッシュメモリーなど）、光学保存媒体（例えば、ＣＤ－ＲＯＭ）、磁気保存媒体（例えば、コンピューターハードドライブ、フロッピー（登録商標） ディスクなど）、パンチカード、又は他の商業的に入手可能な媒体が含まれる。情報は、問題とするシステムと媒体間、コンピューター間、及びコンピューターと保存された情報の保存又はアクセスのためのコンピューター可読媒体間を移動させることができる。こうした伝達は、電気的、又はＩＲリンク、無線接続のような他の利用可能な方法によるものであり得る。
【００６８】
「核酸サンプル」は、核酸（ＤＮＡ又はＲＮＡ）を含有する個体から得られたサンプルである。ある態様において（即ち、特異的多型マーカー及び／又はハプロタイプの検出）、該核酸サンプルはゲノムＤＮＡを含んでなる。こうした核酸サンプルは、血液サンプル、羊水のサンプル、脳脊髄液のサンプル、又は皮膚、筋肉、頬側又は結膜粘膜、胎盤、消化管又は他の器官からの組織サンプルを含む、ゲノムＤＮＡを含有するいずれの起源のものでもあり得る。
【００６９】
用語「前立腺癌療法剤」とは、前立腺癌に関連する症状を寛解し又は予防し得る剤を指す。
本明細書に記載した用語「前立腺癌関連核酸」とは、前立腺癌に関連していることが見いだされた核酸を指す。これには、限定されるわけではないが、本明細書に記載されたマーカー及びハプロタイプ及びそれらと強い連鎖不均衡（ＬＤ）にあるマーカー及びハプロタイプが含まれる。一つの態様において、前立腺癌関連核酸とは、ＬＤブロック内に位置する又はＬＤブロックと関連する少なくとも一つの多型マーカーを介して、前立腺癌に関連していることが見いだされたＬＤブロックを指す。

【００７０】
本明細書に記載した「進行性前立腺癌」とは、７又はより高い合計グリーソン分類、又はＴ３又はより高いステージ、又はリンパ節陽性又は転移陽性疾患、又は前立腺癌のため死亡、の前立腺癌を指す。進行性前立腺癌だと決定するこれらの基準の一つを有することで十分であることに留意されたい。これらの臨床パラメーターは、疾患の増加した悪性度についての代替としてよく知られている。
【００７１】
本明細書に記載した用語「ＬＤブロックＣ０４ａ」は、ＮＣＢＩ（National Center for Biotechnology Information）Ｂｕｉｌｄ　３４の１４５，６０１，００２から１４５，８０５，００５位間の４番染色体上の連鎖不均衡（ＬＤ）ブロックを指す。ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５中のＬＤブロックの位置は１４５，３８０，９８０から１４５，５８４，９８３位間であり、そしてＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３６においては、ＬＤブロックは１４５，２４２，８２５から１４５，４４６，８２８位間である。すべてのこれらの配列ｂｕｉｌｄにおいて、ＬＤブロックは２０４，００４ｂｐにわたっている。
【００７２】
本明細書に記載した用語「ＬＤブロックＣ１７ｂ」は、ＮＣＢＩ（National Center for Biotechnology Information）Ｂｕｉｌｄ　３４の６９，６６５，２００から６９，８４３，１５０位間の１７番染色体上の連鎖不均衡（ＬＤ）ブロックを指す。ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５及びＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３６中のＬＤブロックの位置は６６，５７９，６７２から６６，７５７，６２２位間である。すべてのこれらの配列ｂｕｉｌｄにおいて、ＬＤブロックは１７７，９５１ｂｐにわたっている。
【００７３】
本明細書に記載した用語「ＬＤブロックＣ０Ｘａ」は、ＮＣＢＩ（National Center for Biotechnology Information）Ｂｕｉｌｄ　３４の５０，０８４，４９４から５０，６９５，９０８位間の染色体Ｘ上の連鎖不均衡（ＬＤ）ブロックを指し、マーカーｒｓ９７２６３５からｒｓ４９８６５７３にわたっている。ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５においてＬＤブロックは５１，０００，７２４から５１，６１２，１３８位間に位置しており、一方、ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３６においてＬＤブロックは５１，１８４，４２８から５１，７９５，８４２位間に位置している。すべてのこれらの配列ｂｕｉｌｄにおいて、ＬＤブロックは６１１，４１４ｂｐにわたっている。
【００７４】
本明細書に記載した用語「ＴＣＦ２」又は「ＴＣＦ２遺伝子」は、染色体１７ｑ１２上のヒト転写因子２遺伝子を指す。この遺伝子の別の名称には、肝細胞核因子１－ベータ（ＨＮＦ－１ベータ又はＨＮＦ－１Ｂ）、変異体肝臓核因子１（ＶＨＮＦ１）及びホメオタンパク質（ＬＦＢ３）が含まれる。ＴＣＦ２遺伝子はいくつかのスプライス変異体により特徴付けられ、その最も長いものはＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４中の３６，２３５，９２７から３６，３２４，０１４位間、及びＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５中の３３，１１４，４９０から３３，２０２，５７７位間の６４ｋｂ領域にわたって広がっている。
【００７５】
本明細書に記載した用語「ＬＤブロックＣ０２」は、ＮＣＢＩ（National Center for Biotechnology Information）Ｂｕｉｌｄ　３４の６２，７６７，００２から６３，８８１，００２位間の２番染色体上の連鎖不均衡（ＬＤ）ブロックを指す。ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５におけるＬＤブロックの位置は６２，７０４，１１９から６３，８１８，１１９位間にあり、ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３６において、ＬＤブロックは６２，６４５，９７２から６３，７５９，９７２位にわたっている。すべてのこれらの配列ｂｕｉｌｄにおいて、ＬＤブロックは１，１１４，０００ｂｐにわたっている。
【００７６】
前立腺癌と診断された個体集団の関連分析を介して、ある種の多型マーカーである種のアレルが前立腺癌に関連することが発見された。前立腺癌（例えば、進行性前立腺癌）に関連する変異体についての全ゲノム解析は、２番染色体（２ｐ１５）、４番染色体（４ｑ

３１．２１）、１７番染色体（１７ｑ１２及び１７ｑ２４．３）及び染色体Ｘ（Ｘｐ１１．２２）上のゲノムの５領域への前立腺癌の関連性を明らかにした。本明細書に示したように、これら４つの領域において、特定のマーカーが前立腺癌の増加したリスクと関連していることが見いだされた。

【００７７】

表１に示したように、染色体４ｑ３１．２１上のマーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）のＡアレル（ｒｓ３９２３６０３Ａアレルとも称される）は、前立腺癌の増加したリスクと関連していることが見いだされた。該マーカーは４番染色体上の１４５，６０１，００２から１４５，８０５，００５ｂｐ位（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４）間のＬＤブロックＣ０４ａと呼ぶ連鎖不均衡領域中に位置している。染色体１７ｑ１２において、１７番染色体上の３６，２３５，９２７から３６，３２４，０１４位（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４）間のＴＣＦ２遺伝子内に存在するマーカーｒｓ７５０１９３９　２アレル（配列番号３）及びｒｓ４４３０７９６Ａアレル（配列番号２）が前立腺癌に関連していることが見いだされた。さらに、染色体１７ｑ２４．３上のｒｓ１８５９９６２　３アレル（配列番号４）が前立腺癌の増加したリスクに関連していることが見いだされた。マーカーＤ１７Ｓ１３５０（配列番号５；アレル０及び２が一緒になって結合されている）及びｒｓ１８５９９６２Ｇアレル（配列番号４）により定義されるハプロタイプは関連シグナルをリファインし（refine）、リスクを増加させ、そしてＰ値を減少させる。これらのマーカーの両方は、１７番染色体上の６９，６６５，２００から６９，８４３，１５０ｂｐ位（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４）間の、我々がＬＤブロックＣ１７ｂと呼んでいる所に位置している。染色体Ｘｐ１１．２２上のマーカーｒｓ５９４５５７２Ａアレル（配列番号６）は前立腺癌の増加したリスクと関連していることが見いだされた。該マーカーは、染色体Ｘ上の５０，０８４，４９４から５０，６９５，９０８ｂｐ位（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４）間の、我々がＬＤブロックＣ０Ｘａと呼んでいる所に位置している。２番染色体上のマーカーｒｓ２７１０６４６Ａアレル（配列番号８）も前立腺癌の増加したリスクと関連していることが見いだされた。このマーカーは、我々がＬＤブロックＣ０２と呼んでいる、６２，７６７，００２及び６３，８８１，００２位（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４）間の、広範な連鎖不均衡を有する２番染色体上の領域に位置する。

【００７８】

これらのマーカー、及びこれらのマーカーと相関しているマーカーは、本発明の方法において有用である。それ故、本明細書において前立腺癌（例えば、進行性前立腺癌）に関連していることが示されたＳＮＰマーカーと強いＬＤにある、本明細書で定義されたＬＤブロック内又は近傍の各座位に多くの多型マーカーがある。既知のＳＮＰ又はマイクロサテライト又はインデルのような他の多型マーカー、ならびに他の相関ＳＮＰ又は他の多型マーカーを含むこれらの相関マーカーは、それ故、本明細書に記載した前立腺癌への関連を検出するための代替マーカーとして、単独で又は組み合わせて使用することができる。

【００７９】

もし前立腺癌の有意なパーセンテージが非進行形形態であるなら、それは前立腺を超えて広がらず、罹患率又は死亡率を上げないであろうし、及び前立腺切除術、放射線及び化学療法を含む前立腺癌の治療はすべて副作用を有し及び著しい費用かかることから、より進行性ではない形態と比較して進行性前立腺癌についてより大きなリスクを示す、本明細書に記載したような診断マーカーを有することは価値がある。

【００８０】

５染色体領域（例えば、２ｐｌ５、４ｑ３１．２１、１７ｑｌ２、１７ｑ２４．３及びＸｐ１１．２３）内のマーカーと癌（例えば、進行性前立腺癌）との関連性の再現分析は、該結果が他の集団にも応用可能であることを示した。ナイメーゲン、オランダ（Radboud University Nijmegen Medical Centre (RUNMC)）、シカゴ、米国（Northwestern University）、及びサラゴサ、スペイン（Zaragoza University Hospital）からのコーカサス人起源のいくつかのコホートはすべて、アイスランド人集団で見いだされたものと同等の又は幾分高い関連リスク（オッズ比、ＯＲで測定された）で本明細書に記載した変異体と

前立腺癌との関連性を示した。

【００８１】

前立腺癌に関連する転写因子２遺伝子（ＴＣＦ２）

本発明は一つの側面において、転写因子２（公式遺伝子記号はＴＣＦ２であるが、この遺伝子の他の名称は：肝細胞核内因子１－ベータ（ＨＮＦ－１ベータ）（ＨＮＦ－ＩＢ）、変異体肝核内因子１（ＶＨＮＦ１）及びホメオタンパク質（ＬＦＢ３）である）をコードする前立腺癌関連遺伝子の同定に関する。ＴＣＦ２のイントロン１及び２内のいくつかのマーカー、ならびにＳＮＰマーカーｒｓ４４３０７９６、ｒｓ７５０１９３９及びｒｓ３７６０５１１のようなエクソン１の前のマーカーが前立腺癌に関連していることが見出されている。ｒｓ７５０１９３９（Ｐ＝６．８ｘ１０$^{-5}$；相対リスク＝１．２０；集団寄与リスク＝２０．７％）及びマーカーｒｓ３７６０５１１（Ｐ＝２．５ｘ１０$^{-5}$；相対リスク＝１．２２；集団寄与リスク＝２０．７％）の関連性の最初の観察（アイスランド人コホートで最初に見出された）は、続いてオランダ人前立腺癌コホート及び米国コーカサス人コホートにおいて再現された。

【００８２】

ＴＣＦ２（ＨＮＦ１ベータ）は、前立腺癌との関連が見出されているヒトゲノム内の染色体１７ｑ１２上の領域に位置する唯一の既知遺伝子である。領域及び癌に関連するマーカー又はハプロタイプ中に潜在する変異は、ＴＣＦ２遺伝子の発現に影響することができる。しかしながら、ＤＤＸ５２、ＡＰｌＧＢＰｌ、ＴＢＣ１Ｄ３／ＴＢＣ１Ｄ３Ｂ（ＰＲＣ１７）のような近くの遺伝子の発現及び／又は機能が例えば、前立腺癌に関連することが見出されている変異体又はそれらと連鎖不均衡にある変異体により影響されることも可能である。こうした変異体は、該領域がハプロタイプ／アレルキャリアにおいて体細胞転位し易いように、ＲＮＡ又はタンパク質安定性に影響することができ、又は構造的帰結を有することができる。それ故、潜在する変異は、本明細書に記載したマーカー及び／又はハプロタイプに直接連結された未同定の遺伝子に影響することができ、又は本明細書に記載したマーカー及び／又はハプロタイプに直接には関連していない近隣遺伝子に影響することも可能である。

【００８３】

本明細書に記載した発見の結果として、前立腺癌に対して増加した感受性の診断、ならびに、前立腺癌に対して減少した感受性の診断及び／又は前立腺癌に対する保護のための方法がここで利用可能である。本発明の好ましい態様において、染色体領域２ｐ１５、４ｑ３１．２１、１７ｑ１２、１７ｑ２４．３及びＸｐ１１．２３、特にＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣ０Ｘａにより定義される領域での特定のアレルの存在を同定するために診断アッセイが使用される。本発明の追加の態様において、本明細書に記載した方法を使用して同定される他のマーカー又はＳＮＰは、前立腺癌に対して増加した感受性の診断、及び前立腺癌に対して減少した感受性の診断又は前立腺癌に対して保護的であるアレルの同定のためにも使用し得る。以下に示される診断アッセイは、これらの特定のアレルの存在又は不存在を同定するために使用し得る。

【００８４】

マーカー及びハプロタイプの評価

個体が比較された場合、集団内のゲノム配列は同一ではない。むしろ、ゲノム中の多くの位置で、個体間の配列可変性を示す。配列中のこうした変異は一般に多型と称され、各ゲノム内に多くのこうした部位がある。例えば、ヒトゲノムは、平均５００塩基対毎に生じる配列変異を示す。最も普通の配列変異体は、ゲノム中の単一塩基位置での塩基変異から成り、こうした配列変異体、又は多型は一般に単一ヌクレオチド多型（「ＳＮＰ」）と称される。これらのＳＮＰは、単一突然変異事象で生じると信じられており、それ故、各ＳＮＰ部位で可能な二つの可能なアレルがある；本来のアレル及び突然変異したアレル。自然の遺伝的ドリフト及び場合により選択圧のため、本来の突然変異は、いずれか所与の集団中の、そのアレルの特定の頻度により特徴付けられる多型を生じる。マイクロサテラ

イト、挿入、欠失、逆位及びコピー数変異体を含む、配列変異体の多くの他のタイプがヒトゲノム中で観察されている。多型マイクロサテライトは、特定の部位に塩基の多数の小さなリピート（ＣＡリピート、相補鎖上のＴＧのような）を有し、そこではリピート長の数は母集団中で変化する。一般論として、多型部位に関する配列の各バージョンは、多型部位の特異的アレルを表している。これらの配列変異体は、問題とする配列変異体に特徴的な特異的多型部位で生じている多型と、すべて呼び得る。一般論として、多型は任意の数の特異的アレルを含むことができる。それ故、本発明の一つの態様において、該多型はいずれの所与の集団において、二つ又はそれ以上のアレルの存在により特徴付けられる。別の態様において、該多型は三つ又はそれ以上のアレルの存在により特徴付けられる。他の態様において、該多型は四つ又はそれ以上のアレル、五つ又はそれ以上のアレル、六つ又はそれ以上のアレル、七つ又はそれ以上のアレル、九つ又はそれ以上のアレル、又は十又はそれ以上のアレルにより特徴付けられる。すべてのこうした多型が、本発明の方法及びキットにおいて利用することが可能であり、そしてそれ故、本発明の範囲内である。いくつかの例において、基準アレルを選ぶことなく多型部位での異なったアレルに対して参照が行われる。もしくは、基準配列を特定の多型部位について参照し得る。基準アレルは時には「野生型」アレルと称され、それは通常第一の配列決定されたアレルと、又は「非罹患」個体（例えば、疾患又は異常表現型を示さない個体）からのアレルとして通常選択される。

【００８５】

本明細書で言及されるＳＮＰマーカーについてのアレルは、用いられたＳＮＰアッセイの多型部位で現れるように、塩基Ａ、Ｃ、Ｇ又はＴを指す。本明細書で使用されるＳＮＰについてのアレルコードは以下の通りである：１＝Ａ、２＝Ｃ、３＝Ｇ、４＝Ｔ。しかしながら、当業者は反対のＤＮＡ鎖をアッセイすること又は読み取ることにより、相補的アレルを各ケースで測定し得ることを理解するであろう。それ故、Ａ／Ｇ多型を含有する多型部位（多型マーカー）に対して、用いられるアッセイは、可能な二つの塩基（即ち、Ａ及びＧ）のパーセンテージか又は比を測定することができる。もしくは、二本鎖ＤＮＡ鋳型の反対の鎖を検出するアッセイを設計することにより、相補的塩基Ｔ／Ｃのパーセンテージ又は比を測定し得る。定量的には（例えば、相対リスクの点から）、同一の結果が両ＤＮＡ鎖（＋鎖／又は－鎖）の測定から得られるであろう。

【００８６】

多型部位（多型マーカー）は、置換、挿入又は欠失に基づいた配列の相違を可能にし得る。例えば、多型マイクロサテライトは、特定の部位に、一般集団とはリピート長の数が異なる、塩基の多数の小さな反復（ＣＡリピートのような）を有する。多型部位に関する配列の各々のバージョンは該多型部位の特異的アレルを表す。

【００８７】

典型的には、基準配列は特定の配列を指す。基準と異なっているアレルは「変異体」アレルと称される。例えば、ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４の４番染色体上の１４５，６０１，００２位から１４５，８０５，００５ｂｐ位のゲノムＤＮＡ配列（「ＬＤブロックＣ０４ａ」）は基準配列に相当する。本発明に関連した他の基準配列には、ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４の１７番染色体上の３６，２３５，９２７位から３６，３２４，０１４ｂｐ位のゲノムＤＮＡ配列（「ＴＣＦ２遺伝子」）、ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４の１７番染色体上の６９，６６５，２００位から６９，８４３，１５０ｂｐ位のゲノムＤＮＡ配列（「ＬＤブロックＣ１７ｂ」）、ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４の染色体Ｘ上の５０，０８４，４９４位から５０，６９５，９０８ｂｐ位のゲノムＤＮＡ配列（「ＬＤブロックＣ０Ｘａ」）、及びＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４の２番染色体上の６２，７６７，００２位から６３，８８１，００２ｂｐ位のゲノムＤＮＡ配列（「ＬＤブロックＣ０２」）が含まれる。本明細書で使用する変異体配列とは、基準配列とは異なっているが、それ以外は実質的に類似している配列を指す。本明細書に記載したハプロタイプを規定する多型遺伝子マーカーでのアレルは、変異体である。追加の変異体は、ポリペプチド、例えば、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２遺伝子配列、ＬＤブロックＣ１７ｂ又は及びＬ

ＤブロックＣ０Ｘａにより表される配列によりコードされたポリペプチドに影響する変化を含み得る。基準ヌクレオチド配列と比較した場合、配列相違は、本明細書に詳細に記載したような、フレームシフトを生じる単一ヌクレオチド又は一つより多くのヌクレオチドの挿入又は欠失；コードされたアミノ酸に変化を生じる少なくとも一つのヌクレオチドの変化；早発性の終止コドンの発生を生じる少なくとも一つのヌクレオチドの変化；ヌクレオチドによりコードされた一つまたはそれより多くのアミノ酸の欠失を生じるいくつかのヌクレオチドの欠失；読み取り枠のコード配列の中断を生じる、非等価組換え又は遺伝子変換によるような一つ又はいくつかのヌクレオチドの挿入；配列のすべて又は一部の重複；転座；又はヌクレオチド配列の再編成を含み得る。こうした配列変化は、核酸によりコードされているポリペプチドを変化させる。例えば、もし核酸配列中の変化がフレームシフトを起こすとすれば、該フレームシフトはコードされたアミノ酸の変化を生じることができ、及び／又は早発性の終止コドンを生じることができ、端が切断されたポリペプチドの発生を起こす。もしくは、前立腺癌又は前立腺癌に対する感受性に関連する多型は、一つまたはそれより多くのヌクレオチドの同義変化であり得る（即ち、アミノ酸配列に変化を生じさせない変化）。こうした多型は、例えば、スプライシング部位を変化し、ｍＲＮＡの安定性又は輸送に影響し、又はさもなくばコードされたポリペプチドの転写又は翻訳に影響し得る。それは、増幅又は欠失のような構造変化が体細胞レベルで生じる可能性を増加させるようにＤＮＡを変化させることもできる。基準ヌクレオチド配列によりコードされているポリペプチドは、特定の基準アミノ酸配列を有する「基準」ポリペプチドであり、及び変異体アレルによりコードされているポリペプチドは、変異体アミノ酸配列を有する「変異体」ポリペプチドと称される。

【００８８】

ハプロタイプとは、セグメントに沿って配置されたアレルの特異的組み合わせにより特徴付けられるＤＮＡのセグメントを指す。ヒトのような二倍体生物では、ハプロタイプは各多型マーカー又は座位について、アレルの対を有する一つのメンバーを含んでなる。ある態様において、該ハプロタイプは、各アレルがセグメントに沿った特異的多型マーカーに対応する二つ又はそれ以上のアレル、三つ又はそれ以上のアレル、四つ又はそれ以上のアレル、又は五つ又はれ以上のアレルを含んでなることが可能である。ハプロタイプは、多型部位に特定のアレルを有する多様な多型マーカー、例えば、ＳＮＰ及びマイクロサテライトの組み合わせを含んでなることが可能である。該ハプロタイプは、それ故、種々の遺伝子マーカーでアレルの組み合わせを含んでなる。

【００８９】

特異的多型マーカー及び／又はハプロタイプの検出は、多型部位の配列を検出するための当該技術分野では公知の方法により達成し得る。例えば、ＰＣＲ、ＬＣＲ、ネステッドＰＣＲ及び核酸増幅のための他の技術を含む蛍光に基づいた技術（Chen, X. et al., Genome Res. 9(5): 492-98 (1999); Kutyavin et al.,Nucleic Acid Res. 34:el28 (2006)）のような、ＳＮＰ及び／又はマイクロサテライトマーカーの存在について遺伝子型同定するための標準技術を使用し得る。ＳＮＰ遺伝子型同定に利用可能な具体的方法論には、限定されるわけではないが、TaqMan遺伝子型同定アッセイ及びSNPIex プラットフォーム（Applied Biosystems）、質量分析（例えば、Sequenom からのMassARRAY システム）、ミニシークエンシング法、リアルタイムＰＣＲ、Bio-Plex システム（BioRad）、CEQ及びSNPstream システム（Beckman）、Molecular Inversion Probe アレイ技術（例えば、Affymetrix GeneChip）及びBeadArray Technologies（例えば、Illumina GoldenGate 及び Infinium アッセイ）が挙げられる。これら又は当業者には利用可能な他の方法により、マイクロサテライト、ＳＮＰ又は他のタイプの多型マーカーを含む、多型マーカーでの一つ又はそれ以上のアレルを同定し得る。

【００９０】

本明細書に記載したある種の方法において、前立腺癌について増加した感受性を有する（即ち、アットリスク）個体は、前立腺癌に対する増加した感受性を与える一つまたはそれより多くの多型マーカー又はハプロタイプで少なくとも一つの特異的アレルが同定され

ている（即ち、アットリスクマーカーアレル又はハプロタイプ）個体である。一つの側面において、該アットリスクマーカー又はハプロタイプは、前立腺癌の有意に増加したリスク（又は感受性）を与えるものである。一つの態様において、マーカー又はハプロタイプに関連する有意性は相対リスク（ＲＲ）により測定される。別の態様において、マーカー又はハプロタイプに関連する有意性はオッズ比（ＯＲ）により測定される。さらなる態様において、有意性はパーセンテージにより測定される。一つの態様において、有意に増加したリスクは、限定されるわけではないが、少なくとも１．２、少なくとも１．３、少なくとも１．４、少なくとも１．５、少なくとも１．６、少なくとも１．７、少なくとも１．８、少なくとも１．９、少なくとも２．０、少なくとも２．５、少なくとも３．０、少なくとも４．０及び少なくとも５．０を含む、少なくとも１．２のリスク（相対リスク及び／又はオッズ比）として測定される。特定の態様において、少なくとも１．２のリスク（相対リスク及び／又はオッズ比）が有意である。別の特定の態様において、少なくとも１．３のリスクが有意である。さらに別の態様において、少なくとも１．４のリスクが有意である。さらなる態様において、少なくとも約１．５の相対リスクが有意である。別のさらなる態様において、少なくとも約１．７であるリスクの有意な増加が有意である。しかしながら、他のカットオフ、例えば、少なくとも１．１５、１．２５、１．３５なども企図され、こうしたカットオフも本発明の範囲内である。他の態様において、リスクの有意な増加は、限定されるわけではないが、約２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、１５０％、２００％、３００％及び５００％を含む、少なくとも約２０％である。一つの特定の態様において、リスクの有意な増加は少なくとも約２０％である。他の態様において、リスクの有意な増加は少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％及び少なくとも１００％である。しかしながら、本発明を特徴付けるため、当業者により適していると考えられた他のカットオフ又は範囲も企図され、それらも本発明の範囲内である。ある態様において、リスクの有意な増加は、０．０５未満、０．０１未満、０．００１未満、０．０００１未満、０．００００１未満、０．０００００１未満、０．００００００１未満、０．０００００００１未満又は０．０００００００００１未満のｐ値のようなｐ値により特徴付けられる。

【００９１】

本発明のアットリスク多型マーカー又はハプロタイプは、健常個体（対照）におけるその存在の頻度と比較して、前立腺癌（罹患した）についてアットリスクである個体において、少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプの少なくとも一つのアレルがより頻繁に存在しているものであり、該マーカー又はハプロタイプの存在は、前立腺癌への増加した感受性を示す。一つの態様において、対照群は集団サンプル、即ち、母集団からのランダムサンプルであることができる。別の態様において、対照群は疾患を有していない個体、即ち、前立腺癌とは診断されていない個体の群により表される。こうした疾患を有していない対照は、一つの態様において、前立腺癌に特徴的な一つまたはそれ以上の特異的症状が存在しないことにより特徴付けることができる。別の態様において、疾患を有していない対照群は、一つ又はそれ以上の疾患特異的リスク因子が存在しないことにより特徴付けられる。一つの態様において、こうしたリスク因子は少なくとも一つの環境リスク因子である。代表的な環境要因は、特異的疾患又は形質に影響することが知られている、又は影響するように企図された天然産物、鉱物又は他の化学物質である。他の環境リスク因子は、限定されるわけではないが、食物及び飲酒習慣、主な生育地の地理的な位置、及び職業的リスク因子を含む、ライフスタイルに関連するリスク因子である。別の態様において、該リスク因子は、少なくとも一つの追加の遺伝的リスク因子を含んでなる。

【００９２】

相関のための単純な検定の例は、２ｘ２分割表でのフィッシャーの直接確率検定であろう。染色体のコホートを考えると、２ｘ２分割表は、マーカー又はハプロタイプの両方を含む、マーカー又はハプロタイプの一つを含む（他方は含まない）及びマーカー又はハプ

ロタイプを含まない染色体の数から構成される。当業者には公知である関連性についての他の統計的試験も企図され、そして本発明の範囲内でもある。

【００９３】

本発明の他の態様において、前立腺癌について減少した感受性（即ち、減少したリスク）にある個体は、前立腺癌について減少した感受性を与える一つまたはそれより多くの多型マーカーで少なくとも一つの特異的アレルが同定されている個体である。減少したリスクを与えるマーカーアレル及び／又はハプロタイプは保護的であるとも言われている。一つの側面において、該保護的マーカー又はハプロタイプは、前立腺癌の有意に減少したリスク（又は感受性）を与えるものである。一つの態様において、有意に減少したリスクは、限定されるわけではないが、０．９未満、０．８未満、０．７未満、０．６未満、０．５未満、０．４未満、０．３未満、０．２未満及び０．１未満の相対リスク（又はオッズ比）として測定される。一つの特定の態様において、有意に減少したリスクは０．７未満である。別の態様において、有意に減少したリスクは０．５未満である。さらに別の態様において、有意に減少したリスクは０．３未満である。別の態様において、リスク（又は感受性）の減少は、限定されるわけではないが、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％及び少なくとも９８％を含む、少なくとも２０％である。一つの特定の態様において、リスクの有意な減少は少なくとも約３０％である。別の態様において、リスクの有意な減少は少なくとも約５０％である。別の態様において、リスクの減少は少なくとも約７０％である。本発明を特徴付けるため、当業者により適していると考えられた他のカットオフ又は範囲もしかしながら企図され、それらも本発明の範囲内である。

【００９４】

疾患又は形質（例えば、前立腺癌）に関連する遺伝子変異体は、所与の遺伝子型についての疾患のリスクを予測するために単独で使用し得る。ＳＮＰのような二アレルマーカーについては、三つの可能な遺伝子型がある：アットリスク変異体についてのホモ接合体、ヘテロ接合体、及びアットリスク変異体の非キャリア。複数の座位で変異体に関連するリスクは、全リスク（overall risk）を推定するために使用し得る。多ＳＮＰ変異体に対して、ｋの可能な遺伝子型がある、$k = 3^n \times 2^p$；式中、ｎは常染色体座位の数、ｐはゴノソーマル（gonosomal）（性染色体）座位の数である。全リスク評価計算は通常、異なった遺伝子変異体の相対リスクを乗じることを仮定し、即ち、特定の遺伝子型合計に関連する全リスク（例えば、ＲＲ又はＯＲ）は、各座位での遺伝子型についてのリスク値の積である。もし示されたリスクが、一致した性及び民族性を有する基準集団と比較された、個人、又は個人の特異的遺伝子型についての相対リスクであるならば、統合リスクは座位特異的リスク値の積であり、それは集団と比較された全リスク推定値に相当する。もし、個人についてのリスクがアットリスクアレルの非キャリアとの比較に基づいているのであれば、統合リスクは、すべての座位で所与の組み合わせを有する個人とこれらの座位のいずれにもリスク変異体を運んでいない個体の群を比較する推定値に相当する。いずれかのアットリスク変異体の非キャリアの群は最も低い推定リスクを有し、及びそれ自身（即ち、非キャリア）と比較して１．０の統合リスクを有するが、しかし集団と比較した場合、１．０未満の全リスクを有する。非キャリアの群は非常に小さい可能性がある（特に多数の座位に対して）ことに注目すべきであり、そのような場合、その関連性はそれ相応に小さい。

【００９５】

乗法モデルは、通常、複雑な形質のデータを何とかうまく適合させる簡潔なモデルである。多重度からの偏位は、一般的疾患についての一般的変異体との関連ではまず記載されていず、もし報告されていても、座位間の統計的相互作用を示すことが可能であるには非常に大きなサンプルサイズが通常必要とされるので、示唆しているのみである。

【００９６】

例として、前立腺癌と関連していると記述されている８つの変異体を考えてみる（Gudmundsson, J., et al., Nat Genet 39:631-7 (2007), Gudmundsson, J., et al., Nat Genet 39:977-83 (2007); Yeager, M., et al, Nat Genet 39:645-49 (2007), Amundadottir, L., et al., Nat Genet 38:652-8 (2006); Haiman, CA., et al., Nat Genet 39:638-44 (2007)）（本明細書の表２０も参照されたい）。これらの座位の７つは常染色体上にあり、残りの座位は染色体Ｘ上にある。理論的遺伝子型組み合わせの総数は従って$3^7 \times 2^1$＝４３７４である。これらの遺伝子型クラスのいくつかは非常に希であるが、それでも可能であり、本明細書の表２０に示されたデータにより例証されているように、全リスク評価には考慮すべきである。遺伝子変異体が明らかに「環境」因子とは相関しないことを仮定すれば、非遺伝子リスク変異体と結合させて多遺伝子変異体のケースに乗法モデルを応用できそうである。言い換えれば、非遺伝子と遺伝子リスク因子が相互作用しないことを仮定すれば、遺伝子及び非遺伝子アットリスク変異体は乗法モデルで評価することが可能であり、統合リスクを推定した。

【００９７】

連鎖不平衡

各減数分裂事象間に、各染色体対について平均一回起こる組換えの自然現象は、自然が配列（及び結果により生物学的機能）に変異を提供する一つの様式を代表している。ゲノム中では組換えがランダムには起こらないことが発見されており；組換え率の頻度には大きな変動があり、高組換え頻度の小さな領域（組換えホットスポットとも称される）及び低組換え頻度のより大きな領域が生じており、それは一般に連鎖不平衡（ＬＤ）ブロックと称されている（Myers, S. et al., Biochem Soc Trans 34:526-530 (2006); Jeffreys, A.J., et al.,Nature Genet 29:217-222 (2001); May, C.A., et al., Nature Genet 31:272-275(2002)）。

【００９８】

連鎖不平衡（ＬＤ）とは二つの遺伝的要素の非ランダム分類を指す。例えば、もし一つの特定の遺伝的要素（例えば、多型マーカーの「アレル」）が集団中で０．５０（５０％）の頻度で生じ、及び別の要素が０．５０（５０％）の頻度で生じたとすれば、両方の要素を有するヒトでの予期される発生率は、要素のランダム分布を仮定すれば０．２５（２５％）である。しかしながら、もし二つの要素が０．２５よりも高い頻度で一緒に生じるならば、それらの独立したアレル頻度で予測されるであろうよりも高い比率で一緒に遺伝される傾向があるので、該要素は連鎖不平衡にあると言われている。大まかに言うと、ＬＤは、二つの要素間の組換え事象の頻度に一般的に相関している。集団中の個体の遺伝子型を決定し、及び集団中の各アレルの出現率を決定することにより、集団中のアレル頻度を決定し得る。二倍体の集団（例えば、ヒト集団）では、個体は典型的には各遺伝的要素（例えば、マーカー、ハプロタイプ又は遺伝子）について二つのアレル又はアレル組み合わせを有しているであろう。

【００９９】

連鎖不平衡（ＬＤ）の強度を評価するため、多くの異なった尺度が提案されてきた。ほとんどは両アレル部位の対間の関連の強さを捕捉する。二つの重要なＬＤの対尺度はr^2（しばしばΔ^2で表示される）及び｜Ｄ’｜である。両方の尺度とも０（不平衡なし）から１（「完全」不平衡）の範囲であるが、それらの解釈はわずかに異なっている。｜Ｄ’｜は、もし二つ又は三つの可能なハプロタイプが存在するならば、それは１に等しく、及び四つの可能なハプロタイプが存在するならば、それは＜１であるとように定義される。従って、＜１である｜Ｄ’｜の値は、二つの部位で歴史的組換えが起こってもよいことを示している（反復性変異も＜１である｜Ｄ’｜を生じ得るが、単一ヌクレオチド多型（ＳＮＰ）についてこのことは組換えよりも起こりにくいと通常考えられている）。尺度r^2は、二つの部位間の統計的相関を表しており、もし二つのみのハプロタイプが存在すれば１の値をとる。

【０１００】

r^2尺度は、r^2間の単純な逆関係であり、及び感受性座位及びＳＮＰ間の関連を検出す

るために少量の試料しか必要とされないので、関連マッピングについての間違いなく最もよい関連尺度である。これらの尺度は対の部位について定義されているが、いくつかの適用については、多くの多型部位を含有する全領域にわたり、ＬＤがどれくらい強いかを決定することが望まれるであろう（例えば、ＬＤの強度が座位間で又は集団にわたって有意に異なっているかどうか、又は特定のモデル下で予測されるよりも領域中でＬＤが大きいか又は小さいかどうかを試験すること）。領域にわたってＬＤを測定することは容易ではないが、一つのアプローチは集団遺伝学で開発された尺度ｒを使用するものである。大まかに言うと、ｒは、データに見られるＬＤを発生させるため、特定の集団モデル下でどのくらいの組換えが必要とされるであろうかを測定する。このタイプの方法は、ＬＤデータが組換えホットスポットの存在についての証拠を提供するかどうかを決定することへの統計的に厳密なアプローチも提供できる可能性がある。本明細書で記載されている方法について、有意なr^2値は、少なくとも、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、０．４５、０．５、０．５５、０．６、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８５、０．９、０９～１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９又は１．０のように、少なくとも０．１であり得る。一つの好ましい態様において、有意なr^2値は少なくとも、０．２であり得る。もしくは、本明細書に記載した連鎖不平衡は、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．８５、０．９、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９のような、少なくとも、０．２の｜Ｄ’｜の値により特徴付けられる連鎖不平衡を指す。それ故、連鎖不平衡は特有なマーカーのアレル間の相関を表す。それは相関係数又は｜Ｄ’｜（１．０までのr^2及び１．０までの｜Ｄ’｜）により測定される。ある態様において、連鎖不平衡はr^2及び｜Ｄ’｜尺度の両方についての値に関して定義される。一つのこうした態様において、有意な連鎖不平衡は、r^2＞０．１及び｜Ｄ’｜＞０．８と定義される。別の態様において、有意な連鎖不平衡は、r^2＞０．２及び｜Ｄ’｜＞０．９と定義される。連鎖不平衡を決定するためのr^2及び｜Ｄ’｜の値についての他の組み合わせ及び順列も企図され、それらも本発明の範囲内である。連鎖不平衡は本明細書で定義した単一ヒト集団において決定することもできるし、又は一つより多くのヒト集団からの個体を含んでなるサンプルの集合においても決定し得る。本発明の一つの態様において、ＬＤは、定義されているような（http://www.hapmap.org）、一つ又はそれ以上のＨａｐＭａｐ集団（コーカサス人、アフリカ人、日本人、中国人）からのサンプルにおいても決定される。一つのこうした態様において、ＨａｐＭａｐサンプルのＣＥＵ集団においてＬＤが決定される。別の態様において、ＹＲＩ集団においてＬＤが決定される。さらに別の態様において、アイスランド集団からのサンプルにおいてＬＤが決定される。

【０１０１】

もしゲノム中のすべての多型が集団レベルで独立していれば（即ち、ＬＤなし）、すべての異なった多型状態を評価するため、それらのことごとくが関連性研究で調査される必要があろう。しかしながら、多型の連鎖不平衡のため、強固に連結した多型は強く相関し、それは有意な関連を観察するための関連性研究で調査されることを必要とする多型の数を減少させる。ＬＤの別の結果は、これらの多型が強く相関性があるという事実のため、多くの多型が関連性シグナルを与えることができるということである。

【０１０２】

ゲノムＬＤ地図は、ゲノムの全域で作製されており、こうしたＬＤ地図は疾患－遺伝子地図作製のための骨組みとして働くことが提案されてきた（Risch, N. & Merkiangas, K, Science 273:1516-1517 (1996); Maniatis, N., et al., Proc Natl Acad Sci USA 99:2228-2233 (2002); Reich, DE et al, Nature 411:199-204 (2001)）。

【０１０３】

ヒトゲノムの多くの部分が、少数の共通ハプロタイプを含有する、一連の分離したハプロタイプブロックに分解され得ることが確立されており；これらのブロックについて、連鎖不平衡データは組換えを示す証拠を提供しなかった（例えば、Wall., J. D. and Pritchard, J. K., Nature Reviews Genetics 4:587-597 (2003); Daly, M. et al., Nature G

enet. 29:229-232 (2001); Gabriel, S.B. et al., Science 296:2225-2229 (2002); Patil, N. et al., Science 294:1719-1723 (2001); Dawson, E. et al., Nature 418:544-548 (2002); Phillips, M.S. et al., Nature Genet. 33:382-387 (2003) を参照されたい）。

【０１０４】

これらのハプロタイプブロックを画定するための二つの主な方法がある：ブロックは、限定されたハプロタイプ多様性を有するＤＮＡの領域として（例えば、Daly, M. et al., Nature Genet. 29:229- 232 (2001); Patil, N. et al., Science 294:1719-1723 (2001); Dawson, E. et al., Nature 418:544-548 (2002); Zhang, K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:7335-7339 (2002) を参照されたい）、又は連鎖不平衡を使用して同定された、広範囲の歴史的組換えを有する遷移域間の領域として（例えば、Gabriel, S.B. et al., Science 296:2225-2229 (2002); Phillips, M.S. et al., Nature Genet. 33:382-387 (2003); Wang, N. et al., Am. J. Hum. Genet. 71:1227-1234 (2002); Stumpf, M.P., and Goldstein, D.B., Curr. Biol. 73:1-8 (2003) を参照されたい）画定し得る。さらに最近、組換え率の高精度地図及びヒトゲノム全域にわたった対応するホットスポットが作製された（Myers, S., et al., Science 310:321 -32324 (2005); Myers, S. et al., Biochem Soc Trans 34:526530 (2006)）。該地図は、該ゲノム全域にわたった組換えでの膨大な変異を明らかにし、ホットスポット中では１０～６０ｃＭ／Ｍｂほど高い組換え率を有し、一方、介在領域では０に近く、それ故、それは限定されたハプロタイプ多様性及び高ＬＤの領域を表している。該地図はそれ故、組換えホットスポットが隣接した領域としてのハプロタイプブロックｓ／ＬＤブロックを画定するために使用し得る。本明細書で使用される用語「ハプロタイプブロック」又は「ＬＤブロック」は、上記の特徴のいずれかにより、又はこうした領域を画定するために当業者により使用される代替法により画定されたブロックを含む。

【０１０５】

ハプロタイプブロック（ＬＤブロック）は、単一マーカー又は複数のマーカーを含んでなるハプロタイプを使用し、表現型とハプロタイプ状態間の関連の地図作製に使用し得る。主ハプロタイプが各ハプロタイプブロックで同定でき、次ぎに「タグ付けされた」ＳＮＰ又はマーカーの組（ＳＮＰ又はマーカーの最も小さな組がハプロタイプ間を区別するために必要とされる）を同定し得る。これらのタグ付けされたＳＮＰ又はマーカーを次ぎに、表現型とハプロタイプ間との関連を同定するため、個体の群からのサンプルの評価に使用し得る。望むなら、隣接したハプロタイプブロックは、ハプロタイプブロック間の連鎖不平衡でも存在することができるので、同時に評価し得る。

【０１０６】

ゲノム中の多型マーカーへのいずれかの所与の観察された関連について、ゲノム中の追加のマーカーも関連を示すようであることが明らかにされた。このことは、組換え率の大きな変動により観察されたように、ゲノム全域にわたるＬＤの一様でない分布の自然の結果である。関連を検出するために使用されたマーカーは、それ故、ある意味で、所与の疾患又は形質に関連するゲノム領域（即ち、ハプロタイプブロック又はＬＤブロック）のための「タグ」を表し、そのようであるので、本発明の方法及びキットでの使用に有用である。一つ又はそれ以上の原因となる（機能的）変異体又は突然変異は、該疾患又は形質へ関連していることが見いだされた領域内に属することができる。こうした変異体は、関連性を検出するために使用されたタグ付けマーカーで観察されたよりも高い相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）を与えることができる。本発明はそれ故、本明細書に記載した該疾患への関連性を検出するために使用したマーカー、ならびに該マーカーと連鎖不平衡にあるマーカーについて言及する。それ故、本発明のある態様において、本明細書に記載した本発明のマーカー及び／又はハプロタイプとＬＤにあるマーカーを、代替マーカーとして使用することができる。該代替マーカーは、一つの態様において、本明細書に記載した、該疾患と関連していると最初に見いだされたマーカー又はハプロタイプよりも小さな相対リスク（ＲＲ）及び／又はオッズ比（ＯＲ）値を有する。他の態様において、該代替

マーカーは、本明細書に記載した、該疾患と関連していると最初に見いだされたマーカーについて決定されたＲＲ又はＯＲ値よりも大きな値を有する。こうした態様の例は、本明細書に記載した変異体のような、該疾患に関連していると最初に発見された、より一般的な変異体（＞１０％の集団頻度）を伴ったＬＤ中の、希な又は相対的に希な変異体（＜１０％のアレル集団頻度のような）であろう。本明細書に記載した、本発明者により発見された関連を検出するためにこうしたマーカーを同定すること及び使用することは、当業者には公知のルーチン法により実施することができ、そしてそれ故、本発明の範囲内である。

【０１０７】

ハプロタイプ頻度の決定

患者及び対照群中のハプロタイプの頻度は期待値最大化（expectation-maximization）アルゴリズム(Dempster A. et al., J. R. Stat. Soc. B, 39:1-38 (1977)) を使用して推定することが可能である。失われた遺伝子型及びフェーズの不確かさを取り扱うことが可能なこのアルゴリズムの実行を使用し得る。帰無仮説下、患者及び対照は同一の頻度を有すると仮定した。尤度アプローチを使用し、対立仮説を試験し、そこでは、本明細書に記載したマーカーを含むことができる候補アットリスクハプロタイプは対照よりも患者でより高い頻度にし、一方、他のハプロタイプの頻度は両群で同一とした。両方の仮説下で尤度を別々に最大化し、対応する１－ｄｆ尤度比統計を、統計的有意性を評価するために使用した。

【０１０８】

領域内のアットリスク及び保護的マーカー及び／ハプロタイプを探すため、例えば、これらのマーカーが実行領域に広がっていると仮定して、遺伝子型決定したマーカーのすべての可能な組み合わせの関連を研究した。合併した患者及び対照群を、患者及び対照の本来の群に等しいサイズで、二つの組にランダムに分割することができる。マーカー及び／ハプロタイプ分析を次ぎに繰り返し、登録された最も有意なＰ値を決定した。このランダム化スキームを例えば、１００回以上繰り返すことができ、Ｐ値の実験的分布を構築した。好ましい態様において、＜０．０５のＰ値が有意なマーカー及び／又はハプロタイプの関連を示す。

【０１０９】

ハプロタイプ分析

ハプロタイプ分析の一つの一般的アプローチはネステッドモデル（ＮＥＭＯ）(Gretarsdottir S., et al., Nat. Genet.35:131-38 (2003))に応用した尤度に基づいた推論を使用することを含んでいる。該方法は、多くの多型マーカー、ＳＮＰ及びマイクロサテライトを許容するプログラムＮＥＭＯで実行される。方法及びソフトウェアーは、患者対照研究について具体的に設計され、異なったリスクを与えるハプロタイプ群を同定することが目的である。それはＬＤ構造を研究するためのツールでもある。ＮＥＭＯにおいて、最大尤度推定値、尤度比及びＰ値は、観察されたデータについてそれを失われたデータ問題として取り扱う、ＥＭアルゴリズムの助けを借りて、直接的に計算される。

【０１１０】

フェーズの不確かさ及び失われた遺伝子型による情報損失を取り込んだ観察データを直接計算される尤度に基づいた尤度比試験は信頼できて、有効なＰ値を与えるが、不完全である情報のため、どのくらいの情報が失われていたかを知ることはそれでも興味あることであろう。ハプロタイプ分析についての情報量は、連鎖分析について定義された情報量の自然な流れとしてNicolae and Kong (Technical Report 537, Department of Statistics, University of Statistics, University of Chicago ; Biometrics, 60(2):368-75 (2004)) により記載されており、ＮＥＭＯで実行された。

【０１１１】

疾患と単一マーカー関連について、フィッシャーの直接確率検定を使用することができ、各個体アレルの両側Ｐ値を計算した。通常、すべてのＰ値は特別に示されていない限り、複数比較のために調整されずに示されている。示された頻度（マイクロサテライト、Ｓ

ＮＰ及びハプロタイプについて）は、キャリアー頻度に対立するものとしてのアレル頻度である。連鎖分析のための家族として動員された患者の同系性による偏向を最小化するため、一等親及び二等親血縁者類は患者リストから除去し得る。さらに、一般的家族関連性に適用できるように、及び比較のため調整及び未調整ｐ値の両方に提示できるように同胞群について、Risch, N. & Teng, J.(Genome Res., 8: 1273-1288 (1998)) に記載されている分散調節法を拡大することにより、患者間に残った同系性を補正して関連について試験を繰り返し得る。相違は、予測されたごとく一般的に非常に小さかった。多重試験のために補正された単一マーカー関連の有意性を評価するため、同一の遺伝子型データを使用してランダム化試験を実施し得る。患者及び対照のコホートはランダム化できそして関連分析を複数回（例えば、５００,０００回まで)やり直すことができ、該ｐ値は、元々の患者及び対照のコホートを使用して観察したｐ値より低いか又は等しい、いくつかのマーカーアレルについてのｐ値を生み出す再現の一部である。

【０１１２】

単一マーカー及び／ハプロタイプ両分析について、相対リスク（ＲＲ）及び集団寄与リスク（ＰＡＲ）を乗法モデル（ハプロタイプ相対リスクモデル）(Terwilliger, J.D. & Ott, J., Hum. Hered. 42:337-46 (1992) 及び Falk, CT. & Rubinstein, P, Ann. Hum. Genet. 51 (Pt 3):227-33 (1987)) 、即ち、二つのアレル／人が多数重なって運んでいるハプロタイプのリスク、を仮定して計算し得る。例えば、もしＲＲがａに対するＡの相対リスクであるとしたら、ホモ接合体ＡＡの人のリスクはヘテロ接合体ＡａのリスクのRR^2倍であり、ホモ接合体ａａのそれのRR^2倍であろう。乗法モデルは、分析及び計算を単純化する素晴らしい特性を有する－罹患した集団内ならびに対照集団内でハプロタイプは独立している（即ち、Hardy-Weinberg平衡で）。その結果、罹患者及び対照のハプロタイプ計算は各々多項分布を有するが、対立仮説下では異なったハプロタイプ頻度を有する。具体的には、二つのハプロタイプ、ｈｉ及びｈｊについて、リスク（h_i）／リスク（h_j）＝（f_i/p_i）/（f_j/p_j）、式中、ｆ及びｐは、それぞれ患者集団及び対照集団中の頻度を表す。もし真のモデルが乗法的でないとしたら、いくらかのパワーの損失があるが、該損失は極端なケースを除いて軽度である傾向がある。最も重要なことは、Ｐ値は帰無仮説に関して計算されるので、常に有効である。

【０１１３】

ＮＥＭＯを使用する連鎖不平衡

マーカーの対間のＬＤは、Ｄ'及びR^2の標準定義を使用して計算し得る(Lewontin, R., Genetics 49:49-67(1964); Hill, W.G. & Robertson, A. Theor. Appl Genet. 22:226-231 (1968)) 。ＮＥＭＯを使用し、二つのマーカーアレルの組み合わせを、最大尤度により推定し、及び連鎖平衡からの逸脱を尤度比試験により評価した。Ｄ'及びR^2の定義を、辺縁アレル確率により加重した二つのマーカーのすべての可能なアレル組み合わせについての値を平均することによりマイクロサテライトを含むように拡張した。

【０１１４】

リスク評価及び診断

任意の所与の集団内では、特定の期間に特定の疾患又は形質を発生する可能性として定義される、疾患又は形質を発生する絶対リスクがある。例えば、乳癌の女性一生涯絶対リスクは９人に１人である。換言すると、９人の内の１人の女性は、彼女の生涯のある時点で乳癌を発症するであろう。リスクは、特定の個人よりもむしろ、非常に多くの人々を見ることにより典型的には測定される。リスクはしばしば絶対リスク（ＡＲ）及び　相対リスク（ＲＲ）に関して示される。相対リスクは、二つの変異体に関連するリスク、又は人々の二つの異なった群のリスクを比較するために使用される。例えば、ある遺伝子型を有する人々の群と異なった遺伝子型を有する別の群を比較するために使用し得る。疾患について、２の相対リスクは、一つの群が他の群より疾患を発症する２倍の可能性を有していることを意味する。示されたリスクは通常、一致した性及び民族性を有する集団と比較された、一個人又は一個人の特定の遺伝子型についての相対リスクである。同一の性及び民族性の２個体のリスクも同様に様式で比較できる。例えば、集団と比較して、もし第一の

個体が相対リスク１．５を有し、そして第二の個体が相対リスク０．５を有していれば、第二の個体と比較された第一の個体のリスクは１．５／０．５＝３である。

【０１１５】

本明細書に記載したように、こうしたマーカーを含有するある種の多型マーカー及びハプロタイプは、前立腺癌のリスク評価に有用であることが見いだされた。リスク評価は、前立腺癌への感受性を診断するためのマーカーの使用を含み得る。多型マーカーの特定のアレルが、前立腺癌と診断されていない個体よりも、前立腺癌を有する個体でより頻度高く観察された。従って、これらのマーカーアレルは、個体において前立腺癌の検出又は前立腺癌への感受性を予測することに役に立つ。本発明のマーカーのようなアットリスクマーカーを含んでなるハプロタイプブロック又はＬＤブロック内のタグ付けマーカーは、該ハプロタイプブロック又はＬＤブロック内の他のマーカー及び／又はハプロタイプの代替物として使用し得る。１に等しいr^2の値を有するマーカーは該アットリスク変異体の完全な代替物である；即ち、一つのマーカーについての遺伝子型は、他についての遺伝子型を完全に予測する。１より小さなr^2の値を有するマーカーも該アットリスク変異体の代替物であることができ、もしくは、アットリスク変異体と同じ高さの又はもしかするとさらにより高い相対リスク値を有する変異体を示す。同定されたアットリスク変異体は、それ自身が機能性変異体ではなくてもよいが、この例においては真の機能性変異体と連鎖不平衡にある。本発明は、本明細書に記載したマーカーのこうした代替マーカーの評価を包含する。こうしたマーカーは、当業者には公知であるように、注釈が付けられ、地図作製され、及び公開データベースに収載されるか、もしくは、個体のグループ中で本発明のマーカーにより同定された領域又は領域の一部を配列決定することにより容易に同定することができ、そして生じた配列群中の多型を同定する。その結果、当業者は容易に及び実験することなく、本明細書に記載したマーカー及び／又はハプロタイプと連鎖不平衡にある代替マーカーを遺伝子型同定し得る。検出されたアットリスク変異体とＬＤにあるタグ付け又は代替マーカーも、個体における前立腺癌への関連又は前立腺癌への感受性を検出することを予測することに役に立つ。本発明のマーカー及び／又はハプロタイプと連鎖不平衡にあるこれらのタグ付け又は代替マーカーは、これらの類似性が前立腺癌への感受性を検出することを予測することに役に立つので、ハプロタイプを識別する他のマーカーも含み得る。

【０１１６】

本発明は、ある態様において、前立腺癌に関連すると記載された変異体の存在について、個体からのゲノムＤＮＡを含んでなるサンプルを評価することにより実行し得る。こうした評価は、当業者には公知の及び本明細書にさらに記載された方法を使用して少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を検出する、及びこうした評価の結果に基づいて、サンプルを採取した個体が前立腺癌の増加した又は減少したリスク（増加した又は減少した感受性）にあるかどうかを決定する工程を含む。もしくは、本発明は、前立腺癌に関連すると本明細書に記載された少なくとも一つの多型マーカー（又は、前立腺癌に関連すると本明細書で示された少なくとも一つのマーカーと連鎖不均衡にあるマーカー）の遺伝子型状態についての情報を含んでなるデータセットを利用することにより実行し得る。言い換えれば、こうした遺伝子状態についての情報を含有するデータセット（例えば、ある多型マーカーでの遺伝子型数の形、又はマーカー複数性（例えば、あるアットリスクアレルの存在又は不存在の指示）、又は一つ又はそれ以上のマーカーについての実際の遺伝子型）は本発明者により前立腺癌に関連していることが示されたある種の多型マーカーでのある種のアットリスクアレルの存在又は不存在についてただすことができる。前立腺癌に関連する変異体（例えば、マーカーアレル）についての正の結果は、本明細書に示したように、データセットが由来する個体が、前立腺癌の増加した感受性（増加したリスク）にあることを示す。

【０１１７】

本発明のある態様において、多型マーカーは、該多型マーカーについての遺伝子型データを、多型の少なくとも一つのアレルと前立腺癌との相関を含んでなるルックアップテー

ブルに参照することにより前立腺癌に相関付けされる。いくつかの態様において、該テーブルは一つの多型についての相関を含んでなる。他の態様において、該テーブルは複数の多型についての相関を含んでなる。両方のシナリオにおいて、マーカーと前立腺癌間の相関の指示を与えるルックアップテーブルに参照することにより、前立腺癌のリスク又は前立腺癌に対する感受性を、サンプルが採取された個体で同定し得る。いくつかの態様において、相関は統計的尺度として報告される。統計的尺度は相対リスク（ＲＲ）、絶対リスク（ＡＲ）又はオッズ比（ＯＲ）のようなリスク尺度として報告することができる。

【０１１８】

本発明のマーカー及びハプロタイプ、例えば、表７～１１に示されたマーカーは、単独で又は組み合わせて、リスク評価及び診断目的に有用である。それ故、個々のマーカーによるリスクの増加が比較的軽微（例えば、１０～３０％程度）の場合においても、該関連性は有意な意味を有する。それ故、比較的一般的な変異体が全リスクに対して有意に寄与し（集団寄与リスク（Population Attributable Risk ）が高い）、マーカーの統合リスクに基づいて、疾患を発生する有意な統合リスクを有する個体の群を規定するために、マーカーの組み合わせを使用し得る。

【０１１９】

それ故、本発明の一つの態様において、複数の変異体（遺伝子マーカー、バイオマーカー及び／又はハプロタイプ）が全リスク評価のために使用される。これらの変異体は、一つの態様において、本明細書に開示した変異体から選択される。他の態様には、前立腺癌への感受性を診断するために有用であることが知られている他の変異体と組み合わされた本発明の変異体の使用が含まれる。こうした態様において、複数のマーカー及び／又はハプロタイプの遺伝子型状態が個体において決定され、個体の状態を、関連変異体の集団頻度、又は年齢が一致した及び性が一致した対象のような臨床的に健康な対象における変異体の頻度と比較する。統合又は結合リスク（joint risk）分析のような当該技術分野で公知である方法を、多座位での遺伝子型状態に基づいて、与えられた全リスクを決定するために引き続いて使用することができる。こうした分析に基づいたリスクの評価は、本明細書に記載した本発明の方法及びキットで引き続いて使用することができる。

【０１２０】

上記のように、ヒトゲノムのハプロタイプブロック構造は、疾患又は形質と本来関連する変異体と連鎖不平衡にある多数の変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ）が、該疾患又は形質との関連を評価するための代替マーカーとして使用することができる効果を有する。こうした代替マーカーの数は、領域中の歴史的組換え率、領域中の突然変異頻度（即ち、領域中の多型部位又はマーカーの数）、及び領域中のＬＤの程度（ＬＤブロックのサイズ）のような因子に依存するであろう。これらのマーカーは、本明細書に記載した方法を使用して、又は当業者には公知の他の方法により画定された、問題とするＬＤブロック又はハプロタイプブロックの物理的境界内に通常位置する。しかしながら、時にはマーカー及びハプロタイプ関連性は、画定されたハプロタイプブロックの物理的境界を超えて拡大していることが観察される。こうしたマーカー及び／又はハプロタイプは、これらのケースにおいて、画定されたハプロタイプブロック内に物理的に属する該マーカー及び／又はハプロタイプの代替マーカー及び／又はハプロタイプとしても使用することができる。その結果、本明細書に記載したマーカー及びハプロタイプとＬＤにある（典型的には、０．３より大きなr^2を含む、０．４より大きなr^2も含んだ０．２より大きなr^2のような、０．１より大きなr^2により特徴付けられる）マーカー及びハプロタイプは、たとえそれらが画定されたハプロタイプブロックの境界を超えて位置してしても、本発明の範囲内である。

【０１２１】

本明細書に記載したＳＮＰマーカーについては、患者で発現していることが観察されたアレル（アットリスクアレル）と逆のアレルは、前立腺癌において減少した頻度で観察された。ＬＤにある及び／又はこうしたマーカーを含んでなるこれらのマーカー及びハプロタイプは、それ故前立腺癌に対して保護的であり、即ち、それらは前立腺癌を発生するこ

れらのマーカー及び／又はハプロタイプを運んでいる個体の減少したリスク又は感受性を与える。

【０１２２】

ある種のハプロタイプを含んだ本発明のある種の変異体は、いくつかのケースにおいて、種々の遺伝子マーカー（例えば、ＳＮＰ及びマイクロサテライト）の組み合わせを含んでなる。ハプロタイプを検出することは、多型部位の配列を検出するために当該技術分野で公知である及び／又は本明細書に記載された方法により達成し得る。さらに、ある種のハプロタイプ又はマーカーの組と疾患表現型間の相関は、標準技術を使用して検証し得る。相関についての単純な試験の代表的例は、２ｘ２表でのフィッシャーの直接確率検定であろう。

【０１２３】

具体的態様において、前立腺癌と関連することが観察されたアレル又はハプロタイプマーカー（例えば、表７～１１にリストしたマーカーアレル、例えば、表１～６にリストしたマーカーアレル）は、健常な個体（対照）におけるその存在の頻度と比較し、前立腺癌のリスクがある個体（患者）においてより高頻度で存在するアレル又はハプロタイプマーカーであり、該アレル又はハプロタイプマーカーの存在は前立腺癌又は前立腺癌に対する感受性を示す。他の態様において、前立腺癌と関連することが観察された一つ又はそれ以上のマーカー（例えば、表７～１１にリストしたマーカーアレル）と連鎖不平衡にあるアットリスクマーカーは、健常な個体（対照）におけるそれらの存在の頻度と比較して、前立腺癌のリスクがある個体（患者）により高頻度で存在するタグ付けマーカーであり、該タグ付けマーカーの存在は前立腺癌に対する感受性を示す。さらなる態様において、前立腺癌と関連することが観察された一つ又はそれ以上のマーカー（例えば、表７～１１にリストしたマーカーアレル）と連鎖不平衡にあるアットリスクマーカーアレル（即ち、増加した感受性を与える）は、健常な個体（対照）におけるそれらの存在の頻度と比較して、前立腺癌のリスクがある個体（患者）により高頻度で存在する一つ又はそれ以上のアレルを含んでなるマーカーであり、該マーカーの存在は前立腺癌に対する感受性を示す。

【０１２４】

調査対象集団

一般的な意味において、本発明の方法及びキットは、いずれの起源（即ち、いずれの個体）からのゲノムＤＮＡ含有サンプルにも利用し得る。好ましい態様において、該個体はヒト個体である。該個体は、大人、子供、又は胎児であり得る。核酸源は、核酸物質を含んでなる任意のサンプルであることができ、生体サンプル又はそれらから誘導される核酸物質を含んでなるサンプルが含まれる。本発明は、標的集団のメンバーである個体中のマーカー及び／又はハプロタイプを評価するためにも提供される。こうした標的集団は、一つの態様において、他の遺伝因子、バイオマーカー、生物物理的パラメーター（例えば、体重、ＢＭＤ、血圧）又は一般健康及び／又はライフスタイルパラメーター（例えば、癌、例えば、前立腺癌又は関連疾患の病歴、前立腺癌の診断歴、前立腺癌の家族歴）に基づいて前立腺癌を発生するリスクを有する個体の集団又は群である。

【０１２５】

本発明は、４０歳以上、４５歳以上、又は５０歳、５５歳、６０歳、６５歳、７０歳、７５歳、８０歳又は８５歳以上のような特異的年齢副群からの個体を含む態様を提供する。本発明の他の態様は、８０歳未満、７５歳未満、又は７０歳、６５歳、６０歳、５５歳、５０歳、４５歳、４０歳、３５歳、又は３０歳未満のような、８５歳未満の年齢の個体のような他の年齢群に関する。他の態様は、いずれかの上記の年齢範囲に疾患の発症年齢を有する個体に関する。一つのこうした態様において、本発明は６５歳未満で前立腺癌を発症した個体に関する。別のこうした態様において、本発明は６０歳未満で前立腺癌を発症した個体に関する。４５歳より上で６０歳未満での発症年齢のような年齢範囲がある種の態様で関連することができることも企図される。しかしながら、上にリストした年齢値によりひとくくりにされたすべての年齢範囲を含む、他の年齢範囲も企図される。本発明はさらに両方の性（男性又は女性）の個体に関する。

【０１２６】
アイスランド人集団は、北ヨーロッパ祖先のコーカサス人集団である。アイスランド人集団における遺伝子連鎖及び関連性の結果を報告している多数の研究が、ここ数年公開されてきた。これらの研究の多くは、他の集団において、特定の疾患に関連しているとして元々アイスランド人集団で同定された変異体の再現を示した（Stacey, S. N., et al., Nat Genet. May 27 2007 (Epub ahead of print; Helgadottir, A., et al., Science 316:1491-93 (2007); Steinthorsdottir, V., et al., Nat Genet. 39:770-75 (2007); Gudmundsson, J., et al., Nat Genet. 39:631-37 (2007); Amundadottir, L.T., et al., Nat Genet. 38:652-58 (2006); Grant, S.F., et al., Nat Genet. 38:320-23 (2006)）。それ故、アイスランド人集団における遺伝的発見は、アフリカ及びアジアからの集団を含む他の集団においても一般に再現されてきた。

【０１２７】
前立腺癌に関連していることが見いだされた本発明のマーカーは、本明細書の実施例に示された再現性データ（表１、４ａ及び４ｂ）により例示されるように、他のヒト集団においても同様の関連を示すと信じられる。個々のヒト集団を含んでなる特定の態様もそれ故企図され、本発明の範囲内である。こうした態様は、限定されるわけではないが、コーカサス人、ヨーロッパ人集団、アメリカ人集団、ユーラシア人集団、アジア人集団、中央／南アジア人集団、東アジア人集団、中東人集団、アフリカ人集団、ラテンアメリカ人系集団及びオセアニア人集団を含む、一つ又はそれ以上のヒト集団であるヒト対象に関する。ヨーロッパ人集団には、限定されるわけではないが、スウェーデン人、ノルウェー人、フィンランド人、ロシア人、デンマーク人、アイスランド人、アイルランド人、ケルト人、イギリス人、スコットランド人、オランダ人、ベルギー人、フランス人、ドイツ人、スペイン人、ポルトガル人、イタリア人、ポーランド人、ブルガリア人、スラブ人、セルビア人、ボスニア人、チェチェン人、ギリシア人及びトルコ人集団が含まれる。他の態様において、本発明はさらに、バンツー、マンデンカ、ヨルバ、サン、ムブティピグミー、オルカディアン、エディゲル、ロシア、サルジニア、トスカナ、ムザブ、ベドウィン、ドルーズ、パレスティナ、バローチ、ブラフイ、マクラーニー、シンド、パターン、ブルーショー、ハザラ、ウィグル、カラーシュ、ハン、ダイ、ダフール、ホジェン、ラフ、ミャオ、オロチョン、シ、エ、トゥチャ、トウ、シボ、イー、モンゴル、ナシ、カンボジア、ジャパニーズ、ヤクート、メラネシア、パプア、カリティアナ、スルイ、コロンビア、マヤ及びピマを含む特異的ヒト集団においても実施し得る。

【０１２８】
一つの好ましい態様において、本発明は、アフリカ系家系又は血統の人々を含んでなる集団のようなブラックアフリカ人祖先を含む集団に関する。ブラックアフリカ人祖先は自己申告により、ブラック人種のメンバーである又はネグロ人種のメンバーである、アフリカンアメリカ人、アフロアメリカ人、ブラックアメリカ人として決定することができる。例えば、アフリカンアメリカ人又はブラックアメリカ人は北アメリカに住み、そしてアフリカのブラック人種群のいずれかに起源を有する人々である。別の例において、ブラックアフリカ人祖先の自己申告をした人々は、少なくとも一人のブラックアフリカ人祖先の親又は少なくとも一人のブラックアフリカ人祖先の祖父母を有している。別の態様において、本発明はコーカサス人起源の個体に関する。

【０１２９】
個々の対象における人種的寄与も遺伝子分析により決定することができる。祖先の遺伝子分析は、Smith et al.（Am J Hum Genet 74, 1001 -13 (2004)）により示されているような非連鎖マイクロサテライトマーカーを使用して実施することができる。

【０１３０】
ある態様において、本発明は上記の特異的集団で同定されたマーカー及び／又はハプロタイプに関する。当業者は、連鎖不平衡（ＬＤ）の尺度は、異なった集団に適応された場合に異なった結果を与えることを認識するであろう。このことは、異なったヒト集団の異なった集団歴史、ならびに特異的ゲノム領域中のＬＤの相違を導くことができる異なった

選択圧による。ある種のマーカー（例えば、ＳＮＰマーカー）は、一つの集団では多型であるが、別の集団ではそうではないことも、当業者には公知である。しかしながら、当業者はいずれの所与のヒト集団においても本発明を実施するため、利用可能な及び本明細書で考えられた方法を適用するであろう。このことは、特異的集団内で最も強い関連性を与えるマーカーを同定するための、本発明のＬＤ領域中の多型マーカーの評価が含まれる。それ故、本発明のアットリスク変異体は、多様なヒト集団において異なったハプロタイプバックグラウンド上に、及び異なった頻度で存在することができる。しかしながら、当該技術分野で公知である方法及び本発明のマーカーを利用し、本発明はいずれの所与のヒト集団においても実行し得る。

【０１３１】

遺伝子検査の有用性

当業者は、本明細書に記載した変異体は一般に、それ自身では前立腺癌を演繹的に発症するであろう個体の絶対的同定を提供しないことを認識及び理解するであろう。しかしながら、本明細書に記載した変異体は、本発明のアットリスク又は保護的変異体を運んでいる個体が最終的に前立腺癌を発症するであろう、増加した又は減少した可能性を示す。しかしながら、この情報は例えば、初期段階で治療を応用することが可能なように、早期段階で予防的測定を開始するため、定期的な身体的及び／又は精神的試験を実施して症状の進行及び／又は出現をモニターするため、又は早期症状を同定するため定期的な間隔での試験を計画するために使用し得るので、以下により詳細に概説するように、それ自身非常に有益である。

【０１３２】

癌を発生するリスクを与える遺伝子変異体についての知識は、疾患を発生する増加したリスクを有する個体（即ち、アットリスク変異体のキャリア）及び疾患を発生する減少したリスクを有する個体（即ち、保護的変異体のキャリア、又はアットリスク変異体の非キャリア）間を区別するための遺伝子試験を適用する機会を与える。上記の群の両方に属する個体についての遺伝子試験の中核的意義は、早期段階で疾患を診断することができる可能性であり、最も適切な治療を適用することが可能であるように疾患の予後／進行性について、臨床医に情報を提供することである。例えば、前立腺癌（進行性又は高グリーソングレード前立腺癌、より進行性の遅い又は低グリーソングレード前立腺癌を含んで）についての遺伝子試験の適用は、早期段階での療法的尺度の適用を導くことができる、早期段階での疾患の検出の機会を提供することができ、そしてそれ故、癌により受ける症状の有害な効果及び深刻な健康状態を最小にし得る。癌の遺伝子試験のいくつかの利点には次のものが含まれる：

１．早期検出を助けるため

前立腺癌についての遺伝子試験の適用は、もし局所的に発見されたら、より高い治癒率を導き、腫瘍の局所及び遠位伝搬を最小化することにより生存率を増加させる、早期段階での疾患の検出の機会を提供し得る。

【０１３３】

前立腺癌については、遺伝子試験は、すでに一般的に適用されている前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）試験及び直腸診（ＤＲＥ）の感度及び特異性を増加させる可能性が高いであろう。このことは、偽陽性（それ故、針バイオプシーのような不必要な過程を最小にする）及び偽陰性（それ故、潜在性疾患の検出を増加させ、ＰＣＡによる罹患率及び死亡率を最小化する）の率を低下させることを導く。

２．進行性を決定するため

遺伝子試験は、前診断予後指標についての情報を提供することができ、スクリーニング戦略の修正を導くことが可能な、進行性腫瘍タイプについて高リスク又は低リスクの個体の同定を可能にする。例えば、進行性前立腺癌の発生について高リスクアレルのキャリアであると決定された個体は、より頻繁なＰＳＡ試験、検査を受けるであろうし、異常ＰＳＡ値の存在での針バイオプシーに対してより低い閾値を有する。

【０１３４】

さらに、進行性腫瘍タイプについて高リスク又は低リスクアレルのキャリアである個体を同定することは、治療戦略の修正を導くであろう。例えば、もし、前立腺癌の進行性形態を発生させる増加したリスクを与えるアレルのキャリアである個体で前立腺癌が診断されたら、臨床医は攻撃性が低い治療戦略の代わりに、前立腺切除術のようなより攻撃的な治療戦略を勧めるであろう。

【０１３５】

当該技術分野で既知であるように、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）は、癌細胞を含む前立腺の上皮細胞により分泌されるタンパク質である。血中の上昇したレベルは、良性にせよ又は悪性にせよ、前立腺の異常状態を示している。ＰＳＡは前立腺中の潜在的問題を検出するため、及び前立腺癌療法の進行を追跡するために使用される。４ｎｇ／ｍｌ以上のＰＳＡレベルは前立腺癌の存在を示す（当該技術分野で公知であるように及び本明細書に記載したように、本試験は非常に特異的でも高感度でもないが）。

【０１３６】

一つの態様において、本発明の方法はＰＳＡアッセイと併用して（先だって、同時に又は後で）実施される。特定の態様において、対象が４ｎｇ／ｍｌより高いレベルを有していることと組み合わされた、マーカー又はハプロタイプの存在は、より進行性の前立腺癌及び／又はより悪い予後を示す。本明細書に記載したごとく、特定のマーカー及び／ハプロタイプは高いグリーソン（即ち、より進行性）前立腺癌と関連している。別の態様において、正常ＰＳＡレベル（例えば、４ｎｇ／ｍｌ未満）を有する患者におけるマーカー又はハプロタイプの存在は、高いグリーソン（即ち、より進行性）前立腺癌及び／又はより悪い予後を示す。「より悪い予後」又は「悪い予後」は、癌が前立腺の境界を超えて増殖し、転移し、療法を逃れ及び／又は宿主を殺すことが起こりそうな時に生じる。

【０１３７】

一つの態様において、マーカー又はハプロタイプの存在は、腫瘍又はその前駆体中の体細胞再構成（例えば、一つまたはそれより多くの増幅、転座、挿入及び／又は欠失）の素因を示す。体細胞再構成それ自身、続いて前立腺癌のより進行性形態（例えば、より高いグリーソンスコア又はより高い診断段階を反映したより高い組織学的グレード）、前立腺癌の増加した進行（例えば、より高い段階へ）、より悪い結果（例えば、罹患率、合併症又は死に関して）を導くことができる。当該技術分野で公知であるように、グリーソングレードは、正常腺構築物（サイズ、形状及び腺の分化）の損失の程度について前立腺癌を分類するために広く使用されている方法である。１～５のグレードが、試験された組織サンプル中に存在する二つの最も主な組織パターンの各々に連続的に帰属され、一緒に足し合わされて合計又は合併グリーソングレード（スケール２～１０）を生じる。高い数字は弱い分化を示し、それ故より進行性の癌を示す。

【０１３８】

進行性前立腺癌は、前立腺を超えて増殖し、転移し、そして最終的には患者を殺す癌である。本明細書に記載したごとく、攻撃性の一つの代用尺度は高い合併グリーソングレードである。２～１０のスケール上のグレードが高いほど、患者は進行性疾患を有しているであろう。

【０１３９】

本明細書に使用したごとく、及び別に注意しない限り、用語「段階（stage）」は癌（例えば、前立腺癌）のサイズ及び物理的範囲を定義するために使用される。多様な癌を段階分けする一つの方法は、ＴＮＭ法であり、ＴＮＭ頭字語において、Ｔは腫瘍サイズ及び侵襲度（例えば、前立腺中の原発性腫瘍）を表し；Ｎは節関与（例えば、リンパ節に広がった前立腺癌）に関係し；及びＭは転移（遠い部位への伝搬）の存在又は不存在を示す。

【０１４０】

方法

前立腺癌のリスク評価のための方法がここに記載されており、そしてそれらは本発明に包含されている。本発明は、前立腺癌の療法剤に対する応答の可能性について個体を評価する方法、前立腺癌の療法剤の有効性を予測するための方法、核酸、ポリペプチド及び抗

体及びコンピューター実行機能も包含する。前立腺癌に対する感受性を検出するため、対象からのサンプルを評価するためのキットも本発明に包含される。

【０１４１】

診断及びスクリーニングアッセイ

ある態様において、本発明は、前立腺癌対象又は前立腺癌に感受性である対象により高頻度で出現する遺伝子マーカーでの特定のアレルを検出することにより、前立腺癌又は前立腺癌への感受性を診断する又は診断を助ける方法に関する。特定の態様において、本発明は、少なくとも一つの多型マーカー（例えば、本明細書に記載したマーカー）の少なくとも一つのアレルを検出することによる、前立腺癌に対する感受性を診断する方法である。本発明は、特定のマーカー又はハプロタイプの特定のアレル検出が前立腺癌に対する感受性を示す方法を記載する。こうした予後又は予測的アッセイは、前立腺癌の症状の発病に先立って、対象の予防的治療を決定するために使用し得る。本発明は、いくつかの態様において、診断、例えば、医学専門家により実施される診断の臨床応用の方法に関する。他の態様において、本発明は素人により実施される感受性の診断又は決定に関する。Molecular Inversion Probe アレイ技術（例えば、Affymetrix GeneChip）及び BeadArray Technologies（例えば、Illumina GoldenGate and lnfinium アッセイ）のようなＳＮＰマーカーの高スループット遺伝子型同定を含む遺伝子型決定における最近の技術進歩は、比較的少ないコストで、百万までのＳＮＰが同時に評価された自身の遺伝子型を個人が有することを可能にした。得られた遺伝子型情報（個人が利用できるようにされた）は、種々のＳＮＰに関連する疾患又は形質（例えば、前立腺癌）リスクについての公開文献からの情報と比較できる。本明細書に記載した疾患関連アレルの診断応用は、彼／彼女の遺伝子型データの分析を介して個人により、又は臨床試験の結果に基づいて医療従事者により実施することが可能である。言い換えれば、遺伝的リスクに基づいた感受性の評価は、彼の／彼女の遺伝子型についての情報及び種々のリスク因子についての論文に基づいて、医療従事者、遺伝子カウンセラー又は素人により行い得る。本文脈において、用語「診断する」及び「感受性を診断する」とは、上記の方法を含むいずれかの利用可能な診断法を指すことを意味する。

【０１４２】

加えて、ある他の態様において、本発明は、前立腺癌と診断されていない個体又は母集団中よりも、前立腺癌において低い頻度で出現する特定の遺伝子マーカーアレル又はハプロタイプを検出することによる、前立腺癌への減少した感受性を診断する、又は診断を助ける方法に関する。

【０１４３】

本明細書に記載した及び例示したごとく、特定のマーカーアレル又はハプロタイプ（例えば、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣ０Ｘａ内に位置するマーカー、表１２～１６にリストしたマーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー、例えば、表７～１１にリストしたマーカー）は前立腺癌（例えば、進行性前立腺癌）が関連している。一つの態様において、該マーカーアレル又はハプロタイプは、前立腺癌への有意なリスク又は感受性を与えるものである。別の態様において、本発明は、ヒト個体における前立腺癌に対する感受性を診断する方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣ０Ｘａ内に位置する多型マーカー、表７～１１にリストした多型マーカー、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー、及び／又は表１１～１５にリストしたマーカーから成る群より選択される。別の態様において、本発明は、少なくとも一つのマーカーアレル又はハプロタイプ、例えば、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣ０Ｘａ内に位置する多型マーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーについてのスクリーニングにより、ヒト個体における前立腺癌に対する感受性を診断する方法に関する。別の態

様において、該マーカーアレル又はハプロタイプは、健常対象（対照、集団対照のような）における存在の頻度と比較して、前立腺癌を有している又は前立腺癌に罹りやすい対象（患者）においてより高頻度に存在する。別の態様において、本発明はヒト個体における前立腺癌に対する感受性を決定する方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、マーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択される。ある態様において、該少なくとも一つのマーカーアレル又はハプロタイプの関連の有意性は、ｐ値＜０．０５により特徴付けられる。他の態様において、該関連の有意性は、＜０．０１、＜０．００１、＜０．０００１、＜０．００００１、＜０．０００００１、＜０．００００００１、＜０．０００００００１又は＜０．００００００００１のような、より小さなｐ値により特徴付けられる。

【０１４４】

これらの態様において、該少なくとも一つのマーカーアレル又はハプロタイプの存在は、２型糖尿病への感受性を示す。これらの診断法は、前立腺癌に関連している少なくとも一つのマーカーアレル又はハプロタイプの存在又は不存在を検出することを含む。本明細書に記載したハプロタイプは、多様な遺伝子マーカー（例えば、ＳＮＰ、マイクロサテライト）でのアレルの組み合わせを含む。特定のハプロタイプを作り上げる特定の遺伝子マーカーアレルの検出は、本明細書に記載した及び／又は当該技術分野で既知の多様な方法により実行し得る。例えば、遺伝子マーカーは、核酸レベルで（例えば、直接ヌクレオチドシークエンシング又は当業者には公知の他の手段により）又は、もし遺伝子マーカーが、前立腺癌関連核酸によりコードされたタンパク質のコード配列に影響するならばアミノ酸レベルで（例えば、タンパク質シークエンシングにより、又はこうしたタンパク質を認識する抗体を使用するイムノアッセイにより）検出し得る。本発明のマーカーアレル又はハプロタイプは、前立腺癌に関連するゲノムＤＮＡ配列の断片に相当する。こうした断片は、問題とする多型マーカー又はハプロタイプのＤＮＡ配列を包含するが、該マーカー又はハプロタイプと強いＬＤ（連鎖不平衡）にある（例えば、０．２より大きなr^2及び／又は｜Ｄ’｜＞０．８により決定された）ＤＮＡセグメントも含むことができる。

【０１４５】

一つの態様において、前立腺癌に対する感受性の診断は、サザン分析、ノーザン分析及び／又はインサイツハイブリダイゼーションのようなハイブリダイゼーション法(Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. et al, eds., John Wiley & Sons 、すべての補足を含んで、を参照されたい）を使用して達成し得る。ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ又はｃＤＮＡの試験対象又は個体からの生物学的サンプル（「試験サンプル」）は前立腺癌を有すると疑われた、かかりやすい、又は素因がある対象（「試験対象」）から得られた。対象は成人、小児又は胎児であり得る。該試験サンプルは、血液サンプル、羊水のサンプル、脳脊髄液のサンプル、又は皮膚、筋肉、頬側又は結膜粘膜、胎盤、胃腸管又は他の器官からの組織サンプルのような、ゲノムＤＮＡを含有するいずれかの起源からであり得る。胎児細胞又は組織からのＤＮＡの試験サンプルは、羊水穿刺又は絨毛膜絨毛サンプリングによるような適切な方法により得ることが可能である。次ぎにＤＮＡ、ＲＮＡ又はｃＤＮＡサンプルを試験する。特異的マーカーアレルの存在は、該特定のアレルに特異的である核酸プローブの配列特異的ハイブリダイゼーションにより示し得る。特異的マーカーアレル又は特異的ハプロタイプを超える存在は、それぞれが特定のアレルに特異的である、いくつかの配列特異的核酸プローブを使用することにより示し得る。一つの態様におい

て、ハプロタイプは、特定のハプロタイプに特異的である（即ち、該ハプロタイプに特徴的な特異的マーカーアレルを含んでなるＤＮＡ鎖に特異的にハイブリダイズする）単一核酸プローブにより示し得る。配列特異的プローブは、ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ又はｃＤＮＡへハイブリダイズするように方向付け得る。本明細書で使用される「核酸プローブ」は、相補的配列にハイブリダイズするＤＮＡプローブ又はＲＮＡプローブであり得る。当業者は、特定のアレルが試験サンプルからのゲノムＤＮＡ中に存在する場合にのみ配列特異的ハイブリダイゼーションが起こるように、こうしたプローブをどのように設計するのかを承知しているであろう。

【０１４６】

前立腺癌に対する感受性を診断するため、前立腺癌関連核酸を含有する試験サンプルと少なくとも一つの核酸プローブを接触させることによりハイブリダイゼーションサンプルを形成させる。ｍＲＮＡ又はゲノムＤＮＡを検出するためのプローブの非制限例は、本明細書に記載したｍＲＮＡ又はゲノムＤＮＡ配列にハイブリダイズすることができる標識核酸プローブである。該核酸プローブは完全長核酸分子、又は例えば、ストリンジェント条件下で適切なｍＲＮＡ又はゲノムＤＮＡに特異的にハイブリダイズするのに十分である、少なくとも１５、３０、５０、１００、２５０又は５００ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドのようなそれらの一部であり得る。例えば、該核酸プローブは、本明細書に記載したＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣ０Ｘａのヌクレオチド配列の全て又は一部、又は本明細書で配列番号１～３６２に示したヌクレオチド配列の全て又は一部を含んでなることが可能であり、随意に本明細書に記載したマーカーの少なくとも一つのアレル、又は本明細書に記載した少なくとも一つのハプロタイプ（例えば、表７～１１にリストしたマーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）を含んでいてもよく、又は該プローブはこうした配列の相補配列であることが可能である。特定の態様において、該核酸プローブは本明細書に記載したＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣ０Ｘａのヌクレオチド配列の一部、又は配列番号１～３６２に示したヌクレオチド配列の全て又は一部であり、随意に本明細書に記載したマーカー（例えば、表７～１１にリストしたマーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）の少なくとも一つのアレル、又は本明細書に記載したハプロタイプ中に含有される少なくとも一つのアレルを含んでいてもよく、又は該プローブはこうした配列の相補配列であることが可能である。本発明の診断アッセイに使用するための他の適したプローブは本明細書に記載されている。ハイブリダイゼーションは当業者には公知の方法により実施し得る（例えば、Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. et al, eds., John Wiley & Sons 、すべての補足を含んで、を参照されたい）一つの態様において、特異的ハイブリダイゼーションのハイブリダイゼーション条件は、高いストリンジェシーである。

【０１４７】

特異的ハイブリダイゼーションは、もし存在するならば、標準法を使用して検出される。もし特異的ハイブリダイゼーションが、該核酸プローブと試験サンプル中の前立腺癌関連核酸との間で起こったら、該サンプルは、該核酸プローブ中に存在するヌクレオチドに相補的であるアレルを含有する。該プロセスは、本発明の他のマーカー、又は本発明のハプロタイプを作り上げるマーカーについても繰り返すことができ、一つまたはそれより多くのマーカーアレルを検出するために複数のプローブを同時に使用し得る。特定のハプロタイプの一つより多くのマーカーアレルを含有する単一プローブ（例えば、特定のハプロタイプを作り上げる２、３、４、５又はすべてのマーカーに相補的なアレルを含有するプローブ）を設計することが可能である。該サンプル中のハプロタイプ特定のマーカーの検出は、サンプルの起源が特定のハプロタイプ（例えば、一つのハプロタイプ）を有し、それ故、前立腺癌に対して感受性であることを示す。

【０１４８】

一つの好ましい態様において、一つの方法は、Kutyavin et al.,(Nucleic Acids Res.

34:e128 (2006)）により記載されているように、蛍光部分を３’末端に、及びクエンチャーを５’末端に、及びエンハンサーオリゴヌクレオチドを含んでなるオリゴヌクレオチドプローブの検出を利用する。該蛍光成分はGig Harbor Green又はYakima Yellow 又は他の適した蛍光成分であり得る。該検出プローブは、検出されるべきＳＮＰ多型を含む短い核酸配列へハイブリダイズするように設計されている。好ましくは、該ＳＮＰは末端残基から検出プローブの３’末端から６残基の間のいずれかにある。該エンハンサーは、検出プローブに関して３’のＤＮＡ鋳型へハイブリダイズする短いオリゴヌクレオチドプローブである。該プローブは、検出プローブ及びエンハンサーヌクレオチドプローブの両方が鋳型に結合された場合、両者間に単一ヌクレオチドギャップが存在するように設計されている。該ギャップは、エンドヌクレアーゼＩＶのようなエンドヌクレアーゼにより認識される合成塩基脱落部位を創造する。該酵素は、完全に相補的な検出プローブの染料を切断するが、ミスマッチを含有する検出プローブを切断できない。それ故、放出された蛍光部分の蛍光を測定することにより、検出プローブの核酸配列により規定された特定のアレルの存在の評価を実施し得る。

【０１４９】

該検出プローブはどのようなサイズでもよいが、好ましくは、該プローブは比較的短い。一つの態様において、該プローブは５～１００ヌクレオチド長である。別の態様において、該プローブは１０～５０ヌクレオチド長である。別の態様において、該プローブは１２～３０ヌクレオチド長である。該プローブの他の長さも可能であり、当業者の範囲内である。

【０１５０】

好ましい態様において、ＳＮＰ多型を含有する該ＤＮＡ鋳型は、検出に先立ってポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により増幅される。こうした態様において、該増幅されたＤＮＡは、該検出プローブ及び該エンハンサープローブのための鋳型として働く。

【０１５１】

該検出プローブ、該エンハンサープローブ及び／又はＰＣＲによる鋳型の増幅に使用されたプライマーのある種の態様は、修飾Ａ及び修飾Ｇを含む修飾塩基の使用を含む。修飾塩基の使用は、鋳型ＤＮＡに対するヌクレオチド分子（プローブ及び／又はプライマー）の融点を調節するために、例えば、低パーセンテージのＧ又はＣを含有する領域の融点を上昇させるために（その相補的Ｔと三つの水素結合を形成する能力を有する修飾Ａを使用し得る）、又は高パーセンテージのＧ又はＣを含有する領域の融点を低下させるために（例えば、二本鎖ＤＮＡ分子中で、その相補的Ｃと二つの水素結合しか形成しない修飾Ｇ塩基を使用することにより）、有用であり得る。好ましい態様において、修飾塩基は、検出ヌクレオチドプローブの設計に使用される。当業者には既知のいずれの修飾塩基もこれらの方法において選択することができ、適した塩基の選択は、本明細書の教示に基づくと当業者の範囲内であり、及び当業者には公知のように既知の塩基が商業的供給源から入手可能である。

【０１５２】

別のハイブリダイゼーション法において、ノーザン分析 (Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel、F. et al., eds., John Wiley & Sons 、上記文献、を参照されたい）を、前立腺癌に関連する多型の存在を同定するために使用する。ノーザン分析のためには、適切な手段により対象からＲＮＡの試験サンプルを得る。本明細書に記載したごとく、対象からのＲＮＡへの核酸プローブの特異的ハイブリダイゼーションは、プローブに相補的な特定のアレルを示す。核酸プローブの使用の代表的な例は、例えば、米国特許番号5,288,611及び4,851,330を参照されたい。

【０１５３】

さらに、又はもしくは、ペプチド核酸（ＰＮＡ）プローブを、本明細書に記載したハイブリダイゼーション法の核酸プローブに加えて、又は代わりに使用し得る。ＰＮＡは、Ｎ－（２－アミノエチル）グリシンユニットのような、ペプチド様無機主鎖を有し、メチレンカルボニルリンカーを介して該グリシン窒素に有機塩基（Ａ、Ｇ、Ｃ、Ｔ又はＵ）が結

合されているＤＮＡ模倣物である(例えば、Nielsen, P., et al, Bioconjug. Chem. 5:3-7(1994) を参照されたい)。ＰＮＡプローブは、前立腺癌に関連する一つまたはそれより多くのマーカーアレル又はハプロタイプを含有すると疑われるサンプル中の分子に特異的にハイブリダイズするように設計し得る。ＰＮＡプローブのハイブリダイゼーションは、前立腺癌又は前立腺癌に対する感受性を診断するものである。

【０１５４】

本発明の一つの態様において、対象から得られたゲノムＤＮＡを含有する試験サンプルが集められ、本発明の一つまたはそれより多くのマーカー又はハプロタイプを含んでなる断片を増幅するためポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）が使用される。本明細書に記載したように、前立腺癌に関連する特定のアレル又はハプロタイプマーカーの同定は種々の方法（例えば、配列分析、制限消化による分析、特異的ハイブリダイゼーション、一本鎖コンホメーション多型アッセイ（ＳＳＣＰ）、電気泳動分析など）により達成し得る。別の態様において、診断は定量的ＰＣＲ（動力学的熱サイクリング）を使用する発現分析により達成される。この技術は、例えば、TaqMan（登録商標）(Applied Biosystems、 Foster City、 CA) のような商業的に入手可能な技術を利用し、多型及びハプロタイプの同定を可能にする。該技術は、前立腺癌関連核酸によりコードされているポリペプチド又はスプライシング変異体（単数又は複数）の発現又は組成の発現における変化の存在を評価し得る。さらに、該変異体（単数又は複数）の発現を物理的に又は機能的に異なったものとして定量し得る。

【０１５５】

本発明の別の方法において、もしアレルが基準配列と比べて制限部位の創造又は除去を生じていたら、制限消化による分析を、特定のアレルを検出するために使用し得る。例えば、Current Protocols in Molecular Biology、上記文献、に記載されている、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）分析を実行することが可能である。関連ＤＮＡ断片の消化パターンは、サンプル中の特定のアレルの存在又は不存在を示す。

【０１５６】

前立腺癌に関連する多型部位の特定のアレルを検出するため（例えば、表７～１１の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）、配列分析も使用することができる。それ故、一つの態様において、特定のマーカーアレル又はハプロタイプの存在又は不存在の決定は配列分析を含んでなる。例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡの試験サンプルは試験対象から得ることができる。ＰＣＲ又は他の適切な方法を前立腺癌関連核酸の一部を増幅するために使用することができ、そして特異的アレルの存在は、サンプル中のゲノムＤＮＡの多型部位（又は、もしくはハプロタイプ中の多くの多型部位）を配列決定することにより直接的に検出し得る。

【０１５７】

別の態様において、対象からの標的核酸配列セグメントに相補的であるオリゴヌクレオチドプローブのアレイを、前立腺癌関連核酸中の多型を同定するために使用し得る（例えば、表７～１１の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）。例えば、オリゴヌクレオチドアレイを使用し得る。オリゴヌクレオチドアレイは典型的には、異なった既知の位置で基質の表面に結合する複数の異なったオリゴヌクレオチドプローブを含んでなる。「Genechips（商標）」とも記述されているこれらのオリゴヌクレオチドアレイは、当該技術分野で一般的に記載されている（例えば、米国特許番号5,143,854、ＰＣＴ特許出願番号WO90/15070及び92/10092を参照されたい）。これらのアレイは一般的には、機械的合成法又は光リソグラフ法及び固相オリゴヌクレオチド合成を取り込んだ光指向（light directed）合成法を使用して製造される（Fodor,S. et al., Science,251:767-773 (1991)；Pirrung et al., 米国特許番号5,143,854（公開ＰＣＴ出願番号WO90/15070も参照されたい);及びFodor. S. et al., 公開ＰＣＴ出願番号WO92/10092及び米国特許番号5,424,186 、これらの各々の全教示が本明細書において援用される）。機械的合成法を使用したこれらのアレイの合成のための技術については、例えば、米国特許番号5,384,261 （その全教示が本明細書において援用される）に記載されている。別の

例においては、リニアアレイを利用し得る。多型の検出のためのオリゴヌクレオチドアレイの使用の追加の記述は、例えば、米国特許番号5,858,659 及び5,837,832 （両方の全教示が本明細書において援用される）に見ることができる。

【０１５８】

核酸分析の他の方法が前立腺癌に関連する多型部位での特定のアレルを検出するために使用し得る（例えば、表７～１１の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）。代表的な方法には、例えば、直接マニュアルシークエンシング(Church and Gilbert, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 1991-1995 (1988);Sanger, F.,et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA,74:5463-5467(1977)；Beavis、 et al.,米国特許番号5,288,644)；自動化蛍光シークエンシング；一本鎖コンホメーション多型アッセイ（ＳＳＣＰ）；クランプト変性ゲル電気泳動（ＣＤＧＥ）；変性剤濃度勾配ゲル電気泳動（ＤＧＧＥ）(Sheffield, V., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:232-236 (1989))、移動度シフト分析 (Orita, M., et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 86:2766- 2770 (1989))、制限酵素分析 (Flavell, R., et al, Cell, 15:25-41 (1978); Geever, R., et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78:5081-5085 (1981))；ヘテロ二重鎖分析；化学ミスマッチ切断（ＣＭＣ） (Cotton, R., et al, Proc. Natl Acad. Sci USA, 85:4397-4401 (1985))；ＲＮａｓｅ保護アッセイ (Myers, R., et al, Science, 230:1242-1246 (1985)) ；大腸菌ｍｕｔＳタンパク質のようなヌクレオチドミスマッチを認識するポリペプチドの使用；及びアレル特異的ＰＣＲが含まれる。

【０１５９】

本発明の別の態様において、前立腺癌の診断又は決定又は前立腺癌に対する感受性の診断は、本発明の遺伝子マーカー（単数又は複数）又はハプロタイプ（単数又は複数）がポリペプチドの組成又は発現に変化をもたらすような場合には、前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現及び／又は組成を試験することによって行うことができる。それ故、前立腺癌に対する感受性の診断は、本発明の遺伝子マーカー又はハプロタイプが、ポリペプチドの組成又は発現に変化をもたらすような場合には、これらのポリペプチドの一つ、又は前立腺癌関連核酸によりコードされた別のポリペプチドの発現及び／又は組成を試験することにより行うことができる。前立腺癌への関連を示す本発明のハプロタイプ又はマーカーは、これらの近隣の遺伝子の一つまたはそれより多くへの、それらの効果を介して関与することができる。これらの遺伝子に影響することが可能な機構には、例えば、転写への影響、ＲＮＡスプライシングへの影響、ｍＲＮＡの別のスプライス形の相対量の変化、ＲＮＡ安定性への影響、核から細胞質への輸送に対する影響、及び翻訳の効率及び正確さに対する影響が含まれる。

【０１６０】

それ故、別の態様において、前立腺癌への関連を示している本発明の変異体（マーカー又はハプロタイプ）は、近隣遺伝子の発現に影響する。遺伝子発現に影響している調節要素は、遺伝子のプロモーター領域から遠く離れて、数十から数百キロ塩基離れた所までもさえ位置することができることがよく知られている。本発明の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を評価することにより、こうした近隣遺伝子の発現レベルを評価することが可能である。それ故、一つ又はそれ以上のこうした近隣遺伝子の発現を評価するために、本発明のマーカー又はハプロタイプの検出を使用できることが企図される。一つのこうした態様において、該遺伝子はＴＣＦ２遺伝子である。

【０１６１】

酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタンブロット、免疫沈降及び免疫蛍光を含む多様な方法をこうした検出を行うために使用し得る。対象からの試験サンプルは、前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現の変化及び／又は組成の変化の存在について評価される。前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現における変化は、例えば、定量的ポリペプチド発現（即ち、産生されたポリペプチドの量）であろう。前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの組成における変化は、定量的ポリペプチド発現（突然変異体ポリペプチドの又は異なったスプライシング変異体の

発現）である。一つの態様において、前立腺癌への感受性の診断は、本明細書に記載した前立腺癌関連核酸によりコードされた特定のスプライシング変異体、又はスプライシング変異体の特定のパターンを検出することにより行われる。

【０１６２】

両方のこうした変化（定量的及び定性的）が存在し得る。本明細書で使用されるポリペプチド発現又は組成における「変化」とは、対照サンプル中の前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現又は組成と比較して、試験サンプル中のポリペプチドの発現又は組成の変化を指す。対照サンプルは、試験サンプルに対応するサンプル（例えば、同一タイプの細胞から）であり、及び前立腺癌に罹患していない及び／又は前立腺癌に対する感受性を有していない対象（例えば、本明細書に記載したマーカーアレル又はハプロタイプを有していない対象）からのものである。同様に、対照サンプルと比較して、試験サンプル中の一つ又はそれ以上の異ったスプライシング変異体の存在、又は試験サンプル中の異なったスプライシング変異体の有意に異なった量での存在は、前立腺癌に対する感受性を示し得る。対照サンプルと比較して、試験サンプル中のポリペプチドの発現又は組成における変化は、アレルが対照サンプル中の基準に関連したスプライス部位を変化させている例においては、特異的アレルを示す。前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現又は組成を試験する多様な手段を使用することができ、分光法、比色分析法、電気泳動法、等電点電気泳動及びイムノブロッティングのような免疫アッセイ（例えば、David et al., 米国特許番号4,376,110）が含まれる（例えば、Current Protocols in Molecular Biology, 特に１０章 、上記文献、を参照されたい）。

【０１６３】

例えば、一つの態様において、前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドに結合することが可能である抗体（例えば、検出可能な標識を有する抗体）を使用し得る。抗体はポリクローナルでもモノクローナルでもよい。無傷の抗体、又はそれらの断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ',Ｆ（ａｂ'）$_2$）を使用し得る。プローブ又は抗体に関する用語「標識された」とは、プローブ又は抗体へ検出可能物質をカップリング（即ち、物理的連結）させることによるプローブ又は抗体の直接標識化、ならびに直接的に標識された別の試薬との反応性によるプローブ又は抗体の間接標識を包含することが意図される。間接標識の例には、標識二次抗体（例えば、蛍光標識二次抗体)を使用する一次抗体の検出、及び蛍光性標識ストレプトアビジンで検出できるような、ビオチンによるＤＮＡプローブの末端標識が含まれる。

【０１６４】

この方法の一つの態様において、試験サンプル中の前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドのレベル又は量が、対照サンプル中の前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドのレベル又は量と比較される。対照サンプル中のポリペプチドのレベル又は量よりも高い又は低い試験サンプル中のポリペプチドのレベル又は量（相違が統計的に有意であるような）は、前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現における変化を示し、発現に相違を起こすことの原因となる特定のアレル又はハプロタイプについての診断である。もしくは、試験サンプル中の前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの組成が対照サンプル中の前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドの組成と比較される。別の態様において、該ポリペプチドのレベル及び量の両方を試験サンプル中及び対照サンプル中で評価し得る。

【０１６５】

別の態様において、前立腺癌に対する感受性の診断は、追加のタンパク質に基づいた、ＲＮＡに基づいた、又はＤＮＡに基づいたアッセイと組み合わされた、少なくとも一つの前立腺癌関連マーカーアレル又はハプロタイプ（例えば、表１～１０の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）を検出することにより行われる。本発明の方法は、対象の家族歴及びリスク因子（例えば、環境リスク因子、ライフスタイルリスク因子）の分析と組み合わせても使用し得る。

【０１６６】

キット

診断法に有用なキットは、例えば、ハイブリダイゼーションプローブ、制限酵素（例えば、ＲＦＬＰ分析）、アレル特異的オリゴヌクレオチド、前立腺癌関連核酸によりコードされた変化したポリペプチドに（例えば、本発明の少なくとも一つの多型マーカー及び／又はハプロタイプを含んでなるゲノムセグメントによりコードされたポリペプチドに結合する抗体）、又は前立腺癌関連核酸によりコードされた変化していない（天然の）ポリペプチドに結合する抗体、を含む本明細書に記載したいずれかの方法、本明細書に記載した前立腺癌に関連するマーカーの増幅を含む、前立腺癌関連核酸の増幅のための手段、前立腺癌関連核酸の核酸配列を分析するための手段、前立腺癌関連核酸によりコードされたポリペプチドのアミノ酸配列を分析するための手段、その他、に有用な成分を含んでなる。該キットは、例えば、必要な緩衝液、本発明の核酸（例えば、本明細書に記載した一つ又はそれ以上の多型マーカー）を増幅するための核酸プライマー、及びこうしたプライマー及び必要な酵素（例えば、ＤＮＡポリメラーゼ）を使用して増幅された断片のアレル特異的検出のための試薬を含み得る。加えて、キットは、本本発明の方法と組み合わせて使用されるべきアッセイのための試薬、例えば、他の前立腺癌診断アッセイで使用するための試薬を提供し得る。

【０１６７】

一つの態様において、本発明は対象における前立腺癌又は前立腺癌に対する感受性の検出するため、対象からのサンプルをアッセイするためのキットであり、該キットは、個体のゲノム中の、本発明の少なくとも一つの多型の少なくとも一つのアレルを選択的に検出するために必要な試薬を含んでなる。特定の態様において、該試薬は、少なくとも一つの本発明の多型（例えば、表７～１１の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）を含んでなる個体のゲノムの断片にハイブリダイズする、少なくとも一つの近接するオリゴヌクレオチドを含んでなる。別の態様において、該試薬は、対象から得られたゲノムセグメントの反対鎖にハイブリダイズする少なくとも一つの対のオリゴヌクレオチドを含んでなり、各オリゴヌクレオチドプライマー対は、少なくとも一つの多型を含む個体のゲノムの断片を選択的に増幅するように設計されており、該多型は定義した多型、及びそれらと連鎖不平衡にある多型マーカーから成る群より選択される。さらに別の態様において、該断片は少なくとも２０塩基対のサイズである。こうしたオリゴヌクレオチド又は核酸（例えば、オリゴヌクレオチドプライマー）は、前立腺癌を示す多型（例えば、ＳＮＰ又はマイクロサテライト）に隣接する核酸配列の一部を使用して設計し得る。別の態様において、該キットは、前立腺癌に関連する一つ又はそれ以上の特異的多型マーカー又はハプロタイプを検出が可能な一つ又はそれ以上の標識核酸、及び標識を検出するための試薬を含んでなる。適した標識には、例えば、放射性同位元素、蛍光標識、酵素標識、酵素補因子標識、磁気標識、スピン標識、エピトープラベルが含まれる。

【０１６８】

特定の態様において、本キットの試薬により検出されるべき多型マーカー又はハプロタイプは、本明細書の表７～１５のいずれか一つに示されたマーカーから成る群より選択される一つ又はそれ以上のマーカー、二つ又はそれ以上のマーカー、三つ又はそれ以上のマーカー、四つ又はそれ以上のマーカー、五つ又はそれ以上のマーカーを含んでなる。別の態様において、検出されるべきマーカー又はハプロタイプは、本明細書の表７～１１のいずれかに示された少なくとも一つのマーカーを含んでなる。別の態様において、検出されるべき多型マーカー又はハプロタイプは、マーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４），ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーの少なくとも一つを含んでなる。

【０１６９】
本発明のキットは、一つの態様において、５～１００ヌクレオチド長であり、及びＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ１７ｂ、ＬＤブロックＣ０Ｘａ又はＬＤブロックＣ０４ａの全て又は一部と特異的にハイブリダイズする（ストリンジェント条件下）少なくとも一つのオリゴヌクレオチドプローブを含んでなり、前記少なくとも一つのオリゴヌクレオチドプローブの少なくとも一つは、表７～１１にリストした多型及びそれらと連鎖不均衡にある多型の群より選択される多型を含んでなる。一つの態様において、該キットは、配列番号１～３６２に示した少なくとも一つの多型を含んでなるゲノム断片（４０～５００ヌクレオチド長であるセグメント）を増幅するための少なくとも一つのオリゴヌクレオチド対をさらに含んでなる。別の態様において、該オリゴヌクレオチドプローブは検出可能標識を含んでなる。別の態様において、該キットは、二つのオリゴヌクレオチドプローブを含んでなり、前記プローブの一つは少なくとも一つの検出可能標識及び表７～１１にいずれかにリストした多型を含んでなる。別の態様において、前記プローブの一つは、一つの検出可能標識、クエンチャー及び表７～１１にいずれかにリストした多型を含んでなる。

【０１７０】
別の態様において、本発明は前立腺癌に対する感受性を評価するためのキットに関し、該キットは、表７～１１にいずれかに示した少なくとも一つの多型マーカー及びそれらと連鎖不均衡にある多型マーカーを含んでなるヌクレオチド分子に特異的にハイブリダイズする、１５～２００ヌクレオチド長の少なくとも一つのオリゴヌクレオチドを含んでなる。

【０１７１】
一つの好ましい態様において、本発明のマーカーを検出するためのキットは、検出されるべきＳＮＰ多型を鋳型ＤＮＡのセグメントにハイブリダイズする検出オリゴヌクレオチドプローブ、エンハンサーオリゴヌクレオチドプローブ及びエンドヌクレアーゼを含んでなる。上で説明したように、該検出オリゴヌクレオチドプローブは、蛍光成分又は基を３’末端に、及びクエンチャーをその５’末端に含んでなり、及びKutyavin et al. (Nucleic Acids Res. 34:e128 (2006)) に記載されているエンハンサーオリゴヌクレオチドが用いられている。該蛍光成分はGig Harbor Green又はYakima Yellow 又は他の適した蛍光成分であり得る。該検出プローブは、検出されるべきＳＮＰ多型を含む短い核酸配列へハイブリダイズするように設計されている。好ましくは、該ＳＮＰは末端残基から検出プローブの３’末端から６残基の間のいずれかにある。該エンハンサーは、検出プローブに関して３’のＤＮＡ鋳型へハイブリダイズする短いオリゴヌクレオチドプローブである。該プローブは、検出プローブ及びエンハンサーヌクレオチドプローブの両方が鋳型に結合された場合、両者間に単一ヌクレオチドギャップが存在するように設計されている。該ギャップは、エンドヌクレアーゼＩＶのようなエンドヌクレアーゼにより認識される合成塩基脱落部位を創造する。該酵素は、完全に相補的な検出プローブの染料を切断するが、ミスマッチを含有する検出プローブを切断できない。それ故、放出された蛍光部分の蛍光を測定することにより、検出プローブの核酸配列により規定された特定のアレルの存在の評価を実施し得る。

【０１７２】
検出プローブはどのようなサイズでもよいが、好ましくは、該プローブは比較的短い。一つの態様において、該プローブは５～１００ヌクレオチド長である。別の態様において、該プローブは１０～５０ヌクレオチド長である。別の態様において、該プローブは１２～３０ヌクレオチド長である。該プローブの他の長さも可能であり、当業者の範囲内である。

【０１７３】
好ましい態様において、ＳＮＰ多型を含有する該ＤＮＡ鋳型は、検出に先立ってポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により増幅され、そしてこうした増幅のためのプライマーは、該試薬キットに含まれている。こうした態様において、該増幅されたＤＮＡは、該検出プ

ローブ及び該エンハンサープローブのための鋳型として働く。

【０１７４】

一つの態様において、ＤＮＡ鋳型は本明細書に記載した特異的マーカーの存在についての評価に先だって、Whole Genome Amplification （ＷＧＡ）法により増幅される。ＷＧＡを実施するため、当業者には公知の標準法を利用することができ、それは本発明の範囲内である。一つのこうした態様において、ＷＧＡを実施するための試薬が該試薬キットに含まれている。

【０１７５】

該検出プローブ、該エンハンサープローブ及び／又はＰＣＲによる鋳型の増幅に使用されたプライマーのある種の態様は、修飾Ａ及び修飾Ｇを含んでいる修飾塩基の使用を含む。修飾塩基の使用は、鋳型ＤＮＡに対するヌクレオチド分子（プローブ及び／又はプライマー）の融点を調節するために、例えば、低パーセンテージのＧ又はＣを含有する領域の融点を上昇させるために（その相補的Ｔと三つの水素結合を形成する能力を有する修飾Ａを使用し得る）、又は高パーセンテージのＧ又はＣを含有する領域の融点を低下させるために（例えば、二本鎖ＤＮＡ分子中で、その相補的Ｃと二つの水素結合しか形成しない修飾Ｇ塩基を使用することにより）、有用であり得る。好ましい態様において、修飾塩基は、検出ヌクレオチドプローブの設計に使用される。当業者には既知のいずれの修飾塩基もこれらの方法において選択することができ、適した塩基の選択は、本明細書の教示に基づくと当業者の範囲内であり、及び当業者には公知のように既知の塩基が商業的供給源から入手可能である。

【０１７６】

こうした態様の一つにおいて、該マーカー又はハプロタイプの存在は、前立腺癌に対する感受性（増加した感受性又は減少した感受性）を示す。別の態様において、該マーカー又はハプロタイプの存在は、前立腺癌療法剤への応答を示す。別の態様において、該マーカー又はハプロタイプの存在は、個体における前立腺癌の予後を示す。さらに別の態様において、該マーカー又はハプロタイプの存在は、前立腺癌の治療の進行を示す。こうした治療は、手術による、投薬又は他の手段（例えば、ライフスタイル変更）による介入を含むことができる。

【０１７７】

本発明のさらなる側面において、医薬パック（キット）が提供され、該パックは療法剤、及び本明細書に記載した本発明の一つ又はそれ以上の変異体について診断的に試験されるヒトへの療法剤の投与に関する説明書のセットを含んでなる。該療法剤は、低分子薬剤、抗体、ペプチド、アンチセンス又はＲＮＡｉ分子、又は他の療法的分子であり得る。一つの態様において、本発明の少なくとも一つの変異体のキャリアと同定された個体は、該療法剤の処方された用量を服用するように指示される。一つのこうした態様において、本発明の少なくとも一つの変異体のホモ接合性キャリアと同定された個体は、該療法剤の処方された用量を服用するように指示される。別の態様において、本発明の少なくとも一つの変異体の非キャリアと同定された個体は、該療法剤の処方された用量を服用するように指示される。

【０１７８】

ある態様において、該キットはさらに、キットに含まれている試薬を使用するための説明書のセットを含んでなる。

【０１７９】

療法剤

本発明の変異体（例えば、本発明のマーカー及び／又はハプロタイプ、例えば、表７～１１にリストしたマーカー）は、前立腺癌の新規療法的標的を同定するためにも使用し得る。例えば、前立腺癌に関連する変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ）を含有する、又は連鎖不平衡にある遺伝子（例えば、ＴＣＦ２）、又はそれらの産物、ならびにこれらの変異体遺伝子又はそれらの産物により直接的に又は間接的に調節されている、又は相互作用する遺伝子又はそれらの産物は、前立腺癌を治療する、又は前立腺癌に関連する症

状の発症を予防する又は遅延するための、療法剤の開発の標的であり得る。療法剤は、一つ又はそれ以上の、例えば、小さな非タンパク質及び非核酸分子、タンパク質、ペプチド、タンパク質断片、核酸（ＤＮＡ、ＲＮＡ）、ＰＮＡ（ペプチド核酸）又は標的遺伝子又はそれらの遺伝子産物の機能及び／又はレベルを変調し得るそれらの誘導体又は模倣物を含んでなることができる。

【０１８０】

本発明の核酸及び／又は変異体、又はそれらの相補的配列を含んでなる核酸は、アンチセンス構築物として使用することができ、細胞、組織又は器官中の遺伝子発現を制御する。アンチセンス技術に関連する方法論は当業者には公知であり、Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications, Crooke, ed., Marcel Dekker Inc., New York (2001)、に記述及び概説されている。一般に、アンチセンス分子がｍＲＮＡにハイブリダイズし、タンパク質へのｍＲＮＡの翻訳を阻止するように、アンチセンス核酸分子は、遺伝子により発現されるｍＲＮＡの領域と相補的であるように設計される。切断剤及び阻止剤を含むいくつかのクラスのアンチセンスオリゴヌクレオチドが当業者において公知である。前者は標的ＲＮＡ部位に結合し、標的ＲＮＡを切断する細胞内ヌクレアーゼ（例えば、ＲｎａｓｅＨ又はＲｎａｓｅＬ）を活性化する。阻止剤は標的ＲＮＡに結合し、リボソームの立体障害によりタンパク質翻訳を阻害する。阻止剤の例には、核酸、モルホリノ化合物、ロックト核酸及びメチルホスホン酸が含まれる（Thompson, Drug Discovery Today, 7:912-917 (2002)）。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、直接的に療法剤として有用であり、遺伝子機能を決定する及び検証するためにも（例えば、遺伝子ノックアウト又は遺伝子ノックダウン実験により）有用である。アンチセンス技術はさらに、Lavery et al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 6:561-569 (2003), Stephens et al., Curr. Opin. Mol. Ther. 5:118-122 (2003), Kurreck, Eur. J. Biochem. 270:1628-44 (2003), Dias et al., Mol. Cancer Ter. 1:347-55 (2002), Chen, Methods Mol. Med. 75:621-636 (2003), Wang et al., Curr. Cancer Drug Targets 1:177-96 (2001) 及びBennett, Antisense Nucleic Acid Drug.Dev. 12:215-24 (2002)、に記述されている。

【０１８１】

本明細書に記載した変異体は、特定の変異体に特異的であるアンチセンス試薬の選択及び設計に使用し得る。本明細書に記載した変異体についての情報を使用し、本発明の一つ又は以上の変異体を含有するｍＲＮＡ分子を特異的に標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド又は他のアンチセンス分子を設計し得る。この様式において、一つ又はそれ以上の本発明の変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ）を含有するｍＲＮＡ分子の発現を、阻害又は阻止することができる。一つの態様において、該アンチセンス分子は標的核酸の特定のアレル形（即ち、一つ又は数個の変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ））に特異的に結合するように設計され、それによりこの特異的アレル又はハプロタイプに由来する産物の翻訳を阻害するが、標的核酸分子の特異的多型部位で他の又は代わりの変異体へは結合しない。

【０１８２】

アンチセンス分子は、遺伝子発現を阻害するために、ｍＲＮＡを不活性化するように使用することができるので、該分子は、前立腺癌のような疾患を治療するために使用し得る。方法論は、翻訳されるべきｍＲＮＡの能力を弱める、ｍＲＮＡ中の一つ又はそれ以上の領域に相補的なヌクレオチド配列を含有するリボザイムによる切断を含み得る。こうしたｍＲＮＡ領域には、例えば、タンパク質コード領域、特に触媒活性に対応するタンパク質コード領域、基質及び／又はリガンド結合部位、又はタンパク質の他の機能性領域が含まれる。

【０１８３】

ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）の現象は、Ｃ．エレガンスでのその最初の発見（Fire et al., Nature 391 :806-11 (1998)）以来、ここ十年間活発に研究されてきており、ヒト疾患の治療における使用可能性が活発に追求されている（Kim & Rossi,Nature Rev. Genet. 8:173-204 (2007) に概説されている）。ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）は遺伝子サイレンシングと

も称され、特異的遺伝子をオフにするための二本鎖ＲＮＡ分子（ｄｓＲＮＡ）を使用することに基づいている。細胞内で、細胞性二本鎖ＲＮＡ分子（ｄｓＲＮＡ）は細胞性複合体により小さな干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）にプロセッシングされる。ｓｉＲＮＡは、タンパク質－ＲＮＡ複合体の標的を標的ｍＲＮＡ上の特異的部位へと導く（Thompson, Drug Discovery Today, 7:912-917 (2002)）。ｓｉＲＮＡ分子は典型的には、約２０、２１、２２又は２３ヌクレオチド長である。それ故、本発明の一つの側面は、単離された核酸分子、及びＲＮＡ干渉へのこれらの分子の使用（即ち、小さな干渉ＲＮＡ分子（ｓｉＲＮＡ）としての）に関する。一つの態様において、該単離された核酸分子は１８～２６ヌクレオチド長、好ましくは１９～２５ヌクレオチド長、より好ましくは２０～２４ヌクレオチド長、及びより好ましくは２１、２２又は２３ヌクレオチド長である。

【０１８４】

ＲＮＡｉ仲介遺伝子サイレンシングの別の経路は、細胞中でプロセッシングされて前駆体ｍｉＲＮＡ（ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ）を発生し、内因的にコードされている一次マイクロＲＮＡ（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）転写体に由来する。これらのｍｉＲＮＡ分子は、核から細胞質へ輸送され、プロセッシングを受けて成熟ｍｉＲＮＡ分子（ｍｉＲＮＡ）を発生し、それはｍＲＮＡの３’非翻訳領域中の標的部位を認識することによる翻訳阻害及びＰボディーをプロセッシングすることによる続いてのｍＲＮＡ分解を指示する（Kim & Rossi, Nature Rev. Genet. 8:173-204 (2007) により概説されている）。

【０１８５】

ＲＮＡｉの臨床応用には、およそ２０～２３ヌクレオチドのサイズであり、そして好ましくは２ヌクレオチドの３’オーバーラップを有する合成ｓｉＲＮＡ二重鎖の取り込みが含まれる。遺伝子発現のノックダウンは、標的ｍＲＮＡのための配列特異的設計により確立されている。こうした分子の最適化設計及び合成についてのいくつかの商業的サイトが当業者には知られている。

【０１８６】

他の応用は、より長いｓｉＲＮＡ分子（典型的には、２５～３０ヌクレオチド長、好ましくは約２７ヌクレオチド）、ならびに小さなヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ； 典型的には約２９ヌクレオチド長）を提供する。後者は、Amarzguioui et al., (FEBS Lett. 579: 5974-81 (2005)) により記載されているように、天然に発現される。化学合成ｓｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡは、インビボプロセッシングの基質であり、いくつかの場合、より短い設計よりも強力な遺伝子サイレンシングを提供する（Kim et al., Nature Biotechnol. 23: 222-226 (2005); Siolas et al., Nature Biotechnol. 23:227-231 (2005)）。一般に、ｓｉＲＮＡは、それらの細胞内濃度が続いての細胞分裂により希釈されるので、遺伝子発現の一時的サイレンシングしか提供しない。対照的に、発現されたｓｈＲＮＡは、ｓｈＲＮＡの転写が起こる限り、標的転写体の長期、安定なノックダウンを仲介する（Marques et al., Nature Biotechnol. 23:559-565 (2006); Brummelkamp et al., Science 296: 550-553 (2002)）。

【０１８７】

ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡを含むＲＮＡｉ分子は配列依存性様式で働くので、本発明の変異体（例えば、表７～１１に示したマーカー及びハプロタイプ）は、特異的アレル及び／又はハプロタイプ（例えば、本発明のアレル及び／又はハプロタイプ）を含んでなる特異的核酸分子を認識するが、一方、他のアレル又はハプロタイプを含んでなる核酸分子は認識しないＲＮＡｉ試薬を設計するために使用し得る。これらのＲＮＡｉ試薬は、それ故、標的核酸分子を認識し及び破壊できる。アンチセンス試薬と同様に、ＲＮＡｉ試薬は療法剤として有用であり得るが（即ち、疾患関連遺伝子又は疾患関連遺伝子変異体をオフにする）、遺伝子機能を特徴付ける及び検証するためにも有用であることができる（例えば、遺伝子ノックアウト又は遺伝子ノックダウン実験により）。

【０１８８】

ＲＮＡｉの送達は、当業者には公知のさまざまな方法論により実行することができる。非ウイルス送達を利用する方法には、コレステロール、安定核酸－リピッド粒子（ＳＮＡ

ＬＰ）、重鎖抗体断片（Ｆａｂ）、アプタマー及びナノ粒子が含まれる。ウイルス送達法には、レンチウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルスの使用が含まれる。ｓｉＲＮＡ分子はいくつかの態様において、それらの安定性を増加させるため、化学的に修飾される。このことには、ＲＮＡｓｅ活性への耐性を提供する、２’－Ｏ－メチルプリン及び２’－フルオロピリミジンを含むリボースの２’での修飾が含まれる。他の化学的修飾が可能であり、当業者には公知である。

【０１８９】

以下の参照文献はＲＮＡｉのさらなる要約であり、ＲＮＡｉを使用する特異的遺伝子標的化の可能性である：Kim & Rossi, Nat. Rev. Genet. 8:173-184 (2007), Chen & Rajewsky, Nat. Rev. Genet. 8:93-103 (2007), Reynolds, et al., Nat. Biotechnol. 22:326-330 (2004), Chi et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 100:6343-6346 (2003), Vickers et al., J. Biol. Chem. 278:7108-7118 (2003), Agami, Curr. Opin. Chem. Biol. 6:829-834 (2002), Lavery, et al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 6:561- 569 (2003), Shi, Trends Genet. 19:9-12 (2003), Shuey et al., Drug Discov. Today 7:1040-46 (2002), McManus et al., Nat. Rev. Genet. 3:737-747 (2002), Xia et al., Nat. Biotechnol. 20:1006-10 (2002), Plasterk et al., Curr. Opin. Genet. Dev. 10:562-7 (2000), Bosher et al., Nat. Cell Biol. 2:E31-6 (2000), 及びHunter, Curr. Biol. 9:R440-442 (1999)。

【０１９０】

前立腺癌を含む疾患の発生について増加した素因又はリスクを導く遺伝的欠陥、又は該疾患を起こす欠陥は、該遺伝的欠陥の部位で正常／野生型ヌクレオチド（単数又は複数）を供給する修復配列を組み入れる核酸断片を、欠陥を運んでいる対象に投与することにより永久に修正することができる。こうした部位特異的修復配列は、対象のゲノムＤＮＡの内因性修復を促進するように作用するＲＮＡ／ＤＮＡオリゴヌクレオチドを包含することができる。配列修復の投与は、ポリエチレンイミンとの複合体、陰イオン性リポソームでのカプセル化、アデノウイルスベクターのようなウイルスベクター、又は投与された核酸の細胞内取り込みを促進するために適した他の医薬組成物のような適切なビヒクルにより実施することができる。キメラオリゴヌクレオチドが対象のゲノム内への正常配列の組み入れを誘導し、正常／野生型遺伝子産物の発現を導くので、遺伝的欠陥を克服することができる。置き換えが伝搬され、それ故、恒久的修復及び疾患又は状態に関連する症状の緩和を与える。

【０１９１】

本発明は、前立腺癌を治療するために使用できる化合物又は剤を同定する方法を提供する。それ故、本発明の変異体は療法剤の同定及び／又は開発のための標的として有用である。こうした方法は、本発明の少なくとも一つの変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ）を含む核酸、又は核酸がコードする産物の活性及び／又は発現を変調する剤又は化合物の能力をアッセイすることを含むことができる。このことは順に、コードされた核酸産物の望まれない活性又は発現を阻害する又は改変する剤又は化合物を同定するために使用し得る。こうした実験を実施するためのアッセイは、当業者には公知のように、細胞に基づいたシステム又は無細胞システムで実施し得る。細胞に基づいたシステムには、問題とする核酸分子を天然に発現している細胞、又はある種の所望の核酸分子を発現するように遺伝子修飾されている組換え細胞が含まれる。

【０１９２】

患者における変異体遺伝子発現は、変異体含有核酸配列（例えば、少なくとも一つの本発明の変異体を含有する遺伝子、それは少なくとも一つの変異体を含有するＲＮＡに転写することができ、順にタンパク質に翻訳される）の発現により、又は正常転写体の発現のレベル又はパターンに影響する変異体（例えば、遺伝子の調節又は制御領域中の変異体）のため、正常／野生型核酸配列の発現の変化により評価し得る。遺伝子発現についてのアッセイには、直接核酸アッセイ（ｍＲＮＡ）、発現されたタンパク質レベルについてのアッセイ、又は経路、例えば、シグナル経路に関与する傍系化合物のアッセイが含まれる。

さらに、シグナル経路に応答して上方又は下方制御される遺伝子の発現もアッセイし得る。一つの態様は、問題とする遺伝子（単数又は複数）の調節領域に動作可能なように連結された、ルシフェラーゼのようなレポーター遺伝子を含む。

【０１９３】

遺伝子発現の変調剤は、一つの態様において、細胞を候補化合物又は剤と接触させ、そしてｍＲＮＡの発現が決定された時に同定し得る。候補化合物又は剤の存在下でのｍＲＮＡの発現レベルが、該化合物又は剤の不存在下での発現レベルと比較される。この比較に基づき、前立腺癌を治療するための候補化合物又は剤を、該変異体遺伝子の遺伝子発現を変調するものとして同定し得る。ｍＲＮＡ又はコードされたタンパク質の発現が、候補化合物又は剤の存在下でその不存在下よりも統計的に有意に高い場合、該候補化合物又は剤は該核酸の発現の刺激剤又は上方調節剤として同定される。核酸発現又はタンパク質レベルが、候補化合物又は剤の存在下でその不存在下よりも統計的に有意に低い場合、該候補化合物は該核酸発現の抑制剤又は下方調節剤として同定される。

【０１９４】

本発明はさらに、遺伝子変調剤（即ち、遺伝子発現の刺激剤及び／又は抑制剤）の薬剤（化合物又は剤）スクリーニングを介して同定された化合物を使用する治療の方法も提供する。

【０１９５】

療法剤への応答の可能性を評価する方法、治療の進行をモニタリングする方法、及び治療の方法

当該技術分野で既知であるように、個体は特定の療法（例えば、療法剤又は治療法）に対して異なった応答を有し得る。薬理ゲノミクスは、薬剤の体内動態の変化及び／又は異常な又は変化した薬剤の作用のため、どのように遺伝子変異体（例えば、本発明の変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ））が薬剤応答に影響するかの問題について取り組んだ。そのため、異なった応答の基礎が一部遺伝学的に決定された。薬剤応答に影響する遺伝子変異体による臨床的結果は、ある種の個体（例えば、遺伝子変異体のキャリア又は非キャリア）において薬剤の毒性、又は薬剤の治療不全を生じてもよい。それ故、本発明の変異体は、療法剤及び／又は方法が体に作用する様式、又は体が療法剤を代謝する経路を決定することができる。該療法剤は、好ましい態様において、前立腺癌のための療法剤である。ある態様において、該療法剤は、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン ）のようなホルモン療法のための剤、ケトコナゾール又はアミノグルテチミドのような副腎アンドロゲン阻害剤、アバレリックスのようなＧｎＲＨアンタゴニスト、ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン又はブセレリンのようなＧｎＲＨアゴニスト、又はドセタキセルのような化学療法のための剤、又はゾレドロン酸のようなビスホスホネートである。

【０１９６】

従って、一つの態様において、多型部位又はハプロタイプでの特定のアレルの存在は、特定の治療モダリティー（modality）に対して異なった応答、例えば、異なった奏功率を示す。このことは、前立腺癌と診断され、及び本発明の多型又はハプロタイプにある種のアレル（例えば、アットリスク及び保護的アレル及び／又は発明のハプロタイプ）を運んでいる患者は、前立腺癌を治療するために使用された特定の療法、薬剤及び／又は他の療法により良好に、又はより悪く応答するであろう。前立腺癌のための一般的治療法には、手術（前立腺切除）、放射線療法、冷凍外科手術及び高密度焦点式超音波療法（ＨＩＦＵ）が含まれる。それ故、該アレル又はハプロタイプマーカーの存在又は不存在は、該患者に対してどのような治療を使用すべきかの決定において助けとなることができる。例えば、新規に診断された患者に対して、本発明のマーカー又はハプロタイプの存在を評価することができる（例えば、本明細書に記載したように、血液サンプルに由来するＤＮＡを試験することを介して）。もし患者がマーカーアレル又はハプロタイプについて陽性であれば（即ち、マーカーの少なくとも一つの特異的アレル又はハプロタイプが存在）、医者は一つの特定の療法を推奨し、一方、もし患者がマーカーの少なくとも一つのアレルについ

て陰性であれば、療法の異なったコースが推奨される（疾患の進行について連続的にモニターすること以外は、即時の療法を実施することは推奨しないことを含むことができる）。それ故、患者のキャリア状態を、特定の治療モダリティーを与えるべきかどうかを決定するのを助けるために使用できる。最も適切な治療を選択するために早期段階で疾患を診断することが可能であること、及び最も適切な治療を適用することが可能なように疾患の予後／進行性度について臨床医に情報を提供する可能性にも意義がある。

【０１９７】

本発明は、医薬投与、手術（前立腺切除）、放射線療法、冷凍外科手術及び高密度焦点式超音波療法（ＨＩＦＵ）を含む、前立腺癌に対する治療の進行又は有効性をモニタリングする方法にも関する。このことは本発明のマーカー及び／ハプロタイプの遺伝子型及び／又はハプロタイプ状態に基づいて、即ち、本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を評価することにより、又は本発明の変異体（マーカー及び／ハプロタイプ）に関連している遺伝子の発現をモニタリングすることにより行い得る。リスク遺伝子ｍＲＮＡ又はコードされたポリペプチドは、組織サンプル（例えば、末梢血液サンプル又は生検サンプル）で測定し得る。発現レベル及び／又はｍＲＮＡレベルは、それ故、その有効性をモニターするため、治療前及び治療間に決定される。もしくは、又は同時に、本明細書で示された、前立腺癌についての少なくとも一つのリスク変異体の遺伝子型及び／又はハプロタイプ状態が、その有効性をモニターするため、治療前及び治療間に決定される。

【０１９８】

もしくは、本発明のマーカー及び／ハプロタイプに関連する生物学的ネットワーク又は代謝経路を、ｍＲＮＡ及び／又はポリペプチドを決定することによりモニターし得る。このことは、例えば、治療前及び治療間に採取されたサンプル中の、該ネットワーク又は経路に属しているいくつかの遺伝子の発現レベル又はポリペプチドをモニターすることにより行い得る。もしくは、治療前及び治療間に、生物学的ネットワーク又は代謝経路に属している代謝産物を決定し得る。治療の有効性は、治療の間に観察された発現レベル／代謝レベルの変化を、健常対象からの対応するデータと比較することにより決定される。

【０１９９】

さらなる側面において、本発明のマーカーは、臨床試行の能力及び有効性を増加させるために使用し得る。それ故、本発明の少なくとも一つのアットリスク変異体のキャリアである個体、即ち、前立腺癌を発生する増加したリスクを与える少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルのキャリアである個体は、特定の治療モダリティーにより応答し易いようである。一つの態様において、特定の治療（例えば、低分子薬剤）が標的としている、経路及び／又は代謝ネットワーク中の遺伝子（単数又は複数）のアットリスク変異体を運んでいる個体は、該治療のレスポンダーである可能性が高い。別の態様において、一つの遺伝子のアットリスク変異体を運んでいる個体（発現及び機能がアットリスク変異体により変化している）は、該遺伝子、その発現又はその遺伝子産物を標的とする治療モダリティーのレスポンダーである可能性が高い。この応用は、臨床試行の安全性をリファインし得るが、臨床試行が統計的に有意な効力を示すであろう機会を高めることもでき、それはある種の集団の副群に限定されるであろう。それ故、こうした試行の起こり得る結果は、ある種の遺伝子変異体（例えば、本発明のマーカー及び／ハプロタイプ）のキャリアは、該療法剤に正の応答を統計的に有意に示し易い、即ち、処方された療法剤又は薬剤を服用した場合、前立腺癌に関連する症状の緩和を経験することである。

【０２００】

さらなる側面において、本発明のマーカー及び／ハプロタイプは、特定の個体のための医薬品の選択を目標に使用し得る。治療モダリティーの個別化選択、ライフスタイル変化又は二つの組み合わせは、本発明のアットリスク変異体の利用により実現し得る。それ故、本発明の特定のマーカーについての個体の状態は、本発明のアットリスク変異体により影響される標的遺伝子又は遺伝子産物を標的とする治療オプションの選択に有用であり得る。変異体のある種の組み合わせは、治療オプションの一つの選択に適していることがで

き、一方、他の遺伝子変異体の組み合わせは、他の治療オプションを目的とすることができる。こうした変異体の組み合わせは、臨床的に信頼できる正確さで治療モジュールの選択を決定するのに必要とされる場合、一つの変異体、二つの変異体、三つの変異体、又は四つ又はそれ以上の変異体を含むことができる。

【０２０１】

コンピューター利用側面

本発明は、前立腺癌に関連していると本明細書に記載された多型マーカー及びハプロタイプを使用するコンピューター利用機能にも関する。こうした機能は、本発明の方法に有用である遺伝子型データを保存、操作又はさもなくば解析するために有用であろう。

【０２０２】

一つのこうした側面はコンピューター可読媒体である。一般用語において、こうした媒体は、（ｉ）少なくとも一つの多型マーカーのための識別子；（ｉｉ）前立腺癌と診断された個体における、前記少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの頻度又はアレルの頻度の指標；及び、参照集団における、前記少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの頻度又はハプロタイプの頻度の指標；を保存する容量を有する。該参照集団は母集団からのランダムサンプルである。もしくは、該参照集団は一般集団からのランダムサンプルであり、それ故、全体の集団を代表する。頻度指標は、計算された頻度、アレル及び／又はハプロタイプコピーの総数、又は特定の媒体に適している実際の頻度の規格化された又はさもなくば操作された値であることができる。

【０２０３】

祖先情報、性についての情報、身体属性又は特性（身長及び体重を含む）、生化学的測定値（血圧、血中脂質レベル、疾患診断歴（癌、例えば、前立腺癌のような）、癌、例えば、前立腺癌の家族歴）のような）についての情報、又は特定の個体の遺伝子型状態に関係する保存する又は操作することが望まれるその他の有用な情報のような、個体についての追加の情報を該媒体に保存し得る。

【０２０４】

本発明はさらに、ヒト個体における前立腺癌への感受性を決定するために有用な遺伝子型データの決定又は操作に適している装置に関する。こうした装置は、コンピューター可読メモリー、コンピューター可読メモリーに保存されたデータを操作するためのルーチン、遺伝子データの尺度を含むアウトプットを発生するためのルーチンを含み得る。こうした尺度は、アレル又はハプロタイプ頻度、遺伝子型数、性、年齢、表現型情報、オッズ比（ＯＲ）又は相対リスク（ＲＲ）についての値、集団寄与リスク（ＰＡＲ）、本来の遺伝子型データの直接統計値、又は遺伝子データに基づいた計算に基づいているその他の有用な情報のような値を含み得る。

【０２０５】

前立腺癌の増加した感受性（例えば、増加したリスク）に関連すると本明細書で示されたマーカー及びハプロタイプは、ある態様において、遺伝子型データの説明及び／又は解析に有用である。それ故ある態様において、本明細書に示された前立腺癌についてのアットリスクアレル、又は前立腺癌に関連すると本明細書に示されたマーカーのいずれか一つとＬＤにある多型マーカーにおけるアレルは、遺伝子型データが由来する個体が前立腺癌の増加したリスクにあることを示す。一つのこうした態様において、遺伝子型データは、前立腺癌に関連すると本明細書に示されたマーカーの少なくとも一つ、又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーについて提供される。該遺伝子型データは次ぎに、例えば、インターネットでアクセス可能なユーザーインターフェースを介し、本明細書に示された少なくとも一つのマーカー及び前立腺癌間の既知の関連性に基づき、例えば、疾患（例えば、前立腺癌）のリスク尺度（絶対リスク（ＡＲ）、リスク比（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）のような）の形態での遺伝子型データの解釈とともに、データが由来する個体が利用できるようにされた。別の態様において、個体から誘導された遺伝子型データセット中で同定されたアットリスクマーカーを評価し、データセット中のこうしたアットリスク変異体の存在により与えられたリスクの評価からの結果は、例えば、安全なウェブインターフェース

又は他の通信手段により、該個体が利用できるようにされた。こうしたリスク評価の結果は、数字の形態（例えば、絶対リスク、相対リスク及び／又はオッズ比のようなリスク値、又は基準と比較されたリスクのパーセンテージ増加）で、図的手段、又は遺伝子型データが誘導された個体に対するリスクを例示するために適した他の手段により報告し得る。特定の態様において、リスク評価の結果は、第三者、例えば、医師、他の医療従事者又は遺伝子カウンセラーに公開される。

【０２０６】

本発明の種々の側面で有用なマーカー

上記の方法及び応用は、前立腺癌に対する感受性を評価するために有用であると概括的な言葉で本明細書でより詳細に記述されてきた本発明のマーカー及びハプロタイプですべて実施し得る。それ故、これらの応用は、ある態様において、本明細書で定義したＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ２遺伝子、ＬＤブロックＣ１７ｂ及び／又はＬＤブロックＣ０Ｘａ内に位置するマーカー、又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーのいずれか一つ（又は複数）を使用して実行に移すことが可能である。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは表７～１１に示したマーカー、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表１１～１６に示したマーカーから選択される。他の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカーｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、ｒｓ４４３０７９６（配列番号２）、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、Ｄ１７Ｓ１３５０（配列番号５）、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号７）、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）、ｒｓ３７６０５１１（配列番号５６）、ｒｓ７２１４４７９（配列番号１３４）、ｒｓ６５０１４４５（配列番号１４６）、ｒｓ９８３０８５（配列番号１５０）、ｒｓ５９４５６０５（配列番号１７８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、随意にそれらと連鎖不均衡にあるマーカーを含んで、から選択される。

【０２０７】

一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ２７１０６４６（配列番号８）及びｒｓ７２１０４８（配列番号３４４）、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから選択される。一つのこうした態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表１１に示したマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ３９２３６０３（配列番号１）、又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表７に示したマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ７５０１９３９（配列番号３）、又はそれらと連鎖不均衡マーカーである。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表８に示したマーカーの群より選択される。さらに別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１８５９９６２（配列番号４）、又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表９に示したマーカーの群より選択される。さらなる態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ５９４５５７２（配列番号６）、又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーである。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１０に示したマーカーの群より選択される。さらに別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、０．２より大きい連鎖不均衡尺度r^2の値により、ＴＣＦ２遺伝子に関連するマーカーから選択される。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１３に示したマーカーの群より選択される。

【０２０８】

一つの態様において、マーカーｒｓ３９２３６０３中のアレルＡ、ｒｓ７５０１９３９中のアレルＣ、ｒｓ１８５９９６２中のアレルＧ、ｒｓ５９４５５７２中のアレルＡ、ｒｓ２７１０６４６中のアレルＡ、ｒｓ３７６０５１１中のアレルＣ、ｒｓ４４３０７９６中のアレルＡ、ｒｓ７２１４４７９中のアレルＴ、ｒｓ６５０１４５５中のアレルＡ、ｒ

ｒｓ９８３０８５中のアレルＣ、ｒｓ５９４５６０５中のアレルＴ又はｒｓ７２１０４８中のアレルＡのいずれか一つの存在は、前立腺癌に対する増加した感受性を示す。

【０２０９】

核酸及びポリペプチド

本明細書に記載した核酸及びポリペプチドは、本明細書に記載したいずれかの方法又はキットに使用し得る。本明細書で使用される「単離された」核酸分子とは、通常は遺伝子又はヌクレオチド配列が隣接する核酸（ゲノム配列のように）から分離された及び／又は他の転写された配列から完全に又は部分的に精製された（例えば、ＲＮＡライブラリー中のように）ものである。例えば、本発明の単離された核酸は、それが自然に生じる複雑な細胞環境、又は組換え技術により産生された場合の培養培地、又は化学的に合成された場合の化学前駆体又は他の化学薬品に関して実質的に単離し得る。いくつかの例において、単離された物質は組成物（例えば、他の物質を含む粗抽出物）、緩衝液系又は試薬混合物の一部を形成するであろう。他の状況下では、該物質は、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＰＡＧＥ）又はカラムクロマトグラフィー（例えば、ＨＰＬＣ）により決定されるように、本質的に均一にまで精製し得る。本発明の単離された核酸分子は、存在するすべての巨大分子の少なくとも約５０％、少なくとも約８０％又は少なくとも約９０％（モルに基づいて）含まれている。ゲノムＤＮＡに関しては、用語「単離された」は、ゲノムＤＮＡが天然に付随していた染色体から分離された核酸分子を指す。例えば、単離された核酸分子は、該核酸分子が由来した細胞のゲノムＤＮＡ中の該核酸分子に隣接する、約２５０ｋｂ、２００ｋｂ、１５０ｋｂ、１００ｋｂ、７５ｋｂ、５０ｋｂ、２５ｋｂ、１０ｋｂ、５ｋｂ、４ｋｂ、３ｋｂ、２ｋｂ、１ｋｂ、０．５ｋｂ又は０．１ｋｂ未満のヌクレオチドを含み得る。

【０２１０】

該核酸分子は、他のコード又は調節配列と融合することが可能であり、それでも単離されたと考えられる。それ故、ベクター中に含まれている組換えＤＮＡは、本明細書で使用した「単離された」の定義に含まれる。また、単離された核酸分子には、異種宿主細胞又は異種生物体中の組換えＤＮＡ分子、ならびに溶液中の部分的に又は実質的に精製されたＤＮＡ分子も含まれる。「単離された」核酸分子は本発明のＤＮＡ分子のインビボ又はインビトロＲＮＡ転写体も包含する。単離された核酸分子又はヌクレオチド配列は、化学的に合成された又は組換え手段による核酸分子又はヌクレオチド配列を含み得る。こうした単離されたヌクレオチド配列は、例えば、コードされたポリペプチドの製造における、相同的配列（例えば、他の哺乳類種からの）を単離するためのプローブとして、遺伝子地図作製のために（例えば、染色体とのインサイツハイブリダイゼーションによる）、又はノーザンブロット分析又は他のハイブリダイゼーション技術によるような組織中の（例えば、ヒト組織）遺伝子発現を検出するために有用である。

【０２１１】

本発明は、本明細書に記載したヌクレオチド配列に、選択的ハイブリダイゼーションのためのような高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする核酸分子にも関する（例えば、本明細書に記載したハプロタイプに関連する多型を含有するヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズする核酸分子）。ある態様において、本発明は、高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション及び洗浄条件下（例えば、選択的ハイブリダイゼーション）で本明細書に示した配列番号１～３６２のいずれか一つのヌクレオチド配列を含んでなるヌクレオチド配列にハイブリダイズする変異体を含む。他の態様において、本発明は、高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション及び洗浄条件下（例えば、選択的ハイブリダイゼーション）で、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａのヌクレオチド配列、ＴＣＦ２遺伝子又はそれらの断片をコードするヌクレオチド配列、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａ（又は、配列番号１～３６２、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａのヌクレオチド配列、ＴＣＦ２遺伝子又はそれらの断片をコードするヌクレオチド配列、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａのいずれか一つの補体を含んでなるヌクレオチド配列）を含んでなるヌクレオチド配列にハイ

ブリダイズする変異体を含む。別の態様において、該変異体は、本発明の少なくとも一つの多型マーカー又はハプロタイプ（例えば、表７～１１のいずれか一つに開示されたマーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）を含有するヌクレオチド配列を含んでなる。

【０２１２】

こうした核酸分子はアレル又は配列特異的ハイブリダイゼーションにより検出及び／又は単離し得る（例えば、高ストリンジェンシー条件下）。核酸ハイブリダイゼーションのためのストリンジェンシー条件及び方法は、その全教示が本明細書において援用される、Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. et al, John Wiley & Sons, (1998)、及びKraus, M. and Aaronson, S., Methods Enzymol., 200:546-556 (1991)のページ2.10.1-2.10.16 及びページ6.3.1-6.3.6 に説明されている。

【０２１３】

二つのヌクレオチド又はアミノ酸配列のパーセント同一性は、最適比較目的のために配列をアラインすることにより決定し得る（例えば、ギャップを第一の配列中に導入し得る）。対応する位置でのヌクレオチド又はアミノ酸を次ぎに比較し、二つの配列間のパーセント同一性は、配列により共有されている同一位置の数の関数である（即ち、％同一性＝同一位置の数／位置の総数ｘ１００）。ある態様において、比較目的のためにアラインされた配列の長さは、基準配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％である。二つの配列の正確な比較は、例えば、数学的アルゴリズムを使用する公知の方法により達成し得る。こうした数学的アルゴリズムの非制限例は、Karlin, S. and Altschul, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877 (1993) に記載されている。Altschul, S. et al, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997) に記載されているようにＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）に組み込まれている。ＢＬＡＳＴ及びＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメーターを使用し得る。ncbi.nlm.nih.gov. のワールドワイドウェブ上のウェブサイトを参照されたい。一つの態様において、配列比較のためのパラメーターは、スコア＝１００、ワードレングス＝１２に設定することができるが、あるいは変化させることも可能である（例えば、Ｗ＝５又はＷ＝２０）。

【０２１４】

他の例には、Myers and Miller, CABIOS (1989)、のアルゴリズム、Torellis, A. and Robotti, C1 Comput. Appl. Biosci. 10:3-5 (1994) に記載されているＡＤＶＡＮＣＥ及びＡＤＡＭ；及びPearson, W. and Lipman, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:2444-48 (1988) に記載されているＦＡＳＴＡが含まれる。

【０２１５】

別の態様において、二つのアミノ酸配列間のパーセント同一性はＧＣＧソフトウェアパッケージ（Accelrys, Cambridge, UK）中のＧＡＰプログラムを使用して達成し得る。

本発明は、配列番号１～３６２、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａのヌクレオチド配列、ＴＣＦ２遺伝子又はそれらの断片をコードするヌクレオチド配列、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａ（又は、配列番号１～３６２、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａのヌクレオチド配列、ＴＣＦ２遺伝子又はそれらの断片、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａをコードするヌクレオチド配列のいずれか一つの補体を含んでなるヌクレオチド配列）のいずれか一つのヌクレオチド配列を含んでなる、又はから成る核酸に、高ストリンジェント条件下、ハイブリダイズする断片又は一部を含有する、単離された核酸分子も提供し、該ヌクレオチド配列はハプロタイプ（例えば、本明細書に記載したハプロタイプ）中に含有される少なくとも一つの多型アレルを含んでなる。本発明の核酸断片は、少なくとも約１５、少なくとも約１８、２０、２３又は２５ヌクレオチドであり、３０、４０、５０、１００、２００、５００、１０００、１０，０００又はそれ以上のヌクレオチド長でもあり得る。

【０２１６】
本発明の核酸断片は、本明細書に記載したアッセイにおいてプローブ又はプライマーとして使用される。「プローブ」又は「プライマー」は、核酸分子の相補鎖に塩基特異的様式でハイブリダイズするオリゴヌクレオチドである。ＤＮＡ及びＲＮＡに加え、こうしたプローブ及びプライマーには、Nielsen, P. et al, Science 254:1497-1500(1991) に記載されているポリペプチド核酸（ＰＮＡ）が含まれる。プローブ又はプライマーは、配列番号１～３６２、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａのヌクレオチド配列、ＴＣＦ２遺伝子又はそれらの断片をコードするヌクレオチド配列、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａ（又は、配列番号１～３６２、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａのヌクレオチド配列、ＴＣＦ２遺伝子又はそれらの断片、ＬＤブロックＣ１７ｂ又はＬＤブロックＣ０Ｘａをコードするヌクレオチド配列のいずれか一つの補体を含んでなるヌクレオチド配列）のいずれか一つからの近接ヌクレオチド配列を含んでなる、核酸分子の少なくとも約１５、典型的には約２０～２５、及びある態様において約４０、５０又は７５の連続したヌクレオチドにハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含んでなり、一つの態様において、本明細書に記載した一つ又はそれ以上のマーカー及びハプロタイプ（例えば、表７～１１のマーカー及びハプロタイプ、又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）及びそれらの補体に含有されている少なくとも一つのアレルを含んでなることができる。特定の態様において、プローブ又はプライマーは、１００又はより少ないヌクレオチド；例えば、ある態様において６～５０ヌクレオチド、又は、例えば、１２～３０ヌクレオチドを含み得る。他の態様において、該プローブ又はプライマーは、該連続したヌクレオチド配列と、又は該連続したヌクレオチド配列の相補体と少なくとも７０％同一、少なくとも８０％同一、少なくとも８５％同一、少なくとも９０％同一又は少なくとも９５％同一である。別の態様において、該プローブ又はプライマーは、該連続したヌクレオチド配列に、又は該連続したヌクレオチド配列の相補体に選択的にハイブリダイズすることが可能である。しばしば、該プローブ又はプライマーはさらに、標識、例えば、ラジオアイソトープ、蛍光標識、酵素標識、酵素補因子標識、磁気標識、スピン標識、エピトープ標識を含んでなる。

【０２１７】
上記の本発明の核酸分子は、当業者には公知の標準分子生物学技術を使用して同定する及び単離することができる。増幅されたＤＮＡは標識することができ（例えば、放射性標識）、ヒト細胞から誘導されるｃＤＮＡをスクリーニングするためのプローブとして使用する。ｃＤＮＡはｍＲＮＡから誘導することができ、適したベクターに含ませることができる。対応するクローンを単離することが可能であり、ＤＮＡはインビボ切り出しに続いて得ることが可能であり、そしてクローン化した挿入物は当該技術分野で認識されている方法で片方又は両方の向きで配列決定できて、適切な分子量のポリペプチドをコードする正しい読み取り枠を同定する。これら又は類似の方法を使用し、ポリペプチド及びポリペプチドをコードするＤＮＡを単離する、配列決定する及びさらに特徴付け得る。

【０２１８】
一般に、本発明の単離された核酸配列は、サザンゲル上の分子量マーカーとして、及び関連する遺伝子位置を地図作製するために標識された染色体マーカーとして使用し得る。該核酸配列は前立腺癌又は前立腺癌に対する感受性を同定するため、患者の内在性ＤＮＡ配列と比較するため、及び関連ＤＮＡ配列をハイブリダイズする及び発見するための、又はサンプルから既知の配列を差し引くための（例えば、サブトラクティブハイブリダイゼーション）プローブとしても使用し得る。該核酸配列はさらに、遺伝子フィンガープリンティングのためにプライマーを誘導するため、免疫化技術を使用する抗ポリペプチド抗体を上昇させるため、及び／又は抗ＤＮＡ抗体を上昇させる又は免疫応答を惹起するために使用し得る。

【０２１９】
抗体
前立腺癌の増加したリスクに関連していると本明細書で示された変異体に関連する、い

ずれかの遺伝子の遺伝子産物の一形態（例えば、ＴＣＦ２）の特異的に結合するが、遺伝子産物の他の形態には結合しないポリクローナル抗体及び／又はモノクローナル抗体も提供される。変異体か又は多型部位又は複数の部位を含有する基準遺伝子産物の一部を結合する抗体も提供される。本明細書で使用する用語「抗体」は、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、即ち、抗原を特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を指す。本発明のポリペプチドに特異的に結合する分子は、そのポリペプチド又はそれらの断片に結合するが、サンプル、例えば、天然に該ポリペプチドを含有する生物学的サンプル中の他の分子には実質的に結合しない分子である。免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分の例には、該抗体をペプシンのような酵素で処理することにより発生し得る、Ｆ（ａｂ）及びＦ（ａｂ’）$_2$断片が含まれる。本発明は、本発明のポリペプチドに結合するポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体を提供する。本明細書で使用する用語「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」は、本発明のポリペプチドの特定のエピトープと免疫反応することが可能である抗原結合部位のただ一つの種を含有する、抗体分子の集団を指す。モノクローナル抗体組成物は、それ故典型的には、それが免疫反応する本発明の特定のポリペプチドに対する単一の結合親和性を示す。

【０２２０】

ポリクローナル抗体は、所望の免疫原、例えば、本発明のポリペプチド又はそれらの断片で、適した対象を免疫化することにより、上記のように調製し得る。免疫化対象中の抗体力価は、固定化ポリペプチドを使用する、酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）のような標準技術により、時間を通してモニターし得る。もし望むなら、該ポリペプチドに対して方向付けられた抗体分子を、哺乳動物から（例えば、血液から）単離することが可能であり、そしてプロテインＡクロマトグラフィーのような公知の技術によりさらに精製できて、ＩｇＧ分画を得る。免疫化後の適切な時点で（例えば、抗体力価が最も高い時）、対象から抗体産生細胞を得ることが可能であり、Kohler and Milstein, Nature 256:495-497 (1975) により最初に記載されたハイブリドーマ技術、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術(Kozbor et al, Immunol. Today 4: 72 (1983))、ＥＢＶ－ハイブリドーマ技術 (Cole et al., Monoclonal Antibodys and Cancer Therapy, Alan R. Liss,1985, Inc., pp. 77-96) 及びトリオーマ技術のような標準的技術によりモノクローナル抗体を調製するために使用する。ハイブリドーマを産生するテクノロジーは公知である（一般的には、Current Protocols in Immunology (1994) Coligan et al (eds.) John Wiley & Sons, Inc., New York, NY を参照されたい）。簡潔には、不死細胞株（典型的には骨髄腫）を、上記のように免疫原で免疫した哺乳動物からのリンパ球（典型的には脾細胞）と融合させ、生じたハイブリドーマ細胞の培養上清を、本発明のポリペプチドに結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを同定するためにスクリーニングする。

【０２２１】

リンパ球及び不死細胞株を融合させるために使用される多くの公知のプロトコールのいずれもが、本発明のポリペプチドに対するモノクローナル抗体を発生させる目的に応用し得る（例えば、Current Protocols in Immunology, 上記文献; Galfre et al., Nature 266:55052 (1977); R.H. Kenneth, Monoclonal Antibodies : A New Dimension In Biological Analyses 中, Plenum Publishing Corp., New York, New York (1980); 及び Lerner, YaIe J. Biol. Med. 54:387-402 (1981) を参照されたい）。さらに、当業者は、有用であろう、こうした方法の多くの変形があることを理解するであろう。

【０２２２】

モノクローナル抗体分泌ハイブリドーマを調製する代案として、本発明のポリペプチドに対するモノクローナル抗体は、該ポリペプチドを結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離するために該ポリペプチドで組換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングすることにより同定する又は単離することが可能である。ファージディスプレイライブラリーを発生する及びスクリーニングするためのキットは商業的に入手可能である（例えば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, カタログ番号27-9400-01 ；及びStratagene

SurfZAP（商標） Phage Display Kit, カタログ番号240612 ）。加えて、抗体ファージディスプレイライブラリーを発生する及びスクリーニングするために特に受け入れられる方法及び試薬の例は、例えば、米国特許第5,223,409号；ＰＣＴ公開番号WO92/18619；ＰＣＴ公開番号WO91/17271；ＰＣＴ公開番号WO92/20791；ＰＣＴ公開番号WO92/15679；ＰＣＴ公開番号WO93/01288；ＰＣＴ公開番号WO92/01047；ＰＣＴ公開番号WO92/09690；ＰＣＴ公開番号WO90/02809; Fuchs et al., Bio/Technology 9:1370-1372 (1991); Hay et al., Hum. Antibod. Hybridomas 3:81-85 (1992); Huse et al., Science 246: 1275-1281 (1989); 及び Griffiths et al, EMBO J. 12:725-734 (1993) に見ることができる。

【０２２３】

加えて、キメラ及びヒト化モノクローナル抗体のような組換え抗体は、ヒト及び非ヒト部分を含んでなり、標準組換えＤＮＡ技術を使用して作製でき、本発明の範囲内である。こうしたキメラ及びヒト化モノクローナル抗体は、当該技術分野では既知の組換えＤＮＡ技術により製造し得る。

【０２２４】

一般に、本発明の抗体（例えば、モノクローナル抗体）は、アフィニティークロマトグラフィー又は免疫沈降のような標準技術による本発明のポリペプチドの単離に使用し得る。ポリペプチド特異的抗体は、細胞からの天然のポリペプチドの、又は宿主細胞中で発現された組換え的に産生されたポリペプチドの精製を容易にすることができる。さらに、本発明のポリペプチドに特異的な抗体は、該ポリペプチドの発現の存在量及びパターンを評価するため、該ポリペプチド（例えば、細胞溶解物、細胞上清又は組織サンプル中の）を検出することに使用し得る。抗体は、臨床試験法の一部として、例えば、所与の治療計画の効力を決定するために組織中のタンパク質レベルをモニターするように、診断的に使用し得る。該抗体はその検出を容易にするため、検出可能な物質に結合させることができる。検出可能な物質の例には、多様な酵素、補欠分子族、蛍光物質、化学発光物質、生物化学発光物質及び放射性物質が含まれる。適した酵素の例には、西洋わさびペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ又はアセチルコリンエステラーゼが含まれ、適した補欠分子族複合体の例には、ストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチンが含まれ；適した蛍光物質の例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル又はフィコエリトリン；適した化学発光物質の例にはルミノールが含まれ；生物化学発光物質の例には、ルシフェラーゼ、ルシフェリン及びエクオリンが含まれ、及び適した放射性物質の例には^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓ又は^{3}Ｈが含まれる。

【０２２５】

抗体は、薬理ゲノミクスの解析においても有用であることができる。こうした態様において、本発明の少なくとも一つの多型マーカーを含有する核酸によりコードされている変異体タンパク質のような、本発明に従った核酸によりコードされている変異体タンパク質に対する抗体は、修飾治療モダリティーを必要とする個体を同定するために使用し得る。

【０２２６】

抗体はさらに、疾患の活性状態のような疾患状態における、又は特定の前立腺癌中のタンパク質の機能に関係する疾患の素因を有する個体における変異体タンパク質の発現を評価するために有用であり得る。本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカー又はハプロタイプを含んでなる核酸によりコードされている本発明の変異体タンパク質に特異的な抗体は、該変異体タンパク質の存在をスクリーニングするために、例えば、該変異体タンパク質の存在により示される前立腺癌の素因についてスクリーニングするために使用することができる。

【０２２７】

抗体は他の方法においても使用し得る。それ故、電気泳動移動度、等電点、トリプシン又は他のプロテアーゼ消化による分析と併用して、又は当業者には既知の他の物理的アッセイで使用するため、本発明の変異体タンパク質のようなタンパク質を評価する診断ツールとして抗体は有用である。抗体は組織分類にも使用することができる。一つのこうした

態様において、特異的変異体タンパク質は特定の組織タイプでの発現と相関しており、変異体タンパク質に特異的な抗体は、特定の組織タイプを同定するために使用し得る。

【０２２８】

変異体タンパク質を含むタンパク質の細胞内局在性も抗体を使用して決定することができ、そして多様な組織中の細胞における該タンパク質の異常な細胞内局在性を評価するために応用し得る。こうした使用は遺伝子試験におけるのみではなく、特定の治療モダリティーのモニタリングにおいても応用し得る。治療が、該変異体タンパク質の発現レベル又は存在を、又は該変異体タンパク質の異常な組織分布又は発生過程での発現を是正することを目的とする場合、該変異体タンパク質又はそれらの断片に特異的な抗体は、治療効率をモニターするために使用し得る。

【０２２９】

抗体はさらに、例えば、結合分子又は相手への変異体タンパク質の結合を阻止することにより変異体タンパク質機能を阻害するために有用である。こうした使用は、治療が変異体タンパク質の機能を阻害することを含む療法状況にも応用し得る。抗体は、例えば、結合を阻止する又は競合的に阻害するために使用でき、それにより該タンパク質の活性を変調する（即ち、刺激する又は拮抗する）。抗体は、特異的機能に必要な部位を含有する特定のタンパク質断片に対して、又は細胞又は細胞膜に関連している無傷のタンパク質に対して調製し得る。インビボでの投与のため、抗体を放射性核種、酵素、免疫原性エピトープ、又は細菌毒素（リシンのようなジフテリア又は植物毒素）を含む細胞毒のような追加の療法的ペイロード（payload）と連結させることができる。抗体又はそれらの断片のインビボ半減期は、ポリエチレングリコールへのコンジュゲーションを経たペグ化により増加させることができる。

【０２３０】

本発明はさらに、本明細書に記載した方法において抗体を使用するためのキットに関する。これには、限定されるわけではないが、試験サンプル中の変異体タンパク質の存在を検出するためのキットが含まれる。一つの好ましい態様は、標識された又は標識可能な抗体のような抗体、及び生体サンプル中の変異体タンパク質を検出するための化合物又は剤、該サンプル中の変異体タンパク質の量又は存在及び／又は不存在を決定するための手段、及び該サンプル中の変異体タンパク質の量を標品と比較するための手段、ならびにキットの使用のための説明書を含んでなる。

【０２３１】

本発明はここで、以下の非制限的実施例により例示されるであろう。

【実施例】

【０２３２】

実施例１

前立腺癌に関連するマーカー及びＬＤブロック領域の同定

遺伝的研究に関与した患者

１９５５年～２００５年にアイスランドにおいて前立腺癌と診断された全前立腺癌患者の集団ベースのリストが、この研究の基礎である。患者は、２００１年から継続的に研究に参加するよう招かれた。２００６年１０月現在で、１５６４人の前立腺癌患者からの血液サンプルが集められた。１４５５のこれらのサンプル、ならびに７０３４対照個体からのサンプルからのゲノムＤＮＡを抽出し、遺伝子型同定した。

【０２３３】

遺伝子型同定

前立腺癌と診断された１４５５人のアイスランド人個体、及び７０３４人の集団対照の全ゲノムスキャンは、単一チップ上でおよそ３１７，０００の一塩基多型（ＳＮＰ）をアッセイするためのIllumina(Illumina, San Diego, CA, USA) からのInfinium HumanHap300 ＳＮＰチップを使用して実施した。他のケース対照における再現性のためのＳＮＰ遺伝子型同定は、Centaurus platform (Nanogen) を使用して実施した。

【０２３４】

関連性及びハプロタイプ分析についての統計法

該疾患への単一マーカー関連性については、フィッシャーの直接確率検定を各個体アレルの両側ｐ値を計算するために使用した。結果の提示には、ＳＮＰｓ及びハプロタイプについてはキャリア頻度よりもむしろアレル頻度を使用した。ハプロタイプ分析は、ＮＥＭＯ（ネステッドモデル）と呼ぶdeCODE で開発されたコンピュータープログラムを使用して実行した(Gretarsdottir, et al., Nat Genet. 2003 Oct;35(2):131-8) 。ＮＥＭＯは、マーカーマーカー関連を研究するため及びマーカー間の連鎖不平衡（ＬＤ）を計算するための両方に、及びケースコントロールハプロタイプ分析のために使用した。ＮＥＭＯでは、ハプロタイプ頻度は、患者及び対照間の最大尤度及び相違により推定され、及び一般化尤度比試験を使用して試験される。最大尤度推定値、尤度比及びＰ値は、直接的に観察されたデータについて、ＥＭアルゴリズムの助けにより計算され、及びそれ故、フェースの不確かさによる情報の損失及び失われた遺伝子型は自動的に尤度比により捕捉され、及びほとんどの状況下で大サンプル理論を、統計的有意性を確実に決定するために使用し得る。アレル又はハプロタイプの相対リスク（ＲＲ）、即ち、同一のマーカーのすべての他のアレルと比較したアレルのリスク、は集団寄与リスク（ＰＡＲ）と一緒に乗法モデル(Terwilliger, J.D. & Ott, J. A haplotype -based ’Haplotype relative risk’ Approach to detecting allelic associations. Hum. Hered. 42, 337-46 (1992) and FaIk, CT. & Rubinstein, P .Haplotype relative risks: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. Ann. Hum. Genet. 51 (Pt 3), 227-33 (1987))を仮定することにより計算される。対照が罹患していない（即ち、疾患を有していない）と考えられる場合、相対リスクは、特定のマーカーアレル又はハプロタイプのオッズ比（ＯＲ）についての推定値により置き換えられた。

【０２３５】

ハプロタイプ分析においては、ハプロタイプを一緒にグループ化し、そしてグループを全体として疾患について試験するのが有用であろう。このことはＮＥＭＯで行うことが可能である。モデルはすべての可能なハプロタイプの組の分配により定義され、ここで同一グループ中のハプロタイプは同一のリスクを与えることが仮定され、一方、異なったグループ中のハプロタイプは異なったリスクを与え得る。帰無仮説及び代替仮説は、後者が前者よりも細かい分配に対応している場合、入れ子状態である（ネステッド）と称される。ＮＥＭＯはハプロタイプスペースの分配において完全な融通性を提供する。このようにして、関連について多ハプロタイプを連帯して試験すること及び異なったハプロタイプが異なったリスクを与えるかどうか試験することが可能である。ＬＤの一つの尺度として、ＬＤの量についての相補的情報を与える、ＬＤの二つの標準定義、Ｄ’及びR^2(Lewontin, R., Genetics, 49:49-67(1964) and Hill, W.G. and A. Robertson、 Theor. Appl. Genet、 22:226-231 (1968)) を使用した。Ｄ’及びR^2を推定する目的のため、最大尤度法を使用してすべての２－マーカーアレル組み合わせの頻度を推定し、尤度比試験を使用して連鎖不平衡空の逸脱を評価した。辺縁のアレル確率により重み付けされた二つのマーカーのすべての可能な組み合わせについての値を平均することにより、Ｄ’及びR^2の標準定義をマイクロサテライトが含まれるように拡大した。

【０２３６】

全ゲノムにわたって遺伝子型同定されたマーカーの密な組の外側で構築しうる可能なハプロタイプの数は非常に多く、患者及び対照コホート中に実際に観察されるハプロタイプの数はよりかなり小さいにしても、疾患との関連についてすべてのこれらのハプロタイプを試験することは大変な仕事である。いくつかのマーカーは非常に変異可能であることができ、及び取り巻いているマーカーの外側で構築された、さもなければ非常に保存されたハプロタイプを分割するかもしれないので、我々の分析は、連続したマーカーの組から構築されたハプロタイプに制限するものではないことに気づくべきである。

【０２３７】

結果

本明細書に記載されたように（実施例１及び実施例２）、特定の癌（例えば、前立腺癌

（例えば、進行性前立腺癌））に対して増加したリスクを与える五つの座位を同定した。全ての場合において、座位はアイスランド人前立腺癌材料における全ゲノムスキャンで同定された。追跡遺伝子型同定を他のコホートで実施し、シグナルを確認した。五つの座位は三つの異なった染色体上に位置していた：一つの座位は２番染色体（２ｐ１５）上にあり、一つの座位は４番染色体（４ｑ３１．２１）上にあり、二つの座位は１７番染色体（１７ｑｌ２及び１７ｑ２４．３）上にあり、そして一つの座位はＸ染色体（Ｘｐ１１．２２）上にある。これら五つの座位からの、前立腺癌の増加したリスクに関連する特定のマーカー及びハプロタイプは、以下に記述するように、前立腺癌に関連していることが最初に見いだされた。ＳＮＰについてのアレルコードは次の通りである：１＝Ａ、２＝Ｃ、３＝Ｇ、４＝Ｔ。

【０２３８】

染色体２ｐ１５上の座位Ｃ０２

表１は、前立腺癌に対するマーカーｒｓ２７１０６４６の関連性についてのデータを示している。アイスランド人症例（１，４８７症例及び１１，２０８対照）における最初の発見は、１．１６のオッズ比（ＯＲ）及び０．００３の名目ｐ値により特徴付けられた（表１）。この発見は、オランダ、スペインからのコホートにおいて、シカゴからのヨーロッパ系アメリカ人のコホートにおいて再現された。再現コホートからの結果は統計的に有意ではなかったが、合併コホートについての総合的結果は高度に有意であり（表１）、この染色体領域に対する関連性の発見の有意性を示している。

【０２３９】

ｒｓ２７１０６４６マーカーは、２番染色体上の６２，７６７，００２及び６３，８８１，００２位間の、本明細書ではＬＤブロックＣ０２と表示される領域内に位置している。

【０２４０】

染色体４ｑ３１．２１上の座位Ｃ０４ａ

表１に示されるように、染色体４ｑ３１．２１上のマーカーｒｓ３９２３６０３の１アレル（ｒｓ３９２３６０３　１アレルとも称される）が前立腺癌の増加したリスクに関連していることが見出された。該マーカーは１４５６０１００２及び１４５８０５００５ｂｐ（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４）間の、我々がＬＤブロックＣ０４ａと呼ぶ場所に位置している；該マーカーの場所は表２に示されている。最初の発見は、オランダ、スペイン及び米国（シカゴからのヨーロッパ系アメリカ人）からのコホートにおいて再現され、１．３ｘ１０$^{-5}$の総合的ｐ値で、関連性の有意性についてのさらなる支持を提供している（表１）。

【０２４１】

染色体Ｘｐ１１．２２上の座位Ｃ０Ｘａ

表１に示されるように、染色体Ｘｐ１１．２２上のマーカーＳ５９４５５７２及びｒｓ５９４５６０５が前立腺癌の増加したリスクに関連していることが見出された。該マーカーは５００３３９７８から５０２５９０００ｂｐ（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４）間の、我々がＬＤブロックＣ０Ｘａと呼ぶ場所に位置している；該マーカーの場所は表２に示されている。最初の発見は、オランダ、スペイン及び米国（シカゴからのヨーロッパ系アメリカ人）からのコホートにおいて再現され、１．３ｘ１０$^{-5}$の総合的ｐ値で、関連性の有意性についてのさらなる支持を提供している（表１）。

【０２４２】

ＳＮＰマーカーｒｓ５９４５５７２　１アレルの一つのアットリスクの反対のアレルは、キャリアにおいて前立腺癌に対して有意な保護を示す。

【０２４３】

【表２】

表１．ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ｵﾗﾝﾀﾞ、ｽﾍﾟｲﾝ及び米国における前立腺癌に対する以下の座位：2p15、4q31.21及びXp11.23、についての合併関連性結果

位置	研究集団（症例数/対照数） 変異体（ｱﾚﾙ）	頻度 症例	対照	OR	p値
4q31.21	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(1,499/11,281)				
	SG04S719/rs3923603(A)	0.461	0.432	1.12	0.0048
	ｵﾗﾝﾀﾞ(974/1450)				
	SG04S719/rs3923603(A)	0.430	0.400	1.13	0.040
	ｽﾍﾟｲﾝ(453/1,057)				
	SG04S719/rs3923603(A)	0.390	0.360	1.13	0.12
	ﾖｰﾛｯﾊﾟ系ｱﾒﾘｶ人				
	ｼｶｺﾞ(526/503)				
	SG04S719/rs3923603(A)	0.379	0.330	1.24	0.020
	上記のすべてを合併				
	SG04S719/rs3923603(A)	-	0.381	1.14	1.30×10^{-5}
2p15	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(1,487/11,208)				
	SG02S799/rs2710646(A)	0.228	0.203	1.16	0.0031
	ｵﾗﾝﾀﾞ(997/1459)				
	SG02S799/rs2710646(A)	0.206	0.186	1.14	0.082
	ｽﾍﾟｲﾝ(455/1,067)				
	SG02S799/rs2710646(A)	0.232	0.206	1.17	0.11
	ﾖｰﾛｯﾊﾟ系ｱﾒﾘｶ人				
	ｼｶｺﾞ(663/529)				
	SG02S799/rs2710646(A)	0.196	0.167	1.21	0.070
	上記のすべてを合併				
	SG02S799/rs2710646(A)	-	0.190	1.16	3.13×10^{-5}
Xp11.21	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(1,499/11,280)				
	SG0XS73/rs5945572(A)	0.412	0.374	1.18	3.53×10^{-3}
	SG0XS83/rs5945605(T)	0.389	0.345	1.21	1.76×10^{-3}
	ｵﾗﾝﾀﾞ(999/1,462)				
	SG0XS73/rs5945572(A)	0.39	0.348	1.21	0.024
	SG0XS83/rs5945605(T)	0.372	0.335	1.17	0.048
	ｽﾍﾟｲﾝ(456/1,077)				
	SG0XS73/rs5945572(A)	0.421	0.368	1.28	0.023
	SG0XS83/rs5945605(T)	0.404	0.353	1.29	0.024
	ｼｶｺﾞ(527/506)				
	SG0XS73/rs5945572(A)	0.409	0.358	1.25	0.069
	SG0XS83/rs5945605(T)	0.35	0.287	1.25	0.078
	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いたすべて				
	SG0XS73/rs5945572(A)	-	0.358	1.23	2.62×10^{-4}
	SG0XS83/rs5945605(T)	-	0.325	1.22	6.59×10^{-4}
	すべてを合併（3,481/14,325）				
	SG0XS73/rs5945572(A)	-	0.362	1.21	3.34×10^{-6}
	SG0XS83/rs5945605(T)	-	0.33	1.22	3.75×10^{-6}

【０２４４】

表２は、本明細書で議論された五つの染色体領域（座位）からのアンカーＳＮＰ及びマイクロサテライトマーカーのゲノム場所を示している（配列番号１～７を参照されたい）。マーカーの場所は、ヒトゲノムアセンブリーのＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ３４に関して与えられている。塩基対位置での該マーカーの相対的位置が示されている（Ｂｕｉｌｄ　３４　ＮＣＢＩ）。１７番染色体座位のさらなる議論は本明細書の実施例２に見られる。

【０２４５】
【表３】
表 2.ｱﾝｶｰﾏｰｶｰのｹﾞﾉﾑ位置

座位	名称（配列番号）	位置 Build 34
染色体 4q31.21	rs3923603（配列番号 1）	145688956
染色体 17q12	rs4430796（配列番号 2）	36293590
染色体 17q12	rs7501939（配列番号 3）	36296706
染色体 17q24.3	rs1859962（配列番号 4）	69705876
染色体 17q24.3	D17S1350（配列番号 5）	69685886-69686068*
染色体 Xp11.22	rs5945572（配列番号 6）	50146489
染色体 Xp11.22	rs5945605（配列番号 7）	50107288
染色体 2p15	rs2710646（配列番号 8）	63109413

*マイクロサテライト D17S1350 のアンプリマーの間隔が与えられている。

【０２４６】
実施例２
１７番染色体上で同定された前立腺癌のリスクを与える二つの配列変異体、及びＴＣＦ２中のそれらの一つは２型糖尿病に対して保護的であることが示された
前立腺癌は、世界中の男性の最も普通の非皮膚癌であり、西洋工業化国の男性における癌関連死の原因の２位を占めている[1]。このタイプの悪性腫瘍の確立されたリスク因子は、年齢、民族性及び家族歴である。加えて、食事、ライフスタイル及び循環アンドロゲンが、該リスクに影響を及ぼすことができる。前立腺癌のリスクへの遺伝的成分についての証拠がたくさん集まっているにもかかわらず、８ｑ２４上の変異体が今までの所報告されている唯一の、症例のかなり大きな割合を説明する一般的な配列変異体である[2-5]。
【０２４７】
本研究においては、アイスランド人症例及び対照を使用し、前立腺癌のリスクを与える配列変異体を探求するための全ゲノムＳＮＰ関連性研究を開始した。我々は、以前に報告されているデータ[3]を、症例及び対照の数をそれぞれ１，４５３から１，５０１へ、及び３，０６４から１１，２９０へ増加させることにより拡張した。このことは、有効サンプルサイズのおよそ３４％増加に対応する。質的評価後、Illumina Hap300チップからの３１０，５２０ＳＮＰを、前立腺癌への関連について試験した（方法参照）。結果はゲノム制御の方法を応用することにより、関連性について調節した[6]。８ｑ２４上の変異体[2,3]及びそれらと相関するＳＮＰは別として、他のＳＮＰはどれも全ゲノム有意性を達成しなかった。しかしながら、適切に設計された追跡研究戦略が前立腺癌についての追加の感受性変異体の同定を導くことを想定した。
【０２４８】
他[7]と同様に、我々は、家族に基づいた連鎖研究からの結果を、全ゲノム研究の関連性結果を評価する場合に考慮すべきであると信じている。しかしながら、異なったＳＮＰの統計的有意性に正式の重み付けするために連鎖スコアを使用する[7]かわりに、我々はそれらを追跡研究の優先順位をつけるために使用した。１７番染色体の長鎖が前立腺癌のいくつかの連鎖研究[8-10]で報告されているが、感受性変異体は未だに発見されていない[11-13]。それ故、我々は最初にこの領域に努力を集中することを決定した。
【０２４９】
我々の全ゲノム解析において、最も有意に関連していたＳＮＰのうちで最も低いＰ値を有し（＜５ｘ１０$^{-4}$）及び６８から１００位のランク付けの、染色体１７ｑ上の六つのＳＮＰをさらなる解析のために選択した（図１）。これらのＳＮＰは、およそ１から２の範囲のＬＯＤスコアを有する領域内であるが、最近の連鎖分析[10]で報告されている提唱１０ｃＭ候補遺伝子領域の外側である染色体１７ｑ上の二つの異なった領域に位置していた。
【０２５０】

一つの座位は１７ｑｌ２上にあり（ｒｓ７５０１９３９及びｒｓ３７６０５１１）、ＴＣＦ２（ＨＮＦｌβ）遺伝子の５’末端を包含し、連鎖不均衡（ＬＤ）は弱かった（Utah CEPH (CEU) HapMap データセットに基づくと）。第二の座位は、１７ｑ２４．３上の遺伝子が少ない領域にあり（ｒｓ１８５９９６２、ｒｓ７２１４４７９、ｒｓ６５０１４５５及びｒｓ９８３０８５）、四つのＳＮＰすべてが強いＬＤブロック内に存在した（Utah CEPH (CEU) HapMap データセットに基づくと）。二つの座位はおよそ３３Ｍｂ離れており、これら二つの間にはＬＤは観察されなかった。

【０２５１】

我々は、オランダ、スペイン及び米国（ＵＳ）からのヨーロッパ人祖先の三つの前立腺癌症例－対照群において、六つのＳＮＰの五つを遺伝子型同定した（表３）。１７ｑ２４．３上のｒｓ９８３０８５についてのアッセイでは遺伝子型同定に失敗したが、このＳＮＰはほとんど完全にｒｓ６５０１４５５と相関し（r^2＝０．９９）、それ故同様の結果を与えることが期待された。再現性研究群の各々について、五つのＳＮＰの四つについて観察された効果は、アイスランドと同じ方向であった。一つのＳＮＰ、ｒｓ６５０１４５５は、シカゴ群において反対の効果を示した。一般に、オランダ人サンプルは最も強い効果を示し、一方、スペイン人群についての結果は最も弱かった。四つすべての症例－対照群の結果を合併させた場合、二つのＳＮＰが全ゲノム有意性を達成した；１７ｑｌ２でのｒｓ７５０１９３９　アレルＣ（ｒｓ７５０１９３９Ｃ）（アレル特異的オッズ比（ＯＲ）＝１．１９、Ｐ＝４．７ｘ１０$^{-9}$）及び１７ｑ２４．３でのｒｓ１８５９９６２アレルＧ（ｒｓ１８５９９６２　Ｇ）（ＯＲ＝１．２０、Ｐ＝２．５ｘ１０^{10}）（表２）。１７ｑｌ２座位でのシグナルをリファインするために、ｒｓ７５０１９３９と同一のＬＤブロックにあり、そしてHapmap CEU データに基づくとそれに実質的に相関している（r^2＞０．５）三つのマーカーを選択した（ｒｓ４２３９２１７、ｒｓ７５７２１０、ｒｓ４４３０７９６）。異なった症例及び対照群におけるこれら三つのリファインメント（refinement）ＳＮＰの遺伝子型同定後、それらの一つ、ｒｓ４４３０７９６は、ｒｓ７５０１９３９よりさらにより強い前立腺癌への相関を示した。具体的には、すべての群の合併では、ｒｓ４４３０７９６のアレルＡは、１．４ｘ１０$^{-11}$のＰで、１．２２のＯＲを有していた（表４ａ）。結合解析は、ｒｓ７５０１９３９及びｒｓ３７６０５１１の効果は、ｒｓ４４３０７９６について調節した後ではもはや有意ではなかったが（それぞれＰ＝０．８８及び０．５８）、一方、ｒｓ７５０１９３９及びｒｓ３７６０５１１の両方について調節した後でも、ｒｓ４４３０７９６は有意（Ｐ＝０．００４２）で残ったことを示した。１７ｑ２４．３において、シグナルをリファインする我々の試みでは、ｒｓ１８５９９６２より有意であったＳＮＰを示す結果を生み出さなかった。Illumina　ＳＮＰの内、ｒｓ７１１４４７９及びｒｓ６５０１４５５はｒｓ１８５９９６２の効果に対しての調節で有意ではなかった（Ｐ＞０．７５）のに対し、ｒｓ１８５９９６２は他の二つのＳＮＰについての調節後でも有意なままであった（Ｐ＝７．４ｘ１０$^{-4}$）。この時点より、我々の焦点は１７ｑｌ２のｒｓ４４３０７９６及び１７ｑ２４．３のｒｓ１８５９９６２に合わされた。しかしながら、１７ｑ１２では、ｒｓ７５０１５３９がIllumina　ＳＮＰ間では最も有意であり、及び最初の全ゲノムスキャンの一部であったので、適切な場合、それを議論に含ませた。我々は、すべての再現性試みが少なくともこれら三つのＳＮＰを含むべきことを推奨する。

【０２５２】

６５歳又はより若い年齢で診断された場合では、合併解析からの観測ＯＲは幾分高いか、又はｒｓ４４３０７９６Ａについて１．３０、及びｒｓ１８５９９６２Ｇについて１．２７であった。アットリスクアレルの各コピーについては、ｒｓ４４３０７９６及びｒｓ１８５９９６２についてそれぞれ２及び５ヶ月早く患者は診断された。しかしながら、この観察は統計的には有意ではなく（ｒｓ４４３０７９６及びｒｓ１８５９９６２についてそれぞれＰ＝０．４０及び０．０６）、そしてそれ故、その確認にはさらなる検討を必要とする。

【０２５３】

Cancer Genetic Markers of Susceptibility 研究グループ（ＣＧＥＭＳ）は、前立腺癌の全ゲノム関連性解析の結果を公開している（https://cgems.cancer.gov/）。ｒｓ４４３０７９６Ａアレルについて、実施される解析のタイプに依存して、Ｐ値は４．０ｘ１０$^{-4}$～１．７ｘ１０$^{-3}$間の範囲であり、そしてｒｓ１８５９９６２GについてはＰ値が０．０２７～０．０４８間の範囲である。両方の変異体について、ＯＲは約１．２であり、それは我々が見出した結果に匹敵している（表４）。独立した検討からのこれらの結果は、我々の観察をさらに説得力があるものにし、同様の結果がヨーロッパ人子孫の他の集団において期待できるという考えにさらなる支持を提供している。

【０２５４】

１７ｑｌ２及び１７ｑ２４．３上のリスク変異体間では相互作用は観察されなかった；乗法又は対数加算モデルはｒｓ４４３０７９６及びｒｓ１８５９９６２の結合リスクに対して適切な適合を提供した。遺伝子型特異的ＯＲは、各座位について個々に推定された（表３）。四つの群全てからの結果に基づいて、遺伝子型リスクのための乗法モデルが、１７ｑ１２上のｒｓ４４３０７９６についての適切な適合を提供した。しかしながら、１７ｑ２４．３座位でのｒｓ１８５９９６２に対しては、フルモデル（full model ）が乗法モデルよりも有意に良好な適合を提供し（Ｐ＝０．００６）、結果は主としてアイスランド人サンプルにより決定された。具体的には、ｒｓ１８５９９６２Gのヘテロ接合性キャリアについての１．３３の推定ＯＲは、乗法モデルにより示唆された１．２０推定値よりも大幅に高かった。対応するＰＡＲもより高かった、１６％の代わりに２１％。

【０２５５】

１７ｑ１２上のＳＮＰ、ｒｓ７５０１９３９及びｒｓ４４３０７９６は、それぞれ、腎臓、膵臓及び肝臓の胚発生に重要な役割を果たしている転写因子をコードする、ＴＣＦ２遺伝子の第一の及び第二のイントロン中に位置している。我々の最善知る限り、ＴＣＦ２中の遺伝子変異体は、前立腺癌のリスクにおいてこれまでは示唆されていないが、胚性突然変異は腎癌腫で同定されており[14]、メチル化による後成的不活性化が卵巣癌及び種々の癌細胞株において観察されている[15]。ＲＮＡ発現分析は、正常及び腫瘍前立腺組織の両方においてＴＣＦ２の発現を示した（データは示されていない）。５０を超える異なったエクソンのＴＣＦ２突然変異が、腎嚢胞、若年発症成人型糖尿病５型（ＭＯＤＹ５）、膵萎縮症及び生殖器異常を有する個体で報告されている[16,17]。我々は２００アイスランド人前立腺癌症例及び２００人の対照におけるＴＣＦ２の九つのエクソンすべてを配列決定したが、我々の関連性シグナルを説明する突然変異は検出されなかった（データは示されていない）。

【０２５６】

ＴＣＦ２[19-20]を含む、六つの既知ＭＯＤＹ遺伝子[18-19]の内の五つに一般的なＳＮＰと２型糖尿病（Ｔ２Ｄ）の関連性が報告されている。興味深いことにいくつかの疫学的研究は、Ｔ２Ｄと前立腺癌のリスク間の逆の関係を示している（Kasper et al.[21]及びその中の参照文献を参照されたい）。最近のメタ分析は、糖尿病患者の中での前立腺癌の相対リスクが０．８４（９５％ＣＩ、０．７１～０．９２）であることを推定した[21]。それ故、Ｔ２Ｄと、我々のデータ中で前立腺癌への最も強い関連を示しているＴＣＦ２中のＳＮＰとの関連の可能性を検討することに決定した。

【０２５７】

Illumina ＳＮＰ ｒｓ７５０１９３９を、１，３８０人のＴ２Ｄ患者（前立腺癌を有していることが知られていない男性、Icelandic Cancer Registry の管理下の１９５５年～２００６年に診断された前立腺癌症例の全国的なリストに従って）において分類した。前立腺癌もＴ２Ｄも有していないことが知られている９，９４０人の対照と比較した場合、ｒｓ７５０１９３９Ｃはこれらのサンプルにおいて Ｔ２Ｄに対する保護的効果を示した（ＯＲ＝０．８８、Ｐ＝０．００４５）。同一のサンプルについて、リファインメントＳＮＰ ｒｓ４４３０７９６のアレルＡは匹敵する結果を与えた（ＯＲ＝０．８６、Ｐ＝０．００２１）。この関連性を検証するため、ヨーロッパ人、アフリカ人及びアジア人祖先の七つの追加のＴ２Ｄ症例－対照群からのサンプルにおいて、ｒｓ７５０１９３９及びｒ

ｓ４４３０７９６両方を同定した。七つ全ての症例－対照群において、ｒｓ７５０１９３９Ｃ及びｒｓ４４３０７９６Ａは、いくつかの推定された効果は非常に控えめであり、個々には有意ではなかったけれども、疾患に負の関連を示した（即ち、ＯＲ＜１．０）。三つの症例－対照群（デンマークＡ、フィラデルフィア及び西アフリカ人）は有意な関連を示し（Ｐ＜０．０５）、一つの他の群（香港）はかろうじて有意な関連を与えた（０．０５から０．１０間のＰ）。アイスランド人を含む八つ全てのＴ２Ｄ症例－対照群からの合併結果は、ｒｓ７５０１９３９Ｃについて０．９１のＯＲ（Ｐ＝９．２ｘ１０$^{-7}$）、及びｒｓ４４３０７９６Ａについて０．９１のＯＲ（Ｐ＝２．７ｘ１０$^{-7}$）を与えた（表４）。データの我々の改正は、Ｔ２Ｄに対するｒｓ７５０１９３９又はｒｓ４４３０７９６の性による異なった関連は示さなかった。結合解析において、ｒｓ７５０１９３９の効果は、ｒｓ４４３０７９６について調節した後はもはや有意ではなく（Ｐ＝０．４１）、一方、ｒｓ４４３０７９６は、ｒｓ７５０１９３９について調節した後でも有意なままであった（Ｐ＝０．０１６）。後者が、二つのＳＮＰ間の相関（ＨａｐＭａｐヨルバサンプルにおいてr^2＝０．２２）がコーカサス人における相関（HapMap CEUサンプルにおいてr^2＝０．７７）よりも大幅に低い西アフリカ人からのデータにより主として誘導されることに注目されたい。またこれらの結果は、前立腺癌について観察されている結果と一致している。Ｔ２Ｄについて、ごく最近の報告[20]はＴＣＦ２の第二のイントロン中に位置しているＳＮＰ　ｒｓ７５７２１０のアレルＧについて同様の観察（ＯＲ＝０．８９、Ｐ＝５ｘ１０$^{-6}$）を記述しており、ｒｓ４４３０７９６Ａと実質的に相関している（Ｄ’＝０．９６；r^2＝０．６２；CEU HapMapデータセットに基づいて）。このことは、前立腺癌へのリスクを与えるＴＣＦ２中の一つ又はそれ以上の変異体は、Ｔ２Ｄに対して保護的であることを補強している。前立腺癌へのｒｓ７５０１９３９及びｒｓ４４３０７９６の関連性は、一部においてＴ２Ｄへの関連性の副産物であったという懸念事項を除くため、アイスランド人前立腺癌症例－対照群から全ての既知の糖尿病患者を除いた後に、前立腺癌関連性解析を繰り返した。生じた１，４４４症例及び９，９１７対照に対して、ｒｓ７５０１９３９Ｃ及びｒｓ４４３０７９６Ａについての関連性は実際的に変化しなかった；ｒｓ７５０１９３９はアイスランド人サンプル単独について１．１６のＯＲを有しており（Ｐ＝４．０ｘ１０$^{-4}$）、そして四つの症例－対照群の結果が合併された場合、１．１９（Ｐ＝１．１ｘ１０$^{-8}$）であった；一方、ｒｓ４４３０７９６はアイスランド人サンプルにおいて１．１８のＯＲを（Ｐ＝１．９ｘ１０$^{-4}$）、そして合併群において１．２１のＯＲ（Ｐ＝２．１ｘ１０$^{-10}$）を有していた。

【０２５８】

染色体１７ｑ２４．３上のより遠位なＳＮＰ、ｒｓ１８５９９６２は、CEU HapMap群に基づくと、６６，５７９Ｍｂ～６６，７５７Ｍｂ（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５）にわたる１７７．５ｋｂ　ＬＤブロック中にある。一つのｍＲＮＡ（ＢＣ０３９３２７）及びいくつかのスプライスされていないＥＳＴがこの領域に局在しているが、既知の遺伝子は存在しない（www.genome.ucsc.edu, May 2004 Assembly）。前立腺に由来するものを含む、種々のｃＤＮＡライブラリーのＲＴ－ＰＣＲ分析は、精巣ライブラリーにおいてのみＢＣ０３９３２７　ｍＲＮＡの検出可能な発現を明らかにし（データは示されていない）、それは以前に報告されている結果[22]と一致している。ＬＤブロックから～９００ｋｂ離れた場所にある最も近いテロメア遺伝子は、性決定に重要であることが知られているＳＲＹ関連（性決定領域Ｙ）転写因子、ＳＯＸ９である[23]。ＳＯＸ９は、正常前立腺基底細胞中で発現され、おそらく前立腺細胞におけるアンドロゲンレセプター発現の調節に関与している[24]。ＳＯＸ９の発現に影響する多様な再構成ブレイクポイントが記述されており、屈曲肢異形成症（ＣＤ）と称される骨格奇形症候群を導いている[25]。ｒｓ１８５９９６２を含有するＬＤブロック内の一つのこうした転座ブレイクポイントが記載されている[22]。この転座は、ＳＯＸ９のための潜在的シス作用調節要素（ＳＯＸ９ｃｒｅｌ）を除去すると考えられ、ＳＯＸ９の改変された発現を導く[26]。ＳＯＸ９の過剰発現は成長及び前立腺腫瘍細胞株の腫瘍形成能を抑制することが示されており[27]、ＳＯＸ９が腫瘍抑制遺伝子として作用するかもしれないことを示唆している。

【０２５９】
要約すると、染色体１７ｑ上の二つの一般的な変異体、ｒｓ４４３０７９６Ａ及びｒｓ１８５９９６２Ｇは、ヨーロッパ人子孫の四つの集団において前立腺癌のリスクに寄与していることが同定された。つまり、合併結果に基づくと、これら二つの変異体は、公衆衛生の見地からは相当なものである、約３６％の推定結合ＰＡＲを有する。大きなＰＡＲはこれらの変異体の高い頻度の結果である。しかしながら、ＯＲにより推定される相対リスクは高くはなく、それらにより説明される同胞リスク比は、各々およそ１．００９そして結合させて１．０１８である。結果として、それらは該疾患の家族集積性の非常に小さな部分を説明できるのみであり、非常に控えめな連鎖スコアを発生することができるのみである。８ｑ２４領域中で同定された変異体についても同様である[2-5]。

【０２６０】
それ故、ゲノム中にさらに多くの前立腺癌感受性変異体が発見されることが期待され、そしてこれらのいくつかは１７番染色体連鎖領域にも存在するかもしれない。１７ｑ上の変異体に対してＴＣＦ２及びＳＯＸ９遺伝子が近傍にあることは、それらを前立腺癌の発病に結びつけることができる。おそらく、この研究の最も興味をそそる発見は、ヨーロッパ人、アフリカ人及びアジア人子孫の個体において、前立腺癌の増加したリスクに関連しているが、Ｔ２Ｄのリスクを減少させる、ＴＣＦ２中の変異体、ｒｓ４４３０７９６Ａの発見である。これら二つの疾患の、逆の関係の少なくとも一部を説明するＴＣＦ２遺伝子中の遺伝子変異体の発見は、単一遺伝子変異体の多面的影響から生じる、複雑な生化学的抑制と均衡を理解することに向けた一つのステップを提供する。よく確立された前立腺癌とＴ２Ｄ間の逆の関係についての従来の説明は、糖尿病男性の代謝的及びホルモン環境の影響に集中していた。しかしながら、Ｔ２Ｄに対する両方のＴＣＦ２　ＳＮＰの保護的効果は、前立腺癌リスクに対するその影響よりもあまりにささやかであり、Ｔ２Ｄに対するその影響の単なる副産物であることに気が付いた。実際、ｒｓ４４３０７９６（又は強く相関するが現在は未知の変異体）の主たる機能的影響は、生涯にわたる個体の機能に重要な一つ又はそれ以上の代謝又はホルモン経路にあり、熟年に前立腺癌及びＴ２Ｄを発症するリスクを偶発的に変調する。正常個体及び前立腺癌及びＴ２Ｄを有する個体の両方におけるＴＣＦ２変異体の機能的影響のさらなる探求は、これらの疾患の治療のみではなく、同様に重要なそれらの予防に使用することが可能な知識を提供することができる。

【０２６１】
方法

アイスランド人研究集団

前立腺癌と診断された男性は、１９５５年１月１日～２００５年１２月３１日に診断された全３，８８６のアイスランド人前立腺癌患者が含まれているIcelandic Cancer Registry （ＩＣＲ）からの全国リストに基づいて同定した。アイスランド人前立腺癌サンプルコレクションは、研究期間の間生存していた１，９６８人の罹患個体のうち、２０００年１１月～２００６年６月に集められた１，６１５人の患者（１９７４年１２月～２００５年１２月に診断された）を含んでいた（約８２％の関与率）。総計で１，５４１人の患者が、Infinium II分析法及びSentrix HumanHap300 BeadChip（Illumina, San Diego, CA, USA）を使用する全ゲノムＳＮＰ遺伝子型同定の試みに含まれていた。その内の１，５０１（９７％）が我々の品質管理基準に従って成功裏に遺伝子型同定され、本症例－対照関連分析に使用した。同意患者について診断時の平均年齢は７１歳（中央値７１歳）であり、範囲は４０～９６歳であり、一方、ＩＣＲにおける全ての前立腺癌患者について、診断時の平均年齢は７３歳であった。診断から血液採取までの平均期間は２年（０～２６年の範囲）であった。この研究に使用された１１，２９０人の対照（５，０１０人の男性及び６，２８０人の女性）は、アイスランド人系統学データベースから無作為に選択された７５８人の対照及びdeCODE で現在進行している他の全ゲノム関連研究からの１０，５３２人の個体から成っている。具体的には、Ｔ２Ｄの研究から約１，４００人；乳癌の研究から約１，６００人；心筋梗塞の研究から１，８００人；及び結腸癌、不安神経症、依存症、統合失調症及び感染症の研究から各々約７００～１，０００人の対照が提供された。対

照は、６６歳の平均年齢を有し（中央値６７歳）、範囲は２２～１０２歳であった（アイスランド人研究集団のより詳細な記述は、Amundadottir et al.[2]を参照されたい）。男性対照は、ＩＣＲに従った前立腺癌患者の全国リストには存在しない。

【０２６２】

本研究はData Protection Commission of Iceland及び National Bioethics Committee of Icelandにより承認された。書面によるインフォームド・コンセントは、全ての患者、親族及び対照から得られた。医療情報及び血液サンプルに関連する個人識別子は、以前に記載したように第三者暗号化システムで暗号化した[28]。

【０２６３】

オランダ人、スペイン人及び米国研究集団

この研究におけるオランダ人前立腺癌症例の総数は１，０１３であり、その９９９（９８％）が成功裏に遺伝子型同定された。オランダ人研究集団は、前立腺癌症例の二つの採用集団から成っていた；群ＡはRadboud University Nijmegen Medical Centre（ＲＵＮＭＣ）のUrology Outpatient Clinic で１９９９年１月～２００６年６月に集められた３９０の病院での医療症例から成り；群ＢはComprehensive Cancer Centre IKO により行われた集団ベース癌登録を介して２００６年６月～２００６年１２月に集められた６２３の症例から成っていた。両群とも自己申告ヨーロッパ人子孫であった。群Ａの患者についての診断時での平均年齢は６３歳であり（中央値６３歳）、その範囲は４３～８３歳であった。群Ｂの患者についての診断時での平均年齢は６５歳であり（中央値６６歳）、その範囲は４３～７５歳であった。１，４６６の対照個体は、癌を有しておらず、症例と年齢が一致していた。彼らはオランダにおいて、「The Nijmegen Biomedical Study」と題したプロジェクト内で集められた。これはClinical Chemistry of the RUNMC のDepartment of Epidemiology及び Biostatistics and the Department により実施された集団ベース調査であり、総計２２，５００人の年齢及び性が層別化され、無作為に選ばれたナイメーゲン居住者から９，３７１個体が参加した。Nijmegen Biomedical Studyからの対照個体は、癌のような多因子遺伝病における遺伝子と環境の交互作用の研究に関与するために招かれた。本研究における１，４６６人全ての参加者は、自己申告によるヨーロッパ人子孫であり、本研究の目標及び手順について十分に情報が提供されている。本研究プロトコルは、Institutional Review Board of Radboud University により認証され、そして全ての研究対象には書面によるインフォームド・コンセントを与えた。

【０２６４】

スペイン人研究集団は４６４の前立腺癌症例から成っており、その４５６（９８％）は成功裏に遺伝子型同定された。本症例はスペイン、サラゴザのOncology Department of Zaragoza Hospital から、２００５年６月～２００６年9月に集められた。全ての患者は自己申告によるヨーロッパ人子孫であった。発症年齢、グレード及び段階を含む臨床情報は、医療記録から得られた。患者の診断時での平均年齢は６９歳であり（中央値７０歳）、その範囲は４４～８３歳であった。１，０７８のスペイン人個体対照はスペイン、サラゴザの大学病院に申し入れし、研究に含ませる前に前立腺癌がないことを確認した。研究プロトコルはInstitutional Review Board of Zaragoza University Hospital により承認された。全ての対象には、書面によるインフォームド・コンセントを与えた。

【０２６５】

シカゴ研究集団は５５７の前立腺癌症例からなり、その５３７（９６％）は成功裏に遺伝子型同定された。本症例は、２００２年５月～２００６年９月に、Pathology Core of Northwestern University's Prostate Cancer Specialized Program of Research Excellence (SPORE) から集められた。患者の診断時での平均年齢は６０歳であり（中央値５９歳）、その範囲は３９～８７歳であった。５１４人のヨーロッパ系アメリカ人対照は、University of Chicago and Northwestern University Medical School, Chicago, USでの遺伝子研究のための健常対照被験者より集められた。研究プロトコルは、Institutional Review Boards of Northwestern University and University of Chicagoにより承認された。全ての対象には、書面によるインフォームド・コンセントを与えた。

【０２６６】

統計解析

全てのアイスランド人症例及び対照サンプルは、Infinium HumanHap３００　ＳＮＰチップで測定した（Illumina, SanDiego, CA, USA）。このチップは、３１７，５０３のＳＮＰを含有し、一般的ＳＮＰのためのUtah CEPH (CEU) HapMap サンプルにおいて、r^2≧０．８で約７５％のゲノム適用範囲を提供した。関連性解析については、６，９８３ＳＮＰが単形性（monomorphic）であること、低収率（＜９５％）であること、及びハーディ・ワインベルグ平衡（ＨＷＥ）が成り立たないことにより、３１０，５２０ＳＮＰを使用した。９８％以下のコールレートを有するサンプルは解析から除外した。本明細書に報告されている五つのＳＮＰ及び四つの症例対照群についての単一ＳＮＰ遺伝子型同定は、研究された全ての集団にCentaurus（Nanogen）プラットフォームを適用し、アイスランド、レイキャビクのdeCODE Genetics により実施された。アイスランドからの１，５０１症例及び７５８対照において、両方の方法による五つの遺伝子型同定されたＳＮＰについて、Illumina プラットフォームからの遺伝子型の一致率をCentaurus プラットフォームと比較し、＞９９．５％であることが判明した。

【０２６７】

強いＬＤであったＳＮＰについては、一つのＳＮＰの遺伝子型が個体で失われているとしても、相関ＳＮＰの遺伝子型は我々が以前に行った尤度アプローチ[2]を介して部分情報を提供するために使用された。このことは、本明細書で示された結果が常に同数の個体に基づいていることを保証し、高い相関ＳＮＰについての結果の意味のある比較を可能にする。尤度法は前の文献[29]に記載されており、ＮＥＭＯソフトウェアーでの実行が関連解析に使用された。全ての個体及び本明細書に報告された全てのＳＮＰを遺伝子型同定するための試みが行われた（表４～５）。各ＳＮＰについて、各群で収率は９５％より高かった。唯一の例外は、Human Hap 300チップの一部ではないリファインメントマーカーｒｓ４４３０７９６の場合であった。そこで、遺伝子型に対する単一ＳＮＰアッセイを使用し、１１，２９０の内の１，８８３のアイスランド人対照（１，８６０を得た）、及び全てのアイスランド人症例及び再現群からの全ての個体についての試みが行われた。最も重要なことは、１７ｑ１２ 座位については、一つ又は二つの他のＳＮＰについて調整を行った一つのＳＮＰ（例えば、ｒｓ４４３０７９６、ｒｓ７５０１９３９又はｒｓ３７６０５１１）の重要性を評価する場合、表４ａの三つのマーカーの少なくとも一つの遺伝子型を有していた１１，２８９全てのアイスランド人対照を使用したか、及び上記の尤度アプローチを適用することにより、又は三つ全てのマーカーの遺伝子型を有していた個体のみにロジスティック回帰分析を適用することにより失われたデータを取り扱ったかどうかにかかわらず、生じたｐ値は非常に類似していることに注目した。もし対象が関連していないならば、漸近的に帰無仮説下で１度の自由度のカイ二乗分布を有するであろう、標準尤度比統計値を使用し、前立腺癌に対するアレルの関連性を試験した。アレル特異的ＯＲ及び関連ｐ値は、一個体の二つの染色体のための乗法モデルを仮定して計算した[30]。四つの各々の症例－対照群について、対照においてはＨＷＥからの有意な偏差はなかった（Ｐ＞０．０１）。遺伝子型特異的ＯＲ（表５）を推定する場合、集団における遺伝子型頻度はＨＷＥを仮定して推定した。この推定は、直接的に対照において観察された遺伝子型カウントを使用して計算された推定値よりも安定であることを感じた。しかしながら、これら二つのアプローチは、この例においては非常に類似した推定値を与えたことが注目された。複数の症例－対照群からの結果は、群がアレル、ハプロタイプ及び遺伝子型について異なった集団頻度を有することが可能であるが、共通の相対リスクを有していると仮定される、マンテルヘンツェルモデル[31]を使用して合併させた。ヨーロッパ人サンプル群は男性及び女性両方の対照を含んでいる。実行された多数の試験について補正後、各群について表２及び３に示されたＳＮＰに対しては、男性及び女性対照間に有意な相違は検出されなかった。表２に報告された三つ全ての有意な変異体（ｒｓ７５０１９３９、ｒｓ４４３０７９６及びｒｓ１８５９９６２）について、疾患群（アイスランド人研究集団に関する記述を参照されたい）間では頻度の有意な相違は検出されず、アイスランド人全ゲノム対照セッ

ト（それぞれ、Ｐ＝０．３０、０．５５及び０．８８）を作り上げている。ｒｓ７５０１９３９及びｒｓ４４３０７９６についてこの試験が実施される場合、Ｔ２Ｄ個体は除外された。前立腺癌の発症の年齢と症例により運ばれているアットリスクアレル（ｒｓ７５０１９３９及びｒｓ１８５９９６２の）コピーの数間の関係を推定するために直線回帰を使用し、群を指標として使用した。

【０２６８】

それぞれ１７ｑｌ２及び１７ｑ２４．３に位置している、ｒｓ７５０１９３９Ｃとｒｓ１８５９９６２Ｇ間の相互作用の可能性を調べるため、二つの分析を実施した。第一に、症例の中のこれらのアレル間に有意な相関が存在しないことについて調べた。第二に、ロジスティック回帰分析を使用することにより、相互作用の項が有意ではないことを示した（Ｐ＝０．５７）。

【０２６９】

ＳＮＰ　ｒｓ７５７２１０について、Winckler et al[20]がアレルＡの結果を報告していることに注目した。しかしながら、本文中、我々はもう一つ（ｒｓ７５７２１０のアレルＧ）についてそれらの対応する結果を提供している（なぜなら、そのアレルは、我々により報告されたｒｓ７５０１９３９のアレルＣに正に相関しているものであるからである）。

【０２７０】

関連性及びゲノム対照についての修正

アイスランド人症例－対照群における個体のいくつかはお互いに関連し、前記のカイ二乗検定統計値が平均値＞１及び 中央値＞（０．６７５）を有することを生じている[2]。我々は拡大要因（inflation factor）を２つの様式で推定した：（ｉ）前記の方法を使用し、そこで我々は７０８，６８３のアイスランド人の系図を介して遺伝子型をシミュレートした[32]；及び（ｉｉ）関連性及び潜在的集団層別化両方を調整するためのゲノム制御（genome control）の方法[6]である、３１０，５２０のカイ二乗統計値の平均を計算することにより。（ｉ）及び（ｉｉ）により推定された拡大要因はそれぞれ１．０８４及び１．０９８であった。これら二つの推定値間の相異は統計的に有意ではなかった。示された結果は、それらの各々を１．０９８で割ることによりカイ二乗統計値を調整することに基づいている。

【０２７１】

【表４】

表 3. 四つの起源からの前立腺癌症例及び対照の特徴

研究集団	症例	対照	進行性[a] (%)	診断時の平均年齢 (範囲)	診断時の年齢 <65 歳 (%)
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ	1,501	11,290	50	70.8 (40-96)	22
ﾅｲﾒｰﾍﾝ、ｵﾗﾝﾀﾞ	999	1,466	47	64.2 (43-83)	52
ｻﾗｺﾞｻ、ｽﾍﾟｲﾝ	456	1,078	37	69.3 (44-83)	19
ｼｶｺﾞ、米国	537	514	48	59.6 (39-87)	70
合計:	3,493	14,348			

[a]進行性は、7 又はより高いグリーソンスコア及び/又は T3 又はより高い段階及び/又はリンパ節陽性疾患及び/又は転移性疾患を有する癌として、本明細書では決定されている。

【０２７２】

【表５】

表 4a. 17q 上の SNP とｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ｵﾗﾝﾀﾞ、ｽﾍﾟｲﾝ及び米国における前立腺癌の関連性結果

位置	研究集団（症例数/対照数） 変異体(ｱﾚﾙ)	頻度 症例	対照	OR(95%CI)	P 値
17q12	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(1,501/11,289)				
	rs7501939(C)	0.615	0.578	1.17 (1.08-1.27)	$1.8x10^{-4}$
	rs3760511(C)	0.384	0.348	1.17 (1.08-1.27)	$1.6x10^{-4}$
	rs4430796(A)	0.558	0.512	1.20 (1.11-1.31)	$1.4X10^{-5}$
	ｵﾗﾝﾀﾞ(997/1,464)				
	rs7501939(C)	0.648	0.589	1.29 (1.15-1.45)	$2.4X10^{-5}$
	rs3760511(C)	0.362	0.338	1.11 (0.99-1.25)	0.086
	rs4430796(A)	0.568	0.508	1.28 (1.14-1.43)	$3.1x10^{-5}$
	ｽﾍﾟｲﾝ(456/1,078)				
	rs7501939(C)	0.583	0.566	1.07 (0.92-1.26)	0.37
	rs3760511(C)	0.277	0.257	1.11 (0.93-1.32)	0.25
	rs4430796(A)	0.469	0.454	1.06 (0.91-1.24)	0.45
	ｼｶｺﾞ(536/514)				
	rs7501939(C)	0.637	0.588	1.15 (1.03-1.47)	0.021
	rs3760511(C)	0.347	0.294	1.28 (1.06-1.54)	$9.4x10^{-3}$
	rs4430796(A)	0.563	0.477	1.41 (1.19-1.67)	$9.4x10^{-5}$
	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いたすべて(1,989/3,056)[a]				
	rs7501939(C)	-	0.581	1.21 (1.12-1.32)	$5.6x10^{-6}$
	rs3760511(C)	-	0.296	1.15 (1.05-1.25)	$2.4X10^{-3}$
	rs4430796(A)	-	0.480	1.24 (1.14-1.35)	$2.02x10^{-7}$
	すべてを合併(3,490/14,345)[a]				
	rs7501939(C)	-	0.580	1.19 (1.12-1.26)	$4.7x10^{-9}$
	rs3760511(C)	-	0.309	1.16 (1.09-1.23)	$1.4X10^{-6}$
	rs4430796(A)		0.488	1.22 (1.15-1.30)	$1.4x10^{-11}$

示されているすべてのＰ値は、両側である。示されているのは、症例及び対照の対応数（Ｎ）、罹患及び対照個体における変異体のアレル頻度、９５％信頼区間（ＣＩ９５％）のアレルオッズ比（ＯＲ）、及び乗法モデルに基づいたＰ値である。

[a]合併された研究集団については、報告されている対照頻度は個々の集団の平均、重みづけのない対照頻度であり、一方、ＯＲ及びＰ値はマンテル・ヘンツェルモデルを使用して推定した。

【０２７３】

【表６】

表 4b. 17q 上の SNP とｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ｵﾗﾝﾀﾞ、ｽﾍﾟｲﾝ及び米国における前立腺癌の関連性結果

位置	研究集団（症例数/対照数） 変異体(ｱﾚﾙ)	頻度 症例	対照	OR(95%CI)	P 値
	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(1,501/11,290)				
	rs1859962(G)	0.489	0.453	1.16 (1.07-1.26)	3.1×10^{-4}
	rs7214479(T)	0.451	0.415	1.16 (1.07-1.26)	3.3×10^{-4}
	rs6501455(A)	0.538	0.501	1.16 (1.07-1.26)	3.0×10^{-4}
	rs983085(C)[b]	0.542	0.504	1.16 (1.07-1.26)	2.0×10^{-4}
	ｵﾗﾝﾀﾞ(999/1,466)				
	rs1859962(G)	0.522	0.456	1.30 (1.16-1.46)	6.8×10^{-6}
	rs7214479(T)	0.474	0.428	1.20 (1.07-1.35)	1.5×10^{-3}
	rs6501455(A)	0.544	0.488	1.25 (1.12-1.40)	1.1×10^{-4}
	ｽﾍﾟｲﾝ(456/1,078)				
17q24.3	rs1859962(G)	0.512	0.476	1.15 (0.99-1.35)	0.071
	rs7214479(T)	0.455	0.426	1.13 (0.96-1.32)	0.14
	rs6501455(A)	0.581	0.552	1.13 (0.97-1.32)	0.13
	ｼｶｺﾞ(537/510)				
	rs1859962(G)	0.513	0.456	1.25 (1.06-1.49)	9.8×10^{-3}
	rs7214479(T)	0.460	0.416	1.20 (1.01-1.42)	0.041
	rs6501455(A)	0.549	0.586	0.86 (0.72-1.02)	0.083
	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いたすべて(1,992/3,054)[a]				
	rs1859962(G)	-	0.463	1.25 (1.15-1.35)	8.3×10^{-8}
	rs7214479(T)	-	0.423	1.18 (1.09-1.28)	7.0×10^{-5}
	rs6501455(A)	-	0.542	1.12 (1.05-1.20)	6.2×10^{-3}
	すべてを合併(3,493/14,344)[a]				
	rs1859962(G)	-	0.460	1.20 (1.14-1.27)	2.5×10^{-10}
	rs7214479(T)	-	0.421	1.17 (1.10-1.24)	8.1×10^{-8}
	rs6501455(A)	-	0.532	1.14 (1.08-1.21)	6.9×10^{-6}

示されているすべてのＰ値は、両側である。示されているのは、症例及び対照の対応数（Ｎ）、罹患及び対照個体における変異体のアレル頻度、９５％信頼区間（ＣＩ９５％）のアレルオッズ比（ＯＲ）、及び乗法モデルに基づいたＰ値である。

[a]合併された研究集団については、報告されている対照頻度は個々の集団の平均、重みづけのない対照頻度であり、一方、ＯＲ及びＰ値はマンテル・ヘンツェルモデルを使用して推定した。

[b]ＳＮＰ、rs983085 及び rs6501455 は、ほとんど完全に相関したが(r^2=0.99)、rs983085 は非アイスランド人群において遺伝子型分類に失敗した。

【０２７４】

【表７】

表５．17q12 の rs4430796(A)及び 17q24.3 の rs1859962(G)、の遺伝子型オッズ比のモデルフリー推定

研究群	遺伝子型ｵｯｽﾞ比[a]						
変異体 (ｱﾚﾙ)	ｱﾚﾙ OR	00	0X(95%Cl)	XX(95%Cl)	P値[b]	P値[c]	PAR
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ							
rs4430796(A)	1.20	1	1.12(0.97-1.29)	1.40(1.19-1.64)	0.31	$8.3x10^{-5}$	0.14
rs1859962(G)	1.16	1	1.35(1.18-1.54)	1.33(1.13-1.57)	$3.4x10^{-3}$	$2.3x10^{-5}$	0.19
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いたすべて							
rs4430796(A)	1.24	1	1.34(1.18-1.52)	1.56(1.32-1.84)	0.12	$4.5x10^{-7}$	0.23
rs1859962(G)	1.25	1	1.32(1.17-1.49)	1.57(1.33-1.84)	0.24	$2.9x10^{-7}$	0.22
すべてを合併							
rs4430796(A)	1.22	1	1.24(1.13-1.36)	1.48(1.32-1.66)	0.57	$2.0x10^{-10}$	0.19
rs1859962(G)	1.20	1	1.33(1.21-1.44)	1.45(1.29-1.62)	$6.0x10^{-3}$	$5.1x10^{-11}$	0.21

[a]ヘテロ接合（０Ｘ）及びホモ接合キャリア（ＸＸ）についての遺伝子型オッズ比は、非キャリア（００）と比較した。
[b]乗法モデル（帰無仮説）対フルモデル、一自由度の試験。
[c]乗法モデル（帰無仮説）対フルモデル、二自由度の試験。ＰＡＲ、集団寄与リスク、ＯＲ、オッズ比、ＣＩ９５％、９５％信頼区間。

【０２７５】

【表８】

表６．17q12上のTCF2遺伝子中のSNP及び２型糖尿病についての関連性結果

位置	研究集団（症例数/対照数） 変異体(ｱﾚﾙ)	頻度 症例	対照	OR(95%Cl)	P値
17q12	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[a](1,380/9,940)				
	rs7501939(C)	0.549	0.582	0.88 (0.80-0.96)	0.0045
	rs4430796(A)	0.482	0.521	0.86 (0.78-0.95)	0.0021
	ﾃﾞﾝﾏｰｸA(264/596)				
	rs7501939(C)	0.525	0.593	0.76 (0.62-0.93)	0.0088
	rs4430796(A)	0.452	0.530	0.73 (0.60-0.90)	0.0032
	ﾃﾞﾝﾏｰｸB(1,365/4,843)				
	rs7501939(C)	0.579	0.596	0.93 (0.85-1.02)	0.11
	rs4430796(A)	0.507	0.528	0.92 (0.85-1.00)	0.062
	ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ、米国(457/967)				
	rs7501939(C)	0.569	0.613	0.83 (0.71-0.98)	0.028
	rs4430796(A)	0.477	0.527	0.82 (0.70-0.96)	0.013
	ｽｺｯﾄﾗﾝﾄﾞ(3,741/3,718)				
	rs7501939(C)	0.607	0.615	0.97 (0.91-1.03)	0.31
	rs4430796(A)	0.517	0.526	0.97 (0.91-1.03)	0.29
	ｵﾗﾝﾀﾞ(367/915)				
	rs7501939(C)	0.563	0.579	0.94 (0.79-1.11)	0.46
	rs4430796(A)	0.494	0.506	0.95 (0.79-1.14)	0.58
	香港(1,495/993)				
	rs7501939(C)	0.768	0.791	0.87 (0.76-1.00)	0.054
	rs4430796(A)	0.731	0.754	0.89 (0.78-1.01)	0.073
	西ｱﾌﾘｶ[b](867/1,115)				
	rs7501939(C)	0.400	0.437	0.87 (0.77-0.99)	0.042
	rs4430796(A)	0.271	0.313	0.80 (0.69-0.92)	0.0024
	ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いてすべての群を合併				
	rs7501939(C)	-	-	0.91 (0.87-0.95)	$3.4x10^{-5}$
	rs4430796(A)	-	-	0.92 (0.88-0.95)	$1.8x10^{-5}$
	すべての群を合併(9,936/23,087)				
	rs7501939(C)	-	-	0.91 (0.87-0.94)	$9.2x10^{-7}$
	rs4430796(A)	-	-	0.91 (0.87-0.94)	$2.7x10^{-7}$

示されているすべてのＰ値は、両側である。示されているのは、症例及び対照の対応数（Ｎ）、罹患及び対照個体における変異体のアレル頻度、９５％信頼区間（ＣＩ９５％）のアレルオッズ比（ＯＲ）、及び乗法モデルに基づいたＰ値である。

[a]既知の前立腺癌患者は、アイスランド人Ｔ２Ｄ症例及び対照から除外されている。

[b]５西アフリカ人部族の結果はマンテル・ヘンツェル法を使用して合併した。西アフリカ人症例及び対照における変異体の頻度は、５部族の加重平均である。

【０２７６】

参照文献

1. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55, 74-108 (2005).

2. Amundadottir, L.T. et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. Nat Genet 38, 652-8 (2006).

3. Gudmundsson, J. A second cancer susceptibility variant at 8q24 identified through a genome-wide association study. Nature Genetics 39(2007).

4. Haiman, CA. et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. Nat Genet 39(2007).

5. Yeager, M. et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. Nat Genet 39(2007).
6. Devlin, B. & Roeder, K. Genomic Control for association studies. Biometrics 55, 997-1004 (1999).
7. Roeder, K., Bacanu, S. A., Wasserman, L. & Devlin, B. Using linkage genome scans to improve power of association in genome scans. Am J Hum Genet. 78, 243-52 Epub 2006 Jan 3 (2006).
8. Lange, E. M. et al. Genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes using families from the University of Michigan prostate cancer genetics project finds evidence for linkage on chromosome 17 near BRCAl. Prostate 57, 326-34 (2003).
9. Xu, J. et al. A combined genomewide linkage scan of 1,233 families for prostate cancer-susceptibility genes conducted by the international consortium for prostate cancer genetics. Am J Hum Genet 77, 219-29 (2005).
10. Lange, E. M. et al. Fine-mapping the putative chromosome 17q21-22 prostate cancer susceptibility gene to a 10 cM region based on linkage analysis. Hum Genet 121, 49-55 (2007).
11. Zuhlke, K. A. et al. Truncating BRCAl mutations are uncommon in a cohort of hereditary prostate cancer families with evidence of linkage to 17q markers. Clin Cancer Res 10, 5975-80 (2004).
12. Kraft, P. et al. Genetic variation in the HSD17B1 gene and risk of prostate cancer. PLoS Genet 1, e68 (2005).
13. White, K.A., Lange, E. M., Ray, A.M., Wojno, KJ. & Cooney, K.A. Prohibitin mutations are uncommon in prostate cancer families linked to chromosome 17q. Prostate Cancer Prostatic Dis 9, 298-302 (2006).
14. Rebouissou, S. et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. Hum MoI Genet 14, 603-14 (2005).
15. Terasawa, K. et al. Epigenetic inactivation of TCF2 in ovarian cancer and various cancer cell lines. Br J Cancer 94, 914-21 (2006).
16. Bellanne-Chantelot, C. et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. Diabetes 54, 3126-32 (2005).
17. Edghill, E. L., Bingham, C, Ellard, S. & Hattersley, A.T. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. J Med Genet 43, 84-90 (2006).
18. Silander, K. et al. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. Diabetes 53, 1141-9 (2004).
19. Bonnycastle, L.L. et al. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes contribute to risk of type 2 diabetes in Finns. Diabetes 55, 2534-40 (2006).
20. Winckler, W. et al. Evaluation of Common Variants in the Six Known Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Genes for Association With Type 2 Diabetes. Diabetes 56, 685-93 (2007).
21. Kasper, J. S. & Giovannucci, E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15, 2056-62 (2006).
22. Hill-Harfe, K. L. et al. Fine mapping of chromosome 17 translocation breakpoints > or = 900 Kb upstream of SOX9 in acampomelic campomelic dysplasia and a mild, familial skeletal dysplasia. Am J Hum Genet 76, 663-71 (2005).
23. Koopman, P. Sex determination: a tale of two Sox genes. Trends Genet 21, 367

-70 (2005).
24. Wang, H. et al. SOX9 is expressed in normal prostate basal cells and regulates androgen receptor expression in prostate cancer cells. Cancer Res 67, 528-36 (2007).
25. Leipoldt, M. et al. Two novel translocation breakpoints upstream of SOX9 define borders of the proximal and distal breakpoint cluster region in campomelic dysplasia. Clin Genet 71, 67-75 (2007).
26. Velagaleti, G. V. et al. Position effects due to chromosome breakpoints that map approximately 900 Kb upstream and approximately 1.3 Mb downstream of SOX9 in two patients with campomelic dysplasia. Am J Hum Genet 76, 652-62 (2005).
27. Drivdahl, R. et al. Suppression of growth and tumorigenicity in the prostate tumor cell line M12 by overexpression of the transcription factor SOX9. Oncogene 23, 4584-93 (2004).
28. Gulcher, J. R., Kristjansson, K., Gudbjartsson, H. & Stefansson, K. Protection of privacy by third-party encryption in genetic research in Iceland. Eur J Hum Genet 8, 739-42 (2000).
29. Gretarsdottir, S. et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. Nat Genet 35, 131-8 (2003).
30. FaIk, CT. & Rubinstein, P. Haplotype relative risks: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. Ann Hum Genet 51 (Pt 3), 227-33 (1987).
31. Mantel, N. & Haenszel, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst. 22, 719-48 (1959).
32. Grant, S. F. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet. 38, 320-3 Epub 2006 Jan 15 (2006).

【０２７７】

実施例３

前立腺癌への関連を示している領域中の代替マーカー

アンカーＳＮＰが位置するＬＤブロック内の、又は近接した各座位に、上にリストされたＳＮＰマーカーと強いＬＤにあるいくつかのＳＮＰマーカーがある。

【０２７８】

従って以下に、本発明の範囲内にある表及びマーカーリストが含まれる。本表は、それ故、HapMap ＣＥＵ集団において、０．２より大きなr^2値により決定された、ＬＤにあるマーカーをリストしている。本表はさらに、本発明により定義されたＬＤブロック内の全てのマーカーをリストしている。HapMap により遺伝子型同定及び評価されたマーカーは、前立腺癌に関連しているとして本発明で定義された領域中の、全ての関連マーカーを完全にはカバーしていない。それ故、以下にリストされたマーカーのような他のマーカーを、本明細書に記載したように、前立腺癌に対する感受性を評価するために適切に使用することが可能である。

【０２７９】

【表９】

表 7. rs3923603 と R^2>0.2 で相関していた、染色体 4q31.21(NCBI Build 35 中のﾏｰｶｰ rs3923603 の+/-500kb 以内)からの SNP。SNP はｺｰｶｻｽ人 CEU HapMap ﾘﾘｰｽ 22 ﾃﾞｰﾀｾｯﾄにおいて同定された(http://www.hapmap.org)。

ﾏｰｶｰ	配列番号	D'	R2	P 値	位置 Build34	位置 Build35
rs6857262	343	0.609387	0.228352	1.59E-06	145603677	145245500
rs6857303	9	0.651749	0.245545	4.02E-07	145613415	145255238
rs7665923	10	0.616231	0.222462	7.95E-07	145620837	145262660
rs11725211	11	0.596965	0.211993	2.63E-06	145629733	145271556
rs13103731	12	0.600312	0.205637	2.89E-06	145634114	145275937
rs11736498	13	0.616231	0.222462	7.95E-07	145635911	145277734
rs11723763	14	0.616231	0.222462	7.95E-07	145635923	145277746
rs6831817	15	0.601493	0.201387	0.00001	145655091	145296914
rs13134172	16	1	0.583822	2.33E-20	145676737	145318560
rs10015396	17	1	1	5.98E-34	145677193	145319016
rs4269130	18	1	1	4.05E-34	145679051	145320874
rs4289393	19	1	0.410609	1.47E-15	145679688	145321511
rs6812128	20	1	0.426434	5.10E-15	145679891	145321714
rs7695923	21	1	0.962477	2.03E-32	145695407	145337230
rs4599356	22	1	1	1.88E-34	145701080	145342903
rs7700104	344	1	1	1.88E-34	145701236	145343059
rs4240360	345	1	1	1.88E-34	145703019	145344842
rs7692784	23	0.881426	0.304643	7.51E-10	145707723	145349546
rs4303930	24	0.881426	0.304643	7.51E-10	145713152	145354975
rs10012731	25	0.871279	0.299448	4.18E-09	145714018	145355841
rs4417920	27	0.873144	0.280005	5.98E-09	145717918	145359741
rs4505762	28	0.872158	0.296753	4.74E-09	145718312	145360135
rs4583707	29	0.881426	0.304643	7.51E-10	145718503	145360326
rs4425324	30	0.838714	0.361322	2.16E-10	145719771	145361594
rs13127749	31	0.827215	0.53055	1.22E-15	145722949	145364772
rs4518185	32	0.74467	0.226665	8.95E-07	145723537	145365360
rs4549337	33	0.711728	0.212389	1.19E-06	145724777	145366600
rs4390989	34	0.714302	0.226767	4.20E-07	145725942	145367765
rs4305469	35	0.73105	0.239544	8.48E-08	145726592	145368415
rs7658605	36	0.711728	0.212389	1.19E-06	145728645	145370468
rs6828217	37	0.73105	0.239544	8.48E-08	145739816	145381639
rs12505797	39	0.73105	0.239544	8.48E-08	145751840	145393663
rs12503177	40	0.73105	0.239544	8.48E-08	145751969	145393792
rs4482709	41	0.711728	0.212389	1.19E-06	145752289	145394112
rs4320096	42	0.720957	0.238928	4.38E-07	145752702	145394525
rs13144823	43	0.711728	0.212389	1.19E-06	145754060	145395883
rs11100843	44	0.784071	0.458305	3.28E-13	145755309	145397132
rs7679401	45	0.729175	0.247715	1.03E-07	145759776	145401599
rs7684835	46	0.713635	0.235294	6.39E-07	145760207	145402030
rs11943703	47	0.821897	0.281314	1.08E-08	145761006	145402829
rs12509569	48	0.701656	0.205626	2.56E-06	145763289	145405112
rs12510585	346	0.711728	0.212389	1.19E-06	145770366	145412189
rs7689179	49	0.705517	0.398424	1.37E-11	145773276	145415099
rs10002827	50	0.506653	0.208441	0.000013	145790721	145432544

【０２８０】

【表１０】

表 8. rs7501939 と R^2>0.2 で相関していた、染色体 17q12(NCBI Build 35 中のﾏｰｶｰ rs7501939 の+/-500kb 以内)からの SNP。SNP はｺｰｶｻｽ人 CEU HapMap ﾘﾘｰｽ 22 ﾃﾞｰﾀｾｯﾄにおいて同定された(http://www.hapmap.org)。

ﾏｰｶｰ	配列番号	D'	R2	P 値	位置 Build34	位置 Build35
rs1016990	51	0.50554	0.229681	2.18E	36284465	33163028
rs3744763	52	0.60072	0.315757	4.11E	36286435	33164998
rs2005705	347	0.855936	0.641047	2.19E	36291850	33170413
rs757210	53	0.963829	0.81187	1.86E	36292065	33170628
rs4430796	2	1	0.765625	2.13E	36293590	33172153
rs4239217	54	0.965889	0.902185	6.03E	36294537	33173100
rs7405696	348	1	0.558059	4.17E	36297585	33176148
rs3760511	55	1	0.291667	9.22E	36301863	33180426
rs7213769	56	0.75348	0.218821	6.62E	36310716	33189279

【０２８１】

【表１１】

表 9. rs1859962 と R^2>0.2 で相関していた、染色体 17q24.3(NCBI Build 35 中のﾏｰｶｰ rs1859962 の+/-500kb 以内)からの SNP。SNP はｺｰｶｻｽ人 CEU HapMap ﾘﾘｰｽ 22 ﾃﾞｰﾀｾｯﾄにおいて同定された(http://www.hapmap.org)。

ﾏｰｶｰ	配列番号	D'	R2	P 値	位置 Build34	位置 Build35
rs4793330	57	0.632925	0.229843	1.41E-06	69667720	66582192
rs1861690	58	0.624718	0.240049	1.86E-07	69669376	66583848
rs7222314	59	0.966081	0.933295	1.68E-31	69702061	66616533
rs17765344	349	1	1	1.90E-37	69703997	66618469
rs8071558	60	1	1	1.90E-37	69704796	66619268
rs8072254	350	1	1	1.90E-37	69704939	66619411
rs984434	61	1	1	1.90E-37	69705250	66619722
rs11650165	62	1	0.633803	1.75E-22	69706741	66621213
rs991429	63	1	1	1.90E-37	69706896	66621368
rs4793528	64	1	0.633803	1.75E-22	69707896	66622368
rs9674957	65	1	0.633803	1.75E-22	69708221	66622693
rs8077906	66	1	0.543014	2.20E-19	69709356	66623828
rs8066875	67	1	0.543014	2.20E-19	69710700	66625172
rs9889335	68	1	1	7.79E-37	69712269	66626741
rs4328484	69	1	0.633803	1.75E-22	69713353	66627825
rs8068266	70	1	0.966667	3.12E-35	69714058	66628530
rs4793529	351	1	0.966667	3.12E-35	69715759	66630231
rs7217652	71	0.950239	0.500909	2.23E-15	69716604	66631076
rs6501437	72	1	0.736328	1.23E-25	69717095	66631567
rs6501438	73	1	0.729608	2.40E-25	69717283	66631755
rs8079315	74	1	0.736328	6.95E-26	69717978	66632450
rs2367256	75	1	0.72559	8.37E-25	69718409	66632881
rs2190697	76	1	0.723359	1.57E-24	69718464	66632936
rs4366746	77	1	0.703014	3.43E-24	69718754	66633226
rs4366747	78	1	0.707267	9.94E-25	69718766	66633238
rs2159034	79	1	0.7114	5.03E-25	69718878	66633350
rs1013999	80	1	0.707267	1.73E-24	69719058	66633530
rs4793530	81	1	0.7114	5.03E-25	69722386	66636858
rs11654749	82	0.599655	0.281972	1.87E-08	69722729	66637201
rs11653132	83	0.630676	0.353293	3.94E-10	69726955	66641427
rs4300694	84	0.583272	0.249279	3.84E-07	69727959	66642431
rs8076830	85	1	0.7114	5.03E-25	69729032	66643504
rs9900242	86	0.607515	0.286639	1.44E-08	69732754	66647226
rs9908442	352	0.607515	0.286639	1.44E-08	69735071	66649543
rs4793334	353	0.56962	0.257808	1.60E-07	69735105	66649577
rs2058083	87	0.607515	0.286639	1.44E-08	69735526	66649998
rs2058084	354	0.607515	0.286639	1.44E-08	69736140	66650612
rs2058085	88	0.607515	0.286639	1.44E-08	69736170	66650642
rs1468481	89	1	0.340617	1.37E-12	69737102	66651574
rs9915190	355	0.607515	0.286639	1.44E-08	69739751	66654223
rs2041114	90	1	0.7114	5.03E-25	69741740	66656212
rs723338	91	1	0.7114	5.03E-25	69742536	66657008
rs2041115	92	1	0.709159	9.41E-25	69743550	66658022
rs8064263	93	1	0.7114	8.79E-25	69743953	66658425
rs9897865	94	1	0.7114	5.03E-25	69744199	66658671
rs11656242	95	0.685791	0.454632	1.88E-13	69744645	66659117
rs9897358	96	1	0.707267	1.73E-24	69744665	66659137
rs11651123	97	0.685791	0.454632	1.88E-13	69744714	66659186
rs11657298	98	0.685791	0.454632	1.88E-13	69744759	66659231

【０２８２】

【表１２】

マーカー	配列番号	D'	R2	P値	位置 Build34	位置 Build35
rs11651469	99	0.847433	0.586131	7.42E-18	69745642	66660114
rs11651501	100	0.847433	0.586131	7.42E-18	69745681	66660153
rs719615	101	0.710626	0.471507	9.37E-14	69747033	66661505
rs1558119	102	0.68918	0.470673	1.02E-13	69749095	66663567
rs12150098	103	0.685791	0.454632	1.88E-13	69752957	66667429
rs9910829	104	1	0.7114	5.03E-25	69756700	66671172
rs7220274	105	1	0.7114	5.03E-25	69756890	66671362
rs17224833	106	1	0.7114	5.03E-25	69757598	66672070
rs2108534	107	1	0.726354	4.96E-24	69758023	66672495
rs2108535	108	0.715546	0.497408	4.04E-14	69758268	66672740
rs8182284	109	0.667129	0.419797	1.12E-11	69758514	66672986
rs8182286	110	1	0.7114	8.79E-25	69758677	66673149
rs4793533	111	1	0.7114	8.79E-25	69761594	66676066
rs8069925	112	1	0.7114	5.03E-25	69761985	66676457
rs8068189	113	0.813444	0.558734	7.88E-17	69762018	66676490
rs9901508	114	1	0.7114	5.03E-25	69762322	66676794
rs9907418	115	1	0.7114	5.03E-25	69762342	66676814
rs2367263	116	1	0.687204	3.34E-24	69763411	66677883
rs1859964	117	1	0.687204	3.34E-24	69763694	66678166
rs1859965	118	1	0.682793	6.60E-24	69764218	66678690
rs6501446	119	1	0.687204	3.34E-24	69765181	66679653
rs4793534	120	0.648752	0.40685	4.45E-12	69765416	66679888
rs4239156	121	1	0.687204	3.34E-24	69765504	66679976
rs4793335	122	0.679827	0.431951	9.14E-13	69765814	66680286
rs2097984	123	0.673634	0.410059	4.12E-12	69768349	66682821
rs11654068	124	0.71603	0.434667	2.65E-12	69769659	66684131
rs8079962	125	0.958736	0.654018	6.44E-21	69769825	66684297
rs6501447	356	0.958736	0.654018	6.44E-21	69770221	66684693
rs2886914	126	0.67655	0.427544	1.52E-12	69770936	66685408
rs8076811	127	1	0.633405	1.85E-20	69772530	66687002
rs17178251	128	0.647061	0.404731	8.59E-12	69774002	66688474
rs17765644	357	0.679827	0.431951	9.14E-13	69776615	66691087
rs9913988	358	1	0.687204	3.34E-24	69777181	66691653
rs758106	129	1	0.687204	3.34E-24	69778126	66692598
rs740408	130	0.66562	0.399756	2.17E-11	69778219	66692691
rs4570900	131	0.673728	0.403728	1.72E-10	69783489	66697961
rs4611499	132	0.640666	0.400741	6.36E-12	69785892	66700364
rs7214479	133	0.958736	0.654018	6.44E-21	69788072	66702544
rs1008348	134	0.655348	0.429398	9.50E-13	69788439	66702911
rs6501449	135	0.828717	0.514834	2.28E-14	69789968	66704440
rs6501451	136	1	0.687204	3.34E-24	69790254	66704726
rs6501452	137	0.826939	0.553522	1.68E-14	69790410	66704882
rs11870732	138	0.648752	0.40685	4.45E-12	69792364	66706836
rs17178370	139	0.666131	0.413925	6.76E-12	69792664	66707136
rs7225025	140	0.79739	0.519604	6.69E-15	69794797	66709269
rs17178377	141	0.681069	0.450817	3.20E-13	69795256	66709728
rs11655744	142	1	0.675693	7.14E-23	69796179	66710651
rs2367266	143	1	0.687204	3.34E-24	69797110	66711582
rs1107305	144	0.769646	0.495603	1.89E-14	69797766	66712238
rs6501455	145	0.809767	0.535236	4.42E-16	69798934	66713406
rs7209505	146	0.958131	0.646852	2.29E-20	69800787	66715259
rs2190463	147	0.958736	0.654018	6.44E-21	69804591	66719063
rs2190456	148	0.749106	0.473517	2.05E-12	69808489	66722961
rs983085	149	0.774954	0.507149	3.61E-15	69809184	66723656

【０２８３】

【表１３】

マーカー	配列番号	D'	R2	P値	位置 Build34	位置 Build35
rs6501459	150	0.648752	0.40685	4.45E-12	69810578	66725050
rs4793538	151	0.635	0.392093	3.88E-11	69813051	66727523
rs2158905	152	0.774114	0.50285	6.37E-15	69813164	66727636
rs2190457	153	0.652378	0.421393	2.62E-12	69813532	66728004
rs11655567	154	0.774954	0.507149	3.61E-15	69813810	66728282
rs7225458	155	0.648752	0.40685	4.45E-12	69815469	66729941
rs10401004	156	0.917182	0.587347	3.76E-18	69815879	66730351
rs917278	157	0.770798	0.474348	2.58E-14	69819048	66733520
rs1978203	158	0.772049	0.481569	1.74E-14	69819792	66734264
rs1978204	159	0.807013	0.514618	4.54E-15	69820068	66734540
rs737956	160	0.914232	0.592181	5.02E-18	69820991	66735463
rs737957	161	0.913582	0.572582	8.18E-17	69821032	66735504
rs8075481	162	0.918433	0.595451	1.08E-18	69821319	66735791
rs7224058	163	0.638679	0.396624	1.04E-11	69822902	66737374
rs7215307	164	0.601503	0.352766	3.72E-09	69823490	66737962
rs4793541	165	0.774954	0.507149	3.61E-15	69824718	66739190
rs7221080	166	0.776722	0.504519	3.49E-15	69827095	66741567
rs8064388	167	0.772049	0.481569	1.74E-14	69828140	66742612
rs9906756	168	0.916614	0.57259	5.80E-18	69833167	66747639
rs17178530	169	0.769449	0.479973	3.18E-14	69833235	66747707
rs17765886	170	0.763227	0.477295	2.28E-13	69833328	66747800
rs8070461	171	0.910313	0.547145	1.24E-16	69837995	66752467
rs9891216	172	0.874632	0.520827	4.65E-16	69840055	66754527

【０２８４】

【表１４】

表 10. rs5945572 と R^2>0.2 で相関していた、染色体 Xp11.22(NCBI Build 35 中の rs5945572 の+/-1500kb 以内)からの SNP。SNP はｺｰｶｻｽ人 CEU HapMap ﾘﾘｰｽ 22 ﾃﾞｰﾀｾｯﾄにおいて同定された(http://www.hapmap.org)。

ﾏｰｶｰ	配列番号	D'	R2	P 値	位置 (Build34)	位置 Build35
rs972635	173	0.881031	0.424148	6.97E-12	50084494	51184428
rs1875754	174	0.881031	0.424148	6.97E-12	50095192	51195126
rs4907772	175	0.881031	0.424148	6.97E-12	50098347	51198281
rs5945605	7	1	0.76906	2.30E-23	50107288	51207222
rs5945606	177	1	0.757565	1.68E-22	50107963	51207897
rs5945569	178	1	0.874668	3.64E-26	50110017	51209951
rs5987418	179	1	0.870142	2.86E-25	50114019	51213953
rs4907790	180	1	0.876757	3.46E-26	50114517	51214451
rs5945607	181	1	0.874668	5.64E-26	50116514	51216448
rs11798651	183	1	0.835656	7.47E-25	50118401	51218335
rs5945609	184	1	0.874668	3.64E-26	50119272	51219206
rs5945610	185	1	0.874668	3.64E-26	50119351	51219285
rs10284147	186	1	0.805955	1.72E-24	50121302	51221236
rs1327301	187	1	0.919246	1.83E-28	50126863	51226797
rs1327302	188	1	1	2.99E-33	50127421	51227355
rs1327304	189	1	1	2.99E-33	50130982	51230916
rs5987421	359	1	1	2.07E-32	50143296	51243230
rs5945617	190	1	1	2.99E-33	50144027	51243961
rs5945618	191	1	1	2.99E-33	50145357	51245291
rs12854262	192	1	0.226378	1.56E-07	50154146	51254080
rs5945619	193	1	0.923404	2.93E-29	50158478	51258412
rs5945620	194	0.884106	0.44477	5.44E-12	50159476	51259410
rs1891702	195	1	0.923404	2.93E-29	50162267	51262201
rs4907792	196	1	0.923404	2.93E-29	50165589	51265523
rs2384958	197	1	0.923404	2.93E-29	50166203	51266137
rs1936038	198	1	0.887734	3.12E-27	50168227	51268161
rs5945573	199	1	0.887734	5.37E-28	50171156	51271090
rs4907796	200	1	0.887734	5.37E-28	50178055	51277989
rs4907775	201	1	0.887734	5.37E-28	50180006	51279940
rs6614426	202	1	0.887734	5.37E-28	50181230	51281164
rs1970956	203	1	0.887734	5.37E-28	50185184	51285118
rs1970957	204	1	0.887734	5.37E-28	50185256	51285190
rs2153993	205	1	0.887734	5.37E-28	50186545	51286479
rs6614428	206	1	0.887734	5.37E-28	50188982	51288916
rs1541241	208	1	0.887734	5.37E-28	50204595	51304529
rs1541240	209	1	0.887734	5.37E-28	50204917	51304851
rs1592303	210	1	0.887734	3.12E-27	50207088	51307022
rs1110404	211	0.884106	0.44477	5.44E-12	50216553	51316487
rs1110405	212	0.884106	0.44477	5.44E-12	50216780	51316714
rs1343272	214	1	0.887734	5.37E-28	50224746	51324680
rs5987438	215	1	0.887734	1.82E-26	50225787	51325721
rs6614317	216	1	0.887734	3.12E-27	50226607	51326541
rs1936037	217	1	0.887734	5.37E-28	50227182	51327116
rs1936036	218	1	0.887734	5.37E-28	50227627	51327561
rs3131302	219	0.884106	0.44477	5.44E-12	50227660	51327594
rs1361837	220	1	0.887734	5.37E-28	50229870	51329804
rs1936035	221	1	0.887734	5.37E-28	50233065	51332999
rs4457126	222	1	0.887734	5.37E-28	50234705	51334639
rs4308906	223	1	0.887734	5.37E-28	50235272	51335206
rs4907781	225	0.884106	0.44477	5.44E-12	50255769	51355703

【０２８５】

【表１５】

マーカー	配列番号	D'	R2	P値	位置 Build34	位置 Build35
rs5945650	226	1	0.853659	7.16E-27	50257193	51357127
rs7064708	227	1	0.887734	5.37E-28	50259241	51359175
rs1936034	228	1	0.887734	5.37E-28	50259756	51359690
rs5945651	229	1	0.887734	5.37E-28	50260300	51360234
rs1541238	230	1	0.887734	5.37E-28	50260441	51360375
rs1984280	231	0.920236	0.808522	1.48E-22	50261077	51361011
rs2721996	232	0.839241	0.264711	1.17E-07	50261165	51361099
rs5945653	233	0.835532	0.255508	1.71E-07	50261315	51361249
rs5945578	234	0.851627	0.563801	1.49E-14	50261944	51361878
rs3955398	235	0.847168	0.539639	8.51E-14	50263639	51363573
rs1419039	236	0.851627	0.563801	1.49E-14	50264982	51364916
rs1419038	237	0.850283	0.571894	7.80E-14	50266006	51365940
rs5987446	238	0.852174	0.549149	6.02E-14	50268126	51368060
rs1419040	239	0.851627	0.563801	1.49E-14	50268841	51368775
rs6614454	240	0.85229	0.562357	1.49E-14	50269140	51369074
rs1541242	241	0.835532	0.255508	1.71E-07	50270359	51370293
rs12688960	360	0.851627	0.563801	1.49E-14	50271345	51371279
rs6521823	242	0.851627	0.563801	1.49E-14	50271564	51371498
rs5987447	243	0.851627	0.563801	1.49E-14	50274370	51374304
rs5945579	244	0.851627	0.563801	1.49E-14	50276001	51375935
rs7057039	245	0.851627	0.563801	1.49E-14	50279417	51379351
rs2185880	246	0.851627	0.563801	1.49E-14	50289478	51389412
rs5987448	247	0.851627	0.563801	1.49E-14	50294562	51394496
rs11091750	248	0.851627	0.563801	1.49E-14	50296878	51396812
rs4907804	249	0.851627	0.563801	1.49E-14	50301057	51400991
rs5945659	361	0.851627	0.563801	1.49E-14	50304407	51404341
rs5945664	251	0.851627	0.563801	1.49E-14	50310726	51410660
rs5945667	252	0.835532	0.255508	1.71E-07	50314369	51414303
rs12558898	253	0.851627	0.563801	1.49E-14	50314532	51414466
rs5945586	254	0.850882	0.562821	2.98E-14	50315435	51415369
rs5945668	255	0.850882	0.562821	2.98E-14	50315732	51415666
rs5945587	256	0.846183	0.492698	1.68E-13	50316246	51416180
rs4544871	259	0.835849	0.254063	1.70E-07	50324147	51424081
rs4473816	260	0.846183	0.492698	1.68E-13	50327396	51427330
rs5945590	261	0.846183	0.492698	1.68E-13	50354050	51453984
rs5945677	262	0.845164	0.491515	3.33E-13	50354977	51454911
rs12394792	263	0.846183	0.492698	1.68E-13	50357758	51457692
rs5951067	264	0.846183	0.492698	1.68E-13	50385612	51485546
rs4986571	265	0.846183	0.492698	1.68E-13	50391482	51491416
rs5951072	266	0.846183	0.492698	1.68E-13	50396019	51495953
rs6614493	267	0.846183	0.492698	1.68E-13	50398854	51498788
rs5951074	268	0.846183	0.492698	1.68E-13	50400135	51500069
rs11796743	269	0.816525	0.215395	1.92E-06	50403001	51502935
rs974285	270	0.846183	0.492698	1.68E-13	50403465	51503399
rs976556	271	0.846183	0.492698	1.68E-13	50407247	51507181
rs3910588	272	0.846183	0.492698	1.68E-13	50410609	51510543
rs3910587	273	0.846183	0.492698	1.68E-13	50410688	51510622
rs1439461	274	0.816525	0.215395	1.92E-06	50415032	51514966
rs2118952	275	0.846183	0.492698	1.68E-13	50419995	51519929
rs4986558	276	0.845347	0.509733	1.30E-13	50425927	51525861
rs5991819	277	0.846183	0.492698	1.68E-13	50428058	51527992
rs5991820	278	0.809912	0.201932	4.54E-06	50430926	51530860
rs2118951	281	0.846183	0.492698	1.68E-13	50435735	51535669
rs12844657	282	0.846183	0.492698	1.68E-13	50439534	51539468

【０２８６】

【表１６】

マーカー	配列番号	D'	R2	P値	位置 Build34	位置 Build35
rs11796701	283	0.816525	0.215395	1.92E-06	50440140	51540074
rs9887648	284	0.844693	0.484514	3.99E-13	50440655	51540589
rs12010969	285	0.844693	0.484514	3.99E-13	50441124	51541058
rs5991822	286	0.809912	0.201932	4.54E-06	50443963	51543897
rs5991733	287	0.895028	0.238037	6.89E-07	50444078	51544012
rs12393443	288	0.816525	0.215395	1.92E-06	50444898	51544832
rs5991824	290	0.893717	0.240881	8.45E-07	50452223	51552157
rs4986559	291	0.846183	0.492698	1.68E-13	50455432	51555366
rs7890241	292	0.846183	0.492698	1.68E-13	50457039	51556973
rs4986553	293	0.846183	0.492698	1.68E-13	50463601	51563535
rs5991735	294	0.846183	0.492698	1.68E-13	50469690	51569624
rs5951078	295	0.846183	0.492698	1.68E-13	50470079	51570013
rs5951079	296	0.846183	0.492698	1.68E-13	50472457	51572391
rs4986554	297	0.846183	0.492698	1.68E-13	50480142	51580076
rs1439460	298	0.846183	0.492698	1.68E-13	50490087	51590021
rs5951064	299	0.846183	0.492698	1.68E-13	50490488	51590422
rs5951083	300	0.846183	0.492698	1.68E-13	50497103	51597037
rs7061919	301	0.730286	0.311359	4.35E-07	50498017	51597951
rs7056700	302	0.845232	0.48289	3.96E-13	50498182	51598116
rs12853137	303	0.844696	0.480044	7.80E-13	50498563	51598497
rs12353683	304	0.758564	0.432039	9.01E-12	50502290	51602224
rs7880576	305	0.846183	0.492698	1.68E-13	50509785	51609719
rs4133299	306	0.846183	0.492698	1.68E-13	50517515	51617449
rs5991738	307	0.846183	0.492698	1.68E-13	50517932	51617866
rs1992271	308	0.846183	0.492698	1.68E-13	50526679	51626613
rs5991739	309	0.846183	0.492698	1.68E-13	50527775	51627709
rs4986555	362	0.840674	0.488384	6.28E-13	50528742	51628676
rs1048437	310	0.846183	0.492698	1.68E-13	50532933	51632867
rs5951087	311	0.846183	0.492698	1.68E-13	50535789	51635723
rs7053197	312	0.846183	0.492698	1.68E-13	50542948	51642882
rs5991707	313	0.846183	0.492698	1.68E-13	50547611	51647545
rs11796891	314	0.816525	0.215395	1.92E-06	50550769	51650703
rs5951091	315	0.758564	0.432039	9.01E-12	50565385	51665319
rs7053327	316	0.758564	0.432039	9.01E-12	50570716	51670650
rs7051319	317	0.758564	0.432039	9.01E-12	50575195	51675129
rs5991744	318	0.758564	0.432039	9.01E-12	50577864	51677798
rs11796974	319	0.758564	0.432039	9.01E-12	50583935	51683869
rs4074722	320	0.758564	0.432039	9.01E-12	50595795	51695729
rs4986557	322	0.756348	0.424039	2.02E-11	50611457	51711391
rs6614515	323	0.717503	0.401207	9.50E-11	50611949	51711883
rs4131729	324	0.718465	0.404427	4.94E-11	50614000	51713934
rs5991762	325	0.71325	0.388331	2.35E-10	50614415	51714349
rs11798798	326	0.788135	0.451822	9.61E-12	50629527	51729461
rs5991776	328	0.711179	0.395165	1.72E-10	50640447	51740381
rs5951070	329	0.718465	0.404427	4.94E-11	50640665	51740599
rs11797967	330	0.718465	0.404427	4.94E-11	50643312	51743246
rs5991804	332	0.718465	0.404427	4.94E-11	50659859	51759793
rs5991805	333	0.718465	0.404427	4.94E-11	50662313	51762247
rs12845073	334	0.718465	0.404427	4.94E-11	50664330	51764264
rs12851025	335	0.709544	0.390431	1.96E-10	50664341	51764275
rs5991812	337	0.718465	0.404427	4.94E-11	50670300	51770234
rs5951109	338	0.718465	0.404427	4.94E-11	50675936	51775870
rs5951114	339	0.718465	0.404427	4.94E-11	50692450	51792384
rs4986573	340	0.718465	0.404427	4.94E-11	50695908	51795842

【０２８７】

【表１７】

表 11. ｺｰｶｻｽ人 CEU HapMap ｻﾝﾌﾟﾙ(http://www.hapmap.org)において、rs2710646 と R^2>0.2 又はより高い相関を有する、62684001bp 及び 64597002bp 間(Build 35)に位置する、染色体 2p からのすべての SNP ﾏｰｶｰ。

SNP1	SNP2	位置 SNP2	D'	R^2	P 値
rs2710646	rs13417654	62772272	0.494791	0.210174	0.000141
rs2710646	rs17025954	62779758	0.810584	0.552754	5.02E-10
rs2710646	rs901529	62792002	1	0.414444	1.02E-11
rs2710646	rs10192894	62813470	1	0.220126	3.08E-08
rs2710646	rs360808	62902009	1	0.308176	5.94E-10
rs2710646	rs7591708	62996584	1	0.308176	5.94E-10
rs2710646	rs17432497	63001871	1	1	1.43E-20
rs2710646	rs12713469	63034461	1	0.254487	6.07E-09
rs2710646	rs13410889	63062312	1	0.261713	4.46E-09
rs2710646	rs721048	63106265	1	1	1.43E-20
rs2710646	rs2553041	63212880	1	1	1.43E-20
rs2710646	rs17657646	63241156	1	0.209486	0.000202
rs2710646	rs10173115	63330054	1	0.205138	6.51E-08
rs2710646	rs17408652	63365024	0.918367	0.779745	6.98E-15
rs2710646	rs7568224	63365530	0.918367	0.779745	6.98E-15
rs2710646	rs17408841	63372508	0.917558	0.721288	4.99E-14
rs2710646	rs2421862	63376507	0.918367	0.779745	6.98E-15
rs2710646	rs13431765	63392263	0.916528	0.672205	4.32E-13
rs2710646	rs17408988	63393109	1	0.22813	2.09E-08
rs2710646	rs7605319	63398029	0.917396	0.722519	8.98E-14
rs2710646	rs13387839	63403105	0.890749	0.434253	3.92E-08
rs2710646	rs12151606	63404709	0.905052	0.381039	2.49E-08
rs2710646	rs2421822	63412016	1	0.236507	1.40E-08
rs2710646	rs13417792	63421734	0.917396	0.722519	8.98E-14
rs2710646	rs10203263	63428935	0.834075	0.597236	2.46E-11
rs2710646	rs6718609	63434343	0.836335	0.646667	2.73E-12
rs2710646	rs1850984	63439476	0.916748	0.670777	2.40E-13
rs2710646	rs13422328	63440711	0.918352	0.778589	7.84E-15
rs2710646	rs17432775	63440997	0.917581	0.72281	4.45E-14
rs2710646	rs2699396	63463324	1	0.240506	1.20E-08
rs2710646	rs1607203	63468803	0.910807	0.459722	3.36E-10
rs2710646	rs2677436	63470469	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs2677438	63470610	0.910807	0.459722	3.36E-10
rs2710646	rs2699388	63470671	0.910807	0.459722	3.36E-10
rs2710646	rs2677439	63471532	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs970278	63472088	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs2945032	63472734	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs1607205	63475042	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs2030188	63483847	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs12713476	63484384	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6725694	63485436	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs10207356	63486549	0.909781	0.434899	7.58E-10
rs2710646	rs10173637	63486655	0.911723	0.48437	1.58E-10
rs2710646	rs7596446	63486740	0.911723	0.48437	1.58E-10
rs2710646	rs2421881	63487219	0.911723	0.48437	1.58E-10
rs2710646	rs4416201	63487371	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs4671470	63488447	0.911357	0.457872	2.33E-10
rs2710646	rs4671471	63488458	0.909781	0.434899	7.58E-10
rs2710646	rs11684108	63488821	0.910709	0.457239	3.78E-10
rs2710646	rs12713477	63489156	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs1517405	63490102	0.908851	0.414564	1.45E-09

【０２８８】

【表１８】

SNP1	SNP2	位置 SNP2	D'	R^2	P 値
rs2710646	rs6724044	63490289	0.909781	0.434899	7.58E-10
rs2710646	rs4671473	63490468	0.909781	0.434899	7.58E-10
rs2710646	rs4671474	63490638	0.909781	0.434899	7.58E-10
rs2710646	rs6545984	63491667	0.910807	0.459722	3.36E-10
rs2710646	rs4611627	63492530	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs11125957	63493006	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6744720	63495567	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6748030	63495983	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6705776	63496021	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs4428008	63497049	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs4560098	63497112	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs11691718	63499148	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs4671476	63499173	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs7591562	63499636	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6545986	63499651	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs12713478	63500870	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6708847	63502115	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6709115	63502393	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs12994711	63502769	0.908608	0.409551	1.83E-09
rs2710646	rs11675647	63502971	0.908608	0.409551	1.83E-09
rs2710646	rs6713500	63503565	0.90703	0.412904	2.89E-09
rs2710646	rs2090479	63504395	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6734468	63505103	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6706180	63505335	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs1517404	63512091	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs1400688	63513070	0.908354	0.404437	2.32E-09
rs2710646	rs1400687	63513300	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs1517401	63515241	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs1400686	63517041	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6545988	63517266	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6708627	63518460	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6545989	63519801	0.905708	0.501477	5.81E-10
rs2710646	rs4671480	63522022	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs4671481	63522061	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs7558922	63523226	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs7585664	63523250	0.738118	0.357933	1.39E-07
rs2710646	rs7599736	63523390	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs7559137	63523402	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6545991	63523597	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs10169292	63527769	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs4671484	63529274	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs13021322	63533124	0.888132	0.200734	6.26E-06
rs2710646	rs11691192	63535613	0.885133	0.206097	8.03E-06
rs2710646	rs11686044	63535866	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs11691357	63535983	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs7561802	63536600	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs6545997	63536680	0.909889	0.43738	6.75E-10
rs2710646	rs11687645	63536903	0.889708	0.209097	4.24E-06
rs2710646	rs6717060	63543142	0.907789	0.393501	2.98E-09
rs2710646	rs10209822	63546981	0.909558	0.429859	9.59E-10
rs2710646	rs1996401	63548282	0.888894	0.204698	5.35E-06
rs2710646	rs1517409	63549616	0.910075	0.458982	6.78E-10
rs2710646	rs2176418	63550326	0.910807	0.459722	3.36E-10
rs2710646	rs2176417	63553128	0.908731	0.412069	1.63E-09
rs2710646	rs2421886	63553846	0.909781	0.434899	7.58E-10

【０２８９】

【表１９】

SNP1	SNP2	位置 SNP2	D'	R^2	P 値
rs2710646	rs908622	63554219	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs11125967	63559326	0.909781	0.434899	7.58E-10
rs2710646	rs1829261	63561691	0.908731	0.412069	1.63E-09
rs2710646	rs2176416	63564789	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs11883730	63566764	0.907789	0.393501	2.98E-09
rs2710646	rs11894445	63566882	0.909781	0.434899	7.58E-10
rs2710646	rs1922421	63567326	0.907789	0.393501	2.98E-09
rs2710646	rs6546001	63568353	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6546002	63568363	0.908608	0.409551	1.83E-09
rs2710646	rs7558796	63571642	0.908731	0.412069	1.63E-09
rs2710646	rs13011799	63571784	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs7571697	63572139	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs932172	63577431	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs932171	63577476	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs6741817	63577509	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs4671494	63579532	0.907789	0.393501	2.98E-09
rs2710646	rs2292795	63579964	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs2292794	63580306	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs908621	63580576	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs2421887	63580753	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs2901580	63580808	0.901703	0.407314	7.51E-09
rs2710646	rs12618974	63581977	0.908851	0.414564	1.45E-09
rs2710646	rs7599208	63597004	0.888894	0.204698	5.35E-06
rs2710646	rs4671503	63611625	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs4671505	63618837	0.633016	0.215614	0.00004
rs2710646	rs1356390	63644159	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs6546005	63646605	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs6736411	63648594	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs7608470	63666012	0.631327	0.210567	0.000044
rs2710646	rs2028887	63690757	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs10176522	63696967	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs6546007	63699329	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs989527	63701325	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs1867849	63701466	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs1446565	63706109	0.631955	0.22009	0.00004
rs2710646	rs1446564	63706216	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs10865338	63707043	0.632602	0.222098	0.000037
rs2710646	rs10168545	63708818	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs9789351	63715148	0.635516	0.223463	0.000028
rs2710646	rs7576316	63715656	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs964903	63716082	0.631327	0.210567	0.000044
rs2710646	rs1031221	63717344	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs6546009	63720276	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs2421952	63724367	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs7570031	63766799	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs7584404	63768876	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs12105140	63771752	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs959195	63778659	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs2028884	63786682	0.588019	0.264196	0.000016
rs2710646	rs10469944	63791206	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs10469945	63791310	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs6546018	63791956	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs6546019	63791974	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs1446569	63792848	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs2305157	63797319	0.636105	0.225385	0.000026

【０２９０】

【表２０】

SNP1	SNP2	位置 SNP2	D'	R^2	P 値
rs2710646	rs1255	63800468	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs7606045	63801062	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs964880	63801466	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs2604613	63807310	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262472	63808150	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262473	63808347	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262493	63819600	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs190519	63832959	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262501	63833191	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs196125	63833802	0.634912	0.221525	0.000031
rs2710646	rs262502	63834257	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262503	63834971	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262504	63835769	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262505	63836320	0.636105	0.225385	0.000026
rs2710646	rs262476	63845141	0.636105	0.225385	0.000026

【０２９１】

関連座位のＬＤ構造

五つの染色体領域中の、前立腺癌と関連するマーカー及びハプロタイプのＬＤ構造は、必要なデータが利用不可能であった染色体Ｘｐ１１．２２領域を除き、HAPMAP データリリース１９を使用して評価した。この領域に対しては、ＬＤ構造は本明細書に記載したサンプルの我々自身の分析から誘導した。高r^2及び／又は｜Ｄ’｜値により特徴付けられる領域は、各ＬＤブロックについて特徴的であり、隣接するマーカー間の増加した組換え率は、ＬＤブロック間の境界で特徴的であった（急激に減少するr^2及び｜Ｄ’｜値を導く）。それ故、一般に高ＬＤ構造の領域は、ゲノム「ブロック」（ＬＤブロック）として観察され、その中で個々のマーカーは高r^2及び｜Ｄ’｜値により示される強いＬＤにある。

【０２９２】

本発明の領域中のＬＤ構造の分析は境界を規定し、その中に前立腺癌への関連を示すマーカーが位置している。本明細書で定義したＬＤブロック領域に位置し及び表７～１１にリストされていないマーカーも、こうしたマーカーは表２にリストされたアンカーマーカーと連鎖不均衡にあるので、前立腺癌と関連すると本明細書で開示されたマーカー（例えば、表１、表４ａ及び表４ｂのマーカー）と関連していることが可能である。理由は、該領域内に位置している全てのマーカーが前立腺癌への関連性について明確に試験されてはいないが、本明細書で定義したＬＤブロックの存在及びそれらの中に存在するマーカー（例えば、表１、表４ａ及び表４ｂに開示したマーカー）の関連性は、該領域内の及び表２のアンカーマーカーとＬＤにある追加のマーカーも前立腺癌に関連していることを示唆している。表１２～１６は、本明細書で議論した四つの領域中の公的に知られているＳＮＰマーカーのリストを提供する（即ち、ＬＤブロックＣ０２、ＬＤブロックＣ０４ａ、ＴＣＦ遺伝子、ＬＤブロックＣ１７ｂ及びＬＤブロックＣＯＸ、公開ＳＮＰデータベースｄｂＳＮＰ１２５及びに基づき、及び場所はＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４に従っている）。

【０２９３】

【表２１】

表 12. LD ﾌﾞﾛｯｸ C04a 領域中の dbSNP Build125 からの公知の SNP。

名称	位置 (Build34)
rs6537253	145602078
rs4434191	145602079
rs6844670	145602426
rs4643761	145602575
rs4557214	145602736
rs11723371	145603437
rs11727098	145603582
rs28634998	145603675
rs6857262	145603677
rs11735662	145603753
rs4130880	145604778
rs7682756	145605488
rs4535287	145606058
rs4350961	145606671
rs4613516	145606947
rs3936169	145607497
rs3936168	145607514
rs12500422	145607801
rs13143530	145607817
rs4469024	145607978
rs1132787	145608173
rs11728240	145608328
rs5862686	145608835
rs13125760	145609468
rs11279505	145609583
rs5029339	145609593
rs10031592	145609868
rs4425323	145611159
rs11100830	145611270
rs4645174	145611287
rs6845104	145611416
rs4374581	145611437
rs4484241	145611703
rs4393951	145611767
rs2069004	145611792
rs12108462	145612569
rs10699715	145613243
rs6857303	145613415
rs12645789	145613755
rs6537254	145614238
rs10701183	145614266
rs10643140	145614267
rs6848116	145614813
rs11354655	145614848
rs10024775	145615212
rs6824244	145615607
rs6537255	145616254
rs7673888	145616556
rs7674022	145616585
rs7672629	145616629
rs17292861	145616629
rs13142034	145616659
rs7656975	145616886

名称	位置 (Build34)
rs6835963	145617286
rs12505498	145617846
rs10023823	145617941
rs10012458	145618043
rs28691647	145618141
rs10023998	145618142
rs6857144	145618589
rs6833563	145618590
rs10559726	145618700
rs2667332	145618936
rs6856326	145618954
rs13107492	145618972
rs10015632	145619049
rs17849972	145619313
rs17851030	145619313
rs4867	145619313
rs7658293	145619334
rs7687256	145619335
rs7682260	145619347
rs17858231	145619347
rs17845377	145619347
rs4449373	145619368
rs2305067	145619485
rs4240356	145619877
rs4465992	145620001
rs4465993	145620090
rs7693383	145620147
rs4835576	145620725
rs7665923	145620837
rs17829577	145620837
rs4835577	145620938
rs7694713	145621010
rs4835578	145621019
rs4450876	145621800
rs7696242	145621813
rs4337688	145621833
rs4473613	145621916
rs13142547	145622166
rs13117874	145622214
rs4565031	145622386
rs1143455	145622409
rs11938324	145623187
rs4491970	145623308
rs1373680	145623345
rs1373681	145623376
rs4488896	145623407
rs4392467	145623408
rs1444983	145623467
rs6537257	145624031
rs7673432	145624171
rs7690953	145624193
rs28474907	145624990
rs28711072	145625000

名称	位置 (Build34)
rs28614033	145625007
rs4269129	145625007
rs28521766	145625051
rs4574352	145625244
rs11406104	145625584
rs1470411	145625607
rs1966792	145625831
rs10627192	145626455
rs1444984	145626639
rs1838524	145626769
rs4535288	145626931
rs3733387	145626999
rs3083547	145627034
rs1373682	145627318
rs4464518	145627385
rs11490715	145627539
rs28731264	145627645
rs4286473	145627645
rs11944602	145627857
rs11931075	145627912
rs11935363	145627986
rs11935365	145627996
rs4287959	145628759
rs3194696	145628884
rs4835164	145628903
rs7349621	145628956
rs3209213	145629060
rs4835165	145629080
rs7349651	145629243
rs9997445	145629362
rs7349719	145629368
rs7349654	145629405
rs28556782	145629567
rs11725211	145629733
rs4349551	145630504
rs6419323	145630598
rs4642187	145630598
rs7696658	145630825
rs10708081	145631282
rs4432704	145631283
rs28576209	145631388
rs28465668	145631399
rs4413360	145631434
rs4314231	145631583
rs13138562	145631765
rs13120766	145631855
rs28488827	145631856
rs11731918	145632201
rs6819027	145632210
rs6844008	145632212
rs4355337	145632220
rs11100814	145632334
rs4356869	145632631

【０２９４】

【表２２】

名称	位置 (Build34)
rs4629388	145632640
rs4835586	145633205
rs11942789	145633565
rs11943717	145633601
rs11929703	145633721
rs11943767	145633732
rs11929795	145633898
rs6857265	145633963
rs13103731	145634114
rs11939323	145634277
rs28798506	145634353
rs11939410	145634528
rs5001419	145635170
rs5001418	145635172
rs28594673	145635594
rs11736498	145635911
rs11723763	145635923
rs4260483	145635979
rs28444311	145637104
rs11100831	145637270
rs11100832	145637271
rs11414611	145637738
rs11723272	145638003
rs11935223	145638402
rs3806773	145640143
rs3806772	145640145
rs28603191	145640380
rs28533871	145640407
rs28662181	145642227
rs13104399	145642297
rs7681791	145643041
rs3856993	145643693
rs6835623	145643699
rs9995236	145643762
rs7688405	145644032
rs12499911	145644112
rs7659783	145644244
rs13137079	145644268
rs4352423	145644491
rs4336173	145644578
rs4336174	145644587
rs4423827	145644589
rs4336175	145644680
rs28813719	145644820
rs13125462	145644854
rs28823926	145645272
rs13435041	145645302
rs4264778	145645474
rs4359850	145645662
rs28855521	145646293
rs10434188	145646406
rs10452245	145646609
rs7698193	145646927
rs10452246	145647005

名称	位置 (Build34)
rs6537259	145647005
rs13141025	145647297
rs13107394	145647336
rs7438745	145647490
rs7438753	145647552
rs7697694	145648905
rs4383568	145648905
rs4383569	145648906
rs7697695	145648906
rs13149556	145649077
rs6537260	145649632
rs7434993	145649890
rs387988	145650144
rs13119218	145650511
rs12502560	145651217
rs28780480	145651580
rs7677825	145652339
rs13112639	145652653
rs13112856	145652764
rs7688971	145653983
rs7690607	145654148
rs11933261	145654236
rs11732500	145654255
rs7690996	145654353
rs7441048	145654648
rs6831817	145655091
rs11934660	145655438
rs9761473	145656207
rs6838900	145656207
rs11726939	145656500
rs12511610	145656754
rs10008680	145657300
rs10008688	145657340
rs9762726	145657811
rs9685916	145657811
rs6537261	145657811
rs7440632	145657870
rs9761977	145658142
rs9715502	145658142
rs9685368	145658142
rs6419324	145658142
rs4611868	145658142
rs28868097	145659949
rs13113070	145660719
rs7667722	145660969
rs13133352	145661027
rs10857419	145661746
rs12511288	145661773
rs13121373	145662179
rs10024232	145662717
rs11728624	145662770
rs7665326	145663306
rs10030421	145664621
rs12640478	145664920

名称	位置 (Build34)
rs12646795	145665173
rs10673489	145665318
rs5862687	145665695
rs4402988	145666319
rs4432705	145666587
rs6819750	145668098
rs11930911	145668289
rs7439316	145668582
rs7659322	145668785
rs4469025	145668987
rs11727331	145669307
rs4539990	145670484
rs6834247	145670516
rs4303929	145670685
rs9999314	145672034
rs6847842	145672454
rs13134172	145676737
rs10857420	145676917
rs10015396	145677193
rs10213243	145677885
rs4558820	145678132
rs12501242	145679032
rs4269130	145679051
rs4289393	145679688
rs17829589	145679688
rs6812128	145679891
rs13124384	145680376
rs13119039	145680533
rs4835608	145680821
rs11947531	145681127
rs11939413	145682201
rs11942047	145684546
rs13108951	145685301
rs13108952	145685303
rs11100837	145685304
rs10566048	145685313
rs10552752	145686612
rs12508181	145687014
rs4388034	145687324
rs11947279	145688374
rs3923603	145688956
rs7655948	145689137
rs12506435	145689311
rs6838200	145689467
rs7685721	145689488
rs11726495	145691192
rs13115983	145692367
rs6834013	145692585
rs12511121	145695145
rs7695923	145695407
rs13350605	145695845
rs10019883	145695845
rs11100838	145696321
rs4555578	145696570

【０２９５】

【表２３】

名称	位置 (Build34)
rs7439076	145696570
rs6537263	145699261
rs4355338	145699261
rs4487295	145700803
rs4599356	145701080
rs11931990	145701176
rs7700104	145701236
rs6148706	145701460
rs4491971	145701618
rs4554017	145701651
rs4379017	145701871
rs10033964	145702395
rs4240360	145703019
rs4835622	145703540
rs4835623	145703584
rs4835624	145703588
rs13111659	145703666
rs4434192	145703996
rs5862688	145706220
rs13127712	145706253
rs13133696	145706387
rs13128382	145706528
rs28568288	145706565
rs7692784	145707723
rs13115407	145708097
rs4585250	145708807
rs28631892	145708869
rs4330310	145708893
rs12644229	145709867
rs28410289	145710108
rs5862689	145710343
rs5862690	145710865
rs5862691	145710867
rs4459948	145711026
rs4452381	145711612
rs4269127	145711675
rs5862692	145711719
rs4345121	145711844
rs4303930	145713152
rs10012731	145714018
rs4491972	145714914
rs12501983	145714922
rs4446264	145715028
rs7440429	145715028
rs11934621	145715496
rs7440593	145715515
rs4491973	145715515
rs4273415	145715657
rs7441555	145715657
rs7436168	145715862
rs4635767	145715862
rs4348046	145715964
rs7441611	145715964
rs4368558	145715977

名称	位置 (Build34)
rs6537264	145715977
rs11100839	145716530
rs6811457	145716935
rs13123634	145717577
rs4417920	145717918
rs4505762	145718312
rs4583707	145718503
rs4505763	145718603
rs4423828	145719032
rs4508836	145719091
rs4425324	145719771
rs4513513	145720198
rs5862693	145720363
rs10657867	145720367
rs6856087	145721074
rs4635768	145721551
rs6832605	145722035
rs13127749	145722949
rs7664319	145722998
rs4518185	145723537
rs4359851	145723864
rs4364211	145723955
rs11734108	145724015
rs13102357	145724472
rs11371652	145724744
rs11450119	145724754
rs4549337	145724777
rs4377535	145724836
rs4386552	145725308
rs4390989	145725942
rs4392468	145726328
rs12513016	145726571
rs4305469	145726592
rs11733518	145727422
rs11934883	145727853
rs11934916	145727905
rs7658605	145728645
rs9308177	145728963
rs5862694	145728965
rs7669619	145729321
rs11938336	145729941
rs10596570	145730167
rs11100840	145730920
rs7349691	145731030
rs11939769	145731398
rs7438710	145731672
rs7435095	145732055
rs4321580	145732055
rs4519751	145732110
rs7435388	145732110
rs6537265	145732883
rs4271962	145733136
rs7690710	145733236
rs4396945	145733269

名称	位置 (Build34)
rs7436364	145733269
rs4626149	145733654
rs7436751	145733654
rs4128281	145733745
rs4481199	145734205
rs7437777	145734205
rs7656927	145734795
rs7436052	145736165
rs7436055	145736179
rs7440160	145736193
rs17869776	145736479
rs13104440	145737381
rs9790335	145737381
rs11100841	145738444
rs28850043	145738464
rs7669987	145739181
rs6828217	145739816
rs4337686	145739883
rs4835625	145739961
rs13351848	145741102
rs10032210	145741102
rs6842847	145741491
rs11934451	145743444
rs13128064	145743514
rs6537266	145743640
rs9759814	145743745
rs9683786	145743745
rs6537267	145743745
rs13115981	145743879
rs6844087	145744012
rs28752136	145744287
rs13136472	145744324
rs6851193	145745138
rs6820942	145745142
rs6851649	145745361
rs6537268	145745365
rs13351745	145745437
rs10031214	145745437
rs4422370	145745834
rs6537269	145745834
rs7437332	145746190
rs4317153	145746190
rs4317154	145746215
rs7437335	145746215
rs28866308	145746499
rs6811004	145746780
rs6829222	145746837
rs12643420	145747495
rs10009929	145748272
rs10007545	145748444
rs28762778	145749228
rs11729636	145749330
rs11100842	145749579
rs28449861	145749755

【０２９６】

【表２４】

名称	位置 (Build34)
rs13122044	145750326
rs4287960	145750933
rs4331724	145751306
rs7441314	145751306
rs12505797	145751840
rs12503177	145751969
rs4336169	145752009
rs4269131	145752089
rs4482709	145752289
rs6858517	145752509
rs17829613	145752702
rs4320096	145752702
rs6832567	145752762
rs12504257	145752870
rs10592026	145752872
rs10592027	145752894
rs11937287	145753529
rs13144823	145754060
rs13144992	145754101
rs13105208	145754596
rs13123796	145754808
rs11100843	145755309
rs6854878	145755922
rs7691223	145757447
rs13123322	145758352
rs13123791	145758555
rs7441548	145758930
rs4320097	145758930
rs10303170	145758930
rs10025195	145758951
rs7679401	145759776
rs7684835	145760207
rs10389982	145760419
rs4309786	145760419
rs10012192	145760480
rs13349860	145760480
rs4315730	145760932
rs7440973	145760932
rs11943703	145761006
rs11943710	145761056
rs6537271	145761343
rs10316731	145761343
rs10316736	145761590
rs7696987	145761590
rs13119542	145762396
rs13139062	145762410
rs12647138	145762494
rs12509569	145763289
rs11732756	145763435
rs11729387	145763656
rs13127816	145763979
rs13128959	145764559
rs12506864	145765120
rs12510816	145765121

名称	位置 (Build34)
rs12499055	145765272
rs13102635	145766677
rs4482710	145767508
rs11934670	145768087
rs11725863	145768271
rs7657288	145768833
rs4491974	145769441
rs7436838	145769441
rs10026674	145770126
rs12510585	145770366
rs4613517	145770729
rs11736774	145771275
rs4511953	145771302
rs13114690	145771507
rs13118529	145771638
rs9685252	145771918
rs13121748	145772389
rs7658232	145772816
rs7689179	145773276
rs28396349	145773393
rs11355781	145773626
rs7690204	145773833
rs9994461	145774149
rs11369908	145774396
rs6811546	145774683
rs10707511	145774786
rs6828423	145774804
rs6830134	145774878
rs4597773	145775060
rs4334701	145775065
rs4334702	145775156
rs4597774	145775174
rs4334703	145775290
rs4591542	145775330
rs11933796	145775581
rs10033430	145775585
rs10002790	145775728
rs7656615	145775752
rs7661687	145775787
rs7656994	145775906
rs7656999	145775912
rs7684324	145775965
rs7667380	145776264
rs13125988	145776417
rs9968313	145776461
rs12645983	145777082
rs7692268	145777694
rs7687270	145778329
rs4557215	145778499
rs4285039	145778579
rs4293748	145779895
rs4254717	145779980
rs4438716	145780000
rs5862695	145780041

名称	位置 (Build34)
rs5862696	145780049
rs5001226	145780125
rs7438029	145780146
rs11422979	145780186
rs7700020	145780250
rs7675261	145780366
rs7654269	145780520
rs11736065	145780534
rs7654605	145780672
rs7659591	145780676
rs9684121	145780762
rs7676097	145780790
rs7682399	145780994
rs7664876	145781028
rs7659974	145781096
rs7681225	145781158
rs7681569	145781267
rs11937859	145781545
rs10684018	145781645
rs7666696	145781928
rs7666704	145781933
rs7682836	145781961
rs7687623	145781995
rs7671457	145782025
rs9968341	145782741
rs9968343	145782834
rs4629389	145782873
rs11408501	145783292
rs7673707	145783341
rs7695068	145783493
rs5024787	145783709
rs5024786	145783723
rs4642188	145784396
rs7356365	145784489
rs7356418	145784495
rs7655929	145784862
rs28609938	145784998
rs10012765	145785202
rs10015172	145785249
rs10001335	145785465
rs7662113	145785675
rs13112701	145785731
rs7662334	145785833
rs7692879	145785886
rs11325906	145785926
rs11734478	145786355
rs10028883	145786977
rs9308178	145787077
rs9308179	145787249
rs9308180	145787311
rs4348047	145787525
rs7434323	145787672
rs4586878	145787686
rs4277729	145787740

【０２９７】

【表２５】

名称	位置 (Build34)
rs4431168	145787863
rs13146588	145788461
rs4835176	145789014
rs6857355	145789110
rs6835878	145789408
rs9308181	145789824
rs9884309	145789933
rs11100844	145790021
rs11100845	145790038
rs10000202	145790187
rs10002713	145790578
rs10002827	145790721
rs4453896	145790874
rs5862697	145790912
rs4532189	145790951
rs4269132	145791345
rs12711416	145791581
rs28497010	145791894

名称	位置 (Build34)
rs4521297	145792370
rs7674504	145792549
rs4321581	145792660
rs13125170	145792702
rs28488928	145793471
rs13127136	145793772
rs6844385	145793976
rs4388035	145794715
rs6537272	145794726
rs7677370	145796125
rs7682562	145796235
rs13149264	145796979
rs11933270	145796986
rs11933275	145797024
rs11100846	145797191
rs7661384	145798489
rs6819101	145798948
rs5862698	145799143

名称	位置 (Build34)
rs11100847	145799337
rs13105533	145799802
rs28513471	145799903
rs10050184	145800321
rs4410481	145800441
rs4452383	145800549
rs4600870	145800662
rs7438126	145800831
rs28633544	145800888
rs11931474	145800899
rs11945691	145801121
rs4374583	145802263
rs4535289	145802266
rs11100848	145802986
rs6821055	145803625
rs11935505	145804049
rs11100849	145804416

【０２９８】

【表２６】

表 13. TCF2 遺伝子内の dbSNP Build125 からの公知の SNP。

名称	位置 (Build34)
rs12942441	36236581
rs2107135	36236969
rs12936117	36237243
rs2107134	36237340
rs6607285	36237624
rs8068197	36238033
rs3094518	36238441
rs3094517	36238485
rs3094516	36238728
rs3094515	36239203
rs17138522	36239284
rs17624747	36239704
rs739753	36239827
rs17841468	36240323
rs11263755	36241071
rs2057712	36241259
rs17697931	36241357
rs2285741	36241357
rs7222459	36241398
rs7223047	36241769
rs9675203	36241819
rs9912390	36241945
rs10962	36242001
rs17847516	36242001
rs11545641	36242001
rs17138512	36242148
rs11545642	36242383
rs17847515	36242481
rs2688	36242481
rs1058166	36242541
rs17847514	36242651
rs2689	36242651
rs17847513	36242825
rs1800929	36242825
rs2229295	36242826
rs8068014	36242878
rs17847530	36242967
rs3110641	36242967
rs8066605	36243051
rs3094514	36243787
rs5820230	36243977
rs3094513	36244073
rs3110640	36244373
rs3094512	36244490
rs3110639	36244702
rs9675152	36245272
rs3110638	36245313
rs11263756	36245370
rs3049510	36245568
rs5820231	36245571
rs5820232	36245572

名称	位置 (Build34)
rs1110463	36245608
rs10619352	36245796
rs12150371	36245881
rs12935974	36246332
rs7501432	36246343
rs8065402	36246382
rs3940262	36246420
rs11651164	36246836
rs11656043	36246841
rs1859211	36246922
rs8069279	36247107
rs3110637	36247329
rs3094511	36247607
rs3110636	36247626
rs11342001	36247735
rs3110635	36248166
rs10535964	36248170
rs12450532	36248178
rs12453114	36248186
rs11868513	36248242
rs11868535	36248331
rs3110634	36248347
rs3110633	36248619
rs2898655	36248655
rs11464180	36248772
rs3094510	36249319
rs3110632	36249328
rs4795211	36249546
rs4795212	36249793
rs9892033	36249981
rs13341296	36250005
rs9900653	36250005
rs3110630	36250023
rs4795213	36250781
rs7406029	36250781
rs2411156	36250783
rs4502267	36250783
rs4795214	36250783
rs4635384	36251108
rs6422978	36251108
rs13341544	36251132
rs9908712	36251132
rs4795215	36251164
rs6607286	36251164
rs4795216	36251617
rs6607287	36251617
rs12449654	36251626
rs12452659	36251742
rs2411155	36252024
rs2411154	36252106
rs7211959	36252266

名称	位置 (Build34)
rs11656817	36252449
rs7221822	36253596
rs1016991	36253703
rs7207401	36253751
rs11421312	36253836
rs2269845	36254275
rs2269844	36254364
rs11350722	36254468
rs17847522	36254530
rs2269843	36254530
rs9890418	36254543
rs10083829	36254794
rs17847520	36254796
rs2269842	36254796
rs13339672	36254852
rs2269841	36254927
rs12938438	36254935
rs11440398	36254974
rs2269840	36255022
rs8070225	36255431
rs2189303	36255655
rs11381765	36255669
rs8075185	36255766
rs11381764	36255776
rs2074430	36256065
rs11870409	36256161
rs2189302	36256433
rs9905004	36256832
rs17847519	36256847
rs2074429	36256847
rs2074428	36257209
rs17138495	36257493
rs3110619	36257619
rs3094509	36257849
rs12948642	36257978
rs1008284	36258008
rs3094508	36258485
rs7210911	36258850
rs8068474	36259195
rs2189301	36259235
rs17841466	36259274
rs28667231	36259638
rs3094507	36259748
rs2107133	36260447
rs4794757	36260763
rs10701156	36260853
rs17625617	36261045
rs2158254	36261045
rs7207680	36261183
rs11870929	36261640
rs10618694	36262621

【０２９９】

【表２７】

名称	位置 (Build34)
rs7221709	36262625
rs3049485	36262676
rs5820233	36262691
rs28497135	36262846
rs7222069	36262859
rs7213333	36263418
rs9892543	36263509
rs2285740	36264278
rs8065904	36264287
rs8067619	36264288
rs3110649	36265730
rs17847518	36266362
rs7225211	36266500
rs3110648	36266584
rs17138480	36266697
rs3110645	36268726
rs3110644	36268746
rs17138478	36268870
rs3110643	36269042
rs3110642	36269170
rs3110631	36270063
rs3094506	36270247
rs2158253	36270333
rs3094505	36270455
rs11649743	36270529
rs7209295	36270746
rs17138476	36271155
rs17138475	36271223
rs3110618	36271269
rs2411153	36271365
rs3110651	36271418
rs3110650	36271455
rs11263757	36271561
rs10661407	36272411
rs10661408	36272412
rs718961	36272649
rs718960	36272829
rs8068344	36273116
rs12942953	36273323
rs12951345	36273413
rs1985643	36274052
rs4795218	36274060
rs2097759	36275003
rs17138469	36275715
rs4794758	36275978
rs7407025	36276360
rs12450628	36277971
rs7223387	36278023
rs11658433	36278457
rs8066151	36278854
rs9914818	36279263
rs11263758	36279553
rs10451318	36279669
rs2107132	36279752
rs916895	36279777
rs11651496	36279794
rs916894	36279811
rs3049482	36280450
rs10571598	36280461
rs9895178	36281866
rs2107131	36282239
rs2898654	36283307
rs11263759	36283391
rs11263760	36283392
rs3786127	36283424
rs2005706	36283835
rs12943407	36283879
rs2002731	36284080
rs1016990	36284465
rs17847529	36284465
rs17847528	36284562
rs17847527	36284588
rs17847526	36284832
rs880411	36284832
rs9891752	36284854
rs880410	36284861
rs1135579	36284865
rs1135581	36284891
rs1135582	36284892
rs17847525	36284897
rs1135583	36284914
rs5820234	36284988
rs9892918	36285339
rs3744764	36285946
rs17847524	36286435
rs3744763	36286435
rs17847523	36286796
rs17847521	36286806
rs9906451	36286806
rs3837868	36288222
rs7405776	36288572
rs9901538	36288991
rs9895048	36289035
rs3216929	36289413
rs4795219	36289813
rs17138459	36289958
rs9909673	36291355
rs17704811	36291780
rs2005705	36291850
rs757211	36292028
rs757210	36292065
rs9912751	36293132
rs11654969	36293319
rs11263761	36293325
rs4430796	36293590
rs4520879	36294416
rs4239217	36294537
rs17847517	36295280
rs11651755	36295390
rs10908278	36295502
rs11657964	36296317
rs4528622	36296558
rs7501939	36296706
rs8064454	36297136
rs12601991	36297183
rs11263762	36297476
rs7405696	36297585
rs7502069	36297890
rs11651052	36297931
rs757209	36298383
rs9901746	36298699
rs11263763	36299115
rs11658063	36299422
rs12453443	36299671
rs5820235	36300747
rs9899145	36301139
rs9913260	36301447
rs9913297	36301489
rs3760511	36301863
rs17626423	36303917
rs12051720	36304974
rs17138380	36306536
rs17626459	36307305
rs17705019	36307818
rs9906050	36307993
rs11868443	36308036
rs7502487	36309930
rs7213769	36310716
rs12949259	36311129
rs11455435	36311670
rs12603084	36312608
rs6607289	36313150
rs6607290	36313188
rs11381897	36313460
rs17138335	36313685
rs9911288	36313836
rs9912022	36314159
rs10567850	36314686
rs17841462	36315087
rs7213140	36315601
rs12944771	36315626
rs11421430	36316133
rs11434768	36316138
rs10674983	36316147
rs8079492	36316421
rs12940061	36316538
rs12940062	36316541
rs12947560	36316560
rs12940076	36316561
rs7219104	36316592
rs11371770	36316677
rs11384996	36316682

【０３００】

【表２８】

名称	位置 (Build34)
rs4795220	36317218
rs4795221	36317219
rs4795222	36317231
rs9908105	36317283
rs10655162	36317587
rs4795223	36317777
rs4794759	36317936
rs9916121	36318357
rs8067696	36318502
rs12600634	36318598
rs11650348	36318941

名称	位置 (Build34)
rs17705177	36319076
rs6607291	36319412
rs6607292	36319632
rs9902483	36319692
rs6607293	36319849
rs6607294	36320128
rs6607295	36320209
rs10565630	36320488
rs11376515	36320666
rs8077061	36320869
rs8077234	36320994

名称	位置 (Build34)
rs12941488	36322154
rs7342854	36322247
rs7342856	36322327
rs7342857	36322332
rs10653005	36322459
rs7342879	36322581
rs9898782	36322636
rs12950378	36323462
rs17138201	36324014

【０３０１】

【表２９】

表 14. LD ﾌﾞﾛｯｸ C17b 領域中の dbSNP Build125 からの公知の SNP。

名称	位置 (Build34)
rs7208022	69665297
rs28578535	69665582
rs11871999	69665688
rs7208880	69665972
rs11330720	69666003
rs2367244	69667282
rs4793526	69667313
rs4793527	69667320
rs4793330	69667720
rs12945790	69667864
rs12945793	69667866
rs12942301	69667992
rs8077040	69668296
rs11077543	69668329
rs1861689	69669217
rs1861690	69669376
rs12936362	69669543
rs2367245	69669654
rs2367246	69669660
rs2367247	69669678
rs2367248	69669835
rs4337333	69669883
rs2367249	69669987
rs9898686	69670315
rs9899756	69670442
rs17224342	69671371
rs12938195	69671387
rs7216999	69671422
rs7215968	69671472
rs7217179	69671523
rs12941678	69671533
rs12949308	69671534
rs7215998	69671548
rs12949632	69671634

名称	位置 (Build34)
rs9906150	69671902
rs9914841	69672198
rs4793331	69672482
rs7223432	69672957
rs2216288	69673023
rs10688256	69673156
rs6501435	69673287
rs28415436	69673851
rs2080539	69673914
rs2080540	69674102
rs2098431	69674201
rs12452747	69674232
rs12950552	69674402
rs12944225	69674617
rs11871500	69674867
rs9895751	69675048
rs12944216	69675152
rs28509409	69675646
rs11317800	69675735
rs28479625	69675789
rs28479657	69675792
rs28522706	69676111
rs28608720	69676295
rs11870970	69676459
rs11077544	69676558
rs11077545	69676593
rs994784	69676759
rs16976397	69677105
rs12948425	69677389
rs12938367	69677408
rs7221849	69677626
rs11366111	69677741
rs16976399	69677786
rs7226259	69677831

名称	位置 (Build34)
rs7221739	69677904
rs9892269	69678024
rs9890229	69678201
rs11867272	69678271
rs8068751	69678391
rs8082156	69678793
rs9897691	69679041
rs9900129	69679059
rs9897896	69679093
rs9898123	69679197
rs9899952	69679280
rs9899737	69679909
rs9905626	69680150
rs9905810	69680185
rs9914290	69680203
rs9906277	69680390
rs9908858	69680454
rs9915246	69680633
rs12150666	69680757
rs9915679	69680808
rs9916172	69681232
rs12449832	69681760
rs16976401	69681891
rs11077546	69681919
rs12944455	69682075
rs12943693	69682168
rs8066397	69682265
rs8065642	69682519
rs12600835	69682551
rs11652143	69682700
rs8067786	69682767
rs12946846	69682905
rs2367250	69682988
rs5821824	69683086

【０３０２】

【表３０】

名称	位置 (Build34)
rs2108533	69683233
rs28642771	69683621
rs9904895	69683894
rs9909477	69684227
rs9890292	69684255
rs1468480	69684610
rs17765267	69684681
rs7220901	69685291
rs16976403	69685307
rs9907216	69685712
rs7217550	69685774
rs28626361	69685946
rs9302930	69685946
rs10667181	69685947
rs9914095	69686290
rs16967044	69686557
rs9914833	69686630
rs7212301	69687200
rs9891558	69687202
rs11650685	69687640
rs9895083	69687640
rs8080466	69689709
rs12453898	69690615
rs28525974	69691219
rs4793332	69691243
rs17765273	69691691
rs17177838	69692020
rs12450393	69692082
rs12449659	69693931
rs7212237	69694416
rs4564625	69694649
rs16976404	69695256
rs2886910	69695271
rs9915084	69695508
rs9302931	69695924
rs10852729	69696423
rs2159033	69696433
rs2886911	69696503
rs28360962	69696584
rs7214412	69696950
rs9903422	69697320
rs16976409	69697871
rs2215051	69698130
rs2367252	69698367
rs9910903	69698543
rs9911892	69698576
rs2190692	69698699
rs17177858	69698740
rs9910199	69698960
rs28589380	69698962
rs7211190	69700285
rs12948683	69700758
rs11656228	69700772
rs2190693	69700881
rs2190694	69701296
rs12452913	69701467
rs988469	69701741
rs7222314	69702061
rs11077547	69702087
rs28579214	69702168
rs16976411	69702473
rs2190695	69702639
rs991528	69702707
rs11293277	69703131
rs17765332	69703865
rs17765344	69703997
rs9908087	69704060
rs9901566	69704141
rs9908529	69704183
rs8071068	69704466
rs8071558	69704796
rs8072254	69704939
rs10551581	69705007
rs984434	69705250
rs7503885	69705407
rs1859961	69705778
rs1859962	69705876
rs11650165	69706741
rs9891981	69706753
rs991429	69706896
rs4793528	69707896
rs7217073	69708046
rs7216498	69708055
rs9674957	69708221
rs16976415	69708323
rs17824498	69708717
rs8077906	69709356
rs8079414	69709642
rs1859963	69710230
rs8066875	69710700
rs16976418	69710909
rs11357418	69711779
rs9916515	69712100
rs9909964	69712163
rs9889335	69712269
rs9911515	69712481
rs4328484	69713353
rs11077548	69713459
rs8068266	69714058
rs16976420	69714103
rs8072735	69714337
rs12947919	69715210
rs9893698	69715560
rs4793529	69715759
rs11273447	69716092
rs7210934	69716100
rs10522494	69716131
rs6501436	69716413
rs7217652	69716604
rs11418718	69716711
rs11386981	69716721
rs6501437	69717095
rs6501438	69717283
rs8075884	69717686
rs8074361	69717818
rs8079315	69717978
rs8065372	69718014
rs8065379	69718023
rs5821825	69718400
rs2367256	69718409
rs2190696	69718454
rs2190697	69718464
rs10512560	69718543
rs4362433	69718720
rs4366746	69718754
rs4366747	69718766
rs2159034	69718878
rs2159035	69718906
rs1014000	69718968
rs1013999	69719058
rs17824565	69719591
rs17224666	69719603
rs9783828	69719816
rs17765410	69719887
rs9783829	69720122
rs9783825	69720137
rs11270436	69720167
rs9783826	69720230
rs9302932	69720682
rs2367257	69720807
rs2886913	69720814
rs2367258	69720864
rs16976421	69721043
rs4793333	69721433
rs8081862	69721543
rs8078088	69721600
rs11350919	69721604
rs6501439	69722007
rs16976422	69722140
rs6501440	69722155
rs6501441	69722209
rs12451634	69722235
rs6501442	69722265
rs6501443	69722280
rs4793530	69722386
rs7206958	69722630
rs11654749	69722729
rs11651706	69723550
rs28656352	69724006
rs8073978	69724076
rs8074021	69724143
rs11292707	69724148

【０３０３】

【表３１】

名称	位置 (Build34)
rs11287955	69724149
rs9906164	69724526
rs11871297	69724691
rs9908315	69724691
rs9906627	69724693
rs11871142	69724693
rs11871327	69724798
rs11868971	69724896
rs13341257	69725212
rs9899619	69725212
rs9907995	69725239
rs13342491	69725239
rs2367259	69725537
rs9901976	69725541
rs28526842	69726195
rs28730401	69726274
rs9916528	69726554
rs11653132	69726955
rs4621009	69727636
rs11654295	69727661
rs4398141	69727827
rs4471727	69727839
rs4300694	69727959
rs7501691	69728181
rs4416055	69728410
rs2367260	69728428
rs2367261	69728429
rs28523317	69728817
rs8076830	69729032
rs16976423	69729222
rs9906588	69729611
rs4793531	69730430
rs7406607	69730430
rs4793532	69730574
rs12103911	69730843
rs11656229	69731166
rs6501444	69731345
rs7208518	69731608
rs28379920	69731668
rs28690329	69731677
rs28579305	69731820
rs11656479	69731840
rs11656520	69732149
rs2367262	69732235
rs9902159	69732480
rs9900242	69732754
rs11653076	69733312
rs11077549	69734431
rs9908442	69735071
rs4793334	69735105
rs17178034	69735366
rs17178041	69735378
rs8081196	69735492
rs2058083	69735526

名称	位置 (Build34)
rs6501445	69735966
rs7224774	69736028
rs2058084	69736140
rs2058085	69736170
rs7225803	69736320
rs11654896	69736454
rs11655964	69736475
rs7224573	69736591
rs11655006	69736706
rs1468481	69737102
rs11657344	69737589
rs7211828	69737632
rs9898184	69737774
rs9906742	69737913
rs7216323	69738056
rs7221230	69738073
rs9905641	69738678
rs9907587	69738834
rs17178062	69739314
rs9915190	69739751
rs8078520	69739851
rs8065751	69739901
rs8080251	69739930
rs17178083	69739997
rs2215052	69740781
rs2159036	69740787
rs16976429	69741127
rs2041113	69741315
rs16976430	69741428
rs2041114	69741740
rs7219029	69742113
rs3079152	69742453
rs5821826	69742455
rs956218	69742459
rs723338	69742536
rs956219	69742830
rs28703253	69742927
rs28475602	69742956
rs28514850	69743159
rs8081602	69743202
rs8081751	69743291
rs8080184	69743366
rs12602284	69743438
rs2041115	69743550
rs8068057	69743778
rs28629932	69743843
rs11351232	69743844
rs8064263	69743953
rs9897626	69744076
rs9897865	69744199
rs11656242	69744645
rs9897358	69744665
rs11651123	69744714
rs11657298	69744759

名称	位置 (Build34)
rs9906121	69744869
rs9900302	69744903
rs11651469	69745642
rs11651501	69745681
rs8068340	69746421
rs8069493	69746422
rs9899201	69746666
rs719615	69747033
rs7216402	69747209
rs7217604	69747260
rs7342907	69747289
rs11275150	69747540
rs3079153	69747512
rs16976435	69747677
rs7219299	69747878
rs7222795	69747986
rs2058086	69748321
rs2058087	69748370
rs9916274	69748656
rs7209594	69748903
rs1558119	69749095
rs10604404	69752277
rs10556506	69752280
rs11077550	69752553
rs9893104	69752632
rs12150098	69752957
rs4629010	69753318
rs4316800	69753509
rs16976438	69753835
rs17824720	69753977
rs7502769	69754543
rs4445939	69754572
rs7502789	69754573
rs4643369	69754602
rs1974561	69754631
rs9747823	69754700
rs9906649	69754803
rs11870806	69755483
rs12601681	69756532
rs9909762	69756612
rs12604060	69756621
rs9910829	69756700
rs7220274	69756890
rs28519385	69757429
rs28688838	69757489
rs17224833	69757598
rs9894739	69757976
rs17765545	69758008
rs2108534	69758023
rs2108535	69758268
rs8182284	69758514
rs8182286	69758677
rs11464001	69760633
rs9913608	69760687

【０３０４】

【表３２】

名称	位置 Build34
rs8068573	69760970
rs11867357	69761364
rs11330058	69761375
rs10712335	69761382
rs10563340	69761524
rs4793533	69761594
rs8069925	69761985
rs8068189	69762018
rs9900204	69762079
rs9901508	69762322
rs9907418	69762342
rs16967048	69762777
rs2058088	69762984
rs2367263	69763411
rs1859964	69763694
rs1859965	69764218
rs6501446	69765181
rs4793534	69765416
rs4239156	69765504
rs11428263	69765526
rs4438347	69765529
rs7224698	69765533
rs4793335	69765814
rs9891407	69766332
rs9891611	69766373
rs9891269	69766640
rs2108536	69766899
rs9892822	69766928
rs11657351	69767747
rs16976440	69767822
rs7216882	69768093
rs9904271	69768257
rs2097984	69768349
rs9893839	69769593
rs11654068	69769659
rs8079962	69769825
rs6501447	69770221
rs7206969	69770272
rs10686630	69770575
rs10698719	69770684
rs2886914	69770936
rs7217918	69770975
rs7214621	69771488
rs11868953	69771619
rs12944762	69772101
rs9909797	69772305
rs2367264	69772313
rs5821827	69772325
rs5821828	69772327
rs8076235	69772505
rs28432258	69772509
rs8076811	69772530
rs16976442	69772618
rs1859966	69772866

名称	位置 Build34
rs17178251	69774002
rs11442732	69774343
rs7225046	69775440
rs17765632	69775827
rs16976443	69776028
rs16976444	69776570
rs7211425	69776601
rs17765644	69776615
rs10652863	69776765
rs9913988	69777181
rs11871129	69777585
rs3079217	69777970
rs758106	69778126
rs7208233	69778192
rs740408	69778219
rs16976445	69778235
rs2886915	69779284
rs28451383	69779302
rs2003060	69779416
rs5821829	69779650
rs5741749	69779684
rs28509323	69779683
rs3079221	69779684
rs28519699	69779685
rs5821830	69779695
rs17224938	69779866
rs2215049	69779914
rs16976446	69779988
rs17765660	69780218
rs7219890	69780630
rs10401046	69780827
rs17824822	69781077
rs17178293	69781121
rs11653243	69781437
rs11658483	69781850
rs9891648	69782075
rs16976448	69782186
rs9898150	69782318
rs16976449	69782374
rs16976451	69782409
rs8064966	69782923
rs9905861	69783360
rs9906098	69783457
rs4570900	69783489
rs4586491	69783636
rs4471728	69783657
rs4632175	69783677
rs4561513	69783679
rs4793535	69784004
rs10717595	69784340
rs9908262	69784558
rs1011729	69784710
rs12943194	69784780
rs1011730	69784868

名称	位置 (Build34)
rs16976453	69785851
rs4611499	69785892
rs7217521	69786434
rs16976455	69786902
rs6501448	69787036
rs7209698	69787510
rs10555877	69787548
rs11274299	69787737
rs10528465	69787774
rs11365486	69787938
rs7208398	69787979
rs7214479	69788072
rs7214488	69788097
rs1008348	69788439
rs7501959	69788446
rs2367265	69788490
rs11394357	69788559
rs8072259	69788643
rs11313840	69789156
rs6501449	69789968
rs10301911	69789968
rs10301948	69790178
rs6501450	69790178
rs6501451	69790254
rs10300397	69790254
rs6501452	69790410
rs10300432	69790428
rs6501453	69790428
rs3079233	69790679
rs8079118	69790903
rs11297510	69791440
rs9893148	69791554
rs9893377	69791625
rs11868131	69792249
rs11870732	69792364
rs16976457	69792601
rs17178370	69792664
rs9899791	69792753
rs16976458	69793386
rs9909806	69793630
rs16976460	69794547
rs17225050	69794612
rs7225025	69794797
rs9890695	69794933
rs2215050	69795232
rs17178377	69795256
rs9912404	69795917
rs11655744	69796179
rs767203	69796402
rs11346937	69797001
rs2367266	69797110
rs1107305	69797766
rs11657389	69798141
rs28707109	69798155

【０３０５】

【表３３】

名称	位置 Build34
rs9912434	69798171
rs6501454	69798880
rs6501455	69798934
rs11658666	69799137
rs6501456	69799230
rs4872347	69799229
rs8078490	69799267
rs9893953	69800265
rs7209505	69800787
rs10617559	69800819
rs7209069	69800919
rs8070140	69801724
rs4313845	69802271
rs28605967	69802874
rs13342783	69803155
rs9915306	69803155
rs9896356	69803211
rs13342052	69803211
rs10302248	69803464
rs2108337	69803464
rs8067671	69804287
rs2190463	69804591
rs7501860	69804833
rs11657593	69805061
rs9909136	69805273
rs9906656	69805316
rs11654355	69806089
rs6501457	69806375
rs8066265	69806421
rs8066924	69806817
rs8079912	69806928
rs8066934	69807046
rs8067145	69807477
rs2190456	69808489
rs9905278	69808806
rs9906357	69808908
rs983084	69808989
rs983085	69809184
rs11650277	69809918
rs7211370	69810208
rs6501458	69810255
rs7226171	69810292
rs9747127	69810292
rs6501459	69810578
rs12602874	69811325
rs7406314	69811841
rs4793536	69811841
rs4793537	69812013
rs4793538	69813051
rs2158905	69813164
rs2108336	69813235
rs2190457	69813532
rs11655567	69813810
rs7225458	69815469

名称	位置 Build34
rs10401004	69815879
rs11291235	69817206
rs7215164	69817444
rs11291234	69817472
rs7221399	69817567
rs9905147	69817884
rs2190458	69818952
rs2190459	69818967
rs917278	69819048
rs917279	69819062
rs2190460	69819088
rs8065046	69819379
rs8065211	69819526
rs1978203	69819792
rs1978204	69820068
rs5025558	69820721
rs3079276	69820892
rs737956	69820991
rs737957	69821032
rs8075168	69821150
rs8075481	69821319
rs9915835	69821324
rs8080004	69821422
rs917280	69821734
rs737958	69821777
rs16976475	69821852
rs917281	69822040
rs737959	69822117
rs11654184	69822459
rs7225026	69822798
rs7223912	69822819
rs7224058	69822902
rs4595838	69823065
rs4793539	69823390
rs7215307	69823490
rs8068921	69823928
rs8072635	69824306
rs4793540	69824317
rs4793541	69824718
rs7221540	69826125
rs10650850	69826133
rs6501460	69827034
rs7221080	69827095
rs6501461	69827609
rs8064388	69828140
rs9892669	69828141
rs11650797	69828297
rs9902909	69828907
rs9909320	69829271
rs9904099	69829611
rs9901939	69829753
rs17178523	69830197
rs8076167	69830206
rs6501462	69830257

名称	位置 Build34
rs8077218	69830507
rs8067695	69831434
rs17765868	69831931
rs9898561	69831976
rs9906756	69833167
rs17178530	69833235
rs17765886	69833328
rs9913159	69833376
rs17765897	69833724
rs12946942	69834121
rs8079036	69834162
rs16976482	69834651
rs16976483	69834805
rs1558061	69835309
rs10525593	69835329
rs8074817	69835313
rs10598677	69835341
rs9302933	69835930
rs9916542	69836244
rs9914509	69836395
rs9916166	69836431
rs9895657	69836554
rs12941471	69837058
rs9896822	69837234
rs8066183	69837705
rs8071929	69837713
rs8067475	69837806
rs8068078	69837850
rs8068231	69837908
rs8070461	69837995
rs7220325	69838584
rs2214946	69839003
rs9909596	69839116
rs16976490	69839170
rs9911506	69839258
rs9891216	69840055
rs9898288	69840121
rs8064489	69840682
rs2886917	69841415
rs7217041	69841447
rs9899311	69841854
rs10512561	69841920
rs7222044	69842070
rs2041036	69842261
rs2041037	69842312
rs4505385	69842351
rs7217933	69842529
rs2058005	69842858

【０３０６】

【表３４】

表 15. LD ﾌﾞﾛｯｸ COXa 領域中の dbSNP Build125 染色体からの公知の SNP。

名称	位置 Build34
rs12857638	49979931
rs12836093	49980515
rs6614396	49981265
rs5987393	49981474
rs12859093	49981492
rs12558299	49982759
rs28502527	49982859
rs1144821	49983111
rs7060520	49983249
rs7062166	49983256
rs7065932	49983292
rs1144822	49987108
rs1144823	49987225
rs1144824	49988124
rs5945601	49988628
rs28552462	49989770
rs6614399	49989835
rs1151713	49990081
rs1985464	49990289
rs5987414	49991462
rs1151714	49991671
rs1151715	49991957
rs2801628	49992103
rs2625873	49992433
rs2625874	49992518
rs2625875	49992647
rs2801627	49992707
rs12846945	49992824
rs17846448	49992824
rs17859498	49992824
rs2801626	49992830
rs2625876	49992887
rs2801625	49992889
rs17854662	49992891
rs17854580	49992933
rs17854581	49993026
rs2801624	49993520
rs1144825	49993803
rs1144826	49993823
rs1144827	49993865
rs12841743	49995031
rs6614400	49996625
rs1144828	49999653
rs1144829	49999901
rs913224	49999928
rs1144830	50000975
rs1144831	50000982
rs6614401	50001762
rs12835732	50003251
rs2221370	50005157
rs2221369	50005159
rs6614402	50005936

名称	位置 Build34
rs12838483	50007226
rs17374021	50007700
rs3904018	50007700
rs4262466	50007700
rs28833510	50008244
rs28867805	50008255
rs6614403	50008283
rs12848124	50008643
rs1503779	50009384
rs12833678	50009385
rs12688009	50013288
rs7882940	50013357
rs1503782	50014081
rs1503783	50014184
rs28600724	50014523
rs1887347	50014934
rs6614404	50015706
rs12846170	50017341
rs7472779	50017631
rs4623626	50017697
rs7472906	50017697
rs6614405	50018413
rs6614406	50018734
rs12835881	50021222
rs12688145	50023165
rs12855323	50023420
rs12856394	50023702
rs12856724	50023791
rs12834749	50024828
rs2089080	50025042
rs4477198	50025042
rs5987416	50025042
rs2102224	50025405
rs12010507	50026965
rs12858098	50027751
rs4524976	50028479
rs7471245	50028479
rs1590666	50028877
rs4388622	50028877
rs12847705	50031298
rs12856477	50032556
rs12834359	50032568
rs1576012	50033094
rs4514178	50033094
rs12837176	50033978
rs12382105	50034001
rs6614292	50034001
rs12843301	50034276
rs1327300	50035847
rs12838882	50036951
rs12857136	50039647
rs12834256	50039777

名称	位置 Build34
rs5945568	50040760
rs7882378	50041887
rs12833329	50043125
rs12838967	50044205
rs1587771	50045166
rs10310810	50045420
rs6614407	50045420
rs9780006	50046001
rs12836459	50047884
rs1604763	50049061
rs4587502	50049061
rs1604761	50050548
rs28836241	50051275
rs7886708	50051382
rs1503781	50052580
rs17003292	50052690
rs1503780	50052941
rs7060524	50054360
rs7065124	50054921
rs12838105	50055783
rs7051438	50056677
rs976587	50057233
rs7062237	50059038
rs12834337	50059530
rs2134677	50059658
rs12843640	50061819
rs12837760	50061847
rs6614293	50061856
rs12850320	50062311
rs2134676	50063491
rs17854399	50067247
rs12856054	50067281
rs1875755	50068083
rs2281920	50068474
rs12849304	50069136
rs6614408	50069317
rs7059321	50070408
rs12852369	50070648
rs7059804	50070717
rs12839592	50073335
rs6614409	50074260
rs2134678	50075721
rs12859167	50076589
rs12851320	50078419
rs12834008	50082228
rs17249918	50082583
rs12836006	50082758
rs7064156	50083180
rs972635	50084494
rs12688411	50084797
rs974609	50086161
rs974610	50086341

【０３０７】

【表３５】

名称	位置 Build34
rs7883508	50087568
rs7883537	50087624
rs12382912	50088010
rs6614410	50088010
rs9281840	50088911
rs4406545	50089273
rs5987410	50089471
rs6614294	50089471
rs6614295	50089616
rs3959290	50091659
rs1142943	50091998
rs7887005	50092059
rs7887184	50092170
rs12844637	50092562
rs12844299	50092744
rs12843029	50092893
rs2694425	50092973
rs2694424	50093036
rs2036490	50094861
rs1875754	50095192
rs7888952	50098151
rs4907789	50098153
rs7392318	50098157
rs4907771	50098161
rs5945602	50098173
rs4907772	50098347
rs12558999	50099863
rs12012935	50101772
rs5945603	50105350
rs12383167	50106377
rs6614296	50106377
rs5945604	50106951
rs6521795	50106951
rs5945605	50107288
rs5945606	50107963
rs12843813	50108909
rs12392073	50109526
rs5945569	50110017
rs3074307	50110485
rs5987418	50114019
rs12850214	50114240
rs4907790	50114517
rs4907791	50114540
rs10127382	50115567
rs13366433	50115567
rs12387530	50116011
rs5987419	50116011
rs5945607	50116514
rs5945570	50116531
rs11091727	50117893
rs5945608	50117893
rs11798651	50118401
rs5945609	50119272
rs5945610	50119351

名称	位置 Build34
rs6614297	50120505
rs10284146	50121301
rs10284147	50121302
rs12845998	50126071
rs12846154	50126080
rs12845472	50126481
rs5987395	50126695
rs5945611	50126796
rs1327301	50126863
rs5987396	50127235
rs1327302	50127421
rs12853150	50127455
rs7061990	50127464
rs12856096	50127482
rs5945612	50128059
rs7064089	50128196
rs12836045	50128539
rs12835169	50128540
rs1327303	50130975
rs1327304	50130982
rs5945613	50131486
rs5945614	50134364
rs1854109	50135378
rs10855219	50139404
rs5945571	50139404
rs6614413	50139404
rs2148751	50139634
rs4556264	50139634
rs5945615	50139634
rs12398483	50141270
rs5945616	50141270
rs12851276	50142316
rs12395326	50142524
rs5987420	50142524
rs5987421	50143296
rs5945617	50144027
rs7064195	50144640
rs5945618	50145357
rs12846383	50145415
rs5987422	50145612
rs5945572	50146489
rs12832410	50147431
rs12014647	50150686
rs11091729	50152331
rs7066127	50153285
rs12854262	50154146
rs7059759	50154963
rs12853021	50155066
rs17854581	50155700
rs2768104	50156232
rs2768103	50156299
rs28641581	50156884
rs3209107	50157523
rs12843829	50157531

名称	位置 Build34
rs5945619	50158478
rs5987397	50159109
rs5987423	50159123
rs5987424	50159170
rs5945620	50159476
rs5945621	50159687
rs6652209	50159963
rs5945622	50160076
rs6614299	50161112
rs6614300	50161195
rs6614301	50161235
rs12833914	50161256
rs12833917	50161257
rs11338635	50162083
rs1891702	50162267
rs5945623	50162293
rs5987425	50163127
rs4907773	50163450
rs4381122	50164645
rs2008216	50164650
rs4907792	50165589
rs7056117	50165629
rs2384958	50166203
rs10531904	50166570
rs2051095	50166976
rs28367108	50167055
rs5987426	50167347
rs1936038	50168227
rs6614419	50168606
rs5945624	50169734
rs5945625	50170233
rs5945626	50170585
rs5945573	50171156
rs28670322	50171546
rs28618971	50171549
rs12844177	50171726
rs6614421	50171872
rs1071580	50172086
rs6521802	50172147
rs5945627	50172223
rs12384969	50172585
rs11091730	50172689
rs6614423	50172689
rs10855221	50173367
rs5945628	50173367
rs6614424	50173367
rs11091731	50173798
rs5987427	50173798
rs6614302	50173798
rs11091732	50173804
rs5987428	50173804
rs6614425	50173804
rs12398502	50175022
rs5945574	50175022

【０３０８】

【表３６】

名称	位置 Build34
rs10127076	50175345
rs11798149	50175345
rs5987429	50176499
rs6521803	50176499
rs3207585	50176555
rs6521804	50176772
rs5945629	50176878
rs6521805	50176878
rs12834343	50176887
rs12383673	50177011
rs6614303	50177011
rs12383675	50177052
rs5945630	50177052
rs6614304	50177052
rs12556076	50177154
rs7064349	50177327
rs4907793	50177369
rs6521806	50177369
rs12387490	50177404
rs12556595	50177475
rs4907794	50177686
rs5987430	50177686
rs4907795	50177874
rs7876147	50177982
rs4907796	50178055
rs4907774	50178333
rs12012308	50178919
rs4907775	50180006
rs6614426	50181230
rs12559640	50181590
rs12388771	50183690
rs17003306	50183967
rs3131307	50184759
rs1970956	50185184
rs1970957	50185256
rs5945631	50185690
rs12842085	50186345
rs2153993	50186545

【０３０９】

ゲノム中のＬＤのパターンは通常「完全」ではないことに注目するのは重要である。実際的な言い方をするなら、このことはブロック内の個々のマーカー間、又は全ブロック間の連鎖不均衡はしばしば定義したＬＤブロックの境界を超えて拡大していることが知られていることを意味する。こうしたＬＤの拡大パターンは、近隣に又は可能なら遠位領域にさえも単一マーカーを、又はすぐ近くのＬＤブロックにいくつかのマーカーを含むことができる。こうした場合において、ＬＤブロックそれら自身、定義したＬＤブロック内の局所ＬＤパターンが最も強いけれども、これらの例においてより弱いパターンがＬＤブロックを超えて観察されるという意味で「完全」ではない。ＬＤのこうした拡大パターンも、本発明のマーカーとこうしたＬＤを示しているマーカーも本発明の方法において代替マーカーとして使用することが可能であるので、本発明の範囲内である。

【０３１０】

議論

本明細書に記載したように、染色体２ｐｌ５、４ｑ３１．２１、１７ｑｌ２、１７ｑ２４．３及びＸｐ１１．２２上の五つの座位が癌（例えば、前立腺癌（例えば、進行性前立腺癌））において役割を果たすことが示されている。染色体１７ｑｌ２上の、ＴＣＦ２遺

伝子を含む各座位の特定のマーカー及び／又はハプロタイプは、前立腺癌を有する対象において期待される頻度より高く存在する。癌の特定の形態の性質に関連している本明細書に記載したマーカーに基づいて、遺伝子感受性アッセイ（例えば、スクリーニング試験診断）を癌に対してリスクのある個体を同定するために使用し得る。

【０３１１】

ＴＣＦ２（ＨＮＦ１ベータ）は、前立腺癌に関連していることが見いだされているヒトゲノムの染色体１７ｑ１２上のゲノム領域内で知られている唯一の遺伝子である。領域に関連するマーカー及びハプロタイプ中に内在する変異及び癌はＴＣＦ２遺伝子の発現に影響することができる。しかしながら、影響は、ＤＤＸ５２、ＡＰ１ＧＢＰ１、ＴＢＣ１Ｄ３／ＴＢＣ１Ｄ３Ｂ（ＰＲＣ１７）及び／又は前立腺癌に関連することが観察されている、染色体１７ｑ１２上に見られる領域内の、又は隣接する領域の他の既知の、未知の又は予測される遺伝子のような近隣遺伝子に広がっている（又は主として限定されている）ことも想像される。さらに、こうした変異体はＲＮＡ又はタンパク質安定性に影響することができ、又は該領域がハプロタイプ／アレルキャリア中での体細胞再編成（somatic rearrangement）を起こしやすいように構造的結果を有することができる。それ故、一般に、内在する変異は、本明細書に記載したマーカー及び／又はハプロタイプに直接連結された未同定遺伝子に影響することができ、又は本明細書に記載したマーカー及び／又はハプロタイプに直接連結されていない近隣遺伝子に影響することができる。

【０３１２】

２番染色体上の前立腺癌に関連することが観察されている領域、即ち、ＬＤブロックＣ０２はいくつかの報告されている遺伝子を含有する。これらにはＥＨＢＰ１（ＥＨドメイン結合タンパク質１、ＫＩＡＡ０９０３とも称される）、ＯＴＸ１（オルトデンティクル（orthodenticle）（ショウジョウバエ））、ＢＣ０９３７５２、ＬＯＣ５１０５７が含まれる。ＥＨＢＰｌは、発現が低いことが観察されている肺、膵臓及び脾臓以外の、試験されたすべての組織及び特異的脳領域で発現されていることが観察されている。ＥＨＢＰ１のＮＰＦモチーフは皮質アクチン構造中で破壊されており、低分子干渉ＲＮＡ阻害エンドサイトーシスによるマウス脂肪細胞におけるＥＨＢＰ１の枯渇は、ＥＨＢＰ１がエンドサイトーシス輸送に機能していることを示唆している。ＯＴＸは、「オルトデンティクル」と称されるショウジョウバエの頭に発現される遺伝子に関連するホメオボックスファミリー遺伝子である。ＯＴＸ転写因子は、ＤＮＡ上のＴＡＡＴＣＣ／Ｔ要素に高親和性で結合する。

【０３１３】

実施例３

前立腺癌に対する感受性を与える２ｐ１５及びＸｐ１１．２２上の配列変異体についてのさらなる証拠

染色体２ｐｌ５及びＸｐ１１．２２上の変異体の関連性のさらなる特徴付けは、表１６及び１７に示したように実施した。前記のようにＳＮＰ　ｒｓ５９４５５７２のアレルＡ（ｒｓ５９４５５７２Ａ）は、２３，２０５のアイスランド人サンプルのＧＷＡ解析において、１．２１のアレル特異的オッズ比（ＯＲ）（Ｐ＝３．３６ｘ１０$^{-4}$）を有し、Ｘ染色体上に位置するマーカーで最も有意なｐ値を示した（表１６）。染色体２ｐｌ５上、ｒｓ２７１０６４６のアレルＡ（ｒｓ２７１０６４６Ａ）は、全てのアイスランド人前立腺癌症例について１．１６のＯＲ（Ｐ＝７．７９ｘ１０$^{-4}$）（表１７）及び進行性疾患と診断された患者について１．３３のＯＲ（Ｐ＝３．７３ｘ１０$^{-5}$）を有していた（表１８）。Utah CEPH (CEU) HapMap データを試験することにより、我々はアンカーＳＮＰ、ｒｓ５９４５５７２及びｒｓ２７１０６４６のいずれか又は二つと実質的に相関していた多数のＳＮＰを同定した（Ｄ’＞０．９及びｒ^{2}＞０．４）。このリストから、それぞれ１，５００及び８００のアイスランド人症例及び対照のさらなる遺伝子型同定のため、アンカーＳＮＰと異なった相関を示している、Illumina Hap300 チップ上に存在しないいくつかのＳＮＰを選択した。追加のＳＮＰのいずれも、アンカーＳＮＰよりも疾患により有意には関連していないことが観察された（表１９）。

【０３１４】
オランダ、スペイン、スウェーデン及び米国（ＵＳ）からの、ヨーロッパ人子孫の七つの前立腺癌研究群のｒｓ５９４５５７２及びｒｓ２７１０６４６について遺伝子型同定を行った。しかしながら、２ｐｌ５上のｒｓ２７１０６４６についてのTaqMan アッセイは設計に失敗したので、それを、再現研究集団での遺伝子型同定に使用した完全相関ＳＮＰ、ｒｓ７２１０４８（アイスランド人及び四つのＨａｐＭａｐ集団（ＣＥＵ、ＣＨＢ、ＪＰＴ、ＹＲＩ）におけるｒｓ２７１０６４６及びｒｓ７２１０４８間のＬＤ特性；Ｄ’＝１；r^2＞０．９９）に置き換えた。全ての前立腺癌症例を使用し、七つの症例－対照再現群の全てからの結果が合併された場合、それらは両方のＳＮＰと、Ｘｐ１１上のｒｓ５９４５５７２　ＡについてＯＲ＝１．２４（Ｐ＝２．５７ｘ１０$^{-10}$）で、及び２ｐ１５上のｒｓ７２１０４８ＡについてＯＲ＝１．１５（Ｐ＝２．２３ｘ１０$^{-6}$）で、高度に相関していた（表１６及び１７）。これらのデータとアイスランド人データを合併させることにより、両方の座位のシグナルは全ゲノム有意性を達成した；Ｘｐ１１．２２上のｒｓ５９４５５７２ＡはＯＲ＝１．２３（Ｐ＝３．９５ｘ１０$^{-13}$）を有しており及び２ｐ１５上のｒｓ７２１０４８ＡはＯＲ＝１．１５（Ｐ＝７．６６ｘ１０$^{-9}$）を有していた（表１６及び１７）。合併群の解析において対照群から全ての女性（Ｎ＝１４，１３５）を除いても、両座位について本質的に同一の結果を得た（ｒｓ５９４５５７２Ａ及びｒｓ７２１０４８Ａそれぞれについて ＯＲ＝１．２３及び１．１５）。ボルティモア群において効果が示されなかった（ＯＲ＝１）ｒｓ７２１０４８Ａを除き、再現群のすべてにおいて、二つの座位についての観察された効果はアイスランド人サンプルと同方向であった。しかしながら、八つの異なった研究群のＯＲにおける不均一性の試験は、二つの座位について有意な相違を示さなかったＸｐ１１及び２ｐｌ５についてそれぞれＰ＝０．８９及び０．１９）。我々は、Cancer Genetics Markers of Susceptibility 研究群[5]（http://cgems.cancer.gov/data/）により公開されたけっかにおいて、二つの本来のアンカーＳＮＰ、ｒｓ５９４５５７２及びｒｓ２７１０６４６が、全ゲノムではないが、前立腺癌への名目上の有意な関連を示し、本明細書に示したデータをさらに支持することに注目した。

【０３１５】
Ｘｐ１１上のｒｓ５９４５５７２Ａについて、より若い発症年齢（＜６５）又は進行性表現型を有する症例で観察されたＯＲは、全群と同一であった。一方、ｒｓ７２１０４８Ａの頻度は、より低い進行性疾患を有する患者中よりも進行性前立腺癌と診断された患者中で有意に高かった（ＯＲ＝１．１１；Ｐ＝２．６ｘ１０$^{-3}$）。全研究群について合併した場合、進行性腫瘍を有する患者の群（Ｎ＝４，７８７）と対照と比較すると、１．２２のアレルＯＲ（Ｐ＝８．７ｘ１０$^{-10}$）を与えた（表１８）。具体的には、一般集団の３１％及び４％に近い、ｒｓ７２１０４８Ａのヘテロ接合及びホモ接合キャリアは、それぞれ非キャリアと比較して進行性前立腺癌と診断されていることについて１．２２及び１．４９の遺伝子型のＯＲを有している。しかしながら、ｒｓ７２１０４８Ａは、ｒｓ５９４５５７２Ａのように、前立腺癌のより若い発症年齢を有する患者において、強い関連を示さなかった。

【０３１６】
Ｘｐ１１上のｒｓ５９４５５７２及び２ｐ１５上のｒｓ２７１０６４６／ｒｓ７２１０４８の両方の変異体は、CEU HapMap 結果に基づいて、拡大連鎖不均衡（ＬＤ）により特徴付けられる領域内に位置している。Ｘｐ１１．２２上、ＬＤブロックは約５１．００１Ｍｂ～５１．６１２Ｍｂ又は６１１ｋｂ（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５）の領域にわたっている。２ｐ１５　ＬＤ領域はより長く、約１．１　Ｍｂ（６２．７０９Ｍｂ～６３．７８２Ｍｂ；ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３５）であり、いくつかの遺伝子を含有する。２ｐ１５　ＳＮＰ、ｒｓ２７１０６４６及びｒｓ７２１０４８の両方は、ＥＨＢＰ１遺伝子のイントロンの一つ内に位置している。この遺伝子は、エンドサイトーシス輸送に関与すると考えられており、従来は癌には関係付けられていない[6]。種々のｃＤＮＡライブラリーのＲＴ－ＰＣＲ分析は、前立腺に由来するものを含む、いくつかの異なった組織ライブラリーにおけるＥＨＢＰ１の検出可能な発現を明らかにした（データは示されていない）。

【０３１７】
Ｘｐ１１上、いくつかの遺伝子が問題の６１１Ｋｂ領域に局在しているが、これらのいずれも、以前は前立腺癌とは連結されていなかった。以前に記述された機能に基づくと、可能な候補遺伝子は、ＧＳＰＴ２及びＭＡＧＥＤ１である。ＧＳＰＴ２は、細胞周期のＧ１からＳ期への移行で必須の役割を果たすＧＴＰ結合タンパク質をコードする遺伝子であるＧＳＰＴ１遺伝子に関係している。ＭＡＧＥＤ１はＪＮＫ－及びｃ－Ｊｕｎ依存性ミトコンドリア経路を介してプログラム化された細胞死に関係付けられている[7,8]。ＳＮＰｒｓ５９４５５７２に最も近い遺伝子は；未知の機能を有する単一エクソン転写体ＬＯＣ３４０６０２とともに、ＮＵＤＴ１０及びＮＵＤＴ１１である（www.genome.ucsc.edu, May 2004 Assembly）。ＮＵＤＴ１０及び１１は、優先的にジホスホイノシトールポリリン酸（ＤＩＰＰＳ）を加水分解するホスホヒドロラーゼのサブグループに属している[9]。このタンパク質スーパーファミリーのメンバーは、小胞輸送、ストレス応答、ＤＮＡ修復及びアポトーシスに関与できることが提案されている[10,11]。種々のｃＤＮＡライブラリーのＲＴ－ＰＣＲ分析は、前立腺に由来するものを含む、いくつかの異なった組織ライブラリーにおけるＧＳＰＴ２、ＭＡＧＥＤ１、ＬＯＣ３４０６０２、ＮＵＤＴ１０及び１１の検出可能な発現を明らかにした（データは示されていない）。これらの遺伝子のどの一つが（もしあれば）、本明細書で報告された関連性により同定されるリスクを与えるか未だ示されていない。

【０３１８】
最近、前立腺癌の集団寄与リスク（ＰＡＲ）のかなり大きな割合を説明しているいくつかの配列変異体が同定された[1,2,5,12,13]。本明細書に記載した二つの変異体の同定により、前立腺癌遺伝子感受性のパズルにさらに別のピースが加えられた。Ｘｐ１１及び２ｐ１５変異体の両方とも一般的であり、中程度のリスクを与え、それぞれヨーロッパ人の子孫の個体に約７％及び５％の推定ＰＡＲを生じている（表２０も参照されたい）。

【０３１９】

【表３７】

表１６．Xp11.22 上と rs5945572 及びｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ｵﾗﾝﾀﾞ、ｽﾍﾟｲﾝ、ｽｳｪｰﾃﾞﾝ及び米国における前立腺癌との関連性結果

研究集団 (症例数/対照数) 変異体(ｱﾚﾙ)	頻度 症例	対照	OR(95%C1)	P 値
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(1,833/21,372)[a]				
rs5945572(A)	0.414	0.368	1.21 (1.09-1.34)	3.36×10^{-4}
ｵﾗﾝﾀﾞ(991/2,021)				
rs5945572(A)	0.390	0.347	1.20 (1.04-1.39)	0.015
ｽﾍﾟｲﾝ(539/1,594)				
rs5945572(A)	0.432	0.364	1.33 (1.10-1.61)	3.20×10^{-3}
ｽｳｪｰﾃﾞﾝ(2,865/1,722)				
rs5945572(A)	0.421	0.379	1.19 (1.05-1.34)	4.84×10^{-3}
ﾎﾞﾙﾃｨﾓｱ、ﾒﾘｰﾗﾝﾄﾞ(1,516/554)				
rs5945572(A)	0.397	0.334	1.31 (1.07-1.60)	8.39×10^{-3}
ｼｶｺﾞ、ｲﾘﾉｲ(656/503)				
rs5945572(A)	0.402	0.354	1.23 (0.98-1.54)	0.072
ﾅｯｼｭﾋﾞﾙ、ﾃﾈｼｰ(526/612)				
rs5945572(A)	0.392	0.353	1.18 (0.93-1.50)	0.18
ﾛﾁｪｽﾀｰ、ﾐﾈｿﾀ(1,128/500)[b]				
rs5945572(A)	0.381	0.306	1.40 (1.11-1.76)	4.39×10^{-3}
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いたすべて(8,221/7,506)[c]				
rs5945572(A)	-	0.348	1.24 (1.16-1.33)	2.57×10^{-10}
すべてを合併(10,054/28,879)[c]				
rs5945572(A)	-	0.351	1.23 (1.16-1.30)	3.95×10^{-13}

示されているすべてのＰ値は、両側である。示されているのは、症例及び対照の対応数（Ｎ）、罹患及び対照個体における変異体のアレル頻度、９５％信頼区間（ＣＩ９５％）でのアレルオッズ比（ＯＲ）、びＰ値である。

[a]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞについて提示された結果は、ゲノミックコントロールの方法を使用して関連性について調整された（補足方法参照）。

[b]ロチェスターについて提示された結果は、系統補正因子を応用することにより関連性について調整された（補足方法参照）。

[c]合併された研究集団については、報告されている対照頻度は個々の集団の平均、重みづけのない対照頻度であり、一方、ＯＲ及びＰ値はマンテル・ヘンツェルモデルを使用して推定した。

【０３２０】

【表３８】

表１７．　2p15 上の rs721048 とｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ｵﾗﾝﾀﾞ、ｽﾍﾟｲﾝ、ｽｳｪｰﾃﾞﾝ及び米国における前立腺癌との関連性結果

研究集団 (症例数/対照数) 変異体(ｱﾚﾙ)	頻度 症例	対照	OR(95%Cl)	P 値
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(1,854/21,064)[a]				
rs2710646(A)[b]	0.227	0.202	1.16 (1.06-1.26)	7.79×10^{-4}
rs721048(A)	0.229	0.204	1.16 (1.06-1.27)	9.22×10^{-4}
ｵﾗﾝﾀﾞ(998/2,021)				
rs721048(A)	0.205	0.187	1.12 (0.98-1.28)	0.095
ｽﾍﾟｲﾝ(548/1,616)				
rs721048(A)	0.234	0.210	1.15 (0.98-1.35)	0.088
ｽｳｪｰﾃﾞﾝ(2,849/1,731)				
rs721048(A)	0.201	0.186	1.10 (0.98-1.23)	0.090
ﾎﾞﾙﾃｨﾓｱ、ﾒﾘｰﾗﾝﾄﾞ(1,521/557)				
rs721048(A)	0.205	0.206	1.00 (0.46-2.20)	0.99
ｼｶｺﾞ、ｲﾘﾉｲ(665/552)				
rs721048(A)	0.198	0.168	1.22 (1.00-1.49)	0.055
ﾅｯｼｭﾋﾞﾙ、ﾃﾈｼｰ(526/612)				
rs721048(A)	0.240	0.175	1.49 (1.21-1.83)	1.39×10^{-4}
ﾛﾁｪｽﾀｰ、ﾐﾈｿﾀ(1,132/501)[c]				
rs721048(A)	0.224	0.184	1.28 (1.06-1.55)	0.012
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いたすべて(8,239/7,590)[d]				
rs721048(A)	-	0.188	1.15 (1.09-1.22)	2.23×10^{-6}
すべてを合併(10,093/28,654)[d]				
rs721048(A)	-	0.190	1.15 (1.10-1.21)	7.66×10^{-9}

示されているすべてのＰ値は、両側である。示されているのは、症例及び対照の対応数（Ｎ）、罹患及び対照個体における変異体のアレル頻度、９５％信頼区間（ＣＩ９５％）でのアレルオッズ比（ＯＲ）、及び乗法モデルに基づいたＰ値である。

[a]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞについて提示された結果は、ゲノミックコントロールの方法を使用して関連性について調整された（補足方法参照）。

[b]ＳＮＰ　ｒｓ２７１０６４６及びｒｓ７２１０４８は高度に相関していた（$r^2=0.99$）がｒｓ２７１０６４６は非アイスランド人群のいくつかにおいて遺伝子型分類が失敗し、それ故、結果はアイスランド人研究群からのこのマーカーについてのみ示されている。

[c]ロチェスターについて提示された結果は、系統補正因子を応用することにより関連性について調整された（補足方法参照）。

[d]合併された研究集団については、報告されている対照頻度は個々の集団の平均、重みづけのない対照頻度であり、一方、ＯＲ及びＰ値はマンテル・ヘンツェルモデルを使用して推定した。

【０３２１】

参照文献

1. Gudmundsson, J. et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. Nat Genet 39, 631-7 (2007).

2. Gudmundsson, J. et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. Nat Genet 39, 977-83 (2007).

3. Narod, S. A. et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. Nat Med 1, 99-101 (1995).

4. Monroe, K. R. et al. Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. Nat Med 1, 827-9. (1995).

5. Yeager, M. et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. Nat Genet 39, 645-649 (2007).

6. Guilherme, A. et al. EHD2 and the novel EH domain binding protein EHBP1 coupl e endocytosis to the actin cytoskeleton. J Biol Chem 279, 10593-605 (2004).
7. Salehi, A.H., Xanthoudakis, S. & Barker, P. A. NRAGE, a p75 neurotrophin rece ptor-interacting protein, induces caspase activation and cell death through a JN K-dependent mitochondrial pathway. J Biol Chem 277, 48043-50 (2002).
8. Salehi, A. H. et al. NRAGE, a novel MAGE protein, interacts with the p75 neur otrophin receptor and facilitates nerve growth factor-dependent apoptosis. Neuro n 27, 279-88 (2000).
9. Hidaka, K. et al. An adjacent pair of human NUDT genes on chromosome X are pr eferentially expressed in testis and encode two new isoforms of diphosphoinosito l polyphosphate phosphohydrolase. J Biol Chem 277, 32730-8 (2002).
10. Dubois, E. et al. In Saccharomyces cerevisiae, the inositol polyphosphate ki nase activity of Kcs1p is required for resistance to salt stress, cell wall inte grity, and vacuolar morphogenesis. J Biol Chem 277, 23755-63 (2002).
11. Morrison, B. H., Bauer, J. A., Kalvakolanu, D. V. & Lindner, DJ. Inositol he xakisphosphate kinase 2 mediates growth suppressive and apoptotic effects of int erferon-beta in ovarian carcinoma cells. J Biol Chem T7S, 24965-70 (2001).
12. Amundadottir, LT. et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. Nat Genet 38, 652-8 (2006).
13. Haiman, CA. et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk fo r prostate cancer. Nat Genet 39, 638-44 (2007).
【０３２２】

【表３９】

表１８．　2q15 上の rs721048 とｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ｵﾗﾝﾀﾞ、ｽﾍﾟｲﾝ、ｽｳｪｰﾃﾞﾝ及び米国における進行性前立腺癌との関連性結果

研究集団 (症例数/対照数) 変異体(ｱﾚﾙ)	頻度 症例	対照	OR(95%Cl)	P 値
進行性前立腺癌[a]				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(694/21,064)[b]				
rs2710646(A)[c]	0.251	0.202	1.33 (1.16-1.52)	$3.73x10^{-5}$
rs721048(A)	0.254	0.205	1.33 (1.16-1.52)	$3.71x10^{-5}$
ｵﾗﾝﾀﾞ(466/2,021)				
rs721048(A)	0.211	0.187	1.16 (0.97-1.38)	0.095
ｽﾍﾟｲﾝ(185/1,616)				
rs721048(A)	0.227	0.210	1.11 (0.85-1.46)	0.45
ｽｳｪｰﾃﾞﾝ(1,210/1,731)				
rs721048(A)	0.202	0.186	1.11 (0.97-1.27)	0.12
ﾎﾞﾙﾃｨﾓｱ、ﾒﾘｰﾗﾝﾄﾞ(1,003/557)				
rs721048(A)	0.218	0.206	1.08 (0.90-1.30)	0.42
ｼｶｺﾞ、ｲﾘﾉｲ(320/552)				
rs721048(A)	0.208	0.168	1.30 (1.02-1.66)	0.037
ﾅｯｼｭﾋﾞﾙ、ﾃﾈｼｰ(255/612)				
rs721048(A)	0.257	0.175	1.63 (1.27-2.09)	$1.28x10^{-4}$
ﾛﾁｪｽﾀｰ、ﾐﾈｿﾀ(654/501)[d]				
rs721048(A)	0.232	0.184	1.34 (1.08-1.66)	$7.07x10^{-3}$
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞを除いたすべて(4,093/7,590)[e]				
rs721048(A)	-	0.188	1.19 (1.11-1.28)	$2.12x10^{-6}$
すべてを合併(4,787/28,654)[e]				
rs721048(A)	-	0.190	1.22 (1.14-1.30)	$8.68x10^{-10}$

示されているすべてのＰ値は、両側である。示されているのは、症例及び対照の対応数（Ｎ）、罹患及び対照個体における変異体のアレル頻度、９５％信頼区間（ＣＩ９５％）でのアレルオッズ比（ＯＲ）、及び乗法モデルに基づいたＰ値である。

[a]進行性前立腺癌は本明細書においては：グリーソン＞７及び／又はＴ３又はより高い及び／又はリンパ節陽性及び／又は転移性疾患、と定義される。

[b]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞについて提示された結果は、ゲノミックコントロールの方法を使用して関連性について調整された（補足方法参照）。

[c]ＳＮＰ　ｒｓ２７１０６４６及びｒｓ７２１０４８は高度に相関していた（r^2＝０．９９）がｒｓ２７１０６４６は非アイスランド人群のいくつかにおいて遺伝子型分類が失敗し、それ故、結果はアイスランド人研究群からのこのマーカーについてのみ示されている。

[d]ロチェスターについて提示された結果は、系統補正因子を応用することにより関連性について調整された（補足方法参照）。

[e]合併された研究集団については、報告されている対照頻度は個々の集団の平均、重みづけのない対照頻度であり、一方、ＯＲ及びＰ値はマンテル・ヘンツェルモデルを使用して推定した。

【０３２３】

【表４０】

表１９．マーカーrs5945572 及び rs2710646 と関連するマーカーについてのＬＤ特性及び調整された関連性結果

染色体	マーカー1	マーカー２	D'	r^2	P 値[a]
X	rs1327304	rs5945572	1.00	1.00	0.31
X	rs1327301	rs5945572	1.00	0.92	0.23
X	rs5945650	rs5945572	0.97	0.88	0.86
X	rs1936034	rs5945572	0.97	0.88	0.96
X	rs11798651	rs5945572	0.95	0.83	0.36
X	rs5945607	rs5945572	0.95	0.83	0.35
X	rs4907790	rs5945572	0.95	0.82	0.13
X	rs5945606	rs5945572	0.95	0.81	0.26
X	rs5945605	rs5945572	0.94	0.80	0.15
X	rs1984280	rs5945572	0.90	0.75	0.50
X	rs6521795	rs5945572	0.92	0.54	0.75
X	rs5945620	rs5945572	0.98	0.43	0.36
2	rs2553041	rs2710646	1.00	1.00	0.77
2	rs17432497	rs2710646	1.00	0.98	0.22
2	rs13431765	rs2710646	0.99	0.79	0.33
2	rs2176418	rs2710646	1.00	0.56	0.88
2	rs6545986	rs2710646	0.99	0.55	0.89
2	rs1517405	rs2710646	0.99	0.55	0.92
2	rs959195	rs2710646	0.90	0.47	0.33
2	rs7591708	rs2710646	1.00	0.41	0.60

示されているのは、それぞれ 1,500 及び 800 人のｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人患者及び対照の解析からの P 値及び LD 特性(D' 及び r^2)である。

[a]P 値は、前立腺癌に対するﾏｰｶｰ1 の関連についてのものであり、ﾏｰｶｰ2(rs5945572 又は rs2710646)について調整されている。

【０３２４】

【０３２５】

表２０．　乗法モデルでの、前立腺癌に関連する８つのＳＮＰマーカーについての合併リスクの解析。８つのマーカーに対しては$3^7 x 2^1 = 4374$の可能な遺伝子型組み合わせがある。示されているのは、最も低い前立腺癌のリスクを与える２０の組み合わせ（Ａ）、最も高い前立腺癌のリスクを与える２０の組み合わせ（Ｂ）、及び母集団における２０の最も一般的な組み合わせ（Ｃ）である。示されているのは、すべてのアットリスク変異体の非キャリアに関するリスク推定値（リスク１）、集団に関するリスク推定値（リスク２）、各遺伝子型組み合わせの頻度（頻度）、リスク２での選別に基づき、及び最も低いリスクの組み合わせから追加を開始した累積頻度（累積頻度）、及び８つのマーカーについての遺伝子型組み合わせである。リスク１及びリスク２値間の比は、前者がすべてのマーカーで非キャリア（即ち、非リスク、又は保護的変異体のホモ接合体）を含む遺伝子型組み合わせを参考にして計算されているのでいつも同一である、即ち、１／０．３３２＝３．０１２。

A.

OR_vs_NC	OR_vs_pop			C08	C08	C17	C02	C17	CX	C08	C11
リスク１	リスク２	頻度	累積頻度	rs10505483	rs1447295	rs1859962	rs2710646	rs4430796	rs5945572	rs6983267	rs10896450
1.488	0.494	1.6986E-03	0.0434	GG	CC	TT	TT	GG	AA	TT	AG
1.476	0.490	6.0132E-03	0.0417	GG	CC	TT	TT	AG	GG	TT	AG
1.476	0.490	1.4297E-03	0.0357	GG	CC	GT	TT	GG	AA	TT	AA
1.464	0.486	1.5963E-03	0.0342	GG	CC	TT	TT	GG	GG	TT	GG
1.464	0.486	5.0612E-03	0.0327	GG	CC	GT	TT	AG	GG	TT	AA
1.461	0.484	1.4622E-03	0.0276	GG	CC	TT	AT	GG	GG	GT	AA
1.452	0.482	5.3743E-03	0.0261	GG	CC	GT	TT	GG	GG	TT	AG
1.440	0.478	1.1309E-03	0.0208	GG	CC	GG	TT	GG	GG	TT	AA
1.414	0.469	3.9367E-04	0.0196	GG	CC	TT	AT	GG	AA	TT	AA
1.403	0.465	1.3937E-03	0.0192	GG	CC	TT	AT	AG	GG	TT	AA
1.392	0.462	1.4799E-03	0.0178	GG	CC	TT	AT	GG	GG	TT	AG
1.380	0.458	1.2456E-03	0.0164	GG	CC	GT	AT	GG	GG	TT	AA
1.322	0.439	8.5747E-05	0.0151	GG	CC	TT	AA	GG	GG	TT	AA
1.270	0.421	3.1168E-03	0.0150	GG	CC	TT	TT	GG	GG	GT	AA
1.230	0.408	8.3915E-04	0.0119	GG	CC	TT	TT	GG	AA	TT	AA
1.220	0.405	2.9707E-03	0.0111	GG	CC	TT	TT	AG	GG	TT	AA
1.210	0.401	3.1545E-03	0.0081	GG	CC	TT	TT	GG	GG	TT	AG
1.200	0.398	2.6551E-03	0.0049	GG	CC	GT	TT	GG	GG	TT	AA
1.150	0.381	7.3111E-04	0.0023	GG	CC	TT	AT	GG	GG	TT	AA
1.000	0.332	1.5584E-03	0.0016	GG	CC	TT	TT	GG	GG	TT	AA

【表４２】

B.

OR_vs_NC リスク1	OR_vs_pop リスク2	頻度	累積頻度	C08 rs10505483	C08 rs1447295	C17 rs1859962	C02 rs2710646	C17 rs4430796	CX rs5945572	C08 rs6983267	C11 rs10896450
53.108	17.618	3.2757E-10	1.0000	AA	AA	GG	AA	AA	AA	GG	GG
46.181	15.320	2.7930E-09	1.0000	AA	AA	GG	AT	AA	AA	GG	GG
44.257	14.681	7.6908E-10	1.0000	AA	AA	GT	AA	AA	AA	GG	GG
43.891	14.560	6.4733E-10	1.0000	AA	AA	GG	AA	AA	AA	GG	AG
43.531	14.441	6.8736E-10	1.0000	AA	AA	GG	AA	AG	AA	GG	GG
43.177	14.323	6.0835E-10	1.0000	AA	AA	GG	AA	AA	GG	GG	GG
41.817	13.872	6.5514E-10	1.0000	AA	AA	GG	AA	AA	AA	GT	GG
40.157	13.321	5.9534E-09	1.0000	AA	AA	GG	TT	AA	AA	GG	GG
38.484	12.766	6.5574E-09	1.0000	AA	AA	GT	AT	AA	AA	GG	GG
38.166	12.661	5.5193E-09	1.0000	AA	AA	GG	AT	AA	AA	GG	AG
37.853	12.557	5.8607E-09	1.0000	AA	AA	GG	AT	AG	AA	GG	GG
37.545	12.455	5.1870E-09	1.0000	AA	AA	GG	AT	AA	GG	GG	GG
36.881	12.234	4.5142E-10	1.0000	AA	AA	TT	AA	AA	AA	GG	GG
36.576	12.133	1.5198E-09	1.0000	AA	AA	GT	AA	AA	AA	GG	AG
36.363	12.063	5.5859E-09	1.0000	AA	AA	GG	AT	AA	AA	GT	GG
36.276	12.034	1.6138E-09	1.0000	AA	AA	GT	AA	AG	AA	GG	GG
36.273	12.033	3.1980E-10	1.0000	AA	AA	GG	AA	AA	AA	GG	AA
35.981	11.936	1.4283E-09	1.0000	AA	AA	GT	AA	AA	GG	GG	GG
35.976	11.934	1.3583E-09	1.0000	AA	AA	GG	AA	AG	AA	GG	AG
35.684	11.837	1.2022E-09	1.0000	AA	AA	GG	AA	AA	GG	GG	AG

【０３２６】

【表４３】

C.

OR_vs_NC	OR_vs_pop			C08	C08	C17	C02	C17	CX	C08	C11
リスク1	リスク2	頻度	累積頻度	rs10505483	rs1447295	rs1859962	rs2710646	rs4430796	rs5945572	rs6983267	rs10896450
2.250	0.746	2.0489E-02	0.3088	GG	CC	GT	TT	AG	GG	GT	AG
1.875	0.622	1.2026E-02	0.1699	GG	CC	TT	TT	AG	GG	GT	AG
2.767	0.918	1.1033E-02	0.5291	GG	CC	GT	TT	AG	AA	GT	AG
1.844	0.612	1.0749E-02	0.1397	GG	CC	GT	TT	GG	GG	GT	AG
2.722	0.903	1.0368E-02	0.4943	GG	CC	GT	TT	AG	GG	GT	GG
2.857	0.948	1.0245E-02	0.5675	GG	CC	GT	TT	AG	GG	GG	AG
1.771	0.588	1.0245E-02	0.1038	GG	CC	GT	TT	AG	GG	TT	AG
1.859	0.617	1.0122E-02	0.1512	GG	CC	GT	TT	AG	GG	GT	AA
2.745	0.910	9.7645E-03	0.5151	GG	CC	GT	TT	AA	GG	GT	AG
2.587	0.858	9.6123E-03	0.4239	GG	CC	GT	AT	AG	GG	GT	AG
2.700	0.896	8.7269E-03	0.4735	GG	CC	GG	TT	AG	GG	GT	AG
2.306	0.765	6.4757E-03	0.3493	GG	CC	TT	TT	AG	AA	GT	AG
1.537	0.510	6.3089E-03	0.0583	GG	CC	TT	TT	GG	GG	GT	AG
2.268	0.753	6.0858E-03	0.3284	GG	CC	TT	TT	AG	GG	GT	GG
2.381	0.790	6.0132E-03	0.3765	GG	CC	TT	TT	AG	GG	GG	AG
1.476	0.490	6.0132E-03	0.0417	GG	CC	TT	TT	AG	GG	TT	AG
1.549	0.514	5.9415E-03	0.0643	GG	CC	TT	TT	AG	GG	GT	AA
2.268	0.752	5.7877E-03	0.3175	GG	CC	GT	TT	GG	AA	GT	AG
2.287	0.759	5.7313E-03	0.3423	GG	CC	TT	TT	AA	GG	GT	AG
2.156	0.715	5.6420E-03	0.2436	GG	CC	TT	AT	AG	GG	GT	AG
3.348	1.111	5.5830E-03	0.7050	GG	CC	GT	TT	AG	AA	GT	GG
3.514	1.166	5.5164E-03	0.7574	GG	CC	GT	TT	AG	AA	GG	AG
2.179	0.723	5.5164E-03	0.2596	GG	CC	GT	TT	AG	AA	TT	AG
2.287	0.759	5.4506E-03	0.3348	GG	CC	GT	TT	AG	AA	GT	AA
2.231	0.740	5.4391E-03	0.2839	GG	CC	GT	TT	GG	GG	GT	GG
2.342	0.777	5.3743E-03	0.3589	GG	CC	GT	TT	GG	GG	GG	AG
1.452	0.482	5.3743E-03	0.0261	GG	CC	GT	TT	GG	GG	TT	AG
1.524	0.506	5.3102E-03	0.0517	GG	CC	GT	TT	GG	GG	GT	AA
3.376	1.120	5.2578E-03	0.7129	GG	CC	GT	TT	AA	AA	GT	AG
3.457	1.147	5.1842E-03	0.7372	GG	CC	GT	TT	AG	GG	GG	GG

【０３２７】

【表４４】

表 21. ﾏｰｶｰに対する配列 ID ｷｰ

SNP	配列番号
rs3923603	1
rs4430796	2
rs7501939	3
rs1859962	4
D17S1350	5
rs5945572	6
rs5945605	7
rs2710646	8
rs6857303	9
rs7665923	10
rs11725211	11
rs13103731	12
rs11736498	13
rs11723763	14
rs6831817	15
rs13134172	16
rs10015396	17
rs4269130	18
rs4289393	19
rs6812128	20
rs7695923	21
rs4599356	22
rs7692784	23
rs4303930	24
rs10012731	25
rs6537264	26
rs4417920	27
rs4505762	28
rs4583707	29
rs4425324	30
rs13127749	31
rs4518185	32
rs4549337	33
rs4390989	34
rs4305469	35
rs7658605	36
rs6828217	37
rs7441314	38
rs12505797	39
rs12503177	40
rs4482709	41
rs4320096	42
rs13144823	43
rs11100843	44
rs7679401	45
rs7684835	46
rs11943703	47
rs12509569	48
rs7689179	49
rs10002827	50
rs1016990	51
rs3744763	52

SNP	配列番号
rs757210	53
rs4239217	54
rs3760511	55
rs7213769	56
rs4793330	57
rs1861690	58
rs7222314	59
rs8071558	60
rs984434	61
rs11650165	62
rs991429	63
rs4793528	64
rs9674957	65
rs8077906	66
rs8066875	67
rs9889335	68
rs4328484	69
rs8068266	70
rs7217652	71
rs6501437	72
rs6501438	73
rs8079315	74
rs2367256	75
rs2190697	76
rs4366746	77
rs4366747	78
rs2159034	79
rs1013999	80
rs4793530	81
rs11654749	82
rs11653132	83
rs4300694	84
rs8076830	85
rs9900242	86
rs2058083	87
rs2058085	88
rs1468481	89
rs2041114	90
rs723338	91
rs2041115	92
rs8064263	93
rs9897865	94
rs11656242	95
rs9897358	96
rs11651123	97
rs11657298	98
rs11651469	99
rs11651501	100
rs719615	101
rs1558119	102
rs12150098	103
rs9910829	104

SNP	配列番号
rs7220274	105
rs17224833	106
rs2108534	107
rs2108535	108
rs8182284	109
rs8182286	110
rs4793533	111
rs8069925	112
rs8068189	113
rs9901508	114
rs9907418	115
rs2367263	116
rs1859964	117
rs1859965	118
rs6501446	119
rs4793534	120
rs4239156	121
rs4793335	122
rs2097984	123
rs11654068	124
rs8079962	125
rs2886914	126
rs8076811	127
rs17178251	128
rs758106	129
rs740408	130
rs4570900	131
rs4611499	132
rs7214479	133
rs1008348	134
rs6501449	135
rs6501451	136
rs6501452	137
rs11870732	138
rs17178370	139
rs7225025	140
rs17178377	141
rs11655744	142
rs2367266	143
rs1107305	144
rs6501455	145
rs7209505	146
rs2190463	147
rs2190456	148
rs983085	149
rs6501459	150
rs4793538	151
rs2158905	152
rs2190457	153
rs11655567	154
rs7225458	155
rs10401004	156

【０３２８】

【表４５】

SNP	配列番号
rs917278	157
rs1978203	158
rs1978204	159
rs737956	160
rs737957	161
rs8075481	162
rs7224058	163
rs7215307	164
rs4793541	165
rs7221080	166
rs8064388	167
rs9906756	168
rs17178530	169
rs17765886	170
rs8070461	171
rs9891216	172
rs972635	173
rs1875754	174
rs4907772	175
rs6521795	176
rs5945606	177
rs5945569	178
rs5987418	179
rs4907790	180
rs5945607	181
rs11091727	182
rs11798651	183
rs5945609	184
rs5945610	185
rs10284147	186
rs1327301	187
rs1327302	188
rs1327304	189
rs5945617	190
rs5945618	191
rs12854262	192
rs5945619	193
rs5945620	194
rs1891702	195
rs4907792	196
rs2384958	197
rs1936038	198
rs5945573	199
rs4907796	200
rs4907775	201
rs6614426	202
rs1970956	203
rs1970957	204
rs2153993	205
rs6614428	206
rs6418006	207
rs1541241	208
rs1541240	209
rs1592303	210

SNP	配列番号
rs1110404	211
rs1110405	212
rs5945643	213
rs1343272	214
rs5987438	215
rs6614317	216
rs1936037	217
rs1936036	218
rs3131302	219
rs1361837	220
rs1936035	221
rs4457126	222
rs4308906	223
rs6521820	224
rs4907781	225
rs5945650	226
rs7064708	227
rs1936034	228
rs5945651	229
rs1541238	230
rs1984280	231
rs2721996	232
rs5945653	233
rs5945578	234
rs3955398	235
rs1419039	236
rs1419038	237
rs5987446	238
rs1419040	239
rs6614454	240
rs1541242	241
rs6521823	242
rs5987447	243
rs5945579	244
rs7057039	245
rs2185880	246
rs5987448	247
rs11091750	248
rs4907804	249
rs5945658	250
rs5945664	251
rs5945667	252
rs12558898	253
rs5945586	254
rs5945668	255
rs5945587	256
rs6521836	257
rs4298665	258
rs4544871	259
rs4473816	260
rs5945590	261
rs5945677	262
rs12394792	263
rs5951067	264

SNP	配列番号
rs4986571	265
rs5951072	266
rs6614493	267
rs5951074	268
rs11796743	269
rs974285	270
rs976556	271
rs3910588	272
rs3910587	273
rs1439461	274
rs2118952	275
rs4986558	276
rs5991819	277
rs5991820	278
rs12399757	279
rs12398578	280
rs2118951	281
rs12844657	282
rs11796701	283
rs9887648	284
rs12010969	285
rs5991822	286
rs5991733	287
rs12393443	288
rs6521844	289
rs5991824	290
rs4986559	291
rs7890241	292
rs4986553	293
rs5991735	294
rs5951078	295
rs5951079	296
rs4986554	297
rs1439460	298
rs5951064	299
rs5951083	300
rs7061919	301
rs7056700	302
rs12853137	303
rs12353683	304
rs7880576	305
rs4133299	306
rs5991738	307
rs1992271	308
rs5991739	309
rs1048437	310
rs5951087	311
rs7053197	312
rs5991707	313
rs11796891	314
rs5951091	315
rs7053327	316
rs7051319	317
rs5991744	318

【０３２９】

【表４６】

SNP	配列番号
rs11796974	319
rs4074722	320
rs12388600	321
rs4986557	322
rs6614515	323
rs4131729	324
rs5991762	325
rs11798798	326
rs12395699	327
rs5991776	328
rs5951070	329
rs11797967	330
rs12394739	331
rs5991804	332
rs5991805	333

SNP	配列番号
rs12845073	334
rs12851025	335
rs6413596	336
rs5991812	337
rs5951109	338
rs5951114	339
rs4986573	340
rs7472562	341
rs721048	342
rs6857262	343
rs7700104	344
rs4240360	345
rs12510585	346
rs2005705	347
rs7405696	348

SNP	配列番号
rs17765344	349
rs8072254	350
rs4793529	351
rs9908442	352
rs4793334	353
rs2058084	354
rs9915190	355
rs6501447	356
rs17765644	357
rs9913988	358
rs5987421	359
rs12688960	360
rs5945659	361
rs4986555	362

【図１】

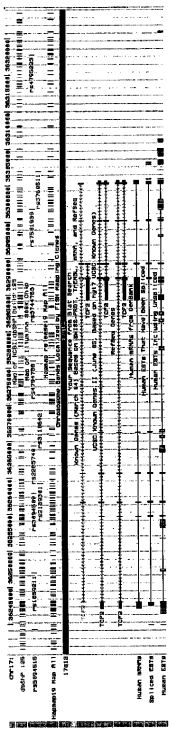

Fig. 1

【配列表】
2010520745000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AMUNDADOTTIR L T ET AL: "A common variant associated with prostate cancer in European and African populations" NATURE GENETICS, NATURE AMERICA, NEW YORK, US, vol. 38, no. 6, 7 May 2006 (2006-05-07), pages 652-658, XP002396336 ISSN: 1061-4036 page 653, column 2, paragraph 1 the whole document ----- -/--	1-3,6,7, 16-81

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 August 2008	31/10/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Helliot, Bertrand

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000003

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FREEDMAN MATTHEW L ET AL: "Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC, vol. 103, no. 38, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 14068-14073, XP002469971 ISSN: 0027-8424 table 3 the whole document	1-3,6,7, 16-81
A	HEDELIN MARIA ET AL: "Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer" PROSTATE, vol. 66, no. 14, October 2006 (2006-10), pages 1512-1520, XP002491132 ISSN: 0270-4137 abstract the whole document	1-3,6,7, 16-81
A	WO 99/64590 A (GENSET SA [FR]; BLUMENFELD MARTA [FR]; BOUGUELERET LYDIE [FR]; CHUMAKO) 16 December 1999 (1999-12-16) figures 1,2 the whole document	1-3,6,7, 16-81
A	US 2005/255507 A1 (JENKINS ROBERT B [US] ET AL) 17 November 2005 (2005-11-17) paragraph [0037] the whole document	1-3,6,7, 16-81
A	US 2006/051763 A1 (LOUKOLA ANU-MARIA [FI] ET AL) 9 March 2006 (2006-03-09) paragraph [0080] the whole document	1-3,6,7, 16-81
A	WO 2004/028346 A (AMERSHAM BIOSCIENCES SV CORP [US]; LOUKOLA ANU-MARIA [FI]; PENN SHARRO) 8 April 2004 (2004-04-08) tables 1-3 the whole document	1-3,6,7, 16-81
A	US 2005/136407 A1 (CRAMER SCOTT D [US] ET AL) 23 June 2005 (2005-06-23) paragraph [0057] the whole document	1-3,6,7, 16-81

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000003

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/063285 A (SEQUENOM INC; ROTH RICHARD B [US]; NELSON MATTHEW R [US]; KAMMERER STE) 15 June 2006 (2006-06-15) paragraph [0017] the whole document	1-3,6,7, 16-81
P,X	DUGGAN DAVID ET AL: "Two genome-wide association studies of aggressive prostate cancer implicate putative prostate tumor suppressor gene DAB21P" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE (CARY); vol. 99, no. 24, December 2007 (2007-12), pages 1836-1844, XP002491133 ISSN: 0027-8874 table 1	1-3,6,7, 16-81

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IS2008/000003

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-3,18,29,33-34,40,45-48,56,63-64,73-75,77,79 (partially),6-7,16-17,19-28
30-32,35-39,41-44,49-56,57-62,65-72,76,78,80-81 (completely)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3,18,29,33-34,40,45-48,56,63-64,73-75,77,79 (partially), 6-7,16-17,19-28,30-32,35-39,41-44,49-56, 57-62,65-72,76,78,80-81 (completely)

- A method for determining a susceptibility to prostate cancer in a human individual;
- A method of identification of a marker for use in assessing susceptibility to prostate cancer, ;
- A method of genotyping a nucleic acid sample obtained from a human individual at risk for, or diagnosed with, prostate cancer;
- A method of assessing an individual for probability of response to a therapeutic agent for preventing and/or ameliorating symptoms associated with prostate cancer;
- A method of predicting prognosis of an individual diagnosed with cancer;
- A method of monitoring progress of a treatment of an individual undergoing treatment for prostate cancer;
- A kit for assessing susceptibility to prostate cancer in a human individual;
- Use of an oligonucleotide probe in the manufacture of a reagent for diagnosing and/or assessing susceptibility to prostate cancer in a human individual;
- A computer-readable medium;
- An apparatus for determining a genetic indicator for prostate cancer in a human individual;

wherein the polymorphic marker is selected from the polymorphic markers set forth in Table 7, namely markers selected within the C04a LD block, between positions 145,601,002 and 145,805,005 of chromosome 4 (NCBI Build 34).

---

2. claims: 1-3,18,29,33-34,40,45-48,56,63-64,73-75,77,79 (partially), 8-9,14-17,19-28,30-32,35-39,41-44,49-56, 57-62,65-72,76,78,80-81 (completely)

- Same methods, kit, computer-readable medium and apparatus wherein the polymorphic marker is selected from the polymorphic markers set forth in Table 8, namely markers selected within the C17 LD block, between positions 36,235,927 and 36,324,014 of chromosome 17 (NCBI Build 34).

---

3. claims: 1-3,18,29,33-34,40,45-48,56,63-64,73-75,77,79 (partially), 10-11,16-17,19-28,30-32,35-39,41-44, 49-56,57-62,65-72,76,78,80-81 (completely)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

- Same methods, kit, computer-readable medium and apparatus wherein the polymorphic marker is selected from the polymorphic markers set forth in Table 9, namely markers selected within the C17b LD block, between positions 69,665,200 and 69,843,150 of chromosome 17 (NCBI Build 34).

---

4. claims: 1-3,18,29,33-34,40,45-48,56,63-64,73-75,77,79 (partially), 12-13,16-17,19-28,30-32,35-39,41-44, 49-56,57-62,65-72,76,78,80-81 (completely)

- Same methods, kit, computer-readable medium and apparatus wherein the polymorphic marker is selected from the polymorphic markers set forth in Table 10, namely markers selected within the C0Xa LD block, between positions 50,084,494 and 50,695,908 of chromosome X (NCBI Build 34).

---

5. claims: 1-3,18,29,33-34,40,45-48,56,63-64,73-75,77,79 (partially), 4-5,16-17,19-28,30-32,35-39,41-44,49-56, 57-62,65-72,76,78,80-81 (completely)

- Same methods, kit, computer-readable medium and apparatus wherein the polymorphic marker is selected from the polymorphic markers set forth in Table 11, namely markers selected within the C02 LD block, between positions 62,767,002 and 63,881,002 of chromosome 2 (NCBI Build 34).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IS2008/000003

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964590 A	16-12-1999	AT 409226 T	15-10-2008
		AU 773006 B2	13-05-2004
		AU 3951499 A	30-12-1999
		CA 2328500 A1	16-12-1999
		EP 1084239 A1	21-03-2001
		JP 2002517242 T	18-06-2002
US 2005255507 A1	17-11-2005	NONE	
US 2006051763 A1	09-03-2006	NONE	
WO 2004028346 A	08-04-2004	AU 2003276973 A1	19-04-2004
		EP 1585433 A2	19-10-2005
US 2005136407 A1	23-06-2005	US 2008038744 A1	14-02-2008
WO 2006063285 A	15-06-2006	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 グドムンドソン，ユリウス
アイスランド国 １０８ レイクジャヴィク，クヴィスタランド １７
(72)発明者 サレム，パトリック
アイスランド国 １０５ レイクジャヴィク，エスキヒリド ２２

Ｆターム(参考) 4B024 AA12 CA04 CA09 CA20 HA14
4B063 QA01 QA19 QQ42 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34

专利名称(译)	遗传突变体导致前列腺癌的风险		
公开(公告)号	JP2010520745A	公开(公告)日	2010-06-17
申请号	JP2009548801	申请日	2008-02-07
[标]申请(专利权)人(译)	解码遗传学私营有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	解码遗传学leichiefu		
[标]发明人	グドムンドソンユリウス サレムパトリック		
发明人	グドムンドソン,ユリウス サレム,パトリック		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/09 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12N15/00.A G01N33/53.M G01N33/566 G01N33/574.Z		
F-TERM分类号	4B024/AA12 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA20 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫		
优先权	8604 2007-02-07 IS 8654 2007-06-22 IS		
其他公开文献	JP2010520745A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一个早期前列腺癌的检测和诊断方法已经改进将有助于援助和预后非常需要在疾病的预防和治疗的治疗都存在明显。此外，有可能患有更良性形式的前列腺癌，可能具有前列腺癌的进展形式，局限于前列腺内并且对发病率或死亡率没有显着贡献。需要开发工具以更好地区分高风险患者。 本发明的特征在于某些遗传变异体，它们是前列腺癌的易感突变体。本发明涉及使用此类变体来确定对前列腺癌的易感性增加的方法和确定对前列腺癌的易感性降低的方法。本发明进一步涉及用于确定对前列腺癌的易感性的试剂盒。 点域1

IUBコード	意味
A	アデノシン
C	シチジン
G	グアニン
T	チミジン
R	G又はA
Y	T又はC
K	G又はT
M	A又はC
S	G又はC
W	A又はT
B	CG又はT
D	AG又はT
H	AC又はT
V	AC又はG
N	ACG又はT（任意の塩基）

【００６０】