(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2015-508281
(P2015-508281A)
(43)公表日　平成27年3月19日(2015.3.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	ZNAA	4B024
A61P 25/24	(2006.01)	A61P	25/24		4B063
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C084
A61K 31/138	(2006.01)	A61K	31/138		4C086
A61K 31/343	(2006.01)	A61K	31/343		4C206

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 261 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2014-541420 (P2014-541420)
(86)(22)出願日　平成24年11月14日 (2012.11.14)
(85)翻訳文提出日　平成26年7月14日 (2014.7.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2012/065084
(87)国際公開番号　WO2013/074676
(87)国際公開日　平成25年5月23日 (2013.5.23)
(31)優先権主張番号　61/559,541
(32)優先日　平成23年11月14日 (2011.11.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　506286973
ザ　ジェネラル　ホスピタル　コーポレイション
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　ボストン　フルーツ　ストリート　５５
(71)出願人　599132904
ネステク　ソシエテ　アノニム
スイス国，ブベイ，アブニュー　ネスレ　５５
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川　芳樹
(74)代理人　100107456
弁理士　池田　成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻　順一郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイ及び方法

(57)【要約】
例えばＭＴＨＦＲ、ＭＴＲ若しくはＭＴＲＲが含まれる（これらに限定されない）遺伝子座において少なくとも１つの核酸多型を同定すること、及び／又はヒト対象由来の試験サンプルにおいて末梢バイオマーカー（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ及び４－ＨＮＥ）の発現レベルを決定することによる、うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するための新規アッセイ、システム及びキットが本明細書に開示される。これらのバイオマーカーは、（単独で又は抗うつ薬に対する補助剤として）フォレート含有化合物を用いて抑うつ状態の対象を処置することの有効性を決定するために使用することができる。さらに、これらのバイオマーカーは、治療抵抗性うつ病（例えば、少なくとも１つの選択的セロトニン再取り込み阻害薬に対して抵抗性）を有する対象のための適切な処置レジメンを選択するために使用することができる。うつ病を有する対象を処置するための方法及び組成物及び／又は対象によって摂取された抗うつ薬の有効性を決定若しくは改善するための方法及び組成物もまた提供される。

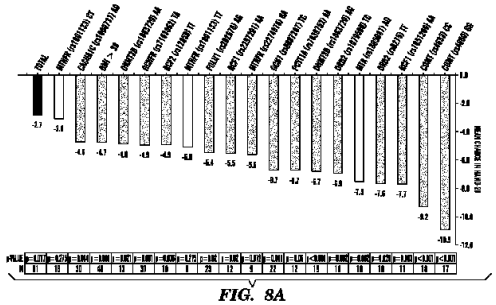


FIG. 8A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、
（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象由来の試験サンプルを、少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するように構成されている少なくとも１つの遺伝子型決定アッセイに供するステップであって、前記少なくとも２つの遺伝子座が、
ｉ．配列番号１及び配列番号７がそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；
ｉｉ．配列番号２及び配列番号９がそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）
である、ステップ；並びに
（ｂ）前記少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型から、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ６７７；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ２７５６；及び
ｉｉｉ．少なくとも１つのＳＮＰ６７７　Ｔアレルと少なくとも１つのＳＮＰ２７５６　Ｇアレルとの組み合わせ
から選択される一塩基多型（ＳＮＰ）の存在を検出するステップ；並びに
ＳＮＰ６７７位における少なくとも１つのＴアレル若しくはＳＮＰ２７５６位における少なくとも１つのＧアレル、又はＳＮＰ６７７位における少なくとも１つのＴアレル及びＳＮＰ２７５６位における少なくとも１つのＧアレルの両方が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンを投与するステップ
を含む、アッセイ。
【請求項２】
ＳＮＰ６７７　ＴアレルもＳＮＰ２７５６　Ｇアレルも検出されない場合に、フォレート含有化合物を有さない処置レジメンを選択する、請求項１に記載のアッセイ。
【請求項３】
うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、
うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象の試験サンプルを少なくとも１つのアッセイに供して、以下の条件：
ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；
ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；
ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を検出するステップ；並びに

前記条件のうちの少なくとも１つが存在することが検出される場合に、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択することを推奨するステップ；及び前記条件がいずれも存在しないことが決定される場合に、フォレート含有化合物を有さない処置レジメンを推奨するステップ
を含む、アッセイ。
【請求項４】
ｉ．配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２７４９７６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル，電位依存性，Ｌ型，アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｖ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｖ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｘ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｘ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）；
ｘｘｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；
ｘｘｉｉ．４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現；並びにそれらの任意の組み合わせ
からの少なくとも１つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップをさらに含む、請求項１～３のいずれか一項に記載のアッセイ。

【請求項５】

前記少なくとも１つのバイオマーカーの決定されたパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけ

るＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；及び
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘ．肥満（例えば、３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
からの少なくとも１つの条件の存在を決定するステップ；並びに
前記条件のうちの少なくとも１つが検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンを投与するステップ
をさらに含む、請求項４に記載のアッセイ。
【請求項６】
うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、
（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象の試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型であり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル，電位依存性，Ｌ型，アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体，ドパミン），メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；及び

ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｘｉｉ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）；

ｘｘｉｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；

ｘｘｉｖ．４－ＨＮＥの発現のレベル；

ｘｘｖ．ｈｓＣＲＰの発現のレベル；及びそれらの任意の組み合わせ

からの少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップ；

（ｂ）前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターから、

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の１９５８位）；
ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
ｘｘｉｖ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される少なくとも１つの条件の存在を、任意選択で非ヒト機構を用いて、検出するステップ、並びに
前記条件のうちの少なくとも１つが検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンを投与するステ

ップ
を含む、アッセイ。
【請求項７】
前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約２．８である、請求項１～６のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項８】
前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約３．０である、請求項１～７のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項９】
前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約３．０ｍｇである、請求項１～８のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１０】
前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約３．２ｍｇである、請求項１～９のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１１】
前記試験サンプルが、前記条件のうちの少なくとも２つを決定するために分析される、請求項１～１０のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１２】
前記試験サンプルが、前記条件のうちの少なくとも３つを決定するために分析される、請求項１～１１のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１３】
前記試験サンプルが血液サンプルを含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１４】
前記試験サンプルが尿サンプルを含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１５】
前記試験サンプルが頬サンプルを含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１６】
前記試験サンプルが唾液サンプルを含む、請求項１～１５のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１７】
前記遺伝子型決定が、前記ＳＮＰのうちのいずれか１つに隣接するプライマーのセットを用いて前記試験サンプルを増幅するステップを含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項１８】
前記ＳＮＰのうちの少なくとも２つを増幅するプライマーの少なくとも２つのセットが、多重増幅アッセイにおいて使用される、請求項１７に記載のアッセイ。
【請求項１９】
前記試験サンプルがタンパク質サンプルを含み、タンパク質サンプルを含む該試験サンプルが、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ、質量分析、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、免疫組織化学的分析及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも１つの分析に供される、請求項１～１８のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項２０】
前記処置レジメンが、抗うつ薬を選択するステップ及び任意選択で該抗うつ薬を投与するステップをさらに含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項２１】
前記抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬を含む、請求項２０に記載のアッセ

イ。
【請求項２２】
うつ病が大うつ病性障害である、請求項１～２１のいずれか一項に記載のアッセイ。
【請求項２３】
うつ病を有するヒト対象を処置するための方法であって、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断され、以下の一塩基多型（ＳＮＰ）：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するとさらに決定されるヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含む、方法。
【請求項２４】
うつ病を有するヒト対象を処置するための方法であって、
ａ．うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断される対象の生体サンプルにおいて少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するステップであって、前記少なくとも２つの遺伝子座が、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）のＳＮＰ６７７で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ６７７；及び
ｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）のＳＮＰ２７５６で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ２７５６
である、ステップ；並びに
ｂ．以下の条件：
ｉ．ＳＮＰ６７７における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；
ｉｉ．ＳＮＰ２７５６における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル；又は
ｉｉｉ．ＳＮＰ６７７における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル及びＳＮＰ２７５６における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル
のうちの少なくとも１つが検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を含む処置レジメンを対象に投与するステップ
を含む、方法。
【請求項２５】
ヒト対象に投与される抗うつ薬の有効性を改善する方法であって、前記ヒト対象が、以下の一塩基多型（ＳＮＰ）：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちのいずれか１つ又はそれらの組み合わせを保有すると決定される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を、前記抗うつ薬と併用して前記ヒト対象に投与するステップを含む、方法。
【請求項２６】

前記対象が、以下の条件：

ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；

ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトラン

スフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｘ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；並びに
ｘｘｉｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するとさらに決定される、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
うつ病を有するヒト対象を処置するための方法であって、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されており、以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル，電位依存性，Ｌ型，アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体，ドパミン），メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｘｘｉｉｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；

ｘｘｉｖ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；並びに

ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大

きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するとさらに決定される前記ヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含む方法。
【請求項２８】
ヒト対象においてうつ病を処置する方法であって、ヒト対象由来の生体サンプルにおいて、以下の条件のうちの少なくとも１つを検出するステップ、及び該条件のうちのいずれか１つが存在する場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを前記ヒト対象に投与するステップを含み、前記条件のうちの少なくとも１つは、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけ

るＳＮＰ（配列番号２７の１９５８位）；
ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
ｘｘｉｖ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される、方法。
【請求項２９】
前記対象が、前記条件のうちの少なくとも２つ又はそれ以上を保有するとさらに決定される、請求項２３～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
フォレート含有化合物の前記有効量が約０．１～約１ｍｇ／ｋｇ体重／日である、請求項２３～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
フォレート含有化合物の前記有効量が約７．５ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日である、請求項２３～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
フォレート含有化合物の前記有効量が約１５ｍｇ／日である、請求項２３～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
フォレート含有化合物の前記有効量が単回一日用量として投与される、請求項２３～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
フォレート含有化合物の前記有効量が、１日当たり１より多い分割用量で投与される、請求項２３～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記投与が経口である、請求項２３～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記組成物が、前記組成物の投与に際して少なくとも約３～６時間にわたって、前記フォレート含有化合物の少なくとも一部分を放出するように製剤化され、前記放出が、任意選択で定常状態放出である、請求項２３～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
抗うつ薬を選択するステップ、及び任意選択で該抗うつ薬を前記フォレート含有化合物と併用して投与するステップをさらに含む、請求項２３～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬を含む、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
うつ病を有すると診断される対象が、少なくとも１つの抗うつ薬単独療法に対して抵抗性である、請求項２３～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
うつ病が大うつ病性障害である、請求項２３～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
試験サンプルが頬サンプルを含む、請求項２３～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】

試験サンプルが唾液サンプルを含む、請求項２３～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
試験サンプルが血液サンプルを含む、請求項２３～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
試験サンプルが尿サンプルを含む、請求項２３～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
少なくとも１つの対象から取得された少なくとも１つの試験サンプルからデータを取得するためのコンピューターシステムであって、
（ａ）前記少なくとも１つの試験サンプルを受容し、該少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの分析を実施して、以下の条件：
ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；
ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；
ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰで、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰで、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰのうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在又は不存在を決定するようになされている少なくとも１つの決定モジュールと、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データを記憶するようになされている少なくとも１つの記憶デバイスと、
（ｄ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための少なくとも１つの表示モジュールであり、前記内容が、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、表示モジュールと
を含む、コンピューターシステム。
【請求項４７】
前記決定モジュールが、前記少なくとも１つの試験サンプルを分析して、前記条件のうちの少なくとも２つの存在又は不存在を決定するようになされている、請求項４６に記載のコンピューターシステム。
【請求項４８】
前記決定モジュールが、前記決定モジュールからの前記出力データを、前記記憶デバイスに記憶された参照データと比較するように構成されている比較モジュールをさらに含む、請求項４６又は４７に記載のコンピューターシステム。
【請求項４９】
少なくとも１つの対象から取得された少なくとも１つの試験サンプルからデータを取得するためのコンピューターシステムであって、
（ａ）前記少なくとも１つの試験サンプルを受容し、該少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの遺伝子型決定分析を実施して、少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するようになされている決定モジュールであり、前記少なくとも２つの遺伝子座は、
（ｉ）配列番号１及び配列番号７がそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；

（ｉｉ）配列番号２及び配列番号９がそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）；及び
（ｉｉｉ）任意選択で、配列番号３及び配列番号１０がそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）
を含む、決定モジュールと、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データを記憶するようになされている記憶デバイスと、
（ｃ）前記出力データから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；及び
ｉｉｉ．任意選択で、少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ
からの少なくとも１つの一塩基多型（ＳＮＰ）の存在を決定するように特にプログラムされた命令を含む、コンピューティングモジュールと、
（ｄ）前記コンピューティングモジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための表示モジュールであって、前記内容が、前記ＳＮＰのうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記ＳＮＰのうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記ＳＮＰのすべての不存在を示すシグナルを含む、表示モジュールと
を含む、コンピューターシステム。
【請求項５０】
前記決定モジュールが、以下のバイオマーカー：
ｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｉｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｉｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；及び

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｘ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）；

ｘｘ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；

ｘｘｉ．４－ＨＮＥの発現のレベル；

ｘｘｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現のレベル

のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせのパラメーターをさらに決定する、請求項４６～４９のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。

【請求項５１】

前記コンピューティングモジュールがさらに、以下の条件：

ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；

ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；

ｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；

ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；

ｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；

ｖｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｉｘ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
ｘｘｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
ｘｘｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在を決定するように構成されている、請求項５０に記載のコンピューターシステム。

【請求項５２】

少なくとも１つの対象から取得された少なくとも１つの試験サンプルからデータを取得するためのコンピューターシステムであって、
（ａ）前記少なくとも１つの試験サンプルを受容し、該少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの分析を実施して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するようになされている決定モジュールであり、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺

伝子型；

ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型で、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）の遺伝子型で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）の遺伝子型で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位）の遺伝子型で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；

ｘｘｉｉｉ．４－ＨＮＥの発現；

ｘｘｉｖ．ｈｓＣＲＰの発現；並びにそれらの任意の組み合わせ

から選択される、決定モジュールと、

（ｂ）前記決定モジュールからの出力データを記憶するようになされている記憶デバイスと、

（ｃ）前記出力データから、

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；

ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；

ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；

ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２における

ＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
　ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
　ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
　ｘｘｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
　ｘｘｉｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
　ｘｘｉｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現、及びそれらの任意の組み合わせ
からの少なくとも１つの条件の存在を決定するように特にプログラムされた命令を含む、コンピューティングモジュールと、
（ｄ）前記コンピューティングモジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための表示モジュールであり、前記内容が、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、表示モジュールと、
を含む、コンピューターシステム。
【請求項５３】
前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約３．０である、請求項４６～５２のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項５４】
前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約２．８である、請求項４６～５３のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項５５】
前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．０ｍｇである、請求項４６～５４のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項５６】
前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．２ｍｇである、請求項４６～５５のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項５７】
前記決定モジュールが、少なくとも３つ又はそれ以上のバイオマーカーのパラメーターを決定するようになされている、請求項４６～５６のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項５８】
前記コンピューティングモジュールが、少なくとも２つ又はそれ以上の条件の存在を決定するようになされている、請求項４６～５７のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項５９】
前記コンピューティングモジュールが、前記決定モジュールからの前記出力データを、前記記憶デバイスに記憶された参照データと比較するように構成されている比較モジュールをさらに含む、請求項４６～５８のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項６０】
前記記憶デバイスがさらに、前記少なくとも１つの対象の身体的情報を記憶するようになされている、請求項４６～５９のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項６１】
前記身体的情報が、前記少なくとも１つの対象の肥満指標（例えばＢＭＩ）を含む、請求項６０に記載のコンピューターシステム。
【請求項６２】
前記表示モジュールに表示される内容が、肥満指標（例えばＢＭＩ値）、又は前記対象が肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるＢＭＩ値によって規定される又はされない）であるか否かを示すシグナルをさらに含む、請求項４６～６１のいずれか一項に記

載のコンピューターシステム。
【請求項６３】
前記表示モジュールに表示される内容が、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナル、又はフォレート含有化合物を有さない代替的処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナルをさらに含む、請求項４６～６２のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項６４】
うつ病が大うつ病性障害である、請求項４６～６３のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【請求項６５】
コンピューターに方法を実行するためのソフトウェアモジュールを規定するコンピューター可読命令が記録されたコンピューター可読媒体であって、前記コンピューター可読記憶媒体は、
（ａ）記憶デバイスに記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を生成するための命令であって、前記比較が、以下の条件：
ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；
ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；
ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰで、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰで、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰのうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在又は不存在を同定する、命令と、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令であって、前記内容は、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、命令と
を含む、コンピューター可読媒体。
【請求項６６】
コンピューターに方法を実行するためのソフトウェアモジュールを規定するコンピューター可読命令が記録されたコンピューター可読媒体であって、前記コンピューター可読記憶媒体は、
（ａ）記憶デバイスに記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を生成するための命令であって、前記比較が、以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰで、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を同定する、命令と、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令で

あって、前記内容は、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、命令と
を含む、コンピューター可読媒体。
【請求項６７】
以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４にお

けるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｘｘｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；

ｘｘｉｉ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；並びに

ｘｘｉｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現

のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在又は不存在を同定するための命令をさらに含む、請求項６５又は６６に記載のコンピューター可読媒体。

【請求項６８】

コンピューターに方法を実行するためのソフトウェアモジュールを規定するコンピューター可読命令が記録されたコンピューター可読媒体であって、前記コンピューター可読記憶媒体は、

（ａ）記憶デバイスに記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を生成するための命令であって、前記比較が、以下の条件：

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）で、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰで、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰで、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳ

ＮＰ（配列番号１１の２７位）で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｘｘｉｉｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；

ｘｘｉｖ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；

ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ

のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を同定する、命令と、

（ｂ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令であって、前記内容は、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、命令と

を含む、コンピューター可読媒体。

【請求項６９】

フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナル、又はフォレート含有化合物を有さない代替的処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナルを表示するための命令をさらに含む、請求項６８に記載のコンピューター可読媒体。

【請求項７０】

うつ病が大うつ病性障害である、請求項６５～６９のいずれか一項に記載のコンピューター可読媒体。

【請求項７１】

３０個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）を問い合わせる複数のオリゴヌクレオチドプローブが添付されたオリゴヌクレオチドアレイであって、前記ＳＮＰが、以下のＳＮＰ：

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）でり、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの少なくとも２つ又はそれらの任意の組み合わせを含む、オリゴヌクレオチドアレイと、

対象の試験サンプルから誘導されたヌクレオチド分子にコンジュゲートされる検出可能な標識を含む、任意選択のコンテナと、
少なくとも１つの試薬と
を含む、キット。
【請求項７２】
５個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）を問い合わせる複数のオリゴヌクレオチドプローブが添付されたオリゴヌクレオチドアレイであって、前記ＳＮＰが、
（ｉ）配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
（ｉｉ）配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）であり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
を含む、オリゴヌクレオチドアレイと、
対象の試験サンプルから誘導されたヌクレオチド分子にコンジュゲートされる検出可能な標識を含む、任意選択のコンテナと、
少なくとも１つの試薬と
を含む、キット。
【請求項７３】
前記少なくとも１つの試薬が、制限酵素、ヌクレオチド分子にコンジュゲートされるユニバーサルアダプター、前記ユニバーサルアダプターに相補的なプライマー、洗浄剤及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項７１又は７２に記載のキット。
【請求項７４】
前記検出可能な標識が蛍光分子を含む、請求項７１～７３のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７５】
３０個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）の少なくとも１つのアレルに結合する複数のオリゴヌクレオチドプライマーであって、ＳＮＰの特異的アレルに結合するオリゴヌクレオチドプライマーの各サブセットが別個のレポーターで標識されており、前記ＳＮＰが、以下のＳＮＰ：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分であ

る、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけ

るＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも２つ又はそれらの任意の組み合わせを含む、複数のオリゴヌクレオチドプライマーと、
少なくとも１つの試薬と
を含む、キット。
【請求項７６】
５個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）の少なくとも１つのアレルに結合する複数のオリゴヌクレオチドプライマーであって、ＳＮＰの特異的アレルに結合するオリゴヌクレオチドプライマーの各サブセットが別個のレポーターで標識されており、前記ＳＮＰが、以下のＳＮＰ：
（ｉ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
（ｉｉ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
を含む、複数のオリゴヌクレオチドプライマーと、
少なくとも１つの試薬と
を含む、キット。
【請求項７７】
前記少なくとも１つの試薬が、遊離ヌクレオチド塩基、ポリメラーゼ又はその両方を含む、請求項７５～７６のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７８】
うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのキットであって、
うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されたヒト対象の試験サンプルにおいて、以下のＳＮＰ：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
の存在又は不存在を決定するための少なくとも１つの試薬と、
請求項１～６９のいずれか一項に記載のアッセイにおいて、請求項７０～１２９のいずれか一項に記載の方法において若しくは請求項１３０～１７１のいずれか一項に記載のシステムにおいて、又はそれらの任意の組み合わせにおいて使用するための指示書と
を含む、キット。
【請求項７９】
前記ＳＮＰが、
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であって、配列番号１及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である

、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０にお

けるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの１つ又は任意の組み合わせをさらに含む、請求項７８に記載のキット。

【請求項８０】

ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及びｈｓＣＲＰからなる群より選択されるバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも１つのタンパク質ベースの結合部分が添付された固体基材支持体をさらに含む、請求項７１～７９のいずれか一項に記載のキット。

【請求項８１】

前記タンパク質ベースの結合部分が抗体を含む、請求項８０に記載のキット。

【請求項８２】

前記固体基材支持体が、ＥＬＩＳＡ用のマイクロタイタープレートである、請求項８０又は８１に記載のキット。

【請求項８３】

前記固体基材支持体がディップスティックである、請求項８０又は８１に記載のキット。

【請求項８４】

前記固体基材支持体が磁気ビーズを含む、請求項８０又は８１に記載のキット。

【請求項８５】

ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及びｈｓＣＲＰからなる群より選択されるバイオマーカーをプローブするように設計された少なくとも１つのプライマーをさらに含む、請求項７１～８４のいずれか一項に記載のキット。

【請求項８６】

うつ病が大うつ病性障害である、請求項７１～８５のいずれか一項に記載のキット。

【請求項８７】

うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するための方法であって、

ａ．うつ病を有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；

ｂ．前記試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップであって、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、

ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型で、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）の遺伝子型で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５０の２７位で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依

存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｘｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；
ｘｘｉｉｉ．４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｖ．ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される、ステップ；及び
ｃ．前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；

ｘｘｉｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される少なくとも１つの条件の存在を決定するステップ；
ｄ．前記条件のうちの少なくとも１つが前記試験サンプルから検出されるか否かを示す結果出力を生成するステップ、及び少なくとも１つの条件が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンをヒト対象に投与するステップ
を含む、方法。
【請求項８８】
うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するための方法であって、
ａ．うつ病を有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；
ｂ．前記試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップであって、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
を含む、ステップ；
ｃ．前記少なくとも２つのバイオマーカーの決定されたパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位におけるＳＮＰ
の少なくとも１つの条件又はそれらの組み合わせの存在を決定するステップ；
ｄ．前記条件のうちの少なくとも１つが前記試験サンプルから検出されるか否かを示す結果出力を生成するステップ、及び少なくとも１つの条件又は両方が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンをヒト対象に投与するステップ
を含む、方法。
【請求項８９】
前記試験サンプルが、以下のバイオマーカー：
ｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｖ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｘ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｖ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｘ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；

ｘｘｉ．４－ＨＮＥの発現；及び

ｘｘｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現

のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせのパラメーターを決定することにさらに供される、請求項８８に記載の方法。

【請求項９０】
以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；及び
ｘｘｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在を決定するステップをさらに含む、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．０ｍｇである、請求項８７～９０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９２】

前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．２ｍｇである、請求項８７～９１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９３】
前記ステップ（ｂ）が、任意選択で前記試験サンプルを包装し、試験施設に発送するサブステップをさらに含む、請求項８７～９２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９４】
前記試験施設が、第三者のＣＬＩＡ認定されたサービス提供者である、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
前記ステップ（ｄ）が非ヒト機構によって実施される、請求項８７～９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９６】
対象が肥満であるか否かを決定する（例えば、対象のＢＭＩ値を測定する）ステップをさらに含む、請求項８７～９５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９７】
前記バイオマーカーパラメーターのうちの少なくとも３つが決定される、請求項８７～９６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９８】
うつ病が大うつ病性障害である、請求項８７～９７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９９】
以下の一塩基多型：
ａ．ＳＮＰ６７７における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、ＳＮＰ６７７は、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）に存在し、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；及び
ｂ．ＳＮＰ２７５６における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、ＳＮＰ２７５６は、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）に存在し、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル
のうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、フォレート含有組成物。
【請求項１００】
以下の条件：
ａ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｂ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｃ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｄ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｅ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、

配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｆ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｇ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｈ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル；

ｊ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｋ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｌ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｍ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｎ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｏ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｐ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｑ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；

ｒ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｓ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；

ｔ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；及び

ｕ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｖ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｗ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；

ｘ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；並びに

ｙ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現

のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、フォレート含有組成物。

【請求項１０１】

以下の一塩基多型：

ａ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ６７７（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；及び

ｂ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ２７５６

のうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物。

【請求項１０２】

以下の条件：

ａ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｂ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｃ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｄ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｅ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル，電位依存性，Ｌ型，アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｆ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｇ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｈ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列

番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル；

ｊ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｋ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｌ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｍ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｎ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｏ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｐ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｑ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；

ｒ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｓ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体，ドパミン），メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；

ｔ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；及び

ｕ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｖ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｗ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；

ｘ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；並びに

ｙ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現

のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ

病の処置に使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物。
【請求項１０３】
少なくとも約５ｍｇの葉酸を含む、請求項１００～１０２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０４】
約７．５～５０ｍｇの葉酸を含む、請求項１００～１０３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０５】
所定の放出プロファイルをさらに含む、請求項１００～１０４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０６】
前記所定の放出プロファイルが徐放性放出プロファイルを含む、請求項１０５に記載の組成物。
【請求項１０７】
前記徐放性放出が定常状態放出である、請求項１０６に記載の組成物。
【請求項１０８】
前記所定の放出プロファイルが拍動性放出プロファイルを含む、請求項１０５に記載の組成物。
【請求項１０９】
前記所定の放出プロファイルが、時間制御された放出プロファイルを含む、請求項１０５に記載の組成物。
【請求項１１０】
組成物の投与に際して少なくとも約３～６時間にわたって、前記フォレート含有化合物の少なくとも３０％を放出するように製剤化されている、請求項１０５～１０９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１１】
うつ病が大うつ病性障害である、請求項１００～１１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１２】
前記ヒト対象が現在抗うつ薬を摂取している、請求項１００～１１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１３】
前記条件のうちの少なくとも１つ又は任意の組み合わせを満たす前記ヒト対象にフォレート含有組成物が投与される、請求項１１２に記載の組成物。
【請求項１１４】
抗うつ薬を含む、請求項１１３に記載の組成物。
【請求項１１５】
抗うつ薬を含まない、請求項１１３に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【関連出願の相互参照】
【０００１】
[0001]本出願は、その内容が本明細書中で参照によってその全体が組み込まれる、２０１１年１１月１４日出願の米国特許仮出願第６１／５５９，５４１号の、米国特許法第１１９条（ｅ）の下での利益を主張する。
【開示の技術分野】
【０００２】
[0002]本発明の実施形態は、大うつ病性障害などのうつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイ、方法及びシステムに一般に関する。本発明はさらに、大うつ病性障害などのうつ病を有する対象を処置するための方法に関する。
【背景】

【０００３】
[0003]近年の推定では、毎年１９００万人よりも多い１８歳を超える米国人が抑うつ病になっていることが示されている。フォレート（ｆｏｌａｔｅ）欠乏状態とうつ病との間にはある種の関連性が存在すると一般に考えられており［１、２及び３］、これは次に、巨赤芽球性貧血の無数の精神神経性の提示についての以前の観察を説明するのに役立っている［４］。近年、他の医学的状態、特に、神経管欠損［５］及び心血管疾患［６］におけるフォレートの関連性、並びに栄養補助食品又は「機能性食品」として市販される薬剤、例えばＳ－アデノシル－メチオニン（ＳＡＭｅ）、ヒペリカム・ペルフォラタム（ｈｙｐｅｒｉｃｕｍ　ｐｅｒｆｏｒａｔｕｍ）（セイヨウオトギリソウ／セントジョーンズワート）及びω－３－脂肪酸の潜在的な抗うつ効力［７及び８］が、ますます認識されてきている。この分野は、うつ病性障害（特に大うつ病性障害）の経過及び管理に対するフォレートの欠乏、補充及び補給［９］の影響、並びに中枢神経系機能におけるフォレートの推定される役割［１０、１１及び１２］を調査する方向に向かって徐々に展開している。うつ病の処置における顕著な進歩が過去１０年間においてなされてきたが、抗うつ薬を摂取しているうつ病を有する患者のうちの２９％～４６％もの患者が、この処置に対してなおも部分的に又は完全に抵抗性のままである。治療抵抗性うつ病に罹患している患者にはほとんど代替策がない。各個体に対してすべての処置レジメンが有効なわけではないので、うつ病を有する対象のための適切な処置レジメンの選択を容易にし得るマーカーを同定することが強く必要とされている。

【概要】

【０００４】
[0004]大うつ病性障害などのうつ病を有する患者のかなりの部分は、従来の抗うつ薬、例えば選択的セロトニン再取り込み阻害薬に対して部分的な応答しか示さないか、応答を示さない。従って、有効な抗うつ治療法を開発すること、及び／又はうつ病を有する患者が適切な抗うつ治療を受けることができるようにかかる患者を層別化することが強く必要とされている。本明細書に記載の種々の実施形態の態様は、単剤療法として又は抗うつ薬に対する補助剤としての、うつ病（例えば大うつ病性障害）の処置のためのフォレート含有化合物の使用に対する有効性応答と関連する一塩基多型（ＳＮＰ）、末梢バイオマーカー及び／又は臨床特徴の発見から生まれている。いくつかの実施形態では、本発明者らは、本明細書に記載のこれらのマーカー又は条件が、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）を有する対象、例えば、少なくとも１つの選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）に対して抵抗性の対象のためのより有効な処置を選択するためにも使用することができることもまた示した。

【０００５】
[0005]特に、フォレート含有化合物を含む処置レジメンに適した患者（例えば、大うつ病性障害及び／又はＴＲＤを有する患者）を示し得るバイオマーカーの１つ又は組み合わせには、以下のようなｒｓ番号によって識別される少なくとも１つ又は複数のＳＮＰが含まれる（これらに限定されない）：メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）中に存在するｒｓ１８０１１３３；ＭＴＨＦＲ中に存在するｒｓ２２７４９７６；メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）中に存在するｒｓ１８０５０８７；メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）中に存在するｒｓ１８０１３９４；カルシウムチャネル，電位依存性，Ｌ型，アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）中に存在するｒｓ１００６７３７；ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）中に存在するｒｓ１８８３７２９；ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）中に存在するｒｓ７１６３８６２；還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）中に存在するｒｓ１２６５９；葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）（ＦＯＬＨ１）中に存在するｒｓ２０２６７６；還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）中に存在するｒｓ２２９７２９１；還元型葉酸キャリアタンパク質１（ＲＣＦ１）中に存在するｒｓ１０５１２６６；ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）中に存在するｒｓ８００７２６７；コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）中に存

在するｒｓ７６３９７５２；ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）中に存在するｒｓ６２７５；ＤＲＤ２中に存在するｒｓ１０７９５９６；ＤＲＤ２中に存在するｒｓ１１２４０５９４；カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）中に存在するｒｓ４６３３；ＣＯＭＴ中に存在するｒｓ４６８０；ドパミンアクティブトランスポーター（ＤＡＴ又はＳＬＣ６Ａ３）中に存在するｒｓ２５０６８２；ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）中に存在するｒｓ２２７７８２０；メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）中に存在するｒｓ２２３６２２５；及びそれらの任意の組み合わせ；及び／又はｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）、高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）及びそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１つの発現。さらに又は或いは、ヒト対象が肥満であるか否かの決定（例えば、ＢＭＩ値の測定による決定）は、うつ病又はうつ病のリスクを有する患者のための適切な処置レジメン（例えば、フォレート含有化合物を含む又は含まない）を選択するためのバイオマーカーとしても使用することができる。本明細書に開示されるかかるバイオマーカーの任意の個々又は組み合わせは、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けるために、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断される患者を同定するために使用することができる。いくつかの実施形態では、フォレート含有化合物は、うつ病（例えば大うつ病性障害）の処置のための抗うつ薬の不存在下で、本明細書に記載の少なくとも１つ又は複数のバイオマーカーを保有するとして選択された対象において使用され得る。代替的実施形態では、フォレート含有化合物は、単独で、又はうつ病（例えば大うつ病性障害）の処置のための抗うつ薬と併用して（例えば補助剤として）、本明細書に記載の少なくとも１つ又は複数のバイオマーカーを保有するとして選択された対象において使用され得る。一実施形態では、抗うつ薬には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）が含まれ得る。ＳＳＲＩの例には、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン及びそれらの任意の組み合わせが含まれる（これらに限定されない）。

【０００６】

[0006]従って、本発明は、概して、うつ病又はうつ病のリスクを有する対象のための処置レジメンを選択するため、うつ病又はうつ病のリスクを有する対象を処置するため、及び／又はうつ病又はうつ病のリスクを有する対象のために推奨される処置レジメン又はかかる対象に投与される処置レジメンの有効性を改善するための、アッセイ、方法、システム及びキットに関する。本発明はまた、本明細書に記載のバイオマーカー又は条件のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ又はそれ以上）又は任意の組み合わせを保有すると選択された対象（例えばヒト対象）におけるうつ病の処置において使用するためのフォレート含有組成物に関する。

【０００７】

[0007]一態様では、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイが提供される。このアッセイは、

（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象の試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、

（ｉ）配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｉｉ）配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２７４９７６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、ＭＴＨＦＲのゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｉｉｉ）配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分で

ある、遺伝子型；

（ｉｖ）配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖ）配列番号１１の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１００６７３７によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖｉ）配列番号１２の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８８３７２９によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖｉｉ）配列番号１３の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ７１６３８６２によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖｉｉｉ）配列番号１４の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１２６５９によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｉｘ）配列番号１５の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２０２６７６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘ）配列番号１６の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２９７２９１によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉ）配列番号１７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１０５１２６６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｉ）配列番号１８の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ８００７２６７によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｉｉ）配列番号１９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ７６３９７５２によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｖ）配列番号２０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ６２７５によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖ）配列番号２１の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１０７９５９６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖｉ）配列番号２２の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１１２４０５９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖｉｉ）配列番号２３の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ４６３３によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖｉｉｉ）配列番号２４の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ４６８０によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｘ）配列番号２５の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２５０６８２によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｘ）配列番号２６の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２７７８２０によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｘｉ）配列番号２７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２３６２２５によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｘｉｉ）ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；

（ｘｘｉｉｉ）４－ＨＮＥの発現のレベル；

（ｘｘｉｖ）ｈｓＣＲＰの発現のレベル；及びそれらの任意の組み合わせ

からの少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップ；並びに

（ｂ）少なくとも２つのバイオマーカーの決定されたパラメーターから、

（Ａ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；

（Ｂ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２７４９７６によって識別される）；

（Ｃ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）；

（Ｄ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）；

（Ｅ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１１の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１００６７３７によって識別される）；

（Ｆ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１２の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８８３７２９によって識別される）；

（Ｇ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１３の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ７１６３８６２によって識別される）；

（Ｈ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１４の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１２６５９によって識別される）；

（Ｉ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号１５の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２０２６７６によって識別される）；

（Ｊ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１６の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２９７２９１によって識別される）；

（Ｋ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１０５１２６６によって識別される）；

（Ｌ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１８の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ８００７２６７によって識別される）；

（Ｍ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１９の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ７６３９７５２によって識別される）；

（Ｎ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号２０の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ６２７５によって識別される）；

（Ｏ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号２１の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１０７９５９６によって識別される）；

（Ｐ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号２２の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１１２４０５９４によって識別される）；

（Ｑ）少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、配列番号２３の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ４６３３によって識別される）；

（Ｒ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２４の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ４６８０によって識別される）；
（Ｓ）少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、配列番号２５の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２５０６８２によって識別される）；
（Ｔ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号２６の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２７７８２０によって識別される）；
（Ｕ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号２７の１９５８位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２３６２２５によって識別される）；
（Ｖ）所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
（Ｗ）所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
（Ｘ）血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される少なくとも１つの条件の存在を、任意選択で非ヒト機構を用いて、検出するステップ
を含む。

【０００８】

[0008]ステップ（ｂ）からの分析結果に基づいて、上記条件のうちの少なくとも１つが検出される場合、このアッセイは、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンをこのヒト対象のために選択するステップ、及び任意選択でかかる処置レジメンをこのヒト対象に投与するステップをさらに含み得る。

【０００９】

[0009]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、本明細書に記載のいずれかのＳＮＰは、１つ又は２つのフォレート応答性アレルを含み得る。例えば、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）は、１つのチミン「Ｔ」アレル又は２つのチミン「Ｔ」アレルを含み得る。

【００１０】

[0010]本明細書に記載の少なくとも２つのバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）の任意の組み合わせは、本明細書に記載のアッセイのための試験サンプルにおいて決定され得る。本明細書に記載の少なくとも２つのバイオマーカーの例示的な組み合わせは、少なくとも２つのＳＮＰ遺伝子座の遺伝子型；若しくは少なくとも１つのＳＮＰ遺伝子座の遺伝子型及び少なくとも１つの示されたバイオマーカー（例えば４－ＨＮＥ）の発現レベル；又は少なくとも２つの示されたバイオマーカー（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ）の発現レベルを含み得る。本明細書に記載の少なくとも２つのバイオマーカーの選択された組み合わせに依存して、試験サンプルは、例えば遺伝子型決定アッセイ、発現アッセイ（例えば、タンパク質及び／又は転写物レベル）又はそれらの任意の組み合わせが含まれる（これらに限定されない）１つ又は複数の分析に供され得る。

【００１１】

[0011]従って、いくつかの実施形態では、このアッセイは、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象由来の試験サンプルを、少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するように構成されている少なくとも１つの遺伝子型決定アッセイに供するステップを含み得、この少なくとも２つの遺伝子座は、（ｉ）配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）及び（ｉｉ）配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）である。かかる実施形態では、少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む配列番号１の６７７位（若しくは配列番号７の２７位）又は少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む配列番号２の２７５６位（若しくは配列番号９の２７位）のいずれかにおける少なくとも１つのＳＮＰの検出、或いは上記ＳＮＰの両方の検出は、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンの選択及びヒト対象へのかかる処置レジメンの任意選択の投与を示す。

【００１２】
[0012]いくつかの実施形態では、この遺伝子型決定アッセイは、本明細書に記載のＳＮＰのうちのいずれか１つに隣接するプライマーのセットを用いてこの試験サンプルを増幅するステップを含み得る。いくつかの実施形態では、これらのＳＮＰのうちの少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上）を増幅するプライマーの少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上）のセットが多重増幅アッセイにおいて使用され得る。
【００１３】
[0013]いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、本明細書に記載の少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上のバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）のパラメーターを決定することに供され得る。例えば、いくつかの実施形態では、このアッセイは、（ａ）対象の試験サンプルを、１つ又は１つより多い分析（例えば、遺伝子型決定分析及び／又は発現分析）に供して、以下の条件：
ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；
ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；
ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位における一塩基多型（ＳＮＰ）であって、配列番号１は、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位におけるＳＮＰであって、配列番号２は、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位におけるＳＮＰであって、配列番号３は、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を決定するステップ
を含み得、これらの条件のうちの少なくとも１つが存在することが決定される場合、このアッセイは、このヒト対象のために有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択でかかる処置レジメンをこのヒト対象に投与するステップをさらに含み得る。
【００１４】
[0014]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比が所定の参照比より小さい場合、例えば、血漿サンプル中で測定した場合に３．０より小さい又は約２．８より小さい場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨され得る及び／又は任意選択で投与され得る。一実施形態では、血漿サンプル中で測定した場合に２．７１より小さいＳＡＨに対するＳＡＭの発現比は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される及び／又は任意選択で投与される対象を示す。いくつかの実施形態では、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比が、血漿サンプル中で測定した場合に、少なくとも２．７１以上である場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨されることも投与されることもない。試験サンプルの供給源、例えば、血液サンプル対頬サンプルに依存して、血液血漿サンプルについての所定の参照比は、例えば頬サンプルについての所定の参照比と異なり得る。
【００１５】
[0015]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、４－ＨＮＥの発現が所定の参照値より大きい場合、例えば、血漿サンプル中で測定した場合に血漿１リットル当たり約３ｍｇより大きい又は血漿１リットル当たり約３．２ｍｇより大きい若しくはそれ以上である場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨され得る及び／又は任意選択で投与され得る。一実施形態では、４－ＨＮＥの発現が、血漿サンプル中で測定した場合に、血漿１リットル当たり少なくとも３．２８ｍｇ又はそれ以上である場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメン

が推奨され得る及び／又は任意選択で投与され得る。いくつかの実施形態では、４－ＨＮＥの発現が、血漿サンプル中で測定した場合に、血漿１リットル当たり３．２８ｍｇ未満又はそれ以下である場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨されることも投与されることもない。試験サンプルの供給源、例えば、血液サンプル対頬サンプルに依存して、血漿サンプルについての所定の参照値は、例えば頬サンプルについての所定の参照値と異なり得る。

【００１６】

[0016]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、このアッセイは、ヒト対象が肥満であるか否かを決定するステップをさらに含み得る。このヒト対象が肥満であると決定される場合、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンをこのヒト対象のために選択し、任意選択でかかる処置レジメンをこのヒト対象に投与する。ヒト対象において肥満を決定する方法は当該分野で公知であり、肥満度指数（ＢＭＩ）測定、腹部脂肪の測定（例えば、ウエスト周又はウエスト－ヒップ比による）、体脂肪の測定、皮下脂肪厚、水中体重測定（ｕｎｄｅｒｗａｔｅｒ　ｗｅｉｇｈｉｎｇ）（密度測定）、空気置換プレチスモグラフィー（ａｉｒ－ｄｉｓｐｌａｃｅｍｅｎｔ　ｐｌｅｔｈｙｓｍｏｇｒａｐｈｙ）、コンピューター断層撮影法（ＣＴ）及び磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、及び二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）並びにそれらの任意の組み合わせが含まれ得る（これらに限定されない）。例えば、一実施形態では、このアッセイは、ヒト対象が肥満であるか否かを決定するために、ヒト対象の肥満度指数（ＢＭＩ）を測定するステップをさらに含み得、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値がこの対象において測定される場合、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンをこのヒト対象のために選択するステップ、及び任意選択でかかる処置レジメンをこのヒト対象に投与するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象が３０ｋｇ／ｍ^{2}未満のＢＭＩ値を有する場合、このヒト対象にフォレート含有化合物を含む処置レジメンを推奨することも投与することも望ましくない場合がある。

【００１７】

[0017]いくつかの実施形態では、このアッセイは、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む配列番号１の１２９８位におけるＳＮＰの存在又は不存在を決定するステップをさらに含み得、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」を含む配列番号１の１２９８位におけるＳＮＰの存在は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される及び任意選択で投与される対象を示す。

【００１８】

[0018]いくつかの実施形態では、このアッセイは、高感度ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の発現を決定するステップをさらに含み得、血漿サンプル中で測定した場合に血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きいｈｓＣＲＰ発現は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される及び任意選択で投与される対象を示す。いくつかの実施形態では、ｈｓＣＲＰの発現が、血漿サンプル中で測定した場合に血漿１リットル当たり２．３ｍｇより低い場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨されることも投与されることもない。試験サンプルの供給源、例えば、血液サンプル対頬サンプルに依存して、血漿サンプルにおけるｈｓＣＲＰ発現は、例えば頬サンプルにおけるｈｓＣＲＰ発現と異なり得る。

【００１９】

[0019]うつ病を有するヒト対象の試験サンプルにおける、少なくとも１つの本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在の検出は、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを受け入れるヒト対象を示すのに一般に十分であるが、いくつかの実施形態では、ヒト対象のために有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択する又はかかる処置レジメンをヒト対象に投与するために、選択されたバイオマーカーに対応する少なくとも２つ、３つ、４つ、又はそれ以上の条件の存在を検出することが望まれ得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象において、本明細書に記載のこれらの条件（Ａ）～（Ｘ）のいずれも存在しない場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンは

推奨されない。

【００２０】

[0020]従って、本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、この試験サンプルは、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ又は少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ又は６つを決定するために分析され得る。例えば、いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が、それぞれＭＴＨＦＲ遺伝子座及びＭＴＲ遺伝子座の６７７位及び２７５６位に位置するＳＮＰを少なくとも有するか否かを決定するために分析され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が肥満であるか否か（例えば、対象が、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ値を少なくとも有するか否か）、並びにそれぞれＭＴＲ遺伝子座及びＭＴＲＲ遺伝子座の２７５６位及び６６位に位置するＳＮＰのうちの少なくとも１つ又は両方を決定するために分析され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が肥満であるか否か（例えば、対象が、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ値を少なくとも有するか否か）、並びにそれぞれＭＴＨＦＲ遺伝子座及びＭＴＲ遺伝子座の６７７位及び２７５６位に位置するＳＮＰのうちの少なくとも１つ又は両方を決定するために分析され得る。他の実施形態では、この試験サンプルは、対象が、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ値を少なくとも有するか否か、及びＭＴＲ遺伝子座の２７５６位に位置するＳＮＰを決定するために分析され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が、所定の参照比より小さいＳＡＭ／ＳＡＨ比を少なくとも有するか否か、及びＭＴＲ遺伝子座の２７５６位に位置するＳＮＰを決定するために分析され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が、所定の標準より大きい４－ＨＮＥ発現を少なくとも有するか否か、並びにそれぞれＭＴＲ遺伝子座及びＭＴＲＲ遺伝子座の２７５６位及び６６位に位置するＳＮＰを決定するために分析され得る。条件（Ａ）～（Ｘ）のすべての任意の組み合わせが、本明細書に記載のアッセイにおいて分析され得ることが想定される。

【００２１】

[0021]いくつかの実施形態では、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ又は少なくとも２つ（少なくとも３つ又はそれ以上を含む。）が、この試験サンプル中に存在すると決定される場合、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが、このヒト対象のために推奨又は選択され、任意選択で投与される。

【００２２】

[0022]いくつかの実施形態では、ヒト対象が、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）（及びヒト対象が肥満であることの指標、例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値）のうちの少なくとも１つ（少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）を満たす場合、この対象には、フォレート含有化合物を投与又は処方することができる。

【００２３】

[0023]本明細書に記載のアッセイのいくつかの実施形態は、例えばうつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象のための適切な処置レジメンを選択するために、治療戦略の一部として含まれ得る。従って、本発明の別の態様は、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、うつ病を有するヒト対象を処置するための方法は、本明細書に記載のアッセイの１つ又は複数の実施形態を実施するステップを含み得る。いくつかの実施形態では、対象が、本明細書に記載のアッセイにおいて記載される条件のうちの少なくとも１つを満たす場合、この処置方法は、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを対象に投与するステップ又は処方するステップをさらに含み得る。

【００２４】

[0024]従って、一実施形態では、この方法は、ヒト対象の試験サンプルにおいて、少なくとも２つ又はそれ以上（少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上を含む。）の本明細書に記載のバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）のパラメーター

を決定するステップ；及び本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ又は複数（少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上を含む。）又は任意の組み合わせの存在がこの試験サンプルにおいて検出される場合、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンをヒト対象に投与するステップを含み得る。

【００２５】

[0025]特定の実施形態では、この方法は、ヒト対象の試験サンプルにおいて、配列番号１の６７７位（又は配列番号７の２７位）及び配列番号２の２７５６位（又は配列番号９の２７位）における少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するステップ；並びに以下の条件のうちのいずれか少なくとも１つ又は両方が検出される場合、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンをこのヒト対象に投与するステップを含み得る：（ｉ）配列番号１の６７７位（又は配列番号７の２７位）に存在する少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；及び（ｉｉ）配列番号２の２７５６位（又は配列番号９の２７位）に存在する少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル。これらの実施形態では、この方法は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のいずれかの存在又は不存在を決定するステップをさらに含み得る。

【００２６】

[0026]いくつかの実施形態では、うつ病を有するヒト対象を処置するための方法は、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断され、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ又は複数（少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又はそれ以上を含む。）又は任意の組み合わせを保有するとさらに決定されるヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含み得る。

【００２７】

[0027]特定の実施形態では、この方法は、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断され、以下のＳＮＰのうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するとさらに決定されるヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含み得る：（ｉ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）、及び（ｉｉ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ。これらの実施形態では、この方法は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のいずれかの存在又は不存在を決定するステップをさらに含み得る。

【００２８】

[0028]いくつかの実施形態では、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが投与される対象は、肥満である（例えば、少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値を有する）とさらに決定され得る。

【００２９】

[0029]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、フォレート含有化合物は、大うつ病性障害などのうつ病に関連する少なくとも１つの症状（例えば、気分の落ち込み、不眠症、激越、不安及び／又は体重減少）を低減するのに有効な量で投与され得る。いくつかの実施形態では、有効量のフォレート含有化合物は、１日の投与当たり少なくとも約０．１～約１ｍｇ／ｋｇ体重をこのヒト対象に提供し得る。いくつかの実施形態では、有効量のフォレート含有化合物は、このヒト対象に、少なくとも約７．５ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日の投与を提供し得る。一実施形態では、有効量のフォレート含有化合物は、このヒト対象に、少なくとも約１５ｍｇ／日のフォレート投与を提供し得る。

【００３０】

[0030]有効量のフォレート含有化合物は、経口投与などの任意の適切な投与経路を介して、選択されたヒト対象に単回一日用量として投与され得るか、或いは、１日当たり１より多い分割用量で投与され得る。

【００３１】
[0031]本明細書に記載される、うつ病の処置のために選択されたヒト対象に投与されるフォレートの有効量は、栄養補助食品として摂取される典型的な量（５０～６００μｇ／日の間）よりも顕著に高い。いくつかの実施形態では、選択されたヒト対象に投与されるフォレートの有効量は、栄養補助食品として摂取される典型的な量の少なくとも約２倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約２５倍、少なくとも約５０倍、少なくとも約１００倍、少なくとも約２５０倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１０００倍、又はそれ以上である。従って、いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物は、遅延性放出組成物又は徐放性放出組成物中に製剤化されることが望ましい。例えば、一実施形態では、フォレート含有化合物を含む組成物は、投与後、３～６時間又は４～５時間にわたって有効量のフォレート含有化合物を放出するように製剤化され得る。

【００３２】
[0032]当該分野で認識される任意のフォレート含有化合物が選択され得、及び／又は少なくとも１つ又は複数の本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）を保有するとして選択されたヒト対象に任意選択で投与され得る。いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物はＬ－メチル葉酸（ｍｅｔｈｙｌｆｏｌａｔｅ）化合物を含み得る。一実施形態では、このフォレート含有化合物は６（Ｓ）－５－メチルテトラヒドロ葉酸（ｍｅｔｈｙｌｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｏｌａｔｅ）又はその誘導体を含み得る。

【００３３】
[0033]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、この処置レジメンは、抗うつ薬を選択するステップ及び任意選択で投与するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、抗うつ薬には、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン及びそれらの任意の組み合わせが含まれる（これらに限定されない）選択的セロトニン再取り込み阻害薬が含まれ得る。

【００３４】
[0034]これらの実施形態では、抗うつ薬は、フォレート含有化合物と同じ組成物中で投与され得る。代替的実施形態では、抗うつ薬とフォレート含有化合物とは、別々の組成物において同時に（例えば一緒に）若しくは連続的に（例えば順次に）、又は任意の時間的投与レジメンで投与され得、フォレート含有化合物のアジュバント効果が、このフォレート含有化合物なしの場合の効力と比較して抗うつ薬の効力を増加させる。いくつかの実施形態では、この抗うつ薬及び／又はフォレート含有化合物は、単回用量又は分割用量で投与され得る。抗うつ薬及びフォレート含有化合物についての、ある期間にわたって（例えば１日当たり）投与される投薬の回数は、同じ又は異なり得る。この抗うつ薬及びフォレート含有化合物は、同じ又は異なる経路を介して投与され得る。

【００３５】
[0035]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、抗うつ薬と併用して投与されるフォレート含有化合物のアジュバント効果は、相加的であり得る。

【００３６】
[0036]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、抗うつ薬と併用して投与されるフォレート含有化合物のアジュバント効果は、相乗的であり得る。

【００３７】
[0037]本発明のさらなる態様は、例えば本明細書に記載のアッセイを使用して、例えばヒト対象がアジュバントとしてフォレート又はその誘導体を受け入れるか否かを決定することによって、そのヒト対象に投与される抗うつ薬の有効性を決定及び／又は改善する方法である。この態様のいくつかの実施形態では、この方法は、対象が、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つを満たす場合に、抗うつ薬に対するアジュバントとして有効量のフォレートを含む化合物をこの対象に投与するステップ又は処方するステップをさらに含み得る。フォレートの例示的な有効量は約７．５ｍｇ／日～約５０ｍ

ｇ／日であり、又は一実施形態では、この有効量は少なくとも約１５ｍｇ／日である。一実施形態では、この抗うつ薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えば、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン及びそれらの任意の組み合わせである（これらに限定されない）。

【００３８】

[0038]本発明のさらに別の態様は、例えば、本明細書に記載のアッセイにおいて決定される条件のうちの少なくとも１つを有する対象を同定することによって、この対象によって摂取される抗うつ薬の有効性又は効力を改善する方法である。従って、この態様のいくつかの実施形態では、この方法は、本明細書に記載のアッセイにおいて決定される条件のうちの少なくとも１つを対象が満たす場合に、抗うつ薬に対するアジュバントとして有効量のフォレートを含む化合物をこの対象に投与するステップ又は処方するステップをさらに含み得る。フォレートの例示的な有効量は少なくとも約１５ｍｇ／日である。一実施形態では、この抗うつ薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えば、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン及びそれらの任意の組み合わせである（これらに限定されない）。

【００３９】

[0039]本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法の任意の態様において使用するためのコンピューターシステムもまた提供される。例えば、本発明の一実施形態は、少なくとも１つの対象から取得された少なくとも１つの試験サンプルからデータを取得するためのコンピューターシステムである。このシステムは、（ａ）本明細書に記載の少なくとも２つのバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）のパラメーターを決定するための、少なくとも１つの試験サンプルを受容し、この少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの分析を実施するようになされている決定モジュールと、（ｂ）決定モジュールからの出力データを記憶するようになされている記憶デバイスと、（ｃ）この出力データから、少なくとも１つの本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在を決定するように特にプログラムされた命令を含む、コンピューティングモジュール、例えば、非ヒト機構と、（ｄ）このコンピューティングモジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための表示モジュールと、を含み、この内容は、少なくとも１つの本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在を示すシグナル及び任意選択で本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のすべての不存在を示すシグナルを含む。

【００４０】

[0040]いくつかの実施形態では、この決定モジュールは、配列番号１の６７７位（又は配列番号７の２７位）及び配列番号２の２７５６位（又は配列番号９の２７位）を含む少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するために、少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの遺伝子型決定分析を実施するようになされ得る。これらの実施形態では、このコンピューティングモジュールは、少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む配列番号１の６７７位（若しくは配列番号７の２７位）及び／又は少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む配列番号２の２７５６位（若しくは配列番号９の２７位）に位置する少なくとも１つのＳＮＰの存在を決定するようになされ得る。

【００４１】

[0041]別の実施形態では、この決定モジュールは、以下の条件：

ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；

ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；

ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位（又は配列番号７の２７位における）における一塩基多型（ＳＮＰ）であって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位（又は

配列番号９の２７位における）におけるＳＮＰであって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位（又は配列番号１０の２７位における）におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を決定するために、少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの分析を実施するようになされ得る。

【００４２】

[0042]これらの実施形態では、この決定モジュールは、少なくとも１つの本明細書に記載の他の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を決定するようにさらになされ得る。例えば、いくつかの実施形態では、この決定モジュールは、高感度ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の発現を決定するようにさらになされ得る。いくつかの実施形態では、この決定モジュールは、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む配列番号１の１２９８位におけるＳＮＰの存在又は不存在を決定するようにさらになされ得る。

【００４３】

[0043]いくつかの実施形態では、この決定モジュールは、上に提供された条件のうちの少なくとも２つの存在又は不存在を決定するために、少なくとも１つの試験サンプルを分析するようになされ得る。

【００４４】

[0044]いくつかの実施形態では、この決定モジュールは、決定モジュールからの出力データを、記憶デバイスに記憶された参照データと比較するように構成された比較モジュールをさらに含み得る。

【００４５】

[0045]いくつかの実施形態では、この記憶デバイスは、例えば、試験対象が肥満であるか否かの指標（例えば、少なくとも１つの対象のＢＭＩ）を含む、少なくとも１つの対象の身体的情報を記憶するようにさらになされ得る。

【００４６】

[0046]いくつかの実施形態では、表示モジュールに表示される内容は、ＢＭＩ値、又はＢＭＩ値が少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるか否かを示すシグナルをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、表示モジュールに表示される内容は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナル、又はフォレート含有化合物を有さない代替的処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナルをさらに含み得る。

【００４７】

[0047]コンピューターで方法を実行するためのソフトウェアモジュールを規定するコンピューター可読命令が記録された、有形の一時的でない（例えば、一時的な形態のシグナル伝送ではない）コンピューター可読媒体もまた提供される。一実施形態では、このコンピューター可読記憶媒体は、（ａ）記憶デバイスに記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を生成するための命令であって、この比較は、少なくとも１つの本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を同定する、命令と、（ｂ）決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令とを含み、この内容は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で本明細書に記載のこれらの条件（Ａ）～（Ｘ）のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナルを含む。他の実施形態では、この内容は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のすべての不存在を示すシグナルを含み得る。

【００４８】

[0048]いくつかの実施形態では、これらの命令は、少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む配列番号１の６７７位（若しくは配列番号７の２７位）及び／又は少なくとも１

つのグアニン「Ｇ」アレルを含む配列番号２の２７５６位（若しくは配列番号９の２７位）に位置する少なくとも１つのＳＮＰの存在を同定するための比較を実施するように特にプログラムされたものであり得る。

【００４９】

[0049]他の実施形態では、これらの命令は、以下の条件：

ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；

ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；

ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位における一塩基多型（ＳＮＰ）であって、配列番号１は、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位におけるＳＮＰであって、配列番号２は、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位におけるＳＮＰであって、配列番号３は、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの１つを同定するための比較を実施するように特にプログラムされたものであり得る。

【００５０】

[0050]これらの実施形態では、このコンピューター可読媒体は、少なくとも１つの本明細書に記載の他の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を同定するための命令をさらに含み得る。例えば、一実施形態では、このコンピューター可読媒体は、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む配列番号１の１２９８位におけるＳＮＰの存在又は不存在を同定するための命令をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、このコンピューター可読媒体は、高感度ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の発現を参照データと比較するための命令をさらに含み得る。

【００５１】

[0051]いくつかの実施形態では、このコンピューター可読媒体は、対象の身体的特徴（例えば、体重及び身長）の入力データに基づいて、対象が肥満であるか否か（例えば、対象が少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有するか否か）を決定又は計算するための命令をさらに含み得る。

【００５２】

[0052]いくつかの実施形態では、このコンピューター可読媒体は、対象が肥満であるか否か（例えばＢＭＩ値）を決定するための測定値、又は対象が肥満であるか否か（例えば、ＢＭＩ値が少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるか否か）を示すシグナルを表示するための命令をさらに含み得る。

【００５３】

[0053]いくつかの実施形態では、このコンピューター可読媒体は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナル、又はフォレート含有化合物を有さない代替的処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナルを表示するための命令をさらに含み得る。

【００５４】

[0054]フォレート含有化合物の使用に対する応答と関連するＳＮＰ及び／又は末梢マーカーの同定に基づいて、本明細書に記載の一態様は、対象の試験サンプルにおいて本明細書に開示されるＳＮＰ及び／又は末梢マーカーを同定するために必要とされる、検出試薬の設計及び調製もまた提供する。例えば、これらの検出試薬は、本明細書に記載のアッセイ及び方法に関与するＭＴＨＦＲ遺伝子座及びＭＴＲ遺伝子座並びに任意選択でＭＴＲＲ遺伝子座中のＳＮＰを同定し、及び／又は試験サンプル中のＳＡＭ、ＳＡＨ及び４－ＨＮＥの発現レベルを測定するために設計及び調製され得る。試験サンプルにおいて開示され

たＳＮＰを同定するために使用され得る検出試薬の例には、プライマー及びプローブが含まれ得、このプローブは、同じヌクレオチド位置においてＳＮＰを含まない核酸分子と比較して、ＳＮＰ含有核酸分子を選択的にハイブリダイズし得る。試験サンプル中の血清タンパク質又は血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ及び／又は４－ＨＮＥ）の発現レベルを測定するために使用され得る検出試薬の例には、かかるタンパク質に対する抗体、又はプライマー及びプローブが含まれ得、このプローブは、かかるタンパク質に対応する核酸分子に特異的にハイブリダイズする。

【００５５】

[0055]一実施形態では、キットは、例えば３０個以下のＳＮＰを問い合わせる複数のオリゴヌクレオチドプローブが添付されたオリゴヌクレオチドアレイであって、これらのＳＮＰは、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｕ）のうちの少なくとも２つ又は任意の組み合わせ（例えば、条件（Ａ）と（Ｃ）との組み合わせ）を含む、オリゴヌクレオチドアレイと、ヒト対象の試験サンプルから誘導されたヌクレオチド分子にコンジュゲートされる検出可能な標識（例えば、蛍光分子を含む）を含む任意選択のコンテナと、少なくとも１つの試薬と、を含み得る。このキット中に含まれ得る試薬の例には、制限酵素、ヌクレオチド分子にコンジュゲートされるユニバーサルアダプター、このユニバーサルアダプターに相補的なプライマー、洗浄剤及びそれらの任意の組み合わせが含まれ得る（これらに限定されない）。

【００５６】

[0056]代替的実施形態では、キットは、３０個以下のＳＮＰの少なくとも１つのアレルに結合する複数のオリゴヌクレオチドプライマーであって、ＳＮＰの特異的アレルに結合するオリゴヌクレオチドプライマーの各サブセットが、別個のレポーターで標識され、前記ＳＮＰが、本明細書に記載のＳＮＰ条件（Ａ）～（Ｕ）のうちの少なくとも２つ又は任意の組み合わせ（例えば、条件（Ａ）と（Ｃ）との組み合わせ）を含む、オリゴヌクレオチドプライマーと、例えば遊離ヌクレオチド塩基、ポリメラーゼ又はその両方であるがこれらに限定されない少なくとも１つの試薬と、を含み得る。

【００５７】

[0057]いくつかの実施形態では、このキットは、少なくとも１つの本明細書に記載のバイオマーカー（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及びｈｓＣＲＰ）の発現を決定するための少なくとも１つの試薬をさらに含み得る。例えば、一実施形態では、このキットは、本明細書に記載のバイオマーカーのうちの１つ又は複数に特異的に結合する少なくとも１つのタンパク質ベースの結合部分（例えば抗体）が添付された固体基材支持体をさらに含み得る。例示的な固体基材支持体には、ＥＬＩＳＡ用のマイクロタイタープレート、ディップスティック、磁気ビーズ又はそれらの任意の組み合わせが含まれ得る（これらに限定されない）。別の実施形態では、このキットは、本明細書に記載の１つ又は複数のバイオマーカーをプローブするように設計された少なくとも１つのプライマーをさらに含み得る。

【００５８】

[0058]本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及び／又はキットは、第三者のサービス提供者によって実施及び／又は使用され得る。例えば、第三者のサービス提供者は、例えば、うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンの選択を容易にするために、ヒト対象の試験サンプルにおいて少なくとも１つの条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を決定するために提供されるサービスを提供し得る及びサービスの料金を請求し得る。従って、ヒト対象のための処置レジメンを選択するための方法もまた提供される。例えば、この方法は、（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；（ｂ）この試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、本明細書に記載の少なくとも２つのバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）（例えば、バイオマーカー（ｉ）と（ｉｉｉ）との組み合わせ）のパラメーターを決定するステップ；（ｃ）選択されたバイオマーカーのパラメーターから、少なくとも１つの条件（Ａ）～（Ｘ）（例えば、条件（Ａ）及び（Ｃ）のいずれか１つ又は両方）の存在を決定するステ

ップ；及び（ｄ）条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つが試験サンプルにおいて検出されるか否かを示す結果出力を生成するステップ、を含む。少なくとも１つの条件が存在する場合、この方法は、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択でかかる処置レジメンをヒト対象に投与するステップをさらに含み得る。

【００５９】

[0059]いくつかの実施形態では、この方法のステップ（ｂ）は、任意選択で試験サンプルを包装し、試験施設、例えば第三者のＣＬＩＡ認定されたサービス提供者に発送するサブステップをさらに含み得る。

【００６０】

[0060]いくつかの実施形態では、この方法のステップ（ｄ）は、非ヒト機構によって実施される。

【００６１】

[0061]本明細書に記載のアッセイ、方法、システム又はキットにおいて使用するための試験サンプルは、対象の生体サンプル、例えば、対象由来の血液サンプル又は血漿サンプル若しくは血清サンプルから誘導され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは尿サンプルを含み得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは頬サンプルを含み得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは唾液サンプルを含み得る。

【００６２】

[0062]試験サンプルが核酸サンプルである場合、この試験サンプルは、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長、アレル特異的増幅、配列決定、５’ヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、ＤＮＡチップ分析、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、一本鎖高次構造多型分析、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リアルタイム定量ＰＣＲ及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも１つの分析に供され得る。

【００６３】

[0063]試験サンプルがタンパク質サンプルである場合、この試験サンプルは、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ、質量分析、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、免疫組織化学的分析及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも１つの分析に供され得る。

【００６４】

[0064]本発明のさらなる態様は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、条件（Ａ）及び（Ｃ）のいずれか１つ又は両方）を保有するヒト対象におけるうつ病の処置におけるフォレート含有組成物の使用に関する。本発明の別の態様は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、条件（Ａ）及び（Ｃ）のいずれか１つ又は両方）を保有するヒト対象におけるうつ病の処置において使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物に関する。本明細書に記載のこれらの態様のいくつかの実施形態では、このフォレート含有組成物は、少なくとも約５ｍｇのフォレート（例えば、約７．５ｍｇ～約５０ｍｇのフォレート）を含み得る。いくつかの実施形態では、このフォレート含有組成物は、所定の放出プロファイル（例えば、徐放性放出）のために製剤化され得る。いくつかの実施形態では、このヒト対象は成人である。

【００６５】

[0065]本明細書に記載の種々の態様の実施形態は、任意の形態のうつ病を有する又は任意の形態のうつ病のリスクを有すると診断されたヒト対象における使用のために使用され得る。一実施形態では、本明細書に記載の種々の態様は、大うつ病性障害を有する又は大うつ病性障害のリスクを有すると診断されるヒト対象における使用のために使用され得る。いくつかの実施形態では、このヒト対象は、少なくとも１つの抗うつ薬単独療法に対して抵抗性であることがさらに決定され得る。いくつかの実施形態では、このヒト対象は成人である。

【００６６】
[0066]いくつかの実施形態では、本明細書に記載の種々の態様は、現在抗うつ薬を摂取しているヒト対象において使用され得る。これらの実施形態では、条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）を満たすと決定されるヒト対象に、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが選択及び／又は投与され得る。いくつかの実施形態では、この処置レジメンは抗うつ薬を含まない。いくつかの実施形態では、この処置レジメンは、このヒト対象が現在摂取している抗うつ薬と同じ抗うつ薬又は異なる抗うつ薬を含み得る。

【図面の簡単な説明】

【００６７】
【図１Ａ】ＦＩＧ．１Ａ～１Ｂは、例えば、うつ病を有する対象を処置するため或いはフォレート含有化合物及びＳＳＲＩを含む処置レジメンを推奨されるうつ病を有する対象を示すバイオマーカー又は状態を同定するための選択的セロトニン再取込み阻害薬（ＳＳＲＩ）の補助剤としての、フォレート含有化合物の有効性を分析する例示的試験デザインの略図を示す。ＦＩＧ．１Ａは、７．５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸（例えば、本明細書に記載のように６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦと省略される６（Ｓ）－５－メチルテトラヒドロ葉酸）をＳＳＲＩの補助剤として投与する例示的試験デザインを示す。ＦＩＧ．１Ｂは、１５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）をＳＳＲＩの補助剤として投与する例示的試験デザインを示す。
【図１Ｂ】ＦＩＧ．１Ａ～１Ｂは、例えば、うつ病を有する対象を処置するため或いはフォレート含有化合物及びＳＳＲＩを含む処置レジメンを推奨されるうつ病を有する対象を示すバイオマーカー又は状態を同定するための選択的セロトニン再取込み阻害薬（ＳＳＲＩ）の補助剤としての、フォレート含有化合物の有効性を分析する例示的試験デザインの略図を示す。ＦＩＧ．１Ａは、７．５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸（例えば、本明細書に記載のように６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦと省略される６（Ｓ）－５－メチルテトラヒドロ葉酸）をＳＳＲＩの補助剤として投与する例示的試験デザインを示す。ＦＩＧ．１Ｂは、１５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）をＳＳＲＩの補助剤として投与する例示的試験デザインを示す。
【図２】ＦＩＧ．２は、連続並行比較を用いる大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有するＳＳＲＩ抵抗性外来患者間の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの例示的二重盲検プラセボ対照試験の略図を示す。一例として１０％の脱落率が仮定される。この図で提供される応答率（％）及び非応答率（％）は単に相対的な有効性効果を示すものであり、図示されるパーセンテージの絶対値と解釈されるか、又はそれによって限定されるものではない。
【図３Ａ】ＦＩＧ．３Ａ～Ｅは、例えば、トライアル２におけるＳＳＲＩの補助剤としてのフォレート含有化合物を用いてＭＤＤ患者を処置する効果を示す。ＦＩＧ．３Ａは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の応答率を示す。応答者は、処置後にＨＤＡＭ－１７の少なくとも５０％の減少を示すＭＤＤ患者である。ＦＩＧ．３Ｂは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の様々な神経心理試験（例えば、ＨＤＡＭ－１７、ＱＩＤＳ－ＳＲ、及びＣＧＩ－Ｓ）のスコアにおける平均変化を示す。ＦＩＧ．３Ｃは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＨＤＡＭ－１７により測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｄは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＱＩＤＳ－ＳＲにより測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｃ～３Ｄは、プラセボ及びＳＳＲＩと比較した、アジュバント１５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸及びＳＳＲＩの３０日後の寛解率を示し、これはＳＳＲＩ単独療法に十分に応答しなかったうつ病患者では有意ではなかった。ＦＩＧ．３Ｅは、トライアル２を中止したＭＤＤ患者のパーセントを示し、これは全体的有害事象に起因する中止率に有意差がないことを示している。
【図３Ｂ】ＦＩＧ．３Ａ～Ｅは、例えば、トライアル２におけるＳＳＲＩの補助剤として

のフォレート含有化合物を用いてＭＤＤ患者を処置する効果を示す。ＦＩＧ．３Ａは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の応答率を示す。応答者は、処置後にＨＤＡＭ－１７の少なくとも５０％の減少を示すＭＤＤ患者である。ＦＩＧ．３Ｂは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の様々な神経心理試験（例えば、ＨＤＡＭ－１７、ＱＩＤＳ－ＳＲ、及びＣＧＩ－Ｓ）のスコアにおける平均変化を示す。ＦＩＧ．３Ｃは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＨＤＡＭ－１７により測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｄは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＱＩＤＳ－ＳＲにより測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｃ～３Ｄは、プラセボ及びＳＳＲＩと比較した、アジュバント１５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸及びＳＳＲＩの３０日後の寛解率を示し、これはＳＳＲＩ単独療法に十分に応答しなかったうつ病患者では有意ではなかった。ＦＩＧ．３Ｅは、トライアル２を中止したＭＤＤ患者のパーセントを示し、これは全体的有害事象に起因する中止率に有意差がないことを示している。

【図３Ｃ】ＦＩＧ．３Ａ～Ｅは、例えば、トライアル２におけるＳＳＲＩの補助剤としてのフォレート含有化合物を用いてＭＤＤ患者を処置する効果を示す。ＦＩＧ．３Ａは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の応答率を示す。応答者は、処置後にＨＤＡＭ－１７の少なくとも５０％の減少を示すＭＤＤ患者である。ＦＩＧ．３Ｂは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の様々な神経心理試験（例えば、ＨＤＡＭ－１７、ＱＩＤＳ－ＳＲ、及びＣＧＩ－Ｓ）のスコアにおける平均変化を示す。ＦＩＧ．３Ｃは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＨＤＡＭ－１７により測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｄは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＱＩＤＳ－ＳＲにより測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｃ～３Ｄは、プラセボ及びＳＳＲＩと比較した、アジュバント１５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸及びＳＳＲＩの３０日後の寛解率を示し、これはＳＳＲＩ単独療法に十分に応答しなかったうつ病患者では有意ではなかった。ＦＩＧ．３Ｅは、トライアル２を中止したＭＤＤ患者のパーセントを示し、これは全体的有害事象に起因する中止率に有意差がないことを示している。

【図３Ｄ】ＦＩＧ．３Ａ～Ｅは、例えば、トライアル２におけるＳＳＲＩの補助剤としてのフォレート含有化合物を用いてＭＤＤ患者を処置する効果を示す。ＦＩＧ．３Ａは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の応答率を示す。応答者は、処置後にＨＤＡＭ－１７の少なくとも５０％の減少を示すＭＤＤ患者である。ＦＩＧ．３Ｂは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の様々な神経心理試験（例えば、ＨＤＡＭ－１７、ＱＩＤＳ－ＳＲ、及びＣＧＩ－Ｓ）のスコアにおける平均変化を示す。ＦＩＧ．３Ｃは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＨＤＡＭ－１７により測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｄは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＱＩＤＳ－ＳＲにより測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｃ～３Ｄは、プラセボ及びＳＳＲＩと比較した、アジュバント１５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸及びＳＳＲＩの３０日後の寛解率を示し、これはＳＳＲＩ単独療法に十分に応答しなかったうつ病患者では有意ではなかった。ＦＩＧ．３Ｅは、トライアル２を中止したＭＤＤ患者のパーセントを示し、これは全体的有害事象に起因する中止率に有意差がないことを示している。

【図３Ｅ】ＦＩＧ．３Ａ～Ｅは、例えば、トライアル２におけるＳＳＲＩの補助剤としてのフォレート含有化合物を用いてＭＤＤ患者を処置する効果を示す。ＦＩＧ．３Ａは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置さ

れたＭＤＤ患者の応答率を示す。応答者は、処置後にＨＤＡＭ－１７の少なくとも５０％の減少を示すＭＤＤ患者である。ＦＩＧ．３Ｂは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置されたＭＤＤ患者の様々な神経心理試験（例えば、ＨＤＡＭ－１７、ＱＩＤＳ－ＳＲ、及びＣＧＩ－Ｓ）のスコアにおける平均変化を示す。ＦＩＧ．３Ｃは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＨＤＡＭ－１７により測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｄは、３０日の処置後の、ＳＳＲＩと共にフォレート含有化合物又はプラセボのいずれかで処置された後のＱＩＤＳ－ＳＲにより測定されたＭＤＤ患者の寛解のパーセントを示す。ＦＩＧ．３Ｃ～３Ｄは、プラセボ及びＳＳＲＩと比較した、アジュバント１５ｍｇ／日のＬ－メチル葉酸及びＳＳＲＩの３０日後の寛解率を示し、これはＳＳＲＩ単独療法に十分に応答しなかったうつ病患者では有意ではなかった。ＦＩＧ．３Ｅは、トライアル２を中止したＭＤＤ患者のパーセントを示し、これは全体的有害事象に起因する中止率に有意差がないことを示している。

【図４Ａ】ＦＩＧ．４Ａ～４Ｂは、うつ病を有する患者における、フォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及び場合により、ＳＳＲＩを含む処置の有効性に対するＭＴＨＦＲ遺伝子（ＭＴＨＦＲ　Ｃ６７７Ｔ）における単一遺伝子多型（ＳＮＰ）の効果を示す。ＦＩＧ．４Ａは、ＭＤＡＭ－２８（２８項目のハミルトンうつ病評価尺度）により測定された有効性の結果を示す。ＦＩＧ．４Ｂは、ＣＧＩ－Ｓ（臨床全般印象－重症度）により測定された有効性の結果を示す。

【図４Ｂ】ＦＩＧ．４Ａ～４Ｂは、うつ病を有する患者における、フォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及び場合により、ＳＳＲＩを含む処置の有効性に対するＭＴＨＦＲ遺伝子（ＭＴＨＦＲ　Ｃ６７７Ｔ）における単一遺伝子多型（ＳＮＰ）の効果を示す。ＦＩＧ．４Ａは、ＭＤＡＭ－２８（２８項目のハミルトンうつ病評価尺度）により測定された有効性の結果を示す。ＦＩＧ．４Ｂは、ＣＧＩ－Ｓ（臨床全般印象－重症度）により測定された有効性の結果を示す。

【図５Ａ】ＦＩＧ．５Ａ～５Ｂは、うつ病を有する患者におけるフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及び場合により、ＳＳＲＩを含む処置の有効性に対する肥満（すなわち、ＢＭＩが少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上である）の効果を示す。ＦＩＧ．５Ａは、処置の効果に関する３．９４のカイ二乗を有するＨＡＭＤ－２８（２８項目のハミルトンうつ病評価尺度）により測定された有効性の結果を示す。ＦＩＧ．５Ｂは、処置の効果に関する１０．０３のカイ二乗を有するＣＧＩ－Ｓ（臨床全般印象－重症度）により測定された有効性の結果を示す。

【図５Ｂ】ＦＩＧ．５Ａ～５Ｂは、うつ病を有する患者におけるフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及び場合により、ＳＳＲＩを含む処置の有効性に対する肥満（すなわち、ＢＭＩが少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上である）の効果を示す。ＦＩＧ．５Ａは、処置の効果に関する３．９４のカイ二乗を有するＨＡＭＤ－２８（２８項目のハミルトンうつ病評価尺度）により測定された有効性の結果を示す。ＦＩＧ．５Ｂは、処置の効果に関する１０．０３のカイ二乗を有するＣＧＩ－Ｓ（臨床全般印象－重症度）により測定された有効性の結果を示す。

【図６】ＦＩＧ．６は、本明細書に記載の方法における使用のため、例えば、うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するための例示的システムを示すブロック図である。

【図７】ＦＩＧ．７は、本明細書に記載のシステムを使用するためのコンピューター可読記憶媒体上での命令の例示的セットである。

【図８Ａ】ＦＩＧ．８Ａ～８Ｂは、例えば、ＭＤＤ患者をＳＳＲＩの補助剤としてのフォレート含有化合物で処置した場合の、示された遺伝子上に少なくとも１つのレアバリアントを有するＭＤＤ患者における、（それぞれの遺伝子が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－２８の平均変化を示す。ＦＩＧ．８Ａは、示された様々なＳＮＰバイオマーカーに関するＨＡＭＤ－２８の平均変化を示す棒グラフである。ＦＩＧ．８Ｂは、ＦＩＧ．８Ａに示された結果及び染色体中の対応する遺伝子座を示す表である。ＦＩＧ．８Ｂで用い

られる用語「有病率」とは、この特定の試験において示されたＳＮＰを有するＭＤＤ患者の合計パーセンテージを指す。
【図８Ｂ】ＦＩＧ．８Ａ～８Ｂは、例えば、ＭＤＤ患者をＳＳＲＩの補助剤としてのフォレート含有化合物で処置した場合の、示された遺伝子上に少なくとも１つのレアバリアントを有するＭＤＤ患者における、（それぞれの遺伝子が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－２８の平均変化を示す。ＦＩＧ．８Ａは、示された様々なＳＮＰバイオマーカーに関するＨＡＭＤ－２８の平均変化を示す棒グラフである。ＦＩＧ．８Ｂは、ＦＩＧ．８Ａに示された結果及び染色体中の対応する遺伝子座を示す表である。ＦＩＧ．８Ｂで用いられる用語「有病率」とは、この特定の試験において示されたＳＮＰを有するＭＤＤ患者の合計パーセンテージを指す。
【図９Ａ】ＦＩＧ．９Ａ～９Ｃは、フォレート含有化合物を含む処置レジメンで患者を処置した場合の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、社会機能質問票（ＳＦＱ）、視覚的アナログ尺度（ＶＡＳ）、並びに認知及び身体機能質問票（ＣＰＦＱ）により測定した。ＦＩＧ．９Ａは、全サンプルに関する分析を示す。ＦＩＧ．９Ｂは、バイオマーカーサブグループでの分析を示す。ＦＩＧ．９Ｃは、遺伝子サブグループでの分析を示す。
【図９Ｂ－１】ＦＩＧ．９Ａ～９Ｃは、フォレート含有化合物を含む処置レジメンで患者を処置した場合の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、社会機能質問票（ＳＦＱ）、視覚的アナログ尺度（ＶＡＳ）、並びに認知及び身体機能質問票（ＣＰＦＱ）により測定した。ＦＩＧ．９Ａは、全サンプルに関する分析を示す。ＦＩＧ．９Ｂは、バイオマーカーサブグループでの分析を示す。ＦＩＧ．９Ｃは、遺伝子サブグループでの分析を示す。
【図９Ｂ－２】ＦＩＧ．９Ａ～９Ｃは、フォレート含有化合物を含む処置レジメンで患者を処置した場合の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、社会機能質問票（ＳＦＱ）、視覚的アナログ尺度（ＶＡＳ）、並びに認知及び身体機能質問票（ＣＰＦＱ）により測定した。ＦＩＧ．９Ａは、全サンプルに関する分析を示す。ＦＩＧ．９Ｂは、バイオマーカーサブグループでの分析を示す。ＦＩＧ．９Ｃは、遺伝子サブグループでの分析を示す。
【図９Ｃ－１】ＦＩＧ．９Ａ～９Ｃは、フォレート含有化合物を含む処置レジメンで患者を処置した場合の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、社会機能質問票（ＳＦＱ）、視覚的アナログ尺度（ＶＡＳ）、並びに認知及び身体機能質問票（ＣＰＦＱ）により測定した。ＦＩＧ．９Ａは、全サンプルに関する分析を示す。ＦＩＧ．９Ｂは、バイオマーカーサブグループでの分析を示す。ＦＩＧ．９Ｃは、遺伝子サブグループでの分析を示す。
【図９Ｃ－２】ＦＩＧ．９Ａ～９Ｃは、フォレート含有化合物を含む処置レジメンで患者を処置した場合の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、社会機能質問票（ＳＦＱ）、視覚的アナログ尺度（ＶＡＳ）、並びに認知及び身体機能質問票（ＣＰＦＱ）により測定した。ＦＩＧ．９Ａは、全サンプルに関する分析を示す。ＦＩＧ．９Ｂは、バイオマーカーサブグループでの分析を示す。ＦＩＧ．９Ｃは、遺伝子サブグループでの分析を示す。
【図１０Ａ】ＦＩＧ．１０Ａ～１０Ｅは、患者をフォレート含有化合物で処置した場合（処置群）又はフォレート含有化合物を用いずに処置した場合（プラセボ群）の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、Ｍａｉｅｒ又はＨＡＭＤのＨＡＭＤ－７下位尺度により測定した。ＦＩＧ．１０AはＭａｉｅｒ　ＳＰＣＤの結果を示す。ＦＩＧ．１０ＢはＭａｉｅｒの平均を示す。ＦＩＧ．１０ＣはＨＡＭＤ－７　ＳＰＣＤを示す。ＦＩＧ．１０ＤはＨＡＭＤ－７の平均を示す。ＦＩＧ．１０Ｅは、Ｍａｉｅｒ尺度でのバイオマーカー及び遺伝子分析の概要を示す。
【図１０Ｂ】ＦＩＧ．１０Ａ～１０Ｅは、患者をフォレート含有化合物で処置した場合（処置群）又はフォレート含有化合物を用いずに処置した場合（プラセボ群）の、うつ病の

程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、Ｍａｉｅｒ又はＨＡＭＤのＨＡＭＤ－７下位尺度により測定した。ＦＩＧ．１０ＡはＭａｉｅｒ　ＳＰＣＤの結果を示す。ＦＩＧ．１０ＢはＭａｉｅｒの平均を示す。ＦＩＧ．１０ＣはＨＡＭＤ－７　ＳＰＣＤを示す。ＦＩＧ．１０ＤはＨＡＭＤ－７の平均を示す。ＦＩＧ．１０Ｅは、Ｍａｉｅｒ尺度でのバイオマーカー及び遺伝子分析の概要を示す。

【図１０Ｃ】ＦＩＧ．１０Ａ～１０Ｅは、患者をフォレート含有化合物で処置した場合（処置群）又はフォレート含有化合物を用いずに処置した場合（プラセボ群）の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、Ｍａｉｅｒ又はＨＡＭＤのＨＡＭＤ－７下位尺度により測定した。ＦＩＧ．１０ＡはＭａｉｅｒ　ＳＰＣＤの結果を示す。ＦＩＧ．１０ＢはＭａｉｅｒの平均を示す。ＦＩＧ．１０ＣはＨＡＭＤ－７　ＳＰＣＤを示す。ＦＩＧ．１０ＤはＨＡＭＤ－７の平均を示す。ＦＩＧ．１０Ｅは、Ｍａｉｅｒ尺度でのバイオマーカー及び遺伝子分析の概要を示す。

【図１０Ｄ】ＦＩＧ．１０Ａ～１０Ｅは、患者をフォレート含有化合物で処置した場合（処置群）又はフォレート含有化合物を用いずに処置した場合（プラセボ群）の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、Ｍａｉｅｒ又はＨＡＭＤのＨＡＭＤ－７下位尺度により測定した。ＦＩＧ．１０ＡはＭａｉｅｒ　ＳＰＣＤの結果を示す。ＦＩＧ．１０ＢはＭａｉｅｒの平均を示す。ＦＩＧ．１０ＣはＨＡＭＤ－７　ＳＰＣＤを示す。ＦＩＧ．１０ＤはＨＡＭＤ－７の平均を示す。ＦＩＧ．１０Ｅは、Ｍａｉｅｒ尺度でのバイオマーカー及び遺伝子分析の概要を示す。

【図１０Ｅ】ＦＩＧ．１０Ａ～１０Ｅは、患者をフォレート含有化合物で処置した場合（処置群）又はフォレート含有化合物を用いずに処置した場合（プラセボ群）の、うつ病の程度に対する、ＭＤＤ患者における示された状態の存在又は不存在の効果を示す結果表である。うつ病の程度は、Ｍａｉｅｒ又はＨＡＭＤのＨＡＭＤ－７下位尺度により測定した。ＦＩＧ．１０ＡはＭａｉｅｒ　ＳＰＣＤの結果を示す。ＦＩＧ．１０ＢはＭａｉｅｒの平均を示す。ＦＩＧ．１０ＣはＨＡＭＤ－７　ＳＰＣＤを示す。ＦＩＧ．１０ＤはＨＡＭＤ－７の平均を示す。ＦＩＧ．１０Ｅは、Ｍａｉｅｒ尺度でのバイオマーカー及び遺伝子分析の概要を示す。

【発明の詳細な説明】

【００６８】

[0077]近年の推定では、毎年１９００万人よりも多い１８歳を超える米国人が、抑うつになっていることが示されている。うつ病の処置における顕著な進歩が過去１０年間においてなされてきたが、抗うつ薬を摂取しているうつ病を有する患者のうちの２９％～４６％もの患者が、この処置に対してなおも部分的に又は完全に抵抗性のままである。治療抵抗性うつ病に罹患している患者にはほとんど代替策がない。各個体に対してすべての処置レジメンが有効なわけではないので、うつ病を有するヒト対象のための適切な処置レジメンの選択を容易にし得るマーカーを同定することが強く必要とされている。

【００６９】

[0078]本明細書に記載の種々の実施形態の態様に従って、フォレート含有化合物を含む処置レジメンの有効性又は効力を予測するための、少なくとも２１個の一塩基多型（ＳＮＰ）及び４つの末梢バイオマーカーパラメーターが発見された。すなわち、これらのＳＮＰ及び血清／血漿バイオマーカーパラメーターは、フォレート含有化合物を有さない処置と比較して、フォレート含有化合物を含む処置レジメンから利益を得る又はかかる処置レジメンに応答するうつ病を有する対象を同定するために使用され得る。特に、これらのＳＮＰ及び血清／血漿バイオマーカーパラメーターは、フォレート含有化合物を含まない処置と比較して、フォレート含有化合物を含む処置レジメンから利益を得る又はかかる処置レジメンに応答する、治療抵抗性うつ病を有する対象（例えば、少なくとも１つの選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）に対して抵抗性の対象）を同定するために使用

され得る。このフォレート含有化合物は、抗うつ薬の不存在下で投与され得る、又は抗うつ薬に対するアジュバントとして提供され得る。いくつかの実施形態では、抗うつ薬と併用して投与されるフォレート含有化合物のアジュバント効果は相加的であり得る。他の実施形態では、抗うつ薬と併用して投与されるフォレート含有化合物のアジュバント効果は相乗的であり得る。

【００７０】

[0079]具体的には、うつ病の処置のためにヒト対象にフォレート含有化合物を（例えば、単独で、又は抗うつ薬の効力を増加させるための併用治療で）投与することの効力を予測し得るＳＮＰは、以下のようなｒｓ番号によって識別されるＳＮＰのうちの少なくとも１つ又は組み合わせが含まれる（これらに限定されない）：メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）中に存在するｒｓ１８０１１３３；ＭＴＨＦＲ中に存在するｒｓ２２７４９７６；メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）中に存在するｒｓ１８０５０８７；メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）中に存在するｒｓ１８０１３９４；カルシウムチャネル，電位依存性，Ｌ型，アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）中に存在するｒｓ１００６７３７；ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）中に存在するｒｓ１８８３７２９；ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）中に存在するｒｓ７１６３８６２；還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）中に存在するｒｓ１２６５９；葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）（ＦＯＬＨ１）中に存在するｒｓ２０２６７６；還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）中に存在するｒｓ２２９７２９１；還元型葉酸キャリアタンパク質１（ＲＣＦ１）中に存在するｒｓ１０５１２６６；ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）中に存在するｒｓ８００７２６７；コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）中に存在するｒｓ７６３９７５２；ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）中に存在するｒｓ６２７５；ＤＲＤ２中に存在するｒｓ１０７９５９６；ＤＲＤ２中に存在するｒｓ１１２４０５９４；カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）中に存在するｒｓ４６３３；ＣＯＭＴ中に存在するｒｓ４６８０；ドパミンアクティブトランスポーター（ＤＡＴ又はＳＬＣ６Ａ３）中に存在するｒｓ２５０６８２；ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）中に存在するｒｓ２２７７８２０；メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）中に存在するｒｓ２２３６２２５；及びそれらの任意の組み合わせ。

【００７１】

[0080]さらに、うつ病の処置のためにヒト対象にフォレート含有化合物を（例えば、単独で、又は抗うつ薬の効力を増加させるために併用治療で）投与することの効力を予測し得る末梢バイオマーカーパラメーターには、ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）とｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）との間の相対的発現レベル、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現、高感度ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の発現及びそれらの任意の組み合わせが含まれる。さらに、肥満は、（例えば、単剤療法として又は抗うつ薬との併用療法として）フォレート含有化合物を含む処置レジメンの有効性を予測することもまた発見された。これらの遺伝子多型、末梢バイオマーカー及び臨床的特徴は、大うつ病性障害を有し、抗うつ薬単独療法に対する抵抗性を示したヒトコホート、例えば、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）（特に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）抵抗性うつ病）を有するヒトコホートに対して評価された。

【００７２】

[0081]従って、本明細書に記載のいくつかの実施形態は、うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するため、又はフォレート含有化合物を含む処置を受け入れる若しくはかかる処置に対して応答性であるうつ病を有する対象を同定するための、アッセイ、方法、システム又はキットに一般に関する。いくつかの実施形態では、この処置は、フォレート含有化合物と抗うつ薬との組み合わせを含み得る。一実施形態では、これらのアッセイ、方法、システム及びキットは、ヒト対象、例えば、うつ病（例えば、大うつ病性障害であるがこれに限定されない）を有する又はかかるうつ病のリスクを有すると診断された

ヒト対象由来の試験サンプルにおいて、フォレート含有化合物を含む処置に対する対象の応答を予測するために、一塩基多型（ＳＮＰ）及び／又は末梢バイオマーカーパラメーターのうちの少なくとも１つの存在又は不存在を決定することを対象とする。本明細書に記載の条件のうちの少なくとも１つが、ヒト対象由来の試験サンプル中に存在すると決定される場合、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが選択され得、このヒト対象に任意選択で投与され得る。いくつかの実施形態では、この処置レジメンは、別々に又は一緒にフォレート含有化合物と共に投与される抗うつ薬（例えばＳＳＲＩ）をさらに含み得る。

【００７３】

うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイ：

[0082]従って、本発明は、うつ病又はうつ病のリスクを有する対象のための処置レジメンを選択するため；うつ病又はうつ病のリスクを有する対象を処置するため；及び／又はうつ病又はうつ病のリスクを有する対象に推奨される及び／又はかかる対象に投与される処置レジメンの有効性を改善するためのアッセイ、方法、システム並びにキットに一般に関する。本発明はまた、本明細書に記載のバイオマーカー又は条件のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ又はそれ以上）又は任意の組み合わせを保有すると選択された対象（例えばヒト対象）におけるうつ病の処置において使用するためのフォレート含有組成物に関する。

【００７４】

[0083]本明細書に記載の一態様は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンに対するヒト対象の応答性を決定するために、本明細書に記載される、ＳＮＰのうちの少なくとも１つの遺伝子型及び／又は少なくとも１つの末梢バイオマーカーの発現を、対象由来の試験サンプルにおいて同定することによって、うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイを提供する。このアッセイは、

（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象の試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）：

（ｉ）配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｉｉ）配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２７４９７６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、ＭＴＨＦＲのゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｉｉｉ）配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｉｖ）配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖ）配列番号１１の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１００６７３７によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖｉ）配列番号１２の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８８３７２９によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖｉｉ）配列番号１３の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ７１６３８６２によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フ

ィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｖｉｉｉ）配列番号１４の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１２６５９によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｉｘ）配列番号１５の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２０２６７６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘ）配列番号１６の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２９７２９１によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉ）配列番号１７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１０５１２６６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｉ）配列番号１８の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ８００７２６７によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｉｉ）配列番号１９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ７６３９７５２によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｖ）配列番号２０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ６２７５によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖ）配列番号２１の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１０７９５９６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖｉ）配列番号２２の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１１２４０５９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖｉｉ）配列番号２３の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ４６３３によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｖｉｉｉ）配列番号２４の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ４６８０によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｉｘ）配列番号２５の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２５０６８２によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｘ）配列番号２６の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２７７８２０によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｘｉ）配列番号２７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２３６２２５によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

（ｘｘｉｉ）ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；

（ｘｘｉｉｉ）４－ＨＮＥの発現のレベル；

（ｘｘｉｖ）ｈｓＣＲＰの発現のレベル；及びそれらの任意の組み合わせ

のうちの少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、

又はそれ以上を含む。）のパラメーターを決定するステップ；並びに
（ｂ）少なくとも２つのバイオマーカーの決定されたパラメーターから、以下の条件（Ａ）～（Ｘ）：
（Ａ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；
（Ｂ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２７４９７６によって識別される）；
（Ｃ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）；
（Ｄ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）；
（Ｅ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１１の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１００６７３７によって識別される）；
（Ｆ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１２の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８８３７２９によって識別される）；
（Ｇ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１３の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ７１６３８６２によって識別される）；
（Ｈ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１４の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１２６５９によって識別される）；
（Ｉ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号１５の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２０２６７６によって識別される）；
（Ｊ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１６の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２９７２９１によって識別される）；
（Ｋ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１０５１２６６によって識別される）；
（Ｌ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１８の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ８００７２６７によって識別される）；
（Ｍ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１９の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ７６３９７５２によって識別される）；
（Ｎ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号２０の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ６２７５によって識別される）；
（Ｏ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号２１の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１０７９５９６によって識別される）；
（Ｐ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号２２の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１１２４０５９４によって識別される）；
（Ｑ）少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、配列番号２３の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ４６３３によって識別される）；
（Ｒ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２４の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ４６８０によって識別される）；
（Ｓ）少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、配列番号２５の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２５０６８２によって識別される）；
（Ｔ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号２６の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２７７８２０によって識別される）；
（Ｕ）少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号２７の１９５８位におけるＳＮＰ（ｒｓ２２３６２２５によって識別される）；
（Ｖ）所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
（Ｗ）所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
（Ｘ）血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも１つの条件（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又はそれ以上の条件を含

む。）の存在を、任意選択で非ヒト機構を用いて検出するステップ
を含む。
【００７５】
[0084]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、本明細書に記載のＳＮＰのいずれかが、１つ又は２つのフォレート応答性アレルを含み得る。例えば、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）は、１つのチミン「Ｔ」アレル又は２つのチミン「Ｔ」アレルを含み得る。理論に束縛されることを望まないが、本明細書に記載のＳＮＰ遺伝子座中に２つのフォレート応答性アレルを保有すると決定されたヒト対象は、同じＳＮＰ遺伝子座中に１つのフォレート応答性アレルを有するヒト対象よりも、フォレート含有化合物を含む処置レジメンに対して高い応答を示し得る。
【００７６】
[0085]プライマー及びプローブの設計に依存して、ＳＮＰ条件（Ａ）～（Ｕ）は、本明細書に記載の対応するフォレート応答性アレルに相補的なアレルによっても示され得る。例えば、少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の存在を検出する代わりに、当業者は、少なくとも１つの「Ａ」アレルを代りに含む同じ位置におけるＳＮＰについてプローブするために、配列番号７の相補的配列に対するプライマー及び／又はプローブを容易に設計できる。従って、本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、条件（Ａ）～（Ｕ）から選択される少なくとも１つの条件（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又はそれ以上の条件を含む。）の存在は、上に示され、下の表４２にも示されるフォレート応答性アレルの相補的アレルの存在を検出することによって示され得る。
【００７７】
[0086]ステップ（ｂ）からの分析結果に基づいて、上記条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つが検出される場合、このアッセイは、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンをこのヒト対象のために選択するステップ、及び任意選択でかかる処置レジメンをこのヒト対象に投与するステップをさらに含み得る。
【００７８】
[0087]少なくとも２つの本明細書に記載のバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）の任意の組み合わせは、本明細書に記載のアッセイのための試験サンプルにおいて決定され得る。少なくとも２つの本明細書に記載のバイオマーカーの例示的な組み合わせは、少なくとも２つ又はそれ以上のＳＮＰ遺伝子座（例えば、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上のＳＮＰ遺伝子座を含む。）の遺伝子型；或いは少なくとも１つ又は複数のＳＮＰ遺伝子座（例えば、少なくとも２つ又はそれ以上のＳＮＰ遺伝子座を含む。）の遺伝子型及び少なくとも１つ又は複数の末梢バイオマーカー（例えば、４－ＨＮＥ、ＳＡＭ、ＳＡＨ）の発現レベル；或いは少なくとも２つの末梢バイオマーカー（例えば、４－ＨＮＥ、ＳＡＭ、ＳＡＨ）の発現レベルを含み得る。少なくとも２つの本明細書に記載のバイオマーカーの選択された組み合わせに依存して、試験サンプルは、例えば遺伝子型決定アッセイ、発現アッセイ（例えば、タンパク質レベル及び／又は転写物レベル）又はそれらの任意の組み合わせが含まれる（これらに限定されない）１つ又は複数の分析に供され得る。
【００７９】
[0088]従って、いくつかの実施形態では、このアッセイは、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象由来の試験サンプルを、少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するように構成された少なくとも１つの遺伝子型決定アッセイに供するステップを含み得、前記少なくとも２つの遺伝子座は、ある（ｉ）配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）及び（ｉｉ）配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）である。かかる実施形態では、少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む配列番号１の

６７７位（若しくは配列番号７の２７位）又は少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む配列番号２の２７５６位（若しくは配列番号９の２７位）のいずれかにおける少なくとも１つのＳＮＰの検出或いは両方の上記ＳＮＰの検出は、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンの選択及びヒト対象へのかかる処置レジメンの任意選択の投与を示す。

【００８０】

[0089]いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０、又はそれ以上の遺伝子座の遺伝子型を決定するように構成された少なくとも１つの遺伝子型決定アッセイに供され得る。問い合わされるさらなる遺伝子座はバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉ）の任意の組み合わせから選択され得る。

【００８１】

[0090]いくつかの実施形態では、この遺伝子型決定アッセイは、本明細書に記載のＳＮＰのうちのいずれか１つに隣接するプライマーのセットを用いて試験サンプルを増幅するステップを含み得る。いくつかの実施形態では、これらのＳＮＰのうちの少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上）を増幅するプライマーの少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上）のセットが多重増幅アッセイにおいて使用され得る。

【００８２】

[0091]いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、本明細書に記載の少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又はそれ以上のバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）のパラメーターを決定することに供され得る。例えば、いくつかの実施形態では、このアッセイは、（ａ）対象の試験サンプルを、１つ又は１つより多い分析（例えば、遺伝子型決定分析及び／又は発現分析）に供して、以下の条件：

ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；

ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；

ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位（又は配列番号７の２７位における）における一塩基多型（ＳＮＰ）であって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位（又は配列番号９の２７位における）におけるＳＮＰであって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位（又は配列番号１０の２７位における）におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を決定するステップを含み得る。

【００８３】

[0092]これらの実施形態では、これらの条件のうちの少なくとも１つの存在の検出は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される対象を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の条件のいずれも存在しない場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンは推奨されない。

【００８４】

[0093]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比が所定の参照比より小さい場合、例えば、血漿サンプル中で測定した場合に３．０より小さい又は約２．８より小さい場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨され得る及び任意選択で投与され得る。一実施形

態では、２．７１より小さいＳＡＨに対するＳＡＭの発現比（血漿サンプル中で測定した場合）は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される及び任意選択で投与される対象を示す。いくつかの実施形態では、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比が、血漿サンプル中で測定した場合に少なくとも２．７１以上である場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨されることも投与されることもない。試験サンプルの供給源、例えば、血液サンプル対頬サンプルに依存して、血液血漿サンプルについての所定の参照比は、例えば頬サンプルについての所定の参照比と異なり得る。

【００８５】

[0094]本明細書に記載の任意の態様のいくつかの実施形態では、４－ＨＮＥの発現が所定の参照値より大きい場合、例えば、約３ｍｇ／Ｌより大きい又は１リットル当たり約３．２ｍｇより大きい場合（血漿サンプル中で測定した場合）、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨され得る及び任意選択で投与され得る。一実施形態では、１リットル当たり少なくとも３．２８ｍｇ以上の４－ＨＮＥの発現（血漿サンプル中で測定した場合）は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される及び任意選択で投与される対象を示す。いくつかの実施形態では、４－ＨＮＥの発現が、血漿サンプル中で測定した場合に、血漿１リットル当たり３．２８ｍｇ未満又はそれ以下である場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨されることも投与されることもない。試験サンプルの供給源、例えば、血液サンプル対頬サンプルに依存して、血漿サンプルについての所定の参照値は、例えば頬サンプルについての所定の参照値と異なり得る。

【００８６】

[0095]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、このアッセイは、ヒト対象が肥満であるか否かを決定するステップをさらに含み得る。ヒト対象が肥満であると決定される場合、このヒト対象には、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンが選択され、任意選択で投与される。ヒト対象において肥満を決定する方法は当該分野で公知であり、肥満度指数（ＢＭＩ）測定、腹部脂肪の測定（例えば、ウエスト周又はウエスト－ヒップ比による）、体脂肪の測定、皮下脂肪厚、水中体重測定（密度測定）、空気置換プレチスモグラフィー、コンピューター断層撮影法（ＣＴ）及び磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、及び二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）並びにそれらの任意の組み合わせが含まれ得る（これらに限定されない）。

【００８７】

[0096]肥満は、異なる方法で臨床的に規定される。例えば、肥満は、少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}以上の肥満度指数（ＢＭＩ）値によって規定され得る。別の実施形態では、肥満は、過剰な腹部脂肪（例えば、ウエスト周及び／又はウエスト－ヒップ比によって示される）によって規定され得る。例えば、過剰な腹部脂肪は、男性においてウエスト周＞４０インチ（＞１０２ｃｍ）及び女性において＞３５インチ（＞８８ｃｍ）として臨床的に規定され得る。或いは、腹部肥満は、雄性について０．９５を上回り、雌性について０．８０を上回るウエスト－ヒップ比として規定され得る。いくつかの実施形態では、肥満は、体脂肪百分率によって規定され得、例えば、肥満は、女性において少なくとも約３２％以上、男性において少なくとも約２５％の体脂肪百分率として規定される。

【００８８】

[0097]一実施形態では、ＢＭＩの測定は、ヒト対象が肥満であるか否かを決定するために使用され得る。かかる実施形態では、このアッセイは、ヒト対象の肥満度指数（ＢＭＩ）を測定して、このヒト対象が肥満であるか否かを決定するステップをさらに含み得、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値がこの対象において測定される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンをこのヒト対象のために選択するステップ、及び任意選択でかかる処置レジメンをこのヒト対象に投与するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象が３０ｋｇ／ｍ^{2}未満のＢＭＩ値を有する場合、このヒト対象にフォレート含有化合物を含む処置レジメンを推奨することも投与することも望ましくない場合がある。

【００８９】
[0098]いくつかの実施形態では、このアッセイは、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む配列番号１の１２９８位におけるＳＮＰの存在又は不存在を決定するステップをさらに含み得、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」を含む配列番号１の１２９８位におけるＳＮＰの存在は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される及び／又は投与される対象を示す。
【００９０】
[0099]いくつかの実施形態では、このアッセイは、高感度ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の発現を決定するステップをさらに含み得、１リットル当たり約２．３ｍｇより大きいｈｓＣＲＰ発現（血漿サンプル中で測定した場合）は、抗うつ薬とフォレート含有化合物とを含む処置レジメンが推奨される対象を示す。いくつかの実施形態では、ｈｓＣＲＰの発現が、血漿サンプル中で測定した場合に血漿１リットル当たり２．３ｍｇより低い場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨されることも投与されることもない。試験サンプルの供給源、例えば、血液サンプル対頬サンプルに依存して、血漿サンプルにおけるｈｓＣＲＰ発現は、例えば頬サンプルにおけるｈｓＣＲＰ発現と異なり得る。
【００９１】
[00100]本明細書に記載のアッセイのいくつかの実施形態では、試験サンプルは、本明細書に記載の条件のうちの少なくとも１つ又は少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つを決定するために分析され得る。例えば、いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が、それぞれＭＴＨＦＲ遺伝子座及びＭＴＲ遺伝子座の６７７位及び２７５６位に位置するＳＮＰを少なくとも有するか否かを決定するために分析され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が肥満であるか否か（例えば、対象が、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ値を少なくとも有するか否か）、並びにそれぞれＭＴＲ遺伝子座及びＭＴＲＲ遺伝子座の２７５６位及び６６位に位置するＳＮＰを決定するために分析され得る。他の実施形態では、この試験サンプルは、対象が肥満であるか否か（例えば、対象が、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ値を少なくとも有するか否か）、及びＭＴＲ遺伝子座の２７５６位に位置するＳＮＰを決定するために分析され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が、所定の参照比より小さいＳＡＭ／ＳＡＨ比を少なくとも有するか否か、及びＭＴＲ遺伝子座の２７５６位に位置するＳＮＰを決定するために分析され得る。いくつかの実施形態では、この試験サンプルは、対象が、所定の参照値より大きい４－ＨＮＥ発現を少なくとも有するか否か、並びにそれぞれＭＴＲ遺伝子座及びＭＴＲＲ遺伝子座の２７５６位及び６６位に位置するＳＮＰを決定するために分析され得る。上述のように、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの１つ又は複数の任意の組み合わせは同時に又は異なる時点でアッセイされ得る。
【００９２】
[00101]いくつかの実施形態では、本明細書に記載の条件のうちの少なくとも１つ又は少なくとも２つ（少なくとも３つ又はそれ以上を含む。）が、ヒト対象の試験サンプル中に存在すると決定される場合、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが選択され、任意選択でこのヒト対象に投与される。
【００９３】
[00102]いくつかの実施形態では、ヒト対象が、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）（及び、例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される肥満）のうちの少なくとも１つ（少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）を満たす場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを投与又は処方することができる。
【００９４】
[00103]いくつかの実施形態では、この処置レジメンは、（例えば、一緒に又は別々に）フォレート含有化合物と併用して投与される抗うつ薬（例えばＳＳＲＩ）をさらに含み

得る。

【００９５】

[00104]いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物は、Ｌ－メチル葉酸化合物を含み得る。一実施形態では、このフォレート含有化合物は、６（Ｓ）－５－メチルテトラヒドロ葉酸又はその誘導体を含み得る。

【００９６】

[00105]本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及び／又はキットは、第三者のサービス提供者によって実施及び／又は使用され得る。例えば、第三者のサービス提供者は、例えば、うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンの選択を容易にするために、ヒト対象の試験サンプルにおいて少なくとも１つの条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を決定するために提供されるサービスを提供し得る及びサービスの料金を請求し得る。従って、ヒト対象のための処置レジメンを選択するための方法もまた提供される。例えば、この方法は、（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；（ｂ）この試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、本明細書に記載の少なくとも２つのバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）（例えば、バイオマーカー（ｉ）と（ｉｉｉ）との組み合わせ）のパラメーターを決定するステップ；（ｃ）選択されたバイオマーカーのパラメーターから、少なくとも１つの条件（Ａ）～（Ｘ）（例えば、条件（Ａ）及び（Ｃ）のいずれか１つ又は両方）の存在を決定するステップ；及び（ｄ）条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つが試験サンプルにおいて検出されるか否かを示す結果出力を生成するステップを含む。少なくとも１つの条件が存在する場合、この方法は、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択でこの処置レジメンをヒト対象に投与するステップをさらに含み得る。

【００９７】

[00106]いくつかの実施形態では、この方法のステップ（ｂ）は、任意選択で試験サンプルを包装し、試験施設、例えば第三者のＣＬＩＡ認定されたサービス提供者に発送するサブステップをさらに含み得る。

【００９８】

[00107]いくつかの実施形態では、この方法のステップ（ｄ）は非ヒト機構によって実施される。

【００９９】

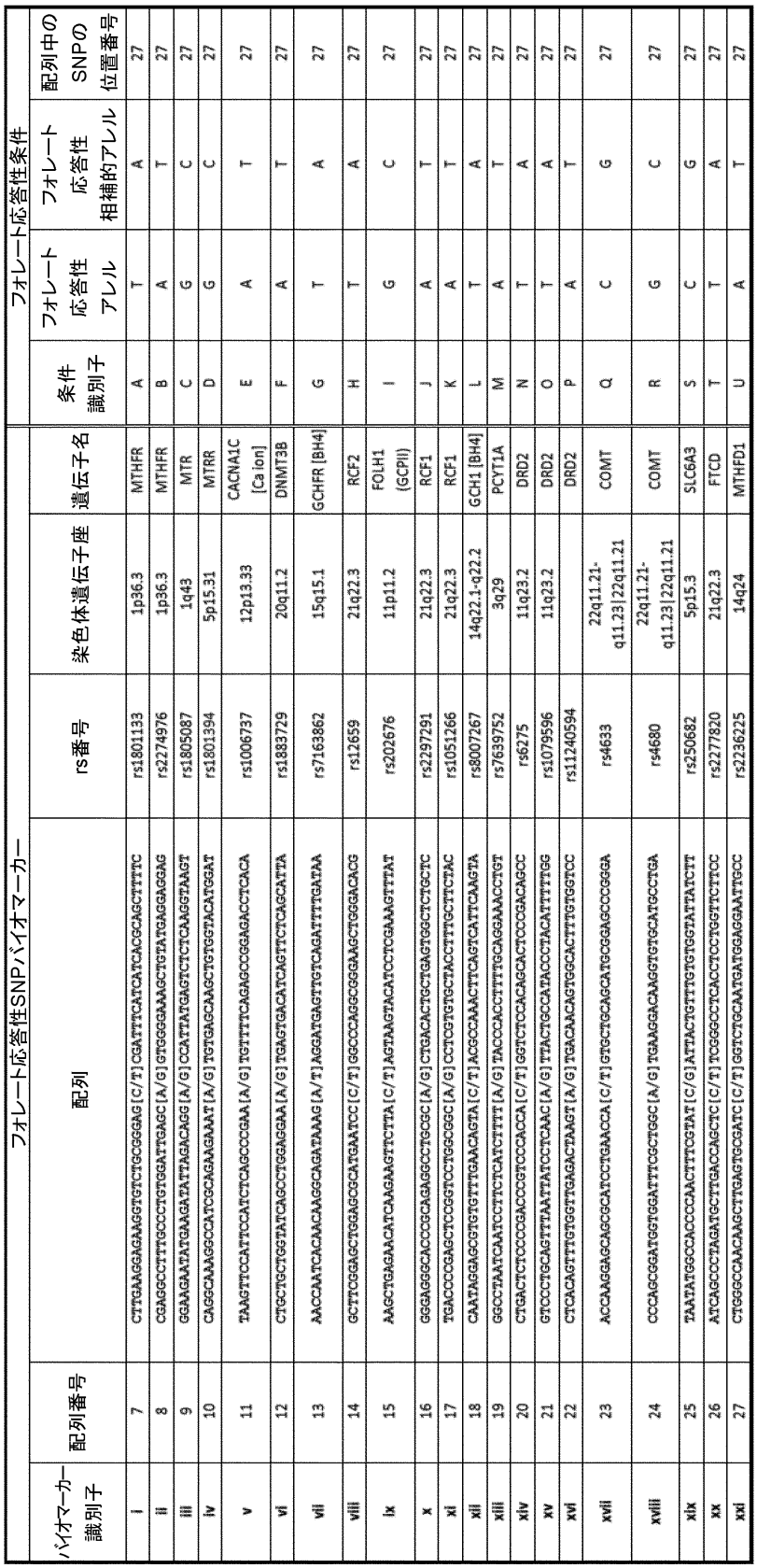
フォレート含有化合物を含む処置レジメンを示すフォレート応答性バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）及び関連する条件（Ａ）～（Ｘ）：

[00108]下の表４１Ａ～４１Ｂは、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されたヒト対象の試験サンプルにおけるそのうちの少なくとも１つの存在が、そのヒト対象のために選択され、そのヒト対象に任意選択で投与されるフォレート含有化合物を含む処置レジメンを示す、フォレート応答性バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）及び関連する条件（Ａ）～（Ｘ）を示す。

【０１００】

[00109]表４１Ａ：本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおいて使用されるフォレート応答性バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉ）並びに対応するフォレート応答性条件（Ａ）～（Ｕ）。表４１Ａに示されるヒト起源の配列（その相補的配列を含む）は、本明細書に記載のＳＮＰバイオマーカーの問い合わせのためのプライマー及びプローブを設計するための基礎を提供し得る。

【表４１Ａ】



フォレート応答性SNPバイオマーカー						フォレート応答性条件			
バイオマーカー識別子	配列番号	配列	rs番号	染色体遺伝子座	遺伝子名	条件識別子	フォレート応答性アレル	フォレート応答性相補的アレル	配列中のSNPの位置番号
i	7	CTTGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGAG[C/T]CGATTTCATCATCACGCAGCTTTTC	rs1801133	1p36.3	MTHFR	A	T	A	27
ii	8	CGAGCCTTTGCCCTGTGGATTGAGC[A/G]GTGGGGAAAGCTGTATGAGGAGGAG	rs2274976	1p36.3	MTHFR	B	A	T	27
iii	9	GGAAGAATATGAAGATATTAGACAGG[A/G]CCATTATGAGTCTTCAAGGTAAGT	rs1805087	1q43	MTR	C	G	C	27
iv	10	CAGGCAAAGGCCATCGCAGAAGAAAT[A/G]TGTGAGCAAGCTGTGGTACATGGAT	rs1801394	5p15.31	MTRR	D	G	C	27
v	11	TAAGTTCCATTCCATCTCAGCCCGAA[A/G]TGTTTTCAGAGCCGGAGACCTCACA	rs1006737	12p13.33	CACNA1C [Ca ion]	E	A	T	27
vi	12	CTGCTGCTGGTATCAGCCTGGAGGAA[A/G]TGAGTGACATCAGTTCTCAGCATTA	rs1883729	20q11.2	DNMT3B	F	A	T	27
vii	13	AACCAATCACAACAAGGCAGATAAAG[A/T]AGGATGAGTTGTCAGATTTTGATAA	rs7163862	15q15.1	GCHFR [BH4]	G	T	A	27
viii	14	GCTTCGGAGCTGGAGCGCATGAATCC[C/T]GGCCCAGGCGGGAAGCTGGGACACG	rs12659	21q22.3	RCF2	H	T	A	27
ix	15	AAGCTGAGAACATCAAGAAGTTCTTA[C/T]AGTAAGTACATCCTCGAAAGTTTAT	rs202676	11p11.2	FOLH1 (GCPII)	I	G	C	27
x	16	GGGAGGGCACCCGCAGAGGCCTGCGC[A/G]CTGACACTGCTGAGTGGCTCTGCTC	rs2297291	21q22.3	RCF1	J	A	T	27
xi	17	TGACCCCGAGCTCCGGTCCTGGCGGC[A/G]CCTCGTGTGCTACCTTGCTTCTAC	rs1051266	21q22.3	RCF1	K	A	T	27
xii	18	CAATAGGAGCGTGTGTTTGAACAGTA[C/T]ACGCCAAACTTCAGTCATTCAAGTA	rs8007267	14q22.1-q22.2	GCH1 [BH4]	L	T	A	27
xiii	19	GGCCTAATCAATCCTTCTCATCTTTT[A/G]TACCCACCTTTTGCAGGAAACCTGT	rs7639752	3q29	PCYT1A	M	A	T	27
xiv	20	CTGACTCTCCCCGACCCGTCCCACCA[C/T]GGTCTCCACAGCACTCCCGACAGCC	rs6275	11q23.2	DRD2	N	T	A	27
xv	21	GTCCCTGCAGTTTAATTATCCTCAAC[A/G]TTACTGCCATACCCTACATTTTTGG	rs1079596	11q23.2	DRD2	O	T	A	27
xvi	22	CTCACAGTTTGTGGTTGAGACTAAGT[A/G]TGACAACAGTGGCACTTTGTGGTCC	rs11240594		DRD2	P	A	T	27
xvii	23	ACCAAGGAGCAGCGCATCCTGAACCA[C/T]GTGCTGCAGCATGCGGAGCCCGGGA	rs4633	22q11.21-q11.23|22q11.21	COMT	Q	C	G	27
xviii	24	CCCAGCGGATGGTGGATTTCGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTGTGCATGCCTGA	rs4680	22q11.21-q11.23|22q11.21	COMT	R	G	C	27
xix	25	TAATATGGCCACCCCAACTTTCGTAT[C/G]ATTACTGTTTGTGTGGCTATTATCTT	rs250682	5p15.3	SLC6A3	S	C	G	27
xx	26	ATCAGCCCTAGATGCTTGACCAGCTC[C/T]TCGGCCTCACCTCCTGGTTCTTCC	rs2277820	21q22.3	FTCD	T	T	A	27
xxi	27	CTGGGCCAACAAGCTTGAGTGCGATC[C/T]GGTCTGCAATGATGGAGGAATTGCC	rs2236225	14q24	MTHFD1	U	A	T	27

【０１０１】

[00110]表４１Ｂ：本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおいて使用されるフォレート応答性バイオマーカー（ｘｘｉｉ）～（ｘｘｉｖ）並びに対応するフォレート応答性条件（Ｖ）～（Ｘ）。

【表４１Ｂ】

バイオマーカー識別子	末梢バイオマーカー	条件識別子	フォレート応答性条件
xxii	SAM, SAH	V	SAHに対するSAMの発現比＜所定の参照比
xxiii	4-HNE	W	4-HNEの発現レベル＞所定の参照値
xxiv	hsCRP	X	hsCRPの発現＞約2.3mg/L（血漿サンプル中で測定）

【０１０２】

[00111]表４２：本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおいて使用される種々のフォレート応答性バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｖ）の組み合わせ。フォレート応答性バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）のさらなる情報については表４１Ａ～４１Ｂを参照のこと。

【表４２】

フォレート応答性バイオマーカー識別子	i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii	xi	x	xi	xii	xiii	xiv	xv	xvi	xvii	xviii	xix	xx	xxi	xxii	xxiii	xxiv	xxv (BMI)
i		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
ii	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
iii	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
iv	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
v	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
vi	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
vii	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
viii	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
xi	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
x	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
xi	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
xii	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
xiii	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
xiv	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
xv	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
xvi	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×
xvii	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×
xviii	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×
xix	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×
xx	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×
xxi	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×
xxii	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×
xxiii	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×
xxiv	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×
xxv (BMI)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	

【０１０３】

[00112]本明細書に記載の種々の態様の実施形態は、ヒト対象の試験サンプルにおける、バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）のうちの少なくとも２つの適切なパラメーター（例えば、遺伝子型又は発現レベル）の決定に関する。いくつかの実施形態では、表４２に示すような肥満指標（例えばＢＭＩ）の身体的バイオマーカー（ｘｘｖ）もまた測定され得、肥満（例えば、少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）は

、そのヒト対象に推奨される及び／又は投与されるフォレート含有化合物を含む処置レジメンを示す。表４２に示すように、フォレート応答性バイオマーカー（バイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）から選択される）のいずれか１つは、表中で記号「ｘ」によって示されるように、少なくとも１つの他のフォレート応答性バイオマーカー（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なくとも２２個、少なくとも２３個、少なくとも２４個の他のフォレート応答性バイオマーカーを含む。）と組み合わせて検出され得る。例えば、表４２の欄１を検討すると、フォレート応答性バイオマーカー（ｉ）（配列番号７の２７位又は配列番号１の６７７位におけるＳＮＰに対応する）は、他のフォレート応答性バイオマーカー（ｉｉ）～（ｘｘｖ）のうちの１つ又は任意の組み合わせと共に検出され得る。例えば、両方のフォレート応答性バイオマーカー（ｉ）及び（ｉｉｉ）が、本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおける検出のために選択され得る。別の実施形態では、３つのフォレート応答性バイオマーカー（ｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｘｖｉｉ）の組み合わせが、本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおける検出のために選択され得る。別の実施形態では、３つのフォレート応答性バイオマーカー（ｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｘｘｖ）の組み合わせが、本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおける検出のために選択され得る。

【０１０４】

[00113]メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）。メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）は、ヒトにおいてＭＴＨＦＲ遺伝子によってコードされる酵素である。配列番号１は、ＮＣＢＩデータベースから取得されたヒトの野生型又は正常ＭＴＨＦＲ遺伝子のゲノム核酸配列（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００５９５７．４）の一部分に対応し、配列番号１の６７７位及び１２９８位におけるヌクレオチドは、それぞれ正常な（例えば野生型の）「Ｃ」アレル及び「Ａ」アレルである。メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼは、５，１０－メチレンテトラヒドロ葉酸の５－メチルテトラヒドロ葉酸への変換を触媒し、この５－メチルテトラヒドロ葉酸は、ホモシステインのメチオニンへの再メチル化のための補助基質である。この遺伝子における遺伝的バリエーションは、閉塞性血管疾患、神経管欠損、結腸癌、急性白血病、アルツハイマー又は血管性認知症に対する易罹患性に影響を与えることが以前に示されており、この遺伝子における変異はメチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ欠乏症と関連する。

【０１０５】

[00114]配列番号１の６７７位におけるＭＴＨＦＲヌクレオチドの、「Ｃ」アレルから「Ｔ」アレルへの変異（Ｃ６７７Ｔ）は、対応するアミノ酸配列（配列番号４）の２２２位におけるアラニンからバリンへのアミノ酸残基の変化を生じる。かかるアミノ酸置換は、活性が低減した熱不安定性酵素をコードする。かかる酵素の熱不安定性形態を有する人々は、血液中の増加したレベルのホモシステインを一般に有する。従って、いくつかの実施形態では、患者と共に対象の血液サンプル中のホモシステインのレベルにおける増加の検出は、ＭＴＨＦＲ遺伝子（又は配列番号１）の６７７位におけるＳＮＰ（例えばＣ６７７Ｔ）を示し得る。いくつかの実施形態では、例えば質量分析による、対応するアミノ酸配列（配列番号４）の２２２位におけるバリン（例えばＡ２２２Ｖ）の検出は、ＭＴＨＦＲ遺伝子（又は配列番号１）の６７７位におけるＳＮＰ（例えばＣ６７７Ｔ）を示し得る。

【０１０６】

[00115]ＭＴＨＦＲのヌクレオチド１２９８において、一般に２つの可能性：「Ａ」又は「Ｃ」が存在する。ＭＴＨＦＲ　１２９８Ａ（アミノ酸残基４２９におけるＧｌｕを導く）は最も一般的であるが、１２９８Ｃ（アミノ酸４２９におけるＡｌａ置換を導く）はあまり一般的ではない。いくつかの実施形態では、対応するアミノ酸配列（配列番号４）

の４２９位におけるアラニン（Ｅ４２９Ａ）の検出は、ＭＴＨＦＲ遺伝子（又は配列番号１）の１２９８位におけるＳＮＰを示し得る。理論に束縛されることを望まないが、ヒト組換えＭＴＨＦＲに関する以前の研究は、１２９８Ｃによってコードされるタンパク質が、活性、熱不安定性、ＦＡＤ放出、又は５－メチル－ＴＨＦの保護効果に関して、１２９８Ａと区別できないことを報告している（例えば、Ｙａｍａｄａ　Ｋ．ら（２００１）．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９８（２６）：１４８５３～８を参照のこと）。Ｃ変異（例えばＡ１２９８Ｃ）は、ＭＴＨＦＲタンパク質に影響を与えることも熱不安定性ＭＴＨＦＲを生じることもなく、ホモシステインレベルに影響を与えることもないようであると考えられる。

【０１０７】

[00116]ＭＴＨＦＲ遺伝子のＳＮＰ、例えば、Ｃ６７７Ｔ、Ａ１２９８Ｃ又はＧ１７９３Ａを検出するための方法は、当該分野で周知であり、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，８３３，２４３号において使用される方法及びプライマーが含まれる。

【０１０８】

[00117]メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）。ＭＳ、ＭｅＳｅ、ＭｅｔＨとしても公知のメチオニンシンターゼは、ヒトにおいてＭＴＲ遺伝子によってコードされる酵素（５－メチルテトラヒドロ葉酸－ホモシステインメチルトランスフェラーゼ）である。配列番号２は、ＮＣＢＩデータベースから取得されたヒトの野生型又は正常ＭＴＲ遺伝子のゲノム核酸配列（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿０００２５４．２）の一部分に対応し、配列番号２の２７５６位のヌクレオチドは、正常（例えば野生型）「Ａ」アレルである。この酵素は、ホモシステインからのメチオニンの再生を担う。メチオニンシンターゼは、Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の生合成及び再生のサイクルの一部を形成する。ＭＴＲ遺伝子における多型、配列番号２の２７５６位におけるＡからＧへのトランジション（例えばＡ２７５６Ｇ）は、対応するアミノ酸配列（配列番号５）のコドン９１９におけるアスパラギン酸からグリシンへのアミノ酸置換（Ｄ９１９Ｇ）を引き起す。従って、いくつかの実施形態では、例えば質量分析による、対応するアミノ酸配列（配列番号５）の９１９位におけるグリシン（例えばＤ９１９Ｇ）の検出は、ＭＴＲ遺伝子（又は配列番号２）の２７５６位におけるＳＮＰ（例えばＡ２７５６Ｇ）を示し得る。

【０１０９】

[00118]メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）。ＭＳＲとしても公知のメチオニンシンターゼレダクターゼは、ヒトにおいてＭＴＲＲ遺伝子によってコードされる酵素である。配列番号３は、ＮＣＢＩデータベースから取得されたヒトの野生型又は正常ＭＴＲＲ遺伝子のゲノム核酸配列（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００２４５４．２）の一部分に対応し、配列番号３の６６位におけるヌクレオチドは、正常（例えば野生型）「Ａ」アレルである。メチオニンは、タンパク質合成及び１炭素代謝に必要な必須アミノ酸である。メチオニンの合成は、酵素メチオニンシンターゼによって触媒される。メチオニンシンターゼは、そのコバラミン補因子の酸化に起因して、最終的に不活性になる。メチオニンシンターゼレダクターゼは、還元的メチル化を介して機能的メチオニンシンターゼを再生し、電子伝達酵素（ｅｌｅｃｔｒｏｎ　ｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ）のフェレドキシン－ＮＡＤＰ（＋）レダクターゼ（ＦＮＲ）ファミリーのメンバーである。ＭＴＲＲ多型、配列番号３の６６位におけるアデニンからグアニンへの変異（例えばＡ６６Ｇ）は、対応するアミノ酸配列（配列番号６）の２２位において、イソロイシンをメチオニンアミノ酸に変換する（Ｉ２２Ｍ）。従って、いくつかの実施形態では、例えば質量分析による、対応するアミノ酸配列（配列番号６）の２２位におけるメチオニン（例えばＩ２２Ｍ）の検出は、ＭＴＲＲ遺伝子（又は配列番号３）の６６位におけるＳＮＰ（例えばＡ６６Ｇ）を示し得る。

【０１１０】

[00119]カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）。カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼは、例えば前頭前皮質におけるドパミン及びノルエピネフリン

の分解を担う酵素である。Ｍｅｔ／Ｍｅｔは、認知機能不全及び疾患病理と関連するＶａｌ／Ｖａｌ対象よりも迅速な代謝者である。いくつかの実施形態では、低メチル化状態は、ＣＯＭＴの過剰発現及びより高い実行機能不全を導いた。配列番号２４の２７位におけるＣＯＭＴ多型（ｒｓ４６８０によって識別される：配列番号２４）、アデニンからグアニンへの変異は、アミノ酸配列の対応する位置において、バリン（Ｖａｌ）をメチオニン（Ｍｅｔ）アミノ酸に変換する（Ｖａｌ１５８Ｍｅｔ）。従って、いくつかの実施形態では、例えば質量分析による、対応するアミノ酸配列（配列番号２８）の１５８位におけるメチオニン（例えばＶ２２Ｍ）の検出は、配列番号２４の２７位におけるＳＮＰを示し得る。

【０１１１】

[00120]還元型葉酸キャリア１及び２（ＲＣＦ１及びＲＣＦ２）。還元型葉酸キャリア１及び２（ＳＬＣ１９Ａ１における）は、脈絡叢及び血液脳関門を含む種々の膜を横切って５－ＭＴＨＦをトランスポートする受容体である。

【０１１２】

[00121]ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）。Ｔａｑ１Ｂ及びＨ３１３Ｈは、ドパミン伝達、受容体密度及び抗精神病応答をもたらすドパミン受容体多型である。

【０１１３】

[00122]ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）。ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータは、メチル化の維持ではなく、新規メチル化において機能すると考えられているＤＮＡメチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子である。

【０１１４】

[00123]コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）。コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）は、ホスファチジルコリンのコリンへの変形を補助する酵素である。

【０１１５】

[00124]ＧＴＰシクロヒドロラーゼＩ（ＧＣＨ１）。ＧＴＰシクロヒドロラーゼＩは、フォレート及びビオプテリン生合成経路の一部である。この酵素は、７，８－ジヒドロネオプテリン３’－三リン酸を形成するためのグアノシン三リン酸（ＧＴＰ）の加水分解を担う。ＧＴＰＣＨは、遺伝子ＧＣＨ１によってコードされ、テトラヒドロビオプテリン（ＴＨＢ、ＢＨ４）生合成における律速酵素である。ＧＣＨ１は、モノアミン合成及びＮＯ産生における重要な補因子である。

【０１１６】

[00125]葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）（ＦＯＬＨ１）。ＦＯＬＨ１は、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩとしても公知であり、ヒトにおいてＦＯＬＨ１（葉酸ヒドロラーゼ１）遺伝子によってコードされる酵素である。ＧＣＰＩＩは、クラスＩＩ膜糖タンパク質である。ＧＣＰＩＩは、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧ）のグルタミン酸及びＮ－アセチルアスパラギン酸（ＮＡＡ）への加水分解を触媒する。

【０１１７】

[00126]ドパミンアクティブトランスポーター（ＤＡＴ）。ドパミントランスポーター（ドパミンアクティブトランスポーター、ＤＡＴ、ＳＬＣ６Ａ３）は、シナプスからサイトゾル中へと神経伝達物質ドパミンを戻しポンピングする膜貫通タンパク質であり、サイトゾルから、他のトランスポーターが、後の貯蔵及び放出のために、ＤＡ及びＮＥを小胞中に隔離する。

【０１１８】

[00127]ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）。ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質は、ヒトにおいてＧＣＨＦＲ遺伝子によってコードされる酵素である。ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１に結合し、新規ＢＨ４産生の生成を補助す

るＧＴＰシクロヒドロラーゼ１のテトラヒドロビオプテリン阻害を媒介する。

【０１１９】

[00128]カルシウムチャネル，電位依存性，Ｌ型，アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）。遺伝子ＣＡＣＮＡ１Ｃは、電位依存性カルシウムチャネルのアルファ－１サブユニットをコードする。カルシウムチャネルは、膜分極の際のカルシウムイオンの細胞中への流入を媒介する。

【０１２０】

[00129]ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）。ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼは、ホルムイミノグルタミン酸及びテトラヒドロ葉酸の、ホルムイミノテトラヒドロ葉酸及びグルタミン酸への変換を触媒する酵素である。

【０１２１】

[00130]メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）。メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１は、３つの別個の酵素活性、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ、メテニルテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼ及びギ酸－テトラヒドロ葉酸リガーゼを有するタンパク質をコードするトリアレリック遺伝子である。これらの活性の各々は、メチオニン、チミジル酸及び新規プリン合成の基質であるテトラヒドロ葉酸の１炭素誘導体の相互変換における３つの連続的反応のうちの１つを触媒する。ＭＴＨＦＤ１遺伝子のヌクレオチド１９５８（又は配列番号２７の２７位）における一般的な一塩基多型（ＳＮＰ）は、「Ｇ」から「Ａ」へのトランジションを引き起こし、この酵素のシンテターゼドメイン中のアミノ酸６５３位においてアルギニンからグルタミン酸への置換を生じる（例えば、Ｈｏｌら、（１９９８）「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｇｅｎｅｔｉｃ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｇｅｎｅ ｅｎｃｏｄｉｎｇ ｔｈｅ ｔｒｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｅｎｚｙｍｅ ＭＴＨＦＤ（ｍｅｔｈｙｌｅｎｅｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｏｌａｔｅ－ｄｅｈｙｄｒｏｇｅｎａｓｅ，ｍｅｔｈｅｎｙｌｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｏｌａｔｅ－ｃｙｃｌｏｈｙｄｒｏｌａｓｅ，ｆｏｒｍｙｌｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｏｌａｔｅ ｓｙｎｔｈｅｔａｓｅ）ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｎｅｕｒａｌ ｔｕｂｅ ｄｅｆｅｃｔｓ」．Ｃｌｉｎ Ｇｅｎｅｔ ５３：１１９～２５を参照のこと）。

【０１２２】

[00131]Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）及びＳ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）。ＳＡＭ又はＳＡＭ－ｅ又はＡｄｏＭｅｔとしても一般に公知のＳ－アデノシルメチオニンは、すべての生きた細胞中で見出される天然化合物である。これは、汎用性のエネルギー貯蔵及び転移分子、アデノシル三リン酸（ＡＴＰ）に次いで生化学反応において最も使用される酵素基質の１つである。

【０１２３】

[00132]Ｓ－アデノシルメチオニンは、メチル基転移に関与する一般的な補助基質である。これは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼによって、アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）及びメチオニンから生成される。メチル基転移、含硫基移動及びアミノプロピル化（ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌａｔｉｏｎ）は、ＳＡＭを使用する代謝経路である。ＳＡＨは、Ｓ－アデノシル－Ｌ－メチオニン（ＳＡＭ）の脱メチル化によって形成される。ＳＡＭ、ＳＡＨ及び／又はそれらの比を決定するためのイムノアッセイを含む、ＳＡＭ及びＳＡＨに関するさらなる詳細は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００９／０２６３８７９号に記載されている。

【０１２４】

[00133]４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）。４－ヒドロキシノネナール又は４－ヒドロキシ－２－ノネナール又は４－ＨＮＥ又はＨＮＥ、（$C_9H_{16}O_2$）は、細胞における脂質過酸化によって産生されるα，β－不飽和ヒドロキシアルケナールである。４－ＨＮＥは、このプロセスで形成される主なα，β－不飽和ヒドロキシアルケナールである。これは、動物組織の至る所で見出され、ストレス事象の増加に起因する脂質過酸化

連鎖反応の増加に起因する酸化ストレスの間に、より高い量で見出される。４－ＨＮＥは、細胞周期事象から細胞接着までの種々の経路において、細胞シグナル伝達において重要な役割を果たすと考えられてきた。４－ＨＮＥは、慢性炎症、神経変性疾患、成人呼吸促迫症候群、アテローム発生、糖尿病及び異なる型の癌などの多数の疾患のあり得る病因とも考えられている。

【０１２５】

[00134]１，４－付加を介して４ＨＮＥと反応することが公知のタンパク質残基は、Ｃｙｓ、Ｈｉｓ及びＬｙｓである。従って、いくつかの実施形態では、４－ＨＮＥの発現レベルは、４－ＨＮＥ付加物、例えば４－ＨＮＥ－Ｈｉｓの発現レベルを測定することによって決定され得る。４－ＨＮＥ付加物を測定するための市販のＥＬＩＳＡキット、例えば、オキシセレクト（ＯｘｉＳｅｌｅｃｔ）（商標）ＨＮＥ－Ｈｉｓ付加物ＥＬＩＳＡキットは、例えばＣｅｌｌＢｉｏＬａｂｓから入手可能である。

【０１２６】

試験サンプル並びにその収集及び調製：

[00135]本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法において実施される少なくとも１つの分析のための試験サンプルの収集は、当業者に周知である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法において実施される分析に供される試験サンプルは、対象の生体サンプルから誘導される。本明細書において、用語「生体サンプル」は、生物から採取又は単離されたサンプル、例えば、細胞溶解物、対象由来の組織サンプルのホモジネート、又は対象由来の流体サンプルを示す。用語「生体サンプル」は、処理していない又は予め処理された（又は予め加工された）生体サンプルもまた含む。いくつかの実施形態では、この生体サンプルは、血液（全血、血漿、臍帯血及び血清を含む）、乳汁分泌産物（例えば乳）、羊水、痰、唾液、尿、精液、脳脊髄液、気管支吸引物、発汗、粘液、液化性の大便、滑液、リンパ液、涙液、気管吸引物及びそれらの画分が含まれる（これらに限定されない）生物学的流体であり得る。他の実施形態では、この生体サンプルには、細胞溶解物及びその画分が含まれ得る。例えば、細胞（例えば、赤血球、血小板、白血球、及び本明細書に記載の生物学的流体中を循環する任意の細胞）が、回収され、細胞溶解物を取得するために溶解され得る。いくつかの実施形態では、試験サンプル又は生体サンプルは血液サンプルである。いくつかの実施形態では、試験サンプル又は生体サンプルは血漿サンプルである。いくつかの実施形態では、試験サンプル又は生体サンプルは唾液サンプルである。いくつかの実施形態では、試験サンプル又は生体サンプルは頬サンプルである。いくつかの実施形態では、試験サンプル又は生体サンプルは尿サンプルである。

【０１２７】

[00136]「生体サンプル」は、対象由来の細胞を含み得るが、この用語は、血漿／血清バイオマーカー発現レベルを測定する又はＳＮＰを決定するために使用され得る非細胞性生物学的材料、例えば、血液、唾液又は尿の非細胞性画分もまた指し得る。いくつかの実施形態では、このサンプルは、摘出、生検又はコア針生検由来である。さらに、穿刺吸引サンプルが使用され得る。サンプルは、パラフィン包埋組織又は凍結組織のいずれかであり得る。

【０１２８】

[00137]このサンプルは、対象から細胞のサンプルを取り出すことによって取得され得るが、以前に単離された（例えば、別の人物によって単離された）細胞を使用することによっても達成できる。さらに、この生体サンプルは、新たに収集されたサンプル又は以前に収集されたサンプルであり得る。

【０１２９】

[00138]いくつかの実施形態では、この試験サンプル又は生体サンプルは、凍結組織などの凍結生体サンプル、又は尿、血液、血清若しくは血漿などの流体サンプルであり得る。凍結サンプルは、本明細書に記載の方法、アッセイ及びシステムを使用する前に解凍され得る。解凍後、凍結サンプルは、本明細書に記載の方法、アッセイ及びシステムに供さ

れる前に遠心分離され得る。

【０１３０】

[00139]いくつかの実施形態では、試験サンプル又は生体サンプルは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）後に増幅された核酸産物であり得る。この核酸産物には、ＤＮＡ、ＲＮＡ及びｍＲＮＡが含まれ得、当該分野で周知の多数の手順のいずれか、特定の生体サンプルに適切な選択された特定の単離手順を使用して、特定の生体サンプルから単離され得る。上述されるように核酸バリアントを単離及び分析する方法は、当業者に周知であり、例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、第３版、Ｓａｍｂｒｏｏｋ及びＲｕｓｓｅｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２００１に見出され得る。

【０１３１】

[00140]いくつかの実施形態では、この試験サンプル又は生体サンプルは、化学的試薬及び／又は生物学的試薬で処理され得る。化学的試薬及び／又は生物学的試薬は、加工の間に、生体分子（例えば、核酸及びタンパク質）を含んでいるサンプルの安定性を保護及び／又は維持するために使用され得る。１つの例示的な試薬は、加工の間のタンパク質の安定性を保護又は維持するために一般に使用されるプロテアーゼ阻害薬である。さらに、又は或いは、化学的試薬及び／又は生物学的試薬は、このサンプルから核酸又はタンパク質を放出するために使用され得る。

【０１３２】

[00141]当業者は、本明細書に記載されるＳＮＰ又は血清／血漿バイオマーカーの発現レベルの決定のために必要とされる試験サンプル又は生体サンプル（例えば血液）の予めの加工に適した方法及びプロセスをよく知っている。

【０１３３】

[00142]いくつかの実施形態では、この試験サンプル又は生体サンプルは、血液サンプル、例えば、全血、血漿及び血清である。いくつかの実施形態では、この試験サンプル又は生体サンプルは全血サンプルである。いくつかの実施形態では、この試験サンプル又は生体サンプルは血清サンプルである。いくつかの実施形態では、この試験サンプル又は生体サンプルは血漿サンプルである。いくつかの実施形態では、この血液サンプルは、室温で約１時間～一晩乾燥され得るか、又は最大で数か月間冷蔵庫（低湿度）で乾燥され得、その後ＳＮＰ分析などの分析に供され得る。例えば、リアルタイムＰＣＲによる、加工されていない全血及び血清におけるＳＮＰ遺伝子型決定の方法については、Ｕｌｖｉｋ Ａ．及びＵｅｌａｎｄ Ｐ．Ｍ．（２００１）Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４７：２０５０を参照のこと。

【０１３４】

[00143]血液サンプルを収集するために、例えば、患者の血液は、熟練の医療従事者によって、クエン酸塩、ＥＤＴＡ ＰＧＥ及びテオフィリンなどの抗凝固剤中に直接引き出され得る。全血は、３５００ｇで２分間の冷蔵遠心分離によって、血漿部分、細胞及び血小板部分へと分離され得る。遠心分離後、その上清は血漿であり、ペレットはＲＢＣである。血小板はガラスに接着する傾向を有するので、収集管はシリコン化されていることが好ましい。赤血球（ＲＢＣ）を単離する別の方法は、Ｂｅｓｔ，ＣＡら、２００３、Ｊ．Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、４４：６１２～６２０に記載されている。

【０１３５】

[00144]或いは、血清は全血から収集され得る。例えば、約１５ｍＬの全血が約６ｍＬの血清のために引き出され得る。血液は、硬質プラスチック管又はガラス管中で収集され得る；血液は軟質プラスチック中では凝固しない。全血は、血餅が形成するまで３０分間～２時間にわたり室温で静置される。次いで、血餅は、ガラスロッド又は木製アプリケータスティックを使用してコンテナの側面から注意深く分離され得、サンプルの残部は４℃で一晩置かれ得る。その後、このサンプルは遠心分離され得、血清が清潔な管中に移され得る。血清は、４℃、１０００ｇで１０分間の遠心分離によって清澄化され得る。血清は、分析前に－８０℃で保存され得る。かかる実施形態では、カロテノイドは、長期にわた

って安定でない可能性がある。収集管を使用して血清を取得することの詳細な記載は、米国特許第３，８３７，３７６号に見出され得、参照によって組み込まれる。血液収集管は、ＢＤ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｇｒｅｉｎｅｒ Ｂｉｏ－Ｏｎｅ及びＫｅｎｄａｌｌ Ｃｏｍｐａｎｙから購入することもできる。

【０１３６】

[00145]全血は、血小板リッチ血漿及び細胞（白血球及び赤血球）へと最初に分離され得る。血小板リッチ血漿（ＰＲＰ）は、クエン酸全血の２００ｇで２０分間の血液遠心分離から単離され得る。この血小板リッチ血漿は、次いで新たなポリエチレン管に移される。このＰＲＰは、次いで、血小板をペレット化するために８００ｇで遠心分離され、上清（血小板プア血漿［ＰＰＰ］）は、後の段階での例えばＥＬＩＳＡによる分析のために保存され得る。血小板は次いで、１Ｕ／ｍｌのＰＧＥ２を含むＴｙｒｏｄｅｓ緩衝液などの緩衝液中で穏やかに再懸濁され得、遠心分離によって再度ペレット化され得る。洗浄は、Ｔｒｉｔｏｎ Ｘを用いた遠心分離によって血小板の膜画分を除去し、血小板由来ＰＦ４分析のために血小板のペレットを溶解する前に、この様式で２回繰り返され得る。血小板は、５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ＨＣＬ、１００～１２０ｍＭ ＮａＣｌ、５ｍＭ ＥＤＴＡ、１％イゲパル（Ｉｇｅｐａｌ）及びプロテアーゼ阻害剤タブレット（Ｐｒｏｔｅａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｔａｂｌｅｔ）（完全ＴＭ混合物、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｈｅｉｍ、Ｉｎｄｉａｎｏｐｏｌｉｓ、ＩＮ）を用いて溶解され得る。

【０１３７】

[00146]一実施形態では、血小板が全血から分離され、ＳＮＰ又はｈｓＣＲＰ転写物が、そこから決定され得る。血漿から血液細胞を分離するために、全血が本明細書に記載のように遠心分離される場合、ペレットは、遠心分離の最後に形成され、ペレットの上に血漿が来る。遠心分離は、種々の密度によって、血液構成要素（ＲＢＣ、ＷＢＣ及び血小板）を分離する。ＲＢＣは、より高密度であり、収集／遠心分離管の底に移動する最初のものであり、その後、より小さい白血球が続き、最後に血小板が続く。血漿画分は最も密度が低く、ペレットの上に見出される。血小板のほとんどを含む「バフィーコート」は、血漿とＲＢＣの上との間に挟まれる。全血の遠心分離（抗凝固剤、ＰＧＥ及びテオフィリンを用いる）は、ブイのすぐ上に来る単離された血小板リッチ「バフィーコート」を生成し得る。このバフィーコートは、濃縮された血小板及び白血球を含む。

【０１３８】

[00147]別の実施形態では、血小板は、全血中の血小板を凝集させるためにレクチンを使用して、米国特許第４，６５６，０３５号に記載される方法に従って血液から分離され得る。或いは、遠心分離後に血小板が富化された「バフィーコート」を収集するために、長軸方向の内表面を有する空洞を備えた遠心分離スピンセパレーターコンテナを含む血小板収集デバイスを含む、米国特許第７，２２３，３４６号に記載される方法及び装置が、使用され得る。別の代替法として、国際公開第２００１／０６６１７２号パンフレットに記載される方法及び装置が使用され得る。これらの参考文献の各々は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【０１３９】

[00148]別の実施形態では、血小板は、参照によって本明細書に組み込まれるＡ．Ｌ．Ｃｏｐｌｅｙ及びＲ．Ｂ．Ｈｏｕｌｉｈａｎ、Ｂｌｏｏｄ、１９４７、２：１７０～１８１に記載される２つの方法によって単離され得る。両方の方法は、反復される分画遠心分離によって血小板層が取得され得るという原理に基づいている。

【０１４０】

[00149]いくつかの実施形態では、装置及び関連の方法、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第４，１２０，４４８号、米国特許第５，８７９，２８０号及び米国特許第７，２４１，２８１号に記載される機構が、サンプルを取得するために使用され得る。

【０１４１】

[00150]異なる型の試験サンプルを収集するための方法は、当該分野で公知であり、本

明細書に記載のアッセイ及び方法のために試験サンプルを調製するために使用され得る。
【０１４２】
ＳＮＰ、多型及びアレル：
[00151]すべての生物のゲノムが、その継続中の進化の過程において自然発生的変異を受け、前駆体遺伝子配列のバリアント形態を生じる（Ｇｕｓｅｌｌａ、Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５５、８３１～８５４（１９８６））。複数の形態の遺伝子配列の同時存在は、ＳＮＰを含む遺伝子多型を生じる。
【０１４３】
[00152]ヒトゲノム中のすべての多型のおよそ９０％は、ＳＮＰである。ＳＮＰは、異なるアレル又は代替的ヌクレオチドが集団中に存在する、ＤＮＡ中の単一塩基位置である。ＳＮＰ位置（本明細書で、ＳＮＰ、ＳＮＰ部位、ＳＮＰアレル又はＳＮＰ遺伝子座と相互交換可能に言及される。）には通常、アレルの高度に保存された配列（例えば、集団の１／１００未満又は１／１０００未満のメンバーにおいて変動する配列）が先行する又は後に続く。個体は、各ＳＮＰ位置においてあるアレルについてホモ接合型又はヘテロ接合型であり得る。ある場合には、ＳＮＰは、ＳＮＰを含むヌクレオチド配列がアミノ酸コード配列であることを示すために「ｃＳＮＰ」と呼ばれ得る。
【０１４４】
[00153]ＳＮＰは、多型部位における１つのヌクレオチドの別のヌクレオチドへの置換から生じる。置換は、トランジション又はトランスバージョンであり得る。トランジションは、別のプリンヌクレオチドによる１つのプリンヌクレオチドの置き換え、又は別のピリミジンによる１つのピリミジンの置き換えである。トランスバージョンは、ピリミジンによるプリンの置き換え又はプリンによるピリミジンの置き換えである。ＳＮＰは、「ｉｎ／ｄｅｌ」と呼ばれる、単一塩基の挿入又は欠失バリアントでもあり得る（Ｗｅｂｅｒら、「Ｈｕｍａｎ ｄｉａｌｌｅｌｉｃ ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ／ｄｅｌｅｔｉｏｎ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ」、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ２００２年１０月；７１（４）：８５４～６２）。
【０１４５】
[00154]同義コドン変化又はサイレント変異／ＳＮＰ（用語「ＳＮＰ」及び「変異」は本明細書において相互交換可能に使用される。）は、遺伝コードの縮重に起因するアミノ酸の変化を生じないものである。１つのアミノ酸をコードするコドンを異なるアミノ酸をコードするコドンに変化させる置換（すなわち非同義コドン変化）は、ミスセンス変異と呼ばれる。ナンセンス変異は、終止コドンが形成され、それによってポリペプチド鎖の早期終結及び短縮型タンパク質を導く、非同義コドン変化の１つの型を生じる。リードスルー変異は、終止コドンの破壊を引き起こし、それによって伸長したポリペプチド産物を生じる、非同義コドン変化の別の型である。ＳＮＰは、バイ（ｂｉ－）、トリ（ｔｒｉ－）若しくはテトラ（ｔｅｔｒａ－）アレリックであり得るが、ＳＮＰの大多数はバイアレリックであり、従って、「バイ（ｂｉ－）アレリックマーカー」又は「ジ（ｄｉ－）アレリックマーカー」と呼ばれることが多い。
【０１４６】
[00155]ヒトＳＮＰの主要なデータベースは、ＮＣＢＩにおいてｄｂＳＮＰとして維持され、ＮＣＢＩヒトゲノムビルド３７．３に基づくＢｕｉｌｄ Ｈｉｓｔｏｒｙ １３５：ヒト＿９６０６現在で、１．７８×10^8の提出されたＳＮＰ（「ｓｓ」番号によって識別される）及び５．２×10^7の参照ＳＮＰ（「ｒｓ」番号によって識別される）からなる独自のヒトＳＮＰに関するデータを含んでいる。ｒｓ番号は独自であって変化せず、任意の遺伝子サンプル中の特に同定されたＳＮＰの分析を可能にする。本明細書中で、本明細書に記載のＳＮＰは、「ｒｓ」番号によっても同定され得る。例えば、配列番号１の６７７位におけるＳＮＰは、ｒｓ１８０１１３３によって識別され得；配列番号１の１２９８位におけるＳＮＰは、ｒｓ１８０１１３１によって識別され得；配列番号２の２７５６位におけるＳＮＰは、ｒｓ１８０５０８７によって識別され得；配列番号２の６６位におけるＳＮＰは、ｒｓ１８０１３９４によって識別され得る。各ＳＮＰについて既知の「

ｒｓ」番号が存在する場合、当業者は、それぞれの染色体内の特異的ＳＮＰの位置を決定することができる。

【０１４７】

[00156]ＳＮＰは、３つ又は４つのアレルを有し得ると考えられるが、ほぼすべてのＳＮＰは２つのアレルだけを有する。本明細書で同定されるＳＮＰの分析は、各ＳＮＰと関連付けて列挙される２つのアレルに一般に依存する。例えば、本明細書に記載のＭＴＨＦＲ遺伝子座におけるＳＮＰは、配列番号１の６７７位において２つのアレル「Ｃ」又は「Ｔ」を有し、配列番号１の１２９８位において２つのアレル「Ａ」又は「Ｃ」を有することが各々示され、配列番号１は、ＭＴＨＦＲのゲノム核酸配列の一部分である。配列番号１の６７７位における少なくとも１つのアレル「Ｔ」及び／又は配列番号１の１２９８位における少なくとも１つのアレル「Ｃ」の存在は、うつ病を有する対象にフォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨されることを示す。本明細書に記載のＭＴＲ遺伝子座におけるＳＮＰは、２つのアレル「Ａ」又は「Ｇ」を有することが示される。配列番号２がメチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である配列番号２の２７５６位における少なくとも１つのアレル「Ｇ」の存在は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される対象を示す。本明細書に記載のＭＴＲＲ遺伝子座におけるＳＮＰは、２つのアレル「Ａ」又は「Ｇ」を有することが示される。配列番号３がメチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である配列番号３の６６位における少なくとも１つのアレル「Ｇ」の存在は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される対象を示す。

【０１４８】

[00157]当業者は、核酸分子が二本鎖分子であり得ること、及び一方の鎖上の特定の部位に対する言及が、相補鎖上の対応する部位もまた指すことを、容易に認識する。ＳＮＰ位置、ＳＮＰアレル又はヌクレオチド配列を規定する際に、核酸分子の一方の鎖上の特定の部位におけるアデニン「Ａ」、チミン「Ｔ」（ウリジン「Ｕ」）、シトシン「Ｃ」又はグアニン「Ｇ」に対する言及は、その核酸分子の相補鎖上の対応する部位におけるチミン「Ｔ」（ウリジン「Ｕ」）、アデニン「Ａ」、グアニン「Ｇ」又はシトシン「Ｃ」（それぞれ）もまた規定する。従って、特定のＳＮＰ位置、ＳＮＰアレル又はヌクレオチド配列を指すために、いずれかの鎖に対して言及がなされ得る。プローブ及びプライマーは、いずれかの鎖にハイブリダイズするように設計され得、本明細書に開示されるＳＮＰ遺伝子型決定法は、いずれかの鎖を一般に標的化し得る。

【０１４９】

[00158]従って、特許請求の範囲は、逆鎖の分析もまたカバーする意図である。逆鎖分析のために、ＭＴＨＦＲ遺伝子座におけるＳＮＰは、配列番号１の相補的配列の６７７位におけるアレル「Ａ」又は１２９８位におけるアレル「Ｇ」であり、配列番号１は、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である；一方で、ＭＴＲ遺伝子座におけるＳＮＰは、配列番号２の相補的配列の２７５６位におけるアレル「Ｃ」であり、配列番号２は、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である；及びＭＴＲＲ遺伝子座おけるＳＮＰは、配列番号３の相補的配列の６６位におけるアレル「Ｃ」であり、配列番号３は、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である。

【０１５０】

[00159]ＳＮＰの同定方法は、陽性型（アレルの包含）又は陰性型（アレルの排除）のいずれかの方法であり得る。陽性型の方法は、多型部位中に含まれるヌクレオチドの正体を決定するが、陰性型の方法は、多型部位中に存在しないヌクレオチドの正体を決定する。従って、野生型部位は、野生型である又は変異型でないのいずれかとして同定され得る。例えば、野生型アレルがチミンを含み、変異アレルがシトシンを含むバイアレリック多型部位において、部位は、チミン若しくはシトシンのいずれかであると陽性に決定され得る、又はチミンではない（従ってシトシンである）若しくはシトシンでない（従ってチミンである）ことが陰性に決定され得る。

【０１５１】
本明細書に開示されるＳＮＰを検出するための方法：
[00160]本明細書に記載の一態様によれば、対象がある多型についてホモ接合型であるか否か、ある多型についてヘテロ接合型であるか否か、又は多型を完全に欠いている（すなわちホモ接合型野生型である）か否かを決定するための方法が包含される。例示的な実施形態のみとして、配列番号１の６７７位におけるＣ＞Ｔバリアンスを検出するための方法、ＳＮＰ遺伝子座においてＣアレル及びＴアレルについてヘテロ接合型のアレル又はＣアレル若しくはＴアレルについてホモ接合型のアレルを決定するための方法が、提供される。本明細書に記載のＳＮＰのいずれかのアレルを検出する実質的に任意の方法、例えば、制限酵素消化、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長、アレル特異的増幅、配列決定、５’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高次構造多型分析が使用され得る。
【０１５２】
[00161]一実施形態では、本明細書に記載のヒトのＳＮＰの遺伝子型を同定するためのアレル識別方法が、使用され得る。かかる方法は、別個のオリゴヌクレオチドプローブ、例えば、メジャーアレルを有する配列に相補的な一方のプローブ及びマイナーアレルを有する配列に相補的なもう一方のプローブの使用を含み得る。このアレル識別方法は、対象のＭＴＨＦＲ、ＭＴＲ又はＭＴＲＲ遺伝子座の参照領域を増幅するための少なくとも１つ及び好ましくは一対の増幅プライマーの使用もまた含む。この参照領域は、ヒトＭＴＨＦＲ、ＭＴＲ又はＭＴＲＲ遺伝子座の一部分を少なくとも含む。
【０１５３】
[00162]全長遺伝子、及びタンパク質全体をコードする配列について、ＳＮＰ隣接配列は、ＳＮＰのいずれかの側において、例えば、最大で約１０Ｋｂ、９Ｋｂ、８Ｋｂ、７Ｋｂ、６Ｋｂ、５Ｋｂ、４Ｋｂ、３Ｋｂ、２Ｋｂ、１Ｋｂであり得る。さらに、かかる例では、単離された核酸分子は、エクソン配列（タンパク質コード及び／又は非コードエクソン配列を含む）を含むが、イントロン配列もまた含み得る。従って、任意のタンパク質コード配列は、連続していてもイントロンによって分離されていてもよい。重要な点は、この核酸が、遠く離れた重要でない隣接配列から単離されており、組換えタンパク質発現、ＳＮＰ位置をアッセイするためのプローブ及びプライマーの調製などの、本明細書に記載の特定の操作又は使用にこの核酸が供され得るように適切な長さであることである。
【０１５４】
[00163]このプローブは、約２０～約４０ヌクレオチド残基の長さを有する、好ましくは約２０～約３０ヌクレオチド残基の長さを有する、より好ましくは約２５ヌクレオチド残基の長さを有する、ＤＮＡオリゴヌクレオチドであることが好ましい。一実施形態では、このプローブは、例えば、その一端又は両端に付着した蛍光プローブを有することによって、Ｔａｑポリメラーゼなどの ＰＣＲ触媒酵素による伸長ができないようにされる。非標識オリゴヌクレオチドプローブが、本明細書に記載のキット及び方法において使用され得るが、これらのプローブは、検出可能に標識されていることが好ましい。例示的な標識には、放射性核種、光吸収性化学的部分（例えば、色素）、蛍光部分などが含まれる。この標識は、蛍光部分、例えば、６－カルボキシフルオレセイン（ＦＡＭ）、６－カルボキシ－４，７，２’，７’－テトラクロロフルオレセイン（ＴＥＴ）、ローダミン、ＪＯＥ（２，７－ジメトキシ－４，５－ジクロロ－６－カルボキシフルオレセイン）、ＨＥＸ（ヘキサクロロ－６－カルボキシフルオレセイン）又はＶＩＣであることが好ましい。
【０１５５】
[00164]いくつかの実施形態では、このプローブは、蛍光標識と、６－カルボキシ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルローダミン（ＴＡＭＲＡ）又は４－（４’－ジメチルアミノフェニルアゾ）安息香酸（ＤＡＢＣＹＬ）などの蛍光クエンチング部分との両方を含み得る。蛍光標識と蛍光クエンチング部分とが同じオリゴヌクレオチドに付着され、約４０ヌクレオチド残基以下で、好ましくは約３０ヌクレオチド残基以下で分離されている場

合、蛍光標識の蛍光強度は弱められる。蛍光標識及び蛍光クエンチング部分の一方又は両方がこのオリゴヌクレオチドから分離されると、蛍光標識の強度はもはや弱められない。本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおける使用のためのプローブは、プローブの一端若しくはその近傍（すなわち、その約１０ヌクレオチド残基以内）に付着した蛍光標識と、他端若しくはその近傍に付着した蛍光クエンチング部分とを有し得ることが好ましい。ＰＣＲ触媒酵素によるプローブの分解は、プローブから蛍光標識及び蛍光クエンチング部分のうちの少なくとも一方を放出し、それによって蛍光クエンチングを中断させ、蛍光標識の検出可能な強度を増加させる。従って、プローブの切断（これは、上で議論したように、プローブと標的部分との完全な相補性と相関する）は、アッセイ混合物の蛍光における増加として検出され得る。

【０１５６】

[00165]検出可能に異なる標識が使用される場合、１つより多い標識されたプローブが使用され得る。例えば、アッセイ混合物は、ＭＴＨＦＲ、ＭＴＲ又はＭＴＲＲ遺伝子の多型の標的部分に完全に相補的であり、第１の標識が付着される第１のプローブと、野生型又はメジャーアレルの標的部分に完全に相補的な第２のプローブと、を含み得る。いくつかの実施形態では、例えば、このアッセイ混合物は、ＭＴＨＦＲ遺伝子の多型の標的部分に完全に相補的であり、第１の標識が付着される第１のプローブと、ＭＴＲ又はＭＴＲＲなどの別の遺伝子の標的部分に完全に相補的な第２のプローブと、を含み得る。２つのプローブが使用される場合、これらのプローブは、例えば、検出可能に異なるサイズ、光吸収、励起又は発光スペクトル、放射放出特性などを有して、互いから検出可能に異なる。例えば、第１のプローブは、多型の標的部分に完全に相補的であり得、その反対側の端又はその近傍に付着したＦＡＭ及びＴＡＭＲＡを有し得る。この第１のプローブは、野生型アレルの標的部分に完全に相補的であり、その反対側の端又はその近傍に付着したＴＥＴ及びＴＡＭＲＡを有する第２のプローブと共に、本明細書に記載の方法、アッセイ、システム及びキットにおいて使用され得る。ＦＡＭの蛍光増強（すなわち、Ｔａｑポリメラーゼによる第１のプローブの分解の際の蛍光クエンチングの停止によってもたらされる）が、１つの波長（例えば５１８ナノメートル）において検出され得、ＴＥＴの蛍光増強（すなわち、Ｔａｑポリメラーゼによる第２のプローブの分解の際の蛍光クエンチングの停止によってもたらされる）が、異なる波長（例えば５８２ナノメートル）において検出され得る。

【０１５７】

[00166]遺伝子中の変異又は多型を検出する任意のアプローチが、本明細書に記載のＳＮＰバイオマーカーの存在又は不存在を検出するために使用され得、かかるアプローチには、一本鎖高次構造多型分析（ＳＳＣＰ）分析（Ｏｒｉｔａら（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：２７６６～２７７０）、ヘテロ二重鎖分析（Ｐｒｉｏｒら（１９９５）Ｈｕｍ．Ｍｕｔａｔ．５：２６３～２６８）、オリゴヌクレオチドライゲーション（Ｎｉｃｋｅｒｓｏｎら（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：８９２３～８９２７）及びハイブリダイゼーションアッセイ（Ｃｏｎｎｅｒら（１９８３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８０：２７８～２８２）が含まれる（これらに限定されない）。伝統的なＴａｑポリメラーゼＰＣＲベースの戦略、例えば、ＰＣＲ－ＲＦＬＰ、アレル特異的増幅（ＡＳＡ）（Ｒｕａｎｏ及びＫｉｄｄ（１９８９）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１７：８３９２）、単一分子希釈（ＳＭＤ）（Ｒｕａｎｏら（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：６２９６～６３００）並びに共役した増幅配列決定（ｃｏｕｐｌｅｄ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）（ＣＡＳ）（Ｒｕａｎｏ及びＫｉｄｄ（１９９１）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９：６８７７～６８８２）は、ハプロタイプを決定するための、容易に実行される高感度の方法である（Ｍｉｃｈａｌａｔｏｓ－Ｂｅｌｏｉｎら（１９９６）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：４８４１～４８４３；Ｂａｒｎｅｓ（１９９４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９１：５６９５～５６９９；Ｒｕａｎｏ及びＫｉｄｄ（１９９１）Ｎ

ｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９：６８７７～６８８２）。
【０１５８】
制限断片長多型分析：
[00167]いくつかの実施形態では、制限酵素は、「制限断片長多型」（ＲＦＬＰ）分析を使用してバリアンス又は多型部位を同定するために利用され得る（Ｌｅｎｔｅｓら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１６：２３５９（１９８８）；及びＣ．Ｋ．ＭｃＱｕｉｔｔｙら、Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．９３：２２５（１９９４））。ＲＦＬＰでは、少なくとも１つの標的ポリヌクレオチドが少なくとも１つの制限酵素で消化され、得られた制限断片がゲル中での移動度に基づいて分離される。典型的には、より小さい断片は、より大きい断片よりも速く移動する。結果として、特定の制限酵素認識部位を含む標的ポリヌクレオチドは２つ以上のより小さい断片へと消化され、これらは、制限酵素部位を欠くより大きい断片よりも速く移動する。標的ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列の知見、多型部位の性質及び制限酵素認識配列の知見は、かかるアッセイの設計をガイドする。別の実施形態では、多型部位におけるヌクレオチドを同定するための特定のヌクレオチド配列の制限部位分析は、制限酵素部位の存在又は不存在によって決定される。多数の制限酵素が当該分野で公知であり、合わせると、これらの制限酵素は、多数の多型のうちの少なくとも１つのアレルを認識することが可能である。しかし、かかる一塩基多型（ＳＮＰ）は、制限エンドヌクレアーゼ部位における変化を生じることはほとんどない。従って、ＳＮＰは、制限断片長分析によって検出可能であることはほとんどない。
【０１５９】
ライゲーションベースのアッセイ（例えばオリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ）：
[00168]多数のアプローチが、ＤＮＡ鋳型にハイブリダイズした２つの隣接オリゴヌクレオチドを連結できる酵素であるＤＮＡリガーゼを使用する。オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ（ＯＬＡ）では、変異部位の周囲の配列が最初に増幅され、一方の鎖は３つのライゲーションプローブのための鋳型として機能し、これらのうちの２つはＡＳＯ（アレル特異的オリゴヌクレオチド）であり、３つ目は共通プローブである。多数のアプローチが、ライゲーションした産物、例えば、ハプテン標識の蛍光で示差的に標識されたＡＳＯ、及び比色酵素結合免疫吸着アッセイの蛍光発生によって検出されるライゲーションした産物の検出のために使用され得る（Ｔｏｂｅら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ、１９９６；２４；３７２８～３２）。電気泳動ベースのシステムについて、移動度改変タグ又は蛍光検出とカップリングされたプローブ長におけるバリエーションの使用は、単一管におけるいくつかの一ヌクレオチド置換の多重遺伝子型決定を可能にする（Ｂａｒｏｎら、１９９７；Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃｈｅｍ．、４３；１９８４～６）。アレイ上で使用する場合、ＡＳＯは、チップ上の特定の位置又はアドレスにおいてスポットされ得、次いで、ＰＣＲ増幅されたＤＮＡが、測定されるアレイ上の特定のアドレスにおいて標識されたオリゴヌクレオチドに付加され得、ライゲーションされ得る（Ｚｈｏｎｇら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ２００３；１００；１１５５９～６４）。
【０１６０】
一塩基伸長：
[00169]一塩基伸長又はミニ配列決定（ｍｉｎｉｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）は、オリゴヌクレオチドプライマーを一本鎖のＰＣＲ産物にアニーリングさせること、及び熱ＤＮＡポリメラーゼによる単一ジデオキシヌクレオチドの付加を含む。このオリゴヌクレオチドは、変異部位に１塩基足りないように設計される。取り込まれたジデオキシヌクレオチドは、その変異部位における塩基と相補的である。アプローチは、４種の異なるジデオキシヌクレオチドの各々について、異なる蛍光タグ又はハプテンを使用し得る（Ｐａｓｔｉｎｅｎら、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ １９９６、４２；１３９１～７）。ジデオキシヌクレオチドは、分子量が異なっており、これは、質量分析を利用した一塩基伸長方法のための基礎であり、例えば、マトリックス支援レーザー脱離／イオン化飛行時間質量分析（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）などの、伸長されたオリゴヌクレオチドプライマーの質量に基づく遺伝子型決

定が使用され得（Ｌｉら、Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｏｓｉｓ、１９９９、２０；１２５８～６５）、この遺伝子型決定は定量的であり、このアプローチを遺伝子量研究（例えば、プールされたＤＮＡサンプル上のアレル頻度の推定のための）などの他の適用に適したものにする、相対的アレル存在量を計算するために使用され得る。

【０１６１】

[00170]ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦによるミニ配列決定又はミクロ配列決定（Ｍｉｃｒｏｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）は、当業者に公知の手段によって実施され得る。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ技術のバリエーションでは、いくつかの実施形態が、ＳｅｑｕｅｎｏｍのＭａｓｓ Ａｒｒａｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（ｗｗｗ．ｓｅｑｕｅｎｏｍ．ｃｏｍ）（Ｓａｕｓｅｒら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ、２０００、２８；Ｅ１３及びＳａｕｓｅｒら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ ２０００、２８：Ｅ１００）を使用し得、ＧＯＯＤアッセイもまた使用し得る（Ｓａｕｅｒ Ｓら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ、２０００；２８、Ｅ１３及びＳａｕｅｒら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ、２０００；２８：Ｅ１００）。

【０１６２】

[00171]いくつかの実施形態では、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦのバリエーションは、本明細書に記載のＳＮＰと関連する遺伝子におけるバリアンスの分析のために実施され得る。例えば、ＭＡＬＤＩ及びエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）（Ｓａｕｅｒ Ｓ．Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ａｃｔａ、２００６；３６３；９３～１０５）もまた、本明細書に記載の種々の態様において使用され得る。

【０１６３】

ハイブリダイゼーションベースの遺伝子型決定（例えばアレル特異的増幅（ＡＳＡ））：

[00172]アレル特異的増幅は、増幅不応性変異システム（ＡＲＭＳ）としても公知であり、アレル特異的オリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）ＰＣＲプライマーを使用する、遺伝子型決定のための十分確立された公知のＰＣＲベースの方法である（Ｎｅｗｔｏｎら、Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ、１９９１；２８；２４８～５１）。典型的には、ＰＣＲに使用される２つのオリゴヌクレオチドプライマーのうちの一方が変異部位に結合し、変異のヌクレオチドが存在する場合のみに増幅が生じ、ミスマッチが増幅に対して抵抗性である。得られたＰＣＲ産物は、当業者に公知の任意の手段によって分析され得る。変異誘発的に分離された（ｍｕｔａｇｅｎｉｃａｌｌｙ ｓｅｐａｒａｔｅｄ）ＰＣＲ（ＭＳ－ＰＣＲ）と称されるこのアプローチのバリエーションでは、一方は正常遺伝子に、他方は変異に特異的な、異なる長さの２つのＡＲＭＳプライマーが使用されて、正常アレル及び変異アレルについて異なる長さのＰＣＲ産物を生じる（Ｒｕｓｔら、Ｎｕｃｌ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ、１９９３；２１；３６２３～９）。例えば、引き続くゲル電気泳動は、正常、変異又は両方の（ヘテロ接合体）遺伝子を有する、２つのアレル産物のうちの少なくとも１つを示す。これのさらなるバリエーションは、光切断可能なリンカーを介してＡＲＭＳプライマーに共有結合した低分子量タグを使用するマスコードシステム（Ｍａｓｓｃｏｄｅ Ｓｙｓｔｅｍ）（商標）（ｗｗｗ．ｂｉｏｓｅｒｖｅ．ｃｏｍ）の基礎を形成し、各ＡＲＭＳプライマーは、異なる重さのタグで標識される（Ｋｏｋｏｒｉｓら、２０００、５；３２９～４０）。多数のタグのカタログが、単一のＰＣＲ反応における２４の異なる標的の同時増幅／遺伝子型決定（多重化）を可能にする。任意の１つの変異について、遺伝子型決定は、質量分析による２つの関連する質量タグの相対的存在量の比較に基づく。

【０１６４】

[00173]正常アレル又は変異アレルは、アレル特異的オリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）ハイブリダイゼーションプローブの結合を測定することによって遺伝子型決定され得る。かかる実施形態では、一方は正常アレルに、他方は変異アレルに相補的である２つのＡＳＯプローブが、変異部位にかかるＰＣＲ増幅されたＤＮＡにハイブリダイズされる。いくつかの実施形態では、増幅された産物は、固体表面に固定化され得、「ドットブロット」アッセイとしても公知のように、放射性標識されたオリゴヌクレオチドにハイブリダイゼーションされ得る。代替的実施形態では、定量可能な標識（例えば、ビオチン又は蛍光標識

）を含むＰＣＲ産物の、固相アレル特異的オリゴヌクレオチドに対する結合が、測定され得る。或いは、逆ハイブリダイゼーションアッセイ又は「逆ドットブロット」について、定量可能な標識（例えば、ビオチン又は蛍光標識であるがこれらに限定されない）を含むＰＣＲ産物の、固相アレル特異的オリゴヌクレオチドに対する結合が、測定され得る。いくつかの実施形態では、ＡＳＯのアレイを形成するために固体支持体表面に固定化された数百のＡＳＯを含むマイクロアレイの使用はまた、複数の単一多型の大規模遺伝子型決定、例えば、当業者によって容易に実施され得るＡｆｆｙｍｅｔｒｉｘジーンチップ（ＧＥＮＥＣＨＩＰ）（登録商標）マッピング１０Ｋアレイのために同時に使用され得る。

【０１６５】

ホモジニアスアッセイ：

[00174]「閉鎖管」アレイとも呼ばれるホモジニアスアッセイ、ゲノムＤＮＡ並びに増幅及び遺伝子型決定に必要なすべての試薬が、同時に添加される。遺伝子型決定は、いずれの増幅後処理もなしに達成され得る。いくつかの実施形態では、１つのかかるホモジニアスアッセイは、タックマン（ＴＡＱＭＡＮ）（登録商標）アッセイとしても公知の５’蛍光発生ヌクレアーゼアッセイであり（Ｌｉｖａｋら、Ｇｅｎｅｔ　Ａｎａｌ、１９９９；１４：１４３～９）、代替的実施形態では、ＦＲＥＴプローブの融解曲線分析が使用される。かかる方法は、「リアルタイム」サーモサイクラーを用いて実施され、正常アレル及び変異アレルに相補的な２つの二重標識されたＡＳＯハイブリダイゼーションプローブを利用し、これら２つのプローブは、異なるレポーター標識を有するが、共通のクエンチャー色素を有する。かかる実施形態では、増幅の間の標的遺伝子のＰＣＲ産物に対する結合に際してプローブの蛍光特徴における変化は、ＰＣＲ増幅の「リアルタイム」モニタリングを可能にし、正常遺伝子及び変異遺伝子のＰＣＲ産物に対する蛍光発生的プローブの親和性における差異は、遺伝子型の差別化を可能にする。このアプローチは、変異アレル及び正常アレルに相補的な２つの二重標識されたＡＳＯハイブリダイゼーションプローブを使用する。これら２つのプローブは、異なる蛍光レポーター色素を有するが、共通のクエンチャー色素を有する。インタクトな場合、これらのプローブは、レポーター色素とクエンチャー色素との近接に起因して蛍光を発しない。ＰＣＲのアニーリング期の間、２つのプローブは、プライマー部位の下流の標的配列へのハイブリダイゼーションについて競合し、プライマーが伸長するとサーモフィリス・アクアティカス（Ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｉｓ　ａｑｕａｔｉｃｕｓ）（Ｔａｑ）ポリメラーゼの５’ヌクレアーゼ活性によって引き続いて切断され、クエンチャーからのレポーター色素の分離を生じる。遺伝子型決定は、ＰＣＲ増幅後の２つのレポーター色素の蛍光強度の測定によって決定される。従って、インタクトな場合、これらのプローブは、クエンチャー色素の近接に起因して蛍光を発せず、一方でＰＣＲのアニーリング期の間、これらのプローブは、標的配列のハイブリダイゼーションについて競合し、クエンチャーからの、一方のプローブの分離が検出され得る。

【０１６６】

ＦＲＥＴハイブリダイゼーションの融解曲線：

[00175]ＦＲＥＴハイブリダイゼーションの融解曲線分析は、本明細書に記載のＳＮＰバイオマーカーの存在又は不存在を検出するために使用され得る別のアプローチである。簡潔に述べると、この反応は、密に近接した場合に蛍光複合体を形成する２つのオリゴヌクレオチドプローブを含み、「変異体センサー」プローブとしばしば称される一方のプローブは、変異部位を横断して特異的にハイブリダイズするように設計され、他方のプローブ（「アンカープローブ」としばしば呼ばれる）は、隣接部位にハイブリダイズする。蛍光は、「アクセプター」フルオロフォアを励起させて独自の蛍光発生複合体（これは、増幅されたＤＮＡ上の隣接部位にプローブが結合する場合にのみ形成される。）を生成する「ドナー」によって発光される。「センサー」プローブは、正常アレル又は変異アレルのいずれかに相補的である。ＰＣＲが完了すると、プローブの融解温度を通過するサンプルの加熱は、変異アレル及び正常アレルについて異なる蛍光温度曲線を生じる。

【０１６７】

[00176]ＦＲＥＴハイブリダイゼーション法のバリエーションは、蛍光標識されたプローブの必要性を完全に除去するエルシーグリーン（ＬＣＧＲＥＥＮ）（商標）法である。エルシーグリーン（商標）は、未標識プローブの解離を検出するために使用される高感度の高度に蛍光発生的な二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）結合色素である（Ｌｉｅｗら、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ、２００４；５０；１１５６～６４及びＺｈｏｕら、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ、２００５；５１；１７６１ ２）。この方法は、変異アレル又は正常アレルのいずれかに完全に相補的な未標識アレル特異的オリゴヌクレオチドプローブを使用し、ＡＳＯ／鋳型二本鎖ＤＮＡ複合体のミスマッチは、より低い融解温度を生じ、温度の増加と共に、ｄｓＤＮＡ結合色素からの蛍光シグナルにおけるより早い低減を生じる。

【０１６８】

[00177]ＯＬＡは、ＦＲＥＴプローブの使用によっても実施され得る（Ｃｈｅｎら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ、１９９８；８：５４９～５６）。かかる実施形態において、ＰＣＲ／ライゲーションミックスは、ＰＣＲプライマー、５’エキソヌクレアーゼ活性を有さない熱安定性ＤＮＡポリメラーゼ（ライゲーション期の間のライゲーションプローブの切断を防止するため）、熱安定性ＤＮＡリガーゼ、並びにライゲーション反応のためのオリゴヌクレオチドを含む。ＡＳＯのライゲーションはそれぞれ、異なるアクセプターフルオロフォアを有し、ＡＳＯに隣接して結合する第３のライゲーションオリゴヌクレオチドは、ドナーフルオロフォアを有する。３つのライゲーションオリゴヌクレオチドは、ＰＣＲ増幅における干渉を防止するために、ＰＣＲプライマーについてのアニーリング温度よりも低い融解温度を有するように設計される。ＰＣＲ後、温度を低下させて、ライゲーションを進行させる。ライゲーションは、ドナー色素とアクセプター色素との間でＦＲＥＴを生じ、アレルは、２つの色素の蛍光発光を比較することによって識別され得る。

【０１６９】

分子ビーコンアッセイ：

[00178]さらに、多型を検出するためのホモジニアスＰＣＲベースの技術及びハイブリダイゼーションベースの技術のバリエーションもまた、本明細書に記載のＳＮＰバイオマーカーの存在又は不存在を検出するために使用され得る。例えば、分子ビーコン（Ｔｙａｇｉら、Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈ １９９８；１６；４９～５３）及びスコーピオン（ＳＣＯＲＰＩＯＮ）（登録商標）プローブ（Ｔｈｅｌｗｅｌｌら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ ２０００；２８；３７５２～６１）の使用。分子ビーコンは、その５’末端及び３’末端に蛍光レポーター及び色素を有するオリゴヌクレオチドから構成され、このオリゴヌクレオチドの中央部分は、標的配列を横断してハイブリダイズするが、５’隣接領域及び３’隣接領域は、互いに相補的である。標的配列にハイブリダイズしない場合、５’隣接領域と３’隣接領域とがハイブリダイズしてステムーループ構造を形成し、レポーター色素とクエンチャー色素との近接に起因して蛍光はほとんど存在しない。しかし、標的配列へのハイブリダイゼーションに際し、これらの色素は分離され、蛍光における大きな増加が存在する。ミスマッチしたプローブ－標的ハイブリッドは、正確に一致した相補的ハイブリッドよりも実質的に低い温度で解離する。「分子ビーコン」アプローチの多数のバリエーションが存在する。いくつかの実施形態では、かかるバリエーションは、類似ではあるがプローブの一部としてＰＣＲプライマー配列を組み込むスコーピオン（登録商標）プローブの使用を含む（Ｔｈｅｌｗｅｌｌら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ ２０００；２８；３７５２ ６１）。別のバリエーションでは、「二重鎖」形式がより良い蛍光シグナルを与える（Ｓｏｌｉｎａｓら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ、２００１、２９；Ｅ９６）。

【０１７０】

[00179]別の実施形態では、多型は、ＤＮＡ抽出の必要もリアルタイムＰＣＲの必要もない、全血サンプルに対するホモジニアス分析又はリアルタイム分析を使用する遺伝子型決定によって検出され得る。かかる方法は、対象の特定の多型についての非常に迅速なスクリーニングを可能にするＦＲＥＴ及びタックマン（登録商標）（Ｃａｓｔｌｅｙら、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ、２００５；５１；２０２５～３０）と適合性である。

【０１７１】
蛍光偏光（ＦＰ）：
[00180]ＦＰでは、発光された光が特定の平面において偏光したままである程度が、溶液中で分子が回転し転がる（ｔｕｍｂｌｅ）速度に比例する。一定の圧力、温度及び粘度下で、ＦＰは、蛍光種の分子量と直接関連する。従って、小さい蛍光分子がより大きい分子中に取り込まれると、ＦＰにおける増加が存在する。ＦＰは、対象の多型の遺伝子型決定のために使用され得る（Ｃｈｅｎら、Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ、１９９９；９：４９２～８及びＬａｔｉｆら、Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ、２００１；１１；４３６～４０）。ＦＰは、５’ヌクレアーゼアッセイ（上記のとおり）において利用され得、そのオリゴヌクレオチドプローブは、例えばＦＰによる分析を受け入れるより低い分子量の種へと消化されるが、クエンチャーを必要としないことの追加された利点がある。例えば、Ｐｅｒｋｉｎ－ＥｌｍｅｒｓアシクロプライムＡｃｙｃｌｏＰｒｉｍｅ）（商標）－ＦＰ　ＳＮＰ検出キットは、ＦＰミニ配列決定法として使用され得る。ＰＣＲ増幅後、取り込まれていないプライマー及びヌクレオチドは酵素的に分解され、これらの酵素は熱不活化され、ＤＮＡポリメラーゼ及び蛍光標識されたジデオキシヌクレオチドを使用するミニ配列決定反応が実施される。ＦＰは次いで、典型的には９６ウェル～３８６ウェルプレートの形式で、ＦＰプレートリーダー上で測定される。
【０１７２】
ピロシーケンシング：
[00181]いくつかの実施形態では、プライマー伸長反応及び分析は、本質的には合成による配列決定であるピロシーケンシング（ＰＹＲＯＳＥＱＵＥＮＣＩＮＧ）（商標）（Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用して実施される。疾患の原因となる変異アレルと正常アレルとの間で異なる核酸又は異なるＳＮＰアレルに直接隣接して設計された配列決定プライマーが、個体由来の一本鎖のＰＣＲ増幅されたＤＮＡ鋳型に最初にハイブリダイズされ、酵素のＤＮＡポリメラーゼ、ＡＴＰスルフリラーゼ、ルシフェラーゼ及びアピラーゼ並びに基質のアデノシン５’ホスホ硫酸（ＡＰＳ）及びルシフェリンと共にインキュベートされる。次いで、例えば、変異又は多型中に存在するヌクレオチドに対応する４種のデオキシヌクレオチド三リン酸（ｄＮＴＰ）のうちの１つが、反応に添加される。ＤＮＡポリメラーゼは、標準的なＤＮＡ鎖中へのｄＮＴＰの取り込みを触媒する。各取り込み事象には、取り込まれたヌクレオチドの量に対して等モルの量でのピロリン酸（ＰＰｉ）の放出が付随する。結果として、ＡＴＰスルフリラーゼは、アデノシン５’ホスホ硫酸の存在下で、ＰＰｉをＡＴＰに変換する。このＡＴＰは、ＡＴＰの量と比例する量で可視光を生成するオキシルシフェリンへの、ルシフェリンのルシフェラーゼ媒介性の変換を駆動する。ルシフェラーゼに触媒される反応において生成された光は、電荷結合素子（ＣＣＤ）カメラによって検出され、ピログラム（ＰＹＲＯＧＲＡＭ）（商標）においてピークとして観察される。各光シグナルは、取り込まれたヌクレオチドの数に比例し、例えば変異又は多型の存在又は不存在の明確な決定を可能にする。その後、アピラーゼ、ヌクレオチド分解酵素が、取り込まれていないｄＮＴＰ及び過剰なＡＴＰを連続して分解する。分解が完了したところで、例えば選択されたＳＮＰ中に存在するｄＮＴＰに対応する別のｄＮＴＰが添加される。ｄＮＴＰの添加は、１つずつ実施される。デオキシアデノシンアルファ－チオ三リン酸（ｄＡＴＰＳ）は、ＤＮＡポリメラーゼによって効率的に使用されるが、ルシフェラーゼによって認識されないので、天然のデオキシアデノシン三リン酸（ｄＡＴＰ）の代用品として使用される。ピロシーケンシングのための反応条件についての詳細な情報については、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第６，２１０，８９１号を参照のこと。
【０１７３】
インベーダー（ＩＮＶＡＤＥＲ）（登録商標）アッセイ：
[00182]或いは、インベーダー（登録商標）アッセイ（Ｔｈｉｒｄ　Ｗａｖｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ（Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ））が使用され得る。このアッセイは、標的依存的切断構造を切断するために使用される種々の酵素の構造特異的ヌクレアー

ゼ活性に一般に基づき、それにより、サンプル中の特定の核酸配列又はその特定のバリエーションの存在を示す（例えば、米国特許第６，４５８，５３５号を参照のこと）。例えば、インベーダー（登録商標）オペレーティングシステム（ＯＳ）は、ＤＮＡ及びＲＮＡを検出及び定量化するための方法を提供する。このインベーダー（登録商標）ＯＳは、「完全一致」酵素－基質反応に基づく。インベーダー（登録商標）ＯＳは、独占所有権のあるクリーバーゼ（ＣＬＥＡＶＡＳＥ）（登録商標）酵素（Ｔｈｉｒｄ　Ｗａｖｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ（Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ））を使用し、この酵素は、インベーダー（登録商標）プロセスの間に形成される特異的構造のみを認識して切断し、この構造は、検出のために選択される異なるアレルの間、すなわち、疾患原因アレルと正常アレルとの間で、並びに異なる選択されたＳＮＰ間で異なる。ＰＣＲベースの方法とは異なり、このインベーダー（登録商標）ＯＳは、標的の指数関数的増幅ではなく、インベーダー（登録商標）プロセスによって生成されるシグナルの直線的増幅に依存する。

【０１７４】

[00183]このインベーダー（登録商標）プロセスでは、２つの短いＤＮＡプローブが標的にハイブリダイズして、クリーバーゼ（登録商標）酵素によって認識される構造を形成する。この酵素は次いで、プローブの一方を切断して、短いＤＮＡ「フラップ」を放出する。各放出されたフラップは、蛍光標識されたプローブに結合し、別の切断構造を形成する。クリーバーゼ（登録商標）酵素が標識されたプローブを切断した場合、このプローブは、検出可能な蛍光シグナルを発光する。

【０１７５】

[00184]変異又は多型はまた、アレル特異的ハイブリダイゼーションを使用し、その後異なるハイブリダイゼーション産物のＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ－ＭＳ検出を使用しても、検出され得る。好ましい実施形態では、異なるアレルを示す増強又は増幅された核酸の検出は、以下の実施例に記載されるマトリックス支援レーザー脱離イオン化／飛行時間（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）質量分析（ＭＳ）分析を使用して実施される。この方法は、異なる質量に基づいてアレルを差別化し、種々の上記プライマー伸長法又はインベーダー（登録商標）プロセスからの産物を分析するために適用され得る。

【０１７６】

ゲル移動ベースの方法（例えば一本鎖高次構造多型分析）：

[00185]他の実施形態では、電気泳動移動度における変更が、特定のアレルバリアントを同定するために使用される。例えば、一本鎖高次構造多型分析（ＳＳＣＰ）が、変異核酸と野生型核酸との間の電気泳動移動度における差異を検出するために使用され得る（Ｏｒｉｔａら（１９８９）Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｏｌ　ＵＳＡ　８６：２７６６；Ｃｏｔｔｏｎ（１９９３）Ｍｕｔａｔ．Ｒｅｓ．２８５：１２５～１４４及びＨａｙａｓｈｉ（１９９２）Ｇｅｎｅｔ　Ａｎａｌ　Ｔｅｃｈ　Ａｐｐｌ　９：７３～７９）。サンプル核酸及び対照核酸の一本鎖ＤＮＡ断片は、変性され、再生される。一本鎖核酸の二次構造は、その配列に従って変動し、電気泳動移動度における生じた変更は、単一塩基変化の検出さえも可能にする。従って、得られた産物の移動度における変更は、塩基変化を示す。適切な対照、及び野生型アレルの「正常な」移動パターンの知見は、多型バリアントを同定するために使用され得る。ＤＮＡ断片は、標識され得る、又は標識されたプローブを用いて検出され得る。このアッセイの感度は、二次構造が配列における変化に対してより感受性であるＲＮＡ（ＤＮＡではなく）を使用することによって増強され得る。別の好ましい実施形態では、この主題の方法は、電気泳動移動度における変化に基づいて二本鎖ヘテロ二重鎖分子を分離するためにヘテロ二重鎖分析を利用する（Ｋｅｅｎら（１９９１）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｇｅｎｅｔ．７：５）。

【０１７７】

[00186]なお別の実施形態では、アレルバリアントの正体は、変性剤の勾配を含むポリアクリルアミドゲルにおける、多型領域を含む核酸の移動を分析することによって取得され、これは、変性勾配ゲル電気泳動（ＤＧＧＥ）を使用してアッセイされる（Ｍｙｅｒｓら（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ　３１３：４９５）。分析の方法としてＤＧＧＥを使用する

場合、ＤＮＡは、例えば、およそ４０ｂｐの高融解ＧＣリッチＤＮＡのＣＧクランプをＰＣＲによって付加することによって、ＤＮＡが完全には変性しないことを保証するために改変される。さらなる実施形態では、温度勾配が、対照ＤＮＡ及びサンプルＤＮＡの移動度における差異を同定するために、変性剤勾配の代わりに使用される（Ｒｏｓｅｎｂａｕｍ及びＲｅｉｓｓｎｅｒ（１９８７）Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｃｈｅｍ ２６５：１２７５）。

【０１７８】

他のアッセイ：

[00187]遺伝子スクリーニングのための他の方法が、例えば、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ及び／又はＲＮＡサンプルにおける変異を検出するために、本明細書に記載のＳＮＰバイオマーカーのいずれかの存在又は不存在を検出するために使用され得る。一般に使用される方法又は新たに開発された方法又は未知の方法が、本明細書に記載のＳＮＰバイオマーカーのいずれかの存在又は不存在の検出における使用のために包含される。新たに発見された方法の例には、例えば以下が含まれる（これらに限定されない）；ＳＮＰマッピング（Ｄａｖｉｓら、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ、２００６；３５１；７５～９２）；ナノゲンナノクリップ（Ｎａｎｏｇｅｎ Ｎａｎｏ Ｃｈｉｐ）（ｋｅｅｎ－Ｋｉｍら、２００６；Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ、６；２８７～２９４）；核酸の検出のための環状化可能な（ｃｉｒｃｕｌａｒａｂｌｅ）オリゴヌクレオチドプローブ（ｃ－プローブ）と組み合わせたローリングサークル増幅（ＲＣＡ）（Ｚｈａｎｇら、２００６：３６３；６１～７０）、単一反応容器において複数のＳＮＰを検出するためのｌｕｍｉｎｅｘ ＸＭＡＰシステム（Ｄｕｎｂａｒ ＳＡ、Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ、２００６；３６３；７１～８２；Ｄｕｎｂａｒら、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｍｅｄ、２００５；１１４：１４７～１４７１）及び酵素的変異検出法（Ｙｅｕｎｇら、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、２００５；３８；７４９～７５８）。

【０１７９】

[00188]一実施形態では、点変異をスクリーニングする１つの方法は、ＲＮＡ／ＤＮＡ又はＲＮＡ／ＲＮＡヘテロ二重鎖における塩基対ミスマッチのＲＮａｓｅ切断に基づく。本明細書において、用語「ミスマッチ」は、二本鎖ＲＮＡ／ＲＮＡ、ＲＮＡ／ＤＮＡ又はＤＮＡ／ＤＮＡ分子中の、１つ又は複数の対合していないヌクレオチド又は誤って対合したヌクレオチドの領域として定義される。従って、この定義は、挿入／欠失変異、並びに単一又は複数の塩基点変異に起因するミスマッチを含む。

【０１８０】

[00189]かかる実施形態では、切断剤（例えば、ヌクレアーゼ、ヒドロキシルアミン又は四酸化オスミウム、及びピペリジンを用いる）からの保護が、ＲＮＡ／ＲＮＡ ＤＮＡ／ＤＮＡ又はＲＮＡ／ＤＮＡヘテロ二重鎖中のミスマッチした塩基を検出するために使用され得る（例えば、Ｍｙｅｒｓら（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：１２４２を参照のこと）。一般に、「ミスマッチ切断」の技術は、任意選択で標識される、対象の遺伝子のアレルバリアントのヌクレオチド配列を含むＲＮＡ又はＤＮＡなどの対照核酸を、組織サンプルから取得されるＲＮＡ又はＤＮＡなどのサンプル核酸とハイブリダイズさせることによって形成されるヘテロ二重鎖を提供することによって開始する。この二本鎖二重鎖は、対照鎖とサンプル鎖との間の塩基対ミスマッチに基づいて形成された二重鎖などの二重鎖の一本鎖領域を切断する薬剤で処理される。例えば、ＲＮＡ／ＤＮＡ二重鎖は、ＲＮａｓｅで処理され得、ＤＮＡ／ＤＮＡハイブリッドは、ミスマッチした領域を酵素的に消化するために、Ｓ１ヌクレアーゼで処理され得る。他の実施形態では、ＤＮＡ／ＤＮＡ二重鎖又はＲＮＡ／ＤＮＡ二重鎖のいずれかは、ミスマッチした領域を消化するために、ヒドロキシルアミン又は四酸化オスミウムで、及びピペリジンで処理され得る。ミスマッチした領域の消化後、得られた材料は次いで、対照核酸とサンプル核酸とが同一のヌクレオチド配列を有するか否か、又はこれらの核酸で異なっているヌクレオチドを決定するために、変性ポリアクリルアミドゲル上でサイズによって分離される。例えば、米国特許第６，４５５，２４９号、Ｃｏｔｔｏｎら（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：４３９７；Ｓａｌｅｅｂａら（１９９２）Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙ

．２１７：２８６～２９５を参照のこと。別の実施形態では、この対照核酸又はサンプル核酸は検出のために標識される。

【０１８１】

[00190]米国特許第４，９４６，７７３号は、一本鎖ＤＮＡ又はＲＮＡ試験サンプルをＲＮＡプローブにアニーリングさせることと、ＲＮａｓｅＡによる核酸二重鎖の引き続く処理とを含む、ＲＮａｓｅＡミスマッチ切断アッセイを記載している。ミスマッチの検出のために、サイズに従って電気泳動分離されたＲＮａｓｅＡ処理の一本鎖産物は、同様に処理された対照二重鎖と比較される。対照二重鎖では観察されないより小さい断片（切断産物）を含むサンプルは、陽性としてスコアされる。ミスマッチ検出のためのＲＮａｓｅＩの使用は、Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｂｉｏｔｅｃｈからの文献にも記載されている。Ｐｒｏｍｅｇａは、４つの既知のミスマッチのうちの３つを切断することが報告されているＲＮａｓｅＩを含むキットを市販している。

【０１８２】

[00191]一実施形態では、ロングレンジ（ｌｏｎｇ－ｒａｎｇｅ）ＰＣＲ（ＬＲ－ＰＣＲ）が、変異又は多型を検出するために使用される。ＬＲ－ＰＣＲ産物は、当業者に公知の任意の遺伝子型決定法を使用して変異又は多型について遺伝子型決定され、数学的アプローチ（例えば、Ｃｌａｒｋのアルゴリズム（Ｃｌａｒｋ（１９９０）Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｅｖｏｌ．７：１１１～１２２）を使用してハプロタイプが推定される。

【０１８３】

[00192]例えば、相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）アレイ（Ｓｈａｌｏｎら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ　６（７）：６３９～４５、１９９６；Ｂｅｒｎａｒｄら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２４（８）：１４３５～４２、１９９６）、固相ミニ配列決定技術（米国特許第６，０１３，４３１号、Ｓｕｏｍａｌａｉｎｅｎら、Ｍｏｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｊｕｎ；１５（２）：１２３～３１、２０００）、イオン対高速液体クロマトグラフィー（Ｄｏｒｉｓら Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ａ ｃａｎ ８；８０６（１）：４７～６０、１９９８）、及び５’ヌクレアーゼアッセイ若しくはリアルタイムＲＴ－ＰＣＲ（Ｈｏｌｌａｎｄら Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８８：７２７６～７２８０、１９９１）、又は米国特許第６，３５５，４３３号に記載されるプライマー伸長方法を含む方法が使用され得る。

【０１８４】

[00193]変異又は多型を検出するための別の方法は、蛍光タグ化ｄＮＴＰ／ｄｄＮＴＰを使用することによるものである。固相ミニ配列決定方法における蛍光標識の使用に加えて、標準的な核酸配列決定ゲルが、ＰＣＲ増幅産物中に取り込まれた蛍光標識を検出するために使用され得る。配列決定プライマーは、疾患原因アレル及び正常アレル又は選択されたＳＮＰアレルを差別化する塩基の隣にアニーリングするように設計される。プライマー伸長反応は、蛍光色素で標識された鎖終結ジデオキシリボヌクレオシド三リン酸（ｄｄＮＴＰ）を使用して実施され、１つの標識は、標準的な核酸に付加されるｄｄＮＴＰに付着され、別の標識は、標的核酸に付加されるｄｄＮＴＰに付着される。

【０１８５】

[00194]他者は、単一塩基ミスマッチの検出のためにＭｕｔＳタンパク質又は他のＤＮＡ修復酵素を使用することを記載している。本明細書に記載の種々の態様の実施において使用され得る欠失、挿入又は置換変異の検出のための代替的方法は、その各々が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第５，８４９，４８３号、米国特許第５，８５１，７７０号、米国特許第５，８６６，３３７号、米国特許第５，９２５，５２５号及び米国特許第５，９２８，８７０号に開示されている。

【０１８６】

[00195]別の実施形態では、アレル特異的プライマーを使用する多重ＰＣＲ手順は、標的核酸の複数の領域を同時に増幅するために使用され得（国際公開第８９／１０４１４号パンフレット）、特定のアレルがサンプル中に存在する場合にのみ増幅を可能にする。ＤＮＡ中の多型部位をアッセイするために、代替的なプライマーガイドされるヌクレオチド

取り込み手順を使用する他の実施形態が使用され得、記載されてきた（Ｋｏｍｈｅｒ、Ｊ．Ｓ．ら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．１７：７７７９～７７８４（１９８９）；Ｓｏｋｏｌｏｖ，Ｂ．Ｐ．、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１８：３６７１（１９９０）；Ｓｙｖａｎｅｎ，Ａ．－Ｃ．ら、Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ８：６８４～６９２（１９９０）；Ｋｕｐｐｕｓｗａｍｙ，Ｍ．Ｎ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｄ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（Ｕ．Ｓ．Ａ）８８：１１４３～１１４７（１９９１）；Ｂａｊａｊら（米国特許第５，８４６，７１０号）；Ｐｒｅｚａｎｔ，Ｔ．Ｒ．ら、Ｈｕｍ Ｍｕｔａｔ．１：１５９～１６４（１９９２）；Ｕｇｏｚｚｏｌｉ，Ｌ．ら、ＧＡＴＡ ９：１０７～１１２ ４７（１９９２）；Ｎｙｒ６ｎ，Ｐ．ら、Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２０８：１７１～１７５（１９９３））。

【０１８７】

[00196]他の公知の核酸増幅手順には、転写ベースの増幅システム（Ｍａｌｅｋ，Ｌ．Ｔ．ら、米国特許第５，１３０，２３８号；Ｄａｖｅｙ，Ｃ．ら、欧州特許出願公開第３２９，８２２号；Ｓｃｈｕｓｔｅｒら）米国特許第５，１６９，７６６号；Ｍｉｌｌｅｒ，Ｈ．Ｉ．ら、国際公開第８９／０６７００号パンフレット；Ｋｗｏｈ，Ｄ．ら、Ｐｒｏｃ．ＮａｔＩ．Ａｃａｄ Ｓｃｉ．（Ｕ．Ｓ．Ａ）８６：１１７３ Ｚ１９８９）；Ｇｉｎｇｅｒａｓ，Ｔ．Ｒ．ら、国際公開第８８／１０３１５号パンフレット））が含まれ、又は等温増幅法（Ｗａｌｋｅｒ，Ｇ．Ｔ．ら、Ｐｒｏｃ．ＮａｔＩ．４ｃａｄ Ｓｃｉ．（Ｕ．Ｓ．Ａ）８９：３９２～３９６（１９９２））もまた使用され得る。

【０１８８】

[00197]遺伝的バリエーションを決定するための別の方法は、「遺伝子チップ」を使用している。多数の配列を含むマイクロアレイの使用は、当該分野で増々一般的になってきている。従って、上記のように、少なくとも１つのオリゴヌクレオチドプローブが添付されたマイクロアレイが、本明細書に記載の少なくとも１つのＳＮＰ及び／又はフォレート含有化合物に対する応答性に関連するさらなるアレルの存在又は不存在を問い合わせるために、ＳＮＰ遺伝子型決定に使用され得る。

【０１８９】

[00198]プローブは、「遺伝子チップ」として使用するために表面に添付され得る。かかる遺伝子チップは、当業者に公知の多数の技術によって遺伝的バリエーションを検出するために使用され得る。１つの技術では、オリゴヌクレオチドは、米国特許第６，０２５，１３６号及び米国特許第６，０１８，０４１号に概説されるように、ハイブリダイゼーションアプローチによる配列決定によってＤＮＡ配列を決定するために遺伝子チップ上にアレイされる。これらのプローブは、遺伝子配列の蛍光検出のためにも使用され得る。かかる技術は、例えば、米国特許第５，９６８，７４０号及び米国特許第５，８５８，６５９号に記載されている。プローブはまた、Ｋａｙｙｅｍら米国特許第５，９５２，１７２号及びＫｅｌｌｅｙ，Ｓ．Ｏ．ら（１９９９）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２７：４８３０～４８３７に記載されるように、核酸配列の電気化学的検出のために電極表面に添付され得る。

【０１９０】

[00199]多型を同定し、患者に関する有用な情報を与える方法においてその情報を適用するこの例は、例えば、すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第６，４７２，１５７号；米国特許出願公開第２００２００１６２９３号、米国特許出願公開第２００３００９９９６０号、米国特許出願公開第２００４０２０３０３４号；国際公開第０１８０８９６号パンフレットにおいて見出され得る。

【０１９１】

血清／血漿バイオマーカー（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ、ｈｓＣＲＰ）の発現レベルの決定：

[00200]本明細書に記載の血清／血漿バイオマーカー（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）のうちの少なくとも１つは、当業者にとっての方法に従って測定され得る。いくつかの実施形態では、血清／血漿バイオマーカー（例えば、ＳＡＭ

、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）の発現レベルは、タンパク質レベルを測定することによって決定され得る。いくつかの実施形態では、血清／血漿バイオマーカー（例えばｈｓＣＲＰ）の発現レベルは、ｍＲＮＡレベルを測定することによって決定され得る。

【０１９２】

[00201]タンパク質を測定することによって発現レベルを決定する：例えば、血清／血漿バイオマーカー（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）のレベルは、試験サンプルを、本明細書に記載の血清／血漿バイオマーカーのうちの少なくとも１つに特異的に結合する抗体ベースの結合部分又はその断片と接触させることによって、測定され得る。次いで、抗体－タンパク質複合体の形成が、当該分野で公知の種々の方法によって検出される。

【０１９３】

[00202]用語「抗体ベースの結合部分」又は「抗体」には、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決定基、例えば、血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）に特異的に結合する（これらと免疫反応する）抗原結合部位を含む分子が含まれ得る。用語「抗体ベースの結合部分」は、例えば、任意のアイソタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ）の抗体全体を含む意図であり、血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）とも特異的に反応性であるその断片を含む。抗体は、従来技術を使用して断片化され得る。従って、この用語は、特定のタンパク質と選択的に反応することが可能な、抗体分子のタンパク質分解的に切断された一部分又は組換え的に調製された一部分のセグメントを含む。かかるタンパク質分解断片及び／又は組換え断片の非限定的な例には、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｄＡｂｓ並びにペプチドリンカーによって連結されたＶＬ及びＶＨドメインを含む単鎖抗体（ｓｃＦｖ）が含まれる。ｓｃＦｖは、２つ以上の結合部位を有する抗体を形成するために、共有結合又は非共有結合により連結され得る。従って、「抗体－塩基結合部分」には、ポリクローナル、モノクローナル、又は抗体及び組換え抗体の他の精製された調製物が含まれる。用語「抗体－塩基結合部分」はさらに、抗体分子から誘導される少なくとも１つの抗原結合決定基を有する、ヒト化抗体、二重特異性抗体及びキメラ分子を含む意図である。いくつかの実施形態では、抗体ベースの結合部分は検出可能に標識され得る。

【０１９４】

[00203]本明細書において、「標識された抗体」は、検出可能な手段によって標識された抗体を含み、酵素標識された、放射性標識された、蛍光標識された及び化学発光標識された抗体が含まれる（これらに限定されない）。抗体はまた、ｃ－Ｍｙｃ、ＨＡ、ＶＳＶ－Ｇ、ＨＳＶ、ＦＬＡＧ、Ｖ５又はＨＩＳなどの検出可能なタグで標識され得る。試験サンプルにおける血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）の検出及び定量化は、検出可能に標識された抗体から放射されるシグナルの強度と相関する。

【０１９５】

[00204]いくつかの実施形態では、抗体ベースの結合部分は、抗体を酵素に連結することによって、検出可能に標識され得る。次に、この酵素は、基質に曝露されると、例えば、分光光度的、蛍光定量的又は視覚的な手段によって検出され得る化学的部分を生成するような様式で、基質と反応する。血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）に対する抗体を検出可能に標識するために使用され得る酵素には、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ブドウ球菌ヌクレアーゼ、デルタ－Ｖ－ステロイドイソメラーゼ、酵母アルコールデヒドロゲナーゼ、アルファ－グリセロリン酸デヒドロゲナーゼ、トリオースリン酸イソメラーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギナーゼ、グルコースオキシダーゼ、ベーターガラクトシダーゼ、リボヌクレアーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコース－ＶＩ－リン酸デヒドロゲナーゼ、グルコアミラーゼ及びアセチルコリンエステラーゼが含まれ得る（これらに限定されな

い）。

【０１９６】

[00205]検出はまた、種々の他のイムノアッセイのいずれかを使用して達成され得る。例えば、抗体を放射性標識することによって、放射免疫アッセイの使用を介して抗体を検出することが可能である。放射性同位体は、ガンマカウンター若しくはシンチレーションカウンターの使用などの手段によって、又はオートラジオグラフィーによって検出され得る。検出目的のために特に有用な同位体は^{3}Ｈ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ及び^{125}Ｉである。

【０１９７】

[00206]蛍光化合物を用いて抗体を標識することもまた可能である。蛍光標識された抗体が特定の波長の光に曝露されると、その存在は次いで、蛍光に起因して検出され得る。最も一般的に使用される蛍光標識化合物の例には、ＣＹＥ色素、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、ｏ－フタルアルデヒド、及びフルオレスカミンが含まれる（これらに限定されない）。

【０１９８】

[00207]抗体はまた、^{152}Ｅｕなどの蛍光発光金属又はランタニド系列の他の金属を使用して、検出可能に標識され得る。これらの金属は、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）又はエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）などの金属キレート基を使用して抗体に付着され得る。

【０１９９】

[00208]抗体は、化学発光化合物にカップリングすることによっても、検出可能に標識され得る。化学発光－抗体の存在は、次いで、化学反応の過程で生じる発光の存在を検出することによって決定される。化学発光標識化合物の例には、ルミノール、ルシフェリン、イソルミノール、セロマティックアクリジニウムエステル（ｔｈｅｒｏｍａｔｉｃ ａｃｒｉｄｉｎｉｕｍ ｅｓｔｅｒ）、イミダゾール、アクリジニウム塩及びシュウ酸エステルが含まれ得る（これらに限定されない）。

【０２００】

[00209]限定ではなく、血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）のレベルは、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、免疫放射線アッセイ（ＩＲＭＡ）、ウエスタンブロッティング、免疫細胞化学又は免疫組織化学などのイムノアッセイによって検出され得、これらはそれぞれ、以下により詳細に記載される。いくつかの実施形態では、ＥＬＩＳＡ又はＲＩＡなどのイムノアッセイは、血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）の発現レベルを決定するために使用され得る。抗体アレイ又はタンパク質チップもまた使用され得る、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００３／００１３２０８号；米国特許出願公開第２００２／０１５５４９３号；米国特許出願公開第２００３／００１７５１５号及び米国特許第６，３２９，２０９号；米国特許第６，３６５，４１８号を参照のこと。例えばＣｅｌｌ ＢｉｏＬａｂｓ、Ａｂｃａｍ、Ｎｏｖｕｓ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ及びＴｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｉｅｒｃｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓからの、血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）を検出するための市販の抗体及び／又はイムノアッセイ（例えばＥＬＩＳＡ）が、本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法において使用され得る。

【０２０１】

[00210]イムノアッセイ：最も一般的な酵素イムノアッセイは、「酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）」である。ＥＬＩＳＡは、標識された（例えば酵素結合した）形態の抗体を使用して、抗原の濃度を検出及び測定するための技術である。当業者に周知の異なる形態のＥＬＩＳＡが存在する。ＥＬＩＳＡのための当該分野で公知の標準的な技術は、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｄｉａｇｎｏｓｉｓ」、第２版、Ｒｏｓｅ及びＢｉｇａｚｚｉ編．Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、１９８０；Ｃａｍｐｂｅｌｌ

ら、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ」、Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｉｎｃ．、１９６４；並びにＯｅｌｌｅｒｉｃｈ，Ｍ．１９８４、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｃｌｉｎ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．、２２：８９５～９０４に記載されている。

【０２０２】

[00211]「サンドイッチＥＬＩＳＡ」では、抗体（例えば抗酵素）は、固相（すなわちマイクロタイタープレート）に連結され、抗原（例えば、酵素）を含む生体サンプルに曝露される。この固相は次いで、未結合の抗原を除去するために洗浄される。標識された抗体（例えば、酵素結合した）が次いで、結合した抗原（存在する場合）に結合して、抗体－抗原－抗体サンドイッチを形成する。抗体に結合され得る酵素の例は、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ルシフェラーゼ、ウレアーゼ及びＢ－ガラクトシダーゼである。酵素結合した抗体は、基質と反応して、測定することができる有色反応産物を生成する。

【０２０３】

[00212]「競合的ＥＬＩＳＡ」では、抗体は、抗原（すなわち酵素）を含むサンプルと共にインキュベートされる。抗原－抗体混合物は次いで、抗原（すなわち酵素）で被覆された固相（例えばマイクロタイタープレート）と接触させられる。サンプル中に存在する抗原が多いほど、固相に結合するのに利用可能な遊離抗体は少なくなる。標識された（例えば酵素結合した）二次抗体が次いで、固相に添加されて、固相に結合した一次抗体の量を決定する。

【０２０４】

[00213]「免疫組織化学アッセイ」では、試験サンプルを、アッセイされているタンパク質に特異的な抗体に曝露させることによって、試験サンプルは特異的タンパク質について試験される。これらの抗体は次いで、多数の方法のいずれかによって可視化されて、存在するタンパク質の存在及び量が決定される。抗体を可視化するために使用される方法の例は、例えば、抗体に結合された酵素（例えば、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、又はベーターガラクトシダーゼ）又は化学的方法（例えば、ＤＡＢ／基質色素源）を介する方法である。次いでサンプルは、当業者に公知の種々のかかる染色法及び試薬のいずれかを使用して、顕微鏡によって、例えば、可視スペクトルで検出される染色剤で染色されたサンプルの光学顕微鏡によって分析される。

【０２０５】

[00214]或いは、「ラジオイムノアッセイ」が使用され得る。ラジオイムノアッセイは、標識された（例えば、放射性標識又は蛍光標識された）形態の抗原を使用して、抗原の濃度を検出及び測定するための技術である。抗原に対する放射性標識の例には、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ及び^{125}Ｉが含まれる。試験サンプル又は生体サンプル中の抗原酵素の濃度は、生体サンプル中の抗原に、抗原に対する抗体の結合について、（例えば放射性）標識された抗原と競合させることによって、測定され得る。標識された抗原と未標識抗原との間の競合的結合を確実にするために、標識された抗原は、抗体の結合部位を飽和させるのに十分な濃度で存在する。サンプル中の抗原の濃度が高くなるほど、抗体に結合する標識された抗原の濃度は低くなる。

【０２０６】

[00215]ラジオイムノアッセイでは、抗体に結合した標識された抗原の濃度を決定するために、抗原－抗体複合体は、遊離抗原から分離される必要がある。遊離抗原から抗原－抗体複合体を分離するための１つの方法は、抗アイソタイプ抗血清を用いて抗原－抗体複合体を沈澱させることによるものである。遊離抗原から抗原－抗体複合体を分離するための別の方法は、Ｓｅｐｈａｒｏｓｅビーズ、ポリスチレンウェル、ポリ塩化ビニルウェル又はマイクロタイターウェルに抗体が結合される（例えば共有結合により）、「固相ラジオイムノアッセイ」を実施することによるものである。抗体に結合した標識された抗原の濃度を、既知の濃度の抗原を有するサンプルに基づく検量線と比較することによって、生体サンプル中の抗原の濃度が決定され得る。

【０２０７】

[00216]「免疫放射線アッセイ」（ＩＲＭＡ）は、抗体試薬が放射性標識されるイムノアッセイである。ＩＲＭＡは、ウサギ血清アルブミン（ＲＳＡ）などのタンパク質へのコンジュゲート化などの技術による、多価抗原コンジュゲートの生成を必要とする。多価抗原コンジュゲートは、１分子当たり少なくとも２つの抗原残基を有さなくてはならず、これらの抗原残基には、少なくとも２つの抗体による抗原への結合を可能にするのに十分な距離離れていなければならない。例えば、ＩＲＭＡでは、多価抗原コンジュゲートは、プラスチック球などの固体表面に付着され得る。未標識「サンプル」抗原、及び放射性標識された抗原に対する抗体は、多価抗原コンジュゲート被覆された球を含む試験管に添加される。サンプル中の抗原は、抗原抗体結合部位についてこの多価抗原コンジュゲートと競合する。適切なインキュベーション期間の後、未結合の反応物が洗浄によって除去され、固相上の放射活性の量が決定される。結合した放射性抗体の量は、サンプル中の抗原の濃度と反比例する。

【０２０８】

[00217]いくつかの実施形態では、ウエスタンブロッティング（Ｔｏｗｂｉｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７６：４３５０（１９７９））が、血清／血漿タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及び／又はｈｓＣＲＰ）の発現レベルを測定するために使用され得、適切に処理されたサンプルは、ニトロセルロースフィルターなどの固体支持体に移される前に、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動される。検出可能に標識された抗酵素抗体は次いで、酵素レベルを評価するために使用され得、検出可能な標識からのシグナルの強度は、存在する酵素の量に対応する。レベルは、例えば密度測定によって定量化され得る。

【０２０９】

[00218]イムノアッセイに加えて、血清／血漿バイオマーカーのうちの少なくとも１つの発現レベルは、ＭＡＬＤＩ／ＴＯＦ（飛行時間）、ＳＥＬＤＩ／ＴＯＦ、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）、ガスクロマトグラフィー－質量分析（ＧＣ－ＭＳ）、高速液体クロマトグラフィー－質量分析（ＨＰＬＣ－ＭＳ）、キャピラリー電気泳動－質量分析、核磁気共鳴分析又はタンデム質量分析（例えば、ＭＳ／ＭＳ、ＭＳ／ＭＳ／ＭＳ、ＥＳＩ－ＭＳ／ＭＳなど）などの質量分析によって決定され得る。例えば、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００３０１９９００１号、米国特許出願公開第２００３０１３４３０４号、米国特許出願公開第２００３００７７６１６号を参照のこと。質量分析法は、当該分野で周知であり、分子を定量化及び／又は同定するために使用されてきた（例えば、Ｌｉら（２０００）Ｔｉｂｔｅｃｈ １８：１５１～１６０；Ｒｏｗｌｅｙら（２０００）Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０：３８３～３９７；並びにＫｕｓｔｅｒ及びＭａｎｎ（１９９８）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌ．８：３９３～４００を参照のこと）。

【０２１０】

[00219]特定の実施形態では、気相イオン分光光度計が使用される。他の実施形態では、レーザー脱離／イオン化質量分析が、サンプルを分析するために使用される。現在のレーザー脱離／イオン化質量分析（「ＬＤＩ－ＭＳ」）は、２つの主なバリエーションで実施され得る：マトリックス支援レーザー脱離／イオン化（「ＭＡＬＤＩ」）質量分析及び表面増強レーザー脱離／イオン化（「ＳＥＬＤＩ」）。ＭＡＬＤＩでは、分析物は、マトリックスを含む溶液と混合され、一滴の液体が、基材の表面に配置される。マトリックス溶液は次いで、生物学的分子と共結晶化する。基材は、質量分析器中に挿入される。レーザーエネルギーが基材表面に向けられ、生物学的分子を有意に断片化することなしに生物学的分子を脱離及びイオン化する。例えば、米国特許第５，１１８，９３７号（Ｈｉｌｌｅｎｋａｍｐら）及び米国特許第５，０４５，６９４号（Ｂｅａｖｉｓ及びＣｈａｉｔ）を参照のこと。

【０２１１】

[00220]ＳＥＬＤＩでは、基材表面は、脱離プロセスにおける活性な参加者になるように改変される。１つのバリアントでは、この表面は、対象のタンパク質に選択的に結合す

る吸着剤及び／又は捕捉試薬で誘導体化される。別のバリアントでは、この表面は、レーザーによって攻撃された場合に脱離しないエネルギー吸収分子で誘導体化される。別のバリアントでは、この表面は、対象のタンパク質に結合し、レーザー適用の際に破壊される光分解性結合を含む分子で、誘導体化される。これらの方法の各々において、誘導体化剤は、サンプルが適用される基材表面の特定の位置に一般に位置付けられる。例えば、米国特許第５，７１９，０６０号及び国際公開第９８／５９３６１号パンフレットを参照のこと。これら２つの方法は、例えば、分析物を捕捉するためにＳＥＬＤＩ親和性表面を使用し、捕捉された分析物にマトリックス含有液体を添加してエネルギー吸収材料を提供することによって、組み合わされ得る。

【０２１２】

[00221]質量分析器に関するさらなる情報については、例えば、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ、第３版、Ｓｋｏｏｇ、Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｌｌｅｇｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、１９８５；及びＫｉｒｋ－Ｏｔｈｍｅｒ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、第４版、１５巻（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９９５）、１０７１～１０９４頁を参照のこと。Ｂｉｏｍａｒｋｅｒ Ｗｉｚａｒｄプログラム（Ｃｉｐｈｅｒｇｅｎ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ．、Ｆｒｅｍｏｎｔ、Ｃａｌｉｆ．）などのソフトウェアプログラムは、質量スペクトルを分析すること、例えば、試験対象サンプル及び対照サンプル（例えば、正常な健康人）のスペクトルからのピーク値のシグナル強度を比較することを助けるために使用され得る。質量分析器及びその技術は、当業者に周知である。

【０２１３】

[00222]ｍＲＮＡを測定することによって遺伝子又はタンパク質の発現レベルを決定する：リアルタイムＰＣＲは、対象のタンパク質（例えばｈｓＣＲＰ）に対応するｍＲＮＡの発現レベルを決定するために使用され得る増幅技術である（例えば、Ｇｉｂｓｏｎら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ６：９９５～１００１、１９９６；Ｈｅｉｄら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ６：９８６～９９４、１９９６を参照のこと）。リアルタイムＰＣＲは、増幅の間のＰＣＲ産物の蓄積のレベルを評価する。この技術は、複数のサンプルにおけるｍＲＮＡレベルの定量的評価を可能にする。ｍＲＮＡレベルについて、ｍＲＮＡは、血液サンプル（例えば、白血球及び／又は血小板）などの生体サンプルから抽出され得、ｃＤＮＡは、標準的な技術を使用して調製される。リアルタイムＰＣＲは、例えばＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ／Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ、Ｃａｌｉｆ．）の７７００ Ｐｒｉｓｍ機器を使用して実施され得る。一致するプライマー及び蛍光プローブは、例えばＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ／Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ、Ｃａｌｉｆ．）によって提供されるプライマーエクスプレスプログラムを使用して、対象の遺伝子のために設計され得る。最適濃度のプライマー及びプローブは、当業者によって最初に決定され得、対照（例えばベーターアクチン）プライマー及びプローブは、例えばＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ／Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ、Ｃａｌｉｆ．）から商業的に得ることができる。サンプル中の対象の特異的核酸の量を定量化するために、検量線が対照を使用して生成される。検量線は、リアルタイムＰＣＲにおいて決定されたＣｔ値を使用して生成され得、このＣｔ値は、アッセイにおいて使用される対象の核酸の初期濃度と関連する。10^{1}～10^{6}コピーの対象の遺伝子の標準的な希釈が概して十分である。さらに、対照配列についての検量線が生成される。これにより、比較目的のために、試験サンプル中の対象の核酸の初期含量の、対照の量に対する標準化が可能になる。

【０２１４】

[00223]ＴａｑＭａｎプローブを使用するリアルタイム定量ＰＣＲの方法は、当該分野で周知である。リアルタイム定量ＰＣＲの詳細なプロトコールは、例えば、ＲＮＡについてはＧｉｂｓｏｎら、１９９６、Ａ ｎｏｖｅｌ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｒｅａｌ ｔｉｍｅ ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ＲＴ－ＰＣＲ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．、１０：９

９５～１００１に；ＤＮＡについてはＨｅｉｄら、１９９６、Ｒｅａｌ ｔｉｍｅ ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ＰＣＲ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．、１０：９８６～９９４に提供されている。

【０２１５】

[00224]ＴａｑＭａｎベースのアッセイは、５’蛍光色素及び３’クエンチング剤を含む蛍光発生的オリゴヌクレオチドプローブを使用する。このプローブは、ＰＣＲ産物にハイブリダイズするが、３’末端におけるブロッキング剤に起因して、それ自体伸長され得ない。ＰＣＲ産物が引き続くサイクルにおいて増幅されると、ポリメラーゼ、例えばＡｍｐｌｉＴａｑの５’ヌクレアーゼ活性が、ＴａｑＭａｎプローブの切断を生じる。この切断は、５’蛍光色素と３’クエンチング剤とを分離し、それにより、増幅の関数として蛍光における増加を生じる（例えば、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒを参照のこと）。

【０２１６】

[00225]別の実施形態では、ＲＮＡ転写物の検出は、ノザンブロッティングによって達成され得、ＲＮＡの調製物は、変性アガロースゲル上で泳動され、活性化セルロース、ニトロセルロース又はガラス又はナイロン膜などの適切な支持体に移される。標識された（例えば、放射性標識された）ｃＤＮＡ又はＲＮＡが次いで、この調製物にハイブリダイズされ、洗浄され、オートラジオグラフィーなどの方法によって分析される。

【０２１７】

[00226]ＲＮＡ転写物の検出は、公知の増幅方法を使用してさらに達成され得る。例えば、ｍＲＮＡは、ｃＤＮＡへと逆転写され得、その後にポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）が行われ得る；或いは、米国特許第５，３２２，７７０号に記載されるように両方のステップについて単一の酵素を使用するために、又はｍＲＮＡをｃＤＮＡへ逆転写するために、その後にＲ．Ｌ．Ｍａｒｓｈａｌｌら、ＰＣＲ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ４：８０～８４（１９９４）に記載される対称ギャップリパーゼ連鎖反応（ｓｙｍｍｅｔｒｉｃ ｇａｐ ｌｉｐａｓｅ ｃｈａｉｎ ｒｅａｃｔｉｏｎ）（ＲＴ－ＡＧＬＣＲ）が行われ得る。酵素のｍＲＮＡ転写物を検出するための１つの適切な方法は、参照によって本明細書に組み込まれる参考文献Ｐａｂｉｃら、Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ、３７（５）：１０５６～１０６６、２００３に記載されている。

【０２１８】

[00227]ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション可視化もまた使用され得、放射性標識されたアンチセンスＲＮＡプローブが、試験サンプル中の標的バイオマーカーとハイブリダイズされ、洗浄され、ＲＮａｓｅで切断され、オートラジオグラフィーに対して感受性のエマルジョンに曝露される。これらのサンプルは、サンプルの組織学的組成を実証するためにヘマトキシリンで染色され得、適切な光フィルターを用いた暗視野画像化が、発色されたエマルジョンを示す。ジゴキシゲニンなどの非放射性標識もまた使用され得る。

【０２１９】

[00228]或いは、ｍＲＮＡ発現は、ＤＮＡアレイ、チップ又はマイクロアレイ上で検出され得る。酵素に対応するオリゴヌクレオチドはチップ上に固定化され、このチップが次いで患者から取得された試験サンプルの標識された核酸とハイブリダイズされる。陽性ハイブリダイゼーションシグナルは、バイオマーカー転写物を含むサンプルを用いて取得される。ＤＮＡアレイを調製する方法及びその使用は、当該分野で周知である（例えば、参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第６，６１８，６７９６号；米国特許第６，３７９，８９７号；米国特許第６，６６４，３７７号；米国特許第６，４５１，５３６号；米国特許第５４８，２５７号；米国特許出願公開第２００３０１５７４８５号並びにＳｃｈｅｎａら １９９５ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２０：４６７～４７０；Ｇｅｒｈｏｌｄら １９９９ Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２４、１６８～１７３；及びＬｅｎｎｏｎら ２０００ Ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ ５：５９～６５を参照のこと）。遺伝子発現の連続分析（ＳＡＧＥ）もまた実施され得る（例えば、米国特許出願公開第２００３０２１５８５８号を参照のこと）。

【０２２０】

うつ病を有するヒト対象を処置するための方法：

[00229]本明細書に記載の種々の態様によれば、うつ病を有する対象が、本明細書に記載のアッセイにおいて決定される条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つの存在を有すると検出される場合、この対象には、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが推奨される及び／又は投与される。かかる実施形態では、この対象には、抗うつ薬とフォレート含有化合物とを含む処置レジメンが、さらに投与又は処方され得る。従って、本明細書には、うつ病を有する対象を処置するための方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、本明細書に記載のうつ病を有する対象のために処置レジメンを選択するためのアッセイの任意の実施形態を実施するステップを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、選択されたヒト対象に、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを処方するステップ及び／又は投与するステップをさらに含み得る。

【０２２１】

[00230]いくつかの実施形態では、うつ病を有するヒト対象を処置するための方法は、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断され、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ若しくは複数（少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又はそれ以上を含む。）又は任意の組み合わせを保有するとさらに決定されるヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含み得る。

【０２２２】

[00231]特定の実施形態では、この方法は、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断され、以下のＳＮＰのうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するとさらに決定されるヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含み得る：（ｉ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）、及び（ｉｉ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ。これらの実施形態では、この方法は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のいずれかの存在又は不存在を決定するステップをさらに含み得る。

【０２２３】

[00232]いくつかの実施形態では、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが投与される対象は、肥満である（例えば、少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値を有する）ことがさらに決定され得る。

【０２２４】

[00233]疾患の処置に関して本明細書で使用される用語「処置」及び「処置する」は、疾患の進行を予防すること、或いは障害の経過を変更する（例えば、障害の進行を遅延させる）こと、或いは障害の症状を逆転させること、或いは対象において１つ若しくは複数の症状及び／又は１つ若しくは複数の生化学的マーカーを低減させること、１つ若しくは複数の症状が増悪若しくは進行するのを防止すること、回復を促進すること或いは予後を改善すること、を意味する。例えば、うつ病を処置する場合、治療的処置とは、うつ病に関連する少なくとも１つの症状の軽減を指す。測定可能な低下には、以下に記載されるような血液中のうつ病のマーカーを測定すること、或いは、例えばＤＳＭ－ＩＶに列挙される基準又は実施例において記載されるような効力測定、例えばＨＡＭＤ－１７、ＨＡＭＤ－２８、ＣＧＩ、Ｍａｉｅｒ若しくはＨＡＭＤ－７を使用してうつ病の程度を評価することなどの、処置後の測定可能なマーカー又は症状における任意の統計的に有意な減退が含まれる。一実施形態では、うつ病の少なくとも１つの症状は、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、又は少なくとも約５０％軽減される。別の実施形態では、少なくとも１つの症状は、５０％より多く、例えば、少なくとも約６０％又は少なくとも約７０％軽減される。一実施形態では、少なくとも１つの症状は、対照（例えば、フォレート含有化合物が投与されていない、処置された対象と同じ若しくは類似の程度のうつ病を有する対象、又はフォレート含有

化合物を含む処置レジメンが投与される、本明細書に記載の条件のいずれも満たさない対象）と比較して少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、又はそれ以上軽減される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの神経心理学的試験は、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、又は少なくとも約５０％改善される（例えば、ＨＡＭＤ－１７評点が減少する）。別の実施形態では、少なくとも１つの神経心理学的試験は、５０％より多く、例えば、少なくとも約６０％又は少なくとも約７０％改善される（例えば、ＨＡＭＤ－１７評点が減少する）。一実施形態では、少なくとも１つの神経心理学的試験は、対照（例えば、フォレート含有化合物が投与されていない、処置された対象と同じ若しくは類似の程度のうつ病を有する対象、又はフォレート含有化合物を含む処置レジメンが投与される、本明細書に記載の条件のいずれも満たさない対象）と比較して少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、又はそれ以上改善される（例えば、ＨＡＭＤ－１７評点が減少する）。いくつかの実施形態では、うつ病の少なくとも１つの症状は、少なくとも約１０日間（例えば、少なくとも約２０日間、少なくとも約３０日間、少なくとも約４０日間、又はそれ以上を含む。）の期間以内に、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、又はそれ以上軽減され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの神経心理学的試験は、少なくとも約１０日間（例えば、少なくとも約２０日間、少なくとも約３０日間、少なくとも約４０日間、又はそれ以上を含む。）の期間以内に、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、又はそれ以上改善される（例えば、ＨＡＭＤ－１７評点が減少する）。

【０２２５】

[00234]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、フォレート含有化合物は、大うつ病性障害などのうつ病に関連する少なくとも１つの症状（例えば、気分の落ち込み、快感消失、低エネルギー、不眠症、激越、不安及び／又は体重減少であるがこれらに限定されない）を低減するのに有効な量で投与され得る。いくつかの実施形態では、有効量のフォレート含有化合物は、ヒト対象に対する１日の投与当たり少なくとも約０．１～約１ｍｇ／ｋｇ体重を提供し得る。いくつかの実施形態では、有効量のフォレート含有化合物は、ヒト対象に対して、少なくとも約７．５ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日の投与を提供し得る。一実施形態では、有効量のフォレート含有化合物は、ヒト対象に対して、少なくとも約１５ｍｇ／日のフォレート投与を提供し得る。

【０２２６】

[00235]この有効量のフォレート含有化合物は、経口投与などの任意の適切な投与経路を介して、選択されたヒト対象に単回一日用量として投与され得るか、或いは、１日当たり１より多い分割用量で投与され得る。

【０２２７】

[00236]本明細書に記載のこの態様及び他のすべての態様のいくつかの実施形態では、この処置レジメンは、抗うつ薬を選択するステップ及び任意選択で投与するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、この抗うつ薬には、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン及びそれらの任意の組み合わせが含まれる（これらに限定されない）選択的セロトニン再取り込み阻害薬が含まれ得る。

【０２２８】

[00237]本明細書に記載の方法で処置されているうつ病を有する対象は、現在抗うつ薬を摂取している対象であり得る。従って、本明細書に記載のうつ病を有するヒト対象を処置する方法は、対象によってしかるべく現在摂取されている抗うつ薬の有効性を改善するために、フォレート含有化合物と抗うつ薬との併用によって処置されるヒト対象を選択するためにも使用され得る。従って、抗うつ薬を現在摂取しているヒト対象が、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）を有すると決定される場合、この対象には、この対象が現在摂取している抗うつ薬に対するアジュバントとしてフォレート含有化合物がさらに投

与又は処方され得る。

【０２２９】

[00238]他の実施形態では、抗うつ薬を現在摂取しているヒト対象が、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）を有すると決定される場合、この対象には、該抗うつ薬を含まず、フォレート含有化合物を含む処置レジメンが投与され得る。

【０２３０】

[00239]いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）を有すると決定される対象における、うつ病の少なくとも１つ又は複数のコア症状（例えば、落ち込んだ又は抑うつ状態の気分、快感消失（例えば、ほぼすべての活動における興味又は喜びの喪失）、低エネルギーレベル）を処置するために使用され得る。

【０２３１】

フォレート含有化合物を含む処置レジメン：

[00240]処置レジメンに含まれるフォレート含有化合物は、単一の剤形を介して一緒に、又は別々の投与によって投与され得る。特定の実施形態では、このフォレート含有化合物は単一の剤形で投与され得る。例えば、この単一の剤形は、経口投与のための単一の錠剤、丸剤、カプセル剤として、又は非経口投与のための溶液として投与され得る。或いは、このフォレート含有化合物は、別々の組成物として、例えば、別々の錠剤又は溶液として投与され得る。フォレート含有化合物の下位用量の投与間の時間の長さは、所望の治療効果を達成するために調整され得る。

【０２３２】

[00241]いくつかの実施形態では、フォレート含有化合物を含む処置レジメンは、少なくとも１つの抗うつ薬（例えば、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上の抗うつ薬）をさらに含む。フォレート含有化合物と少なくとも１つの抗うつ薬とを含む処置レジメンは、単一の剤形を介して一緒に、又は別々の投与によって投与され得る。特定の実施形態では、この抗うつ薬とフォレート含有化合物とは単一の剤形で一緒に投与される。例えば、この単一の剤形は、経口投与のための単一の錠剤、丸剤、カプセル剤として、又は非経口投与のための溶液として投与され得る。或いは、この抗うつ薬とフォレート含有化合物とは、別々の組成物として、例えば、別々の錠剤又は溶液として投与され得る。この抗うつ薬はフォレート含有化合物と同時に投与され得るか、或いは、この抗うつ薬はフォレート含有化合物と間欠的に投与され得る。この抗うつ薬とフォレート含有化合物との投与間の時間の長さは、所望の治療効果を達成するために調整され得る。特に、このフォレート含有化合物は、抗うつ薬単独の効力（例えば、フォレート含有化合物の不存在下）と比較してこの抗うつ薬の効力を増強するために任意の頻度又は投与プロトコールで投与され得る。

【０２３３】

[00242]いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物は、抗うつ薬の投与の前又は後に、数分間（例えば、１分間、２分間、５分間、１０分間、３０分間、又は６０分間）のみ投与され得る。或いは、このフォレート含有化合物は、抗うつ薬の投与の前又は後に、数時間（例えば、２時間、４時間、６時間、１０時間、１２時間、２４時間、又は３６時間）投与され得る。抗うつ薬及びフォレート含有化合物の半減期に依存して、特定の実施形態では、抗うつ薬の投与間に１回より多い投薬量のフォレート含有化合物を投与することが有利であり得る。例えば、このフォレート含有化合物は、抗うつ薬の投与の３時間後に、次いで６時間後に再度投与され得る。或いは、フォレート含有化合物の投与間に１回より多い投薬量の抗うつ薬を投与することが有利であり得る。重要なことに、いくつかの実施形態では、抗うつ薬及びフォレート含有化合物のそれぞれの治療効果は、併用治療の全体の治療効果が、併用治療の併用に一部起因するように、各治療剤の持続時間の少なくとも一部分にわたって重複し得る。いくつかの実施形態では、フォレート含有化合物及び抗うつ薬はパルス投与で投与され得る。他の実施形態では、フォレート含有化合物

及び抗うつ薬はパルス－チェイス投与として投与され得、例えば、フォレート含有化合物が短い期間にわたり投与され（パルス）、その後より長い期間にわたって抗うつ薬の投与が続く（例えばチェイス）。

【０２３４】

[00243]抗うつ薬及びフォレート含有化合物が別々の組成物中で投与されるいくつかの実施形態では、この抗うつ薬及びフォレート含有化合物は、同じ経路又は異なる経路によって投与され得る。例えば、抗うつ薬は静脈内注射によって投与され得、一方でフォレート含有化合物は経口投与され得、その逆もまたあり得る。或いは、例えば、抗うつ薬及びフォレート含有化合物の両方が静脈内注射又は経口投与によって一緒に投与され得る。

【０２３５】

[00244]本明細書に記載の方法の任意の実施形態では、抗うつ薬と併用して投与されるフォレート含有化合物のアジュバント効果は相加的である。用語「相加的」とは、第２の薬剤に対して相加的な効果を有する１つの薬剤の文脈で本明細書において使用する場合、第１の薬剤単独の使用と比較した、第２の薬剤の存在下での第１の薬剤の有効性における増加を指す。言い換えると、第２の薬剤は、第１の薬剤の存在に対する器官又は生物の生理学的応答を増強する薬剤として機能し得る。従って、第２の薬剤は、第１の薬剤の存在に対する個体の応答を増加させることによって第１の薬剤の有効性を増加させる。

【０２３６】

[00245]本明細書に記載の方法の任意の実施形態では、抗うつ薬と併用して投与されるフォレート含有化合物のアジュバント効果は相乗的であり得る。本明細書において、用語「相乗効果」又は「相乗的」とは、それらの合わせた効果が、同じ用量単独における個々の効果の各々よりも大きくなるような２つ以上の薬剤の相互作用を指す。

【０２３７】

[00246]いくつかの実施形態では、この処置レジメンは、例えば運動レジメン、食事のアドバイスを処方すること、及び／又はうつ病の処置において有効な別の医薬を投与することを含む、生活習慣のアドバイスをさらに含み得る。

【０２３８】

フォレート又はフォレート含有化合物：

[00247]当該分野で認識される任意のフォレート含有化合物は、少なくとも１つ又は複数の本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）を保有すると選択されたヒト対象に選択され得る及び／又は任意選択で投与され得る。本明細書において、用語「フォレート含有化合物」は、本明細書に記載の方法における使用のための、有効量の少なくとも１つのフォレートを含む化合物を指す。フォレートは、水溶性ビタミンＢ９の１形態である。本明細書において、用語「フォレート」は、天然に存在する形態のフォレート、葉酸（ビタミンＢ９又はフォラシンとしても公知）及びそれらの代謝物又は誘導体、例えば、メチル葉酸、テトラヒドロ葉酸及びメチルテトラヒドロ葉酸を包含する。本明細書において、用語「フォレート」は、プテロイン酸モノグルタメート（葉酸）及びその還元形態の両方、例えば、ジヒドロ葉酸及びテトラヒドロ葉酸、例えば、５－ホルミルテトラヒドロ葉酸、５－メチルテトラヒドロ葉酸、５，１０－メチレンテトラヒドロ葉酸、５，１０－メテニルテトラヒドロ葉酸、１０－ホルミルテトラヒドロ葉酸及びテトラヒドロ葉酸、それらのポリグルタメート、それらの光学異性体（例えば、それらの光学的に純粋な天然の異性体及びまた光学異性体の混合物、例えばラセミ混合物）、それらの誘導体、それらの薬学的に許容される塩及びエステル、それらのグルコサミン塩並びにそれらのガラクトサミン塩を指す場合もある。

【０２３９】

[00248]本明細書において、用語「薬学的に許容される塩及びエステル」とは、薬理学的に許容される塩及びエステル並びに薬学的に許容される塩及びエステルを指す。薬理学的に許容される塩及び薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩が含まれ得る（これらに限定されない）。薬理学的に許容されるエステル及び薬学的に許容されるエス

テルには、Ｃ１～Ｃ４アルキルエステル、Ｃ５シクロアルキルエステル若しくはＣ６シクロアルキルエステル、フェニルエステル、Ｃ１～Ｃ４アルキルフェニルエステル、ベンジルエステル又はＣｌ～Ｃ４－アルキルベンジルエステルが含まれ得る（これらに限定されない）。エステルは、モノエステル又はジエステルであり得る。ジエステルは、同種（ｈｏｍｏｇｅｎｅｏｕｓ）又は異種（ｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｏｕｓ）であり得る。いくつかの実施形態では、薬理学的に許容されるエステル及び薬学的に許容されるエステルは、同種のジエステル、例えばＣ１～Ｃ４ジアルキルエステル（例えば、ジメチルエステル又はジエチルエステル）であり得る。

【０２４０】

[00249]いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物には、フォレートの少なくとも１つ（少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（例えば、フォレートのカルシウム塩）が含まれ得る。

【０２４１】

[00250]いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物には、フォレートの少なくとも１つ（少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上を含む。）のグルコサミン塩及び／又はガラクトサミン塩（例えば、葉酸及び還元型フォレート（例えば、テトラヒドロ葉酸及びその誘導体））が含まれ得る。例えば米国特許第７，９４７，６６２号に開示される、グルコサミン－フォレート及び／又はガラクトサミン－フォレート並びにそれらの誘導体の例が、本明細書に記載の方法においてヒト対象に投与され得る又は本明細書に記載の組成物中に含まれ得る。一実施形態では、クアトレフォリック（ＱＵＡＴＲＥＦＯＬＩＣ）（登録商標）（Ｇｎｏｓｉｓ　Ｓ．ｐ．Ａ、Ｍｉｌａｎ、ＩＴ）又はＮ－［４－［［［（６Ｓ）－２－アミノ－１，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－５－メチル－４－オキソ－６－プテリジニル］メチル］アミノ］ベンゾイル］－Ｌ－グルタミン酸、グルコサミン塩が、本明細書に記載の方法においてヒト対象に投与され得る又は本明細書に記載の組成物中に含まれ得る。

【０２４２】

[00251]葉酸、フォレート及びそれらの代謝物又は還元型フォレート、例えばメチル葉酸は、葉物野菜又は他の食品において少量で利用可能なビタミン、必須栄養素として特徴付けられる物質である。葉酸自体は生物学的に活性ではないが、適切な酵素の存在下での肝臓におけるジヒドロ葉酸への変換の後に、テトラヒドロ葉酸及び他の誘導体へと生物学的に変換され得る。

【０２４３】

[00252]一連のテトラヒドロ葉酸（ＴＨＦ）化合物の形態では、フォレート誘導体は、多数の一炭素転移反応における基質であり、ｄＵＭＰ（２’－デオキシウリジン－５’－リン酸）からのｄＴＭＰ（２’－デオキシチミジン－５’－リン酸）の合成にも関与する。

【０２４４】

[00253]テトラヒドロ葉酸（ＴＨＦ）などのメチル葉酸の形成を導く経路は、葉酸（Ｆ）、例えばフォレートがジヒドロ葉酸（ＤＨＦ）へと還元される時に開始し、ジヒドロ葉酸（ＤＨＦ）は次いで、テトラヒドロ葉酸（ＴＨＦ）へと還元される。酵素ジヒドロ葉酸レダクターゼは、最後のステップを触媒する。従って、いくつかの実施形態では、酵素ジヒドロ葉酸レダクターゼが欠乏しているうつ病を有する対象のために、Ｍｅ－ＴＨＦ、Ｎ５－メチル－ＴＨＦ、ＭＴＨＦ、５－ＭＴＨＦ、Ｌ－メチル葉酸及びルボメ葉酸（Ｌｅｖｏｍｅｆｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）としても公知のメチル葉酸、又はそれらの薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、グルコサミン塩又はガラクトサミン塩）が、フォレート含有化合物としての使用のためにより望ましい。例えば、メチル葉酸カルシウム塩は、米国においてデプリン（ＤＥＰＬＩＮ）（登録商標）（Ｌ－メチル葉酸カルシウム塩）として、処方箋により入手可能である。メチル葉酸カルシウム塩は、メタフォリン（ＭＥＴＡＦＯＬＩＮ）（登録商標）、ボディフォリン（ＢＯＤＹＦＯＬＩＮ）（登録商標）及びニュートリフォリン（ＮＵＴＲＩＦＯＬＩＮ

）（登録商標）として、米国以外でも入手可能である。
【０２４５】
[00254]本明細書に記載の方法において対象に投与され得る又は本明細書に記載の組成物中に含まれ得るフォレート又はフォレート含有化合物のさらなる例には、その内容が参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第４，３３６，１８５号；米国特許第６，９２１，７５４号；及び米国特許第７，９４７，６６２号；並びに米国特許出願公開第２００８／００６４７０２号に記載されるものが含まれ得る（これらに限定されない）。
【０２４６】
[00255]中枢神経系に対するフォレートの生物学的影響：中枢神経系の機能におけるフォレートの役割は、ＳＡＭｅを提供する１炭素サイクル、向神経活性物質の合成を含む広範な反応のための主要なメチルドナー、膜リン脂質の形成、及び核酸の代謝におけるフォレートの重要な役割を含め、以前に議論されている［１０］。非経口形態及び特定の経口形態で投与される場合、ＳＡＭは、プラセボより大きい、三環系抗うつ薬の効力と匹敵する抗うつ効力を有することが、欧州の研究において報告されている［４１］。フォレートはまた、うつ病の病理発生において役割を果たすと仮定される神経伝達物質ドパミン、ノルエピネフリン及びセロトニンの生合成における律速ステップ、フェニルアラニン及びトリプトファンのヒドロキシル化における補因子テトラヒドロビオプテリンの合成の速度に影響を与えるようである［２１］。さらに、ＭＴＨＦは、シナプス前グルタミン酸受容体に結合することが示されており［４２］、ここで、ＭＴＨＦは、モノアミンを含む他の神経伝達物質の放出を潜在的にモジュレートし得る。フォレート欠乏から生じるホモシステインの上昇したレベルは、メチル化反応を広く阻害するＳ－アデノシル－ホモシステインの上昇したレベルを生じること［４３］、及びＮ－メチル－アスパラギン酸グルタミン酸受容体（Ｎ－ｍｅｔｈｙｌ－ａｓｐａｒｔａｔｅ　ｇｌｕｔａｍａｔｅ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ）での活性を介した直接的な興奮毒性効果を発揮すると思われること［４４］の両方によって、精神神経性の合併症のいくつかを媒介するのに関与し得る。
【０２４７】
[00256]セロトニン代謝物５－ヒドロキシインドール酢酸及びドパミン代謝物ホモバニリン酸の低い脳脊髄液レベルが、てんかん［４６］、他の精神神経性障害［４７］及び先天性フォレート欠乏状態［４８］を有するフォレート欠乏患者において、常にではないものの検出されている［４５］。フォレート補給が実際にモノアミン合成を増強するか否か、又はさらなるＳＡＭｅを放出若しくは提供するか否かは、未だ確立されていない。脳脊髄液代謝物に対する超生理的用量のフォレートの影響を試験するヒト研究は、存在しない。実際に、ラットにおける以前の研究により、フォレート補給及びフォレート欠乏が脳のセロトニンを低下させる［４７］という逆説的な知見が得られており、これは次に、ヒトにおける同様の複雑なパターンの可能性を示し得る。
【０２４８】
[00257]フォレート及びうつ病：感情鈍麻、疲労、不眠症、易刺激性及び集中力の低下を含む精神神経性症状及びうつ病性症状が、吸収不全［１３］、抗痙攣剤処置されたてんかん［１４、１５］、巨赤芽球性貧血［１６］及び食事フォレート制限［１］と関連するフォレート欠乏状態の臨床記述において議論されている。以前の研究により、組織フォレート貯蔵のより正確な反映として赤血球（ＲＢＣ）フォレートを評価したいくつかの研究におけるほぼ匹敵する知見［１２、１７、１８］と共に、主にイギリス出身の精神医学的コホート中の３分の１もの患者が、低い又は欠乏した血清フォレート値を示したことが報告されている。抑うつ状態の患者が精神医学的対照対象又は非精神医学的対照対象と比較された研究のサブセットにおいて、抑うつ状態の患者は、類似の有病率の低いフォレートを有するアルコール依存症患者以外のすべての他の群におけるレベルよりも低い、血清フォレート［２、１９］、ＲＢＣフォレート［２１］又は血清メチルテトラヒドロ葉酸（ＭＴＨＦ）［２２］のレベルを有することが報告された［２０］。さらに、低い血清又はＲＢＣフォレート及び血清ＭＴＨＦは、抑うつ状態の患者においてより高い重症度の症状と関連することが多かった［２２、２３、２４、２５］。低いフォレートとうつ病重症度と

の間のかかる関係性を実証できなかった研究では、フォレートとうつ病エピソードの持続期間［２６］又は入院の長さ［２７］との間の反比例関係が観察された。

【０２４９】

[00258]フォレートレベル、及び抗うつ薬処置に対する応答：本発明者らは、大うつ病を有する２１３人の成人において、血清フォレート、及び選択的セロトニン再取り込み阻害薬、フルオキセチンに対する応答を以前に評価している［２８］。その他の点では健康な抑うつ状態の外来患者において、実際のフォレート欠乏（＜１．５ｎｇ／ｍＬとして規定される）の有病率は低く（２％）、一方で境界線近くの低い値（１．５～２．５ｎｇ／ｍＬ）はより一般的であった（１７％）。低い又は欠乏した血清フォレートを有する個体は、正常範囲内の血清フォレートレベルを有する個体における非応答の割合２０％と比較して、フルオキセチンの適正な投与に対する非応答の割合３５％を示した。同様の結果が、ＲＢＣフォレートと抗うつ薬応答との間の反比例関係が存在した、ノルトリプチリン又はセルトラリンで処置した６０歳より年上の２２人の抑うつ状態患者において報告された［２９］。この知見と一致して、電気痙攣療法、抗うつ薬又はトリプトファンを含む種々の処置を受けている１０１人の抑うつ状態の入院患者の初期研究において、転帰は、低い血清フォレートを有する患者については、有意により不良であった［２４］。しかし、電気痙攣療法を受けている少数の患者について、血清ＭＴＨＦは、応答と相関しないようであった［２２］。従って、抗うつ薬処置に対する不応性の正確で高感度な予測因子は未だ理解されていない［３０］。

【０２５０】

[00259]フォレート及びＭＴＨＦ補給／増強：Ｇｏｄｆｒｅｙら［３１］は、大うつ病及び低い又は欠乏したフォレート（ＲＢＣフォレート＜２００μｇ／Ｌ）を有する２４人の患者に、血液－脳関門を横切って能動的にトランスポートされる経口形態のフォレートＭＴＨＦ（１５ｍｇ）を投与した。この６か月間の無作為化二重盲検試験において、メチル葉酸を受けた１３人の抑うつ状態の患者は、プラセボに割り当てられた１１人の患者と比較した場合、優れた症状改善並びに３か月目及び６か月目における社会的適応を有するとして全体的に評点付けされた。しかし、この報告は、比較的小さいサンプル及び複製の必要性に基づいて、非体系的な随伴性処置（例えば、抗うつ薬、リチウム、又は薬物療法なし）、すべての測定値ではないがいくつかの測定値に対する症状改善、及び統合失調症を有する同等に処置された患者におけるいくらか劇的ではないもののＭＴＨＦに対する類似の応答を結論付けておらず、ＭＴＨＦの陽性効果がうつ病に特異的なものでない可能性があることを示す。以前の報告は、フォレート補充についての以前の研究を拡張して、精神医学的障害［３２］及び胃腸管系障害［１３］を有するフォレート欠乏患者において、並びにてんかんを有する抗痙攣剤処置された患者［１４］に対するいくつかの研究において、改善された長期精神神経性転帰を報告している。

【０２５１】

[00260]しかし、これらの以前の研究の実際の臨床的な適切さはますます限定される可能性が高い。近年の研究は、フォレート欠乏の有病率又は境界線近くの低い値が、元々考えられていたものよりも、現代の精神医学的コホートにおいてより低いこと［２８］、及びまた、欧米の推定がアジアを含む世界の他の部分と比較できない可能性があること［３３］を報告している。さらに、フォレート及びうつ病に対する研究のほとんどは、葉酸強化プログラムの実行前に集められたデータ及びフォレートの可能性のある健康上の利益に関する広い社会的認識に基づいている。米国では、１９９８年までにすべての栄養強化された穀物製品の葉酸強化を要求するという食品医薬品局の命令は、地域社会における低い及び欠乏したフォレートの有病率に対して迅速で実質的な影響を発揮しているようであり、フラミンガム子孫研究コホートにおける３５０人の中年又はそれより年上の成人において低い血清フォレート値（＜３ｎｇ／ｍＬ）をほぼ根絶している［３４］。

【０２５２】

[00261]特に、抑うつ状態の個体における低いフォレートに食事摂取が寄与する程度は十分確立されていない［２、２４、２５、２８、３５、３６］ので、この強化後の時期に

おける注意深く診断された抑うつ状態のコホートにおける低いフォレートの有病率についての比較できる研究が必要である。それにもかかわらず、抑うつ状態のサンプル対象における低いフォレートの有病率は、葉酸強化プログラムの実行前に推定を十分に下回って低減されると考えられる。その場合、うつ病を処置する臨床医にとってのより抗しがたい臨床的焦点は、フォレート補充からフォレート補給にシフトし、単剤療法又は従来の薬剤の増強としてのフォレートの超生理的用量が抑うつ状態の正常葉酸血性（ｎｏｒｍｏｆｏｌａｔｅｍｉｃ）患者において抗うつ利益を付与し得るか否かという問題にシフトする。

【０２５３】

[00262]安全で有効な抗うつ薬の開発における大きい進歩にもかかわらず、抑うつ状態の患者のうちの３０～４０％もの患者が適正な抗うつ治療にもかかわらず症候性であり続け、機能的に損なわれ続ける［３０］。従って、新規処置戦略の開発はかなりの公衆衛生上の重要性を有する。

【０２５４】

[00263]相関分析は、大気分障害を有する個体において、より高いフォレート値が、より良い急性［２５］及び長期［３７］の転帰を予測することを報告している。後者の研究では、単極性うつ病又は双極性障害を有する個体のフォレート酸レベルは、情動的症状の薬理学的予防と共に、毎日の低用量フォレート補給（２００μｇ）によって引き上げられた。フォレートの可能性のある抗うつ利益のさらなる実証は、老年認知症及びうつ病性症状を有する９６人の非フォレート欠乏患者の二重盲検研究からきており、この研究では、活性な抗うつコンパレータ（ｃｏｍｐａｒａｔｏｒ）トラゾドン（１００ｍｇ／ｄ）について観察された改善と類似した、うつ病の有意な改善が、ＭＴＨＦ（５０ｍｇ）に無作為化された患者において報告された［３８］。大うつ病を有する１６人の高齢の非認知症対象において、ＭＴＨＦ（５０ｍｇ）のオープン試験もまた、正常なベースライン血清フォレートを有する１４人の対象においてさえ、うつ病性症状におけるかなりの改善を生じた［３９］。

【０２５５】

[00264]本発明者らは、ＭＤＤとＳＳＲＩに対する不十分な応答とを有する成人における補助的処置としてのメチル葉酸の効力もまた以前に評価している［４０］。少なくとも４週間の処置後にＳＳＲＩに対して部分的な応答又は非応答で、１７項目のハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭ－Ｄ－１７）スコアが１２以上である、２２人のＤＳＭ－ＩＶ　ＭＤＤを有する成人（５９％雌性；平均年齢４５．２＋／－１１．０歳）を、この８週間の前向きオープン試験に登録した。排除基準は、ＳＳＲＩ以外の抗痙攣剤若しくは向精神剤の現在の使用又はＢ１２欠乏症を含んだ。吸収後にＭＴＨＦへと代謝されるフォレートの高度に生体利用可能な経口合成形態としてフォリン酸を選択したが、これは、ＭＴＨＦとは異なり、米国において処方箋により入手可能である。従って、フォリン酸を、１５～３０ｍｇ／日でＳＳＲＩに追加した。フォレートレベルは、２８＋／－１９ｎｇ／ｍＬから３０１＋／－２０３ｎｇ／ｍＬに上昇した（ｐ＜０．００１）。１６人の充足者において、ＨＡＭ－Ｄ－１７スコアは１９．１＋／－３．９から１２．８＋／－７．０に減少した（ｐ＜０．０１）。充足者の３１％及び包括解析（ＩＴＴ）サンプルの２７％は応答を達成し（ＨＡＭ－Ｄ－１７スコアにおける少なくとも５０％の低減を有する）、充足者の１９％及びＩＴＴサンプルの１８％は寛解を達成した（７以下のＨＡＭ－Ｄ－１７）。この報告では、フォリン酸は、正常フォレートレベルを有するＳＳＲＩ不応性の抑うつ状態の個体において補助剤として中程度にのみ有効であるようであり、抑うつ状態の個体の驚くほど顕著な部分が、抗うつ薬に対する補助剤としてのフォリン酸になおも応答しなかった。従って、治療抵抗性うつ病におけるフォレート増強はすべての個体において有効な応答を生じるわけではなく［４９］、特に、ＭＤＤ患者のうちの２９％～４６％もの患者が、適正な抗うつ薬治療に対して部分的な応答又は非応答のみを示す［５０］。特に、これらの報告は、フォレート増強が有効である患者も、抗うつ薬の効力がフォレートによって増強されない患者も同定しなかった。実際、これらの報告のいずれも、フォレートが抗うつ薬の効力を増強し得る対象を同定するためのバイオマーカーもスクリーニング方法も同定

していない。
【０２５６】
[00265]本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法は、抗うつ薬とフォレート含有化合物とを含む処置レジメンが抗うつ薬の治療効果を増強するのに有益であるうつ病を有する特定の患者のために同定及び選択するためのスクリーニングとして使用され得る。
【０２５７】
[00266]本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法によれば、本明細書に記載の条件（例えば、本明細書に記載のＳＮＰ及び／又は血漿／血清バイオマーカー）のうちの少なくとも１つの存在を有すると決定されたうつ病を有する対象は、有効量のフォレート含有化合物と併用して投与される抗うつ薬の治療効果から利益を得ることができる。いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物はＬ－メチル葉酸を含み得る。いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物は、６（Ｓ）－５－メチルテトラヒドロ葉酸（６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦとしても公知）又はデプリン（登録商標）を含み得る。
【０２５８】
[00267]本明細書に記載の処置方法において使用するための有効量のフォレートは、抗うつ薬（存在する場合）の型及び／又は投薬量、フォレートの型、うつ病の重症度、対象の身体的条件（例えば、年齢、性別、体重）に依存して変動し得る。本明細書において、用語「有効量」は、選択された対象に投与された場合、フォレート含有化合物の不存在下における処置と比較して、例えば、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、又はそれ以上、後述のうつ病に関連する少なくとも１つの症状を低減し得る、フォレート又はフォレート含有化合物の量を一般に指す。
【０２５９】
[00268]本明細書において、いくつかの実施形態では、用語「有効量」は、選択された対象に抗うつ薬と併用して投与された場合、抗うつ薬単独での処置と比較して、例えば、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、又はそれ以上、抗うつ薬の効果（例えば、効力又は治療効果）を増加させ得る、フォレート又はフォレート含有化合物の量を指す。すなわち、本明細書において、用語「有効量」は、選択された対象に抗うつ薬と併用して投与された場合、抗うつ薬単独での処置と比較して、例えば、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、又はそれ以上、後述のうつ病に関連する少なくとも１つの症状を低減し得る、フォレート又はフォレート含有化合物の量を指す。
【０２６０】
[00269]いくつかの実施形態では、本明細書に記載の処置レジメン中の有効量のフォレートは、約１ｍｇ／日～約７０ｍｇ／日、約１ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日、約２．５ｍｇ／日～約４０ｍｇ／日、約５ｍｇ／日～約４０ｍｇ／日、約５ｍｇ／日～約３０ｍｇ／日又は約７ｍｇ／日～約１５ｍｇ／日であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の処置レジメン中の有効量のフォレートは約７．５ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の処置レジメン中の有効量のフォレートは約７．５ｍｇ／日～約４０ｍｇ／日であり得る。いくつかの実施形態では、処置レジメン中の有効量のフォレートは約１５ｍｇ／日であり得る。
【０２６１】
抗うつ薬：
[00270]本明細書において、特に断らない限り、用語「抗うつ薬」は、うつ病を処置する任意の医薬を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与される抗うつ薬は、うつ病を処置するために一般に示される任意の従来の医薬であり得

る。抗うつ薬の例には、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（例えば、フェネルジン、トラニルシプロミン、モクロベミド）；三環系（例えば、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキセピン、プロトリプチリン、トリミプラミン、クロミプラミン（ｃｈｌｏｍｉｐｒａｍｉｎｅ）、アモキサピン）；四環系（例えばマプロチリン）；非環系（ｎｏｎ－ｃｙｃｌｉｃ）（例えばノミフェンシン）；トリアゾロピリジン（例えばトラゾドン）；セロトニン再取り込み阻害薬（例えば、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、フルボキサミン）；セロトニン受容体アンタゴニスト（例えばネファザドン（ｎｅｆａｚａｄｏｎｅ））；セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬（例えば、ベンラファキシン、ミルナシプラン）；ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性薬剤（例えばミルタザピン）；ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（例えばレボキセチン）が含まれ得る（これらに限定されない）。本明細書に記載の方法において使用され得るさらなる抗うつ薬には、ブプロピオン；天然産物（例えば、カバカバ、セントジョーンズワート）；栄養補助食品（例えばｓ－アデノシルメチオニン）；ニューロペプチド（例えば甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）；ニューロペプチド受容体を標的化する化合物、（例えばニューロキニン受容体アンタゴニスト）；及びホルモン（例えばトリヨードサイロニン）が含まれ得る（これらに限定されない）。

【０２６２】

[00271]いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＲＩ）又は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）であり得る。ＳＲＩ及び／又はＳＳＲＩの例には、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、Ｒ－フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、デュロキセチン、ダポキセチン、ネファゾドン、イミプラミン、イミプラミンＮ－オキシド、デシプラミン、ピランダミン（ｐｉｒａｎｄａｍｉｎｅ）、ダゼピニル（ｄａｚｅｐｉｎｉｌ）、ネホパム、ベフラリン（ｂｅｆｕｒａｌｉｎｅ）、フェゾラミン（ｆｅｚｏｌａｍｉｎｅ）、フェモキセチン（ｆｅｍｏｘｅｔｉｎｅ）、クロミプラミン、シアノイミプラミン（ｃｉａｎｏｉｍｉｐｒａｍｉｎｅ）、リトキセチン（ｌｉｔｏｘｅｔｉｎｅ）、セリクラミン（ｃｅｒｉｃｌａｍｉｎｅ）、セプロキセチン（ｓｅｐｒｏｘｅｔｉｎｅ）、ＷＹ ２７５８７、ＷＹ ２７８６６、イメルジン（ｉｍｅｌｄｉｎｅ）、イフォキセチン（ｉｆｏｘｅｔｉｎｅ）、チフルカルビン（ｔｉｆｌｕｃａｒｂｉｎｅ）、ビクアリン（ｖｉｑｕａｌｉｎｅ）、ミルナシプラン、バジナプリン（ｂａｚｉｎａｐｒｉｎｅ）、ＹＭ ９２２、Ｓ ３３００５、Ｆ ９８２１４ＴＡ、ＯＰＣ １４５２３、アラプロクラート、シアノドテプリン（ｃｙａｎｏｄｏｔｈｅｐｉｎｅ）、トリミプラミン、キヌプラミン、ドチエピン、アモキサピン、ニトロキサゼピン（ｎｉｔｒｏｘａｚｅｐｉｎｅ）、ＭｃＮ ５６５２、ＭｃＮ ５７０７、Ｏｌ ７７、Ｏｒｇ ６５８２、Ｏｒｇ ６９９７、Ｏｒｇ ６９０６、アミトリプチリン、アミトリプチリンＮ－オキシド、ノルトリプチリン、ＣＬ ２５５．６６３、ピルリンドール（ｐｉｒｌｉｎｄｏｌｅ）、インダトラリン、ＬＹ １１３．８２１、ＬＹ ２１４．２８１、ＣＧＰ ６０８５ Ａ、ＲＵ ２５．５９１、ナパメゾール（ｎａｐａｍｅｚｏｌｅ）、ジクロフェンシン（ｄｉｃｌｏｆｅｎｓｉｎｅ）、トラゾドン、ＥＭＤ ６８．８４３、ＢＭＹ ４２．５６９、ＮＳ ２３８９、セルクロレミン（ｓｅｒｃｌｏｒｅｍｉｎｅ）、ニトロキパジン（ｎｉｔｒｏｑｕｉｐａｚｉｎｅ）、アデメチオニン（ａｄｅｍｅｔｈｉｏｎｉｎｅ）、シブトラミン及びクロボキサミン（ｃｌｏｖｏｘａｍｉｎｅ）が含まれる（これらに限定されない）。ＳＲＩは、塩基又はその薬学的に許容される酸付加塩の形態で使用され得る。

【０２６３】

[00272]いくつかの実施形態では、シナプス間隙における５－ＨＴの細胞外レベルにおける上昇を引き起こし得る他の治療化合物（例えばチアネプチン）が、本明細書に記載の方法において抗うつ薬として使用され得る。

【０２６４】

[00273]いくつかの実施形態では、抗うつ薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）であり得る。本明細書において、用語「選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Ｓ

ＳＲＩ）」は、ドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーターよりも、セロトニントランスポーターにおいてより強い阻害効果を有する、モノアミントランスポーターの阻害薬を指す。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）の例には、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン、及びそれらの任意の組み合わせが含まれ得る（これらに限定されない）。

【０２６５】

[00274]フォレート含有化合物と併用してうつ病を有する対象に投与され得るさらなるＳＲＩ及び／又はＳＳＲＩには、例えば、米国特許出願公開第２００５／００５４６８８号及び米国特許出願公開第２００８／０１３８４１１号；並びに米国特許第６，７２０，００３号；米国特許第６，７８７，５６０号；米国特許第７，８９３，２６１号；及び米国特許第７１４８２３８号に記載されるものが含まれ得る。

【０２６６】

[00275]当業者は、薬物添付文書、ＦＤＡガイドライン及びＰｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅなどの適切な参考文献を閲覧することによって、公知の及び／又は市販の抗うつ薬の推奨される投薬量レベルを容易に決定することができる。いくつかの実施形態では、抗うつ薬の用量は、０．１ｍｇ／日～約１０００ｍｇ／日、約０．５ｍｇ／日～約５００ｍｇ／日、約１ｍｇ／日～約４００ｍｇ／日、約５ｍｇ／日～約３００ｍｇ／日、又は約１０ｍｇ／日～約２００ｍｇ／日であり得る。当業者は、多数の要因、例えば、抗うつ薬の型及び／又は作用強度、うつ病の重症度、対象の身体的条件（例えば、年齢、性別及び体重）、投与経路、対象によって摂取される他の薬物療法、並びにそれらの任意の組み合わせに依存して、異なる抗うつ薬のそれぞれについての投薬量を容易に調整できる。

【０２６７】

うつ病の処置のための医薬組成物：

[00276]本明細書に記載のアッセイにおいて決定される条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又はそれ以上）を満たした対象へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与のために、治療有効量のフォレート含有化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。

【０２６８】

[00277]種々の実施形態では、任意選択で抗うつ薬又はその薬学的に許容される塩と共に投与される治療有効量のフォレート含有化合物又はフォレートは、フォレート含有化合物（例えば、抗うつ薬単独療法あり又はなし）の不存在下で得られる改善の程度と比較して、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％又は少なくとも約９０％、ＨＡＭＤ－１７、ＨＡＭＤ－２８又は実施例に記載されるような他の効力測定によって測定されるものなどの少なくとも１つの神経心理学的試験における改善の程度を増加させるのに十分である。いくつかの実施形態では、任意選択で抗うつ薬又はその薬学的に塩と共に投与される治療有効量のフォレート含有化合物又はフォレートは、フォレート含有化合物（例えば、抗うつ薬単独療法あり又はなし）の不存在下で得られる改善の程度と比較して少なくとも約１倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、又はそれ以上、ＨＡＭＤ－１７、ＨＡＭＤ－２８又は実施例に記載されるような他の効力測定によって測定されるものなどの少なくとも１つの神経心理学的試験における改善の程度を増加させるのに十分である。

【０２６９】

[00278]いくつかの実施形態では、ヒトへの投与のためのフォレート含有化合物又はフォレートの用量は、１日当たりレシピエントの体重１キログラム当たり約０．０１～約５０ｍｇ、１日当たり体重１キログラム当たり約０．０５～約５ｍｇ、又は１日当たり体重１キログラム当たり約０．１～約１ｍｇであり得る。特定の実施形態では、所望の用量は、例えば、約０．５ｍｇ～約５００ｍｇ、約５ｍｇ～約２５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０

０ｍｇ、又は約１０ｍｇ～約５０ｍｇを含む単一の単位剤形として提供され得る。いくつかの実施形態では、単一の単位剤形は、約１ｍｇ～約７０ｍｇ、約５ｍｇ～約６０ｍｇ、又は約７ｍｇ～約５０ｍｇのフォレートを提供し得る。いくつかの実施形態では、単一の単位剤形は約７．５ｍｇ～約５０ｍｇのフォレートを提供し得る。他の実施形態では、所望の用量は、１日を通じて適切な間隔で投与される、２回、３回、４回、５回、又はそれ以上の下位用量で提供され得る。これらの下位用量は、例えば、約０．１ｍｇ～約２５０ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約２ｍｇ～約２０ｍｇ、又は約２ｍｇ～約１０ｍｇを含む単位剤形で投与され得る。

【０２７０】

[00279]いくつかの実施形態では、この医薬組成物は少なくとも１つの抗うつ薬をさらに含み得る。一般に、ヒトへの投与に適した抗うつ薬又はその薬学的に許容される塩の用量は、１日当たりレシピエントの体重１キログラム当たり約０．０１～５０ｍｇ、又は１日当たり体重１キログラム当たり０．１～５ｍｇである。特定の実施形態では、所望の用量は、例えば、約１ｍｇ～約５００ｍｇ又は約５ｍｇ～約３００ｍｇを含む単一の単位剤形として提供され得る。他の実施形態では、所望の用量は、１日を通じて適切な間隔で投与される、２回、３回、４回、５回、又はそれ以上の下位用量で提供され得る。これらの下位用量は、例えば、約０．１ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１ｍｇ～約５０ｍｇを含む単位剤形で投与され得る。

【０２７１】

[00280]本明細書において、用語「薬学的に許容される」とは、合理的なベネフィット／リスク比と釣り合っていて、正当な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適切である化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【０２７２】

[00281]本明細書において、用語「薬学的に許容される担体」は、１つの器官若しくは身体の１つの部分から、別の器官若しくは身体の別の部分へと対象化合物を輸送又はトランスポートすることに関与する、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体フィラー、希釈剤、賦形剤、製造補助剤（例えば、滑沢剤、タルクマグネシウム、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸亜鉛、又はステアリン酸）又は溶媒カプセル化材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に対して有害でないという意味において、「許容される」必要がある。薬学的に許容される担体として機能し得る材料の例には次のものが含まれる。（ｉ）糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；（ｉｉ）デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；（ｉｉｉ）セルロース及びその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、結晶セルロース及び酢酸セルロース；（ｉｖ）粉末化トラガント；（ｖ）麦芽；（ｖｉ）ゼラチン；（ｖｉｉ）滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク；（ｖｉｉｉ）賦形剤、例えば、ココアバター及び坐剤ワックス；（ｉｘ）油、例えば、ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；（ｘ）グリコール、例えば、プロピレングリコール；（ｘｉ）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール（ＰＥＧ）；（ｘｉｉ）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；（ｘｉｉｉ）寒天；（ｘｉｖ）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（ｘｖ）アルギン酸；（ｘｖｉ）発熱物質を含まない水；（ｘｖｉｉ）等張生理食塩水；（ｘｖｉｉｉ）リンゲル溶液；（ｘｉｘ）エチルアルコール；（ｘｘ）ｐＨ緩衝溶液；（ｘｘｉ）ポリエステル、ポリカーボネート及び／又はポリ酸無水物；（ｘｘｉｉ）バルキング剤（ｂｕｌｋｉｎｇ ａｇｅｎｔ）、例えば、ポリペプチド及びアミノ酸（ｘｘｉｉｉ）血清構成要素、例えば、血清アルブミン、ＨＤＬ及びＬＤＬ；（ｘｘｉｖ）Ｃ２～Ｃ１２アルコール、例えば、エタノール；並びに（ｘｘｖ）医薬製剤において使用される他の非毒性適合性物質。湿潤剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤もま

た製剤中に存在し得る。

【０２７３】

[00282]薬学的に許容される担体は、投与経路及び製剤に依存して、本明細書に記載の組成物において変動し得る。例えば、本明細書に記載の薬学的に許容される組成物は、注射を介して送達され得る。投与（送達）のためのこれらの経路には、静脈内、動脈内、筋内、腹腔内、心筋内及び輸液技術を含む皮下又は非経口が含まれる（これらに限定されない）。一実施形態では、薬学的に許容される組成物は注射に適した形態である。別の実施形態では、この医薬組成物は、カテーテルによる送達のために製剤化される。

【０２７４】

[00283]医薬組成物が非経口投与される場合、この医薬組成物は、一般に、注射可能な単位剤形（溶液剤、懸濁剤、乳剤）に製剤化され得る。注射に適した医薬製剤には無菌の水性の溶液又は分散物が含まれる。この担体は、例えば、水、細胞培養培地、緩衝液（例えばリン酸緩衝生理食塩水）、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）、それらの適切な混合物を含む溶媒又は分散媒であり得る。いくつかの実施形態では、この医薬担体は緩衝溶液（例えばＰＢＳ）であり得る。

【０２７５】

[00284]いくつかの実施形態では、この医薬組成物は乳剤又はゲル剤に製剤化され得る。

【０２７６】

[00285]いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、経口投与のため又は吸入のために製剤化され得る。経口投与のために、適切な剤形には、錠剤、トローチ剤、カシェ剤（ｃａｃｈｅｔ）、カプレット剤、並びに硬ゼラチンカプセル剤及び軟ゼラチンカプセル剤を含むカプセル剤が含まれ得る。

【０２７７】

[00286]いくつかの実施形態では、抗うつ薬及びフォレート含有化合物の両方が単一の医薬組成物に製剤化され得る。例えば、抗うつ薬及びフォレート含有化合物の両方が、経口投与のための単一の錠剤に製剤化され得る。

【０２７８】

[00287]抗うつ薬及びフォレート含有化合物が単一の組成物に製剤化されるいくつかの実施形態では、抗うつ薬及びフォレート含有化合物は、同時に又は異なった時間で組成物から放出され得る。例えば、フォレート含有化合物が組成物（例えば、錠剤又は薬物送達粒子）の外層中に製剤化され、抗うつ薬が組成物の内層に製剤化される場合、このフォレート含有化合物は、より速い速度で組成物から最初に放出され得、抗うつ薬は、その後により遅い速度で組成物から放出され得る。その一方で、抗うつ薬及びフォレート含有化合物が組成物内に均質に混合される場合、これら両方がこの組成物から同時に放出され得る。

【０２７９】

[00288]他の実施形態では、抗うつ薬及びフォレート含有化合物は、１つの治療コースにおいて同じ又は異なる投与経路のために別々の医薬組成物に製剤化され得る。例えば、抗うつ薬は吸入投与のために製剤化され得、フォレート含有化合物は経口投与のために製剤化され得る。他の実施形態では、抗うつ薬及びフォレート含有化合物の両方が、経口投与のために例えば別々の錠剤に製剤化され得る。

【０２８０】

[00289]本明細書に記載される、うつ病の処置のために選択されたヒト対象に投与されるフォレートの有効量は、栄養補助食品として摂取される典型的な量（５０～６００μｇ／日の間）よりも顕著に高い。いくつかの実施形態では、選択されたヒト対象に投与されるフォレートの有効量は、栄養補助食品として摂取される典型的な量の少なくとも約２倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約２５倍、少なくとも約５０倍、少なくとも約１００倍、少なくとも約２５０倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約１０００倍、又はそれ以上である。従って、いくつかの実施形態では、このフォレート含有

化合物は、遅延性放出組成物又は徐放性放出組成物に製剤化されることが望ましい。

【０２８１】

[00290]従って、いくつかの実施形態では、フォレート含有化合物を含む医薬組成物（抗うつ薬あり又はなし）は、徐放性放出又は徐放性送達のために製剤化され得る。いくつかの実施形態では、これらの医薬組成物は、例えばフォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）の徐放性放出を提供するために、制御性放出薬物送達系中に製剤化され得る。本明細書において、用語「徐放性放出」又は「徐放性送達」は、投与後のある期間にわたるｉｎ　ｖｉｖｏでの治療剤の連続的送達を指す。例えば、徐放性放出は、投与後少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、少なくとも約４時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約１６時間、少なくとも約２４時間にわたって起こり得る。いくつかの実施形態では、徐放性放出は、投与後少なくとも約１日間、少なくとも約２日間、少なくとも約３日間、少なくとも約４日間、少なくとも約５日間、少なくとも約６日間、少なくとも約７日間にわたって起こり得る。いくつかの実施形態では、薬物送達系からのフォレート含有化合物の放出は、定常状態（ゼロ次元動態）であり得、投与後約３～６時間又は投与後約４～５時間の間に、フォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）のうちの少なくとも約３０％（例えば、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、又はそれ以上を含む。）が放出される。一実施形態では、薬物送達系からのフォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）の放出は、定常状態（ゼロ次元動態）であり得、投与後約３～６時間の間又は投与後約４～５時間の間に、実質的にすべての放出（例えば約１００％）のフォレート含有化合物が放出される。いくつかの実施形態では、このフォレート含有化合物は、患者の十二指腸（Ｌ－ＭＴＨＦなどのフォレート含有化合物の吸収の約９０％が起こる、小腸の最初の１／３）の腸管吸収能に過負荷をかけないように十分に遅い速度で薬物送達系から放出され得る。いくつかの実施形態では、フォレート含有化合物及び抗うつ薬（存在する場合）は、同じ又は異なる放出速度で、一緒に又は別々に薬物送達系から放出され得る。

【０２８２】

[00291]所定の期間の時間にわたってフォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）の徐放性放出を提供する任意の薬物送達系（例えば、ポリマーベースのもの）が、フォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）の投与のために使用され得る。一実施形態では、この薬物送達系は、胃と十二指腸との間の幽門弁によって遮断されるのに十分に大きいカプレット剤デザインであり得、それにより、このカプレット剤は、所望の期間（例えば約２～３時間）にわたってゆっくりと部分的に溶解し、その間、フォレート含有化合物はこのカプレット剤から着実に放出される。カプレット剤は、カプレット剤がその定常状態放出を完了する時点（例えばさらなる期間、例えばさらに２時間）において、幽門弁を通過できるサイズまで溶解するので、このカプレット剤は、吸収が最小である空腸（小腸の次の３分の１）中へと移動し続け得る。

【０２８３】

[00292]いくつかの実施形態では、薬物送達系は、ポリマーマトリックスを通じた拡散及びポリマーマトリックスの腐食を介したフォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）の放出を制御するために、親水性ポリマー及び疎水性ポリマーのブレンドを使用し得る。

【０２８４】

[00293]いくつかの実施形態では、薬物送達系は、ポリマーベースの粒子中にカプセル化されたフォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）を含み得る。これらのフォレート含有のポリマーベースの粒子は、放出のさらなる制御のために、カプセル剤又は単回用量サシェ剤（ｓａｃｈｅｔ）中に充填され得る。

【０２８５】

[00294]異なる投与方法（例えば、経口投与、注射、移植、吸入）のための制御性放出

（例えば、徐放性放出）薬物送達系は、当該分野で公知であり、本明細書に記載の処置方法のためにフォレート含有化合物（及び任意選択で抗うつ薬）を送達するように構成され得る。例えば、種々の投与経路を介して活性薬剤を送達するための種々の型の薬物送達系については、その内容が参照によって本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１２／１１１９６１号パンフレット（経口製剤）、国際公開第２０１２／１３１６７８号パンフレット（注射可能な製剤）；米国特許出願公開第２０１２／０２５８１６１号（移植可能な製剤）、米国特許出願公開第２００１／００３８８５４号、米国特許出願公開第２００１／００３３８６６号；及び米国特許第８２６８３４７号（吸入製剤）を参照のこと。

【０２８６】

[00295]さらに、抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤及び緩衝液を含む、組成物の安定性、無菌性及び等張性を増強する種々の添加剤が、添加され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確実にされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含むことが望ましい場合がある。

【０２８７】

[00296]これらの組成物は、所望される投与経路及び調製物に依存して、補助物質、例えば、湿潤剤若しくは乳化剤、ｐＨ緩衝剤、ゲル化若しくは粘度増強添加剤、保存剤、顔料、結合剤などもまた含み得る。標準的な教科書、例えば、参照によって本明細書中に組み込まれる「ＲＥＭＩＮＧＴＯＮ’Ｓ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬ　ＳＣＩＥＮＣＥ」、第１７版、１９８５が、過度の実験なしに適切な調製物を調製するために閲覧され得る。しかし、本明細書に記載の組成物に関して、使用される任意のビヒクル、希釈剤又は添加剤は、抗うつ薬若しくはその薬学的に許容される塩及び／又はフォレート含有化合物と生体適合性でなければならない。

【０２８８】

[00297]これらの医薬組成物は等張であり得る。すなわち、これらの医薬組成物は、血液及び涙液と同じ浸透圧を有し得る。本明細書に記載の組成物の所望の等張性は、塩化ナトリウム或いは他の薬学的に許容される薬剤、例えば、デキストロース、ホウ酸、酒石酸ナトリウム、プロピレングリコール又は他の無機若しくは有機の溶質を使用して達成され得る。一実施形態では、塩化ナトリウムが、ナトリウムイオンを含む緩衝液において使用される。

【０２８９】

[00298]組成物の粘度は、薬学的に許容される増粘剤を使用して、選択されたレベルで維持され得る。一実施形態では、容易で経済的に入手可能であり、作業が容易であるので、メチルセルロースが使用される。他の適切な増粘剤には、例えば、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマーなどが含まれる。増粘剤の好ましい濃度は選択される薬剤に依存する。重要な点は、選択された粘度を達成する量を使用することである。粘性組成物は、かかる増粘剤の添加によって溶液から正常に調製される。

【０２９０】

[00299]典型的には、（抗うつ薬及び／又はフォレート含有化合物に加えて）任意の添加剤が、リン酸緩衝生理食塩水中０．００１～５０重量％溶液の量で存在し得、活性成分は、マイクログラム～ミリグラム～グラムのオーダーで、例えば、約０．０００１～約５重量％、約０．０００１～約１重量％、約０．０００１～約０．０５重量％、或いは約０．００１～約２０重量％、約０．０１～約１０重量％及び約０．０５～約５重量％で存在する。うつ病を有する対象に投与される任意の治療組成物について、及び任意の特定の投与方法について、例えば、げっ歯類、例えばマウスなどの適切な動物モデルにおいて致死量（ＬＤ）及びＬＤ５０を決定することによって毒性を決定し；適切な応答を惹起する組成物の投薬量、組成物中の構成要素の濃度、及び組成物を投与するタイミングを決定することが好ましい。かかる決定は、当業者の知識から過度の実験を必要とすることはない。

【０２９１】

[00300]当業者は、組成物の構成要素が、活性薬剤、例えば抗うつ薬及び／又はフォレート含有化合物に関して生体適合性であるように選択すべきであることを認識している。これは、化学的原理及び薬学的原理における当業者にとって何の問題にもならず、又は問題は、標準的な教科書を参照すること又は単純な実験によって（過度の実験を含まずに）容易に回避され得る。

【０２９２】

[00301]本明細書に記載の組成物は、一般的に許容される手順に従って成分を混合することによって調製され得る。例えば、これらの成分は、適切な薬学的に許容される担体中に混合され得、この混合物は、水又は増粘剤の添加、及び場合によりｐＨを制御するための緩衝液又は浸透圧を制御するためのさらなる溶質の添加によって、最終濃度及び最終粘度へと調整され得る。一般に、ｐＨは約３から約７．５まで変動し得る。いくつかの実施形態では、組成物のｐＨは、約６．５～約７．５であり得る。組成物は、特定の患者の年齢、性別、体重及び状態、並びに投与に使用される組成物の形態（例えば液体）などの要因を考慮して、投薬量で、並びに医学及び獣医学の分野の当業者に周知の技術によって投与され得る。ヒト又は他の哺乳動物のための投薬量は、当業者によって過度の実験なしに決定され得る。

【０２９３】

[00302]本発明のさらなる態様は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、条件（Ａ）及び（Ｃ）のいずれか１つ又は両方）を保有するヒト対象におけるうつ病の処置におけるフォレート含有組成物の使用に関する。本発明の別の態様は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のうちの少なくとも１つ（例えば、条件（Ａ）及び（Ｃ）のいずれか１つ又は両方）を保有するヒト対象におけるうつ病の処置において使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物に関する。本明細書に記載のこれらの態様のいくつかの実施形態では、このフォレート含有組成物は、少なくとも約５ｍｇのフォレート（例えば、約７．５ｍｇ～約５０ｍｇのフォレート）を含み得る。いくつかの実施形態では、このフォレート含有組成物は、所定の放出プロファイル（例えば徐放性放出）のために製剤化され得る。いくつかの実施形態では、このヒト対象は成人である。

【０２９４】

うつ病を有する対象の選択：

[00303]いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物を受け入れる対象は、うつ病を有する若しくはうつ病を発症すると診断された又はうつ病を有する若しくはうつ病を発症すると疑われる対象であり得る。従って、いくつかの実施形態では、うつ病を有する若しくはうつ病を発症すると診断された又はうつ病を有する若しくはうつ病を発症すると疑われる対象は、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物に供される前に選択される。いくつかの実施形態では、対象は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンのために選択され、うつ病について処置されている。いくつかの実施形態では、この対象は、抗うつ薬の効果を増強するために（又はアジュバントとして）フォレート含有化合物と共に特に投与されるのであって、別の理由のためではない。例えば、妊娠を望んでいる又は妊娠している又は授乳中のうつ病を有する雌性は、抗うつ薬と併用して、葉酸を含む出生前サプリメントを摂取してもよい。かかる場合には、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れるヒト対象は、本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法を実施する前及び／又は本明細書に記載の組成物を投与する前にうつ病について特に選択される。

【０２９５】

[00304]いくつかの実施形態では、この対象は、うつ病の処置のためにフォレート含有化合物と共に特に投与されるのであって、別の理由のためではない。例えば、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されたヒト対象は、有効量のフォレート含有化合物（抗うつ薬あり又はなし）を摂取し得る。かかる場合には、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れるヒト対象は、本明細書に記載のアッセイ及び／又は

方法を実施する前及び／又は本明細書に記載の組成物を投与する前にうつ病について特に選択される。

【０２９６】

[00305]語句「うつ病のリスクを有する」又は「うつ病を有する若しくはうつ病を発症すると疑われる」又は「大うつ病性障害を有する若しくは大うつ病性障害を発症すると疑われる」とは、例えば、以下で議論されるＤＳＭ－ＩＶ又はＩＣＤ－１０に列挙される基準に従って、大うつ病性障害を含むうつ病を示す１つ又は複数の症状（例えば、未解明の不眠症、疲労、易刺激性など）を呈する対象、或いは大うつ病性障害を含むうつ病についてスクリーニングされている（例えば、定期健診の間）対象を指す。

【０２９７】

[00306]本明細書において、用語「うつ病」は、悲しみ、失望及び落胆の感情によって特徴付けられる抑うつ状態の気分の精神状態を一般に指す。いくつかの実施形態では、うつ病は臨床症状であり、大うつ病性障害（単一エピソード及び再発性を含む）、単極性うつ病、処置不応性のうつ病、抵抗性うつ病、不安うつ病及び気分変調症（気分変調性障害とも呼ばれる）が含まれ得る（これらに限定されない）。さらに、用語「うつ病」は、特記しない限り、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ’ｓ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ、第４版（ＤＳＭ－ＩＶ）若しくはその任意の後の版、又はＷｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ’ｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ Ｒｅｌａｔｅｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｐｒｏｂｌｅｍｓ（ＩＣＤ－１０）に列挙される診断基準によって規定される、任意の大うつ病性障害、気分変調性障害、うつ病性の特徴を有する医学的状態に起因する気分障害、大うつ病性様エピソードを有する医学的状態に起因する気分障害、うつ病性の特徴を有する物質誘導性の気分障害及びうつ病性障害を包含し得る。一実施形態では、うつ病は大うつ病性障害である。

【０２９８】

[00307]ＤＳＭ－ＩＶ及びＩＣＤ－１０は、精神障害の分類のための一般的な言語の標準的な基準を提供し、大うつ病性障害を含むうつ病の診断のために、適切に訓練された一般開業医又は精神医学者若しくは心理学者によって一般に使用されている。うつ病の症状には、集中、記憶及び／又は決断の問題、摂食及び／又は睡眠習慣における変化、楽しい活動における興味の喪失、仕事に行く又は日々の責任を担当することの困難、罪悪感及び／又は絶望の感情、思考及び／又は発話の遅れ、並びに死又は自殺の考えへの拘泥が含まれ得る（これらに限定されない）。当業者は、ＤＳＭ－ＩＶ又はＩＣＤ－１０に基づいてうつ病のスコア又は評点を決定し得る。

【０２９９】

[00308]当該分野で公知の精神障害の分類のための他の尺度又は基準、例えば、Ｍａｉｅｒ若しくはＨＡＭＤ－７尺度、社会的機能アンケート（ｓｏｃｉａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎｉｎｇ ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ）（ＳＦＱ）、視覚的アナログ尺度（ＶＡＳ）、及び／又は認知及び身体機能アンケート（ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ａｎｄ ｐｈｙｓｉｃａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ）（ＣＰＦＱ）もまたうつ病の程度を決定するために使用され得る。

【０３００】

[00309]うつ病の診断の間、実施者はまた、患者の病歴を評価でき、アルコール及び薬物の使用などの患者の気分（健康又はそうでない）を調節する対象の現在の方法を議論でき、及び／又は精神状態の試験を実施できるが、この精神状態の試験は、人物の現在の気分及び思考の内容、特に、絶望又は悲観論、自傷行為又は自殺のテーマの存在、及び楽天的な思考又は計画の不存在の評価である。さらに、実施者は一般に、うつ病性症状の他の非認知原因を除外するために、医学的試験を実施できる。例えば、ＴＳＨ及びサイロキシンを測定する血液試験は、甲状腺機能低下症を排除するために使用され得；基本的電解質及び血清カルシウムは、代謝障害を除外するために使用され得；並びにＥＳＲを含む全血

球数は、全身感染又は慢性疾患を除外するために使用され得る。テストステロンレベルは、男性におけるうつ病の原因である性腺機能低下症を診断するために評価され得る。

【０３０１】

[00310]当該分野で公知の任意の遺伝的方法又はバイオマーカー方法は、うつ病の診断にも使用され得る。例えば、米国特許出願公開第２０１０／０２７３１５３号は、ＴＧ７ＡＴハプロタイプの存在が、大うつ病性障害の素因を示し得ることを記載している。うつ病に関するさらなるマーカー遺伝子、例えばＡＴＰ２Ａ２、ＳＣＹＡ５、ＳＴＩＰ１、ＥＥＦ１Ａ１、ＧＲＢ１０、ＣＡＳＰ６、ＴＳＳＣ１、ＲＡＢ９、ＮＦＡＴＣ３、ＴＰＲ及び例えば、米国特許出願公開第２００５／０２３９１１０号に列挙される任意の他のマーカー遺伝子もまた、うつ病を診断するために使用され得る。

【０３０２】

[00311]いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物を受け入れる対象は、大うつ病性障害を有する若しくは大うつ病性障害を発症すると診断された又は大うつ病性障害を有する若しくは大うつ病性障害を発症すると疑われる対象である。大うつ病エピソードは、少なくとも２週間にわたって持続する激しく抑うつ状態の気分の存在によって特徴付けられる。エピソードは、単独又は再発性であり得、当業者によって、軽度（最少の基準を超える数個の症状）、中程度又は重症（社会的若しくは職業的機能に対する顕著な影響）として分類され得る。

【０３０３】

[00312]いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物を受け入れる対象は、大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有すると診断された対象であって、抗うつ薬単独療法、すなわち、単一の抗うつ薬のみによるうつ病の処置に対して抵抗性である。本明細書において、語句「抗うつ薬単独療法に対して抵抗性」は、１つ又は複数のクラス中の少なくとも１つの抗うつ薬に対して抵抗性であるうつ病を有する対象を指すものとして使用される。これには、１つ又は複数のクラス中の少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又はそれ以上の抗うつ薬に対して抵抗性であるうつ病を有する対象が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物を受け入れる対象は、大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有すると診断された対象であって、少なくとも１つのセロトニン再取り込み阻害薬（ＳＲＩ）（少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又はそれ以上のＳＲＩを含む。）に対して抵抗性である対象である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物を受け入れる対象は、大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有すると診断された対象であって、少なくとも１つの選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）（少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又はそれ以上のＳＳＲＩを含む。）に対して抵抗性である対象である。

【０３０４】

[00313]いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物のために選択される対象は、うつ病からの寛解期にあり、再発を有する又は再発の素因を有すると現在診断されている。他の実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物のために選択される対象は、うつ病を有すると診断されており、現在少なくとも１つの抗うつ薬を摂取している。

【０３０５】

[00314]本明細書において、「対象」はヒト又は動物を意味し得る。対象の例には、霊長類（例えば、ヒト及びサル）が含まれる。一般に、この動物は、霊長類、げっ歯類、家畜動物又は狩猟動物などの脊椎動物である。霊長類には、チンパンジー、カニクイザル、クモザル、及びマカク（例えばアカゲザル）が含まれる。げっ歯類には、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギ及びハムスターが含まれる。患者又は対象には、上記動物の任意のサブセット（例えば、上記動物のすべて）が含まれ、或いはヒト、霊長類又はげっ歯類などの１つ又は複数の群又は種が含まれる。本明細書に記載の態様の特定の実施形態では、この対象は、哺乳動物、例えば霊長類（例えばヒト）である。用語「患

者」、「個体」及び「対象」は、本明細書で相互交換可能に使用される。対象は雄性又は雌性であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れる対象は雌性対象であり得る。

【０３０６】

[00315]特定の実施形態では、この対象はヒト対象である。ヒト対象は、例えば、コーカサス人、アフリカ系アメリカ人、アジア人及びヒスパニック系、アフリカ系インド人（Ａｆｒｉｃａｎ　Ｉｎｄｉａｎ）及びアラスカ先住民、ハワイ先住民並びに他の太平洋諸島人が含まれる（これらに限定されない）任意の民族又は人種に由来し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れるヒト対象はコーカサス人対象であり得る。本明細書において、用語「コーカサス人」は、欧州人、北米人又は南西アジア人の祖先の個体からなる白色人種のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れるヒト対象はアフリカ系アメリカ人対象であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れるヒト対象はアジア人対象であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れるヒト対象はヒスパニック系対象であり得る。

【０３０７】

[00316]いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイ、方法及び組成物を受け入れるヒト対象は、任意の年齢のヒト対象であり得る。いくつかの実施形態では、記載されるアッセイ、方法及び／又は組成物を受け入れるヒト対象は、少なくとも１８歳の年齢であり得る。他の実施形態では、１８歳未満のヒト対象もまた、本明細書に記載のアッセイ、方法及び／又は組成物に供され得る。

【０３０８】

本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法における使用のためのシステム及びコンピューター可読媒体：

[00317]さらなる態様の実施形態は、本明細書に記載のＳＮＰバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉ）の少なくとも配列情報及び／又は末梢バイオマーカー（ｘｘｉｉ）～（ｘｘｉｖ）の発現レベルに基づいてうつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイを実施するためのシステム（及びコンピューターシステムをもたらすためのコンピューター可読媒体）も提供する。

【０３０９】

[00318]少なくとも１人の対象から得られた少なくとも１つの試験サンプルからデータを得るためのコンピューターシステムが提供される。システムは、（ａ）少なくとも１つの試験サンプルを受信し、本明細書に記載の少なくとも２つのバイオマーカー（ｉ）～（ｘｘｉｖ）のパラメーターを決定するための少なくとも１つの試験サンプル上で少なくとも１つの分析を実施するように構成された決定モジュール；（ｂ）決定モジュールからの出力データを保存するように構成された記憶デバイス；（ｃ）本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）の少なくとも１つの存在を出力データから決定するための特異的にプログラムされた命令を含む、計算モジュール、例えば、非ヒト装置；並びに（ｄ）本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）の少なくとも１つの存在、及び場合により、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のすべての不存在を示すシグナルを含む、計算モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための表示モジュールを含む。

【０３１０】

[00319]いくつかの実施形態では、決定モジュールを、配列番号１の６７７位（又は配列番号７の２７位）及び配列番号２の２７５６位（又は配列番号９の２７位）を含む少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するための少なくとも１つの試験サンプルに関する少なくとも１つの遺伝子型決定分析を実施するように構成することができる。これらの実施形態では、計算モジュールを、少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む配列番号１の６７７位（若しくは配列番号７の２７位）、及び／又は少なくとも１つのグアニン「

Ｇ」アレルを含む配列番号２の２７５６位（若しくは配列番号９の２７位）に位置する少なくとも１つのＳＮＰの存在を決定するように構成することができる。

【０３１１】

[00320]別の実施形態では、決定モジュールを、以下の条件：

ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；

ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；

ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位における一塩基多型（ＳＮＰ）であって、配列番号１は、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位におけるＳＮＰであって、配列番号２は、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位におけるＳＮＰであって、配列番号３は、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

の少なくとも１つの存在又は不存在を決定するための少なくとも１つの試験サンプルに関する少なくとも１つの分析を実施するように構成することができる。

【０３１２】

[00321]これらの実施形態では、決定モジュールを、本明細書に記載の少なくとも１つの他の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を決定するようにさらに構成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、決定モジュールを、高感度ｃ－反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の発現を決定するようにさらに構成することができる。いくつかの実施形態では、決定モジュールを、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む配列番号１の１２９８位でのＳＮＰの存在又は不存在を決定するようにさらに構成することができる。

【０３１３】

[00322]いくつかの実施形態では、コンピューターシステムの決定モジュールを、上記の条件（ｉ）～（ｖ）の少なくとも２つの存在又は不存在及びｈｓＣＲＰの発現を決定するために少なくとも１つの試験サンプルを分析するように構成することができる。

【０３１４】

[00323]いくつかの実施形態では、コンピューターシステムの決定モジュールは、決定モジュールからの出力データを、記憶デバイス上に保存された参照データと比較するように構成された比較モジュールをさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、参照データは、本明細書に記載のＳＮＰに対応するアレルのメジャー及び／又はレアバリアント、４－ＨＮＥの所定の参照値（例えば、血漿サンプル中で測定された少なくとも３．２ｍｇ／Ｌ又はそれ以上）、ｈｓＣＲＰの所定の参照値（例えば、血漿サンプル中で測定された２．３ｍｇ／Ｌより大きい）、ＳＡＭ／ＳＡＨの所定の参照比（例えば、血漿サンプル中で測定された２．８未満）、及びそれらの組み合わせ（これらに限定されない。）を含んでもよい。

【０３１５】

[00324]本明細書に記載のコンピューターシステムの実施形態は、決定モジュールからの出力データを保存するように構成された記憶デバイス；及び上記の条件（ｉ）～（ｖ）の少なくとも１つの存在を示すシグナル、又はこれらの条件の少なくとも１つの不存在を示すシグナルを含む、決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための表示モジュールも含む。いくつかの実施形態では、表示モジュール上に表示される内容は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナル、又は代替的な処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナルをさらに含んでもよい。

【０３１６】

[00325]いくつかの実施形態では、コンピューターシステムの記憶デバイスを、試験し

ようとする少なくとも１人の対象の身体情報を保存するようにさらに構成することができる。身体情報の例としては、少なくとも１人の試験された対象の肥満指標（例えばＢＭＩ）及び／又は性別が挙げられる。そのような実施形態では、コンピューターシステムの表示モジュール上に表示される内容は、肥満指標（例えばＢＭＩ値）又はヒト対象が肥満であるか否か（例えば、ＢＭＩ値が少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるか否か）を示すシグナルをさらに含んでもよい。

【０３１７】

[00326]コンピューター上に方法を実行するためのソフトウェアモジュールを定義するために記録されたコンピューター可読命令を有する有形及び非一過性（例えば、非一過性形態のシグナル伝達）のコンピューター可読媒体も提供される。一実施形態では、コンピューター可読記憶媒体は、（ａ）記憶デバイス上に保存されたデータを、参照データと比較して、本明細書に記載の少なくとも１つの条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を同定する比較の結果を提供するための命令；並びに（ｂ）本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）の少なくとも１つの存在、及び場合により、本明細書に記載のこれらの条件（Ａ）～（Ｘ）のいずれか１つの不存在を示すシグナルを含む、決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令を含む。他の実施形態では、内容は、本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｘ）のすべての不存在を示すシグナルを含んでもよい。

【０３１８】

[00327]いくつかの実施形態では、命令を、少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む配列番号１の６７７位（若しくは配列番号７の２７位）、及び／又は少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む配列番号２の２７５６位（若しくは配列番号９の２７位）に位置する少なくとも１つのＳＮＰの存在を同定するための比較を実施するように特異的にプログラムすることができる。

【０３１９】

[00328]他の実施形態では、命令を、以下の条件：

ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；

ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４ＨＮＥ）の発現；

ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位における一塩基多型（ＳＮＰ）であって、配列番号１は、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位におけるＳＮＰであって、配列番号２は、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位におけるＳＮＰであって、配列番号３は、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

の１つを同定するための比較を実施するように特異的にプログラムすることができる。

【０３２０】

[00329]これらの実施形態では、コンピューター可読媒体は、本明細書に記載の少なくとも１つの他の条件（Ａ）～（Ｘ）の存在又は不存在を同定するための命令をさらに含んでもよい。例えば、一実施形態では、コンピューター可読媒体は、少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む配列番号１の１２９８位でのＳＮＰの存在又は不存在を同定するための命令をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、コンピューター可読媒体は、高感度ｃ－反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の発現を、参照データ、例えば、血漿サンプル中で測定された２．３ｍｇ／Ｌよりも高いｈｓＣＲＰ発現レベルの所定の参照値と比較するための命令をさらに含んでもよい。

【０３２１】

[00330]本明細書に記載のコンピューター可読媒体の表示モジュールの実施形態はまた、前記条件の少なくとも１つの存在を示すシグナル、又は前記条件の少なくとも１つの不

存在を示すシグナルを含む、比較モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令も含む。いくつかの実施形態では、表示モジュールは、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナル、又は代替的処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナルを表示するための命令をさらに含んでもよい。

【０３２２】

[00331]いくつかの実施形態では、コンピューター可読媒体の比較モジュールは、ヒト対象が肥満であるかどうか（例えば、少なくとも１人の対象のＢＭＩが少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるかどうか）を決定するための命令をさらに含んでもよい。そのような実施形態では、表示モジュールは、肥満指標（例えばＢＭＩ値）又は対象が肥満であるかどうか（例えば、ＢＭＩ値が少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるかどうか）を示すシグナルを表示するための命令をさらに含んでもよい。

【０３２３】

[00332]本明細書に記載のシステムの実施形態は、コンピューター可読媒体上に記録されたコンピューターにより実行可能な命令により定義され、実行された場合にコンピューターに方法ステップを実施させる機能モジュールを介して記載された。モジュールは、明確性のために機能より分離されている。しかしながら、モジュールは、個別のブロックのコードに一致する必要はなく、記載された機能を、様々な媒体上に保存され、様々な時間で実行された様々なコード部分の実行により行うことができることが理解されるべきである。さらに、モジュールは他の機能を実施することができ、かくして、モジュールは任意の特定の機能又は機能のセットを有することに限定されないことが理解されるべきである。

【０３２４】

[00333]コンピューター可読媒体は、コンピューターによりアクセスすることができる任意の利用可能な有形の媒体であってもよい。コンピューター可読媒体は、コンピューター可読命令、データ構造、プログラムモジュール又は他のデータなどの情報の保存のための任意の方法又は技術に実行された揮発性及び不揮発性の、取り出し可能及び取り出し不可能な有形の媒体を含む。コンピューター可読媒体としては、例えば、ＲＡＭ（ランダムアクセスメモリ）、ＲＯＭ（読み出し専用メモリ）、ＥＰＲＯＭ（消去可能プログラム可能読み出し専用メモリ）、ＥＥＰＲＯＭ（電気的消去可能プログラム可能読み出し専用メモリ）、フラッシュメモリ又は他の記憶技術、ＣＤ－ＲＯＭ（コンパクトディスク読み出し専用メモリ）、ＤＶＤ（デジタル多用途ディスク）又は他の光学記憶媒体、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスク記憶又は他の磁気記憶媒体、他の種類の揮発性及び不揮発性メモリ、並びに所望の情報を保存するために用いることができ、上記の任意の好適な組み合わせを含むコンピューターによりアクセスすることができる任意の他の有形媒体が挙げられる。

【０３２５】

[00334]いくつかの実施形態では、コンピューター可読記憶媒体７００は、ユーザが遠隔サーバー上にデータを保存し、後にそのデータにアクセスするか、又は遠隔サーバーからのデータのさらなる分析を実施することができる「クラウド」システムを含んでもよい。

【０３２６】

[00335]１つ又は複数のコンピューター可読媒体、又はコンピューター可読媒体７００上に具体化されるコンピューター可読データは、例えば、コンピューターにより実行される結果として、本明細書に記載の１つ若しくは複数の機能（例えば、システム６００、若しくはコンピューター可読媒体７００に関する）、及び／又は様々な実施形態、変化及びそれらの組み合わせを実施するようにコンピューターに命令する１つ又は複数のプログラムの一部として、命令を定義することができる。そのような命令は、複数のプログラミング言語のいずれか、例えば、Ｊａｖａ、Ｊ＃、Ｖｉｓｕａｌ　Ｂａｓｉｃ、Ｃ、Ｃ＃、Ｃ＋＋、Ｆｏｒｔｒａｎ、Ｐａｓｃａｌ、Ｅｉｆｆｅｌ、Ｂａｓｉｃ、ＣＯＢＯＬアセンブ

リ言語など、又はそれらの様々な組み合わせのいずれかで書かれていてもよい。そのような命令が具体化されるコンピューター可読媒体は、システム６００、又は本明細書に記載のコンピューター可読媒体７００のいずれかの１つ又は複数の構成要素上にあってもよく、１つ又は複数のそのような構成要素にわたって分布してもよく、それらの間で移行してもよい。

【０３２７】

[00336]コンピューター可読媒体は、本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法を実行するために、保存された命令を任意のコンピューター資源上にロードすることができるように持ち運び可能なものであってもよい。さらに、上記のコンピューター可読媒体、又はコンピューター可読媒体２００上に保存される命令は、例えば、ホストコンピューター上で動作するアプリケーションプログラムの一部として具体化される命令である（これに限定されない）。むしろ、命令を、本明細書に記載のアッセイ及び／又は方法を実行するようにコンピューターをプログラムするのに用いることができる任意の型のコンピューターコード（例えば、ソフトウェア又はマイクロコード）として具体化することができる。コンピューターにより実行可能な命令は、好適なコンピューター言語又はいくつかの言語の組み合わせで書かれていてもよい。基本的な計算生物学方法は当業者には公知であり、例えば、Ｓｅｔｕｂａｌ及びＭｅｉｄａｎｉｓら、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｍｅｔｈｏｄｓ（ＰＷＳ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｂｏｓｔｏｎ，１９９７）；Ｓａｌｚｂｅｒｇ、Ｓｅａｒｌｅｓ、Ｋａｓｉｆ（編）、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ，１９９８）；Ｒａｓｈｉｄｉ及びＢｕｅｈｌｅｒ、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ Ｂａｓｉｃｓ：Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，２０００）並びにＯｕｅｌｅｔｔｅ及びＢｚｅｖａｎｉｓ、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｇｅｎｅ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ（Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、第２版、２００１）に記載されている。

【０３２８】

[00337]本明細書に記載のシステムの特定の実施形態の機能的モジュールは、決定モジュール、記憶デバイス、及び表示モジュールを含んでもよい。いくつかの実施形態では、システムは、比較モジュールをさらに含んでもよい。機能的モジュールを、１つ若しくは複数のコンピューター上で、又は１つ若しくは複数のコンピューターネットワークを用いることにより実行することができる。決定モジュール６０２は、コンピューター可読形式で配列情報を提供するためのコンピューターにより実行可能な命令を有する。本明細書で用いられる「配列情報」とは、完全長ヌクレオチド及び／又はアミノ酸配列、部分的ヌクレオチド及び／又はアミノ酸配列、又は変異配列など（これらに限定されない。）の任意のヌクレオチド及び／又はアミノ酸配列を指す。さらに、配列情報「に関する」情報は、配列の存在又は不存在の検出（例えば、変異又は欠失の検出）、サンプル中の配列の濃度（例えば、アミノ酸配列発現レベル、又はヌクレオチド（ＲＮＡ若しくはＤＮＡ）発現レベル）の決定などを含む。用語「配列情報」は、翻訳後修飾（例えば、リン酸化、グリコシル化、スミル化、ファルネシル化）の存在又は不存在を含むことが意図される。

【０３２９】

[00338]一例として、配列情報を決定するための決定モジュール６０２は、例えば、Ｈｉｔａｃｈｉ ＦＭＢＩＯ（登録商標）及びＨｉｔａｃｈｉ ＦＭＢＩＯ（登録商標）ＩＩ蛍光スキャナ（Ｈｉｔａｃｈｉ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ａｌａｍｅｄａ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）；スペクトラメディクス（Ｓｐｅｃｔｒｕｍｅｄｉｘ）（登録商標）ＳＣＥ ９６１０全自動９６キャピラリー電気泳動遺伝子分析システム（ＳｐｅｃｔｒｕＭｅｄｉｘ ＬＬＣ、Ｓｔａｔｅ Ｃｏｌｌｅｇｅ、Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａから入手可能）；エービーアイプリズム（ＡＢＩ ＰＲＩＳＭ）（登録商標）３７７ ＤＮＡ配列決定装置、エービーアイ（ＡＢＩ）（登録商標）３７３ ＤＮＡ配列決

定装置、エービーアイプリズム（登録商標）３１０　遺伝子分析装置、エービーアイプリズム（登録商標）３１００遺伝子分析装置、及びエービーアイプリズム（登録商標）３７００　ＤＮＡ分析装置（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）；分子力学フルオルイメージャ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｙｎａｍｉｃｓ　ＦｌｕｏｒＩｍａｇｅｒ）（商標）５７５、ＳＩ蛍光スキャナ、及び分子力学フルオルイメージャ（商標）５９５蛍光スキャナ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＵＫ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、Ｌｉｔｔｌｅ　Ｃｈａｌｆｏｎｔ、Ｂｕｃｋｉｎｇｈａｍｓｈｉｒｅ、Ｅｎｇｌａｎｄから入手可能）；ジェノミクスエスシー（ＧｅｎｏｍｙｘＳＣ）（商標）ＤＮＡ配列決定システム（Ｇｅｎｏｍｙｘ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ（Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）から入手可能）；並びにファルマシアエーエルエフ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＡＬＦ）（商標）ＤＮＡ配列決定装置及びファルマシアエーエルエフエクスプレス（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＡＬＦｅｘｐｒｅｓｓ）（商標）（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＵＫ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、Ｌｉｔｔｌｅ　Ｃｈａｌｆｏｎｔ、Ｂｕｃｋｉｎｇｈａｍｓｈｉｒｅ、Ｅｎｇｌａｎｄから入手可能）など（これらに限定されない。）の自動配列分析のための公知のシステムを含んでもよい。

【０３３０】

[00339]配列情報を決定するための代替方法、すなわち、決定モジュール６０２は、タンパク質及びＤＮＡ分析のためのシステムを含む。例えば、マトリックス支援レーザー脱離イオン化－飛行時間（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）システム及びＳＥＬＤＩ－ＴＯＦ－ＭＳタンパク質チップアレイプロファイリングシステムなどの質量分析システム；遺伝子発現データを分析するためのシステム（例えば、米国特許出願公開第２００３／０１９４７１１号を参照されたい）；アレイに基づく発現分析のためのシステム、例えば、ＨＴアレイシステム及びジーンチップ（ＧｅｎｅＣｈｉｐ）（登録商標）オートローダー、コンプリートジーンチップ（登録商標）機器システム、ジーンチップ（登録商標）フルイディクスステーション４５０、ジーンチップ（登録商標）ハイブリダイゼーションオーブン６４５、ジーンチップ（登録商標）ＱＣツールボックスソフトウェアキット、ジーンチップ（登録商標）スキャナ３０００　７Ｇプラス標的遺伝子型決定システム、ジーンチップ（登録商標）スキャナ３０００　７Ｇ全ゲノム関連システム、ジーンタイタン（ＧｅｎｅＴｉｔａｎ）（商標）機器、及びジーンチップ（登録商標）アレイステーション（それぞれ、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ、Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）などのカートリッジアレイシステム；自動化ＥＬＩＳＡシステム（例えば、ＤＳＸ（登録商標）若しくはＤＳ２（登録商標）（Ｄｙｎａｘ、Ｃｈａｎｔｉｌｌｙ、ＶＡ）から入手可能又はトリツラス（Ｔｒｉｔｕｒｕｓ）（登録商標）（Ｇｒｉｆｏｌｓ　ＵＳＡ、Ｌｏｓ　Ａｎｇｅｌｅｓ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）、マゴ（Ｍａｇｏ）（登録商標）プラス（Ｄｉａｍｅｄｉｘ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍｉａｍｉ、Ｆｌｏｒｉｄａから入手可能））；密度計（例えば、Ｘ－Ｒｉｔｅ－５０８－Ｓｐｅｃｔｒｏ　Ｄｅｎｓｉｔｏｍｅｔｅｒ（登録商標）（ＲＰ　Ｉｍａｇｉｎｇ（商標）、Ｔｕｃｓｏｎ、Ａｒｉｚｏｎａから入手可能）、ＨＹＲＹＳ（商標）２ＨＩＴ密度計（Ｓｅｂｉａ　Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ、Ｎｏｒｃｒｏｓｓ、Ｇｅｏｇｉａから入手可能）；自動化蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーションシステム（例えば、米国特許第６，１３６，５４０号を参照されたい）；２－Ｄ画像化ソフトウェアと一体化した２Ｄゲル画像化システム；マイクロプレートリーダー；蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）（例えば、フローサイトメーターＦＡＣＳＶａｎｔａｇｅ　ＳＥ（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ　Ｌａｋｅｓ、Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙから入手可能）；並びに放射性同位体分析装置（例えばシンチレーションカウンター）。

【０３３１】

[00340]決定モジュールにおいて決定されるＳＮＰの配列情報及び／又は血漿／血清バイオマーカーの発現レベル情報を、記憶デバイス６０４により読み取ることができる。本明細書で用いられる「記憶デバイス」６０４は、データ又は情報を保存するために構成又

は適合させた任意の好適な計算若しくは処理装置又は他のデバイスを含むことが意図される。本明細書に記載のシステムと共に使用するのに好適な電子装置の例としては、独立型計算装置、データ通信ネットワーク、例えば、ローカルエリアネットワーク（ＬＡＮ）、ワイドエリアネットワーク（ＷＡＮ）、インターネット、イントラネット、及びエクストラネット、並びにローカル及び分散型コンピューター処理システムが挙げられる。記憶デバイス６０４はまた、フロッピーディスク、ハードディスク記憶媒体、磁気テープなどの磁気記憶媒体、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤなどの光学記憶媒体、ＲＡＭ、ＲＯＭ、ＥＰＲＯＭ、ＥＥＰＲＯＭなどの電子記憶媒体、一般的なハードディスク及び磁気／光学記憶媒体などのこれらのカテゴリのハイブリッドも含む（これらに限定されない）。記憶デバイス６０４は、配列情報又は発現レベル情報を記録するために適合又は構成される。そのような情報を、デジタル形式で提供し、これを、例えば、インターネットを介して、ディスク上で、ＵＳＢ（ユニバーサルシリアルバス）を介して、又は任意の他の好適な通信様式、例えば、「クラウド」を介して電気的に伝達及び読み取ることができる。

【０３３２】

[00341]本明細書で用いられる「発現レベル情報」とは、完全長ヌクレオチド及び／又はアミノ酸配列、部分的ヌクレオチド及び／又はアミノ酸配列、又は変異配列など（これらに限定されない。）の任意のヌクレオチド及び／又はアミノ酸発現レベル情報を指す。さらに、発現レベル情報「に関する」情報は、配列の存在又は不存在（例えば、アミノ酸配列、ヌクレオチド配列、若しくは翻訳後修飾の存在又は不存在）の検出、サンプル中の配列の濃度（例えば、アミノ酸配列レベル、又はヌクレオチド（ＲＮＡ若しくはＤＮＡ）発現レベル、又は翻訳後修飾のレベル）の決定などを含む。いくつかの実施形態では、発現レベル情報はまた、少なくとも２つ又はそれ以上のバイオマーカーの発現レベルの計算操作（例えば、ＳＡＭのＳＡＨに対する発現比）も含む。

【０３３３】

[00342]本明細書で用いられる「保存される」とは、記憶デバイス６０４上に情報をコードするためのプロセスを指す。当業者であれば、公知の媒体上に情報を記録するための以前から公知の方法のいずれかを容易に採用して、配列情報又は発現レベル情報を含む製品を作成することができる。

【０３３４】

[00343]様々なソフトウェアプログラム及び形式を用いて、記憶デバイス上に配列情報又は発現レベル情報を保存することができる。任意数のデータプロセッサ構造形式（例えば、テキストファイル又はデータベース）を用いて、配列情報又は発現レベル情報が記録された媒体を取得又は作出することができる。

【０３３５】

[00344]コンピューター可読形式で配列情報及び／又は発現レベル情報を提供することにより、比較モジュール６０６中の可読形式の配列情報及び／又は発現レベル情報を使用して、特定の配列又は発現プロファイルを、記憶デバイス６０４内の参照データと比較することができる。例えば、検索プログラムを用いて、特定の配列（参照データ、例えば、本明細書に記載のＳＮＰに一致するメジャー若しくはレアアレルの配列情報）と一致する配列の断片若しくは領域を同定するか、又は決定された発現レベルの直接比較を参照データ発現レベル（例えば、対象の集団から得られた発現レベルの中央値（ｍｅｄｉａｎ）の情報）と比較することができる。コンピューター可読形式で行われた比較は、様々な手段を用いて処理することができるコンピューター可読比較結果を提供する。比較結果に基づく内容６０８を、決定モジュール６００又は比較モジュール６０６から回収して、本明細書に記載の少なくとも１つのＳＮＰ及び血清／血漿バイオマーカーの存在又は不存在を示すことができる。

【０３３６】

[00345]一実施形態では、決定モジュール６００又は比較モジュール６０６により読み取られる記憶デバイス６０４中に保存される参照データは、試験される生体サンプルと同じ型の対照生体サンプルから得られる配列情報データである。或いは、参照データは、デ

ータベース、例えば、ある生物の全ゲノム配列の一部、又はタンパク質ファミリーの配列、又は発現レベルプロファイル（ＲＮＡ、タンパク質若しくはペプチド）である。一実施形態では、参照データは、うつ病を有する対象がフォレート含有化合物を含む処置レジメンを推奨されるべきかどうかを決定するのを容易にするために用いられる配列情報及び／又は発現レベルプロファイルである。

【０３３７】

[00346]一実施形態では、参照データは、１つ若しくは複数の参照ポリヌクレオチド、又はポリペプチド配列である。いくつかの実施形態では、参照ポリヌクレオチド配列を、配列番号１、配列番号２、配列番号３からなる群から選択されるヌクレオチド配列、及び対応するＳＮＰ位置のヌクレオチドを含むその一部、及びその相補体から誘導することができる。いくつかの実施形態では、参照ポリペプチド配列を、配列番号４、配列番号５、配列番号６からなる群から選択されるアミノ酸配列、及び対応する変異位置のアミノ酸残基を含むその一部から誘導することができる。

【０３３８】

[00347]一実施形態では、参照データは、ゲノム、ＥＳＴ、ＳＮＰＳ、Ｔｒａｃｅｓ、Ｃｅｌａｒａ、Ｖｅｎｔｏｒ　Ｒｅａｄｓ、Ｗａｔｓｏｎ　ｒｅａｄｓ、ＨＧＴＳなどのＧｅｎＢａｎｋ（ＮＣＢＩ）のタンパク質及びＤＮＡデータベース；ＥＮＺＹＭＥ、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＳＷＩＳＳ－２ＤＰＡＧＥ、Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ及びＴｒＥＭＢＬデータベースなどのＳｗｉｓｓ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓのデータベース；Ｍｅｌａｎｉｅソフトウェアパッケージ又はＥｘＰＡＳｙ　ＷＷＷサーバーなど；ＳＷＩＳＳ－ＭＯＤＥＬ、Ｓｗｉｓｓ－Ｓｈｏｐ及び他のネットワークベースの計算ツール；Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅデータベース（Ｔｈｅ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｇｅｎｏｍｉｃ　Ｒｅｓｅａｒｃｈから入手可能）など（これらに限定されない。）のデータベースから電子的又はデジタル的に記録及びアノテートされる。得られる情報を、リレーショナルデータベース中に保存し、これを用いて参照データ又はゲノム内及びゲノム間の遺伝子若しくはタンパク質間の相同性を決定することができる。

【０３３９】

[00348]「比較モジュール」６０６は、決定モジュール６０２中で決定された配列情報を参照データと比較するために動作する比較のための様々な利用可能なソフトウェアプログラム及び形式を用いることができる。一実施形態では、比較モジュール６０６は、１つ又は複数の入力からの配列情報を、１つ又は複数の参照データパターンと比較するためのパターン認識技術を使用するように構成される。比較モジュール６０６を、パターンを比較するための存在する市販の、又は自由に利用可能なソフトウェアを用いて構成し、行われる特定のデータ比較のために最適化することができる。比較モジュール６０６は、例えば、配列の存在又は不存在の検出（例えば、変異若しくは欠失（タンパク質若しくはＤＮＡ）の検出、異なるアレルに関する情報、翻訳後修飾の検出、又は配列の省略若しくは反復）；サンプル中の配列の濃度（例えば、アミノ酸配列／タンパク質発現レベル、又はヌクレオチド（ＲＮＡ若しくはＤＮＡ）発現レベル、又は翻訳後修飾のレベル）の決定、又は発現プロファイルの決定を含んでもよい配列情報に関するコンピューター可読情報を提供する。

【０３４０】

[00349]一実施形態では、比較モジュール６０６は、ポリヌクレオチド配列からのタンパク質配列の予測を可能にする、オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）の予測を可能にするか、又は参照データとの比較における相同な配列の情報、すなわち、相同タンパク質ドメイン、相同ＤＮＡ若しくはＲＮＡ配列、又は相同なエクソン及び／又はイントロンの予測を可能にする。

【０３４１】

[00350]一実施形態では、比較モジュール６０６は、個別に、又は組み合わせて用いることができるＢＬＡＳＴ（Ｂａｓｉｃ　Ｌｏｃａｌ　Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ　Ｓｅａｒｃｈ

Ｔｏｏｌ）又はＦＡＳＴ（Ｓｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎアルゴリズムを用いる）などの配列情報アラインメントプログラムを用いる。これらのアルゴリズムは、配列の類似する領域間のアラインメント及び配列間の同一性パーセントを決定する。例えば、アラインメントを、塩基対塩基又はアミノ酸対アミノ酸を一致させることにより算出することができる。

【０３４２】

[00351]比較モジュール６０６、又は本明細書に記載のシステムの任意の他のモジュールは、リレーショナルデータベース管理システム、ワールドワイドウェブアプリケーション、及びワールドワイドウェブサーバー上で動作するオペレーティングシステム（例えばＵＮＩＸ）を含んでもよい。ワールドワイドウェブアプリケーションは、データベース言語命令文（例えば、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｄ　Ｑｕｅｒｙ　Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＳＱＬ）命令文）の作成にとって必要な実行可能なコードを含む。一般的には、実行ファイルは、埋込み型ＳＱＬ命令文を含む。さらに、ワールドワイドウェブアプリケーションは、サーバー並びにサービスユーザの要求に対してアクセスされなければならない様々な外部及び内部データベースを含む様々なソフトウェアエンティティへのポインタ及びアドレスを含有する構成ファイルを含んでもよい。構成ファイルはまた、サーバーを、２つ以上の別々のコンピューター上に分配する必要があるため、適切なハードウェアに対してサーバー資源に関する要求を指令する。一実施形態では、ワールドワイドウェブサーバーは、ＴＣＰ／ＩＰプロトコールを支援する。このようなローカルネットワークは、「イントラネット」と呼ばれることもある。そのようなイントラネットの利点は、それらがワールドワイドウェブ上に存在する公共ドメインデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ又はＳｗｉｓｓ　Ｐｒｏワールドワイドウェブサイト）との容易な通信を可能にすることである。かくして、特定の実施形態では、ユーザは、ウェブブラウザ及びウェブサーバーにより提供されるＨＴＭＬインタフェースを用いて、インターネットデータベース上に存在するデータ（例えば、Ｈｙｐｅｒｔｅｘｔリンクを介する）に直接アクセスすることができる。別の実施形態では、ユーザは、クラウドコンピューティングサービス提供者により提供される「クラウド」上に存在するデータに直接アクセスすることができる。

【０３４３】

[00352]一実施形態では、比較モジュール６０６は、質量分析スペクトルとの比較を実施し、例えば、ペプチド断片配列情報の比較を、「Ｑｃｅａｌｉｇｎ」（例えば、参照により本明細書に組込まれる国際公開第２００７／０２２２４８号パンフレットを参照されたい）及び「Ｑｐｅａｋｓ」（Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｓｑｕａｒｅ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ、Ｉｔｈａｃａ、ＮＹ）又はＣｉｐｈｅｒｇｅｎ　Ｐｅａｋｓ　２．１ＴＭソフトウェアと呼ばれるスクリプトを含むＭＡＴＬＡＢにおいて処理されたスペクトルを用いて実行することができる。次いで、処理されたスペクトルを、ベースライン補正されたデータを取ることにより最小エントロピーアルゴリズムを用いてサンプルデータを対照データと整列させるアラインメントアルゴリズムを用いて整列させることができる（例えば、参照により本明細書に組込まれる国際公開第２００７／０２２２４８号パンフレットを参照されたい）。比較結果を、比を算出することによりさらに処理することができる。タンパク質発現プロファイルを識別することができる。

【０３４４】

[00353]一実施形態では、期待値最大化（ＥＭ）などの計算アルゴリズムは比較モジュール６０６において用いられ、減算及びＰＨＡＳＥはハプロタイプの統計的見積もりのための方法において用いられる（例えば、Ｃｌａｒｋ，Ａ．Ｇ．、Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　Ｅｖｏｌ　７：１１１～２２ページ（１９９０）；Ｓｔｅｐｈｅｎｓ，Ｍ．、Ｓｍｉｔｈ，Ｎ．Ｊ．＆Ｄｏｎｎｅｌｌｙ，Ｐ．、Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　６８：９７８～８９ページ（２００１）；Ｔｅｍｐｌｅｔｏｎ，Ａ．Ｒ．、Ｓｉｎｇ，Ｃ．Ｆ．、Ｋｅｓｓｌｉｎｇ，Ａ．＆Ｈｕｍｐｈｒｉｅｓ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　１２０：１１４５～５４ページ（１９８８）を参照されたい）。

【０３４５】

[00354]データを比較し、予測的遺伝子特性を同定するのに有用である様々なアルゴリズムが利用可能である。例えば、Ｘｕら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　１１：１１～２０ページ（２００２）で同定されたものなどのアルゴリズムである。２倍体及び倍数体種の両方に由来するユーザにより特定された入力配列におけるＳＮＰ及びアレルを検出するためのウェブベースのプログラムであるＨａｐｌｏＳＮＰｅｒ（ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．ｎｌ／ｔｏｏｌｓ／ｈａｐｌｏｓｎｐｅｒ／のワールドワイドウェブ上で利用可能；Ｔａｎｇら、ＢＭＣ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　９：２３ページ（２００８）も参照されたい）；冗長ＤＮＡ配列におけるＳＮＰ探索のためのツールであるＰｏｌｙｂａｙｅｓ（Ｍａｒｔｈ，ＧＴ．ら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　２３（４）：４５２～６ページ（１９９９））；ＳＳＡＨＡアラインメントアルゴリズムを用いる多型性検出ツールであるＳＳＡＨＡ－ＳＮＰ（Ｗｅｌｌｃｏｍｅ　Ｔｒｕｓｔ　Ｓａｎｇｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍから入手可能、Ｎｉｎｇ　Ｚ．ら、Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　１１（１０）：１７２５～９ページ（２００１）も参照されたい）；ｐｈｒｅｄ、ｐｈｒａｐ及びｃｏｎｓｅｄツール上で構築されたＳＮＰ探索パッケージであるＰｏｌｙｐｈｒｅｄ（ワールドワイドウェブ上で利用可能、Ｎｉｃｋｅｒｓｏｎ，ＤＡら、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　２５（１４）：２７４５～５１ページ（１９９７）を参照されたい）；ＳＮＰ及びインデルを同定するためのグラフィックＪａｖａに基づくプログラム（ＰＣ／Ｍａｃ／Ｌｉｎｕｘ）であるＮｏｖｏＳＮＰ（ワールドワイドウェブ上で利用可能、Ｗｅｃｋｘ，Ｓ．ら、Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　１５（３）：４３６～４４２ページ（２００５）を参照されたい）；蛍光に基づく再配列決定リードにおけるＳＮＰ及び変異の自動的同定のためのＳＮＰｄｅｔｅｃｔｏｒＴＭ（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）、また、Ｚｈａｎｇら、ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ　（５）：ｅ５３ページ（２００５）も参照されたい）など（これらに限定されない。）の、比較モジュールにおいて用いることができるＳＮＰ及び多型性の検出にとって利用可能な多くのソフトウェアがある。ＳＮＰｄｅｔｅｃｔｏｒは、Ｕｎｉｘ／Ｌｉｎｕｘプラットフォーム上で動作し、公共的に利用可能である；Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ（Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）は、例えば、ジェノタイピングコンソール（Ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ　Ｃｏｎｓｏｌｅ）（商標）ソフトウェア、ジーンチップ（登録商標）配列分析ソフトウェア（ＧＳＥＱ）、ジーンチップ（登録商標）標的遺伝子型決定分析ソフトウェア（ＧＴＧＳ）及びエクスプレッションコンソール（Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｃｏｎｓｏｌｅ）（商標）ソフトウェアなどの用いることができる多データ分析ソフトウェアを有する。

【０３４６】

[00355]一実施形態では、比較モジュール６０６は、遺伝子発現プロファイルを比較する。例えば、遺伝子発現プロファイルの検出を、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ　Ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ　Ｓｕｉｔｅソフトウェアバージョン５．０（ＭＡＳ５．０）（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ、Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）を用いて決定して、プローブセットからのシグナルの強度に基づいて１つ又は複数の遺伝子の相対的存在量を分析することができ、ＭＡＳ５．０データファイルをデータベース中に移動させ、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌ及びＧｅｎｅＳｐｒｉｎｇ６．０ソフトウェア（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）を用いて分析することができる。ＭＡＳ５．０ソフトウェアの検出アルゴリズムを用いて、所与のサンプル中でどれぐらい多くの転写物が検出されるかの包括的概略を取得し、２つ以上のマイクロアレイデータセットの比較分析を可能にすることができる。

【０３４７】

[00356]一実施形態では、比較モジュール６０６は、タンパク質発現プロファイルを比較する。Ｃｉｐｈｅｒｇｅｎ　Ｅｘｐｒｅｓｓ（ＣＥ）及びＢｉｏｍａｒｋｅｒ　Ｐａｔｔｅｒｎｓ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（ＢＰＳ）パッケージ（Ｃｉｐｈｅｒｇｅｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ．、Ｆｒｅｅｍｏｎｔ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能）など（

これらに限定されない。）の任意の利用可能な比較ソフトウェアを用いることができる。比較分析を、タンパク質チップシステムソフトウェア（例えば、Ｔｈｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎｃｈｉｐ　Ｓｕｉｔｅ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから入手可能））を用いて行うことができる。発現プロファイルを同定するためのアルゴリズムは、平均分散アルゴリズム（例えば、ＪＭＰ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｃａｒｙ、Ｎｏｒｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａから入手可能なＪＭＰ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓアルゴリズム）などの最適化アルゴリズムの使用を含んでもよい。

【０３４８】

[00357]一実施形態では、パターン比較ソフトウェアを用いて、発現又は変異のパターンが対象の試験サンプル中で検出される状態の存在又は不存在を示すかどうかを決定することができる。

【０３４９】

[00358]比較モジュール６０６は、保存することができる比較結果及び表示モジュール６１０を用いてユーザにより要求される出力に一部基づく内容を提供するための、予め定義された基準、又はユーザにより定義された基準によってコンピューター可読形式で処理することができるコンピューター可読比較結果を提供する。表示モジュール６１０は、本明細書に記載の条件の少なくとも１つの存在を示すシグナル又は本明細書に記載の条件の少なくとも１つの不存在を示すシグナルである、比較結果に一部基づく内容６０８のユーザに対する表示を可能にする。そのようなシグナルは、例えば、コンピューターモニター上への条件の少なくとも１つの存在若しくは不存在を示す内容６０８の表示、プリンターからの条件の少なくとも１つの存在若しくは不存在を示す内容６０８の印刷されたページ、又は条件の少なくとも１つの存在若しくは不存在を示す光若しくは音であってもよい。

【０３５０】

[00359]本明細書に記載のコンピューターシステムの様々な実施形態では、比較モジュール６０６を決定モジュール６０２中に統合することができる。

【０３５１】

[00360]比較結果に基づく内容６０８はまた、本明細書に記載の１つ又は複数の血漿／血清バイオマーカーの発現プロファイルを含んでもよい。一実施形態では、比較に基づく内容６０８は、特定の遺伝子又はタンパク質の配列及び１つ若しくは複数の変異、又は特定の翻訳後修飾の存在の決定を含む。一実施形態では、比較結果に基づく内容６０８は単に、本明細書に記載の条件の少なくとも１つの存在又は不存在を示すシグナルである。いくつかの実施形態では、内容６０８は、肥満指標（例えばＢＭＩ値）を示すシグナル又は対象が肥満であるかどうか（例えば、ＢＭＩ値が少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるかどうか）を示すシグナルであってもよい。いくつかの実施形態では、内容６０８は、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナル、又は代替的な処置レジメンを受けることが推奨される対象を示すシグナルであってもよい。

【０３５２】

[00361]一実施形態では、比較結果に基づく内容６０８は、コンピューターモニター上に表示される。一実施形態では、比較結果に基づく内容６０８は、印刷可能な媒体を介して表示される。表示モジュール６１０は、コンピューターから受信し、コンピューター可読情報をユーザに対して表示するように構成された任意の好適なデバイスであってもよい。非限定的な例としては、例えば、Ｉｎｔｅｌ　ＰＥＮＴＩＵＭ型プロセッサ、Ｍｏｔｏｒｏｌａ　ＰｏｗｅｒＰＣ、Ｓｕｎ　ＵｌｔｒａＳＰＡＲＣ、Ｈｅｗｌｅｔ－Ｐａｃｋａｒｄ　ＰＡ－ＲＩＳＣプロセッサ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣａｌｉｆｏｒｎｉａのＡｄｖａｎｃｅｄ　Ｍｉｃｒｏ　Ｄｅｖｉｃｅｓ（ＡＭＤ）から入手可能な様々なプロセッサのいずれか、又は他の任意の型のプロセッサに基づくものなどの一般的な目的のコンピューター、平面パネルディスプレイ、陰極線管などの視覚的表示デバイス、及び様々な型のコンピュータープリンターが挙げられる。

【０３５３】

[00362]一実施形態では、比較結果に基づく内容６０８の表示のためのユーザインタフ

ェースのために、ワールドワイドウェブブラウザが用いられる。本明細書に記載のシステムの他のモジュールを、ウェブブラウザインタフェースを有するように構成することができることが理解されるべきである。ウェブブラウザを介して、ユーザは比較モジュールからデータを回収するための要求を構築することができる。かくして、ユーザは、典型的には、グラフィカルユーザインタフェースにおいて従来用いられているボタン、プルダウンメニュー、スクロールバーなどのユーザインタフェース要素をポイントし、クリックする。ユーザのウェブブラウザを用いてそのような策定された要求は、配列情報に関する関連情報、例えば、変異若しくは欠失（ＤＮＡ若しくはタンパク質）の存在若しくは不存在を示す表示；アミノ酸配列（タンパク質）の発現レベルの表示；ヌクレオチド（ＲＮＡ若しくはＤＮＡ）発現レベルの表示；発現、ＳＮＰ、若しくは変異プロファイル、若しくはハプロタイプの表示；又はそれらに基づく情報の表示を抽出するために用いることができるクエリーを生成するために要求を初期化するウェブアプリケーションに伝達される。一実施形態では、参照サンプルデータの配列情報も表示される。

【０３５４】

[00363]いずれかの実施形態において、比較モジュールを、以前に考察されたようなコンピューターに実行されたソフトウェアによって実行することができる。そのような実施形態では、比較モジュールからの結果を、電子ディスプレイ上に表示することができる。結果を、グラフ、番号、文字又は単語により表示することができる。さらなる実施形態では、比較モジュールからの結果を、ある位置から少なくとも１つの他の位置に伝達することができる。例えば、比較結果を、任意の電子媒体、例えば、インターネット、ファックス、電話、「クラウド」システム、及びそれらの任意の組み合わせにより伝達することができる。「クラウド」システムを用いて、ユーザは個人ファイル及びデータを保存し、それにアクセスするか、又はＤＶＤ若しくはサムドライブなどの記憶媒体の周囲に物理的に運搬するよりも遠隔サーバー上でさらなる分析を実施することができる。

【０３５５】

[00364]システム６００、及びコンピューター可読媒体７００は単に、発現レベル情報又は配列情報に基づいて、うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイを実施するための例示的実施形態であり、本明細書に記載の本発明の範囲を限定することを意図するものではない。システム６００、及びコンピューター可読媒体７００の変形が可能であり、本明細書に記載の本発明の範囲内にあることが意図される。

【０３５６】

[00365]装置のモジュール、又はコンピューター可読媒体において用いられるモジュールは、いくつかの構成を取ってもよい。例えば、機能を、単一の装置上に提供するか、又は複数の装置に分配することができる。

【０３５７】

キット：

[00366]フォレート含有化合物の使用に対する応答と関連するＳＮＰ及び／又は末梢マーカーの同定に基づいて、本明細書に記載の一態様はまた、対象の試験サンプル中で本明細書に開示されるＳＮＰ及び／又は末梢マーカーを同定するのに必要とされる検出試薬の設計及び調製も提供する。例えば、検出試薬を設計及び調製して、本明細書に記載のアッセイ及び方法に関与するＭＴＨＦＲ遺伝子座及びＭＴＲ遺伝子座及び場合によりＭＴＲＲ遺伝子座におけるＳＮＰを同定し、及び／又は試験サンプル中のＳＡＭ、ＳＡＨ及び４－ＨＮＥの発現レベルを測定することができる。試験サンプル中の開示されたＳＮＰを同定するのに使用可能な検出試薬の例としては、プライマー及びプローブが挙げられ、プローブは、同じヌクレオチド位置にＳＮＰを含有しない核酸分子と比較して、ＳＮＰを含有する核酸分子に選択的にハイブリダイズすることができる。試験サンプル中の末梢タンパク質（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ及び／又は４－ＨＮＥ）の発現レベルを測定するのに使用可能な検出試薬の例としては、そのようなタンパク質に対する抗体、又はプライマー及びプローブが挙げられ、そのプローブは、そのようなタンパク質に対応する核酸分子に特異的にハイブリダイズする。

【０３５８】
[00367]したがって、本発明は、うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのキットを含む。いくつかの実施形態では、キットを、例えば、実施例５に示されるフォレート含有化合物を含む組み合わせ治療を用いて処置された対象の有効性反応をモニタリングするために用いることができる。キットは、本明細書に記載のＳＮＰマーカー（ｉ）～（ｘｘｉ）（例えば、ＭＴＨＦＲ　Ｃ６７７Ｔ、ＭＴＲ　Ａ２７５６Ｇ、及び／又はＭＴＲＲ　Ａ６６Ｇ）の存在若しくは不存在を検出するのに特異的な少なくとも１つの試薬及び／又は末梢バイオマーカー（ｘｘｉｉ）～（ｘｘｉｖ）（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ及び４－ＨＮＥ）を検出するのに特異的な抗体、並びに本明細書に記載の条件の少なくとも１つの存在が、対象の試験サンプル（例えば、血液サンプル、唾液サンプル、頬サンプル）中で検出される場合、対象がフォレート含有化合物を含む処置レジメンを推奨されると決定するための指示、例えば、実施例５に示される手順を含んでもよい。キットは、場合により、対象の遺伝子の検出のための核酸を含んでもよい。
【０３５９】
[00368]一実施形態では、キットは、ＳＮＰが本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｕ）の少なくとも２つ又は任意の組み合わせ（例えば、条件（Ａ）と（Ｃ）との組み合わせ）を含む、３０個以下のＳＮＰ（２５個以下のＳＮＰ、２０個以下のＳＮＰ、１５個以下のＳＮＰ、１０個以下のＳＮＰ、５個以下のＳＮＰ又はそれより少ないＳＮＰ）を問い合わせる複数のオリゴヌクレオチドプローブに添付されたオリゴヌクレオチドアレイ；及びヒト対象の試験サンプルに由来するヌクレオチド分子にコンジュゲートされる検出可能な標識（例えば、蛍光分子を含む）を含有する任意選択の容器；及び少なくとも１つの試薬を含んでもよい。キット中に含有させることができる試薬としては、例えば、制限酵素、ヌクレオチド分子にコンジュゲートされるユニバーサルアダプター、ユニバーサルアダプターと相補的なプライマー、洗浄剤、及びそれらの組み合わせが挙げられる。
【０３６０】
[00369]いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドアレイに添付される複数のオリゴヌクレオチドプローブは、ＳＮＰが本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｕ）の少なくとも２つ又は任意の組み合わせ（例えば、条件（Ａ）と（Ｃ）の組み合わせ）を含む、約２～３０個のＳＮＰ、例えば、約３～２５個のＳＮＰ、約３～２０個のＳＮＰ、約３～１０個のＳＮＰ、又は約３～５個のＳＮＰを問い合わせることができる。
【０３６１】
[00370]代替的な実施形態では、キットは、３０個以下のＳＮＰ（例えば、２５個以下のＳＮＰ、２０個以下のＳＮＰ、１５個以下のＳＮＰ、１０個以下のＳＮＰ、５個以下のＳＮＰ、又はそれより少ないＳＮＰ）の少なくとも１つのアレルに結合する複数のオリゴヌクレオチドプライマーであって、ＳＮＰの特定のアレルに結合するオリゴヌクレオチドプライマーの各サブセットが異なるリポーターで標識され、前記ＳＮＰは本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｕ）の少なくとも２つ又は任意の組み合わせ（例えば、条件（Ａ）と（Ｃ）の組み合わせ）を含む、オリゴヌクレオチドプライマー；及び少なくとも１つの試薬（例えば、遊離ヌクレオチド塩基、ポリメラーゼ、又はその両方）を含んでもよい。
【０３６２】
[00371]いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドプライマーは、ＳＮＰが本明細書に記載の条件（Ａ）～（Ｕ）の少なくとも２つ又は任意の組み合わせ（例えば、条件（Ａ）と（Ｃ）の組み合わせ）を含む、約２～３０個のＳＮＰ、例えば、約３～２５個のＳＮＰ、約３～２０個のＳＮＰ、約３～１０個のＳＮＰ、又は約３～５個のＳＮＰの少なくとも１つのアレルに結合することができる。
【０３６３】
[00372]キットに含まれるさらなる試薬は、遺伝子型決定アッセイ、例えば、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長、アレル特異的増幅、配列決定、５’ヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、ＤＮＡチップ分析、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、一本鎖コンフォメーション多型、ポ

リメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リアルタイム定量的ＰＣＲ、及びそれらの任意の組み合わせ（これらに限定されない。）の選択と共に変化してもよい。

【０３６４】

[00373]いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載の少なくとも１つのバイオマーカー（例えば、ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及びｈｓＣＲＰ）の発現を決定するための少なくとも１つの試薬をさらに含んでもよい。例えば、一実施形態では、キットは、本明細書に記載の１つ又は複数のバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも１つのタンパク質に基づく結合部分（例えば抗体）に添付された固相基質支持体をさらに含んでもよい。固相基質支持体としては、例えば、ＥＬＩＳＡのためのマイクロタイタープレート、ディップスティック、磁気ビーズ、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。様々な種類の発現アッセイ、例えば、ウエスタンブロット、酵素結合吸収アッセイ、質量分析、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、免疫組織化学分析、及びそれらの任意の組み合わせ（これらに限定されない。）に基づいて、異なる固相基質支持体を選択することができる。

【０３６５】

[00374]別の実施形態では、キットは、本明細書に記載の１つ又は複数のバイオマーカーを精査するために設計された少なくとも１つのプライマーをさらに含んでもよい。

【０３６６】

[00375]本明細書に記載の様々な態様の実施形態を、以下の番号付きの項のいずれか１つにより記載することもできる。

【０３６７】

１．うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、

（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象由来の試験サンプルを、少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するように構成されている少なくとも１つの遺伝子型決定アッセイに供するステップであって、前記少なくとも２つの遺伝子座が、

ｉ．配列番号１及び配列番号７がそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；

ｉｉ．配列番号２及び配列番号９がそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）

である、ステップ；並びに

（ｂ）前記少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型から、

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ６７７；

ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ２７５６；及び

ｉｉｉ．少なくとも１つのＳＮＰ６７７　Ｔアレルと少なくとも１つのＳＮＰ２７５６　Ｇアレルとの組み合わせ

から選択される一塩基多型（ＳＮＰ）の存在を検出するステップ；並びに

ＳＮＰ６７７位における少なくとも１つのＴアレル若しくはＳＮＰ２７５６位における少なくとも１つのＧアレル、又はＳＮＰ６７７位における少なくとも１つのＴアレル及びＳＮＰ２７５６位における少なくとも１つのＧアレルの両方が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンを投与するステップ

を含む、アッセイ。

【０３６８】

２．ＳＮＰ６７７　ＴアレルもＳＮＰ２７５６　Ｇアレルも検出されない場合に、フォレート含有化合物を有さない処置レジメンを選択する、項１に記載のアッセイ。

【０３６９】
３．うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、
うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象の試験サンプルを少なくとも１つのアッセイに供して、以下の条件：
ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；
ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；
ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を検出するステップ；並びに
前記条件のうちの少なくとも１つが存在することが検出される場合に、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択することを推奨するステップ；及び前記条件がいずれも存在しないことが決定される場合に、フォレート含有化合物を有さない処置レジメンを推奨するステップ
を含む、アッセイ。
【０３７０】
４．下記ｉ～ｘｘｉｉｉからの少なくとも１つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップをさらに含む、項１～３のいずれか一項に記載のアッセイ。
ｉ．配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ２２７４９７６によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｉｉ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｉｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｉｖ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｖｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｖｉｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型

ｖｉｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｉｘ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｉｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｉｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｉｖ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｖｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｖｉｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型
ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｉｘ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
ｘｘ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）
ｘｘｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現
ｘｘｉｉ．４－ＨＮＥの発現
ｘｘｉｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現；並びにそれらの任意の組み合わせ
【０３７１】
５．前記少なくとも１つのバイオマーカーの決定されたパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；

ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘ．肥満（例えば、３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
からの少なくとも１つの条件の存在を決定するステップ；並びに
前記条件のうちの少なくとも１つが検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンを投与するステップ
をさらに含む、項４に記載のアッセイ。

【０３７２】

６．うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、
（ａ）うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象の試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、

メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型であり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝

子型であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；及び
ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｘｉｉ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）；
ｘｘｉｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；
ｘｘｉｖ．４－ＨＮＥの発現のレベル；
ｘｘｖ．ｈｓＣＲＰの発現のレベル；及びそれらの任意の組み合わせ
からの少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップ；
（ｂ）前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳ

ＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の１９５８位）；
ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
ｘｘｉｖ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される少なくとも１つの条件の存在を、任意選択で非ヒト機構を用いて、検出するステップ、並びに
前記条件のうちの少なくとも１つが検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンを投与するステップ
を含む、アッセイ。
【０３７３】
７．前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約２．８である、項１～６のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３７４】
８．前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約３．０である、項１～７のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３７５】
９．前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約３．０ｍｇである、項１～８のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３７６】
１０．前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約３．２ｍｇである、項１～９のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３７７】
１１．前記試験サンプルが、前記条件のうちの少なくとも２つを決定するために分析される、項１～１０のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３７８】
１２．前記試験サンプルが、前記条件のうちの少なくとも３つを決定するために分析される、項１～１１のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３７９】
１３．前記試験サンプルが血液サンプルを含む、項１～１２のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３８０】
１４．試験サンプルが尿サンプルを含む、項１～１３のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３８１】
１５．試験サンプルが頬サンプルを含む、項１～１４のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３８２】
１６．試験サンプルが唾液サンプルを含む、項１～１５のいずれか一項に記載のアッセイ。
【０３８３】

１７．前記遺伝子型決定が、前記ＳＮＰのうちのいずれか１つに隣接するプライマーのセットを用いて前記試験サンプルを増幅するステップを含む、項１～１６のいずれか一項に記載のアッセイ。

【０３８４】

１８．前記ＳＮＰのうちの少なくとも２つを増幅するプライマーの少なくとも２つのセットが、多重増幅アッセイにおいて使用される、項１７に記載のアッセイ。

【０３８５】

１９．前記試験サンプルがタンパク質サンプルを含み、タンパク質サンプルを含む該試験サンプルが、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ、質量分析、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、免疫組織化学的分析及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも１つの分析に供される、項１～１８のいずれか一項に記載のアッセイ。

【０３８６】

２０．前記処置レジメンが、抗うつ薬を選択するステップ及び任意選択で該抗うつ薬を投与するステップをさらに含む、項１～１９のいずれか一項に記載のアッセイ。

【０３８７】

２１．前記抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬を含む、項２０に記載のアッセイ。

【０３８８】

２２．うつ病が大うつ病性障害である、項１～２１のいずれか一項に記載のアッセイ。

【０３８９】

２３．うつ病を有するヒト対象を処置するための方法であって、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断され、以下の一塩基多型（ＳＮＰ）：

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するとさらに決定されるヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含む、

方法。

【０３９０】

２４．うつ病を有するヒト対象を処置するための方法であって、

ａ．うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断される対象の生体サンプルにおいて少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するステップであって、前記少なくとも２つの遺伝子座が、

ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）のＳＮＰ６７７で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ６７７；及び

ｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）のＳＮＰ２７５６で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ２７５６

である、ステップ；並びに

ｂ．以下の条件：

ｉ．ＳＮＰ６７７における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｉｉ．ＳＮＰ２７５６における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル；又は

ｉｉｉ．ＳＮＰ６７７における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル及びＳＮＰ２７

５６における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル
のうちの少なくとも１つが検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を含む処置レジメンを対象に投与するステップ
を含む、方法。
【０３９１】
２５．ヒト対象に投与される抗うつ薬の有効性を改善する方法であって、前記ヒト対象が、以下の一塩基多型（ＳＮＰ）：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちのいずれか１つ又はそれらの組み合わせを保有すると決定される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を、前記抗うつ薬と併用して前記ヒト対象に投与するステップを含む、方法。
【０３９２】
２６．前記対象が、以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（Ｇ

ＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｘ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；並びに
ｘｘｉｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するとさらに決定される、項２３～２５のいずれか一項に記載の方法。

【０３９３】

２７．うつ病を有するヒト対象を処置するための方法であって、うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されており、以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０における

ＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｘｘｉｉｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；

ｘｘｉｖ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；並びに

ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現

のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するとさらに決定されるヒト対象に、有効量のフォレート含有化合物を含む組成物を投与するステップを含む、方法。

【０３９４】

２８．ヒト対象においてうつ病を処置する方法であって、ヒト対象由来の生体サンプルにおいて、以下の条件のうちの少なくとも１つを検出するステップ、及び該条件のうちのいずれか１つが存在する場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを前記ヒト対象に投与するステップを含み、前記条件のうちの少なくとも１つは、

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７における

ＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
ｘｘｉｖ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される、方法。

【０３９５】
２９．前記対象が、前記条件のうちの少なくとも２つ又はそれ以上を保有するとさらに決定される、項２３～２８のいずれか一項に記載の方法。

【０３９６】
３０．フォレート含有化合物の前記有効量が約０．１～約１ｍｇ／ｋｇ体重／日である、項２３～２９のいずれか一項に記載の方法。

【０３９７】
３１．フォレート含有化合物の前記有効量が約７．５ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日である、項２３～３０のいずれか一項に記載の方法。

【０３９８】
３２．フォレート含有化合物の前記有効量が約１５ｍｇ／日である、項２３～３１のいずれか一項に記載の方法。

【０３９９】
３３．フォレート含有化合物の前記有効量が単回一日用量として投与される、項２３～３２のいずれか一項に記載の方法。

【０４００】
３４．フォレート含有化合物の前記有効量が、１日当たり１より多い分割用量で投与される、項２３～３３のいずれか一項に記載の方法。

【０４０１】
３５．前記投与が経口である、項２３～３４のいずれか一項に記載の方法。

【０４０２】
３６．前記組成物が、前記組成物の投与に際して少なくとも約３～６時間にわたって、前記フォレート含有化合物の少なくとも一部分を放出するように製剤化され、前記放出が、任意選択で定常状態放出である、項２３～３５のいずれか一項に記載の方法。

【０４０３】
３７．抗うつ薬を選択するステップ、及び任意選択で該抗うつ薬を前記フォレート含有化合物と併用して投与するステップをさらに含む、項２３～３６のいずれか一項に記載の方法。
【０４０４】
３８．前記抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬を含む、項３７に記載の方法。
【０４０５】
３９．前記選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、フルオキセチン、シタロプラム、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項３８に記載の方法。
【０４０６】
４０．うつ病を有すると診断される対象が、少なくとも１つの抗うつ薬単独療法に対して抵抗性である、項２３～３９のいずれか一項に記載の方法。
【０４０７】
４１．うつ病が大うつ病性障害である、項２３～４０のいずれか一項に記載の方法。
【０４０８】
４２．試験サンプルが頬サンプルを含む、項２３～４１のいずれか一項に記載の方法。
【０４０９】
４３．試験サンプルが唾液サンプルを含む、項２３～４２のいずれか一項に記載の方法。
【０４１０】
４４．試験サンプルが血液サンプルを含む、項２３～４３のいずれか一項に記載の方法。
【０４１１】
４５．試験サンプルが尿サンプルを含む、項２３～４４のいずれか一項に記載の方法。
【０４１２】
４６．少なくとも１つの対象から取得された少なくとも１つの試験サンプルからデータを取得するためのコンピューターシステムであって、
（ａ）前記少なくとも１つの試験サンプルを受容し、該少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの分析を実施して、以下の条件：
ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；
ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；
ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在又は不存在を決定するようになされている、少なくとも１つの決定モジュールと、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データを記憶するようになされている少なくとも１つの記憶デバイスと、
（ｄ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための少なくとも１つの表示モジュールであり、前記内容が、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、表示モジュールと、

を含む、コンピューターシステム。
【０４１３】
４７．前記決定モジュールが、前記少なくとも１つの試験サンプルを分析して、前記条件のうちの少なくとも２つの存在又は不存在を決定するようになされている、項４６に記載のコンピューターシステム。
【０４１４】
４８．前記決定モジュールが、前記決定モジュールからの前記出力データを、前記記憶デバイスに記憶された参照データと比較するように構成さている比較モジュールをさらに含む、項４６又は４７に記載のコンピューターシステム。
【０４１５】
４９．少なくとも１つの対象から取得された少なくとも１つの試験サンプルからデータを取得するためのコンピューターシステムであって、
（ａ）前記少なくとも１つの試験サンプルを受容し、該少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの遺伝子型決定分析を実施して、少なくとも２つの遺伝子座の遺伝子型を決定するようになされている決定モジュールであり、前記少なくとも２つの遺伝子座は、
（ｉ）配列番号１及び配列番号７がそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；
（ｉｉ）配列番号２及び配列番号９がそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）；及び
（ｉｉｉ）任意選択で、配列番号３及び配列番号１０がそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）
を含む、決定モジュールと、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データを記憶するようになされている記憶デバイスと、
（ｃ）前記出力データから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；及び
ｉｉｉ．任意選択で、少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ
からの少なくとも１つの一塩基多型（ＳＮＰ）の存在を決定するように特にプログラムされた命令を含む、コンピューティングモジュールと、
（ｄ）前記コンピューティングモジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための表示モジュールであって、前記内容が、前記ＳＮＰのうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記ＳＮＰのうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記ＳＮＰのすべての不存在を示すシグナルを含む、表示モジュールと、
を含む、コンピューターシステム。
【０４１６】
５０．前記決定モジュールが、以下のバイオマーカー：
ｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット

（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｉｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｖ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｖｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；及び
ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉｘ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）；

ｘｘ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；
ｘｘｉ．４－ＨＮＥの発現のレベル；
ｘｘｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現のレベル
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせのパラメーターをさらに決定する、項４６～４９のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【０４１７】
５１．前記コンピューティングモジュールがさらに、以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｉｘ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
ｘｘｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；
ｘｘｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在を決定するようにさらに構

成されている、項５０に記載のコンピューターシステム。
【０４１８】
５２．少なくとも１つの対象から取得された少なくとも１つの試験サンプルからデータを取得するためのコンピューターシステムであって、
（ａ）前記少なくとも１つの試験サンプルを受容し、該少なくとも１つの試験サンプルに対して少なくとも１つの分析を実施して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するようになされている決定モジュールであり、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型で、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）の遺伝子型で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ

１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
　ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位）の遺伝子型で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
　ｘｘｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；
　ｘｘｉｉｉ．４－ＨＮＥの発現；
　ｘｘｉｖ．ｈｓＣＲＰの発現；並びにそれらの任意の組み合わせ
から選択される、決定モジュールと、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データを記憶するようになされている記憶デバイスと、
（ｃ）前記出力データから、
　ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；
　ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
　ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；
　ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
　ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
　ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
　ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
　ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
　ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現、及びそれらの任意の組み合わせ
からの少なくとも１つの条件の存在を決定するように特にプログラムされた命令を含む、コンピューティングモジュールと、
（ｄ）前記コンピューティングモジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための表示モジュールであり、前記内容が、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、表示モジュールと、
を含む、コンピューターシステム。

【０４１９】
５３．前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約３．０である、項４６～５２のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。

【０４２０】
５４．前記所定の参照比が、血漿サンプル中で測定した場合、約２．８である、項４６～５３のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。

【０４２１】
５５．前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．０ｍｇである、項４６～５４のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。

【０４２２】
５６．前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．２ｍｇである、項４６～５５のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。

【０４２３】
５７．前記決定モジュールが、少なくとも３つ又はそれ以上のバイオマーカーのパラメーターを決定するようになされている、項４６～５６のいずれか一項に記載のコンピュータ

ーシステム。
【０４２４】
５８．前記コンピューティングモジュールが、少なくとも２つ又はそれ以上の条件の存在を決定するようになされている、項４６～５７のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【０４２５】
５９．前記コンピューティングモジュールが、前記決定モジュールからの前記出力データを、前記記憶デバイスに記憶された参照データと比較するように構成されている比較モジュールをさらに含む、項４６～５８のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【０４２６】
６０．前記記憶デバイスがさらに、前記少なくとも１つの対象の身体的情報を記憶するようになされている、項４６～５９のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【０４２７】
６１．前記身体的情報が、前記少なくとも１つの対象の肥満指標（例えばＢＭＩ）を含む、項６０に記載のコンピューターシステム。
【０４２８】
６２．前記表示モジュール上に表示される内容が、肥満指標（例えばＢＭＩ値）又は対象が肥満であるかどうか（例えば、ＢＭＩ値が少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}であるかどうか）を示すシグナルをさらに含む、前項のいずれかに記載のコンピューターシステム。
【０４２９】
６３．前記表示モジュールに表示される内容が、フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受容することが推奨される対象を示すシグナル、又はフォレート含有化合物を有さない代替的処置レジメンを受容することが推奨される対象を示すシグナルをさらに含む、項４６～６２のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【０４３０】
６４．うつ病が大うつ病性障害である、項４６～６３のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【０４３１】
６５．コンピューターに方法を実行するためのソフトウェアモジュールを規定するコンピューター可読命令が記録されたコンピューター可読媒体であって、前記コンピューター可読記憶媒体は、
（ａ）記憶デバイスに記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を生成するための命令であって、前記比較が、以下の条件：
ｉ．所定の参照比より小さい、ｓ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）に対するｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の発現比；
ｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）の発現；
ｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰで、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰで、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰのうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在又は不存在を同定する、命令と、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令であって、前記内容は、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選

択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、命令と、
を含む、コンピューター可読媒体。
【０４３２】
６６．コンピューターに方法を実行するためのソフトウェアモジュールを規定するコンピューター可読命令が記録されたコンピューター可読媒体であって、前記コンピューター可読記憶媒体は、
（ａ）記憶デバイスに記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を生成するための命令であって、前記比較が、以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰで、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を同定する、命令と、
（ｂ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令であって、前記内容は、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、命令と、
を含む、コンピューター可読媒体。
【０４３３】
６７．以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１にお

けるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｘ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｘｘｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；並びに
ｘｘｉｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在又は不存在を同定するための命令をさらに含む、項６５又は６６に記載のコンピューター可読媒体。

【０４３４】

６８．コンピューターに方法を実行するためのソフトウェアモジュールを規定するコンピューター可読命令が記録されたコンピューター可読媒体であって、前記コンピューター可読記憶媒体は、

（ａ）記憶デバイスに記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を生成するための命令であって、前記比較が、以下の条件：

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）で、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰで、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰで、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳ

ＮＰ（配列番号２１の２７位）で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘｉｉ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｘｘｉｉｉ．所定の比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；

ｘｘｉｖ．所定の標準より大きい、４－ＨＮＥの発現；並びに

ｘｘｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現及びそれらの任意の組み合わせ

のうちの少なくとも１つの存在又は不存在を同定する、命令と、

（ｂ）前記決定モジュールからの出力データに一部基づく内容を表示するための命令であって、前記内容は、前記条件のうちの少なくとも１つの存在を示すシグナル及び任意選択で前記条件のうちのいずれか１つの不存在を示すシグナル、又は前記条件のすべての不存在を示すシグナルを含む、命令と、

を含む、コンピューター可読媒体。

【０４３５】

６９．フォレート含有化合物を含む処置レジメンを受容することが推奨される対象を示すシグナル、又はフォレート含有化合物を有さない代替的処置レジメンを受容することが推奨される対象を示すシグナルを表示するための命令をさらに含む、項６８に記載のコンピューター可読媒体。

【０４３６】

７０．うつ病が大うつ病性障害である、項６５～６９のいずれか一項に記載のコンピューター可読媒体。

【０４３７】

７１．キットであって、該キットは、

３０個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）を問い合わせる複数のオリゴヌクレオチドプローブが添付されたオリゴヌクレオチドアレイであって、前記ＳＮＰが、以下のＳＮＰ：

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの少なくとも２つ又はそれらの任意の組み合わせを含む、オリゴヌクレオチドアレイと、

対象の試験サンプルから誘導されたヌクレオチド分子にコンジュゲートされる検出可能な標識を含む、任意選択のコンテナと、

少なくとも１つの試薬と、

を含む、キット。

【０４３８】

７２．キットであって、該キットは、

５個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）を問い合わせる複数のオリゴヌクレオチドプローブが添付されたオリゴヌクレオチドアレイであって、前記ＳＮＰが、

（ｉ）配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

（ｉｉ）配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）であり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

を含む、オリゴヌクレオチドアレイと、

対象の試験サンプルから誘導されたヌクレオチド分子にコンジュゲートされる検出可能な標識を含む、任意選択のコンテナと、

少なくとも１つの試薬と、

を含む、キット。

【０４３９】

７３．前記少なくとも１つの試薬が、制限酵素、ヌクレオチド分子にコンジュゲートされるユニバーサルアダプター、前記ユニバーサルアダプターに相補的なプライマー、洗浄剤及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項７１又は７２に記載のキット。

【０４４０】

７４．前記検出可能な標識が蛍光分子を含む、項７１～７３のいずれか一項に記載のキット。

【０４４１】

７５．キットであって、該キットは、

３０個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）の少なくとも１つのアレルに結合する複数のオリゴ

ヌクレオチドプライマーであって、ＳＮＰの特異的アレルに結合するオリゴヌクレオチドプライマーの各サブセットが別個のレポーターで標識されており、前記ＳＮＰが、以下のＳＮＰ：

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であり、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であり、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であり、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であり、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であり、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であり、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であり、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であり、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であり、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であり、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であり、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）の

ゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であり、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であり、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であり、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であり、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であり、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であり、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であり、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの少なくとも２つ又はそれらの任意の組み合わせを含む、複数のオリゴヌクレオチドプライマーと、
少なくとも１つの試薬と、
を含む、キット。
【０４４２】
７６．キットであって、該キットは、
５個以下の一塩基多型（ＳＮＰ）の少なくとも１つのアレルに結合する複数のオリゴヌクレオチドプライマーであって、ＳＮＰの特異的アレルに結合するオリゴヌクレオチドプライマーの各サブセットが別個のレポーターで標識されており、前記ＳＮＰが、以下のＳＮＰ：
（ｉ）少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
（ｉｉ）少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
を含む、複数のオリゴヌクレオチドプライマーと、
少なくとも１つの試薬と、
を含む、キット。
【０４４３】
７７．前記少なくとも１つの試薬が、遊離ヌクレオチド塩基、ポリメラーゼ又はその両方を含む、項７５～７６のいずれか一項に記載のキット。
【０４４４】
７８．うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するためのキットであって、
うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されたヒト対象の試験サンプルにお

いて、以下のＳＮＰ：
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位における一塩基多型（ＳＮＰ）（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）であり、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰであり、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
の存在又は不存在を決定するための少なくとも１つの試薬と、
項１～６９のいずれか一項に記載のアッセイにおいて、項７０～１２９のいずれか一項に記載の方法において若しくは項１３０～１７１のいずれか一項に記載のシステムにおいて、又はそれらの任意の組み合わせにおいて使用するための指示書と、
を含む、キット。
【０４４５】
７９．前記ＳＮＰが、
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であって、配列番号１及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２における

ＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの１つ又は任意の組み合わせをさらに含む、項７８に記載のキット。

【０４４６】

８０．ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及びｈｓＣＲＰからなる群より選択されるバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも１つのタンパク質ベースの結合部分が添付された固体基材支持体をさらに含む、項７１～７９のいずれか一項に記載のキット。

【０４４７】

８１．前記タンパク質ベースの結合部分が抗体を含む、項８０に記載のキット。

【０４４８】

８２．前記固体基材支持体が、ＥＬＩＳＡ用のマイクロタイタープレートである、項８０又は８１に記載のキット。

【０４４９】

８３．前記固体基材支持体がディップスティックである、項８０又は８１に記載のキット。

【０４５０】

８４．前記固体基材支持体が磁気ビーズを含む、項８０又は８１に記載のキット。

【０４５１】

８５．ＳＡＭ、ＳＡＨ、４－ＨＮＥ及びｈｓＣＲＰからなる群より選択されるバイオマーカーをプローブするように設計された少なくとも１つのプライマーをさらに含む、項７１～８４のいずれか一項に記載のキット。

【０４５２】

８６．うつ病が大うつ病性障害である、項７１～８５のいずれか一項に記載のキット。

【０４５３】
８７．うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するための方法であって、
ａ．うつ病を有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；
ｂ．前記試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップであって、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型で、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）の遺伝子型で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型

で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５０の２７位で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；

ｘｘｉｉｉ．４－ＨＮＥの発現；

ｘｘｉｖ．ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ

から選択される、ステップ；及び

ｃ．前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターから、

ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；

ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；

ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；

ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；

ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；

ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；

ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；

ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；

ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；

ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；

ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；

ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される少なくとも１つの条件の存在を決定するステップ；
ｄ．前記条件のうちの少なくとも１つが前記試験サンプルから検出されるか否かを示す結果出力を生成するステップ、及び少なくとも１つの条件が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンをヒト対象に投与するステップ
を含む、方法。

【０４５４】
８８．うつ病を有する対象のための処置レジメンを選択するための方法であって、
ａ．うつ病を有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；
ｂ．前記試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップであって、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型
を含む、ステップ；
ｃ．前記少なくとも２つのバイオマーカーの決定されたパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位におけるＳＮＰ

の少なくとも１つの条件又はそれらの組み合わせの存在を決定するステップ、
ｄ．前記条件のうちの少なくとも１つが前記試験サンプルから検出されるか否かを示す結果出力を生成するステップ、及び少なくとも１つの条件又は両方が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンをヒト対象に投与するステップ
を含む、方法。
【０４５５】
８９．前記試験サンプルが、以下のバイオマーカー：
ｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型であって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｖ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｖ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の

遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｘ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｘ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；
ｘｘｉ．４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせのパラメーターを決定することにさらに供される、項８８に記載の方法。

【０４５６】

９０．以下の条件：
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；

ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｉ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせの存在を決定するステップをさらに含む、項８９に記載の方法。

【０４５７】
９１．前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．０ｍｇである、項８７～９０のいずれか一項に記載の方法。

【０４５８】
９２．前記所定の参照値が、血漿サンプル中で測定した場合、１リットル当たり約３．２ｍｇである、項８７～９１のいずれか一項に記載の方法。

【０４５９】
９３．前記ステップ（ｂ）が、任意選択で前記試験サンプルを包装し、試験施設に発送するサブステップをさらに含む、項８７～９２のいずれか一項に記載の方法。

【０４６０】
９４．前記試験施設が、第三者のＣＬＩＡ認定されたサービス提供者である、項９３に記載の方法。

【０４６１】
９５．前記ステップ（ｄ）が非ヒト機構によって実施される、項８７～９４のいずれか一項に記載の方法。

【０４６２】
９６．対象の肥満指標を決定すること（例えば、ＢＭＩ値を測定すること）をさらに含む、前項のいずれかに記載の方法。

【０４６３】
９７．前記バイオマーカーパラメーターのうちの少なくとも３つが決定される、項８７～９６のいずれか一項に記載の方法。

【０４６４】
９８．うつ病が大うつ病性障害である、項８７～９７のいずれか一項に記載の方法。

【０４６５】
９９．以下の一塩基多型：
ａ．ＳＮＰ６７７における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、ＳＮＰ６７７は、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）に存在し、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；及び
ｂ．ＳＮＰ２７５６における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、ＳＮＰ２７５６は、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）に存在し、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニ

ンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル
のうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、フォレート含有組成物。
【０４６６】
１００．以下の条件：
ａ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｂ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｃ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｄ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｅ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；
ｆ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；
ｇ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；
ｈ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；
ｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル；
ｊ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；
ｋ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｌ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；
ｍ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｎ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｏ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｐ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｑ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；

ｒ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｓ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；

ｔ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；及び

ｕ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｖ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；

ｗ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；

ｘ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；並びに

ｙ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現

のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、フォレート含有組成物。

【０４６７】

１０１．以下の一塩基多型：

ａ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ６７７（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）；及び

ｂ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ２７５６

のうちの少なくとも１つ又はそれらの組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物。

【０４６８】

１０２．以下の条件：

ａ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｂ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１

及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｃ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｄ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｅ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｆ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｇ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｈ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレル；

ｊ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｋ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｌ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｍ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；

ｎ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；

ｏ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルであって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｐ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルであって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；

ｑ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の

一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；
ｒ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）における少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルであって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、アレル；
ｓ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレル；
ｔ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレル；及び
ｕ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）における少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレル；
ｖ．肥満（例えば、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩ値によって規定される）；
ｗ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現レベル比；
ｘ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現レベル；並びに
ｙ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物。

【０４６９】
１０３．少なくとも約５ｍｇの葉酸を含む、項１００～１０２のいずれか一項に記載の組成物。

【０４７０】
１０４．約７．５～５０ｍｇの葉酸を含む、項１００～１０３のいずれが一項に記載の組成物。

【０４７１】
１０５．所定の放出プロファイルをさらに含む、項１００～１０４のいずれか一項に記載の組成物。

【０４７２】
１０６．前記所定の放出プロファイルが徐放性放出プロファイルを含む、項１０５に記載の組成物。

【０４７３】
１０７．前記徐放性放出が定常状態放出である、項１０６に記載の組成物。

【０４７４】
１０８．前記所定の放出プロファイルが拍動性放出プロファイルを含む、項１０５に記載の組成物。

【０４７５】
１０９．前記所定の放出プロファイルが、時間制御された放出プロファイルを含む、項１０５に記載の組成物。

【０４７６】
１１０．組成物の投与に際して少なくとも約３～６時間にわたって、前記フォレート含有化合物の少なくとも３０％を放出するように製剤化されている、項１０５～１０９のいずれか一項に記載の組成物。

【０４７７】
１１１．うつ病が大うつ病性障害である、項１００～１１０のいずれか一項に記載の組成物。

【０４７８】
いくつかの選択された定義：
[00376]便宜上、本出願全体（明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲を含む）で用いられる特定の用語をここで集める。別途定義しない限り、本明細書で用いられるすべての技術的及び科学的用語は、本発明が属する当業界における通常の知識を有する者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。
【０４７９】
[00377]本発明は、本明細書に記載の特定の方法、プロトコール、及び試薬などに限定されず、そのようなものとして変化してもよいことが理解されるべきである。本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、特許請求の範囲によってのみ定義される本発明の範囲を限定することを意図するものではない。
【０４８０】
[00378]実施例における以外に、又は別途指摘されない場合、本明細書で用いられる成分の量又は反応条件を表すすべての数は、すべての例において用語「約」によって改変されると理解されるべきである。パーセンテージと共に、本発明を説明するのに用いられる場合の用語「約」は±１％を意味する。
【０４８１】
[00379]一態様において、本発明は、本発明にとって必須であるが、依然として必須であるか、又はそうではない特定されない要素の含有に対して開かれている、本明細書に記載の組成物、方法、及びその対応する構成要素に関する（「含む」）。いくつかの実施形態では、前記組成物、方法又はその対応する構成要素の記載に含まれる他の要素は、本発明の基本的及び新規特性に実質的に影響しないものに限定される（「本質的にからなる」）。これは、記載される方法並びにその組成物及び構成要素内のステップにも同等に適用される。他の実施形態では、本明細書に記載の発明、組成物、方法、及びその対応する構成要素は、構成要素、組成物又は方法にとって必須の要素とは考えられない任意の要素を含まないことが意図される（「からなる」）。
【０４８２】
[00380]同定されるすべての特許、特許出願、及び刊行物は、例えば、本発明と共に用いることができるそのような刊行物に記載された方法を記載及び開示する目的で参照により本明細書に明示的に組込まれる。これらの刊行物は、本出願の出願日より前のその開示についてのみ提供される。これに関して、本発明者らが先行発明という理由で、又は他の任意の理由でそのような開示に先行する権利を与えられないという許諾と解釈されるべきではない。日付に関するすべての記述又はこれらの文献の内容に関する表示は、出願人にとって入手可能な情報に基づくものであり、これらの文献の日付又は内容の正確性に関するいかなる許諾も構成するものではない。
【０４８３】
[00381]本明細書で用いられる用語「アジュバント」とは、一般的には、別の薬剤又は実体の効果を増大させる任意の薬剤又は実体を指す。特定の実施形態では、用語「アジュバント」は、抗うつ薬の効果（例えば、有効性及び／又は治療効果）を増大又は増強するためのアジュバントとしてフォレート含有化合物を参照して本明細書で用いられる。
【０４８４】
[00382]本明細書で用いられる用語「ポリグルタミン酸」とは、少なくとも２個以上のグルタミン酸基を有するフォレートを指す。
【０４８５】
[00383]本明細書で用いられる用語「誘導体」とは、別の物質、すなわち「元の」物質（「親」化合物と呼ぶこともできる。）と構造的に関連する化学物質を指す。「誘導体」を、１つ又は複数のステップにおいて構造的に関連する親化合物から作製することができる。いくつかの実施形態では、誘導体の一般的な物理的及び科学的特性は、親化合物と類似してもよいか、又はそれと異なっていてもよい。
【０４８６】

[00384]本明細書で用いられる用語「異性体」とは、同じ分子式を有するが、構造が異なる化合物を指す。構成及び／又はコンフォメーションにおいてのみ異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。用語「異性体」はまた、鏡像異性体を指すためにも用いられる。

【０４８７】

[00385]用語「鏡像異性体」は、互いの鏡像であり、重ね合わせることができない一対の分子異性体の１つを記載するために用いられる。鏡像異性体を指定するか、又はそれに言及するために用いられる他の用語としては、「立体異性体」（キラル中心の周囲の異なる配置又は立体化学のため；すべての鏡像異性体は立体異性体であるが、すべての立体異性体が鏡像異性体であるわけではない）又は「光学異性体」（異なる方向に平面偏光を回転させる異なる純粋な鏡像異性体の能力である、純粋な鏡像異性体の光学活性のため）が挙げられる。一般に、鏡像異性体は、融点及び沸点などの同一の物理特性を有し、また、同一の分光特性を有する。鏡像異性体は、平面偏光との相互作用に関して、及び生物活性に関して、互いに異なっていてもよい。

【０４８８】

[00386]記号表示「Ｒ」及び「Ｓ」は、そのキラル中心のそばの分子の絶対配置を指すために用いられる。この記号表示は、接頭辞又は接尾辞として出現し得る；それらはハイフンにより異性体から分離しても、又はしなくてもよい；それらにハイフンを付けても、又は付けなくてもよい；及びそれらを括弧で囲っても、又は囲まなくてもよい。記号表示又は接頭辞「（＋）及び（－）」は、化合物による平面偏光の回転の表示を指定するために用いられ、（－）は化合物が左旋性である（左に回転する）ことを意味する。（＋）の接頭辞を有する化合物は右旋性である（右に回転する）。

【０４８９】

[00387]用語「ラセミ混合物」とは、任意の比の、１つの化合物の２つの鏡像異性体の混合物を指す。理想的なラセミ混合物は、（＋）鏡像異性体の光学回転が（－）鏡像異性体の光学回転を相殺するような化合物の両鏡像異性体の５０：５０混合物が存在するものである。

【０４９０】

[00388]用語「核酸」は、当業界で周知である。本明細書で用いられる「核酸」は、一般的には、核酸塩基を含む、ＤＮＡ、ＲＮＡ又はその誘導体若しくは類似体の分子（すなわち鎖）を指す。核酸塩基は、例えば、ＤＮＡ（例えば、アデニン「Ａ」、グアニン「Ｇ」、チミン「Ｔ」若しくはシトシン「Ｃ」）又はＲＮＡ（例えば、Ａ、Ｇ、ウラシル「Ｕ」若しくはＣ）中に見出される天然に存在するプリン又はピリミジン塩基を含む。用語「核酸」は、用語「核酸」の亜属として、それぞれ用語「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」を包含する。用語「オリゴヌクレオチド」とは、約３～約１００核酸塩基長の分子を指す。用語「ポリヌクレオチド」とは、約１００核酸塩基長よりも多い少なくとも１つの分子を指す。

【０４９１】

[00389]用語「核酸配列」とは、５’末端から３’末端に向かって読まれるデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド塩基の一本鎖又は二本鎖ポリマーを指す。それは、染色体ＤＮＡ、自己複製プラスミド、ＤＮＡ又はＲＮＡの感染性ポリマー及び主に構造的な役割を果たすＤＮＡ又はＲＮＡを含む。「核酸配列」はまた、ヌクレオチドを表す、略語、文字又は単語の連続的な並びも指す。一実施形態では、核酸は、通常は１００ヌクレオチド長未満の比較的短い核酸である「プローブ」であってもよい。

【０４９２】

[00390]本明細書用いられる用語「オリゴヌクレオチド」は、本明細書に記載のプライマー及びプローブを指し、少なくとも２個以上のリボ又はデオキシリボヌクレオチドを含む核酸分子と定義される。オリゴヌクレオチドの正確なサイズは、様々な因子並びにオリゴヌクレオチドの特定の適用及び使用に依存する。本明細書で用いられる用語「プローブ」とは、精製された制限酵素消化中に天然に存在するものであっても、又は合成的に生成

されたものであっても、プローブと相補的な配列を有する核酸とアニーリングするか、又はそれに特異的にハイブリダイズすることができる、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド又は核酸、ＲＮＡ又はＤＮＡを指す。プローブは、一本鎖であっても、又は二本鎖であってもよい。プローブの正確な長さは、温度、プローブの供給源及び用いられる方法などの多くの因子に依存する。例えば、診断適用については、標的配列の複雑性に応じて、オリゴヌクレオチドプローブは、典型的には１５～２５個以上のヌクレオチドを含有するが、より少ないヌクレオチドを含んでもよい。本明細書で開示されるプローブは、特定の標的核酸配列の異なる鎖と実質的に相補的になるように選択される。これは、プローブがその対応する標的鎖に「特異的にハイブリダイズする」か、又はアニーリングすることができるように十分に相補的でなければならないことを意味する。したがって、プローブ配列は標的の正確な相補的配列を反映する必要はない。例えば、非相補的ヌクレオチド断片は、プローブの５’又は３’末端に結合し、残りのプローブ配列は標的鎖と相補的であってもよい。或いは、プローブ配列が標的核酸の配列と特異的にアニーリングする十分な相補性を有するという条件で、非相補的塩基又はより長い配列をプローブ中に散在させてもよい。

【０４９３】

[00391]本明細書に記載の様々な態様のいくつかの実施形態の文脈において、用語「プローブ」とは、構造が異なる標的分子（例えば、核酸又はタンパク質配列）間を検出可能に識別することができる分子を指す。用いられるプローブの種類及び標的分子の種類に応じて様々な異なる方法で検出を達成することができる。かくして、例えば、検出は、特異的結合の検出に関する識別に基づくものであってもよい。そのような特異的結合の例としては、核酸への抗体結合、タンパク質への抗体結合、核酸への核酸結合、又はタンパク質若しくは核酸へのアプタマー結合が挙げられる。かくして、例えば、プローブは、酵素基質、抗体及び抗体断片、並びに好ましくは、核酸ハイブリダイゼーションプローブを含んでもよい。

【０４９４】

[00392]用語「特異的にハイブリダイズする」とは、当業界で一般的に用いられる所定の条件下でそのようなハイブリダイゼーションを許容する十分に相補的な配列（この配列は「実質的に相補的」であると呼ばれることもある）の２つの一本鎖核酸分子間の会合を指す。特に、用語「特異的にハイブリダイズする」とはまた、あるオリゴヌクレオチドと、非相補的配列と比較して実質的に相補的な配列とのハイブリダイゼーションを指す。

【０４９５】

[00393]配列の相違を特異的に検出するために用いられるプローブを参照して本明細書で用いられる用語「特異的に」とは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下での配列の相違への排他的ハイブリダイゼーション及び／又は配列の相違の排他的増幅若しくは複製に基づいて特定の配列の相違を同定するプローブを指す。

【０４９６】

[00394]その最も広い意味において、「実質的に相補的」に関して本明細書で用いられるか、又は参照若しくは標的ヌクレオチド配列に関するヌクレオチド配列に関して本明細書で用いられる場合、用語「実質的に」とは、実質的に相補的なヌクレオチド配列と、参照若しくは標的ヌクレオチド配列の正確な相補的配列との間の同一性パーセンテージが少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、又は少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９３％、少なくとも９５％又は９６％、少なくとも９７％又は９８％、少なくとも９９％又は１００％である（後者はこの文脈では用語「同一」と等しい）ヌクレオチド配列を意味する。例えば、同一性は、参照配列に対する、核酸配列の全長の少なくとも１０ヌクレオチド、又は少なくとも１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２若しくは最大５０ヌクレオチドの長さにわたって評価される（以下で別途特定されない場合）。配列比較を、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈのアルゴリズム（Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３～４５３ページ；上述）に基づく、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ

Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ ＧＣＧ、ＧＡＰのＳＥＱＷＥＢアプリケーションを用いるデフォルトＧＡＰ分析を用いて実行することができる。参照ヌクレオチド配列と「実質的に相補的な」ヌクレオチド配列は、低ストリンジェンシー条件下、好ましくは中ストリンジェンシー条件下、最も好ましくは、高ストリンジェンシー条件下で参照ヌクレオチド配列にハイブリダイズする。

【０４９７】

[00395]その最も広い意味において、ヌクレオチド配列に関して本明細書で用いられる場合、用語「実質的に同一」とは、参照又は標的ヌクレオチド配列と一致するヌクレオチド配列を意味し、実質的に同一のヌクレオチド配列と、参照又は標的ヌクレオチド配列との間の同一性のパーセンテージは、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％又は８５％、少なくとも９０％、少なくとも９３％、少なくとも９５％又は９６％、少なくとも９７％又は９８％、少なくとも９９％又は１００％である（後者はこの文脈では用語「同一」と等しい）。例えば、同一性は、参照配列に対する、核酸配列の少なくとも１０～２２ヌクレオチド、例えば、少なくとも１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２若しくは最大５０ヌクレオチドの長さにわたって評価される（以下で別途特定されない場合）。配列比較を、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈのアルゴリズム（Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３～４５３ページ；上述）に基づく、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ ＧＣＧ、ＧＡＰのＳＥＱＷＥＢアプリケーションを用いるデフォルトＧＡＰ分析を用いて実行することができる。参照ヌクレオチド配列と「実質的に同一の」ヌクレオチド配列は、低ストリンジェンシー条件下、好ましくは中ストリンジェンシー条件下、最も好ましくは、（上で定義された）高ストリンジェンシー条件下で、参照ヌクレオチド配列の正確な相補的配列（すなわち、二本鎖分子中のその一致する鎖）にハイブリダイズする。特定のヌクレオチド配列の相同体は、上記のパラメーターを用いて測定した場合、参照アミノ酸配列と少なくとも２４％同一、少なくとも３５％同一、少なくとも５０％同一、少なくとも６５％同一であるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み、相同体によりコードされるアミノ酸配列は、特定のヌクレオチドによりコードされるタンパク質と同じ生物活性を有する。用語「実質的に非同一」とは、ストリンジェントな条件下で核酸配列にハイブリダイズしないヌクレオチド配列を指す。用語「実質的に同一」とは、ポリペプチドに関して本明細書で用いられる場合、参照ポリペプチドと一致するタンパク質を意味し、ポリペプチドは参照タンパク質と実質的に同じ構造及び機能を有し、例えば、ポリペプチドの機能に影響しないアミノ酸配列中にのみ変化が起こる。ポリペプチド又はアミノ酸配列について用いられる場合、実質的に類似するポリペプチド又はアミノ酸配列と、参照ポリペプチド又はアミノ酸配列との間の同一性のパーセンテージは、上記のデフォルトＧＡＰ分析パラメーターを用いた場合、少なくとも２４％、少なくとも３０％、少なくとも４５％、少なくとも６０％、少なくとも７５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％である。相同体は、上記のパラメーターを用いて測定した場合、参照ポリペプチド又はアミノ酸配列と少なくとも２４％同一、より好ましくは少なくとも３５％同一、さらにより好ましくは少なくとも５０％同一、さらにより好ましくは少なくとも６５％同一であるアミノ酸配列であり、相同体によりコードされるアミノ酸配列は参照ポリペプチドと同じ生物活性を有する。

【０４９８】

[00396]本明細書で用いられる用語「プライマー」は、適切な環境に置かれた場合、鋳型依存的核酸合成の開始因子として機能的に作用することができる、生物系から誘導された、制限酵素消化により作成された、又は合成的に生成された、一本鎖又は二本鎖である、ＲＮＡ又はＤＮＡであるオリゴヌクレオチドを指す。適切な核酸鋳型、核酸の好適なヌクレオシド三リン酸前駆体、ポリメラーゼ酵素、好適なコファクター並びに好適な温度及びｐＨなどの条件と共に提供された場合、ポリメラーゼ又は類似する活性の作用によるヌクレオチドの付加によりプライマーをその３’末端で伸長させて、プライマー伸長産物を得ることができる。プライマーは、特定の条件及び適用の要件に応じて長さが変化しても

よい。例えば、診断適用においては、オリゴヌクレオチドプライマーは、典型的には長さ１５～２５個以上のヌクレオチドである。プライマーは、所望の伸長産物の合成をプライミングするために所望の鋳型と十分に相補的である、すなわち、ポリメラーゼ又は類似する酵素による合成の開始における使用のために適切に並置されたプライマーの３’ヒドロキシル部分を提供するのに十分な様式で所望の鋳型鎖とアニーリングすることができる必要がある。プライマー配列は所望の鋳型の正確な相補体である必要はない。例えば、非相補的ヌクレオチド配列を、別の相補的プライマーの５’末端に結合させることができる。或いは、プライマー配列が伸長産物の合成のための鋳型－プライマー複合体を機能的に提供する所望の鋳型鎖の配列に対する十分な相補性を有するという条件で、非相補的塩基を、オリゴヌクレオチドプライマー配列内に散在させることができる。

【０４９９】

[00397]本明細書で用いられる用語「相補的」又は「相補体」とは、２つの核酸鎖の領域間又は同じ核酸鎖の２つの領域間の配列相補性の広い概念を指す。第１の核酸領域のアデニン残基は、残基がチミン又はウラシルである場合、第１の領域と逆平行である第２の核酸領域の残基と特異的水素結合を形成することができる（「塩基対形成」）ことが知られている。同様に、第１の核酸鎖のシトシン残基は、残基がグアニンである場合、第１の鎖と逆平行である第２の核酸鎖の残基と塩基対を形成することができることが知られている。２つの領域が逆平行様式で配置された時、第１の領域の少なくとも１個のヌクレオチド残基が第２の領域の残基と塩基対を形成することができる場合、ある核酸の第１の領域は、同じか、又は異なる核酸の第２の領域と相補的である。第１の領域は第１の部分を含み、第２の領域は第２の領域を含み、それにより、第１及び第２の部分が逆平行様式で配置された時、第１の部分のヌクレオチド残基の少なくとも約５０％、及び好ましくは少なくとも約７５％、少なくとも約９０％、又は少なくとも約９５％又は少なくとも１００％が第２の部分のヌクレオチド残基と塩基対を形成することができるのが好ましい。第１の部分のすべてのヌクレオチド残基が、第２の部分のヌクレオチド残基と塩基対を形成することができるのがより好ましい。

【０５００】

[00398]用語「バリアント」、「バリアンス」、「変異」又は「多型」は本明細書では互換的に用いられ、個々の集団の場合、メンバー間の核酸配列の相違を指す。多型は、それらが単一のヌクレオチドで変化する場合、「単一ヌクレオチド多型」又は「ＳＮＰ」と呼んでもよいことがある。いくつかの実施形態では、多型は、同義的又は非同義的であってもよい。コード領域又は非コード領域中に存在する場合、同義的多型は、典型的にはアミノ酸変化をもたらさないが、ｍＲＮＡ安定性又は選択的スプライス部位の変化をもたらし得る。コード領域中に存在する場合、非同義的多型は、アミノ酸鎖中のアミノ酸の置きかえをもたらす１つ又は複数のコドンの変化をもたらし得る。そのような変異及び多型は個体内で異型又は同型であってもよい。同型個体は相同染色体上の１つ又は複数の対応する遺伝子座に同一のアレルを有するが、異型個体は相同染色体上の１つ又は複数の対応する遺伝子座に２つの異なるアレルを有する。かくして、多型は、多型の存在のため、ある種のいくらかのメンバーが１つの配列を有する遺伝子（例えば、正常又は野生型「アレル」）を有するが、他のメンバーが改変配列（例えば、バリアント又は変異「アレル」）を有し得る点で「アレリック（ａｌｌｅｌｉｃ）」といわれる。

【０５０１】

[00399]用語「遺伝子型」は、全細胞又は特定の遺伝子の特定のアレル組成を指すが、用語「表現型」は、特定の遺伝子型の検出可能な外見上の発現を指す。

【０５０２】

[00400]本明細書で用いられる用語「アレル」は、異なる形態の遺伝子の対の一方のメンバーを指す。本明細書で用いられる場合、アレルは、コード及び非コード配列を指す。アレルは相同染色体上の同じ遺伝子座又は位置を占める。対象がある遺伝子の２つの同一のアレルを有する場合、その対象は遺伝子又はアレルについて同型であるといわれる。対象がある遺伝子の２つの異なるアレルを有する場合、その対象は遺伝子について異型であ

るといわれる。特定の遺伝子のアレルは、単一のヌクレオチド又はいくつかのヌクレオチドにおいて互いに異なっていてもよく、ヌクレオチドの置換、欠失及び挿入を含んでもよい。また、ある遺伝子のアレルは、変異を含有する遺伝子の形態であってもよい。

【０５０３】

[00401]本明細書で用いられる用語「投与する」とは、望ましい効果がもたらされるような所望の部位への組成物の少なくとも部分的な局在化をもたらす方法又は経路による、対象中への組成物の配置を指す。本明細書に記載の方法にとって好適な投与経路としては、局部及び全身投与の両方が挙げられる。一般に、局部投与により、対象の全身と比較して、より多量の抗うつ薬（例えばＳＳＲＩ）及び／又はフォレート含有化合物が特定の位置に送達されるが（例えば、中枢及び／又は末梢神経系におけるセロトニン受容体）、全身投与により、抗うつ薬（例えばＳＳＲＩ）及び／又はフォレート含有化合物が本質的に対象の全身に送達される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、うつ病を有する対象に経口投与される。他の実施形態では、本明細書に記載の組成物を、うつ病を有する対象に注射によって投与することができる。

【実施例】

【０５０４】

[00402]本明細書に記載の実施例は、部分的には、うつ病（例えば大うつ病性障害（ＭＤＤ））を有する患者を処置するための、フォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）単独での、又は抗うつ薬の補助剤としての使用に関する。本明細書に記載の実施例はまた、例えば、抗うつ薬、例えば、選択的セロトニン再取込み阻害薬（ＳＳＲＩ）に対する補助的処置としてフォレート含有化合物を受けるためのうつ病を有する患者の選択に関与する遺伝子多型、末梢バイオマーカー及び臨床特徴を同定する方法にも関する。本出願を通じて、様々な刊行物が参照される。すべての刊行物及びこれらの刊行物中で引用される参考文献の開示は、その全体が、本発明が属する分野の技術水準をより完全に記載するために参照により本出願に組込まれる。以下の実施例は、本発明の段落の範囲を限定することを意図するものではなく、むしろ特定の実施例の例示であると意図されるものである。当業者が想到する例示的方法におけるいかなる変更も本発明の範囲内にあることが意図される。

【０５０５】

実施例１（大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有するＳＳＲＩ抵抗性外来患者間でのフォレート含有化合物の二重盲検プラセボ対照試験）：

例示的試験デザイン：

[00403]連続平行デザイン［５１］（例えば、ＦＩＧ．１Ａ～１Ｂ及びＦＩＧ．２を参照されたい）を用いて、ＳＳＲＩの補助剤としてのフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）又はプラセボを投与する６０日間の二重盲検処置を、それぞれ３０日間の２つのフェーズに分割し、評価を１０日毎に実施することができる。二重盲検処置の第１フェーズの間に、適格患者を、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ（１５ｍｇ／日）（ｎ＝１９）又はプラセボ（ｎ＝５６）を用いる３０日間の処置に無作為化し、２：３：４の比率で薬物／薬物（６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦと呼ばれる）、プラセボ／プラセボ、及びプラセボ／薬物の処置シーケンスに無作為に割り当てることができる。例えば、第１フェーズの間に１０％の脱落率がある場合、プラセボ上の５０人の患者は第１の３０日間のフェーズを完了し、１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ上の１７人の患者は第１フェーズを完了する。薬物／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者は、患者が第１フェーズの間に応答したか否かに関係なく、第２フェーズの間、同じ６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ用量（１５ｍｇ／日）を継続する。プラセボ／プラセボシーケンスに無作為に割り当てられた患者については、第１フェーズの間のプラセボに対する応答者及び非応答者の両方（ｎ＝２５）が、第２フェーズの間、プラセボに留まる。他方、プラセボ／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者については、第１フェーズの間のプラセボに対する応答者及び非応答者の両方（ｎ＝２５）が、第２フェーズの間、１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦを受けるのを継続する。いくつかの実施形態では、プラセボ処置患者のいくらか（例えば

、プラセボ処置患者の約２７％）が第１フェーズの間に応答することができ、第１フェーズの間の残りのプラセボ非応答者の一部（例えば、プラセボ非応答者の約９％）が第２フェーズの間に応答し続けることができる一方、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ処置患者の大部分（例えば、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ処置患者の約４８％）が第１フェーズの間に応答することができ、第１フェーズの間のプラセボ非応答者の一部（プラセボ非応答者の約３５％）が第２フェーズの間に１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦに応答し続けることができる。以前の二重盲検プラセボ対照試験（トライアル１）からのデータを、今回の試験（トライアル２）中にプールして、２回のフェーズ１（トライアル１から１回及びトライアル２から１回）及び２回のフェーズ２（トライアル１から１回及びトライアル２から１回）からの加重平均を用いて、プラセボ効果量のより正確な見積もりを提供することができる。フェーズ１の間にプラセボに無作為化されるか、又はトライアル１におけるプラセボに対する非応答後にフェーズ２の間にプラセボに留まる１４８人の患者について；及びフェーズ１の間にプラセボに無作為化される患者（ｎ＝５６）、又はトライアル２におけるプラセボに対する非応答後にフェーズ２の間にプラセボに留まる患者（ｎ＝１８）について；トライアル１及び２（合計ｎ＝２２２）にわたる加重平均応答率は約１９％であり；並びにフェーズ１の間に１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ（ｎ＝１９）又はプラセボに対する非応答後にフェーズ２の間に１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ（ｎ＝１８）に無作為化された患者について、トライアル２における加重平均応答率は約４１．５％（合計ｎ＝３７）であり、応答率における薬物－プラセボの差異を示す統計力は０．８より大きい。

【０５０６】

対象の選択：

[00404]試験対象患者基準：（１）１８～６５歳；（２）書面によるインフォームドコンセント；（３）ＭＤＤの現在の患者に関してＤＳＭ－ＩＶ基準（ＤＳＭ－ＩＶのための構造的臨床面接による－ＳＣＩＤ－Ｉ／Ｐ）を満たす；（４）スクリーニング時及びベースライン来院時の両方における少なくとも１２の簡易抑うつ症状尺度－自己評価（ＱＩＤＳ－ＳＲ）［５２］；（５）少なくとも８週間の現在のエピソード中に表１に示される十分な用量のＳＳＲＩ（２０ｍｇ／日以上のフルオキセチン、シタロプラム、又はパロキセチン、１０ｍｇ／日以上のエスシタロプラム、及び５０ｍｇ／日以上のセルトラリンと定義される）で処置された患者；並びに（６）ベースライン来院の間に、患者は過去４週間にわたって安定用量のＳＳＲＩを服用していなければならない。

【０５０７】

[00405]いくつかの実施形態では、トライアル２のために選択された患者の４０％が出発用量にあった。いくつかの実施形態では、トライアル２のために選択された患者の９０％が治療用量範囲に最大化されていなかった。

【０５０８】

表１：ベースライン時のＳＳＲＩの平均用量（トライアル２）

【表１】

	用量(患者数)			平均用量
フルオキセチン	20 mg (6)	40 mg (10)	60 mg (2)	35.5 mg
シタロプラム	20 mg (3)	40 mg (8)	60 mg (2)	38.5 mg
パロキセチン	20 mg (2)	30 mg (1)	40 mg (1)	27.5 mg
エスシタロプラム	10 mg (4)	20 mg (7)	30 mg (1)	17.5 mg
セルトラリン	50 mg (4)	100 mg (9)	200 mg (1)	92.9 mg

【０５０９】

[00406]除外基準：（１）妊娠中の女性又は医学的に許容される避妊手段（経口避妊薬

若しくはインプラント、コンドーム、ペッサリー、殺精子剤、子宮内デバイス、卵管結紮、又は精管切除を行ったパートナー）を用いていない出産能力を有する女性；（２）ベースライン来院の間にＭＤＤのためのＤＳＭ－ＩＶ基準を最早満たさない患者；（３）ＱＩＤＳ－ＳＲ総スコア－ベースラインに対するスクリーニングにより反映される場合に抑うつ症状の２５％を超える低下を示す患者；（４）評価する医師により評価される場合に、重大な自殺又は殺人の危険性を有する患者；（５）心血管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌、神経、又は血液疾患を含む不安定な内科的疾患を有する患者；（６）以下のＤＳＭ－ＩＶ診断を有する患者：最近６か月以内に活性である物質使用障害、任意の双極性障害（現在又は過去）、任意の精神病性障害（現在又は過去）；（７）発作性障害の履歴又は無処置の甲状腺機能低下症の臨床証拠を有する患者；（８）薬物の排除を要する患者（詳細については表２を参照されたい）；（９）現在のエピソードにおける精神病性特徴又はＳＣＩＤにより評価される精神病性特徴の履歴を有する患者；（１０）ＭＴＨＦ増強の以前の経過、又は任意の用量でのＭＴＨＦに対する不耐性を有する患者；（１１）最近３か月以内に任意の試験研究中の向精神薬を用いた患者；（１２）現在の大うつ病エピソードの間の十分な抗うつ薬トライアルに２回を超えて失敗した患者。十分な用量の抗うつ薬トライアルのいくつかの例としては、１５０ｍｇを超えるイミプラミン（若しくはその三環系等価物）、６０ｍｇを超えるフェネルジン（若しくはそのモノアミンオキシダーゼ阻害薬等価物）、２０ｍｇを超えるフルオキセチン（若しくはそのＳＳＲＩ等価物）、１５０ｍｇを超えるブプロピオン、３００ｍｇを超えるトラゾドン（若しくはネファゾドン）、又は１５０ｍｇを超えるベンラファキシンが挙げられる。十分な期間のトライアルは、患者が最小で６週間にわたる十分な用量の任意の所与の抗うつ薬にあるものと定義された；及び（１３）抗うつ薬により誘導された軽躁病の履歴を有する患者。

【０５１０】

[00407]ヒト対象の含有及び特徴：ＭＤＤを有する１８～６５歳の合計７５人の個人が含まれる。対象は、本明細書に記載のプロトコールにおいて定義されるように医学的に安定でなければならない。試験から除外される患者としては、自殺の急性的危険性がある患者、活性物質の乱用若しくは依存性がある患者、軽度のうつ病を有する患者、ＳＳＲＩで十分に処置されていない患者又は２回を超えてトライアルに失敗した患者、過去にうつ病のためＭＴＨＦを受けたことがある患者、及び精神疾患若しくは双極性疾患を有する患者が挙げられる。１８歳未満の患者又は６５歳を超える患者も除外される。

【０５１１】

試験中に併用薬として許容又は除外される薬物：

[00408]患者に投与することができる薬物としては、アスピリン、アセトアミノフェン及びプロトコールによって特に排除されない感冒薬などの任意の処方薬又はＯＴＣ薬が挙げられる。除外される薬物との併用薬物治療を要する患者は、試験を中止される。表２は、許容される薬物（Ｙ）及び併用薬として許容されない薬物（Ｎ）の一覧を示す。表２中の薬物クラスのいくつかは括弧内に数値を有し、それは以下に示されるさらなる注釈を指す。

【０５１２】

表２：併用薬物治療

【表２】

薬物クラス	一時的使用	慢性的使用
鎮痛薬（非麻薬性）	Y	Y
食欲抑制薬	N	N
ベンゾジアゼピン系抗不安薬（1）	Y	Y
抗狭心症薬	Y	Y
抗不整脈薬	Y	Y
抗喘息薬	Y	Y
抗凝固薬	N	Y
抗うつ薬（2）	N	Y
降圧薬（3）	Y	Y
抗炎症薬（NSAIDS）	Y	Y
制吐薬	Y	Y
感冒薬	Y	Y
利尿薬	Y	Y
ホルモン（4）	N	Y
H2 遮断薬	Y	Y
インスリン	N	Y
非ベンゾジアゼピン系鎮静薬（1）	Y	Y
経口血糖降下薬	N	Y
向精神薬（その他）（2）	N	Y
ステロイド	N	Y
ビタミン／栄養補助食品（5）	N	Y

（１）上記のベンゾジアゼピン系抗不安薬及び非ベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬は、対象が以下のもの又はその等価物：クロナゼパム１．０ｑｄ及びゾルピデム１０ｍｇ　ｑｈ以下の用量でベースライン以前に少なくとも２週間にわたって安定なレジメンにある場合にのみ許容される。

（２）患者は、非応答の場合のみ少なくとも８週間にわたって十分な用量のＳＳＲＩ（例えば、最小用量：フルオキセチン／パロキセチン／シタロプラム２０ｍｇ／日、エスシタロプラム１０ｍｇ／日、セルトラリン５０ｍｇ／日）で試験登録の前に処置されていたはずである。彼らは試験登録の時点でＳＳＲＩを服用していなければならず、彼らはベースライン来院時に少なくとも４週間にわたって現在の用量にあったはずである。患者はまた、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦで処理される間に同じ用量でそのＳＳＲＩ薬を摂取し続けることに同意しなければならない。患者が同様に他の向精神薬にある場合、彼らは少なくとも４週間にわたって現在の用量の向精神薬にあったはずであり、彼らもまた６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦで処置される間に同じ用量でその薬物を摂取し続けることに同意しなければならない。

（３）プロプラノロール、メトプロロール、アセブトロール、レセルピン、クロニジン及びアルドメットは除外される。

（４）閉経後の女性又は経口避妊薬の使用のためのエストロゲン補充、うつ病の開始若しくは悪化と同時に起こらない開始と同様、６か月以上にわたって安定であった十分な甲状腺補充が許容される。

（５）ベースライン以前に少なくとも１２週間で開始した場合、ミネラルを含むか、又は含まない標準的なマルチビタミン剤（４００ｍｃｇ以下のフォレート及び６ｍｃｇのＢ１２を含む）が許容される。ＳＡＭｅ、Ｓｔ．Ｊｏｈｎ’ｓ　Ｗｏｒｔ、ＤＨＥＡ、イノシトール、ギンコ・ビローバ（Ｇｉｎｋｏ　ｂｉｌｏｂａ）及びオメガ－３－脂肪酸（例

えば、ＤＨＡ、亜麻仁油）などの推定ＣＮＳ活性を有する栄養補助食品は除外される。

【０５１３】

対象の登録：

[00409]７５人の対象が１２か月にわたる二重盲検処置に参加する（トライアル２、トライアル１と２の合計登録は２２５人である）このトライアルは、ＦＤＡの指針に従って行われる。プロトコールが特定された手順が実行される前にすべての患者から文書によるインフォームドコンセントを得る。ＤＳＭ－ＩＶ　Ｉ軸障害のための構造的臨床面接－患者版（ＳＣＩＤ－Ｉ／Ｐ）の使用により診断された、ＭＤＤを有する患者の外来患者サンプルから対象を主に引き出した。試験登録時に、対象は抑うつエピソードに関するＳＣＩＤ基準を満たし、スクリーニング時及びベースライン来院時の両方において少なくとも１２のＱＩＤＳ－ＳＲスコアを有さなければならない。さらに、その現在の大うつエピソード（ＭＤＥ）はＳＳＲＩに対して抵抗性であると考えなければならない：現在のＭＤＥの間に、すべての患者は、ＭＧＨ抗うつ薬処置応答質問票（ＭＧＨ－ＡＴＲ）［５３］により定義される十分な用量及び持続期間でＳＳＲＩの少なくとも１回のトライアルを以前に受けていなければならない。ＭＧＨ－ＡＴＲは、ＳＳＲＩの十分なトライアルを、最小で６週間にわたる、１０ｍｇ以上のエスシタロプラム、２０ｍｇ以上のフルオキセチン、シタロプラム又はパロキセチン、５０ｍｇ以上のセルトラリンと定義する。さらに、ベースライン来院の間に、患者は、過去４週間以上にわたって安定な用量のＳＳＲＩを服用していなければならない。

【０５１４】

試験手順：

[00410]一度、患者がインフォームドコンセント文書に署名することによって試験に参加することに同意したら、完全な病歴及び精神医学的病歴を取り、理学的検査を行う。スクリーニング評価尺度を実施する。スクリーニングされた適格患者に、彼らが上記に概略された試験デザインを用いてプラセボ又は６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ　１５ｍｇ／日を用いる二重盲検処置に無作為化された場合、ベースライン来院のために２週間後に戻るよう求める。二重盲検処置は６０日間続き、その間、患者は１０日毎に診察される（フェーズ１の来院１～６（下の表４を参照されたい））。対象は、順序通りに無作為の番号を割り当てられる。無作為化の一覧は、コンピューターにより生成された無作為番号一覧により提供され、研究薬剤師によって維持される。さらに、任意の副作用又は有害事象の存在を、ＳＡＦＴＥＥ－ＳＩ［５４］を用いて注意深く文書化する。容認できない副作用などの早期の中止の理由を記録する。

【０５１５】

[00411]試験中に摂取されたすべての併用薬を、事例報告形式で用量情報並びに開始日及び終了日と共に記録する。除外される薬物（詳細については表２を参照されたい）を要する患者は試験を中止する。薬物管理及び臨床評価は試験医師により実施する。

【０５１６】

[00412]薬物／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者については、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの用量は試験の両フェーズにおいて１５ｍｇ／日である。プラセボ／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者については、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの用量は、同様に試験の第２フェーズの間は１５ｍｇ／日である。すべての患者は、進行中のＳＳＲＩ処置の安定用量に加えて、朝に１錠の盲検試験薬を摂取するよう求められる。それぞれの試験薬錠剤は１５ｍｇの６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ又は一致するプラセボである。したがって、プラセボ／プラセボシーケンスに無作為に割り当てられた患者については、試験薬の錠剤は試験の両フェーズにおいてプラセボである。薬物／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者については、錠剤は試験の両フェーズにおいて１５ｍｇの６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦである。プラセボ／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者については、錠剤は試験の第１フェーズの間はプラセボであるが、錠剤は試験の第２フェーズの間は１５ｍｇの６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦである。

【０５１７】

[00413]試験薬を許容することができない対象を試験から取り下げた。患者は用量レジメンを順守し、すべての薬物を指示通りに摂取する必要がある。すべての患者に、それぞれの来院時に過剰の薬物を返却するよう指示する。試験薬物記録を裏付けるために錠剤の計数を行う。錠剤計数による８０％未満の順守をプロトコール違反と定義する。

【０５１８】

標本採取手順：

[00414]血液サンプルは、一晩絶食した後に対象から採取するべきである。下の表３に示される標本が代謝試験のために含まれる。

【０５１９】

表３：標本及び代謝試験

【表３】

標本	代謝試験	必要最小量
血漿	ホモシステイン, hs-CRP, SAMe, ADMA, MDA, 4-HNE, MMA	2.5ml
血清	フォレート, ビタミン B12 及び B6	1ml
全血溶血物	赤血球フォレート	1ml
全血	MTHFR 及び MS 遺伝子型決定	2ml

【０５２０】

標本採取指示：

[00415]血漿：約５ｍｌの血液を、ヘパリンナトリウム採血管に取る。採取の１時間以内に、約２０００ｇで約１０分間、標本を遠心分離するべきである。約２ｍｌの血漿を、２つのプラスチック製保存バイアルにアリコートする（それぞれ約１ｍｌ）。バイアルにラベルを貼り、－８０℃で凍結する。

【０５２１】

[00416]血清：約５ｍｌの血液を、添加物を含有しない採血管（無地の赤色のフタ）に取る。血液含有チューブを室温で約２０分間静置し、凝固させる。次いで、サンプルを約２０００ｇで約１０分間遠心分離する。約２ｍｌの血漿を、２つのプラスチック製保存バイアルにアリコートする（それぞれ約１ｍｌ）。バイアルにラベルを貼り、－２０℃又は－８０℃で凍結する。

【０５２２】

[00417]全血溶血物：１００μＬの完全に懸濁されたヘパリン処理血液を、予め作製した溶液を含む試験管中に正確にピペッティングした後、ボルテックスし、－２０℃又は－８０℃で凍結する。

【０５２３】

[00418]全血：約５ｍｌの血液をＥＤＴＡ採血管（ラベンダー色のフタ）に取る。約４ｍｌの全血を、２つのプラスチック製保存バイアルにアリコートする（それぞれ約２ｍｌ）。バイアルにラベルを貼り、－２０℃又は－８０℃で凍結する。

【０５２４】

有効性尺度：

[00419]任意の神経心理学的試験を用いて、ＳＳＲＩと共にプラセボ又は６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦで処置された患者の有効性反応を測定することができる。主な有効性尺度としては、１７項目のハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭ－Ｄ－１７）［５５］スコアの変化が挙げられる。この試験においては、応答は、例えば、ベースラインからのＨＡＭ－Ｄ－１７の５０％以上の低下と定義される。寛解は、例えば、終点での８未満のＨＡＭ－Ｄ－１７スコアと定義される。有効性の第２の尺度としては、ＣＧＩ－重症度の変化が挙げられ、終点での１又は２のＣＧＩ－Ｓと「定義される臨床応答」である。任意のベースライン来院後での５を超えるＣＧＩ－Ｓスコア又はその来院に対するベースラインから抑うつ

症状の５０％以上の悪化を有する患者は、試験を中止する。自殺傾向、殺人傾向、躁病、又は精神病が出現した対象も、試験を中止する。試験スケジュールに従って投与することができるさらなる例示的手段としては以下のものが挙げられる。

【０５２５】

（１）ＤＳＭ－ＩＶのための構造的臨床面接：医師により投与されたＳＣＩＤ－Ｉ／Ｐは異なるＩ軸障害を診断するためのモジュールにより進行する。質問は文書として正確に尋ねられ、それぞれＤＳＭ－ＩＶからの個々の基準に基づく。回答は一般に１～３の尺度で評価され（１＝疑いあり、２＝可能性あり、３＝明確である）、陽性の回答の数に基づいて、診断は医師によって決定される。全ＳＣＩＤ－Ｉ／Ｐはスクリーニング時に投与されるが、ムードモジュール（ｍｏｏｄ　ｍｏｄｕｌｅ）はそれぞれの追跡来院時に投与される。

（２）ＭＧＨ抗うつ薬処置履歴質問票（ＭＧＨ－ＡＴＲ）［５３］：ＭＧＨ－ＡＴＲは、失敗と考えられるトライアルの十分な用量及び十分な長さの特定の基準を提供し、かくして、医師は、現在の大うつエピソードの治療抵抗性の程度を評価することを目的とするデータを体系的に収集することができる。

（３）２８項目のハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭ－Ｄ－２８）［５５］：このバージョンは、ＨＡＭ－Ｄ－１７、２１－、２５－及び２８－項目の尺度のスコアリングを可能にする。この手段は、医師が構造的面接及び規定の基準点を用いることによって完了し、過去７日間にわたるうつ病の程度を定量することを目的とする。ＨＡＭ－Ｄは、うつ病の最も広く研究されている手段であり、その信頼性及び妥当性は高い。

（４）臨床全般印象－重症度及び改善（ＣＧＩ－Ｓ、ＣＧＩ－Ｉ）：これらの２つの手段は、患者の臨床状態の評価に基づいて医師によって１～７とスコア化される。それらは他の手段：ａ）うつ病重症度（ＣＧＩ－Ｓ）及びｂ）臨床的改善（ＣＧＩ－Ｉ）における履歴及びスコアに基づいて測定する。患者により評価される型の両尺度も用いられる（ＰＧＩ－Ｓ／Ｉ）。

（５）ＱＩＤＳ－ＳＲ［５２］：これは、睡眠、憂うつ感、食欲、集中力、自殺念慮、興味、エネルギー、精神運動遅延又は動揺などの核となる抑うつ症状の簡易（１６項目）自己報告一覧表である。

（６）マサチューセッツ総合病院の認知及び身体機能質問票：これは、有意な認知症状、睡眠、及び疲労を評価するための簡易（７項目）自己報告一覧表である。

（７）マサチューセッツ総合病院の性機能質問票［５６］：これは、性的衝動の低下及びオルガズム困難などの性機能障害の一般的な症状を測定する自己評価尺度である。

（８）視覚的アナログ尺度［５７］：これは、試験薬（６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）又はプラセボを用いる処置の間の痛みを伴ううつ病の症状を測定するための簡易（８項目）自己報告尺度である。

【０５２６】

安全性の測定：

[00420]一度、患者がインフォームドコンセント文書に署名することにより試験に参加することに同意したら、バイタルサイン（体重、並びに立位及び臥位の脈拍及び血圧）をそれぞれの来院時に記録し、理学的検査をスクリーニング時及び６回目の来院時（６０日目、又はフェーズＩの終点）に実施する。消費習慣（例えば、喫煙、アルコール、及びカフェイン飲料）を、ベースライン時、３０日目、６０日目、１５０日目、２４０日目、３３０日目、及び４２０日目（又は終点）に記録する（下の表４及び表５を参照されたい）。尿妊娠検査（出産能力を有する女性のため）も、スクリーニング来院時及び３回目の来院時（３０日目）に実施する。妊娠女性は、この試験に登録することができない。

【０５２７】

[00421]さらに、ベースライン血液サンプルを、（ｉ）メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のＴ６７７Ｃアレル、（ｉｉ）ＭＴＨＦＲ遺伝子のＡ１２９８Ｃアレル、（ｉｉｉ）メチオニン合成酵素レダクターゼ遺伝子のＡ６６Ｇアレル、及び（ｉｖ）メチオニン合成酵素遺伝子のＡ２７４６Ｇアレルに関する遺伝子多型の評価のために

採取する。

【０５２８】

[00422]さらに、ベースライン、３０日目、６０日目、及び４２０日目（又は終点）の血液サンプルを、血漿フォレート、ＲＢＣフォレート、血漿ホモシステイン、ビタミンＢ１２、ＭＭＡ（メチルマロン酸）、ＳＡＭｅ、非対称性ジメチルアルギニン（ＡＤＭＡ）、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）、Ｆ２－イソプロスタン、及び高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓ－ＣＲＰ）の測定のために採取する。

【０５２９】

有害副作用又は事象：

[00423]任意の副作用又は有害事象の存在の文書化を、ＳＡＦＴＥＥ－ＳＩを用いて来院毎に完了する。対象は、有害事象又は症状の悪化に関する来院間の任意の時点で医師に接触してもよい。自殺念慮をそれぞれの来院時に評価する。試験医師が自殺の危険性が高いと感じた対象は試験を中止し、臨床的に示された場合、入院及びさらなる処置を勧める（下の表４及び表５を参照されたい）。

【０５３０】

表４：医師／対象による評価及び血漿試験のスケジュール（二重盲検フェーズ）

【表４】

測定	スクリーニング	ベースライン	来院１	来院２	来院３	来院４	来院５	来院６
	−14 日目	0 日目	10 日目	20 日目	30 日目	40 日目	50 日目	60 日目
					終点 フェーズ１			終点 フェーズ２
SCID	x							
SCID ムードモジュール		x	x	x	x	x	x	x
MGH ATR	x							
HAM-D-28	x	x	x	x	x	x	x	x
CGI	x	x	x	x	x	x	x	x
QIDS-SR	x	x	x	x	x	x	x	x
MGH-CPFQ	x	x	x	x	x	x	x	x
MGH-SFQ	x	x	x	x	x	x	x	x
SAFTEE-SI	x	x	x	x	x	x	x	x
理学的検査	x							x
バイタルサイン	x	x	x	x	x	x	x	x
妊娠検査	x				x			
消費習慣		x			x			x
血漿フォレート		x			x			x
RBC フォレート		x			x			x
血漿ホモシステイン		x			x			x
B12		x			x			x
ADMA		x			x			x
MDA		x			x			x
4-HNE		x			x			x
SAMe		x			x			x
hs-CRP		x			x			x
F2-イソプロスタン		x			x			x
T677C		x						
A1298C		x						
A66G		x						
A2746G		x						

【０５３１】

表５：医師／対象による評価及び血漿試験のスケジュール（追跡フェーズ）

【表５】

測定	来院７	来院８	来院９	来院10
	150日目	240日目	330日目	420日目
				終点
SCIDムードモジュール	x	x	x	x
HAM-D-28	x	x	x	x
CGI	x	x	x	x
QIDS-SR	x	x	x	x
MGH-CPFQ	x	x	x	x
MGH-SFQ	x	x	x	x
SAFTEE-SI	x	x	x	x
バイタルサイン	x	x	x	x
消費習慣	x	x	x	x
RBCフォレート				x
血漿フォレート				x
血漿ホモシステイン				x
B12				x
ADMA				x
MDA				x
4-HNE				x
SAMe				x
hs-CRP				x
F2-イソプロスタン				x

【０５３２】

終了：

[00424]早期中止の許容可能な理由としては次のものが挙げられる。１）患者の要求、２）医師の決定、３）重篤な有害事象、４）プロトコール違反、５）うつ病の悪化又は入院を要する臨床的悪化。

【０５３３】

データ管理の例：

[00425]それぞれの来院時の臨床データを、標準化された臨床評価形式及び患者評価尺度のセットを用いて記録する。編集及び補正されたデータを、データ開発及び分析のための統計ソフトウェア（例えばＳＴＡＴＡ）へのインプットとして容易に用いられるデータベースに加える。全データを鍵付きのファイルキャビネット中に保存する。試験ＩＤ以外の識別子はデータに含ませない。試験スタッフ及び対象は、データ収集及び管理を合理化し、データの完全性を確保し、データ品質の改善をもたらす電子データ捕捉のためのプラットフォームであるＤａｔＳｔａｔ　ＩｌｌｕｍｅＴＭを用いて、臨床データをデータベースに直接入力する選択肢を有してもよい。対象及び／又は研究スタッフは、電子評価形式中に調査回答を入力した後、回答は暗号化された接続により安全に伝達され、保護されたデータベース中に保存される。

【０５３４】

統計分析の例：

[00426]一般的考慮：試験に含まれるそれぞれの臨床部位においてデータを入力し、エラーをチェックする。試験スタッフ及び対象は、ＤａｔＳｔａｔ　ＩｌｌｕｍｅＴＭを用いて自己評価をシステムに直接入力する選択肢を有してもよい。データ入力のプロセスは、ＤＣＲＰスタッフによって管理される。一度、データセットが入力及びチェックされたら、分析を行う。トライアルを終了する全患者の完了者分析と、トライアルに登録された全患者を検査する治療意図（ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－ｔｒｅａｔ）分析と、の両方を用いて終点でのうつ病の重症度を定義する。試験完了者と無作為化された全患者との両方の検査は、そのような種類のトライアルにおける処置の効果の最も広い評価を提供することができる。トライアル２からのデータを、逐次並行比較デザイン（ｓｅｑｕｅｎｔｉａｌ　ｐａｒａｌｌｅｌ　ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ　ｄｅｓｉｇｎ）を用いてトライアル１からのデータと共にプールして、より大きいサンプルサイズに基づくプラセボ応答の見積もりを提供することができる。逐次並行比較デザイン分析計画に従って、ｚスコアを用いて積極的処置の効果を評価する。薬物なし－プラセボ差異の帰無仮説の下では、ｚスコアは０の平均を有する。ｐ１、ｑ１をそれぞれ薬物及びプラセボの１回目の投与に対する応答率とし、ｐ２、ｑ２を２回目の処置に対する応答率とする。これらのデータを分析するために、ｈ＝ｗ（ｐ１－ｑ１）＋（１－ｗ）（ｐ２－ｑ２）に基づく統計値を使用する。重量（ｗ）及び無作為化分数（ａ）を選択して、対立仮説に基づいて検出力を最大化する。無作為化分数（ａ）は、ｐ１、ｑ１、ｐ２及び／又はｑ２の算出に含まれていてもよい。例えば、総サンプルサイズに無作為化分数（ａ）を掛けると、応答率（例えばｐ１）の分母が得られる。ｐ２、ｑ２の見積もりに含まれる同じ患者のいくらかはｐ１、ｑ１の見積もりに含まれるので、ｈの標準誤差は特殊な式を必要とする。その計算は、結果表を考慮することによって容易になり、この場合、ｐ１、ｐ２、ｑ１、ｑ２は観察される相対頻度というよりはむしろ理論的確率である。分析のより詳細な説明は、逐次並行比較デザインに関するＦａｖａらの参考文献［５１］に記載されている。

【０５３５】

[00427]試験人員削減の分析：試験脱落者の数及びタイミングに関する詳細な分析を行う。脱落者における処置群間の潜在的相違を、Ｆｉｓｈｅｒの直接確率検定を用いて検査する；脱落の差異を示す弱い傾向（ｐ＜０．０５）が検出されるとしても、これらの差異のタイミング及び規模を例示するためにより詳細な生存分析を完了する。これらの脱落者分析を用いて、以下の分析によって示される結果をより良好に理解することができる。

【０５３６】

[00428]応答の規模の分析：２つの処置群間の応答の規模を、ベースラインＨＡＭ－Ｄ－１７スコアの低下により測定することができる。一元配置共分散分析（ベースラインＨＡＭ－Ｄ－１７スコアについて調整する）を用いて、終点でのＨＡＭ－Ｄ－１７スコアにおける差異を評価し、連続並行デザインを用いることにより、トライアル１及び２から、並びに両フェーズからのデータをプールすることができる。

【０５３７】

[00429]応答者及び寛解者の割合の分析：処置条件における応答者の割合の差異の分析のための統計検定の例は、連続並行デザインを用いることによるトライアル１及びトライアル２から、並びに両フェーズからのデータをプールするＦｉｓｈｅｒの直接確率検定である。従属変数として応答又は非応答及び寛解又は非寛解を用い、独立変数としてベースラインＨＡＭ－Ｄスコア、性別及び年齢を用いるロジスティック回帰分析を実行することもできる。予備共分散分析を実行して、性別、年齢、及び他の変数について見られる寛解率の任意の差異を調査することができる。

【０５３８】

[00430]有害事象数の分析：一元配置分散分析を用いて、ベースラインと終点との間のＳＡＦＴＥＥ－ＳＩ　ＡＥの総数の差異を評価することができる。

【０５３９】

[00431]６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ／プラセボのより大きい応答率の差異の予測因子の分

析：フォレートレベルを、低い（≦２．５ｎｇ／ｍｌ）又は正常と分類する；及びホモシステインレベルを正常又は上昇（≧１３．２ｍｍｏｌ／リットル）と分類する。ＭＴＨＦＲ遺伝子の少なくとも１つのＴ６７７Ｃアレルの存在又は不存在を、二分変数（存在又は不存在）として入力する。分散の２×２分析（ＡＮＯＶＡ）を用いて、低い血清フォレートレベルの存在が薬物／プラセボのより大きい応答の差異を予測するかどうかを試験することができる。例えば、予測因子としてフォレートを用いて、また、従属変数としてうつ病改善スコア（ベースライン－終点のＨＡＭ－Ｄ－１７スコア）を用いて、処置割り当てと共に低い血清フォレートレベルの存在又は不存在を２×２要因ＡＮＯＶＡに入力することができる。予測因子の効果を、低いフォレート対正常なフォレートを有する個体に対する６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの潜在的な示差的効果を反映する相互作用項により示すことができる。低いフォレートレベルの存在を、本明細書に記載の他の予測因子の存在に置換する同様の分析（すなわち、個別の２×２ＡＮＯＶＡ）を実施することができる。同様に、他の予測因子の効果を、これらの変数の潜在的調節的影響を表す相互作用項により示すことができる。

【０５４０】

実施例２（ＭＤＤ患者における増強戦略としての６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの有効性の評価）（トライアル１）：

[00432]実施例１に記載の試験デザイン及び連続並行デザインを用いて、選択的セロトニン再取込み阻害薬（ＳＳＲＩ）の経口６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ増強の有効性に関する６０日間の多機関二重盲検プラセボ対照試験（トライアル１）を、ＳＳＲＩを用いる処置に抵抗性の大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有する１４８人の患者において完了した。試験は、米国の１０の医療センター又は病院間での１２か月間にわたるＭＤＤを有する合計１４８人の患者の登録を含んでいた。ＭＤＤに罹患している外来患者を、逐次並行比較デザイン［５１］を用いて６０日間、ＳＳＲＩのアジュバントとして７．５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ又はプラセボで処置した。連続並行デザイン［５１］に従って、６０日間の二重盲検処置を、それぞれ３０日間の２つのフェーズに分割し、評価を１０日毎に実施した。ＦＩＧ．１Ａに示されるように、二重盲検処置の第１フェーズの間に、１４８人の適格患者を、７．５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ（「薬物」）又はプラセボを用いる３０日間の処置に無作為化し、処置シーケンス薬物／薬物、プラセボ／プラセボ、及びプラセボ／薬物に２：３：３の比で無作為に割り当てた。薬物／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者については、患者が第１フェーズの間に応答したか（ｎ＝１２）又は応答しなかった（ｎ＝２０）かに関係なく、第２フェーズの間にその６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ用量を７．５ｍｇ／日から１５ｍｇ／日に増加させた。プラセボ／プラセボシーケンスに無作為に割り当てられた患者については、第１フェーズの間のプラセボに対する応答者及び非応答者の両方が第２フェーズの間にプラセボに留まった。他方、プラセボ／薬物シーケンスに無作為に割り当てられた患者については、第１フェーズの間のプラセボに対する応答者及び非応答者の両方が第２フェーズの間に７．５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦを受け続けた。

【０５４１】

[00433]表６～７に示されるように、トライアル１からの知見は、７．５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦはＳＳＲＩの補助剤として有効に作用しない。６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦはＳＳＲＩと共に投与した場合に有害な副作用を引き起こさないと考えられるが、７．５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ又はプラセボと共にＳＳＲＩで処置されたＭＤＤ患者の間に、有効性結果（ＨＤＲＳ－１７、ＱＩＤＳ－ＳＲ及びＣＧＩ－Ｓなどの様々なパラメーターにより測定される。）における有意差はなかった。

【０５４２】

表６：ＭＤＤ患者がＳＳＲＩの補助剤として７．５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ又はプラセボを服用した場合の有効性の結果

【表６】

尺度	結果	補助剤 L-メチル葉酸 フェーズ１	補助剤 プラセボ フェーズ１	補助剤 L-メチル葉酸 フェーズ2*	補助剤 プラセボ フェーズ2*	プールされた補助剤 L-メチル葉酸†	プールされた補助剤 プラセボ†	p値‡
N		36	112	35	33			
完了者(N)		91.6% (33)	87.5% (98)	85.7% (30)	90.9% (30)			
HDRS-17	平均ベースラインスコア(SD)	18.8 (4.2)	19.9 (4.8)	16.2 (3.4)	16.8 (4.7)	17.5	18.4	
HDRS-17	応答率(%)(N)	19.4% (7)	28.5% (3.2)	17.1% (6)	9.0% (3)	18.3%	18.8%	0.92
HDRS-17	寛解率(%)(N)	11.1% (4)	17.8% (20)	14.2% (5)	6.0% (2)	12.7%	11.9%	0.15
HDRS-17	平均スコア低下(SD)	-4.3 (5.0)	-6.3 (6.6)	-3.1 (4.2)	-2.1 (4.9)	-3.70	-4.2	0.87
QIDS-SR	平均ベースラインスコア(SD)	20.7 (4.7)	21.0 (5.0)	15.5 (5.9)	17.0 (5.5)	18.1	19.0	
QIDS-SR	応答率(%)(N)	25.0% (9)	28.5% (28)	8.5% (3)	9.0% (3)	16.8%	18.8%	0.70
QIDS-SR	寛解率(%)(N)	0.0% (0)	8.9% (10)	8.5% (3)	3.0% (1)	4.3%	6.0%	0.58
QIDS-SR	平均スコア低下(SD)	-4.6 (5.1)	-6.9 (6.2)	-1.9 (4.1)	-2.5 (4.1)	-3.25	-4.73	0.07
CGI-S	平均ベースラインスコア(SD)	4.1 (0.5)	4.2 (0.6)	3.8 (0.7)	3.9 (0.7)	4.0	4.1	
CGI-S	平均スコア低下(SD)	-0.5 (0.9)	-0.7 (1.0)	-0.5 (0.7)	-0.4 (0.8)	-0.53	-0.59	0.96

＊　ＳＰＣＤモデルに従って、フェーズ１の完了者／非応答者（ＨＤＲＳ－１７による）のみをフェーズ２において分析する。

†　フェーズ１及び２からのプールされた結果。

‡　二分測定のためのＦａｖａらの方法（２００３）並びに連続測定のためのＴａｍｕｒａ及びＨｕａｎｇの方法（２００７）を用いるＳＰＣＤ分析。

【０５４３】

表７：　６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦと共に又は６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦなしで投与されたＳＳＲＩの有害副作用

【表７】

副作用カテゴリ	プラセボ (n=112)* 頻度(%)	L-メチル葉酸 7.5mg (n=94)* 頻度(%)	NNH	L-メチル葉酸 15mg (n=30)* 頻度(%)	NNH	両側p値
胃腸	23 (20.1%)	9 (9.6%)	<プラセボ	3 (10.0%)	<プラセボ	0.06
睡眠	12 (10.7%)	3 (3.2%)	<プラセボ	2 (6.7%)	<プラセボ	0.11
心理	12 (10.7%)	2 (2.1%)	<プラセボ	2 (6.7%)	<プラセボ	0.05
身体	22 (19.6%)	9 (9.6%)	<プラセボ	3 (10.0%)	<プラセボ	0.09
感染	13 (11.6%)	6 (6.4%)	<プラセボ	2 (6.7%)	<プラセボ	0.38
心血管	4 (3.6%)	0 (0%)	<プラセボ	2 (6.7%)	<プラセボ	0.08
性	0 (0%)	0 (0%)	＝プラセボ	0 (0%)	＝プラセボ	0.99
その他	3 (2.7%)	1 (1.1%)	<プラセボ	2 (6.7%)	<プラセボ	0.24

＊　ｎは、トライアル中のいくつかの時点でプラセボ又は７．５ｍｇ若しくは１５ｍｇのＬ－メチル葉酸を受けた対象の総数に基づく。

【０５４４】

[00434]しかしながら、第２フェーズの間に薬物／薬物シーケンスに割り当てられた患者における７．５ｍｇ／日から１５ｍｇ／日への６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの用量の増加により、ＳＳＲＩと共にプラセボを摂取する群と比較して、応答率及び寛解率の有意な増加、例えば、少なくとも２倍の増加が示された（２４％対９％、ｐ＝０．１：そのような結果は表６には含まれない）。したがって、より高用量の経口６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ増強、１５ｍｇ／日をトライアル２において使用すると決定した。

【０５４５】

実施例３（ＭＤＤ患者における増強戦略としての６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの有効性の評価）（トライアル２）：

[00435]実施例１に記載の試験デザイン及び連続並行デザインを用いて、この実施例３は、ＳＳＲＩを用いる処置に抵抗性である大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有する７５人の患者における選択的セロトニン再取込み阻害薬（ＳＳＲＩ）のより高用量（１５ｍｇ　ｑｄ）の経口６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ増強の有効性に関する６０日間の多機関二重盲検プラセボ対照パイロット試験（トライアル２）を示す。トライアル２のデザイン（ＦＩＧ．１Ｂに示される）は、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの用量が、プラセボ－薬物群及び薬物－薬物群に割り当てられた患者についてはトライアルを通して１５ｍｇ／日であったことを除いて、トライアル１のデザインと同一であった。

【０５４６】

[00436]この試験の重要な臨床目的は、ＳＳＲＩの補助剤としてのより高用量の経口６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの使用が、ＳＳＲＩ処置に対して部分的に応答するか、又は応答しないＭＤＤを有する外来患者における抑うつ症状を減少させるのにＳＳＲＩの補助剤としてプラセボより有効であるかどうかを決定することであった。試験のさらなる目的は、１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ増強の安全性及び忍容性を証明することであった。試験は、米国の６つの異なる医療センター又は病院間での１２か月間にわたるＭＤＤを有する合計７５人の患者の登録を含む。ＭＤＤに罹患している外来患者を、逐次並行比較デザイン［５１］を用いて６０日間、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ１５ｍｇ／日又はプラセボで処置した。ＦＩＧ．２は、試験の終わりまでの各群における完了者の実際の数を示す。

【０５４７】

[00437]ＦＩＧ．３Ａは、３０日後に２つの処置条件（すなわち、ＳＳＲＩ＋１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ対ＳＳＲＩ＋プラセボ）における応答者の割合に統計的有意差がある（終点でＨＡＭ－Ｄ－１７の５０％以上の減少）ことを示す。逐次並行比較デザイン［５１］を用いて、応答率がプラセボ群よりも６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ群についてより高いと決定され、プラセボに関する応答率がトライアル１及び２から見積もられた。

【０５４８】

[00438]ＦＩＧ．３Ｂは、逐次並行比較デザイン［５１］を用いた、ベースラインから終点までの１７項目のハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭ－Ｄ－１７）スコア、ＱＩＤ－ＳＲ、又は臨床全般印象－重症度（ＣＧＩ－Ｓ）の変化により測定された改善度における３０日後の２つの処置条件（すなわち、ＳＳＲＩ＋１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ対ＳＳＲＩ＋プラセボ）間に統計的有意差があることを示す。逐次並行比較デザイン［５１］を用いて、プラセボ群よりも６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ群において、それぞれ、ＨＡＭ－Ｄ－１７、ＱＩＤＳ－ＳＲ及びＣＧＩ－Ｓのスコアのより高い減少度があると決定され、プラセボに関する変化がトライアル１及び２から見積もられた。

【０５４９】

[00439]ＦＩＧ．３Ｃ～３Ｄは、３０日後に２つの処置条件（すなわち、ＳＳＲＩ＋１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ対ＳＳＲＩ＋プラセボ）において寛解者の割合に有意差がないことを示す（終点でのＨＡＭ－Ｄ－１７スコア＜８又は終点でのＱＩＤＳ－Ｓ

Ｒスコア≦５）。

【０５５０】

[00440]ＦＩＧ．３Ａ～３Ｄの結果を下の表８にまとめる。

表８：ＭＤＤ患者がＳＳＲＩの補助剤として１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ又はプラセボを服用した場合の有効性の結果

【表８】

	結果	補助剤 L-メチル葉酸 フェーズ１	補助剤 プラセボ フェーズ１	補助剤 L-メチル葉酸 フェーズ２*	補助剤 プラセボ フェーズ２*	プールされた補助剤 L-メチル葉酸†	プールされた補助剤 プラセボ†	p 値‡
N		19	56	18	21			
完了者(N)		89.4% (17)	89.2% (50)	83.3% (15)	90.4% (19)			
HDRS-17	平均ベースラインスコア(SD)	21.2 (4.1)	21.2 (3.2)	19.5 (3.8)	17.6 (4.5)	20.4	19.4	
HDRS-17	応答率(%)(N)	36.8% (7)	19.6% (11)	27.7% (5)	9.5% (2)	32.3%	14.6%	0.04
HDRS-17	寛解率(%)(N)	15.7% (3)	12.5% (7)	11.1% (2)	4.7% (1)	13.4%	8.6%	0.45
HDRS-17	平均スコア低下(SD)	-7.5 (5.5)	-4.4 (5.8)	-3.8 (6.2)	-1.7 (4.7)	-5.58	-3.04	0.05
QIDS-SR	平均ベースラインスコア(SD)	15.7 (5.8)	17.2 (5.5)	17.3 (4.8)	17.1 (5.6)	16.5	17.2	
QIDS-SR	応答率(%)(N)	36.8% (7)	21.4% (12)	11.1% (2)	4.7% (1)	23.9%	13.1%	0.15
QIDS-SR	寛解率(%)(N)	21.0% (4)	1.7% (1)	5.5% (1)	4.7% (1)	13.3%	3.3%	0.09
QIDS-SR	平均スコア低下(SD)	-8.1 (5.3)	-5.7 (5.6)	-1.3 (4.9)	-0.5 (4.9)	-4.7	-2.62	0.04
CGI-S	平均ベースラインスコア(SD)	4.6 (0.6)	4.4 (0.6)	4.0 (0.6)	3.9 (0.8)	4.4	4.2	
CGI-S	平均スコア低下(SD)	-1.3 (0.9)	-0.6 (1.0)	-0.5 (1.0)	-0.1 (0.6)	-0.92	-0.34	0.01

＊　ＳＰＣＤモデルに従って、フェーズ１の完了者／非応答者（ＨＤＲＳ－１７による）のみをフェーズ２において分析する。

†　フェーズ１及び２からのプールされた結果。

‡　二分測定のためのＦａｖａらの方法（２００３）並びに連続測定のためのＴａｍｕｒａ及びＨｕａｎｇの方法（２００７）を用いるＳＰＣＤ分析。

【０５５１】

[00441]表９は、２つの処置群（すなわち、ＳＳＲＩ＋１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ対ＳＳＲＩ＋プラセボ）間でのＳＡＦＴＥＥ－ＳＩにより測定されたように、有害事象数に有意差はないことを示す。

【０５５２】

表９：　１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ又はプラセボと共に投与されたＳＳＲＩの有害副作用

【表９】

副作用カテゴリ	プラセボ (n=54)* 頻度(%)	L-メチル葉酸 15mg (n=42)* 頻度(%)	NNH	両側ｐ値
胃腸	8 (14.8%)	7 (16.7%)	53	0.98
睡眠	3 (5.5%)	1 (2.4%)	<プラセボ	0.80
心理	9 (16.7%)	4 (9.5%)	<プラセボ	0.47
身体	16 (29.6%)	6 (14.3%)	<プラセボ	0.13
感染	7 (13.0%)	5 (11.9%)	<プラセボ	0.66
心血管	0 (0%)	0 (0%)	=プラセボ	0.99
性	0 (0%)	1 (2.4%)	98	0.90
その他	5 (9.3%)	1 (2.4%)	<プラセボ	0.34

＊　ｎは、トライアル中のいくつかの時点でプラセボ又は１５ｍｇのＬ－メチル葉酸を受けた対象の総数に基づく。

【０５５３】

[00442]ＦＩＧ．３Ｅに示されるように、全体的有害副作用又は除外事象に起因する試験の中止における差異はない。彼／彼女のＳＳＲＩの補助剤として６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦを投与された患者を、気分の高揚のためトライアルから除外した。その患者の病歴は、ベースライン来院時には検出されなかった双極性障害を示していた。

【０５５４】

追跡試験：

[00443]二重盲検試験の終わりに、二重盲検フェーズを完了した応答者及び非応答者の両方は、１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦを用いる自由非盲検補助的処置を１２か月間受ける選択肢を有する。６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦを用いる１２か月間の非盲検処置を受けることに同意する対象を、追跡フェーズの終わりまで３か月毎に評価する。それぞれの来院の間に、患者にＨＡＭ－Ｄ－２８、ＣＧＩ、ＱＩＤＳ－ＳＲ、ＳＡＦＴＥＥ－ＳＩ、ＭＧＨ－ＣＰＦＱ及びＭＧＨ－ＳＦＱを投与する（例えば、下の表１０を参照されたい）。その同時的ＳＳＲＩの用量を、１２か月の追跡の間に調整し、６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの用量（例えば、１日２回最大１５ｍｇ）も調整することができる。また、適切と考えられる場合、対象は、追跡の過程でその抗うつ薬を変更することが許される。１２か月の自由追跡ケアを拒否する患者については精神科医への紹介を提案する。

【０５５５】

[00444]表１０は、１５ｍｇ／日の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦを用いる補助的処置を受けた二重盲検フェーズの終わりでの寛解者が１２か月間の維持フェーズの間に再発しなかったことを示す。

【０５５６】

表１０：　１２か月の維持フェーズの間の寛解者に関する追跡結果

【表１０】

	維持フェーズに入る 二重盲検フェーズの終了時の 寛解者（HAM-D-17<8）	アジュバントとして 15mg/日の 6(S)-5-MTHF が 投与された 12 か月の維持フェーズの間の 再発者（HAM-D-17>15）
トライアル１	2	0 （1 人の対象は 9 か月目の来院時に再発して いなかったが、12 か月目の来院はしなかった）
トライアル２	9	0

【０５５７】

実施例４（ＳＳＲＩと組み合わせたフォレート含有化合物を含む処置のためにうつ病を有する患者を選択するためのバイオマーカーの同定）：

[00445]大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有するＳＳＲＩ抵抗性外来患者間の６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦの二重盲検プラセボ対照試験を実施例１～３に記載のように実施して、患者に抗うつ薬（例えばＳＳＲＩ）に加えてフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）を投与した場合のより高い有効性反応と関連する遺伝子多型、末梢バイオマーカー及び／又は臨床的特徴を同定する。

【０５５８】

[00446]ＦＩＧ．４Ａ～４Ｂは、それぞれ、ＨＤＲＳ－２８（２８項目のハミルトンうつ病評価尺度）及びＣＧＩ－Ｓ（臨床全般印象－重症度）により測定された、うつ病を有する患者におけるフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩを含む処置の有効性に対する、ＭＴＨＦＲ遺伝子での単一遺伝子多型（ＳＮＰ）（ＭＴＨＦＲ　Ｃ６７７Ｔ）の効果を示す。ＦＩＧ．４Ａ～４Ｂの知見は、ＭＴＨＦＲ遺伝子のゲノム配列の一部と一致する、配列番号１の６７７位に少なくとも１個のＴアレル（例えば、ＣＴ又はＴＴ）を有する患者が、ＳＳＲＩと組み合わせたフォレート含有化合物で処置された場合、配列番号１の６７７位でＴアレルが検出されない患者と比較して、ＨＤＲＳ－２８又はＣＧＩ－Ｓ検定におけるより高い程度の改善を示すことを示している。

【０５５９】

[00447]ＦＩＧ．５Ａ～５Ｂは、それぞれ、ＨＡＭＤ－２８（２８項目のハミルトンうつ病評価尺度）及びＣＧＩ－Ｓ（臨床全般印象－重症度）により測定された、うつ病を有する患者におけるフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩを含む処置の有効性に対する肥満（すなわち、ＢＭＩが少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上である）の効果を示す。ＦＩＧ．５Ａ～５Ｂの知見は、肥満患者（すなわち、少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩを有する）が、ＳＳＲＩと組み合わせたフォレート含有化合物で処置された場合、非肥満患者と比較して、ＨＡＭＤ－２８又はＣＧＩ－Ｓ検定におけるより高い程度の改善を示すことを示している。

【０５６０】

[00448]ＳＳＲＩと組み合わせたその対応するＳＳＲＩと組み合わせた６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦを受ける患者におけるより高い有効性反応率のための予測因子のいくつかの例としては、低い血漿及び／又はＲＢＣフォレートレベル、低い血漿Ｂ１２及びＳＡＭレベル、低い比のＳＡＭ／ＳＡＨレベル、血漿ホモシステインレベルの上昇、葉酸受容体自己抗体（ＦＲＡ）、非対称性ジメチルアルギニン（ＡＤＭＡ）、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）、高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓ－ＣＲＰ）、Ｆ２－イソプロスタン（８－ＯＨ－Ｄｇ）、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）レベルの存在、並びに以下の遺伝子多型：ａ）メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のＴ６７７Ｃアレル；ｂ）ＭＴＨＦＲ遺伝子のＡ１２９８Ｃアレル；ｃ）メチオニン合成酵素レダクターゼ遺伝子のＡ６６Ｇアレル；及びｄ）メチオニン合成酵素遺伝子のＡ２７４６Ｇアレルが挙げられる。

【０５６１】

[00449]遺伝子及びバイオマーカーの様々な組み合わせを、うつ病を有する患者におけ

るフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩを含む処置の有効性に対するその効果を評価した。特に、評価された特定の遺伝子及びバイオマーカーとしては以下のものが挙げられる。

（ａ）少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ算出

（ｂ）血漿サンプル中で測定された２．８よりも小さい（例えば２．７１）ＳＡＭ／ＳＡＨの発現比

（ｃ）３．２８μｇ／ｍＬ（血漿サンプル中で測定された）以下の４－ＨＮＥのレベル

（ｄ）メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部と一致する配列番号１の６７７位（以下では「ＭＴＨＦＲ６７７」と省略される。）でのレアバリアントＣＴ又はＴＴの存在

（ｅ）メチオニン合成酵素（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部と一致する配列番号２の２７５６位（以下では「ＭＴＲ２７５６」と省略される。）でのレアバリアントＡＧ又はＧＧの存在

（ｆ）メチオニン合成酵素レダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部と一致する配列番号３の６６位（以下では「ＭＴＲＲ６６」と省略される。）でのレアバリアントＡＧ又はＧＧの存在

【０５６２】

[00450]上記の条件（ａ）～（ｆ）の様々な組み合わせが、患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合に、ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアにより測定された場合の改善の程度にどのように影響するかの結果を下の表１１～３６に示す。ベースラインと比較した、フェーズＩ及びフェーズＩＩの終わりまでのＨＡＭＤ－１７スコア及びＨＡＭＤ－２８スコアの平均変化を測定することによって、有効性効果を決定する。

【０５６３】

表１１：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ６７７及びＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアントの、（両方が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１１】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA (29,13)*	-0.700	0.817	-0.571	0.866	0.722	(-2.694, 4.138)	0.679
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG (8,4)*	-13.47	0.006	-10.33	0.223	-18.71	(-24.33, -13.08)	<0.001
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA	-0.192	0.960	0.048	0.990	0.711	(-3.121, 4.543)	0.716
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG	-18.00	0.008	-13.00	0.167	-23.29	(-32.08, -14.50)	<0.001

＊　括弧内の数値は、示された状態を有する患者数に対応する。

【０５６４】

表１２：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６及びＭＴＲＲ６６上の少なくとも１つのレアバリアント並びに少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩの、（両遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＢＭＩが３０ｋｇ／ｍ^{2}未満の場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１２】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA 及び BMI < 30 kg/m^2 (7,4)	すべて非処置		-4.333	0.510	すべて非処置		
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2 (8,4)	-13.667	0.029	-11.000	0.064	-10.972	(-17.377, -4.568)	0.001
HAMD-28							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA 及び BMI < 30 kg/m^2	すべて非処置		-4.667	0.539	すべて非処置		
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2	-18.833	0.014	-12.000	0.115	-15.347	(-22.967, -7.727)	0.000

【０５６５】

表１３：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアント及び少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩの、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＢＭＩが３０ｋｇ／ｍ^{2}未満の場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１３】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA 及び BMI < 30 kg/m^2 (17,7)	4.476	0.225	1.167	0.776	3.196	(-1.906, 8.298)	0.220
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2 (10,5)	-12.905	0.007	-12.167	0.019	-11.714	(-15.859, -7.569)	0.000
HAMD-28							
MTR 2756 AA 及び BMI < 30 kg/m^2	5.524	0.246	0.917	0.832	3.352	(-2.692, 9.395)	0.277
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2	-18.762	0.002	-13.000	0.036	-14.433	(-19.453, -9.414)	0.000

【０５６６】

表１４：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアント及び所定の参照比（例えば、参照群の比の中央値）より小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨの、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＳＡＭ／ＳＡＨが所定の参照比以上の場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１４】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA 及び SAM/SAH >= 中央値 (24,12)	-1.556	0.510	1.971	0.557	0.054	(-3.764, 3.873)	0.978
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値 (10,4)	-9.800	0.007	-2.500	0.598	-5.583	(-12.163, 0.998)	0.096
HAMD-28							
MTR 2756 AA 及び SAM/SAH >= 中央値	-1.278	0.662	2.000	0.581	-0.071	(-3.889, 3.747)	0.971
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値 =2.71（血漿サンプル中で測定）	-14.993	0.003	-7.500	0.133	-11.683	(-17.836, -5.530)	0.000

【０５６７】

表１５：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６及びＭＴＲＲ６６上の少なくとも１つのレアバリアントと所定の参照比（例えば、参照群の比の中央値）より小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨとの組み合わせの、（両遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＳＡＭ／ＳＡＨが所定の参照比以下の場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１５】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA 及び SAM/SAH >= 中央値 (6,3)	-0.400	0.962	-7.000	0.154	-3.98*	(-8.03, 0.064)	0.054
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値 (8,3)	-9.000	0.037	-6.500	0.084	-7.64*	(-11.93, -3.34)	<0.001
HAMD-28							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA 及び SAM/SAH >= 中央値	-1.000	0.916	-7.500	0.333	-3.74*	(-8.60, 1.12)	0.131
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値 =2.71（血漿サンプル中で測定）	-12.741	0.019	-10.500	0.052	-11.62*	(-16.14,-7.10)	<0.001

【０５６８】

表１６：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６及びＭＴＲＲ６６上の少なくとも１つのレアバリアントと所定のレベル（例えば、参照群のレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）との組み合わせの、（両遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓが所定のレベルより小さい場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１６】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA 及び HNE-His < 中央値 (6,4)	3.000	0.750	-8.667	0.532	0.466	(-14.699, 15.630)	0.952
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG 及び HNE-His >= 中央値 (10,4)	-7.200	0.131	-11.000	0.064	-7.942	(-14.328, -1.556)	0.015
HAMD-28							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA 及び HNE-His < 中央値 =3.28（血漿サンプル中で測定）	4.200	0.735	-9.000	0.500	-2.221	(-21.990, 17.549)	0.826
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG 及び HNE-His >= 中央値	-9.800	0.072	-12.000	0.115	-10.241	(-17.365, -3.117)	0.005

【０５６９】

表１７：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ５７７上の少なくとも１つのレアバリアント及び少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩの、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＢＭＩが３０ｋｇ／ｍ^{2}未満の場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１７】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び BMI < 30 kg/m^2 (17,8)	4.500	0.360	-2.267	0.480	1.356	(-4.388, 7.100)	0.644
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び BMI >= 30 kg/m^2 (13,6)	-8.738	0.009	-7.333	0.129	-8.090	(-13.622, -2.558)	0.004
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び BMI < 30 kg/m^2	2.769	0.663	-3.000	0.415	-0.234	(-7.217, 6.750)	0.948
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び BMI >= 30 kg/m^2	-9.857	0.035	-8.667	0.077	-9.884	(-15.794, -3.974)	0.001

【０５７０】

表１８：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ６７７上の少なくとも１つのレアバリアント及び所定のレベル（例えば、参照群のレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）の、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓが所定のレベルより小さい場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１８】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び HNE-His < 中央値 (20,11)	-1.471	0.695	-0.857	0.837	-1.050	(-5.914, 3.814)	0.672
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び HNE-His >= 中央値 (11,6)	-7.143	0.050	-7.500	0.215	-9.446	(-15.920, -2.972)	0.004
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び HNE-His < 中央値 =3.28（血漿サンプル中で測定）	-2.821	0.559	-0.536	0.908	-1.340	(-6.933, 4.253)	0.639
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び HNE-His >= 中央値	-6.929	0.090	-7.500	0.223	-9.865	(-16.200, -3.529)	0.002

【０５７１】

表１９：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアント及び所定のレベル（例えば、参照群のレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）の、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓが所定のレベルより小さい場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表１９】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA 及び HNE-His < 中央値 (26,13)	0.306	0.897	0.300	0.936	1.319	(-2.257, 4.895)	0.470
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び HNE-His >= 中央値 (13,7)	-7.125	0.061	-8.417	0.048	-8.072	(-12.314, -3.831)	0.000
HAMD-28							
MTR 2756 AA 及び HNE-His < 中央値	0.639	0.835	-0.125	0.975	2.085	(-2.142, 6.312)	0.334
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び HNE-His >= 中央値=3.28（血漿サンプル中で測定）	-9.950	0.026	-9.500	0.037	-9.508	(-13.855, -5.161)	0.000

【０５７２】

表２０：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者における所定の参照比（例えば、参照群の比の中央値）より小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ及び所定のレベル（例えば、参照群のレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）の、（所定の参照比以上のベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比及び所定のレベルより小さいベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓレベルと比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表２０】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
SAM/SAH >= 中央値 及び HNE-His < 中央値 (18,8)	-0.250	0.920	4.000	0.380	2.107	(-2.851, 7.064)	0.405
SAM/SAH < 中央値 及び HNE-His >= 中央値 (19,7)	-3.670	0.139	-9.000	0.031	-9.898	(-14.436, -5.361)	0.000
HAMD-28							
SAM/SAH >= 中央値 及び HNE-His < 中央値	-0.750	0.822	4.500	0.388	2.413	(-3.079, 7.906)	0.389
SAM/SAH < 中央値 及び HNE-His >= 中央値	-4.227	0.230	-12.000	0.004	-9.500	(-13.164, -5.830)	0.000

【０５７３】

表２１：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６及びＭＴＲＲ６６上の少なくとも１つのレアバリアントの、（両遺伝子が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表２１】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA (11,5)	3.125	0.555	-8.000	0.451	-1.373	(-10.45, 7.705)	0.767
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG (15,7)	-6.900	0.091	-4.667	0.338	-6.976	(-11.32, -2.638)	0.002
HAMD-28							
MTR 2756 AA 及び MTRR 66 AA	5.000	0.454	-8.000	0.439	-3.032	(-13.50, 7.431)	0.570
MTR 2756 AG 若しくは GG 及び MTRR 66 AG 若しくは GG	-9.996	0.039	-6.583	0.263	-9.348	(-13.01, -5.687)	0.000

【０５７４】

表２２：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアントの、（遺伝子が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表２２】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTR 2756 AA (45,21)	-0.621	0.736	-0.427	0.869	-0.590	(-3.418, 2.238)	0.683
MTR 2756 AG/GG (20,11)	-7.143	0.027	-3.600	0.273	-5.677	(-9.422, -1.932)	0.003
HAMD-28							
MTR 2756 AA	0.409	0.859	-0.446	0.869	-0.047	(-2.974, 2.879)	0.975
MTR 2756 AG/GG	-10.926	0.007	-5.300	0.160	-8.243	(-12.549, -3.938)	0.000

【０５７５】

表２３：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者における少なくとも３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩ及び所定の参照比（例えば、参照群の比の中央値）よりも小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比の、（３０ｋｇ／ｍ^{2}より小さいベースラインＢＭＩ及び所定の参照比以上のベ

ースラインＳＡＭ／ＳＡＨと比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表２３】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
BMI < 30 kg/m^2 及び SAM/SAH >= 中央値 (16,8)	4.333	0.120	1.500	0.699	2.583	(-2.224, 7.389)	0.292
BMI >= 30 kg/m^2 及び SAM/SAH < 中央値 (21,9)	-5.611	0.011	-9.200	0.005	-7.302	(-10.404, -4.201)	0.000
HAMD-28							
BMI < 30 kg/m^2 及び SAM/SAH >= 中央値	4.333	0.215	2.500	0.596	2.906	(-3.158, 8.970)	0.348
BMI >= 30 kg/m^2 及び SAM/SAH < 中央値=2.71（血漿サンプル中で測定）	-6.306	0.049	-10.350	0.005	-7.572	(-10.871, -4.274)	0.000

【０５７６】

表２４：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲＲ６６の上の少なくとも１つのレアバリアント及び所定のレベル（例えば、参照群のレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）レベルの、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓレベルが所定のレベルより小さい場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表２４】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTRR 66 AA 及び HNE-His < 中央値 (8,5)	-1.167	0.844	-1.667	0.866	2.575	(-11.15, 16.30)	0.713
MTRR 66 AG 若しくは GG 及び HNE-His >= 中央値 (24,11)	-5.958	0.018	-3.500	0.322	-4.850	(-9.033, -0.667)	0.023
HAMD-28							
MTRR 66 AA 及び HNE-His < 中央値 =3.28（血漿サンプル中で測定）	-4.167	0.625	-2.000	0.835	-2.626	(-17.80, 12.55)	0.735
MTRR 66 AG 若しくは GG 及び HNE-His >= 中央値	-6.975	0.017	-4.071	0.335	-6.582	(-10.895, -2.269)	0.003

【０５７７】

表２５：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲＲ６６の上の少なくとも１つのレアバリアント及び所定の参照比（例えば、参照群から決定された比の中央値）より小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨの、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比が所定の参照比以上の場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表２５】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTRR 66 AA 及び SAM/SAH >= 中央値 (9,6)	-0.125	0.984	-3.000	0.554	-2.978	(-8.884, 2.928)	0.323
MTRR 66 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値 (24,10)	-5.062	0.028	-6.190	0.042	-5.879	(-9.272, -2.487)	0.001
HAMD-28							
MTRR 66 AA 及び SAM/SAH >= 中央値	0.500	0.945	-3.333	0.523	-1.221	(-7.023, 4.581)	0.680
MTRR 66 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値=2.71（血漿サンプル中で測定）	-6.498	0.031	-7.381	0.022	-6.579	(-10.257, -2.901)	0.000

【０５７８】

表２６：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者における少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩ及び所定のレベル（例えば、参照群から決定されたレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）レベルの、（３０ｋｇ／ｍ^{2}より小さいベースラインＢＭＩ及び所定のレベルより小さいベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓレベルと比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表２６】

	フェーズI		フェーズII		プールされたフェーズ		
	効果	p値	効果	p値	効果	95% CI	p値
HAMD-17							
BMI < 30 kg/m^2 及び HNE-His < 中央値 (19,9)	3.771	0.307	3.667	0.382	4.738	(-0.935, 10.412)	0.102
BMI >= 30 kg/m^2 及び HNE-His >= 中央値 (23,11)	-6.569	0.012	-4.233	0.242	-5.420	(-9.107, -1.732)	0.004
HAMD-28							
BMI < 30 kg/m^2 及び HNE-His < 中央値	4.606	0.335	1.833	0.708	4.253	(-2.634, 11.139)	0.226
BMI >= 30 kg/m^2 及び HNE-His >= 中央値	-6.510	0.055	-4.933	0.253	-5.996	(-9.831, -2.160)	0.002

【０５７９】

表２７：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者における少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩの、（３０ｋｇ／ｍ^{2}より小さいベースラインＢＭＩと比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果（表２７中の「ＢＭＩ＊処置」とは、ＢＭＩと処置との相互作用を指す。）

【表２７】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
BMI < 25 (14,7)	1.576	0.666	-1.400	0.761	-1.248	(-8.854, 6.359)	0.748
25 =< BMI < 30 kg/m^2 (18,10)	2.600	0.473	2.000	0.559	3.331	(-1.345, 8.001)	0.163
BMI >= 30 kg/m^2 (40,21)	-6.414	0.000	-3.009	0.231	-4.600	(-7.219, -1.981)	0.001
BMI*処置	-0.567	0.005	0.113	0.619	-0.233	(-0.502, 0.036)	0.090
HAMD-28							
BMI < 25 (14,7)	0.909	0.857	-2.300	0.681	-1.018	(-8.587, 6.552)	0.792
25 =< BMI < 30 kg/m^2 (18,10)	2.602	0.559	0.000	1.000	2.054	(-3.884, 7.992)	0.498
BMI >= 30 kg/m^2 (40,21)	-6.677	0.005	-3.245	0.262	-4.660	(-7.449, -1.871)	0.001
BMI*処置	-0.668	0.013	0.082	0.757	-0.270	(-0.581, 0.040)	0.088

【０５８０】

表２８：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者における所定の参照比（例えば、参照群から決定された比の中央値）よりも小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比の、（所定の参照比以上のベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果（表２８中の「ベースＨＡＭＤ－１７＊処置」及び「ＳＡＭ／ＳＡＨ＊処置」とは、それぞれ、ベースＨＡＭＤ－１７及びＳＡＭ／ＳＡＨと処置との相互作用を指す。）

【表２８】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD17							
ベース HAMD-17*処置	0.165	0.722	-0.249	0.566	-0.025	(-0.553, 0.504)	0.927
SAM/SAH >= med (36,21)*	-0.946	0.675	0.564	0.816	-0.202	(-3.111, 2.708)	0.892
SAM/SAH < med (37,18)	-3.657	0.086	-5.299	0.054	-3.622	(-6.730, -0.514)	0.022
SAM/SAH*処置	0.495	0.755	1.483	0.298	0.882	(-0.913, 2.677)	0.335
HAMD28							
SAM/SAH*処置	0.495	0.755	1.483	0.298	0.882	(-0.913, 2.677)	0.335
SAM/SAH >= med =2.71（血漿サンプル中で測定）	-1.148	0.681	1.355	0.634	0.073	(-3.333, 3.480)	0.966
SAM/SAH < med	-4.523	0.113	-7.325	0.014	-4.572	(-7.732, -1.413)	0.005
SAM/SAH*処置	0.972	0.636	1.806	0.271	1.112	(-0.927, 3.151)	0.285

【０５８１】

表２９：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者における所定のレベル（例えば、参照群から決定されたレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）の、（所定のレベルより小さいベースラインＨＮＥ－ｈｉｓと比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果（表２９中の「ＨＮＥ－ｈｉｓ＊処置」とは、ＨＮＥ－ｈｉｓと処置との相互作用を指す。）

【表２９】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
HNE-his >= med (37,20)	-4.349	0.048	-4.030	0.086	-4.175	(-6.891, -1.459)	0.003
HNE-his < med (36,19)	-1.407	0.532	0.631	0.824	0.260	(-2.900, 3.421)	0.872
HNE-his*処置	-0.465	0.754	2.027	0.188	0.626	(-1.197, 2.449)	0.501
HAMD-28							
HNE-his >= med =3.28（血漿サンプル中で測定）	-4.825	0.086	-4.455	0.118	-4.554	(-7.610, -1.499)	0.003
HNE-his < med	-2.184	0.457	-0.155	0.961	-0.107	(-3.670, 3.457)	0.953
HNE-his*処置	-0.133	0.945	2.362	0.184	0.685	(-1.440, 2.810)	0.527

【０５８２】

表３０：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ６７７及びＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアントと所定のレベル（例えば、参照群から決定されたレベルの中央値）以上のベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓ（又は４－ＨＮＥ）との組み合わせの、（両遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＨＮＥ－Ｈｉｓが所定のレベルより小さい場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表３０】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA 及び HNE-His < 中央値 (17,9)	-1.429	0.707	-2.667	0.608	-0.142	(-5.972, 5.688)	0.962
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG 及び HNE-His > 中央値 (4,2)	-14.500	0.066	-16.0	NA	十分なデータなし		
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA 及び HNE-His < 中央値	-2.857	0.574	-2.333	0.687	-0.053	(-6.980, 6.873)	0.988
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG 及び HNE-His > 中央値	-16.000	0.084	-17.0	NA	十分なデータなし		

【０５８３】

表３１：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ６７７及びＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアントと所定の参照比（例えば、参照群から決定された比の中央値）より小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨとの組み合わせの、（両遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比が所定の参照比以上の場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表３１】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA 及び SAM/SAH >= 中央値 (15,8)	-6.429	0.284	4.000	0.346	-0.830	(-5.190, 3.530)	0.709
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値 (4,1)	-12.667	0.070	十分なデータなし				
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA 及び SAM/SAH >= 中央値	-12.643	0.084	4.500	0.349	-4.472	(-10.619, 1.676)	0.154
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG 及び SAM/SAH < 中央値	-18.000	0.070	十分なデータなし				

【０５８４】

表３２：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ６７７及びＭＴＲ２７５６上の少なくとも１つのレアバリアントと少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩとの組み合わせの、（両遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＢＭＩが３０ｋｇ／ｍ^{2}より小さい場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表３２】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA 及び BMI < 30 kg/m^2 (10,5)	すべて非処置		-4.000	0.470	すべて非処置		
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2 (5,2)	-17.333	0.014	-16.0	NA	十分なデータなし		
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び MTR 2756 AA 及び BMI < 30 kg/m^2	すべて非処置		-4.000	0.544	すべて非処置		
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTR 2756 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2	-23.500	0.021	-17.0	NA	十分なデータなし		

【０５８５】

表３３：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＲＲ６６上の少なくとも１つのレアバリアントと少なくとも約３０ｋｇ／ｍ^{2}のベースラインＢＭＩとの組み合わせの、（遺伝子が完全に正常で、かつベースラインＢＭＩが３０ｋｇ／ｍ^{2}より小さい場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表３３】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTRR 66 AA 及び BMI < 30 kg/m^2 (10,7)	すべて非処置		0.000	1.000	すべて非処置		
MTRR 66 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2 (29,16)	-7.065	0.001	-2.048	0.498	-4.912	(-8.151, -1.674)	0.003
HAMD-28							
MTRR 66 AA 及び BMI < 30 kg/m^2	すべて非処置		-0.600	0.919	すべて非処置		
MTRR 66 AG 若しくは GG 及び BMI >= 30 kg/m^2	-7.448	0.006	-2.063	0.561	-4.412	(-7.852, -0.972)	0.012

【０５８６】

表３４：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ６７７上の少なくとも１つのレアバリアント及び所定の参照比（例えば、参照群から決定された比の中央値）より小さいベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比の、（ＭＴＨＦＲ６７７が完全に正常で、かつベースラインＳＡＭ／ＳＡＨ比が所定の参照比以上の場合と比較した））ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表３４】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び SAM/SAH >= 中央値 (21,12)	0.947	0.827	2.333	0.443	1.075	(-3.250, 5.400)	0.626
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び SAM/SAH < 中央値 (11,5)	-6.233	0.059	2.333	0.751	-2.041	(-11.186, 7.104)	0.662
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び SAM/SAH >= 中央値	-2.158	0.666	2.833	0.428	-0.764	(-5.320, 3.791)	0.742
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び SAM/SAH < 中央値	-7.867	0.078	0.000	1.000	-3.533	(-11.408, 4.341)	0.379

【０５８７】

表３５：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者におけるＭＴＨＦＲ６７７及びＭＴＲＲ６６上の少なくとも１つのレアバリアントの、（両方が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表３５】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 及び MTRR 66 AA (10,5)	3.750	0.579	-12.25	0.116	-8.281	(-18.82, 2.262)	0.124
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTRR 66 AG 若しくは GG (18,8)	-5.550	0.053	-5.250	0.069	-5.648	(-9.477, -1.818)	0.004
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 及び MTRR 66 AA	5.500	0.521	-13.00	0.047	-9.379	(-21.55, 2.789)	0.131
MTHFR 677 CT 若しくは TT 及び MTRR 66 AG 若しくは GG	-5.275	0.141	-7.500	0.025	-6.264	(-10.36, -2.167)	0.003

【０５８８】

表３６：患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、（ａ）～（ｆ）の全条件を組み合わせた全体の結果

【表３６】

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-17							
全患者	-2.978	0.056	-2.111	0.235	-2.264	(-4.292, -0.236)	0.029
HAMD-28							
全患者	-3.632	0.069	-2.706	0.187	-2.738	(-4.995, -0.482)	0.017

【０５８９】

表３７： 表１１～１９及び３６からの結果の要約

【表３７】

コード	変数	% トライアル２ 集団	トライアル２集団の組み合わせ									
	優先度組み合わせ		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	変数組み合わせ		全体	D+E	A+E+F	A+E	B+E	B+E+F	C+E+F	A+D	C+D	C+E
			N=73	N=4	N=4	N=5	N=6	N=5	N=4	N=9	N=8	N=9
A	BMI>30	55%	NA	NA	55%	55%	NA	NA	NA	55%	NA	NA
B	低い SAM/SAH 比	51%	NA	NA	NA	NA	51%	51%	NA	NA	NA	NA
C	高い 4-HNE	51%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	51%	NA &	51% &	51%
D	MTHFR 677 CT/TT	49%	NA	49% &	NA	NA &	NA &	NA &	NA &	49%	49%	NA &
E	MTR 2756 AG/GG	34%	NA	34%	34% &	34%.	34%	34% &	34% &	NA	NA	34%
F	MTRR 66 AG/GG	74%	NA	NA	74%	NA	NA	74%	74%	NA	NA	NA
	組み合わせ %		100%	17%	14%	19%	17%	13%	13%	27%	25%	17%
	プールされた効果量	HAMD-28	-2.738	-23.290	-15.347	-14.433	-11.683	-11.620	-10.241	-9.884	-9.865	-9.508
	プールされた p 値	HAMD-28	0.017	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.001	0.002	<0.001
	プールされた効果量	HAMD-17	-2.264	-18.710	-10.972	-11.714	-5.583	-7.640	-7.942	-8.090	-9.446	-8.072
	プールされた p 値	HAMD-17	0.029	<0.001	0.001	<0.001	0.096	<0.001	0.015	0.004	0.004	<0.001

【０５９０】

表３８：　表２０～２９からの結果の要約

【表３８】

コード	変数	% トライアル２集団	トライアル２集団の組み合わせ									
	優先度組み合わせ		10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
	変数組み合わせ		B+C	E+F	E	A+B	C+F	B+F	A+C	A	B	C
			N=11	N=8	N=11	N=13	N=15	N=11	N=12	N=21	N=18	N=21
A	BMI>30	55%	NA	NA	NA	55% &	NA	NA	55%	55%	NA	NA
B	低い SAM/SAH 比	51%	51% &	NA	NA	51%	NA	51%	NA	NA	51%	NA
C	高い 4-HNE	51%	51%	NA	NA	NA	51%	NA	51%	NA	NA	51%
D	MTHFR 677 CT/TT	49%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
E	MTR 2756 AG/GG	34%	NA	34% &	34%	NA	NA &	NA &	NA	NA	NA	NA
F	MTRR 66 AG/GG	74%	NA	74%	NA	NA	74%	74%	NA	NA	NA	NA
	組み合わせ %		26%	25%	34%	28%	38%	38%	28%	55%	51%	51%
	プールされた効果量	HAMD-28	-9.500	-9.348	-8.243	-7.572	-6.582	-6.579	-5.996	-4.660	-4.572	-4.554
	プールされた p 値	HAMD-28	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.002	0.001	0.005	0.003
	プールされた効果量	HAMD-17	-9.898	-6.976	-5.677	-7.302	-4.850	-5.879	-5.420	-4.600	-3.622	-4.175
	プールされた p 値	HAMD-17	<0.001	0.002	0.003	<0.001	0.023	0.001	0.004	0.001	0.022	0.003

【０５９１】

[00479]効果を評価するためのＨＡＭＤ－１７又はＨＡＭＤ－２８尺度の使用に加えて、社会機能質問票（ＳＦＱ）、視覚的アナログ尺度（ＶＡＳ）、認知及び身体機能質問票（ＣＰＦＱ）、Ｍａｉｅｒ、並びにＨＡＭＤのＨＡＭＤ－７下位尺度も用いて効果を分析し、その結果をＦＩＧ．９Ａ～９Ｃ及びＦＩＧ．１０Ａ～１０Ｅに示す。

【０５９２】

[00480]また、ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、少なくとも１つの下記レアバリアントを有する患者における、（遺伝子が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－２８の変化に対する効果について、さらなるＳＮＰバイオマーカーを評価した。表３９はＭＤＤ患者における効果が減少する順に個々のＳＮＰバイオマーカーを列挙する（すなわち、ＨＡＭＤ－２８におけるより多い減少を示すＳＮＰマーカーは表中でより先に列挙される）が、これらのＳＮＰバイオマーカーはすべて、少なくとも１つの示されたレアバリアントを有するＭＤＤ患者をフォレート含有化合物で処置した場合、遺伝子上に正常なアレルを有するＭＤＤ患者と比較して、ＨＡＭＤ－２８の有意な変化を示したため、あるＳＮＰバイオマーカーが、本明細書に記載のアッセイ、方法、システム及びキットにおける使用のために別のものよりも好ましいと解されるべきではない。いくつかの実施形態では、個々の効果優先度が低い任意のＳＮＰマーカーの特定の組み合わせは相乗効果をもたらし、及び／又は、より高い効果優先度を有する単一のＳＮＰよりも良好な予測力をもたらすことさえある。

【０５９３】

表３９：ＭＤＤ患者をフォレート含有化合物（例えば６（Ｓ）－５－ＭＴＨＦ）及びＳＳＲＩで処置した場合の、患者における示されたＳＮＰバイオマーカーにおける少なく

とも１つのレアバリアントの存在の、（遺伝子が完全に正常な場合と比較した）ＨＡＭＤ－１７及びＨＡＭＤ－２８スコアの変化に対する効果

【表３９】

効果優先度	遺伝子	HAMD-28	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
			効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
1	COMT (Val 158 Met) rs4680 (GG)	33 (17, 9)	-12.070	0.008	-10.170	0.019	**-10.880**	(-16.770, -4.990)	0.000
2	COMT (Val 158) rs4633 (CC)	22 (18, 9)	-10.070	0.012	-10.170	0.019	**-9.240**	(-14.330, -4.146)	0.000
3	RCF1 (in SLC19A1) rs1051266 (AA)	44 (11, 6)	-10.000	0.081	-2.750	0.316	**-7.673**	(-12.660, -2.690)	0.003
4	DRD2 (H313H) rs6275 (TT)	11 (10, 5)	-16.560	0.144	1.667	0.728	**-7.627**	(-14.440, -0.814)	0.028
5	DRD2 (Taq1Br) rs1079596 (TC)	42 (18, 11)	-10.640	0.018	-3.893	0.391	**-6.903**	(-11.260, -2.549)	0.002
		42/44 (18, 11)	-10.640	0.018	-3.893	0.391	**-6.903**	(-11.260, -2.549)	0.002
6	DNMT3B rs1883729 (AG)	11 (13, 8)	-2.318	0.662	-5.267	0.092	**-4.811**	(-8.908, -0.714)	0.021
		13 (19, 10)	-8.097	0.038	-4.667	0.335	**-6.748**	(-10.410, -3.085)	0.000
		11/13 (32, 18)	-6.340	0.035	-4.940	0.080	**-5.360**	(-8.000, -2.720)	0.000
7	PCYT1A rs7639752 (AA)	11 (12, 7)	-10.400	0.083	-3.900	0.576	**-6.716**	(-13.770, 0.340)	0.062
8	GCH1 rs8007267 (TC)	42 (22, 10)	-7.729	0.063	-5.417	0.204	**-6.654**	(-10.720, -2.589)	0.001
9	MTHFR G1793A rs2274976 (GA)	42 (19, 5)	-5.333	0.353	2.833	0.700	**-5.551**	(-11.590, -4.486)	0.072
10	RCF1 A>G rs2297291 (AA)	11 (12, 7)	-8.778	0.049	-1.400	0.667	**-5.458**	(-10.060, -0.857)	0.020
11	GCPII 又は FOLH1 rs202676 (AG)	31 (23, 9)	-7.314	0.045	-3.300	0.545	**-5.402**	(-9.972, -0.833)	0.020
12	DAT (SLC6A3) rs250682 (CG)	33 (33, 15)	-5.722	0.072	-5.768	0.064	**-4.996**	(-8.063, -1.929)	0.001
13	GCHFR rs7163862 (TA)	41 (37, 20)	-6.380	0.008	-4.542	0.126	**-4.863**	(-7.800, -1.926)	0.001
14	RCF2 (in SLC19A1) rs12659 (TT)	11 (10, 7)	-7.571	0.110	-1.400	0.667	**-4.860**	(-9.398, -0.857)	0.036
15	CACNAIC rs1006737 (AG)	13 (30, 16)	-8.006	0.007	-2.467	0.505	**-4.633**	(-8.32000, -0.946)	0.014
16	FDRC rs2277820 (TC)	22 (30, 15)	-2.634	0.433	-6.232	0.068	**-4.027**	(-7.718, -0.336)	0.032
17	DRD2 (SLC26A9) rs11240594 (AG)	33 (36, 20)	-5.018	0.109	-3.424	0.238	**-3.758**	(-6.981, -0.535)	0.022
18	MTHFD1 G1958A (R653Q) rs2236225 (AG)	33 (28, 16)	-2.742	0.322	-3.762	0.252	**-3.496**	(-6.775, -0.217)	0.037

【０５９４】

実施例５（フォレート含有増強治療（ＳＳＲＩを含む）のための患者を選択する方法の例及びそのような治療にかけられるＭＤＤ患者の個別的予後診断）：

[00482]フォレート含有化合物（例えばデルピン（登録商標）１５）を用いるＭＤＤ処置の増強に関する二重盲検プラセボ対照多施設試験（ベースライン測定からＨＡＭＤ－２８が減少していた３６人の患者がフォレート含有化合物（例えばデルピン（ＤＥＬＰＩＮ）（登録商標）１５）を受けた。）に基づくと、対応する「値」（後述）を有する検定パネル（ＰＴ）に記載の条件の少なくとも１つを用いて診断された患者は、概して、下の表４０に示されるように予想されたＨＡＭＤ－２８減少に従って応答した。

【０５９５】

[00483]したがって、ＭＭＤ患者を処置し、及び／又はＭＭＤ患者により摂取された抗うつ薬の有効性を決定若しくは改善する方法も提供される。例えば、いくつかの実施形態では、前記方法は、（１）治療抵抗性ＭＤＤ患者をスクリーニングするステップ（例えば、後述のステップ１を参照されたい）；及び（２）ＭＤＤ患者の試験サンプルに関する検定パネル（ＰＴ）を実施するステップ（例えば、後述のステップ２を参照されたい）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＰＴの結果が下の表４０に示される少なくとも１つのコード群を示す場合、患者に、抗うつ薬及びフォレート含有化合物（例えばデルピン（登録商標）１５）を含む処置レジメンを推奨することができる。いくつかの実施形態では、ＰＴの結果が下の表４０に示される少なくとも１つのコード群を示す場合、ベースライン値（例えば、ベースライン来院時に測定された値）からのＨＡＭＤ－２８の対応する減少は、抗うつ薬（例えばＳＳＲＩ）と組み合わせたフォレート含有化合物（例えばデルピン（登録商標）１５）を用いる最小で４週間の処置を用いて達成可能であると予想することができる。

【０５９６】

[00484]ステップ１：治療抵抗性ＭＤＤ患者をスクリーニングして、（ａ）彼らがＭＤＤに関するＤＳＭ－ＩＶ基準を満たすかどうか；及び（ｂ）彼らが十分な用量のＳＳＲＩを服用しており、１回又は複数回のＳＳＲＩの投与に十分に応答しなかったかどうかを決定する。患者がスクリーニング基準（ａ）及び（ｂ）の両方を満たす場合、医師は下記の検定パネル（ＰＴ）を注文することが推奨される。

【０５９７】

[00485]ステップ２：下に示される検定パネル（ＰＴ）の一例を実施することができる。

コード	検定パネル	サンプル	値	決定
A	BMI 算出	身長&体重	≧30 kg/m^2	Y　N
B	SAM/SAH 比	血漿（nmol/L）	＜2.71	Y　N
C	4-HNE	血漿	≧3.28 μg/mL	Y　N
D	MTHFR 677 CT/TT	全血	はい／いいえ	Y　N
E	MTR 2756 AG/GG	全血	はい／いいえ	Y　N
F	MTRR 66 AG/GG	全血	はい／いいえ	Y　N

【０５９８】

[00486]上述の検定パネル（ＰＴ）を改変して、本明細書に包含される表４１Ａ～４１Ｂに示される少なくとも１つ又は任意の組み合わせのバイオマーカーを削除又は付加することができる。

【０５９９】

[00487]ステップ３：ステップ（２）のＰＴに列挙される条件の試験結果に基づいて、試験陽性（すなわち、決定Ｙを有する）であった任意のＰＴ（項目Ａ～Ｆ）を同定した後、下の表４０に示される最も大きい数のコードを、「コード」にアルファベット順に記録する。一度、コード群が所与の患者のＰＴについて選択されたら、そのコード群に関する対応する「９５％ＣＩ」（９５％信頼区間）を表４０から精査することができる。いくつかの実施形態では、ＣＩの上限が０より下である場合、ベースライン値からのＨＡＭＤ－２８の減少は有意であると考えられる。他の実施形態では、ＣＩの上限が０より上である場合、ベースライン値からのＨＡＭＤ－２８の減少は注意深く解釈すべきである。

【０６００】

[00488]ステップ４：ベースラインからのＨＡＭＤ－２８の予想される減少を、例えば以下のように決定することができる。

（ａ）患者がＰＴのヒットをただ１つ有する（すなわち、１つの条件が陽性である）場

合、ベースラインからのＨＡＭＤ－２８の減少はコード「すべて」に基づくものであり得る。

（ｂ）患者がＰＴのヒットを２つ有する（すなわち、２つの条件が陽性である）場合、ベースラインからのＨＡＭＤ－２８の減少は、表４０に示されるＡ、Ｂ、Ｃ、Ｅ又は「すべて」から得られる最も高い応答（すなわち、ＨＡＭ－Ｄ－２８の最も大きい変化）に基づくものであり得る。いくつかの実施形態では、２つのヒットが「Ｄ＋Ｅ」である場合、減少はコード「すべて」に基づくものであり得る。

（ｃ）患者がＰＴのヒットを３つ有する（すなわち、３つの条件が陽性である）場合、ベースラインからのＨＡＭＤ－２８の減少は、表４０に示される最良の組み合わせ（すなわち、２つのコードの組み合わせの最良のもの）から得られる最も高い応答（すんわち、ＨＡＭ－Ｄ－２８の最も大きい変化）に基づくものであり得る。例えば、患者がＰＴのＡ、Ｃ及びＥの３つのヒットを有する場合、可能な２つのコードの組み合わせは、Ａ＋Ｃ、Ａ＋Ｅ及びＣ＋Ｅである。これらの組み合わせのうち、組み合わせ「Ａ＋Ｅ」が表４０に示される最も大きいＨＡＭＤ－２８の減少に一致するため、組み合わせ「Ａ＋Ｅ」が最も大きいＨＡＭＤ－２８の減少に一致する最良の組み合わせと考えられる。しかしながら、３つのヒットが「Ｄ＋Ｆ」を含む場合、ＨＡＭ－Ｄ－２８の減少は、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｅ又は「すべて」の単一のコードから得られる最も高い応答に基づくものであるはずである。

（ｄ）表４０中の負のＨＡＭＤΔ数値は、トライアル２のベースラインＨＡＭＤ－２８（約２４．４７）からの潜在的な減少を反映する。ＨＡＭＤΔ数値は、ＨＡＭＤ－２８尺度の予想される減少を表し、患者は早ければ４週間でデルピン（登録商標）１５増強治療（ＳＳＲＩを含む）に対する応答を得ることができる。いくつかの実施形態では、実際の減少は、下の表４０に示される９５％内のどこかにあり得る。

【０６０１】

表４０：種々のコードの組み合わせ当たり２４．４７のトライアル２の平均ベースラインに基づく予想されるＨＡＭＤ－２８の減少

【表４０】

コード	"N"	95% CI	HAMDΔ		コード	"N"	95% CI	HAMDΔ
すべて	36	(-20.8, 7.2)	-6.8		B+C	11	(-21.3, 5.4)	-7.9
A	21	(-23.0, 8.2)	-7.4		B+E	6	(-32.2, -2.1)	-17.2
B	16	(-25.3, 6.7)	-9.3		B+F	11	(-24.5, 3.0)	-10.8
C	21	(-20.2, 7.5)	-6.4		C+D	8	(-27.2, 9.4)	-8.9
E	11	(-28.3, 7.6)	-10.3		C+E	9	(-25.3, 9.3)	-8.0
A+B	13	(-27.0, 7.8)	-9.6		C+F	15	(-23.4, 8.4)	-7.5
A+C	12	(-20.3, 7.2)	-6.6		D+E	4	(-34.3, -10.6)	-22.5
A+D	9	(-30.2, 6.9)	-11.7		E+F	8	(-26.7, 9.2)	-8.7
A+E	5	(-35.7, 0.5)	-17.6					

【０６０２】

参考文献：

１．Ｖ．Ｈｅｒｂｅｒｔ，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ ｆｏｌａｔｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｉｎ ｍａｎ．Ｔｒａｎｓ Ａｓｓｏｃ Ａｍ Ｐｈｙｓ ７５（１９６１），ｐ．３０７．

２．Ｍ．Ｗ．Ｐ．Ｃａｒｎｅｙ，Ｓｅｒｕｍ ｆｏｌａｔｅ ｖａｌｕｅｓ ｉｎ ４２３ ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ ｐａｔｉｅｎｔｓ．Ｂｒ Ｍｅｄ Ｊ ４（１９６７），ｐ．５１２．

３．Ｅ．Ｈ．Ｒｅｙｎｏｌｄｓ，Ｊ．Ｍ．Ｐｒｅｅｃｅ，Ｊ．Ｂａｉｌｅｙ ａｎｄ Ａ．Ｃｏｐｐｅｎ，Ｆｏｌａｔｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｉｎ ｄｅｐｒｅｓｓｉｖｅ ｉｌｌｎｅｓｓ．Ｂｒ Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １１７（１９７０），ｐ．

287.
4. S. D. Shorvon, M. W. P. Carney, I. Chanarin and E. H. Reynolds, The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. Br Med J 281(1980), p. 1036.
5. MRC Vitamin Study Research Group, Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 338(1991), p. 131.
6. E. B. Rimm, W. C. Willett, F. B. Hu et al., Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA 279(1998), p. 359.
7. D. Mischoulon, Herbal remedies for mental illness. Psychiatr Clin North Am Annu Drug Ther 6(1999), p. 1.
8. A. Fugh-Berman and J. M. Cott, Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents. Psychosom Med 61(1999), p. 712.
9. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
10. T. Bottiglieri, Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. Nutr Rev 54(1997), p. 382.
11. J. E. Alpert and M. Fava, Nutrition and depression: the role of folate. Nutr Rev 55(1997), p. 145.
12. B. R. Hutto, Folate and cobalamin in psychiatric illness. Compr Psychiatry 38(1997), p. 305.
13. M. I. Botez, T. Botez, J. Leveille, P. Bielmann and M. Cadotte, Neurological correlates of folic acid deficiency: facts and hypotheses. In: M. I. Botez and E. H. Reynolds, Editors, Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine, Raven Press, New York(1979), p. 435.
14. E. H. Reynolds, Anticonvulsant drugs, folate metabolism and mental symptoms. In: M. Dam, L. Gram and J. K. Penry, Editors, Advances in epileptology. XIIth Epilepsy International Symposium, Raven Press, New York(1981), p. 621.
15. J. Edeh and B. K. Toone, Antiepileptic therapy, folate deficiency, and psychiatric morbidity: a general practice survey.

Epilepsia 26(1985), p.434.
16. S.D.Shorvon, M.W.P.Carney, I.Chanarin and E.H.Reynolds, The neuropsychiatry of megaloblastic anemia. Br Med J 281(1980), p.1036.
17. S.N.Young and M.Ghadirian, Folic acid and psychopathology. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 13(1989), p.841.
18. R.Crellin, T.Bottiglieri and E.H.Reynolds, Folates and psychiatric disorders: clinical potential. Drugs 45(1993), p.623.
19. A.M.Ghadirian, J.Anath and F.Engelsmann, Folic acid deficiency in depression. Psychosomatics 21(1980), p.926.
20. M.W.P.Carney, T.K.N.Chary, M.Laundy et al., Red cell folate concentrations in psychiatric patients. J Affect Dis 19(1990), p.207.
21. T.Bottiglieri, K.Hyland, M.Laundy et al., Folate deficiency, biopterin and monoamine metabolism in depression. Psychol Med 22(1992), p.871.
22. A.Wilkinson, D.Anderson, M.Abou-Saleh et al., 5-Methyltetrahydrofolate level in the serum of depressed subjects and its relationship to the outcome of ECT. J Affect Disord 32(1994), p.163.
23. M.T.Abou-Saleh and A.Coppen, Serum and red blood cell folate in depression. Acta Psychiatr Scand 80(1989), p.78.
24. E.H.Reynolds, J.M.Preece, J.Bailey and A.Coppen, Folate deficiency in depressive illness. Br J Psychiatry 117(1970), p.287.
25. V.A.Wesson, A.J.Levitt and R.T.Joffe, Change in folate status with antidepressant treatment. Psychiatry Res 53(1994), p.313.
26. A.Levitt and R.Joffee, Folate, B12, and life course of depressive illness. Biol Psychiatry 25(1989), p.867.
27. I.R.Bell, J.S.Edman, D.W.Marby et al., Vitamin B12 and folate status in acute geropsychiatric inpatients: affective and cognitive characteristics of a vitamin nondeficient population. Biol Psychiatry 27(1990), p.125.
28. M.Fava, J.S.Borus, J.E.Alpert et al.,

Folate, B12, and homocysteine in major depressive disorder. Am J Psychiatry 154(1997), p. 426.
29. Alpert M, Silva R, Pouget E. Folate as a predictor of response to sertraline or nortriptyline in geriatric depression. Presented at the 36th Annual Meeting of the NCDEU. Boca Raton, FL, May 28-31, 1996.
30. M. Fava and K. G. Davidson, Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 119(1996), p. 176.
31. P. S. A. Godfrey, B. K. Toone, M. W. P. Carney et al., Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. Lancet 336(1990), p. 392.
32. M. W. P. Carney and B. F. Sheffield, Associations of subnormal serum folate and vitamin B12 values and effects of replacement therapy. J Nerv Ment Dis 150(1970), p. 404.
33. S. Lee, Y. K. Wing and S. Fong, A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong. J Affect Disord 49(1998), p. 73.
34. P. F. Jacques, J. Selhub, A. G. Bostom, P. W. F. Wilson and I. H. Rosenberg, The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 340(1999), p. 1449.
35. M. T. Abou-Saleh and A. Coppen, The biology of folate in depression: implications for nutritional hypotheses of psychoses. J Psychiatr Res 20(1986), p. 91.
36. W. E. Thorton and B. P. Thornton, Folic acid, mental function and dietary habits. J Clin Psychiatry 39(1978), p. 315.
37. A. Coppen, S. Chaudry and C. Swade, Folic acid enhances lithium prophylaxis. J Affect Disord 10(1986), p. 9.
38. M. Passeri, S. Ventura, G. Abate, D. Cucinotta and P. LaGreca, Oral 5-methyltetrahydrofolate(MTHF) in depression association with Senile Organic Mental Disorders(OMDs): a double-blind, multicenter study vs. trazodone(TRZ). Eur J Clin Invest 21(1993), p. 24.
39. G. Guaraldi, M. Fava, F. Mazzi and P. LaGreca, An open trial of methyltetrahydrof

olate(MTHF) in elderly depressed patients. Ann Clin Psychiatry 5(1993), p.101.
40. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid(Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. Ann Clin Psychiatry. 2002 Mar;14(1):33-8.
41. M. Spillman and M. Fava, S-adenosyl-methionine in psychiatric disorders: historical perspective and current status. CNS Drugs 6(1996), p.416.
42. A. Ruck, S. Kramer, J. Metz and M. Brennan, Methyltetrahydrofolate is a potent and selective agonist for kainic acid receptors. Nature 287(1980), p.852.
43. R. A. Schatz, T. E. Wilens and O. Z. Sellinger, Decreased in vivo protein and phospholipid methylation after in vivo elevation of brain S-adenosylhomocysteine. Biochem Biophys Res Commun 98(1981), p.1097.
44. P. J. Shaw, Excitatory amino acid receptors, excitotoxicity and the human nervous system. Curr Opin Neurol Neurosurg 6(1993), p.414.
45. M. B. Bowers, Jr and E. H. Reynolds, Cerebrospinal fluid folate and acid monoamine metabolites. Lancet 2(1972), p.137.
46. M. I. Botez and S. N. Young, Effects of anticonvulsants and low levels of folate and thiamine on amine metabolites in cerebrospinal fluid. Brain 114(1991), p.333.
47. M. I. Botez, S. N. Young, J. Bachevalier and S. Gauthier, Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat. Nature 278(1979), p.182.
48. R. Surtees, S. Heales and A. Bowron, Association of cerebrospinal fluid deficiency of 5-methyltetrahydrofolate, but not S-adenosylmethionine, with reduced concentrations of the acid metabolites of 5-hydroxytryptamine and dopamine. Clin Sci 86(1994), p.697.
49. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. Nutrition. 2000 Jul-Aug;16(7-8):544-6
50. Fava M, Davidson KG. Definition and

epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am. 1996 Jun;19(2):179-200.
51. Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. Psychother Psychosom. 2003 May-Jun;72(3):115-27.
52. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. Psychol Med 2004;34(1):73-82.
53. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003 Apr 15;53(8):649-59.
54. Levine J, Schooler NR. General versus specific inquiry with SAFTEE. J Clin Psychopharmacol 1992;12(6):448.
55. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23:56-62.
56. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. Psychother Psychosom. 1998;67(6):328-31.
57. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. Anesth Analg. 1998;86(1):102-6.

【0603】

配列：

配列番号1（ヒトMTHFR（NM_005957.4） CDS + 配列冒頭の12ヌクレオチド C677T & A1298C）：

1 aggaacccag ccatggtgaa cgaagccaga ggaaacagca gcctcaaccc ctgcttggag
61 ggcagtgcca gcagtggcag tgagagctcc aaagatagtt cgagatgttc caccccgggc
121 ctggaccccg agcggcatga gagactccgg gagaagatga ggcgggcgatt ggaatctggt
181 gacaagtggt tctcccctgga attcttccct cctcgaactg ctgagggagc tgtcaatctc

241 atctcaaggt ttgaccggat ggcagcaggt
ggccccctct acatagacgt gacctggcac
301 ccagcaggtg accctggctc agacaaggag
acctcctcca tgatgatcgc cagcaccgcc
361 gtgaactact gtggcctgga gaccatcctg
cacatgacct gctgccgtca gcgcctggag
421 gagatcacgg gccatctgca caaagctaag
cagctgggcc tgaagaacat catggcgctg
481 cggggagacc caataggtga ccagtgggaa
gaggaggagg gaggcttcaa ctacgcagtg
541 gacctggtga agcacatccg aagtgagttt
ggtgactact ttgacatctg tgtggcaggt
601 tacccccaaag gccacccccga agcagggagc
tttgaggctg acctgaagca cttgaaggag
661 aaggtgtctg cgggagccga tttcatcatc
acgcagcttt tctttgaggc tgacacattc
721 ttccgctttg tgaagggcatg caccgacatg
ggcatcactt gccccatcgt ccccgggatc
781 tttcccatcc agggctacca ctcccttcgg
cagcttgtga agctgtccaa gctggaggtg
841 ccacaggaga tcaaggacgt gattgagcca
atcaaagaca acgatgctgc catccgcaac
901 tatggcatcg agctggccgt gagcctgtgc
caggagcttc tggccagtgg cttggtgcca
961 ggcctccact tctacaccct caaccgcgag
atggctacca cagaggtgct gaagcgcctg
1021 gggatgtgga ctgaggaccc caggcgtccc
ctaccctggg ctctcagcgc ccaccccaag
1081 cgccgagagg aagatgtacg tcccatcttc
tgggcctcca gaccaaagag ttacatctac
1141 cgtacccagg agtgggacga gttccctaac
ggccgctggg gcaattcctc ttccccctgcc
1201 tttgggggagc tgaaggacta ctacctcttc
tacctgaaga gcaagtcccc caaggaggag
1261 ctgctgaaga tgtgggggga ggagctgacc
agtgaagaaa gtgtctttga agtcttcgtt
1321 ctttacctct cgggagaacc aaaccggaat
ggtcacaaag tgacttgcct gccctggaac
1381 gatgagcccc tggcgggctga gaccagcctg
ctgaagggagg agctgctgcg ggtgaaccgc
1441 cagggcatcc tcaccatcaa ctcacagccc
aacatcaacg ggaagccgtc ctccgacccc
1501 atcgtgggct ggggcccccag cgggggctat
gtcttccaga aggcctactt agagttttc
1561 acttcccgcg agacagcgga agcacttctg
caagtgctga agaagtacga gctccgggtt
1621 aattaccacc ttgtcaatgt gaagggtgaa
aacatcacca atgccccctga actgcagccg
1681 aatgctgtca cttggggcat cttccctggg
cgagagatca tccagcccac cgtagtggat

1741 cccgtcagct tcatgttctg gaaggacgag
gcctttgccc tgtggattga gcggtgggga
1801 aagctgtatg aggaggagtc cccgtcccgc
accatcatcc agtacatcca cgacaactac
1861 ttcctggtca acctggtgga caatgacttc
ccactggaca actgcctctg gcaggtggtg
1921 gaagacacat tggagcttct caacaggccc
acccagaatg cgagagaaac ggaggctcca
1981 tga

【0604】

配列番号2（ヒトMTR（NM_000254.2） CDS A2756G）：

1 atgtcacccg cgctccaaga cctgtcgcaa
cccgaaggtc tgaagaaaac cctgcgggat
61 gagatcaatg ccattctgca gaagaggatt
atggtgctgg atggagggat ggggaccatg
121 atccagcggg agaagctaaa cgaagaacac
ttccgaggtc aggaatttaa agatcatgcc
181 aggccgctga aaggcaacaa tgacatttta
agtataactc agcctgatgt catttaccaa
241 atccataagg aatacttgct ggctggggca
gatatcattg aaacaaatac ttttagcagc
301 actagtattg cccaagctga ctatggcctt
gaacacttgg cctaccggat gaacatgtgc
361 tctgcaggag tggccagaaa agctgccgag
gaggtaactc tccagacagg aattaagagg
421 tttgtggcag gggctctggg tccgactaat
aagacactct ctgtgtcccc atctgtggaa
481 aggccggatt ataggaacat cacatttgat
gagcttgttg aagcataccа agagcaggcc
541 aaaggacttc tggatggcgg ggttgatatc
ttactcattg aaactatttt tgatactgcc
601 aatgccaagg cagccttgtt tgcactccaa
aatctttttg aggagaaata tgctccccgg
661 cctatcttta tttcagggac gatcgttgat
aaaagtgggc ggactctttc cggacagaca
721 ggagagggat ttgtcatcag cgtgtctcat
ggagaaccac tctgcattgg attaaaattgt
781 gctttgggtg cagctgaaat gagacctttt
attgaaataa ttggaaaatg tacaacagcc
841 tatgtcctct gttatcccaa tgcaggtctt
cccaacacct ttggtgacta tgatgaaacg
901 ccttctatga tggccaagca cctaaaggat
tttgctatgg atggcttggt caatatagtt
961 ggaggatgct gtgggtcaac accagatcat
atcagggaaa ttgctgaagc tgtgaaaaat
1021 tgtaagccta gagttccacc tgccactgct
tttgaaggac atatgttact gtctggtcta
1081 gagcccttca ggattggacc gtacaccaac
tttgttaaca ttggagagcg ctgtaatgtt
1141 gcaggatcaa ggaagtttgc taaactcatc

atggcaggaa actatgaaga agccttgtgt
1201 gttgccaaag tgcaggtgga aatgggagcc
caggtgttgg atgtcaacat ggatgatggc
1261 atgctagatg gtccaagtgc aatgaccaga
ttttgcaact taattgcttc cgagccagac
1321 atcgcaaagg tacctttgtg catcgactcc
tccaattttg ctgtgattga agctgggtta
1381 aagtgctgcc aagggaagtg cattgtcaat
agcattagtc tgaaggaagg agaggacgac
1441 ttcttggaga aggccaggaa gattaaaaag
tatggagctg ctatggtggt catggctttt
1501 gatgaagaag gacaggcaac agaaacagac
acaaaaatca gagtgtgcac ccgggcctac
1561 catctgcttg tgaaaaaact gggctttaat
ccaaatgaca ttatttttga ccctaatatc
1621 ctaaccattg ggactggaat ggaggaacac
aacttgtatg ccattaattt tatccatgca
1681 acaaaagtca ttaaagaaac attacctgga
gccagaataa gtggaggtct ttccaacttg
1741 tccttctcct tccgaggaat ggaagccatt
cgagaagcaa tgcatggggt tttccttac
1801 catgcaatca agtctggcat ggacatgggg
atagtgaatg ctggaaacct ccctgtgtat
1861 gatgatatcc ataaggaact tctgcagctc
tgtgaagatc tcatctggaa taaagaccct
1921 gaggccactg agaagctctt acgttatgcc
cagactcaag gcacaggagg gaagaaagtc
1981 attcagactg atgagtggag aaatggccct
gtcgaagaac gccttgagta tgcccttgtg
2041 aagggcattg aaaaacatat tattgaggat
actgaggaag ccaggttaaa ccaaaaaaaa
2101 tatccccgac ctctcaatat aattgaagga
ccctgatga atggaatgaa aattgttggt
2161 gatctttttg gagctggaaa aatgtttcta
cctcaggtta taaagtcagc ccgggttatg
2221 aagaaggctg ttggccacct tatccctttc
atggaaaaag aaagagaaga aaccagagtg
2281 cttaacggca cagtagaaga agaggaccct
taccagggca ccatcgtgct ggccactgtt
2341 aaaggcgacg tgcacgacat aggcaagaac
atagttggag tagtccttgg ctgcaataat
2401 ttccgagtta ttgatttagg agtcatgact
ccatgtgata agatactgaa agctgctctt
2461 gaccacaaag cagatataat tggcctgtca
ggactcatca ctccttccct ggatgaaatg
2521 attttgttg ccaaggaaat ggagagatta
gctataagga ttccattgtt gattggagga
2581 gcaaccactt caaaaaccca cacagcagtt
aaaatagctc cgagatacag tgcacctgta
2641 atccatgtcc tggacgcgtc caagagtgtg

gtggtgtgtt cccagctgtt agatgaaaat
2701 ctaaaggatg aatactttga ggaaatcatg
gaagaatatg aagatattag acaggaccat
2761 tatgagtctc tcaaggagag gagatactta
ccttaagtc aagccagaaa aagtggtttc
2821 caaatggatt ggctgtctga acctcaccca
gtgaagccca cgtttattgg gacccaggtc
2881 tttgaagact atgacctgca gaagctggtg
gactacattg actggaagcc tttctttgat
2941 gtctggcagc tccggggcaa gtacccgaat
cgaggctttc ccaagatatt taacgacaaa
3001 acagtaggtg gagaggccag gaaggtctac
gatgatgccc acaatatgct gaacacactg
3061 attagtcaaa agaaactccg ggccccgggt
gtggttgggt tctggccagc acagagtatc
3121 caagacgaca ttcacctgta cgcagaggct
gctgtgcccc aggctgcaga gcccatagcc
3181 accttctatg ggttaaggca acaggctgag
aaggactctg ccagcacgga gccatactac
3241 tgcctctcag acttcatcgc tcccttgcat
tctggcatcc gtgactacct gggcctgttt
3301 gccgttgcct gctttgggtt agaagagctg
agcaaggcct atgaggatga tggtgacgac
3361 tacagcagca tcatggtcaa ggcgctgggg
gaccggctgg cagaggcctt tgcagaagag
3421 ctccatgaaa gagttcgccg agaactgtgg
gcctactgtg gcagtgagca gctggacgtc
3481 gcagacctgc gcaggctgcg gtacaagggc
atccgcccgg ctcctggcta ccccagccag
3541 cccgaccaca ccgagaagct caccatgtgg
agactcgcag acatcgagca gtctacaggc
3601 attaggttaa cagaatcatt agcaatggca
cctgcttcag cagtctcagg cctctacttc
3661 tccaatttga agtccaaata ttttgctgtg
gggaagattt ccaaggatca ggttgaggat
3721 tatgcattga ggaagaacat atctgtggct
gaggttgaga aatggcttgg acccatttg
3781 ggatatgata cagactaa

【0605】

配列番号3（ヒトMTRR（NM_002454.2） A66G）：

1 atgaggaggt ttctgttact atatgctaca
cagcagggac aggcaaaggc catcgcagaa
61 gaaatatgtg agcaagctgt ggtacatgga
ttttctgcag atcttcactg tattagtgaa
121 tccgataagt atgacctaaa aaccgaaaca
gctcctcttg ttgttgtggt ttctaccacg
181 ggcaccggag acccacccga cacagcccgc
aagtttgtta aggaaataca gaaccaaaca
241 ctgccggttg atttctttgc tcacctgcgg
tatgggttac tgggtctcgg tgattcagaa

301 tacacctact tttgcaatgg ggggaagata
attgataaac gacttcaaga gcttggagcc
361 cggcatttct atgacactgg acatgcagat
gactgtgtag gtttagaact tgtggttgag
421 ccgtggattg ctggactctg gccagccctc
agaaagcatt ttaggtcaag cagaggacaa
481 gaggagataa gtggcgcact cccggtggca
tcacctgcat cctcgaggac agaccttgtg
541 aagtcagagc tgctacacat tgaatctcaa
gtcgagcttc tgagattcga tgattcagga
601 agaaaaggatt ctgaggtttt gaagcaaaat
gcagtgaaca gcaaccaatc caatgttgta
661 attgaagact ttgagtcctc acttacccgt
tcggtacccc cactctcaca agcctctctg
721 aatattcctg gtttacccccc agaatattta
caggtacatc tgcaggagtc tcttggccag
781 gaggaaagcc aagtatctgt gacttcagca
gatccagttt ttcaagtgcc aatttcaaag
841 gcagttcaac ttactacgaa tgatgccata
aaaaccactc tgctggtaga attggacatt
901 tcaaatacag actttttccta tcagcctgga
gatgccttca gcgtgatctg ccctaacagt
961 gattctgagg tacaaagcct actccaaaga
ctgcagcttg aagataaaag agagcactgc
1021 gtccttttga aaataaaggc agacacaaag
aagaaaggag ctaccttacc ccagcatata
1081 cctgcgggat gttctctcca gttcatttttt
acctggtgtc ttgaaatccg agcaattcct
1141 aaaaaggcat ttttgcgagc ccttgtggac
tataccagtg acagtgctga aaagcgcagg
1201 ctacaggagc tgtgcagtaa acaaggggca
gccgattata gccgctttgt acgagatgcc
1261 tgtgcctgct tgttggatct cctcctcgct
ttcccttctt gccagccacc actcagtctc
1321 ctgctcgaac atcttcctaa acttcaaccc
agaccatatt cgtgtgcaag ctcaagttta
1381 tttcacccag gaaagctcca ttttgtcttc
aacattgtgg aatttctgtc tactgccaca
1441 acagaggttc tgcggaaggg agtatgtaca
ggctggctgg ccttgttggt tgcttcagtt
1501 cttcagccaa acatacatgc atcccatgaa
gacagcggga aagccctggc tcctaagata
1561 tccatctctc ctcgaacaac aaattctttc
cacttaccag atgacccctc aatccccatc
1621 ataatggtgg gtccaggaac cggcatagcc
ccgtttattg ggttcctaca acatagagag
1681 aaactccaag aacaacaccc agatggaaat
tttggagcaa tgtggttgtt ttttggctgc
1741 aggcataagg atagggatta tctattcaga
aaagagctca gacatttcct taagcatggg

1801 atcttaactc atctaaaggt ttccttctca
agagatgctc ctgttgggga ggaggaagcc
1861 ccagcaaagt atgtgcaaga caacatccag
cttcatggcc agcaggtggc gagaatcctc
1921 ctccaggaga acggccatat ttatgtgtgt
ggagatgcaa agaatatggc caaggatgta
1981 catgatgccc ttgtgcaaat aataagcaaa
gaggttggag ttgaaaaact agaagcaatg
2041 aaaaaccctgg ccactttaaa agaagaaaaa
cgctaccttc aggatatttg gtcataa

【0606】

配列番号4（MTHFRヒトアミノ酸配列（NP_005948.3） A222V & E429A）：

1 mvneargnss lnpclegsas sgsesskdss
rcstpgldpe rherlrekmr rrlesgdkwf
61 sleffpprta egavnlisrf drmaaggply
idvtwhpagd pgsdketssm miastavnyc
121 gletilhmtc crqrleeitg hlhkakqlgl
knimalrgdp igdqweeeeg gfnyavdlvk
181 hirsefgdyf dicvagypkg hpeagsfead
lkhlkekvsa gadfiitqlf feadtffrfv
241 kactdmgitc pivpgifpiq gyhslrqlvk
lsklevpqei kdviepikdn daairnygie
301 lavslcqell asglvpglhf ytlnrematt
evlkrlgmwt edprrplpwa lsahpkrree
361 dvrpifwasr pksyiyrtqe wdefpngrwg
nssspafgel kdyylfylks kspkeellkm
421 wgeeltsees vfevfvlyls gepnrnghkv
tclpwndepl aaetsllkee llrvnrqgil
481 tinsqpning kpssdpivgw gpsggyvfqk
ayleffftsre taeallqvlk kyelrvnyhl
541 vnvkgenitn apelqpnavt wgifpgreii
qptvvdpvsf mfwkdeafal wierwgklye
601 eespsrtiiq yihdnyflvn lvdndfpldn
clwqvvedtl ellnrptqna reteap

【0607】

配列番号5（MTRヒトアミノ酸配列（NP_000245.2） D919G）：

1 mspalqdlsq peglkktlrd einailqkri
mvldggmgtm iqreklneeh frgqefkdha
61 rplkgnndil sitqpdviyq ihkeyllaga
diietntfss tsiaqadygl ehlayrmnmc
121 sagvarkaae evtlqtgikr fvagalgptn
ktlsvspsve rpdyrnitfd elveayqeqa
181 kgllddggvdi llietifdta nakaalfalq
nlfeekyapr pifisgtivd ksgrtlsgqt
241 gegfvisvsh geplciglnc algaaemrpf
ieiigkctta yvlcypnagl pntfgdydet
301 psmmakhlkd famdglvniv ggccgstpdh
ireiaeavkn ckprvppata feghmllsgl
361 epfrigpytn fvnigercnv agsrkfaklc

magnyeealc vakvqvemga qvldvnmddg
421 mldgpsamtr fcnliasepd iakvplcids
snfavieagl kccqgkcivn sislkegedd
481 flekarkikk ygaamvvmaf deegqatetd
tkirvctray hllvkklgfn pndiifdpni
541 ltigtgmeeh nlyainfiha tkviketlpg
arisgglsnl sfsfrgmeai reamhgvfly
601 haiksgmdmg ivnagnlpvy ddihkellql
cedliwnkdp eatekllrya qtqgtggkkv
661 iqtdewrngp veerleyalv kgiekhiied
teearlnqkk yprplniieg plmngmkivg
721 dlfgagkmfl pqviksarvm kkavghlipf
mekereetrv lngtveeedp yqgtivlatv
781 kgdvhdigkn ivgvvlgcnn frvidlgvmt
pcdkilkaal dhkadiiglg glitpsldem
841 ifvakemerl airiplligg attskthtav
kiaprysapv ihvldasksv vvcsqllden
901 lkdeyfeeim eeyedirqdh yeslkerryl
plsqarksgf qmdwlsephp vkptfigtqv
961 fedydlqklv dyidwkpffd vwqlrgkypn
rgfpkifndk tvggearkvy ddahnmlntl
1021 isqkklrarg vvgfwpaqsi qddihlyaea
avpqaaepia tfyglrqqae kdsastepyy
1081 clsdfiaplh sgirdylglf avacfgveel
skayeddgdd yssimvkalg drlaeafaee
1141 lhervrrelw aycgseqldv adlrrlrykg
irpapgypsq pdhtekltmw rladieqstg
1201 irlteslama pasavsglyf snlkskyfav
gkiskdqved yalrknisva evekwlgpil
1261 gydtd

【0608】

配列番号６（ＭＴＲＲヒトアミノ酸配列（ＮＰ＿００２４４５．２）　Ｉ２２Ｍ）：

1 mrrfllllyat qqgqakaiae eiceqavvhg
fsadlhcise sdkydlktet aplvvvvstt
61 gtgdppdtar kfvkeiqnqt lpvdffahlr
yglllglgdse ytyfcnggki idkrlqelga
121 rhfydtghad dcvglelvve pwiaglwpal
rkhfrssrgq eeisgalpva spassrtdlv
181 kselllhiesq vellrfddsg rkdsevlkqn
avnsnqsnvv iedfessltr svpplsqasl
241 nipglppeyl qvhlqeslgq eesqvsvtsa
dpvfqvpisk avqlttndai kttllveldi
301 sntdfsyqpg dafsvicpns dsevqslllqr
lqledkrehc vllkikadtk kkgatlpqhi
361 pagcslqfif twcleiraip kkaflralvd
ytsdsaekrr lqelcskqga adysrfvrda
421 caclldllla fpscqpplsl llehlpklqp
rpyscasssl fhpgklhfvf niveflstat
481 tevlrkgvct gwlallvasv lqpnihashe
dsgkalapki sisprttnsf hlpddpsipi

５４１ imvgpgtgia pfigflqhre klqeqhpdgn fgamwlffgc rhkdrdylfr kelrhflkhg
６０１ ilthlkvsfs rdapvgeeea pakyvqdniq lhgqqvaril lqenghiyvc gdaknmakdv
６６１ hdalvqiisk evgvekleam ktlatlkeek rylqdiws

【０６０９】

配列番号２８（ＣＯＭＴヒトアミノ酸配列（ＮＰ＿０００７４５．１） Ｖ１５８Ｍ）：

１ mpeapplla avllglvllv vllllrhwg wglcligwne filqpihnll mgdtkeqril
６１ nhvlqhaepg naqsvleaid tyceqkewam nvgdkkgkiv daviqehqps vllelgaycg
１２１ ysavrmarll spgarlitie inpdcaaitq rmvdfagvkd kvtlvvgasq diipqlkkky
１８１ dvdtldmvfl dhwkdrylpd tllleecgll rkgtvlladn vicpgapdfl ahvrgsscfe
２４１ cthyqsfley revvdgleka iykgpgseag p

【０６１０】

[00489]上記の詳細な説明及び実施例は例示に過ぎず、本発明の範囲に対する限定と取られるべきではないことが理解される。当業者には明らかであろう開示された実施形態に対する様々な変更及び改変を、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく行うことができる。さらに、同定されたすべての特許及び他の刊行物は、例えば、本発明と共に用いることができるそのような刊行物に記載の方法を説明及び開示する目的で参照により明示的に本明細書に組込まれる。これらの刊行物は、本出願の出願日より前のその開示についてのみ提供される。これに関して、本発明者らが先行発明という理由で、又は他の任意の理由でそのような開示に先行する権利を与えられないという許諾と解釈されるべきではない。日付に関するすべての記述又はこれらの文献の内容に関する表示は、出願人にとって入手可能な情報に基づくものであり、これらの文献の日付又は内容の正確性に関するいかなる許諾も構成するものではない。

【図１Ａ】

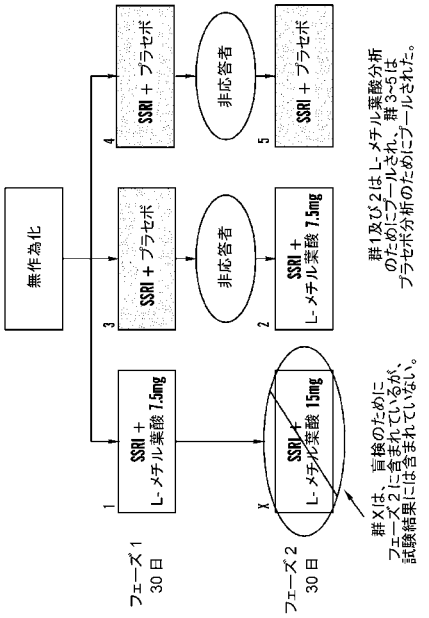


FIG. 1A

【図１Ｂ】

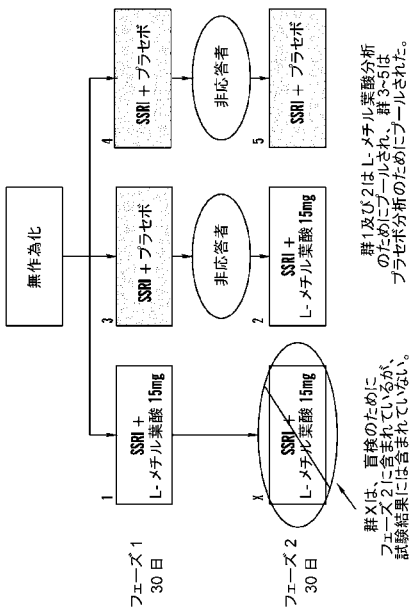


FIG. 1B

【図２】

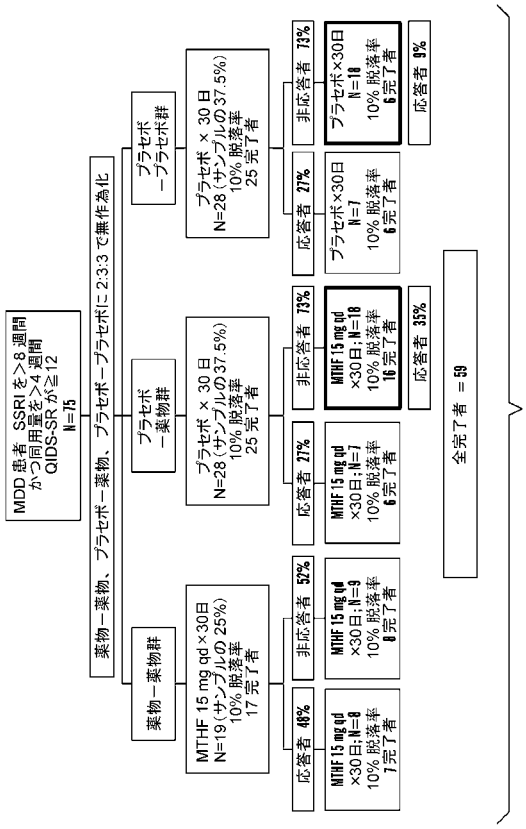


FIG. 2

【図３Ａ】

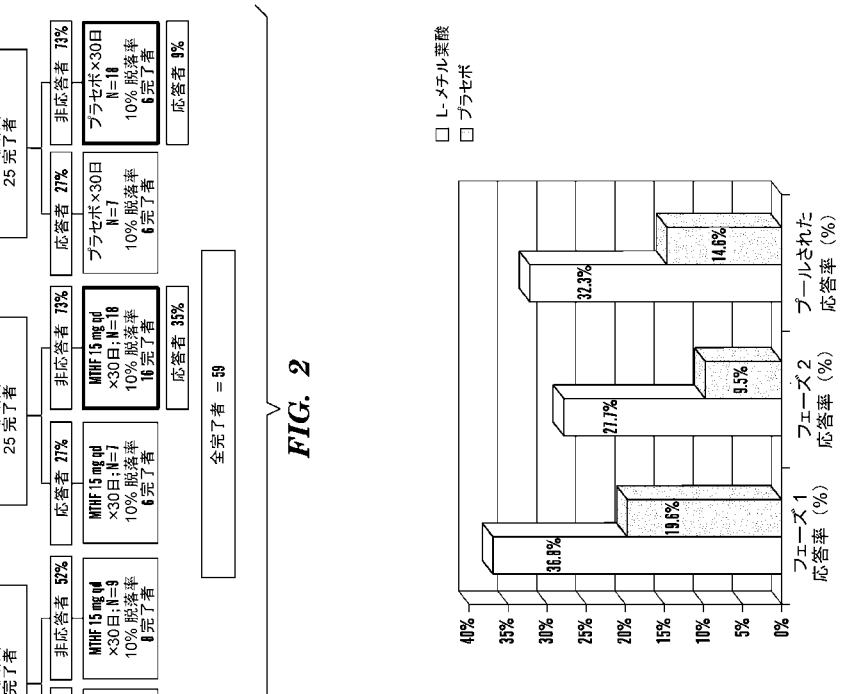


FIG. 3A

【図３Ｂ】

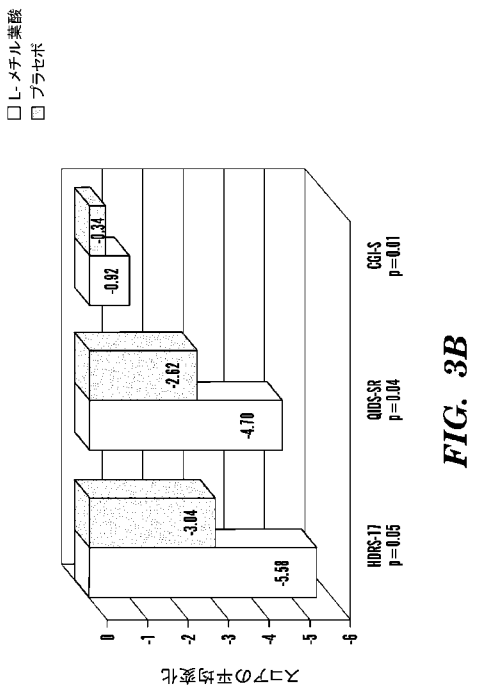


FIG. 3B

【図３Ｃ】

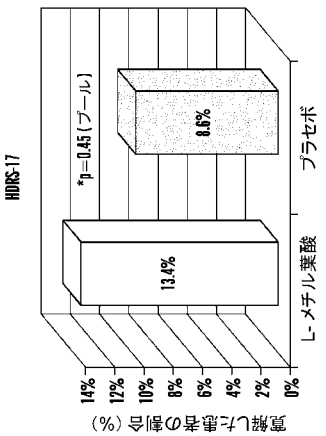


FIG. 3C

【図３Ｄ】

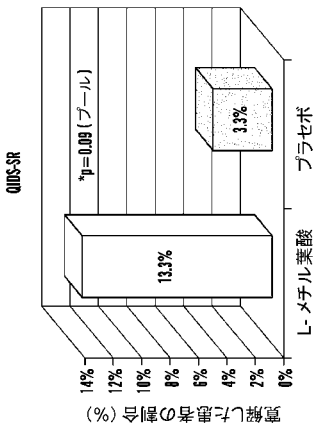


FIG. 3D

【図３Ｅ】

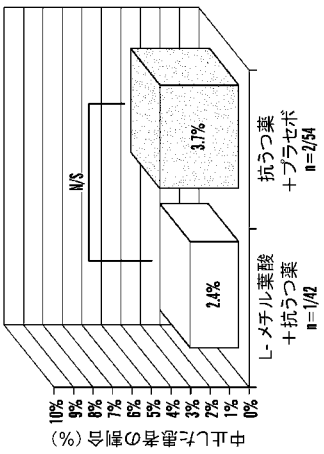


FIG. 3E

【図４Ａ】

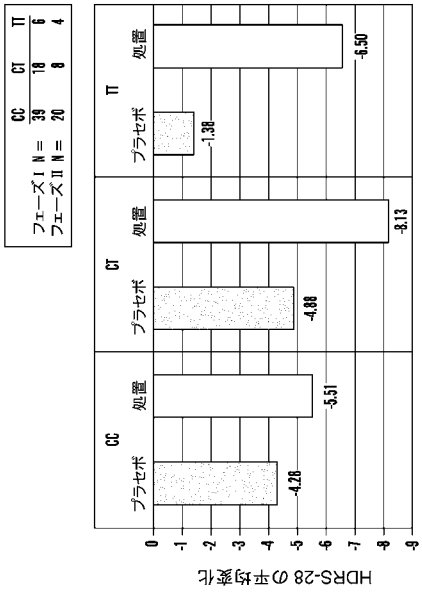


FIG. 4A

【図４Ｂ】

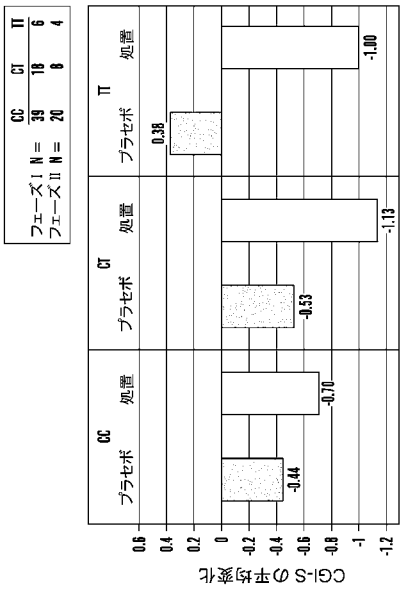


FIG. 4B

【図５Ａ】

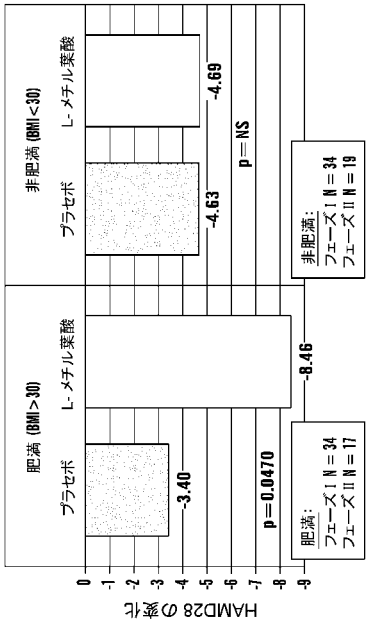


FIG. 5A

【図５Ｂ】

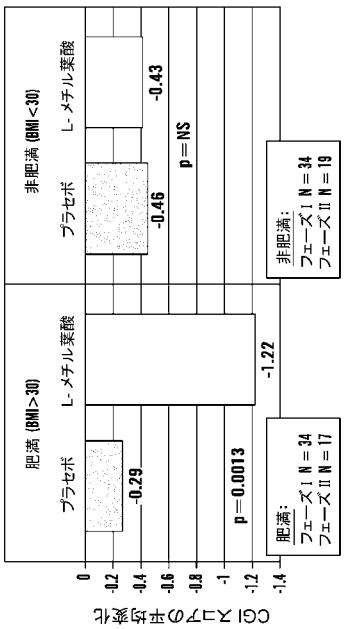


FIG. 5B

【図６】

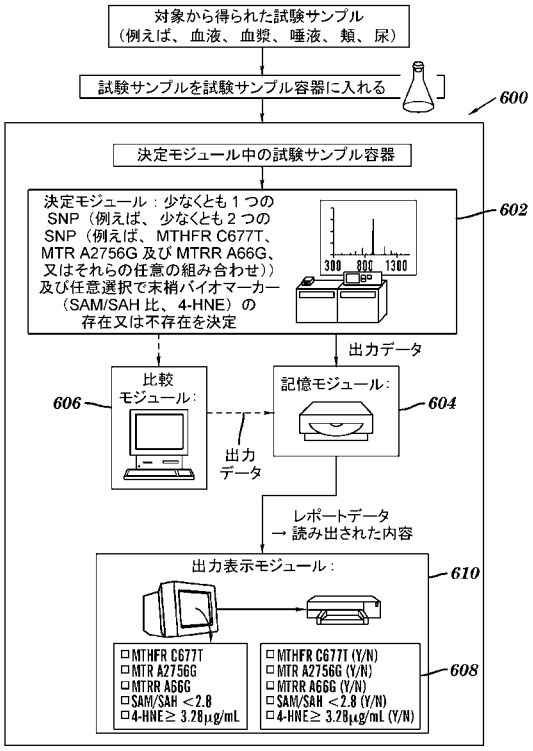


FIG. 6

【図７】

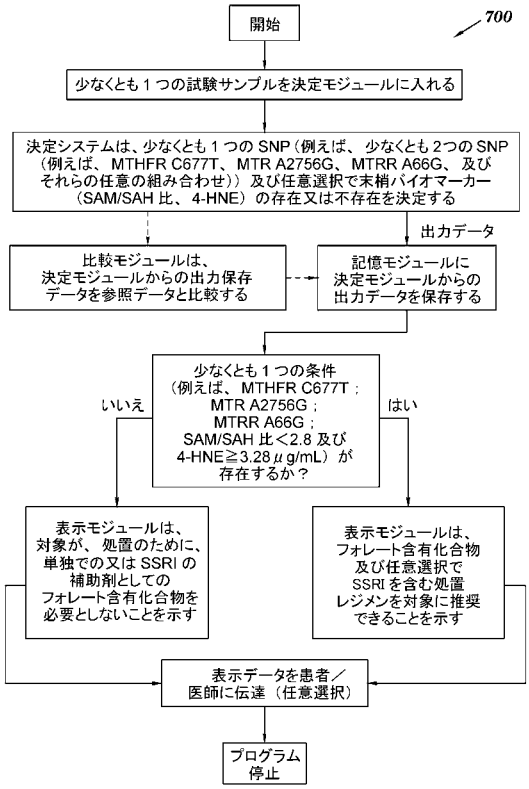


FIG. 7

【図８Ａ】

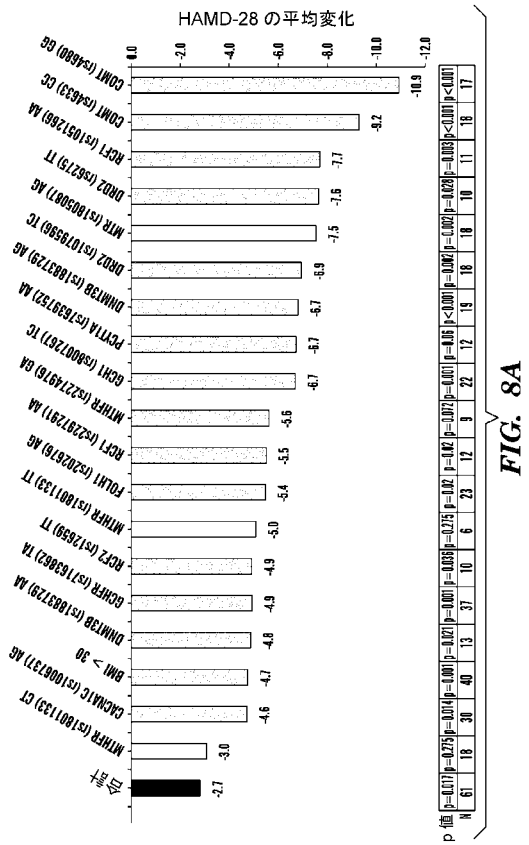


FIG. 8A

【図８Ｂ】

	合計	MTHFR 1793 (GA)	GCH1 (TC) [BH4]	CACNA1C (AG) [Ca ION]	BMI>30	DNMT3B (AG)	PCYT1A (AA)	DRD2 (TC)	MTR (AG)	GCHFR (TA) [BH4]	RCF2 815 (TT)	DRD2 129 (TT)	RCF1 80 (AA)	MTHFR 677 (TT)	FOLH1 (GCPH) (AG)	COMT (rs4633) (CC)	COMT (rs4680) (GG)	RCF1 (AA)
HAMD-28の平均変化	-2.7	-5.6	-6.7	-4.6	-4.7	-6.7	-6.7	-6.9	-7.5	-4.9	-4.9	-7.6	-7.7	-5	-5.4	-9.2	-10.9	-5.5
p 値	p=0.017	p=0.072	p=0.001	p=0.014	p=0.001	p<0.001	p=0.06	p=0.002	p=0.002	p=0.001	p=0.036	p=0.028	p=0.003	p=0.275	p=0.02	p<0.001	p<0.001	p=0.02
N	61	9	22	12	19	19	12	18	18	37	10	10	11	6	23	18	17	12
有病率		15%	36%	20%	31%	30%	20%	30%	30%	61%	16%	16%	18%	10%	38%	30%	28%	20%
遺伝子		GA	TC	AA	AG	TC	AA	TC	AG	TA	TT	TT	AA	TT	AG	CC	GG	AA
RS#		rs27749776	rs80072667	rs1639752	rs1883729	rs1079596	rs1051266	rs6275	rs1805087	rs12659	rs1801133	rs2026276	rs2797291					
遺伝子座		1p36.3	14q22.1-q22.2	3q29	20q11.2	11q23.2	1q43	11q23.2	21q22.3	15q15.1	1p36.3	11p11.2	21q22.3					

	MTHFR 1793 (GA)	GCH1 (TC) [BH4]	PCYT1A (AA)	DNMT3B (AG)	DRD2 (TC)	MTR (AG)	GCHFR (TA) [BH4]	RCF2 815 (TT)	DRD2 129 (TT)	RCF1 80 (AA)	MTHFR 677 (TT)	FOLH1 (GCPH) (AG)	COMT (rs4633) (CC)	COMT (rs4680) (GG)	RCF1 (AA)
HAMD-28の平均変化	-5.6	-6.7	-6.7	-6.7	-6.9	-7.5	-4.9	-4.9	-7.6	-7.7	-5	-5.4	-9.2	-10.9	-5.5
p 値	p=0.072	p=0.001	p=0.06	p<0.001	p=0.002	p=0.002	p=0.001	p=0.036	p=0.028	p=0.003	p=0.275	p=0.02	p<0.001	p<0.001	p=0.02
N	9	22	12	19	18	18	37	10	10	11	6	23	18	17	12
有病率	15%	36%	20%	31%	30%	30%	61%	16%	16%	18%	10%	38%	30%	28%	20%
遺伝子	GA	TC	AA	AG	TC	AG	TA	TT	TT	AA	TT	AG	CC	GG	AA
RS#	rs27749776	rs80072667	rs1639752	rs1883729	rs1079596	rs1805087	rs12659	rs6275	rs2026276	rs1051266	rs1801133	rs4633	rs4680		
遺伝子座	1p36.3	14q22.1-q22.2	3q29	20q11.2	11q23.2	1q43	15q15.1	11q23.2	11p11.2	21q22.3	1p36.3	22q11.21-q11.23	22q11.21-q11.21	22q11.21	21q22.3

FIG. 8B

【図９Ａ】

全サンプルでの分析

＊はサンプルサイズ（フェーズⅠ,フェーズⅡ）を表す

	フェーズⅠ		フェーズⅡ		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
SFQ (70,34)*	-0.066	0.850	0.111	0.779	0.092	(-0.412, 0.596)	0.720
VAS (65,30)	-0.257	0.736	0.589	0.432	-0.061	(-1.015, 0.893)	0.900
CPFQ (74,38)	-2.565	0.045	-0.394	0.775	-1.510	(-3.130, 0.110)	0.068

FIG. 9A

【図９Ｂ－１】

FIG. 9B

バイオマーカーサブグループでの分析

＊はサンプルサイズ（フェーズⅠ，フェーズⅡ）を表す

	フェーズⅠ		フェーズⅡ		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
SFQ							
SAM/SAH>=med (34,16)*	-0.567	0.387	0.571	0.464	0.215	(-0.701, 1.130)	0.646
SAM/SAH < med (35,18)	0.383	0.261	-0.182	0.594	0.094	(-0.466, 0.655)	0.741
hsCRP >=med (33,16)	0.024	0.954	0	1	-0.033	(-0.540, 0.474)	0.898
hsCRP < med (36,18)	-0.399	0.513	0.250	0.742	-0.032	(-0.915, 0.851)	0.944
HNE-his >=med (34,16)	0.213	0.710	-0.333	0.447	-0.051	(-0.856, 0.755)	0.902
HNE-his < med (35,18)	-0.300	0.474	0.610	0.365	0.146	(-0.534, 0.827)	0.673
5-MTHF >=med (35,15)	-0.421	0.395	0	1	-0.184	(-0.686, 0.318)	0.472
5-MTHF < med (34,19)	0.462	0.363	0.222	0.755	0.504	(-0.339, 1.347)	0.241
女性 (48,21)	-0.349	0.407	-0.083	0.878	-0.053	(-0.735, 0.629)	0.879
男性 (22,13)	0.529	0.392	0.262	0.640	0.280	(-0.572, 1.132)	0.519
BMI < 25 (14,7)	-0.300	0.630	-0.700	0.672	0.740	(-0.949, 2.429)	0.390
25 =< BMI < 30 (17,9)	0.095	0.924	0.050	0.879	0.222	(-0.671, 1.114)	0.627
BMI >= 30 (37,17)	-0.140	0.767	0.097	0.841	-0.068	(-0.794, 0.658)	0.854
VAS							
SAM/SAH >=med (32,16)	0.417	0.739	-0.175	0.817	-0.112	(-1.444, 1.221)	0.869
SAM/SAH < med (33,14)	-0.861	0.364	1.289	0.383	0.014	(-1.494, 1.522)	0.985
hsCRP >=med (33,15)	0.455	0.638	0.333	0.717	0.292	(-0.939, 1.524)	0.642
hsCRP < med (32,15)	-1.011	0.419	0.804	0.531	-0.581	(-2.217, 1.055)	0.487
HNE-his >=med (30,11)	-1.365	0.108	-0.893	0.241	-1.045	(-1.943, -0.148)	0.022
HNE-his < med (35,19)	0.692	0.571	1.321	0.254	0.549	(-1.021, 2.118)	0.493
5-MTHF >=med (32,13)	0.147	0.886	0.548	0.565	0.697	(-0.649, 2.043)	0.310
5-MTHF < med (33,17)	-0.725	0.549	0.611	0.596	-0.850	(-2.400, 0.701)	0.283

【図９Ｂ－２】

女性 (45,21)	-0.743	0.422	0.436	0.652	-0.203	(-1.395, 0.989)	0.738
男性 (20,9)	0.867	0.534	1.050	0.329	0.414	(-1.444, 2.272)	0.662
BMI < 25 (14,6)	-4.200	0.013	1.000	0.720	-1.212	(-3.924, 1.500)	0.381
25 =< BMI < 30 (17,8)	0.952	0.318	-0.250	0.809	0.366	(-0.920, 1.651)	0.577
BMI >= 30 (32,15)	1.009	0.415	0.571	0.574	0.124	(-1.356, 1.604)	0.870
CPFQ							
SAM/SAH >=med (36,20)	-2.250	0.314	1.828	0.371	-0.150	(-2.812, 2.512)	0.912
SAM/SAH < med (37,18)	-2.634	0.076	-2.377	0.202	-2.661	(-4.607, -0.715)	0.007
hsCRP >=med (36,18)	-1.931	0.169	-0.844	0.669	-1.594	(-3.791, 0.603)	0.155
hsCRP < med (37,20)	-2.429	0.289	0.374	0.855	-0.807	(-3.457, 1.844)	0.551
HNE-his >=med (36,19)	-3.556	0.064	0.886	0.644	-1.548	(-3.994, 0.898)	0.215
HNE-his < med (37,19)	-1.533	0.388	-0.869	0.677	-0.904	(-3.117, 1.308)	0.423
5-MTHF >=med (37,17)	-2.812	0.148	0.871	0.654	-1.531	(-3.868, 0.806)	0.199
5-MTHF < med (36,21)	-2.125	0.220	-1.109	0.581	-1.271	(-3.834, 1.291)	0.331
女性 (52,25)	-2.822	0.078	1.110	0.537	-0.958	(-3.068, 1.152)	0.374
男性 (22,13)	-1.859	0.385	-3.048	0.170	-2.574	(-5.435, 0.288)	0.078
BMI < 25 (15,7)	-4.818	0.107	1.200	0.442	-1.520	(-4.055, 1.016)	0.240
25 =< BMI < 30 (18,10)	-0.267	0.905	2.200	0.213	1.605	(-1.021, 4.232)	0.231
BMI >= 30 (39,20)	-3.645	0.036	-1.600	0.506	-3.043	(-5.820, -0.265)	0.032

FIG. 9B (続き)

【図９Ｃ－１】

遺伝子サブグループでの分析

＊はサンプルサイズ（フェーズⅠ, フェーズⅡ）を表す

	フェーズⅠ		フェーズⅡ		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
SFQ							
MTHFR 677 CC (37,15)*	0.444	0.383	0.661	0.411	0.293	(-0.603, 1.190)	0.521
MTHFR 677 CT (18,9)	-0.250	0.673	-0.550	0.456	-0.503	(-1.401, 0.395)	0.272
MTHFR 677 TT (6,3)	-0.250	0.541	-	-	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT (24,12)	-0.314	0.502	-0.333	0.541	-0.326	(-1.018, 0.365)	0.355
MTR 2756 AA (42,18)	-0.183	0.688	0.475	0.529	0.099	(-0.701, 0.900)	0.808
MTR 2756 AG (17,7)	0.429	0.297	-0.333	0.286	0.039	(-0.363, 0.441)	0.848
MTR 2756 GG (2,2)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 AG/GG (19,9)	0.179	0.719	-0.250	0.292	-0.125	(-0.773, 0.523)	0.705
MTRR 66 AA (16,8)	0.000	1.000	0.733	0.582	0.509	(-0.763, 1.781)	0.433
MTRR 66 AG (30,13)	0.105	0.860	0.350	0.579	-0.086	(-0.865, 0.694)	0.829
MTRR 66 GG (15,6)	-0.500	0.526	0.500	0.178	0.087	(-1.027, 1.200)	0.879
MTRR 66 AG/GG (45,19)	-0.014	0.976	0.233	0.595	-0.045	(-0.652, 0.562)	0.884
VAS							
MTHFR 677 CC (36,15)	-0.607	0.636	0.696	0.573	-0.510	(-2.147, 1.127)	0.541
MTHFR 677 CT (17,8)	-0.028	0.978	0.250	0.823	0.036	(-1.123, 1.194)	0.952
MTHFR 677 TT (5,3)	1.167	0.630	0.500	0.667	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT (22,11)	0.283	0.749	0.300	0.703	0.311	(-0.723, 1.346)	0.555
MTR 2756 AA (39,18)	-0.166	0.875	0.778	0.496	-0.357	(-1.845, 1.130)	0.638
MTR 2756 AG (17,7)	-0.286	0.804	0.250	0.677	0.131	(-0.564, 0.826)	0.712
MTR 2756 GG (2,1)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 AG/GG (19,8)	-0.786	0.529	0.250	0.620	-0.046	(-0.861, 0.769)	0.912
MTRR 66 AA (16,9)	-0.346	0.655	-0.833	0.375	-0.189	(-1.363, 0.984)	0.752
MTRR 66 AG (28,10)	-0.200	0.871	1.375	0.318	0.236	(-1.741, 2.214)	0.815
MTRR 66 GG (14,7)	-2.394	0.287	4.900	0.021	0.224	(-2.523, 2.971)	0.873
MTRR 66 AG/GG (42,17)	-0.358	0.736	1.514	0.184	-0.084	(-1.489, 1.321)	0.907

FIG. 9C

【図９Ｃ－２】

CPFQ							
MTHFR 677 CC (41,19)	-0.460	0.824	-0.811	0.747	-0.955	(-3.802, 1.891)	0.511
MTHFR 677 CT (18,9)	-5.775	0.001	1.600	0.424	-2.220	(-4.159, -0.280)	0.025
MTHFR 677 TT (6,3)	-2.500	0.662	-4.500	0.593	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT (24,12)	-5.214	0.004	0.000	1.000	-2.212	(-4.072, -0.352)	0.020
MTR 2756 AA (45,21)	-1.260	0.462	-0.436	0.849	-0.626	(-3.103, 1.850)	0.620
MTR 2756 AG (18,8)	-4.442	0.078	0.000	1.000	-2.846	(-5.960, 0.268)	0.073
MTR 2756 GG (2,2)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 AG/GG (20,10)	-5.022	0.036	-0.600	0.782	-3.005	(-6.107, 0.097)	0.058
MTRR 66 AA (17,9)	-3.000	0.103	3.833	0.025	0.685	(-1.715, 3.086)	0.576
MTRR 66 AG (33,15)	-1.697	0.424	-4.900	0.135	-3.981	(-7.370, -0.591)	0.021
MTRR 66 GG (15,7)	-5.333	0.145	1.700	0.530	-1.995	(-6.715, 2.725)	0.407
MTRR 66 AG/GG (48,22)	-2.497	0.160	-2.267	0.309	-2.846	(-5.345, -0.347)	0.026

FIG. 9C (続き)

【図１０Ａ】

Maier SPCD

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
MAIER							
HAMD7	-1.802	0.041	-1.786	0.130	-1.616	(-2.936, -0.296)	0.016
HAMD7 >= 中央値	-2.198	0.058	-3.000	0.037	-2.691	(-4.203, -1.180)	<0.001
HAMD7 < 中央値	-1.405	0.303	-1.186	0.929	-0.083	(-2.481, 2.315)	0.946

FIG. 10A

【図１０Ｂ】

Maier 平均

		フェーズ I			フェーズ II			プール	
	Med=12.5	N	平均	Std	N	平均	Std	平均	Std
MAIER									
処置	すべて	18	-4.4	3.4	18	-2.2	4.0	-3.3	3.7
	maier>=med	9	-4.6	3.6	11	-2.7	3.2	-3.6	3.4
	maier<med	9	-4.3	3.4	7	-1.3	5.2	-2.8	4.3
プラセボ	すべて	56	-2.6	3.1	21	-0.4	3.2	-1.5	3.2
	maier>=med	28	-2.4	2.7	11	0.3	3.1	-1.0	2.9
	maier<med	28	-2.9	3.5	10	-1.1	3.3	-2.0	3.4

FIG. 10B

【図１０Ｃ】

HAMD 7 SPCD

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
HAMD-7							
HAMD7	-1.998	0.032	-1.325	0.245	-1.494	(-2.737, -0.251)	0.018
HAMD7 > 中央値	-3.860	0.003	-3.022	0.065	-3.437	(-5.043, -1.830)	<0.001
HAMD7 =< 中央値	0.194	0.887	0.333	0.838	0.322	(-1.596, 2.240)	0.742

FIG. 10C

【図１０Ｄ】

HAMD7 平均

		フェーズ I			フェーズ II			プール	
	Med=12	N	平均	Std	N	平均	Std	平均	Std
HAMD7									
処置	すべて	18	-4.9	3.7	18	-1.9	3.7	-3.4	3.7
	HAMD7 >med	10	-6.5	3.6	9	-3.2	3.8	-4.9	3.7
	HAMD7=<med	8	-3.0	3.0	9	-0.7	3.4	-1.8	3.2
プラセボ	すべて	56	-2.9	3.3	21	-0.6	3.3	-1.8	3.3
	HAMD7 >med	25	-2.6	3.0	10	-0.2	2.9	-1.4	2.9
	HAMD7=<med	31	-3.2	3.5	11	-1.0	3.7	-2.1	3.6

FIG. 10D

【図１０Ｅ】

TRD2 Maier 尺度でのバイオマーカー及び遺伝子分析

	フェーズ I		フェーズ II		プールされたフェーズ		
	効果	p 値	効果	p 値	効果	95% CI	p 値
Maier							
SAM/SAH>=med (36,21)*	-0.695	0.572	0.009	0.995	-0.380	(-2.239, 1.479)	0.689
SAM/SAH < med (37,18)	-2.311	0.072	-4.130	0.027	-2.398	(-4.312, -0.485)	0.014
HNE-his >=med (37,20)	-2.198	0.126	-2.727	0.127	-2.471	(-4.483, -0.459)	0.016
HNE-his < med (36,19)	-1.296	0.225	-0.619	0.714	-0.796	(-2.579, 0.988)	0.382
hsCRP >=med (37,19)	-1.823	0.169	-2.131	0.270	-1.668	(-3.843, 0.507)	0.133
hsCRP < med (36,20)	-1.533	0.214	-1.707	0.281	-1.918	(-3.637, -0.199)	0.029
BMI < 25 (14,7)	-0.849	0.663	-2.000	0.475	-1.812	(-6.195, 2.570)	0.418
25 =< BMI < 30 (18,10)	1.600	0.417	0.200	0.927	1.597	(-0.904, 4.098)	0.211
BMI >= 30 (40,21)	-3.477	0.001	-1.773	0.304	-2.637	(-4.410, -0.864)	0.004
BMI < 30 (32,17)	0.308	0.823	-0.857	0.586	0.320	(-1.729, 2.370)	0.760
MTHFR 677 CC (41,20)	-0.807	0.518	-1.300	0.447	-0.948	(-2.611, 0.715)	0.264
MTHFR 677 CT (18,9)	-2.750	0.074	-0.550	0.843	-1.621	(-4.650, 1.409)	0.294
MTHFR 677 TT(6,3)	-0.750	0.765	-3.000	0.667	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT(24,12)	-2.457	0.061	-1.500	0.509	-2.004	(-4.315, 0.308)	0.089
MTR 2756 AA (45,21)	-0.250	0.795	-0.746	0.678	-0.632	(-2.484, 1.221)	0.504
MTR 2756 AG (18,9)	-4.333	0.021	-2.750	0.256	-3.582	(-6.257, -0.904)	0.009
MTR 2756 GG (2,2)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 GG (20,11)	-4.619	0.009	-2.767	0.155	-3.686	(-5.881, -1.491)	0.001

FIG. 10E

【配列表】
2015508281000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成26年8月28日(2014.8.28)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４１６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４１６】
５０．前記決定モジュールが、以下のバイオマーカー：
ｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｉｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列

番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｖ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｖｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；及び
ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉｘ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）；
ｘｘ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；
ｘｘｉ．４－ＨＮＥの発現のレベル；
ｘｘｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現のレベル
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせのパラメーターをさらに決定する、項４６～４９のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４４５

【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４４５】
７９．前記ＳＮＰが、
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；

ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び

ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ

のうちの１つ又は任意の組み合わせをさらに含む、項７８に記載のキット。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４５３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４５３】
８７．うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するための方法であって、

ａ．うつ病を有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；

ｂ．前記試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップであって、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、

ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型で、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝

子型で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）の遺伝子型で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位）の遺伝子型で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；

ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；

ｘｘｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；

ｘｘｉｉｉ．４－ＨＮＥの発現；

ｘｘｉｖ．ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ

から選択される、ステップ；及び
ｃ．前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される少なくとも１つの条件の存在を決定するステップ；
ｄ．前記条件のうちの少なくとも１つが前記試験サンプルから検出されるか否かを示す

結果出力を生成するステップ、及び少なくとも１つの条件が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンをヒト対象に投与するステップ
を含む、方法。
【手続補正４】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項５０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項５０】
前記決定モジュールが、以下のバイオマーカー：
ｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｉｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｖ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配

列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｖ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｖ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｖｉｉ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；及び
ｘｖｉｉｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｉｘ．肥満指標（例えばＢＭＩ値）；
ｘｘ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現のレベル；
ｘｘｉ．４－ＨＮＥの発現のレベル；
ｘｘｉｉ．ｈｓＣＲＰの発現のレベル
のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の組み合わせのパラメーターをさらに決定する、請求項４６～４９のいずれか一項に記載のコンピューターシステム。
【手続補正５】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項７９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項７９】
前記ＳＮＰが、
ｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰであって、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）であって、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）であって、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）であって、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）であって、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（

ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）であって、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）であって、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）であって、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ（配列番号１８の２７位）であって、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）であって、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）であって、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）であって、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｉｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）であって、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）であって、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）であって、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）であって、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）であって、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ；及び
ｘｉｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）であって、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、ＳＮＰ
のうちの１つ又は任意の組み合わせをさらに含む、請求項７８に記載のキット。
【手続補正６】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項８７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項８７】

うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するための方法であって、
ａ．うつ病を有すると診断されたヒト対象から試験サンプルを取得するステップ；
ｂ．前記試験サンプルを少なくとも１つの分析に供して、少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップであって、前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターは、
ｉ．配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１１３３によって識別される）の遺伝子型で、配列番号１及び配列番号７はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉ．ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）の遺伝子型であって、配列番号１及び配列番号８はそれぞれ独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ（ＭＴＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｉｉ．配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０５０８７によって識別される）の遺伝子型で、配列番号２及び配列番号９はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼ（ＭＴＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｖ．配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ遺伝子座（ｒｓ１８０１３９４によって識別される）の遺伝子型で、配列番号３及び配列番号１０はそれぞれ独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ（ＭＴＲＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖ．ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１１の２７位）の遺伝子型で、配列番号１１は、カルシウムチャネル、電位依存性、Ｌ型、アルファ１Ｃサブユニット（ＣＡＣＮＡ１Ｃ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉ．ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１２の２７位）の遺伝子型で、配列番号１２は、ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３ベータ（ＤＮＭＴ３Ｂ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉ．ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１３の２７位）の遺伝子型で、配列番号１３は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１フィードバック調節タンパク質（ＧＣＨＦＲ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｖｉｉｉ．ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１４の２７位）の遺伝子型で、配列番号１４は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｉｘ．ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１５の２７位）の遺伝子型で、配列番号１５は、葉酸ヒドロラーゼ（前立腺特異的膜抗原）１（ＦＯＬＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘ．ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１６の２７位）の遺伝子型で、配列番号１６は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉ．ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１７の２７位）の遺伝子型で、配列番号１７は、還元型葉酸キャリアタンパク質（ＲＣＦ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉ．ｒｓ８００７２６７におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１８の２７位）の遺伝子型で、配列番号１８は、ＧＴＰシクロヒドロラーゼ１（ＧＣＨ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｉｉ．ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号１９の２７位）で、配列番号１９は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼＡ（ＰＣＹＴ１Ａ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｖ．ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２０の２７位）の遺伝子型で、配列番号２０は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である

、遺伝子型；
ｘｖ．ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２１の２７位）の遺伝子型で、配列番号２１は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉ．ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２２の２７位）の遺伝子型で、配列番号２２は、ドパミン受容体Ｄ２（ＤＲＤ２）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｖｉｉ．ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２３の２７位で、配列番号２３は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｖｉｉｉ．ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２４の２７位）の遺伝子型で、配列番号２４は、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｉｘ．ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２５の２７位で、配列番号２５は、溶質キャリアファミリー６（神経伝達物質輸送体、ドパミン）、メンバー３（ＳＬＣ６Ａ３）のゲノム核酸配列の一部分である）の遺伝子型；
ｘｘ．ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２６の２７位）の遺伝子型で、配列番号２６は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ（ＦＴＣＤ）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｘｉ．ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ遺伝子座（配列番号２７の２７位）の遺伝子型で、配列番号２７は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ（ＮＡＤＰ＋依存性）１（ＭＴＨＦＤ１）のゲノム核酸配列の一部分である、遺伝子型；
ｘｘｉｉ．ＳＡＭ及びＳＡＨの発現；
ｘｘｉｉｉ．４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｖ．ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される、ステップ；及び
ｃ．前記少なくとも２つのバイオマーカーのパラメーターから、
ｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、配列番号１の６７７位又は配列番号７の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２７４９７６におけるＳＮＰ（配列番号１の１７９３位又は配列番号８の２７位）；
ｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の２７５６位又は配列番号９の２７位におけるＳＮＰ；
ｉｖ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、配列番号３の６６位又は配列番号１０の２７位におけるＳＮＰ；
ｖ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１００６７３７におけるＳＮＰ（配列番号１１の２７位）；
ｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１８８３７２９におけるＳＮＰ（配列番号１２の２７位）；
ｖｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ７１６３８６２におけるＳＮＰ（配列番号１３の２７位）；
ｖｉｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１２６５９におけるＳＮＰ（配列番号１４の２７位）；
ｉｘ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ２０２６７６におけるＳＮＰ（配列番号１５の２７位）；
ｘ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２９７２９１におけるＳＮＰ（配列番号１６の２７位）；
ｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１０５１２６６におけるＳＮＰ（配列番号１７の２７位）；
ｘｉｉ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ８００７２６７における

ＳＮＰ（配列番号１８の２７位）；
ｘｉｉｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ７６３９７５２におけるＳＮＰ（配列番号１９の２７位）；
ｘｉｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ６２７５におけるＳＮＰ（配列番号２０の２７位）；
ｘｖ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ１０７９５９６におけるＳＮＰ（配列番号２１の２７位）；
ｘｖｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ１１２４０５９４におけるＳＮＰ（配列番号２２の２７位）；
ｘｖｉｉ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ４６３３におけるＳＮＰ（配列番号２３の２７位）；
ｘｖｉｉｉ．少なくとも１つのグアニン「Ｇ」アレルを含む、ｒｓ４６８０におけるＳＮＰ（配列番号２４の２７位）；
ｘｉｘ．少なくとも１つのシトシン「Ｃ」アレルを含む、ｒｓ２５０６８２におけるＳＮＰ（配列番号２５の２７位）；
ｘｘ．少なくとも１つのチミン「Ｔ」アレルを含む、ｒｓ２２７７８２０におけるＳＮＰ（配列番号２６の２７位）；
ｘｘｉ．少なくとも１つのアラニン「Ａ」アレルを含む、ｒｓ２２３６２２５におけるＳＮＰ（配列番号２７の２７位）；
ｘｘｉｉ．所定の参照比より小さい、ＳＡＨに対するＳＡＭの発現比；
ｘｘｉｉｉ．所定の参照値より大きい、４－ＨＮＥの発現；
ｘｘｉｖ．血漿サンプル中で測定した場合、血漿１リットル当たり約２．３ｍｇより大きい、ｈｓＣＲＰの発現；及びそれらの任意の組み合わせ
から選択される少なくとも１つの条件の存在を決定するステップ；
ｄ．前記条件のうちの少なくとも１つが前記試験サンプルから検出されるか否かを示す結果出力を生成するステップ、及び少なくとも１つの条件が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択するステップ、及び任意選択で該処置レジメンをヒト対象に投与するステップ
を含む、方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/065084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68 G01N33/68
ADD.

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 G01N

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 practicable, 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.
X	FAVA MAURIZIO ET AL: "Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues", THE JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, USA, vol. 70, no. Suppl. 5, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 12-17, XP009168176, ISSN: 1555-2101, DOI: 10.4088/JCP.8157SU1C.03	3,23,25, 27,28, 30-32, 99-104, 111-115
A	page 15, right-hand column page 13, left-hand column, paragraph 3	1,2,4-6, 11-22, 24,26, 29, 33-52, 57-98, 105-110

-/--

[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 application or patent 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
3 April 2013	28/06/2013

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	Knudsen, Henrik

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/065084

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROBERTS SEREN HAF ET AL: "Folate Augmentation of Treatment â Evaluation for Depression (FolATED): protocol of a randomised controlled trial", BMC PSYCHIATRY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 7, no. 1, 15 November 2007 (2007-11-15), page 65, XP021034812, ISSN: 1471-244X page 2, right-hand column, lines 24-26 page 8; figure 3 page 10	1-6, 11-29, 33-52, 57-98, 105-110
X	US 2010/304391 A1 (LOMBARD JAY L [US]) 2 December 2010 (2010-12-02) page 15	3-6,23, 25-28,87
X	S J LEWIS ET AL: "Folic acid supplementation during pregnancy may protect against depression 21 months after pregnancy, an effect modified by MTHFR C677T genotype", EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, vol. 66, no. 1, 20 July 2011 (2011-07-20), pages 97-103, XP055057075, ISSN: 0954-3007, DOI: 10.1038/ejcn.2011.136 abstract	3-6,23, 25-28, 87,96, 98-104, 111-115
A	MARK LUCOCK: "Folic Acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 71, no. 1-2, 1 September 2000 (2000-09-01), pages 121-138, XP055057311, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1006/mgme.2000.3027 figure 3	1
A	COPPEN ALEC ET AL: "Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12", JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 19, no. 1, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 59-65, XP009168180, ISSN: 0269-8811 abstract	1,3,6

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/065084

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	INGVAR BJELLAND: "Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and the MTHFR 677C->T Polymorphism in Anxiety and Depression<subtitle>The Hordaland Homocysteine Study</subtitle>", ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY, vol. 60, no. 6, 1 June 2003 (2003-06-01), page 618, XP055057167, ISSN: 0003-990X, DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.618 abstract	1
A,P	MISCHOULON DAVID ET AL: "Prevalence of MTHFR C677T and MS A2756G polymorphisms in major depressive disorder, and their impact on response to fluoxetine treatment", CNS SPECTRUMS, MBL COMMUNICATIONS, NEW YORK, NY, US, vol. 17, no. 2, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 76-86, XP009168179, ISSN: 1092-8529, DOI: 10.1017/S1092852912000430 abstract	1
X,P	WO 2012/128799 A2 (GEN HOSPITAL CORP [US]; GOFF DONALD C [US]; ROFFMAN JOSHUA [US]) 27 September 2012 (2012-09-27) claims 14-17; example 1	1,3,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/065084

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 all searchable 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 report covers 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, 2, 17, 18, 23-26, 66, 71-86, 88-99, 101(completely); 3-6, 11-16, 19-22
27-52, 57-65, 67-70, 87, 100, 102-115(partially)

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.

International Application No. PCT/US2012/065084

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, 2, 17, 18, 23-26, 66, 71-86, 88-99, 101(completely); 3-6, 11-16, 19-22, 27-52, 57-65, 67-70, 87, 100, 102-115(partially)

Method for predicting whether a treatment regimen comprising a folate containing compound is effective in a human patient suffering from depression by genotyping the human patient.

---

2. claims: 7, 8, 53, 54(completely); 3-6, 11-16, 19-22, 27-52, 57-65, 68-70, 87, 100, 102-115(partially)

Method for predicting whether a treatment regimen comprising a folate containing compound is effective in a human patient suffering from depression by determining the expressions of SAM and SAH in the human patient.

---

3. claims: 9, 10, 55, 56(completely); 3-6, 11-16, 19-22, 27-52, 57-65, 67-70, 100, 102-115(partially)

Method for predicting whether a treatment regimen comprising a folate containing compound is effective in a human patient suffering from depression by determining the expression of 4-HNE in the human patient.

---

4. claims: 4-6, 11-16, 19-22, 27-45, 50, 51, 61-64, 68-70, 102-115(all partially)

Method for predicting whether a treatment regimen comprising a folate containing compound is effective in a human patient suffering from depression by determining the BMI of the human patient.

---

5. claims: 6, 11-16, 19-22, 27-45, 52, 57-64, 68-70, 87, 100, 102-115(all partially)

Method for predicting whether a treatment regimen comprising a folate containing compound is effective in a human patient suffering from depression by determining the expression of hsCRP in the human patient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/065084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010304391 A1	02-12-2010	EP 2435586 A2	04-04-2012
		US 2010304391 A1	02-12-2010
		WO 2010138796 A2	02-12-2010
WO 2012128799 A2	27-09-2012	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	***31/4525***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4525		
Ａ６１Ｋ	***31/135***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/135		
Ｇ０１Ｎ	***33/53***	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｘ	
Ｃ１２Ｎ	*15/09*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	
			Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,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,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＪＡＶＡ
２．ＵＮＩＸ
３．Ｌｉｎｕｘ
４．ＰＥＮＴＩＵＭ

(74)代理人 100140453
弁理士 戸津 洋介
(72)発明者 ファーヴァー, マウリツィオ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ニュートン, プロスペクト テラス １１
(72)発明者 パパコスタス, ジョージ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ブルックリン, アルトン プレース ５０, アパートメント ４
(72)発明者 コッチ, ジュニア, ハロルド オー.
アメリカ合衆国, ルイジアナ州, マンデヴィル, チューペロー トレース ４６
(72)発明者 クロンレージ, デーヴィッド
アメリカ合衆国, ルイジアナ州, スライデル, ライトハウス ポイント １７０

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA01 CA05 CA09 CA11 CA20 GA11 HA11
4B063 QA01 QA13 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QS32 QS34
4C084 AA17 AA20 MA02 NA05 NA14 NA20 ZA121 ZA122 ZB212
4C086 AA01 AA02 BA06 BC21 GA02 GA07 MA02 MA04 NA05 ZA12 ZC41
4C206 AA01 AA02 FA21 FA29 MA02 MA04 NA05 ZA12 ZC41

【要約の続き】
【選択図】図８Ａ

专利名称(译)	用于为患有抑郁症的受试者选择治疗方案的测定和方法		
公开(公告)号	JP2015508281A	公开(公告)日	2015-03-19
申请号	JP2014541420	申请日	2012-11-14
[标]申请(专利权)人(译)	总医院集团 雀巢产品技术援助有限公司		
申请(专利权)人(译)	总医院集团 Nesuteku兴业ANONYME		
[标]发明人	ファーヴァーマウリツィオ パパコスタスジョージ コッチジュニアハロルドオー クロンレージデーヴィッド		
发明人	ファーヴァー, マウリツィオ パパコスタス, ジョージ コッチ, ジュニア, ハロルド オー. クロンレージ, デーヴィッド		
IPC分类号	C12Q1/68 A61P25/24 A61K45/00 A61K31/138 A61K31/343 A61K31/4525 A61K31/135 G01N33/53 C12N15/09		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/156 C12Q2600/158 A61P25/24 G01N2800/52 C12Q1/6813 C12Q1/686 C12Q1/68 G01N33/68		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A A61P25/24 A61K45/00 A61K31/138 A61K31/343 A61K31/4525 A61K31/135 G01N33/53.X G01N33/53.D C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA05 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/GA11 4B024/HA11 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QS32 4B063/QS34 4C084/AA17 4C084/AA20 4C084/MA02 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/NA20 4C084/ZA121 4C084/ZA122 4C084/ZB212 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA06 4C086/BC21 4C086/GA02 4C086/GA07 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZA12 4C086/ZC41 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/FA21 4C206/FA29 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/NA05 4C206/ZA12 4C206/ZC41		
代理人(译)	长谷川良树 池田 成人 小泉纯酒卷		
优先权	61/559541 2011-11-14 US		
其他公开文献	JP2015508281A5 JP6285865B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文公开了用于通过鉴定至少一种核酸多态性（例如但不限于MTHFR，MTR或MTRR基因座）和/或确定表达水平的抑郁症患者的治疗方案的新型测定，系统和试剂盒来自人类受试者的测试样品中外周生物标志物（例如，SAM，SAH和4-HNE）的水平。这些生物标志物可用于确定用含叶酸化合物（单独或作为抗抑郁药的辅助剂）治疗抑郁症患者的有效性。另外，这些生物标志物可以用于为具有治疗性抑制性抑郁症（例如，对至少一种选择性5-羟色胺再摄取抑制剂具有抗性）的受试者选择适当的治疗方案。本文还提供了用于治疗患有抑郁症的受试者和/或确定或改善受试者服用的抗抑郁药的功效的方法和组合物。

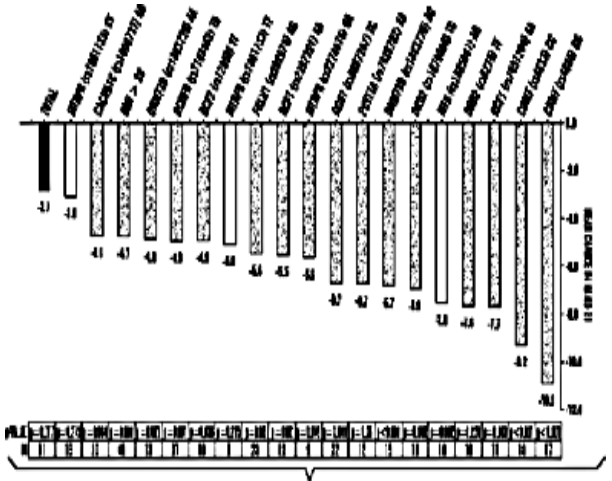


FIG. 8A