(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5697339号
(P5697339)

(45)発行日　平成27年4月8日(2015.4.8)　(24)登録日　平成27年2月20日(2015.2.20)

(51)Int.Cl.		F I		
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	ZNAA
A61K 31/22	(2006.01)	A61K	31/22	
A61K 31/366	(2006.01)	A61K	31/366	
A61K 31/397	(2006.01)	A61K	31/397	
A61K 31/40	(2006.01)	A61K	31/40	

請求項の数 53　(全 172 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2009-554596 (P2009-554596)
(86)(22)出願日	平成20年3月24日 (2008.3.24)
(65)公表番号	特表2010-521969 (P2010-521969A)
(43)公表日	平成22年7月1日 (2010.7.1)
(86)国際出願番号	PCT/US2008/003857
(87)国際公開番号	WO2008/118415
(87)国際公開日	平成20年10月2日 (2008.10.2)
審査請求日	平成23年3月9日 (2011.3.9)
審判番号	不服2013-16901 (P2013-16901/J1)
審判請求日	平成25年9月3日 (2013.9.3)
(31)優先権主張番号	60/919,885
(32)優先日	平成19年3月22日 (2007.3.22)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　508356065
セレラ　コーポレーション
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４５０２，　アラメダ，　ハーバー　ベイ　パークウェイ　１４０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　イアコーボバ，　オルガ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４５０２，　アラメダ，　ハーバー　ベイ　パークウェイ　１４０１，　アン　アプレラ　ビジネス　ユニット，　セレラ　気付

最終頁に続く

(54)【発明の名称】冠動脈事象および薬物応答に関連する遺伝的多型、その検出方法および使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

遺伝子ＫＩＦ６における多型の存在または非存在を、ヒトが心筋梗塞（ＭＩ）の増大した危険性を有するかどうかの指標とする方法であって、該ヒト由来の核酸において、配列番号１６もしくはその相補体の１０１位によって表される遺伝子ＫＩＦ６における多型の存在または非存在について検出する工程を包含し、ここで配列番号１６の１０１位におけるＡの存在、または、その相補体の１０１位におけるＴの存在は、該ヒトがＭＩについて増大した危険性を有することを示す、方法。

【請求項２】

遺伝子ＫＩＦ６における多型の存在または非存在を、心筋梗塞（ＭＩ）についてのヒトの危険性を低下させるためのスタチン処置に対する該ヒトの応答の指標とする方法であって、該方法は、該ヒト由来の核酸において、配列番号１６またはその相補体の１０１位によって表される遺伝子ＫＩＦ６における多型の存在または非存在について検出する工程を包含し、配列番号１６の１０１位におけるＡの存在、または、その相補体の１０１位におけるＴの存在は、該ヒトが該スタチン処置に対する応答の増大した可能性を有することを示す、方法。

【請求項３】

前記核酸が、前記ヒト由来の生物学的サンプルからの核酸抽出物である、請求項１～２のいずれかに記載の方法。

【請求項４】

前記生物学的サンプルが、血液、唾液または口腔細胞である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記検出する工程の前に、前記生物学的サンプルから前記核酸抽出物を調製する工程をさらに包含する、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
前記生物学的サンプルが前記調製する工程の前に前記ヒトから得られたものである、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記検出する工程が、核酸の増幅を包含する、請求項１～２のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
前記核酸の増幅が、ポリメラーゼ連鎖反応によって行われる、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記配列番号１６の１０１位におけるＡの存在、またはその相補体の１０１位におけるＴの存在を、前記ＭＩについての増大した危険性と相関させる工程、をさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記配列番号１６の１０１位におけるＡの非存在、またはその相補体の１０１位におけるＴの非存在を、前記ＭＩについての増大した危険性がないことと相関させる工程、をさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記配列番号１６の１０１位におけるＡの存在、またはその相補体の１０１位におけるＴの存在を、前記スタチン処置に対する応答の増大した可能性と相関させる工程、をさらに包含する、請求項２に記載の方法。
【請求項１２】
前記配列番号１６の１０１位におけるＡの非存在、またはその相補体の１０１位におけるＴの非存在を、前記スタチン処置に対する応答の増大した可能性がないことと相関させる工程、をさらに包含する、請求項２に記載の方法。
【請求項１３】
前記相関させる工程がコンピュータソフトウェアによって行われる、請求項９～１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
前記検出する工程は、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、一本鎖コンホメーション多型分析または変性勾配ゲル電気泳動（ＤＧＧＥ）を用いて行われる、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記検出する工程が、対立遺伝子特異的な方法を用いて行われる、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記対立遺伝子特異的な方法が、対立遺伝子特異的プローブハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的プライマー伸長、または対立遺伝子特異的増幅である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記対立遺伝子特異的な方法が、前記配列番号１６の１０１位におけるＡ、もしくは配列番号１６の相補体の１０１位におけるＴを検出する、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
自動化された方法である、請求項１～５および７～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記ヒトが、前記配列番号１６の１０１位におけるＡ、もしくは配列番号１６の相補体の１０１位におけるＴについてホモ接合性である、請求項１～２のいずれかに記載の方法。

【請求項２０】
前記ヒトが、前記配列番号１６の１０１位におけるＡ、もしくは配列番号１６の相補体の１０１位におけるＴについてヘテロ接合性である、請求項１～２のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
前記ヒトが、前記検出する工程の前に心筋梗塞を有さなかった、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
前記ヒトが、前記検出する工程の前に心筋梗塞を有していた、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
前記スタチンは、プラバスタチンおよびアトルバスタチンからなる群より選択される、請求項２に記載の方法。
【請求項２４】
前記スタチンは、フルバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン、およびシンバスタチンからなる群より選択される、請求項２に記載の方法。
【請求項２５】
前記スタチン処置は、少なくとも１種のさらなる治療剤と組み合わせにおいて、スタチンを含む、請求項２に記載の方法。
【請求項２６】
前記スタチン処置は、
エゼチミブと組み合わせた、シンバスタチン；
ナイアシン長期放出物と組み合わせた、ロバスタチン；および
ベシル酸アムロジピンと組み合わせた、アトルバスタチン
からなる群より選択される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
請求項１～２のいずれかに記載の方法を実行するためのキットであって、該キットは、容器と、該容器内に収容された試薬とを備え、該試薬は、前記多型の存在または非存在を検出でき、ここで、該試薬は、配列番号１６６のヌクレオチド配列を含む検出試薬、および配列番号１６７のヌクレオチド配列を含む検出試薬からなる群より選択される検出試薬を含む、キット。
【請求項２８】
緩衝液と酵素をさらに備える、請求項２７に記載のキット。
【請求項２９】
前記試薬が対立遺伝子特異的プローブまたは対立遺伝子特異的プライマーである、請求項２７に記載のキット。
【請求項３０】
前記容器がパッケージ内に封入される、請求項２７に記載のキット。
【請求項３１】
前記試薬が少なくとも１つのプライマーを含む、請求項３０に記載のキット。
【請求項３２】
前記プライマーが対立遺伝子特異的プライマーである、請求項３１に記載のキット。
【請求項３３】
前記プライマーが検出可能に標識される、請求項３１に記載のキット。
【請求項３４】
前記パッケージ内に封入された、酵素を含む容器をさらに備える、請求項３１に記載のキット。
【請求項３５】
前記酵素がポリメラーゼ酵素である、請求項３４に記載のキット。
【請求項３６】

前記パッケージ内に封入された、デオキシヌクレオチド三リン酸（ｄＮＴＰ）を含む容器をさらに備える、請求項３４に記載のキット。
【請求項３７】
前記パッケージ内に封入された、ジデオキシヌクレオチド三リン酸（ｄｄＮＴＰ）を含む容器をさらに備える、請求項３４に記載のキット。
【請求項３８】
前記試薬が、配列番号１６６のヌクレオチド配列からなる検出試薬、および配列番号１６７のヌクレオチド配列からなる検出試薬からなる群より選択される検出試薬を含む、請求項２７に記載のキット。
【請求項３９】
前記試薬が少なくとも１つのプローブを含む、請求項３０に記載のキット。
【請求項４０】
前記プローブが対立遺伝子特異的プローブである、請求項３９に記載のキット。
【請求項４１】
前記プローブが検出可能に標識される、請求項３９に記載のキット。
【請求項４２】
前記パッケージ内に封入された、酵素を含む容器をさらに備える、請求項３９に記載のキット。
【請求項４３】
前記酵素がリガーゼ酵素である、請求項４２に記載のキット。
【請求項４４】
前記パッケージ内に封入された、緩衝液を含む容器をさらに備える、請求項３０に記載のキット。
【請求項４５】
前記パッケージ内に封入された、コントロール核酸を含む容器をさらに備える、請求項３０に記載のキット。
【請求項４６】
前記パッケージ内に封入された、核酸を抽出するための試薬を含む容器をさらに備える、請求項３０に記載のキット。
【請求項４７】
前記パッケージ内に封入された、増幅プライマーペアをさらに備える、請求項３０に記載のキット。
【請求項４８】
請求項１～２のいずれかに記載の方法を実行するための検出試薬であって、該検出試薬は、前記多型の存在または非存在を検出でき、ここで、該検出試薬は、配列番号１６６～１６７およびこれらの相補体のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含む、検出試薬。
【請求項４９】
対立遺伝子特異的プローブまたは対立遺伝子特異的プライマーである、請求項４８に記載の検出試薬。
【請求項５０】
配列番号１６６～１６７およびこれらの相補体のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列からなる、請求項４８に記載の検出試薬。
【請求項５１】
検出可能に標識される、請求項４８～５０のいずれかに記載の検出試薬。
【請求項５２】
固体支持体に結合される、請求項４８～５１のいずれかに記載の検出試薬。
【請求項５３】
前記固体支持体が核酸アレイを含む、請求項５２に記載の検出試薬。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
（関連出願への相互参照）
本願は、２００７年３月２２日に出願された米国仮特許出願第６０／９１９，８８５号の利益を主張し、この米国仮特許出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、冠動脈性心疾患（ＣＨＤ）（特に、心筋梗塞（ＭＩ））、ならびに動脈瘤／解離および薬物応答（特に、スタチン処置に対する応答）の分野にある。特に、本発明は、ヒトゲノムにおける一塩基多型（ＳＮＰ）、およびそれらの、ＣＨＤ、動脈瘤／解離との関連性、ならびに／もしくは異なる個体間での、スタチン処置（予防処置を含む）に対する応答における変動性に関する。本明細書に開示されるＳＮＰは、診断試薬の設計および治療剤の開発、ならびに疾患関連および連鎖分析のための標的として使用され得る。特に、本発明のＳＮＰは、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）および動脈瘤／解離を発症する増大した危険性もしくは低下した危険性のある個体を同定するために、上記疾患の容易な検出のために、ＣＨＤおよび動脈瘤／解離の予防および／もしくは処置のための臨床的に重要な情報を提供するために、個体におけるＣＨＤおよび動脈瘤／解離の重篤度もしくは重大性を予測するために、ＣＨＤおよび動脈瘤／解離からの個体の回復の予後を決定するために、治療剤をスクリーニングおよび選択するために、ならびに特に、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）および動脈瘤／解離の処置もしくは予防についての治療剤に対する患者の応答性を予測する（例えば、個体がスタチンに対してポジティブに応答する見込みを評価する）ために、有用である。本明細書において開示されるＳＮＰはまた、ヒト同定用途のために有用である。これらの多型およびそれらのコードする産物の存在を検出するための方法、アッセイ、キットおよび試薬が提供される。
【背景技術】
【０００３】
（発明の背景）
（冠動脈性心疾患（ＣＨＤ）、動脈瘤／解離、およびスタチン処置に対する応答）
本発明は、冠動脈性心疾患（ＣＨＤ）、特に、心筋梗塞（ＭＩ）、ならびに大動脈瘤および解離の発生と関連しているＳＮＰに関する。本発明はまた、特に、ＣＨＤおよび動脈瘤／解離の処置もしくは予防のために、スタチン（例えば、プラバスタチン、アトルバスタチンなど）での処置（予防処置を含む）に応答して、異なる個体間での変動と関連しているＳＮＰに関する。
【０００４】
ＣＨＤは、ＭＩ、狭心症、冠動脈不全（これは、虚血として発現される、すなわち、心筋への酸素の流れが損なわれている）、および冠動脈性心疾患死を包含するとして、Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ　Ｈｅａｒｔ　Ｓｔｕｄｙにおいて定義される。Ｗｉｌｓｏｎら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ　９７：１８３７－１８４７（１９９８）。ＣＨＤは、ときおり、ＭＩ、狭心症、もしくは冠動脈壊死（ｃｏｒｏｎａｒｙ　ｄｅａｔｈ）の臨床記録に加えて、以下の介入を示す臨床記録を介して記録される：冠動脈バイパス移植片、血管形成術およびステント配置。
【０００５】
本明細書において使用される場合、ＣＨＤは、この用語がどのようにしてＦｒａｍｉｎｇｈａｍ　Ｈｅａｒｔ　Ｓｔｕｄｙにおいて定義されるか（すなわち、ＭＩ、狭心症、冠動脈不全、および冠動脈性心疾患死を含むとして）に従って定義され、脈管再生、経皮経管的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）、および冠動脈バイパス移植（ＣＡＢＧ）もまた挙げられ得る。狭心症は、特に、不安定狭心症を包含する。
【０００６】
本明細書で記載されるＳＮＰは、脆弱なプラークおよび心臓発作（ｓｔｒｏｋｅ）のような心血管事象にさらに有用であり得る。
【０００７】

心筋梗塞（ＭＩ）

心筋梗塞（ＭＩ）は、「心臓発作」ともいわれ、先進諸国における死亡率の最も一般的な原因である。ＭＩの発生率は、現在利用可能な予防的手段および治療介入にもかかわらず、なお高い。米国における１，５００，０００名を超える人々が、多くは、認識されていないＭＩに起因して助けを求めることなく、毎年急性ＭＩに苦しんでおり、そしてこれら人々のうちの３分の１が死亡する。４０歳における冠動脈疾患事象の寿命リスクは、男性については、ほぼ二人に一人の４２．４％であり、そして女性については、４人に一人の２４．９％である。Ｄ．Ｍ．Ｌｌｏｙｄ－Ｊｏｎｅｓ，Ｌａｎｃｅｔ　３５３：８９－９２（１９９９）。

【０００８】

ＭＩは、アテローム発生、血栓形成および拡がりを伴う多因性疾患である。血栓症は、冠動脈の完全もしくは部分的閉塞を生じ得る。冠動脈の内腔の狭窄もしくは妨害は、心筋への酸素および栄養素供給を減少させ（心筋虚血）、心筋壊死および／もしくは気絶をもたらす。ＭＩ、不安定狭心症、および突然虚血死は、心筋損傷の臨床的発現である。アテローム性動脈硬化の急性合併症の根底にある機構は同じであると考えられるので、３つのエンドポイントはすべて、急性冠動脈症候群の一部である。

【０００９】

アテローム発生（ＭＩの病原の第１の工程）は、血液要素、機械的な力、血流の障害、およびプラーク蓄積を生じる血管壁異常の間の複雑な相互作用である。不安定な（脆弱な）プラークは、動脈血栓事象およびＭＩの根底にある原因として認識された。脆弱なプラークは、崩壊されるかもしくは侵食される高い可能性を有するプラーク（しばしば狭窄的ではない）であるので、血栓に起因する病巣（ｔｈｒｏｍｂｏｇｅｎｉｃ　ｆｏｃｕｓ）を形成する。脆弱なプラークに起因するＭＩは、以下を含む複雑な事象である：プラークの易損性、血液の易損性（凝固亢進、過少血栓崩壊（ｈｙｐｏｔｈｒｏｍｂｏｌｙｓｉｓ））、および心臓易損性（虚血に対する心臓の感受性もしくは不整脈の性質）。再発性心筋梗塞（ＲＭＩ）は、一般に、極度の血液凝固と合わせて、破裂前もしくは侵食前の状態に耐えることができる多数の脆弱なプラークによって引き起こされるＭＩ進行の重篤な形態と考えられる。

【００１０】

ＭＩの現在の診断は、トロポニンＩもしくはトロポニンＴのレベルに基づき、トロポニンＩもしくはトロポニンＴのレベルは、心筋の進行性壊死、欠陥のある心電図（ＥＣＧ）、および異常な血管壁の動きもしくは血管造影データ（急性血栓の存在）の検出を示す。しかし、急性ＭＩのうちの２５％が無症候性の性質（典型的でない胸痛がないこと、低いＥＣＧ感度）であることに起因して、ＭＩの大部分は診断されず、よって、適切に処置（例えば、再発性ＭＩの予防）されない。

【００１１】

ＭＩの危険性評価および予後は、現在では、古典的な危険因子もしくは最近導入されたＦｒａｍｉｎｇｈａｍ　Ｒｉｓｋ　Ｉｎｄｅｘを使用して行われる。これら評価はともに、予防的処置を正当化するために、ＬＤＬレベルに大きな重きをおく。しかし、すべてのＭＩのうちの半数は、明白な高脂血症なしに個体において生じることが十分に確認されている。

【００１２】

ＭＩの他の新生の危険因子は、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、ＩＣＡＭ－１、ＳＡＡ、ＴＮＦα、ホモシステイン、空腹時血糖異常、新たな脂質マーカー（ｏｘ　ＬＤＬ、Ｌｐ－ａ、ＭＡＤ－ＬＤＬなど）および凝固促進因子（ｐｒｏ－ｔｈｒｏｍｂｏｔｉｃ　ｆａｃｔｏｒ）（フィブリノゲン、ＰＡＩ－１）のような炎症性生体マーカーである。これらマーカーは、低い特異性および低い陽性予測値のような顕著な制限を有し、そして異なる群の人々（例えば、男性－女性、喫煙者－非喫煙者、ホルモン置換療法使用者、種々の年齢群）に使用されるには、多数の参照間隔の必要性を有する。これらの制限は、ＭＩスクリーニングのための独立した予後マーカーのようなマーカーの利用性を減少させる。

【００１３】
遺伝学は、ＭＩ危険性において重要な役割を果たす。ＭＩの陽性家族歴を有する家族は、一般人口のうちの１４％、若年性ＭＩ（ｐｒｅｍａｔｕｒｅ ＭＩ）のうちの７２％、および全ＭＩのうちの４８％を占める。Ｒ．Ｒ．Ｗｉｌｌｉａｍｓ，Ａｍ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ ８７：１２９（２００１）。さらに、繰り返しの連鎖研究が、第１４染色体、第２染色体、第３染色体および第７染色体上の領域を含む、ＭＩと関連しかつＭＩ遺伝的形質に関連するゲノムの多数の領域の証拠を明らかにし、このことは、遺伝的危険因子がＭＩの開始、発現および予後に影響を及ぼすことを示す。Ｕ．Ｂｒｏｅｃｋｅｌ，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ３０：２１０（２００２）；Ｓ．Ｈａｒｒａｐ，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２２：８７４－８７８（２００２）；Ａ．Ｓｈｅａｒｍａｎ，Ｈｕｍａｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ９：１３１５－１３２０（２０００）。最近の関連研究によって、ＡｐｏＥ遺伝子、ＡｐｏＡ５遺伝子、Ｌｐａ遺伝子、ＡＰＯＣＩＩＩ遺伝子、およびＫｌｏｔｈｏ遺伝子の対立遺伝子改変体を含む、ＣＨＤの急性合併症と関連する対立遺伝子改変体が同定された。

【００１４】
遺伝的マーカー（例えば、一塩基多型（ＳＮＰ））は、他のタイプの生体マーカーより好ましい。ＭＩについての前兆となる遺伝的マーカーは、寿命の早期に遺伝子型分類され得、種々の危険因子に対する個々の応答を推定し得る。血清タンパク質レベルと、感受性遺伝子（ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ ｇｅｎｅ）の遺伝子分析により明らかにされた遺伝的素因との組み合わせは、遺伝子型と環境要因との間の相互作用の統合した評価を提供し得、診断試験の相乗効果的に増大した予想値を生じる。

【００１５】
従って、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）に対する、特に、ＭＩに対する素因を有すると認識されていない個体に対する素因の予測となる新規な遺伝的マーカーが緊急に必要である。このような遺伝的マーカーは、既存の危険因子および生体マーカーを使用することによって現在評価され得る集団と比較して、遙かに大きな集団においてＭＩの予後を可能にし得る。遺伝子試験の利用可能性は、例えば、急性冠動脈事象についての適切な予防処置が、感受性個体に提供されることを可能にし（このような予防処置は、例えば、スタチン処置およびスタチン用量段階的拡大、ならびに改変し得る危険因子に対する変化を含み得る）、ＥＣＧおよび血管造影試験についての閾値の低下を可能にし、そして有益な生体マーカーの十分なモニタリングを可能にする。さらに、ＭＩと関連する遺伝的マーカーの発見は、ＭＩの治療介入もしくは予防処置のための新規な標的を提供し、ＭＩおよび他の心血管障害を処置もしくは予防するために、新たな治療剤の開発を可能にする。

【００１６】
さらに、ＭＩに対する素因の予測となる新規な遺伝的マーカーは、早期に開始するＭＩの危険性がある個体を同定するために特に有用であり得る。「早期に開始するＭＩ」とは、５５歳未満の男性および６５歳未満の女性におけるＭＩとして定義され得る。Ｋ．Ｏ．Ａｋｏｓａｈら，「Ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｙｏｕｎｇ ａｄｕｌｔ ｉｎ ｔｈｅ ｆｉｒｓｔ ｐｌａｃｅ：Ｈｏｗ ｄｏ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ Ｐａｎｅｌ ＩＩＩ ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｐｅｒｆｏｒｍ?」ＪＡＣＣ ４１（９）：１４７５－１４７９（２００３）。早期に開始するＭＩを経験する個体は、現在のコレステロール処置ガイドライン（例えば、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ Ｐｒｏｇｒａｍによって提唱されているもの）によって効率的に同定されないかもしれない。ある研究では、例えば、早期の年齢（５０歳以下）でＭＩに罹患したかなり多くの個体が、１００ｍｇ／ｄｌ未満のＬＤＬコレステロールを有することが示された。Ｋ．Ｏ．Ａｋｏｓａｈら，「Ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ ｉｎ ｙｏｕｎｇ ａｄｕｌｔｓ ｗｉｔｈ ｌｏｗ－ｄｅｎｓｉｔｙ ｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ ｌｅｖｅｌｓ ｌｅｓｓ ｔｈａｎ ｏｒ ｅｑｕａｌ ｔｏ １００ ｍｇ／ｄｌ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｐｒｏｆｉｌｅ ａｎ

ｄ　１－ｙｅａｒ　ｏｕｔｃｏｍｅｓ．」　Ｃｈｅｓｔ　１２０：１９５３－１９５８（２００１）。ＭＩの危険性は、生活様式の変化によっておよび改変可能な危険因子の処置によって低下し得るので、早期に開始するＭＩの危険性のある個体を同定するためのよりよい方法は、特に、これらの患者が、従来の処置ガイドラインによって医療的管理について同定されないかもしれないことを考慮すると、予防処置を決定するために、有用であり得る。早期に開始するＭＩの危険性についての遺伝的マーカーは、いかなる年齢においても早期に検出されるという利点を有するので、個々の危険評価プロトコルへと潜在的に組み込まれ得る。

【００１７】

（大動脈瘤および解離）

大動脈瘤は、米国において主要死因の第１３位である（Ｍａｊｕｍｂｅｒら，Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　４８（１）：１６４－１７０，１９９１）。大動脈瘤は、サイレントキラーである。なぜなら、大部分の症例において、破局的後遺症が、上記疾患の最初の発現であるからである。個体のうちのわずか１０～１５％が、動脈瘤破裂から生き残るに過ぎない。そのうち、約半数が、緊急手術による修復を生き延びるに過ぎない（Ｐｏｗｅｌら，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　２００３；３４８：１８９５－９０１）。

【００１８】

大動脈瘤は、左心室から器官へと酸素化した血液を運ぶ大動脈（動脈系で最も大きな血管）の病的な拡張である。異常な拡張が進行性の拡大に耐えている場合、上記大動脈の内膜層は、上記血管壁の微小卒中に起因して徐々に弱くなり、より高い壁圧力をもたらし、それによって、拡張のさらなる進行および動脈瘤形を誘導し、最終的には、大動脈解離、破裂およびしばしば死亡を生じる。

【００１９】

大動脈瘤の臨床的表現型は、腹部大動脈瘤（ＡＡＡ）および胸部大動脈瘤（ＴＡＡ）に分けられ得る。ＴＡＡおよびＡＡＡはともに、慢性大動脈瘤（ＣＡＡ）および大動脈解離（ＡＤ）にさらに分けられ得る。ＡＡＡおよびＴＡＡはともに、危険因子（例えば、慢性高血圧症、喫煙、老齢、血管炎症性疾患、大動脈解離の減速による損傷（ｄｅｃｅｌｅｒａｔｉｏｎ　ｔｒａｕｍａ　ｆｏｒ　ａｏｒｔｉｃ　ｄｉｓｓｅｃｔｉｏｎ）、脂質代謝異常、および病原の主要な特徴）を共有する。慢性高血圧症は、特に、動脈壁の内膜肥厚化、線維症、ならびに細胞外マトリクス分解および弾性線維分解（ｅｌａｓｔｏｌｙｓｉｓ）と合わさった石灰化を引き起こす。これは、プラークの縁における血管内膜崩壊（冠動脈プラーク破裂に類似するプロセス）および上記動脈壁への酸素供給の障害、続いて、平滑筋細胞の壊死および線維症を生じる。このプロセスは、血管壁の弾性および拍動力に対するその抵抗性（動脈瘤および解離の発生の形態学的基礎）を損なう（Ｎｉｅｎａｂｅｒら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ　２００３　１０８：６２８－６３５）。

【００２０】

慢性大動脈瘤（これは、動脈硬化性動脈瘤ともいわれ得る）は、紡錘状拡張から生じる。腎動脈に対して遠位にある腹部大動脈は、最も一般に影響を及ぼされる。上記胸部大動脈を含む場合、上記動脈瘤は、通常、下行大動脈にある。組織化した血栓は、代表的には、上記紡錘状拡張の内部に存在する。上記大動脈は、上記動脈瘤の位置では明らかに異常であるが、上記大動脈は、代表的には、同心円状に伸ばされ、長手軸方向には解離せず、そして大動脈壁の層は、通常、付着している。これら動脈瘤は、破裂し得るが、通常には解離しない。これら動脈瘤が、破裂が重大な危険になる大きさ（通常、６～８ｃｍ）に達するか、もしくは上記動脈瘤が急激に変化し始めた場合に、手術は選択的に行われる（動脈瘤が検出される場合）。

【００２１】

大動脈解離とは、上記大動脈の層が互いに分離し、圧力下の血液が、２層間に入って、上記分離を広げ、さらなる偽の内腔を形成している状態をいう。このプロセスは、代表的には、上行大動脈もしくは下行大動脈における１つの特定の部位において、上記血管内膜と、内側の中膜とを介する裂けで始まる。解離は、心膜（ｐｅｒｅｃａｒｄｉｕｍ）、胸

部もしくは腹部への大動脈の破裂、心タンポナーデ、および対麻痺、発作、もしくは腎不全が次に起こりえる大動脈枝閉塞を含むいくつかの様式において個体に害し得る（Ｅｌｅｆｔｅｒｉａｄｅｓら，Ｈｏｕｓｅ　Ｏｆｆｉｃｅｒ　Ｇｕｉｄｅ　ｔｏ　ＩＣＵ　Ｃａｒｅ，Ｒｅｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ）。

【００２２】

大動脈瘤は、強力な遺伝的要素を有する。ＡＡＡを有する患者のうちの１８％およびＴＡＡを有する患者のうちの１９％は、大動脈瘤に罹患した一親等を有することが確認された（Ｃｏａｄｙら，Ｃａｒｄｉｏｌ　Ｃｌｉｎ．１９９９　Ｎｏｖ；１７（４）：６１５－３５；ｖｉｉ）。大動脈瘤の家族歴を有する患者については、主要な危険因子は、４より多く（Ｂａｉｒｄら，Ｌａｎｃｅｔ．１９９５　Ｓｅｐ　２；３４６（８９７５）：６０１－４）、冠動脈疾患を有する人々の危険因子の２倍程度である。さらに、家族研究によって、動脈瘤形成と関連する、第５染色体における５ｑ１３－１４のＱＴＬ（Ｇｕｏら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．２００１　Ｍａｙ　２２；１０３（２０）：２４６１－８）および第１１染色体における１１ｑ２３．２－ｑ２４のＱＴＬ（Ｖａｕｇｈａｎら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．２００１　Ｍａｙ　２２；１０３（２０）：２４６９－７５）が同定された。

【００２３】

大動脈瘤の現在の診断は、画像化技術に基づく。しかし、画像化技術は、かなりの制限を有する。例えば、超音波は、ＡＡＡを診断するためのえり抜きの手順である。しかし、超音波によるＡＡＡについての定期的スクリーニングは、ＡＡＡ診断および処置についての現在のガイドラインの一部ではない。なぜなら、疾患の臨床的発現を有さない個体をスクリーニングすることは、時間および費用効率的ではないからである。結論として、上記疾患の無症候性の性質に起因して、大動脈瘤のかなりの部分は、破裂もしくは解離が生じるまで、あるいは、希な場合には、動脈瘤が無関係の超音波、ＣＴ、もしくはＭＲＩの間に偶然見いだされるまで診断されない。その状況は、ＴＡＡのためにさらに悪い。なぜなら、比較的安価な超音波を使用するＴＡＡの診断は、超音波が感度を欠いていることに起因して有用ではなく、ＣＴおよびＭＲＩは、十分に感度はよいが、無症候性の個体をスクリーニングするのを正当化するには高価すぎる。

【００２４】

信頼性が高く、安価で前兆となるおよび診断試験がないことは、上記疾患の進行もしくは選択的手術介入を遅らせるために、保健従事者の動脈瘤の適切なモニタリングおよびえり抜きの処置（例えば、β遮断薬）を使用することを妨げる。選択的手術によって処置される破裂していない大動脈瘤を有する大動脈瘤患者の死亡率は、破裂した動脈瘤もしくは解離の緊急手術の間の５０～６０％の死亡率と比較して、３～５％である。

【００２５】

従って、大動脈瘤もしくは解離に対する素因の予測である遺伝的マーカーが緊急に必要である。このような遺伝的マーカーは、既存の危険因子を使用して現在評価され得る集団と比較して、遙かに大きな集団で、例えばＡＡＡおよびＴＡＡの予後、診断、およびモニタリングを可能にし得る。さらに、遺伝子試験の利用可能性はまた、予防的手段が、突然の破局的事象が発生する前に、感受性の個体において開始されることを可能にし得る。このような予防的手段は、例えば、高血圧症の積極的な処置、β遮断薬および／もしくはスタチン治療の使用、選択的手術介入、ならびに画像化技術および／もしくは有益な生体マーカーを介した適切なモニタリングを含み得る。

【００２６】

（スタチン処置）

冠動脈事象および脳血管事象ならびにＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼインヒビター（スタチン）での処置による全死亡率の低下は、多くの無作為化二重盲検プラセボ制御された予期治験において実証された。Ｄ．Ｄ．Ｗａｔｅｒｓ，Ｃｌｉｎ　Ｃａｒｄｉｏｌ　２４（８　Ｓｕｐｐｌ）：ＩＩＩ３－７（２００１）；Ｂ．Ｋ．Ｓｉｎｇｈ　ａｎｄ　Ｊ．Ｌ．Ｍｅｈｔａ，Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｃａｒｄｉｏｌ　１７（５）：５０３－１１（２００

２）。これら薬物は、肝臓のコレステロール合成の阻害の阻害を介してそれらの主な効果を有し、それによって、肝臓におけるＬＤＬレセプターをアップレギュレートする。生じたＬＤＬ異化の増加は、心血管疾患の主要な危険因子である循環ＬＤＬの低下を生じる。

【００２７】

スタチンは、それらの物理化学的特性および薬物動態学的特性に従って２つのタイプに分けられ得る。スタチン（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、およびセリバスタチン（ｃｅｒｅｖａｓｔａｔｉｎ））は、性質が親油性であり、よって、膜を超えて拡散し、従って、非常に膜透過性である。親水性スタチン（例えば、プラバスタチン）は、より極性が高く、その結果、親水性スタチンは、細胞取り込みのために、特異的細胞表面トランスポーターを必要とする。Ｋ．Ｚｉｅｇｌｅｒ ａｎｄ Ｗ．Ｓｔｕｎｋｅｌ，Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ １１３９（３）：２０３－９（１９９２）；Ｍ．Ｙａｍａｚａｋｉら，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２６４（１ Ｐｔ １）：Ｇ３６－４４（１９９３）；Ｔ．Ｋｏｍａｉら，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ４３（４）：６６７－７０（１９９２）。後者のスタチンは、トランスポーターＯＡＴＰ２（その組織分布は、肝臓に限られている）を利用し、従って、比較的肝臓特異的インヒビターである。Ｂ．Ｈｓｉａｎｇら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７４（５２）：３７１６１－３７１６８（１９９９）。前者のスタチンは、特異的輸送機構を要しないが、総ての細胞に利用可能であり、遙かに広い範囲の細胞および組織に直接影響を与え得る。特性におけるこれら差異は、各スタチンが有する活性の範囲に影響を及ぼし得る。例えば、プラバスタチンは、親油性スタチンと比較して、動物モデルおよび筋細胞培養物における低い筋疾患の可能性を有する。Ｂ．Ａ．Ｍａｓｔｅｒｓら，Ｔｏｘｉｃｏｌ Ａｐｐｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ １３１（１）：１６３－１７４（１９９５）；Ｋ．Ｎａｋａｈａｒａら，Ｔｏｘｉｃｏｌ Ａｐｐｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ １５２（１）：９９－１０６（１９９８）；Ｊ．Ｃ．Ｒｅｉｊｎｅｖｅｌｄら，Ｐｅｄｉａｔｒ Ｒｅｓ ３９（６）：１０２８－１０３５（１９９６）。

【００２８】

遺伝子関連研究からの証拠は、薬物に対する応答が、実際に、遺伝的制御下で少なくとも部分的であることを示すことを蓄積しつつある。よって、薬理遺伝学（異なる集団における遺伝要因にあるとする、薬物応答における変動性の研究）は、この困難を満たすことに向けた回答を提供することを顕著に補助し得る。Ａ．Ｄ．Ｒｏｓｅｓ，Ｎａｔｕｒｅ ４０５（６７８８）：８５７－８６５（２０００）；Ｖ．Ｍｏｏｓｅｒら，Ｊ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ １（７）：１３９８－１４０２（２００３）；Ｌ．Ｍ．Ｈｕｍｍａ ａｎｄ Ｓ．Ｇ．Ｔｅｒｒａ，Ａｍ Ｊ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔ Ｐｈａｒｍ ５９（１３）：１２４１－１２５２（２００２）。多くの関連は、ＳＮＰおよび他の遺伝的配列改変体によって定義されるように、選択された遺伝子型と、心血管の薬物に対する特定の応答との間で報告された。いくつかの遺伝子における多型は、スタチン（ＣＥＴＰ（Ｊ．Ａ．Ｋｕｉｖｅｎｈｏｖｅｎら，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３３８（２）：８６－９３（１９９８））、β－フィブリノゲン（Ｍ．Ｐ．ｄｅ Ｍａａｔら，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ １８（２）：２６５－７１（１９９８））、肝臓リパーゼ（Ａ．Ｚａｍｂｏｎら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ １０３（６）：７９２－７９８（２００１））、リポプロテインリパーゼ（Ｊ．Ｗ．Ｊｕｋｅｍａら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ９４（８）：１９１３－１９１８（１９９６））、糖タンパク質ＩＩＩａ（Ｐ．Ｆ．Ｂｒａｙら，Ａｍ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ ８８（４）：３４７－３５２（２００１））、ストロメライシン－１（Ｍ．Ｐ．ｄｅ Ｍａａｔら，Ａｍ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ ８３（６）：８５２－８５６（１９９９））、およびアポリポプロテインＥ（Ｌ．Ｕ．Ｇｅｒｄｅｓら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ １０１（１２）：１３６６－１３７１（２０００）；Ｊ．Ｐｅｄｒｏ－Ｂｏｔｅｔら，Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ １５８（１）：１８３－１９３（２００１））を含む）に対する応答に影響を及ぼすことが示唆されてきた。これらの改変体のうちのあるものは、臨床的事象をもたらすことが示された一方で、他のものは、代理エンドポイントにおける変化と関連した。

【００２９】
従って、スタチンに対する個体の応答性を予測するために使用され得る遺伝的マーカーが必要である。例えば、スタチンから利益を得る最高の可能性を有するヒトおよび副作用を発生させる危険性が最も低いヒトをよりよく同定する必要が増しつつある。例えば、重篤な筋疾患は、上記患者集団の低いパーセンテージの顕著な危険性を表し、これは、スタチンでより積極的に処置される患者に対する特定の懸念であり得る。
【００３０】
一塩基多型（ＳＮＰ）
全ての生体のゲノムは、それらの継続的な進化の過程で、自然発生性の突然変異を起こし、前駆遺伝子配列の改変形態を生じる（Ｇｕｓｅｌｌａ，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５５，８３１－８５４（１９８６））。改変形態は、前駆形態に対して、進化上の利益もしくは不利益を与え得るか、または中立的である。いくつかの例において、改変形態は、その種に進化上の利益を与え、最終的に、その種の多くかまたはほとんどのメンバーのＤＮＡに組み込まれ、効率的にその前駆形態になる。さらに、改変形態の効果は、環境に依存して、有益でもあり有害でもある。例えば、ヘテロ接合性の鎌形赤血球突然変異はマラリアに対する耐性を与えるが、ホモ接合性の鎌形赤血球突然変異は通常は致死性である。多くの場合、前駆形態および改変形態の両方が生き残り、種の集団内で共存する。遺伝子配列の複数の形態の共存は、ＳＮＰを含む遺伝的多型をもたらす。
【００３１】
ヒトのゲノムにおける全遺伝子多型のおよそ９０％は、ＳＮＰである。ＳＮＰは、異なる対立遺伝子または代替的ヌクレオチドが集団内に存在するＤＮＡ中の一塩基の配置である。ＳＮＰ位置（本明細書において、交換可能に、ＳＮＰ、ＳＮＰ部位、ＳＮＰ座、ＳＮＰマーカー、またはＳＮＰと呼ばれる）には、通常、対立遺伝子の高度に保存された配列（例えば、集団のメンバーの１／１００もしくは１／１０００未満で異なる配列）が先行するか、または対立遺伝子の高度に保存された配列が後に続く。個体は、各ＳＮＰ位置における対立遺伝子に関して、ホモ接合性またはヘテロ接合性であり得る。ＳＮＰは、いくつかの例において、「ｃＳＮＰ」と呼ばれ、そのＳＮＰを含むヌクレオチド配列がアミノ酸をコードする配列であることを表し得る。
【００３２】
ＳＮＰは、多型部位における一ヌクレオチドの他への置換から生じ得る。置換は、転移または塩基転換であり得る。転移は、一プリンヌクレオチドの、他のプリンヌクレオチドによる置換、または一ピリミジンの他のピリミジンによる置換である。塩基転換は、ピリミジンによるプリンの置換またはその逆である。ＳＮＰはまた、「ｉｎｄｅｌ」（Ｗｅｂｅｒら、「Ｈｕｍａｎ ｄｉａｌｌｅｌｉｃ ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ／ｄｅｌｅｔｉｏｎ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ」，Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ２００２ Ｏｃｔ；７１（４）：８５４－６２）と呼ばれる一塩基が挿入または欠失した改変体であり得る。
【００３３】
同義的コドン変化またはサイレント突然変異／ＳＮＰ（「ＳＮＰ」、「多型」、「突然変異」、「突然変異体」、「改変」、および「改変体」のような用語は、本明細書において、交換可能に使用される）は、遺伝暗号の縮重に起因する、アミノ酸の変化をもたらさないものである。一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、非同義的コドン変化）は、ミスセンス変異と呼ばれる。ナンセンス変異は、非同義的コドン変化の一つの型を生じる。その中では、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止および短縮型タンパク質を生じる。リードスルー突然変異は、停止コドンの破壊を引き起こし、それよって延長されたポリペプチド産物をもたらす、別の型の非同義的コドン変化である。ＳＮＰは、二対立遺伝子性（ｂｉ－ａｌｌｅｌｉｃ）、三対立遺伝子性（ｔｒｉ－ａｌｌｅｌｉｃ）、または四対立遺伝子性（ｔｅｔｒａ－ａｌｌｅｌｉｃ）であり得るが、大部分のＳＮＰは、二対立遺伝子性であり、したがって、多くの場合、二対立遺伝子マーカーまたはジアレリック（ｄｉ－ａｌｌｅｌｉｃ）マーカーと呼ばれる。

【００３４】
本明細書中で使用される場合、ＳＮＰおよびＳＮＰ遺伝子型への言及は、個別のＳＮＰおよび／またはハプロタイプを含み、これらは、一般的に互いに遺伝するＳＮＰの群である。ハプロタイプは、個別のＳＮＰと比較して、疾患または他の表現型効果とより強い相関を有し得、したがって、いくつかの場合、診断精度の上昇を提供し得る（Ｓｔｅｐｈｅｎｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２９３，４８９－４９３，２００１年7月２０日）。
【００３５】
原因（Ｃａｕｓａｔｉｖｅ）ＳＮＰは、遺伝子発現または遺伝子産物の発現、構造、および／または機能における変化を生じるＳＮＰであり、したがって、最も可能性のある臨床表現型として予測される。このような分類の一つとしては、ポリペプチド産物をコードする遺伝子領域に含まれるＳＮＰ（すなわち、ｃＳＮＰ）が挙げられる。これらのＳＮＰは、ポリペプチド産物のアミノ酸配列の変化をもたらし得（すなわち、非同義的コドン変化）、そして欠損型または他の改変型タンパク質の発現を生じる。さらに、ナンセンス変異の場合、ＳＮＰは、ポリペプチド産物の早期終結を生じ得る。このような変異体産物は、病的状態（例えば、遺伝病）を生じ得る。コード配列中のＳＮＰが遺伝病を引き起こす遺伝子の例としては、鎌形赤血球貧血および嚢胞性線維症が挙げられる。
【００３６】
原因ＳＮＰは、必ずしもコード領域に生じる必要はない；原因ＳＮＰは、例えば、最終的に核酸にコードされたタンパク質の発現、構造および／または活性に影響し得るあらゆる遺伝子領域に起こり得る。このような遺伝子領域としては、例えば、転写に関与する領域（例えば、転写因子結合ドメインにおけるＳＮＰ、プロモーター領域におけるＳＮＰ）、転写物のプロセシングに関する部位に関与する領域（例えば、不完全なスプライシングを引き起こし得るイントロン－エクソン境界におけるＳＮＰ、または、ｍＲＮＡプロセシングシグナル配列（例えば、ポリアデニル化シグナル領域）におけるＳＮＰ）、が挙げられる。いくつかのＳＮＰは、原因ＳＮＰではないが、やはり疾患を引き起こす配列に密接に関連し、したがって、疾患を引き起こす配列に分けられる。この状況において、ＳＮＰの存在は、疾患の存在、疾患の素因、または疾患発症の危険性の増加と関連する。これらのＳＮＰはまた、原因ＳＮＰでなくとも、やはり診断、疾患の素因のスクリーニング、および他の用途に有用である。
【００３７】
ＳＮＰと特定の障害との関連性の研究は、目的の障害（例えば、ＣＨＤ）を有する個体由来の生物学的サンプル中のＳＮＰ対立遺伝子の存在または頻度の決定、およびその情報と、好ましくは同様の年齢および人種のコントロール（すなわち、障害を有さない個体；コントロールは、「健康」個体、「正常」個体ともいわれる）との比較に関係する。患者およびコントロールの適切な選択は、ＳＮＰの関連性の研究の成功に重要である。したがって、十分特徴付けられた表現型を有する個体のプールが、非常に望ましい。
【００３８】
ＳＮＰは、疾患組織サンプルまたは疾患個体から得られた任意の生物サンプルにおいてスクリーニングされ得、コントロールサンプルと比較され得、特定の病的状態（例えば、ＣＨＤ、特にＭＩに関連する病態）の発生の増加（または減少）について選択され得る。一旦統計学的に有意な関連が、一以上のＳＮＰと目的の病的状態（または他の表現型）との間に確立された場合、このＳＮＰ周辺の領域は、必要に応じて十分にスクリーニングされて、この病的状態または表現型に影響する原因遺伝子座／配列（例えば、原因となるＳＮＰ／突然変異、遺伝子、調節領域など）を同定し得る。関連性の研究は、一般的な集団内で行われ得、罹患家系中の関係する個体において行われる研究（連鎖研究）に限定されない。
【００３９】
臨床試験は、医薬品による処置に応答する患者が、多くの場合、異種性であることを示した。医薬品の設計および治療を改善することへの必要性が引き続いて存在する。これに関して、ＳＮＰは、特定の医薬品による治療に最も適した患者を同定するために使用され

得る（これは、多くの場合、薬理ゲノム科学と称される）。同様に、ＳＮＰは、患者が毒性の副作用を発現する可能性の増加、または患者がその処置に応答しない可能性に起因して、特定の処置から患者を除外するために使用され得る。薬理ゲノム科学はまた、薬学的研究に使用されて、薬物の開発および選択のプロセスを支援し得る。（Ｌｉｎｄｅｒら（１９９７），Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，４３，２５４；Ｍａｒｓｈａｌｌ（１９９７），Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１５，１２４９；特許文献１、Ｓｐｅｃｔｒａ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ；およびＳｃｈａｆｅｒら（１９９８），Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１６，３）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００４０】

【特許文献１】国際公開第９７／４０４６２号パンフレット

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００４１】

（発明の要旨）

本発明は、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）、動脈瘤／解離、ならびに／または例えば、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の処置もしくは予防のための薬物応答（特に、スタチン処置（予防処置を含む）に対する応答）と関連するＳＮＰの同定、ならびにこのようなＳＮＰおよびＳＮＰのハプロタイプの特有の組み合わせに関する。本明細書で開示される多型は、診断試薬および予後試薬の設計のための、ならびにＣＨＤ（特に、ＭＩ）および動脈瘤／解離の診断、予後、処置、および／もしくは予防において使用するための治療剤および予防剤の開発のための、ならびに治療剤（例えば、スタチン）に対する（特に、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の処置もしくは予防のための）患者の応答を推定するための標的として直接的に有用である。さらに、本明細書で開示される多型はまた、ＣＨＤおよび動脈瘤／解離以外の障害（例えば、癌）の処置もしくは予防のためにスタチンに対する個体の応答を予測するために有用であり、そしてまた、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を処置もしくは予防するために使用される、スタチン以外の薬物に対する個体の応答を予測するために有用である。

【００４２】

本発明の特定の例示的実施形態は、特に、ＳＮＰ　ｒｓ２０４５５、ならびにこのＳＮＰと、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）、動脈瘤／解離、および薬物応答（特に、スタチン応答）との関連、ならびにこのＳＮＰと連鎖不平衡にあり、そして／またはこのＳＮＰを囲むゲノム領域に位置するＳＮＰに関する。キネシン様タンパク質６（ＫＩＦ６）遺伝子中に位置するＳＮＰ　ｒｓ２０４５５（このＳＮＰについての公的ｒｓ識別番号）は、「ｈＣＶ３０５４７９９」（このＳＮＰについての内部識別番号）、「ＫＩＦ６　ＳＮＰ」、「Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ」、「Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ多型」、「ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ」、もしくは単に「Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ」と本明細書において交換可能にいわれる。このＳＮＰの危険性対立遺伝子は、本明細書で、「７１９Ａｒｇ対立遺伝子」、「ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子」もしくは単に「７１９Ａｒｇ」（さらに、「対立遺伝子」は、本明細書において「改変体」と交換可能にいわれ得る）と交換可能にいわれ得る。これは、本明細書で記載されかつ表中で示されるように、ＣＨＤおよび動脈瘤／解離の増大した危険性と関連し、スタチン処置からのより大きな利益とも関連する対立遺伝子である。本明細書において使用される場合、用語「利益」（薬物に関して）とは、同じ遺伝子型について薬物処置を受けていない（または上記薬物処置の代わりにプラセボを受けている）場合の上記疾患の危険性と比較して、その薬物が、上記薬物処置を施すことによって処置もしくは予防する（例えば、ＣＨＤ事象（例えば、ＭＩ））ことが意図された疾患の低下した危険性を達成するとして定義される。

【００４３】

ＳＮＰ　ｒｓ２０４５５、ならびにそのＣＨＤ（特に、ＭＩ）およびスタチン応答との

関連はまた、以下の参考文献において記載される。その各々は、それら全体が本明細書に参考として援用される：Ｉａｋｏｕｂｏｖａら，「Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ 多型 ｉｎ ｋｉｎｅｓｉｎ－ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ６ ｗｉｔｈ ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｈｅａｒｔ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ２ ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｔｒｉａｌｓ：ｔｈｅ ＣＡＲＥ ａｎｄ ＷＯＳＣＯＰＳ ｔｒｉａｌｓ」，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ ２９；５１（４）：４３５－４３（オンライン補遺（これは、特に、ＳＮＰ ｒｓ２０４５５と、ＣＨＤ（ＭＩを含む）およびスタチン処置からの利益の危険性との関連に関する）を含む；その対応するオンライン補遺は、ｒｓ２０４５５との連鎖不平衡におけるＳＮＰに関する）；Ｓｈｉｆｆｍａｎら，「Ａ ｋｉｎｅｓｉｎ ｆａｍｉｌｙ ｍｅｍｂｅｒ ６ ｖａｒｉａｎｔ ｉｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｈｅａｒｔ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ｔｈｅ Ｗｏｍｅｎ’ｓ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｔｕｄｙ」，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ ２９；５１（４）：４４４－８（これは、女性におけるＳＮＰ ｒｓ２０４５５と、ＣＨＤ（ＭＩを含む）の危険性との関連に特に関する）；Ｉａｋｏｕｂｏｖａら，「Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ ＫＩＦ６ ｇｅｎｅ ａｎｄ ｂｅｎｅｆｉｔ ｆｒｏｍ ｓｔａｔｉｎｓ ａｆｔｅｒ ａｃｕｔｅ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ：ｒｅｓｕｌｔｓ ｆｒｏｍ ｔｈｅ ＰＲＯＶＥ ＩＴ－ＴＩＭＩ ２２ ｓｔｕｄｙ」，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ ２９；５１（４）：４４９－５５（これは、特に、ＳＮＰ ｒｓ２０４５５と、スタチン処置（プラバスタチンおよびアトルバスタチンの両方を含む）からの利益との関連に関する）；ならびにＳｈｉｆｆｍａｎら，「Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ ｇｅｎｅ ｖａｒｉａｎｔｓ ｗｉｔｈ ｉｎｃｉｄｅｎｔ ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｔｕｄｙ」，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ；２８（１）：１７３－９（これは、特に、６５歳以上の老齢の個体において、ＳＮＰ ｒｓ２０４５５と、ＣＨＤ（ＭＩを含む）の危険性との関連に関する）。

【００４４】

本明細書において示されかつ記載されるように、上記ＫＩＦ６ ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）は、大動脈瘤および大動脈解離の危険性、ならびに他の冠動脈事象（例えば、ＣＨＤ（ＭＩを含む））の危険性と関連する。従って、このＳＮＰは、複数の異なる冠動脈事象と関連することが示され、従って、他の冠動脈事象における類似の有用性を有すると予測される。結論としては、上記ＫＩＦ６ ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）、ならびに、本明細書で開示される他のＳＮＰは、冠動脈事象の完全な範囲に関して広く有用である。さらに、上記ＫＩＦ６ ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）はまた、他の心血管事象（例えば、発作）と関連した（例えば、米国仮特許出願第６１／０６６，５８４号（Ｌｕｋｅら，２００８年２月２０日出願）を参照のこと）。従って、このＳＮＰは、複数の異なる心血管事象と関連することが示され、従って、他の心血管事象において類似の有用性を有すると予測される。結論として、上記ＫＩＦ６ ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）、ならびに本明細書で開示される他のＳＮＰは、心血管事象の完全な範囲に関して広く有用である。さらに、このＳＮＰは、ＭＩ、不安定狭心症、血管再生、および発作事象（例えば、実施例２を参照のこと）の低下のために、スタチン処置からの利益と関連することを具体的に示した。上記ＫＩＦ６ ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）、ならびに本明細書で開示される他のＳＮＰはまた、脆弱なプラークについて個体の危険性を決定するために特に有用である。

【００４５】

さらに、ＫＩＦ６ ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）、ならびに本明細書で開示される他のＳＮＰについて本明細書に記載される例示的な有用性は、１次性（すなわち、最初の）および再発性の心血管事象および冠動脈事象の両方に適用される。例

えば、上記ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）は、ＭＩを有したことがない個体における１次性ＭＩについての危険性を決定するために使用され得、ＭＩを既に有した個体における再発性ＭＩについての危険性を決定するためにも使用され得る。

【００４６】

さらに、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）、ならびに本明細書で開示される他のＳＮＰについて本明細書に記載される例示的有用性は、男性および女性の両方（特に女性に関するＳｈｉｆｆｍａｎら，「Ａ ｋｉｎｅｓｉｎ ｆａｍｉｌｙ ｍｅｍｂｅｒ ６ ｖａｒｉａｎｔ ｉｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｈｅａｒｔ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ｔｈｅ Ｗｏｍｅｎ’ｓ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｔｕｄｙ」，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ ２９；５１（４）：４４４－８を参照のこと）、ならびに老齢の個体（特に６５歳以上の老齢の個体に関するＳｈｉｆｆｍａｎら，「Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ ｇｅｎｅ ｖａｒｉａｎｔｓ ｗｉｔｈ ｉｎｃｉｄｅｎｔ ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｔｕｄｙ」，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ；２８（１）：１７３－９、および特に、７０～８２歳の老齢個体に関する以下の実施例３に記載されるＰＲＯＳＰＥＲ研究を参照のこと）および若年個体を含む全ての年齢の個体などが挙げられるが、これらに限定されない全ての個体に適用される。

【００４７】

ＣＨＤ（特に、ＭＩ）、動脈瘤／解離、ならびに／またはスタチン処置に対する応答と関連するＳＮＰの同定に基づいて、本発明はまた、これら改変体を検出するための方法、ならびにこの課題を達成するために必要とされる検出試薬の設計および調製を提供する。本発明は、具体的には、例えば、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、ならびに／またはスタチン処置に対する応答と関連するＳＮＰ、これらＳＮＰを含む単離された核酸分子（ＤＮＡ分子およびＲＮＡ分子を含む）、このようなＳＮＰを含む核酸分子によってコードされる改変タンパク質、上記コードされる改変タンパク質に対する抗体、新規なＳＮＰ情報を含むコンピューターベースのデータ保存システム、試験サンプル中でこれらＳＮＰを検出するための方法、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）および動脈瘤／解離を発生させる変化した（すなわち、増大もしくは低下した）危険性を有する個体を同定するための方法、再発性ＣＨＤ（例えば、再発性ＭＩ）もしくは再発性動脈瘤／解離の個体の危険性を決定するための方法、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の重篤度もしくは結果を予想するための方法、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離について増大した危険性を有する個体を処置するための方法、ならびに本明細書で開示される１種以上のＳＮＰ部位において１種以上の特定のヌクレオチドの存在もしくは非存在（対立遺伝子）または１種以上のコードされる改変タンパク質（例えば、改変ｍＲＮＡ転写物もしくは改変タンパク質）に基づいて、スタチン処置（特に、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離のスタチン処置（例えば、スタチンを使用するＭＩの処置もしくは予防）に対する応答の変化した（すなわち、増大もしくは低下した）可能性を有する個体を同定する（例えば、特定の個体の可能性を決定する）ための方法、処置に対して多かれ少なかれ応答する可能性のある（または処置から望ましくない副作用を多かれ少なかれ経験する可能性のある）個体を同定するための方法、改変遺伝子／タンパク質と関連する障害の処置もしくは予防において有用な化合物をスクリーニングするための方法、これらの方法によって同定される化合物、改変遺伝子／タンパク質によって媒介される障害を処置もしくは予防するための方法、ヒトの確認のために本発明の新規なＳＮＰを使用するための方法などを提供する。本発明はまた、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を発症させる増大した危険性と関連するＳＮＰを有し、さらにスタチンでの処置から利益を得ることができる個体を同定するための方法を提供する。なぜなら、スタチン処置は、彼らがＣＨＤ（例えば、ＭＩ）を発症する危険性を低下させ得、スタチンはまた、動脈瘤／解離の予防もしくは処置において使用され得るからである。

【００４８】

本発明はさらに、処置レジメンを選択もしくは処方するための方法（例えば、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有するか、またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を将来発症する危険性があるか、またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を以前に有したことがある個体にスタチン処置を施すか否かを決定するための方法、特定のスタチンベースの処置レジメン（例えば、スタチンの投与量および投与頻度）、または特定の形態／タイプのスタチン（例えば、スタチン化合物の特定の薬学的処方物）を選択するための方法、スタチン処置に対して陽性に応答する可能性のあることが推定される個体に代替の非スタチンベースの処置を施すための方法など）、ならびにスタチン処置から毒性もしくは他の望ましくない副作用を経験する可能性を決定するための方法などを提供する。本発明はまた、スタチンもしくは他の治療剤が上記個体の遺伝子型に基づいて投与される個体を選択するための方法、上記個体の遺伝子型に基づいてスタチンもしくは他の治療剤の臨床試験のための個体を選択する（例えば、上記スタチン処置から陽性に応答する可能性が最も高い、臨床試験に参加する個体を選択し、そして／またはスタチン処置から陽性に応答する可能性がない個体を臨床試験から排除する）ための方法を提供する。本発明はさらに、上記個体が、ＣＨＤと関連するとして本明細書において同定された１種以上のＳＮＰを有する場合、スタチン処置を使用してＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を発症する個体の危険性を低下させるための方法（スタチン処置を使用して再発性ＣＨＤ（例えば、再発性ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を予防することを含む）を提供する。

【００４９】

表１および２において、本発明は、本発明のＳＮＰを含む、遺伝子情報、転写物配列（配列番号１）の同定についての参照、コードされたアミノ酸配列（配列番号２）、ゲノム配列（配列番号４～９），転写物ベースのコンテクスト（ｃｏｎｔｅｘｔ）配列（配列番号３）およびゲノムベースのコンテクスト配列（配列番号１０～１３２）を提供し、そして大規模ＳＮＰ情報（観察された対立遺伝子、対立遺伝子頻度、対立遺伝子が観察された集団／民族集団、ＳＮＰの型および対応する機能的効果についての情報、ならびに、ｃＳＮＰに関して、コードされたポリペプチド産物についての情報を含む）を提供する。実際の転写物配列（配列番号１）、アミノ酸配列（配列番号２）、ゲノム配列（配列番号４～９）、転写物ベースのＳＮＰコンテクスト配列（配列番号３）、およびゲノムベースのＳＮＰコンテクスト配列（配列番号１０～１３２）もまた、プライマー配列（配列番号）とともに配列表に提供される。

【００５０】

特定の例示的実施形態において、本発明は、最初のもしくは再発性のＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を発症する変化した危険性を有する個体を同定するための方法を提供する。ここで上記方法は、上記個体の核酸において配列番号１、配列番号３、配列番号４～９、および配列番号１０～１３２のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つにおいて一塩基多型（ＳＮＰ）を検出する工程であって、ここで上記ＳＮＰは、表１および／もしくは表２において特定され、上記ＳＮＰの存在は、上記個体における、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の変化した危険性を示す工程を包含する。特定の実施形態において、上記ＣＨＤはＭＩである。本発明の特定の例示的実施形態において、ヒトゲノムに天然に存在するＳＮＰは、単離された核酸分子として提供される。これらＳＮＰは、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）、動脈瘤／解離、および／もしくは薬物応答（特に、スタチン処置に対する応答）と関連し、その結果、これらＳＮＰは、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、および関連する病理の診断、予後、処置、および／もしくは予防における、特に、スタチンを使用するＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の処置もしくは予防における、種々の使用を有し得る。代替の実施形態において、本発明の核酸は、増幅されたポリヌクレオチドであり、これは、ＳＮＰを含む核酸テンプレートの増幅によって生成される。別の実施形態において、本発明は、本明細書において開示されたＳＮＰを含む核酸分子によってコードされた、改変型タンパク質を提供する。

【００５１】

本発明のなお別の実施形態において、ＳＮＰを、その天然に存在する隣接（ｆｌａｎｋ

ｉｎｇ）ヌクレオチド配列（これは例えば、ＤＮＡもしくはｍＲＮＡのいずれかであり得る）と関連させて検出する試薬が提供される。特に、このような試薬は、例えば、目的とするＳＮＰの特異的検出に有用なハイブリダイゼーションプローブまたは増幅用プライマーの形態であり得る。代替の実施形態において、タンパク質検出試薬は、本明細書において開示されるＳＮＰを含む核酸分子によってコードされる改変型タンパク質を検出するために使用され得る。タンパク質検出試薬の好ましい実施形態は、抗体または抗原応答性抗体フラグメントである。

【００５２】

また、ＳＮＰ検出試薬を含むキット、および検出試薬を利用することにより本明細書で開示されるＳＮＰを検出するための方法が、本発明の種々の実施形態において提供される。特定の実施形態において、本発明は、本明細書において開示される一つまたは一つより多いＳＮＰ対立遺伝子の存在または非存在を検出することによって、ＣＨＤ（例えば、ＭＩを有する）または動脈瘤／解離を発症する危険性の増加または減少を有する個体を同定する方法を提供する。別の実施形態においては、本明細書において開示される一つまたは一つより多いＳＮＰ対立遺伝子の存在または非存在を検出することによってＣＨＤまたは動脈瘤／解離を診断する方法が、提供される。本発明はまた、本明細書で開示される１種以上のＳＮＰ対立遺伝子の存在もしくは非存在を検出することによって、ある個体が、スタチン処置（特に、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離のスタチン処置）に応答する可能性のある（もしくは可能性のない）か否かを評価するための方法を提供する。

【００５３】

本発明の核酸分子は、発現ベクター（例えば、宿主細胞において改変型タンパク質を産生するためのもの）に挿入され得る。したがって、本発明はまた、ＳＮＰを含む核酸分子を含むベクター、このベクターを含む遺伝的に操作された宿主細胞、およびこのような宿主細胞を用いて組み換え改変タンパク質を発現させる方法を提供する。別の特定の実施形態において、宿主細胞、ＳＮＰを含む核酸分子、および／または改変型タンパク質は、ＣＨＤ（特に、ＭＩを有するＣＨＤ）または動脈瘤／解離の処置もしくは予防に有用な治療剤または薬学的化合物をスクリーニングおよび同定するための方法において、標的として使用され得る。

【００５４】

本発明の一局面は、ヒト被験体において最初のもしくは再発性のＣＨＤ（例えば、ＭＩ）または動脈瘤／解離を処置もしくは予防するための方法である。ここで、このヒト被験体は、表１および２に同定された遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質を有する。本方法は、このヒト被験体に、疾患の影響を相殺する（例えば、この表１および２に同定された遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質の活性を阻害（または刺激）することによって相殺する）治療的有効量または予防的有効量の一種以上の薬物（例えば、スタチン（ストルバスタチン（ｓｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ）、プラバスタチン、アトルバスタチンなどが挙げられるがこれらに限定されない））を投与する工程を包含する。

【００５５】

本発明の別の局面は、ヒト被験体においてＣＨＤ（特に、ＭＩ）または動脈瘤／解離を治療的または予防的に処置するのに有用な薬剤を同定するための方法である。ここで、このヒト被験体は、表１および２に同定されたＳＮＰ、遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質を有する。本方法は、遺伝子、転写物、またはコードされたタンパク質と候補薬剤との間の結合複合体の形成を可能にするのに適切な条件下で、この遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質とこの候補薬剤（例えば、スタチン（ストルバスタチン（ｓｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ）、プラバスタチン、アトルバスタチンなどが挙げられるがこれらに限定されない））とを接触させる工程、およびこの結合複合体の形成を検出する工程を包含する。ここで、この複合体の存在は、前述の薬剤の存在を同定する。

【００５６】

本発明の別の局面は、ヒト被験体におけるＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を処置もしくは予防するための方法であって、ここで上記方法は、
（ｉ）上記ヒト被験体が表１および表２において同定されるＳＮＰ、遺伝子、転写物、および／もしくはコードされるタンパク質を有することを決定する工程、ならびに
（ｉｉ）上記疾患の結果に対抗する、治療上もしくは予防上有効な量の１種以上の薬剤（例えば、ストロバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンなどが挙げられるがこれらに限定されないスタチン）を上記被験体に投与する工程
を包含する。

【００５７】

本発明の別の局面は、スタチン処置から利益を得る可能性があるヒトを同定するための方法であって、ここで上記方法は、上記ヒトの核酸中のＳＮＰ　ｒｓ２０４５５の危険対立遺伝子の存在を検出する工程であって、ここで上記危険対立遺伝子の存在が、上記ヒトがスタチン処置から利益を得る可能性があることを示す工程を包含する。

【００５８】

本発明の別の局面は、スタチン処置から利益を得る可能性のあるヒトを同定するための方法であって、ここで上記方法は、上記ヒトの核酸中のＳＮＰ　ｒｓ２０４５５とともに、ＬＤ中に存在するＳＮＰの危険対立遺伝子の存在を検出する工程であって、ここで上記ＬＤ　ＳＮＰの危険対立遺伝子の存在は、上記ヒトが、スタチン処置から利益を得る可能性があることを示す工程を包含する。

【００５９】

本発明の例示的実施形態は、任意のスタチンに関連するＳＮＰ　ｒｓ２０４５５を使用する方法を包含する。上記ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子のキャリアは、親水性スタチンであるプラバスタチン（Ｐｒａｖａｃｈｏｌ（登録商標））のみならず、親油性スタチンであるアトルバスタチン（Ｌｉｐｉｔｏｒ（登録商標））からも利益を得ることが本明細書で具体的に示された（特に、以下の実施例２において記載されるように）。従って、このＳＮＰは、スタチンのクラス全体にわたって類似の有用性を有することが予測される。なぜなら、親水性および親油性スタチンの両方に有用であることが具体的に示されたからである。従って、このＳＮＰ、ならびに本明細書で開示される他のスタチン応答関連ＳＮＰは、スタチンのクラス全体に対して治療的効果を推定すること（例えば、ある個体が、上記スタチンのうちのいずれか（フルバスタチン（Ｌｅｓｃｏｌ（登録商標））、ロバスタチン（Ｍｅｖａｃｏｒ（登録商標））、ロスバスタチン（Ｃｒｅｓｔｏｒ（登録商標））、およびシンバスタチン（Ｚｏｃｏｒ（登録商標））が挙げられるが、これらに限定されない）、ならびにスタチンを含む組み合わせ治療（例えば、シンバスタチン＋エゼチミブ（Ｖｙｔｏｒｉｎ（登録商標））、ロバスタチン＋ナイアシン長期放出（Ａｄｖｉｃｏｒ（登録商標））、およびアトルバスタチン＋ベシル酸アムロジピン（Ｃａｄｕｅｔ（登録商標））から利益を得るか否かを決定する）において広く有用である。

【００６０】

本発明の特定の例示的実施形態において、上記診断方法は、どの患者が、集中的なスタチン処置を与えられた場合に、標準的スタチン処置と比較して、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ、再発性ＭＩなど）もしくは動脈瘤／解離に対してより大きな保護を有するかを決定することに関する。特定の実施形態において、上記スタチンは、アトルバスタチン、プラバスタチン、およびストルバスタチンからなる群より選択されるスタチンを含み得る。特定の実施形態において、集中的スタチン処置は、高用量のスタチンを投与する工程および／もしくは標準スタチン処置と比較して、スタチン投与の頻度を増加する工程を包含する。特定のさらなる実施形態において、集中的スタチン処置は、標準スタチン処置とは異なるタイプのスタチンを利用し得る；例えば、アトルバスタチンは、集中的スタチン処置のために使用され得、そしてプラバスタチンは、標準スタチン処置のために使用され得る。

【００６１】

本発明の多くの他の用途および利点は、本明細書における好ましい実施形態の詳細な説明を概説することによって、当業者に明らかとなる。考察の明確さのためにのみ、本発明

は、非限定的な実施例によって以下の節に記載される。

【００６２】

（ＣＤＲ複製コピー１およびＣＤＲ複製コピー２と名付けられたＣＤ－Ｒに含まれるファイルの説明）

各ＣＤ－Ｒは、以下のテキスト（ＡＳＣＩＩ）ファイルを含む：

ファイルＣＤ０００００１４ＰＣＴ＿ＳＥＱＬＩＳＴ．ｔｘｔは、配列表を提供する。上記配列表は、本発明の１種以上のＳＮＰを含む、各ＣＨＤ、動脈瘤／解離、および／もしくは薬物応答関連遺伝子（もしくは遺伝子間ＳＮＰのゲノム領域）のために表１に言及されるように、転写物配列（配列番号１）およびタンパク質配列（配列番号２）、および表２に言及されるようにゲノム配列（配列番号４～９）を提供する。表１に言及される転写物ベースの前後配列（配列番号３）および表２に言及されるゲノムベースの前後配列（配列番号１０～１３２）の両方を含む各ＳＮＰに隣接する前後配列もまた、配列表に提供される。さらに、配列表は、表３からのプライマー配列（配列番号１３３～１８９）を提供し、上記プライマー配列は、関連研究の過程の間に対立遺伝子特異的ＰＣＲによって本明細書で開示される特定のＳＮＰをアッセイして、これらＳＮＰと、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、および／もしくは薬物応答との関連を確認するために研究室において合成されかつ使用されているオリゴヌクレオチドである。前後配列は、一般に、各ＳＮＰの１００ｂｐ上流（５’側）および１００ｂｐ下流（３’側）を提供する。ＳＮＰは、各ＳＮＰを囲む合計２００ｂｐの前後配列に対して、上記前後配列の中央にある。

【００６３】

ファイルＣＤ０００００１４ＰＣＴ＿ＳＥＱＬＩＳＴ．ｔｘｔは、サイズが６１４ＫＢであり、２００８年３月２０日に作成した。この配列表のコンピューター読み取り可能な形式はまた、ＣＲＦと表示された別個のＣＤＲで提出される。米国特許法施行規則§１．８２１（ｆ）に従って、ＣＲＦ　ＣＤＲに記録された情報は、ＣＤＲ複製コピー１およびコピー２に提供される配列表と同一である。

【００６４】

（表１および表２の説明）

表１および表２（ともに、ＣＤ－Ｒに提供される）は、本発明のＳＮＰおよび関連する遺伝子／転写物／タンパク質情報を開示する。各遺伝子について、表１は、遺伝子、転写物およびタンパク質情報を含む標題、続いて、転写物およびタンパク質配列識別子（配列番号）、ならびに上記転写物の前後配列を含むその遺伝子／転写物に見いだされる各ＳＮＰに関するＳＮＰ情報を提供する。表２中の各遺伝子について、遺伝子およびゲノム情報、続いて、ゲノム配列識別子（配列番号）、ならびに上記ゲノムの前後配列を含む、その遺伝子において見いだされる各ＳＮＰに関するＳＮＰ情報を含む標題が、提供される。

【００６５】

ＳＮＰマーカーが、表１および表２の両方に含められ得ることに注意のこと；表１は、それらの転写物配列およびコードされるタンパク質配列に関してＳＮＰを示すのに対して、表２は、それらのゲノム配列に関してＳＮＰを示す。いくつかの場合において、表２はまた、最後の遺伝子配列の後に、１つ以上の遺伝子間領域のゲノム配列、ならびにＳＮＰの前後配列およびこれら遺伝子間領域内に存在する任意のＳＮＰについての他のＳＮＰ情報を含み得る。さらに、表１もしくは表２のいずれかにおいて、「関連の問い合わせＳＮＰ」は、所定の検出力値（Ｐｏｗｅｒ　ｖａｌｕｅ）に従って、その問い合わせしたＳＮＰとともに、ＬＤ中に存在することが決定されるＳＮＰの後ろに列挙され得る。ＳＮＰは、それらのＣｅｌｅｒａ　ｈＣＶ（またはいくつかの場合には、ｈＤＶ）識別番号および／もしくは公的なｒｓ識別番号に基づいて、全ての表間で、そしてそれらの対応する配列番号に基づいて配列表に対して容易に相互参照され得る。

【００６６】

遺伝子／転写物／タンパク質情報は、以下を含む：

－遺伝子番号（１～ｎ、ここでｎ＝表の遺伝子の総数）

－遺伝子についてのＣｅｌｅｒａ　ｈＣＧ識別番号およびＵＩＤ内部識別番号

－転写物についてのＣｅｌｅｒａ　ｈＣＴ識別番号およびＵＩＤ内部識別番号（表１のみ）
－転写物についての公開Ｇｅｎｂａｎｋ登録番号（例えば、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ番号）（表１のみ）
－ｈＣＴ転写物によりコードされるタンパク質についてのＣｅｌｅｒａ　ｈＣＰ識別番号およびＵＩＤ内部識別番号（表１のみ）
－タンパク質についての公開Ｇｅｎｂａｎｋ登録番号（例えば、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＰ番号）（表１のみ）
－当該分野で公知の遺伝子記号
－当該分野で公知の遺伝子／タンパク質名
－Ｃｅｌｅｒａゲノム軸位置（開始ヌクレオチド位置－停止ヌクレオチド位置を示す）
－遺伝子が位置する染色体の染色体番号
－各遺伝子の医学的重要性に関するさらなる情報を得るための、ＯＭＩＭ（Ｏｎｌｉｎｅ　Ｍｅｎｄｅｌｉａｎ　Ｉｎｈｅｒｉｔａｎｃｅ　ｉｎ　Ｍａｎ；Ｊｏｈｎｓ　Ｈｏｐｋｉｎｓ大学／ＮＣＢＩ）公開参照番号
－ＯＭＩＭエントリにおける代替の遺伝子／タンパク質名および／または記号
注意：代替的スプライス形態の存在に起因して、表１における単一の遺伝子エントリに対して複数の転写物／タンパク質エントリが提供され得る；すなわち、単一の遺伝子番号に対して、複数のエントリが、それらの転写物／タンパク質情報および転写物／タンパク質配列が異なるシリーズで、提供され得る。

【００６７】
以下の遺伝子／転写産物／タンパク質情報は、この遺伝子内の各ＳＮＰに対する転写産物コンテクスト配列およびタンパク質配列（表１）またはゲノムコンテクスト配列（表２）である：
最後の遺伝子配列の後、表２は、遺伝子間の領域のさらなる遺伝子配列（そのような場合、これらの配列は、「遺伝子間領域」として同定され、数値の識別番号を与えられる）ならびにＳＮＰコンテクスト配列および各遺伝子間領域内に存在する任意のＳＮＰ（このようなＳＮＰは、ＳＮＰ型に関して「ＩＮＴＥＲＧＥＮＩＣ」として同定される）についての他のＳＮＰ情報を含み得る。

【００６８】
転写産物、タンパク質および転写産物ベースのＳＮＰコンテクスト配列はすべて、配列表にて提供されることに以下に留意すること。上記転写物ベースのＳＮＰ前後配列は、表１および配列表の両方において提供される。上記ゲノムおよびゲノムベースのＳＮＰ前後配列は、配列表に提供される。上記ゲノムベースのＳＮＰ前後配列は、表２および配列表の両方に提供される。配列番号は、上記転写物ベースの前後配列（配列番号３）については表１に示される；配列番号は、ゲノムベースの前後配列（配列番号１０～１３２）については表２に示される。

【００６９】
ＳＮＰ情報は、以下を含む：
－コンテクスト配列（表１の転写産物配列から選択され、そして、表２のゲノム配列から選択される）は、そのＩＵＢコードによって表されるＳＮＰを有し、ＳＮＰ位置の上流（５’）に１００ｂｐ＋ＳＮＰ位置の下流（３’）に１００ｂｐを含む（表１の転写産物ベースのＳＮＰコンテクスト配列は、配列表中に配列番号３として提供され、表２のゲノムベースのＳＮＰコンテクスト配列は、配列表中に配列番号３として提供される）。

【００７０】
－ＳＮＰに対するＣｅｌｅｒａ　ｈＣＶ内部識別番号（いくつかの場合、「ｈＤＶ」番号が、「ｈＣＶ」番号の代わりに示される）
－ＳＮＰに対する対応する公的識別番号、すなわちｒｓ番号。

【００７１】
－ＳＮＰ位置（所定の転写産物配列内のＳＮＰの位置（表１）または所定のゲノム配列

内のＳＮＰの位置（表２））
－列挙したＳＮＰが所与のＰ値でＬＤにおいて存在する照会ＳＮＰとしての「関連する照会ＳＮＰ」
－ＳＮＰ源（これは、内部配列決定プロジェクトおよび／または公開データベースに依存する以下の５個のコードの一つ以上の任意の組合せを含み得、ＳＮＰは、以下に見出された：「Ａｐｐｌｅｒａ」＝３９の個体の遺伝子および調節領域の再配列決定の間に見出されたＳＮＰ、「Ｃｅｌｅｒａ」＝ショットガン配列決定およびＣｅｌｅｒａヒトゲノム配列のアセンブリの間に見出されたＳＮＰ、「Ｃｅｌｅｒａ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ」＝疾患を有する個体由来の核酸サンプルの配列決定の間に見出されたＳＮＰ、「ｄｂＳＮＰ」＝ｄｂＳＮＰ公開データベースに見出されたＳＮＰ、「ＨＧＢＡＳＥ」＝ＨＧＢＡＳＥ公開データベースに見出されたＳＮＰ、「ＨＧＭＤ」＝Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＨＧＭＤ）公開データベースに見出されたＳＮＰ、「ＨａｐＭａｐ」＝国際ＨａｐＭａｐプロジェクト公的データベースに認められるＳＮＰ、「ＣＳＮＰ」＝コードＳＮＰ（ｃＳＮＰ）のＡｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）内部データベースに認められるＳＮＰ。
【００７２】
以下に留意すること：複数の「Ａｐｐｌｅｒａ」源の単一ＳＮＰへのエントリーは、同一のＳＮＰが、複数の重複する増幅産物によって網羅されたこと、およびこれらの増幅産物のそれぞれの再配列決定結果（例えば、観察された対立遺伝子の数）が提供されることを示唆する）。
【００７３】
－［集団１（第一対立遺伝子の数｜第二対立遺伝子の数）集団２（対立遺伝子１の数｜対立遺伝子２の数）総数（第一対立遺伝子の総数｜第二対立遺伝子の総数）］の形式における集団／第一対立遺伝子／第二対立遺伝子数の情報。この分野における情報は、集団／特定のＳＮＰ対立遺伝子が観察された人種群（「ｃａｕ」＝白人、「ｈｉｓ」＝ラテン系アメリカ人、「ｃｈｎ」＝中国人、および「ａｆｒ」＝アフリカ系アメリカ人、「ｊｐｎ」＝日本人、「ｉｎｄ」＝インド人、「ｍｅｘ」＝メキシコ人、「ａｉｎ」＝アメリカインディアン、「ｃｒａ」＝Ｃｅｌｅｒａドナー、「ｎｏ＿ｐｏｐ」＝集団の情報が利用可能ではない）、同定されたＳＮＰ対立遺伝子、および観察された対立遺伝子数（各集団群内および総対立遺伝子数の内で）を含む、ここで以下が適用される；利用可能な［対立遺伝子の領域における「－」は、挿入／欠失（「ｉｎｄｅｌ」）多型の欠失対立遺伝子を表し、（この場合対応する挿入対立遺伝子は、一つ以上のヌクレオチドから構成され得るが、「｜」の反対側の対立遺伝子の領域に示される）；数領域における「－」は、対立遺伝子数情報が利用可能ではないことを示唆する］。公的ｄｂＳＮＰデータベースからの特定のＳＮＰについては、集団／民族情報は、以下のように示される（この集団情報は、ｄｂＳＮＰにおいて公に利用可能である）：「ＨＩＳＰ１」＝スペイン系が先祖と自ら記載した（ｓｅｌｆ－ｄｅｓｃｒｉｂｅｄ）２３名の個体由来のヒト個体ＤＮＡ（匿名サンプル）；「ＰＡＣ１」＝太平洋沿岸の民族が先祖と自ら記載した２４名の個体由来のヒト個体ＤＮＡ（匿名サンプル）；「ＣＡＵＣ１」＝白色人種が先祖と自ら記載した３１名の個体由来のヒト個体ＤＮＡ（匿名サンプル）；「ＡＦＲ１」＝アフリカ人／アフリカ系アメリカ人が先祖と自ら記載した２４名の個体由来のヒト個体ＤＮＡ（匿名サンプル）；「Ｐ１」＝自ら記載した先祖の１０２名の個体由来のヒト個体ＤＮＡ（匿名サンプル）；「ＰＡ１３０２９９５１５」；「ＳＣ＿１２＿Ａ」＝Ｃｏｒｉｅｌｌｅ細胞レパートリー由来のアジア起源のＳＡＮＧＥＲ　１２　ＤＮＡ（そのうち６つは男性であり、６つは女性である）；「ＳＣ＿１２＿Ｃ」＝ＣＥＰＨ／ＵＴＡＨライブラリーからのＣｏｒｉｅｌｌｅ細胞レパートリー由来の白色人種起源のＳＡＮＧＥＲ　１２　ＤＮＡ（６つは男性および６つは女性）；「ＳＣ＿１２＿ＡＡ」＝Ｃｏｒｉｅｌｌｅ細胞レパートリー由来のアフリカンアメリカ人起源のＳＡＮＧＥＲ　１２　ＤＮＡ（そのうちの６つは男性であり、６つは女性である）；「ＳＣ＿９５＿Ｃ」＝ＣＥＰＨ／ＵＴＡＨライブラリーからのＣｏｒｉｅｌｌｅ細胞レパートリー由来の白色人種起源のＳＡＮＧＥＲ　９５　ＤＮＡ；ならびに「

ＳＣ＿１２＿ＣＡ」＝ＣＥＰＨ／ＵＴＡＨライブラリーからのＣｏｒｉｅｌｌｅ細胞レパートリー由来の白色人種－１２　ＤＮＡ（６つは男性であり６つは女性である）。

【００７４】

以下に留意すること：「Ａｐｐｌｅｒａ」ＳＮＰ源のＳＮＰに関しては、３９人の個体（２０人の白人および１９人のアフリカ系アメリカ人）の遺伝子／調節領域を再配列決定し、そして、各ＳＮＰの位置は、各個体の二つの染色体によって表される（男性のＸ染色体およびＹ染色体上のＳＮＰを除く、これらについては、各ＳＮＰの染色体に対する位置は、一つの染色体によって代表される）ので、７８本以下の染色体を、各ＳＮＰ位置に関して遺伝子型特定した。従って、アフリカ系アメリカ人（「ａｆｒ」）の対立遺伝子の数の合計は、３８以下であり、白人の対立遺伝子の数の合計（「ｃａｕ」）は、４０以下であり、全ての対立遺伝子の数の合計は、７８以下である。

【００７５】

以下に留意すること：セミコロンは、それぞれの示されたＳＮＰ源に対応する集団／対立遺伝子／数情報を分ける；すなわち、四つのＳＮＰ源（例えば、「Ｃｅｌｅｒａ」、「ｄｂＳＮＰ」、「ＨＧＢＡＳＥ」および「ＨＧＭＤ」）が示される場合、集団／対立遺伝子／数情報は、セミコロンによって分けられる４つの群に提供され、ＳＮＰ源の一覧と同じ順序で、列挙され、順序に基づくそれぞれのＳＮＰ源に対応する各集団／対立遺伝子／数情報群を伴なう；従って、この例において、第一の集団／対立遺伝子／数情報群は、第一の列挙したＳＮＰ源（Ｃｅｌｅｒａ）に相当し、セミコロンによって分けられる第三の集団／対立遺伝子／数情報群は、第三の列挙したＳＮＰ源（ＨＧＢＡＳＥ）に対応する；任意の特定のＳＮＰ源に対する集団／対立遺伝子／数情報が利用可能ではない場合、一対のセミコロンが、ＳＮＰ源のリストと集団／対立遺伝子／数情報の対応するリストとの間の対応を維持するために、なおプレースホルダー（ｐｌａｃｅ－ｈｏｌｄｅｒ）として挿入される。

【００７６】

－ＳＮＰ型（例えば、遺伝子／転写産物における位置および／または予測される機能効果）［「ＭＩＳ－ＳＥＮＳＥ　ＭＵＴＡＴＩＯＮ」＝ＳＮＰは、コードされたアミノ酸に変化を引き起こす（すなわち、コードＳＮＰと同義語ではない）；「ＳＩＬＥＮＴ　ＭＵＴＡＴＩＯＮ」＝ＳＮＰは、コードされたアミノ酸に変化を引き起こさない（すなわち、コードＳＮＰの同義語）；「ＳＴＯＰ　ＣＯＤＯＮ　ＭＵＴＡＴＩＯＮ」＝ＳＮＰは、終止コドンに位置する；「ＮＯＮＳＥＮＳＥ　ＭＵＴＡＴＩＯＮ」＝ＳＮＰは、終止コドンを作製するかまたは破壊する；「ＵＴＲ　５」＝ＳＮＰは、転写産物の５’ＵＴＲに位置する；「ＵＴＲ３」＝ＳＮＰは、転写産物の３’ＵＴＲに位置する；「ＰＵＴＡＴＩＶＥ　ＵＴＲ　５」＝ＳＮＰは、推定５’ＵＴＲに位置する；「ＰＵＴＡＴＩＶＥ　ＵＴＲ　３’’＝ＳＮＰは、推定３’ＵＴＲに位置する；「ＤＯＮＯＲ　ＳＰＬＩＣＥ　ＳＩＴＥ」＝ＳＮＰは、ドナースプライシング部位（５’イントロン境界）に位置する；「ＡＣＣＥＰＴＯＲ　ＳＰＬＩＣＥ　ＳＩＴＥ」＝ＳＮＰは、受容体スプライシング部位（３’イントロン境界）に位置する；「ＣＯＤＩＮＧ　ＲＥＧＩＯＮ」＝ＳＮＰは、転写産物のタンパク質コード領域に位置する；「ＥＸＯＮ」＝ＳＮＰは、エクソンに位置する；「ＩＮＴＲＯＮ」＝ＳＮＰは、イントロンに位置する；「ｈｍＣＳ」＝ＳＮＰは、ヒト－マウス保存セグメントに位置する；「ＴＦＢＳ」＝ＳＮＰは、転写因子結合部位に位置する；「ＵＮＫＮＯＷＮ」＝ＳＮＰ型は、定義されない；「ＩＮＴＥＲＧＥＮＩＣ」＝ＳＮＰは、遺伝子間である、すなわち、任意の遺伝子境界の外側である］。

【００７７】

－タンパク質コード情報（表１のみ）、関連する場合、［タンパク質配列番号、アミノ酸位置（アミノ酸－１、コドン１）（アミノ酸－２、コドン２）］の形式におけるタンパク質コード情報。この分野における情報としては、コードタンパク質配列の配列番号、ＳＮＰを含むコドンによってコードされる配列番号によって同定されるタンパク質内のアミノ酸残基の位置、代替的なＳＮＰ対立遺伝子によってコードされるアミノ酸（一文字アミノ酸コードによって表される）（終止コドンの場合には、一文字アミノ酸コードに対して

、「Ｘ」が使用される）、およびアミノ酸残基をコードする代替的なＳＮＰヌクレオチドを含む代替的なコドン（従って、例えば、ミスセンス変異型ＳＮＰに関しては、少なくとも二つの異なるアミノ酸および少なくとも二つの異なるコドンが、一般に示される；サイレント変異型ＳＮＰに関しては、一つのアミノ酸および少なくとも二つの異なるコドンが一般に示されるなど）が挙げられる。ＳＮＰがタンパク質コード領域の外側（例えば、ＵＴＲ領域）に位置する例において、「Ｎｏｎｅ」は、タンパク質配列番号の後に示される。

【００７８】

（表３の説明）

表３は、関連研究の過程の間に対立遺伝子特異的ＰＣＲによって本明細書で開示される特定のＳＮＰをアッセイして、これらＳＮＰと、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、および／もしくはスタチン応答との関連性を確認するために、実験室において合成されかつ使用されているプライマーの配列（配列番号１３３～１８９）を提供する（実施例の節を参照のこと）。

【００７９】

表３は、以下を提供する：

－「マーカー」と表示された列は、その対応するプライマーを使用して検出され得る各ＳＮＰについてのｈＣＶ識別番号を提供する。

－「対立遺伝子」と表示された列は、上記ＳＮＰ部位における２つの代替対立遺伝子（すなわち、ヌクレオチド）を示す。これら対立遺伝子は、対立遺伝子特異的プライマー（この対立遺伝子特異的プライマーは、プライマー１およびプライマー２として示される）によって標的にされる。対立遺伝子が、どの程度同一の対立遺伝子が表１～２に示されるかに関して、異なる配向（すなわち、逆相補体）に基づいて、表３に示され得ることに注意のこと。

－「プライマー１（対立遺伝子特異的プライマー）」と表示される列は、「対立遺伝子」列に示される対立遺伝子に対して特異的である対立遺伝子特異的プライマーを提供する。

－「プライマー２（対立遺伝子特異的プライマー）」と表示される列は、「対立遺伝子」列に示される他方の対立遺伝子に対して特異的である対立遺伝子特異的プライマーを提供する。

－「共通プライマー」と表示される列は、対立遺伝子特異的プライマー（すなわち、プライマー１およびプライマー２）の各々に関して使用され、ＳＮＰ位置から離れている部位でハイブリダイズする共通プライマーを提供する。

【００８０】

全てのプライマー配列は、５’から３’方向に示される。

【００８１】

上記「対立遺伝子」列に示されるヌクレオチドの各々はマッチするか、または（上記示される対立遺伝子に対するプライマーの配向に依存して）その対立遺伝子に対して特異的である上記対立遺伝子特異的プライマー（すなわち、プライマー１およびプライマー２のいずれか）の３’ヌクレオチドの逆相補体である。

【００８２】

（表４の説明）

表４は、特定の照会ＳＮＰに関連しかつこれから得られるＬＤ　ＳＮＰのリストを提供する。表４の照会ＳＮＰ（これは、列１（列１は、各照会ＳＮＰのｈＣＶ識別番号を示す）および列２（列２は、各照会ＳＮＰの公的ｒｓ識別番号を示す）に示される）は、本明細書に、特に、表５～２２および以下の実施例の節において記載されかつ示されるように、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、および／もしくはスタチン応答と統計学的に優位に関連する。上記ＬＤ　ＳＮＰは、それらが照会ＳＮＰとともにＬＤ中に存在することに基づいて、疾患関連のためのマーカーとしても働き得るＳＮＰの例として提供される。このようなＬＤ　ＳＮＰを選択する基準およびプロセス（r^2値およびr^2閾値の計算を含む）が、以下の実施例６に記載される。

【００８３】
表４において、「照会ＳＮＰ」と表示される列は、その特有のｈＣＶ識別番号によって同定されるような各マーカーを表す。「照会ｒｓ」と表示される列は、その対応するｈＣＶ数に対する公に公知のｒｓ識別番号を示す。「ＬＤ　ＳＮＰ」と表示される列は、それらの対応する照会ＳＮＰから得られるＬＤ　ＳＮＰのｈＣＶ数を表す。「ＬＤ　ＳＮＰｒｓ」と表示される列は、その対応するｈＣＶ数に対する公に公知のｒｓ識別番号を表す。「検出力（Ｐｏｗｅｒ）」と表される列は、$ｒ^2$閾値が設定される検出力のレベルを表す。例えば、検出力が０．５１と設定される場合、それから計算される閾値$ｒ^2$値は、ＬＤ　ＳＮＰが５１％より高い確率で疾患表現型と関連し得ると分類されるために、ＬＤ　ＳＮＰが照会ＳＮＰに関して有さなければならない最小$ｒ^2$である。「閾値$ｒ^2$」と表示される列は、ＬＤ　ＳＮＰとするために、ＬＤ　ＳＮＰが照会ＳＮＰに関して満たさなければならない$ｒ^2$の最小値を表す。「$ｒ^2$」と表示された列は、関連する照会ＳＮＰに関してＬＤ　ＳＮＰの実際の$ｒ^2$値を表す。

【００８４】
（表５～２２の説明）
表５～２２は、表１および表２に開示されるＳＮＰの統計学的分析の結果を提供する（ＳＮＰは、それらのｈＣＶ識別番号および／もしくはｒｓ識別番号に基づいて、本明細書の全ての表の間で相互参照され得る）。表５～２２に示される結果は、これらＳＮＰとＣＨＤ（特に、ＭＩおよび再発性ＭＩ（ＲＭＩ）、動脈瘤／解離）との関連、ならびに／もしくはこれらＳＮＰと薬物応答（例えば、ＭＩ／ＲＭＩのための予防処置として投与されるスタチン）との関連の裏付けを提供する。例として、表５～７に提供される統計学的結果は、キネシン様タンパク質６（ＫＩＦ６）遺伝子におけるＳＮＰ　ｈＣＶ３０５４７９９（このＳＮＰはまた、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇもしくはｒｓ２０４５５（その公的ｒｓ識別番号）として本明細書で交換可能に言及される）と、ＭＩ／ＲＭＩの危険性およびＭＩ／ＲＭＩの予防におけるスタチン処置に対する応答との関連が、遺伝子型関連試験においてｐ値＜０．０５によって裏付けられることを示す。

【００８５】
表５～７は、ＳＮＰ　ｈＣＶ３０５４７９９と、ＣＨＤ危険性およびＣＡＲＥサンプルおよびＷＯＳＣＯＰＳサンプルにおける薬物応答（遺伝子型試験もしくは優性試験のいずれかにおいてｐ＜０．０５）との関連を示す。表５～７は、ｈＣＶ３０５４７９９と、ＭＩ／ＣＨＤ危険性との関連、およびこのＳＮＰと、スタチン処置によるＭＩ／ＣＨＤの予防との関連を示す分析を具体的に示す。表５は、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ（ｈＣＶ３０５４７９９）と、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳ治験のプラセボアームにおけるＭＩおよびＣＨＤとの関連を示す。表６は、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳ治験からのＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ（ｈＣＶ３０５４７９９）亜群におけるＭＩおよびＣＨＤに対するプラバスタチンの効果を示す。表７は、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ遺伝子型に従って、プラバスタチンと比較して、ＣＨＤに対するアトルバスタチンの効果を示す。表５～６に関連するさらなる情報については実施例１を参照のこと。表７に関連するさらなる情報については実施例２を参照のこと。

【００８６】
表８～１３は、ＳＮＰ　ｈＣＶ３０５４７９９と、ＰＲＯＳＰＥＲサンプルにおけるＣＨＤ危険性および薬物応答（遺伝子型試験もしくは優性試験のいずれかにおいてｐ＜０．０５）との関連を示す。表８および表９は、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｒｓ２０４５５）と、ＰＲＯＳＰＥＲ治験（年齢７０～８２歳の老齢集団）のプラセボアームにおけるＣＨＤの危険性との関連を示す。表８は、ＰＲＯＳＰＥＲ治験のプラセボアームにおける３つの遺伝子型およびキャリア（少数のホモ接合体＋ヘテロ接合体）の患者の数を示す。表９は、例えば、以前の血管疾患を有するプラセボ群の中で、７１９Ａｒｇキャリア（５９．０％）が、非キャリアと比較して、名目上、冠動脈事象のより大きな危険性にあることを示す：ハザード比＝１．２５（９５％　ＣＩ　０．９５～１．６４）。表１０～１３は、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｒｓ２０４５５）遺伝子型によって規定されるＰＲＯＳＰＥＲ治験の集団亜

群においてＣＨＤの危険性に関して、プラセボと比較して、プラバスタチンの効果を示す。表１０は、ＰＲＯＳＰＥＲ治験のプラセボアームにおいて、上記３つの遺伝子型およびキャリア（少数のホモ接合体＋ヘテロ接合体）の患者数を示す。表１１は、ＰＲＯＳＰＥＲ治験のプラバスタチンアームにおける３つの遺伝子型およびキャリア（少数のホモ接合体＋ヘテロ接合体）の患者数を示す。プラバスタチンの効果を評価するために、危険性評価を、遺伝子型によって定義された亜群において、プラバスタチンアームと、プラセボアームとを比較するために使用した。表１２は、例えば、以前の血管疾患を有する７１９Ａｒｇキャリアの中で、プラバスタチン治療からの実質的かつ顕著な利益が認められた（ハザード比　０．６７，９５％　ＣＩ　０．５２～０．８７）のに対して、非キャリアでは顕著な利益は認められなかった（ハザード比　０．９２，　９５％　ＣＩ　０．６８～１．２５）ことを示す。表１３は、７１９Ａｒｇキャリア状態とプラバスタチン処置との間の相互作用を示す（ｐ＝０．１２）。表８～１３に関するさらなる情報については、実施例３を参照のこと。

【００８７】

表１４は、ＣＡＲＥサンプルおよびＷＯＳＣＯＰＳサンプルにおけるＣＨＤ危険性と関連するＳＮＰ　ｈＣＶ３０５４７９９の周りのゲノム領域からのＳＮＰを示す（遺伝子型試験、付加的試験、優性試験、もしくは劣性試験のいずれかにおいてｐ＜０．１５）。表１４に示される上記メタ分析の結果を具体的に示す。６つのＳＮＰ（上記ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ（ｒｓ２０４５５）、ならびにｒｓ９４７１０７７、ｒｓ９４６２５３５、ｒｓ９３９４５８４、ｒｓ１１７５５７６３、およびｒｓ９４７１０８０）が、ＣＡＲＥのプラセボアームにおける再発性ＭＩおよびＷＯＳＣＯＰＳのプラセボアームにおけるＣＨＤと関連し（メタ分析においてｐ＜０．０５）、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇおよびｒｓ９４７１０７７は、特に強く関連することを示す。ｒｓ９４７１０７７は、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰと強い連鎖不平衡にあり（プラセボ処置患者においてr^2＝０．７９）、そのＴｒｐ７１９Ａｒｇおよびｒｓ９４７１０７７の危険比は、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳのプラセボアームに類似であった。従来の危険因子について調節した後、上記ハザード比は、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇおよびｒｓ９４７１０７７についてのＣＡＲＥにおいて、それぞれ、１．５７および１．５４（ｐ＝０．０１および０．０２）であった。そして、調節したオッズ比は、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇおよびｒｓ９４７１０７７についてＷＯＳＣＯＰＳにおいて、それぞれ、１．５９および１．４６であった（ｐ＝０．００３および０．０１）。表１４に関連するさらなる情報については、実施例４を参照のこと。

【００８８】

表１５は、ＣＡＲＥサンプルにおけるＣＨＤ危険性（遺伝子型試験、付加的試験、優性試験、もしくは劣性試験のいずれかにおいてｐ＜０．１）と関連しているＳＮＰ　ｈＣＶ３０５４７９９の周りのゲノム領域の詳細マッピング分析からのＳＮＰを示す。表１５（これは、再発性ＭＩについての関連結果およびＣＡＲＥのプラセボアームにおける異なる遺伝子型の数を提供する）は、６つのＳＮＰにおける特定の遺伝子型が、再発性ＭＩと関連したことを示す。表１５に関する詳細な情報については、「実施例４　追加分析」の節を参照のこと。

【００８９】

表１６は、ＣＡＲＥサンプルにおいて薬物応答と関連する（いずれかの遺伝子型においてｐ＜０．０５）ＳＮＰ　ｈＣＶ３０５４７９９の周りのゲノム領域からのＳＮＰを示す。表１６は、遺伝子型によって定義されるＣＡＲＥの亜群において再発性ＭＩ（ＲＭＩ）の危険性に対するプラバスタチン処置の効果（プラセボと比較）と顕著な（０．０５未満のｐ値）関連を有するＳＮＰを具体的に示す。表１６に関する詳細な情報については、「実施例４　追加分析」の節を参照のこと。

【００９０】

表１７～２０は、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９）は、大動脈瘤および解離についての危険性と関連することを示す（遺伝子型試験、対立遺伝子試験、優性試験もし

くは劣性試験のいずれかにおいてｐ＜０．０５）。上記ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９）が、大動脈瘤もしくは解離と関連するか否かを決定するために、このＳＮＰを、以下の２つのエンドポイントを使用して分析した：（１）エンドポイントとして、大動脈瘤もしくは大動脈解離を使用して、動脈瘤もしくは解離なしの患者に対して、動脈瘤もしくは解離を有する患者を比較して（表１７に示される）、および（２）エンドポイントとして、大動脈解離を使用して、解離を有しない患者に対して、解離を有する患者を比較して（表１８に示される）。この分析に基づいて、上記ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９）は、動脈瘤もしくは解離と関連し、解離のみと関連すると見いだされ（ｐ値＜０．０５）、そして両方の場合における上記危険対立遺伝子は、このＳＮＰについてＭＩと以前関連していた同じ対立遺伝子であった（動脈瘤もしくは解離エンドポイントの遺伝子型数は、表１９に示され、解離エンドポイントについての遺伝子型数は、表２０に示される）。表１７～２０に関連するさらなる情報については、実施例５を参照のこと。

【００９１】

表２１は、上記ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９）が、ＣＨＤなしの患者の中で動脈瘤／解離と関連し、従って、上記ＫＩＦ６　ＳＮＰと、動脈瘤／解離との関連は、ＣＨＤとは無関係であることを示す。表２１に関連するさらなる情報については、「実施例５　追加分析」の節を参照のこと。

【００９２】

表２２は、ＣＨＤの増大した危険性を有する個体が、プラバスタチン処置からの利益を得るか否かを決定するために、表１４からの（薬物応答と、特に、スタチン処置からの利益と関連すると本明細書の他の箇所で示される上記ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ以外の）ＳＮＰの分析の結果を示す。表２２は、上記ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰの他に、表１４における４つの他のＳＮＰ（ｒｓ９４７１０８０／ｈＣＶ２９９９２１７７、ｒｓ９３９４５８４／ｈＣＶ３０２２５８６４、ｒｓ９４７１０７７／ｈＣＶ３０５４８１３、およびｒｓ９４６２５３５／ｈＣＶ３０５４８０８）が、ＣＡＲＥサンプルおよびＷＯＳＣＯＰＳサンプル中のプラバスタチン処置からの利益と関連し、同様に、ＣＨＤ危険性と関連する（表１４に示される）ことを示す。

【００９３】

表５～２２全体を通して、「ＯＲ」とはオッズ比を指し、「ＨＲ」もしくは「ＨＲＲ」とは、ハザード比を指し、そして「９０％　ＣＩ」もしくは「９５％　ＣＩ」とは、上記オッズ比もしくはハザード比についての９０％信頼区間もしくは９５％信頼区間（それぞれ）をいう（上記信頼区間は、表中に示されるように、範囲として下限および上限を特定し得るか、または下限および上限を個々に特定し得る）。１より高いオッズ比（ＯＲ）もしくはハザード比（ＨＲもしくはＨＲＲ）は、所定の対立遺伝子（または対立遺伝子（例えば、ハプロタイプ、ディプロタイプ、もしくは２つの遺伝子座のディプロタイプの組み合わせ）が、危険対立遺伝子（これは、感受性対立遺伝子といわれ得る）であることを示すのに対して、１より低いオッズ比もしくはハザード比は、所定の対立遺伝子が、非危険対立遺伝子（これはまた、保護的対立遺伝子といわれ得る）であることを示す。所定の危険対立遺伝子について、ＳＮＰ位置における他の代替対立遺伝子（これは、実施例に関して、表１～２に提供される情報から得られ得る）は、非危険対立遺伝子とみなされ得る。所定の非危険対立遺伝子については、ＳＮＰ位置における他の代替対立遺伝子は、危険対立遺伝子とみなされ得る。

【００９４】

従って、疾患危険性（例えば、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ、もしくは動脈瘤／解離）に関して、特定の遺伝子型についての上記危険予測（オッズ比もしくはハザード比）が１より高い場合、このことは、この特定の遺伝子型を有する個体が、参照遺伝子型を有する個体より高い疾患の危険性を有することを示す。対照的に、特定の遺伝子型についての上記危険性予測（オッズ比もしくはハザード比）が１より低い場合、このことは、この特定の遺伝子型を有する個体が、上記参照遺伝子型を有する個体と比較して、上記疾患の低下した危険性を有することを示す。

【００９５】
薬物応答（例えば、スタチン（例えば、プラバスタチン）に対する応答）に関して、特定の遺伝子型の上記危険予測（オッズ比もしくはハザード比）が１より高い場合、このことは、この特定の遺伝子型を有する個体が、上記薬物から利益を得ることを示す（１に等しくオッズ比もしくはハザード比は、上記薬物が何ら効果を有さないことを示す）。本明細書において使用される場合、用語「利益」（薬物に関して）とは、同じ遺伝子型について上記薬物処置を受けたことがない（もしくは上記薬物処置の代わりにプラセボを受けている）場合の上記疾患の危険性と比較して、上記薬物が上記薬物処置を施すことによって、（例えば、ＣＨＤ事象（例えば、ＭＩ））を処置もしくは予防することが意図される疾患について低下した危険性を達成すると定義される。

【００９６】
本明細書に記載されるＣＡＲＥ、ＷＯＳＣＯＰＳ、およびＰＲＯＳＰＥＲ治験からのサンプルに基づいて、危険性および薬物応答関連について、危険性とは、所定の遺伝子型についてＣＨＤ（例えば、ＭＩ）の危険性と、治験のプラセボアームにおいて参照遺伝子型についてＣＨＤの危険性とを比較することによって評価され、そして薬物応答は、同じ遺伝子型について、上記治験のプラバスタチンアームにおけるＣＨＤ（例えば、ＭＩ）の危険性と、上記治験のプラセボアームにおけるＣＨＤの危険性とを比較することによって、評価される。

【００９７】
危険性に関して、上記ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子は、表に示されかつ本明細書に（特に、実施例において）記載されるように、上記ＣＡＲＥ、ＷＯＳＣＯＰＳ、およびＰＲＯＳＰＥＲ治験からのサンプル中のＣＨＤ（例えば、ＭＩ）の増大した危険性と関連した。薬物応答に関して、上記ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子のキャリアは、表に示されかつ本明細書に（特に、実施例において）記載されるように、上記ＣＡＲＥ、ＷＯＳＣＯＰＳ、およびＰＲＯＳＰＥＲ治験からのサンプル中で、プラバスタチン処置から利益を得た（それに対して、非キャリアは、利益を得なかった）。

【００９８】
以下は、表５～２２のいずれかにおいて使用され得る特定の列標題の説明である（これら標題の種々の派生物は、同様に使用され得る）。

【表Ａ－１】

列標題	定義
研究	CARE＝「コレステロールおよび再発性事象」研究。 WOSCOPS＝「スコットランド西部冠動脈予防研究」。 PROSPER＝「危険性のある老齢者におけるプラバスタチンの見込み研究」。 PROVE－IT＝「プラバスタチンもしくはアトロバスタチン評価および感染治療」研究。 PROVE－IT－TIMI＝「プラバスタチンもしくはアトロバスタチン評価および感染治療－心筋梗塞における血栓溶解」研究。
層	分析のために使用される亜集団(例えば、プラセボ処置もしくはプラバスタチン処置されたか、または処置によって層化されない全ての患者).
全ての数、症例数、コントロール数	障害を有する個体（症例）もしくは障害を有さない個体（コントロール）、または合わせた全サンプルに従って、症例群およびコントロール群に分けて、各研究において分析した個体数。特定の研究（実施例の節および／もしくは表の説明の節において説明されるように）に依存して、上記障害は、CHD（例えば、MIもしくは再発性MI）または動脈瘤／解離であり得る。
対立遺伝子	調査した特定のSNP改変体（ヌクレオチド）
症例頻度、コントロール頻度	症例もしくはコントロールについて試験した個体の総数を2回除算した、各研究において各対立遺伝子を有する染色体の総数（すなわち、１個体あたり2つの対立遺伝子）
主な対立遺伝子 少数の対立遺伝子	主要な＝高頻度対立遺伝子。 少数の＝希な（低頻度）対立遺伝子。
Genot	このSNPに着いて存在するディプロイド遺伝子型
主要なホモ接合子（「Maj Hom」） 少数のホモ接合子（「Min Hom」） ヘテロ接合子（「Het」）	0個の希な対立遺伝子を有する個体 2つの希な対立遺伝子のキャリア 1つの希な対立遺伝子のキャリア
Maj hom ＋ Het Het ＋ Min hom	0もしくは1つの希な対立遺伝子を有する個体 1もしくは2つの希な対立遺伝子の全てのキャリア
優性	優性モデル（少数のホモ接合体＋ヘテロ接合体 対 主要なホモ接合体）。
劣性	劣性モデル（少数のホモ接合体 対 ヘテロ接合体＋主要なホモ接合体）。
OR（少数のホモ接合体 対 主要なホモ接合体）	少数のホモ接合体OR：0個の希な対立遺伝子を有する個体を参照として使用する、2つの希な対立遺伝子を有するキャリアについてのオッズ比
OR（ヘテロ接合体 対 主要なホモ接合体）	ヘテロ接合体OR：0個の希な対立遺伝子を参照として有する個体を使用する、１つの希な対立遺伝子を有するキャリアについてのオッズ比
OR（優性）	優性OR：0個の希な対立遺伝子を有する個体を参照として使用

【００９９】

【表Ａ－２】

	する、1もしくは2個の希な対立遺伝子を有するキャリアについてのオッズ比
OR（劣性）	劣性OR：0もしくは1つの希な対立遺伝子を有する個体を参照として使用する、2個の希な対立遺伝子を有するキャリアについてのオッズ比
対立遺伝子OR	上記希な対立遺伝子を有する遺伝子型を有する個体　対　希な対立遺伝子を有さない個体におけるオッズ比
HW（全）pExactもしくは HW（コントロール）pExact	正確度検定（例えば、上記研究における全ての個体について、または単にコントロールについて）を使用する、Hardy-Weinberg予測
対立遺伝子Asc　pExact	正確度検定を使用する対立遺伝子関連結果
BDp値	Breslow－Day　p値。Breslow－Day統計は、同種のオッズ比のヌル仮定を検定する。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

（項目１）

ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を発症する変化した危険性を有するヒトを同定するための方法であって、該ヒトの核酸における配列番号１および３～１３２もしくはその相補体のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つにおけるＳＮＰを検出する工程を包含し、ここで該ＳＮＰの存在は、該ヒトにおけるＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の変化した危険性を示す、方法。

（項目２）

前記変化した危険性は、増大した危険性である、項目１に記載の方法。

（項目３）

前記変化した危険性は低下した危険性である、項目１に記載の方法。

（項目４）

前記検出する工程は、対立遺伝子特異的プローブハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的プライマー伸長、対立遺伝子特異的増幅、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、および一本鎖コンホメーション多型からなる群より選択されるプロセスによって行われる、項目１に記載の方法。

（項目５）

ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を発症する変化した危険性を有するヒトを同定するための方法であって、該方法は、該ヒトの核酸において、配列番号１および３～１３２のヌクレオチド配列もしくはその相補体のうちのいずれか１つにおいて特定されるような第２のＳＮＰと連鎖不平衡の状態にある第１のＳＮＰを検出する工程を包含し、ここで該第１のＳＮＰの存在は、該ヒトにおけるＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の変化した危険性を示す、方法。

（項目６）

ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を治療的にもしくは予防的に処置することにおいて有用な薬剤を同定するための方法であって、ＫＩＦ６タンパク質と、候補薬剤とを、該ＫＩＦ６タンパク質と該候補薬剤との間の結合複合体の形成を可能にするに適した条件下で接触させる工程、および該結合複合体の形成を検出する工程であって、該複合体の存在は、該薬剤を同定する、工程を包含する、方法。

（項目７）

前記薬剤は、化学実体および抗体からなる群より選択される、項目６に記載の方法。

（項目８）

ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離のための処置を受ける必要のあるヒトを同定するための方法であって、該方法は、該ヒトに由来するサンプルにおいて、配列番号１および３～１３２

の核酸配列のうちのいずれか１つにおいて特定されるようなＳＮＰを検出する工程、ならびに該ヒトを治療剤で処置する工程を包含する、方法。
（項目９）
前記治療剤は、化学実体および抗体からなる群より選択される、項目８に記載の方法。
（項目１０）
前記治療剤はスタチンである、項目８に記載の方法。
（項目１１）
ＳＮＰ含有核酸分子中のＳＮＰを検出することによって、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を発症する変化した危険性を有するヒトを同定するためのキットであって、該キットは、プライマーおよびプローブを含み、ここで該プローブは、同じヌクレオチド位置において該ＳＮＰを含まない核酸分子に対するハイブリダイゼーションと比較して、該ＳＮＰ含有核酸分子に選択的にハイブリダイズし、ここで該ＳＮＰは、配列番号１および３～１３２のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つに存在する、キット。
（項目１２）
前記検出することは、対立遺伝子特異的プローブハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的プライマー伸長、対立遺伝子特異的増幅、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、および一本鎖コンホメーション多型からなる群より選択されるプロセスによって行われる、項目１１に記載のキット。
（項目１３）
心血管事象についての個体の危険性を決定するための方法であって、該方法は、どの対立遺伝子が、ｒｓ２０４５５、ｒｓ２８９４４２４、ｒｓ９４６２５３５、ｒｓ１１７５１３５７、ｒｓ４５３５５４１、ｒｓ１２１７５４９７、ｒｓ７２８２１８、ｒｓ２２８１６８６、ｒｓ３５２６８５７２、ｒｓ９４７１０３２、ｒｓ９３５７３０３、ｒｓ９４７１０７８、ｒｓ９３９４５８７、ｒｓ４７１１５９５、ｒｓ１１７５１６９０、ｒｓ９４７１０７７、ｒｓ９３９４５８４、ｒｓ１１７５５７６３、およびｒｓ９４７１０８０からなる群より選択される少なくとも１つのＳＮＰに存在するかを決定する工程を包含し、ここで該対立遺伝子の存在は、該心血管事象についての変化した危険性を示す、方法。
（項目１４）
前記変化した危険性は、増大した危険性である、項目１３に記載の方法。
（項目１５）
前記変化した危険性は、低下した危険性である、項目１３に記載の方法。
（項目１６）
前記心血管事象は、冠動脈事象である、項目１３に記載の方法。
（項目１７）
前記冠動脈事象は、ＣＨＤ、動脈瘤、および解離からなる群より選択される、項目１６に記載の方法。
（項目１８）
前記冠動脈事象はＣＨＤであり、さらに該ＣＨＤはＭＩである、項目１７に記載の方法。
（項目１９）
前記ＳＮＰはｒｓ２０４５５であり、そしてｒｓ２０４５５における「Ｇ」対立遺伝子もしくはその相補体の存在は、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の増大した危険性を示し、ｒｓ２０４５５における「Ａ」対立遺伝子もしくはその相補体の存在は、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の増大した危険性を示す、項目１３に記載の方法。
（項目２０）
前記ＳＮＰはｒｓ２０４５５であり、そしてｒｓ２０４５５によってコードされる７１９Ａｒｇ対立遺伝子の存在は、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の増大した危険性を示し、ｒｓ２０４５５によってコードされる７１９Ｔｒｐ対立遺伝子の存在は、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の低下した危険性を示す、項目１３に記載の方法。
（項目２１）

薬物処置に対する個体の応答を予測するための方法であって、該方法は、どの対立遺伝子が、ｒｓ２０４５５、ｒｓ２８９４４２４、ｒｓ９４６２５３５、ｒｓ１１７５１３５７、ｒｓ４５３５５４１、ｒｓ１２１７５４９７、ｒｓ７２８２１８、ｒｓ２２８１６８６、ｒｓ３５２６８５７２、ｒｓ９４７１０３２、ｒｓ９３５７３０３、ｒｓ９４７１０７８、ｒｓ９３９４５８７、ｒｓ４７１１５９５、ｒｓ１１７５１６９０、ｒｓ９４７１０７７、ｒｓ９３９４５８４、ｒｓ１１７５５７６３、およびｒｓ９４７１０８０からなる群より選択される少なくとも１つのＳＮＰに存在するかを決定する工程を包含し、該対立遺伝子の存在は、該薬物処置に対する変化した応答を示す、方法。

（項目２２）

前記薬物処置はスタチン処置を含む、項目２１に記載の方法。

（項目２３）

前記スタチンは、プラバスタチンおよびアトルバスタチンからなる群より選択される、項目２２に記載の方法。

（項目２４）

前記スタチンは、フルバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン、およびシンバスタチンからなる群より選択される、項目２２に記載の方法。

（項目２５）

前記スタチン処置は、少なくとも１種のさらなる治療剤と組み合わせにおいて、スタチンを含む、項目２２に記載の方法。

（項目２６）

前記スタチン処置は、

エゼチミブと組み合わせた、シンバスタチン；

ナイアシン長期放出物と組み合わせた、ロバスタチン；および

ベシル酸アムロジピンと組み合わせた、アトルバスタチン

からなる群より選択される、項目２５に記載の方法。

（項目２７）

前記ＳＮＰはｒｓ２０４５５であり、そしてｒｓ２０４５５における「Ｇ」対立遺伝子もしくはその相補体の存在は、ｒｓ２０４５５における「Ａ」対立遺伝子もしくはその相補体の存在と比較して、前記スタチン処置からの増大した利益を示す、項目２１に記載の方法。

（項目２８）

前記ＳＮＰはｒｓ２０４５５であり、そしてｒｓ２０４５５によってコードされる７１９Ａｒｇ対立遺伝子の存在は、ｒｓ２０４５５によってコードされる７１９Ｔｒｐ対立遺伝子の存在と比較して、前記スタチン処置からの増大した利益を示す、項目２１に記載の方法。

（項目２９）

前記スタチン処置は、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、もしくは癌の予防もしくは処置のためである、項目２２に記載の方法。

（項目３０）

前記ＳＮＰに存在する前記対立遺伝子に基づいて、前記心血管事象についての前記個体の危険性の報告を提供する工程をさらに包含する、項目１３に記載の方法。

（項目３１）

前記ＳＮＰに存在する前記対立遺伝子に基づいて、前記薬物処置に対する前記個体の応答の報告を提供する工程をさらに包含する、項目２１に記載の方法。

（項目３２）

前記個体もしくは医療従事者に前記報告を伝える工程をさらに包含する、項目３１に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【０１００】

（発明の詳細な説明）

本発明は、冠動脈性心疾患（ＣＨＤ）（特に、心筋梗塞（ＭＩ））、および動脈瘤／解離と関連するＳＮＰ、ならびにＣＨＤおよび動脈瘤／解離の処置（予防処置を含む）のために使用され得る治療剤（特に、スタチン）に対する個体の応答と関連するＳＮＰを提供する。本発明は、ＳＮＰを含む核酸分子、本明細書で開示されるＳＮＰの検出のための方法および試薬、検出試薬の開発のためのこれらＳＮＰの使用、このような試薬を利用するアッセイもしくはキットをさらに提供する。本明細書で開示されるＳＮＰは、ＣＨＤ、動脈瘤／解離およびヒトにおける関連病理を診断、予測、スクリーニングおよびその素因を評価するために有用である。本明細書で開示される薬物応答関連ＳＮＰは、ヒトにおけるスタチン処置（特に、スタチンを使用するＣＨＤおよび動脈瘤／解離の処置もしくは予防）に対する応答を予測、スクリーニングおよび評価するために有用である。さらに、このようなＳＮＰおよびそれらのコードされる生成物は、治療剤および予防剤の開発のための有用な標的である。

【０１０１】

さらに、本明細書で開示される薬物応答関連ＳＮＰはまた、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を処置もしくは予防するために使用されるスタチン以外の薬物に対する個体の応答を予測するために有用であり、これらＳＮＰはまた、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離以外の障害（特に、癌）の処置もしくは予防のためにスタチンに対する個体の応答を予測するために有用である。例えば、癌の処置におけるスタチンの使用は、以下において総説されている：Ｈｉｎｄｌｅｒら，「Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｓｔａｔｉｎｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｔｈｅｒａｐｙ」，Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ．２００６ Ｍａｒ；１１（３）：３０６－１５；Ｄｅｍｉｅｒｒｅら，「Ｓｔａｔｉｎｓ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ」，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ．２００５ Ｄｅｃ；５（１２）：９３０－４２；Ｓｔａｍｍら，「Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｓｔａｔｉｎｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ」，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ．２００５ Ｍａｙ；１９（６）：７３９－５０；およびＳｌｅｉｊｆｅｒら，「Ｔｈｅ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ｓｔａｔｉｎｓ ａｓ ｐａｒｔ ｏｆ ａｎｔｉ－ｃａｎｃｅｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ」，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２００５ Ｍａｒ；４１（４）：５１６－２２（これらの各々は、それら全体が本明細書に参考として援用される）。

【０１０２】

多数のＳＮＰが、３９の個体のＤＮＡを再配列決定することにより同定されてきた。そして、それらは、表１～２では、「Ａｐｐｌｅｒａ」ＳＮＰ源と示されている。白人人種群およびアフリカ系アメリカ人人種群のそれぞれにおいて見出されたそれらの対立遺伝子頻度が提供される。本明細書中に含まれるさらなるＳＮＰは、既にショットガン配列決定およびヒトゲノムのアセンブリの間に、同定され、そして、それらは、表１および２では、「Ｃｅｌｅｒａ」ＳＮＰ源として示されている。さらに、情報、特に、３９の個体から得た対立遺伝子頻度情報が表１および２に提供され、各遺伝子／転写産物内の各ＳＮＰの正確な位置の同定は、ハプロタイプ（すなわち、同時に遺伝するＳＮＰの群）を、容易に推測することを可能にする。本発明は、ＳＮＰハプロタイプならびに個々のＳＮＰを含む。

【０１０３】

従って、本発明は、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離、および／または薬物応答（特にスタチン応答）と関連する個々のＳＮＰならびにＳＮＰおよびハプロタイプの組合せ、多型／改変転写産物配列（配列番号１）およびＳＮＰを含むゲノム配列（配列番号４～９）、コードされるアミノ酸配列（配列番号２）、および転写産物ベースのＳＮＰコンテクスト配列（配列番号３）およびゲノムベースのＳＮＰコンテクスト配列（配列番号１０～１３２）の両方（転写産物配列、タンパク質配列および転写産物ベースのＳＮＰコンテクスト配列は、表１および配列表に提供され；ゲノム配列およびゲノムベースのＳＮＰコンテクスト配列は、表２および配列表に提供される）、試験サンプルにおいて、これらの多型を検出する方法、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離を有するか、または発症する個体の危険性を決定する方法、個体がスタチンのような特定の処置（特にＣＨＤまたは動脈瘤

／解離の処置または予防）に反応しやすいかどうかを決定する方法ＣＨＤまたは動脈瘤／解離などの改変遺伝子／タンパク質と関連する障害を処置するために有用な化合物についてスクリーニングする方法、これらのスクリーニング方法によって同定された化合物、処置／予防計画を選択するために、開示されたＳＮＰを使用する方法、改変遺伝子／タンパク質と関連する障害を処置もしくは予防する方法、およびヒト識別に関して本発明のＳＮＰを使用する方法を提供する。

【０１０４】

本発明は、処置レジメンを選択もしくは処方するための方法（例えば、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有するか、またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を将来発症する危険性があるか、またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を以前有した個体に、スタチン処置を施すか否かを決定するための方法、特定のスタチンベースの処置レジメン（例えば、スタチン、もしくは特定の形態／タイプのスタチン（例えば、スタチン化合物の特定の薬学的処方物）の投与量および投与頻度）を選択するための方法、スタチン処置に対して陽性に反応する可能性があることが推定される個体に対する代替の、非スタチンベースの処置を決定するための方法など）、ならびに毒性もしくはスタチン処置からの他の所望でない副作用を経験する可能性を決定するための方法などをさらに提供する。本発明はまた、スタチンもしくは他の治療剤が上記個体の遺伝子型に基づいて投与される個体を選択するための方法、および上記個体の遺伝子型に基づいてスタチンもしくは他の治療剤の臨床試験のために個体を選択する（例えば、上記スタチン処置から陽性に応答する可能性が最も高い、治験に参加する個体を選択する、および／またはスタチン処置から陽性に応答する可能性がない個体を治験から排除する）ための方法を提供する。

【０１０５】

本発明は、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、および／もしくはスタチン処置に対する応答と関連する新規なＳＮＰ、ならびに当該分野で以前から公知であるが、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、もしくはスタチン処置に対する応答と関連することが以前公知ではなかったＳＮＰを提供する。従って、本発明は、本明細書で開示される新規なＳＮＰに基づく新規な組成物および方法を提供し、そしてまた、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を有するかもしくは発症させる個体の可能性を評価することに関する方法、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の再発を経験する（例えば、再発性ＭＩを経験する）個体の可能性を推定することに関する方法、個体におけるＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の重篤度を予想することに関する方法、またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離からの個体の回復を予想することに関する方法において、公知であるが以前関連していなかったＳＮＰを使用するための新規な方法、ならびにＣＨＤもしくは動脈瘤／解離のスタチン処置（特に、予防処置を含むスタチン処置）に対して応答する個体の可能性を評価することに関する方法を提供する。表１および表２において、公知のＳＮＰは、これらが認められた公的なデータベースに基づいて同定され、これは、以下のＳＮＰタイプのうちの１つ以上として示される：「ｄｂＳＮＰ」＝ｄｂＳＮＰにおいて認められたＳＮＰ、「ＨＧＢＡＳＥ」＝ＨＧＢＡＳＥにおいて認められたＳＮＰ、および「ＨＧＭＤ」＝Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＨＧＭＤ）において認められたＳＮＰ。

【０１０６】

本発明の特定のＳＮＰ対立遺伝子は、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を有するかもしくは発症させる増大した危険性、またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離のスタチン処置（特に、予防処置を含むスタチン処置）に応答する増大した可能性、またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有するかもしくは発症させる低下した危険性、またはスタチン処置に応答する低下した可能性のいずれかと関連し得る。従って、特定のＳＮＰ（もしくはそれらのコードされる生成物）が、個体が、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を有するかもしくは発症させる増大した危険性またはスタチン処置に対して応答する増大した可能性を示すＳＮＰ対立遺伝子を有するか否かを決定するためにアッセイされ得るのに対して、他のＳＮＰ（またはそれらのコードされる生成物）は、個体が、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有するかもしくは発症させる低下した危険性またはスタチン処置に

対して応答する低下した可能性を示すＳＮＰ対立遺伝子を有するか否かを決定するためにアッセイされ得る。同様に、本発明の特定のＳＮＰ対立遺伝子は、ＣＨＤ（例えば、再発性ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離の再発を有する増大した可能性もしくは低下した可能性、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離から完全に回復する増大した可能性もしくは低下した可能性、特定の処置もしくは治療化合物から毒性効果を経験する増大した可能性もしくは低下した可能性などのいずれかと関連し得る。用語「変化した」とは、これら２つの可能性（例えば、増大したもしくは低下した危険性／可能性）のいずれかを含むために本明細書において使用され得る。ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を有するかもしくは発症させる低下した危険性と関連するＳＮＰ対立遺伝子は、「保護的」対立遺伝子と言及され得、そしてＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有するかもしくは発症させる増大した危険性と関連するＳＮＰ対立遺伝子は、「感受性」対立遺伝子、「危険対立遺伝子、もしくは「危険因子」と言及され得る。

【０１０７】

当業者は、核酸分子が二本鎖分子であり得、一本鎖上の特定の部位に対する参照はまた、相補鎖上の対応する部位を参照するということを容易に認識する。ＳＮＰ位置、ＳＮＰ対立遺伝子またはヌクレオチド配列の規定において、核酸分子の一本鎖上の特定の部位におけるアデニン、チミン（ウリジン）、シトシン、グアニンに対する参照はまた、核酸分子の相補鎖上の対応する部位におけるチミン（ウリジン）、アデニン、グアニンまたはシトシン（それぞれ）を規定する。従って、参照は、特定のＳＮＰ位置、ＳＮＰ対立遺伝子またはヌクレオチド配列を参照するために、どちらかの鎖上でなされ得る。プローブおよびプライマーは、どちらかの鎖にハイブリダイズするように設計され得、そして、本明細書中に開示されるＳＮＰ遺伝子型特定方法は、一般にどちらかの鎖を標的し得る。本明細書を通して、ＳＮＰ位置を同定する工程において、参照は、便宜のために、一般に、タンパク質コード鎖に対してなされる。

【０１０８】

本発明の改変ペプチド、改変ポリペプチドまたは改変タンパク質に対する参照は、当該分野で公知のペプチド／ポリペプチド／タンパク質の対応するアミノ酸配列とは異なる少なくとも一つのアミノ酸残基を含むペプチド、ポリペプチド、タンパク質またはこれらのフラグメントを含む（当該分野で公知のタンパク質は、相互変換可能に、「野生型」タンパク質、「参照」タンパク質または「正常」タンパク質と称され得る）。このような改変ペプチド／ポリペプチド／タンパク質は、本発明により開示されるＳＮＰ位置をコードするタンパク質での非同義的ヌクレオチド置換（すなわち、ミスセンス変異）により引き起こされるコドン変化から生じ得る。本発明の改変ペプチド／ポリペプチド／タンパク質はまた、ナンセンス変異（すなわち、早すぎる終止コドンを作製するＳＮＰ、終止コドンをなくすことによるリードスルー変異を作製するＳＮＰ）から、または他にタンパク質の構造、機能／活性、もしくは発現を変える、本発明により開示される任意のＳＮＰ（例えば、プロモーターまたはエンハンサーなどの調節領域におけるＳＮＰまたは代替的なスプライシング、または不完全なスプライシングを生じるＳＮＰ（例えば、イントロン内のＳＮＰもしくはエキソン／イントロン境界でのＳＮＰ））に起因して生じ得る。本明細書中で使用される場合、用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は相互変換可能に使用される。

【０１０９】

本明細書において使用される場合、「対立遺伝子」とは、ＳＮＰ位置においてヌクレオチドに言及され得る（ここで少なくとも２つの代替ヌクレオチドは、ＳＮＰの本来の定義に従って上記ＳＮＰ位置において集団中に存在する）か、または上記ＳＮＰ位置を含むコドンによってコードされるアミノ酸残基（ここで上記ＳＮＰ位置において集団中に存在する代替ヌクレオチドが、異なるアミノ酸残基をコードする代替コドンを形成する）に言及し得る。上記ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）を例として使用して、用語「対立遺伝子」とは、上記ＳＮＰ位置における例えば、「Ａ」ヌクレオチドもしくは「Ｇ」ヌクレオチド（またはその逆相補体）、またはＫＩＦ６タンパク質のアミ

ノ酸位置７１９におけるトリプトファン（Ｔｒｐ）残基もしくはアルギニン（Ａｒｇ）残基に言及し得る。「対立遺伝子」はまた、本明細書において「改変体」といわれ得る。また、特定のＳＮＰを含むコドンによってコードされるアミノ酸残基は、上記ＳＮＰによってコードされるとして同様に言及され得る。

【０１１０】

本明細書で開示される１つ以上のＳＮＰをアッセイすることに基づく試験の結果（例えば、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離についての個体の危険性、または個体の推定薬物応答）、および／または本明細書で開示される１つ以上のＳＮＰについての個体の遺伝子型など）、および／または試験に関する任意の他の情報は、「報告」として本明細書中で言及され得る。明確な報告は、必要に応じて、試験プロセスの一部として生成され得る（これは、「報告」、もしくは報告を「提供する」、報告を「生成する」、または報告を「生成する」として本明細書で交換可能に言及され得る）。明確な方法の例としては、紙での報告（例えば、試験結果のコンピューターで生成されたプリントアウト）または等価な形式およびコンピューター読み取り可能な媒体（例えば、ＣＤ、コンピューターハードドライブ、またはコンピューターネットワークサーバーなど）に保存された報告が挙げられ得るが、これらに限定されない。報告（特に、コンピューター読み取り可能な媒体に保存されたもの）は、データベース（例えば、患者記録のデータベース）の一部であり得、これは、上記報告へのアクセスを制限する（例えば、上記患者およびその患者の医療実施者のみが上記報告を閲覧することを可能にする）セキュリティー特徴を有する「安全なデータベース」であり得る。明確な報告を生成することに加えて、またはその代替として、報告はまた、コンピュータースクリーン（または別の電子デバイスもしくは機器のディスプレイ）上に表示され得る。

【０１１１】

報告はさらに、例えば、試験した医療従事者（例えば、医師、看護師、臨床実験従事者、遺伝カウンセラーなど）、健康管理組織、臨床実験室、および／もしくは上記報告を閲覧もしくは有することが意図された任意の他の団体であった個体に「伝えられ」るかまたは「連絡され」得る（これら用語は、本明細書において交換可能に使用され得る）。報告を「伝える」もしくは「連絡する」という行為は、上記報告の形態に基づいて、当該分野で公知の任意の手段によってであり得る。さらに、報告を「伝える」もしくは「連絡する」ことは、報告を送達（「推し進める」）および／または報告を回収する（「引き抜く」）ことを包含し得る。例えば、報告は、団体間で物理的に変形されるような手段（例えば、紙形式の報告について）によって、例えば、ある団体から別の団体へ物理的に送達されることによって、または電子的にもしくはシグナル形態で伝えられる（例えば、ｅ－メールもしくはインターネットを介して、ファックスによって、および／または当該分野で公知の任意の優先もしくは無線連絡法によって）ことによって、例えば、コンピューターネットワークサーバーに保存されたデータベースから回収されることによって、などで伝えられ得る／連絡され得る。

【０１１２】

（単離された核酸分子ならびにＳＮＰ検出試薬およびキット）

表１および表２は、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離、および／または薬物応答（特にスタチン処置に対する反応）と関連する本発明の各ＳＮＰについての種々の情報を提供し、コードされる遺伝子産物（核酸配列中に、ＩＵＢコードによって示されるＳＮＰを有する）の転写産物配列（配列番号１）、ゲノム配列（配列番号４～９）およびタンパク質配列（配列番号２）を含む。さらに、表１および表２は、ＳＮＰコンテクスト配列を含み、この配列は、一般に、各ＳＮＰの位置の上流（５’）に１００ヌクレオチド＋下流（３’）に１００ヌクレオチド（配列番号３は、表１に開示される転写産物ベースのＳＮＰコンテクスト配列に対応し、配列番号１０～１３２は、表２に開示されるゲノムベースのコンテクスト配列に対応する）、各ＳＮＰ位置における代替的なヌクレオチド（対立遺伝子）、および例えば、ＳＮＰ型（コード部位、ミスセンス部位、スプライシング部位、ＵＴＲなど）、ＳＮＰが見出されたヒト集団、見出された対立遺伝子頻度、コードさ

れるタンパク質についての情報などに関連する改変体についてのさらなる情報を含む。

【０１１３】

（単離された核酸分子）

本発明は、表１および／または表２に開示された一つ以上のＳＮＰを含む単離された核酸分子を提供する。表１および２の少なくとも一つに開示された一つ以上のＳＮＰを含む単離された核酸分子は、本文を通して相互変換可能に、「ＳＮＰ含有核酸分子」と言われ得る。単離された核酸分子は、必要に応じて全長改変タンパク質またはそれらのフラグメントをコードし得る。本発明の単離された核酸分子はまた、プローブおよびプライマー（「ＳＮＰ検出試薬」と題された以下の節により詳細に記載される）を含み、これらは、開示されたＳＮＰ、および単離された全長遺伝子、転写産物、ｃＤＮＡ分子、およびこれらのフラグメントをアッセイするために使用され得、これらは、例えば、コードされたタンパク質を発現する目的で使用され得る。

【０１１４】

本明細書中で使用される場合、「単離された核酸分子」は、一般に、本発明のＳＮＰを含む核酸分子、またはこのような分子（例えば、相補的配列を有する核酸）にハイブリダイズする核酸分子を含み、そして、核酸分子の天然供給源に存在するほとんどの他の核酸から分離される。さらに、「単離された」核酸分子（例えば、本発明のＳＮＰを含むｃＤＮＡ分子）は、他の細胞物質、または組換え技術によって産生される場合、培養培地、または化学合成される場合、化学的前駆物質もしくは他の化学物質を、実質的に含み得ない。核酸分子は、他のコード配列または調節配列に融合され得、それでもなお、「単離された」と考えられ得る。非ヒトトランスジェニック動物に存在する核酸分子は、動物には、天然には存在しないが、やはり「単離された」と考えられる。例えば、ベクター中に含まれる組換えＤＮＡ分子は、「単離された」と考えられる。「単離された」ＤＮＡ分子のさらなる例としては、異種宿主細胞内で維持される組換えＤＮＡ分子、および溶液中の（部分的に、または実質的に）精製されたＤＮＡ分子が挙げられる。単離されたＲＮＡ分子はとしては、本発明の単離されたＳＮＰ含有ＤＮＡ分子のインビボＲＮＡ転写産物またはインビトロＲＮＡ転写産物が挙げられる。本発明に従う単離された核酸分子としては、さらに、合成により生成されたこのような分子が挙げられる。

【０１１５】

一般に、単離されたＳＮＰ含有核酸分子は、本発明によって開示される一以上のＳＮＰ位置を含み、それらのＳＮＰ位置の両側の隣接ヌクレオチド配列を有する。隣接配列は、上記ＳＮＰ部位と天然で結合しているヌクレオチド残基および／または非相同ヌクレオチド配列を含み得る。好ましくは、上記隣接配列は、特に上記ＳＮＰ含有核酸分子が、タンパク質またはタンパク質フラグメントを産生するために使用される場合、ＳＮＰ位置の両側の約５００ヌクレオチド、約３００ヌクレオチド、約１００ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約２５ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約１５ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド、約８ヌクレオチドまたは約４ヌクレオチド（もしくはこれらの間の任意の他の長さ）、あるいは全長遺伝子または全タンパク質コード配列（またはエクソンのようなその任意の一部分）までである。

【０１１６】

全長遺伝子および全タンパク質コード配列について、ＳＮＰ隣接配列は、例えば、ＳＮＰの両側の約５ＫＢ、約４ＫＢ、約３ＫＢ、約２ＫＢ、約１ＫＢまでである。さらに、この場合には、単離核酸分子は、エクソンの配列を含む（タンパク質をコードするエクソン配列および／または非コードエクソン配列を含む）が、イントロンの配列も含み得る。従って、任意のタンパク質コード配列は、隣接しているか、またはイントロンによって分離され得る。重要な点は、核酸が、遠く離れかつ重要ではない隣接配列から単離され、および適切な長さであり、その結果、特定の処置または組換えタンパク質の発現、ＳＮＰ位置をアッセイするためのプローブおよびプライマーの調製、およびＳＮＰ含有核酸配列特異的な他の用途のような本明細書中で所望される用途に供され得る。

【０１１７】

単離されたＳＮＰ含有核酸分子は、例えば、ゲノムＤＮＡから単離された遺伝子（例えば、クローニングまたはＰＣＲ増幅による）、ｃＤＮＡ分子、またはｍＲＮＡ転写分子のような全長遺伝子または転写物を含み得る。多型の転写配列は、表１において言及され、そして配列表（配列番号１）に提供され、そして多型ゲノム配列は、表２において言及され、そして配列表（配列番号４～９）に提供される。さらに、本明細書中に開示される一以上のＳＮＰを含むこのような全長遺伝子および転写物もまた、本発明に包含され、そしてこのようなフラグメントは、使用され、例えば、特定の機能ドメインまたは抗原エピトープのようなタンパク質の任意の一部分を発現し得る。

【０１１８】

従って、本発明はまた、表１および２で開示される核酸配列（転写配列は、配列番号１として表１で言及され、ゲノム配列は、配列番号４～９として表２で言及され、転写物ベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号３として表１で言及され、そしてゲノムベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号１０～１３２として表２で言及される）およびその相補体のフラグメントも含む。上記表で言及された実際の配列は、配列表中で提供される。フラグメントは代表的に、少なくとも約８以上のヌクレオチド、より好ましくは少なくとも約１２以上のヌクレオチド、そしてさらに好ましくは、少なくとも約１６以上のヌクレオチチドの隣接したヌクレオチド配列を含む。さらに、フラグメントは、少なくとも約１８ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約２２ヌクレオチド、約２５ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチド、約１５０ヌクレオチド、約２００ヌクレオチド、約２５０ヌクレオチド、または約５００ヌクレオチドの長さを含み得る。フラグメントの長さは、意図される用途に基づく。例えば、このフラグメントは改変体ペプチドのエピトープ保有領域または、正常／野生型のタンパク質と異なる改変体ペプチドの領域をコードし得るか、またはポリヌクレオチドプローブまたはポリヌクレオチドプライマーとして有用であり得る。このようなフラグメントは、ポリヌクレオチドプローブの合成ために表１および／または表２に提供さえるヌクレオチド配列を使用して単離され得る。次いで、標識されたプローブが、使用され、上記コード領域に一致する核酸を単離するために、例えば、ｃＤＮＡライブラリー、ゲノムＤＮＡライブラリー、またはｍＲＮＡをスクリーニングし得る。さらに、プライマーが、一以上のＳＮＰ部位をアッセイする目的で、または遺伝子の特定領域をクローニングするために、増幅反応において使用され得る。

【０１１９】

本発明の単離核酸分子はさらに、核酸サンプル中の目的のポリヌクレオチドのコピー数を増加するために使用される種々の核酸増幅方法のうちの一つの産物である、ＳＮＰ含有ポリヌクレオチドをさらに含む。このような増幅方法は、当該分野において周知であり、そしてこれらとしては、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）（米国特許第４，６８３，１９５号および同第４，６８３，２０２号、ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ＤＮＡ Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ，Ｈ．Ａ．Ｅｒｌｉｃｈ編，Ｆｒｅｅｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，ＮＹ，１９９２）、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）（ＷｕおよびＷａｌｌａｃｅ，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ４：５６０，１９８９；Ｌａｎｄｅｇｒｅｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４１：１０７７，１９８８）、鎖置換増幅（ＳＤＡ）（米国特許第５，２７０，１８４号；および同第５，４２２，２５２号）、転写媒介性増幅（ＴＭＡ）（米国特許出願第５，３９９，４９１号）、連鎖直線増幅（ｌｉｎｋｅｄ ｌｉｎｅａｒ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ）（ＬＬＡ）（米国特許第６，０２７，９２３号）など、ならびに等温増幅方法［例えば、核酸配列ベースの増幅（ＮＡＳＢＡ）ならびに自己維持配列複製（ｓｅｌｆ－ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ）のような（Ｇｕａｔｅｌｌｉら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：１８７４，１９９０）］が挙げられるがこれらに限定されない。このような方法論に基づいて、当業者は、本明細書中に開示されるＳＮＰの５’側および３’側の領域任意の適切なにプライマーを容易に設計し得る。このようなプライマーは、その配列中に目的のＳＮＰを含む限り任意の長さのＤＮＡを増幅する

ために使用され得る。

【０１２０】

本明細書中で使用される場合、本発明の「増幅ポリヌクレオチド」は、ＳＮＰ含有核酸分子であり、その量は、試験サンプル中のその開始量と比較した場合、インビトロで実施された任意の核酸増幅方法によって少なくとも２倍に増加している。他の好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、試験サンプル中のその開始量と比較した場合、少なくとも１０倍、５０倍、１００倍、１０００倍、またはさらに１０，０００倍の増加の結果である。代表的なＰＣＲ増幅において、目的のポリヌクレオチドは、増幅されないゲノムＤＮＡの少なくとも５０，０００倍の量上まってしばしば増幅されるが、アッセイのために必要とされる増幅の正確な量は、その後使用される検出方法の感度に依存する。

【０１２１】

一般に、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約１６ヌクレオチドの長さである。より代表的には、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約２０ヌクレオチドの長さである。本発明の好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約３０ヌクレオチドの長さである。本発明のより好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約３２ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約４５ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、または約６０ヌクレオチドの長さである。本発明のさらに別の好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約１００ヌクレオチド、約２００ヌクレオチド、約３００ヌクレオチド、約４００ヌクレオチド、または約５００ヌクレオチドの長さである。本発明の増幅ポリヌクレオチドの全長は、目的のＳＮＰが存在するエクソン、イントロン、または遺伝子全体程度の長さであり得るが、増幅産物は、代表的には約１，０００ヌクレオチド以下の長さである（しかし、特定の増幅方法は、１０００ヌクレオチドの長さよりも長い増幅産物を生じ得る）。より好ましくは、増幅ポリヌクレオチドは、約６００～７００ヌクレオチド以下の長さである。増幅ポリヌクレオチドの長さに関わらず、目的のＳＮＰは、その配列に沿って至る所に位置し得ることが理解される。

【０１２２】

本発明の具体的な実施形態において、増幅産物は、少なくとも約２０１ヌクレオチドの長さであり、表１および２に示される転写ベースの関連配列またはゲノムベースの関連配列の一つを含む。このような産物は、その５’末端もしくは３’末端またはその両方に付加的な配列を有し得る。別の実施形態において、増幅産物は、約１０１ヌクレオチドの長さであり、そして本明細書中に開示されるＳＮＰを含む。好ましくは、そのＳＮＰは、増幅産物の中央に位置する（例えば、２０１ヌクレオチドの長さである増幅産物において１０１位、または１０１ヌクレオチドの長さである増幅産物において５１位）か、または増幅産物の中央から１ヌクレオチド、２ヌクレオチド、３ヌクレオチド、４ヌクレオチド、５ヌクレオチド、６ヌクレオチド、７ヌクレオチド、８ヌクレオチド、９ヌクレオチド、１０ヌクレオチド、１２ヌクレオチド、１５ヌクレオチド、もしくは２０ヌクレオチド以内に位置する（しかし、上に示したように、目的のＳＮＰは、増幅産物の長さに沿って至る所に位置し得る）。

【０１２３】

本発明は、本明細書中に開示される一以上のＳＮＰ、その相補体およびそのＳＮＰ含有フラグメントを含む、一以上のポリヌクレオチド配列を含むか、このポリヌクレオチドからなるか、または本質的にこのポリヌクレオチドから構成される単離核酸分子を提供する。

【０１２４】

従って、本発明は、表１および／もしくは表２に示されるヌクレオチド配列のうちのいずれかから核酸分子（転写物配列は、配列番号１として表１で言及され、ゲノム配列は、配列番号４～９として表２で言及され、転写物ベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号３として表１で言及され、そしてゲノムベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号１０～１３２として表２で言及される）または表１で言及される改変タンパク質のうちのいずれか（配列番号２）をコードする任意の核酸分子を提供する。上記表で言及された実際の配列は、配

列表中で提供される。核酸分子は、ヌクレオチド配列が、この核酸分子の全長ヌクレオチド配列である場合、そのヌクレオチド配列からなる。

【０１２５】

本発明はさらに、表１および／もしくは表２で言及されるヌクレオチド配列のいずれかから本質的になる核酸分子（転写配列は、配列番号１として表１に提供され、ゲノム配列は、配列番号４～９として表２で言及され、転写物ベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号３として表１で言及され、そしてゲノムベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号１０～１３２として表２で言及される）または表１で言及される改変タンパク質（配列番号２）のいずれかをコードする任意の核酸分子を提供する。上記表で言及された実際の配列は、配列表中で提供される。核酸分子は、そのヌクレオチド配列が、最終の核酸分子において少数の付加的なヌクレオチド残基しか伴わずに存在する場合、本質的にそのようなヌクレオチド配列から成る。

【０１２６】

本発明はさらに、表１および／もしくは表２に示されるヌクレオチド配列のいずれかまたはそのＳＮＰ含有フラグメントを含む核酸分（転写物配列は、配列番号１として表１で言及され、ゲノム配列は、配列番号４～９として表２で言及され、転写物ベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号３として表１で言及され、そしてゲノムベースのＳＮＰ関連配列は、配列番号１０～１３２として表２で言及される）または表１に提供される改変タンパク質（配列番号２）のうちのいずれかをコードする任意の核酸分子を提供する。上記表で言及された実際の配列は、配列表中で提供される。核酸分子は、ヌクレオチド配列が、その核酸分子の最終のヌクレオチド配列の少なくとも一部である場合、そのヌクレオチド配列を含む。このような様式において、その核酸分子は、ヌクレオチド配列のみであり得るか、または付加的なヌクレオチド残基（例えば、天然にそれに関係する残基）かもしくは異種ヌクレオチド配列を有する。このような核酸分子は、１個～少数の付加的なヌクレオチドを有し得るか、またはさらに多くの付加的なヌクレオチドを含み得る。種々の型のこれら核酸分子がどのようにして容易に作製され得、そして単離され得るのかの簡単な説明を、以下に提供する。そしてこのような技術は、当業者にとって周知である（ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ，２０００，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ）。

【０１２７】

単離核酸分子は、成熟タンパク質に加え付加的なアミノ末端アミノ酸もしくはカルボキシル末端アミノ酸またはその両方、あるいは成熟ペプチド内のアミノ酸をコードし得る（成熟形態が、例えば、一より多くのペプチド鎖を有する場合）。このような配列は、前駆体から成熟形態へのタンパク質のプロセッシングにおいて一定の役割を果たし得、タンパク質の輸送を容易にすること、タンパク質の半減期を伸長もしくは短縮し得、またはアッセイもしくは産生のためにタンパク質の操作を容易にし得る。一般的なインサイチュの場合と同様に、一般的であるように、付加的なアミノ酸は、細胞の酵素によって成熟タンパク質からプロセッシングされ除去され得る。

【０１２８】

従って、単離核酸分子としては、ペプチドをコードする配列のみを有する核酸分子、成熟ペプチドをコードする配列およびさらなるコード配列（例えば、リーダー配列または分泌配列（例えば、プレープロタンパク質配列またはプロタンパク質配列））を有する核酸分子、付加的なコード配列を有する成熟ペプチドをコードする配列または付加的なコード配列を有さない成熟ペプチドをコードする配列に加えて付加的な非コード配列（例えば、ｍＲＮＡの転写、ｍＲＮＡプロセッシング（スプライシングシグナル、およびポリアデニル化シグナルを含む）リボソーム結合、および／または安定性において一定の役割を果たす、転写されるが翻訳されない配列のような、例えば、イントロンおよび非コード５’配列および非コード３’配列）、が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、核酸分子は、例えば、精製を容易にするペプチドをコードする異種マーカー配列へ融合され得る

。

【０１２９】

単離核酸分子は、ｍＲＮＡのようなＲＮＡの形態、またはｃＤＮＡおよびゲノムＤＮＡを含むＤＮＡ形態であり得、例えば、分子クローニングによって得られ得るかまたは化学合成技術による産生またはその組合せにより産生され得る（ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ，２０００，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ）。さらに、単離核酸分子（特にプローブおよびプライマーのようなＳＮＰ検出試薬）はまた、部分的または全体的にペプチド核酸（ＰＮＡ）のような一以上の型の核酸アナログ形態（米国特許第５，５３９，０８２号；同第５，５２７，６７５号；同第５，６２３，０４９号；同第５，７１４，３３１号）であり得る。核酸、特にＤＮＡは、二本鎖であってもまたは一本鎖であってもよい。一本鎖核酸は、コード鎖（センス鎖）または相補的非コード鎖（アンチセンス鎖）であり得る。ＤＮＡセグメント、ＲＮＡセグメント、またはＰＮＡセグメントは、例えば、ヒトゲノムのフラグメント（ＤＮＡまたはＲＮＡの場合）、または単一のヌクレオチド、短いオリゴヌクレオチドリンカーから、あるいは一連のオリゴヌクレオチドから構築され、合成核酸分子を提供し得る。核酸分子は、参考として本明細書中に提供される配列を使用して容易に合成され得、オリゴヌクレオチドおよびＰＮＡオリゴマーの合成技術は、当該分野で周知である（例えば、Ｃｏｒｅｙ、「Ｐｅｐｔｉｄｅ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄｓ：ｅｘｐａｎｄｉｎｇ ｔｈｅ ｓｃｏｐｅ ｏｆ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ」、Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９９７年6月；１５（６）：２２４－９、およびＨｙｒｕｐら、「Ｐｅｐｔｉｄｅ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄｓ（ＰＮＡ）：ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」、Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．１９９６年1月；４（１）：５－２３を参照のこと）。さらに、大規模な自動化オリゴヌクレオチド／ＰＮＡ合成（アレイまたはビーズ表面または他の固体支持体上での合成を含む）が、市販の核酸合成機（例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ）３９００ Ｈｉｇｈ－Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ＤＮＡ ＳｙｎｔｈｅｓｉｚｅｒまたはＥｘｐｅｄｉｔｅ ８９０９ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ Ｓｙｓｔｅｍ）、および本明細書中に提供される配列情報を使用して容易に達成され得る。

【０１３０】

本発明は、当該分野で公知の改変されたヌクレオチド、合成ヌクレオチド、もしくは天然に生じないヌクレオチド、または改変された構造エレメント、合成の構造エレメント、もしくは天然に生じない構造エレメント、または他の代替的な／改変された核酸化学を含む、核酸アナログを含む。このような核酸アナログは、例えば、表１および／または表２において同定される一以上のＳＮＰを検出するための検出試薬（例えば、プライマー／プローブ）として有用である。さらに、これらアナログを含むキット／系（例えば、ビーズ、アレイなど）もまた、本発明に含まれる。例えば、本発明の多型配列に基づくＰＮＡオリゴマーは、特に企図される。ＰＮＡオリゴマーは、ＤＮＡのアナログであり、そのリン酸骨格は、ペプチド様骨格で置換されている（Ｌａｇｒｉｆｆｏｕｌら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，４：１０８１－１０８２（１９９４）、Ｐｅｔｅｒｓｅｎら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，６：７９３－７９６（１９９６）、Ｋｕｍａｒら、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｌｅｔｔｅｒｓ ３（９）：１２６９－１２７２（２００１）、ＷＯ９６／０４０００）。ＰＮＡは、従来のオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドアナログよりも、高い親和性および特異性で、相補的なＲＮＡまたはＤＮＡとハイブリダイズする。このＰＮＡの特性は、従来のオリゴヌクレオチドおよびペプチドを用いては達成し得ない新規な分子生物学適用および生化学の適用を可能とする。

【０１３１】

核酸の結合特性および／または安定性を改善する核酸改変のさらなる例は、イノシンの

ような塩基アナログ、インターカレーター（米国特許第４，８３５，２６３号）および副溝の結合体（米国特許第５，８０１，１１５号）の使用を含む。従って、核酸分子、ＳＮＰ含有核酸分子、ＳＮＰ検出試薬（例えば、プローブおよびプライマー）、オリゴヌクレオチド／ポリヌクレオチドに対する本明細書中における言及は、ＰＮＡオリゴマーおよび他の核酸アナログを含む。当該分野で公知の核酸アナログおよび選択的核酸化学／改変核酸化学の他の例は、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（２００２）に記載される。

【０１３２】

本発明はさらに、本明細書中に開示される改変体ポリペプチドのフラグメントをコードする核酸分子および改変体ポリペプチドの明白な改変体をコードする核酸分子を提供する。このような核酸分子は、パラログ（ｐａｒａｌｏｇ）（異なる遺伝子座）およびオーソログ（ｏｒｔｈｏｌｏｇ）（異なる生物体）のように、天然に生じ得るか、または組換えＤＮＡ方法もしくは化学合成によって構築され得る。天然に生じない改変体は、核酸分子、細胞、または生物への適用されるものを含む、変異誘発技術によって作製され得る。従って、その改変体は、ヌクレオチドの置換、欠失、転位、および挿入を含み得る（表１～２において開示されるＳＮＰに加えて）。改変体は、コード領域および非コード領域のいずれかまたは両方に生じ得る。この改変体は、保存的および／または非保存的なアミノ酸置換を生じ得る。

【０１３３】

さらに、天然に生じる対立遺伝子改変体（ならびにオルソログおよびパラログ）ならびに変異誘発技術によって産生される合成改変体のような、表１～２に開示される核酸分子の改変体は、当該分野において周知の方法を使用して同定および／または産生され得る。さらにこのような改変体は、表１および／または表２において開示される核酸配列（またはそのフラグメント）と少なくとも、７０％～８０％、８０％～８５％、８５％～９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を共有し、かつ表１および／または表２に開示される新規ＳＮＰ対立遺伝子を含む、ヌクレオチド配列を含み得る。さらに、改変体は、表１に開示されたポリペプチド配列（またはそのフラグメント）と少なくとも７０％～８０％、８０％～８５％、８５％～９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を共有し、かつ表１および／または表２に開示される新規ＳＮＰ対立遺伝子を含む、ヌクレオチド配列を含み得る。従って、特に企図される本発明の局面は、表１～２において示される配列と比較した場合ある程度の配列改変体を有するが、本明細書中に開示される新規ＳＮＰ対立遺伝子を含む、単離核酸分子である。言い換えれば、単離核酸分子が、本明細書中に開示された新規ＳＮＰ対立遺伝子を含む限り、この新規ＳＮＰ対立遺伝子に隣接する核酸分子の他の部分は、表１～２で言及される特定の転写物配列、ゲノム配列、および関連配列からある程度変化し得、表１で言及される特定のポリペプチド配列からある程度変化したポリペプチにコードし得る。

【０１３４】

配列相同性を共有する二つの分子の二つのアミノ酸配列または二つのヌクレオチド配列の同一性のパーセントを決定するために、これらの配列は、最適な比較を目的としてアライメントされる（例えば、ギャップが、最適なアライメントのために第一および第二のアミノ酸配列または核酸配列の一方または両方に導入され得、そして非相同性配列は、比較目的のために、無視され得る）。好ましい実施形態において、参照配列の長さの少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％以上は、比較の目的でアライメントされる。次いで対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置でのアミノ酸残基またはヌクレオチドが、比較される。第一の配列におけるある位置が、第二の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占められている場合、その分子は、その位置で同一である（本明細書中で使用される場合、アミノ酸または核酸の「同一性」は、アミノ酸または核酸の「相同性」と等しい）。二つの配列の間の同

一性のパーセントは、二つの配列の最適なアライメントのために導入される必要性があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮して、それらの配列により共有される同一位置の数の関数である。

【０１３５】

二つの配列間の配列の比較および同一性のパーセントの決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成され得る。（Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．編、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８８；Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．編、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９３；Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ １、Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．およびＧｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．、ｅｄｓ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，１９９４；Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｎ Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８７；およびＳｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｒｉｍｅｒ，Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．およびＤｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．編、Ｍ Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１）。好ましい実施形態において、二つのアミノ酸配列間の同一性のパーセントは、Ｂｌｏｓｓｏｍ ６２マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか、ギャップウェート（ｇａｐ ｗｅｉｇｈｔ）１６、１４、１２、１０、８、６または４、長さウェート（ｌｅｎｇｔｈ ｗｅｉｇｈｔ）１、２、３、４、５または６）を使用して、ＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈのアルゴリズム（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（４８）：４４４－４５３ １９７０））を用いて決定され、これは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ内のＧＡＰプログラムへ組み込まれている。

【０１３６】

さらに別の好ましい実施形態においては、二つのヌクレオチド配列間の同一性のパーセントは、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックスならびにギャップウェート（４０、５０、６０、７０、または８０）および長さウェート（１、２、３、４、５、または６）を使用してＧＣＧソフトウェアパッケージ内のＧＡＰプログラムを用いて決定される（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．ら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２（１）：３８７（１９８４））。別の実施形態において、二つのアミノ酸配列または二つのヌクレオチド配列の間の同一性のパーセントは、ＰＡＭ１２０ウェート残基表、ギャップ長ペナルティー１２およびギャップペナルティー４を用いて、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）へ組み込まれているＥ．ＭｙｅｒｓおよびＷ．Ｍｉｌｌｅｒのアルゴリズム（ＣＡＢＩＯＳ，４：１１－１７（１９８９））を使用して決定される。

【０１３７】

本発明のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列は、さらに「照会配列」として使用され、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために、配列データベースに対して検索を実施し得る。このような検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌら（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０（１９９０））のＮＢＬＡＳＴプログラムおよびＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して実施し得る。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索は、ＮＢＬＡＳＴプログラム（スコア＝１００、ワード長（ｗｏｒｄｌｅｎｇｔｈ）＝１２）を用いて実施し、本発明の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得ることが可能である。ＢＬＡＳＴのタンパク質検索は、ＸＢＬＡＳＴプログラム（スコア＝５０、ワード長＝３）を用いて実施し、本発明のタンパク質に相同なアミノ酸配列を得ることが可能である。比較目的のためにギャップをいれたアライメントを得るために、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴが利用され得る（Ａｌｔｓｃｈｕｌら（Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５（１７）：３３８９－３４０２（１９９７））。ＢＬＡＳＴおよびｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴプログラムを利用した場合、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴおよびＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメーターが、使用され得る。ＢＬＡＳＴに加えて、当該分野で使用される他の検索プログラムおよび配列比較プログラムの例としては、ＦＡＳＴ

Ａ（Ｐｅａｒｓｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２５，３６５－３８９（１９９４））およびＫＥＲＲ（Ｄｕｆｒｅｓｎｅら、Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２００２ Ｄｅｃ；２０（１２）：１２６９－７１）が挙げられるが、これらに限定されない。生命情報科学技術に関するさらなる情報については、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎ．Ｙ．を参照のこと。

【０１３８】

本発明はさらに、表１および／または表２に開示される核酸分子の非コードフラグメントを提供する。好ましい非コードフラグメントとしては、プロモーター配列、エンハンサー配列、イントロン配列、５’非翻訳領域（ＵＴＲ）、３’非翻訳領域、遺伝子調節配列および遺伝子終止配列が挙げられるが、これらに限定されない。このようなフラグメントは、例えば、異種遺伝子の発現を制御することおよび遺伝子調節剤を同定するためにスクリーニングを開発することにおいて有用である。

【０１３９】

（ＳＮＰ検出試薬）

本発明の特定の局面において、表１および／または表２に開示されたＳＮＰおよびその関連転写物配列（配列番号１として表１で言及される）、ゲノム配列（配列番号４～９として表２で言及される）および関連配列（転写物ベースの関連配列が、配列番号３として表１で言及され、ゲノムベースの関連配列が、配列番号１０～１３２として表２で言及される）は、ＳＮＰ検出試薬の設計のために使用され得る。上記表で言及された実際の配列は、配列表中で提供される。本明細書中で使用される場合、「ＳＮＰ検出試薬」は、本明細書中に開示される特定の標的ＳＮＰ位置を特異的に検出し、好ましくは、標的ＳＮＰ位置の特定のヌクレオチド（対立遺伝子）に対して特異的である（すなわち、検出試薬は、好ましくは、標的ＳＮＰ位置にある異なる選択的ヌクレオチドを区別し得、これによって標的ＳＮＰ位置に存在するヌクレオチドの正体を決定することを可能とする）。代表的に、このような検出試薬は、標的ＳＮＰ含有核酸分子に対して配列特異的様式の相補的な塩基対合によってハイブリダイズし、試験サンプル中において当該分野で公知の形態のような他の核酸配列から標的改変体の配列を区別する。検出試薬の例は、表１および／または表２で言及される一以上のＳＮＰを含有する標的核酸にハイブリダイズするプローブである。好ましい実施形態において、このようなプローブは、同一の標的ＳＮＰ位置において異なるヌクレオチドを有する他の核酸から標的ＳＮＰ位置で特定のヌクレオチド（対立遺伝子）を有する核酸を区別し得る。さらに、検出試薬は、ＳＮＰ位置に対して５’側および／または３’側にある特定の領域にハイブリダイズし得、特に表１および／または表２で言及される関連配列（転写物ベースの関連配列が、配列番号３として表１で言及され；ゲノムベースの関連配列が、配列番号１０～１３２として表２で言及される）に対応している領域にハイブリダイズし得る。検出試薬の別の例は、標的ポリヌクレオチドの相補鎖に沿うヌクレオチドの伸長の開始点として作用するプライマーである。本明細書中に提供されるＳＮＰ配列の情報はまた、本発明の任意のＳＮＰを（例えば、ＰＣＲを使用に）増幅するためのプライマー（例えば、対立遺伝子特異的プライマー）を設計するためにも有用である。

【０１４０】

本発明の一つの好ましい実施形態において、ＳＮＰ検出試薬は、単離もしくは合成されたＤＮＡ、あるいはＲＮＡのポリヌクレオチドプローブはプライマー、またはＰＮＡオリゴマーまたはＤＮＡ、ＲＮＡおよび／もしくはＰＮＡの組合せであり、表１および／または表２に同定されたＳＮＰを含有する標的核酸分子のセグメントに対してハイブリダイズする。ポリヌクレオチドの形態の検出試薬は必要に応じて、改変塩基アナログ、インターカレート剤、または副溝に結合体を含み得る。プローブのような複数の検出試薬は、ＳＮＰ検出キットを形成するために、例えば、固体支持体（例えば、アレイもしくはビーズ）に付着させられるか、または溶液中にて供給され得る（例えば、ＰＣＲ、ＲＴ－ＰＣＲ、ＴａｑＭａｎアッセイ、もしくはプライマー伸長反応のような酵素反応のためのプローブ

／プライマーセット）。

【０１４１】

プローブまたはプライマーは代表的には、精製されたオリゴヌクレオチドまたはＰＮＡオリゴマーである。このようなオリゴヌクレオチドは、代表的に、ストリンジェントな条件下で、標的核酸分子の少なくとも約８個、約１０個、約１２個、約１６個、約１８個、約２０個、約２２個、約２５個、約３０個、約４０個、約５０個、約５５個、約６０個、約６５個、約７０個、約８０個、約９０個、約１００個、約１２０個（またはこれらの間のいずれか他の個数）連続するヌクレオチドに対してハイブリダイズする、相補的なヌクレオチド配列の領域を含む。特定のアッセイに依存して、その連続するヌクレオチドは、標的ＳＮＰ位置を含み得るかあるいは所望されるアッセイを実施するためにＳＮＰ位置に十分に近い、５’側および／または３’側の特定の領域含み得るかいずれかである。

【０１４２】

他の好ましいプライマー配列およびプローブ配列は、配列表および表１～２に開示される転写物配列（配列番号１）、ゲノム配列（配列番号４～９）およびＳＮＰ関連配列（転写物ベースの関連配列か、配列番号３として表１で言及され、ゲノムベースの関連配列か、配列番号１０～１３２として表２で言及される）を使用して容易に決定される。上記表で言及された実際の配列は、配列表中で提供される。このようなプライマーおよびプローブが、本発明のＳＮＰの遺伝子型分類のための試薬として直接的に有用であり、任意のキット／システム形態へ組込まれ得ることは、当業者に明らかである。

【０１４３】

標的ＳＮＰ含有配列に特異的なプローブまたはプライマーを作製するために、そのヌクレオチド配列の５’末端または３’末端において開始する、目的のＳＮＰ周辺の遺伝子配列／転写物配列および／または関連配列が代表的には、コンピューターアルゴリズムを使用して調べられる。次いで代表的なアルゴリズムは、その遺伝子配列／ＳＮＰ関連配列に特有であり、このオリゴマーは、ハイブリダイゼーションのために適切な範囲内のＧＣ含量を有し、ハイブリダイゼーションを妨げ得る推定二次構造を有さず、かつ／または所望される他の特性を保有するか、あるいは、所望されない他の特質を欠く、規定された長さのオリゴマーを同定する。

【０１４４】

本発明のプライマーまたはプローブは、代表的には、少なくとも約８ヌクレオチド長である。本発明の一実施形態において、プライマーまたはプローブは、少なくとも約１０ヌクレオチド長である。好ましい実施形態において、プライマーまたはプローブは、少なくとも約１２ヌクレオチド長である。より好ましい実施形態において、プライマーまたはプローブは、少なくとも約１６ヌクレオチド長、１７ヌクレオチド長、１８ヌクレオチド長、１９ヌクレオチド長、２０ヌクレオチド長、２１ヌクレオチド長、２２ヌクレオチド長、２３ヌクレオチド長、２４ヌクレオチド長、または２５ヌクレオチド長である。プローブの最大の長さは、使用されるアッセイの型に依存して、標的配列が検出される限りであり得るが、その最大長は、代表的には、約５０ヌクレオチド長未満、６０ヌクレオチド長未満、６５ヌクレオチド長未満、または７０ヌクレオチド長未満である。プライマーの場合には、その最大長は、代表的には、約３０ヌクレオチド長未満である。本発明の具体的な好ましい実施形態において、プライマーまたはプローブは、約１８ヌクレオチド長～約２８ヌクレオチド長の範囲内にある。しかし、他の実施形態（例えば、核酸アレイ、およびプローブが基材に付着する他の実施形態）において、上記プローブは、より長い（例えば、約３０～７０ヌクレオチド長、７５ヌクレオチド長、８０ヌクレオチド長、９０ヌクレオチド長、１００ヌクレオチド長以上）ものであり得る（以下の「ＳＮＰ検出キットおよびシステム」と題する節を参照のこと）。

【０１４５】

ＳＮＰを分析するために、選択的ＳＮＰ対立遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドを使用することが、適切であり得る。標的配列における単一ヌクレオチド変化を検出するそのようなオリゴヌクレオチドは、「対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド」、「対立遺伝子

特異的プローブ」または「対立遺伝子特異的プライマー」のような用語によって呼ばれ得る。多型を分析するための対立遺伝子特異的プローブの設計および使用は、例えば、Ｍｕｔａｔｉｏｎ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｃｏｔｔｏｎら編，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，１９９８；Ｓａｉｋｉら，Ｎａｔｕｒｅ ３２４，１６３～１６６（１９８６）；Ｄａｔｔａｇｕｐｔａ，ＥＰ２３５，７２６；およびＳａｉｋｉ，ＷＯ８９／１１５４８に記載される。

【０１４６】

各々の対立遺伝子特異的プライマーまたは対立遺伝子特異的プローブの設計は、変数（例えば、標的核酸分子中のＳＮＰ位置に隣接するヌクレオチド配列の正確な組成、ならびにそのプライマーまたはプローブの長さ）に依存するが、プライマーおよびプローブの使用における別の要因は、そのプローブまたはプライマーと、標的配列との間のハイブリダイゼーションが実施される条件のストリンジェンシーである。より高いストリンジェンシー条件は、より低いイオン強度の緩衝液および／またはより高い反応温度を利用し、そして安定な二重鎖を形成するためには、プローブ／プライマーと標的配列との間のより完全な一致を必要とする傾向がある。しかし、そのストリンジェンシーが高すぎる場合、ハイブリダイゼーションは、全く生じないかもしれない。対照的に、より低いストリンジェンシー条件は、より高いイオン強度の緩衝液および／またはより低い反応温度を利用し、そしてプローブ／プライマーと標的配列との間のよりミスマッチした塩基による安定な二重鎖の形成を可能にする。例としてであって限定としてではないが、対立遺伝子特異的プローブを使用する高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件についての例示的な条件は、以下の通りである：５×標準的生理食塩水リン酸ＥＤＴＡ（ＳＳＰＥ）、０．５％ＮａＤｏｄＳＯ$_4$（ＳＤＳ）を含む溶液を用いる５５℃でのプレハイブリダイゼーション；同じ溶液中にある標的核酸分子とともに同じ温度でプローブをインキュベートすること、その後、２×ＳＳＰＥおよび０．１％　ＳＤＳを含む溶液を用いて５５℃または室温で洗浄すること。

【０１４７】

中程度のストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件が、例えば、約５０ｍＭ　ＫＣｌを含む溶液を用いて、約４６℃にて、対立遺伝子特異的プライマー伸長反応のために使用され得る。あるいは、上記反応は、高温（例えば、６０℃）にて実行され得る。別の実施形態において、オリゴヌクレオチド連結アッセイ（ＯＬＡ）反応（この反応において、２つのプローブが、それらが標的配列と完全に相補的な場合に連結される）のために適切な中程度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、約１００ｍＭ　ＫＣｌの溶液を、温度４６℃にて利用し得る。

【０１４８】

ハイブリダイゼーションベースのアッセイにおいて、ある個体由来の標的ＤＮＡのセグメントにハイブリダイズするが、別の個体由来の対応するセグメントには、その２つの個体由来の個々のＤＮＡセグメントにおける異なる多型形態（例えば、選択的ＳＮＰ対立遺伝子／ヌクレオチド）の存在に起因してハイブリダイズしない、対立遺伝子特異的プローブが、設計され得る。ハイブリダイゼーション条件は、対立遺伝子間のハイブリダイゼーション強度における検出可能な有意な差異が存在し、好ましくは、本質的には二元の応答が存在し、それによって、プローブが対立遺伝子のうちの一方のみにハイブリダイズするかまたは一方の対立遺伝子に対して有意により強くハイブリダイズするに充分に、ストリンジェントであるべきである。プローブは、ＳＮＰ部位を含む標的配列にハイブリダイズしてそのＳＮＰ部位がそのプローブの配列に沿ったどこかに整列するように設計され得るが、そのプローブは、好ましくは、標的配列のセグメントにハイブリダイズして、そのＳＮＰ部位が、そのプローブの中心位置（例えば、そのプローブのいずれかの末端から少なくとも３ヌクレオチド離れているそのプローブ内の位置）と整列するように設計される。このプローブ設計は、一般的には、異なる対立遺伝子形態間でのハイブリダイゼーションにおける良好な識別を達成する。

【０１４９】

別の実施形態において、プローブまたはプライマーは、標的ＤＮＡのセグメントにハイブリダイズして、そのＳＮＰがそのプローブまたはプライマーの最も５’側の末端または最も３’側の末端のいずれかと整列するように、設計され得る。オリゴヌクレオチド連結アッセイ（米国特許第４，９８８，６１７号）における使用のために特に適切な具体的な好ましい実施形態において、上記プローブの最も３’側のヌクレオチドは、その標的配列中のＳＮＰ位置と整列する。

【０１５０】

オリゴヌクレオチドプローブおよびオリゴヌクレオチドプライマーは、当該分野で周知の方法によって調製され得る。化学合成方法としては、Ｎａｒａｎｇら、１９７９、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ６８：９０により記載されるホスホトリエステル法；Ｂｒｏｗｎら、１９７９，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ６８：１０９により記載されるホスホジエステル法；Ｂｅａｕｃａｇｅら、１９８１、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２２：１８５９により記載されるジエチルホスホロアミデート法；および米国特許第４，４５８，０６６号に記載される固体支持体法が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５１】

対立遺伝子特異的プローブは、しばしば、対の状態で（または、より一般的ではないが、３個または４個の組の状態で（例えば、ＳＮＰ位置がそれぞれ３個または４個の対立遺伝子を有することが公知である場合、あるいは、標的ＳＮＰ対立遺伝子の核酸分子の両方の鎖をアッセイするために））使用され、そのような対は、そのＳＮＰ位置で対立遺伝子改変体を示す１ヌクレオチドミスマッチ以外は同一であり得る。一般的に、１つの対のうちの一方のメンバーは、より一般的なＳＮＰ対立遺伝子（すなわち、標的集団中においてより頻繁である対立遺伝子）を有する標的配列参照形態と完全に一致し、その対のうちのもう一方のメンバーは、より一般的ではないＳＮＰ対立遺伝子（すなわち、その標的集団において稀な対立遺伝子）を有する標的配列形態と完全に一致する。アレイの場合には、複数のプローブ対が、複数の異なる多型を同時に分析するために同じ支持体上に固定され得る。

【０１５２】

ある型のＰＣＲベースのアッセイにおいて、対立遺伝子特異的プライマーは、ＳＮＰ位置と重複し、そのプライマーが完全相補性を示す対立遺伝子形態の増幅のみをプライミングする、標的核酸分子上の領域にハイブリダイズする（Ｇｉｂｂｓ，１９８９，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１７：２４２７～２４４８）。代表的には、それらのプライマーの最も３’側のヌクレオチドは、その標的核酸分子のＳＮＰ位置と整列し、かつそのＳＮＰ位置と相補的である。このプライマーは、遠位部位にてハイブリダイズする第二のプライマーと整列の結合に使用される。増幅は、これらの２つのプライマーから進行し、どの対立遺伝子形態が試験サンプル中に存在するかを示す検出可能な産物を生じる。コントロールが、通常、第二のプライマー対を用いて実施される。この第二のプライマー対のうちの一方は、その多型部位で一塩基ミスマッチを示し、この第二のプライマー対のうちのもう一方は、遠位部位に対して完全相補性を示す。この一塩基ミスマッチは、増幅を防止するかまたは増幅効率を実質的に減少させ、その結果、検出可能な産物が形成されないか、または検出可能な産物がより低量もしくはより低速度で形成される。上記の方法は、一般的には、そのミスマッチがそのオリゴヌクレオチドの最も３’側の位置にある（すなわち、そのオリゴヌクレオチドの最も３’側の位置が、標的ＳＮＰ位置と整列する）場合に、最も効率的に作用する。なぜなら、この位置は、上記プライマーからの伸長に対して最も不安定であるからである（例えば、ＷＯ９３／２２４５６参照）。このＰＣＲベースアッセイは、下記のＴａｑＭａｎアッセイの一部として利用され得る。

【０１５３】

本発明の具体的実施形態において、本発明のプライマーは、標的ＳＮＰを含む核酸分子のセグメントに対して実質的に相補的な配列を含み、但し、そのプライマーは、そのプライマーの最も３’側の末端にある３つのヌクレオチド位置のうちの１つにおいてミスマッ

チヌクレオチドを有し、その結果、そのミスマッチヌクレオチドは、そのＳＮＰ部位において特定の対立遺伝子と塩基対形成しない。好ましい実施形態において、上記プライマー中のミスマッチヌクレオチドは、そのプライマーの最も３’側の位置にある最後のヌクレオチドから２番目にある。より好ましい実施形態において、上記プライマー中のミスマッチヌクレオチドは、そのプライマーの最も３’側の位置にある最後のヌクレオチドである。

【０１５４】

本発明の別の実施形態において、本発明のＳＮＰ検出試薬は、検出可能なシグナルを発する蛍光発生レポーター色素で標識される。好ましいレポーター色素は、蛍光色素であるが、検出試薬（例えば、オリゴヌクレオチドまたはプライマー）に結合され得る任意のレポーター色素が、本発明における使用のために適切である。そのような色素としては、アクリジン、ＡＭＣＡ，ＢＯＤＩＰＹ、カスケードブルー、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃｙ５、Ｃｙ７、ダブシル、エダンス、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、６－Ｆａｍ、Ｔｅｔ、Ｊｏｅ、Ｈｅｘ、オレゴングリーン、ローダミン、Ｒｈｏｄｏｌ　Ｇｒｅｅｎ、Ｔａｍｒａ、Ｒｏｘ、およびテキサスレッドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５５】

本発明のなお別の実施形態において、その検出試薬は、特に、その試薬が自己クエンチングプローブ（例えば、ＴａｑＭａｎ）（米国特許第５，２１０，０１５号および同第５，５３８，８４８号）または分子ビーコンプローブ（米国特許第５，１１８，８０１号および同第５，３１２，７２８号）または他のステムレスプローブもしくは直鎖状ビーコンプローブ（Ｌｉｖａｋら、１９９５、ＰＣＲ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ａｐｐｌ．４：３５７～３６２；Ｔｙａｇｉら、１９９６、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１４：３０３～３０８；Ｎａｚａｒｅｎｋｏら、１９９７、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２５：２５１６～２５２１；米国特許第５，８６６，３３６号および同第６，１１７，６３５号）として使用される場合に、クエンチャー色素（例えば、Ｔａｍｒａ）でさらに標識され得る。

【０１５６】

本発明の検出試薬はまた、他の標識（ストレプトアビジン結合のためのビオチン、抗体結合のためのハプテン、および別の相補的オリゴヌクレオチド（例えば、ジップコードの対）に結合するためのオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない）を含み得る。

【０１５７】

本発明はまた、本明細書中で同定されたＳＮＰヌクレオチドを含まない（またはそのＳＮＰヌクレオチドと相補的である）が、本明細書中に開示される１つ以上のＳＮＰをアッセイするために使用される、試薬も企図する。例えば、本明細書中に提供される標的ＳＮＰ位置に隣接はするが直接的にはハイブリダイズしないプライマーが、それらのプライマーが、その標的ＳＮＰ位置と近接する（すなわち、その標的ＳＮＰ部位から１ヌクレオチド以上以内にある）領域にハイブリダイズプライマー伸長反応において、有用である。そのプライマー伸長反応の間に、プライマーは、代表的には、特定のヌクレオチド（対立遺伝子）が標的ＳＮＰ部位に存在する場合にはその標的ＳＮＰ部位を過ぎては伸長できず、そのプライマー伸長産物は、ＳＮＰ対立遺伝子がどの標的ＳＮＰ部位に存在するかを決定するために容易に検出され得る。例えば、特定のｄｄＮＴＰが、一旦ｄｄＮＴＰが上記伸長産物（その最も３’側の末端にｄｄＮＴＰを含み、そのｄｄＮＴＰが本明細書中のヌクレオチドである、プライマー伸長産物は、本発明で詳細に企図される組成物である）に組み込まれるとプライマー伸長を終結させるために、上記プライマー伸長反応において使用される。従って、ＳＮＰ部位およびＳＮＰ部位に適用するために使用されるものに近接する領域中の核酸分子に結合する試薬は、結合した配列はそのＳＮＰ部位自体を必ずしも含まないけれども、これもまた本発明で企図される。

【０１５８】

（ＳＮＰ検出キットおよびＳＮＰ検出システム）

当業者は、本明細書中に開示されるＳＮＰおよび関連する配列情報に基づいて、検出試薬が、本発明の任意のＳＮＰを個別にかまたは組み合わせてアッセイするために開発および使用され得、そのような検出試薬は、当該分野で周知である確立されたキット形態またはシステム形態のうちの１つに容易に組み込まれ得ることを、認識する。用語「キット」および「システム」とは、本明細書中でＳＮＰ検出試薬の文脈で使用される場合、複数のＳＮＰ検出試薬の組み合わせ、または１つ以上の他の型のエレメントまたは構成要素（例えば、他の型の生化学試薬、容器、パッケージ（例えば、市販用に意図されるパッケージング）、ＳＮＰ検出試薬が結合している基材、電子ワードウェア構成要素など）と組み合わせた１種以上のＳＮＰ検出試薬のようなものを指す。従って、本発明は、ＳＮＰ検出キットおよびＳＮＰ検出システム（パッケージされたプローブとプライマーとの組（例えば、ＴａｑＭａｎプローブ／プライマーの組）、核酸分子のアレイ／マイクロアレイ、および本発明の１種以上のＳＮＰを検出するための１種以上のプローブ、プライマー、または他の検出試薬を含むビーズが挙げられるが、これらに限定されない）をさらに提供する。上記キット／システムは、種々の電子ハードウェア構成要素を必要に応じて含み得る。例えば、種々の製造業者により提供されるアレイ（「ＤＮＡチップ」）および微小流体システム（「ラブ・オン・ア・チップ（ｌａｂ－ｏｎ－ａ－ｃｈｉｐ）」システム）は、代表的には、ハードウェア構成要素を含む。上記キット／システム（例えば、プローブ／プライマーの組）は、電子ハードウェア構成要素を含まないかもしれないが、例えば、１つ以上の容器中にパッケージングされた１種以上のＳＮＰ検出試薬を（必要に応じて、他の生化学試薬とともに）含み得る。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、ＳＮＰ検出キットは、代表的には、１種以上の検出試薬と、アッセイまたは反応（例えば、ＳＮＰ含有核酸分子の増幅および／または検出）を実行するための必要な他の構成要素（例えば、緩衝液、酵素（例えば、ＤＮＡポリメラーゼもしくはリガーゼ）、鎖伸長ヌクレオチド（例えば、デオキシヌクレオチド三リン酸）、Ｓａｎｇｅｒ型ＤＮＡ配列決定反応の場合には鎖終結ヌクレオチド、ポジティブコントロール配列、ネガティブコントロール配列など）を含む。キットは、標的核酸の量を決定するための手段、およびその量を標準物と比較するための手段をさらに含み得る。キットは、そのキットを使用して目的のＳＮＰ含有核酸分子を検出するための指示書を含み得る。本発明の一実施形態において、１種以上のアッセイを実行して本明細書中に開示される１種以上のＳＮＰを検出するための必要試薬を含むキットが、提供される。本発明の好ましい実施形態において、ＳＮＰ検出キット／システムは、核酸アレイの形態、または区画分けされたキット（微小流体システム／ラブ・オン・ア・チップ（ｌａｂ－ｏｎ－ａ－ｃｈｉｐ）システムを含む）の形態である。

【０１６０】

ＳＮＰ検出キット／システムは、例えば、各標的ＳＮＰ位置またはその付近にある拡散分子にハイブリダイズする１つ以上のプローブまたはプローブ対を含み得る。複数の対立遺伝子特異的プローブ対が、多数のＳＮＰを同時にアッセイするためにこのキット／システム中に含まれ得る。上記多数のＳＮＰのうちの少なくとも１つは、本発明のＳＮＰである。いくつかのキット／システムにおいて、上記対立遺伝子特異的プローブは、基材（例えば、アレイまたはビーズ）に固定される。例えば、同じ基材は、表１および／または表２に示されるＳＮＰのうちの少なくとも１個、１０個、１００個、１０００個、１０，０００個、１００，０００個（もしくはこれらの間の他の任意の個数）または実質的にすべてを検出するための、対立遺伝子特異的プローブを含み得る。

【０１６１】

用語「アレイ」、「マイクロアレイ」、および「ＤＮＡチップ」とは、基材（例えば、ガラス、プラスチック、紙、ナイロン、または他の型の膜、フィルター、チップ、もしくは他の適切な固体支持体）に付着された、別個のポリヌクレオチド群を指すために本明細書中で互換可能に使用される。上記ポリヌクレオチドは、上記基材上で直接合成され得るか、または上記基材とは別個に合成された後で上記基材に付着される。一実施形態におい

て、上記マイクロアレイは、米国特許第５，８３７，８３２号、ＣｈｅｅらのＰＣＴ出願ＷＯ９５／１１９９５（Ｃｈｅｅら）、Ｌｏｃｋｈａｒｔ，Ｄ．Ｊ．ら（１９９６；Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１４：１６７５～１６８０）およびＳｃｈｅｎａ，Ｍ．ら（１９９６；Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．９３：１０６１４～１０６１９）（これらすべては、その全体が参考として本明細書中に援用される）に記載される方法に従って、調製されそして使用される。他の実施形態において、このようなアレイは、Ｂｒｏｗｎら、米国特許第５，８０７，５２２号により記載される方法により生成される。

【０１６２】

核酸アレイは、以下の参考文献中に概説されている：Ｚａｍｍａｔｔｅｏら「Ｎｅｗ ｃｈｉｐｓ ｆｏｒ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ」Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ａｎｎｕ Ｒｅｖ．２００２；８：８５～１０１；Ｓｏｓｎｏｗｓｋｉら「Ａｃｔｉｖｅ ｍｉｃｒｏｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃ ａｒｒａｙ ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ ＤＮＡ ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ，ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」Ｐｓｙｃｈｉａｔｒ Ｇｅｎｅｔ．２００２ Ｄｅｃ；１２（４）：１８１～９２；Ｈｅｌｌｅｒ「ＤＮＡ ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：ｄｅｖｉｃｅｓ，ｓｙｓｔｅｍｓ，ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｂｉｏｍｅｄ Ｅｎｇ．２００２；４：１２９～５３、Ｅｐｕｂ ２００２ Ｍａｒ ２２；Ｋｏｌｃｈｉｎｓｋｙら「Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ＳＮＰｓ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｇｅｎｏｍｉｃ ｖａｒｉａｔｉｏｎｓ ｕｓｉｎｇ ｇｅｌ－ｂａｓｅｄ ｃｈｉｐｓ」Ｈｕｍ Ｍｕｔａｔ．２００２ Ａｐｒ；１９（４）：３４３～６０；およびＭｃＧａｌｌら「Ｈｉｇｈ－ｄｅｎｓｉｔｙ ｇｅｎｅｃｈｉｐ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｐｒｏｂｅ ａｒｒａｙｓ」Ａｄｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｅｎｇ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２；７７：２１～４２。

【０１６３】

多数のプローブ（例えば、対立遺伝子特異的プローブ）が、アレイにおいて実施され得、各プローブまたはプローブ対は、異なるＳＮＰ位置にハイブリダイズし得る。ポリヌクレオチドプローブの場合、これらのプローブは、光指向性化学プロセスを使用して、基材上の指定領域で合成され得る（かまたは、別個に合成され得、その後、指定領域に付着され得る）。各ＤＮＡチップは、格子様パターンで整列され（例えば、１０セント銀貨の大きさまで）小型化された、例えば、数千～数億個の個々の合成ポリヌクレオチドプローブを含み得る。好ましくは、プローブは、順序立ったアドレス指定可能なアレイ状に固体支持体に付着される。

【０１６４】

マイクロアレイは、固体支持体に付着した多数の独特の一本鎖ポリヌクレオチド（通常は、合成アンチセンスポリヌクレオチドまたはｃＤＮＡフラグメントのいずれか）から構成され得る。代表的なポリヌクレオチドは、好ましくは、約６～６０ヌクレオチド長、より好ましくは約１５～３０ヌクレオチド長、最も好ましくは約１８～２５ヌクレオチド長である。特定の型のマイクロアレイまたは他の検出キット／システムについて、ほんの約７～２０ヌクレオチド長であるオリゴヌクレオチドを使用することが、好ましくあり得る。他の型のアレイ（例えば、化学発光検出技術と組み合わせて使用されるアレイ）において、好ましいプローブの長さは、例えば、約１５～８０ヌクレオチド長、好ましくは約５０～７０ヌクレオチド長、より好ましくは約５５～６５ヌクレオチド長、最も好ましくは約６０ヌクレオチドであり得る。このマイクロアレイまたは検出キットは、遺伝子／転写物または標的ＳＮＰ部位の既知の５’配列または３’配列を網羅するポリヌクレオチド；遺伝子／転写物の全長配列を網羅する連続するポリヌクレオチド；または標的遺伝子／転写物配列の長さに沿った特定の領域（特に、表１および／または表２に開示される１つ以上のＳＮＰに対応する領域）から選択される独特のポリヌクレオチドを含み得る。上記マイクロアレイまたは検出キットにおいて使用されるポリヌクレオチドは、目的のＳＮＰに対して特異的（例えば、標的ＳＮＰ部位の特定のＳＮＰ対立遺伝子に対して特異的、また

は複数の異なるＳＮＰ部位にある特定のＳＮＰ対立遺伝子に対して特異的）であり得るか、あるいは目的の多型遺伝子／転写物に対して特異的であり得る。

【０１６５】

ポリヌクレオチドアレイに基づくハイブリダイゼーションアッセイは、完全一致標的配列改変体およびミスマッチ標的配列改変体に対する、上記プローブのハイブリダイゼーション安定性の差異に依存する。ＳＮＰ遺伝子型決定のために、ハイブリダイゼーションアッセイにおいて使用されるストリンジェンシー条件は、１ＳＮＰ位置程度にしか互いと異ならない核酸分子が区別され得るのに充分に高いことが、一般的には好ましい（例えば、代表的ＳＮＰハイブリダイゼーションアッセイが、１つの特定のヌクレオチドがＳＮＰ位置に存在する場合にハイブリダイゼーションが生じるが、代替的ヌクレオチドがそのＳＮＰ位置に存在する場合にはハイブリダイゼーションは生じないように、設計される）。そのような高いストリンジェンシーの条件は、例えば、ＳＮＰ検出のために対立遺伝子特異的プローブの核酸アレイを使用する場合に、好ましくあり得る。そのような高いストリンジェンシーの条件は、先の節において記載されており、当業者にとって周知であり、そして例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）６．３．１～６．３．６において見出され得る。

【０１６６】

他の実施形態において、上記アレイは、化学発光検出技術と組み合わせて使用される。以下の特許および特許出願（これらはすべて、本明細書により参考として援用される）は、化学発光検出に関するさらなる情報を提供する：米国特許出願１０／６２０３３２および同１０／６２０３３３は、マイクロアレイ検出のための化学発光アプローチを記載し、米国特許第６１２４４７８号、同第６１０７０２４号、同第５９９４０７３号、同第５９８１７６８号、同第５８７１９３８号、同第５８４３６８１号、同第５８００９９９号、および同第５７７３６２８号は、化学発光検出を実施するためのジオキセタンの方法および組成物を記載し；公開された米国出願ＵＳ２００２／０１１０８２８は、マイクロアレイコントロールのための方法および組成物を開示する。

【０１６７】

本発明の一実施形態において、核酸アレイは、約１５～２５ヌクレオチド長のプローブのアレイを含み得る。さらなる実施形態において、核酸アレイは、多数のプローブを含み得、ここで、少なくとも１つのプローブは、表１および／もしくは表２において開示される１つ以上のＳＮＰを検出可能であり、かつ／または少なくとも１つのプローブは、表１、表２、配列表、およびそれらの相補的な配列に開示される配列からなる群より選択される配列のうちの１つのフラグメントを含み、そのフラグメントは、少なくとも約８個連続するヌクレオチド（好ましくは、１０個、１２個、１５個、１６個、１８個、２０個、より好ましくは２２個、２５個、３０個、４０個、４７個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、８０個、９０個、１００個（またはこれらの間の他の任意の個数）以上連続するヌクレオチドを含み、かつ表１および／または表２において開示される新規なＳＮＰ対立遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、上記ＳＮＰ部位に対して相補的なヌクレオチドは、上記プローブの中心から５ヌクレオチド内、４ヌクレオチド内、３ヌクレオチド内、２ヌクレオチド内、または１ヌクレオチド内、より好ましくは上記プローブの中心にある。

【０１６８】

ポリヌクレオチドプローブは、ＰＣＴ出願ＷＯ９５／２５１１１６（Ｂａｌｄｅｓｃｈｗｅｉｌｅｒら）（これは、本明細書中にその全体が参考として援用される）に記載されるように、化学カップリング手順およびインクジェット適用装置を使用することによって、基材表面上で合成され得る。別の局面において、ドット（またはスロット）ブロットと類似する「格子状」アレイが、真空系、熱的結合手順、ＵＶ結合手順、機械的結合手順、または化学結合手順を使用して、基材表面にｃＤＮＡフラグメントまたはオリゴヌクレオチドを整列させて結合するために使用され得る。アレイ（例えば、上記のアレイ）は、手

によってか、あるいは利用可能なデバイス（スロットブロット装置またはドットブロット装置）、材料（適切な任意の固体支持体）、および機器（ロボット機器を含む）を使用することによって、生成され得、そして８個、２４個、９６個、３８４個、１５３５個、６１４４個以上のポリヌクレオチド、または市販の機器の効率的使用のために適する他の任意の数のポリヌクレオチドを含み得る。

【０１６９】

そのようなアレイまたは他のキット／システムを使用して、本発明は、試験サンプル中にある本明細書中に開示されるＳＮＰを同定するための方法を提供する。そのような方法は、代表的には、試験核酸サンプルを、本発明の少なくとも１つのＳＮＰ位置に対応する１つ以上のプローブを含むアレイとともにインキュベートする工程、ならびに上記試験サンプル由来の核酸と上記プローブのうちの１つ以上との結合についてアッセイする工程を包含する。ＳＮＰ検出試薬（またはそのような１種以上のＳＮＰ検出試薬を使用する、キット／システム）を、インキュベーション条件は、上記アッセイにおいて使用される形式、使用される検出方法、ならびに上記アッセイにおいて使用される検出試薬の型および性質に依存する。当業者は、市販のハイブリダイゼーション形式、増幅形式、およびアレイアッセイ形式のうちのいずれか１つが、本明細書中に開示されるＳＮＰを検出するために容易に適合され得ることを、認識する。

【０１７０】

本発明のＳＮＰ検出キット／システムは、ＳＮＰ含有核酸分子の後の増幅および／または検出のために、試験サンプルから核酸を調製するために使用される構成要素を含み得る。そのようなサンプル調製構成要素は、任意の体液（例えば、血液、血清、血漿、尿、唾液、粘液質、胃液、精液、涙、汗など）、皮膚、毛髪、細胞（特に、有核細胞）、生検、口腔スワブまたは組織標本からの、核酸抽出物（ＤＮＡおよび／またはＲＮＡを含む）、タンパク質抽出物もしくは膜抽出物を生成するために使用され得る。上記の方法において使用される試験サンプルは、上記アッセイ形式、上記検出方法の性質、およびアッセイされるべき試験サンプルとして使用される具体的な組織、細胞、または抽出物に基づいて、変化する。核酸抽出物、タンパク質抽出物、および細胞抽出物を調製する方法は、当該分野で周知であり、利用されるシステムと適合するサンプルを得るために容易に適合され得る。試験サンプルから核酸を抽出するための自動サンプル調製システムは、市販されており、その例は、ＱｉａｇｅｎのＢｉｏＲｏｂｏｔ　９６００、Ａｐｐｌｉｅｄ　ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓのＰＲＩＳＭ™　６７００サンプル調製システム、およびＲｏｃｈｅ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ＳｙｓｔｅｍｓのＣＯＢＡＳ　ＡｍｐｌｉＰｒｅｐ　Ｓｙｓｔｅｍである。

【０１７１】

本発明により企図される別の形態のキットは、区画分けされたキットである。区画分けされたキットは、試薬が別個の容器中に含まれる任意のキットを包含する。そのような容器としては、例えば、小さいガラス容器、プラスチック容器、プラスチック片、ガラス片、または紙片、またはアレイ形成材料（例えば、シリカ）が挙げられる。そのような容器によって、試験サンプルおよび試薬が相互混入しないようにある区画から別の区画へと試薬を効率的に移動することが可能であるか、またはある区画からそのキット中に含まれない別の容器に移動することが可能であり、各容器の薬剤または溶液は、ある区画から別の区画または別の容器へと、定量的様式で添加され得る。そのような容器としては、例えば、試験サンプルを受容する１つ以上の容器、本発明の１つ以上のＳＮＰを検出するための少なくとも１つのプローブまたは他のＳＮＰ検出試薬を含む１つ以上の容器、洗浄試薬（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水、Ｔｒｉｓ緩衝液など）を含む１つ以上の容器、および結合したプローブまたは他のＳＮＰ検出試薬の存在を明らかにするために使用される試薬を含む１つ以上の容器が、挙げられ得る。上記キットは、例えば、核酸増幅反応または他の酵素反応（例えば、プライマー伸長反応）、ハイブリダイゼーション、ライゲーション、電気泳動（好ましくは、キャピラリー電気泳動）、質量分析法、および／またはレーザー誘導蛍光検出のための、区画および／もしくは試薬を必要に応じてさらに含み得る。上

記キットはまた、そのキットを使用するための指示書を備え得る。例示的な区画分けされたキットとしては、当該分野で公知の微小流体デバイス（例えば、Ｗｅｉｇｌら「Ｌａｂ－ｏｎ－ａ－ｃｈｉｐ　ｆｏｒ　ｄｒｕｇ　ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ」Ａｄｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ　Ｒｅｖ．２４；５５（３）：３４９～７７（２００３年3月）参照）が挙げられる。そのような微小流体デバイスにおいて、上記容器は、例えば、微小流体「容器」、微小流体「チャンバ」、または微小流体「チャネル」と呼ばれ得る。

【０１７２】

マイクロ流体デバイスは、「ラボオンチップ（ｌａｂ－ｏｎ－ａ－ｃｈｉｐ）」系とも称され得、生物医学的なマイクロ電気機械系（ｂｉｏＭＥＭ）または多構成の集積系は、ＳＮＰを分析するための本発明の典型的なキット／系である。このような系は、単一の機能性デバイスにおいてプローブ／標的ハイブリダイゼーション、核酸増幅、およびキャピラリー電気泳動法の反応のような過程を縮小化および分画化する。このようなマイクロ流体デバイスは代表的に、系の少なくとも一つの局面において検出試薬を利用し、そしてこのような検出試薬は使用され、本発明の一以上のＳＮＰを検出し得る。マイクロ流体系の一つの例は、米国特許第５，５８９，１３６号に開示され、この開示はチップにおいてＰＣＲ増幅の統合およびキャピラリー電気泳動が記載される。典型的なマイクロ流体系は、マイクロチップ上に含まれるガラス、シリコン、石英、またはプラスチックのウエハ上に設計されるマイクロチャネルのパターンを含む。サンプルの移動は、電気、電気浸透性、または流体静力学の力によって制御され得、この力は、機能的顕微鏡バルブおよび可動部分を伴わないポンプを作成するためにマイクロチップの異なる範囲にわたって適用される。電圧の変化は、マイクロ機械加工チャンネル間の交点で液体の流動を制御する方法およびマイクロチップの異なるセクションにわたりポンプ注入するための液体流量を変化させるための方法として使用され得る。例えば、米国特許第６，１５３，０７３号（Ｄｕｂｒｏｗら）および同第６，１５６，１８１号（Ｐａｒｃｅら）を参照のこと。

【０１７３】

ＳＮＰの遺伝子型を特定するために、典型的なマイクロ流動系は、例えば、核酸増幅、プライマー伸長、キャピラリー電気泳動、およびレーザー光誘導蛍光検出のような検出方法を統合し得る。このような典型的な系を使用するための典型的なプロセスの最初の工程において、核酸サンプルは、好ましくはＰＣＲによって増幅される。次いで、増幅産物は、ｄｄＮＴＰ（各ｄｄＮＴＰに対して特異的な蛍光）および適切なオリゴヌクレオチドプライマーを使用する自動プライマー伸長反応に供され標的ＳＮＰのちょうど上流にハイブリダイズするプライマー伸長反応を実施する。３’末端において伸長が一旦完了すると、このプライマーは、キャピラリー電気泳動によって組込まれていない蛍光ｄｄＮＴＰから分離される。キャピラリー電気泳動に使用される分離培地は、例えば、ポリアクリルアミド、ポリエチレングリコールまたはデキストランであり得る。単一のヌクレオチドプライマーの伸長産物中に組込まれたｄｄＮＴＰは、レーザー光誘導蛍光検出によって同定される。このような典型的なマイクロチップが、使用され例えば、少なくとも９６サンプル～３８４サンプル、またはそれ以上が同時に処理され得る。

【０１７４】

（核酸分子の使用）

本発明の核酸分子は、種々の使用（特に、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）および動脈瘤／解離の診断、予後、処置、および予防のための、ならびに薬物応答（特に、スタチンに対する応答）を推定するための）を有する。例えば、本発明の核酸分子は、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を発症させる個体の危険性（特に、最初のＭＩもしくは再発性ＭＩを経験する危険性）を推定するために、個体におけるＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の進行（例えば、ＭＩの重篤度もしくは結果）を予想するために、スタチンでのＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の処置（もしくは予防）に対して応答する、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有する（またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の増大した危険性がある）個体の可能性を評価する、ならびに／あるいは上記個体が、上記スタチン処置から毒性もしくは他の望ましくない副作用を経験する可能性を推定するなどにおいて、有用である。例えば、核酸分子は、ハイブリダ

イゼーションプローブとして、例えば、メッセンジャーＲＮＡ、転写物、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、増幅されたＤＮＡまたは他の核酸分子においてＳＮＰの遺伝子型を特定するために、ならびに全長ｃＤＮＡおよび表１に開示される改変体ペプチドをコードするゲノムクローンおよびそのオーソログを単離するために有用である。

【０１７５】

プローブは、表１および／または表２で言及される核酸分子の全長に沿って任意のヌクレオチド配列にハイブリダイズし得る。好ましくは本発明のプローブは、表１および／または表２に示されるＳＮＰ位置を含む標的配列の領域にハイブリダイズする。より好ましくは、プローブは、配列特異的様式でＳＮＰ含有標的配列にハイブリダイズし、その結果、標的配列を、どのヌクレオチドがＳＮＰ部位に存在するかによって標的配列と異なる他のヌクレオチド配列とを識別する。このようなプローブは、試験サンプル中のＳＮＰ含有核酸の存在を検出するために、またはどのヌクレオチド（対立遺伝子）が、特定のＳＮＰ部位に存在するかを決定する（すなわち、ＳＮＰ部位の遺伝子型決定）ために特に有用である。

【０１７６】

核酸のハイブリダイゼーションプローブは、核酸発現の存在、レベル、形態、および／または分布を決定するために使用され得る。レベルが決定される核酸は、ＤＮＡまたはＲＮＡであり得る。従って、本明細書中に記載されるＳＮＰに特異的なプローブが、使用され所定の細胞、組織、または生物において存在、発現および／または遺伝子のコピー数を調べ得る。これらの用途は、正常レベルに対する遺伝子発現の増加または減少に関与する障害の診断に関連する。ｍＲＮＡ検出のためのインビトロ技術としては、例えば、ノーザンブロットハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションが挙げられる。ＤＮＡを検出するためのインビトロ技術としては、サザンブロットハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションが挙げられる（ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ、２０００、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ）。

【０１７７】

プローブは、例えば、被験体に由来する細胞のサンプルにおいて改変タンパク質コード核酸（例えば、ｍＲＮＡ）のレベルを測定することのよって、またはポリヌクレオチドが、目的のＳＮＰを含有するか否かを決定することによって、改変タンパク質が発現される細胞または組織を同定するための診断試験キットの一部として使用され得る。

【０１７８】

従って、本発明の核酸分子は、本明細書で開示されるＳＮＰを検出するためにハイブリダイゼーションプローブとして使用され得、それによって、上記多型を有する個体が、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を発症させる危険性がある（もしくは既に初期段階のＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を発症した）か否かを決定し、または個体がＣＨＤもしくは動脈瘤／解離のスタチン処置（予防処置を含む）に対して陽性に応答する可能性を決定し得る。疾患表現型と関連するＳＮＰの検出は、活動性疾患および／もしくは上記疾患に対する遺伝的素因についての診断ツールを提供する。

【０１７９】

さらに、本発明の核酸分子は、従って、本明細書で開示されるＳＮＰおよび／もしくはこのような遺伝子の生成物（例えば、発現されるｍＲＮＡ転写物分子（転写物情報は、例えば、表１に開示される）を含む遺伝子（遺伝子情報が例えば、表２において開示される）を検出するために有用であり、従って、遺伝子発現を検出するために有用である。上記核酸分子は、必要に応じて、例えば、遺伝子発現を検出することにおける使用のためのアレイもしくはキット形式において実行され得る。

【０１８０】

本発明の核酸分子はまた、核酸分子の任意の所定領域、特に表１および／または表２に同定されるＳＮＰ含有領域を増幅するためのプライマーとしても有用である。

【０１８１】
本発明の核酸分子はまた、組換えベクターを構築するためにも有用である（以下により詳細に記載される）。このようなベクターとしては、表１で言及される任意の改変体ペプチド配列の一部または全体を発現する発現ベクターが挙げられる。ベクターはまた、例えば細胞のゲノムのような別の核酸分子配列へ組み込むために使用され、遺伝子および／または遺伝子産物のインサイチュでの発現を変化させる、挿入ベクターも含む。例えば、内因性のコード配列は、相同組換えを介して、一以上の特異的に導入されたＳＮＰを含有するコード領域の全体または一部分と置換され得る。
【０１８２】
本発明の核酸分子はまた、改変タンパク質の抗原部分、特に、表１および／または表２に開示されるＳＮＰによって生じる改変体アミノ酸配列（例えば、アミノ酸置換）を含む抗原部分を発現するのにも有用である。
【０１８３】
本発明の核酸分子はまた、本発明の核酸分子の遺伝子調節領域を含むベクターを構築するのにも有用である。
【０１８４】
本発明の核酸分子はまた、本明細書中に記載されるＳＮＰ含有核酸分子に由来する発現されたｍＲＮＡ分子の全体または一部分に対応するリボザイムを設計するのにも有用である。
【０１８５】
本発明の核酸分子はまた核酸分子および改変体ペプチドの一部分または全体を発現する宿主細胞を構築するのにも有用である。
【０１８６】
本発明の核酸分子はまた、核酸分子および改変体ペプチドの全体または一部分を発現するトランスジェニック動物を構築するためにも有用である。表１および／または表２に開示されるＳＮＰを含有する核酸分子を有する組換え細胞およびトランスジェニック動物の産生は、例えば、処置化合物および投薬レジメンの効果的な臨床設計を可能とする。
【０１８７】
本発明の核酸分子はまた、例えば、核酸の発現を調節する化合物を同定するための薬物スクリーニングのアッセイにおいても有用である。
【０１８８】
本発明の核酸分子はまた、細胞が異常な遺伝子発現をしている患者の遺伝子治療においても有用である。従って、エキソビボで操作されそして患者に戻された患者の細胞を含む組換え細胞は、個体へ導入され、ここで組換え細胞は、所望されるタンパク質を産生し個体を処置する。
【０１８９】
（ＳＮＰ遺伝子型分類法）
どの特定のヌクレオチド（すなわち、対立遺伝子）が１つ以上のＳＮＰ位置（例えば、表１および／もしくは表２に開示される核酸分子におけるＳＮＰ位置）の各々で存在するかを決定するプロセスは、ＳＮＰ遺伝子型分類といわれる。本発明は、ＳＮＰ遺伝子型分類の方法（例えば、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を発症する個体の危険性を評価することにおける使用のための、疾患重篤度および回復について個体の予後を評価するための使用のための、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）もしくは動脈瘤／解離を以前に有した個体が、将来再びＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有する（例えば、１回以上の再発性ＭＩもしくは動脈瘤／解離）を有する可能性を推定するための使用のための、ＣＨＤ（例えば、ＭＩの増大した危険性）もしくは動脈瘤／解離を発症させる増大した感受性を有する個体に基づいて、個体についての予防レジメンもしくは処置レジメンを実行するための使用のための、スタチン処置（特に、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を処置もしくは予防するため）に対する個体の応答の可能性を評価することにおける使用のための、処置レジメンもしくは予防レジメンを選択することにおける（例えば、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有

するか、または将来ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を発症させる増大した危険性がある個体にスタチン処置を施すか否かを決定することにおける使用のための）、あるいは特定のスタチンベースの処置もしくは予防的レジメン（例えば、スタチン処置の投与量および／もしくは投与頻度を処方もしくは選択することにおける使用のための、または投与するためにどの形態／タイプのスタチン（例えば、特定の薬学的組成物もしくは化合物など）を選択するか、スタチン処置からの毒性もしくは他の所望でない副作用を経験する可能性を決定するために使用するための、あるいはスタチンの臨床試験のための個体を選択することにおける（例えば、上記スタチン処置から陽性に応答する可能性が最も高い、治験に参加する個体を選択することにおける使用のための、および／または上記スタチン処置から陽性に応答する可能性がない個体を治験から排除することにおける使用のためのなど）を提供する。

【０１９０】

核酸サンプルは、当該分野において周知の方法によって遺伝子特定され、どの対立遺伝子が、目的の任意の所定遺伝子領域（例えば、ＳＮＰ位置）に存在するかを決定し得る。隣接する配列が、オリゴヌクレオチドプローブのようなＳＮＰ検出試薬を設計するために使用され得、このプローブは必要に応じてキットフォーマット中に与えられ得る。代表的なＳＮＰ遺伝子特定方法は、Ｃｈｅｎら、「Ｓｉｎｇｌｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ：ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｐｒｏｔｏｃｏｌ，ｃｏｓｔ ａｎｄ ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ」、Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｊ．２００３；３（２）：７７－９６；Ｋｗｏｋら、「Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｓｉｎｇｌｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ」、Ｃｕｒｒ Ｉｓｓｕｅｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．２００３ Ａｐｒ；５（２）：４３－６０；Ｓｈｉ、「Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ｆｏｒ ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ：ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｇｅｎｅｔｉｃ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ ｉｎ ｄｒｕｇ ｔａｒｇｅｔｓ ａｎｄ ｄｉｓｅａｓｅ ｇｅｎｅｓ」、Ａｍ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ．２００２；２（３）：１９７－２０５；およびＫｗｏｋ、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ ｓｉｎｇｌｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ」、Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ２００１；２：２３５－５８に記載される。高処理のＳＮＰ遺伝子型特定についての代表的な技術は、Ｍａｒｎｅｌｌｏｓ、「Ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ＳＮＰ ａｎａｌｙｓｉｓ ｆｏｒ ｇｅｎｅｔｉｃ ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｓｔｕｄｉｅｓ」、Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｄｅｖｅｌ．２００３ Ｍａｙ；６（３）：３１７－２１に記載される。一般のＳＮＰ遺伝子特定方法としては、ＴａｑＭａｎアッセイ、分子ビーコンアッセイ、核酸アレイ、対立遺伝子特異的プライマー伸長、対立遺伝子特異的ＰＣＲ、配列されたプライマー伸長、均質なプライマーの伸長アッセイ、質量分析法による検出を伴うプライマー伸長、高熱配列決定（ｐｙｒｏｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、遺伝子アレイで選別される複合プライマーの伸長、周期的増幅（ｒｏｌｌｉｎｇ ｃｉｒｃｌｅ）を伴うライゲーション、同質のライゲーション、ＯＬＡ（米国特許第４，９８８，１６７号）、遺伝子アレイで選別される複合ライゲーション反応、制限断片長の多型、一塩基の伸長タグアッセイおよびインベーダーアッセイが挙げられるが、これらに限定されない。このような方法は、例えば、発光または化学発光の検出、蛍光検出、時間分解型蛍光検出、蛍光共鳴エネルギー伝達、蛍光偏光、質量分析、および電気検出のような検出機構と組み合わせて用いられ得る。

【０１９１】

多型を検出するための種々の方法としては、切断因子からの保護がＲＮＡ／ＲＮＡ二重鎖またはＲＮＡ／ＤＮＡ二重鎖において不一致の塩基を検出する方法（Ｍｙｅｒｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：１２４２（１９８５）；Ｃｏｔｔｏｎら、ＰＮＡＳ ８５：４３９７（１９８８）およびＳａｌｅｅｂａら、Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２１７：２８６－２９５（１９９２））、改変体および野生型の核酸分子の電気泳動の移動度の比較（Ｏｒｉｔａら、ＰＮＡＳ ８６：２７６６（１９８９）；Ｃｏｔｔｏｎら、Ｍｕｔａｔ．Ｒ

ｅｓ．２８５：１２５－１４４（１９９３）；およびＨａｙａｓｈｉら、Ｇｅｎｅｔ．Ａｎａｌ．Ｔｅｃｈ．Ａｐｐｌ．９：７３－７９（１９９２））ならびに変性勾配ゲル電気泳動（ＤＧＧＥ）を用いる変性剤の勾配を含むポリアクリルアミドゲルにおいて多型フラグメントまたは野生型フラグメントの移動をアッセイすること（Ｍｙｅｒｓら、Ｎａｔｕｒｅ　３１３：４９５（１９８５））が挙げられるが、これらに限定されない。特定の位置での配列変動はまた、ＲＮａｓｅ保護およびＳ１保護のような、ヌクレアーゼプロテクションアッセイまたは化学切断方法によっても調べられ得る。

【０１９２】

好ましい実施形態において、ＳＮＰ遺伝子型特定は、５’ヌクレアーゼアッセイとしても公知であるＴａｑＭａｎアッセイを用いて実施される（米国特許第５，２１０，０１５号および同第５，５３８，８４８号）。ＴａｑＭａｎアッセイは、ＰＣＲの間に特定の増幅産物の蓄積を検出する。ＴａｑＭａｎアッセイは、蛍光レポーター色素およびクエンチャー色素を用いて標識されたオリゴヌクレオチドプローブを利用する。レポーター色素は、適切な波長での放射線照射によって励起され、蛍光共鳴エネルギー伝達（ＦＲＥＴ）と呼ばれるプロセスを介して同一のプローブ中のクエンチャー色素へエネルギーを伝達する。このプローブへ取り付けられた場合、励起されたレポーター色素は、シグナルを放射しない。インタクトのプローブにおいてクエンチャー色素とレポーター色素の近さは、レポーターについての減少した蛍光を維持する。レポーター色素およびクエンチャー色素は、それぞれ最も５’の末端および最も３’の末端に有り得るか、またはその逆であり得る。あるいは、レポーター色素は、最も５’の末端または最も３’の末端にあり得るが、クエンチャー色素は、内部のヌクレオチドに取り付けられる（またはこの逆）。さらに別の実施形態において、レポーターおよびクエンチャーの両方、互いに離れて内部のヌクレオチドへ取り付けられ得、その結果レポーターの蛍光は、減少される。

【０１９３】

ＰＣＲの間、ＤＮＡポリメラーゼの５’ヌクレアーゼ活性がプローブを切断し、それによってレポーター色素とクエンチャー色素とを分離し、そして結果として、レポーターの蛍光の上昇を生じる。ＰＣＲ産物の蓄積は、レポーター色素の蛍光の上昇を直接モニタリングすることにより検出される。ＤＮＡポリメラーゼは、プローブがＰＣＲの間に増幅される標的ＳＮＰ含有鋳型にハイブリダイズする場合にのみ、レポーター色素とクエンチャー色素との間のプローブを切断し、かつプローブは、特定のＳＮＰ対立遺伝子が存在する場合にのみ、標的ＳＮＰ部位にハイブリダイズするように設計されている。

【０１９４】

好ましいＴａｑＭａｎプライマーおよびＴａｑＭａｎプローブの配列は、本明細書中で提供されるＳＮＰおよび関連する核酸配列情報を用いて、容易に決定され得る。Ｐｒｉｍｅｒ　Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ、ＣＡ）のようなコンピュータープログラムの多くは、最適なプライマー／プローブのセットを容易に得るために使用され得る。本発明のＳＮＰを検出するためのこのようなプライマーおよびプローブが、例えば、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）、動脈瘤／解離、および関連病理を発症しやすい個体をスクリーニングすることにおいて、またはスタチン処置に応答する可能性についてＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を有する個体（またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離に罹りやすい個体）をスクリーニングすることにおいて有用であることは、当業者に明らかである。これらプローブおよびプライマーは、キット形式へと容易に組み込まれ得る。本発明はまた、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｅａｃｏｎプローブ（米国特許第５，１１８，８０１号および同第５，３１２，７２８号）ならびに他の改変形式（米国特許第５，８６６，３３６号および同第６，１１７，６３５号）の使用のような、当該分野において周知のＴａｑｍａｎアッセイの改変を含む。

【０１９５】

本発明のＳＮＰの遺伝型を決定するための別の好ましい方法は、ＯＬＡにおける二つのオリゴヌクレオチドプローブの使用である（例えば、米国特許第４，９８８，６１７号を参照）。この方法において、一つのプローブは、その最も３’末端にＳＮＰ部位が整列し

た、標的核酸のセグメントにハイブリダイズする。第二のプローブは、標的核酸分子の第一のプローブのすぐ３’に隣接するセグメントにハイブリダイズする。二つの並列したプローブは、標的核酸分子にハイブリダイズし、そして、もし第一のプローブの最も３’のヌクレオチドとＳＮＰ部位との間に完全な相補性があれば、リガーゼのような結合剤の存在下で連結される。ミスマッチがある場合、連結は起こらない。反応後、連結されたプローブは、標的核酸分子から分離され、そしてＳＮＰの存在の指標として検出される。

【０１９６】

以下の特許、特許出願、および公開されている国際特許出願は、全て、本明細書で参考により援用され、種々の形式のＯＬＡを実施するための技術に関するさらなる情報を提供する：米国特許第６０２７８８９号、同第６２６８１４８号、同第５４９４８１０号、同第５８３０７１１号、および同第６０５４５６４号は、ＳＮＰ検出を実施するためのＯＬＡストラテジーを記載する；ＷＯ　９７／３１２５６およびＷＯ　００／５６９２７は、ユニバーサルアレイを用いたＳＮＰ検出を実施するためのＯＬＡストラテジーを記載し、ここで、ジップコード配列は、ハイブリダイゼーションプローブの一つに導入され得、かつ結果として生じた産物（もしくは増幅産物）は、ユニバーサルジップコードアレイにハイブリダイズし得る；米国特許出願ＵＳ０１／１７３２９（および０９／５８４，９０５）は、ＯＬＡ（もしくはＬＤＲ）、続いてＰＣＲを記載し、ここで、ジップコードはＯＬＡプローブに組み込まれ、かつ増幅されたＰＣＲ産物は、電気泳動もしくはユニバーサルジップコードアレイ読み出し装置により決定される；米国特許出願６０／４２７８１８、同６０／４４５６３６および同６０／４４５４９４は、ＳＮＰｌｅｘ法およびＯＬＡに続くＰＣＲを用いた多重ＳＮＰ検出のためのソフトウェアを記載し、ここで、ジップコードは、ＯＬＡプローブに組み込まれ、かつ増幅されたＰＣＲ産物は、ジップシュート（ｚｉｐｃｈｕｔｅ）試薬とハイブリダイズし、かつＳＮＰの同定は、ジップシュートの電気泳動読み出し装置により決定される。いくつかの実施形態において、ＯＬＡは、ＰＣＲ（もしくは別の核酸増幅方法）の前に実施される。他の実施形態において、ＰＣＲ（もしくは他の核酸増幅方法）は、ＯＬＡの前に実施される。

【０１９７】

ＳＮＰを遺伝子型決定するための別の方法は、質量分析に基づく。質量分析は、ＤＮＡの４種のヌクレオチドの各々の固有の質量を利用する。ＳＮＰは、代替的なＳＮＰ対立遺伝子を有する核酸の質量の差異を測定することにより、質量分析によって明白に遺伝子型決定され得る。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ（Ｍａｔｒｉｘ　Ａｓｓｉｓｔｅｄ　Ｌａｓｅｒ　Ｄｅｓｏｒｐｔｉｏｎ　Ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ－Ｔｉｍｅ　ｏｆ　Ｆｌｉｇｈｔ）質量分析技術が、ＳＮＰのような分子質量のきわめて正確な決定のために好ましい。ＳＮＰ分析に対する数多くのアプローチが、質量分析に基づいて開発されている。好ましい質量分析に基づくＳＮＰを遺伝子型決定する方法は、プライマー伸長アッセイを含み、これも、従来のゲルに基づく形式およびマイクロアレイのような他の適用と組み合わせて利用され得る。

【０１９８】

代表的に、プライマー伸長アッセイは、標的ＳＮＰ部位から（５’）上流の鋳型ＰＣＲアプリコンに対する、プライマーの設計およびアニールを含む。ジデオキシヌクレオチド三リン酸（ｄｄＮＴＰ）および／もしくはデオキシヌクレオチド三リン酸（ｄＮＴＰ）の混合物を、鋳型（例えば、ＰＣＲなどにより代表的に増幅されている、ＳＮＰ含有核酸分子）、プライマー、およびＤＮＡポリメラーゼを含有する反応混合物に添加する。プライマーの伸長は、混合物中のｄｄＮＴＰのうちの一つに対して相補的なヌクレオチドが生じる鋳型中の最初の部位で、終結する。プライマーは、ＳＮＰ部位に直接隣接する（すなわち、プライマーの３’末端のヌクレオチドは、標的ＳＮＰ部位の隣のヌクレオチドにハイブリダイズする）か、もしくはＳＮＰ部位から二つ以上のヌクレオチド離れているかのどちらかであり得る。プライマーが、標的ＳＮＰ部位から数ヌクレオチド離れている場合、唯一の制限は、プライマーの３’末端とＳＮＰ部位との間の鋳型配列が、検出されるべきものと同じ型のヌクレオチドを含まないこと、またはこのことが、伸長プライマーの未完

成な終結を引き起こすことである。あるいは、全ての４種のｄｄＮＴＰのみが、ｄＮＴＰなしで反応混合物に添加される場合、プライマーは常に、標的ＳＮＰ部位に対応するただ一つのヌクレオチドにより伸長される。この場合、プライマーは、ＳＮＰ部位より一つ上流のヌクレオチドに結合するために設計される（すなわち、プライマーの３’末端のヌクレオチドは、標的ＳＮＰ部位の５’側で標的ＳＮＰ部位に直接隣接するヌクレオチドにハイブリダイズする）。ただ一つのヌクレオチドによる伸長は、伸長されるプライマーの全体の質量を最小にし、それにより、代替的なＳＮＰヌクレオチドの間の質量の差異の分解能を上昇させるので、ただ一つのヌクレオチドによる伸長が好ましい。さらに、非改変ｄｄＮＴＰのプライマー伸長反応に代えて、質量標識されたｄｄＮＴＰが用いられ得る。このことは、これらのｄｄＮＴＰにより伸長されたプライマーの間の質量の差異を上昇させ、それにより、上昇する感度および精度を提供し、そして特に、ヘテロ接合の塩基部位を決定するために有用である。質量標識はまた、集中的なサンプル調製手順の必要性を軽減し、そして質量分析の必要とされる分解能を低下させる。

【０１９９】

伸長されたプライマーは、次に精製され得、そして、標的ＳＮＰ部位に存在しているヌクレオチドの同一性を決定するために、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析により分析され得る。分析の一つの方法において、プライマー伸長反応からの生成物は、マトリックスを形成する光吸収結晶と組み合わせられる。次に、このマトリックスは、核酸分子をイオン化し、そして気体相に脱着するために、レーザーのようなエネルギー源により打ち付けられる。次に、イオン化された分子は、飛行管内に放射され、そして加速されて検出器に向かってこの管を下る。レーザーパルスのようなイオン化現象と分子が検出器と衝突する間の時間は、その分子の飛行時間である。飛行時間は、イオン化された分子の電荷に対する質量比（ｍ／ｚ）と正確に相関する。より小さいｍ／ｚを有するイオンは、より大きいｍ／ｚを有するイオンよりも早くこの管を下って進行し、そしてそのため、このより軽いイオンは、より重いイオンの前に検出器に到達する。したがって、飛行時間は、対応する、かつ非常に正確なｍ／ｚに変換される。この様式で、ＳＮＰは、一塩基部分に異なるヌクレオチドを有する核酸分子において固有の、質量のわずかな差異、および対応する飛行時間の差異に基づいて同定され得る。ＳＮＰ遺伝子型決定のための、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析と関連するプライマー伸長反応アッセイの使用に関するさらなる情報については、例えば、Ｗｉｓｅら、「Ａ ｓｔａｎｄａｒｄ ｐｒｏｔｏｃｏｌ ｆｏｒ ｓｉｎｇｌｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｐｒｉｍｅｒ ｅｘｔｅｎｓｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｇｅｎｏｍｅ ｕｓｉｎｇ ｍａｔｒｉｘ－ａｓｓｉｓｔｅｄ ｌａｓｅｒ ｄｅｓｏｒｐｔｉｏｎ／ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ ｔｉｍｅ－ｏｆ－ｆｌｉｇｈｔ ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ」、Ｒａｐｉｄ Ｃｏｍｍｕｎ Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ．２００３；１７（１１）：１１９５－２０２を参照のこと。

【０２００】

以下の参考は、ＳＮＰ遺伝子型決定のための質量分析に基づく方法を記載する、さらなる情報を提供する：Ｂｏｃｋｅｒ、「ＳＮＰ ａｎｄ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｂａｓｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｃｌｅａｖａｇｅ ｓｎｄ ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ」、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．２００３年７月；１９補遺１：Ｉ４４－Ｉ５３；Ｓｔｏｒｍら、「ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ－ｂａｓｅｄ ＳＮＰ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ」、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．２００３；２１２：２４１－６２；Ｊｕｒｉｎｋｅら、「Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ＭａｓｓＡＲＲＡＹ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｆｏｒ ｈｉｇｈ ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ」、Ａｄｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｅｎｇ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２；７７：５７－７４；およびＪｕｒｉｎｋｅら、「Ａｕｔｏｍａｔｅｄ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ ＤＮＡ ＭａｓｓＡｒｒａｙ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ」、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．２００２；１８７：１７９－９２。

【０２０１】

ＳＮＰはまた、直接のＤＮＡ配列決定によっても評価され得る。種々の自動化配列決定手順が利用され得（（１９９５）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １９：４４８）、これらとしては、質量分析による配列決定が挙げられる（例えば、ＰＣＴ国際公開番号ＷＯ９４／１６１０１；Ｃｏｈｅｎら、Ａｄｖ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．３６：１２７－１６２（１９９６）；およびＧｒｉｆｆｉｎら、Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３８：１４７－１５９（１９９３）を参照のこと）。本発明の核酸配列は、当業者がこのような自動化配列決定手順のための配列決定プライマーを容易に設計することを可能にする。Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ ３７７、３１００、３７００、３７３０、および３７３０ｘｌ ＤＮＡ Ａｎａｌｙｚｅｒｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ、ＣＡ）のような商業的な機器が、自動化配列決定のために、当該分野において一般的に使用される。

【０２０２】

本発明のＳＮＰの遺伝子型を決定するために使用され得る他の方法としては、一本鎖高次構造多型（ＳＳＣＰ）および変性勾配ゲル電気泳動（ＤＧＧＥ）が挙げられる（Ｍｙｅｒｓら、Ｎａｔｕｒｅ ３１３：４９５（１９８５））。ＳＳＣＰは、Ｏｒｉｔａら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．に記載のように、一本鎖ＰＣＲ産物の電気泳動移動度の変化により、塩基の差異を識別する。一本鎖ＰＣＲ産物は、二本鎖ＰＣＲ産物を加熱するか、もしくはそれ以外で変性させることにより生成され得る。一本鎖核酸は、塩基配列に部分的に依存する二次構造を、再び折りたたむか、もしくは形成し得る。一本鎖増幅産物の異なる電気泳動移動度は、ＳＮＰ部位の塩基配列の差異に関連する。ＤＧＧＥは、多型ＤＮＡに固有の異なる配列依存的安定性および融解特性、ならびに変性勾配ゲルにおける電気泳動移動度パターンの対応する差異に基づいて、ＳＮＰ対立遺伝子を識別する（Ｅｒｌｉｃｈ、編、ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ＤＮＡ Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ、Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９２、７章）。

【０２０３】

配列特異的リボザイム（米国特許第５，４９８，５３１号）はまた、リボザイム切断部位の発生もしくは消失に基づいてＳＮＰを評価するために、使用され得る。完全にマッチする配列は、ヌクレアーゼ切断消化アッセイによるか、もしくは融解温度の差異により、ミスマッチ配列と区別され得る。ＳＮＰが制限酵素切断部位に影響する場合、ＳＮＰは、制限酵素消化パターンの変化、およびゲル電気泳動により決定される核酸フラグメントの長さの対応する変化により確認され得る。

【０２０４】

ＳＮＰ遺伝子型決定は、例えば、ヒト被験体から生物学的サンプル（例えば、組織、細胞、流体、分泌物などのサンプル）を収集する工程、サンプルの細胞から核酸（例えば、ゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡもしくは両方）を単離する工程、標的核酸領域のハイブリダイゼーションおよび増幅が生じるような条件下で、標的ＳＮＰを含む単離された核酸の領域に特異的にハイブリダイズする一つ以上のプライマーに、核酸を接触させる工程、そして、本発明のＳＮＰ部位に存在するヌクレオチドを決定する工程、または、いくつかのアッセイにおいては、増幅産物の存在もしくは非存在を検出する工程（アッセイは、特定のＳＮＰ対立遺伝子が存在するか、もしくは存在しない場合にのみ、ハイブリダイゼーションおよび／もしくは増幅が生じるように設計され得る）を包含し得る。いくつかのアッセイにおいて、増幅産物の大きさは、検出され、そしてコントロールサンプルの長さと比較される；例えば、欠損および挿入は、正常な遺伝子型と比較した増幅産物の大きさの変化により検出され得る。

【０２０５】

ＳＮＰ遺伝子型決定は、以下に記載のような数多くの実用的な適用のために有用である。このような適用の例としては、ＳＮＰ－疾患関連分析、疾患素因スクリーニング、疾患診断、疾患予後判断、疾患経過モニタリング、個体の遺伝子型に基づく治療ストラテジーの決定（薬理ゲノミクス）、疾患もしくは薬物に対する応答の見込みに関連したＳＮＰ遺

伝子型に基づく治療剤の開発、処置レジメンについての臨床試験のための患者母集団の階層化、個体が治療剤により有害な副作用を経験する可能性の予測、ならびに法医学のようなヒトの確認適用が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０６】

（ＳＮＰと表現型形質との間の遺伝子型関連の分析）

疾患診断、疾患素因スクリーニング、疾患予後、薬物応答性の決定（薬理ゲノム学）、薬物毒性スクリーニングおよび本明細書中に記載される他の用途のためのＳＮＰ遺伝子型特定は、代表的に、１種以上の特定のＳＮＰと目的の特定の表現型形質との間の遺伝的関連を最初に確立することに依存する。

【０２０７】

異なる研究設計が、遺伝的関連研究のために使用され得る（Ｍｏｄｅｒｎ　Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ（１９９８），６０９－６２２）。観察研究は最も頻繁に実施され、この研究において、患者の応答は妨害されない。第１の型の観察研究は、疾患の予測される原因が存在する人のサンプルと、予測される原因が存在しない人の別のサンプルを同定し、次いで、２つのサンプルにおける疾患の発症頻度が比較される。これらの標本抽出された集団はコホートと呼ばれ、この研究は、前向き研究である。他の型の観察研究は、ケース－コントロールまたは後向き研究である。代表的なケース－コントロール研究において、サンプルは、疾患の特定の徴候のような目的の表現型を有する個体（ケース）、および、結論が導かれる集団（標的集団）における表現型（コントロール）を有さない個体から、収集される。次いで、疾患の可能な原因が、過去に遡って調査される。ケース－コントロール研究においてサンプルを収集する時間および費用が、前向き研究にかかるものよりもかなり少ないので、ケース－コントロール研究は、少なくとも、探索および発見の段階の間、遺伝的関連の研究において、最も一般的に使用される研究設計である。

【０２０８】

両方の型の観察研究において、考慮されるべき強力な交絡因子が存在し得る。交絡因子は、疾患の実際の原因および疾患自体の両方に関連するものであり、そして、年齢、性別、民族性ならびに環境因子のような人口統計学的情報を含む。研究において、交絡因子がケースおよびコントロールで適合せず、そして、適切に制御されない場合、偽の関連結果が生じ得る。強力な交絡因子が同定される場合、これらは、以下に説明される分析方法により制御されるべきである。

【０２０９】

遺伝的関連研究において、試験されるべき目的の原因は、特定の対立遺伝子またはＳＮＰ、またはいくつかのＳＮＰからの対立遺伝子もしくはハプロタイプの組合せである。従って、標本抽出された個体からの組織生検（例えば、全血）が収集され得、ゲノムＤＮＡが、目的のＳＮＰについて遺伝子型を特定される。目的の表現型形質に加えて、人口統計学的情報（例えば、年齢、性別、民族性など）、臨床的情報および環境的情報のような、形質の出現に影響を及ぼし得る他の情報が収集されて、サンプルセットをさらに特徴付け、そして定義し得る。多くの場合、これらの因子は、疾患および／またはＳＮＰ対立遺伝子頻度に関連することが知られている。見込みのある遺伝子－環境および／または遺伝子－遺伝子の相互作用もまた存在する。遺伝子－環境および遺伝子－遺伝子の相互作用に取り組むための分析方法（例えば、２つの異なる遺伝子における両方の感受性対立遺伝子の存在の効果が、２つの遺伝子における個々の対立遺伝子の効果を合わせたものよりも大きい可能性がある）は、以下に議論される。

【０２１０】

全ての関連する表現型および遺伝子型情報が得られた後、統計的分析を実施して、対立遺伝子または遺伝子型の存在と個体の表現型特徴との間に任意の有意な相関があるかどうかを決定する。好ましくは、遺伝的関連についての統計的試験を実施する前に、データの検査および精選がまず実施される。サンプルの疫学的および臨床的データは、表およびグラフを用いて、記述統計学によりまとめられ得る。データの評価は、好ましくは、データ

の完成性、矛盾したエントリーおよび異常値についてチェックするために実施される。次いで、χ二乗検定およびｔ検定（分布が正常でない場合は、ウィルソン順位和検定）を用いて、それぞれ、離散型変数および連続型変数についてのケースとコントロールとの間の有意差についてチェックし得る。遺伝子型の質を保証するために、Ｈａｒｄｙ－Ｗｅｉｎｂｅｒｇ不均衡検定がケースおよびコントロールについて別個に実施され得る。個々のマーカーについてのケースおよびコントロールの両方におけるＨａｒｄｙ－Ｗｅｉｎｂｅｒｇ不均衡（ＨＷＥ）からの有意な偏差は、遺伝子型の誤差の指標であり得る。ＨＷＥがマーカーの大半で違反される場合、これは、さらに調査されるべき集団下部構造の指標である。さらに、ケースのみにおいて、Ｈａｒｄｙ－Ｗｅｉｎｂｅｒｇ不均衡は、マーカーの疾患との遺伝的関連を示唆し得る（Ｇｅｎｅｔｉｃ　Ｄａｔａ　Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｗｅｉｒ　Ｂ．，Ｓｉｎａｕｅｒ（１９９０））。

【０２１１】

単一のＳＮＰの対立遺伝子が、表現型形質のケースまたはコントロールの状態に関連するかどうかを試験するために、当業者は、ケースおよびコントロールにおける対立遺伝子の頻度を比較し得る。標準的なχ二乗検定およびフィッシャーの正確検定が、２×２の表（２つのＳＮＰ対立遺伝子×２つの目的の分類形質における結果）について実施され得る。ＳＮＰの遺伝子型が関連するかどうかを試験するために、χ二乗検定が、３×２の表（３つの遺伝子型×２つの結果）について実施され得る。スコア検定がまた、遺伝子型関連について実施され、ケースおよびコントロールにおける３つの遺伝子型頻度（主なホモ接合型、ヘテロ接合型および少数のホモ接合型）を対照させ、そして、遺伝の３つの異なる様式、すなわち、優性（対比係数２，－１，－１）、相加的（対比係数１，０，－１）および劣性（対比係数１，１，－２）を用いて、傾向を探索する。少数の対立遺伝子　対　主要な対立遺伝子についてのオッズ比、ならびに、ヘテロ接合性改変体およびホモ接合性改変体　対　野生型の遺伝子型についてのオッズ比が、所望の信頼限界（通常は９５％）を用いて算出される。

【０２１２】

混同（ｃｏｎｆｏｕｎｄｅｒ）を制御し、交互作用および効果モディファイアを試験するために、人口統計学的情報（例えば、年齢、民族および性別）または交互作用要素もしくは効果モディファイア（例えば、公知の主要遺伝子（例えば、アルツハイマー病についてのＡＰＯＥ、または自己免疫疾患についてのＨＬＡ））または環境因子（例えば、肺癌における喫煙）を含む、混乱を生じる可能性のある階層化した因子を用いて、階層化した分析が実施され得る。階層化した関連試験は、０、１および２の改変体の対立遺伝子を有する遺伝子型の序数的性質を考慮に入れるＣｏｃｈｒａｎ－Ｍａｎｔｅｌ－Ｈａｅｎｓｚｅｌ検定を用いて実施され得る。ＳｔａｔＸａｃｔによる完全検定（ｅｘａｃｔ　ｔｅｓｔ）がまた、計算的に可能な場合実施され得る。混乱モディファイア効果を調節し、交互作用について試験するための別の方法は、ＳＡＳまたはＲのような統計的パッケージを用いて、逐次重ロジスティック回帰分析を実施することである。ロジスティック回帰は、モデル構築技術であり、ここで、最もフィットし、かつ最も倹約な（ｐａｒｓｉｍｏｎｉｏｕｓ）モデルが構築され、二分法の結果（例えば、特定の疾患を有するか否か）と、一連の独立した変数（例えば、別個の関連する遺伝子の遺伝子型、ならびに関連す得る人口統計学因子および環境因子）との間の関連を記述する。最も一般的なモデルは、オッズ比のロジット変換が、変数（主要効果）とそのクロス積項（ｃｒｏｓｓ－ｐｒｏｄｕｃｔ　ｔｅｒｍｓ）（交互作用）との一次結合（ｌｉｎｅａｒ　ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ）として表されるものである（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｌｏｇｉｓｔｉｃ　Ｒｅｇｒｅｓｓｉｏｎ，Ｈｏｓｍｅｒ　ａｎｄ　Ｌｅｍｅｓｈｏｗ，Ｗｉｌｅｙ（２０００））。特定の変数または交互作用が、結果と有意に関連するかどうかを試験するために、このモデルにおける係数をまず推定し、次いで、ゼロからのその逸脱（ｄｅｐａｒｔｕｒｅ）の統計的有意差について試験される。

【０２１３】

１つのマーカーについての関連の検定を同時に実施することに加え、ハプロタイプ関連

分析がまた、互いに密接に連鎖される多数のマーカーを調べるために実施され得る。試験されるマーカーが、それ自体疾患を生じる変異ではないが、このような変異と連鎖不均衡である場合、ハプロタイプ関連試験は、遺伝子型関連試験または対立遺伝子関連試験よりも強力であり得る。この試験は、なお、疾患が、実際に、ハプロタイプに関する対立遺伝子の組み合わせにより生じる場合により強力である（例えば、ＡＰＯＥは、互いに非常に密接している２つのＳＮＰにより形成されたハプロタイプである）。ハプロタイプ関連を効果的に実施するために、マーカー－マーカー連鎖不均衡の指標（Ｄ’およびｒ^{2}の両方）が、代表的には、ハプロタイプ構造を明らかにするために、遺伝子内のマーカーについて算出される。連鎖不均衡における最近の研究（Ｄａｌｙら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，２９，２３２－２３５，２００１）は、遺伝子内のＳＮＰが、ブロックパターンで組織化され、ブロック内に高い程度の連鎖不均衡が存在し、そして、ごくわずかの連鎖不均衡しかブロック間に存在しないことを示している。一旦これらが明らかにされると、疾患状態とのハプロタイプ関連が、このようなブロックを用いて実施され得る。

【０２１４】

ハプロタイプ関連試験は、対立遺伝子関連試験および遺伝子型関連試験と同じ様式で実施され得る。遺伝子における各ハプロタイプは、多対立遺伝子マーカーにおける対立遺伝子と類似する。当業者は、ケースおよびコントロールにおけるハプロタイプの頻度を比較するか、または、異なる対のハプロタイプとの遺伝子関連を試験し得る。プログラム「ｈａｐｌｏ．ｓｃｏｒｅ」を用いて、ハプロタイプについてスコア試験がなされ得ることが提案されている（Ｓｃｈａｉｄら、Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．，７０，４２５－４３４，２００２）。この方法において、ハプロタイプはまず、ＥＭアルゴリズムによって推測され、そして、他の因子の調節を可能にする一般化線形モデル（ＧＬＭ）フレームワークを用いて、スコア試験が実施される。

【０２１５】

遺伝子関連試験の実施における重要な決定は、有意なレベルの決定であり、試験のｐ値がそのレベルに到達するときに、有意な関連が示され得る。正のヒットがその後の確認試験において追跡される、探索分析において、調節されていないｐ値＜０．２（寛大な側の有意差レベル）が、例えば、ＳＮＰの、疾患の特定の表現型特徴との有意な関連についての仮説を作成するために使用され得る。ＳＮＰが疾患と関連を有するとみなされるためには、ｐ値＜０．０５（当該分野で従来使用されている有意差レベル）が達成されることが好ましい。関連が示されるためには、ｐ値＜０．０１（厳密な側の有意差レベル）が達成されることがより好ましい。ヒットが、同じ供給源のより多くのサンプル、または、異なる供給源の異なるサンプルにおける確認分析において追跡される場合、複数の試験についての調節が、実験－ワイズ（ｗｉｓｅ）誤差率を０．０５に維持しつつ、過剰数のヒットを避けるように実施される。異なる種類の誤差率をコントロールするための複数の試験について調節するための異なる方法が存在するが、一般に使用されるがやや保守的な方法は、実験－ワイズ誤差率またはファミリー－ワイズ誤差率を制御するためのＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ補正である（Ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎｓ ａｎｄ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｔｅｓｔｓ，Ｗｅｓｔｆａｌｌら、ＳＡＳ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（１９９９））。誤り発見率（ＦＤＲ）を制御するための並べ替え検定が、より強力であり得る（Ｂｅｎｊａｍｉｎｉ ａｎｄ Ｈｏｃｈｂｅｒｇ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｏｙａｌ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，Ｓｅｒｉｅｓ Ｂ ５７，１２８９－１３００，１９９５，Ｒｅｓａｍｐｌｉｎｇ－ｂａｓｅｄ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｔｅｓｔｉｎｇ，Ｗｅｓｔｆａｌｌ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ，Ｗｉｌｅｙ（１９９３））。多様性を制御するためのこのような方法は、試験が依存的である場合に好まれ、誤り発見率の制御は、実験－ワイズ誤差率の制御と対抗するのに十分である。

【０２１６】

統計学的に有意なマーカーが探索段階で同定された後の異なる集団に由来するサンプルを用いる複製研究において、次いで、メタ分析が異なる研究の証拠を合わせることによって実施され得る（Ｍｏｄｅｒｎ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗ

ｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ，１９９８，６４３－６７３）。利用可能な場合、同じＳＮＰについての当該分野で公知の関連結果がメタ分析に包含され得る。

【０２１７】

遺伝子型の特定と疾患状態の分類の両方が、誤りを含み得るので、オッズ比およびｐ値が、遺伝子型の特定および疾患分類の誤差率についての種々の推定の際にどのように変化するかを見るために、感度分析を実施し得る。

【０２１８】

疾患の有病率が異なる下位集団群と関連する場合、ケースとコントロールとの間の下位集団ベースの標本抽出の偏りが、ケース－コントロール関連研究における偽の結果をもたらし得ることは周知である（ＥｗｅｎｓおよびＳｐｉｅｌｍａｎ，Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．６２，４５０－４５８，１９９５）。このような偏りはまた、遺伝的関連研究における統計学的な力の消失をもたらし得る。集団の層化を検出するために、ＰｒｉｔｃｈａｒｄおよびＲｏｓｅｎｂｅｒｇは、疾患と連鎖しないマーカーを分類し、これらのマーカーに関する関連試験の結果を使用して、任意の集団層化が存在するかどうかを決定することを示唆した（Ｐｒｉｔｃｈａｒｄら、Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎ．１９９９，６５：２２０－２２８）。層化が検出される場合、ＤｅｖｌｉｎおよびＲｏｅｄｅｒに提案されたようなゲノムコントロール（ＧＣ）法（Ｄｅｖｌｉｎら、Ｂｉｏｍｅｔｒｉｃｓ　１９９９，５５：９９７－１００４）が、集団層化に起因する試験統計のインフレーションを調節するために使用され得る。ＧＣ法は、集団構造レベルの変化に対して堅固であり、かつ、ＤＮＡプール設計に適用可能である（Ｄｅｖｌｉｎら、Ｇｅｎｅｔ．Ｅｐｉｄｅｍ．２０００１，２１：２７３－２８４）。

【０２１９】

１５～２０のリンクしないマイクロサテライトマーカーを用いる、Ｐｒｉｔｃｈａｒｄ法が推奨されるが、集団層化を検出するのに十分な力を得るために、３０以上の二対立遺伝子マーカーを使用することを示唆した。ＧＣ法については、約６０～７０の二対立遺伝子マーカーが、集団層化に起因する試験統計についてのインフレーション因子を推定するために十分であることが示されている（Ｂａｃａｎｕら、Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．２０００，６６：１９３３－１９４４）。従って、７０の遺伝子間のＳＮＰは、ゲノムスキャンにおいて示されるものとリンクしない領域において選択され得る（Ｋｅｈｏｅら、Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．１９９９，８：２３７－２４５）。

【０２２０】

一旦、個々の危険因子（遺伝的または非遺伝的）が、疾患に対する素因について見出されると、次の工程は、カテゴリー（例えば、疾患または疾患なし）を予測するための分類／予測スキームを設定することであり、このカテゴリーは、個体がその関連するＳＮＰの遺伝子型および他の非遺伝的危険因子に依存しているかということである。別個の形質についてのロジスティック回帰、および、連続的な形質についての線形回帰は、このような仕事についての標準的な技術である（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｒｅｇｒｅｓｓｉｏｎ　Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｄｒａｐｅｒ　ａｎｄ　Ｓｍｉｔｈ，Ｗｉｌｅｙ（１９９８））。さらに、他の技術がまた、分類を設定するために使用され得る。このような技術としては、異なる方法の性能の比較における用途に適切なＭＡＲＴ、ＣＡＲＴ、神経ネットワークおよび判別分析が挙げられるが、これらに限定されない（Ｔｈｅ　Ｅｌｅｍｅｎｔｓ　ｏｆ　Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ　Ｌｅａｒｎｉｎｇ，Ｈａｓｔｉｅ，Ｔｉｂｓｈｉｒａｎｉ　＆　Ｆｒｉｅｄｍａｎ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ（２００２））。

【０２２１】

（疾患の診断および素因のスクリーニング）

遺伝子型と疾患に関連する表現型との間の関連／相関に関する情報は、いくつかの方法で活用され得る。例えば、１つ以上のＳＮＰと、処置が利用可能な疾患に対する素因との間の高度に統計的に有意な関連の場合は、個体におけるこのような遺伝子型パターンの検出は、処置の即時管理、または、少なくとも、個体の定期的なモニタリングの制度を正当化し得る。子供をもうけようと意図している夫婦における、深刻な疾患に関連する感受性

対立遺伝子の検出はまた、その生殖決定において、夫婦に価値あるものであり得る。ＳＮＰとヒトの疾患との間の、弱いが、なお統計学的に有意な関連の場合、即時の治療的介入またはモニタリングは、感受性対立遺伝子またはＳＮＰを検出した後に正当化されないこともある。それにもかかわらず、被験体は、単純なライフスタイルの変化（例えば、食事、運動）を始めることを動機付けされ得、このライフスタイルの変化は、個体がほとんど、または全く費用をかけずに達成され得るが、個体がリスク対立遺伝子を有することによって危険性が増加し得る、状態を発症する危険性を減少するという、強力な利点を与え得る。

【０２２２】

本発明のＳＮＰは、異なる方法で、ＣＨＤ（例えば、ＭＩ）、動脈瘤／解離、または個体のスタチン処置への反応性に対して寄与し得る。いくつかの多型は、タンパク質コード配列内で生じ、そして、タンパク質の構造に影響を及ぼすことによって、疾患の表現型に寄与する。他の多型が、非コーディング領域で生じるが、例えば、複製、転写および／または翻訳への影響を介して、間接的に表現型上の効果を発揮し得る。単一のＳＮＰが、１つ以上の表現型形質に影響を及ぼし得る。同様に、単一の表現型形質は、異なる遺伝子の複数のＳＮＰにより影響を受け得る。

【０２２３】

本明細書において使用される場合、用語「診断する」、「診断」、および「診断的な」とは、以下のうちのいずれかが挙げられるが、これらに限定されない：個体が現在、素因／感受性／推定的スクリーニングを有し得るＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の検出（すなわち、ある個体がＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を将来発症する増大した危険性もしくは低下した危険性を有するか否かを決定すること）、個体におけるＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の将来の経過またはＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の再発を予想すること、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を現在有しているかもしくは以前有していた個体におけるＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の特定のタイプもしくはサブクラスを決定すること、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の以前に行った診断を確認もしくは補強すること、特定の処置もしくは治療剤（例えば、スタチン処置（特に、スタチンを使用するＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の処置もしくは予防））に対して陽性に応答する個体の可能性を評価すること、ある個体が陽性に応答する可能性が最も高い治療ストラテジーもしくは予防ストラテジーを決定もしくは選択すること（例えば、特定の治療剤（例えば、スタチン）を選択すること、もしくは治療剤の組み合わせを決定すること、もしくは投与レジメンを決定することなど）、薬物処置（例えば、スタチン処置）に対する個体の応答に関して、応答者／非応答者として個体を分類すること（または確認すること／強化すること）（あるいは応答者／非応答者の特定のサブタイプを決定すること）、ならびにある患者が特定の処置もしくは治療化合物から毒性作用を経験する可能性があるか否かを推定すること。このような診断的使用は、ＳＮＰに個々に基づき得るか、または特有の組み合わせまたは本発明のＳＮＰハプロタイプにあり得る。

【０２２４】

ハプロタイプは、例えば、特定のゲノム領域が、特定の表現型に影響を与える遺伝子座を有するかどうかを決定するために、より少ない数のＳＮＰが遺伝子型を特定され得る点で、特に有用である（例えば、連鎖不均衡ベースのＳＮＰ関連分析）。

【０２２５】

連鎖不均衡（ＬＤ）とは、所定の集団における各対立遺伝子の存在の別個の頻度から予測されるものよりも多い頻度での、２つ以上の異なるＳＮＰ部位における対立遺伝子の同時遺伝（例えば、選択的なヌクレオチド）をいう。独立して遺伝される２つの対立遺伝子の同時遺伝の予測される頻度は、第１の対立遺伝子の頻度に第２の対立遺伝子の頻度を乗じたものである。予測された頻度で同時に生じる対立遺伝子は、「連鎖不均衡」であると言われる。対照的に、ＬＤは、２つ以上の異なるＳＮＰ部位における対立遺伝子の間の任意の非ランダムな遺伝的関連をいい、この遺伝的関連は一般に、染色体に沿う２つの遺伝子座の物理的な近接性に起因する。ＬＤは、２つ以上のＳＮＰ部位が、所定の染色体上で

互いに密接に物理的に近接している場合に生じ得、従って、これらのＳＮＰ部位における対立遺伝子は、１つのＳＮＰ部位における特定のヌクレオチド（対立遺伝子）が、近くに位置する異なるＳＮＰ部位における特定のヌクレオチド（対立遺伝子）と非ランダムな関連を示す結果のために、複数の世代について分離されていないままである傾向がある。従って、ＳＮＰ部位の１つの遺伝子型を特定することにより、ＬＤにおける他のＳＮＰの遺伝子型を特定したものとほとんど同じ情報が生じる。

【０２２６】

種々の程度のＬＤが、いくつかのＳＮＰが他よりもより密接に関連している（すなわち、ＬＤにおいてより強い）という結果を有する２つ以上のＳＮＰの間で遭遇され得る。さらに、染色体に沿ってＬＤが延びる物理的な距離は、ゲノムの異なる領域間で異なり、従って、ＬＤが生じるために必要とされる２つ以上のＳＮＰ部位の間の物理的分離の程度は、ゲノムの異なる領域の間で異なり得る。

【０２２７】

診断目的および類似の使用に関して、特定のＳＮＰ部位が、例えば、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離に対する個体の感受性またはスタチン処置に対する個体の応答を推定するために有用であることが見いだされる場合、当業者は、このＳＮＰ部位とともにＬＤ中に存在する他のＳＮＰ部位がまた、同じ目的のために有用であることを認識する。従って、実際の疾患を引き起こす（原因となる）多型でないが、このような原因となる多型とともにＬＤ中に存在する多型（例えば、ＳＮＰおよび／もしくはハプロタイプ）はまた、有用である。このような場合において、上記原因となる多型とともにＬＤに存在する多型の上記遺伝子型は、上記原因となる多型の遺伝子型の推定であり、結論として、上記原因となるＳＮＰによって影響を及ぼされる表現型（例えば、ＣＨＤ、動脈瘤／解離、またはスタチン処置に対する応答者／非応答者）の推定である。従って、原因となる多型とともにＬＤ中に存在する多型マーカーは、診断マーカーとして有用であり、実際の原因となる多型が未知である場合に特に有用である。

【０２２８】

１以上の原因となる多型とＬＤ（および／または、ある状態と有意な統計的関連性を有する１以上の多型とＬＤ）であり得、それゆえ、その原因となる／関連するＳＮＰが診断のために使用される同じ状態を診断するために有用であり得る、多型の例としては、例えば、その原因となる／関連するＳＮＰと同じ遺伝子、タンパク質コード領域、またはｍＲＮＡ転写産物コード領域における他のＳＮＰ、その原因となる／関連するＳＮＰと同じエキソンまたは同じイントロンにおける他のＳＮＰ、その原因となる／関連するＳＮＰと同じハプロタイプブロックにおける他のＳＮＰ、その原因となる／関連するＳＮＰと同じ遺伝子間領域における他のＳＮＰ、ある原因となる／関連するＳＮＰを有する遺伝子の外側であるがその近く（例えば、遺伝子の境界のいずれかの側（５’または３’）から６ｋｂ以内）にあるＳＮＰ、などが挙げられる。このような有用なＬＤ　ＳＮＰは、例えば、表１～２に開示されるＳＮＰの中から選択され得る。

【０２２９】

ヒトのゲノムにおける連鎖不平衡は、以下で総説されている：Ｗａｌｌら、「Ｈａｐｌｏｔｙｐｅ ｂｌｏｃｋｓ ａｎｄ ｌｉｎｋａｇｅ ｄｉｓｅｑｕｉｌｉｂｒｉｕｍ ｉｎ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｇｅｎｏｍｅ」，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｇｅｎｅｔ．２００３年８月；４（８）：５８７－９７；Ｇａｒｎｅｒら、「Ｏｎ ｓｅｌｅｃｔｉｎｇ ｍａｒｋｅｒｓ ｆｏｒ ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｓｔｕｄｉｅｓ：ｐａｔｔｅｒｎｓ ｏｆ ｌｉｎｋａｇｅ ｄｉｓｅｑｕｉｌｉｂｒｉｕｍ ｂｅｔｗｅｅｎ ｔｗｏ ａｎｄ ｔｈｒｅｅ ｄｉａｌｌｅｌｉｃ ｌｏｃｉ」，Ｇｅｎｅｔ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．２００３年１月；２４（１）：５７－６７；Ａｒｄｌｉｅら、「Ｐａｔｔｅｒｎｓ ｏｆ ｌｉｎｋａｇｅ ｄｉｓｅｑｕｉｌｉｂｒｉｕｍ ｉｎ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｇｅｎｏｍｅ」，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｇｅｎｅｔ．２００２年４月；３（４）：２９９－３０９（ｅｒｒａｔｕｍ ｉｎ Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｇｅｎｅｔ ２００２年７月；３（７）：５６６）；およびＲｅｍｍら、「Ｈｉｇｈ－ｄｅｎｓｉｔｙ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ ａｎｄ ｌ

inkage disequilibrium in the human genome using chromosome 22 as a model」；Curr Opin Chem Biol. 2002年2月；6（1）：24－30；Haldane JBS（1919）The combination of linkage values, and the calculation of distances between the loci of linked factors. J Genet 8：299－309；Mendel, G.（1866）Versuche ueber Pflanzen－Hybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Bruenn［Proceedings of the Natural History Society of Bruenn］；Lewin B（1990）Genes IV. Oxford University Press, New York, USA；Hartl DL and Clark AG（1989）Principles of Population Genetics 第2版, Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Mass., USA；Gillespie JH（2004）Population Genetics：A Concise Guide. 第2版, Johns Hopkins University Press. USA；Lewontin RC（1964）The interaction of selection and linkage. I. General considerations；heterotic models. Genetics 49：49－67；Hoel PG（1954）Introduction to Mathematical Statistics 第2版, John Wiley & Sons, Inc. New York, USA；Hudson RR（2001）Two－locus sampling distributions and their application. Genetics 159：1805－1817；Dempster AP, Laird NM, Rubin DB（1977）Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. J R Stat Soc 39：1－38；Excoffier L, Slatkin M（1995）Maximum－likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. Mol Biol Evol 12（5）：921－927；Tregouet DA, Escolano S, Tiret L, Mallet A, Golmard JL（2004）A new algorithm for haplotype－based association analysis：the Stochastic－EM algorithm. Ann Hum Genet 68（Pt 2）：165－177；Long AD and Langley CH（1999）The power of association studies to detect the contribution of candidate genetic loci to variation in complex traits. Genome Research 9：720－731；Agresti A（1990）Categorical Data Analysis. John Wiley & Sons, Inc. New York, USA；Lange K（1997）Mathematical and Statistical Methods for Genetic Analysis. Springer－Verlag New York, Inc. New York, USA；The International HapMap Consortium（2003）The International HapMap Project. Nature 426：789－796；The International HapMap Consortium（2005）A haplotype map of the human genome. Nature 437：1299－1320；Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD（2

００５），The International HapMap Project Web Site. Genome Research １５：１５９１－１５９３；McVean G, Spencer CCA, Chaix R（２００５）Perspectives on human genetic variation from the HapMap project. PLoS Genetics １（４）：４１３－４１８；Hirschhorn JN, Daly MJ（２００５）Genome－wide association studies for common diseases and complex traits. Nat Genet ６：９５－１０８；Schrodi SJ（２００５）A probabilistic approach to large－scale association scans：a semi－Bayesian method to detect disease－predisposing alleles. SAGMB ４（１）：３１；Wang WYS, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA（２００５）Genome－wide association studies：theoretical and practical concerns. Nat Rev Genet ６：１０９－１１８；Pritchard JK, Przeworski M（２００１）Linkage disequilibrium in humans：models and data. Am J Hum Genet ６９：１－１４。

【０２３０】

上述のように、本発明の１つの局面は、照会ＳＮＰから特定のＬＤの距離にあるＳＮＰがまた、ＶＴを有するかまたはＶＴを発症する増加した危険性または減少した危険性を同定するための確実なマーカーとして使用され得るという発見である。本明細書において使用される場合、用語「照会ＳＮＰ」とは、遺伝子型決定の結果および解析、または、本願に記載される実際に行った実施例において例示されるような他の適切な実験方法を用いて、疾患の増加した危険性または減少した危険性に関連することが見出されたＳＮＰをいう。本明細書において使用される場合、用語「ＬＤ　ＳＮＰ」とは、本願に記載される計算方法の下で、「照会ＳＮＰ」とＬＤであることに起因して、疾患の増加した危険性または減少した危険性に関連するＳＮＰとして特徴付けられたＳＮＰをいう。以下、出願人は、特定のＳＮＰが照会ＳＮＰとＬＤであるかどうかを当業者が決定し得る計算方法を記載する。パラメーターr^2は、マーカー間の連鎖不平衡の程度を特徴付けるために、遺伝学の分野において一般に使用される（Ｈｕｄｓｏｎ，２００１）。本明細書において使用される場合、用語「～とＬＤである」とは、照会ＳＮＰに対し、r^2のようなパラメーターの閾値の上で測定される特定のＳＮＰをいう。

【０２３１】

現在、ある集団から得られた染色体のサンプルにおいて遺伝子の改変を直接観察することは、通常行われていることである。マーカーＡおよびＢについて、同じ染色体上に位置する２つの遺伝子マーカーにおいて、遺伝子型のデータを有すると仮定する。さらに、２つの対立遺伝子が、これらの２つのマーカーの各々において分離しており、その結果、対立遺伝子A_1およびA_2がマーカーＡにおいて見出され得、そして、対立遺伝子B_1およびB_2がマーカーＢにおいて見出され得ると仮定する。また、これらの２つのマーカーが、ヒトの常染色体上にあると推定する。特定の個体について試験し、そして、これらの対立遺伝子が、両方のマーカーにおいてヘテロ接合性であることを見出し、その結果、その２つのマーカーの遺伝子型が$A_1A_2B_1B_2$である場合、２つの可能な構成が存在する：問題の個体が、１つの染色体上に対立遺伝子A_1B_1を有し得、そして、残りの染色体上に対立遺伝子A_2B_2を有し得る；あるいは、個体は、一方の染色体上に対立遺伝子A_1B_2を有し得、そして、もう一方の染色体上に対立遺伝子A_2B_1を有し得る。染色体上の対立遺伝子の配列は、ハプロタイプと呼ばれる。この例において、個体は、ハプロタイプA_1B_1／A_2B_2またはA_1B_2／A_2B_1を有し得る（より完全な説明については、ＨａｒｔｌおよびＣｌａｒｋ（１９８９）を参照のこと）。連鎖平衡の概念は、ハプロタイプの頻度を、対立遺伝子の頻度に対して関連付ける。

【０２３２】
個体のサンプルが、より大きな集団から選択されると推定する。各々が２つの対立遺伝子を有する上記２つのマーカーを考慮すると、以下の４つの可能なハプロタイプが存在する：A_1B_1、A_1B_2、A_2B_1およびA_2B_2。以下の式を用いて、これらの４つのハプロタイプの頻度を表す：

$$P_{11}=freq(A_1B_1) \quad (1)$$
$$P_{12}=freq(A_1B_2) \quad (2)$$
$$P_{21}=freq(A_2B_1) \quad (3)$$
$$P_{22}=freq(A_2B_2) \quad (4)。$$

【０２３３】
２つのマーカーにおける対立遺伝子の頻度は、異なるハプロタイプの頻度の合計であり、単一のマーカーの対立遺伝子の頻度を２つのマーカーのハプロタイプの頻度に対して関連付ける、類似の式のセットを記述することは簡単である：

$$p_1=freq(A_1)=P_{11}+P_{12} \quad (5)$$
$$p_2=freq(A_2)=P_{21}+P_{22} \quad (6)$$
$$q_1=freq(B_1)=P_{11}+P_{21} \quad (7)$$
$$q_2=freq(B_2)=P_{12}+P_{22} \quad (8)。$$

【０２３４】
各マーカーにおける４つのハプロタイプの頻度と、対立遺伝子の頻度とは、合計して１の頻度にならなければならないことに注意されたい：

$$P_{11}+P_{12}+P_{21}+P_{22}=1 \quad (9)$$
$$p_1+p_2=1 \quad (10)$$
$$q_1+q_2=1 \quad (11)。$$

【０２３５】
２つのマーカーにおける対立遺伝子の間に相関がない場合、ハプロタイプの頻度は、複合対立遺伝子の積に近似することを予想する。したがって、

【０２３６】
【数１】

$$P_{11} \approx p_1q_1 \quad (12)$$
$$P_{12} \approx p_1q_2 \quad (13)$$
$$P_{21} \approx p_2q_1 \quad (14)$$
$$P_{22} \approx p_2q_2 \quad (15)$$

となる。

【０２３７】
これらの近似式（１２）～（１５）は、２つのマーカーの間に独立した組み合わせが存在する、すなわち、２つのマーカーにおける対立遺伝子は、一緒に、不規則に生じる、という連鎖平衡の概念を表す。これらは、近似値として表される。なぜならば、連鎖平衡および連鎖不平衡は、代表的には、染色体のサンプルの特性と考えられる概念であり；したがって、これらは、サンプル収集のプロセスに起因して、確率変動に対して感度が高いからである。経験的に、多くの対の遺伝子マーカーが、連鎖平衡であるが、確実に、全ての対が連鎖平衡であるわけではない。

【０２３８】
上記の連鎖平衡の概念を確立したので、出願人は、連鎖不平衡（ＬＤ）の概念を説明し得る。ＬＤは、連鎖平衡からの逸脱である。A_1B_1ハプロタイプの頻度が、（１２）において数学的に記述された連鎖平衡の仮定の下のA_1およびB_1についての対立遺伝子の積に近似するので、連鎖平衡からの偏差の量についての単純な指標は、これら２つの量における差、D

$$D=P_{11}-p_1q_1 \quad (16)$$

であり、Ｄ＝０は、完全な連鎖平衡を示す。Ｄ＝０からの実質的な偏差は、試験される染

色体のサンプルにおけるＬＤを示す。Ｄがとり得る最大値および最小値を含めた、Ｄの多くの特性が、Ｌｅｗｏｎｔｉｎ（１９６４）において考察される。数学的には、基本的な代数学を用いて、Ｄがハプロタイプの観点だけから記述され得ることが示され得る：

$$D = P_{11}P_{22} - P_{12}P_{21} \quad (17)。$$

【０２３９】

Ｄを二乗し、その後、A_1、A_2、B_1およびB_2の対立遺伝子の頻度の積で割ることによってＤを変換すると、その結果得られるr^2と呼ばれる量は、統計学において一般に使用されるピアソンの相関係数の二乗と等価である（例えば、Ｈｏｅｌ，１９５４）。

【０２４０】

【数２】

$$r^2 = \frac{D^2}{p_1 p_2 q_1 q_2} \quad (18)$$

Ｄについて、０に近いr^2の値は、サンプルセットにおいて試験される２つのマーカー間の連鎖平衡を示す。r^2の値が増加するにつれて、これら２つのマーカーは連鎖不平衡であるといわれる。r^2がとり得る値の範囲は、０～１である。$r^2 = 1$のとき、これら２つのマーカーにおける対立遺伝子の間には完全な相関が存在する。

【０２４１】

さらに、上述の量はサンプル特異的なものである。従って、研究されるサンプルに特異的な表記を公式化する必要がある。ここで考察されるアプローチにおいて、主要な関心となるのは以下の３つの型のサンプルである：（ｉ）疾患に関連する表現型により影響を受ける個体からの染色体のサンプル（症例）、（ｉｉ）疾患に関連する表現型により影響を受けない個体から得られた染色体のサンプル（対照）、ならびに（ｉｉｉ）ハプロタイプの構築およびペアワイズの連鎖不平衡の計算のために使用される標準的なサンプルセット。以下に記載される方法の展開において使用される対立遺伝子の頻度について、症例または対照のいずれかのサンプルセットを示すために、さらなるサブスクリプトが追加される。

【０２４２】

$p_{1,cs} = freq$（症例におけるA_1）　（１９）
$p_{2,cs} = freq$（症例におけるA_2）　（２０）
$q_{1,cs} = freq$（症例におけるB_1）　（２１）
$q_{2,cs} = freq$（症例におけるB_2）　（２２）

同様に、

$p_{1,ct} = freq$（対照におけるA_1）　（２３）
$p_{2,ct} = freq$（対照におけるA_2）　（２４）
$q_{1,ct} = freq$（対照におけるB_1）　（２５）
$q_{2,ct} = freq$（対照におけるB_2）　（２６）。

【０２４３】

ロバストな連鎖不平衡の計算には、十分に容認されるサンプルセットが必要であるので、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ＨａｐＭａｐ　Ｐｒｏｊｅｃｔ（Ｔｈｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ＨａｐＭａｐ　Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ　２００３，２００５；Ｔｈｏｒｉｓｓｏｎら、２００５；ＭｃＶｅａｎら、２００５）から得られるデータが、ペアワイズのr^2値の計算のために使用され得る。実際、国際ＨａｐＭａｐプロジェクトのために遺伝子型決定されたサンプルは、観察される遺伝的バリエーションのパターンから、十分な数の染色体が試験して有意義かつロバストな結論を導くように、種々のヒト部分集団からの代表例として選択された。Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａ　ＨａｐＭａｐ　Ｐｒｏｊｅｃｔのウェブサイト（ｈａｐｍａｐ．ｏｒｇ）は、プロジェクトの説明、利用された方法および試験されたサンプルを含む。このようなデータ中に存在するパターンの意味を得るために経験的なデータを試験することも有用である。

【０２４４】

ハプロタイプの頻度は、上記の式（１８）においては明白な独立変数であった。しかし、２マーカーのハプロタイプの頻度を知るためには、位相が二重ヘテロ接合性サンプルについて決定されることを必要とする。試験されるデータにおいて位相が未知であるとき、遺伝子型データから位相を推論するために種々のアルゴリズムが使用され得る。この問題は、以前に考察されており、その考察においては、$A_1A_2B_1B_2$の２つのＳＮＰ遺伝子型を有する二重ヘテロ接合性の個体は、以下の２つの異なる染色体セットのうちの１つを有し得る：A_1B_1／A_2B_2またはA_1B_2／A_2B_1。ハプロタイプの頻度を推定するための１つのこのようなアルゴリズムは、Ｄｅｍｐｓｔｅｒら（１９７７）によって最初に公式化された、期待値最大化（ＥＭ）アルゴリズムである。このアルゴリズムは、しばしば、遺伝子型データからハプロタイプの頻度を推論するために、遺伝学において使用される（例えば、ＥｘｃｏｆｆｉｅｒおよびＳｌａｔｋｉｎ、１９９５；Ｔｒｅｇｏｕｅｔら、２００４）。２つのＳＮＰについての場合がここで検査されているが、ＥＭアルゴリズムは、対立遺伝子の頻度とサンプルサイズとが小さ過ぎないという条件で、誤差がほとんどないということに注意すべきである。r^2値に対するインパクトは、代表的には無視できる。

【０２４５】

相関する遺伝子マーカーは情報を共有するので、疾患に関連するＳＮＰマーカーを用いたＬＤにおけるＳＮＰマーカーの照会もまた、疾患の関連を検出するために十分な検出力を有し得る（ＬｏｎｇおよびＬａｎｇｌｅｙ、１９９９）。疾患に関連する対立遺伝子を直接見出す検出力と、疾患との関連性を間接的に検出する検出力との間の関係性は、ＰｒｉｔｃｈａｒｄおよびＰｒｚｅｗｏｒｓｋｉ（２００１）によって調査された。真っ直ぐに向かう（ｓｔｒａｉｇｈｔ－ｆｏｒｗａｒｄ）偏差において、疾患に関連する遺伝子座と比較して、サンプルサイズが係数

【０２４６】

【数３】

$$\frac{1}{r^2}$$

（式（１８）の逆数）によって増加される場合、疾患に関連する遺伝子座と連鎖不平衡であるマーカーの遺伝子座において疾患との関連性を間接的に検出する検出力は、疾患に関連する遺伝子座において疾患との関連性を直接検出する検出力とほぼ同じであることが示され得る。

【０２４７】

従って、Ｎ個のサンプルを有する実験を用いて、疾患との関連性を間接的に検出する検出力を計算した場合、（実際の疾患に感受性のある遺伝子座において）疾患との関連性を直接検出するのと等価な検出力は、およそr^2Ｎ個のサンプルを用いる実験を必要とする。検出力、サンプルサイズおよび連鎖不平衡の間のこの基本的な関係性を用いて、疾患状態に直接関連するＳＮＰマーカーと連鎖不平衡状態にある遺伝子型決定マーカーが、疾患との関連性を間接的に検出する十分な検出力を有するかどうかを決定する際に有用なr^2閾値を導出し得る。

【０２４８】

間接的なプロセスによる疾患に関連するマーカーを検出する検出力の導出を開始するために、以下のように有効な染色体サンプルサイズを規定する：

【０２４９】

【数４】

$$n=\frac{4N_{cs}N_{ct}}{N_{cs}+N_{ct}}; \qquad (27)$$

上記式において、N_{cs}およびN_{ct}は、それぞれ、二倍体の症例および対照の数である。この式は、症例と対照の数が等価ではない状況を扱うために必要となる。症例と対照

のサンプルサイズが等しい場合、すなわち、$N_{cs}=N_{ct}=N$である場合、染色体の有効数の値は、予想通り、単に、$n=2N$である。検出力を、有意性レベルαについて計算させる（その結果、αを下回る従来のＰ値が、統計的に有意であるとみなされる）。標準的なガウス分布の関数を

【０２５０】

【数５】

$$\Phi(\bullet)$$

として定義する。数学的には、

【０２５１】

【数６】

$$\Phi(x)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{-\infty}^{x}e^{-\frac{\theta^2}{2}}d\theta \qquad (28)$$

である。あるいは、以下の誤差関数表記（Ｅｒｆ）

【０２５２】

【数７】

$$\Phi(x)=\frac{1}{2}\left[1+Erf\left(\frac{x}{\sqrt{2}}\right)\right] \qquad (29)$$

がまた使用され得る。

【０２５３】

例えば、Φ（１．６４４８５４）＝０．９５である。r^2の値は、間接的な照会により疾患との関連性を検出する検出力の予め特定された最小量を得るために導出され得る。ＬＤ　ＳＮＰマーカーが、疾患に関連する対立遺伝子を有するものであり得、それゆえ、このアプローチが、全ての間接的なプロセスによる検出力の結果が少なくとも照会したＳＮＰマーカーと同程度に大きいと予測されるような、下界モデルを構成することに注意されたい。

【０２５４】

βにより、本当に疾患に関連するマーカーを検出しない誤り率を示す。従って、１－βは、統計学的な検出力の古典的な定義である。Ｐｒｉｔｃｈａｒｄ－Ｐｚｒｅｗｏｒｓｋｉの結果をサンプルサイズへと代入すると、αの有意性レベルにおいて疾患との関連性を検出する検出力は、以下の近似

【０２５５】

【数８】

$$1-\beta\cong\Phi\left[\frac{\left|q_{1,cs}-q_{1,ct}\right|}{\sqrt{\frac{q_{1,cs}\left(1-q_{1,cs}\right)+q_{1,ct}\left(1-q_{1,ct}\right)}{r^2n}}}-Z_{1-\alpha/2}\right]; \qquad (30)$$

により与えられ、上記式において、Z_uは、ｕ（ｕ∈（０，１））において評価した標準的な正規累積分布の逆数である。$Z_u=\Phi^{-1}(u)$（ここで、$\Phi(\Phi^{-1}(u))=\Phi^{-1}(\Phi(u))=u$である）。例えば、α＝０．０５に設定し、従って、１－α／２＝０．９７５である場合、$Z_{0.975}$＝１．９５９９６が得られる。次に、Ｔの最小検出力の閾値に等しい検出力を設定し、

【０２５６】

【数９】

$$T=\Phi\left[\frac{\left|q_{1,cs}-q_{1,ct}\right|}{\sqrt{\frac{q_{1,cs}\left(1-q_{1,cs}\right)+q_{1,ct}\left(1-q_{1,ct}\right)}{r^2 n}}}-Z_{1-\alpha/2}\right] \qquad (31)$$

そして、ｒ^{2}について解くと、以下の閾値ｒ^{2}が得られる：

【０２５７】

【数１０】

$$r_T^2=\frac{\left[q_{1,cs}\left(1-q_{1,cs}\right)+q_{1,ct}\left(1-q_{1,ct}\right)\right]}{n\left(q_{1,cs}-q_{1,ct}\right)^2}\left[\Phi^{-1}(T)+Z_{1-\alpha/2}\right]^2 \qquad (32)$$

あるいは、

$$r_T^2=\frac{\left(Z_T+Z_{1-\alpha/2}\right)^2}{n}\left[\frac{q_{1,cs}-\left(q_{1,cs}\right)^2+q_{1,ct}-\left(q_{1,ct}\right)^2}{\left(q_{1,cs}-q_{1,ct}\right)^2}\right] \qquad (33)$$

ｒ^{2}が、照会ＳＮＰと、この照会ＳＮＰと種々のレベルのＬＤにある他の多数のＳＮＰとの間で計算されると仮定する。閾値

【０２５８】

【数１１】

r_T^2

は、照会ＳＮＰと、潜在的なＬＤ　ＳＮＰとの間の連鎖不平衡の最小値であり、その結果、ＬＤ　ＳＮＰは、依然として、疾患との関連性を検出するためのＴ以上の検出力を保持する。例えば、ＳＮＰ　ｒｓ２００が症例－対照の疾患－関連性研究において遺伝子型決定され、ＳＮＰ　ｒｓ２００が疾患の表現型と関連することが見出されると仮定する。さらに、１，０００個の症例の染色体においては、少数の対立遺伝子の頻度が１６％であると見出され、１，０００個の対照の染色体においては、少数の対立遺伝子の頻度が１０％であると見出されたと仮定する。これらの測度を考慮すると、０．０５の有意性レベルにおいて疾患との関連性を検出する検出力は、極めて高い、すなわち、対立遺伝子関連性試験を用いて、およそ９８％であったことを、実験前に、推測し得る。式（３２）を適用すると、ｒ^{2}の最小値を計算して、疾患との関連性を間接的に評価し、検出力の閾値レベルについて、ＳＮＰ　ｒｓ２００における少数の対立遺伝子が、本当に疾患に対する素因であると考えることができる。検出力の閾値レベルを８０％に設定するとき、

【０２５９】

【数１２】

$r_T^2=0.489$

は、上記のものと同じ有意性レベルおよび染色体の数を与える。従って、ｒｓ２００が０．４８９よりも大きいペアワイズのｒ^{2}値を有するあらゆるＳＮＰは、８０％より大きい疾患との関連性を検出する検出力を有すると期待される。さらに、この結果は、ＬＤ　ＳＮＰが、照会ＳＮＰ　ｒｓ２００との連鎖不平衡によってのみ疾患に関連付けられるような保存的なモデルを考慮する。

【０２６０】

疾患の表現型（例えば、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離）を有する特定のＳＮＰおよび／またはＳＮＰハプロタイプの寄与または関連は、本発明のＳＮＰを使用して、その遺伝子型を有さない個体と比較して、特定の遺伝子型の結果として検出可能な形質（例えば、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離）を発現する個体、または、その後に、検出可能な形質（例えば、

ＣＨＤまたは動脈瘤／解離）を発現する危険性を増加もしくは減少してその遺伝子型を配置する個体を同定し得る、優れた診断試験を開発し得る。本明細書中で使用される場合、診断は、単一のＳＮＰまたは一群のＳＮＰに基づき得る。複数のＳＮＰ（例えば、表１および／または表２に提供されるＳＮＰの、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２４、２５、３０、３２、４８、５０、６４、９６、１００、または、これらの間の任意の数、もしくはこれ以上）の組合せた検出は、代表的に、正確な診断の可能性を増加する。例えば、ＣＨＤと相関することが公知の単一のＳＮＰの存在は、個体がＣＨＤを有するか、もしくは、ＣＨＤを発症する危険性があるという、２０％の可能性を示唆し得るのに対して、各々がＣＨＤと相関する５つのＳＮＰの検出は、個体がＣＨＤを有するか、もしくは、ＣＨＤを発症する危険性があるという、８０％の可能性を示唆し得る。診断もしくは素因のスクリーニングの精度をさらに高めるために、本発明のＳＮＰの分析は、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離の他の多型もしくは他の危険因子（例えば、疾患の症状、病理学的特徴、家族歴、食事、環境因子またはライフスタイル因子）の分析と組合せられ得る。

【０２６１】

当然、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離の処置もしくは診断において、本発明は一般に、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離を発症する危険性のある（または危険性の低い）個体、および／または、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離に関連する病理の絶対的な同定は提供しないが、むしろ、統計的に有意な関連結果に基づいて、疾患を発症する程度もしくは可能性の特定の増加（または減少）を示唆することは、当業者により理解される。しかし、この情報は、例えば、予防処置を開始するため、または、１つ以上の有意なＳＮＰもしくはＳＮＰハプロタイプを保有する個体に、軽微な臨床症状のような警告的な徴候を予見するため、または、初期段階で状態の処置を同定および開始するために、状態の発生をモニターする、定期的な健康診断を有するために使用され得るものとして、非常に価値がある。適時処置されないと非常に衰弱するかまたは致死である疾患の場合特に、潜在的な素因の知識が、たとえ、この素因が絶対的なものでないとしても、効率的に処置するためのまさに有意な様式に貢献する可能性がある。

【０２６２】

本発明の診断技術は、種々の方法論（例えば、ハプロタイプ決定のための個体の染色体の分析を可能にする方法、家族研究、単一精子ＤＮＡ分析または体細胞ハイブリッドが挙げられる）を採用して、検出可能な形質を発症する危険性の増加もしくは減少に関連するＳＮＰもしくはＳＮＰパターンを試験被験体が有するかどうか、または、個体が特定の多型／変異の結果として検出可能な形質を罹患するかどうかを決定し得る。本発明の診断を用いて分析された形質は、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離に関連する病理および傷害において通常観察される、任意の検出可能な形質であり得る。

【０２６３】

本発明の別の局面は、個体が、１つ以上の形質を発症する危険性がある（または危険性が低い）かどうか、または、個体が、特定の形質が原因となる対立遺伝子もしくは形質が影響を与える対立遺伝子を保有する結果として、１つ以上の形質を発現するかどうかを決定する方法に関連する。これらの方法は一般に、個体から核酸サンプルを得る工程、および、この核酸サンプルをアッセイして、１つ以上のＳＮＰ位置にどのヌクレオチドが存在するかを決定する工程を包含し、ここで、アッセイされるヌクレオチドは、形質を発症する危険性の増加もしくは減少の指標、または、個体が、特定の形質が原因となる対立遺伝子もしくは形質が影響を与える対立遺伝子を保有する結果として、１つ以上の形質を発現することの指標である。

【０２６４】

別の実施形態において、本発明のＳＮＰ検出試薬を用いて、個体が、遺伝子発現（集合的に、細胞もしくは体液の「遺伝子応答」）のレベル（例えば、サンプル中のｍＲＮＡもしくはタンパク質の濃度など）またはパターン（例えば、発現の反応速度論、分解速度、安定性プロフィール、Ｋｍ、Ｖｍａｘなど）に影響を及ぼす、１つ以上のＳＮＰ対立遺伝

子を有するかどうかを決定する。このような決定は、（例えば、核酸アレイ、ＲＴ－ＰＣＲ、ＴａｑＭａｎアッセイもしくは質量分析を用いることによって）ｍＲＮＡもしくはタンパク質の発現をスクリーニングすること、個体において変更された発現を有する遺伝子を同定すること、変更された発現を有する遺伝子の発現に影響を与え得る、表１および／もしくは表２に開示されるＳＮＰの遺伝子型（例えば、変更された発現を有する遺伝子内および／もしくはその周囲にあるＳＮＰ、調節／制御領域にあるＳＮＰ、変更された発現を有する遺伝子の発現に影響を与え得る経路に関与する他の遺伝子内および／もしくはその周囲にあるＳＮＰ、または、遺伝子型が特定され得る全てのＳＮＰ）を特定すること、ならびに、ＳＮＰ遺伝子型を変更された遺伝子発現と相関させることによって達成され得る。この様式において、特定のＳＮＰ部位における特定のＳＮＰ対立遺伝子は、遺伝子発現に影響を与えると同定され得る。

【０２６５】

（薬理ゲノム学および治療学／薬物開発）

本発明は、特定の治療剤もしくは薬学的化合物、またはこのような化合物のクラスに対して、特定のＳＮＰ対立遺伝子もしくはハプロタイプを有する被験体の薬理ゲノム学を評価するための方法を提供する。薬理ゲノム学は、臨床的に有意な遺伝性のバリエーション（例えば、ＳＮＰ）が、影響を受けた人における変化した薬物の性質および／または異常作用に起因する薬物に対する応答において機能する役割を扱う。例えば、Ｒｏｓｅｓ、Ｎａｔｕｒｅ　４０５、８５７－８６５（２０００）；Ｇｏｕｌｄ　Ｒｏｔｈｂｅｒｇ、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１９、２０９－２１１（２００１）；Ｅｉｃｈｅｌｂａｕｍ、Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２３（１０－１１）：９８３－９８５（１９９６）；およびＬｉｎｄｅｒ、Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．４３（２）：２５４－２６６（１９９７）を参照のこと。こららのバリエーションの臨床結果は、代謝における個々のバリエーションの結果として、特定の個体における治療用薬物の重篤な毒性、または特定の個体における薬物の治療不全を生じ得る。従って、個体のＳＮＰ遺伝子型は、治療用化合物が身体に作用する様式、または身体がその化合物を代謝する様式を決定し得る。例えば、薬物代謝酵素におけるＳＮＰは、これらの酵素の活性に影響を与え得、これは次々に薬物作用の強度および期間の両方、ならびに薬物代謝および薬物浄化に影響を与え得る。

【０２６６】

薬物代謝酵素、薬物輸送体、製剤用のタンパク質、および他の薬物標的におけるＳＮＰの発見は、なぜ数名の患者が期待された薬物効果を得ず、過度の薬物効果を示すのか、またはなぜ標準的な薬物投薬量から重篤な毒性を受けるのかを説明してきた。ＳＮＰは、代謝の速い人（ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ　ｍｅｔａｂｏｌｉｚｅｒ）の遺伝子型、および代謝の遅い人（ｐｏｏｒ　ｍｅｔａｂｏｌｉｚｅｒ）の表現型において発現し得る。従って、ＳＮＰは、タンパク質の対立遺伝子改変体をもたらし得、その改変体において、ある集団の１以上のタンパク質機能が、別の集団におけるタンパク質機能と異なる。従って、ＳＮＰおよびコードされる改変ペプチドは、処置様式に影響を与え得る遺伝的素因を確認するための標的を提供する。例えば、リガンドベースの処置において、ＳＮＰは、リガンド結合においてほぼ活性なアミノ末端細胞外ドメインおよび／またはレセプターの他のリガンド結合領域に対する上昇を与え得、それによって、その後のタンパク質活性化に影響を与える。従って、リガンド投薬量は、必然的に特定のＳＮＰ対立遺伝子もしくはハプロタイプを含む所定の集団内の治療効果を最大化するように修正される。

【０２６７】

遺伝子タイピング（ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ）の代替として、代替のＳＮＰ対立遺伝子によってコードされる改変アミノ酸配列を含む特定の改変タンパク質が同定され得る。従って、個体の薬理ゲノム的特徴付けは、個々のＳＮＰ遺伝子型に基づく予防的用途または治療的用途のために有効な化合物およびそのような化合物の有効投薬量の選択を可能にし、それによって、治療の有効性を増強および最適化する。さらに、特定のＳＮＰ／ハプロタイプを含む組み換え細胞およびトランスジェニック動物の作製は、有効な臨床設計ならび

に処置化合物および投薬レジメンの試験を可能にする。例えば、トランスジェニック動物は、ヒト疾患感受性遺伝子に対してオルソログな遺伝子における特定のＳＮＰ対立遺伝子のみが異なるように作製され得る。

【０２６８】

本発明のＳＮＰの薬理ゲノム学的使用は、患者の介護に対して（特に、個体のＣＨＤ（例えば、ＭＩ）または動脈瘤／解離への素因を予測することにおいて、そして（特に、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離を処置もしくは予防するために）個体のスタチンの使用に対する反応性することにおいて）いくつかの有意な利点を提供する。個々のＳＮＰ遺伝子型に基づく個体の薬理ゲノム学的特徴付けは、特定の医薬での処置に対して応答しそうにない個体を同定し得、それによって、医師が、それらの個体に対して効果のない医薬を処方するのを回避することを可能にする。一方で、個体のＳＮＰ遺伝子タイピングは、医師に、個々のＳＮＰ遺伝子型に基づいて最も有効な適切な医薬および投薬レジメンを選択することを可能にし得る。この情報は、医薬を処方することにおける医師の信頼を増加させ、そして患者に彼らの薬物レジメンに従うように動機付けする。さらに、薬理ゲノム学は、毒性に対する素因のある患者、および特定の薬物または薬物投薬に対する副作用を同定し得る。薬物副作用は、米国単独で１年あたり１００，０００件を超える可避可能な死亡をもたらし、従って、入院および死亡の重要な原因、ならびに保健医療システムにおける重要な経済的な負担を表す（Ｐｆｏｓｔら、Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、２０００年８月）。従って、本明細書中に開示されるＳＮＰに基づく薬理ゲノム学は、生命を維持することおよび保健医療費を実質的に減少させることの両方に対する可能性を有する。

【０２６９】

薬理ゲノム学は、一般的には、Ｒｏｓｅら、「Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｅｔｉｃ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｒｅｌｅｖａｎｔ ｇｅｎｅｔｉｃ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ」、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｍｅｄ．２００３；８５：２２５－３７においてさらに議論されている。アルツハイマー病および他の神経変性障害に関する薬理ゲノム学は、Ｃａｃａｂｅｌｏｓ、「Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｄｅｍｅｎｔｉａ」、Ａｎｎ Ｍｅｄ．２００２；３４（５）：３５７－７９、Ｍａｉｍｏｎｅら、「Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ ｏｆ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ」、Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００１年2月9日；４１３（１）：１１－２９、およびＰｏｉｒｉｅｒ、「Ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｅ：ａ ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｅｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ」、Ｍｏｌ Ｄｉａｇｎ．１９９９年１２月；４（４）：３３５－４１において議論されている。心血管疾患に関する薬理ゲノム学は、Ｓｉｅｓｔら、「Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ ｏｆ ｄｒｕｇｓ ａｆｆｅｃｔｉｎｇ ｔｈｅ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｓｙｓｔｅｍ」、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ．２００３年４月；４１（４）：５９０－９、Ｍｕｋｈｅｒｊｅｅら、「Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ」、Ｐｒｏｇ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｄｉｓ．２００２年5月～6月；４４（６）：４７９－９８、およびＭｏｏｓｅｒら、「Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｅｔｉｃｓ ｉｎ ｔｈｅ ＳＮＰ ｅｒａ」、Ｊ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ．２００３年7月；１（７）：１３９８－４０２において議論されている。癌に関連する薬理ゲノム学は、ＭｃＬｅｏｄら、「Ｃａｎｃｅｒ ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ：ＳＮＰｓ、ｃｈｉｐｓ、ａｎｄ ｔｈｅ ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ ｐａｔｉｅｎｔ」、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｖｅｓｔ．２００３；２１（４）：６３０－４０、およびＷａｔｔｅｒｓら、「Ｃａｎｃｅｒ ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ：ｃｕｒｒｅｎｔ ａｎｄ ｆｕｔｕｒｅ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」、Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ．２００３年3月１７日；１６０３（２）；９９－１１１において議論されている。

【０２７０】

本発明のＳＮＰはまた、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離に対する新規な治療標的を同定するために使用され得る。例えば、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離に関連する改変体（「改変遺伝子」）もしくはそれらの産物、ならびにこれらの改変遺伝子もしくはそれらの産物と相互作用することによって直接的もしくは間接的に調節される遺伝子またはそれらの産物を含む遺伝子は、例えば、疾患を処置するかまたは疾患の発症を予防もしくは遅延させる治療剤の開発のために標的化され得る。その治療剤は、例えば、標的遺伝子もしくは遺伝子産物の機能またはレベルを調節する低分子、タンパク質、タンパク質フラグメンもしくはペプチド、抗体、核酸、またはそれらの誘導体もしくは模倣物から構成され得る。

【０２７１】

本明細書中で開示されるＳＮＰ含有核酸分子、およびそれらの相補的核酸分子は、細胞、組織、および生物における遺伝子発現を制御するためのアンチセンス構築物として使用され得る。アンチセンス技術は、当該分野で十分に確立されており、Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｄｒｕｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ，ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｃｒｏｏｋｅ（編）、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、Ｉｎｃ．：Ｎ．Ｙ．（２００１）において広範に概説されている。アンチセンス核酸分子は、一般的には、遺伝子によって発現されるｍＲＮＡの領域に相補的であるように設計され、その結果、アンチセンス分子がｍＲＮＡとハイブリダイズし、それによってタンパク質へのｍＲＮＡの翻訳をブロックする。種々のクラスのアンチセンスオリゴヌクレオチドが、当該分野で使用され、そのうちの２つが切断剤（ｃｌｅａｖｅｒ）および遮断剤（ｂｌｏｃｋｅｒ）である。切断剤は、標的ＲＮＡに結合することによって、その標的ＲＮＡを切断する細胞内のヌクレアーゼ（例えば、ＲＮａｓｅＨまたはＲＮａｓｅＬ）を活性化する。遮断剤（これもまた、標的ＲＮＡに結合する）は、リボソームの立体障害を通してタンパク質翻訳を阻害する。例示的な遮断剤としては、ペプチド核酸、モルホリノ、ロックされた核酸（ｌｏｃｋｅｄ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、およびメチルホスホネートが挙げられる（例えば、Ｔｈｏｍｐｓｏｎ、Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ、７（１７）：９１２－９１７（２００２））。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、治療剤として直接的に有用であり、そして（例えば、遺伝子ノックアウト実験または遺伝子ノックダウン実験において）遺伝子機能を決定および確認するためにもまた有用である。

【０２７２】

アンチセンス技術は、以下：Ｌａｖｅｒｙら、「Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ａｎｄ ＲＮＡｉ：ｐｏｗｅｒｆｕｌ ｔｏｏｌｓ ｉｎ ｄｒｕｇ ｔａｒｇｅｔ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ」、Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｄｅｖｅｌ．２００３年7月；６（４）：５６１－９；Ｓｔｅｐｈｅｎｓら、「Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ」、Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ．２００３年4月；５（２）：１１８－２２；Ｋｕｒｒｅｃｋ、「Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ．Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ ｔｈｒｏｕｇｈ ｎｏｖｅｌ ｃｈｅｍｉｃａｌ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ」、Ｅｕｒ Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ．２００３年4月；２７０（８）：１６２８－４４；Ｄｉａｓら、「Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ：ｂａｓｉｃ ｃｏｎｃｅｐｔｓ ａｎｄ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ」、Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．２００２年3月；１（５）：３４７－５５；Ｃｈｅｎ、「Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｓ ａｎｔｉ－ｃａｎｃｅｒ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｍｅｄ．２００３；７５：６２１－３６；Ｗａｎｇら、「Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」、Ｃｕｒｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ．２００１年１１月；１（３）：１７７－９６；およびＢｅｎｎｅｔｔ、「Ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ ｏｆ ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ」、Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．２００２年6月；１２（３）：２１５－２

４においてさらに概説されている。

【０２７３】

本発明のＳＮＰは、特定の核酸改変体に対して特異的なアンチセンス試薬を設計するために特に有用である。本明細書中に開示されるＳＮＰ情報に基づいて、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、１以上の特定のＳＮＰヌクレオチドを含むｍＲＮＡ分子を特異的に標的するように生成され得る。この様式において、１以上の望ましくない多型（例えば、欠損タンパク質（例えば、触媒ドメインにおけるアミノ酸置換をもたらすＳＮＰヌクレオチド）を含むｍＲＮＡ分子の発現は、阻害され得るかまたは完全にブロックされ得る。従って、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、特定の多型形態（例えば、欠損タンパク質をコードするＳＮＰ対立遺伝子）に特異的に結合するように使用され得、それによって、この形態の翻訳を阻害するが、代替の多型形態（例えば、正常な機能を有するタンパク質をコードする代替のＳＮＰヌクレオチド）には結合しない。

【０２７４】

アンチセンス分子は、遺伝子発現および欠損タンパク質の産生を阻害するために、ｍＲＮＡを不活性化するように使用され得る。従って、これらの分子は、異常な遺伝子発現もしくは望ましくない遺伝子発現、または特定の欠損タンパク質の発現によって特徴付けられる障害（例えば、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離）を処置するために使用され得る。この技術は、翻訳されるべきｍＲＮＡの能力を減弱する、ｍＲＮＡにおける１以上の領域に相補的なヌクレオチド配列を含むリボザイムによる切断に関与し得る。考え得るｍＲＮＡ領域としては、例えば、タンパク質コード領域、特に、タンパク質の触媒活性、基質／リガンド結合、もしくは他の機能的活性に対応するタンパク質コード領域が挙げられる。

【０２７５】

本発明のＳＮＰはまた、特定のＳＮＰ改変体を有する核酸分子を特異的に標的にするＲＮＡ干渉試薬を設計するために有用である。ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）（遺伝子サイレンシングとしてもまた称される）は、遺伝子をオフ（ｏｆｆ）にするための二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）分子の使用に基づいている。細胞に導入される場合、ｄｓＲＮＡは、その細胞によって低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）として公知の短いフラグメント（一般的には、長さが約２１ヌクレオチド長、２２ヌクレオチド長、または２３ヌクレオチド長）にプロセシングされ、このｓｉＲＮＡは、細胞が配列特異的様式で使用して、相補的なＲＮＡを認識し、そして破壊する（Ｔｈｏｍｐｓｏｎ、Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ、７（１７）：９１２－９１７（２００２））。したがって、本発明の局面は、約１８～約２６ヌクレオチド長（好ましくは、１９～２５ヌクレオチド長、より好ましくは２０、２１、２２、もしくは２３ヌクレオチド長）の単離された核酸分子、およびＲＮＡｉのためのこれらの核酸分子の使用を特に企図する。ＲＮＡｉ分子（ｓｉＲＮＡを含む）は配列特異的様式で作用するので、本発明のＳＮＰは、特定のＳＮＰ対立遺伝子／ヌクレオチド（例えば、欠損タンパク質の産生をもたらす有害な対立遺伝子）を有する核酸分子を認識し、そして破壊するが、代替のＳＮＰ対立遺伝子（例えば、正常な機能を有するタンパク質をコードする対立遺伝子）を有する核酸分子に影響を与えないＲＮＡｉ試薬を設計するために使用され得る。アンチセンス試薬のように、ＲＮＡｉ試薬は、（例えば、欠損した、疾患を引き起こす遺伝子をターンオフ（ｔｕｒｎ ｏｆｆ）するための）治療剤として、直接的に有用であり得、また、（例えば、遺伝子ノックアウト実験または遺伝子ノックダウン実験において）遺伝子機能を特徴付けし、そして確認するのに有用であり得る。

【０２７６】

以下の参考文献は、ＲＮＡｉのさらなる概説を提供する：Ｒｅｙｎｏｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，「Ｒａｔｉｏｎａｌ ｓｉＲＮＡ ｄｅｓｉｇｎ ｆｏｒ ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ，」 Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２２（３）：３２６－３０（Ｍａｒ．２００４）；Ｅｐｕｂ Ｆｅｂ．１，２００４；Ｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，「Ｇｅｎｏｍｅｗｉｄｅ ｖｉｅｗ ｏｆ ｇｅｎｅ ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ ｂｙ ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡｓ，」ＰＮＡＳ １００（１１）：６３４３－６３４６（２００３）；Ｖｉｃｋｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，「Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ Ｒｅｄｕｃｔｉｏ

n of Target RNAs by Small Interfering RNA and RNase H-dependent Antisense Agents,:」J Biol Chem 278:7108-7118(2003)Agami、「RNAi and related mechanisms and their potential use for therapy」、Curr Opin Chem Biol.2002年12月;6(6):829-34;Laveryら、「Antisense and RNAi:powerful tools in drug target discovery and validation」、Curr Opin Drug Discov Devel.2003年7月;6(4):561-9;Shi、「Mammalian RNAi for the masses」、Trends Genet 2003年1月;19(1):9-12)、Shueyら、「RNAi:gene-silencing in therapeutic intervention」、Drug Discovery Today 2002年10月;7(20):1040-1046;McManusら、Nat Rev Genet 2002年10月;3(10):737-47;Xiaら、Nat Biotechnol 2002年10月;20(10):1006-10;Plasterkら、Curr Opin Genet Dev 2000年10月;10(5):562-7;Bosherら、Nat Cell Biol 2000年2月;2(2):E31-6;およびHunter、Curr Biol 1999年6月17日;9(12):R440-2)。

【0277】

SNPの原因とされる病的状態(例えば、CHDまたは動脈瘤/解離)を有する被験体は、遺伝的欠損を修正する(correct)ように処置され得る(Krenら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA 96:10349-10354(1999)を参照のこと)。そのような被験体は、その被験体から取り出された生物学的サンプル中の多型を検出し得る任意の方法によって同定され得る。そのような遺伝的欠損は、そのような被験体にSNPの位置で正常/野生型ヌクレオチドを供給する修復配列を組み込んでいる核酸フラグメントを投与することによって、持続的に修正され得る。この部位特異的修復配列は、被験体のゲノムDNAの内因性修復を促進するように作動するRNA/DNAオリゴヌクレオチドを含み得る。部位特異的修復配列は、適切なビヒクル(例えば、ポリエチレンイミンとの複合体)中で投与されるか、アニオン性リポソーム、ウイルスベクター(例えば、アデノウイルス)もしくは投与された核酸の細胞内取り込みを促進する他の薬学的組成物中にカプセル化される。次いで、キメラオリゴヌクレオチドが被験体のゲノムへの正常配列の取り込みを誘導するにつれて、先天的病理をもたらす遺伝的欠損が克服され得る。取り込みの際に、正常な遺伝子産物が発現され、置換が広められ、それによって、被験体の臨床状態の持続的修復および治療的増強が引き起こされる。

【0278】

cSNPが、病的状態の原因とされるかまたは病的状態の要因とされる改変タンパク質を生じる場合において、そのような状態を処置する方法は、その病理を有する被験体にその改変タンパク質の野生型同族体/正常同族体を投与する工程を包含し得る。一旦、有効な投薬レジメンで投与されると、野生型同族体は、病理状態の補完または改善を提供する。

【0279】

本発明はさらに、CHDまたは動脈瘤/解離を処置するために使用され得る化合物または薬剤を同定するための方法を提供する。本明細書中で開示されるSNPは、治療剤の同定および/または開発のための標的として有用である。治療剤または治療用化合物を同定するための方法は、代表的には、その薬剤または化合物がSNP含有核酸またはコードされる産物の活性および/または発現を調節する能力をアッセイする工程、そしてSNP含有核酸またはコードされる産物の所望でない活性または発現によって特徴付けられる障害を処置するために使用され得る薬剤または化合物を同定する工程を包含する。そのアッセイは、細胞ベースのシステムおよび細胞を含まないシステムで実施され得る。細胞ベース

のアッセイは、目的の核酸分子を天然に発現する細胞、または特定の核酸分子を発現するように遺伝的に操作された組換え細胞を含み得る。

【０２８０】

ＣＨＤまたは動脈瘤／解離患者における改変遺伝子発現としては、例えば、ＳＮＰ含有核酸配列（例えば、ＳＮＰを含むｍＲＮＡ転写物分子に転写され得るＳＮＰを含み、順に改変タンパク質に翻訳され得る遺伝子）、または１以上のＳＮＰに起因して発現が変化する正常／野生型核酸配列（例えば、正常な転写物の発現レベルまたは発現パターンに影響を与えるＳＮＰを含み得る調節／制御領域）の発現のいずれかが挙げられ得る。

【０２８１】

改変体遺伝子発現のためのアッセイは、核酸レベル（例えば、ｍＲＮＡレベル）、発現したタンパク質レベル、またはシグナル伝達経路に関連する対応化合物の直接アッセイを含み得る。さらに、シグナル伝達経路に応じてアップレギュレートもしくはダウンレギュレートする遺伝子の発現もまた、アッセイされ得る。この実施形態において、これらの遺伝子の調節領域は、レポーター遺伝子（例えば、ルシフェラーゼ）に対して作動可能に連結され得る。

【０２８２】

改変体遺伝子発現の調節因子は、例えば、細胞が候補化合物／薬剤と接触され、そしてｍＲＮＡの発現が決定される方法において同定され得る。候補化合物の存在下でのｍＲＮＡの発現のレベルは、その候補化合物の非存在下でのｍＲＮＡの発現のレベルと比較される。次いで、候補化合物は、この比較に基づいて改変体遺伝子発現の調節因子として同定され得、そして本発明の１以上のＳＮＰに起因する改変体遺伝子発現（例えば、ＳＮＰ含有核酸の発現、または核酸分子の発現に影響を与える１以上のＳＮＰに起因する正常／野生型核酸分子の発現の変化のいずれか）によって特徴付けられる障害（例えば、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離）を処置するために使用され得る。ｍＲＮＡの発現が、候補化合物の非存在下よりもその存在下において統計的に有意に大きい場合、その候補化合物は、核酸発現の刺激物質として同定される。核酸発現が候補化合物の非存在下よりもその存在下において統計的に有意に小さい場合、その候補化合物は、核酸発現のインヒビターとして同定される。

【０２８３】

本発明はさらに、標的として、改変体核酸発現を調節する遺伝子として薬物をスクリーニングすることを通して同定される化合物を使用して、ＳＮＰまたは関連する核酸ドメイン（例えば、触媒ドメイン、リガンド／基質結合ドメイン、調節／制御領域など）または遺伝子、あるいはコードされるｍＲＮＡ転写物を用いる処置方法を提供する。調節としては、核酸発現のアップレギュレーション（すなわち、活性化または作動化（ａｇｏｎｉｚａｔｉｏｎ））あるいはダウンレギュレーション（すなわち、抑制または拮抗化（ａｎｔａｇｏｎｉｚａｔｉｏｎ））のいずれかが挙げられ得る。

【０２８４】

ｍＲＮＡ転写物およびコードされるタンパク質の発現は、野生型でも改変体でも、調節／制御エレメント（例えば、発現を調節するプロモーターまたは転写調節因子結合ドメイン）中の特定のＳＮＰ対立遺伝子に伴って個々に変更され得る。この状況において、処置方法および化合物は、本明細書中で議論されるように、改変体調節／制御エレメントを調節または克服し、それによって、野生型タンパク質もしくは改変タンパク質のいずれかの正常または健常な発現レベルを生じることを確認する。

【０２８５】

本発明のＳＮＰ含有核酸分子はまた、臨床試験または処置レジメンにおいて、改変遺伝子またはコードされる産物の発現もしくは活性における化合物を調節することの有効性をモニタリングするのに有用である。従って、遺伝子発現パターンは、化合物（特に、患者が耐性を発達させ得る化合物）を用いる処置の有効性を持続させることについての指標、ならびに毒性についての指標として役立ち得る。遺伝子発現パターンはまた、その化合物に対して影響を受けた細胞の生理学的応答を示すマーカーとして役立ち得る。従って、そ

のようなモニタリングは、その化合物の投与の増加、または患者が耐性を生じていない代替の化合物の投与のいずれかを可能にする。同様に、核酸発現レベルが、望ましいレベルより低い場合、その化合物の投与は、相応に減少され得る。

【０２８６】

本発明の別の局面において、薬学的パックが提供され、そのパックは、治療剤（例えば、低分子薬物、抗体、ペプチド、アンチセンス核酸分子またはＲＮＡｉ核酸分子など）、および本発明によって提供される１以上のＳＮＰもしくはＳＮＰハプロタイプについて診断的に試験されるヒトへの治療剤の投与のための指示書のセットを含む。

【０２８７】

本発明のＳＮＰ／ハプロタイプはまた、薬物開発プロセスの多くの様々な局面を改良するのに有用である。例えば、本発明の局面は、個体のＳＮＰ遺伝子型に基づいて、臨床試験のために個体を選択する工程を包含する。例えば、個体がその薬物に対してポジティブにお応答することを示すＳＮＰ遺伝子型を有する個体は、その試験に含まれ得、そして個体のＳＮＰ遺伝子型が、個体がその薬物に対してあまり応答しそうにないかまたは応答しないことを示すか、あるいは毒性影響または他の副作用に罹患する危険性のある個体は、その臨床試験から除外され得る。このことは、臨床試験の安全性を改善し得るだけでなく、その試験が統計学的に有意な効力を示す機会を高め得る。さらに、本発明のＳＮＰは、特定の以前に開発された薬物が、臨床試験において不十分に実施された理由を説明し得、そして臨床試験において以前に不十分に実施された薬物から恩恵を受ける集団のサブセットを同定する一助となり、それによって、以前に開発された薬物を「救い」、そしてその薬物を、それから恩恵を受け得る特定のＣＨＤまたは動脈瘤／解離患者集団に利用可能にする。

【０２８８】

ＳＮＰは、薬物発見、薬物スクリーニング、および薬物開発において、多くの重要な用途を有する。潜在的な薬物標的として選択される任意の遺伝子／タンパク質について、その遺伝子／タンパク質の改変体が、患者集団中に存在するという高い確率が存在する。従って、治療剤の選択および送達における遺伝子／タンパク質の改変体の影響を決定することは、薬物発見および薬物開発プロセスの不可欠な局面であるべきである。（Ｊａｚｗｉｎｓｋａ，Ａ Ｔｒｅｎｄｓ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｒｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２００２年3月；Ｓ３０－Ｓ３６）。

【０２８９】

特定の治療標的（例えば、遺伝子、ｍＲＮＡ転写物、またはタンパク質）の改変体（例えば、ＳＮＰおよび任意の対応するアミノ酸多型）に関する知識は、改変体を超える効力を示す治療剤候補（例えば、低分子化合物、抗体、アンチセンス核酸化合物またはＲＮＡｉ核酸化合物など）を同定するために、改変体のパラレルスクリーニングを可能にする（Ｒｏｔｈｂｅｒｇ，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２００１年3月；１９（３）：２０９－１１）。このような治療剤候補は、患者集団のより大きいセグメントにわたって等しい効力を示し、それによって、治療剤候補についてのより大きい潜在的な市場をもたらすことが期待される。

【０２９０】

さらに、潜在的な治療標的の改変体を同定することは、その標的の最も一般的な形態が、治療剤候補の選択のために使用されることを可能にし、それによって、選択された候補物について観察される実験的な活性が、患者集団の最も大きい集団において期待される実際の活性を反映することを確認する一助となる（Ｊａｚｗｉｎｓｋａ，Ａ Ｔｒｅｎｄｓ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｒｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２００２年3月；Ｓ３０－Ｓ３６）。

【０２９１】

さらに、標的の全ての公知の改変体に対して治療候補をスクリーニングすることは、特定の改変体に関連した潜在的毒性および有害な反応の早期同定を可能にし得る。例えば、治療標的または薬物代謝遺伝子におけるＳＮＰによって引き起こされる、例えば、薬物の

吸収、分布、代謝および排出（ＡＤＭＥ）における変動性が同定され得、そしてこの情報は、薬物開発プロセスの間に利用されて、薬物の廃棄における変動性が最小にされ得、そして広範囲の患者集団にわたってより安全である治療薬剤が開発され得る。改変タンパク質および表１～２に提供されるコード多型核酸分子を含め、本発明のＳＮＰは、当該分野で確立された種々の毒物学的方法（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎ．Ｙ．に記載される方法）に関連して有用である。

【０２９２】

さらに、当該分野で公知の任意のタンパク質（またはＲＮＡもしくはＤＮＡのいずれかの核酸分子）を標的とする治療薬剤は、表１に開示される改変タンパク質（または多型核酸分子）と交叉反応し得、それにより、薬物の薬物動態特性に顕著に影響を与え得る。その結果、表１～２に開示されるタンパク質改変体およびＳＮＰ含有核酸分子は、対応する当該分野で公知のタンパク質形態（またはその核酸分子）を標的とする治療薬剤を開発、スクリーニングおよび評価する際に有用である。さらに、上記で考察されるように、特定の薬物標的の全ての多型形態の知識は、この薬物標的のこのような多型形態の大部分または全てに対して有効である治療薬剤の設計を可能にする。

【０２９３】

（薬学的組成物およびその投与）

本明細書中に開示される任意のＣＨＤ、動脈瘤／解離、および／またはスタチン応答関連タンパク質（およびコードする核酸分子）は、ＣＨＤ、動脈瘤／解離および関連の病状を処置または予防するための治療標的として用いられ得（またはそれ自体が治療用化合物として直接用いられ得）、そして本開示は、これらの治療標的のいずれかを標的とする（またはそれらから構成される）治療用化合物（例えば、低分子、抗体、治療タンパク質、ＲＮＡｉおよびアンチセンス分子など）が開発されることを可能にする。

【０２９４】

一般に、治療用化合物は、類似の有用性を果たす薬剤についての受け入れられた投与形態のいずれかによって、治療有効量で投与される。本発明の治療用化合物の実際の量、すなわち、有効成分は、多数の要因（例えば、処置すべき疾患の重篤度、被験体の年齢および関連の健康状態、用いられる化合物の効力、投与経路および投与形態、ならびに他の要因）に依存する。

【０２９５】

治療有効量の治療用化合物は、例えば、１日あたりレシピエントの体重１ｋｇあたり約０．０１～５０ｍｇ（好ましくは約０．１～２０ｍｇ／ｋｇ／日）の範囲であり得る。従って、一例として、７０ｋｇのヒトに対する投与については、投薬範囲は、最も好ましくは、１日あたり約７ｍｇ～１．４ｇである。

【０２９６】

一般に、治療用化合物は、以下の経路のうちの任意の１つによって薬学的組成物として投与される：経口投与、全身投与（例えば、経皮投与、鼻腔内投与または坐剤投与）、または非経口投与（例えば、筋肉内投与、静脈内投与または皮下投与）。好ましい投与様式は、苦痛の程度に従って調整され得る、従来の毎日の投薬レジメンを用いた、経口投与様式または非経口投与様式である。経口用組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、徐放性処方物、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアロゾル剤または任意の他の適切な組成物の形態を採り得る。

【０２９７】

処方物の選択は、種々の要因（例えば、薬物の投与形態（例えば、経口投与については、錠剤、丸剤またはカプセル剤の形態の処方物が好ましい）および薬物物質のバイオアベイラビリティ）に依存する。近年、薬学的処方物は、表面積を増大させる、すなわち、粒子サイズを減少させることによってバイオアベイラビリティが増大し得るという原理に基づいて、より乏しいバイオアベイラビリティを示す薬物について特に開発されている。例えば、米国特許第４，１０７，２８８号は、活性な物質が高分子の架橋マトリクス上に保

持される、１０ｎｍ～１，０００ｎｍの～サイズ範囲の粒子を有する薬学的処方物を記載する。米国特許第５，１４５，６８４号は、薬物物質が、表面モディファイヤの存在下でナノ粒子（４００ｎｍの平均粒子サイズ）まで粉砕され、次いで、液体媒体中に分散されて、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す薬学的処方物が得られる、薬学的処方物の生産を記載する。

【０２９８】

薬学的組成物は、一般に、少なくとも１つの薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせた治療用化合物から構成される。受容可能な賦形剤は、無毒性であり、投与を補助し、そしてこの治療用化合物の治療的利益に対して有害には影響を与えない。このような賦形剤は、任意の固体、液体、半固体、またはエアロゾル組成物の場合は気体の、当業者に一般的に入手可能である賦形剤であり得る。

【０２９９】

固体の薬学的賦形剤としては、デンプン、セルロース、滑石、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、イネ、粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脱脂粉乳などが挙げられる。液体賦形剤および半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび種々の油（石油起源、動物起源、植物起源もしくは合成起源の油（例えば、落花生油、大豆油、鉱油、胡麻油など）を含む）から選択され得る。（特に注射可能溶液用に）好ましい液体キャリアとしては、水、生理食塩水、水性デキストロースおよびグリコールが挙げられる。

【０３００】

圧縮ガスは、エアロゾル形態で本発明の化合物を分散させるために使用され得る。この目的で適切な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。

【０３０１】

他の適切な薬学的賦形剤およびそれらの処方物は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ編（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，第１８版，１９９０）に記載される。

【０３０２】

処方物中のその治療化合物の量は、当業者によって採用される十分な範囲内で変化し得る。代表的には、その処方物は、重量％（ｗｔ％）ベースで、処方物全体に基づいて、約０．０１～９９．９９ｗｔ％の治療化合物を含み、そのバランスをとるものは、１種以上の適切な薬学的賦形剤である。好ましくは、その化合物は、約１～８０ｗｔ％のレベルで存在する。

【０３０３】

治療化合物は、単独で、または他の治療化合物もしくは１種以上の他の活性成分と組み合わせて投与され得る。例えば、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離関連タンパク質のインヒビターまたは刺激剤は、同じＣＨＤまたは動脈瘤／解離関連タンパク質または異なるＣＨＤまたは動脈瘤／解離関連タンパク質の活性を阻害するかまたは刺激する別の薬剤と組み合わせて投与されて、それによりＣＨＤまたは動脈瘤／解離の影響に対抗し得る。

【０３０４】

薬理学に関するさらなる情報については、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎ．Ｙ．を参照のこと。

【０３０５】

（ヒト識別適用）

ＣＨＤ、動脈瘤／解離病理学および関連病理学におけるそれらの診断用途および治療用途、および予防用途、ならびに薬物処置（特にスタチン処置）への応答性の予測に加えて、本発明により提供されるＳＮＰはまた、法医学、親子鑑定、および生物測定法（例えば、Ｇｉｌｌ，「Ａｎ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｕｔｉｌｉｔｙ　ｏｆ　ｓｉｎｇｌｅ　ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ（ＳＮＰｓ）　ｆｏｒ

ｆｏｒｅｎｓｉｃ ｐｕｒｐｏｓｅｓ」，Ｉｎｔ Ｊ Ｌｅｇａｌ Ｍｅｄ．２００１；１１４（４－５）：２０４－１０を参照のこと）のような適用のためのヒト識別マーカーとして有用である。個体間の核酸配列における遺伝的変動は、個体を識別し、生物学的サンプルと個体とを識別するために遺伝マーカーとして使用され得る。どのヌクレオチドが個体におけるＳＮＰ位置のセットを占めるかという決定は、その個体を区別するＳＮＰマーカーのセットを識別する。分析されるＳＮＰ位置が多いほど、１個体におけるＳＮＰのセットが、関連しない個体におけるＳＮＰのセットと同じである確率は、低くなる。好ましくは、複数の部位が分析される場合、その部位は、連鎖していない（すなわち、独立して遺伝する）。従って、ＳＮＰの好ましいセットは、本明細書中に開示されるＳＮＰの中から選択され得、これらのＳＮＰとしては、異なる染色体上のＳＮＰ、異なる染色体アーム上のＳＮＰ、および／または同じ染色体アームに沿って実質的な距離だけ離れて分散されるＳＮＰが挙げられ得る。

【０３０６】

さらに、本明細書中に開示されるＳＮＰの中でも、特定の法医学的適用／ヒト識別適用における使用に好ましいＳＮＰとしては、縮重コドン位置（すなわち、２以上の選択的ヌクレオチドのうちの１つであり得、同じアミノ酸をなおコードし得る特定のコドンにおける三番目の位置）に位置するＳＮＰが挙げられる。なぜなら、これらのＳＮＰは、コードされるタンパク質に影響を及ぼさないからである。そのコードされるタンパク質に影響を及ぼさないＳＮＰは、少ない選択圧下にあると予測され、よって、集団中でより多型性であると予測され、これは、代表的には、法医学適用／ヒト識別適用の利点である。しかし、特定の法医学適用／ヒト識別適用（例えば、ＤＮＡサンプルから表現型的特性を推測する（個体の家系を推論するかまたはその個体の１種以上の物理的特性を推論する））に関して、そのコードされるタンパク質に影響を及ぼすＳＮＰを利用することは望ましいことであり得る。

【０３０７】

表１～２（これは、「Ａｐｐｌｅｒａ」ＳＮＰソースと識別される）に開示されるＳＮＰの多くについては、表１～２は、３９個体に由来する染色体のＤＮＡを再配列決定することによって得られたＳＮＰ対立遺伝子頻度を提供する（表１～２はまた、「Ｃｅｌｅｒａ」ソースＳＮＰ、利用可能な場合、ｄｂＥＳＴ、ＨＧＢＡＳＥ、および／またはＨＧＭＤからの公的なＳＮＰについての対立遺伝子頻度情報を提供する）。表１～２に提供されるその対立遺伝子頻度は、これらのＳＮＰが、ヒト識別適用のために容易に使用されるようにし得る。表１および／または表２に開示される任意のＳＮＰは、ヒト識別のために使用され得るが、特定のＳＮＰ部位における少数の対立遺伝子の頻度が、５０％に近くなるほど、そのＳＮＰが、集団中の異なる個体の間を区別する能力が大きくなる。なぜなら、２つの無作為に選択された個体が、そのＳＮＰ部位において異なる対立遺伝子を有する可能性は、興味深いことに高くなるからである。表１～２に提供されるＳＮＰ対立遺伝子頻度を使用すると、当業者は、その少数の対立遺伝子の頻度が、例えば、少なくとも１％、２％、５％、１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、４５％、または５０％であるか、あるいはその間の任意の他の頻度であるＳＮＰのサブセットを容易に選択し得る。従って、表１～２は、３９個体に由来する染色体の再配列決定に基づいて対立遺伝子頻度を提供するので、ＳＮＰのサブセットは、ヒト識別について容易に選択され得、そのサブセットにおいて、特定のＳＮＰ部位における少数の対立遺伝子の総対立遺伝子数は、例えは、少なくとも１個、２個、４個、８個、１０個、１６個、２０個、２４個、３０個、３２個、３６個、３８個、３９個、４０個、またはその間の任意の他の数である。

【０３０８】

さらに、表１～２はまた、広い対立遺伝子頻度情報と合わせて個体群（民族群または人種群と本明細書中で交換可能にいわれる）情報を提供する。例えば、３９個体の群（ＤＮＡを再配列決定した）を、２０名の白人および１９名のアフリカ系アメリカ人で構成した。この個体群情報は、ヒト識別のためのＳＮＰ選択をさらに精緻にし得る。例えば、ヒト識別についての好ましいＳＮＰは、白人集団およびアフリカ系アメリカ人集団の両方にお

いて類似の対立遺伝子頻度を有する表１～２から選択され得る；従って、例えば、両方の集団において等しく高い識別能を有するＳＮＰが選択され得る。あるいは、白人集団とアフリカ系アメリカ人集団との間で対立遺伝子頻度は統計学的に有意に異なる（極端な例として、特定の対立遺伝子が、白人個体群またはアフリカ系アメリカ人個体群のいずれかでのみ観察され得るが、他方の個体群においては観察されない）ＳＮＰが選択され得る；このようなＳＮＰは、例えば、ある犯罪現場で回収された生物学的サンプル（例えば、毛髪または血痕）から、未知の加害者の人種／民族を推定するために有用である。統計学的方法を含め、ＳＮＰを使用して、ＤＮＡサンプルから家系を推定するという議論については、Ｆｒｕｄａｋｉｓら、「Ａ Ｃｌａｓｓｉｆｉｅｒ ｆｏｒ ｔｈｅ ＳＮＰ－Ｂａｓｅｄ Ｉｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｆ Ａｎｃｅｓｔｒｙ」，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｆｏｒｅｎｓｉｃ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ２００３；４８（４）：７７１－７８２を参照のこと。

【０３０９】

ＳＮＰは、短い直列反復（ＳＴＲ）のような多型マーカーの他のタイプより多くの利点を有する。例えば、ＳＮＰは、容易にスコア付けされ得、自動化しやすく、このことにより、ＳＮＰは、大規模な法医学的データベースについて選択されたマーカーにされる。ＳＮＰは、反復多型よりもゲノム全体を通して遙かに多く見出される。２つの多型形態の集団頻度は、通常、複数対立遺伝子座における複数の多型形態のものよりも高い正確性で決定され得る。ＳＮＰは、反復多型よりも変異として安定である。ＳＮＰは、分析を妨害し得る人工産物（例えば、スタッターバンド（ｓｔｕｔｔｅｒ ｂａｎｄ））に感受性でない。スタッターバンドは、反復多型を分析する場合に頻繁に遭遇し、サンプル（例えば、多数の供給源に由来するＤＮＡの混合物を含み得る犯行現場サンプル）を分析する場合に、特に煩わしい。ＳＴＲマーカーを超えるＳＮＰマーカーの別の有意な利点は、ＳＮＰをスコア付けするために必要な核酸の長さがより短いことである。例えば、ＳＴＲマーカーは、一般に、長さが数百塩基対である。他方、ＳＮＰは、単一のヌクレオチド、一般には、プライマーおよび／またはプローブ結合のためのＳＮＰ位置のいずれかの側の短い保存領域を含む。これは、ＳＮＰを、ＤＮＡが、短い小片にフラグメント化され得る、法医学的ケースワークにおいて頻繁に遭遇する高度に分解した、または時間が経った生物学的サンプルにおける型決定により扱いやすくする。

【０３１０】

ＳＮＰはまた、ＳＴＲ遺伝子座を分析する場合に頻繁に遭遇する微小改変体（ｍｉｃｒｏｖａｒｉａｎｔ）および「オフラダー（ｏｆｆ－ｌａｄｄｅｒ）」対立遺伝子になりにくい。微小改変体は、増幅されたＤＮＡ生成物のサイズを変化させる反復単位内の欠失または挿入であり、その結果、その増幅された生成物は、正常サイズの反復単位を有する参照対立遺伝子と同じ速度で移動しない。サイズによって（例えば、ポリアクリルアミドゲルでの電気泳動によって）分離される場合、微小改変体は、標準サイズの反復単位の参照対立遺伝子ラダーと整列しないが、むしろ、参照対立遺伝子の間に移動する。その参照対立遺伝子ラダーは、対立遺伝子分類のために対立遺伝子の正確なサイズ分けのために使用される；従って、参照対立遺伝子ラダーと整列しない対立遺伝子は、実質的な分析の問題をもたらす。さらに、複数対立遺伝子の反復多型を分析する場合、ときおり、その集団中であらかじめ認められるよりも多いかまたは少ない反復単位、あるいは参照対立遺伝子ラダーに含まれるよりも多いかまたは少ない反復単位からなる対立遺伝子が見出される。これらの対立遺伝子は、参照対立遺伝子ラダーにおける既知の対立遺伝子のサイズ範囲の外側に移動し、そのために、「オフラダー」対立遺伝子といわれる。極端な場合、その対立遺伝子は、ごく少数の反復しか含まないかまたは非常に多くの反復を含み得るので、それは、その参照対立遺伝子ラダーの範囲の十分外に移動する。この状況において、その対立遺伝子は、観察すらされないかもしれないか、または、多重分析を用ると、別の遺伝子座についてのサイズ範囲内にまたはそのサイズ範囲近くに移動し得、さらに分析を混乱させる。

【０３１１】

ＳＮＰ分析は、ＳＴＲ分析において遭遇する微小改変体およびオフラダー対立遺伝子の

問題を回避する。重要なことに、微小改変体およびオフラダー対立遺伝子は、顕著な問題を生じ得、そして特定の既知の対立遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを利用する、オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションアレイのような分析法を使用する場合に、完全に見逃され得る。さらに、ＳＴＲ分析で遭遇するオフラダー対立遺伝子および微小改変体は、たとえ正しく型分類されたとしても、不適切な統計学的分析をもたらし得る。なぜなら、その集団中のそれらの頻度は、一般に、未知であるかまたは特徴付けが乏しく、よって、その適合する遺伝子型の統計学的有意性には疑問が残り得る。ＳＮＰ分析の全てのこれらの利点は、大部分のＤＮＡ識別例の結論（個体の終身刑、または死亡した個体の家族に対する遺体の再関連づけをもたらし得る）に鑑みて、注目に値する。

【０３１２】

ＤＮＡは、生物学的サンプル（例えば、血液、骨、毛髪、唾液、または精液）から単離され得、特定のＳＮＰ位置における参照供給源からのＤＮＡと比較され得る。複数のＳＮＰマーカーは、適合している遺伝子型の識別能および統計学的有意性を増大させるために、同時にアッセイされ得る。例えば、オリゴヌクレオチドアレイは、多数のＳＮＰを同時に遺伝子型決定するために使用され得る。本発明により提供されるＳＮＰは、個体を識別するか、または特定の生物学的サンプルと個体を関連づけるために、他の多型遺伝マーカー（例えば、当該分野で公知の他のＳＮＰ）またはＳＴＲと組み合わせてアッセイされ得る。

【０３１３】

さらに、本発明により提供されるＳＮＰは、ＤＮＡ遺伝子型のデータベース（例えば、犯罪者ＤＮＡデータバンク（例えば、ＦＢＩのＣｏｍｂｉｎｅｄ　ＤＮＡ　Ｉｎｄｅｘ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＣＯＤＩＳ）データベース））中に含めるために遺伝子型決定され得る。次いで、未知の供給源の生物学的サンプルから得られた遺伝子型が、適合している遺伝子型を見出すためにデータベースに対して問い合わせられ得、本発明のＳＮＰは、そこで既知のＤＮＡ配列および未知のＤＮＡ配列を同一性について比較するヌクレオチド位置を提供する。従って、本発明は、例えば、法医学的適用、生物測定法適用、または他のヒト識別適用において使用するために、本発明の新規なＳＮＰまたはＳＮＰ対立遺伝子を含むデータベース（例えば、そのデータベースは、集団の個々のメンバーが、本発明の１以上の新規なＳＮＰ部位において、どの対立遺伝子を保有するかを示す情報を含み得る）を提供する。このようなデータベースは、代表的には、本発明のＳＮＰまたはＳＮＰ対立遺伝子が、コンピューター読み取り可能な媒体上に記録される、コンピューターベースのシステムを含む。

【０３１４】

本発明のＳＮＰはまた、親子鑑定において使用するためにアッセイされ得る。親子鑑定の目的は、通常、ある男性が子供の父親であるか否かを決定することである。大部分の例において、その子供の母親は、既知であり、よって、その子供の遺伝子型に対する母親の寄与が追跡され得る。親子鑑定は、その母親に帰さない子供の遺伝子型の一部が、推定の父親の遺伝子型と一致するか否かを調査する。親子鑑定は、その推定の父親およびその子供における多型のセットを分析することによって行われ得、本発明のＳＮＰは、ここで同一性についてその推定の父親および子供のＤＮＡ配列を比較するためのヌクレオチド位置を提供する。その父親に帰する、子供における多型のセットが、その推定の父親の多型のセットと適合しない場合、実験誤差を除いて、その推定の父親が、その子供の父親でないと結論づけられ得る。その父親に帰する子供における多型のセットが、推定の父親の多型のセットと適合する場合、統計学的計算は、偶然一致した適合の可能性、および推定の父親がその子供の真の生物学的父親であるという可能性に関して引き出される結論を決定するために行われ得る。

【０３１５】

親子鑑定に加えて、ＳＮＰは、血族鑑定の他の型についても（例えば、移民目的の家族関係を確証するため、またはある個人が、死亡した個人からの相続を主張するために、その死亡した個人の血縁関係にあると主張する場合のため、など）に有用である。親子鑑定

および他の型の血族鑑定についてのＳＮＰの有用性に関するさらなる情報に関しては、統計学的分析のための方法を含め、Ｋｒａｗｃｚａｋ，「Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｖｉｔｙ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｆｏｒ ｂｉａｌｌｅｌｉｃ ｓｉｎｇｌｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ」，Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ １９９９ Ｊｕｎ；２０（８）：１６７６－８１を参照のこと。

【０３１６】

ヒト識別のための本発明のＳＮＰの用途は、生物測定系と一般にいわれる種々の鑑定システムにさらに拡張し、代表的には、ヒト（または他の生物）の物理的特性をデジタルデータに変換する。生物測定系は、このような独自の解剖学的または生理学的特性（人差し指、親指の指紋または掌紋；手の形状；手の甲側の静脈パターン；網膜の血管パターンならびに虹彩の色および外観；顔の特徴；声のパターン；サインおよびタイピングの強弱；ならびにＤＮＡとして）を測定する種々の技術的デバイスを含む。このような生理学的測定値は、同一性を確認し、例えば、その識別に基づいて、アクセスを制限または許容するために使用され得る。生物測定法のための適用の例としては、物理的区域のセキュリティー、コンピューターおよびネットワークのセキュリティー、航空機乗客のチェックインおよび搭乗手続、金銭取引、医療記録アクセス、政府機関配電、投票、法執行、パスポート、査証および入国管理、刑務所、種々の軍事的用途、ならびに高価なもしくは危険な品物（例えば、自動車もしくは銃）へのアクセス制限目的（例えば、Ｏ’Ｃｏｎｎｏｒ，Ｓｔａｎｆｏｒｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｌａｗ Ｒｅｖｉｅｗおよび米国特許第６，１１９，０９６号を参照のこと）が挙げられる。

【０３１７】

ＳＮＰ（特に、本発明によって提供されるＳＮＰ）の群は、生物測定法適用（例えば、上記のもの）のために個体を固有に識別するために、分類され得る。このようなＳＮＰ分類は、例えば、ＤＮＡチップ／アレイを用いて、達成され得る。好ましくは、ＤＮＡサンプルを取得するための最小限に侵襲性の手段が利用される。例えば、ＰＣＲ増幅により、頬内のぬぐい液または指紋（これらは、ＤＮＡ含有皮膚細胞および接触する間に自然に移った油を含む）から、分析に十分な量のＤＮＡを得られるようになる。

【０３１８】

法医学的／ヒト識別適用においてＳＮＰを使用するための技術に関するさらなる情報は、例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（２００２），１４．１－１４．７に見出され得る。

【０３１９】

（改変タンパク質、抗体、ベクターおよび宿主細胞、ならびにその使用）

（ＳＮＰ含有核酸分子によりコードされる改変タンパク質）

本発明は、ＳＮＰ含有核酸分子を提供し、その多くは、当該分野で公知の（すなわち、野生型）タンパク質と比較して、改変体アミノ酸配列をコードするタンパク質をコードする。本発明の多型核酸分子によりコードされるアミノ酸配列は、表１において配列番号２として参照され、そして配列表において提供される：これらの改変体は、一般に、本発明の改変タンパク質／ペプチド／ポリペプチド、または多型タンパク質／ペプチド／ポリペプチドといわれる。用語「タンパク質」、「ペプチド」、および「ポリペプチド」は、交換可能に本明細書中で使用される。

【０３２０】

本発明の改変タンパク質は、例えば、本明細書中に開示されるｃＳＮＰ位置のいずれか１つにおいて非類似のヌクレオチド置換によってコードされ得る。さらに、改変タンパク質はまた、発現、構造、および／または機能が本明細書中で開示されるＳＮＰ（例えば、終止コドンを作り出すまたは破壊するＳＮＰ、スプライシングに影響を及ぼすＳＮＰ、および制御エレメント／調節エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、または転写因子結合ドメイン）におけるＳＮＰ）によって改変されるタンパク質が挙げられ得る。

【０３２１】

本明細書中で使用される場合、タンパク質またはペプチドは、細胞物質も化学的前駆物質も他の化学物質も実質的に含まない場合に、「単離される」または「精製される」といわれる。本発明の改変タンパク質は、均質にまで、または他のより低い純度まで精製され得る。精製のレベルは、意図される用途に基づく。その重要な特徴は、その調製物が、他の成分のかなりの量が存在しても、改変タンパク質の望ましい機能を与えることである。

【０３２２】

本明細書中で使用される場合、「細胞物質を実質的に含まない」とは、約３０％（乾燥重量で）の他のタンパク質（すなわち、夾雑タンパク質）、約２０％未満の他のタンパク質、約１０％未満の他のタンパク質、または約５％未満の他のタンパク質を有する、その改変タンパク質の調製物を包含する。その改変タンパク質が組換え生成される場合、それはまた、培養培地を実質的に含まないことであり得る（すなわち、培養培地は、そのタンパク質調製物の容量の約２０％未満を表す）。

【０３２３】

語句「化学前駆物質も他の化学物質も実質的に含まない」は、改変タンパク質の合成に関与する化学前駆物質または他の化学物質から分離されている、その改変タンパク質の調製物を包含する。一実施形態において、語句「化学前駆物質も他の化学物質も実質的に含まない」は、約３０％（乾燥重量で）未満の化学前駆物質もしくは他の化学物質または約２０％未満の化学前駆物質もしくは他の化学物質、約１０％未満の化学前駆物質または他の化学物質、または約５％未満の化学前駆物質もしくは他の化学物質を有する、その改変タンパク質の調製物を包含する。

【０３２４】

単離された改変タンパク質は、その改変タンパク質を天然に発現する細胞から精製され得るか、これを発現するように改変された細胞（組換え宿主細胞）から精製され得るか、または公知のタンパク質合成方法を使用して合成され得る。例えば、ＳＮＰを含有する、改変タンパク質をコードする核酸分子は、発現ベクターにクローニングされ得、その発現ベクターは、宿主細胞に導入され得、およびその改変タンパク質は、その宿主細胞において発現され得る。次いで、その改変タンパク質は、標準的なタンパク質精製技術を使用して、任意の適切な精製スキームによってその細胞から単離され得る。これらの技術の例は、以下に詳細に記載される（Ｓａｍｂｒｏｏｋ ａｎｄ Ｒｕｓｓｅｌｌ，２０００，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ）。

【０３２５】

本発明は、本発明のＳＮＰを含む１以上のコドンによってコードされる１以上の改変体アミノ酸を含むアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなるか、またはこれらから本質的になる単離された改変タンパク質を提供する。

【０３２６】

従って、本発明は、表１および／または表２に提供されるＳＮＰによってコードされる１以上のアミノ酸多型（または終止コドンの生成または破壊にそれぞれ起因する、短縮または伸長）を含むアミノ酸配列からなる改変タンパク質を提供する。タンパク質は、そのアミノ酸配列は、そのタンパク質のアミノ酸配列全体である場合に、アミノ酸配列からなる。

【０３２７】

本発明は、表１および／または表２に提供されるＳＮＰによってコードされる１以上のアミノ酸多型（または終止コドンの生成もしくは破壊にそれぞれ起因する、短縮もしくは伸長）を含むアミノ酸配列から本質的になる改変タンパク質をさらに提供する。タンパク質は、アミノ酸配列が、最終的なタンパク質中にわずか数個のさらなるアミノ酸残基とともに存在する場合、このようなアミノ酸配列から本質的になる。

【０３２８】

本発明は、表１および／または表２に提供されるＳＮＰによってコードされる１以上の

アミノ酸多型（または終止コドンの生成または破壊にそれぞれ起因する短縮または伸長）を含むアミノ酸配列を含む改変タンパク質をさらに提供する。タンパク質は、アミノ酸配列が、そのタンパク質の最終的なアミノ酸配列の少なくとも一部である場合に、そのアミノ酸配列を含む。このようにして、そのタンパク質は、その改変体アミノ酸配列のみを含んでいてもよいし、さらなるアミノ酸残基（例えば、そのタンパク質と天然に関連しているか、または異種アミノ酸残基である、連続したコードされる配列）を有していてもよい。このようなタンパク質は、数個のさらなるアミノ酸残基を有し得るか、または多くのさらなるアミノ酸を含み得る。これらのタンパク質のどの程度種々の型が作製されかつ単離され得るかの簡単な説明は、以下に提供される。

【０３２９】

本発明の改変タンパク質は、キメラタンパク質または融合タンパク質を形成するために、異種配列に結合され得る。このようなキメラタンパク質および融合タンパク質は、改変タンパク質に実質的に相同でないアミノ酸配列を有する異種タンパク質に作動可能に連結されたその改変タンパク質を含む。「作動可能に連結される」とは、その改変タンパク質およびその異種タンパク質についてのコード配列が、インフレームで連結されることを示す。その異種タンパク質は、その改変タンパク質のＮ末端またはＣ末端に融合され得る。別の実施形態において、その融合タンパク質は、自動化ＤＮＡ合成機を含む従来の技術によって合成される融合ポリヌクレオチドによってコードされる。あるいは、遺伝子フラグメントのＰＣＲ増幅は、２つの連続した遺伝子フラグメントの間に相補的な突出部（ｏｖｅｒｈａｎｇ）を生じる別のプライマーを使用して行われ得、これらのフラグメントは、その後、キメラ遺伝子配列を生成するためにアニールおよび再増幅され得る（Ａｕｓｕｂｅｌら，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，１９９２を参照のこと）。さらに、多くの発現ベクターが、市販されており、これらはすでに融合部分（例えば、ＧＳＴタンパク質）をコードしている。改変タンパク質をコードする核酸は、その融合部分がその改変タンパク質にインフレームで連結されるように、このような発現ベクターにクローニングされ得る。

【０３３０】

多くの場合、その融合タンパク質は、その改変タンパク質の活性に影響を及ぼさない。その融合タンパク質としては、酵素融合タンパク質（例えば、β－ガラクトシダーゼ融合物）、酵母ツーハイブリッドＧＡＬ融合物、ポリ－Ｈｉｓ融合物、ＭＹＣタグ化融合物、ＨＩタグ化融合物およびＩｇ融合物が挙げられるが、これらに限定されない。このような融合タンパク質（特に、ポリ－Ｈｉｓ融合物）は、組換え発現後のそれらの精製を容易にし得る。特定の宿主細胞（例えば、哺乳動物宿主細胞）において、タンパク質の発現および／または分泌は、異種シグナル配列を使用することで増大され得る。融合タンパク質は、例えば、Ｔｅｒｐｅ，「Ｏｖｅｒｖｉｅｗ ｏｆ ｔａｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ｆｕｓｉｏｎｓ：ｆｒｏｍ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌｓ ｔｏ ｃｏｍｍｅｒｃｉａｌ ｓｙｓｔｅｍｓ」，Ａｐｐｌ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００３ Ｊａｎ；６０（５）：５２３－３３．Ｅｐｕｂ ２００２ Ｎｏｖ ０７；Ｇｒａｄｄｉｓら，「Ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｔｈａｔ ｗｏｒｋ ｕｓｉｎｇ ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ」，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２ Ｄｅｃ；３（４）：２８５－９７；およびＮｉｌｓｓｏｎら，「Ａｆｆｉｎｉｔｙ ｆｕｓｉｏｎ ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ，ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ，ａｎｄ ｉｍｍｏｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎｓ」，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒ Ｐｕｒｉｆ．１９９７ Ｏｃｔ；１１（１）：１－１６にさらに記載される。

【０３３１】

本発明はまた、本発明の改変体ポリペプチドのさらに明らかな改変体（例えば、天然に存在する成熟形態（例えば、対立遺伝子改変体）、天然に存在しない組換え由来改変体、ならびに配列相同性を共有するこのようなタンパク質のオルソログおよびパラログ）に関

する。このような改変体は、組換え核酸技術およびタンパク質生化学の分野における分野で公知の技術を使用して容易に生成され得る。しかし、改変体は、本発明より前の先行技術において公知であるものを除くことが理解される。

【０３３２】

表１に開示される改変体ポリペプチドのさらなる改変体は、表１に開示されるアミノ酸配列（またはそれらのフラグメント）と少なくとも７０～８０％、８０～８５％、８５～９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を共有し、かつ表１に開示される新規なアミノ酸残基（対立遺伝子）（新規ＳＮＰ対立遺伝子によってコードされる）を含むアミノ酸配列を包含し得る。従って、詳細に企図される本発明の局面は、表１に示されるポリペプチド配列と比較して、ある程度の配列の変化を有するが、本明細書中に開示される新規ＳＮＰ対立遺伝子によってコードされる新規アミノ酸残基（対立遺伝子）を含む、ポリペプチドである。言い換えると、ポリペプチドが本明細書中に開示される新規なアミノ酸残基を含む限りにおいて、その新規なアミノ酸残基に隣接するポリペプチドの他の部分は、表１に示されるポリペプチド配列からある程度変化し得る。

【０３３３】

本明細書中に開示されるアミノ酸配列のうちの１つを含むタンパク質の全長の予めプロセシングされた形態、ならびに成熟プロセシング形態は、本発明の改変タンパク質のうちの１つに対して完全な配列同一性を有し、本明細書中に提供される改変タンパク質と同じ遺伝子座によってコードされると容易に同定され得る。

【０３３４】

改変体ペプチドのオルソログは、改変体ペプチドの少なくとも一部に対してある程度有意な配列相同性/同一性を有し、別の生物に由来する遺伝子によってコードされると容易に同定され得る。好ましいオルソログは、ヒト治療標的および因子の開発のために、非ヒト哺乳動物（好ましくは、霊長類）から単離される。このようなオルソログは、そのオルソログタンパク質を生じる２つの生物の関連性の程度に依存して、中程度からストリンジェントな条件下で、改変体ペプチドコード核酸分子にハイブリダイズする核酸配列によってコードされ得る。

【０３３５】

改変タンパク質としては、本発明のＳＮＰによって引き起こされる、アミノ酸配列における欠失、付加および置換を含むタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。１つのクラスの置換は、ポリペプチド中の所定のアミノ酸が類似の特性の別のアミノ酸で置換される、保存的アミノ酸置換である。代表的な保存的置換は、脂肪族アミノ酸の中では、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、およびＩｌｅの１つを別のアミノ酸で置換すること；ヒドロキシル残基ＳｅｒとＴｈｒとの交換；酸性残基ＡｓｐとＧｌｕとの交換；アミド残基ＡｓｎとＧｌｎとの間の置換；塩基性残基ＬｙｓとＡｒｇとの交換；ならびに芳香族残基ＰｈｅとＴｙｒとの置換である。どのアミノ酸変化が表現系的にサイレントであり得るかに関してのガイダンスは、例えば、Ｂｏｗｉｅら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４７：１３０６－１３１０（１９９０）において見出される。

【０３３６】

改変タンパク質は、１つ以上の活性（例えば、別の分子に結合する能力、基質に触媒作用を及ぼす能力、シグナル伝達を媒介する能力など）において十分に機能的であり得るか、またはこれらの活性において機能を欠き得る。十分に機能的な改変体は、代表的には、保存的改変または重要でない残基または重要でない領域における改変を含む。機能的な改変体はまた、機能において何の変化ももたらさないか、またはわずかな変化しかもたらさない、類似のアミノ酸の置換を含み得る。あるいは、このような置換は、ある程度まで、機能に正にまたは負に影響を及ぼし得る。非機能的改変体は、代表的には、１つ以上の非保存的アミノ酸置換、欠失、挿入、逆位、短縮もしくは伸長、または重要な残基もしくは重要な領域における置換、挿入、逆位、もしくは欠失を含む。

【０３３７】

タンパク質の機能のために必要不可欠なアミノ酸は、当該分野で公知の方法（例えば、部位特異的突然変異誘発またはアラニン走査突然変異誘発（Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４４：１０８１－１０８５（１９８９））によって、特に、表１に提供されるアミノ酸配列および多型情報を用いて同定され得る。後者の手順は、分子中の全ての残基において単一のアラニン変異を誘発する。次いで、生じる変異体分子は、生物活性（例えば、酵素活性）について試験されるか、またはアッセイ（例えば、インビトロ増殖活性）で試験される。結合パートナー／基質結合について重要な部位はまた、構造分析（例えば、結晶化、核磁気共鳴または光アフィニティーラベリング）によって決定され得る（Ｓｍｉｔｈら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４：８９９－９０４（１９９２）；ｄｅ　Ｖｏｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５５：３０６－３１２（１９９２））。

【０３３８】

ポリペプチドは、２０種の天然に生ずるアミノ酸と一般的に言われる２０種のアミノ酸以外のアミノ酸を含み得る。さらに、多くのアミノ酸（末端アミノ酸を含む）は、天然のプロセス（例えば、プロセシングおよび他の翻訳後修飾）によって、または当該分野で周知の化学的修飾技術によって修飾され得る。従って、本発明の変異タンパク質はまた、誘導体またはアナログを含み、この誘導体またはアナログにおいては、置換されたアミノ酸残基は、遺伝暗号によってコードされるものでないか、置換基が含まれるか、成熟ポリペプチドが別の化合物（例えば、ポリペプチドの半減期を増加させる化合物（例えば、ポリエチレングリコール））と融合されるか、または、さらなるアミノ酸がこの成熟ポリペプチド（例えば、リーダー配列もしくは分泌配列またはこの成熟ポリペプチドの精製のための配列あるいはプロタンパク質配列）に融合される。

【０３３９】

公知のタンパク質修飾としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチル化、アシル化、ＡＤＰリボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタメートの形成、ホルミル化、γカルボキシル化、グリコシル化、ＧＰＩアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解プロセシング、ホスホリル化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、タンパク質へのアミノ酸の転移ＲＮＡ媒介性付加（例えば、アルギニル化）、およびユビキチン化。

【０３４０】

このようなタンパク質修飾は、当業者に周知であり、科学文献に非常に詳細に記載されている。特に一般的な修飾、例えば、グリコシル化、脂質結合、硫酸化、グルタミン酸残基のγカルボキシル化、ヒドロキシル化およびＡＤＰリボシル化は、以下の最も基本的な教科書に記載される：例えば、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ－Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，第２版，Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９９３）；Ｗｏｌｄ，Ｆ．，Ｐｏｓｔｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ　Ｃｏｖａｌｅｎｔ　Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，Ｂ．Ｃ．Ｊｏｈｎｓｏｎ（編），Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　１－１２（１９８３）；Ｓｅｉｆｔｅｒら，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８２：６２６－６４６（１９９０）；およびＲａｔｔａｎら，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．６６３：４８－６２（１９９２）。

【０３４１】

本発明は、変異タンパク質のフラグメントをさらに提供する。このフラグメントは、本明細書中に開示される１つ以上のＳＮＰによってコードされる、１つ以上のアミノ酸配列改変体（例えば、置換、または停止コドンの作製もしくは破壊に起因する切断または伸長）を含む。しかし、本発明が関係するフラグメントは、本発明の前の先行技術で開示されているフラグメントを包含するようには解釈されない。

【０３４２】

本明細書中で使用される場合、フラグメントは、改変タンパク質由来の、少なくとも約４、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１２、少なくとも約１４、少なくとも約１６、少なくとも約１８、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約５０、少なくとも約１００（もしくは合間の任意の他の数）またはそれ以上連続するアミノ酸残基を含み得る。ここで、少なくとも１つのアミノ酸残基（例えば、本発明によって提供されるｃＳＮＰ位での非同義ヌクレオチド置換によってコードされる改変体アミノ酸残基）は、本発明のＳＮＰによって影響を受ける。ｃＳＮＰによってコードされる改変体アミノ酸は、フラグメントの配列に沿って任意の残基位置を占め得る。このようなフラグメントは、改変タンパク質の１つ以上の生物活性を保持する能力、または機能を行う（例えば、免疫原として作用する）能力に基づいて選択され得る。特別に重要なフラグメントは、生物活性フラグメントである。このようなフラグメントは、代表的には、本発明の改変タンパク質のドメインもしくはモチーフ（例えば、活性部位、膜貫通ドメイン、またはリガンド／基質結合ドメイン）を含む。他のフラグメントとしては、ドメイン含有フラグメントまたはモチーフ含有フラグメント、可溶性ペプチドフラグメント、および免疫原構造を含むフラグメントが挙げられるが、これらに限定されない。予想されるドメインおよび機能的部位は、当業者に周知のコンピュータープログラムによって容易に同定可能である（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ分析）（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（２００２））。

【０３４３】

（改変タンパク質の使用）

本発明の改変タンパク質は、種々の方法で使用され得る以下が挙げられるが、これらに限定されない：改変タンパク質の生物活性を決定するためのアッセイ（例えば、高処理能力スクリーニングのための複数タンパク質の一団におけるアッセイ）において使用され得る；抗体を産生させるか、または別の型の免疫応答を誘発するため使用され得る；生体液中の改変タンパク質（またはその結合パートナー）のレベルを定量的に決定するために設計されたアッセイにおける試薬（標識された試薬を含む）として使用され得る；細胞または組織に対するマーカーとして（この細胞または組織において、このマーカーは、（構成的に、または組織分化もしくは組織発生の特定の段階で、あるいは疾患状態でのいずれかで）優先的に発現される）；治療剤のスクリーニングのための標的として使用され得る；およびヒト被験体に投与される直接的治療剤として使用され得る。本明細書中に開示される任意の改変タンパク質は、研究用製品としての商品化のために試薬等級またはキット型へと開発され得る。上記で列挙された用途を実行するための方法は、当業者に周知である（例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ，２０００，ならびにＭｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ：Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｅｒｇｅｒ，Ｓ．Ｌ．およびＡ．Ｒ．Ｋｉｍｍｅｌ（編），１９８７を参照のこと）。

【０３４４】

本発明の特定の実施形態において、本発明の方法は、本明細書中に開示される１つ以上の改変タンパク質の検出を含む。改変タンパク質は、ａ＃１－ａ＃１として、表１および配列表に開示される。このようなタンパク質の検出は、例えば、抗体、低分子化合物、アプタマー、リガンド／基質、他のタンパク質もしくはタンパク質フラグメント、または他のタンパク質結合剤を用いて達成され得る。好ましくは、タンパク質検出剤は、本発明の改変タンパク質に特異的であり、従って、本発明の改変タンパク質と野生型のタンパク質または別の改変体形態との間を識別し得る。これは、一般的には、例えば、改変タンパク質と野生型タンパク質との間で異なるタンパク質の領域（例えば、本発明の非同義ｃＳＮＰによってコードされた１つ以上のアミノ酸置換を含む、タンパク質の領域、または、停止コドンを作製し、それによってより短いポリペプチドをもたらすナンセンス改変体型Ｓ

ＮＰに従うタンパク質の領域、または、停止コドンを破壊し、それによってより長いポリペプチドをもたらす読み通し改変体型ＳＮＰに従うタンパク質の領域（ここで、このポリペプチドの部分は、このポリペプチドのうちの１つのバージョンでは存在するが、他のバージョンでは存在しない））に結合する検出薬剤を選択するか、または設計することによって達成され得る。

【０３４５】

本発明の別の特定の局面において、本発明の改変タンパク質は、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を診断するために、またはヒトにおけるＣＨＤもしくは動脈瘤／解離に対する素因を決定するために、ＣＨＤもしくは動脈瘤／解離を処置および／もしくは予防するために、スタチン処置（特に、スタチンを使用するＣＨＤもしくは動脈瘤／解離の処置もしくは予防）に対する個体の応答を予測するために、標的として使用されるなど。従って、本発明は、細胞、組織、または生体における本発明の１つ以上の改変タンパク質の存在もしくはレベルを検出するための方法を提供する。このような方法は、代表的には、試験サンプルと薬剤（例えば、抗体、低分子化合物、またはペプチド）とを接触させる工程を包含する。この薬剤は、改変タンパク質と相互作用することが可能であり、その結果、改変タンパク質への薬剤の特異的な結合が検出され得る。このようなアッセイは、単一検出フォーマットまたはアレイのような複数検出形式（例えば、抗体アレイまたはアプタマーアレイ（タンパク質検出のためのアレイはまた、「タンパク質チップ」とも呼べれ得る））で提供され得る。目的の改変タンパク質は、試験サンプルから単離され得、そして本発明によって開示される１つ以上のＳＮＰによってコードされた改変体アミノ酸配列の存在についてアッセイされ得る。このＳＮＰは、タンパク質および対応するタンパク質機能／活性に対して、（例えば、アミノ酸の置換、欠失、挿入および／もしくは再配列をもたらし得るタンパク質コード領域における非同義置換；停止コドンの形成もしくは破壊；またはプロモーターのような制御要素の変更を介して）変化を引き起こし得る。ＳＮＰはまた、非適切な翻訳後修飾をもたらし得る。

【０３４６】

サンプルにおける改変タンパク質を検出するための１つの好ましい薬剤は、タンパク質の改変体形態に選択的に結合することが可能な抗体である（抗体は、次節でより詳細に記載される）。このようなサンプルとしては、例えば、被験体から単離された組織、細胞、および生体液、ならびに被験体内に存在する組織、細胞、および液体が挙げられる。

【０３４７】

本明細書中に開示されるＣＨＤまたは動脈瘤／解離に関連する改変タンパク質およびそのフラグメントの検出のためのインビトロ法としては、酵素結合イムノソルベントアッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、ウエスタンブロット法、免疫沈降、免疫蛍光、およびタンパク質アレイ／チップ（例えば、抗体またはアプタマーのアレイ）が挙げられるが、これらに限定されない。イムノアッセイおよび関連するタンパク質検出法に関するさらなる情報については、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．，およびＨａｇｅ，「Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙｓ」，Ａｎａｌ Ｃｈｅｍ．１９９９ Ｊｕｎ １５；７１（１２）：２９４Ｒ－３０４Ｒを参照のこと。

【０３４８】

アミノ酸改変体を検出するさらなる分析法としては、電気泳動移動度の変化、トリプシンペプシド消化の変化、細胞ベースのまたは細胞フリーのアッセイにおけるタンパク質活性の変化、リガンドまたは抗体結合パターンにおける変化、等電点の変化、および直接アミノ酸シークエンシングが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４９】

あるいは、改変タンパク質は、改変タンパク質に特異的な標識抗体（または他の型の検出試薬）を被験体に導入することによって、その被験体においてインビボで検出され得る。例えば、この抗体は、放射性マーカーで標識され得る。被験体におけるこの放射性マーカーの存在および位置は、標準画像化技術によって検出され得る。

【０３５０】
本発明の改変タンパク質の他の使用は、そのタンパク質の分類または作用に基づく。例えば、ヒトから単離されたタンパク質およびそれらの哺乳動物相同分子種は、特に、このタンパク質を発現する細胞または組織における生物学的応答または病理学的応答を調節するための治療用途での使用のための薬剤（例えば、低分子薬または抗体）を同定するための標的として作用する。薬学的薬剤は、タンパク質活性を調節するように開発され得る。
【０３５１】
遺伝子発現を調節するための代替物として、治療化合物が、タンパク質機能を調節するように開発され得る。例えば、本明細書中に開示される多くのＳＮＰ（例えば、非同義ｃＳＮＰおよびナンセンス変異型ＳＮＰ）は、コードされたタンパク質のアミノ酸配列に影響を与える。コードされたアミノ酸配列におけるこのような変化は、特に、このようなアミノ酸配列改変体が機能的タンパク質ドメイン（例えば、触媒ドメイン、ＡＴＰ結合ドメイン、またはリガンド／基質結合ドメイン）において起こる場合、タンパク質機能に影響を与え得る。機能的ドメインにアミノ酸配列の変化を有する改変タンパク質が、病理学的状態を引き起こし得るか、または病状学的状態に影響を与え得るということは当該分野で確立されている。このような例において、化合物（例えば、低分子薬または抗体）は、改変タンパク質を標的にするように開発され得、そしてタンパク質機能／活性を調節（例えば、アップレギュレーションまたはダウンレギュレーション）し得る。
【０３５２】
本発明の治療方法は、本発明の１つ以上の改変タンパク質を標的にする方法をさらに含む。改変タンパク質は、例えば、低分子化合物、抗体、アプタマー、リガンド／基質、他のタンパク質、または他のタンパク質結合剤を用いて、標的され得る。さらに、当業者は、表１に開示される新規のタンパク質改変体（および多型核酸分子）が、対応する当該分野で公知のタンパク質（またはｍＲＮＡ分子のような核酸分子）の競合的インヒビターとして作用することによって、それら自身で治療剤として直接的に使用され得ることを認識する。
【０３５３】
本発明の改変タンパク質は、薬物スクリーニングアッセイ、細胞ベース系または細胞フリー系において特に有用である。細胞ベース系は、タンパク質を自然に発現する、生検標本、または細胞培養物細胞を利用し得る。１つの実施形態において、細胞ベースのアッセイは、改変タンパク質を発現する組換え宿主細胞を含む。細胞フリーのアッセイは、改変タンパク質またはその改変タンパク質をコードする対応するＳＮＰ含有核酸フラグメントに直接結合する化合物の能力を検出するために使用され得る。
【０３５４】
本発明の改変タンパク質、およびその適切なフラグメントは、高処理能力スクリーニングアッセイにおいて使用され、この改変タンパク質を結合する能力および／またはこの改変タンパク質の活性を調節する能力について候補化合物を試験し得る。これらの候補化合物は、正常機能（例えば、野生型／非改変タンパク質）を有するタンパク質に対してさらにスクリーニングされ、タンパク質活性に対する化合物の効果をさらに決定し得る。さらに、これらの化合物は、インビボ活性／有効性を決定するために、動物系または無脊椎動物系において試験され得る。化合物は、この改変タンパク質を活性化する（アゴニスト）か、または不活性化（アンタゴニスト）すると同定され得、そして異なる化合物は、この改変タンパク質の種々の程度の活性化または不活性化を引き起こすと同定され得る。
【０３５５】
さらに、改変タンパク質は、この改変タンパク質とこのタンパク質と正常に相互作用する標的分子との間の相互作用を刺激するか、または阻害する能力について化合物をスクリーニングするために使用され得る。標的は、リガンド、基質、またはこのタンパク質が正常に相互作用する結合パートナー（例えば、エピネフリンまたはノルエピネフリン）であり得る。このようなアッセイは、代表的に、改変タンパク質またはそのフラグメントをこの標的分子と相互作用させ、そしてこのタンパク質とこの標的との間の複合体の形成を検

出するか、またはこの改変タンパク質とこの標的との相互作用の生化学的因果関係（例えば、シグナル伝達の任意の関連する効果）を決定することを可能にする条件下で、この改変タンパク質と候補化合物とを組み合わせる工程を包含する。

【０３５６】

候補化合物としては、例えば、以下が挙げられる：１）可溶性ペプチドのようなペプチド（Ｉｇテイル融合ペプチド、ならびにランダムペプチドライブラリーのメンバー（例えば、Ｌａｍら，Ｎａｔｕｒｅ　３５４：８２－８４（１９９１）；Ｈｏｕｇｈｔｅｎら，Ｎａｔｕｒｅ　３５４：８４－８６（１９９１）を参照のこと）、およびＤ－立体配置アミノ酸および／またはＬ－立体配置アミノ酸から作製されるコンビナトリアルケミストリー由来の分子ライブラリーのメンバーを含む）；２）リンペプチド（例えば、ランダムかつ部分的に変性した、リンペプチドライブラリーに指向するメンバー（例えば、Ｓｏｎｇｙａｎｇら，Ｃｅｌｌ　７２：７６７－７７８（１９９３）を参照のこと））；３）抗体（例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、抗イディオタイプ抗体、キメラ抗体、および単鎖抗体、ならびにＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆａｂ発現ライブラリーフラグメント、および抗体のエピトープ結合フラグメント）；そして４）有機低分子および無機低分子（例えば、コンビナトリアルライブラリーおよび天然産物ライブラリーから得られる分子）。

【０３５７】

１つの候補化合物は、リガンド結合に対して競合する改変タンパク質の可溶性フラグメントである。他の候補化合物としては、突然変異体タンパク質、または改変タンパク質機能に影響を与え、従ってリガンドに対して競合する突然変異を含む適切なフラグメントが挙げられる。従って、リガンドに対して（例えば、より高い親和性で）競合するフラグメント、またはリガンドに結合するが、放出させないフラグメントは、本発明によって包含される。

【０３５８】

本発明は、改変タンパク質活性を調節する（刺激するか、または阻害する）化合物を同定するための他の終点アッセイをさらに含む。このアッセイは、代表的に、タンパク質活性を示すシグナル伝達経路における現象のアッセイを包含する。従って、改変タンパク質依存性シグナルカスケードに応答してアップレギュレーションされるか、またはダウンレギュレーションされる遺伝子の発現が、アッセイされ得る。１つの実施形態において、このような遺伝子の調節領域は、容易に検出可能なマーカー（例えば、ルシフェラーゼ）に作動可能に連結され得る。あるいは、この改変タンパク質のリン酸化、または改変タンパク質の標的もまた、測定され得る。この改変タンパク質によって媒介される生物学的機能および生化学的機能のいずれ、終点アッセイとして使用され得る。これらは、本明細書中、本明細書中で引用される参考文献（これらの終点アッセイの標的および当業者に公知の他の機能について、参考として援用される）に記載される生化学的現象または生物学的現象の全てを含む。

【０３５９】

結合化合物および／または活性化化合物もまた、キメラ改変タンパク質を用いることによってスクリーニングされ得る。ここで、アミノ末端細胞外ドメインもしくはその部分、膜貫通ドメインの全体もしくは部分領域、および／またはカルボキシル末端細胞内ドメインもしくはその部分は、異種ドメインまたは部分領域によって置換され得る。例えば、基質結合領域は、改変タンパク質によって正常に認識される基質とは異なる基質と相互作用するように使用され得る。従って、異なる一組のシグナル伝達成分は、活性化についての終点アッセイとして利用可能である。これは、アッセイが、改変タンパク質が誘導される特異的宿主細胞以外において実行されることを可能にする。

【０３６０】

改変タンパク質はまた、この改変タンパク質と相互作用する化合物を発見するために設計された方法での競合的結合アッセイにおいて有用である。従って、化合物は、化合物を改変タンパク質に結合させるか、または別に改変タンパク質と相互作用させる条件下で、

この改変タンパク質に曝露され得る。この改変タンパク質と正常に相互作用する結合パートナー（例えば、リガンド）もまた、混合物に添加される。試験化合物が、この改変タンパク質またはその結合パートナーと相互作用する場合、この改変タンパク質から形成される複合体の量、またはこの改変タンパク質由来の活性を減少させる。この型のアッセイは、改変タンパク質の特定領域と相互作用する化合物についてスクリーニングすることに特に有用である（Ｈｏｄｇｓｏｎ，Ｂｉｏ／ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１９９２，Ｓｅｐｔ１０（９），９７３－８０）。

【０３６１】

細胞フリーの薬物スクリーニングアッセイを実行するために、改変タンパク質もしくはそのフラグメントのいずれか、またはその標的分子を固定化して、１つまたは両方のタンパク質の非複合形態からの複合体の分離を促進すること、およびアッセイの自動化を適応することが、時に所望される。マトリックスにタンパク質を固定化するための任意の方法が、薬物スクリーニングアッセイにおいて使用され得る。１つの実施形態において、さらなるドメインを含む融合タンパク質が、タンパク質をマトリックスに結合させる。例えば、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ／^{125}Ｉ融合タンパク質は、グルタチオンセファロースビーズ（Ｓｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、またはグルタチオン誘導化マイクロタイタープレートに吸着され得、これは次いで、細胞溶解物（例えば、^{35}Ｓ標識化）および候補化合物（例えば、薬物候補）と組み合わされ、そしてこの混合物は、複合体形成をもたらす条件下で（例えば、塩およびｐＨについて生理学的な条件で）インキュベートされる。インキュベーションに続いて、このビーズは任意の未結合標識を取り除くために洗浄され、そして固定化されたマトリックスおよび放射標識が直接的に、またはこの複合体が解離された後の上清において、決定され得る。あるいは、この複合体は、マトリックスから解離され得、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離され得、そしてビーズ画分に見出される結合物質のレベルは、標準的な電気泳動技術を用いてゲルから定量され得る。

【０３６２】

改変タンパク質またはその標的分子のいずれかは、ビオチンおよびストレプトアビジンの結合を利用して固定化され得る。あるいは、改変タンパク質と反応するが、この改変タンパク質のその標的分子への結合を妨害しない抗体が、プレートのウェルへと誘導体化され、そして、改変タンパク質が抗体結合によってこのウェルにトラップされ得る。標的分子および候補化合物の調製物は、この改変タンパク質が存在するウェル中でインキュベートされ、そしてこのウェルにトラップされた複合体の量が、定量され得る。ＧＳＴ－固定化複合体について上記された方法に加えて、このような複合体を検出するための方法としては、タンパク質標的分子と反応する抗体、または改変タンパク質と反応して標的分子と競合する抗体を用いた複合体の免疫検出、および標的分子に関する酵素活性を検出することに依存する酵素結合アッセイが挙げられる。

【０３６３】

これらの薬物スクリーニングアッセイに従って同定される改変タンパク質活性の調節因子は、このタンパク質経路によって媒介される障害（例えば、ＣＨＤまたは動脈瘤／解離）を有する被験体を処置するために使用され得る。これらの処置方法は、代表的には、このような処置を必要とする被験体に、薬学的組成物におけるタンパク質活性の調節因子を投与する工程を包含する。

【０３６４】

本明細書中に開示される改変タンパク質、またはそのフラグメントは、この改変タンパク質の発現もしくは活性の不適切な欠如、またはこの改変タンパク質の所望しない発現もしくは活性によって特徴付けられる障害を処置するために、それ自身直接的に使用され得る。従って、処置するための方法は、本明細書中に開示される改変タンパク質またはそのフラグメントの使用を包含する。

【０３６５】

本発明のさらに別の局面において、改変タンパク質は、２－ハイブリッドアッセイまた

は３－ハイブリッドアッセイで「おとり（ｂａｉｔ）タンパク質」として使用される（これは、改変タンパク質に結合するかもしくは改変タンパク質と相互作用し、そして改変タンパク質活性に関与する他のタンパク質を同定するためであり、米国特許第５，２８３，３１７号；Ｚｅｒｖｏｓら（１９９３）Ｃｅｌｌ ７２：２２３－２３２；Ｍａｄｕｒａら（１９９３）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：１２０４６－１２０５４；Ｂａｒｔｅｌら（１９９３）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １４：９２０－９２４；Ｉｗａｂｕｃｈｉら（１９９３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ８：１６９３－１６９６；およびＢｒｅｎｔ Ｗ０９４／１０３００を参照のこと）。このような改変タンパク質結合タンパク質はまた、例えば、タンパク質媒介シグナル伝達経路の要素として改変タンパク質または改変タンパク質標的によるシグナルの伝達に関係している可能性がある。あるいは、このような改変タンパク質結合タンパク質は、改変タンパク質のインヒビターである。

【０３６６】

２－ハイブリッド系は、大部分の転写因子（代表的に、別個のＤＮＡ結合ドメインおよび活性化ドメインからなる）のモジュール的性質に基づく。簡単に言うと、このアッセイは、代表的に、２つの異なるＤＮＡ構築物を利用する。１つの構築物において、改変タンパク質をコードする遺伝子は、公知の転写因子（例えば、ＧＡＬ－４）のＤＮＡ結合ドメインをコードする遺伝子に融合される。他の構築物において、ＤＮＡ配列のライブラリーに由来し、非同定タンパク質（「おとり（ｐｒｅｙ）」または「サンプル」）をコードするＤＮＡ配列は、公知の転写因子の活性化ドメインをコードする遺伝子に融合される。「おとり（ｂａｉｔ）」タンパク質および「おとり（ｐｒｅｙ）」タンパク質がインビボで相互作用し、改変タンパク質依存性複合体を形成し得る場合、この転写因子のＤＮＡ結合ドメインおよび活性化ドメインは、極めて近接する。この近接は、この転写因子に対応する転写調節部位に作動可能に連結されるレポーター遺伝子（例えば、ＬａｃＺ）の転写を可能にする。レポーター遺伝子の発現が検出され得、そして機能的転写因子を含む細胞コロニーが単離され得、改変タンパク質と相互作用するタンパク質をコードするクローン化遺伝子を得るために使用され得る。

【０３６７】

（改変タンパク質に対する抗体）

本発明はまた、本明細書中に開示される改変タンパク質およびそのフラグメントに選択的に結合する抗体を提供する。このような抗体は、本発明の改変タンパク質を定量的に、または定性的に検出するために使用され得る。本明細書中で使用される場合、抗体が改変タンパク質に結合するが、非改変タンパク質に有意に結合しない場合（すなわち、抗体が、本発明の１つ以上のＳＮＰに起因する改変体アミノ酸配列を含まない、正常タンパク質、野生型タンパク質、または当該分野で公知のタンパク質に有意に結合しない場合）、この抗体は、標的改変タンパク質に選択的に結合する（改変体アミノ酸配列は、例えば、非同義的ｃＳＮＰ、停止コドンを作製し、それによってポリペプチドの短縮を引き起こすナンセンスＳＮＰ、またはポリペプチドの伸長をもたらす読み通し変異を引き起こすＳＮＰに起因し得る）。

【０３６８】

本明細書中で使用される場合、抗体は、当該分野で認識される用語と一致した用語において定義される：抗体は、抗原初回刺激に応答して生体より産生される、複数サブユニットのタンパク質である。本発明の抗体は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体の両方、ならびにこのような抗体の抗原応答性のタンパク質分解性フラグメント（例えば、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ）’$_2$フラグメント、およびＦｖフラグメント）を含む。さらに、本発明の抗体は、任意の種々の操作された抗原結合分子（例えば、キメラ抗体（米国特許第４，８１６，５６７号、同第４，８１６，３９７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１，１９８４；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒら，Ｎａｔｕｒｅ ３１２：６０４，１９８４）、ヒト化抗体（米国特許第５，６９３，７６２号；同第５，５８５，０８９号；および同第５，５６５，３３２号）、単鎖Ｆｖ（米国特許第４，９４６，７７８号；Ｗａｒｄら，Ｎａｔｕｒｅ ３３４：５４

４，１９８９）、２つの結合特異的部位を有する二重特異性抗体（ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｙ）（Ｓｅｇａｌら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４８：１，２００１；Ｃａｒｔｅｒ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４８：７，２００１）、ダイアボディ（ｄｉａｂｏｄｙ）、トリアボディ（ｔｒｉａｂｏｄｙ）、およびテトラボディ（ｔｅｔｒａｂｏｄｙ）（Ｔｏｄｏｒｏｖｓｋａら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２４８：４７，２００１））、ならびにＦａｂ接合体（ダイマーまたはトリマー）、およびミニボディ（ｍｉｎｉｂｏｄｙ）をさらに含む。

【０３６９】

多くの方法が、所定の標的抗原に対する抗体を産生するか、および／または同定するために、当該分野で公知である（Ｈａｒｌｏｗ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，（１９８９），Ｎ．Ｙ．）。一般的に、単離されたペプチド（例えば、本発明の改変タンパク質）が、免疫原として使用され、そして哺乳動物生物体（例えば、ラット、ウサギ、ハムスター、またはマウス）に投与される。全長タンパク質、抗原性ペプチドフラグメント（例えば、改変タンパク質と対応する野生型タンパク質との間で変動する領域を含むペプチドフラグメント）、または融合タンパク質のいずれかが使用され得る。免疫原として使用されるタンパク質は、天然に存在し得るか、合成または組換えで産生され得、そしてアジュバントと組み合わせて投与され得る。このアジュバントとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：フロイントアジュバント（フロイント完全アジュバントおよびフロイント不完全アジュバント）、鉱物ゲル（例えば、水酸化アルミニウム）、界面活性物質（例えば、リソレクチン、プルロニック（ｐｌｕｒｏｎｉｃ）ポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳濁液、スカシ貝（ｋｅｙｈｏｌｅ ｌｉｍｐｅｔ）ヘモシアニン、ジニトロフェノールなど）。

【０３７０】

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術によって産生され得る（ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５，１９７５）。ハイブリドーマ技術は、特異的モノクローナル抗体を分泌する細胞を不死化させる。この不死化細胞株は、２つの異なる細胞型（代表的には、リンパ球、および腫瘍細胞）を融合させることによってインビトロで作製され得る。ハイブリドーマ細胞は、インビトロまたはインビボで培養され得る。さらに、全てのヒト抗体は、トランスジェニック動物によって産生され得る（Ｈｅら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６９：５９５，２００２）。ＦｄファージおよびＦｄファージミド技術は、インビトロで組換え抗体を産生し、選択するために使用され得る（ＨｏｏｇｅｎｂｏｏｍおよびＣｈａｍｅｓ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ ２１：３７１，２０００；Ｌｉｕら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３１５：１０６３，２００２）。抗体の相補決定領域が同定され得、そしてこのような領域に対応する合成ペプチドが、抗原結合を媒介するために使用され得る（米国特許第５，６３７，６７７号）。

【０３７１】

抗体は、好ましくは、対応する野生型タンパク質と比較して、改変体アミノ酸配列を含む改変タンパク質の領域または別個のフラグメント（例えば、非同意語（ｎｏｎｓｙｎｏｎｙｍｏｕｓ）的ｃＳＮＰによってコードされるアミノ酸を含む改変タンパク質の領域、停止コドンを作製するナンセンスＳＮＰによってもたらされる短縮によって影響を受ける領域、またはＳＮＰによってもたらされる読み過ごし変異（ｒｅａｄ－ｔｈｒｏｕｇｈ ｍｕｔａｔｉｏｎ）に起因する停止コドンの破壊から生じる領域）に対して調製される。さらに、好ましい領域は、機能／活性および／またはタンパク質／結合パートナー相互作用に関与する領域を含む。このようなフラグメントは、タンパク質の表面に位置する領域に対応するフラグメント（例えば、親水性領域）のような物理的特性について選択され得るか、あるいは配列のユニークさに基づいてまたは本発明によって提供されるＳＮＰによってコードされる改変体アミノ酸残基の位置に基づいて選択され得る。抗原性フラグメントは、代表的に、少なくとも約８～１０個の連続したアミノ酸残基を含み、ここで、このアミノ酸残基の少なくとも１つは、本明細書中に開示されるＳＮＰによって影響を受けるアミノ酸である。しかし、抗原性ペプチドは、少なくとも、１２個、１４個、１６個、２

０個、２５個、５０個、１００個（もしくはこれらの間の任意の他の数）またはそれ以上のアミノ酸残基を含み得、但し、少なくとも１つのアミノ酸は、本明細書中に開示されるＳＮＰによって影響を受ける。

【０３７２】

本発明の抗体の検出は、抗体またはその抗原反応性フラグメントを検出可能物質に結合する（すなわち、物理的に連結する）ことによって促進され得る。検出可能物質としては、種々の酵素、補欠分子団、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、および放射性物質が挙げられるが、これらに限定されない。適切な酵素の例としては、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられ；適切な補欠分子団複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられ；適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオロセイン、フルオロセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが挙げられ；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられ；生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが挙げられ、そして適切な放射性物質の例としては、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓまたは^{3}Ｈが挙げられる。

【０３７３】

抗体（特に、治療剤としての抗体の使用）は、以下で概説される：Ｍｏｒｇａｎ，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ」，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ｖａｃｃｉｎｅｓ．２００３ Ｆｅｂ；２（１）：５３－９；Ｒｏｓｓら，「Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ」，Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ．２００３ Ａｐｒ；ｌ１９（４）：４７２－８５；Ｇｏｌｄｅｎｂｅｒｇ，「Ａｄｖａｎｃｉｎｇ ｒｏｌｅ ｏｆ ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ ｔｈｅ ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ ｃａｎｃｅｒ」，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２００３ Ｍａｙ；５２（５）：２８１－９６．Ｅｐｕｂ ２００３ Ｍａｒ １１；Ｒｏｓｓら，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｂａｓｅｄ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｉｎ ｏｎｃｏｌｏｇｙ」，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．２００３ Ｆｅｂ；３（１）：１０７－２１；Ｃａｏら，「Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ｉｎ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」，Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｒｅｖ．２００３ Ｆｅｂ １０；５５（２）：１７１－９７；ｖｏｎ Ｍｅｈｒｅｎら，「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｃａｎｃｅｒ」，Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｍｅｄ．２００３；５４：３４３－６９．Ｅｐｕｂ ２００１ Ｄｅｃ ０３；Ｈｕｄｓｏｎら，「Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ」，Ｎａｔ Ｍｅｄ．２００３ Ｊａｎ；９（１）：１２９－３４；Ｂｒｅｋｋｅら，「Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｔ ｔｈｅ ｄａｗｎ ｏｆ ｔｈｅ ｔｗｅｎｔｙ－ｆｉｒｓｔ ｃｅｕｔｕｒｙ」，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．２００３ Ｊａｎ；２（１）：５２－６２（Ｅｒｒａｔｕｍ ｉｎ：Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．２００３ Ｍａｒ；２（３）：２４０）；Ｈｏｕｄｅｂｉｎｅ，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅ ｉｎ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌｓ ａｎｄ ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎｓ ｗｉｔｈ ｏｔｈｅｒ ｓｙｓｔｅｍｓ」，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２ Ｄｅｃ；１３（６）：６２５－９；Ａｎｄｒｅａｋｏｓら，「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ ｉｍｍｕｎｅ ａｎｄ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ」，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２ Ｄｅｃ；１３（６）：６１５－２０；Ｋｅｌｌｅｒｍａｎｎら，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ：ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ｍｉｃｅ ｔｏ ｇｅｎｅｒａｔｅ ｈｕｍａｎ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２ Ｄｅｃ；１３（６）：５９３－７；Ｐｉｎｉら，「Ｐｈａｇｅ ｄｉｓｐｌａｙ ａｎｄ ｃｏｌｏｎｙ ｆｉｌｔｅｒ ｓｃｒｅｅ

ning for high-throughput selection of antibody libraries」, Comb Chem High Throughput Screen. 2002 Nov;5(7):503-10;Batraら,「Pharmacokinetics and biodistribution of genetically engineered antibodies」, Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec;13(6):603-8;およびTangriら,「Rationally engineered proteins or antibodies with absent or reduced immunogenicity」, Curr Med Chem. 2002 Dec;9(24):2191-9。

【0374】

（抗体の使用）

抗体は、標準的な技術（例えば、アフィニティークロマトグラフィーまたは免疫沈降）によって天然の細胞供給源からまたは組換え宿主細胞から、本発明の改変タンパク質を単離するために使用され得る。さらに、抗体は、生物の種々の組織の間、および正常な発生または疾患の進行の過程にわたって、種々のタンパク質の発現のパターンを決定するために、細胞または組織において本発明の改変タンパク質の存在を検出するために有用である。さらに、抗体は、発現の量およびパターンを評価するためにに、インサイチュ、インビトロ、体液中、または細胞溶解物もしくは懸濁液において、改変タンパク質を検出するために使用され得る。また、抗体は、異常な組織分布、発生の間の異常な発現、または異常な状態（例えば、ＣＨＤ、または動脈瘤／解離）あるいは個体のスタチン処置の間における発現を評価するために使用され得る。さらに、全長改変タンパク質の循環するフラグメントの抗体検出は、代謝回転を同定するために使用され得る。

【0375】

本発明の改変タンパク質に対する抗体はまた、遺伝薬理学の分析において有用である。従って、代替のＳＮＰ対立遺伝子によってコードされる改変タンパク質に対する抗体は、改変された処置の様式を必要とする個体を同定するために使用され得る。

【0376】

さらに、抗体は、疾患の活性段階のような疾患の状態において、またはタンパク質の機能に関連する疾患（特に、ＣＨＤ、または動脈瘤／解離）に対する素因を有する個体において、あるいは処置レジメン（例えば、スタチン処置）の間の患者において、改変タンパク質の発現を評価するために使用され得る。本発明のＳＮＰ含有核酸分子によってコードされる改変タンパク質に特異的な抗体は、改変タンパク質の存在をアッセイするために（例えば、改変タンパク質の存在によって示されるようなＣＨＤまたは動脈瘤／解離を診断するため、スタチン処置への個体の応答を予測するため、あるいはＣＨＤまたは動脈瘤／解離への感受性／素因を予測するために）、使用され得る。

【0377】

抗体はまた、電気泳動度、等電点、トリプシンペプチド消化、および当該分野で周知の他の物理的アッセイによる分析とともに、改変タンパク質を評価するための診断ツールとして有用である。

【0378】

抗体はまた、組織型別のために有用である。従って、特定の改変タンパク質が特定の組織における発現と相関している場合、このタンパク質に対して特異的な抗体は、組織型を同定するために使用され得る。

【0379】

抗体はまた、種々の組織における細胞内の改変タンパク質の異常な細胞内局在化を評価するために使用され得る。診断的使用は、遺伝的試験だけではなく、処置様式をモニタリングする際にも適用され得る。従って、処置が、改変タンパク質の発現レベルまたは存在、あるいは改変タンパク質の異常な組織分布または発展的な発現を直すことを最終的な目標とする場合、改変タンパク質または関連するフラグメントに対する抗体は、治療効力を

モニターするために使用され得る。

【０３８０】

抗体はまた、例えば、結合パートナーに対する改変タンパク質の結合を遮断することによって、改変タンパク質の機能を阻害するために有用である。これらの使用はまた、処置が改変タンパク質の機能を阻害することを包含する治療的文脈において適用され得る。抗体は、例えば、結合を遮断するかまたは競合的に阻害し、従って、改変タンパク質の活性を調節する（作用するかまたは拮抗する）ために使用され得る。抗体は、機能に必要とされる部位を含む特異的改変タンパク質フラグメントに対して、または細胞もしくは細胞膜と関連するインタクトな改変タンパク質に対して調製され得る。インビボ投与について、抗体は、放射性核種、酵素、免疫原性エピトープ、または細胞傷害性剤のようなさらなる治療的ペイロードと連結され得る。適切な細胞傷害性剤としては、ジフテリアのような細菌性毒素、およびリシンのような植物性毒素が挙げられるが、これらに限定されない。抗体またはそのフラグメントのインビボ半減期は、ポリエチレングリコールに対する結合を介するペグ化によって延長され得る（Ｌｅｏｎｇら、Ｃｙｔｏｋｉｎｅ　１６：１０６，２００１）。

【０３８１】

本発明はまた、抗体を使用するためのキット（例えば、試験サンプル中の改変タンパク質の存在を検出するためのキット）を包含する。例示的なキットは、抗体（例えば、標識された抗体または標識可能な抗体）および生物学的サンプル中の改変タンパク質を検出するための化合物または薬剤；サンプル中の改変タンパク質の量、または存在／非存在を決定するための手段；サンプル中の改変タンパク質の量と標準とを比較するための手段；および使用のための説明書を含み得る。

【０３８２】

（ベクターおよび宿主細胞）

本発明はまた、本明細書中に記載されるＳＮＰ含有核酸分子を含むベクターを提供する。用語「ベクター」は、ビヒクル、好ましくは、核酸分子をいい、これは、ＳＮＰ含有核酸分子を輸送し得る。このベクターが核酸分子である場合、ＳＮＰ含有核酸分子は、ベクター核酸に共有結合的に連結され得る。このようなベクターとしては、プラスミド、一本鎖ファージもしくは二本鎖ファージ、一本鎖ＲＮＡウイルスベクターもしくは二本鎖ＲＮＡウイルスベクター、または一本鎖ＤＮＡウイルスベクターもしくは二本鎖ＤＮＡウイルスベクター、あるいは人工染色体（例えば、ＢＡＣ、ＰＡＣ、ＹＡＣ、またはＭＡＣ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８３】

ベクターは、染色体外エレメントとして宿主細胞内で維持され得、ここで、このベクターは、ＳＮＰ含有核酸分子を複製し、そしてそのさらなるコピーを産生する。あるいは、ベクターは、宿主細胞ゲノム内に組み込まれ得、宿主細胞が複製する場合にＳＮＰ含有核酸分子のさらなるコピーを産生し得る。

【０３８４】

本発明は、ＳＮＰ含有核酸分子の維持のためのベクター（クローニングベクター）または発現のためのベクター（発現ベクター）を提供する。ベクターは、原核生物細胞または真核生物細胞あるいはその両方（シャトルベクター）において機能し得る。

【０３８５】

発現ベクターは、代表的に、ＳＮＰ含有核酸分子の転写が宿主細胞において許容されるように、ＳＮＰ含有核酸分子に対してベクター内で作動可能に連結されるシス作用性調節領域を含む。ＳＮＰ含有核酸分子はまた、転写に影響し得る別の核酸分子を用いて、宿主細胞中に導入され得る。従って、第２の核酸分子は、ベクターからのＳＮＰ含有核酸分子の転写を可能にするために、シス調節制御領域と相互作用するトランス作用因子を提供し得る。あるいは、トランス作用因子は、宿主細胞によって供給され得る。最終的に、トランス作用因子は、ベクター自体から産生され得る。しかし、いくつかの実施形態において、核酸分子の転写および／または翻訳が無細胞系において行われ得ることが理解される。

【０３８６】
本明細書中に記載されるＳＮＰ含有核酸分子が作動可能に連結され得る調節配列は、ｍＲＮＡ転写を指向するためのプロモーターを含む。これらの調節配列には、バクテリオファージλ由来の左プロモーター、Ｅ．ｃｏｌｉ由来のｌａｃプロモーター、ＴＲＰプロモーター、およびＴＡＣプロモーター、ＳＶ４０由来の初期プロモーターおよび後期プロモーター、ＣＭＶ最初期プロモーター、アデノウイルス初期プロモーターおよびアデノウイルス後期プロモーター、ならびにレトロウイルス末端反復配列が挙げられるがこれらに限定されない。
【０３８７】
転写を促進する制御領域に加えて、発現ベクターはまた、転写を調節する領域（例えば、リプレッサー結合部位およびエンハンサー）を含み得る。例としては、ＳＶ４０エンハンサー、サイトメガロウイルス最初期エンハンサー、ポリオーマエンハンサー、アデノウイルスエンハンサー、およびレトロウイルスＬＴＲエンハンサーが挙げられる。
【０３８８】
転写開始および制御のための部位を含むことに加えて、発現ベクターはまた、転写終結に必要な配列、および転写される領域において、翻訳のためのリボソーム結合部位を含み得る。発現のための他の調節制御エレメントとしては、開始コドンおよび終止コドンならびにポリアデニル化シグナルが挙げられる。当業者は、発現ベクターにおいて有用な多くの調節配列を知っている（例えば、ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ、２０００，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹを参照のこと）。
【０３８９】
種々の発現ベクターは、ＳＮＰ含有核酸分子を発現するために使用され得る。このようなベクターとしては、染色体ベクター、エピソームベクター、およびウイルス由来のベクター（例えば、細菌性プラスミド由来、バクテリオファージ由来、酵母エピソーム由来、酵素染色体エレメント（酵母人工染色体を含む）由来、バキュロウイルス、パポバウイルス（例えば、ＳＶ４０）、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、偽狂犬病ウイルス、およびレトロウイルスのようなウイルス由来のベクター）が挙げられる。ベクターはまた、プラスミド由来のものおよびバクテリオファージ遺伝子エレメント（例えば、コスミドおよびファージミド）由来のもののようなこれらの供給源の組み合わせ由来であり得る。原核生物宿主および真核生物宿主に対する適切なクローニングベクターおよび発現ベクターは、ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ、２０００，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹに記載されている。
【０３９０】
ベクター中の調節配列は、１つ以上の宿主細胞における構成的発現（例えば、組織特異的発現）を提供し得るか、または例えば、温度、栄養添加剤、または外来因子（例えば、ホルモンもしくは他のリガンド）によって、１つ以上の細胞型における誘導性発現を提供し得る。原核生物宿主細胞および真核生物宿主細胞における核酸配列の構成的発現または誘導性発現を提供する種々のベクターは、当業者に周知である。
【０３９１】
ＳＮＰ含有核酸分子は、当該分野で周知の方法論によってベクター中に挿入され得る。一般的に、最終的に発現されるＳＮＰ含有核酸分子は、ＳＮＰ含有核酸分子および発現ベクターを、１つ以上の制限酵素を用いて切断し、次いで、フラグメントを一緒に連結することによって、発現ベクターに連結される。制限酵素消化および連結についての手順は、当業者に周知である。
【０３９２】
適切な核酸分子を含むベクターは、周知の技術を使用して、増殖または発現のための適

切な宿主細胞内に導入され得る。細菌宿主細胞としては、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ．ｃｏｌｉ、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｓｐｐ．、およびＳａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍが挙げられるが、これらに限定されない。真核生物宿主としては、酵母、昆虫細胞（例えば、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ ｓｐｐ．）、動物細胞（例えば、ＣＯＳ細胞およびＣＨＯ細胞）、ならびに植物細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９３】

本明細書中に記載されるように、融合タンパク質として改変体ペプチドを発現することが望ましくあり得る。従って、本発明は、改変体ペプチドの産生を可能にする融合ベクターを提供する。融合ベクターは、例えば、組換えタンパク質の発現を増加し得、組換えタンパク質の溶解性を増加し得、そして例えば、アフィニティー精製のためのリガンドとして作用することによってタンパク質の精製を補助し得る。タンパク質分解性切断部位は、融合部分の接合において導入され得、その結果、所望の改変体ペプチドが、最終的に、融合部分から分離され得る。このような使用に適切なタンパク質分解性酵素としては、Ｘａ因子、トロンビン、およびエンテロキナーゼが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な融合発現ベクターとしては、ｐＧＥＸ（Ｓｍｉｔｈら，Ｇｅｎｅ ６７；３１－４０（１９８８））、ｐＭＡＬ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ，Ｂｅｖｅｒｌｙ，Ｍａｓｓ）およびｐＲＩＴ５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）（これらは、それぞれグルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、マルトースＥ結合タンパク質、またはプロテインＡを標的組換えタンパク質に融合する）が挙げられる。適切な誘導性非融合Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクターの例としては、ｐＴｒｃ（Ａｍａｎｎら，Ｇｅｎｅ ６９：３０１－３１５（１９８８））およびｐＥＴ １１ｄ（Ｓｔｕｄｉｅｒら，Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５：６０－８９（１９９０））が挙げられる。

【０３９４】

組換えタンパク質発現は、遺伝子的背景を提供することによって細菌宿主において最大化され得、ここで、宿主細胞は、組換えタンパク質をタンパク質分解的に切断する能力を損なっている（Ｓ．Ｇｏｔｔｅｓｍａｎ，Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｌｉｆ．（１９９０）１１９－１２８）。あるいは、目的のＳＮＰ含有核酸分子の配列は、特定の宿主細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ）についての優先的なコドン利用を提供するように変更され得る（Ｗａｄａら，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２０：２１１１－２１１８（１９９２））。

【０３９５】

ＳＮＰ含有核酸分子はまた、酵母において作動する発現ベクターによって発現され得る。酵母（例えば、Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）における発現のためのベクターの例としては、ｐＹｅｐＳｅｃ１（Ｂａｌｄａｒｉら，ＥＭＢＯ Ｊ．６：２２９－２３４（１９８７））、ｐＭＦａ（Ｋｕｒｊａｎら，Ｃｅｌｌ ３０：９３３－９４３（１９８２））、ｐＪＲＹ８８（Ｓｃｈｕｌｔｚら，Ｇｅｎｅ ５４：１１３－１２３（１９８７））、およびｐＹＥＳ２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）が挙げられる。

【０３９６】

ＳＮＰ含有核酸分子はまた、例えば、バキュロウイルス発現ベクターを使用して、昆虫細胞中で発現され得る。培養された昆虫細胞（例えば、Ｓｆ９細胞）中のタンパク質の発現に利用可能なバキュロウイルスベクターとしては、ｐＡｃシリーズ（Ｓｍｉｔｈら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．３：２１５６－２１６５（１９８３））およびｐＶＬシリーズ（Ｌｕｃｋｌｏｗら，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １７０：３１－３９（１９８９）が挙げられる。

【０３９７】

本発明の特定の実施形態において、本明細書中に記載されるＳＮＰ含有核酸分子は、哺乳動物発現ベクターを使用して哺乳動物細胞において発現される。哺乳動物発現ベクター

の例としては、ｐＣＤＭ８（Ｓｅｅｄ，Ｂ．Ｎａｔｕｒｅ　３２９：８４０（１９８７））およびｐＭＴ２ＰＣ（Ｋａｕｆｍａｎら，ＥＭＢＯ　Ｊ．６：１８７－１９５（１９８７））が挙げられる。

【０３９８】

本発明はまた、本明細書中に記載されるＳＮＰ含有核酸分子が逆方向でベクター中にクローニングされるが、アンチセンスＲＮＡの転写を可能にする調節配列に作動可能に連結されるベクターを包含する。従って、アンチセンス転写は、本明細書中に記載されるＳＮＰ含有核酸配列（コード領域および非コード領域の両方を含む）に対して産生され得る。このアンチセンスＲＮＡの発現は、センスＲＮＡの発現に関連する上記のパラメーター（調節配列、構成的発現または誘導性発現、組織特異的発現）のそれぞれに供される。

【０３９９】

本発明はまた、本明細書中に記載されるベクターを含む組換え宿主細胞に関連する。従って、宿主細胞としては、例えば、原核生物細胞、下等真核生物細胞（例えば、酵母）、他の真核生物細胞（例えば、昆虫細胞）、および高等真核生物細胞（例えば、哺乳動物細胞）が挙げられる。

【０４００】

組換え宿主細胞は、当業者が容易に利用可能な技術によって、本明細書中に記載のベクター構築物を細胞に導入することによって調製され得る。これらには、リン酸カルシウムトランスフェクション、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介トランスフェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、感染、リポフェクション、およびＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ，２０００，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（２０００））に記載されるような他の技術が挙げられるがこれらに限定されない。

【０４０１】

宿主細胞は、１つより多くのベクターを含み得る。従って、異なるＳＮＰ含有ヌクレオチド配列が、同じ細胞中に、異なるベクターで導入され得る。同様に、ＳＮＰ含有核酸分子は、単独で、またはＳＮＰ含有核酸分子に関連しない他の核酸分子（例えば、発現ベクターにトランス作用因子を提供する核酸分子）のいずれかで導入され得る。１つより多くのベクターが細胞内に導入される場合、ベクターは、独立して導入され得るか、同時に導入され得るか、または核酸分子ベクターに連結され得る。

【０４０２】

バクテリオファージおよびウイルスベクターの場合、これらは、感染および形質導入のための標準的な手順によって、パッケージされたウイルスまたはカプセル化されたウイルスとして細胞に導入され得る。ウイルスベクターは、複製コンピテントであり得るかまたは複製欠損であり得る。ウイルス複製が欠損である場合、複製は、欠損を補う機能を提供する宿主細胞中で行われ得る。

【０４０３】

ベクターは、一般的に、組換えベクター構築物を含む細胞の亜集団の選択を可能にする選択マーカーを含む。マーカーは、本明細書中に記載されるＳＮＰ含有核酸分子を含む同じベクター中に挿入され得るか、または別のベクター内であり得る。マーカーとしては、例えば、原核宿主細胞についてのテトラサイクリン耐性遺伝子またはアンピシリン耐性遺伝子、および真核生物宿主細胞についてのジヒドロ葉酸レダクターゼ耐性遺伝子またはネオマイシン耐性遺伝子が挙げられる。しかし、発現型の特性についての選択を提供する任意のマーカーが有効であり得る。

【０４０４】

成熟改変タンパク質が、適切な調節配列の制御下で、細菌、酵母、哺乳動物細胞および他の細胞において産生され得る場合、無細胞転写および翻訳系がまた、本明細書中に記載されるＤＮＡ構築物由来のＲＮＡを使用して、これらの改変タンパク質を産生するために

使用され得る。

【０４０５】

改変タンパク質（Ｇタンパク質共役レセプター（ＧＰＣＲ）のようなタンパク質を含む複数膜貫通ドメインを用いて達成することが困難である）の分泌が所望される場合、適切な分泌シグナルは、ベクター中に組み込まれ得る。シグナル配列は、ペプチドに対して内因性であり得るかまたはこれらのペプチドに対して異種であり得る。

【０４０６】

改変タンパク質が媒体中に分泌されない場合、タンパク質は、標準的な破壊手順（凍結／解凍、超音波、機械的破壊、溶解剤の使用などを含む）によって、宿主細胞から単離され得る。次いで、改変タンパク質は、回収され得、例えば、硫酸アンモニウム沈殿、酸抽出、アニオン交換クロマトグラフィーまたはカチオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、レクチンクロマトグラフィー、または高速液体クロマトグラフィーを含む周知の精製方法によって精製され得る。

【０４０７】

本明細書中に記載される改変タンパク質の組換え産生が行われる宿主細胞に依存して、これらは、種々のグリコシル化パターンを有し得るか、または細菌において産生される場合、非グリコシル化であり得ることもまた理解される。さらに、改変タンパク質は、宿主媒介プロセスの結果として、いくらかの場合で、初期改変メチオニンを含み得る。

【０４０８】

ベクターおよび宿主細胞に関するさらなる情報について、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．を参照のこと。

【０４０９】

（ベクターおよび宿主細胞の使用、ならびにトランスジェニック動物）

本明細書中に記載される改変タンパク質を発現する組換え宿主細胞は、種々の用途を有する。例えば、細胞は、所望量の改変タンパク質またはそのフラグメントの調製物に精製され得る改変タンパク質を産生するために有用である。従って、発現ベクターを含む宿主細胞は、改変タンパク質産生に有用である。

【０４１０】

宿主細胞はまた、改変タンパク質または改変タンパク質フラグメントを含む細胞ベースのアッセイ（例えば、上記のものおよび当該分野で公知の他の形式）を行うために有用である。従って、改変タンパク質を発現する組換え宿主細胞は、改変タンパク質機能を刺激するかまたは阻害する化合物をアッセイするために有用である。改変タンパク質の機能を調節する化合物のこのような能力は、ネイティブ／野生型タンパク質に対する化合物のアッセイから、または化合物の無細胞アッセイから明らかではないかもしれない。組換え宿主細胞はまた、公知の機能と比較して、改変タンパク質における機能的変化をアッセイするために有用である。

【０４１１】

遺伝的に操作された宿主細胞は、非ヒトトランスジェニック動物を作製するためにさらに使用され得る。トランスジェニック動物は、好ましくは、動物の１つ以上の細胞が導入遺伝子である非ヒト哺乳動物（例えば、齧歯類動物（例えば、ラットまたはマウス））である。導入遺伝子は、トランスジェニック動物が発生する細胞のゲノム内に組み込まれ、そしてその細胞型または組織の１つ以上において成熟動物のゲノムに残る本発明のＳＮＰを含む外来ＤＮＡである。このような動物は、インビボで改変タンパク質の機能を研究するため、ならびに改変タンパク質活性のモジュレーターを同定および評価するために有用である。トランスジェニック動物の他の例としては、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ヤギ、ニワトリ、および両生類が挙げられるが、これらに限定されない。トランスジェニック非ヒト哺乳動物（例えば、ウシおよびヤギ）は、動物の乳に分泌され得、次いで回収され得る改変タンパク質を産生するように使用され得る。

【０４１２】
トランスジェニック動物は、ＳＮＰ含有核酸分子を受精された卵母細胞の雄性前核内に導入し（例えば、マイクロインジェクションまたはレトロウイルス感染によって）、そして偽妊娠した雌性養育動物において卵母細胞を発生させることによって作製され得る。本発明の１つ以上のＳＮＰを含む任意の核酸分子は、潜在的に、非ヒト動物のゲノム内に導入遺伝子として導入され得る。
【０４１３】
発現ベクターにおいて有用な調節配列または他の配列のいずれも、トランスジェニック配列の一部分を形成し得る。これは、まだ含まれていない場合、イントロン配列およびポリアデニル化シグナルを含む。組織特異的調節配列は、特定の細胞または組織中の改変タンパク質の発現を指向するために、導入遺伝子に作動可能に連結され得る。
【０４１４】
胚操作およびマイクロインジェクションによりトランスジェニック動物（特に、マウスのような動物）を作製するための方法は、当該分野において慣用的であり、例えば、両方ともＬｅｄｅｒらによる、米国特許第４，７３６，８６６号および同第４，８７０，００９号、Ｗａｇｎｅｒらによる米国特許第４，８７３，１９１号、ならびにＨｏｇａｎ，Ｂ．，Ｍａｎｉｐｕｌａｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｍｏｕｓｅ Ｅｍｂｒｙｏ，（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．１９８６）に記載される。同様の方法は、他のトランスジェニック動物の作製に使用される。トランスジェニック創始動物は、そのゲノム中の導入遺伝子の存在、および／または動物の組織または細胞におけるトランスジェニックｍＲＮＡの発現に基づいて、同定され得る。次いで、トランスジェニック創始動物は、導入遺伝子を保有するさらなる動物を繁殖させるために使用され得る。さらに、導入遺伝子を保有するトランスジェニック動物は、さらに、他の導入遺伝子を保有する他のトランスジェニック動物に繁殖され得る。トランスジェニック動物はまた、動物全体または動物の組織が本明細書中に記載される相同組換え宿主細胞を使用して作製されている非ヒト動物を含む。
【０４１５】
別の実施形態において、導入遺伝子の調節された発現を可能にする選択された系を含むトランスジェニック非ヒト動物が作製され得る。このような系の１つの例は、バクテリオファージＰ１のｃｒｅ／ｌｏｘＰリコンビナーゼ系である（Ｌａｋｓｏら、ＰＮＡＳ８９：６２３２－６２３６（１９９２））。リコンビナーゼ系の別の例は、Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅのＦＬＰリコンビナーゼ系である（Ｏ’Ｇｏｒｍａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５１：１３５１－１３５５（１９９１））。ｃｒｅ／ｌｏｘＰリコンビナーゼ系が導入遺伝子の発現を調節するために使用される場合、Ｃｒｅリコンビナーゼおよび選択されたタンパク質の両方をコードする導入遺伝子を含む動物が一般的に必要とされる。このような動物は、例えば、２匹のトランスジェニック動物を交配することにより、「二重」トランスジェニック動物を構築することによって提供され得、一方は、選択された改変タンパク質をコードする導入遺伝子を含み、他方は、リコンビナーゼをコードする導入遺伝子を含む。
【０４１６】
本明細書中に記載される非ヒトトランスジェニック動物のクローンもまた、例えば、Ｗｉｌｍｕｔ，Ｉら、Ｎａｔｕｒｅ ３８５：８１０－８１３（１９９７）およびＰＣＴ国際公開番号ＷＯ ９７／０７６６８およびＷＯ ９７／０７６６９に記載される方法に従って作製され得る。簡単に述べると、トランスジェニック動物由来の細胞（例えば、体細胞）は、単離され、増殖周期を出て、G_0期に入るように誘導され得る。次いで、静止細胞は、静止細胞が単離される同じ種の動物由来の除核された卵母細胞に、例えば、電気パルスの使用によって、融合され得る。次いで、再構築された卵母細胞は、桑実胚または胚盤胞まで発生するように培養され、次いで、偽妊娠雌性養育動物に移される。この雌性養育動物から生まれた子孫は、細胞（例えば、体細胞）が単離される動物のクローンである。

【０４１７】
本明細書中に記載される改変タンパク質を発現する組換え細胞を含むトランスジェニック動物は、インビボの文脈で、本明細書中に記載されるアッセイを行うために有用である。従って、インビボで存在し、リガンドまたは基質の結合、改変タンパク質活性化、シグナル伝達、または他のプロセスもしくは相互作用に影響し得る種々の生理学的因子は、インビトロ無細胞アッセイまたは細胞ベースのアッセイから明らかではないかもしれない。従って、本発明の非ヒトトランスジェニック動物は、インビトロ改変タンパク質機能および改変タンパク質機能／活性もしくは発現を調節する治療剤または化合物の活性をアッセイするために使用され得る。このような動物はまた、ヌル変異（ｎｕｌｌ ｍｕｔａｔｉｏｎ）（すなわち、１つ以上の改変タンパク質を実質的にまたは完全に排除する変異）の効果を評価するために適切である。

【０４１８】
トランスジェニック動物に関するさらなる情報について、Ｈｏｕｄｅｂｉｎｅ，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅ ｉｎ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌｓ ａｎｄ ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎｓ ｗｉｔｈ ｏｔｈｅｒ ｓｙｓｔｅｍｓ」、Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２ Ｄｅｃ；１３（６）：６２５－９（Ｄｅｃ．２００２）；Ｐｅｔｔｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌｓ ａｓ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ｄｉｓｅａｓｅ」、「Ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ Ｒｅｓ．２０００；９（４－５）：３４７－５１；５１，ｄｉｓｃｕｓｓｉｏｎ ３４５－６（２０００）；Ｗｏｌｆ ｅｔ ａｌ．，「Ｕｓｅ ｏｆ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌｓ ｉｎ ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｏｆ ｔｏｘｉｃｉｔｙ」、Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９８ Ｊｕｎ；５０（６）：５６７－７４（Ｊｕｎ．１９９８）；Ｅｃｈｅｌａｒｄ，「Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｉｎ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌｓ，」，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９９６ Ｏｃｔ；７（５）：５３６－４０（Ｏｃｔ．１９９６）；Ｈｏｕｄｅｂｉｎｅ，「Ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌ ｂｉｏｒｅａｃｔｏｒｓ」，Ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ Ｒｅｓ．２０００；９（４－５）：３０５－２０（２０００）；Ｐｉｒｉｔｙ ｅｔ ａｌ．，「Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ，ｃｒｅａｔｉｎｇ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌｓ」、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１９９８；５７：２７９－９３（１９９８）；およびＲｏｂｌ ｅｔ ａｌ．，「Ａｒｔｉｆｉｃｉａｌ ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ ｖｅｃｔｏｒｓ ａｎｄ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃｏｍｐｌｅｘ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ａｎｉｍａｌｓ」，Ｔｈｅｒｉｏｇｅｎｏｌｏｇｙ．２００３ Ｊａｎ １；５９（１）：１０７－１３．１３（Ｊａｎ．２００３）を参照のこと。

【実施例】

【０４１９】
以下の実施例は、特許請求される本発明を制限するためではなく、例示するために提供される。

【０４２０】
（実施例１：ＫＩＦ６遺伝子内のｈＣＶ３０５４７９９と称される遺伝子多型は、ＣＨＤのリスクおよび冠状動脈事象の低下に対するスタチン治療からの利益と関連している）
ＣＨＤ（特に、再発性のＭＩを含むＭＩ）に関連する遺伝子マーカー、または、ＣＨＤに対するスタチン治療の効果を同定するために、２つの臨床治験：コレステロールおよび再発事象（Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ ａｎｄ Ｒｅｃｕｒｒｅｎｔ Ｅｖｅｎｔ；ＣＡＲＥ）研究（プラバスタチン（Ｐｒａｖａｃｈｏｌ（登録商標））を用いたＭＩの二次予防についての無作為化された多施設二重盲検治験；Ｓａｃｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．６８：１４３６－１４４６［１９９１］）および西スコットランド冠状動脈予防研究（Ｗｅｓｔ ｏｆ Ｓｃｏｔｌａｎｄ Ｃｏｒｏｎａｒｙ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ Ｓｔｕｄｙ；ＷＯＳＣＯＰＳ）研究（プラバスタチン（Ｐｒａｖａｃｈｏｌ（登

録商標））を用いたＣＨＤの一次予防についての無作為化された多施設二重盲検治験；Ｓｈｅｐｈｅｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇ Ｊ Ｍｅｄ ３３３（２０），ｐｐ．１３０１－７，Ｎｏｖ．１６，１９９５；Ｐａｃｋａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇ Ｊ Ｍｅｄ ３４３（１６），ｐｐ．１１４８－５５，Ｏｃｔ．１９，２０００）において、サンプルを遺伝子型決定した。

【０４２１】

十分に実証されたＭＩは、ＣＡＲＥ研究への参加の登録基準のひとつであった。患者は、８０の参加研究センターからＣＡＲＥ治験に登録された。無作為化の３～２０ヶ月前に急性ＭＩを有し、年齢２１～７５歳であり、そして、２４０ｍｇ／ｄｌ未満の血漿総コレステロールレベル、１１５～１７４ｍｇ／ｄｌのＬＤＬコレステロールレベル、３５０ｍｇ／ｄｌ未満の空腹時トリグリセリドレベル、２２０ｍｇ／ｄｌ以下の空腹時グルコースレベル、２５％以上の左心室拍出フラクションを有し、症候性のうっ血性心不全を有さない場合の男性と閉経後の女性が治験に選ばれる視覚があった患者を無作為化し、４０ｍｇのプラバスタチンを１日１回、または、マッチングさせたプラセボのいずれかを与えた。治験の最初のエンドポイントは、ＣＨＤまたは非致死的なＭＩからの死であり、そして、追跡期間のメジアンは５．０年（４．０～６．２年の範囲）であった。このＣＡＲＥの遺伝的研究には、致死的なＭＩまたは非致死的な再発性のＭＩから構成される複合エンドポイントを用いた。

【０４２２】

元のＷＯＳＣＯＰＳコホートおよびネスト化した症例－対照研究の設計は記述されている（Ｓｈｅｐｈｅｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇ Ｊ Ｍｅｄ ３３３（２０），ｐｐ．１３０１－７，Ｎｏｖ．１６，１９９５； Ｐａｃｋａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇ Ｊ Ｍｅｄ ３４３（１６），ｐｐ．１１４８－５５，Ｏｃｔ．１９，２０００）。ＷＯＳＣＯＰＳ治験の目的は、高コレステロール血症（空腹時のＬＤＬコレステロール＞１５５ｍｇ／ｄｌ）を持つスコットランド人男性における、原発性ＭＩまたは冠状動脈死のリスクを低下させることについての、プラバスタチンの効果を評価することであった。ＷＯＳＣＯＰＳ研究の参加者は、年齢４５～６４歳であり、そして、平均４．９年間冠状動脈事象について追跡された。ネスト化された症例－対照研究には、症例として、冠状動脈事象（常習性の非致死的ＭＩ、ＣＨＤからの死、または血管再生処置）を経験した全てのＷＯＳＣＯＰＳ患者（Ｎ＝５８０）を含めた。対照は、冒されていない患者に対して年齢および喫煙状態をマッチングさせた。

【０４２３】

ＣＡＲＥ患者サンプルにおけるＳＮＰの遺伝子型決定のために、Ｑｉａｇｅｎ製のＱＩＡａｍｐキットのような従来のＤＮＡ抽出法を用いて血液サンプルからＤＮＡを抽出した。遺伝子型は、Ｉａｎｎｏｎｅによって記載されるものと同様の方法によって得た（Ｍ．Ａ．Ｉａｎｎｏｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ ３９（２）：１３１－１４０［Ｆｅｂ．１，２０００］；また、「ＳＮＰ検出試薬」の節において上にも記載される）。簡単に述べると、標的ＤＮＡを、複合（ｍｕｌｔｉｐｌｅｘ）ＰＣＲによって増幅し、そして、この増幅産物を、複合オリゴライゲーションアッセイ（ＯＬＡ）に供し、特異的にライゲーションした産物を、Ｌｕｍｉｎｅｘ ｘＭＡＰ（登録商標）Ｍｕｌｔｉ－Ａｎａｌｙｔｅ ＣＯＯＨミクロスフェアに共有結合させた独特のユニバーサル「ＺＩＰコード」オリゴマー配列に対してハイブリダイズさせ、そして、これらのハイブリダイゼーション産物／ミクロスフェアを、高速自動化複合システム（Ｌｕｍｉｎｅｘ １００機器）において検出した。

【０４２４】

特定のｈＣＶ３０５４７９９ Ａｒｇを有する個体が、ＣＡＲＥにおける再発性のＭＩ、および、ＷＯＳＣＯＰＳにおけるＣＨＤ事象を発症するリスクが増加し、そして、これらの個体が、ＣＨＤ事象の減少によって示されるように、スタチン処置に応答したという結論を支持するデータについては、表５および６を参照されたい。ＣＡＲＥのプラセボアームでは、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇリスク対立遺伝子の保因者は、年齢、性別、喫煙状態

、高血圧の病歴、糖尿病の病歴、ボディマス指数、ＬＤＬ－ＣおよびＨＤＬ－Ｃについて調整されたモデルにおいて、１．５０（９５％　ＣＩ　１．０５～２．１５、表５）の再発性ＭＩに対するハザード比を有した。ＷＯＳＣＯＰＳのプラセボアームでは、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇリスク対立遺伝子の保因者が、高血圧の病歴、糖尿病の病歴、ボディマス指数、ＬＤＬ－ＣおよびＨＤＬ－Ｃについて調整されたモデル（症例と対照とは、年齢および喫煙状態についてマッチングされている）において、１．５５（９５％　ＣＩ　１．１４～２．０９、表５）のＣＨＤに対するオッズ比を有したことが分かった。

【０４２５】

ＣＡＲＥでは、プラバスタチン処置が、７１９Ａｇリスク対立遺伝子の保因者において、再発性ＭＩの相対的リスクを３７％低下させ（調整後のＨＲ　０．６３、９５％　ＣＩ　０．４６～０．８７、表６）、ＷＯＳＣＯＰＳの保因者では、プラバスタチン処置は、０．５０（９５％　ＣＩ　０．３８～０．６８、表６）の原発性ＣＨＤに対するオッズ比をもたらした。ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇについての遺伝子型頻度は、ＣＡＲＥコホートにおいて、ＴｒｐＴｒｐ、ＡｒｇＴｒｐおよびＡｒｇＡｒｇについて、それぞれ４０．６％、４６．５％および１２．８％であった。ＷＯＳＣＯＰＳ対照群では、頻度は、それぞれ、４４．２％、４３．６％および１２．２％であった。表５および表６のデータは、以下のようにして導いた：

ＣＡＲＥ患者の解析では、統計学的解析は、ＳＡＳバージョン９で行った。ＣＡＲＥにおいてＣｏｘ比例ハザードモデル（Ｗａｌｄ検定）を用いて、プラセボアームにおける偶発的なＭＩのリスクと、遺伝子型によって規定される下位集団におけるプラセボと比したＭＩに対するプラバスタチンの効果との両方と、遺伝子型との相関性を評価した。ＷＯＳＣＯＰＳ患者の解析では、対照が前もって症例に対してマッチングされているという条件で、ＷＯＳＣＯＰＳにおいて条件付ロジスティック回帰モデルを用いた。「治験中のＭＩ」という表題の行には、臨床治験期間中に再発性ＭＩを罹患した患者の数を列挙する。

【０４２６】

ハザード比（オッズ比（ＯＲ）と似た概念である）についてのＨＲ標準。事象を用いない生存解析におけるＨＲは、事象のハザードまたはリスクに対する解釈による変数の効果である。例えば、ＨＲは、特定の対立遺伝子の保因者と非保因者との間での冠状動脈事象の割合の比較に基づいて、ＭＩを発症する可能性を記述する；それゆえ、ＨＲ＝１．５とは、特定の対立遺伝子の保因者が、研究の追跡期間に、非保因者よりも５０％高い冠状動脈事象のリスクを有することを意味する。ＨＲはまた、ＳＮＰ遺伝子型によって規定される下位集団において、スタチンで処置された患者と、プラセボ（または他のスタチン）で処置された患者との間での冠状動脈事象の割合の比較に基づいて、冠状動脈事象に対するスタチン治療の効果を記述し得る；それゆえ、ＨＲ＝０．５とは、例えば、特定の対立遺伝子の保因者が、プラセボと比較して、スタチン治療による冠状動脈事象の５０％の低下を有したことを意味する。表６では、ｐ交互作用値を計算した。交互作用（または、効果の変更）は、第三の変数が曝露と結果との間の関係性を変更する際に形成される。ｐ交互作用　＜０．０５は、第三の変数（遺伝子型）が、曝露（スタチン処置）と結果（ＭＩ）との間の関係性を変更することを示す。遺伝子型と薬物との交互作用は、スタチンの効果（プラセボと比したときの、スタチン処置群における疾患の発生数）が異なる遺伝子型を持つ患者において異なる場合に存在する。ｈＣＶ３０５４７９９リスク対立遺伝子は、ＣＡＲＥではＭＩのリスクを予測し、そして、ＷＯＳＣＯＰＳでは、ＣＨＤのオッズと関連付けられた。

【０４２７】

両方の治験において、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇリスク対立遺伝子の保因者（集団の約６０％）が、冠状動脈事象の減少という点で、プラバスタチン治療から有意な利益を享受したのに対し、非保因者は、有意な利益を享受しなかった。さらに、名目上のリスク低下は、非保因者よりも、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者においてより大きかった：ＣＡＲＥでは、保因者において３７％の有意なリスク低下が観察されたのに対し、非保因者においては、２０％の有意でないリスク低下が観察され、そして、ＷＯＳＣＯＰＳで

は、保因者において５０％の有意なリスク低下が観察されたのに対し、非保因者においては、９％の有意でないリスク低下が観察された。遺伝子型と処置との間の有意な交互作用は、ＷＯＳＣＯＰＳにおいては観察されたが（ｐ＝０．０１の交互作用）、ＣＡＲＥでは、有意差に達しなかった（ｐ＝０．３９）（表６）（Ｉａｋｏｕｂｏｖａ ｅｔ ａｌ．，「Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ ｋｉｎｅｓｉｎ－ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ６ ｗｉｔｈ ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｈｅａｒｔ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ２ ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｔｒｉａｌｓ：ｔｈｅ ＣＡＲＥ ａｎｄ ＷＯＳＣＯＰＳ ｔｒｉａｌｓ」，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ ２９；５１（４）：４３５－４３（その全体が本明細書中に参考として援用される））。

【０４２８】

（実施例２：ｈＣＶ３０５４７９９のリスク対立遺伝子の保因者は、プラバスタチン（Ｐｒａｖａｃｈｏｌ（登録商標））処置に加えたアトルバスタチン（Ｌｉｐｉｔｏｒ（登録商標））処置から利益を享受した）

実施例１において先に考察したように、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇリスク対立遺伝子の保因者は、プラセボと比して、プラバスタチン（Ｐｒａｖａｃｈｏｌ（登録商標））処置によって、非保因者より大きなＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳの治験における（それぞれ）再発性のＭＩおよび原発性のＣＨＤの減少を有した（これらの研究のプラセボアームにおいて、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者は、非保因者に比して５０％高いＣＨＤの発生率を有することが観察された）。ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳでは、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇリスク改変体の保因者が、プラセボと比して、プラバスタチン処置から非保因者より大きなＣＨＤ事象の減少を有したというこれ以前の観察を考慮すると、ＰＲＯＶＥ－ＩＴ（「プラバスタチンまたはアトルバスタチンの評価および感染治療（Ｐｒａｖａｓｔａｔｉｎ ｏｒ Ａｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ）」）研究において、高用量のアトルバスタチン（Ｌｉｐｉｔｏｒ（登録商標））での集中治療が、標準用量のプラバスタチン処置と比して、保因者において、非保因者よりも大きな再発性ＣＨＤ事象の低下をもたらすかどうかを決定した。さらに、この治験では、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇリスク対立遺伝子の保因者が、プラセボと比して、標準用量のプラバスタチンから利益を享受するのとちょうど同じように、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇリスク対立遺伝子の保因者が、標準用量のプラバスタチンと比して、高用量のアトルバスタチンを用いた集中治療から利益を享受するかどうかを決定した。

【０４２９】

ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇ保因者に対するスタチン処置の効果をさらに検討するため、急性冠状動脈症候群を持つ患者における死または大規模な心臓血管事象の予防における、プラバスタチンと比較したアトルバスタチンの効果を評価した「プラバスタチンまたはアトルバスタチンの評価および感染治療（Ｐｒａｖａｓｔａｔｉｎ ｏｒ Ａｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ）」（ＰＲＯＶＥ－ＩＴ）と称される研究から抽出した集団において、遺伝的相関性の研究を行った。ＰＲＯＶＥ－ＩＴプロトコールの設計は、これ以前に記述されている（Ｃｈｒｉｓｔｏｐｈｅｒ Ｐ．Ｃａｎｎｏｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｅｎｓｉｖｅ ｖｅｒｓｕｓ ｍｏｄｅｒａｔｅ ｌｉｐｉｄ ｌｏｗｅｒｉｎｇ ｗｉｔｈ ｓｔａｔｉｎｓ ａｆｔｅｒ ａｃｕｔｅ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，２００４，３５０（１５）：ｐｐ．１４９５－０４）。

【０４３０】

簡単に述べると、ＰＲＯＶＥ－ＩＴは、急性冠状動脈症候群後の再発性冠状動脈事象のリスクに対する、集中的なスタチン治療（８０ｍｇ／日のアトルバスタチン）および中程度のスタチン治療（４０ｍｇ／日のプラバスタチン）の効果を比較するために、ペアの要因設計を用いた無作為化された治験であった。患者は、１８～３６ヶ月追跡し、平均して

２４ヶ月の追跡を行った。この遺伝学的研究は、ＰＲＯＶＥ－ＩＴコホートにおける４１６２人の患者のうち、遺伝子解析について成文のインフォームドコンセントを提供した２０６１人の患者を含んだ。

【０４３１】

この遺伝子解析について、評価は、（１）本明細書中に略述したように、首尾よくＤＮＡ抽出および遺伝子型決定を受けている（３２人の患者は、ＤＮＡの量または質が不適当であることから除外された）；（２）白色人種である（非白色人種は、集団の１０．４％のみを構成し、別々の解析に十分な検出力を提供せず、さらに、集団層化が組み合わせた解析を危うくする可能性があるため）；（３）モデル１および２において調整された共変に関する情報を有する（９３人の患者は、情報を欠いていることから除外された）ＰＲＯＶＥ－ＩＴ患者に限定された。上に列挙した基準を満たす１７２４人の患者のうち、１３４４人（７８．０％）が男性であった。この遺伝子研究には、任意の原因または大規模な心臓血管事象からの死の複合エンドポイントを使用し、これには、ＭＩ、入院を要する実証された不安定狭心症、血管再生（無作為化から少なくとも３０日後に行われたもの）、および脳卒中を含めた（Ｉａｋｏｕｂｏｖａ ｅｔ ａｌ．，「Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ ＫＩＦ６ ｇｅｎｅ ａｎｄ ｂｅｎｅｆｉｔ ｆｒｏｍ ｓｔａｔｉｎｓ ａｆｔｅｒ ａｃｕｔｅ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ：ｒｅｓｕｌｔｓ ｆｒｏｍ ｔｈｅ ＰＲＯＶＥ ＩＴ－ＴＩＭＩ ２２ ｓｔｕｄｙ」，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８ Ｊａｎ ２９；５１（４）：４４９－５５）。この研究は、Ｂｒｉｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｏｍｅｎ’ｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌおよび全ての参加センターの倫理調査委員会によって承認を受けた。

【０４３２】

ＫＩＦ６の遺伝子型は、先に記載したように、対立遺伝子特異的なリアルタイムＰＣＲを用いて決定した。Ｃｏｘ比例ハザードモデル（Ｗａｌｄ検定）を用いて、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇ保因者および非保因者における偶発的なＣＨＤに対するアトルバスタチン処置の効果を評価した。調べた連続変数は、年齢、ベースラインのＬＤＬ－ＣおよびベースラインのＨＤＬ－Ｃのレベルであった。調べた分類変数（ｃａｔｅｇｏｒｉｃａｌ ｖａｒｉａｂｌｅ）は、喫煙状態（習慣的 対 非習慣的）、高血圧およびベースラインの糖尿病であった。全ての報告したｐ値は両側であった。

【０４３３】

高用量のアトルバスタチン治療は、標準用量のプラバスタチン治療と比して、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者において実質的かつ有意な利益をもたらしたが、非保因者では実質的かつ有意な利益はもたらさなかった。保因者（ＰＲＯＶＥ－ＩＴ集団の５８．７％）では、高用量のアトルバスタチンでの治療は、標準用量のプラバスタチンと比して、冠状動脈事象の相対的なリスクを４４％低減させた。ハザード比は、年齢、性別、喫煙状態、高血圧の病歴、糖尿病の病歴、ＬＤＬ－ＣおよびＨＤＬ－Ｃのベースラインレベルについての調整の後に、０．５６（９５％信頼区間 ０．４２～０．７５；Ｐ＜０．０００１）であった。対照的に、非保因者では、高用量のアトルバスタチン治療は、標準用量のプラバスタチンと比して、０．９７（９５％信頼区間 ０．７２～１．３１；Ｐ＝０．８４）の調整後のハザード比をもたらした。高用量のアトルバスタチンからの利益における保因者と非保因者との間のこの差は、有意であった（遺伝子型と処置との間の交互作用について、Ｐ＝０．０１）（表７）。

【０４３４】

したがって、表７のデータは、ＰＲＯＶＥ－ＩＴコホートにおける冠状動脈事象の発生数に対する、プラバスタチンと比較したアトルバスタチンの効果を示す。表７からわかるように、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者は、プラバスタチンと比して、アトルバスタチン治療から利益を享受し、そして、非保因者は、アトルバスタチンから有意な利益を享受しなかった。この知見は、ＫＩＦ６ ７１９Ａｒｇリスク対立遺伝子の保因者が、プラセボと比して、非保因者よりも大きな利益をプラバスタチンから享受したというＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳ研究における先の観察と合わせて、両方のスタチン（プラ

バスタチンおよびアトルバスタチン）が、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者においては冠状動脈事象を実質的かつ有意に低減するが、非保因者においては冠状動脈事象を実質的にも有意にも低減しないことを意味している。さらに、高用量のアトルバスタチンは、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者における冠状動脈事象の低減において、プラバスタチンよりも効率的である（Ｉａｋｏｕｂｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ　ｉｎ　ＫＩＦ６　ｇｅｎｅ　ａｎｄ　ｂｅｎｅｆｉｔ　ｆｒｏｍ　ｓｔａｔｉｎｓ　ａｆｔｅｒ　ａｃｕｔｅ　ｃｏｒｏｎａｒｙ　ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ：ｒｅｓｕｌｔｓ　ｆｒｏｍ　ｔｈｅ　ＰＲＯＶＥ　ＩＴ－ＴＩＭＩ　２２　ｓｔｕｄｙ」，Ｊ　Ａｍ　Ｃｏｌｌ　Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８　Ｊａｎ　２９；５１（４）：４４９－５５（その全体が本明細書中に参考として援用される））。

【０４３５】

したがって、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者が多数の異なるタイプのスタチン（例えば、親水性スタチンであるプラバスタチンおよび親油性スタチンであるアトルバスタチンの両方）から利益を享受することが、実施例２において本明細書中に示されており、特に、親水性および親油性の両方のスタチンに有用であることが具体的に示されているので、このＳＮＰ、ならびに、本明細書中に開示される他のスタチン応答に関連するＳＮＰは、全クラスのスタチンを越えて同様の有用性を有することが期待される。それゆえ、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰは、全クラスのスタチンについての治療効果の予測（例えば、個体が任意のスタチン（フルバスタチン（Ｌｅｓｃｏｌ（登録商標））、ロバスタチン（Ｍｅｖａｃｏｒ（登録商標））、ロスバスタチン（Ｃｒｅｓｔｏｒ（登録商標））およびシンバスタチン（Ｚｏｃｏｒ（登録商標））、ならびにシンバスタチンとエゼチミブ（Ｖｙｔｏｒｉｎ（登録商標））、ロバスタチンと持続放出型のナイアシン（Ａｄｖｉｃｏｒ（登録商標））およびアトルバスタチンとベシル酸アムロジピン（Ｃａｄｕｅｔ（登録商標））のようなスタチンを含む組み合わせ治療が挙げられるがこれらに限定されない）から利益を享受するかどうかの決定）に広く有用である。

【０４３６】

さらに、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者では、標準用量のプラバスタチン治療と比較した、高用量アトルバスタチン治療からの実質的かつ有意な利益は、早くも無作為化から３０日後には明らかとなり、そして、治験の全体にわたって有意なままであった：３０日目における調整前のハザード比は、０．１８（９５％　ＣＩ、０．０４～０．８１）であった。ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者において見られる早期の利益とは対照的に、非保因者では、あらゆる時点において、中程度の治療と比較して集中治療の有意な利益は見られなかった。

【０４３７】

ＬＤＬ－Ｃコレステロール、ＣＲＰおよびトリグリセリドレベルは、心臓血管事象に対するリスクファクターであり、集中的なスタチン治療によって低下させられ得るので、高用量のアトルバスタチンまたは標準用量のプラバスタチンのいずれかでの処置に応答したこれらのリスクファクターレベルの変化が、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者と非保因者との間で異なるか否かを解析した。高用量アトルバスタチン群または標準用量のプラバスタチン群のいずれにおいても、治療中のあらゆる時点において、保因者と非保因者との間でこれらのリスクファクターが異なったという証拠は見出せなかった。具体的には、ベースラインまたは研究中のあらゆる予定された診察時にＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者と非保因者とを比較すると、両方の処置群において、ＬＤＬ－Ｃ、ＣＲＰまたはトリグリセリドレベルのメジアンにおける有意差は見られなかった（ｐ≧０．３）。

【０４３８】

これらのデータは、保因者における冠状動脈事象の減少に対する、集中的なスタチン治療のこの早期の優位性が、ＬＤＬの低下に起因するようではないスタチンからの早期の利益を説明するために提案された多面発現的な効果である、集中処置レジメンの早期のプラーク安定化作用に起因し得ることを示唆する。多面発現の機構は、処置時のメジアンＬＤ

Ｌ－Ｃレベルが保因者と非保因者との間で異ならなかったという本明細書中に記載される観察と一致している。さらに、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者および非保因者は、ベースラインまたは治験中のメジアンＣＲＰレベルが異ならなかったので、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の保因者における集中的なスタチン治療からのこの早期の利益は、ＣＲＰレベルの低下に関連する抗炎症機構とは別のようである（Ｉａｋｏｕｂｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ　ｉｎ　ＫＩＦ６　ｇｅｎｅ　ａｎｄ　ｂｅｎｅｆｉｔ　ｆｒｏｍ　ｓｔａｔｉｎｓ　ａｆｔｅｒ　ａｃｕｔｅ　ｃｏｒｏｎａｒｙ　ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ：ｒｅｓｕｌｔｓ　ｆｒｏｍ　ｔｈｅ　ＰＲＯＶＥ　ＩＴ－ＴＩＭＩ　２２　ｓｔｕｄｙ」，Ｊ　Ａｍ　Ｃｏｌｌ　Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８　Ｊａｎ　２９；５１（４）：４４９－５５（この全体が本明細書中に参考として援用される））。

【０４３９】

（実施例３：ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ改変体の高齢保因者は、ＣＨＤに対するリスクが高く、そしてまたスタチン治療から利益を享受するが、非保因者は利益を享受しなかった：ＰＲＯＳＰＥＲ研究からの結果）

ＫＩＦ６におけるＴｒｐ７１９Ａｒｇ多型（ｒｓ２０４５５／ｈＣＶ３０５４７９９）のＡｒｇ改変体は、ＣＨＤ、特にＭＩのより大きなリスク、および、スタチン治療からのより大きな利益に関連付けられることが、上記実施例１および２において示されている。この実施例３において記載される解析は、この改変体の高齢保因者が冠状動脈事象に対するリスクがより高いかどうか、そして、高齢保因者がスタチン治療から有意な利益を享受するかどうかを確認することに関する。

【０４４０】

この解析では、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ多型を、「リスク状態にある高齢者におけるプラバスタチンの期待される研究（Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ　Ｓｔｕｄｙ　ｏｆ　Ｐｒａｖａｓｔａｔｉｎ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｅｌｄｅｒｌｙ　ａｔ　Ｒｉｓｋ）」（ＰＲＯＳＰＥＲ）治験（ＰＲＯＳＰＥＲは、Ｓｈｅｐｈｅｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ．２００２　Ｎｏｖ　２３；３６０（９３４６）：１６２３－３０においてさらに記載される）からのサンプルにおいて解析した。ＰＲＯＳＰＥＲは、高齢の男性および女性（年齢７０～８２歳）の二次および一次の両方の治験であった。ＰＲＯＳＰＥＲ治験における患者のかなりの割合が、治験への登録前に、ＭＩまたは他の血管疾患を有しており、そして、残りの患者は、登録前に血管事象を有さなかった。ＫＩＦ６の保因状態と以前の血管事象との間に交互作用が観察されているので、血管事象を持つ群と血管事象を持たない群とを別々に遺伝子型決定した。

【０４４１】

５７５２人の患者をＰＲＯＳＰＥＲ治験において遺伝子型決定し、そして、Ｃｏｘ比例ハザードモデルを用いて、（１）プラセボアームの非保因者と比較した、７１９Ａｒｇ保因者における冠状動脈事象に対するリスク、および（２）プラバスタチンアームにおける７１９Ａｒｇの保因状態に応じたスタチン治療の効果、を調べた。

【０４４２】

表８は、ＰＲＯＳＰＥＲ治験のプラセボアームにおける３つの遺伝子型と保因者（少数のホモ接合性およびヘテロ接合性）の患者の数を示す。以前に血管疾患を有したプラセボ群の患者のうち、７１９Ａｒｇ保因者（５９．０％）は、非保因者と比較して、冠状動脈事象に対するリスクが表面上増大していた：ハザード比＝１．２５（９５％　ＣＩ　０．９５～１．６４；表９）。ヘテロ接合性については、非保因者と比較して、ハザード比＝１．３３（９５％　ＣＩ　１．０１～１．７７；表９）であった。

【０４４３】

表１０は、ＰＲＯＳＰＥＲ治験のプラセボアームにおける３つの遺伝子型と保因者（少数のホモ接合性およびヘテロ接合性）の患者の数を示す。表１１は、ＰＲＯＳＰＥＲ治験のプラバスタチンアームにおける３つの遺伝子型と保因者（少数のホモ接合性およびヘテロ接合性）の患者の数を示す。プラバスタチンの効果を評価するために、リスク評価を用いて、遺伝子型によって規定される下位集団におけるプラバスタチンアームとプラセボア

ームとを比較した。

【０４４４】

以前に血管疾患を有したプラセボ群の患者では、プラバスタチン治療から実質的かつ有意な利益が観察された（ハザード比　０．６７、９５％　ＣＩ　０．５２～０．８７；表１２）のに対し、非保因者では、有意な利益は観察されなかった（ハザード比　０．９２、９５％　ＣＩ　０．６８～１．２５；表１２）。７１９Ａｒｇの保因状態とプラバスタチン処置との間の交互作用を表１３に示す（ｐ＝０．１２）。

【０４４５】

このように、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の高齢保因者は、非保因者と比してＣＨＤ（例えば、ＭＩ）に対するリスクが高く、そして、ＫＩＦ６　７１９Ａｒｇ対立遺伝子の高齢保因者は、スタチン治療から有意な利益を享受するが、非保因者は利益を享受しない。

【０４４６】

（実施例４：ＫＩＦ６　ＳＮＰと連鎖不均衡状態にあるＳＮＰの同定－ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳにおける２７のタギングＳＮＰ（ｔａｇｇｉｎｇ　ＳＮＰ）の解析）

ＣＨＤとも関連付けられ得るＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ（ｒｓ２０４５５／ｈＣＶ３０５４７９９）と連鎖不均衡状態にあるＳＮＰを同定するために、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ付近のゲノム領域における２７のＳＮＰ（本明細書中で、「タギングＳＮＰ（ｔａｇｇｉｎｇ　ＳＮＰ）」と称され得る）を、ＣＡＲＥ治験およびＷＯＳＣＯＰＳ治験の両方からのサンプルにおいて解析した（ＣＡＲＥ治験およびＷＯＳＣＯＰＳ治験は、実施例１においてさらに記載される）（Ｉａｋｏｕｂｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ａｍ　Ｃｏｌｌ　Ｃａｒｄｉｏｌ．２００８　Ｊａｎ　２９；５１（４）：４３５－４３，特に、オンライン補遺（その全体が本明細書中に参考として援用される））。

【０４４７】

ＣＨＤと、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰと連鎖不均衡状態にあり得る他のＳＮＰとの間の相関性を調べるために、Ｈａｐｌｏｖｉｅｗ（Ｂａｒｒｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　２００５；２１：２６３－５）において実行されるＴａｇｇｅｒ（ｄｅ　Ｂａｋｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｇｅｎｅｔ　２００５；３７：１２１７－２３）内のペアワイズタギング（ｐａｉｒｗｉｓｅ　ｔａｇｇｉｎｇ）を用いて、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰをまたぐゲノム領域において、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇを含む２７のタギングＳＮＰを選択した。これらのまたがったゲノム領域は、ＫＩＦ６遺伝子（第６染色体のヌクレオチド位置３９，３４７，３３０～３９，４４２，８６３、ヌクレオチド位置は、２００５年１０月のＨａｐＭａｐリリース＃１９に基づく；Ｔｈｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ＨａｐＭａｐ　Ｐｒｏｊｅｃｔ．Ｎａｔｕｒｅ　２００３；４２６：７８９－９６）の９５．５ｋｂにわたり、そして、ＨａｐＭａｐ公開リリース＃１９において２％を超える対立遺伝子頻度を有する１４８のＳＮＰを含む。この２７のタギングＳＮＰ（Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰを含む）は、０．９３の平均$ｒ^2$でこれらの１４８ＳＮＰのうち１１７をタグとした（ＳＮＰの９１％が＞０．８の$ｒ^2$でタグとされた；平均タギング$ｒ^2$は０．７であった）。１４８のＳＮＰのうち他の３１は、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰと強い連鎖不均衡状態になかった（$ｒ^2$≦０．２５）ので、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰと疾患との間に観察された相関性の原因である可能性が低い。これらの２７のタギングＳＮＰは、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳのサンプルにおいて遺伝子型決定され、そして、両方の研究のプラセボアームからの$ｒ^2$値を用いて、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇと、他のタギングＳＮＰとの間で連鎖不均衡が評価された。

【０４４８】

この解析に基づけば、これらの２７のタギングＳＮＰのうちの５つ（ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ、ならびに、ｒｓ９４７１０７７、ｒｓ９３９４５８４、ｒｓ１１７５５７６３およびｒｓ９４７１０８０）は、ＣＡＲＥのプラセボアームにおける再発性のＭＩ、およびＷＯＳＣＯＰＳのプラセボアームにおけるＣＨＤと相関していることが分かり（ｐ＜０．１５；メタ分析　ｐ＜０．０５）、そして、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇおよび

ｒｓ９４７１０７７が特に強く相関していた（表１４）。リスク評価とｐ値とは、各ＳＮＰについて、表１４に示される遺伝子モデルに基づいて計算した。ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳの両方における遺伝子型の数もまた表１４に示す。表１４に提供されるメタ分析の結果は、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳを組み合わせた解析において最低のｐ値を与えた遺伝子型モデルまたは遺伝子モデル（付加的、優性、劣性）のいずれかからのリスク評価およびｐ値を示す。

【０４４９】

表１４のＳＮＰ（薬物応答、特にスタチン処置からの利益と関連付けられることが本明細書中のどこかに示されている、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ以外のもの）をさらに解析して、ＣＨＤリスクが増大した個体が、プラバスタチン処置から利益を享受するかどうかを決定した。ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰに加えて、表１４の４つの他のＳＮＰ（ｒｓ９４７１０８０／ｈＣＶ２９９９２１７７、ｒｓ９３９４５８４／ｈＣＶ３０２２５８６４、ｒｓ９４７１０７７／ｈＣＶ３０５４８１３およびｒｓ９４６２５３５／ｈＣＶ３０５４８０８、これらは、以下の「実施例４－追加の解析」の節において以下に記載される）は、（表１４に示されるような）ＣＨＤのリスクとのその相関性に加えて、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳサンプルにおいてプラバスタチン処置からの利益と関連付けられる（これは、表２２に示される）ことが分かった。このように、これらの４つのＳＮＰは、ＣＨＤのリスク（特にＭＩ）およびスタチンによる利益の両方と関連付けられる。

【０４５０】

ｒｓ９４７１０７７は、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰと強い連鎖不均衡状態にあり（プラセボ処置患者においてr^2＝０．７９）、そして、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇおよびｒｓ９４７１０７７についてのリスク比は、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳのプラセボアームにおいて同様であった。従来のリスクファクターについて調整した後のＣＡＲＥにおけるハザード比は、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇおよびｒｓ９４７１０７７についてそれぞれ１．５７および１．５４（ｐ＝０．０１および０．０２）であり、そして、ＷＯＳＣＯＰＳにおける調整後のオッズ比は、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇおよびｒｓ９４７１０７７についてそれぞれ１．５９および１．４６（ｐ＝０．００３および０．０１）であった。ＫＩＦ６領域のハプロタイプには、ＣＡＲＥにおける再発性のＭＩおよびＷＯＳＣＯＰＳにおけるＣＨＤの両方と、ＫＩＦ６　Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ単独よりも有意に関連付けられるものはなかった。ｒｓ９４７１０７７　ＳＮＰ（イントロン性のＳＮＰ）とＣＨＤとの相関性は、大部分、そのミスセンスＴｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰ（ＣＨＤおよびＭＩの病因において機能的役割を担い得る）との連鎖不均衡（r^2＝０．７９）によって説明されるようである。

【０４５１】

（実施例４－追加の解析：ＫＩＦ６　ＳＮＰ付近のゲノム領域におけるＳＮＰの細かいマッピング解析）

この節に記載される解析では、上記実施例４において記載したＳＮＰに加えて、ＣＨＤ（特にＲＭＩ）および／または薬物応答と関連付けられるＳＮＰを同定するために、ＣＡＲＥ（ＣＡＲＥ治験は、実施例１においてさらに記載される）においてＫＩＦ６　ＳＮＰ付近の他のＳＮＰを解析した。これらのマーカーは、ＫＩＦ６　ＳＮＰ　ｒｓ２０４５５付近のゲノム領域の細かいマッピングによって位置を特定した。解析したＫＩＦ６　ＳＮＰ　ｒｓ２０４５５付近のゲノム領域は、第６染色体のヌクレオチド位置３９，３３５，２７９～３９，６７９，７４３（ヌクレオチド位置は、Ｈａｐｍａｐ位置構築３６（Ｈａｐｍａｐ　ｐｏｓｉｔｉｏｎ　ｂｕｉｌｄ　３６）に基づいた）であった。

【０４５２】

ＣＡＲＥは、二次的な予防治験であった。ＣＡＲＥ治験における患者は全て、治験への登録前１０ヶ月以内にＭＩを有した。５年間の追跡の間に、２６４人の患者がＭＩをもう一度経験し、そして、２６４９人の患者がＭＩをもう一度発症しなかった。プラセボ処置群では、これらの２６４人の患者のうち１５０人の患者が、ＭＩをもう一度経験し、そし

て、これらの２６４９人の患者のうち１２９０人の患者が、ＭＩをもう一度発症しなかった。プラバスタチン処置群では、１１４人の患者がＭＩをもう一度経験し、そして、この群において１３５９人の患者は、ＭＩをもう一度発症しなかった。

【０４５３】

特定の遺伝子多型において異なる遺伝子型を持つ個体が、ＣＡＲＥのプラセボアームにおける再発性ＭＩ（ＲＭＩ）と関連付けられるか否かを解析した。この解析のために、フィッシャーの正確検定を用いて以下の点を比較した（表１５）：大部分のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合と比較した少数のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合；大部分のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合と比較したヘテロ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合；および大部分のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合と比較した小数のホモ接合性個体もしくはヘテロ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合。ＣＡＲＥのプラセボアームにおける６つのマーカーの異なる遺伝子型についての再発性ＲＭＩと遺伝子型数との相関性の結果を表１５に示す。

【０４５４】

薬物応答との相関性を決定するために、フィッシャーの正確検定を用いて、以下のようにして、遺伝子型により規定されるＣＡＲＥ下位集団において、プラセボと比したプラバスタチンの効果を評価した：プラセボで処置された少数のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合と比較したプラバスタチンで処置された少数のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合；プラセボで処置されたヘテロ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合と比較したプラバスタチンで処置されたヘテロ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合；プラセボで処置された大部分のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合と比較したプラバスタチンで処置された大部分のホモ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合；およびプラセボで処置された少数のホモ接合性個体またはヘテロ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合と比較したプラバスタチンで処置された少数のホモ接合性個体またはヘテロ接合性個体におけるＲＭＩ事象の割合。オッズ比と対応する９５％信頼区間の推定値を計算した（表１６）。ＣＡＲＥコホートにおける正確検定を用いて、Ｈａｒｄｙ－Ｗｅｉｎｂｅｒｇの期待値からの偏差を評価した。エンドポイントとしてＲＭＩを用いて、ＣＡＲＥ集団における解析を行った。上記のモデルまたはモードのいずれかにおいてＲＭＩのリスクに対するプラバスタチン処置の効果と有意な（＜０．０５のｐ値）相関性を示す遺伝子多型を表１６に列挙する。

【０４５５】

さらなる解析において、ＣＡＲＥおよびＷＯＳＣＯＰＳのサンプルを組み合わせ、そして、ロジスティック回帰モデルを用いて、各研究について調整された場合の各ＳＮＰのＣＨＤとの相関性について、リスク、９５％信頼区間（９５％ＣＩ）および両側ｐ値（表１４の「メタ分析」を参照のこと）を計算した。例えば、Ｔｒｐ７１９Ａｒｇ　ＳＮＰの周囲のゲノム領域の細かいマッピングによって同定され、ちょうど記載したようなＣＡＲＥ治験からのサンプルにおいて解析され（そして、表１５～１６に示され）たｒｓ９４６２５３５　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４８０８）を、ＷＯＳＣＯＰＳ治験からのサンプル、および、ＣＡＲＥとＷＯＳＣＯＰＳとを組み合わせたメタ分析においてさらに解析した。このＷＯＳＣＯＰＳ、およびＣＡＲＥとＷＯＳＣＯＰＳとを組み合わせたメタ分析の追加の解析に基づけば、ｒｓ９４６２５３５　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４８０８）がＣＨＤに関連していることがさらに確認された（表１４）。

【０４５６】

（実施例５：動脈瘤または解離に対する素因についての遺伝子マーカー）

この実施例５において記載される解析は、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）が大動脈の動脈瘤および解離と関連しているかどうかを決定することに関する。

【０４５７】

ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９）が、大動脈の動脈瘤または解離と関連付けられるかどうかを決定するために、このＳＮＰを、以下の２つのエンドポイントを用いて

解析した：（１）大動脈の動脈瘤または大動脈剥離をエンドポイントとして用い、動脈瘤または解離を有する患者を動脈瘤または解離を有さない患者に対して比較した（表１７に示される）、および、（２）大動脈解離をエンドポイントとして用い、解離を有する患者を解離を有さない患者に対して比較した（表１８に示される）。

【０４５８】

この研究集団は以下のとおりであった。胸大動脈の動脈瘤（ＴＡＡ）または胸大動脈解離を有する５５５人の白色人種患者を、動脈瘤または解離をエンドポイントとする解析について遺伝子型決定した。胸大動脈解離を有する１２８人の白色人種患者を、解離をエンドポイントとする解析について遺伝子型決定した。動脈瘤または解離を有さない１８０人の患者を、両方の解析についての対照として用いた。全てのサンプルは、米国およびハンガリーからのものであった（米国のサンプルは、本明細書中で「Ｙａｌｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ」サンプルと称され得る）。

【０４５９】

この解析に基づけば、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９）は、動脈瘤または解離、および、解離のみと関連付けられる（ｐ値≦０．０５）ことが分かり、そして、両方の状況におけるリスク対立遺伝子は、このＳＮＰについて、これまでにＭＩと関連付けられたものと同じ対立遺伝子であった（両方のエンドポイントについての遺伝子型の数を表１９および２０に示す）。また、対照におけるこのＳＮＰの遺伝子型は、Ｈａｒｄｙ－Ｗｅｉｎｂｅｒｇ平衡の下で予測された分布から外れていなかった（ｐ値＞０．０１）。

【０４６０】

（実施例５－追加の解析）

この「実施例５－追加の解析」の節において記載される解析は、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）が、ＣＨＤとは関係なく、大動脈の動脈瘤および解離と関連付けられるか否かを決定することに関する。

【０４６１】

この解析のために、上記実施例５からのＹａｌｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙサンプル（実施例５において上述されるように、対照と共に胸大動脈の動脈瘤または解離を有する個体を含んだ）を用い、ＣＨＤ事象を有した個体を症例および対照のサンプルセットから除いた。この解析に関して、ＣＨＤは、ＭＩ、経皮的経管的冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）または冠状動脈バイパス移植（ＣＡＢＧ）として規定した。

【０４６２】

次いで、以下の２つのエンドポイントにおける相関性について、ＫＩＦ６　ＳＮＰをこのサンプルセット（ＣＨＤを有する個体は除いた）において解析した：１）解離のみ、および２）動脈瘤または解離。この解析の結果を表２１に示す。

【０４６３】

表２１に示されるように、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）は、ＣＨＤを有さない患者においても、解離、ならびに、動脈瘤または解離と関連付けられる。それゆえ、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）の動脈瘤／解離との相関性は、ＣＨＤとは無関係である。

【０４６４】

このように、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）は、（実施例５および「実施例５－追加の解析」の節において本明細書中で示されるように）大動脈の動脈瘤および大動脈解離に対するリスク、ならびに、ＣＨＤ（ＭＩを含む）のような他の冠状動脈事象に対するリスクと関連付けられる。それゆえ、このＳＮＰは、多数の異なる冠状動脈事象と関連付けられることが示され、それゆえ、他の冠状動脈事象においても同様の有用性を有するものと期待される。その結果、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）ならびに本明細書中に開示される他のＳＮＰは、冠状動脈事象の全スペクトルに関して広く有用である。さらに、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）はまた、発作のような他の心臓血管事象とも関連付けられている（例えば、２００８年２月２０日出願の米国仮特許出願第６１／０６６，５８４号，Ｌｕ

ｋｅ　ｅｔ　ａｌ．を参照のこと）。それゆえ、このＳＮＰは、多数の異なる心臓血管事象と関連付けられることが示され、それゆえ、他の心臓血管事象においても同様の有用性を有するものと期待される。その結果、ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）ならびに本明細書中に開示される他のＳＮＰは、心臓血管事象の全スペクトルに関して広く有用である。さらに、このＳＮＰは、特に、ＭＩ、不安定狭心症、血管再生および発作の事象の減少のためのスタチン治療からの利益と関連付けられることが示された（例えば、実施例２を参照のこと）。ＫＩＦ６　ＳＮＰ（ｈＣＶ３０５４７９９／ｒｓ２０４５５）ならびに本明細書中に開示される他のＳＮＰはまた、特に、脆弱なプラークに対する個体のリスクを決定するために有用である。

【０４６５】

（実施例６：ＣＨＤおよび薬物応答に関連付けられた、計算されたＬＤ　ＳＮＰ）

本明細書中に記載され、そして表に示されるように、ＣＨＤ（特に、ＭＩ）、動脈瘤／解離および／または薬物応答（特に、スタチン応答）と関連付けられることが分かった特定の「照会ＳＮＰ（ｉｎｔｅｒｒｏｇａｔｅｄ　ＳＮＰ）」と連鎖不均衡（ＬＤ）状態にあると計算されるさらなるＳＮＰを同定するために、別の検討を行った。照会ＳＮＰは、表４の第１欄（各照会ＳＮＰのｈＣＶ識別番号を示す）および第２欄（各照会ＳＮＰの公開ｒｓ識別番号を示す）に示す。方法論は、本願において先に記載される。簡単にまとめると、ＬＤマーカーを用いた疾患との相関性の検出について、検出力の閾値（Ｔ）を適切なレベル（例えば、５１％）に設定した。この検出力の閾値は、以前の疾患との相関性の研究からの対立遺伝子頻度データと、本当に疾患と相関するマーカーを検出しない予想された誤り率と、０．０５の有意性レベルとを組み込む上記の式（３１）に基づく。各照会ＳＮＰについて、この検出力の計算およびサンプルサイズを用いて、ＬＤの閾値レベルすなわちr^2値（

【０４６６】

【数１３】

r_T^2

、上記式（３２）および（３３））を導出した。閾値

【０４６７】

【数１４】

r_T^2

は、照会ＳＮＰとその可能なＬＤ　ＳＮＰとの間の連鎖不平衡の最小値であり、その結果、非照会ＳＮＰは依然として疾患との相関性の検出についてＴ以上の検出力を保持する。

【０４６８】

上記方法論に基づいて、照会ＳＮＰについてのＬＤ　ＳＮＰを見出した。照会ＳＮＰについてのいくつかの例示的なＬＤ　ＳＮＰを表４に列挙する；各ＬＤ　ＳＮＰは、そのそれぞれの照会ＳＮＰと関連付けられる。また、存在する場合、照会ＳＮＰおよびＬＤ　ＳＮＰについての公開ＳＮＰ　ＩＤ（ｒｓ番号）、閾値r^2値およびこれを決定するために用いた検出力、ならびに、照会ＳＮＰとその対応するＬＤ　ＳＮＰとの間の連鎖不均衡のr^2値も示す。表４における例のように、照会ＳＮＰ　ｒｓ２０４５５（ｈＣＶ３０５４７９９）（ＣＨＤ（特に、ＭＩ）ならびに、動脈瘤／解離および薬物応答（特に、スタチン応答）と関連付けられることが本明細書において示されるＫＩＦ６　ＳＮＰ）は、５１％の検出力の計算に基づいて、１のr^2値においてｒｓ６９２４０９０（ｈＣＶ２９１６１２６１）とＬＤの状態にあると計算され、したがって、この後者のＳＮＰをＣＨＤ、動脈瘤／解離、または、薬物応答にも関連するマーカーとして確定させた。

【０４６９】

本明細書中に引用される全ての刊行物および特許は、本明細書中で完全に参考として援用される。記載されている本発明の組成物、方法およびシステムの種々の改変および変化が、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、当業者に明らかである。本発明は、

特定の好ましい実施形態および特定の実施例と関連して記載されているが、特許請求されているような本発明が、このような特定の実施形態に不当に限定されるべきではないことが理解されるべきである。実際に、分子生物学、遺伝学および関連する分野の当業者に明らかな、本発明を実施するための上に記載された様式の種々の改変が、添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【０４７０】

【表１】

表1

遺伝子番号:	1
Celera遺伝子：	hCG1647070 - 84000313730920
Celera転写産物：	hCT1647197 - 84000313730921
公開転写産物アクセッション：	NM_145027
Celeraタンパク質:	hCP1617236 - 197000069366336
公開タンパク質アクセッション.:	NP_659464
遺伝子記号:	KIF6
タンパク質名:	キネシンファミリメンバー 6
Celera ゲノム軸:	GA_x5YUV32W6W6 (12311520..12426711)
染色体:	6
OMIM 番号:	
OMIM情報:	
転写産物配列	(配列番号 1)：
タンパク質配列	(配列番号 2)：
SNP情報	
コンテクスト	(配列番号 3)：
GTGGGCAGAGGAGGCCACCAACCTGCAGGTAAATTCTCCAGCAGTGAATTCACTCGATCACACGAAGCCATTTCTCC AGACATCTGACTCCCAGCATGAA	
Y	
GGTCCCAACTCCTCTCTAACAAAAGTTCTGGAGGCTGGGAAGTCCAAGATCAAGGCACTGGCAGATTCGATGTCTGT GATGTGAATGCCAGGAAAATCCT	
Celera SNP ID:	hCV3054799
公開SNP ID:	rs20455
転写産物配列内のSNP	配列番号1
SNP位置転写産物：	694
SNP供給源:	dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子，数)：	白人(T,77|C,43)
SNP型:	ミスセンス変異
タンパク質コード:	配列番号2, at 位置 170,(W,TGG) (R,CGG)

【０４７１】

【表２－１】

表2,(1/32)

遺伝子番号: 1
Celera遺伝子: hCG1647070 - 84000313730920
遺伝子記号: KIF6
タンパク質名: キネシンファミリメンバー６
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6 (12311520..12426711)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM情報:

ゲノム配列 (配列番号４):

SNP情報

コンテクスト (配列番号10):
ACAGGAATAGGTTAAACAGAAAGGTAGGGAGCCTTTTCTGGGAACTCTAACACCTCCGGTGAGTTCTCACCTTACCT
TTTGTTAGAGAGGAGTTGGGACC
R
TTCATGCTGGGAGTCAGATGTCTGGAGAAATGGCTTCGTGTGATCGAGTGAATTCACTGCTGGAGAATTTACCTGTT
GGCCCCAGAAGGAGTTTCACAGT
Celera SNP ID: hCV3054799
公開SNP ID: rs20455
ゲノム配列内のSNP: 配列番号４
SNP ゲノム位置: 31149
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,77|G,43)
SNP型: ミスセンス変異

コンテクスト (配列番号11):
GCTCCACTGATCCCAGGTGGATTGCTGGAAAGTCTTTTCAAAACATTGCATCAATTTCTCCCATTTGCAGAGGCCAG
TGAACTCTGGGAAGGTGCACTGC
Y
GTCAAGCATGTGTCCATATCAAAGGCTGGGCTTCCATTAGGGGATGTTCGGAGCAAAAGGCCCCTTGGCCAGTTGCT
GCACACACTTTGCATATGCTCTG
Celera SNP ID: hCV792699
公開SNP ID: rs728218
ゲノム配列内のSNP: 配列番号４
SNP ゲノム位置: 7857
SNP供給源: dbSNP; Celera
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,55|T,65)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号12):
TTTCAACATCCAACATTCACAGCCAACCTCTCTACACCTGCTCTGCCTCGGAGCCCTGGCAGTCCCTGGACACGTGT
TATGGAAGGAACACTGTCTCCCC
S
ACATGCTCACATGGCCCAAATCCCCACAAGTCCCCTTTTTGCCAAGCTCCACGTCCTTTGCCTCTTCCCATCACCCA
ATACCCAACCTGCCATCATTGTC
Celera SNP ID: hCV1650850
公開SNP ID: rs35268572
ゲノム配列内のSNP: 配列番号４
SNP ゲノム位置: 4809
SNP供給源: Celera
集団(対立遺伝子, 数): no_pop (C,-|G,-)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号13):
TCTAATTTAATTTTAATAACATCTTTGTTTAAAAACGGCTCCCCACATTCCTGGAGTACTAACAGTTTATGCTTTTA
TGGACTGAGCCAGCTCAGCACAC
M
ACTGGGAATGGCTTATCATCATCCATGAATGATTTCTTCCAAATGGTGCCTCTCACATTACCACTAAATCTTTGTTC
CTTTGGGATATGGGATTGCCTTT

【０４７２】

【表２－２】

表2,(2/32)

Celera SNP ID: hCV3054766
公開SNP ID: rs9394587
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNP位置転写産物: 54872
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,57|A,63)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号14):
CAACTAATGATTCATTTGCTGAATACCCACTCTGGGCCTCCTTGGGGCTCAGCTGTCTCACACAACCATAGATCACT
TCAGCCTCACCTTGTTTGAGAAG
W
CAAAGTGTCTATTCTTACGGAGATTGATGGTGTTCATAGCTCAATTACCACAATGGTCAGCAGCTCAGAGGCAAAGA
TTCTGGCTTCCCAATCAGACCAT
Celera SNP ID: hCV3054789
公開SNP ID: rs4711595
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 42930
SNP供給源: dbSNP; Celera; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,33|T,87)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号15):
GTCTTTGAAGCCAAAGGAAAAATGAGAGACAGGGCTTTCTACTCGCTGAGCAGGATATTGCTACCAGTAGAAGCTAC
CCAAGAGATCAGAAAAGAGGGTA
S
AGAAATAGCCAGGGGTTCTGAGCCTCACAGCTGAAAGGAGAGCTTATTCTCATGGGGCAGATACACAAGGGCTCAGC
ACAGAGCCAGAGCAATGATTGAG
Celera SNP ID: hCV3054805
公開SNP ID: rs2894424
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 25606
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,67|G,51)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号16):
AGCAGTGGAGAGACTTTCCACGAGGTGCCCTTCATGGTGGGAAAGCAGAGATCCCTGTGCTGGGTCTAGTGAGGACC
GATGTAGGACCAGAGGTAGCCAC
M
AGGTGGCAGGCTCTGCACGCTTTTCTTCAGAGAACAGTAACCAATTCTCAAGGCTCCTGCTGAGTGGTTCCTGGTGC
AGCCTGGAGAAGGGAAGGAGAAA
Celera SNP ID: hCV3054808
公開SNP ID: rs9462535
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 21875
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,50|C,74)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号17):
GGTAGATGTCATCGTCTCCATTTTATACATGAGAAAACTGAGGCTTAGACAGATTAAAGAAATTCTAAAGTTATCCA
GCTGGTAAGTGGCAGAATCGGGA
R
CTACTCAGGATTCTTTGAGGCTTCAGAACCTGTGCTCTCAGCCACAATGCCTTCTAACTGGGCTTGACTCTGTGGCA
TTCTAGGAACACACGCTGGCCTA
Celera SNP ID: hCV3054809
公開SNP ID: rs11755763
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 21059
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap

【０４７３】

【表２－３】

表2,(3/32)

集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,51|G,69)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号18):
GGAGGAATGATGGTTGGTTTCTATGGATTTGTTACAGGGGAAGGGATATCTCAGCTCAAAGGATATCCTGCGTATCC
AAGCCTTCCTCCACTTGTGCCCC
R
CACACTGTCCCCTCTACTTTCTCAAGGAAGTTTTTCCTGCAGCTCTGCTCCCCTCTCCCACCACAGCATCAGTTTCC
CTCTCTATGCATGTTTCAGCACG
Celera SNP ID: hCV3054813
公開SNP ID: rs9471077
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 14825
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,73|G,47)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号19):
TCAGAAACTGCATCTTTCTTTTTTTTAAGGAGCAGGATTCCTCTTGCACATGAAATCTTTCCCAGAGCCCCAATCTG
AAGCCTACTTAAGAGTGGAGCTC
W
GGTTGAAGTAGGGGCAGAGGGCTCCCATTTCCACCAGCCCAGAGAGTGTGATTTCAAGAGCCCTTACCCGTAATTCT
GAAATGGATGCCCTTGTCTAAGT
Celera SNP ID: hCV3054822
公開SNP ID: rs11751357
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 2345
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,90|A,28)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号20):
GTAGAGGCTGCGGTCACTCCCCTCGTCAATGCTGGTTCCTGTTCCTGAGGCCGAGAGAACTCCTGACAGCAGAGTGG
GCATATCTTGGTAGTTGCAGCTT
Y
TCAAGACAGTGTGGCCCAGTGGGGAGAGAGCAGAAAACCTGGGTTATGCTGGCTCTGCCATTTATCAGCTGTGTAAC
CTTGGGCAAGTGATACAACCTCT
Celera SNP ID: hCV15876373
公開SNP ID: rs2281686
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 14290
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,105|C,15)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号21):
TCCAAAAATAGCCTTATGGCTGATACCTAATTGCATTTCTAACAGAGCTATTCTTCATGTGCAGATAACAGTCTCTG
TAACCTGCTGGATCTTGCAGCTT
Y
ATGGGTTTTGGCAAAAAAAGGAGTTGAGGGGGATTGCAGAATTCACTCAGCATGCAGCTTGCTGTCATTACCACGGT
GATAAATTTGCTGGTTTTGGCCT
Celera SNP ID: hCV31340487
公開SNP ID: rs12175497
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 62509
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,106|C,12)
SNP型: ヒト－マウスシンテニー領域 ; イントロン

コンテクスト (配列番号22):

【０４７４】

【表２－４】

表2,(4/32)

TTCCCCCAGTGCTGTGTTCAGACTCCATGAGTCACTCCATGAGGGTGACTCAGTGCCTCGCATGTTTGCTGGCCTTG
CCTTCTTTGAAAGTCATCAGACA
Y
GATAAACTGAAGGAAGTATCTTAATATGAAACCGACAATGGTAGGACTTTCAATGGACAAACAATTCCTTTTTAAAA
AGTTTCAGAAATGGGCCCAGGTA
Celera SNP ID: hCV30388472
公開SNP ID: rs9357303
ゲノム配列内のSNP: 配列番号４
SNPゲノム位置: 39408
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,62|C,52)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号23):
TATCCAAATATTCTTCTCCATTGTCCTGCCGCGTGGCCACTTGCTATCACACTGGTTATTGCTTGGCTATGTCCTTG
GCAAATCATCTTCTCTGGCTCTC
R
GTTTTCTTGTCCTTAAAATGAAGGGATCAGCCTGTCAGATAATCAGTAAGCATTCTGCCAGCCAGAAAAGGGATCTG
ATTGTGCGTATTTTAGCACTTCC
Celera SNP ID: hCV30225864
公開SNP ID: rs9394584
ゲノム配列内のSNP: 配列番号４
SNPゲノム位置: 33000
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,74|G,36)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号24):
AGCAGGCTGGCGGCCAAGCAAGGCGAGTACAGGACCAAGGCCGGCTCTCAGTTGCGGCGCTCCATCCATGCACAAAC
CTCTTCCTGCCCAAACTGCACAC
R
GCTGGTGGAGAAGCTGAGTGCAGGCGCCACAGGGCAGGCATCAGTCATTATACATCGAATCTGCCAGCCCATACCAT
CACGGTGGGGGCGCCTTTCTGGC
Celera SNP ID: hCV30478067
公開SNP ID: rs9471078
ゲノム配列内のSNP: 配列番号４
SNPゲノム位置: 16718
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,108|A,12)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号25):
ATTATTAACATTTTGTATTAGTGTGATAAATTTGTTATAACTGGTGAATGAATATAGATACATTATTATGAACTAAA
GTCCATGGTTTATGCAGGGGTTC
R
CTCTTTGTGCTGTACAGCTCTATGGATTTTGACAAATGCATGACATCATCTATGCAACATTACAATATCATACAGAA
TAGTTTCACTGCCCCCAAAATTC
Celera SNP ID: hCV29992177
公開SNP ID: rs9471080
ゲノム配列内のSNP: 配列番号４
SNPゲノム位置: 26159
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,94|G,24)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号26):
ATGGCAGTAGGTCTACTGGCTGTCAGAGTGAGGGACTGAAGGGGTGTGCACTCCAACCAACTTGAAAGCCACTGTCT
TGAGTATCTACGACTAATTAAAC
R
GTAAAAGGAATTAATCCTGCTGGATCATATGGCTTATCAAGAGACATGAGAGCCACAGGAATAGGTTAAACAGAAAG
GTAGGGAGCCTTTTCTGGGAACT

【０４７５】

【表２－５】

表2,(5/32)

Celera SNP ID: hCV2946524
公開SNP ID: rs20456
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 30994
関連する照会SNP: hCV30225864 (検出力 =.51)
SNP供給源: Applera
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,23|G,15) アフリカ系アメリカ人
(A,11|G,27) 合計 (A,34|G,42)

SNP型: イントロン
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,67|G,53)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号27):
CTGGGCTTCCATTAGGGGATGTTCGGAGCAAAAGGCCCCTTGGCCAGTTGCTGCACACACTTTGCATATGCTCTGGA
CACCAGTGGCCCCAGATCCCATG
Y
TGTGTGTTTTTCTGTCTTCATTTCCTTTCCTGTCTTAGTGATTGCCCCAGGAGGCTGGTTCACACCCCGCATGGGGC
CATGCCACACATCTCTGTCAGTA
Celera SNP ID: hCV792698
公開SNP ID: rs728217
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 7983
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力 =.7)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,63|C,55)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号28):
TCAGTCAGAGCCTGGGGGAAGTCAGAGTGACACCAGCCTGAGAAACACATCTGGGTTCTGGCTCGTCTACTCATGAA
CTGAAGGACCGTTTACTGAACAG
Y
GACTCTGTGCTTGGGACACAGCAATGAGCAAGACAAACAGGTCCCTGTTGCATTGGAGCTCTTAGTATTATGGGGGG
TTGCAGGTATTTCAAAAATAGGC
Celera SNP ID: hCV11606396
公開SNP ID: rs1887716
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 8897
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.8)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,69|T,51)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号29):
GATTGGCCTTCAGGATGCCCTGCATTCCACTGCCTTGCCTGTGGCTGGGACATCCTGCCTGGACCTGTCATGGCCAT
TTCTGGGCTTCCAAACCAGAGCA
Y
GGGCCAAGGGAGAGAGCTGGCAAATCGTTAAAAATAAAAATATTCCCCCCACATTCCACTGGTGTGAGCATCCTCTG
ACATTATATTTTGATGGTGCTAT
Celera SNP ID: hCV27495641
公開SNP ID: rs3823213
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 9935
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力 =.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,89|T,31)
SNP型: 遺伝子間 ; 未知

コンテクスト (配列番号30):

【０４７６】

【表２－６】

表2,(6/32)

TCTAGAAAGGGGTTAACCTCATTTCCTCAGACATAAAAACTGTCCTTGGCAGTTGGAAACAGCAGAGTTGACTCCAC
GGATGACTGATGCCCCTTACGGG
K
GTTATATACCTGTCCACGCCTGCCCCTGGCAGGGATTTAAACATTCCATGCTGTTCCATGAATCCTAAATCAAATAG
ATTCATCCTGGCCCTTGGTGAAG
Celera SNP ID: hCV27505675
公開SNP ID: rs3818308
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 13597
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.6)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,84|G,36)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号31):
ATGTCCTTAGACCCTGCAGGGCAGATGGCTCCCTGGAGACACAGCTGTTCAGGCACTGCCTCCAGGTCATCCTGGCC
AAGAGGCTGATGGTGAAAGATGT
R
GTCTGGGAGATCAGGATTGGCCTTCAGGATGCCCTGCATTCCACTGCCTTGCCTGTGGCTGGGACATCCTGCCTGGA
CCTGTCATGGCCATTTCTGGGCT
Celera SNP ID: hCV29161257
公開SNP ID: rs6904582
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 9820
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.8)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,69|A,51)
SNP型: 遺伝子間;未知

コンテクスト (配列番号32):
GACAGAGAGCCTGAGGGGTGAGGCTGCTCAGGGAACAGGTGAGCAGGCAGCTGCAGCCCTCCAGGTTCGGCCACAGG
AACCTGGTACTGGGTGACGAGTG
K
TAGCTTGGTTGGCTTGATATTGCTGTGGAAGAAAGGGTAATTCTTGGTGATACATTGAATGGCCAGCTAGTGCGGAG
GAAGAGATTGGAAATAATTCACG
Celera SNP ID: hCV29161258
公開SNP ID: rs6901022
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 12146
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,81|G,39)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号33):
TGGCAGGAGGCGTGCTTCCTCGGTGCTACCCCCTGGGTTGTGTGGTTGGAAAGAGACAATAACATGGTTGTGGGGAA
GTAGAGTCCCTGCTGGTCATCCC
R
TCATGTAGGGAGACTGGCTCTGGGCCATCCTCATGTGGTGTTTTTGGAGGCTACCTGGATCCTGGCTAGGACGAAGA
GCTCCCCTGTGTCTCAGTAGGCG
Celera SNP ID: hCV29161261
公開SNP ID: rs6924090
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 30652
関連する照会SNP: hCV30225864 (検出力=.6)
関連する照会SNP: hCV3054799 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,76|G,42)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号34):

【０４７７】

【表２－７】

表2,(7/32)

CAGGTGATCAGCCTTCTGAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCGTGCCCAGCCTGATTCTATTTGTACAAAAA
CATATGGATATATATGCATAGAA
R
TCAAGGTAAAAGAATATAATCAAACATGTTAATATCAATTACATTTAAGTAGAGGAATTATGGTGATTTTTACTTTC
TTCTTTGTGTTTTTCTGCCTAGT
Celera SNP ID: hCV29576755
公開SNP ID: rs6899653
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 33779
関連する照会SNP: hCV30225864 (検出力=.7)
関連する照会SNP: hCV29992177 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,83|G,37)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号35):
AATTTGGTCTTCCTCTGGTTCTACAGACTTTACAGAGGGCTTACTATGTTCCATTGAACTGTGAGGGCCAGGAGTGG
ACCAGAGATGCTGGCCCCTGTCC
Y
GATGGGATTCAGTCAGAGCCTGGGGGAAGTCAGAGTGACACCAGCCTGAGAAACACATCTGGGTTCTGGCTCGTCTA
CTCATGAACTGAAGGACCGTTTA
Celera SNP ID: hCV30532403
公開SNP ID: rs7754225
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 8788
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.7)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,65|T,55)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号36):
ACACAGGATGTTGTGTACCTTGTCATGTACTTATTTGCCATCTGTATCTCTTCTTTGGTGAAGTGGCTGTTCAGATC
TTTTGCCCACTTTTAAACTGAGT
K
GTTTATTTTCTTATTGTTGAATTTTTAGAGCTCTTTGTATACTTCAGATACAAGTCCTTTATCAGATATATGTTTTG
CAAATATTTTCTCCCAGTCTGTA
Celera SNP ID: hCV30280062
公開SNP ID: rs7772430
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 27267
関連する照会SNP: hCV30225864 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,65|T,51)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号37):
TGAGGTATGGTCGCACCACTGCACCCCAGCCTGGCTGACAGAGACCCCCCCCCATCTCAAAAAATAAATAAAAGAAAG
TAAAAATAAAAGAAAATAAAAGT
Y
AGTAGACTCTACCCAGCTCTAGAGGGCTGAGGGCACTAAGGCATGCCAAGAATACTGCTGCTGCTACATAGGGGACT
GGGGCAAATGCCATGCCATCTTC
Celera SNP ID: hCV30190183
公開SNP ID: rs7774046
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 8497
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.7)
SNP供給源: dbSNP
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,65|C,55)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号38):

【０４７８】

【表２－８】

表2,(8/32)

AAAGAAAGTAAAAATAAAAGAAAATAAAAGTTAGTAGACTCTACCCAGCTCTAGAGGGCTGAGGGCACTAAGGCATG
CCAAGAATACTGCTGCTGCTACA
Y
AGGGGACTGGGGCAAATGCCATGCCATCTTCAGGGCTCTTGAGAGTGTGTGTGTGTATGTGTGTGTGTGTGTGCAGT
TACATGTGTGTTCCATGGACTCT
Celera SNP ID: hCV30082078
公開SNP ID: rs7774204
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 8566
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力 =.7)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,65|C,55)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号39):
TGGCTGTTGGAAACATGAACTCTTCCCAACACAGTGTTATCTCAGGAAATTATTCCACCTGCTTCCTCCTGGTGGTT
CTTTCCCCTGCCTTGGGTAATTT
S
TTCACATGCAGATGTTGATCGGTAGTTAGCTGAAGACTCAAGGGTAACCCTCTGAAGATCTCCAGAGCATGCTCTCT
CTCTTTCTCTCTCTTTTTTCTCC
Celera SNP ID: hCV30586596
公開SNP ID: rs9369112
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 6540
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力 =.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,88|G,32)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号40):
CAAATGCCATGCCATCTTCAGGGCTCTTGAGAGTGTGTGTGTGTATGTGTGTGTGTGTGCAGTTACATGTGTGTT
CCATGGACTCTTGGGGAGGCTTC
Y
AGAATCAGAATTTGGTCTTCCTCTGGTTCTACAGACTTTACAGAGGGCTTACTATGTTCCATTGAACTGTGAGGGCC
AGGAGTGGACCAGAGATGCTGGC
Celera SNP ID: hCV29902034
公開SNP ID: rs9380848
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 8679
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力 =.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,89|C,31)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号41):
CCCCCAGGCAGCTATGTTTTTCCCTGTGGAAGTGGGGAGTGTCAGCCCAAATCCTCCCAAGTGGCTGGGTGAAGGTT
GTGAGGCCCAAGGTACCCACACT
R
CCCTCTCTCAAGCTCTCAGCAGAGCCCCTGGGAGCTGCCCACTGTTCTCTGGGTGCTATGATGTCCTTAGACCCTGC
AGGGCAGATGGCTCCCTGGAGAC
Celera SNP ID: hCV29937959
公開SNP ID: rs9462531
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 9659
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力 =.8)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,77|A,41)
SNP型: 遺伝子間;未知

コンテクスト (配列番号42):

【０４７９】

【表２－９】

表2,(9/32)

TGGCCATGGCTGAAACTCACTGCTTTTGTCTCTCTAGTACAAGGACTGGCAGGGCAAGAGCTGGGGGCCCGTGGGCA
CGTGGCTGCTGATGAGATCTGGG
S
TCTGATGTTTCTGCTGCACTGTTGAAATGCAGCCTGGGCCAGGATTGTGAACGCTGCCGGTGGTAGGGAGCATGGAG
TCTGAGCCATCTCCCACCCAGGA
Celera SNP ID: hCV30478066
公開SNP ID: rs9462533
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 12662
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,76|G,44)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号43):
AGAGCAATGATTGAGGAAGCTGAATCCTCCTCGTTGTGTTTTTCAGATGTGCTGTGTGGAGTCCTGGAGTTTCAGCG
AGAGGGCTCCGTGTGTGGAAGGT
S
CAGGTATACAGGGGTTGGAATTCAAATTTACTGGCCTCTAGAGGTTGGCAGGTGCCCAGGTGAATGCATGGAGTGGG
CCAGGTGCAGGGCACAAATGCTA
Celera SNP ID: hCV29703356
公開SNP ID: rs9471079
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 25792
関連する照会SNP: hCV29992177 (検出力=.7)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,94|C,24)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号44):
TCAGTTTTTCACAAACCACCCAAGCCCAATAAGACTTCACCTGGCTGGGGTTTAGGATAGAGTCTTTCTCAGAAGCA
TGTTCAGTTTAATGGGGGACTTC
Y
GAAAACCCTAGGGCCACAAAAGCCACAGAAAGGGCAACATAATGGTGGACTTTGGGGGAGATCTCAGCTCAAGAGGC
CCACAGACTGTGCTGTAGGAACT
Celera SNP ID: hDV70715992
公開SNP ID: rs16891930
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 594
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,95|C,23)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号45):
GGACCCCGTGTCAACCTGTCTTTGGCTTCCTTTGTGGCCCCGTGGTCACTGAAAAGCCAGAATGAATATTCTTCCTT
TCGGAATAAAAATTGAGCTGTGG
R
AGTTTTGTTTGCTTTGATGAATTACTTCCAGGCTGCTGTTTATTTGGAGAGCAAAGCTCCCCAGCTGCAGGGTGGGT
AGAGGCTGCGGTCACTCCCCTCG
Celera SNP ID: hDV70716012
公開SNP ID: rs16891961
ゲノム配列内のSNP: 配列番号4
SNPゲノム位置: 14114
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.6)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,83|G,35)
SNP型: イントロン

遺伝子番号: 2
Celera遺伝子: hCG33195 - 84000313730962

【０４８０】

【表２－１０】

表2,(10/32)

遺伝子記号: KIF6
タンパク質名: キネシンファミリメンバー６
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6 (12492363..12669871)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM情報:

ゲノム配列 (配列番号5):

SNP情報

コンテクスト (配列番号46):
ACAGGAATAGGTTAAACAGAAAGGTAGGGAGCCTTTTCTGGGAACTCTAACACCTCCGGTGAGTTCTCACCTTACCT
TTTGTTAGAGAGGAGTTGGGACC
R
TTCATGCTGGGAGTCAGATGTCTGGAGAAATGGCTTCGTGTGATCGAGTGAATTCACTGCTGGAGAATTTACCTGTT
GGCCCCAGAAGGAGTTTCACAGT
Celera SNP ID: hCV3054799
公開SNP ID: rs20455
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 149694
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,77|G,43)
SNP型: ミスセンス変異

コンテクスト (配列番号47):
TCTAATTTAATTTTAATAACATCTTTGTTTAAAAACGGCTCCCCACATTCCTGGAGTACTAACAGTTTATGCTTTTA
TGGACTGAGCCAGCTCAGCACAC
M
ACTGGGAATGGCTTATCATCATCCATGAATGATTTCTTCCAAATGGTGCCTCTCACATTACCACTAAATCTTTGTTC
CTTTGGGATATGGGATTGCCTTT
Celera SNP ID: hCV3054766
公開SNP ID: rs9394587
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 125971
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,57|A,63)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号48):
CAACTAATGATTCATTTGCTGAATACCCACTCTGGGCCTCCTTGGGGCTCAGCTGTCTCACACAACCATAGATCACT
TCAGCCTCACCTTGTTTGAGAAG
W
CAAAGTGTCTATTCTTACGGAGATTGATGGTGTTCATAGCTCAATTACCACAATGGTCAGCAGCTCAGAGGCAAAGA
TTCTGGCTTCCCAATCAGACCAT
Celera SNP ID: hCV3054789
公開SNP ID: rs4711595
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 137913
SNP供給源: dbSNP; Celera; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,33|T,87)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号49):
GTCTTTGAAGCCAAAGGAAAAATGAGAGACAGGGCTTTCTACTCGCTGAGCAGGATATTGCTACCAGTAGAAGCTAC
CCAAGAGATCAGAAAAGAGGGTA
S
AGAAATAGCCAGGGGTTCTGAGCCTCACAGCTGAAAGGAGAGCTTATTCTCATGGGGCAGATACACAAGGGCTCAGC
ACAGAGCCAGAGCAATGATTGAG
Celera SNP ID: hCV3054805
公開SNP ID: rs2894424

【０４８１】

【表２－１１】

表2,(11/32)

ゲノム配列内のSNP： 配列番号5
SNPゲノム位置： 155237
SNP供給源： dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数)： 白人(C,67|G,51)
SNP型： イントロン

コンテクスト (配列番号50)：
AGCAGTGGAGAGACTTTCCACGAGGTGCCCTTCATGGTGGGAAAGCAGAGATCCCTGTGCTGGGTCTAGTGAGGACC
GATGTAGGACCAGAGGTAGCCAC
M
AGGTGGCAGGCTCTGCACGCTTTTCTTCAGAGAACAGTAACCAATTCTCAAGGCTCCTGCTGAGTGGTTCCTGGTGC
AGCCTGGAGAAGGGAAGGAGAAA
Celera SNP ID: hCV3054808
公開SNP ID: rs9462535
ゲノム配列内のSNP： 配列番号5
SNPゲノム位置： 158968
SNP供給源： dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数)： 白人(A,50|C,74)
SNP型： イントロン

コンテクスト (配列番号51)：
GGTAGATGTCATCGTCTCCATTTTATACATGAGAAAACTGAGGCTTAGACAGATTAAAGAAATTCTAAAGTTATCCA
GCTGGTAAGTGGCAGAATCGGGA
R
CTACTCAGGATTCTTTGAGGCTTCAGAACCTGTGCTCTCAGCCACAATGCCTTCTAACTGGGCTTGACTCTGTGGCA
TTCTAGGAACACACGCTGGCCTA
Celera SNP ID: hCV3054809
公開SNP ID: rs11755763
ゲノム配列内のSNP： 配列番号5
SNPゲノム位置： 159784
SNP供給源： dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数)： 白人(A,51|G,69)
SNP型： イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号52)：
GGAGGAATGATGGTTGGTTTCTATGGATTTGTTACAGGGGAAGGGATATCTCAGCTCAAAGGATATCCTGCGTATCC
AAGCCTTCCTCCACTTGTGCCCC
R
CACACTGTCCCCTCTACTTTCTCAAGGAAGTTTTTCCTGCAGCTCTGCTCCCCTCTCCCACCACAGCATCAGTTTCC
CTCTCTATGCATGTTTCAGCACG
Celera SNP ID: hCV3054813
公開SNP ID: rs9471077
ゲノム配列内のSNP： 配列番号5
SNPゲノム位置： 166018
SNP供給源： dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数)： 白人(A,73|G,47)
SNP型： イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号53)：
GTAGAGGCTGCGGTCACTCCCCTCGTCAATGCTGGTTCCTGTTCCTGAGGCCGAGAGAACTCCTGACAGCAGAGTGG
GCATATCTTGGTAGTTGCAGCTT
Y
TCAAGACAGTGTGGCCCAGTGGGGAGAGAGCAGAAAACCTGGGTTATGCTGGCTCTGCCATTTATCAGCTGTGTAAC
CTTGGGCAAGTGATACAACCTCT
Celera SNP ID: hCV15876373
公開SNP ID: rs2281686
ゲノム配列内のSNP： 配列番号5
SNPゲノム位置： 166553
SNP供給源： dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数)： 白人(T,105|C,15)
SNP型： イントロン

【０４８２】

【表２－１２】

表2,(12/32)

コンテクスト (配列番号54):
TTTTTCAATCACTTTGTTATCTTGGAGTAAAATATCTCGACAGGAATTTCCACTAATCTAGAATAGATCAAATAAAG
GAAATCTCTTTTCGATTGAACAG
S
ACATTATAAAGCATATGCCTGAGACTCCTTAAAACAAACCAACTAAGAACAACAATAGCAACCACAGGATCTAGAAT
TCAGCTTTCCACTTCAGTTCTCC
Celera SNP ID: hCV32202303
公開SNP ID: rs11751690
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 96995
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,106|C,12)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号55):
TCCAAAAATAGCCTTATGGCTGATACCTAATTGCATTTCTAACAGAGCTATTCTTCATGTGCAGATAACAGTCTCTG
TAACCTGCTGGATCTTGCAGCTT
Y
ATGGGTTTTGGCAAAAAAAGGAGTTGAGGGGGATTGCAGAATTCACTCAGCATGCAGCTTGCTGTCATTACCACGGT
GATAAATTTGCTGGTTTTGGCCT
Celera SNP ID: hCV31340487
公開SNP ID: rs12175497
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 118334
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,106|C,12)
SNP型: ヒト－マウスシンテニー領域;イントロン

コンテクスト (配列番号56):
TTCCCCCAGTGCTGTGTTCAGACTCCATGAGTCACTCCATGAGGGTGACTCAGTGCCTCGCATGTTTGCTGGCCTTG
CCTTCTTTGAAAGTCATCAGACA
Y
GATAAACTGAAGGAAGTATCTTAATATGAAACCGACAATGGTAGGACTTTCAATGGACAAACAATTCCTTTTTAAAA
AGTTTCAGAAATGGGCCCAGGTA
Celera SNP ID: hCV30388472
公開SNP ID: rs9357303
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 141435
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,62|C,52)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号57):
TATCCAAATATTCTTCTCCATTGTCCTGCCGCGTGGCCACTTGCTATCACACTGGTTATTGCTTGGCTATGTCCTTG
GCAAATCATCTTCTCTGGCTCTC
R
GTTTTCTTGTCCTTAAAATGAAGGGATCAGCCTGTCAGATAATCAGTAAGCATTCTGCCAGCCAGAAAAGGGATCTG
ATTGTGCGTATTTTAGCACTTCC
Celera SNP ID: hCV30225864
公開SNP ID: rs9394584
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 147843
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,74|G,36)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号58):
AGCAGGCTGGCGGCCAAGCAAGGCGAGTACAGGACCAAGGCCGGCTCTCAGTTGCGGCGCTCCATCCATGCACAAAC
CTCTTCCTGCCCAAACTGCACAC
R

【０４８３】

【表２－１３】

表2,(13/32)

GCTGGTGGAGAAGCTGAGTGCAGGCGCCACAGGGCAGGCATCAGTCATTATACATCGAATCTGCCAGCCCATACCAT
CACGGTGGGGGCGCCTTTCTGGC
Celera SNP ID: hCV30478067
公開SNP ID: rs9471078
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 164125
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,108|A,12)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号59):
ATTATTAACATTTTGTATTAGTGTGATAAATTTGTTATAACTGGTGAATGAATATAGATACATTATTATGAACTAAA
GTCCATGGTTTATGCAGGGGTTC
R
CTCTTTGTGCTGTACAGCTCTATGGATTTTGACAAATGCATGACATCATCTATGCAACATTACAATATCATACAGAA
TAGTTTCACTGCCCCCAAAATTC
Celera SNP ID: hCV29992177
公開SNP ID: rs9471080
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 154684
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,94|G,24)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号60):
ATGGCAGTAGGTCTACTGGCTGTCAGAGTGAGGGACTGAAGGGGTGTGCACTCCAACCAACTTGAAAGCCACTGTCT
TGAGTATCTACGACTAATTAAAC
R
GTAAAAGGAATTAATCCTGCTGGATCATATGGCTTATCAAGAGACATGAGAGCCACAGGAATAGGTTAAACAGAAAG
GTAGGGAGCCTTTTCTGGGAACT
Celera SNP ID: hCV2946524
公開SNP ID: rs20456
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 149849
関連する照会SNP: hCV30225864 (検出力 =.51)
SNP供給源: Applera
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,23|G,15) アフリカ系アメリカ人
(A,11|G,27) 合計 (A,34|G,42)

SNP型: イントロン
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,67|G,53)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号61):
AGGGTCTGGCTCACTCAAAAAGTGCTCTAGGTGTTGCCTTTAGTGAGTCCTCCTCCCTTAGAAATAGTATATCAATA
TGCAAATCTGTATTACCTTCTGC
Y
TCTGGCTGTTTGAATAAGGGTAGGCTTTGAGCACCCTCCCCAAACCAACCATATGAGGGCATTGTAGATGTCACCTA
TAATTCACACCTGTAGTTCATTA
Celera SNP ID: hCV814553
公開SNP ID: rs302573
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 163798
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,13|T,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号62):

【０４８４】

【表２－１４】

表2,(14/32)

ACATTGGTTTTGTTATACGTTTTGCTTAAAGCCATAGTTTCCAAGAACATATCAATGACTTTGAGGACTTAATGAAT
ACTACTACTAATAATATAACAAT
Y
ATTTGTTGAAAATTTACCATGTGACAGATAATATACATAATCTCAGTTAATATTTACAACAACCCTATGAACTTTTC
AGAATTCTTTTCAGAACCAACTC

Celera SNP ID:	hCV814557
公開SNP ID:	rs302575
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	165411
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,13|C,105)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号63):
TTCATTAGAGAAGAGTATACTGTACTTAATATAAAAAAGCCTCACTTTTAAAAGTCATATAGCAATGCACCTGCTAG
TTAGGATAGAAATGAAGTAGCCT
Y
TCAGCATCAAAAATATAACTATCATAAACAACTCTCACCTATCAATTCCCTCAGGGAAGAATGGATTCACTTAGGTG
GTAATGAAAGGGCATGACTCAGT

Celera SNP ID:	hCV814585
公開SNP ID:	rs160023
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	185932
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(C,13|T,107)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号64):
TTGGCTTGCTACTTAAATGTTACATTATTCTTGTGGCTTCCTTGGAAATCCAGATTTTCATGTACTGATAGAAATAC
TTCCTCTACCAGATACATAAACA
Y
AGCATAGCAGCTTTCAGCACAATTTCTCTCATTAAAGAAGCAATTCCATTTTTTAAAAAGAATCATACAAAAGAAGT
TTGTTATTTTATTTAAAAAGGAT

Celera SNP ID:	hCV814588
公開SNP ID:	rs159958
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	191237
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(C,13|T,107)
SNP型:	転写因子結合部位 ;イントロン

コンテクスト (配列番号65):
CCAGTCAATTATAAAGTCAAATAACTATAGTAAAAATCTTGCCAGTTGTAATCAATCACTACACATTTGTATAGGAA
GGATTTTCCAGAACACCTTGCTT
Y
CTACTTGTGTTCTTTCTATATCTCTCTTTTGGAGGCTATCAAGGTGAGAAATAATAACTAGAAATATCTTTGGTTTA
TTTGTAAGTGTATCCTCAAGTCC

Celera SNP ID:	hCV814594
公開SNP ID:	rs302596
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	196892
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(C,13|T,107)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号66):

【０４８５】

【表２－１５】

表2,(15/32)

CTGTACGTGAAAATCACATGCCCCAGTATATGTGATTGCTCAGTAAGTACATAGTGCATGCTCAATGAGTATTAGCT
ATCATCCATTTTTGGCTCCCCAC
Y
GACATTTTTATAGAAAAGGATTTTCATCCCAATTCAGAATTTTACCAAGTTATGAATGTTTTTCTGTATGATTTTTT
TCCCCCTTAACTCTTTTTAGATT
Celera SNP ID: hDV71111070
公開SNP ID: rs302595
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 197163
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号67):
AAGAATAGACTTTTTCATTTCCTAGAAATGAAAAATAATAGCAAAAATTAAAAAATTTAGAGGGATAAAGAAGAATT
CACCACTGAAAAGCAAATTACCA
Y
GCTGGAAGTCTGTGCTGACAAATTCTTGCAGAACTCAGAACCACAGGGCAAAGAGAGGAGAACTATGAATGGGAAGT
TGTAATATTTGAAGGATAGGACT
Celera SNP ID: hCV814600
公開SNP ID: rs302588
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 203632
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号68):
TGTTTTGTTTTGTTTTGAGACTCAGAATCTAAATCTAAAACAAATGGTTATAGGAACAGAAGGTATTAATGCCATCA
TCATTACATGTCCTGCAGCCTAA
R
TATATAATTGATACACTTAAGCACACTACCACAGTTATCTGAGAATTGAAGGCAACATGAAAAACCACGAGCCCACT
GAACAAAATATGGGAAATCCTAC
Celera SNP ID: hCV814607
公開SNP ID: rs303701
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 207580
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,13|A,107)
SNP型: ヒト－マウスシンテニー領域;イントロン

コンテクスト (配列番号69):
GTTGAATATTTTATTAATTTTTAATTTTGAATATTAAAACCATTATTTTCAATTCAGAGATTTAAAAATAAGCCAAT
GGTGCTTTTACAACAATTGCACT
Y
TGTTTGTATCTATATAAAGAATACTTTGGGGCCAGGTGCAGTGGTTCACACCTGTAATCCTAGCACTTTGGGAGGCC
GAGGCGGGCAGATCACTCGAGGT
Celera SNP ID: hCV814610
公開SNP ID: rs159957
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 210926
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号70):

【０４８６】

【表２－１６】

表2,(16/32)

CTTGTTTAGTGTAATATTGGCTTTCTATCCTTATTCATAAAAATATTATTTGAGATAGTGAAGTTTTTTTTTTAAGA
AGACAGAACAAGTGCAAGGATGA
W
TATGAAAATGTTTTGAAATGTATAAAGCACTGTACAAATGGAAAGCATTACCACTGTTAAAACTATCAAAGATTCAT
TTTATATATCCTTTTTATTAATC
Celera SNP ID: hCV814619
公開SNP ID: rs303693
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 215471
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,12|A,104)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号71):
TAAAGCACCTGTCAGGTGGCCATTTCTCAAGATACATAAGAATGACTATGCTCCCTTCTAGGCAGAAGAGAGGATGT
TTTGAAATATTTAAGAAGCATAA
R
AAGTGCTGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCGGATCACAAGATCAGGA
GGAGATCGAGACCATCCTAGCTA
Celera SNP ID: hCV814621
公開SNP ID: rs303653
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 217178
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,13|G,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号72):
TACGCATATGCCCCTGGGAGGTTGGTACTATGAGAATATCCTCCAGGAGCCACTTTGTTTTAGCTCGTCTGACTGAG
GCCTTAAACAAGGAAAGGAAGAG
M
GCTGTTAAGGGCACCACAGTAGCACAAATCCAGAGATATTAAGACTTTCCTAACTCAAGTCACAAGGTCTTCCAGCT
CAATAACTAATGCTTGATGCATA
Celera SNP ID: hCV1416399
公開SNP ID: rs11752840
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 186181
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,107|C,13)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号73):
TAGTTGTGTTGTCAATGTCCCTTCGGAGGTTTTGAAGTTATAGCTTGCTAAGTTCAGATACATAAAATGCTCACACA
ATCTTGTCAATGAAGCTTTCCTT
M
AACAGCAGAAATCCTCTACCTTTTTTTTTCTGGGTCATCCAAAACAGTCTTTCAAAAGCTAAATTTTTTTTTGAGCTA
AGGAGCCCCAATATTCAATTTAT
Celera SNP ID: hCV1703050
公開SNP ID: rs2499450
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 153546
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,107|A,13)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号74):

【０４８７】

【表２－１７】

表2,(17/32)

GAACATGTCACTGTTCCTAGAATTTTACTGAAATGTATCGGATCATGTGGGTTTTGTTTGCTTCTTTTTTAAAAATA
TTCTTAGGATCATCAATCTATAC
R
GAATGAAAATCCTGAGATAGTAACTACATTGGCACCCTTCTCTATTAAACTAATATTGATGCCATATTTTCTATTTT
TACTAAGGCTTTTAAGTCAAATC
Celera SNP ID: hCV2487638
公開SNP ID: rs11758101
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 75076
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.6)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,99|G,9)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号75):
AGTCTCTAGACCATCAAGAAGTCGGCTTCCTGTTTTTAGGTATGACGAGAGATCCATGTGTTTATCCCAGTGCTATA
ATTCTCTAGATTTGATACAATAG
R
GGGAACCTGCAGCACACTCAGTCTGACATACTGAAACCACCATATTCAAAATCTTACCCTTAAACTAAGCCTCCTGA
AAAACATACAGGATACACAGGAA
Celera SNP ID: hCV2487644
公開SNP ID: rs11754132
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 69018
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.6)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,102|G,8)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号76):
CCCACTATAGCTGTCCAGAAAGCCTAAAATCTCTCCTTCTAAAATCTACTTAGAGATTCTGGATAAAATATAATACA
TACTCCTTTTAATGCATAAATTT
R
CAAAAATGTAAGGAAAATATCTAAGGACCCAAAACAAAGAAGTAAATGAAAATCGAAATAAAAGCTTATGAGCTAAT
CCTGGGGCACACATAGGAGTGTG
Celera SNP ID: hCV3078072
公開SNP ID: rs303675
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 168081
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,13|A,107)
SNP型: イントロン;遺伝子間;未知;繰り返し

コンテクスト (配列番号77):
AATGTGTTATATGGTCTCCCCCAATTATATCTTTAGAGAAAATGTTCAGCTTTCTGAAAATAATCTGTTAAGCACCT
AACTTAGTCTAAATAGTTTCAGA
Y
TTCTCTTAACTTGTAACGTTCCTGTGAATGTTAACTATAGTGCTTTAAATCAAGAGTGGGTCCCTTCTGAGCATGGG
GCCCTGTGTTATGACATAGGTCT
Celera SNP ID: hCV3078083
公開SNP ID: rs302593
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 197833
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号78):

【０４８８】

【表２－１８】

表2,(18/32)

GTGCGTGGCCTGGGGCTTTGGGGACCCCTGCTACATAGTCATGCACATAATATCACTGGTTTGGACGAAGTAGAAAA
GATGTCTAAATTGGTGAGATTCC
W
GAATTACAGAATTTTGGACAGAAATGTGATTAGTTTTATTTAGCCTTAATTGCATACAGTAACCAGAATTAAGTTAC
CATGTGTTAACCCAGTAGAATAA

Celera SNP ID:	hCV3078087
公開SNP ID:	rs11754307
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	202631
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,107|A,13)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号79):
TGGGAAAGATTCATGAACCTGCAATATATTTTTGTGTTAGTGTTGACCTAGACAAAATGGGCTAAAAGCAATGGACG
TTTTGTCCATTACTGAGATATTT
M
AAAAGCTCTTTCTAGTAGCTTGAAAACCGTATCTTTTCTTTGTAGTTTTATCTAACATCATATCTTTTCACTGACAA
TGAAGAATATAGCTGATCACATG

Celera SNP ID:	hCV8948950
公開SNP ID:	rs964116
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	111237
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(C,107|A,13)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号80):
AAAAAATAATAACATAACAAGACACTATGAAACACAAAAACAGATAGGAAAAAAAAAATGACCAAGTAGAACTTCTAA
AAATGAAGATATCACCATTGAAA
Y
TTTAAAAACTCAATATAAGGGTTAAATGGAAGATTAGACATAGGTGAGAAAAGGCTTAATGAACTAGAAGAAATATT
TGAAGAAACTACTCAAAATGCAA

Celera SNP ID:	hCV8948982
公開SNP ID:	rs303678
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	168820
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.6)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(C,11|T,105)
SNP型:	イントロン;遺伝子間;未知;繰り返し

コンテクスト (配列番号81):
TTAGTCAGGTATGAGTGGACATTAATAGTTCACTGCCAATACCTCACCTGTGGAGTTAATTTTCCTGGCCCAAGAGG
GCAAATCAGAGATGTTTAGCTAT
Y
AGATAGAGAGAAATGAGAGAAATGTTTGTGGTGGGTCATTGCTGAAATGCAATGACATAGGCATCAATGTAATGAGG
CTAAAAGTAAAGGTGCCTGGTCC

Celera SNP ID:	hCV16029234
公開SNP ID:	rs2499452
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	128596
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,107|C,13)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号82):

【０４８９】

【表２－１９】

表2,(19/32)

TCTAGAAAGGGGTTAACCTCATTTCCTCAGACATAAAAACTGTCCTTGGCAGTTGGAAACAGCAGAGTTGACTCCAC
GGATGACTGATGCCCCTTACGGG
K
GTTATATACCTGTCCACGCCTGCCCCTGGCAGGGATTTAAACATTCCATGCTGTTCCATGAATCCTAAATCAAATAG
ATTCATCCTGGCCCTTGGTGAAG

Celera SNP ID:	hCV27505675
公開SNP ID:	rs3818308
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	167246
関連する照会SNP:	hCV3054822 (検出力=.6)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,84|G,36)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号83):
GACAGAGAGCCTGAGGGGTGAGGCTGCTCAGGGAACAGGTGAGCAGGCAGCTGCAGCCCTCCAGGTTCGGCCACAGG
AACCTGGTACTGGGTGACGAGTG
K
TAGCTTGGTTGGCTTGATATTGCTGTGGAAGAAAGGGTAATTCTTGGTGATACATTGAATGGCCAGCTAGTGCGGAG
GAAGAGATTGGAAATAATTCACG

Celera SNP ID:	hCV29161258
公開SNP ID:	rs6901022
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	168697
関連する照会SNP:	hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,81|G,39)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号84):
TGGCAGGAGGCGTGCTTCCTCGGTGCTACCCCCTGGGTTGTGTGGTTGGAAAGAGACAATAACATGGTTGTGGGGAA
GTAGAGTCCCTGCTGGTCATCCC
R
TCATGTAGGGAGACTGGCTCTGGGCCATCCTCATGTGGTGTTTTTGGAGGCTACCTGGATCCTGGCTAGGACGAAGA
GCTCCCCTGTGTCTCAGTAGGCG

Celera SNP ID:	hCV29161261
公開SNP ID:	rs6924090
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	150191
関連する照会SNP:	hCV30225864 (検出力=.6)
関連する照会SNP:	hCV3054799 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(A,76|G,42)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号85):
CAGGTGATCAGCCTTCTGAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCGTGCCCAGCCTGATTCTATTTGTACAAAAA
CATATGGATATATATGCATAGAA
R
TCAAGGTAAAAGAATATAATCAAACATGTTAATATCAATTACATTTAAGTAGAGGAATTATGGTGATTTTTACTTTC
TTCTTTGTGTTTTTCTGCCTAGT

Celera SNP ID:	hCV29576755
公開SNP ID:	rs6899653
ゲノム配列内のSNP:	配列番号5
SNPゲノム位置:	147064
関連する照会SNP:	hCV30225864 (検出力=.7)
関連する照会SNP:	hCV29992177 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(A,83|G,37)
SNP型:	イントロン ;繰り返し

【０４９０】

【表２－２０】

表2,(20/32)

コンテクスト (配列番号86):
ACACAGGATGTTGTGTACCTTGTCATGTACTTATTTGCCATCTGTATCTCTTCTTTGGTGAAGTGGCTGTTCAGATC
TTTTGCCCACTTTTAAACTGAGT
K
GTTTATTTTCTTATTGTTGAATTTTTAGAGCTCTTTGTATACTTCAGATACAAGTCCTTTATCAGATATATGTTTTG
CAAATATTTTCTCCCAGTCTGTA
Celera SNP ID: hCV30280062
公開SNP ID: rs7772430
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 153576
関連する照会SNP: hCV30225864 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,65|T,51)
SNP型: イントロン ; 繰り返し

コンテクスト (配列番号87):
TGGCCATGGCTGAAACTCACTGCTTTTGTCTCTCTAGTACAAGGACTGGCAGGGCAAGAGCTGGGGGCCCGTGGGCA
CGTGGCTGCTGATGAGATCTGGG
S
TCTGATGTTTCTGCTGCACTGTTGAAATGCAGCCTGGGCCAGGATTGTGAACGCTGCCGGTGGTAGGGAGCATGGAG
TCTGAGCCATCTCCCACCCAGGA
Celera SNP ID: hCV30478066
公開SNP ID: rs9462533
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 168181
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,76|G,44)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号88):
AGAGCAATGATTGAGGAAGCTGAATCCTCCTCGTTGTGTTTTTCAGATGTGCTGTGTGGAGTCCTGGAGTTTCAGCG
AGAGGGCTCCGTGTGTGGAAGGT
S
CAGGTATACAGGGGTTGGAATTCAAATTTACTGGCCTCTAGAGGTTGGCAGGTGCCCAGGTGAATGCATGGAGTGGG
CCAGGTGCAGGGCACAAATGCTA
Celera SNP ID: hCV29703356
公開SNP ID: rs9471079
ゲノム配列内のSNP: 配列番号5
SNPゲノム位置: 155051
関連する照会SNP: hCV29992177 (検出力=.7)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,94|C,24)
SNP型: イントロン

遺伝子番号: 3
Celera遺伝子: hCG1999777 - 84000313730953
遺伝子記号: KIF6
タンパク質名: キネシンファミリメンバー 6
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6 (12301147..12331055)
染色体: 6
OMIM番号:
OMIM情報:

ゲノム配列 (配列番号6):

SNP情報

コンテクスト (配列番号89):
GCTCCACTGATCCCAGGTGGATTGCTGGAAAGTCTTTTCAAAACATTGCATCAATTTCTCCCATTTGCAGAGGCCAG
TGAACTCTGGGAAGGTGCACTGC

【０４９１】

【表２－２１】

表2,(21/32)

Y
GTCAAGCATGTGTCCATATCAAAGGCTGGGCTTCCATTAGGGGATGTTCGGAGCAAAAGGCCCCTTGGCCAGTTGCT
GCACACACTTTGCATATGCTCTG
Celera SNP ID: hCV792699
公開SNP ID: rs728218
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 18230
SNP供給源: dbSNP; Celera
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,55|T,65)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号90):
TTTCAACATCCAACATTCACAGCCAACCTCTCTACACCTGCTCTGCCTCGGAGCCCTGGCAGTCCCTGGACACGTGT
TATGGAAGGAACACTGTCTCCCC
S
ACATGCTCACATGGCCCAAATCCCCACAAGTCCCCTTTTTGCCAAGCTCCACGTCCTTTGCCTCTTCCCATCACCCA
ATACCCAACCTGCCATCATTGTC
Celera SNP ID: hCV1650850
公開SNP ID: rs35268572
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 15182
SNP供給源: Celera
集団(対立遺伝子, 数): no_pop (C,-|G,-)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号91):
GGAGGAATGATGGTTGGTTTCTATGGATTTGTTACAGGGGAAGGGATATCTCAGCTCAAAGGATATCCTGCGTATCC
AAGCCTTCCTCCACTTGTGCCCC
R
CACACTGTCCCCTCTACTTTCTCAAGGAAGTTTTTCCTGCAGCTCTGCTCCCCTCTCCCACCACAGCATCAGTTTCC
CTCTCTATGCATGTTTCAGCACG
Celera SNP ID: hCV3054813
公開SNP ID: rs9471077
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 25198
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,73|G,47)
SNP型: イントロン ;繰り返し

コンテクスト (配列番号92):
TCAGAAACTGCATCTTTCTTTTTTTTAAGGAGCAGGATTCCTCTTGCACATGAAATCTTTCCCAGAGCCCCAATCTG
AAGCCTACTTAAGAGTGGAGCTC
W
GGTTGAAGTAGGGGCAGAGGGCTCCCATTTCCACCAGCCCAGAGAGTGTGATTTCAAGAGCCCTTACCCGTAATTCT
GAAATGGATGCCCTTGTCTAAGT
Celera SNP ID: hCV3054822
公開SNP ID: rs11751357
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 12718
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,90|A,28)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号93):
AGACTGTGTGCTGTAGGAACTGGGGAGCAGCCAGGGTTCTGGAGCCTCCTAGCTTTCCACCAGCAGCGTGGCCTGAC
CACTCTCTACTCGCCCCAGGTGC
Y
TCCCATCCGCCGTTTCTCTGCCTTGGGGCTCCACTCCTGGCTGACCTCCTGGCATCTGGTCAGATCCATGCCCATTG
CCCTCTGCTGCTTTATCTTGGTA
Celera SNP ID: hCV3054829
公開SNP ID: rs4535541

【０４９２】

【表２－２２】

表2,(22/32)

ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 9422
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,52|T,44)
SNP型: 遺伝子間;未知

コンテクスト (配列番号94):
GTAGAGGCTGCGGTCACTCCCCTCGTCAATGCTGGTTCCTGTTCCTGAGGCCGAGAGAACTCCTGACAGCAGAGTGG
GCATATCTTGGTAGTTGCAGCTT
Y
TCAAGACAGTGTGGCCCAGTGGGGAGAGAGCAGAAAACCTGGGTTATGCTGGCTCTGCCATTTATCAGCTGTGTAAC
CTTGGGCAAGTGATACAACCTCT
Celera SNP ID: hCV15876373
公開SNP ID: rs2281686
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 24663
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,105|C,15)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号95):
AGCAGGCTGGCGGCCAAGCAAGGCGAGTACAGGACCAAGGCCGGCTCTCAGTTGCGGCGCTCCATCCATGCACAAAC
CTCTTCCTGCCCAAACTGCACAC
R
GCTGGTGGAGAAGCTGAGTGCAGGCGCCACAGGGCAGGCATCAGTCATTATACATCGAATCTGCCAGCCCATACCAT
CACGGTGGGGGCGCCTTTCTGGC
Celera SNP ID: hCV30478067
公開SNP ID: rs9471078
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 27091
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,108|A,12)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号96):
CTGGGCTTCCATTAGGGGATGTTCGGAGCAAAAGGCCCCTTGGCCAGTTGCTGCACACACTTTGCATATGCTCTGGA
CACCAGTGGCCCCAGATCCCATG
Y
TGTGTGTTTTTCTGTCTTCATTTCCTTTCCTGTCTTAGTGATTGCCCCAGGAGGCTGGTTCACACCCCGCATGGGGC
CATGCCACACATCTCTGTCAGTA
Celera SNP ID: hCV792698
公開SNP ID: rs728217
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 18356
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.7)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,63|C,55)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号97):
TCCTTTCCCTCCTCCCCAGCTAGCAGAACCCCGGCTTTGTAAGTGTTAACCCCAGGTAATTGAGCATAATTGGTCTA
AGTCATAGTGCTAATCTTGCTCC
M
CTCTGTCTCAGCCCCTGAGAGCAGTGAAGTCACTGAAGACCCATAAGACAGTGGGCAAGAGGGCCAGGCTGAGGAGA
AAGCCAAACAAGGCACCACAGTC
Celera SNP ID: hCV8948890
公開SNP ID: rs1328384
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 8245
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.6)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap

【０４９３】

【表２－２３】

表2,(23/32)

集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,73|A,45)
SNP型: 遺伝子間;未知

コンテクスト (配列番号98):
TCAGTCAGAGCCTGGGGGAAGTCAGAGTGACACCAGCCTGAGAAACACATCTGGGTTCTGGCTCGTCTACTCATGAA
CTGAAGGACCGTTTACTGAACAG
Y
GACTCTGTGCTTGGGACACAGCAATGAGCAAGACAAACAGGTCCCTGTTGCATTGGAGCTCTTAGTATTATGGGGGG
TTGCAGGTATTTCAAAAATAGGC
Celera SNP ID: hCV11606396
公開SNP ID: rs1887716
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 19270
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.8)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,69|T,51)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号99):
GCTGTTTCCTTTAATGAGCTGTGGCTGCAGACACTGTGAGTTGCCTGCTGAGTATCCTTTCCCTCCTCCCCAGCTAG
CAGAACCCCGGCTTTGTAAGTGT
Y
AACCCCAGGTAATTGAGCATAATTGGTCTAAGTCATAGTGCTAATCTTGCTCCCCTCTGTCTCAGCCCCTGAGAGCA
GTGAAGTCACTGAAGACCCATAA
Celera SNP ID: hCV26547610
公開SNP ID: rs5006081
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 8191
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.6)
SNP供給源: Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,73|C,43)
SNP型: 遺伝子間;未知

コンテクスト (配列番号100):
GATTGGCCTTCAGGATGCCCTGCATTCCACTGCCTTGCCTGTGGCTGGGACATCCTGCCTGGACCTGTCATGGCCAT
TTCTGGGCTTCCAAACCAGAGCA
Y
GGGCCAAGGGAGAGAGCTGGCAAATCGTTAAAAATAAAAATATTCCCCCCACATTCCACTGGTGTGAGCATCCTCTG
ACATTATATTTTGATGGTGCTAT
Celera SNP ID: hCV27495641
公開SNP ID: rs3823213
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 20308
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,89|T,31)
SNP型: 遺伝子間;未知

コンテクスト (配列番号101):
TCTAGAAAGGGGTTAACCTCATTTCCTCAGACATAAAAACTGTCCTTGGCAGTTGGAAACAGCAGAGTTGACTCCAC
GGATGACTGATGCCCCTTACGGG
K
GTTATATACCTGTCCACGCCTGCCCCTGGCAGGGATTTAAACATTCCATGCTGTTCCATGAATCCTAAATCAAATAG
ATTCATCCTGGCCCTTGGTGAAG
Celera SNP ID: hCV27505675
公開SNP ID: rs3818308
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 23970
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.6)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,84|G,36)

【０４９４】

【表２－２４】

表2,(24/32)

SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号102):
ATGTCCTTAGACCCTGCAGGGCAGATGGCTCCCTGGAGACACAGCTGTTCAGGCACTGCCTCCAGGTCATCCTGGCC
AAGAGGCTGATGGTGAAAGATGT
R
GTCTGGGAGATCAGGATTGGCCTTCAGGATGCCCTGCATTCCACTGCCTTGCCTGTGGCTGGGACATCCTGCCTGGA
CCTGTCATGGCCATTTCTGGGCT

Celera SNP ID: hCV29161257
公開SNP ID: rs6904582
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 20193
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.8)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(G,69|A,51)
SNP型: 遺伝子間 ; 未知

コンテクスト (配列番号103):
GACAGAGAGCCTGAGGGGTGAGGCTGCTCAGGGAACAGGTGAGCAGGCAGCTGCAGCCCTCCAGGTTCGGCCACAGG
AACCTGGTACTGGGTGACGAGTG
K
TAGCTTGGTTGGCTTGATATTGCTGTGGAAGAAAGGGTAATTCTTGGTGATACATTGAATGGCCAGCTAGTGCGGAG
GAAGAGATTGGAAATAATTCACG

Celera SNP ID: hCV29161258
公開SNP ID: rs6901022
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 22519
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,81|G,39)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号104):
AATTTGGTCTTCCTCTGGTTCTACAGACTTTACAGAGGGCTTACTATGTTCCATTGAACTGTGAGGGCCAGGAGTGG
ACCAGAGATGCTGGCCCCTGTCC
Y
GATGGGATTCAGTCAGAGCCTGGGGGGAAGTCAGAGTGACACCAGCCTGAGAAACACATCTGGGTTCTGGCTCGTCTA
CTCATGAACTGAAGGACCGTTTA

Celera SNP ID: hCV30532403
公開SNP ID: rs7754225
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 19161
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.7)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,65|T,55)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号105):
TGAGGTATGGTCGCACCACTGCACCCCAGCCTGGCTGACAGAGACCCCCCCCCATCTCAAAAAATAAATAAAAGAAAG
TAAAAATAAAAGAAAATAAAAGT
Y
AGTAGACTCTACCCAGCTCTAGAGGGCTGAGGGCACTAAGGCATGCCAAGAATACTGCTGCTGCTACATAGGGGACT
GGGGCAAATGCCATGCCATCTTC

Celera SNP ID: hCV30190183
公開SNP ID: rs7774046
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 18870
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.7)
SNP供給源: dbSNP
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,65|C,55)
SNP型: イントロン

【０４９５】

【表２－２５】

表2,(25/32)

コンテクスト (配列番号106):
AAAGAAAGTAAAAATAAAAGAAAATAAAAGTTAGTAGACTCTACCCAGCTCTAGAGGGCTGAGGGCACTAAGGCATG
CCAAGAATACTGCTGCTGCTACA
Y
AGGGGACTGGGGCAAATGCCATGCCATCTTCAGGGCTCTTGAGAGTGTGTGTGTGTATGTGTGTGTGTGTGTGCAGT
TACATGTGTGTTCCATGGACTCT

Celera SNP ID:	hCV30082078
公開SNP ID:	rs7774204
ゲノム配列内のSNP:	配列番号6
SNPゲノム位置:	18939
関連する照会SNP:	hCV3054822 (検出力=.7)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,65|C,55)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号107):
TGGCTGTTGGAAACATGAACTCTTCCCAACACAGTGTTATCTCAGGAAATTATTCCACCTGCTTCCTCCTGGTGGTT
CTTTCCCCTGCCTTGGGTAATTT
S
TTCACATGCAGATGTTGATCGGTAGTTAGCTGAAGACTCAAGGGTAACCCTCTGAAGATCTCCAGAGCATGCTCTCT
CTCTTTCTCTCTCTTTTTTCTCC

Celera SNP ID:	hCV30586596
公開SNP ID:	rs9369112
ゲノム配列内のSNP:	配列番号6
SNPゲノム位置:	16913
関連する照会SNP:	hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(C,88|G,32)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号108):
CAAATGCCATGCCATCTTCAGGGCTCTTGAGAGTGTGTGTGTGTATGTGTGTGTGTGTGTGCAGTTACATGTGTGTT
CCATGGACTCTTGGGGAGGCTTC
Y
AGAATCAGAATTTGGTCTTCCTCTGGTTCTACAGACTTTACAGAGGGCTTACTATGTTCCATTGAACTGTGAGGGCC
AGGAGTGGACCAGAGATGCTGGC

Celera SNP ID:	hCV29902034
公開SNP ID:	rs9380848
ゲノム配列内のSNP:	配列番号6
SNPゲノム位置:	19052
関連する照会SNP:	hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,89|C,31)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号109):
CCCCCAGGCAGCTATGTTTTTCCCTGTGGAAGTGGGGAGTGTCAGCCCAAATCCTCCCAAGTGGCTGGGTGAAGGTT
GTGAGGCCCAAGGTACCCACACT
R
CCCTCTCTCAAGCTCTCAGCAGAGCCCCTGGGAGCTGCCCACTGTTCTCTGGGTGCTATGATGTCCTTAGACCCTGC
AGGGCAGATGGCTCCCTGGAGAC

Celera SNP ID:	hCV29937959
公開SNP ID:	rs9462531
ゲノム配列内のSNP:	配列番号6
SNPゲノム位置:	20032
関連する照会SNP:	hCV3054822 (検出力=.8)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(G,77|A,41)
SNP型:	遺伝子間;未知

【０４９６】

【表２－２６】

表2,(26/32)

コンテクスト (配列番号110):
TGGCCATGGCTGAAACTCACTGCTTTTGTCTCTCTAGTACAAGGACTGGCAGGGCAAGAGCTGGGGGCCCGTGGGCA
CGTGGCTGCTGATGAGATCTGGG
S
TCTGATGTTTCTGCTGCACTGTTGAAATGCAGCCTGGGCCAGGATTGTGAACGCTGCCGGTGGTAGGGAGCATGGAG
TCTGAGCCATCTCCCACCCAGGA
Celera SNP ID: hCV30478066
公開SNP ID: rs9462533
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 23035
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,76|G,44)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号111):
TCAGTTTTTCACAAACCACCCAAGCCCAATAAGACTTCACCTGGCTGGGGTTTAGGATAGAGTCTTTCTCAGAAGCA
TGTTCAGTTTAATGGGGGACTTC
Y
GAAAACCCTAGGGCCACAAAAGCCACAGAAAGGGCAACATAATGGTGGACTTTGGGGGAGATCTCAGCTCAAGAGGC
CCACAGACTGTGCTGTAGGAACT
Celera SNP ID: hDV70715992
公開SNP ID: rs16891930
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 10967
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.9)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,95|C,23)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号112):
GGACCCCGTGTCAACCTGTCTTTGGCTTCCTTTGTGGCCCCGTGGTCACTGAAAAGCCAGAATGAATATTCTTCCTT
TCGGAATAAAAATTGAGCTGTGG
R
AGTTTTGTTTGCTTTGATGAATTACTTCCAGGCTGCTGTTTATTTGGAGAGCAAAGCTCCCCAGCTGCAGGGTGGGT
AGAGGCTGCGGTCACTCCCCTCG
Celera SNP ID: hDV70716012
公開SNP ID: rs16891961
ゲノム配列内のSNP: 配列番号6
SNPゲノム位置: 24487
関連する照会SNP: hCV3054822 (検出力=.6)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,83|G,35)
SNP型: イントロン

遺伝子番号: 4
Celera遺伝子: hCG2041191 - 209000073583183
遺伝子記号: KIF6
タンパク質名: キネシンファミリメンバー 6
Celeraゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6 (12667048..12720760)
染色体: 6
OMIM番号:
OMIM情報:

ゲノム配列 (配列番号7):

SNP情報

コンテクスト (配列番号113):
TTCATTAGAGAAGAGTATACTGTACTTAATATAAAAAAGCCTCACTTTTAAAAGTCATATAGCAATGCACCTGCTAG
TTAGGATAGAAATGAAGTAGCCT

【０４９７】

【表２－２７】

表2,(27/32)

Y
TCAGCATCAAAAATATAACTATCATAAACAACTCTCACCTATCAATTCCCTCAGGGAAGAATGGATTCACTTAGGTG
GTAATGAAAGGGCATGACTCAGT
Celera SNP ID: hCV814585
公開SNP ID: rs160023
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 11247
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,13|T,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号114):
TTGGCTTGCTACTTAAATGTTACATTATTCTTGTGGCTTCCTTGGAAATCCAGATTTTCATGTACTGATAGAAATAC
TTCCTCTACCAGATACATAAACA
Y
AGCATAGCAGCTTTCAGCACAATTTCTCTCATTAAAGAAGCAATTCCATTTTTTAAAAAGAATCATACAAAAGAAGT
TTGTTATTTTATTTAAAAAGGAT
Celera SNP ID: hCV814588
公開SNP ID: rs159958
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 16552
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51).
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,13|T,107)
SNP型: 転写因子結合部位;イントロン

コンテクスト (配列番号115):
CCAGTCAATTATAAAGTCAAATAACTATAGTAAAAATCTTGCCAGTTGTAATCAATCACTACACATTTGTATAGGAA
GGATTTTCCAGAACACCTTGCTT
Y
CTACTTGTGTTCTTTCTATATCTCTCTTTTGGAGGCTATCAAGGTGAGAAATAATAACTAGAAATATCTTTGGTTTA
TTTGTAAGTGTATCCTCAAGTCC
Celera SNP ID: hCV814594
公開SNP ID: rs302596
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 22207
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,13|T,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号116):
CTGTACGTGAAAATCACATGCCCCAGTATATGTGATTGCTCAGTAAGTACATAGTGCATGCTCAATGAGTATTAGCT
ATCATCCATTTTTGGCTCCCCAC
Y
GACATTTTTATAGAAAAGGATTTTCATCCCAATTCAGAATTTTACCAAGTTATGAATGTTTTTCTGTATGATTTTTT
TCCCCCTTAACTCTTTTTAGATT
Celera SNP ID: hDV71111070
公開SNP ID: rs302595
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 22478
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号117):
AAGAATAGACTTTTTCATTTCCTAGAAATGAAAAATAATAGCAAAAATTAAAAAATTTAGAGGGATAAAGAAGAATT
CACCACTGAAAAGCAAATTACCA
Y

【０４９８】

【表２－２８】

表2,(28/32)

GCTGGAAGTCTGTGCTGACAAATTCTTGCAGAACTCAGAACCACAGGGCAAAGAGAGGAGAACTATGAATGGGAAGT
TGTAATATTTGAAGGATAGGACT

Celera SNP ID:	hCV814600
公開SNP ID:	rs302588
ゲノム配列内のSNP:	配列番号7
SNPゲノム位置:	28947
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,13|C,107)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号118):

TGTTTTGTTTTGTTTTGAGACTCAGAATCTAAATCTAAAACAAATGGTTATAGGAACAGAAGGTATTAATGCCATCA
TCATTACATGTCCTGCAGCCTAA
R
TATATAATTGATACACTTAAGCACACTACCACAGTTATCTGAGAATTGAAGGCAACATGAAAAACCACGAGCCCACT
GAACAAAATATGGGAAATCCTAC

Celera SNP ID:	hCV814607
公開SNP ID:	rs303701
ゲノム配列内のSNP:	配列番号7
SNPゲノム位置:	32895
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(G,13|A,107)
SNP型:	ヒトーマウスシンテニー領域;イントロン

コンテクスト (配列番号119):

GTTGAATATTTTATTAATTTTTAATTTTGAATATTAAAACCATTATTTTCAATTCAGAGATTTAAAAATAAGCCAAT
GGTGCTTTTACAACAATTGCACT
Y
TGTTTGTATCTATATAAAGAATACTTTGGGGCCAGGTGCAGTGGTTCACACCTGTAATCCTAGCACTTTGGGAGGCC
GAGGCGGGCAGATCACTCGAGGT

Celera SNP ID:	hCV814610
公開SNP ID:	rs159957
ゲノム配列内のSNP:	配列番号7
SNPゲノム位置:	36241
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,13|C,107)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号120):

CTTGTTTAGTGTAATATTGGCTTTCTATCCTTATTCATAAAAATATTATTTGAGATAGTGAAGTTTTTTTTTTAAGA
AGACAGAACAAGTGCAAGGATGA
W
TATGAAAATGTTTTGAAATGTATAAAGCACTGTACAAATGGAAAGCATTACCACTGTTAAAACTATCAAAGATTCAT
TTTATATATCCTTTTTATTAATC

Celera SNP ID:	hCV814619
公開SNP ID:	rs303693
ゲノム配列内のSNP:	配列番号7
SNPゲノム位置:	40786
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数):	白人(T,12|A,104)
SNP型:	イントロン

コンテクスト (配列番号121):

TAAAGCACCTGTCAGGTGGCCATTTCTCAAGATACATAAGAATGACTATGCTCCCTTCTAGGCAGAAGAGAGGATGT
TTTGAAATATTTAAGAAGCATAA
R

【０４９９】

【表２－２９】

表2,(29/32)

AAGTGCTGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCGGATCACAAGATCAGGA
GGAGATCGAGACCATCCTAGCTA
Celera SNP ID: hCV814621
公開SNP ID: rs303653
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 42493
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,13|G,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号122):
CCTTTGCTGCTTCCTCTCTCTAGCATATCTACATCCAAATAGTTTCCAAGTCCTGGTTATGCTGCCTCCTGAATAAT
TTTTTCCTCCCTCCCCTCAACTT
Y
GTCCTCACTACTTACTACTTGCTTTAGTTTGGCTCTTAGTCTCTTTGCCAGAACTAGCAAAGTTCTCCTAACTGCTT
TTCCTGCCTCTAATCCCGCCCTC
Celera SNP ID: hCV814633
公開SNP ID: rs303649
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 50875
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: 遺伝子間;未知;繰り返し

コンテクスト (配列番号123):
TACGCATATGCCCCTGGGAGGTTGGTACTATGAGAATATCCTCCAGGAGCCACTTTGTTTTAGCTCGTCTGACTGAG
GCCTTAAACAAGGAAAGGAAGAG
M
GCTGTTAAGGGCACCACAGTAGCACAAATCCAGAGATATTAAGACTTTCCTAACTCAAGTCACAAGGTCTTCCAGCT
CAATAACTAATGCTTGATGCATA
Celera SNP ID: hCV1416399
公開SNP ID: rs11752840
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 11496
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,107|C,13)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号124):
AATGTGTTATATGGTCTCCCCCAATTATATCTTTAGAGAAAATGTTCAGCTTTCTGAAAATAATCTGTTAAGCACCT
AACTTAGTCTAAATAGTTTCAGA
Y
TTCTCTTAACTTGTAACGTTCCTGTGAATGTTAACTATAGTGCTTTAAATCAAGAGTGGGTCCCTTCTGAGCATGGG
GCCCTGTGTTATGACATAGGTCT
Celera SNP ID: hCV3078083
公開SNP ID: rs302593
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 23148
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号125):
GTGCGTGGCCTGGGGCTTTGGGGACCCCTGCTACATAGTCATGCACATAATATCACTGGTTTGGACGAAGTAGAAAA
GATGTCTAAATTGGTGAGATTCC
W

【０５００】

【表２－３０】

表2,(30/32)

GAATTACAGAATTTTGGACAGAAATGTGATTAGTTTTATTTAGCCTTAATTGCATACAGTAACCAGAATTAAGTTAC
CATGTGTTAACCCAGTAGAATAA
Celera SNP ID: hCV3078087
公開SNP ID: rs11754307
ゲノム配列内のSNP: 配列番号7
SNPゲノム位置: 27946
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,107|A,13)
SNP型: イントロン

遺伝子番号: 5
Celera遺伝子: Chr6:40760720..40800720
遺伝子記号:
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6 (12225041..12265041)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM情報:

ゲノム配列 (配列番号8):

SNP情報

コンテクスト (配列番号126):
CTAATGTATTTTTTATTCTGTGGAGATGGGTAGCTAGAACCACAGACACGCACCATCATATCCTGCTAATTTTTAAA
TCTTTTGTGGAGATGAGGTCTCT
Y
GATGCTGCCCAGGAAGTCTCAAACTCCTGGCCTCAAGAGATCCTCTCACCTTAGGCTTTTGAAGTGCTGGGATTATA
GGCATGAGCCTCTGCACCTGCCC
Celera SNP ID: hCV29649182
公開SNP ID: rs9471032
ゲノム配列内のSNP: 配列番号8
SNPゲノム位置: 20000
SNP供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数): 白人(C,104|T,16)
SNP型: 遺伝子間; 未知; 繰り返し

遺伝子番号: 6
Celera遺伝子: Chr6:41237467..41290799
遺伝子記号:
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6 (12701788..12755120)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM情報:

ゲノム配列 (配列番号9):

SNP情報

コンテクスト (配列番号127):
GTTGAATATTTTATTAATTTTTAATTTTGAATATTAAAACCATTATTTTCAATTCAGAGATTTAAAAATAAGCCAAT
GGTGCTTTTACAACAATTGCACT
Y
TGTTTGTATCTATATAAAGAATACTTTGGGGCCAGGTGCAGTGGTTCACACCTGTAATCCTAGCACTTTGGGAGGCC
GAGGCGGGCAGATCACTCGAGGT
Celera SNP ID: hCV814610
公開SNP ID: rs159957
ゲノム配列内のSNP: 配列番号9
SNPゲノム位置: 1501

【０５０１】

【表２－３１】

表2,(31/32)

関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号128):
CTTGTTTAGTGTAATATTGGCTTTCTATCCTTATTCATAAAAATATTATTTGAGATAGTGAAGTTTTTTTTTTAAGA
AGACAGAACAAGTGCAAGGATGA
W
TATGAAAATGTTTTGAAATGTATAAAGCACTGTACAAATGGAAAGCATTACCACTGTTAAAACTATCAAAGATTCAT
TTTATATATCCTTTTTATTAATC

Celera SNP ID: hCV814619
公開SNP ID: rs303693
ゲノム配列内のSNP: 配列番号9
SNPゲノム位置: 6046
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,12|A,104)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号129):
TAAAGCACCTGTCAGGTGGCCATTTCTCAAGATACATAAGAATGACTATGCTCCCTTCTAGGCAGAAGAGAGGATGT
TTTGAAATATTTAAGAAGCATAA
R
AAGTGCTGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCGGATCACAAGATCAGGA
GGAGATCGAGACCATCCTAGCTA

Celera SNP ID: hCV814621
公開SNP ID: rs303653
ゲノム配列内のSNP: 配列番号9
SNPゲノム位置: 7753
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(A,13|G,107)
SNP型: イントロン

コンテクスト (配列番号130):
CCTTTGCTGCTTCCTCTCTCTAGCATATCTACATCCAAATAGTTTCCAAGTCCTGGTTATGCTGCCTCCTGAATAAT
TTTTTCCTCCCTCCCCTCAACTT
Y
GTCCTCACTACTTACTACTTGCTTTAGTTTGGCTCTTAGTCTCTTTGCCAGAACTAGCAAAGTTCTCCTAACTGCTT
TTCCTGCCTCTAATCCCGCCCTC

Celera SNP ID: hCV814633
公開SNP ID: rs303649
ゲノム配列内のSNP: 配列番号9
SNPゲノム位置: 16135
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)
SNP供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子, 数): 白人(T,13|C,107)
SNP型: 遺伝子間；未知；繰り返し

コンテクスト (配列番号131):
GTGCATAATCAAGTACTCTAAGACTTAGTGTCATAAAGCAACCATTTATTTTGTTCATGGATTCTCTGGGTCGGGAA
TCCAGAAAGGACAGAGGGGTCAA
R
GCTGGTCTCTGTGTCACAATGTCAGGAGCCTCAGCTGGAAGACTGGAAGCTGGGGATAGGAATACTCATTGGAAGCT
CCTTTACTCACATGTCTGGCTAT

Celera SNP ID: hCV1416391
公開SNP ID: rs11751730
ゲノム配列内のSNP: 配列番号9
SNPゲノム位置: 33332
関連する照会SNP: hCV32202303 (検出力 =.51)

【０５０２】

【表２－３２】

表2,(32/32)

SNP供給源:	dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(G,106|A,10)
SNP型:	遺伝子間;未知;繰り返し

コンテクスト (配列番号132):
CCACTGGAAATATTTCAGAATTCCAGATGCTCTCTATCCTCATCAGCACTTGGTATTGACACTTAAGAAATTTTTTA
GCCATTTAGTAAGTACTAGTGGG
R
GTGGAGCCAAGATGGCCGAATAGGAACAGCTCCAGTCTACAGCTCCCAGCATAAGCAACACAGAAGACGAATGATTT
CTGCATTTCCAACTGAGGTACTG

Celera SNP ID:	hCV32203040
公開SNP ID:	rs11755914
ゲノム配列内のSNP:	配列番号9
SNPゲノム位置:	20000
関連する照会SNP:	hCV32202303 (検出力=.51)
SNP供給源:	dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子, 数):	白人(G,106|A,14)
SNP型:	遺伝子間;未知;繰り返し

【０５０３】

【表３】

表3

マーカー	対立遺伝子	プライマー1(対立遺伝子特異的プライマー)	プライマー2(対立遺伝子特異的プライマー)	共通プライマー
rhCV15976373	C/T	GGCCACACTGTCTTGAG（配列番号133）	GGCCACACTGTCTTGAA（配列番号134）	AGCTGCAGGGTGGGTAGAG（配列番号135）
rhCV16560350	C/G	GGCCATGTGAGCATGTG（配列番号136）	GGCCATGTGAGCATGTC（配列番号137）	AACATTCACAGCCAACGCTCTCTACA（配列番号138）
rhCV28649182	C/T	TTGTGCAGATGAGGTCTCTC（配列番号139）	TTTGTGCAGATGAGGTCTCTT（配列番号140）	AGGATTGGGAGAGGGAGGTG（配列番号141）
rhCV29992177	A/G	TGAATCGTAGACGGAGCTTAGGACGCGTTTATGCAGGGGTTCA（配列番号142）	CACGAGTTGCCACGGAGACTTCATTGTTTTATGCAGGGGTTCG（配列番号143）	CTCTTTGTGCTGTACAG（配列番号144）
rhCV30225884	A/G	GCCCAAGCGGAAGGTACGACTTCCATTTTAAGGACAAGAAAACT（配列番号145）	CACGGGAGAGATTGTTTTGCCAGAGAATTTTAAGGACAAGAAAACC（配列番号146）	GAGAGCCAGAGAAGATG（配列番号147）
rhCV30388472	C/T	CCTTCTTTGAAAGTCATCAGACAT（配列番号149）	CCTTCTTTGAAAGTCATCAGACAT（配列番号148）	CCTGGCCCATTTCTGAAACT（配列番号150）
rhCV30478067	A/G	GCCCAAACTGCACACA（配列番号151）	GCCCAAACTGCACACG（配列番号152）	AGGCTAACATTGCCTTCACATTG（配列番号153）
rhCV30547698	A/C	GATGATAAGCCATTCCCAGTT（配列番号154）	GATGATAAGCCATTCCCAGTG（配列番号155）	CCCCACATTCCTGGAGTACTAACAGTTTAT（配列番号156）
rhCV30547699	A/T	CCTCACCTTGTTTGAGAAGA（配列番号157）	CCTCACCTTGTTTGAGAAGT（配列番号158）	TGATTGGGAAGCCAGAATCTTTG（配列番号159）
rhCV30547799	A/G	CGGGTAGAAGCCGAACCAAGTGTCTAGACTCCCAGCATGAAT（配列番号160）	CACGGGTTCCGAAGCCCAGTCTATAGACTCCCAGCATGAAC（配列番号161）	GGTCCCAACTCTCTCT（配列番号162）
rhCV30548035	C/G	GAACCCCTGGCTATTTCTG（配列番号163）	GAACCCCTGGCTATTTCTC（配列番号164）	ACACACACACATGCACATGTAC（配列番号165）
rhCV30548698	A/C	GACCAGAGGTAGCCACA（配列番号166）	GACCAGAGGTAGCCACC（配列番号167）	AAGCCCTTCTCCTTCCTTCTC（配列番号168）
rhCV30548809	A/G	GCACAATTAGCTTCGAGAGAGACGCCTGGCAGAATCCGGAA（配列番号169）	CGAGCGAGGTCAATAGGTTCCAGCTTGGCAGAATCCGGGAG（配列番号170）	CTACTCAGGATTCTTTGAG（配列番号171）
rhCV30548813	A/G	CGGTGTTTGAGCCCATACTAGTGGTGAGGGGACAGTGTGT（配列番号172）	CGGGTAGAAGCCGAACCAAGTGTCTAAGGGGACAGTGTGC（配列番号173）	GGGGCACAAGTGGA（配列番号174）
rhCV30548822	A/T	CTGCCCCTACTTCAACGT（配列番号175）	TGCCCCTACTTCAACCA（配列番号176）	GAAACAGACAAACAAACACACCTGTTAC（配列番号177）
rhCV30548828	C/T	ACCGCGGATGGGAG（配列番号178）	AACGGCGGATGGGAA（配列番号179）	AGAACACACTCCAGGTATTTCTGGTAATT（配列番号180）
rhCV31340457	C/T	GCTGGATCTTGCAGCTTC（配列番号181）	GCTGGATCTTGCAGCTTT（配列番号182）	CATACGTCTGGATGGGGATGTGT（配列番号183）
rhCV32202303	C/G	GAAATCTCTTTTCGATTGAACAGC（配列番号184）	GAAATCTCTTTTCGATTGAACAGG（配列番号185）	ACTGAAGTGGAAAGCTGAATTCTAGA（配列番号186）
rhCV7926599	C/T	ATGGACACATGCTTGACG（配列番号187）	GATATGGACACATGCTTGACA（配列番号188）	TCATCCGTGGCTCCACTGAT（配列番号189）

【０５０４】

【表４】

表4

照会SNP	照会SNP	LD SNP	LD SNP rs	冪乗	閾値r^2	r^2
hCV29992177	rs9471080	hCV29576755	rs6899653	0.51	0.524353992	0.55894
hCV29992177	rs9471080	hCV29703356	rs9471079	0.51	0.524353992	1
hCV29992177	rs9471080	hCV30225864	rs9394584	0.51	0.524353992	0.54118
hCV30225864	rs9394584	hCV29161261	rs6924090	0.51	0.604351053	0.88462
hCV30225864	rs9394584	hCV2946524	rs20456	0.51	0.604351053	0.62838
hCV30225864	rs9394584	hCV29576755	rs6899653	0.51	0.604351053	1
hCV30225864	rs9394584	hCV30280062	rs7772430	0.51	0.604351053	0.64299
hCV30225864	rs9394584	hCV3054799	rs20455	0.51	0.604351053	0.85135
hCV30225864	rs9394584	hCV3054805	rs2894424	0.51	0.604351053	0.67391
hCV30225864	rs9394584	hCV3054813	rs9471077	0.51	0.604351053	0.66022
hCV3054799	rs20455	hCV29161261	rs6924090	0.51	0.905231457	1
hCV3054822	rs11751357	hCV11606396	rs1887716	0.51	0.202258224	0.4381
hCV3054822	rs11751357	hCV26547610	rs5006081	0.51	0.202258224	0.26881
hCV3054822	rs11751357	hCV27495641	rs3823213	0.51	0.202258224	0.66707
hCV3054822	rs11751357	hCV27505675	rs3818308	0.51	0.202258224	0.27141
hCV3054822	rs11751357	hCV29161257	rs6904582	0.51	0.202258224	0.4381
hCV3054822	rs11751357	hCV29161258	rs6901022	0.51	0.202258224	0.65497
hCV3054822	rs11751357	hCV29902034	rs9380848	0.51	0.202258224	0.66707
hCV3054822	rs11751357	hCV29937959	rs9462531	0.51	0.202258224	0.41097
hCV3054822	rs11751357	hCV30082078	rs7774204	0.51	0.202258224	0.38155
hCV3054822	rs11751357	hCV30190183	rs7774046	0.51	0.202258224	0.38155
hCV3054822	rs11751357	hCV30478066	rs9462533	0.51	0.202258224	0.54264
hCV3054822	rs11751357	hCV30532403	rs7754225	0.51	0.202258224	0.38155
hCV3054822	rs11751357	hCV30586596	rs9369112	0.51	0.202258224	0.63465
hCV3054822	rs11751357	hCV792698	rs728217	0.51	0.202258224	0.37822
hCV3054822	rs11751357	hCV8948890	rs1328384	0.51	0.202258224	0.26881
hCV3054822	rs11751357	hDV70715992	rs16891930	0.51	0.202258224	0.59752
hCV3054822	rs11751357	hDV70716012	rs16891961	0.51	0.202258224	0.25712
hCV32202303	rs11751690	hCV1416391	rs11751730	0.51	0.668241315	0.77328
hCV32202303	rs11751690	hCV1416399	rs11752840	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV16029234	rs2499452	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV1703050	rs2499450	0.51	0.668241315	0.82293
hCV32202303	rs11751690	hCV2487638	rs11758101	0.51	0.668241315	0.88
hCV32202303	rs11751690	hCV2487644	rs11754132	0.51	0.668241315	1
hCV32202303	rs11751690	hCV3078072	rs303675	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV3078083	rs302593	0.51	0.668241315	0.82293
hCV32202303	rs11751690	hCV3078087	rs11754307	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV32203040	rs11755914	0.51	0.668241315	0.75058
hCV32202303	rs11751690	hCV814553	rs302573	0.51	0.668241315	0.82293
hCV32202303	rs11751690	hCV814557	rs302575	0.51	0.668241315	0.82259
hCV32202303	rs11751690	hCV814585	rs160023	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV814588	rs159958	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV814594	rs302596	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV814600	rs302588	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV814607	rs303701	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV814610	rs159957	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV814619	rs303693	0.51	0.668241315	0.80889
hCV32202303	rs11751690	hCV814621	rs303653	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV814633	rs303649	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV8948950	rs964116	0.51	0.668241315	0.82307
hCV32202303	rs11751690	hCV8948982	rs303678	0.51	0.668241315	0.90035
hCV32202303	rs11751690	hDV71111070	rs302595	0.51	0.668241315	0.82307

【０５０５】

表5： **CARE** および **WOSCOPS** のプラセボアームにおける ***KIF6*** **Trp719Arg (hCV3054799)** のMIとCHDとの関係

				未調節			調節†		
研究	遺伝子型	治験中 MI*	合計*	HR	95%CI	p値	HR	95%CI	p値
CARE	GG	16	155	1.33	0.75-2.35	0.33	1.33	0.75-2.36	0.33
	GA	82	636	1.63	1.13-2.35	0.009	1.54	1.07-2.23	0.02
	GG + GA	98	791	1.57	1.10-2.25	0.013	1.50	1.05-2.15	0.03
	AA	44	542	1.00	参照		1.00	参照	

				マッチ‡			調節†‡		
研究	遺伝子型	症例*	コントロール*	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
WOSCOPS	GG	35	59	1.49	0.92-2.40	0.10	1.48	0.91-2.41	0.11
	GA	137	204	1.61	1.18-2.21	0.003	1.56	1.14-2.15	0.006
	GG + GA	172	263	1.59	1.18-2.14	0.003	1.55	1.14-2.09	0.005
	AA	104	256	1.00	参照		1.00	参照	

*患者の数として表される患者のデータ

†年齢（連続）、性別、喫煙（現在　対　非現在）（WOSCOPSを除く、年齢および喫煙については調節を行わなかった。なぜなら、症例およびコントロールがマッチしたからである）、高血圧症の病歴、糖尿病の病歴、BMI（連続）、ベースラインLDL－Cレベル（連続）、およびベースラインHDL－Cレベル（連続）について調節した。

‡症例およびコントロールは、年齢（2つの年齢群で）および喫煙（現在　対　非現在）についてマッチさせ、全て男性であった。

表6：KIF6 Trp719Arg（hCV3054799）亜群：CAREおよびWOSCOPSにおけるMIおよびCHDに対するプラバスタチンの効果

研究	遺伝子型	処置	治験中MI*	合計*	未調節 HR	未調節 95% CI	未調節 p値	調節† HR	調節† 95% CI	調節† p値
CARE	GG＋GA	プラバスタチン	64	810	0.63	0.46-0.86	0.004	0.63	0.46-0.87	0.005
		プラセボ	98	791	1.00	参照		1.00	参照	
	AA	プラバスタチン	39	554	0.86	0.56-1.33	0.50	0.80	0.52-1.24	0.32
		プラセボ	44	542	1.00	参照		1.00	参照	
					p相互作用 0.25§			p相互作用 0.39§		

研究	遺伝子型	処置	症例*	コントロール*	マッチ‡ OR†	マッチ‡ 95% CI†	マッチ‡ p値	調節†‡ OR†	調節†‡ 95% CI	調節†‡ p値
WOSCOPS	GG＋GA	プラバスタチン	108	330	0.50	0.38-0.67	<0.0001	0.50	0.38-0.67	<0.0001
		プラセボ	172	263	1.00	参照		1.00	参照	
	AA	プラバスタチン	81	213	0.94	0.67-1.33	0.73	0.91	0.64-1.28	0.58
		プラセボ	104	256	1.00	参照		1.00	参照	
					p相互作用 0.006§			p相互作用 0.011§		

*患者の数として表される患者のデータ

†年齢（連続）、性別、喫煙（現在　対　非現在）（WOSCOPSを除く、年齢および喫煙については調節を行わなかった。なぜなら、症例およびコントロールがマッチしたからである）、高血圧症の病歴、糖尿病の病歴、BMI（連続）、ベースラインLDL－Cレベル（連続）、およびベースラインHDL－Cレベル（連続）について調節した。

‡症例およびコントロールは、年齢（2つの年齢群で）および喫煙（現在　対　非現在）についてマッチさせ、全て男性であった。

§KIF6 hCV3054799遺伝子型と処置との間の相互作用の尤度比検定

表7：KIF6 Trp719Arg遺伝子型に従うCHDに対するアトロバスタチン対 プラバスタチンの効果

亜群	処置	治験中CHD*	合計*	未調節 HR	未調節 95% CI	未調節 P値	モデル1† HR	モデル1† 95% CI	モデル1† P値
ArgArg + ArgTrp	アトロバスタチン	76	509	0.57	0.43-0.76	0.0001	0.56	0.42-0.75	<0.0001
	プラバスタチン	123	502	1.00	参照		1.00	参照	
TrpTrp	アトロバスタチン	81	359	0.99	0.73-1.35	0.96	0.97	0.70-1.32	0.82
	プラバスタチン	80	352	1.00	参照		1.00	参照	
				P相互作用=0.01§			P相互作用=0.01§		

HRは、ハザード比を示す。CI：信頼区間、ref：参照群；

それぞれ、ArgArg + ArgTrp=GG+GA; TrpTrp=AA

*患者数

†モデルI：性別、年齢（連続）、喫煙者 対 過去もしくは一度も喫煙したことがないヒト、高血圧症、糖尿病のベースライン、ベースラインLDL－Cレベル（連続）、ベースラインHDL－Cレベル（連続）、および抗生物質。

§KIF6キャリアと処置との間の相互作用の尤度比検定

【表８】

表8

KIF6 SNP(rs20455)と、PROSPER(老齢者集団)のプラセボアームにおけるCHDの危険性との関係

遺伝子型	事象数	事象なしの数	総数
GG	25	134	159
AG	119	454	573
AA	83	431	514
キャリア	144	588	732

【０５０９】

【表９】

KIF6 SNP（rs20455）と、PROSPER（老齢者集団）の
プラセボアームにおけるCHDの危険性との関係

表9

群		モデル*	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限	p値
キャリア	対 非キャリア	1	1.27	0.97	1.66	0.082
		2	1.24	0.94	1.62	0.121
		3	1.25	0.95	1.64	0.104
Het	対 非キャリア	1	1.36	1.03	1.80	0.033
		2	1.33	1.00	1.75	0.049
		3	1.33	1.01	1.77	0.045
少数hom	対 非キャリア	1	0.97	0.62	1.52	0.911
		2	0.95	0.61	1.48	0.816
		3	0.97	0.62	1.52	0.896

モデル1－未調節
モデル2－年齢、性別および喫煙状態について調節
モデル3－年齢、性別、喫煙状態、高血圧の病歴、LDL、HDLおよび糖尿病の病歴

【０５１０】

【表１０】

KIF6 SNP(rs20455)遺伝子型によって定義されたPROSPER亜群（老齢者集団）におけるCHDの危険性に対して、プラセボと比較したプラバスタチンの効果

表10(プラセボアーム)

遺伝子型	事象	事象なし	合計
GG	25	134	159
AG	119	454	573
AA	83	431	514
キャリア	144	588	732

【０５１１】

【表１１】

KIF6 SNP(rs20455)遺伝子型によって定義されたPROSPER亜群(老齢者集団)におけるCHDの危険性に対して、プラセボと比較したプラバスタチンの効果

表11(プラバスタチンアーム)

遺伝子型	事象	事象なし	合計
GG	18	156	174
AG	85	501	586
AA	80	456	536
キャリア	103	657	760

【０５１２】

【表１２】

KIF6 SNP(rs20455)遺伝子型によって定義されたPROSPER亜群(老齢者集団)における
CHDの危険性に対して、プラセボと比較したプラバスタチンの効果
表12

群	モデル*	ハザード比	95%CI下限	95%CI上限	p値
少数のホモ接合体	1	0.65	0.35	1.18	0.156
	2	0.65	0.35	1.19	0.160
	3	0.63	0.34	1.17	0.143
ヘテロ接合体	1	0.67	0.51	0.89	0.005
	2	0.67	0.51	0.89	0.005
	3	0.68	0.51	0.90	0.007
主要なホモ接合体	1	0.93	0.68	1.26	0.639
	2	0.92	0.68	1.25	0.607
	3	0.92	0.68	1.25	0.604
キャリア	1	0.67	0.52	0.86	0.002
	2	0.67	0.52	0.86	0.002
	3	0.67	0.52	0.87	0.002

モデル1－未調節
モデル2－年齢、性別、および喫煙状態について調節
モデル3－年齢、性別、喫煙状態、高血圧症の病歴、LDL、HDL、および糖尿病の病歴について調節

【０５１３】

【表１３】

KIF6 SNP(rs20455)遺伝子型によって定義されたPROSPER亜群(老齢者集団)におけるCHDの危険性に対して、プラセボと比較したプラバスタチンの効果

表13

	p_モデル1	p_モデル2	p_モデル3
キャリア状態と処置との間の相互作用	0.100203045	0.108490165	0.122604071
het 対 非キャリアと処置との間の相互作用	0.123178705	0.129901043	0.150787067

【０５１４】

表14：KIF6詳細マッピング領域におけるSNPと、CHD（特に、MIおよびRMI）との関連

			CARE			WOSCOPS			CAREにおける遺伝子型									WOSCOPSにおける遺伝子型									メタ分析[d]		
rs	hCV	r2[a]	危険性[b]	p値[b]	モデル[c]	危険性[b]	p値[b]	モデル[c]	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	p値	危険性	モデル
rs20455	hCV3054799	最初のヒット	1.66	0.010	ヘテロ接合体	1.65	0.002	ヘテロ接合体	AA	44	495	GA	81	548	GG	16	138	TT	104	256	CT	137	204	CC	35	59	0.000047	1.659509397	ヘテロ接合体
rs9462535	hCV3054808	0.814	1.63	0.014	ヘテロ接合体	1.57	0.004	優性	CC	44	494	AC	81	559	AA	18	174	CC	98	228	AC	141	213	AA	43	66	0.000348	1.577165825	ヘテロ接合体
rs9471077	hCV3054813	0.797	1.77	0.006	ヘテロ接合体	1.51	0.008	優性	TT	38	450	CT	78	521	CC	18	172	TT	94	231	CT	136	218	CC	39	66	0.000155	1.626493396	ヘテロ接合体
rs9394584	hCV30225864	0.797	1.42	0.055	優性	1.52	0.007	ヘテロ接合体	TT	55	564	CT	68	492	CC	14	99	TT	128	290	CT	125	186	CC	22	43	0.001318	1.476188836	ヘテロ接合体
rs11755763	hCV3054809	0.402	1.47	0.126	劣性	1.37	0.101	劣性	GG	45	363	AG	75	571	AA	20	229	GG	83	144	AG	145	264	AA	46	113	0.025282	0.709869659	劣性
rs9471080	hCV29992177	0.364	1.65	0.012	ヘテロ接合体	1.29	0.149	ヘテロ接合体	AA	77	751	GA	47	278	GG	2	31	AA	185	371	GA	72	112	GG	3	12	0.006167	1.435129278	ヘテロ接合体

危険値およびp値を、プラセボ処置患者の間の論理回帰によって計算した。

[a] CAREのプラセボ処置患者に基づいてhCV3054799を有するR2

[b] 危険値およびp値は、最低のp値を与えた遺伝子型もしくは遺伝子モデル（付加的、優性、劣性）のいずれかに由来した。

[c] 危険値およびp値を計算した遺伝子モデル

[d] CAREおよびWOSCOS合わせて最低のp値を与えた遺伝子型モデルもしくは遺伝子モデル（付加的、優性、劣性）のいずれかに由来した。

【表１５】

表15

HCV	rs数	モデル	p値	オッズ比	OR95l	OR95u	GLM 参照対立遺伝子	症例頻度	コントロール頻度	GLM 非参照対立遺伝子	症例頻度	コントロール頻度	Genot	症例数	症例頻度	コントロール数	コントロール頻度	Genot	症例数	症例頻度	コントロール数	コントロール頻度
hCV3054805	rs2894424	GC	0.05615902351	1.402242	0.99582	2.263939	C	0.566434	0.5646906	G	0.433566	0.4153094	CC	41	0.286713	433	0.3526369	GC	90	0.559441	570	0.4541594	GG	22	0.153846	225	0.1632246
hCV3054808	rs9462535	AC	0.01133534621	1.62685	1.105338	2.394422	C	0.595509	0.6303593	A	0.404091	0.3696407	CC	44	0.307692	494	0.402608	AC	81	0.566434	559	0.4455827	AA	18	0.125874	174	0.1418633
hCV3054809	rs9462535	優性	0.02897195	1.516371	1.044277	2.201699	C	0.595509	0.6303593	A	0.404091	0.3696407	CC	44	0.307692	494	0.402608	AC	81	0.566434	559	0.4455827	AA	18	0.125874	174	0.1418633
hCV3054822	rs11751357	AA	0.00334531	2.338246	1.243587	4.395482	T	0.65035	0.7597561	A	0.34965	0.2402439	TT	57	0.398601	714	0.5804878	AT	72	0.503497	441	0.3585366	AA	14	0.097902	75	0.0609756
hCV3054822	rs11751357	AT	0.00013412	2.045113	1.418585	2.952513	T	0.65035	0.7597561	A	0.34965	0.2402439	TT	57	0.398601	714	0.5804878	AT	72	0.503497	441	0.3585366	AA	14	0.097902	75	0.0609756
hCV3054822	rs11751357	優性	4.45E-05	2.067719	1.452207	2.972585	T	0.65035	0.7597561	A	0.34965	0.2402439	TT	57	0.398601	714	0.5804878	AT	72	0.503497	441	0.3585366	AA	14	0.097902	75	0.0609756
hCV3054822	rs11751357	付加的	7.22E-05	1.639221	1.3074	2.20647	T	0.65035	0.7597561	A	0.34965	0.2402439	TT	57	0.398601	714	0.5804878	AT	72	0.503497	441	0.3585366	AA	14	0.097902	75	0.0609756
hCV3054822	rs11751357	劣性	0.08204368	1.671316	0.9192227	3.042062	T	0.65035	0.7597561	A	0.34965	0.2402439	TT	57	0.398601	714	0.5804878	AT	72	0.503497	441	0.3585366	AA	14	0.097902	75	0.0609756
hCV3054829	rs4533541	CC	0.08884423	0.621377	0.358319	1.074558	T	0.597902	0.5481601	C	0.402098	0.4518399	TT	48	0.335664	343	0.2802288	CT	75	0.524476	651	0.5318627	CC	20	0.13986	230	0.1879085
hCV3054829	rs4533541	付加的	0.06241174	0.796789	0.6140268	1.031356	T	0.597902	0.5481601	C	0.402098	0.4518399	TT	48	0.335664	343	0.2802288	CT	75	0.524476	651	0.5318627	CC	20	0.13986	230	0.1879085
hCV3054829	rs4533541	劣性	0.06327159	0.552614	0.32782	1.07129	T	0.954545	0.9241181	C	0.045455	0.0758819	TT	130	0.909091	1043	0.8556194	CT	13	0.090909	167	0.1369975	CC	0	0	9	0.0073831
hCV3054829	rs4533541	優性	0.06327159	0.552614	0.32782	1.07129	T	0.954545	0.9241181	C	0.045455	0.0758819	TT	130	0.909091	1043	0.8556194	CT	13	0.090909	167	0.1369975	CC	0	0	9	0.0073831
hCV3054829	rs4533541	付加的	0.06327159	0.552614	0.32782	1.07129	T	0.954545	0.9241181	C	0.045455	0.0758819	TT	130	0.909091	1043	0.8556194	CT	13	0.090909	167	0.1369975	CC	0	0	9	0.0073831
hCV3054829	rs4533541	劣

【表１６】

マーカー	層	総数〈全て〉	対立遺伝子		全頻度	対立遺伝子		全頻度	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	少数のホモ接合体				ヘテロ接合体				少数のホモ接合体＋ヘテロ接合体（すなわち、少数の対立遺伝子の少なくとも1つのコピーのキャリア）				主要なホモ接合体				HW(全てpExact	BDp値
															少数のhomについてのOR	95%CI_L	95%CI_U	p	Hetについての OR	95%CI_L	95%CI_U	p	キャリア（少数のHetについての OR(Min+Het)	95%CI_L	95%CI_U	p	主要なhomについての OR	95%CI_L	95%CI_U	p		
hCV15876373	全て	2777	C	C	0.1055	T	T	0.8945	C	C	4	28	C	T	43	479	T	T	204	2019													0.84	
hCV15876373	プラセボ	1369	C	C	0.1023	T	T	0.8977	C	C	0	13	C	T	23	231	T	T	120	982	N/A	N/A	N/A	0.128	0.8241	0.46414	1.463359	0.6281	0.97076	0.56171	1.67771	1	0.6881	0.52734	0.89797	0.006	0.883	0.0989
hCV15876373	スタチン	1408	C	C	0.1087	T	T	0.8913	C	C	4	15	C	T	20	248	T	T	84	1037													0.492	0.0989
hCV16501850	全て	2779	G	G	0.007	C	C	0.993	G	G	0	0	G	C	3	96	C	C	248	2492													1	
hCV16501850	プラセボ	1369	G	G	0.0066	C	C	0.9934	G	G	0	0	G	C	1	17	C	C	141	1210	N/A	N/A	N/A	1	1.7143	0.16906	17.38259	1	1.71429	0.16906	17.3626	1	0.7381	0.58069	0.9382	0.014	1	
hCV16501850	スタチン	1410	G	G	0.0074	C	C	0.9926	G	G	0	0	G	C	2	19	C	C	107	1282													1	
hCV29649182	全て	2781	T	T	0.1336	C	C	0.8664	T	T	3	53	T	C	69	562	C	C	179	1916													0.287	
hCV29649182	プラセボ	1371	T	T	0.1404	C	C	0.8596	T	T	1	25	T	C	41	292	C	C	101	911	1.7333	0.16668	18.0364	1	0.7631	0.48447	1.202101	0.2529	0.78179	0.50161	1.21872	0.3188	0.7223	0.54442	0.95834	0.028	0.911	0.692
hCV29649182	スタチン	1410	T	T	0.127	G	T	0.873	T	T	2	28	T	C	28	270	C	C	78	1004													0.0913	0.692
hCV30388472	全て	2763	C	C	0.4587	T	T	0.5413	C	C	48	539	C	T	124	1237	T	T	75	740													0.674	
hCV30388472	プラセボ	1363	C	C	0.4637	T	T	0.5363	C	C	31	264	C	T	75	619	T	T	35	349	0.5175	0.29298	0.91415	0.024	0.6798	0.48192	0.95887	0.03	0.62907	0.46873	0.84425	0.0018	1.0182	0.66085	1.56888	1	0.414	0.0511
hCV30388472	スタチン	1400	C	C	0.4539	T	T	0.5461	C	C	17	285	C	T	49	618	T	T	40	391													0.146	0.0511
hCV30478067	全て	2781	A	A	0.9649	G	G	0.9351	A	A	3	12	A	G	24	307	G	G	225	2210													0.276	
hCV30478067	プラセボ	1370	A	A	0.965	G	G	0.935	A	A	0	5	A	G	16	152	G	G	127	1070	N/A	N/A	N/A	0.505	0.5153	0.22677	1.171119	0.1377	0.6875	0.32861	1.43835	0.4232	0.7461	0.58032	0.95923	0.025	1	0.675
hCV30478067	スタチン	1411	A	A	0.9648	G	G	0.9352	A	A	3	7	A	G	8	155	G	G	98	1140													0.0781	0.675
hCV3054766	全て	2782	A	A	0.4993	C	C	0.5007	A	A	64	647	A	C	130	1246	C	C	67	638													0.57	
hCV3054766	プラセボ	1370	A	A	0.4989	C	C	0.5011	A	A	35	296	A	C	75	630	C	C	32	302	0.4856	0.28343	0.83209	0.01	0.7705	0.55309	1.073342	0.14	0.6695	0.50506	0.88747	0.0054	0.9847	0.62409	1.55359	1	0.305	0.0504
hCV3054766	スタチン	1412	A	A	0.4996	C	C	0.5004	A	A	19	351	A	C	55	616	C	C	35	336													0.0626	0.0504
hCV3054789	全て	2766	A	A	0.3324	T	T	0.6676	A	A	32	267	A	T	120	1121	T	T	98	1128													0.578	
hCV3054789	プラセボ	1364	A	A	0.331	T	T	0.669	A	A	14	123	A	T	69	560	T	T	58	640	1.0873	0.56177	2.10445	0.863	0.7597	0.53833	1.071999	0.1247	0.8273	0.6075	1.11423	0.2316	0.6667	0.44699	0.967	0.035	0.142	0.217
hCV3054789	スタチン	1402	A	A	0.3338	T	T	0.6662	A	A	18	144	A	T	51	561	T	T	40	588													0.509	0.217
hCV3054805	全て	2779	G	G	0.4133	C	C	0.5867	G	G	42	446	G	C	129	1192	C	C	81	889													0.309	
hCV3054805	プラセボ	1371	G	G	0.4172	C	C	0.5828	G	G	22	225	G	C	80	670	C	C	41	433	0.9317	0.52221	1.66238	0.872	0.5933	0.42282	0.832598	0.0022	0.66534	0.49722	0.89032	0.0062	0.9323	0.61443	1.41473	0.817	0.374	0.675
hCV3054805	スタチン	1408	G	A	0.4094	C	C	0.5906	G	G	20	221	G	C	49	622	C	C	40	456													0.582	0.675
hCV3054808	全て	2778	A	A	0.3803	C	C	0.6197	A	A	39	369	A	C	125	1172	C	C	88	985													0.629	
hCV3054808	プラセボ	1370	A	A	0.3737	C	C	0.6263	A	A	18	174	A	C	81	559	C	C	44	494	1.037	0.66982	1.88734	1	0.5292	0.37268	0.75132	0.0003	0.62573	0.46442	0.84308	0.0023	1.0056	0.67383	1.50075	1	0.954	0.497
hCV3054808	スタチン	1408	A	A	0.3867	C	C	0.6133	A	A	21	195	A	C	44	613	C	C	44	491													0.537	0.497
hCV3054822	全て	2782	A	A	0.2549	T	T	0.7451	A	A	27	159	A	T	111	935	T	T	114	1436													0.583	
hCV3054822	プラセボ	1373	A	A	0.2516	T	T	0.7484	A	A	14	75	A	T	72	441	T	T	57	714	0.852	0.42395	1.71219	0.682	0.5213	0.35998	0.755031	0.0004	0.5778	0.41718	0.80021	0.0008	0.9897	0.6961	1.40925	1	0.774	0.125
hCV3054822	スタチン	1409	A	A	0.258	T	T	0.742	A	A	13	84	A	T	39	494	T	T	57	722													0.676	0.125
hCV3054829	全て	2778	C	C	0.4545	T	T	0.5455	C	C	41	500	C	T	133	1310	T	T	78	716													0.0129	
hCV3054829	プラセボ	1367	C	C	0.4484	T	T	0.5516	C	C	20	230	C	T	75	651	T	T	48	343	0.9021	0.60074	1.62503	0.747	0.783	0.56474	1.085718	0.1463	0.80518	0.60541	1.07087	0.1629	0.6064	0.39272	0.93632	0.024	0.0737	0.282
hCV3054829	スタチン	1411	C	C	0.4603	T	T	0.5397	C	C	21	270	C	T	58	659	T	T	30	373													0.422	0.282
hCV31340487	全て	2767	C	C	0.0735	T	T	0.9265	C	C	1	16	C	T	28	345	T	T	223	2154													0.575	
hCV31340487	プラセボ	1362	C	C	0.0727	T	T	0.9273	C	C	0	9	C	T	13	167	T	T	130	1043	N/A	N/A	N/A	0.471	1.0761	0.52675	2.198483	1	1.15729	0.57217	2.34076	0.7044	0.697	0.54076	0.89829	0.006	0.422	0.125
hCV31340487	スタチン	1406	C	C	0.0744	T	T	0.9256	C	C	1	7	C	T	15	178	T	T	93	1111													0.847	0.125
hCV32202303	全て	2771	C	C	0.0946	G	G	0.9054	C	C	1	18	C	G	35	451	G	G	216	2050													0.223	
hCV32202303	プラセボ	1365	C	C	0.0971	G	G	0.9029	C	C	1	7	C	G	22	227	G	G	120	988	N/A	N/A	N/A	0.421	0.6208	0.32018	1.203801	0.1644	0.58573	0.30364	1.13025	0.1208	0.7655	0.59291	0.93822	0.045	0.164	0.378
hCV32202303	スタチン	1406	C	C	0.0921	G	G	0.9079	C	C	0	11	C	G	13	224	G	G	96	1062													0.874	0.378
hCV792699	全て	2772	C	C	0.4352	T	T	0.5648	C	C	60	467	C	T	122	1237	T	T	69	817													0.877	
hCV792699	プラセボ	1368	C	C	0.4284	T	T	0.5716	C	C	31	214	C	T	74	608	T	T	38	403	0.8127	0.50466	1.30891	0.412	0.6534	0.4617	0.924804	0.0175	0.7086	0.53582	0.9378	0.0157	0.8085	0.51256	1.27518	0.382	0.544	0.962
hCV792699	スタチン	1404	C	C	0.442	T	T	0.558	C	C	29	253	C	T	48	629	T	T	31	414													0.417	0.962
hCV3054739	全て	2677	G	G	0.3599	A	A	0.6401	G	G	34	308	G	A	127	1116	A	A	83	1009													0.706	
hCV3054739	プラセボ	1322	G	G	0.3544	A	A	0.6456	G	G	16	138	G	A	81	548	A	A	44	495													0.167	0.717
hCV3054739	スタチン	1355	G	G	0.3653	A	A	0.6347	G	G	18	170	G	A	46	568	A	A	39	514													0.412	0.717

【０５１７】

【表１７】

表17：動脈瘤もしくは解離を有する患者　対　コントロール（555症例および180コントロール）

									遺伝子型結果						対立遺伝子結果			
マーカー	遺伝子	数（全て）	数（症例）	数（コントロール）	危険対立遺伝子	全頻度	症例頻度	コントロール頻度	OR（少数hom 対 主要hom）	P値	OR（het 対 主要hom）	P値	OR（優性）	P値	OR（劣性）	P値	対立遺伝子 Asc pExact	OR	OR95CI 下限	OR95CI 上限
hCV3054799	KIF6	735	555	180	G	0.385	0.4009	0.3361	1.68	0.06	1.36	0.12	1.43	0.04	1.43	0.19	0.029	1.32	1.0299	1.7

fq＝頻度
「Min」は、少数の対立遺伝子ホモ接合体を示す。
「Maj」は、主要な対立遺伝子ホモ接合体を示す。
「Het」は、ヘテロ接合体を示す。
「Dom」は、優性モデルを示す（少数のホモ接合体＋ヘテロ接合体　対　主要なホモ接合体）
「Rec」は、劣性モデルを示す（少数のホモ接合体　対　ヘテロ接合体＋主要ホモ接合体）

【０５１８】

【表１８】

表18:解離を有する患者 対 コントロール(128症例および180コントロール)

								遺伝子型結果							対立遺伝子結果			
マーカー	遺伝子	数 (全て)	数 (症例)	数 (コントロール)	危険対立遺伝子	全頻度	症例頻度	コントロール頻度	OR(少数hom 対 主要hom)	P 値	OR(het 対 主要hom)	P 値	OR (優性)	P 値	OR (劣性)	P 値	対立遺伝子 Asc pExact	OR	OR95CI 下限	OR95CI 上限
hCV3054799	KIF6	308	128	180	G	0.3701	0.418	0.3361	1.75	0.14	1.81	0.02	1.80	0.02	1.25	0.50	0.042	1.42	1.0188	1.97

freq = 頻度
「Min」は、少数の対立遺伝子ホモ接合体を示す。
「Maj」は、主要な対立遺伝子ホモ接合体を示す。
「Het」は、ヘテロ接合体を示す。
「Dom」は、優性モデルを示す(少数のホモ接合体+ヘテロ接合体 対 主要なホモ接合体)
「Rec」は、劣性モデルを示す(少数のホモ接合体 対 ヘテロ接合体+主要ホモ接合体)

【０５１９】

【表１９】

表19：動脈瘤もしくは解離エンドポイントにおける遺伝子型数

マーカー	エンドポイント	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	HW (コントロール) pExact
hCV3054799	動脈瘤もしくは解離	G G	92	22	G A	261	77	A A	202	81	0.616

【０５２０】

【表２０】

表20：解離エンドポイントにおける遺伝子型コントロール

マーカー	エンドポイント	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	Genot	症例数	コントロール数	HW（コントロール）
hCV3054799	解離	G G	19	22	G A	69	77	A A	40	81	pExact 0.616

【０５２１】

表21

エンドポイント	hCV	モデル	P値	オッズ比	OR95l	OR95u	遺伝子型	症例数	コントロール数	遺伝子型	症例数	コントロール数	遺伝子型	症例数	コントロール数	総症例	総コントロール
解離	hCV3054799	GA	0.009	2.77	1.29	5.97	AA	25	29	GA	43	18	GG	12	11	80	58
解離	hCV3054799	GG	0.637	1.27	0.48	3.36	AA	25	29	GA	43	18	GG	12	11	80	58
解離	hCV3054799	優性	0.027	2.20	1.09	4.43	AA	25	29	GA	43	18	GG	12	11	80	58
解離	hCV3054799	付加的	0.231	1.34	0.83	2.18	AA	25	29	GA	43	18	GG	12	11	80	58
解離	hCV3054799	劣性	0.538	0.75	0.31	1.85	AA	25	29	GA	43	18	GG	12	11	80	58
動脈瘤もしくは解離	hCV3054799	GA	0.046	1.91	1.01	3.59	AA	131	29	GA	155	18	GG	52	11	338	58
動脈瘤もしくは解離	hCV3054799	GG	0.907	1.05	0.49	2.25	AA	131	29	GA	155	18	GG	52	11	338	58
動脈瘤もしくは解離	hCV3054799	優性	0.109	1.58	0.90	2.76	AA	131	29	GA	155	18	GG	52	11	338	58
動脈瘤もしくは解離	hCV3054799	付加的	0.448	1.17	0.78	1.74	AA	131	29	GA	155	18	GG	52	11	338	58
動脈瘤もしくは解離	hCV3054799	劣性	0.492	0.78	0.38	1.60	AA	131	29	GA	155	18	GG	52	11	338	58

AA遺伝子型を、参照として使用した。
"OR95l" = オッズ比について95%信頼区間下限
"OR95u" = オッズ比について95%信頼区間上限

【０５２２】

【表２２】

表22：MIおよびCHDに対するプラバスタチンの効果：CAREおよびWOSCOPS

			遺伝子型数						MIおよびCHDに対するプラバスタチンの効果									
研究	亜群	HCV	遺伝子型	症例数	コントロール数	遺伝子型	症例数	コントロール数	遺伝子型	OR	95%CI	p値	遺伝子型	OR	95%CI	p値	遺伝子型	OR	95%CI	p値
CARE	プラバスタチン	hCV3054808	CC	44	491	AC	44	613	AA	21	195	CC	1.01	0.65-1.55	1.00000	AC	0.50	0.33-0.72	0.00032	AA	1.04	0.53-2.01	1.00000
CARE	プラセボ	hCV3054808	CC	44	494	AC	81	559	AA	18	174												
WOSCOPS	プラバスタチン	hCV3054808	CC	72	193	AC	83	248	AA	28	83	CC	0.89	0.61-1.27	0.58041	AC	0.52	0.37-0.71	0.00010	AA	0.55	0.3-0.99	0.05540
WOSCOPS	プラセボ	hCV3054808	CC	94	224	AC	134	207	AA	39	64												
CARE	プラバスタチン	hCV29992177	AA	58	798	GA	27	281	GG	4	33	AA	0.71	0.50-1.01	0.05971	GA	0.57	0.34-0.94	0.02648	GG	1.88	0.32-10.99	0.67667
CARE	プラセボ	hCV29992177	AA	77	751	GA	47	278	GG	2	31												
WOSCOPS	プラバスタチン	hCV29992177	AA	125	354	GA	51	148	GG	7	11	AA	0.71	0.54-0.93	0.01422	GA	0.54	0.35-0.83	0.00608	GG	2.55	0.52-12.37	0.28280
WOSCOPS	プラセボ	hCV29992177	AA	185	371	GA	72	112	GG	3	12												
CARE	プラバスタチン	hCV30225864	TT	43	604	CT	44	503	CC	13	117	TT	0.73	0.48-1.11	0.14200	CT	0.63	0.42-0.94	0.02803	CC	0.79	0.35-1.75	0.68302
CARE	プラセボ	hCV30225864	TT	55	564	CT	68	492	CC	14	99												
WOSCOPS	プラバスタチン	hCV30225864	TT	89	260	CT	85	234	CC	16	47	TT	0.78	0.56-1.07	0.12642	CT	0.54	0.39-0.76	0.00038	CC	0.67	0.31-1.43	0.33663
WOSCOPS	プラセボ	hCV30225864	TT	128	290	CT	125	186	CC	22	43												
CARE	プラバスタチン	hCV3054813	TT	40	448	CT	38	570	CC	19	186	TT	1.06	0.67-1.68	0.81479	CT	0.45	0.30-0.67	0.00008	CC	0.98	0.50-1.92	1.00000
CARE	プラセボ	hCV3054813	TT	38	450	CT	78	521	CC	18	172												
WOSCOPS	プラバスタチン	hCV3054813	TT	76	196	CT	82	258	CC	31	82	TT	0.95	0.67-1.36	0.85556	CT	0.51	0.37-0.71	0.00006	CC	0.64	0.36-1.13	0.14713
WOSCOPS	プラセボ	hCV3054813	TT	94	231	CT	136	218	CC	39	66												

OR = オッズ比
95%CI = 95%信頼区間

【配列表】

0005697339000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	*31/404*	*(2006.01)*	A61K	31/404	
A61K	*31/4422*	*(2006.01)*	A61K	31/4422	
A61K	*31/455*	*(2006.01)*	A61K	31/455	
A61K	*31/505*	*(2006.01)*	A61K	31/505	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
C12N	*15/09*	*(2006.01)*	C12N	15/00	A
G01N	*33/15*	*(2006.01)*	G01N	33/15	Z
G01N	*33/50*	*(2006.01)*	G01N	33/50	Z
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/53	N
G01N	*33/566*	*(2006.01)*	G01N	33/566	

(72)発明者 デブリン, ジェームス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94502, アラメダ, ハーバー ベイ パークウェイ 1401, アン アプレラ ビジネス ユニット, セレラ 気付
(72)発明者 トン, カーメン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94502, アラメダ, ハーバー ベイ パークウェイ 1401, アン アプレラ ビジネス ユニット, セレラ 気付
(72)発明者 ローランド, チャールズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94502, アラメダ, ハーバー ベイ パークウェイ 1401, アン アプレラ ビジネス ユニット, セレラ 気付

合議体
審判長 中島 庸子
審判官 植原 克典
審判官 鈴木 恵理子

(56)参考文献 国際公開第2005／056837号（WO, A1）
特許第5111380号（JP, B2）
JACC, Vol. 51, No. 4（Jan. 2008）p. 435−443（with Online Appendix）

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
IPC C12N 15/00-15/90
C12Q 1/68
CAplus／BIOSIS／EMBASE／MEDLINE（STN）
WPI

专利名称(译)	与冠状动脉事件和药物反应相关的遗传多态性，检测方法和用途		
公开(公告)号	JP5697339B2	公开(公告)日	2015-04-08
申请号	JP2009554596	申请日	2008-03-24
[标]申请(专利权)人(译)	塞雷拉基因组公司		
申请(专利权)人(译)	塞雷拉基因组公司		
当前申请(专利权)人(译)	塞雷拉基因组公司		
[标]发明人	イアコーボバオルガ デブリンジェームス トンカーメン ローランドチャールズ		
发明人	イアコーボバ, オルガ デブリン, ジェームス トン, カーメン ローランド, チャールズ		
IPC分类号	C12Q1/68 A61K31/22 A61K31/366 A61K31/397 A61K31/40 A61K31/404 A61K31/4422 A61K31/455 A61K31/505 A61P9/10 A61P35/00 C12N15/09 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A61P9/10 A61P35/00 A61P43/00 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/136 C12Q2600/156 C12Q2600/158 C12Q2600/16 G01N2333/914 G01N2500/04 G01N2800/324 G01N2800/329 Y10T436/143333 C12Q2600/118 C12Q2600/172 G01N33/6893 G01N2800/32		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A A61K31/22 A61K31/366 A61K31/397 A61K31/40 A61K31/404 A61K31/4422 A61K31/455 A61K31/505 A61P9/10 A61P35/00 C12N15/00.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.N G01N33/566		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/919885 2007-03-22 US		
其他公开文献	JP2010521969A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了基于与冠心病（特别是心肌梗塞），动脉瘤/夹层和/或药物治疗的反应相关的遗传多态性的组合物和方法。例如，本发明涉及包含多态性的核酸分子，由这些核酸分子编码的变体蛋白，用于检测多态性核酸分子和变体蛋白的试剂，以及使用该核酸和蛋白质的方法。 ，以及使用试剂进行检测的方法。

列標題	定義
研究	CARE＝「コレステロールおよび再発性事象」研究。 WOSCOPS＝「スコットランド西部冠動脈予防研究」。 PROSPER＝「危険性のある老齢者におけるプラバスタチンの見込み研究」。 PROVE－IT＝「プラバスタチンもしくはアトロバスタチン評価および感染治療」研究。 PROVE－IT－TIMI＝「プラバスタチンもしくはアトロバスタチン評価および感染治療－心筋梗塞における血栓溶解」研究。
層	分析のために使用される亜集団（例えば、プラセボ処置もしくはプラバスタチン処置されたか、または処置によって層化されない全ての患者）。
全ての数、症例数、コントロール数	障害を有する個体（症例）もしくは障害を有さない個体（コントロール）、または合わせた全サンプルに従って、症例群およびコントロール群に分けて、各研究において分析した個体数。特定の研究（実施例の節および／もしくは表の説明の節において説明されるように）に依存して、上記障害は、CHD（例えば、MIもしくは再発性MI）または動脈瘤／解離であり得る。
対立遺伝子	調査した特定のSNP改変体（ヌクレオチド）
症例頻度、コントロール頻度	症例もしくはコントロールについて試験した個体の総数を2回除算した、各研究において各対立遺伝子を有する染色体の総数（すなわち、1個体あたり2つの対立遺伝子）
主な対立遺伝子 少数の対立遺伝子	主要な－高頻度対立遺伝子。 少数の－希な（低頻度）対立遺伝子。
Genot	このSNPに着いて存在するディプロイド遺伝子型
主要なホモ接合子（「Maj　Hom」） 少数のホモ接合子（「Min　Hom」） ヘテロ接合子（「Het」）	0個の希な対立遺伝子を有する個体 2つの希な対立遺伝子のキャリア 1つの希な対立遺伝子のキャリア
Maj　hom　＋　Het Het　＋　Min　hom	0もしくは1つの希な対立遺伝子を有する個体 1もしくは2つの希な対立遺伝子の全てのキャリア
優性	優性モデル（少数のホモ接合体＋ヘテロ接合体　対　主要なホモ接合体）。
劣性	劣性モデル（少数のホモ接合体　対　ヘテロ接合体＋主要なホモ接合体）。
OR（少数のホモ接合体　対　主要なホモ接合体）	少数のホモ接合体OR：0個の希な対立遺伝子を有する個体を参照として使用する、2つの希な対立遺伝子を有するキャリアについてのオッズ比
OR（ヘテロ接合体　対　主要なホモ接合体）	ヘテロ接合体OR：0個の希な対立遺伝子を参照として有する個体を使用する、1つの希な対立遺伝子を有するキャリアについてのオッズ比
OR（優性）	優性OR：0個の希な対立遺伝子を有する個体を参照として使用