(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-518848
(P2010-518848A)
(43)公表日　平成22年6月3日(2010.6.3)

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

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 148 頁）

(21)出願番号　特願2009-550777 (P2009-550777)
(86)(22)出願日　平成20年2月21日 (2008.2.21)
(85)翻訳文提出日　平成21年10月21日 (2009.10.21)
(86)国際出願番号　PCT/IS2008/000007
(87)国際公開番号　WO2008/102380
(87)国際公開日　平成20年8月28日 (2008.8.28)
(31)優先権主張番号　8613
(32)優先日　平成19年2月21日 (2007.2.21)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)
(31)優先権主張番号　8640
(32)優先日　平成19年4月30日 (2007.4.30)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)
(31)優先権主張番号　8701
(32)優先日　平成19年12月21日 (2007.12.21)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)

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

最終頁に続く

(54)【発明の名称】循環器疾患に関連する遺伝的感受性変異体

(57)【要約】
【課題】循環器疾患のリスク（増加した及び減少した）を与える遺伝子変異体を理解することについての、継続した及び大きな要求がある。
【解決手段】本発明は、循環器疾患に関連することが見出されたある種の多型マーカーのアレルの存在又は不存在を評価することによる、冠動脈疾患、ＭＩ、腹部大動脈瘤、頭蓋内動脈瘤、再狭窄及び末梢動脈疾患を含む循環器疾患に対する感受性を決定するための方法に関する。本発明はさらに、こうしたマーカーを評価するための試薬を包含するキット、及び療法剤に対する応答の可能性を評価するための方法及びこうしたマーカーを使用する方法に関する。
【選択図】図１

10

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト個体における循環器疾患に対する感受性を決定するための方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、又は該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーが、表１０に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのアレルの存在が、循環器疾患に対する感受性を示す、前記方法。
【請求項２】
該少なくとも一つの多型マーカーが、配列番号９４に示した配列を有するゲノムセグメント内に位置している、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子と連鎖不平衡にある、請求項１又は請求項２に記載の方法。
【請求項４】
該少なくとも一つの多型マーカーが、表３及び表２１に示したマーカーから選択される、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１０８１１６５０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０７３８６０７、ｒｓ４９７７５７４、ｒｓ６４７５６０８、Ｄ９Ｓ１８７０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０４５、ｒｓ１３３３０４６、ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１３３３０４８から選択される、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８から選択される、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１０７５７２７８である、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
さらに、該個体における少なくとも一つのハプロタイプの頻度を評価することを含んでなる、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在により与えられる感受性が、増加した感受性である、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項１０】
ｒｓ１３３３０４０中のアレルＴ、ｒｓ１０１１６２７７中のアレルＴ、ｒｓ２３８３２０７中のアレルＧ、ｒｓ１０７５７２７８中のアレルＧ、ＤＧ９Ｓ１８７０中のアレルＸ又はＤ９Ｓ１８１４中のアレル０の存在が、循環器疾患に対する増加した感受性を示す、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在が、少なくとも１．２の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）の増加した感受性を示す、請求項９又は１０に記載の方法。
【請求項１２】
該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在が、少なくとも１．３の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）の増加した感受性を示す、請求項９又は１０に記載の方法。
【請求項１３】
該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在により与えられる感受性が、減少した感受性である、請求項１～８のいずれかに記載の方法。

【請求項１４】
該マーカー又はハプロタイプの存在が、循環器疾患の特定の治療モダリティーへの、該対象の異なった応答率を示す、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
該治療モダリティーが、バルーン血管形成、ステント留置、カッティングバルーン血管形成、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）、方向性冠動脈粥腫切除術、回転式冠動脈粥腫切除術、近接照射療法，薬剤溶出ステント（ＤＥＳ）挿入、金属ステント挿入及び冠動脈手術から選択される冠状動脈狭窄法である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
該治療モダリティーが、循環器疾患に関連する症状を予防する及び／又は寛解するための療法剤の投与である、請求項１４の方法。
【請求項１７】
ヒト個体における循環器疾患に対する感受性を評価することに使用のためのマーカーの同定の方法であって：
ａ．ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）内の少なくとも一つのマーカーと連鎖不平衡にある少なくとも一つの多型マーカーを同定すること；
ｂ．循環器疾患と又は循環器疾患への感受性を有すると診断された個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；及び
ｃ．対照個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；
を含んでなり、対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と又は循環器疾患への感受性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の有意な相違が、循環器疾患に対する感受性を評価するために有用である少なくとも一つの多型を示す、前記方法。
【請求項１８】
対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と又は循環器疾患に対する感受性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の増加が、該少なくとも一つの多型が循環器疾患への増加した感受性を評価するために有用であることを示す、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と又は循環器疾患に対する感受性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の減少が、該少なくとも一つの多型が循環器疾患への減少した感受性を評価するために有用であることを示す、請求項１７又は請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
ＬＤブロックＣ０９内の該少なくとも一つのマーカーが、表１０に示したマーカーから選択される、請求項１７～１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
ＬＤブロックＣ０９内の該少なくとも一つのマーカーが、表３及び表２１に示したマーカーから選択される、請求項１７～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
ＬＤブロックＣ０９内の該少なくとも一つのマーカーが、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８から選択される、請求項１７～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
循環器疾患のリスクにある、又は循環器疾患と診断されたヒト個体から得られた核酸サンプルを遺伝子型同定する方法であって、該サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つのマーカーが、表３及び表２１に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在が、循環器疾患の感受性を示す、前記方法。

【請求項２４】
該少なくとも一つのマーカーが、ｒｓ１０８１１６５０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０７３８６０７、ｒｓ４９７７５７４、ｒｓ６４７５６０８、Ｄ９Ｓ１８７０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０４５、ｒｓ１３３３０４６、ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１３３３０４８から選択される、請求項２３の方法。
【請求項２５】
遺伝子型同定が、該少なくとも一つの多型マーカーに隣接するヌクレオチドプライマー対を使用し、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる核酸のセグメントを増幅することを含んでなる、請求項２３又は２４に記載の方法。
【請求項２６】
遺伝子型同定が、アレル特異的プローブハイブリダイゼーション、アレル特異的プライマー伸長、アレル特異的増幅、核酸シークエンシング、５’－エキソヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、サイズ分析、及び一本鎖配座解析から選択されるプロセスを使用して実施される、請求項２３～２５のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
該プロセスが、アレル特異的プローブハイブリダイゼーションを含んでなる、請求項２５に記載の方法。
【請求項２８】
該プロセスが、ＤＮＡ配列決定を含んでなる、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
請求項２３～２７のいずれかに記載の方法であって：
４）該核酸のコピーと検出オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブを、該核酸と該オリゴヌクレオチドプローブの特異的ハイブリダイゼーションのための条件下で接触させること；ここで
（ａ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは５～１００ヌクレオチド長であり、そのヌクレオチド配列が配列番号９４により与えられる核酸の第一のセグメントに特異的にハイブリダイズし；
（ｂ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能標識を、及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；
（ｃ）該エンハンサーオリゴヌクレオチドは５～１００ヌクレオチド長であり、両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；及び
（ｄ）該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在する；
５）検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろうエンドヌクレアーゼで該核酸を処理すること；及び
６）遊離検出可能標識を測定すること、ここで遊離検出可能標識の存在は、該検出プローブが該核酸の第一のセグメントへ特異的にハイブリダイズされたことを示し、及び検出プローブの補体としての多型部位の配列を示す；
を含んでなる、前記方法。
【請求項３０】
循環器疾患に関連する症状を予防する及び／又は寛解するための療法剤への応答の可能性について個体を評価する方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくと

も一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３及び２１に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの存在が療法剤への陽性応答の可能性を示す、前記方法。

【請求項３１】

循環器疾患と診断された個体の予後を予測する方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３及び２１に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの存在が、該個体の循環器疾患のより悪い予後を示す、前記方法。

【請求項３２】

循環器疾患について治療を受けている個体における、治療の進行のモニタリング法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３及び２１に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのアレルの存在が、該個体の治療結果を示す、前記方法。

【請求項３３】

該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１０８１１６５０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０７３８６０７、ｒｓ４９７７５７４、ｒｓ６４７５６０８、Ｄ９Ｓ１８７０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０４５、ｒｓ１３３３０４６、ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１３３３０４８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される、請求項３０～３２のいずれかに記載の方法。

【請求項３４】

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

【請求項３５】

該バイオマーカーが、心臓マーカー又は炎症マーカーである、請求項３４の方法。

【請求項３６】

該少なくとも一つのバイオマーカーが、クレアチンキナーゼ、トロポニン、グリコーゲンホスホリラーゼ、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、血清アミロイドＡ、フィブリノゲン、インターロイキン－６、組織壊死因子アルファ、可溶性血管細胞接着分子（ｓＶＣＡＭ）、可溶性脈管間の接着分子（ｓＩＣＡＭ）、Ｅ－セレクチン、マトリックスメタロプロテアーゼ１型、マトリックスメタロプロテアーゼ２型、マトリックスメタロプロテアーゼ３型、マトリックスメタロプロテアーゼ９型、血清ｓＣＤ４０Ｌ、ロイコトリエン、ロイコトリエン代謝物、インターロイキン－６、組織壊死因子アルファ、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）及びＮ－チロシンから選択される、請求項３４又は請求項３５の方法。

【請求項３７】

該ロイコトリエンが、ＬＴＢ４、ＬＴＣ４、ＬＴＤ４及びＬＴＥ４から選択される、請求項３６の方法。

【請求項３８】

ヒト個体からのゲノムＤＮＡを含んでなるサンプル又はヒト個体に由来する遺伝子型データセットを、表１０に示したマーカーのいずれか一つとも連鎖不平衡にはない、循環器疾患の少なくとも一つのアットリスク変異体の少なくとも一つのアットリスクアレルの存在又は不存在について分析することをさらに含んでなる、前記請求項のいずれかの方法。

【請求項３９】

少なくとも二つの多型マーカー中の少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも二つの多型マーカー中の少なくとも一つのアレルの存在が循環器疾患に対する増加した感受性を示す、請求項１～６のいずれかの方法。

【請求項４０】

個体のリスク評価、診断又は予後診断を行うため、非遺伝的情報を分析することをさらに含んでなる、前記請求項のいずれかの方法。
【請求項４１】
非遺伝的情報が、年齢、性別、民族性、社会経済的地位、既往症診断、対象の病歴、循環器疾患の家族歴、生化学的測定及び臨床的測定から選択される、請求項４０の方法。
【請求項４２】
統合リスクを計算することをさらに含んでなる、請求項３４～４１のいずれかの方法。
【請求項４３】
連鎖不平衡が、連鎖不平衡尺度r^2及び／又は｜Ｄ’｜についての特定の数字的カットオフ値により特徴付けられる、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４４】
連鎖不平衡が、０．２より大きなr^2のカットオフ値により特徴付けられる、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
連鎖不平衡が、０．５より大きなr^2のカットオフ値により特徴付けられる、請求項４３又は請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
連鎖不平衡が、０．２より大きなr^2及び／又は０．８より大きな｜Ｄ’｜のカットオフ値により特徴付けられる、請求項４２に記載の方法。
【請求項４７】
該循環器疾患が、心筋梗塞、冠動脈疾患、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）、冠動脈バイパス術（ＣＡＢＧ）、再狭窄、末梢動脈疾患、脳卒中、腹部大動脈瘤及び頭蓋内動脈瘤の少なくとも一つである、前記請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４８】
該循環器疾患が、心筋梗塞、冠動脈疾患、再狭窄、頭蓋内動脈瘤及び腹部大動脈瘤の少なくとも一つである、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
該脳卒中が、大動脈アテローム硬化性脳卒中又は心原性脳卒中である、請求項４７に記載の方法。
【請求項５０】
心筋梗塞が、早期発症心筋梗塞である、請求項４７又は４８に記載の方法。
【請求項５１】
該循環器疾患が、男性については５０歳及び女性については６０歳前の早期発症の心筋梗塞及び／又は冠動脈疾患である、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
ヒト個体の循環器疾患に対する感受性を評価するためのキットであって、該キットが、個体のゲノム中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルを選択的に検出するための試薬を含んでなり、該多型マーカーは、表１０に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、そして該少なくとも一つのアレルの存在が循環器疾患に対する感受性を示す、前記キット。
【請求項５３】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１０８１１６５０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０７３８６０７、ｒｓ４９７７５７４、ｒｓ６４７５６０８、Ｄ９Ｓ１８７０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０４５、ｒｓ１３３３０４６、ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１３３３０４８から選択される、請求項５２のキット。
【請求項５４】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８から選択される、請求項５２又は請求項５３に記載のキット方法。
【請求項５５】

該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１０７５７２７８及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される、請求項５５に記載のキット。
【請求項５６】
連鎖不平衡が、連鎖不平衡尺度r^2及び／又は｜Ｄ’｜についての特定の数字的カットオフ値により特徴付けられる、請求項５２～５５のいずれかに記載のキット。
【請求項５７】
連鎖不平衡が、０．２より大きなr^2のカットオフ値により特徴付けられる、請求項５６に記載のキット。
【請求項５８】
連鎖不平衡が、０．５より大きなr^2のカットオフ値により特徴付けられる、請求項５６又は請求項５７に記載のキット。
【請求項５９】
連鎖不平衡が、０．２より大きなr^2及び／又は０．８より大きな｜Ｄ’｜のカットオフ値により特徴付けられる、請求項５６に記載の方法。
【請求項６０】
試薬が、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる該個体のゲノムの断片へハイブリダイズする、少なくとも一つの近接するオリゴヌクレオチド、緩衝液及び検出可能な標識を含んでなる、請求項５２～５９のいずれかに記載のキット。
【請求項６１】
該試薬が、対象から得られたゲノム核酸セグメントの反対鎖にハイブリダイズする少なくとも一つのオリゴヌクレオチド対を含んでなり、各オリゴヌクレオチドプライマー対が、一つの多型マーカーを含む該個体のゲノムの断片を選択的に増幅するように設計されており、及び該断片は少なくとも３０塩基対のサイズである、請求項５２～６０のいずれかに記載のキット。
【請求項６２】
該少なくとも一つのオリゴヌクレオチドが、該個体のゲノムと完全に相補的である、請求項６０又は６１に記載のキット。
【請求項６３】
該オリゴヌクレオチドが、約１８～約５０ヌクレオチド長である、請求項６０～６２のいずれかに記載のキット。
【請求項６４】
該オリゴヌクレオチドが、２０～３０ヌクレオチド長である、請求項６０～６３のいずれかに記載のキット。
【請求項６５】
該キットが：
ａ）５～１００ヌクレオチド長である検出オリゴヌクレオチドプローブ；
ｂ）５～１００ヌクレオチド長であるエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブ；及び
ｃ）エンドヌクレアーゼ酵素；を含んでなり；
該検出オリゴヌクレオチドプローブは、そのヌクレオチド配列が配列番号９４に示された核酸の第一のセグメントへ特異的にハイブリダイズし；及び
該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能な標識及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；
該エンハンサーオリゴヌクレオチドは５～１００ヌクレオチド長であり、両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；
該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在し；及

び
該核酸をエンドヌクレアーゼで処理することは、該検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろう；
請求項５２～６４のいずれかに記載のキット。
【請求項６６】
ヒト個体において循環器疾患を診断する及び／又は循環器疾患に対する感受性を評価するための診断薬の製造におけるオリゴヌクレオチドプローブの使用であって、該プローブは、配列番号９４に示されたヌクレオチド配列の核酸のセグメントにハイブリダイズし、該断片は１５～５００長である、前記使用。
【請求項６７】
コンピューター可読媒体であって、
ａ．少なくとも一つの多型マーカーのための識別子；
ｂ．循環器疾患と診断された複数の個体における、前記少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの頻度の指標；及び
ｃ．複数の参照個体における、前記少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの頻度の指標；が保存され；
該少なくとも一つの多型マーカーは、多型マーカーは表１０に示した多型マーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される、前記媒体。
【請求項６８】
該多型マーカーが、ｒｓ１０８１１６５０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０７３８６０７、ｒｓ４９７７５７４、ｒｓ６４７５６０８、Ｄ９Ｓ１８７０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０４５、ｒｓ１３３３０４６、ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１３３３０４８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される、請求項６７に記載の媒体。
【請求項６９】
複数の個体の先祖についての情報をさらに含んでなる、請求項６７又は６８に記載の媒体。
【請求項７０】
ヒト個体における循環器疾患についての遺伝的指標を決定するための装置であって；
コンピューター可読メモリー；及び
コンピューター可読メモリー上に保存されたルーチン；
を含んでなり；
該ルーチンは、表１０に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される少なくとも一つの多型マーカーに関して少なくとも一つのヒト個体についてのマーカー及び／又はハプロタイプ情報を分析するためにプロセッサーで実行されるのに適合しており、そしてマーカー及び／又はハプロタイプ情報に基づいたアウトプットを発生し、該アウトプットはヒト個体についての循環器疾患の遺伝的指標としての該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプのリスク尺度を含んでなる；
前記装置。
【請求項７１】
該ルーチンが、循環器疾患と診断された複数の個体における少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレル又は少なくとも一つのハプロタイプの頻度の指標、及び複数の参照個体における少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレル又は少なくとも一つのハプロタイプの頻度の指標をさらに含んでなり、そしてリスク尺度は、循環器疾患と診断された複数の個体についての該少なくとも一つのマーカー及び／又はハプロタイプ情報の頻度の指標とヒト個体についての該少なくとも一つのマーカー及び／又はハプロタイプ状態の比較に基づいている、請求項７０の装置。
【請求項７２】
該少なくとも一つの多型マーカーが、ｒｓ１０８１１６５０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒ

ｓ１３３３０４０、ｒｓ１０７３８６０７、ｒｓ４９７７５７４、ｒｓ６４７５６０８、Ｄ９Ｓ１８７０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０４５、ｒｓ１３３３０４６、ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１３３３０４８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される、請求項７０又は７１に記載した装置。

【請求項７３】

連鎖不平衡が、少なくとも０．２のr^2値及び／又は少なくとも０．８の｜Ｄ’｜値の数値により特徴付けられる、請求項６７～７２のいずれかに記載の装置又は媒体。

【請求項７４】

該リスク尺度が、オッズ比（ＯＲ）又は相対リスク（ＲＲ）により特徴付けられる、請求項７０～７３のいずれかの装置。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

冠動脈疾患の主要合併症、即ち、心筋梗塞（ＭＩ）及び急性冠症候群（ＡＣＳ）は、先進国における入院の主要原因である。循環器疾患は、米国、ヨーロッパ及び日本における主要な死亡原因であり続けている。該疾患のコストは、罹患率及び死亡率両方の観点、ならびに医療システム上の財政負担の観点からみて高い。

【０００２】

心筋梗塞は一般に、アテローム性動脈硬化により、以前に損傷されている冠動脈の血栓性閉塞に続いて、冠状動脈血流の突然の減少があった時に発生する（即ち、冠動脈疾患を有する対象）。ほとんどの症例において、アテローム硬化性プラークが亀裂、破裂又は潰瘍化した場合、及び状態が血栓形成を助長する場合に梗塞が発生する。まれな症例において、梗塞は、冠動脈塞栓、先天性異常、冠動脈攣縮及び広範な全身的、特に炎症性疾患に起因する冠動脈閉塞が原因であることもある。ＭＩの医学的リスク因子には、喫煙、糖尿病、高血圧、及び血清総コレステロール値＞２００ｍｇ／ｄＬ、高血清ＬＤＬコレステロール及び低血清ＨＤＬコレステロールが含まれる。循環器疾患の既往歴のない個体におけるイベント率は約１％である。最初のＭＩ又はＡＣＳを有する個体においては、１年以内の反復ＭＩのリスクは、血管形成術及びステント留置を含む最大の医学的管理にもかかわらず、１０～１４％である。

【０００３】

アテローム性動脈硬化は、多くの大及び中動脈中の血管床に影響を及ぼし得る。心筋梗塞及び不安定狭心症（急性冠症候群（ＡＣＳ））は、冠動脈アテローム性動脈硬化（冠動脈疾患）から生じ、一方、虚血性脳梗塞は最も高い頻度で、頚動脈又は大脳動脈アテローム性動脈硬化の結果である。末梢動脈閉塞性疾患（ＰＡＯＤ）に起因する肢虚血は、腸骨、大腿及び膝窩動脈アテローム性動脈硬化の結果として発生してもよい。アテローム硬化性疾患は、血栓症を阻害する（アスピリン）又は血中の上昇したコレステロールレベル（スタチン）、糖尿病又は高血圧（利尿薬及び降圧薬）のような医学的リスク因子を治療する医薬の広く行き渡った使用にもかかわらず、一般的なままである。

【０００４】

アテローム硬化性疾患は、動脈壁内の脂質の蓄積、特に低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）コレステロールの蓄積により開始される。捕捉されたＬＤＬは酸化され、そしてマクロファージにより内部移行される。このことは、「泡沫細胞」と称される、コレステロール－怒張（engorged）マクロファージの蓄積を含有するアテローム硬化性病変の形成を起こす。病気が進行するにつれて、平滑筋細胞が増殖し、そして動脈壁内へ増殖し、脂質に富む壊死性コアを封入する細胞外マトリックスの「線維性被膜」を形成する。生涯を通してほとんどの人々の動脈壁に存在し、線維性アテローム硬化性プラークは比較的安定である。こうした線維性病変は管腔直径の減少又は心臓への酸素の供給に対する深刻な影響なしに、外側弾性膜を外側へ動かし、動脈壁の広範なリモデリングを起こす。従って、患者は該疾患過程の後期まで、管腔狭小化なしで線維性アテローム硬化性病変を発育させることができる。しかしながら、冠状動脈管腔は時間と共に徐々に狭小化し、ある場合には、特

に運動のような高需要状態下、心臓への血流を損なう。このことは、安定狭心症と称される、休息により回復する胸痛を起こす可逆的虚血を生じ得る。

【０００５】

線維性アテローム硬化性病変の相対安定性とは対照的に、心筋梗塞及び不安定狭心症（その各々は急性冠症候群の一部である）に関連する責任病変は薄い線維性被膜、大きな脂質コア、及びＴリンパ球及び単球／マクロファージのような炎症細胞の浸潤により特徴付けられる。非侵襲的イメージング技術は、ほとんどのＭＩが低又は中程度の狭窄を有する部位で発生していることを示し、冠動脈閉塞は最も高い頻度で、血栓又は血塊の形成を生じる責任病変の破裂によるものであり、単に狭窄による管腔狭小化によるものではないことを示している。プラーク破裂は、通常、マクロファージが入り込み、蓄積され及び局所炎症過程により活性化される、病変の縁でのびらん又は線維性被膜の不均等な薄層化によるものであることができる。線維性被膜の薄層化は、活性化マクロファージから放出されたプロテアーゼによる細胞外マトリックスの分解で生じることができる。これらの変化を作り出すプラーク不安定性及びＭＩのリスクは、組織因子凝血原及び血栓症の可能性を増加させる他の因子の産生により増大させることができる。

【０００６】

急性冠症候群において、局所血栓症を伴う破裂又はびらんを示している責任病変は、典型的には血管形成術により又は管腔開存性を維持するためのバルーン拡張及びステント留置により治療される。ＡＣＳを経験している患者は、最初のインシデント後１２ヶ月以内に１０～１４％に達するイベント率を有する冠動脈疾患の多血管性による、第二の冠状動脈イベントについて高いリスクにある。

【０００７】

ＭＩの考え方は、前から存在する慢性アテローム硬化性病変上の動脈血管壁の炎症性疾患とするものであり、時に責任病変の破裂の引き金を引き、局所血栓症そして引き続いて心筋梗塞を導く。プラーク不安定性を導く動脈壁炎症の引き金を引く及び維持する過程は未知であるが、しかしながら、それは腫瘍壊死因子アルファ及びインターロイキン－６の循環系内への放出を生じる。損傷を受けた血管壁から放出された、これら及び他のサイトカイン又は生物学的メディエーターは、肝臓において炎症性応答を刺激し、Ｃ反応性タンパク質を含むいくつかの非特異的一般炎症マーカー上昇を起こす。アテローム性動脈硬化に特異的ではないけれども、上昇したＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）及び血清アミロイドＡは、多分血管壁炎症の代替物として、ＭＩについてのリスクを予測するように思われる。多くの一般炎症マーカーが冠動脈心疾患のリスクを予測するが、これらのマーカーはアテローム性動脈硬化に特異的ではない。例えば、Stein（Ｓtein、S.、Am J Cardiol，87(suppl):21A-26A（2001））は、冠動脈心疾患のリスクを予測するための代替物として、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、血清アミロイドＡ、フィブリノゲン、インターロイキン－６、組織壊死因子アルファ、可溶性血管細胞接着分子（ｓＶＣＡＭ）、可溶性脈管間接着分子（ｓＩＣＡＭ）、Ｅ－セレクチン、マトリックスメタロプロテアーゼ１型、マトリックスメタロプロテアーゼ２型、マトリックスメタロプロテアーゼ３型及びマトリックスメタロプロテアーゼ９型を含む血清炎症マーカーのいずれか一つの使用を議論している。一つ以上のこれらの血清炎症マーカーの上昇は冠動脈心疾患に特異的ではなく、年齢にともなっても、又は脳血管疾患、末梢血管疾患、インスリン非依存性糖尿病、変形性関節症、細菌感染及び敗血症に関連しても生じる。

【０００８】

上昇したＣＲＰ又は他の血清炎症マーカーは、以前に心筋梗塞があった患者における二回目の心筋梗塞の増加したリスクについての予後診断でもある（Retterstol，L. et al.，Atheroscler.，160: 433-440（2002））。

【０００９】

喫煙、高脂血症、高血圧及び糖尿病のような古典的リスク因子は冠動脈心疾患（ＣＨＤ）及びＭＩの多くの症例に関連しているが、多くの患者ではこれらのリスク因子は関与していない。実際、一つ又はそれ以上のこれらのリスク因子を示す多くの患者はＭＩを発症

しない。家族歴は、主要なリスク因子の一つとして認識されてきた。いくつかのＭＩの家族内集積は、他の通常のリスク因子に対する遺伝的寄与を反映するけれども、多くの研究は、既知のリスク因子ものを超える有意な遺伝的感受性因子があることを示唆している（Friedlander Y, et al., Br. Heart J. 1985; 53:382-7, Shea S. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 1984; 4:793-801, 及び Hopkins P. N., et al., Am. J. Cardiol. 1988; 62: 703-7）。主遺伝的感受性因子は、家族性高コレステロール血症のような高脂血症の希なメンデリアン（Mendelian）形態についてのみ同定されている。

【００１０】

遺伝的リスクは、集団中の個体間の遺伝子のわずかな相違により与えられる。個体間で異なる遺伝子は、最も高い頻度で一塩基変異多型（ＳＮＰ）によるものであるが、他の相違も重要である。ＳＮＰはヒトゲノム中、平均１０００塩基対ごとに位置している。従って、２５０，０００塩基対を含有する典型的なヒト遺伝子は２５０の異なったＳＮＰを含んでいてもよい。少数のＳＮＰがエクソンに位置しており、該遺伝子によりコードされているタンパク質のアミノ酸配列を変化させる。ほとんどのＳＮＰは遺伝子機能に影響を及ぼさないが、一方、他のものは遺伝子によりコードされているｍＲＮＡの転写、スプライシング、翻訳又は安定性を変化させることができる。ヒトゲノム中の追加の遺伝的多型は、短い又は長いＤＮＡの挿入、欠失、転座又は反転により起こされる。疾患リスクを与える遺伝子多型は、それ故、直接的にタンパク質のアミノ酸配列を変化させることができ、遺伝子から産生されるタンパク質の量を増加させることができ、又は遺伝子から産生されるタンパク質の量を減少させることができる。

【００１１】

疾患のリスクを与える遺伝子多型は明らかにされていないので、こうしたリスク因子についての遺伝子試験が、臨床医薬に重要となってきている。例は、アルツハイマー病の異なった診断のために、認知症患者におけるアポＥ４多形の遺伝的キャリアを同定するアポリポタンパク質Ｅ試験、及び深部静脈血栓症の素因についての第Ｖ因子ライデン試験である。より重要なことには、癌の治療において、腫瘍細胞中の遺伝子変異体の診断は、個々の患者の最も適切な治療計画の選択のために使用される。乳癌において、エストロゲンレセプター発現又はヘレグリン２型（Ｈｅｒ２）レセプターチロシンキナーゼ発現における遺伝子変異は、抗エストロゲン剤（タモキシフェン）又は抗Ｈｅｒ２抗体（ハーセプチン）が治療計画内に取り込まれるであろうかどうかを決定する。慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）おける、Ｂｃｒ及びＡｂｌレセプターチロシンキナーゼをコードする遺伝子を融合するフィラデルフィア染色体遺伝子転座の診断は、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼの特異的阻害剤、Ｇｌｅｅｖｅｃ（ＳＴＩ５７１）を該癌の治療に使用すべきであることを示している。こうした遺伝子変異を有するＣＭＬ患者に対しては、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼの阻害は、腫瘍細胞の迅速な除去及び白血病からの寛解を導く。

【００１２】

再狭窄

バルーン冠動脈形成術は、冠動脈バイパス術（ＣＡＢＧ）手術よりも冠動脈疾患患者の血管再開通術のためのより侵襲性の少ない方法として１９７０年代後半に導入された。それ以来、限定された血流しかない領域を血行再建させるための新規経皮的デバイスの開発は急速に進行してきた。しかしながら、血管形成術使用の拡大は、増殖性プロセスにより動脈が血管形成術に反応し、この治療の成功を限定している。このプロセスは再狭窄として知られている。

【００１３】

再狭窄は、動脈の隣接正常セグメントにおける管腔の５０％に等しい又は上回る、治療されたセグメントの再狭小化として定義される。研究された患者集団に依存して、再狭窄率は、バルーン拡張により治療された病変の３０％～４４％の範囲である。この問題は、再狭窄のリスクを最小にする介入技術の探求を促した。いくつかの臨床試行は、血管内ステント留置で再狭窄率の有意な減少を示した。ステント留置の目的は、放射状の支持を提供する足場プロセスにより動脈管腔を維持することである。通常ステンレススチールによ

り作製されているステントは、自己拡張型メカニズムか又はバルーン膨張を使用して動脈中に設置される。しかしながら、ステント内（in-stent）再狭窄が、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）の分野で主たる問題として未だに残っており、患者が繰り返しの手法及び手術を受けることを必要としている。再狭窄は、コラーゲン基質中の平滑筋様細胞の組成からなる新生内膜の形成の結果である。ステント内再狭窄のための現在の治療モダリティーには、反復バルーン血管形成術、反復ステント留置術、カッティングバルーン血管形成術、方向性冠動脈粥腫切除術、回転式冠動脈粥腫切除術、近接照射療法，及び薬剤溶出ステント（ＤＥＳ）が含まれる。再狭窄問題は、局所血管内照射（冠動脈内血近接照射療法）により、及びＤＥＳの導入により最小化でき、そしてこれらの治療は、ステント移植又は血管形成術後の細胞増殖を成功裏に防ぐことが示されている。

【００１４】

冠動脈内血近接照射療法は、放射活性物質の密封源が使用され、動脈内腔のアテローム硬化性病変の部位にそれを置くことにより、非常に近い距離での照射が行われる治療である。近接照射療法の身体的利点は、放射線の線量が標的にほとんど直接送達でき、非常に急速に減退した線量しか周囲の正常組織へは与えない。このモダリティーを強調している論拠は、細胞増殖、この場合、新生内膜を形成するように傾いた平滑筋細胞の増殖を阻害するイオン化放射線に基づいている。近い将来、ステント内再狭窄になるリスクに関して患者を分類できることが重要になるであろう。分類の結果により、どの療法が最も適切であるか、及びどこの冠動脈バイパス形成手術を考慮しなければならないかを決定することができる。

【００１５】

動脈瘤

動脈壁の退行性変化は、腹部大動脈瘤（ＡＡＡ）及び 頭蓋内動脈瘤（ＩＡ）を含む、動脈の局所化された拡張、又は動脈瘤を起こすことができる。血管壁のアテローム硬化性変化は、慢性炎症、弾性媒質の破壊的リモデリング及び内側平滑筋細胞の枯渇により病理組織学的に特徴付けられるＡＡＡの大多数で観察されており、大動脈壁の著しい弱体化を生じる。対照的に、頭蓋内動脈の桑実状動脈瘤は、アテローム性動脈硬化に関連していない。さらに、ＩＡの病理組織学的特徴は異なっている。二分枝動脈に位置する典型的な頭蓋内動脈の桑実状動脈瘤は、媒質は薄いか又は存在せず、内弾性板は存在していないか又は激しく断片化されている。

【００１６】

ＡＡＡ及びＩＡの両方とも、動脈の変性過程を示し、結果的に治療的介入か又は破裂となる自然経過を伴い、通常は無症候性である動脈の拡張を導く。ＩＡの破裂はくも膜下出血を導き、そしてＩＡ及びＡＡＡ両方の破裂は高い疾病率及び死亡率を有している。ＡＡＡの場合、破裂リスクは増殖速度ならびに動脈瘤のサイズとともに増加する。

【００１７】

脳動脈瘤又は脳動脈瘤とも称される頭蓋内動脈瘤（ＩＡ）は、脳動脈又は静脈の血管壁の弱さが血管の局所的拡張又は膨張を起こす脳血管障害である。

脳動脈瘤の一般的な場所は、ウィリス輪として知られている脳底動脈上である。脳動脈瘤のおよそ８５％はウィリス輪の前部に発生し、内頚動脈及び脳の前方及び中央部分を提供するそれらの主要部分が含まれる。動脈瘤は、先天的欠陥、高血圧及びアテローム性動脈硬化のような既存の条件、又は頭部外傷から生じると信じられている。脳動脈瘤は、小児よりも成人でより一般的に発生するが、いかなる年齢でも起こりうる。

【００１８】

脳動脈瘤は、サイズ及び形状の両方で分類される。小動脈瘤は１５ｍｍ未満の直径を有する。より大きな動脈瘤には、大（１５～２５ｍｍ）、巨大（２５～５０ｍｍ）及び超巨大（５０ｍｍを超える）のように分類されるものが含まれる。嚢状動脈瘤は、嚢状突出物を有するものであり、脳動脈瘤の最も普通な形態である。漿果状動脈瘤は、漿果に似た頚部及び幹を有する嚢状動脈瘤である。紡錘状動脈瘤は、幹を有しない動脈瘤である。

【００１９】

小さな、変化しない動脈瘤は何の症状も示さないであろう。より大きな動脈瘤の破裂前に、個体は突発性の及び異常に激しい頭痛、悪心、視力障害、嘔吐、及び意識消失のような症状を経験するかもしれないが、個体は全く症状を経験しない無症候性であることもできる。発症は通常突発性であり、警告はない。脳動脈瘤の破裂は危険であり、通常、髄膜又は脳それ自身内への出血を生じ、脳卒中を構成するくも膜下出血（ＳＡＨ）又は頭蓋内血腫（ＩＣＨ）を導く。再出血、水頭症（脳脊髄液の過剰蓄積）、血管攣縮（血管の攣縮又は狭小化）又は多発性動脈瘤も生じ得る。未破裂脳動脈瘤の破裂のリスクは動脈瘤のサイズに従って変化し、動脈瘤サイズが増加するとともに、リスクも上昇する。動脈瘤破裂の全体の率は、年当たり１．３％と推定されている。短期再破裂のリスクは、動脈瘤が出血した後に劇的に増加するが、該リスクはおよそ６週後にベースラインに戻る。

【００２０】

破裂した脳動脈瘤を有する個体の救急処置は、一般的に、低下している呼吸を回復すること、及び頭蓋内圧を減少させることを含む。現在、脳動脈瘤に対し二つの治療オプションがある：外科的クリッピング又は血管内コイリング。外科的クリッピングかそれとも血管内コイリングが、破裂した動脈瘤を塞ぐため、そして再出血のリスクを減少させるために最初の３日以内に通常実施される。

【００２１】

破裂した脳動脈瘤を有する患者の予後は、動脈瘤の程度及び場所、患者の年齢、総体的な健康及び神経学的状態に依存する。破裂した脳動脈瘤を有する幾人かの患者は最初の出血で死亡する。破裂した脳動脈瘤の他の患者は、神経学的欠損がほとんど又は全くなしに回復する。結果を決定する最も有意な因子は、動脈瘤の重症度及び年齢である。

【００２２】

腹部大動脈瘤（ＡＡＡ）は、正常直径を５０％以上超える、腹部大動脈の局在化した拡張である。腎臓下大動脈の正常直径は２ｃｍである。ＡＡＡは大動脈壁の変性過程に起因する。本動脈瘤は最も一般的には腎臓下に位置しており（９０％）、他の可能な場所は腎臓上、又は腎傍である。本大動脈動脈瘤は胸部でも発生し得る。

【００２３】

ＡＡＡはアフリカ人、アフリカ系アメリカ人、アジア人及びラテンアメリカ系遺伝形質の個体においては一般的でない。頻度は男性及び女性間で強く変動する。発生のピークは男性では７０歳付近であり、６０歳を超える男性の有病率は総計２～６％である。本頻度は、非喫煙者においてよりも喫煙者でより高い（１：８）。他のリスク因子には、高血圧及び男性である性が含まれる。米国において、成人集団におけるＡＡＡの発生率は２～４％である。ＡＡＡの破裂は、６５歳又はそれ以上の男性の１～３％で発生し、死亡率は７０～９５％である。

【００２４】

変性過程の正確な理由は未知のままである。既知のリスク因子には、遺伝因子、血流力学的影響、アテローム性動脈硬化、及び感染、外傷、結合組織障害、動脈炎その他のような、種々の他の因子が含まれる。ＡＡＡは一般的には、それらのサイズ及び総体症状に従って分けられる。動脈瘤は通常、もし測定された外側大動脈直径が３ｃｍを超えていたら存在していると考えられる（大動脈の正常直径は、約２ｃｍである）。自然経過は、時間とともに直径を増加させるものであり、続いて最終的には症状の発生（通常破裂）を発生させる。もし外径が５ｃｍを上回ったら、動脈瘤は大きいと考えられる。５ｃｍ以下の動脈瘤については、破裂のリスクは低く、そのため手術のリスクは通常、破裂のリスクを上回る。５ｃｍ未満の動脈瘤は、それ故、修復が当然となり、又は症状が発生するのに十分大きくなる時点まで、監視下に保たれる。大多数の動脈瘤は無症候性である。破裂のリスクは、無症候性動脈瘤においても高く、それ故、手術の適用と考えられる。生じる可能性のある症状には、腰痛、側腹痛、腹痛、脚の付け根の痛み又は拍動性腹部腫瘤が含まれる。合併症には、破裂、末梢塞栓形成 、急性大動脈閉塞、大動静脈瘻又は大動脈十二指腸瘻が含まれる。身体的診察により、触知できる腹部腫瘤は気付き得る。異常音が腎臓又は内臓動脈狭窄の場合に存在し得る。

【００２５】
無症候性ＡＡＡのための主な治療オプションは、即時の修復及び最終的な修復のための監視である。監視は、修復のリスクが破裂のリスクを上回る小動脈瘤に適用される。ＡＡＡの直径が大きくなると破裂のリスクも増加する。世界中でいくつかの論議があるが、ほとんどの血管外科医は、動脈瘤が５ｃｍの直径に達するまでは修復を考慮しないであろう。修復の閾値は、修復対進行中の監視を考慮した時のリスクと利点のバランスに依存して、個体間でわずかに変化する。個体の自然の大動脈サイズ、ならびに手術のリスクを増加させ又は平均余命を減少させる併存症の存在がこれに影響を及ぼし得る。現在、ＡＡＡに利用可能な修復の主な様式は、開腹動脈瘤修復（ＯＲ）及び血管内動脈瘤修復（ＥＶＡＲ）である。開腹修復は、選択的手段として若年患者に、又は成長している又は大きな症候性又は破裂した動脈瘤に適用される。開腹修復は、１９５０年代から最近まで治療介入の中心であった。血管内修復は１９９０年代に最初に実際的となり、現在、開腹修復の代替法として確立されているが、その役割はまだ明確には規定されていない。一般に、より年を取った高リスク患者又は開腹に適合しない患者に適用される。しかしながら血管内修復は、動脈瘤の形態に依存して、ＡＡＡの一部でのみ実行可能である。開腹修復を超える主たる利点は、周術期が患者にあまり影響を与えなくて済むことである。

【００２６】
脳卒中

脳卒中は、いくつかの病態生理学的メカニズムを包含する多様な障害の群である。脳卒中の臨床表現型は複雑であるが：虚血性及び出血性卒中に大別される。脳卒中イベントの大多数（およそ８０％）は、大脳動脈が完全に閉塞され、そして脳の一部への血液供給が全体的に又は部分的に遮断された時（血栓症又は塞栓症のため）に生じる虚血（大脳梗塞）による。虚血性脳梗塞はさらに大動脈疾患（ＬＡＡ）（大血管疾患、ＬＶＤとも称される）、心臓塞栓性脳卒中及び小血管疾患に副分割される。虚血性脳卒中イベントのおよそ２５％は、脳に血液を供給する大動脈の二つの対、頚動脈及び椎骨動脈の大動脈疾患による。大動脈疾患の最も一般的な原因は、アテローム性動脈硬化である。心臓塞栓性脳卒中は、心臓の内側に源を発する塞栓症により起こされる。心臓が原因の塞栓症は、虚血性脳梗塞の約１／４を占める。心臓塞栓症による脳卒中は、一般に重篤であり、早期及び長期の再発を起こしやすい。虚血性心疾患、リウマチ性僧帽弁狭窄及び人工心臓弁は、心臓塞栓性脳卒中の主要原因であるが、心房細動が依然として最大原因である。

【００２７】
循環器疾患のリスク（増加した及び減少した）を与える遺伝子変異体を理解することについての、継続した及び大きな要求がある。本発明は、ＭＩ、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、頭蓋内動脈瘤（ＩＡ）、腹部大動脈瘤（ＡＡＡ）、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）及び再狭窄を含む循環器疾患に対する感受性に関連する事が示されている遺伝子変異体を提供する。これらの変異体は、循環器疾患のリスク管理及び治療介入のための方法に有用である。

【先行技術文献】
【非特許文献】
【００２８】
【非特許文献１】Ｓtein, S., Am J Cardiol, 87 (suppl):21A-26A (2001).
【非特許文献２】Retterstol, L. et al., Atheroscler., 160: 433-440 (2002).
【非特許文献３】Friedlander Y, et al., Br. Heart J. 1985; 53:382-7.
【非特許文献４】Shea S. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 1984; 4:793-801
【非特許文献５】Hopkins P. N., et al., Am. J. Cardiol. 1988; 62:703-7
【発明の概要】
【００２９】
本発明は、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、再狭窄、頭蓋内動脈瘤及び腹部大動脈瘤を含む循環器疾患に対する感受性を決定するための方法に関する。本発明は、循環器疾患に対する感受性に関連することが見出されたある種の多型マーカー及び／又はハプロタイプの評価に基づいた循環器疾患に対する感受性の決定に有用な種々の使用、

キット、過程及び装置にも関する。

【００３０】

一つの側面において、本発明はヒト個体における循環器疾患に対する感受性を決定するための方法に関し、該個体から得られた核酸サンプル中の、又は該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表１０に示された多型マーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は、循環器疾患に対する感受性を示す。本方法は、一つの態様において、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在の決定に関することができる。別の態様において、本方法は、該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在の決定に関する。該遺伝子型データセットは、遺伝情報が誘導される単一個体に関係する鋳型としての特定の核酸サンプルに関係する情報という意味では該個体に由来する。別の側面において、本発明は、ヒト個体における循環器疾患に対する感受性を決定するための方法に関し、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）に関連するマーカーから選択され、該少なくとも一つのアレルの存在又は不存在の決定は、循環器疾患に対する感受性を示す。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３に示されたマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。

【００３１】

代わりの側面において、本発明は、ヒト個体における循環器疾患に対する感受性を診断する方法に関し、該方法は該個体から得られた核酸サンプル中の、又は個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、ＬＤブロックＣ０９に関連するマーカーの群から選択され、該少なくとも一つのアレルの存在は、循環器疾患に対する感受性を示す。一つの態様において、連鎖不平衡は、特異的マーカーがＬＤブロックＣ０９に関連する程度の定量的尺度として使用される。

【００３２】

別の側面において、本発明はヒト個体における循環器疾患への感受性を決定する方法に関し、少なくとも一つの多型マーカー中の少なくとも一つのアットリスクアレルが該個体に由来する遺伝子型データセット中に存在するかどうかを決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）内のマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、及び該少なくとも一つのアットリスクアレルの存在の決定は該個体における循環器疾患への増加した感受性を示す。

【００３３】

該遺伝子型データセットは、一つの態様において、マーカー同一性についての情報及び該個体のアレル状態、即ち、該マーカーについて、個体により運ばれている二つのアレルの同一性についての情報を含んでなる。該遺伝子型データセットは、二つ又はそれ以上のマーカー、三つ又はそれ以上のマーカー、五つ又はそれ以上のマーカー、百又はそれ以上のマーカーその他を含む一つ又はそれ以上のマーカーについての遺伝子型情報を含んでなることができる。いくつかの態様において、該遺伝子型データセットは数十万のマーカー又は百万又はそれ以上のマーカーさえ含む、個体の全ゲノム評価からの遺伝子型情報を含んでなる。

【００３４】

一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、配列番号９４に示したヌクレオチド配列を有するゲノムセグメントＬＤブロックＣ０９内に存在する。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ７０４１６３７、ｒｓ２８１１７１２、ｒｓ３２１８０１８、ｒｓ３２１７９９２、ｒｓ２０６９４２６、ｒｓ２０６９４２２、ｒｓ１３３３０３４、ｒｓ１０１１９７０，ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０

、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０５０、Ｄ９Ｓ１８１４、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４、ｒｓ１３３３０４９、Ｄ９Ｓ１８７０及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される少なくとも一つのマーカーを含んでなる。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４及びｒｓ１０３３３０４９、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３に示されたマーカーから成る群より選択される一つ又はそれ一つ又はそれより多くのマーカーと、０．８より大きな｜Ｄ’｜及び／又は０．２より大きなｒ^{2}の数値により定義される強い連鎖不平衡にある少なくとも一つのマーカーを含んでなる。

【００３５】

一つの態様において、循環器疾患への感受性を決定する、又は感受性を診断する方法はさらに、該個体の少なくとも一つのハプロタイプの頻度を評価することを含んでなる。一つのこうした態様において、該少なくとも一つのハプロタイプは、ゲノムセグメントＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）内に少なくとも一つの多型マーカー含んでなるからハプロタイプから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのハプロタイプは、表３に示した少なくとも一つのマーカーと連鎖不平衡にあるハプロタイプから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのハプロタイプは、ｒｓ７０４１６３７、ｒｓ２８１１７１２、ｒｓ３２１８０１８、ｒｓ３２１７９９２、ｒｓ２０６９４２６、ｒｓ２０６９４２２、ｒｓ１３３３０３４、ｒｓ１０１１９７０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０５０、Ｄ９Ｓ１８１４、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４、ｒｓ１３３３０４９、Ｄ９Ｓ１８７０及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される少なくとも一つのマーカーから選択される、少なくとも一つの多型マーカーを含んでなるハプロタイプから選択される。

【００３６】

別の側面において、本発明はヒト個体における循環器疾患への感受性を決定する方法に関し、少なくとも一つの多型マーカー中の少なくとも一つのアットリスクアレルが該個体に由来する遺伝子型データセット中に存在するかどうかを決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、及び該少なくとも一つのアットリスクアレルの存在の決定は該個体における循環器疾患への増加した感受性を示す。

【００３７】

該遺伝子型データセットは、一つの態様において、マーカー同一性についての情報及び該個体のアレル状態、即ち、該マーカーについて、個体により運ばれている二つのアレルの同一性についての情報を含んでなる。該遺伝子型データセットは、二つ又はそれ以上のマーカー、三つ又はそれ以上のマーカー、五つ又はそれ以上のマーカー、百又はそれ以上のマーカーその他を含む一つ又はそれ以上のマーカーについての遺伝子型情報を含んでなることができる。いくつかの態様において、該遺伝子型データセットは数十万のマーカー又は百万又はそれ以上のマーカーさえ含む、個体の全ゲノム評価からの遺伝子型情報を含んでなる。

【００３８】

一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、本明細書に示した配列番号９４内に存在する。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ７０４１６３７、ｒｓ２８１１７１２、ｒｓ３２１８０１８、ｒｓ３２１７９９２、ｒｓ２０６９４２６、ｒｓ２０６９４２２、ｒｓ１３３３０３４、ｒｓ１０１１９７０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０５０、Ｄ９Ｓ１８１４、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４、ｒｓ１３３３０４９、Ｄ９Ｓ１８７０及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される少なくとも一つのマーカーを含んでなる。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３に示したマーカーからなる群より選択される一つまたはそれ以上のマーカーと、０．８より大きな｜Ｄ’｜及び／又は０．２より大きなｒ^{2}の数値により定義される強い連鎖不平衡にある少

なくとも一つのマーカーを含んでなる。一つの好ましい態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、マーカーｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４及びｒｓ１３３３０４９、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。別の好ましい対応において、該少なくとも一つの多型マーカーは、マーカーｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４及びｒｓ１３３３０４９から選択される。さらに別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）に関連するマーカーから選択される。一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）内の少なくとも一つの多型マーカーと連鎖不平衡にある。

【００３９】

本発明のある種の態様において、循環器疾患に対する感受性を決定する、又は感受性を診断する方法は、該個体における少なくとも一つのハプロタイプの頻度を評価することをさらに含んでなる。一つのこうした態様において、該少なくとも一つのハプロタイプは、表１０に示した少なくとも一つの多型マーカー及びそれらと連鎖不平衡にある多型マーカーを含んでなるハプロタイプから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのハプロタイプは、表３に示した少なくとも一つの多型マーカー及びそれらと連鎖不平衡にある多型マーカーを含んでなるハプロタイプから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのハプロタイプは、ｒｓ７０４１６３７、ｒｓ２８１１７１２、ｒｓ３２１８０１８、ｒｓ３２１７９９２、ｒｓ２０６９４２６、ｒｓ２０６９４２２、ｒｓ１３３３０３４、ｒｓ１０１１９７０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０５０、Ｄ９Ｓ１８１４、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４、ｒｓ１０３３３０４９、Ｄ９Ｓ１８７０及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される少なくとも一つの多型マーカーを含んでなるハプロタイプから選択される。

【００４０】

本発明のある種の態様において、該個体からの核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアットリスクアレルの存在の決定は、循環器疾患への増加した感受性を示す。一つの態様において、増加した感受性は、少なくとも１．１５の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）により特徴付けられる。別の態様において、増加した感受性は、少なくとも１．２０の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）により特徴付けられる。別の態様において、増加した感受性は、少なくとも１．３０の相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）により特徴付けられる。

【００４１】

いくつかの態様において、ｒｓ７０４１６３７アレルＡ、ｒｓ２８１１７１２アレルＡ、ｒｓ３２１８０１８アレルＡ、ｒｓ３２１７９９２アレルＡ、ｒｓ２０６９４２６アレルＣ、ｒｓ２０６９４２２アレルＡ、ｒｓ１３３３０３４アレルＡ、ｒｓ１０１１９７０アレルＧ、ｒｓ１０１１６２７７アレルＴ、ｒｓ１３３３０４０アレルＴ、ｒｓ２３８３２０７アレルＧ、ｒｓ１３３３０５０　アレルＴ、Ｄ９Ｓ１８１４アレル０、ｒｓ１０７５７２７８アレルＧ、ｒｓ１３３３０４９アレルＣ、ｒｓ１０７５７２７４アレルＧ、及び／又はＤ９Ｓ１８７０アレルＸ（２より小さな全てのアレルの複合アレル）の存在は、循環器疾患に対する増加した感受性を示す。

【００４２】

特定の態様において、該個体からの核酸サンプル中の少なくとも一つの保護アレルの存在は、循環器疾患の減少した感受性を示す。別の態様において、該個体からの核酸サンプル中に少なくとも一つのアットリスクアレルも存在しないことは循環器疾患の減少した感受性を示す。

【００４３】

本発明の別の側面は、ヒト個体における循環器疾患に対する感受性を評価する方法に関し、該個体からの核酸を、ヒト集団において循環器疾患の増加した発生と相関する、配列番号９４に示した配列を有するゲノムセグメント中の少なくとも一つの多型マーカー又は

ハプロタイプについてスクリーニングすることを含んでなり、該核酸中の該少なくとも一つの多型又はアットリスクハプロタイプにおけるアットリスクマーカーアレルの存在は、該個体を循環器疾患に対する上昇した感受性を有していると同定し、該核酸中に該少なくとも一つのアットリスクマーカーアレル又はアットリスクハプロタイプが存在しないことは、該個体を循環器疾患に対する上昇した感受性を有していないと同定する。

【００４４】

一つのこうした態様において、該少なくとも一つの多型マーカー又はハプロタイプは、表１０に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にある多型マーカーから選択される少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる。別の態様において、該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプは、表３に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にある多型マーカーから選択される少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカー又はハプロタイプは、マーカーｒｓ７０４１６３７、ｒｓ２８１１７１２、ｒｓ３２１８０１８、ｒｓ３２１７９９２、ｒｓ２０６９４２６、ｒｓ２０６９４２２、ｒｓ１３３３０３４、ｒｓ１０１１９７０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０５０、Ｄ９Ｓ１８１４、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４、ｒｓ１０３３３０４９、Ｄ９Ｓ１８７０及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる。ある態様において、連鎖不平衡は、０．８より大きな｜Ｄ’｜及び／又は０．２より大きなｒ^{2}の数値により特徴付けられる。

【００４５】

本発明のある態様はさらに、ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）に関連していない、循環器疾患の少なくとも一つのアットリスク遺伝子変異体の存在について、該核酸をスクリーニングする工程を含んでなる。こうした追加の遺伝子変異体は、具体的態様において、循環器疾患についての感受性又はリスク変異体と同定されているいずれの変異体も含み得る。

【００４６】

本発明の別の側面において、循環器疾患と関連していることが見いだされているマーカー又はハプロタイプの存在は、それ自体が循環器疾患への感受性を決定するために有用であり、循環器疾患のための特定の治療モダリティーへの、対象の異なった応答率を示す。

【００４７】

別の態様において、本発明は、ヒト個体における循環器疾患に対する感受性を評価することにおいて使用するマーカーの同定の方法に関し、該方法は：

ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）内の少なくとも一つのマーカーと連鎖不平衡にある少なくとも一つの多型マーカーを同定すること；

循環器疾患と又は循環器疾患への感受性を有すると診断された個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；及び

対照個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；

を含んでなり、対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と又は循環器疾患への感受性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の有意な相違は、循環器疾患に対する感受性を評価するために有用である少なくとも一つの多型を示す。

【００４８】

一つの態様において、「有意な」は統計的手段により決定され、例えば、相違は統計的に有意である。一つのこうした態様において、統計的有意性は０．０５未満のＰ値により特徴付けられる。他の態様において、該統計的有意性は０．０１未満の、０．００１未満の、０．０００１未満の、０．００００１未満の、０．０００００１未満の、０．００００００１未満の、０．０００００００００１未満の、又は０．０００００００１未満のＰ値により特徴付けられる。

【００４９】

一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表２１に示したマーカーか

ら選択される少なくとも一つのマーカーと、０．２より大きなｒ^{2}及び／又は０．８より大きな｜Ｄ’｜の数値により特徴付けられる連鎖不平衡にある。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、マーカーｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４及びｒｓ１３３３０４９から選択される少なくとも一つのマーカーと、０．２より大きなｒ^{2}及び／又は０．８より大きな｜Ｄ’｜の数値により特徴付けられる連鎖不平衡にある。

【００５０】

一つの態様において、対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と又は循環器疾患に対する感受性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の増加は、該少なくとも一つの多型が循環器疾患への増加した感受性を評価するために有用であることを示す。別の態様において、対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と又は循環器疾患に対する感受性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の減少は、循環器疾患に対する減少した感受性、又は循環器疾患に対する保護を示す。

【００５１】

本発明の別の側面は、ヒト個体から得られた核酸サンプルを遺伝子型同定する方法に関し、該サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つのマーカーは、表３及び表２１に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在は、循環器疾患の感受性の予測である。

【００５２】

一つの態様において、遺伝子型同定は、該少なくとも一つの多型マーカーに隣接するヌクレオチドプライマー対を使用し、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる核酸のセグメントを増幅することを含んでなる。別の態様において、遺伝子型同定は、アレル特異的プローブハイブリダイゼーション、アレル特異的プライマー伸張、アレル特異的増幅、核酸シークエンシング、５’－エキソヌクレアーゼ消化、分子ビーコン（beacon）アッセイ、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、サイズ分析、及び一本鎖配座解析から選択されるプロセスを使用して実施される。好ましい態様において、該プロセスはアレル特異的プローブハイブリダイゼーションを含んでなる。別の好ましい態様において、該プロセスはＤＮＡシークエンシングを含んでなる。好ましい態様において、該方法は：

１）該核酸のコピーと検出オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブを、該核酸と該オリゴヌクレオチドプローブの特異的ハイブリダイゼーションのための条件下で接触させること；ここで

（ａ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは５～１００ヌクレオチド長であり、そのヌクレオチド配列が少なくとも一つの多型部位を含んでなる配列番号９４により与えられる核酸の第一のセグメントに特異的にハイブリダイズし；

（ｂ）該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能標識を、及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；

（ｃ）該エンハンサーオリゴヌクレオチドは５～１００ヌクレオチド長であり、両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；及び

（ｄ）該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在する；

２）検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろうエンドヌクレアーゼで該核酸を処理すること；及び

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

を含んでなる。

【００５３】

特定の態様において、該核酸のコピーはポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）による増幅により提供される。別の態様において、決定された感受性は増加した感受性である。別の態様において、決定された感受性は減少した感受性である。

【００５４】

本発明の他の側面は、循環器疾患に関連する症状を予防する及び／又は寛解するための療法剤への応答の可能性について個体を評価する方法に関し、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表２１に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの存在の決定は、循環器疾患療法剤に対する陽性応答の可能性を示す。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、マーカーｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。一つの態様において、該療法剤はベータ遮断薬、ヘパリン及び／又は低分子量ヘパリンを含む抗凝固剤、クロピドグレルのような抗血小板薬、アスピリン、メトプロロール及びカルベジロールを含むベータ遮断薬、ＡＣＥ阻害剤、スタチン、エプレレノンを含むアルドステロンアンタゴニスト、ロイコトリエンシンターゼ阻害剤、剤表Ｉ、剤表ＩＩに示した剤、（Ｒ）（＋）－アルファ－シクロペンチル－４－（２－キノリニルメトキシ）－ベンゼン酢酸、アトレロウトン及びＤＧ－０５１としても知られている４－｛（Ｓ）－２－［４－（４－クロロ－フェノキシ）－フェノキシメチル］－ピロリジン－１－イル｝－ブチルアミドから選択される。他の態様は、循環器疾患の治療的介入に有用であると本明細書に記載された療法剤のいずれか一つ又は組み合わせを含むことができる。

【００５５】

本発明のさらに別の側面は、循環器疾患と診断された個体の予後を予測する方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーからなる群より選択され、該少なくとも一つのアレルの存在の決定は、該個体の循環器疾患のより悪い予後を示す。該予後は、ある態様において、再発ＭＩイベント、再発脳卒中イベントの感受性、又は循環器疾患に関連する他の合併症に対する感受性に関連する。

【００５６】

本発明のさらなる側面は、循環器疾患について治療を受けている個体における、治療の進行のモニタリング法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーからなる群より選択され、該少なくとも一つのアレルの存在の決定は、該個体の治療結果を示す。該治療は、ある態様において、外科的治療であることができる。他の態様において、該治療は療法剤の投与によるものであり、本明細書でさらに記述するようなライフスタイル変化又は循環器疾患のリスク因子への環境暴露における変化を含んでいてもよい。

【００５７】
一つの態様において、本方法は個体からのサンプル中の、少なくとも一つのバイオマーカーを評価することを含んでなる。該バイオマーカーは、ある態様において、心臓マーカー又は炎症マーカーである。一つの態様において、該少なくとも一つのバイオマーカーは、クレアチンキナーゼ、トロポニン、グリコーゲンホスホリラーゼ、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、血清アミロイドＡ、フィブリノゲン、インターロイキン－６、組織壊死因子アルファ、可溶性血管細胞接着分子（ｓＶＣＡＭ）、可溶性脈管間接着分子（ｓＩＣＡＭ）、Ｅ－セレクチン、マトリックスメタロプロテアーゼ１型、マトリックスメタロプロテアーゼ２型、マトリックスメタロプロテアーゼ３型、マトリックスメタロプロテアーゼ９型、血清ｓＣＤ４０Ｌ、ロイコトリエン、ロイコトリエン代謝物、インターロイキン－６、組織壊死因子アルファ、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）及びＮ－チロシンから選択される。一つの態様において、ロイコトリエンは、ＬＴＢ４、ＬＴＣ４、ＬＴＤ４及びＬＴＥ４より選択される。別の態様において、該方法はさらに、個体のリスク評価、診断又は予後診断を行うため、非遺伝的情報を分析することを含んでなる。該非遺伝的情報は、一つの態様において、年齢、性別、民族性、社会経済的地位、既往症診断、対象の病歴、循環器疾患の家族歴、生化学的測定及び臨床的測定から選択される。特定の好ましい態様において、全リスクを計算することを含んでなるさらなる工程が用いられる。

【００５８】
本発明の他の側面は、ヒト個体からのゲノムＤＮＡを含んでなるサンプル又はヒト個体に由来する遺伝子型データセットを、表１０に示したマーカーのいずれか一つと連鎖不平衡ではない、循環器疾患の少なくとも一つのアットリスク変異体の少なくとも一つのアットリスクアレルの存在又は不存在について分析することに関する。それ故、循環器疾患に関連していると本明細書に記載した変異体は、本明細書に記載した遺伝的に関係していない（即ち、連鎖不平衡にはない）マーカーである、循環器疾患の他の遺伝子変異体と結合することができる。こうした分析は、本明細書に記載したいずれかの方法と組み合わせて企てることができる。さらに、本明細書のいずれか二つのマーカー、又は循環器疾患に関連していると本明細書に記載したマーカー及び／又はハプロタイプのいずれの他の組み合わせも、循環器疾患に対する増加した感受性を評価するために結合することができる。

【００５９】
本発明の方法のいくつかの態様において、個体のリスク評価、診断又は予後診断を行うため、非遺伝的情報が分析される。該非遺伝的情報は、ある態様において、年齢、性別、民族性、社会経済的地位、既往症診断、対象の病歴、循環器疾患の家族歴、生化学的測定及び臨床的測定から選択される。結合された遺伝的因子及び／又は遺伝的及び非遺伝的因子の結合は既知の方法により分析することができ、統合リスクを発生させる。

【００６０】
本発明は、ヒト個体の循環器疾患に対する感受性を評価するためのキットに関し、該キットは、個体のゲノム中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を選択的に検出するための試薬を含んでなり、該多型マーカーは、表１０に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在は循環器疾患に対する感受性を示す。

【００６１】
一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、配列番号９４に示した配列を有するゲノムセグメント内に存在する。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表２１に示したマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にある群から選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。

【００６２】
一つの態様において、該試薬は、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる該個体のゲノムの断片へハイブリダイズする、少なくとも一つの近接するオリゴヌクレオチド、

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

【００６３】

一つの好ましい態様において、該キットは：

５～１００ヌクレオチド長である検出オリゴヌクレオチドプローブ；５～１００ヌクレオチド長であるエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブ；及びエンドヌクレアーゼ酵素；を含んでなり；

該検出オリゴヌクレオチドプローブは、そのヌクレオチド配列が少なくとも一つの多型部位を含んでなる配列番号９４により与えられている核酸の第一のセグメントへ特異的にハイブリダイズし；及び該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能な標識及びその５’末端にクエンチング部分を含んでなり；該エンハンサーオリゴヌクレオチドは５～１００ヌクレオチド長であり、両方のオリゴヌクレオチドが該核酸にハイブリダイズされた時、該エンハンサーオリゴヌクレオチドが該検出オリゴヌクレオチドプローブに関して３’に位置されるように、該オリゴヌクレオチドプローブに関して５’にある該ヌクレオチド配列の第二のセグメントに相補的であり；該オリゴヌクレオチドプローブ及びエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが両方とも該核酸にハイブリダイズされた時、該オリゴヌクレオチド間に単一塩基ギャップが存在するように、第一のセグメント及び第二のセグメント間に単一塩基ギャップが存在し；及び該核酸をエンドヌクレアーゼで処理することは、該検出プローブが該核酸にハイブリダイズされた時、該検出プローブの３’末端から検出可能標識を切断して遊離検出可能標識を放出するであろう。

【００６４】

本発明のさらなる側面は、ヒト個体において循環器疾患を診断する及び／又は循環器疾患に対する感受性を評価するための診断薬の製造におけるオリゴヌクレオチドプローブの使用に関し、該プローブは、そのヌクレオチド配列が少なくとも一つの多型部位を含んでなる配列番号９４により与えられる核酸のセグメントにハイブリダイズし、該断片は１５～５００長である。一つの態様において、該多型部位は多型マーカーｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。

【００６５】

本発明のさらに別の側面は：少なくとも一つの多型マーカーのための識別子；循環器疾患と診断された複数の個体における、前記少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの頻度の指標；及び、複数の参照個体における、前記少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの頻度の指標；が保存されるコンピューター可読媒体に関し、該少なくとも一つの多型マーカーは、多型マーカーは表１０に示した多型マーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。

【００６６】

別の側面は、ヒト個体における２型糖尿病についての遺伝的指標を決定するための装置に関し、コンピューター可読メモリー；及びコンピューター可読メモリー上に保存されたルーチン（routine）；を含んでなり、該ルーチンは、表１０に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される少なくとも一つの多型マーカーに関して少

なくとも一つのヒト個体についてのマーカー及び／又はハプロタイプ情報を分析するためにプロセッサーで実行されるのに適合しており、そしてマーカー及び／又はハプロタイプ情報に基づいたアウトプットを発生し、該アウトプットはヒト個体についての循環器疾患の遺伝的指標としての該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプのリスク尺度を含んでなる。

【００６７】

一つの態様において、該ルーチンは、循環器疾患と診断された複数の個体における少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレル又は少なくとも一つのハプロタイプの頻度の指標、及び複数の参照個体における少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレル又は少なくとも一つのハプロタイプの頻度の指標をさらに含んでなり、そしてリスク尺度は、循環器疾患と診断された複数の個体についての該少なくとも一つのマーカー及び／又はハプロタイプ情報の頻度の指標とヒト個体についての該少なくとも一つのマーカー及び／又はハプロタイプ状態の比較に基づいている。

【００６８】

本明細書に記載した本発明は、循環器疾患に対する感受性の決定に有用であると本明細書に記載された多型マーカーのいずれか一つ又は組み合わせを使用して実行に移すことができる。これには、循環器疾患に関連していることが本明細書で示されたマーカーが含まれ、こうした変異体と連鎖不平衡にあるマーカーも含まれる。一つの態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表３、１０、２１及び２６のいずれかに示されたマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表１０に示されたマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表３及び表２１に示されたマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表３に示されたマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表２１に示されたマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、ＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子と連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカーｒｓ１０８１１６５０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０７３８６０７、ｒｓ４９７７５７４、ｒｓ６４７５６０８、Ｄ９Ｓ１８７０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０４５、ｒｓ１３３３０４６、ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１３３３０４８から選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカーｒｓ１３３３０４０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０７５７２７８から選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、ｒｓ１３３３０４０（配列番号５９）である。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、ｒｓ１０１１６２７７（配列番号５６）である。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、ｒｓ２３８３２０７（配列番号８２）である。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、ｒｓ１０７５７２７８（配列番号８８）である。いくつかの態様において、該少なくとも一つのマーカーは、上記マーカーのいずれか一つ又は一つ以上の組み合わせと連鎖不平衡にあるマーカーからさらに選択されてもよい。

【００６９】

方法、使用、装置又はキットに関係する本発明の多様な側面における循環器疾患は、いくつかの態様において、動脈疾患である。一つのこうした態様において、動脈疾患表現型は心筋梗塞、急性冠症候群（ＡＣＳ）、冠動脈疾患、脳卒中、末梢動脈疾患、再狭窄、頭蓋内動脈瘤及び腹部大動脈瘤、経管的冠動脈血管形成術（ＰＴＣＡ）及び冠動脈　バイパス術（ＣＡＢＧ）ら選択される。一つの態様において、循環器疾患は心筋梗塞である。別の態様において、循環器疾患は、心筋梗塞又は冠動脈疾患である。さらに別の態様において、循環器疾患は、心筋梗塞、冠動脈疾患、腹部大動脈瘤又は頭蓋内動脈瘤である。別の態様において、循環器疾患は、心筋梗塞、冠動脈疾患、再狭窄、腹部大動脈瘤又は 頭蓋内動脈瘤である。一つの態様において、該脳卒中表現型は、大動脈　アテローム硬化性脳卒中及び／又は心原性脳卒中である。該再狭窄表現型は、一つの態様において、冠状動脈ステント内再狭窄である。ある態様において、該ステント内再狭窄は、金属ステント（Ｂ

ＭＳ）留置に続く再狭窄か又は、薬剤溶出ステント（ＤＥＳ）の留置に続く再狭窄である。

【００７０】

本発明のマーカー及びハプロタイプと連鎖不平衡にある変異体（マーカー及び／又は多型マーカーを含んでなるハプロタイプ）も本発明の方法及びキットに有用である。本発明は、それ故、本発明のマーカー及びハプロタイプと連鎖不平衡にあるマーカーにも関する。本発明の使用、装置又はキットのある態様において、連鎖不平衡は、連鎖不平衡の定量的尺度についての特異的カットオフ値により特徴付けられる。一つのこうした態様において、連鎖不平衡はr^2についての特異的カットオフ値により特徴付けられる。別のこうした態様において、連鎖不平衡は｜Ｄ’｜についての特異的カットオフ値により特徴付けられる。さらに別の態様において、連鎖不平衡はr^2及び｜Ｄ’｜についての特異的カットオフ値により特徴付けられる。一つの好ましい態様において、連鎖不平衡は０．１より大きなr^2の値により特徴付けられる。別の好ましい対応において、連鎖不平衡は０．２より大きなr^2の値により特徴付けられる。他のr^2のカットオフ値も可能であり、限定されるわけではないが、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９が含まれる。別の好ましい対応において、連鎖不平衡は０．５より大きな｜Ｄ’｜の値により特徴付けられる。別の好ましい対応において、連鎖不平衡は０．８より大きな｜Ｄ’｜の値により特徴付けられる。他の｜Ｄ’｜のカットオフ値も可能であり、限定されるわけではないが、０．２、０．３、０．４、０．６、０．７、０．８、０．９、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８及び０．９９が含まれる。ある態様において、連鎖不平衡は、｜Ｄ’｜か又はr^2についてのカットオフ数値により特徴付けられる。一つのこうした態様において、　連鎖不平衡は、０．８より大きな｜Ｄ’｜及び０．２より大きなr^2についての数値、又は両方のカットオフ数値により特徴付けられる。

【００７１】

本発明の方法、使用、装置又はキットのある種の態様において、該個体は特定の祖先を有する。一つの態様において、該祖先は、ブラックアフリカ人祖先、コーカサス人祖先及び中国人祖先から選択される。別の態様において、該祖先はブラックアフリカ人祖先である。別の態様において、該祖先はヨーロッパ人祖先である。別の態様において、該祖先はコーカサス人祖先である。該祖先は、ある種の態様において、遺伝子分析又は遺伝子型同定が行われている個体による自己申告である。他の態様において、該祖先は個体からの核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルを検出することを含んでなる遺伝子決定により決定され、ここで該アレルの存在又は不存在は該個体の祖先を示す。

【００７２】

本発明の方法、使用、装置又はキットの他の特定の態様において、少なくとも一つのアットリスク変異体、即ち、少なくとも一つの多型マーカー中のアットリスクアレル又はアットリスクハプロタイプの存在は、循環器疾患の早期発症を示す。早期発症は、いくつかの態様において、７５歳前の発症とカテゴリー化される。他の態様において、早期発症は、７０歳前、６５歳前、６０歳前、５５歳前、５０歳前、４５歳前又は４０歳前の発症とカテゴリー化される。発症年齢のカテゴリー化についての他の値も企図され、限定されるわけではないが、すべての年齢の整数値が含まれ、そしてこうした年齢カテゴリーも本発明の範囲内である。ある態様において、循環器疾患は心筋梗塞であり、そして発症年齢は男性について５０以下及び／又は女性について６０以下である。

【００７３】

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

【図面の簡単な説明】

【００７４】

【図１】図１は、ａ）９番染色体上の１Ｍｂ間隔（２１．６～２２．６Ｍｂ、Ｂｕｉｌｄ

３４）中に位置する１２７ＳＮＰについての関連性結果。プロットされているのは－ｌｏｇＰであり、ＰはＳＮＰの染色体位置に対する個体の関連性について調節されたＰ値である。ｂ）ＣＥＵ集団の、ＨａｐＭａｐリリース１９からの同一領域中の、１００４の共通ＳＮＰ間の対応するペアワイズ相関$ｒ^2$。ｃ）最も強い関連性結果を含むＬＤブロック（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３６中の２１，９２０，１４７～２１，１４９，９８２位；配列番号９４）を定義するＨａｐＭａｐデータセット（Nature 437, 1299-1320(２００５年１０月２７日)）に基づいた二つの組換えホットスポットの場所。ｄ）パネルｂで使用したＳＮＰと同一のセットについてＤ’により測定された、領域中のペアワイズ相関構造。四つ全てのパネルは、パネルａに示された水平Ｍｂスケールを使用した。

【発明を実施するための形態】

【００７５】

発明の詳細な説明

本発明の好ましい態様の記述は以下のようである。

特に示さない限り、核酸配列は左から右へ５’から３’の配向で書かれている。本明細書内に列挙されている数値範囲は、該範囲が定義している数値を全て含み、定義された範囲内の各整数又はいずれの非整数部分も含む。特に示さない限り、本明細書で使用された技術的及び科学的用語は、本発明が関与する当業者により一般的に理解されているものと同一の意味を有する。

【００７６】

本文脈において、以下の用語は示されている意味を有する：

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

【００７７】

「アレル」とは、染色体上の所与の座位（位置）のヌクレオチド配列を指す。多型マーカーアレルはそれ故、染色体上の該マーカーの組成（即ち、配列）を指す。個体からのゲノムＤＮＡは、いずれかの所与の多型マーカーについての二つのアレル（例えば、アレル特異的配列）を含有し、各染色体上の各コピーを代表する。本明細書で使用されたヌクレオチドについての配列コードは：Ａ＝１、Ｃ＝２、Ｇ＝３、Ｔ＝４、である。マイクロサテライトアレルについては、ＣＥＰＨサンプル（Centre D'Etudes du Polymorphisme Humain, genomics repository, CEPH sample 1347-02）を基準として使用し、このサンプル中の各マイクロサテライトのより短いアレルを０と設定し、他のサンプル中の、全ての他のアレルはこの基準に関連して番号付けした。それ故、例えば、アレル１はＣＥＰＨサンプル中のより短いアレルよりも１ｂｐ長く、アレル２はＣＥＰＨサンプル中のより短いアレルよりも２ｂｐ長く、アレル３はＣＥＰＨサンプル中のより短いアレルよりも３ｂｐ長いなど、及びアレル－１はＣＥＰＨサンプル中のより短いアレルよりも－１ｂｐ短く、アレル－２はＣＥＰＨサンプル中のより短いアレルよりも－２ｂｐ短いなど。

【００７８】

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

【００７９】

【表１】

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

【００８０】

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

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

【００８１】

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

【００８２】

本明細書に記載した「マイクロサテライト」は、特定の部位に、２～８ヌクレオチド長である多数の小さな塩基のリピートを有する（ＣＡリピートのような）多型マーカーであり、母集団中でリピート長の数は変化する。本明細書に記載した「インデル」は、典型的には数ヌクレオチド長である小さな挿入又は欠失を含んでなる多型の一般形態である。

【００８３】

本明細書に記載した「ハプロタイプ」とは、セグメントに沿って配置されたアレルの特異的組み合わせにより特徴付けされる、ゲノムＤＮＡのセグメントを指す。ヒトのような二倍体生物については、ハプロタイプは各多型マーカー又は座位について一対のアレルの一つのメンバーを含んでなる。特定の態様において、該ハプロタイプは二つ又はそれ以上のアレル、三つ又はそれ以上のアレル、四つ又はそれ以上のアレル、又は五つ又はれ以上のアレルを含み得る。ハプロタイプは、そのハプロタイプ中のマーカー名及びマーカーのアレルとの関連で記述されており、例えば、「Ｇ　ｒｓ１０７５７２７８」とは、ハプロタイプ中にあるマーカーｒｓ７７５８８５１の３アレルを指し、そして「ｒｓ１０７５７２７８アレルＧ」と均等である。さらに、ハプロタイプ中のアレルコードは、個々のマーカーについてのものである、即ち、１＝Ａ、２＝Ｃ、３＝Ｇ及び４＝Ｔ。

【００８４】

本明細書に記載した用語「感受性」とは、ある状態を発生し易い（例えば、ある種の形質、表現型又は疾患）、又は平均個体よりも特定の状態への抵抗する能力が低下している個体（又は個体の群）を指す。本用語は、増加した感受性及び減少した感受性の両方を包含する。それ故、本明細書に記載した本発明の多型マーカー及び／又はハプロタイプにおける特定アレルは、特定のアレル又はハプロタイプについて１より大きな相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）により特徴付けられるような、循環器疾患に対する増加した感受性（即ち、増加したリスク）により特徴付けることができる。もしくは、本発明のマーカー及び／又はハプロタイプは、１未満の相対リスクにより特徴付けられるような、循環器疾患に対する減少した感受性（即ち、減少したリスク）を特徴とする。

【００８５】

用語「及び／又は」は、本文脈において、それにより結びつけられている項目の一方又は両方が含まれていることを示すと理解されるものとする。言い換えれば、本用語は本明細書において「一つ又は他方又は両方」と解釈されるものとする。

【００８６】

本明細書に記載された用語「ルックアップテーブル（look-up table）」は、一つの形態のデータを他の形態、又はデータの一つ又はそれ以上の形態を、表現型又は形質のような該データが関連がある予測結果に相互に関連付ける。例えば、ルックアップテーブルは、少なくとも一つの多型マーカーについてのアレルデータと、特定のアレルデータを含んでなる個体が該特定のアレルデータを含んでない個体よりも示し易い又はより示し易い、特定の疾患診断のような特定の形質又は表現型間の相関を含んでなることがでる。ルックアップテーブルは多元的であることができ、即ち、一つのマーカーの複数のアレルについての情報を同時に含むことができ、疾患診断、人種情報、バイオマーカー、生化学的測定値、療法又は薬剤などについての詳細のような他の因子も含んでなることができる。

【００８７】

「コンピューター可読媒体」とは、商業的に入手可能な又は注文製作のインターフェースを使用するコンピューターによりアクセス可能である情報保存媒体である。コンピューター可読媒体の例には、メモリー（例えば、ＲＡＭ、ＲＯＭ、フラッシュメモリーなど）、光学保存媒体（例えば、ＣＤ－ＲＯＭ）、磁気保存媒体（例えば、コンピューターハードドライブ、フロッピー（登録商標） ディスクなど）、パンチカード、又は他の商業的に入手可能な媒体が含まれる。情報は、問題とするシステムと媒体間、コンピューター間、及びコンピューターと保存された情報の保存又はアクセスのためのコンピューター可読媒体間を移動させることができる。こうした伝達は、電気的、又はＩＲリンク、無線接続のような他の利用可能な方法によるものであり得る。

【００８８】

「核酸サンプル」は、核酸を含有する個体から得られたサンプルである。ある態様、即ち、特異的多型マーカー及び／又はハプロタイプの検出において、該核酸サンプルはゲノムＤＮＡを含んでなる。こうした核酸サンプルは、血液サンプル、羊水のサンプル、脳脊髄液のサンプル、又は皮膚、筋肉、頬側又は結膜粘膜、胎盤、消化管又は他の器官からの組織サンプルを含む、ゲノムＤＮＡを含有するいずれの起源のものでもあり得る。

【００８９】

本明細書に記載した用語「循環器疾患療法剤」とは、循環器疾患に関連する症状を寛解し又は予防し得る剤を指す。

本明細書に記載した用語「冠動脈疾患治療剤」とは、冠動脈疾患に関連する症状を寛解させる又は予防するために使用し得る剤を指す。こうした剤は、例えば、スタチン、ベータ遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、強心配糖体、降圧薬、利尿薬、レニン-アンギオテンシン系に作用する剤、及びアスピリンであり得る。

【００９０】

本明細書に記載した用語「冠状動脈狭窄」又は「冠状動脈狭窄療法」とは、冠動脈疾患に関連する症状を寛解させる又は予防するために使用し得る方法を指す。こうした方法は、反復バルーン血管形成術、反復ステント留置術、カッティングバルーン血管形成術、経

皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）、方向性冠動脈粥腫切除術、回転式冠動脈粥腫切除術、近接照射療法，薬剤溶出ステント（ＤＥＳ）挿入、金属ステント挿入、又は冠動脈バイパス術（ＣＡＢＧ）のような冠動脈手術であり得る。

【００９１】

本明細書に記載した用語「循環器疾患関連核酸」とは、循環器疾患に関連していることが見出されている核酸を指す。これには、限定されるわけではないが、本明細書に記載したマーカー及びハプロタイプ及びそれらと強い連鎖不平衡不均衡（ＬＤ）にあるマーカー及びハプロタイプが含まれる。

【００９２】

本明細書に記載した用語「ＬＤブロックＣ０９」とは、ＮＣＢＩ（National Center for Biotechnology Information）Ｂｕｉｌｄ３４、Ｂｕｉｌｄ３５及びＢｕｉｌｄ３６の９番染色体上の２１，９２０，１４７から２２，１４９，９８２位塩基対間の、９番染色体上の連鎖不平衡（ＬＤ）ブロックを指す。これらのＢｕｉｌｄからのＬＤブロック領域のヌクレオチド配列は、配列番号９４に示されている。

【００９３】

本明細書に記載した用語「循環器疾患」とは、心臓又は血管（動脈及び静脈）を含む疾患の部類を指す。一つの態様において、本発明は、類似の原因及び機構を有すると信じられているアテローム硬化性イベントに関係する動脈疾患に関する。循環器疾患はある種の共通したリスク因子（年齢、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、肥満、高血圧、ストレス、鬱、高心拍数、睡眠不足、環境暴露）を有する。

【００９４】

本明細書に記載した略語「ＰＣＴＡ」、「ＣＡＢＧ」、「ＭＩ」、「ＰＡＤ」、「ＣＡＤ」、「ＬＡＡ」、「ＩＡ」及び「ＡＡＡ」は以下のことを指す：「ＰＣＴＡ」は経皮的冠動脈形成術を指し、「ＣＡＢＧ」は冠動脈バイパス術を指し、「ＭＩ」は心筋梗塞を指し、「ＰＡＤ」は末梢動脈疾患を指し、「ＣＡＤ」は冠動脈疾患を指し、「ＬＡＡ脳卒中」は大動脈アテローム硬化性脳卒中を指し、「ＩＡ」は頭蓋内動脈瘤を指し、そして「ＡＡＡ」は腹部大動脈瘤を指す。

【００９５】

本明細書に記載した用語「早期発症」とは、典型的に観察されるよりも低い疾患の発症を指す。本例示の状況において、ＭＩ表現型に適用された場合、該用語は５０歳前の男性及び６０歳前の女性でのＭＩイベントとして定義される。本用語は、本発明の代わりの態様において、当業者には知られている代替様式で定義され、本明細書でさらに詳細に記述されている。

【００９６】

冠動脈疾患に対する遺伝子変異体の関連性

およそ３１７，０００のこうしたＳＮＰを含有するチップ上でのＳＮＰマーカー間の関連性研究を介して、本発明は９番染色体上のある種のマーカーと循環器疾患との関連性を同定した。最初の発見は、表１及び表１２に示したように、心筋梗塞と診断された患者からのＳＮＰデータの分析時になされた。本明細書でＬＤブロックＣ０９と記述されている領域中のいくつかのマーカーが、１．２ほども高いＲＲ値でＭＩと強く関連していることが発見された。該領域内の二つのマイクロサテライト、Ｄ９Ｓ１８１４及びＤ９Ｓ１８７０もＭＩ表現型と相関していることも見出された。Ｄ９Ｓ１８７０の複合アレルＸ（２より短い全てのアレルの複合（それぞれアレル、－６、－４、－２及び０））はＭＩと強く関連していることが見出された（表１）。さらなる調査は、ＭＩと最も強い関連を与える五つのマーカー（ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、Ｄ９Ｓ１８１４及びＤ９Ｓ１８７０；表３参照されたい）と強く相関している９０に近い追加のマーカーを同定した。これらのマーカーは、これら五つのマーカーのいずれかの代替マーカーとして働くことができ、それ故、本発明の方法で使用される。

【００９７】

Ｄ９Ｓ１８７０マーカーは続いて、追加のＭＩ症例ならびに他の循環器疾患、加えて何

千もの追加の集団対照の十分の一を含む、個体の非常に大きなサンプル（７０，０００以上）において遺伝子型同定された。すべてコーカサス人起源の個体を含む、米国からの三つのコホートにおける再現研究も実施された。表現型ＭＩについてのこれらの研究の結果は、およそ10^{-12}の統合Ｐ値で最初の発見の再現を明らかにした（表４及び１２～１４）。対応する人口寄与リスクは、この変異体では約１７％である。

【００９８】

この変異体のさらなる研究は、ＭＩの発症年齢との有意な相関関係を明らかにした。男性については５０歳前及び女性については６０歳以下でのＭＩと任意に定義している早期発症ＭＩは、全ＭＩ症例についての１．２１と比較して、この早期発症群では１．３３と増加した。Ｄ９Ｓ１８７０の複合Ｘアレルのコピー数及びＭＩの発症年齢の重回帰は、ＭＩ個体により運ばれているＸの各コピーに対する、発症年齢の非常に有意な低下を明らかにした（表８）。このことは、男性についての５０及び女性についての６０のカットオフ以外のＭＩの発症年齢の他の定義も、発症年齢とＸアレルのキャリア状態のこの傾向を検出するために使用できることを示している。

【００９９】

本発明は、代替マーカーとしてＤ９Ｓ１８７０のＸアレルを使用し、他の循環器疾患とＬＤブロックＣ０９内の変異体間の関連性も同定した。このようにして、ＰＡＤコホートからＭＩと診断された個体を除去した後でも、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）に対する有意な関連性が見出された。我々は、広義の表現型としての脳卒中、ならびに脳卒中副表現型大血管疾患（ＬＶＤ）の増加したリスクも観察した（表５及び表２９）。我々は、関係する障害、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）及び腹部大動脈瘤（ＡＡＡ）に対するアットリスク変異体の関連性も調べた。表２９に見ることができるように、これらのマーカーはこれらの関係する障害と関連している。関連性は特にＡＡＡについて強力であり、表３０に示されているように、これら三つに加え、多数のマーカーについて有意な関連性が観察された。これらの結果は、本発明のマーカー及びハプロタイプが、冠動脈疾患、ＭＩ及び腹部大動脈瘤のようなびステント内再狭窄に関連する障害を実際に反映していることを例示している。

【０１００】

ステント内再狭窄の診断を有する個体のさらなる分析が行われた（表９）。有意な関連性が、軽度の再狭窄（＜５０％）及び重度の再狭窄（＞５０％）の両方で検出された。このことは、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）を受けた後、どの個体がステント内再狭窄の増加したリスクにあるのかを示すために使用し得ることを示している。

【０１０１】

ＬＤブロックＣ０９内の位置する既知遺伝子は、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂと称されている。これらの遺伝子は、すべて腫瘍抑制タンパク質をコードし、ＡＲＦ（$p19^{ARF}$及び$p14^{ARF}$としても知られている）、$p15^{INK4b}$及び$p16^{INK4a}$として知られている三つのタンパク質をコードしている。$p15^{INK4b}$は、それ自身のオープンリーディングフレームを有するが、$p16^{INK4a}$及びＡＲＦは、共通の第二及び第三のエクソンにスプライスされる異なった第一のエクソンを有する。$p16^{INK4a}$及びＡＲＦ間でエクソンを共有しているにもかかわらず、タンパク質は異なったリーディングフレームにコードされている。それ故、$p16^{INK4a}$及びＡＲＦは、相同性を共有しないタンパク質である。これらの遺伝子の産物は、精力的に研究されてきており、腫瘍抑制に広範囲な役割を果たすことが知られている。最新のデータは、ＡＲＦ、$p15^{INK4b}$及び$p16^{INK4a}$座位が細胞の加齢、即ち、自己再生細胞の複製能の低下にも役割を有することを示唆した。いくつかのグループは、齧歯類及びヒトの多くの組織において、加齢と伴に$p16^{INK4a}$の発現が増加することを示した。実年齢に対立するものとして、$p16^{INK4a}$の発現を生理的バイオマーカーとして使用できることが提案されている。

【０１０２】

ヒト癌は、しばしばＡＲＦ、$p15^{INK4b}$及び$p16^{INK4a}$座位のホモ接合型欠失を有し、三つ全てのタンパク質の減少した発現、そして腫瘍抑制活性の減少を伴っている。ＡＲＦ、$p15^{INK4b}$又は$p16^{INK4a}$が欠損したマウスのノックアウト研究は、これらの系統

は野生型マウスよりもより癌を起こしやすいことを明らかにした。さらに、ＡＲＦ、ｐ１５^{INK4b}又はｐ１６^{INK4a}座位を過剰発現しているマウスは、自然発生癌の発生率の減少を示す。マウスにおいて癌が主な死因であるので、このバックグランドに立つと、ＡＲＦ、ｐ１５^{INK4b}又はｐ１６^{INK4a}座位を過剰発現しているマウスの腫瘍抵抗性は、これらのマウスのより長い寿命を導くであろうことも議論することができる。しかしながら、これらのマウスは正常寿命を示すので、それは当てはまらない。このことは、増加したＡＲＦ、ｐ１５^{INK4b}又はｐ１６^{INK4a}座位機能及び減少した腫瘍発生は、アテローム硬化性疾患のような加齢に関係した非悪性症例からの過度の死亡率を犠牲にして成り立つことができることを示唆することができる（Cell, 127、２００６年１０月２０日）。

【０１０３】

エクソン、エクソン・イントロンジャンクション、潜在的調節領域を含むＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ領域のエクソンの配列決定は、表１２に示したプライマーを使用して実施し、表１３に示された多数のＳＮＰの同定を得た。これらのＳＮＰの三つは公開データベースでは発見されておらず、これらＳＮＰの隣接配列が表１４に示されている。９番染色体のこの領域中でＭＩに関連していることが見出されているマーカーとＬＤにあるＳＮＰマーカー又は他の多型はより高いリスクを示すことが可能であるので、表１３に示したように、配列決定によりこれら三つの追加のマーカーを遺伝子型同定した。該マーカーのいくつかは１．７～１．８ほども高いＲＲ値でＭＩに対する関連性を示した（特にマーカーＳＧ０９Ｓ２９１及びｒｓ２０６９４１６）。本明細書に記載したマーカーとＬＤにある、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子内のこれらのマーカー及び／又は他のマーカーも、これらの変異体は真の原因変異体か又は内在する原因変異体（単数又は複数）と強いＬＤにある変異体を表すので、それ故、本発明の範囲内である。

【０１０４】

脳動脈瘤に対するｒｓ１０７５７２７８変異体の関連性の調査は、本来のアイスランド人コホート、ならびにオランダ及びフィンランドからの独立したコホートでの再現において、この表現型に有意な関連性を示した（例えば、表３２）。さらに、ＡＡＡとの関連性の本来の発見は、ベルギー、カナダ、米国、オランダ、英国及びニュージーランドからのいくつかのコホートにおいて再現された（表３２）。これらの結果は、ｒｓ１０７５７２７８マーカー及びそれらとＬＤにあるマーカーが、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、頭蓋内動脈瘤及び腹部大動脈瘤よりも動脈疾患を含む心臓血管疾患と本当に有意に関連していることを示している。

【０１０５】

染色体９ｐ２１上の変異体と本明細書に記載した循環器疾患間の関連性の本来の発見（Helgadottir, A., et. al., Science 316:1491-3,2007も参照されたい）は、ＣＡＤを有する対象及び対照の研究を含む、いくつかの独立した研究において再現された。コーカサス人におけるＣＡＤ／ＭＩとの関連性は、PROCARDIS Consortium（Hum MoI Genet. Epub 2007 Nov 29.）の４，２５１症例及び４，４４３対照において、４１６ＭＩ症例及び３０８対照を含むイタリア人集団において（J Hum Genet. 2008;53(2):144-50. Epub 2007 Dec 8.）、Framingham Heart Studyの参加者（SMC Med Genet. 2007 Sep 19;8 Suppl 1:S5.)において、及びNorthwick Park Heart Study II (Clin Chem. Epub 2008 Feb 4 ）において再現されている。ｒｓ１０７５７２７８の関連性ならびに他の相関ＳＮＰのＣＡＤとの関連性は日本及び韓国からのアジア人集団において、コーカサス人について報告されているものと匹敵するオッズ比有することが確認されている（Arterioscler Thromb Vase Biol. 2008 Feb; 28(2): 360-5. Epub 2007 Nov 29,及び J Hum Genet. Epub 2008 Feb 9を参照されたい ）。これらの研究は、本明細書で示したデータを一緒にすると、染色体９ｐ２１上のＬＤブロックＣ０９領域内の変異体は、すべての集団において循環器疾患に関連していることを明白に示している。

【０１０６】

マーカー及びハプロタイプの評価

個体が比較された場合、集団内のゲノム配列は同一ではない。むしろ、ゲノム中の多く

の位置で、個体間の配列可変性を示す。配列中のこうした変異は一般に多型と称され、各ゲノム内に多くのこうした部位がある。例えば、ヒトゲノムは、平均５００塩基対毎に生じる配列変異を示す。最も普通の配列変異体は、ゲノム中の単一塩基位置での塩基変異から成り、こうした配列変異体、又は多型は一般に単一ヌクレオチド多型（「ＳＮＰ」）と称される。これらのＳＮＰは、単一突然変異イベントで生じると信じられており、それ故、各ＳＮＰ部位で可能な二つの可能なアレルがある；本来のアレル及び突然変異したアレル。自然の遺伝的ドリフト及び場合により選択圧のため、本来の突然変異は、いずれか所与の集団中の、そのアレルの特定の頻度により特徴付けられる多型を生じる。マイクロサテライト、挿入、欠失、逆位及びコピー数変異体を含む、配列変異体の多くの他のタイプがヒトゲノム中で観察されている。多型マイクロサテライトは、特定の部位に塩基の多数の小さなリピート（ＣＡリピート、相補鎖上のＴＧのような）を有し、そこではリピート長の数は母集団中で変化する。一般論として、多型部位に関する配列の各バージョンは、多型部位の特異的アレルを表している。これらの配列変異体は、問題とする配列変異体に特徴的な特異的多型部位で生じている多型と、すべて呼び得る。一般論として、多型は任意の数の特異的アレルを含むことができる。それ故、本発明の一つの態様において、該多型はいずれの所与の集団において、二つ又はそれ以上のアレルの存在により特徴付けられる。別の態様において、該多型は三つ又はそれ以上のアレルの存在により特徴付けられる。他の態様において、該多型は四つ又はそれ以上のアレル、五つ又はそれ以上のアレル、六つ又はそれ以上のアレル、七つ又はそれ以上のアレル、九つ又はそれ以上のアレル、又は十又はそれ以上のアレルにより特徴付けられる。すべてのこうした多型が、本発明の方法及びキットにおいて利用することが可能であり、そしてそれ故、本発明の範囲内である。

【０１０７】

いくつかの例において、基準アレルを選ぶことなく多型部位での異なったアレルに対して参照が行われる。もしくは、基準配列を特定の多型部位について参照し得る。基準アレルは時には「野生型」アレルと称され、それは通常第一の配列決定されたアレルと、又は「非罹患」個体（例えば、疾患又は異常表現型を示さない個体）からのアレルとして通常選択される。

【０１０８】

本明細書で言及されるＳＮＰマーカーについてのアレルは、用いられたＳＮＰアッセイの多型部位で現れるように、塩基Ａ、Ｃ、Ｇ又はＴを指す。本明細書で使用されるＳＮＰについてのアレルコードは以下の通りである：１＝Ａ、２＝Ｃ、３＝Ｇ、４＝Ｔ。しかしながら、当業者は反対のＤＮＡ鎖をアッセイすること又は読み取ることにより、相補的アレルを各ケースで測定し得ることを理解するであろう。それ故、Ａ／Ｇ多型を含有する多型部位（多型マーカー）に対して、用いられるアッセイは、可能な二つの塩基（即ち、Ａ及びＧ）のパーセンテージか又は比を測定することができる。もしくは、二本鎖ＤＮＡ鋳型の反対の鎖を検出するアッセイを設計することにより、相補的塩基Ｔ／Ｃのパーセンテージ又は比を測定し得る。定量的には（例えば、相対リスクの点から）、同一の結果が両ＤＮＡ鎖（＋鎖／又は－鎖）の測定から得られるであろう。多型部位（多型マーカー）は、置換、挿入又は欠失に基づいた配列の相違を可能にし得る。例えば、多型マイクロサテライトは、特定の部位に、一般集団とはリピート長の数が異なる、塩基の多数の小さな反復（ＣＡリピートのような）を有する。多型部位に関する配列の各々のバージョンは該多型部位の特異的アレルを表す。

【０１０９】

典型的には、基準配列は特定の配列を指す。基準と異なっているアレルは「変異体」アレルと称される。例えば、ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３４の９番染色体上の２１，９２０，１４７位から２２，１４９，９８２位の塩基対からのゲノムＤＮＡ配列（「ＬＤブロックＣ０９」；配列番号９４）は基準配列に相当する。本明細書で使用する変異体配列とは、基準配列とは異なっているが、それ以外は実質的に類似している配列を指す。本明細書に記載したハプロタイプを作り上げている多型遺伝子マーカーでのアレルは、変異体である

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

【０１１０】

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

【０１１１】

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

【０１１２】

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

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

【０１１３】

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

【０１１４】

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

含む、マーカー又はハプロタイプの一つを含む（他方は含まない）及びマーカー又はハプロタイプを含まない染色体の数から構成される。当業者には公知である関連性についての他の統計的試験も企図され、そして本発明の範囲内でもある。

【０１１５】

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

【０１１６】

当業者は、集団中に存在する二つのアレルを有するマーカーについて研究されていることを理解するであろうし（ＳＮＰのような）、ここで一つのアレルは、対照と比較して、集団中の形質又は疾患を有する個体の群において増加した頻度で観察され、該マーカーの他のアレルは、対照と比較して、集団中の形質又は疾患を有する個体の群において減少した頻度で観察されるであろう。こうしたケースにおいて、マーカーの一つのアレル（形質又は疾患を有する個体において増加した頻度で観察された方）がアットリスクアレルであろうし、一方、他のアレルは保護的アレルであろう。

【０１１７】

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

１．０未満の全リスクを有する。非キャリアの群は非常に小さい可能性がある（特に多数の座位に対して）ことに注目すべきであり、そのような場合、その関連性はそれ相応に小さい。

【０１１８】

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

【０１１９】

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

【０１２０】

同様の定量的アプローチを使用し、本明細書に記載したいずれかの循環器疾患に関連する複数の変異体に関する統合又は全リスクを評価することができる。

【０１２１】

連鎖不平衡

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

【０１２２】

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

【０１２３】

連鎖不平衡（ＬＤ）の強度を評価するため、多くの異なった尺度が提案されてきた。ほとんどは両アレル部位の対間の関連の強さを捕捉する。二つの重要なＬＤの対尺度はr^2

（しばしばΔ^{2}で表示される）及び｜Ｄ’｜である。両方の尺度とも０（不平衡なし）から１（「完全」不平衡）の範囲であるが、それらの解釈はわずかに異なっている。｜Ｄ’｜は、もし二つ又は三つの可能なハプロタイプが存在するならば、それは１に等しく、及び四つの可能なハプロタイプが存在するならば、それは＜１であるとように定義される。従って、＜１である｜Ｄ’｜の値は、二つの部位で歴史的組換えが起こってもよいことを示している（反復性変異も＜１である｜Ｄ’｜を生じ得るが、単一ヌクレオチド多型（ＳＮＰ）についてこのことは組換えよりも起こりにくいと通常考えられている）。尺度ｒ^{2}は、二つの部位間の統計的相関を表しており、もし二つのみのハプロタイプが存在すれば１の値をとる。

【０１２４】

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

【０１２５】

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

多くの多型が関連性シグナルを与えることができるということである。

【０１２６】

ゲノムＬＤ地図は、ゲノムの全域で作製されており、こうしたＬＤ地図は疾患－遺伝子地図作製のための骨組みとして働くことが提案されてきた（Risch, N. & Merkiangas, K, Science 273:1516-1517 (1996); Maniatis, N., et al., Proc Natl Acad Sci USA 99:2228-2233 (2002); Reich, DE et al, Nature 411:199-204 (2001)）。ヒトゲノムの多くの部分が、少数の共通ハプロタイプを含有する、一連の分離したハプロタイプブロックに分解され得ることも確立されており；これらのブロックについて、連鎖不平衡データは組換えを示す証拠を提供しなかった（例えば、Wall., J. D. and Pritchard, J. K., Nature Reviews Genetics 4:587-597 (2003); Daly, M. et al., Nature Genet. 29:229-232 (2001); Gabriel, S.B. et al., Science 296:2225-2229 (2002); Patil, N. et al., Science 294:1719-1723 (2001); Dawson, E. et al., Nature 418:544-548 (2002); Phillips, M.S. et al., Nature Genet. 33:382-387 (2003) を参照されたい）。これらのハプロタイプブロックを画定するための二つの主な方法がある：ブロックは、限定されたハプロタイプ多様性を有するＤＮＡの領域として（例えば、Daly, M. et al., Nature Genet. 29:229- 232 (2001); Patil, N. et al., Science 294:1719-1723 (2001); Dawson, E. et al., Nature 418:544-548 (2002); Zhang, K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:7335-7339 (2002) を参照されたい）、又は連鎖不平衡を使用して同定された、広範囲の歴史的組換えを有する遷移域間の領域として（例えば、Gabriel, S.B. et al., Science 296:2225-2229 (2002); Phillips, M.S. et al., Nature Genet. 33:382-387 (2003); Wang, N. et al., Am. J. Hum. Genet. 71:1227-1234 (2002); Stumpf, M.P., and Goldstein, D.B., Curr. Biol. 73:1-8 (2003) を参照されたい）画定し得る。さらに最近、組換え率の高精度地図及びヒトゲノム全域にわたった対応するホットスポットが作製された（Myers, S., et al., Science 310:321 -32324 (2005); Myers, S. et al., Biochem Soc Trans 34:526530 (2006)）。該地図は、該ゲノム全域にわたった組換えでの膨大な変異を明らかにし、ホットスポット中では１０～６０ｃＭ／Ｍｂほど高い組換え率を有し、一方、介在領域では０に近く、それ故、それは限定されたハプロタイプ多様性及び高ＬＤの領域を表している。該地図はそれ故、組換えホットスポットが隣接した領域としてのハプロタイプブロックｓ／ＬＤブロックを画定するために使用し得る。本明細書で使用される用語「ハプロタイプブロック」又は「ＬＤブロック」は、上記の特徴のいずれかにより、又はこうした領域を画定するために当業者により使用される代替法により画定されたブロックを含む。ハプロタイプブロック（ＬＤブロック）は、単一マーカー又は複数のマーカーを含んでなるハプロタイプを使用し、表現型とハプロタイプ状態間の関連の地図作製に使用し得る。主ハプロタイプが各ハプロタイプブロックで同定でき、次ぎに「タグ付けされた」ＳＮＰ又はマーカーの組（ＳＮＰ又はマーカーの最も小さな組がハプロタイプ間を区別するために必要とされる）を同定し得る。これらのタグ付けされたＳＮＰ又はマーカーを次ぎに、表現型とハプロタイプ間との関連を同定するため、個体の群からのサンプルの評価に使用し得る。望むなら、隣接したハプロタイプブロックは、ハプロタイプブロック間の連鎖不平衡でも存在することができるので、同時に評価し得る。

【０１２７】

ゲノム中の多型マーカーへのいずれかの所与の観察された関連について、ゲノム中の追加のマーカーも関連を示すようであることが明らかにされた。このことは、組換え率の大きな変動により観察されたように、ゲノム全域にわたるＬＤの一様でない分布の自然の結果である。関連を検出するために使用されたマーカーは、それ故、ある意味で、所与の疾患又は形質に関連するゲノム領域（即ち、ハプロタイプブロック又はＬＤブロック；例えば、Ｃ０９　ＬＤブロック）のための「タグ」を表し、そのようであるので、本発明の方法及びキットでの使用に有用である。一つ又はそれ以上の原因となる（機能的）変異体又は突然変異は、該疾患又は形質へ関連していることが見いだされた領域内に属することができる。こうした変異体は、関連性を検出するために使用されたタグ付けマーカーで観察されたよりも高い相対リスク（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）を与えることができる。本発

明はそれ故、本明細書に記載した該疾患への関連性を検出するために使用したマーカー、ならびに該マーカーと連鎖不平衡にあるマーカーについて言及する。それ故、本発明のある態様において、本明細書に記載した本発明のマーカー及び／又はハプロタイプとＬＤにあるマーカーを、代替マーカーとして使用することができる。該代替マーカーは、一つの態様において、本明細書に記載した、該疾患と関連していると最初に見いだされたマーカー又はハプロタイプよりも小さな相対リスク（ＲＲ）及び／又はオッズ比（ＯＲ）値を有する。他の態様において、該代替マーカーは、本明細書に記載した、該疾患と関連していると最初に見いだされたマーカーについて決定されたＲＲ又はＯＲ値よりも大きな値を有する。こうした態様の例は、本明細書に記載した変異体のような、該疾患に関連していると最初に発見された、より一般的な変異体（＞１０％の集団頻度）を伴ったＬＤ中の、希な又は相対的に希な変異体（＜１０％のアレル集団頻度のような）であろう。本明細書に記載した、本発明者により発見された関連を検出するためにこうしたマーカーを同定すること及び使用することは、当業者には公知のルーチン法により実施することができ、そしてそれ故、本発明の範囲内である。

【０１２８】

ハプロタイプ頻度の決定

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

【０１２９】

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

【０１３０】

ハプロタイプ解析

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

【０１３１】

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

, University of Statistics, University of Chicago ; Biometrics, 60(2):368-75 (2004)) により記載されており、ＮＥＭＯで実行された。

【０１３２】

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

【０１３３】

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

【０１３４】

ＮＥＭＯを使用する連鎖不平衡

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

【０１３５】

リスク評価及び診断

任意の所与の集団内では、特定の期間に特定の疾患又は形質を発生する可能性として定義される、疾患又は形質を発生する絶対リスクがある。例えば、乳癌の女性一生涯絶対リスクは９人に１人である。換言すると、９人の内の１人の女性は、彼女の生涯のある時点で乳癌を発症するであろう。リスクは、特定の個人よりもむしろ、非常に多くの人々を見ることにより典型的には測定される。リスクはしばしば絶対リスク（ＡＲ）及び　相対リ

スク（ＲＲ）に関して示される。相対リスクは、二つの変異体に関連するリスク、又は人々の二つの異なった群のリスクを比較するために使用される。例えば、ある遺伝子型を有する人々の群と異なった遺伝子型を有する別の群を比較するために使用し得る。疾患について、２の相対リスクは、一つの群が他の群より疾患を発症する２倍の可能性を有していることを意味する。示されたリスクは通常、一致した性及び民族性を有する集団と比較された、一個人又は一個人の特定の遺伝子型についての相対リスクである。同一の性及び民族性の２個体のリスクも同様に様式で比較できる。例えば、集団と比較して、もし第一の個体が相対リスク１．５を有し、そして第二の個体が相対リスク０．５を有していれば、第二の個体と比較された第一の個体のリスクは１．５／０．５＝３である。

【０１３６】

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

【０１３７】

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

のマーカーについての実際の遺伝子型）は本発明者により循環器疾患に関連していることが示されたある種の多型マーカーでのある種のアットリスクアレルの存在又は不存在についてただすことができる。循環器疾患に関連する変異体（例えば、マーカーアレル）についての正の結果は、本明細書に示したように、データセットが由来する個体が、少なくとも一つの循環器疾患（例えば、動脈疾患、例えば、心筋梗塞、冠動脈疾患、再狭窄、末梢動脈疾患、脳卒中、頭蓋内動脈瘤及び腹部大動脈瘤）の増加した感受性（増加したリスク）にあることを示す。

【０１３８】

本発明のある態様において、多型マーカーは、該多型マーカーについての遺伝子型データを、多型の少なくとも一つのアレルと循環器疾患との相関を含んでなるルックアップテーブルに参照することにより循環器疾患に相関付けされる。いくつかの態様において、該テーブルは一つの多型についての相関を含んでなる。他の態様において、該テーブルは複数の多型についての相関を含んでなる。両方のシナリオにおいて、マーカーと循環器疾患間の相関の指示を与えるルックアップテーブルに参照することにより、循環器疾患のリスク又は循環器疾患に対する感受性を、サンプルが採取された個体で同定し得る。いくつかの態様において、相関は統計的尺度として報告される。統計的尺度は相対リスク（ＲＲ）、絶対リスク（ＡＲ）又はオッズ比（ＯＲ）のようなリスク尺度として報告することができる。

【０１３９】

本発明のマーカー及びハプロタイプ、例えば、本明細書の表１－３６に示されたマーカー、例えば、表３、１０及び２１のマーカーは、単独で又は組み合わせて、循環器疾患（例えば、動脈疾患、例えば、心筋梗塞、冠動脈疾患、再狭窄、末梢動脈疾患、脳卒中、頭蓋内動脈瘤及び腹部大動脈瘤）のリスク評価及び診断目的に有用である。それ故、個々のマーカーによるリスクの増加が比較的軽微（即ち、１０～３０％程度）の場合においても、該関連性は有意な意味を有する。それ故、比較的一般的な変異体が全リスクに対して有意に寄与し（集団寄与リスク（Population Attributable Risk ）が高い）、マーカーの統合リスクに基づいて、循環器疾患を発生する有意な統合リスクを有する個体の群を規定するために、マーカーの組み合わせを使用し得る。

【０１４０】

バイオマーカー

循環器疾患は、いくつかの共通バイオマーカーを有することが知られており、それらは循環器疾患を発症する増加したリスクに関係すると信じられている。これらには、上昇したフィブリノゲン、ＰＡＩ－１、ホモシステイン、不斉ジメチルアルギニン、Ｃ反応性タンパク質及びＢ型ナトリウム利尿ペプチドド（ＢＮＰ）が含まれる。これらの共通バイオマーカーは循環器疾患の共通の病因を強調している。最近、尿ペプチドが、循環器疾患、特に冠動脈疾患（ＣＡＤ）についてのバイオマーカーとして有望であることが示された（Zimmerli,L.U.,et al.,Mol Cell Proteomics 7:290-8 (2008)）。これらは、非侵襲的である利点を有しており、評価すべき個体からの尿サンプルを必要とするのみである。一つの応用において、尿サンプル中のポリペプチドのパターンが、ＣＡＤの増加したリスクに特徴的である。

【０１４１】

多くの一般的炎症マーカーは、ＣＡＤ及びＭＩを含む冠動脈心疾患のリスクを予測するが、これらのマーカーはアテローム性動脈硬化に特異的ではない。例えば、スタイン（Stein,S.,Am J Cardiol,87 (suppl):21A-26A (2001)）は、以下の血清炎症マーカーのいずれか一つを、冠動脈心疾患のリスクを予測するための代替物としての使用を議論しており、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、血清アミロイドＡ、フィブリノゲン、インターロイキン－６、組織壊死因子アルファ、可溶性血管細胞接着分子（ｓＶＣＡＭ）、可溶性脈管間の接着分子（ｓＩＣＡＭ）、Ｅ－セレクチン、マトリックスメタロプロテアーゼ１型、マトリックスメタロプロテアーゼ２型、マトリックスメタロプロテアーゼ３型及びマトリックスメタロプロテアーゼ９型が含まれている。

【０１４２】
血清中のＣＲＰレベル及び冠動脈心疾患に対する増加したリスク間の有意な関連性がWomen's Health Study において見出され、これらの女性の血清ＣＲＰの最も高い五分位点において、４．５の最も高い相対リスクが観察された（Ridker, P.M. et al., New England. J. Med., 347: 1557-1565 (2001)）。女性における、増加した血清ＣＲＰ及び冠動脈心疾患に対する増加したリスク間の類似の相関が報告されている（Ridker, P. M et al., New Engld. J. Med., 342:836-843 (2000); Bermudez, E.A. et.al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 22: 1668-1673 (2002)）。ＣＲＰのような増加した血清炎症マーカーと冠動脈心疾患に対する増加したリスク間の類似の相関が、男性について報告されている（Doggen, C. J. M. et al., J.. Internal Med., 248:406-414 (2000) 及び Ridker, P.M. et al., New England. J. Med., 336: 973-979 (1997)）。上昇したＣＲＰ又は他の血清炎症マーカーも、以前に心筋梗塞を起こした患者における二度目の心筋梗塞の増加した予後リスクである（Retterstol, L. et al., Atheroscler., 160: 433-440 (2002)）。新たな証拠も、上昇したＣＲＰが悪い臨床転帰の独立したリスク因子であることを示唆している。例えば、Ridker et al., N. Engl. J. Med. 352: 1 (January 6, 2005) を参照されたい。

【０１４３】
ロイコトリエン経路の最終産物は、アラキドン酸から誘導された強力な炎症性脂質メディエーターである。これらは脂質酸化及び／又は炎症誘発効果を介してアテローム性動脈硬化及びアテローム硬化性プラークの不安定化に寄与する可能性があり、ＬＴＣ４、ＬＴＤ４及びＬＴＥ４は血管収縮を誘発することが知られている。一方、ＬＴＢ４は、強い炎症誘発剤である。ロイコトリエン経路のこれらの最終産物の増加した産生は、それ故、ＭＩ及びアテローム性動脈硬化のリスク因子として働くことができ、かかるがゆえ、炎症及び血管収縮／血管攣縮の両方がＭＩ及びアテローム性動脈硬化の病因において確立された役割を有している。

【０１４４】
本発明のある態様において、ＭＩ、ＣＡＤ、ＡＡＡ、ＩＡ、脳卒中及び／又はＰＡＤのような循環器疾患の遺伝子リスク変異体は、少なくとも一つのバイオマーカーと結合させて評価される。例えば、適切な試験サンプル（例えば、血清、血漿又は尿）における炎症マーカーのレベルは測定することができ、対照（正常、疾患のない対照、又は集団からの無作為サンプル）と相対的なサンプル中のバイオマーカーレベルの決定が行われる。分析の結果は、本明細書に記載した変異体により与えられる遺伝的リスクと結合させて分析することができ、全リスクが決定される。代表的な炎症マーカーには：Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、血清アミロイドＡ、フィブリノゲン、血清ｓＣＤ４０Ｌ、ロイコトリエン（例えば、ＬＴＢ４、ＬＴＣ４、ＬＴＤ４、ＬＴＥ４）、ロイコトリエン代謝産物、インターロイキン－６、組織壊死因子アルファ、可溶性血管細胞接着分子（ｓＶＣＡＭ）、可溶性脈管間接着分子（ｓＩＣＡＭ）、Ｅ－セレクチン、マトリックスメタロプロテアーゼ１型、マトリックスメタロプロテアーゼ２型、マトリックスメタロプロテアーゼ３型、マトリックスメタロプロテアーゼ９型、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）及びＮ－チロシンが含まれる。好ましい態様において、該マーカーは、ＣＲＰ、ｓＣＤ４０Ｌ又はＭＰＯである。バイオマーカーの決定は、当業者には公知の標準法により行われる。例えば、一つの態様において、ロイコトリエン代謝産物の産生を、カルシウムイオノフォアを使用し、個体からの第一の試験サンプル中で刺激する。産生のレベルを、対照レベルと比較する。該対照レベルは、ＭＩ、ＣＡＤ、ＡＡＡ、ＩＡ、脳卒中又はＰＡＤのアットリスクがない個体のような対照個体（単数又は複数）で典型的に観察されるレベルであり；もしくは、対照レベルは、測定のより高いバンド（例えば、平均又は中央値、第二、第三又は第四の四分位値；第二、第三、第四又は第五の五分位値より高い）と比較された、測定の最も低いバンドに関連する集団中の減少したリスクの比較により見出されたレベルである。

【０１４５】
上記のように、ヒトゲノムのハプロタイプブロック構造は、疾患又は形質と本来関連す

る変異体と連鎖不平衡にある多数の変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ）が、該疾患又は形質との関連を評価するための代替マーカーとして使用することができる効果を有する。こうした代替マーカーの数は、領域中の歴史的組換え率、領域中の突然変異頻度（即ち、領域中の多型部位又はマーカーの数）、及び領域中のＬＤの程度（ＬＤブロックのサイズ）のような因子に依存するであろう。これらのマーカーは、本明細書に記載した方法を使用して、又は当業者には公知の他の方法により画定された、問題とするＬＤブロック又はハプロタイプブロックの物理的境界内に通常位置する。しかしながら、時にはマーカー及びハプロタイプ関連性は、画定されたハプロタイプブロックの物理的境界を超えて拡大していることが観察される。こうしたマーカー及び／又はハプロタイプは、これらのケースにおいて、画定されたハプロタイプブロック内に物理的に属する該マーカー及び／又はハプロタイプの代替マーカー及び／又はハプロタイプとしても使用することができる。その結果、本明細書に記載したマーカー及びハプロタイプとＬＤにある（典型的には、０．３より大きなr^2を含む、０．４より大きなr^2も含んだ０．２より大きなr^2のような、０．１より大きなr^2により特徴付けられる）マーカー及びハプロタイプは、たとえそれらが定義されたハプロタイプブロックの境界を超えて位置してしても、本発明の範囲内である。これには、本明細書に記載したマーカー（例えば、表１～３６；例えば、表３、１０及び２１）が含まれるが、表３、１０及び２１に示したマーカーを含む、表１～３５にリストした一つ又はそれ以上のマーカーと強いＬＤ（例えば、０．１又は０．２より大きなr^2及び／又は｜Ｄ’｜＞０．８により特徴付けられる）にある他のマーカーも含まれる。

【０１４６】

本明細書に記載したＳＮＰマーカーについては、患者で過剰であることが観察されたアレル（アットリスクアレル）と逆のアレルは、循環器疾患において減少した頻度で観察された。これらのマーカー及びハプロタイプは、それ故循環器疾患に対して保護的であり、即ち、それらは循環器疾患を発生するこれらのマーカー及び／又はハプロタイプを運んでいる個体に減少したリスク又は感受性を与える。

【０１４７】

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

【０１４８】

具体的態様において、前立腺癌と関連するアレル又はハプロタイプマーカー（例えば、表３、１０及び２１にリストしたマーカーアレル）は、健常な個体（対照）におけるその存在の頻度と比較し、循環器疾患のリスクがある個体（患者）においてより高頻度で存在するアレル又はハプロタイプマーカーであり、該アレル又はハプロタイプマーカーの存在は循環器疾患又は循環器疾患に対する感受性を示す。他の態様において、冠動脈疾患及びステント内再狭窄を含む循環器疾患と関連することが観察された一つ又はそれ以上のマーカー（例えば、表３、１０及び２１にリストしたマーカーアレル）と連鎖不平衡にあるアットリスクマーカーは、健常な個体（対照）におけるそれらの存在の頻度と比較して、循環器疾患のリスクがある個体（患者）により高頻度で存在するタグ付けマーカーであり、該タグ付けマーカーの存在は循環器疾患に対する感受性を示す。さらなる態様において、循環器疾患と関連することが観察された一つ又はそれ以上のマーカー（例えば、表３、１０及び２１にリストしたマーカーアレル、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）と連鎖不平衡にあるアットリスクマーカーアレル（即ち、増加した感受性を与える）は、健常な個体（対照）におけるそれらの存在の頻度と比較して、循環器疾患のリスクがある個体（患者）により高頻度で存在する一つ又はそれ以上のアレルを含んでなるマーカーであり

、該マーカーの存在は循環器疾患に対する感受性を示す。

【０１４９】

調査対象集団

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

【０１５０】

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

【０１５１】

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

【０１５２】

循環器疾患に関連していることが見いだされた本発明のマーカーは、他のヒト集団においても同様の関連を示すと信じられる。個々のヒト集団を含んでなる特定の態様もそれ故企図され、本発明の範囲内である。こうした態様は、限定されるわけではないが、コーカサス人、ヨーロッパ人集団、アメリカ人集団、ユーラシア人集団、アジア人集団、中央／南アジア人集団、東アジア人集団、中東人集団、アフリカ人集団、ラテンアメリカ人系集団及びオセアニア人集団を含む、一つ又はそれ以上のヒト集団であるヒト対象に関する。ヨーロッパ人集団には、限定されるわけではないが、スウェーデン人、ノルウェー人、フィンランド人、ロシア人、デンマーク人、アイスランド人、アイルランド人、ケルト人、イギリス人、スコットランド人、オランダ人、ベルギー人、フランス人、ドイツ人、スペイン人、ポルトガル人、イタリア人、ポーランド人、ブルガリア人、スラブ人、セルビア人、ボスニア人、チェチェン人、ギリシア人及びトルコ人集団が含まれる。他の態様において、本発明はさらに、バンツー、マンデンカ、ヨルバ、サン、ムブティピグミー、オルカディアン、エディゲル、ロシア、サルジニア、トスカナ、ムザブ、ベドウィン、ドルーズ、パレスティナ、バローチ、ブラフイ、マクラーニー、シンド、パターン、ブルーショー、ハザラ、ウィグル、カラーシュ、ハン、ダイ、ダフール、ホジェン、ラフ、ミャオ、

オロチョン、シ、エ、トゥチャ、トウ、シボ、イー、モンゴル、ナシ、カンボジア、ジャパニーズ、ヤクート、メラネシア、パプア、カリティアナ、スルイ、コロンビア、マヤ及びピマを含む特異的ヒト集団においても実施し得る。

【０１５３】

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

【０１５４】

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

【０１５５】

ある態様において、本発明は上記の特異的集団で同定されたマーカー及び／又はハプロタイプに関する。当業者は、連鎖不平衡（ＬＤ）の尺度は、異なった集団に適応された場合に異なった結果を与えることを認識するであろう。このことは、異なったヒト集団の異なった集団歴史、ならびに特異的ゲノム領域中のＬＤの相違を導くことができる異なった選択圧による。ある種のマーカー（例えば、ＳＮＰマーカー）は、異なった集団において異なった集団頻度を有し、又は一つの集団では多型であるが、別の集団ではそうではないことも、当業者には公知である。しかしながら、当業者はいずれの所与のヒト集団においても本発明を実施するため、利用可能な及び本明細書で考えられた方法を適用するであろう。このことは、特異的集団内で最も強い関連性を与えるマーカーを同定するための、本発明のＬＤ領域中の多型マーカーの評価が含まれる。それ故、本発明のアットリスク変異体は、多様なヒト集団において異なったハプロタイプバックグラウンド上に、及び異なった頻度で存在することができる。しかしながら、当該技術分野で公知である方法及び本発明のマーカーを利用し、本発明はいずれの所与のヒト集団においても実行し得る。

【０１５６】

遺伝子検査の有用性

当業者は、本明細書に記載した変異体は、それ自身では循環器疾患を発症するであろう個体の絶対的同定を一般に提供しないことを認識及び理解するであろう。しかしながら、本明細書に記載した変異体は、本発明のアットリスク又は保護的変異体を運んでいる個体が、少なくとも一つの循環器疾患に関連する症状（例えば、ＭＩ、ＣＡＤ、ＩＡ、ＡＡＡ、再狭窄、脳卒中ＰＡＤ）を発症するであろうという、増加した又は減少した可能性を示す。しかしながら、この情報は例えば、初期段階で治療を応用することが可能なように、早期段階で予防的測定を開始するため、定期的な身体的及び／又は精神的試験を実施して症状の進行及び／又は出現をモニターするため、又は早期症状を同定するため定期的な間隔での試験を計画するために使用し得るので、以下により詳細に概説するように、それ自身非常に有益である。

【０１５７】

循環器疾患を発生するリスクを与える遺伝子変異体についての知識は、疾患を発生する増加したリスクを有する個体（即ち、アットリスク変異体のキャリア）及び疾患を発生する減少したリスクを有する個体（即ち、保護的変異体のキャリア）間を区別するための遺伝子試験を適用する機会を与える。上記の群の両方に属する個体についての遺伝子試験の中核的意義は、早期段階で疾患、又は疾患に対する素因を診断することができる可能性であり、最も適切な治療を適用することが可能であるように疾患の予後／進行性について、

臨床医に情報を提供することである。

【０１５８】

循環器疾患の家族歴及びアットリスク変異体のキャリアを有する個体は、遺伝的リスク因子の存在の知識、又は一つ又はそれ以上のリスク因子のキャリアであるという増加したリスクの証拠は、より健康的なライフスタイル（例えば、減量する、運動を増加させる、喫煙を止める、ストレスを減少させる、など）を実行するための増加した意欲を提供するので、遺伝子を検査することにより恩恵を受けることができる。患者の遺伝子検査はさらに、該疾患の主原因についての有用な情報を与えることができ、そして各個体に最良の治療オプション及び投薬の選択することにおいて臨床医を助け得る。

【０１５９】

本発明は、循環器疾患のリスク評価のために使用することができ、個体が心筋梗塞、冠動脈疾患、ＰＡＤ、ＡＡＡ、ＩＡ、脳卒中又は再狭窄のような循環器疾患を発生するリスクにあるかどうかを診断することを含んでいる。本発明の多型マーカーは、単独で又は組み合わせて、ならびに循環器疾患についての個体のリスク評価のための、既知のバイオマーカーを含む他の因子と組み合わせて使用し得る。循環器疾患を発生するリスクを発生する個体の素因に影響することが知られている多くの因子が当業者には公知であり、こうした評価において利用し得る。これらには、限定されるわけではないが、年齢、性別、喫煙経験、身体活動性、ウエスト・ヒップ外周比、循環器疾患の家族歴、以前に診断された循環器疾患、肥満、糖尿病の診断、ストレス、鬱、高心拍数、高トリグリセリド血症、低ＨＤＬコレステロール、高血圧、血圧上昇、コレステロールレベル、ＨＤＬコレステロール、ＬＤＬコレステロール、トリグリセリド、アポリポタンパク質ＡＩ及びＢレベル、フィブリノゲン、フェリチン、Ｃ反応性タンパク質及びロイコトリエンレベルが含まれる。こうした評価に使用し得る、当該技術分野の既知の方法には、本明細書でさらに記述される多変量解析又はロジスティック回帰が含まれる。

【０１６０】

方法

循環器疾患のリスク評価のための方法がここに記載されており、そしてそれらは本発明に包含されている。本発明は、循環器疾患の療法剤に対する応答の可能性について個体を評価する方法、循環器疾患の療法剤の有効性を予測するための方法、核酸、ポリペプチド及び抗体及びコンピューター実行機能も包含する。循環器疾患に対する感受性を検出するため、対象からのサンプルを評価するためのキットも本発明に包含される。

【０１６１】

診断法

ある態様において、本発明は、少なくとも一つの循環器疾患（例えば、ＭＩ、ＣＡＤ、ＩＡ、ＡＡＡ、脳卒中、ＰＡＤ、再狭窄）を有する対象又は循環器疾患に感受性である対象により高頻度で出現する遺伝子マーカーでの特定のアレルを検出することにより、循環器疾患又は循環器疾患への感受性を診断する又は診断を助ける方法に関する。特定の態様において、本発明は、少なくとも一つの多型マーカー（例えば、本明細書に記載したマーカー）の少なくとも一つのアレルを検出することによる、循環器疾患に対する感受性を診断する方法である。本発明は、特定のマーカー又はハプロタイプの特定のアレル検出が循環器疾患に対する感受性を示す方法を記載する。こうした予後又は予測的アッセイは、循環器疾患の症状の発病に先立って、対象の予防的治療を決定するために使用し得る。本発明は、いくつかの態様において、診断、例えば、医学専門家により実施される診断の臨床応用の方法に関する。他の態様において、本発明は素人により実施される感受性の診断又は決定に関する。Molecular Inversion Probe アレイ技術（例えば、Affymetrix GeneChip）及び BeadArray Technologies（例えば、Illumina GoldenGate and lnfinium アッセイ）のようなＳＮＰマーカーの高スループット遺伝子型同定を含む遺伝子型決定における最近の技術進歩は、比較的少ないコストで、百万までのＳＮＰが同時に評価された自身の遺伝子型を個人が有することを可能にした。得られた遺伝子型情報（個人が利用できるようにされた）は、種々のＳＮＰに関連する疾患又は形質のリスクについて公開文献からの

情報と比較できる。本明細書に記載した疾患関連アレルの診断応用は、彼／彼女の遺伝子型データの分析を介して個人により、又は臨床試験の結果に基づいて医療従事者により実施することが可能である。言い換えれば、遺伝的リスクに基づいた感受性の評価は、彼の／彼女の遺伝子型についての情報及び種々のリスク因子についての論文に基づいて、医療従事者、遺伝子カウンセラー又は素人により行い得る。本文脈において、用語「診断する」及び「感受性を診断する」とは、上記の方法を含むいずれかの利用可能な診断法を指すことを意味する。

【０１６２】

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

【０１６３】

本明細書に記載した及び例示したごとく、特定のマーカーアレル又はハプロタイプ（例えば、表３、１０及び２１にリストしたマーカー又はそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）は循環器疾患と関連している。一つの態様において、該マーカーアレル又はハプロタイプは、循環器疾患への有意なリスク又は感受性を与えるものである。別の態様において、本発明は、ヒト個体における循環器疾患に対する感受性を診断する方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の、又は該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、表３、１０及び２１にリストした多型マーカー、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカーから成る群より選択される。別の態様において、該マーカーアレル又はハプロタイプは、健常対象（対照、集団対照のような）における存在の頻度と比較して、循環器疾患を有している又は循環器疾患に罹りやすい対象（患者）においてより高頻度に存在する。ある態様において、該少なくとも一つのマーカーアレル又はハプロタイプの関連の有意性は、ｐ値＜０．０５により特徴付けられる。他の態様において、該関連の有意性は、＜０．０１、＜０．００１、＜０．０００１、＜０．００００１、＜０．０００００１、＜０．００００００１、＜０．０００００００１又は＜０．０００００００００１のような、より小さなｐ値により特徴付けられる。

【０１６４】

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

【０１６５】

一つの態様において、循環器疾患に対する感受性の診断は、限定されるわけではないが、サザン分析、ノーザン分析及び／又はインサイツハイブリダイゼーションを含むハイブリダイゼーション法(Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. et al, ed

s., John Wiley & Sons 、すべての補足を含んで、を参照されたい）を使用して達成し得る。特異的マーカーアレルの存在は、該特定のアレルに特異的である核酸プローブの配列特異的ハイブリダイゼーションにより示し得る。一つより多くの特異的マーカーアレル又は特異的ハプロタイプの存在は、それぞれが特定のアレルに特異的である、いくつかの配列特異的核酸プローブを使用することにより示し得る。一つの態様において、ハプロタイプは、特定のハプロタイプに特異的である（即ち、該ハプロタイプに特徴的な特異的マーカーアレルを含んでなるＤＮＡ鎖に特異的にハイブリダイズする）単一核酸プローブにより示し得る。配列特異的プローブは、ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ又はｃＤＮＡへハイブリダイズするように方向付け得る。本明細書で使用される「核酸プローブ」は、相補的配列にハイブリダイズするＤＮＡプローブ又はＲＮＡプローブであり得る。当業者は、特定のアレルが試験サンプルからのゲノムＤＮＡ中に存在する場合にのみ配列特異的ハイブリダイゼーションが起こるように、こうしたプローブをどのように設計するのかを承知しているであろう。

【０１６６】

循環器疾患に対する感受性を決定する又は診断するため、循環器疾患関連核酸を含有する試験サンプルと少なくとも一つの核酸プローブを接触させることによりハイブリダイゼーションサンプルを形成させる。ｍＲＮＡ又はゲノムＤＮＡを検出するためのプローブの非制限例は、本明細書に記載したｍＲＮＡ又はゲノムＤＮＡ配列にハイブリダイズすることができる標識核酸プローブである。該核酸プローブは完全長核酸分子、又は例えば、ストリンジェント条件下で適切なｍＲＮＡ又はゲノムＤＮＡに特異的にハイブリダイズするのに十分である、少なくとも１５、３０、５０、１００、２５０又は５００ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドのようなそれらの一部であり得る。例えば、該核酸プローブは、本明細書に記載したＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）のヌクレオチド配列の全て又は一部を含んでなることが可能であり、随意に本明細書に記載したマーカーの少なくとも一つのアレル、又は本明細書に記載した少なくとも一つのハプロタイプを含んでいてもよく、又は該プローブはこうした配列の相補配列であることが可能である。特定の態様において、該核酸プローブは本明細書に記載したＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）全て又は一部であり、随意に本明細書に記載したマーカーの少なくとも一つのアレル、本明細書の少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる一つの多型マーカー又はハプロタイプの少なくとも一つのアレルを含んでなり、又は該プローブはこうした配列の相補配列であることが可能である。本発明の診断アッセイに使用するための他の適したプローブは本明細書に記載されている。ハイブリダイゼーションは当業者には公知の方法により実施し得る（例えば、Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. et al, eds., John Wiley & Sons 、すべての補足を含んで、を参照されたい）。一つの態様において、ハイブリダイゼーションは特異的ハイブリダイゼーション、即ち、誤対合のないハイブリダイゼーション（正確なハイブリダイゼーション）を指す。一つの態様において、特異的ハイブリダイゼーションのためのハイブリダイゼーション条件は、高いストリンジェシーである。

【０１６７】

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

【０１６８】
一つの好ましい態様において、一つの方法は、Kutyavin et al.,(Nucleic Acids Res. 34:e128 (2006))により記載されているように、蛍光部分を３’末端に、及びクエンチャーを５’末端に、及びエンハンサーオリゴヌクレオチドを含んでなるオリゴヌクレオチドプローブの検出を利用する。該蛍光成分はGig Harbor Green又はYakima Yellow 又は他の適した蛍光成分であり得る。該検出プローブは、検出されるべきＳＮＰ多型を含む短い核酸配列へハイブリダイズするように設計されている。好ましくは、該ＳＮＰは末端残基から検出プローブの３’末端から６残基の間のいずれかにある。該エンハンサーは、検出プローブに関して３’のＤＮＡ鋳型へハイブリダイズする短いオリゴヌクレオチドプローブである。該プローブは、検出プローブ及びエンハンサーヌクレオチドプローブの両方が鋳型に結合された場合、両者間に単一ヌクレオチドギャップが存在するように設計されている。該ギャップは、エンドヌクレアーゼＩＶのようなエンドヌクレアーゼにより認識される合成塩基脱落部位を創造する。該酵素は、完全に相補的な検出プローブの染料を切断するが、ミスマッチを含有する検出プローブを切断できない。それ故、放出された蛍光部分の蛍光を測定することにより、検出プローブの核酸配列により規定された特定のアレルの存在の評価を実施し得る。

【０１６９】
該検出プローブはどのようなサイズでもよいが、好ましくは、該プローブは比較的短い。一つの態様において、該プローブは５～１００ヌクレオチド長である。別の態様において、該プローブは１０～５０ヌクレオチド長である。別の態様において、該プローブは１２～３０ヌクレオチド長である。該プローブの他の長さも可能であり、当業者の範囲内である。

【０１７０】
好ましい態様において、ＳＮＰ多型を含有する該ＤＮＡ鋳型は、検出に先立ってポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により増幅される。こうした態様において、該増幅されたＤＮＡは、該検出プローブ及び該エンハンサープローブのための鋳型として働く。

【０１７１】
該検出プローブ、該エンハンサープローブ及び／又はＰＣＲによる鋳型の増幅に使用されたプライマーのある種の態様は、修飾Ａ及び修飾Ｇを含む修飾塩基の使用を含む。修飾塩基の使用は、鋳型ＤＮＡに対するヌクレオチド分子（プローブ及び／又はプライマー）の融点を調節するために、例えば、低パーセンテージのＧ又はＣを含有する領域の融点を上昇させるために（その相補的Ｔと三つの水素結合を形成する能力を有する修飾Ａを使用し得る）、又は高パーセンテージのＧ又はＣを含有する領域の融点を低下させるために（例えば、二本鎖ＤＮＡ分子中で、その相補的Ｃと二つの水素結合しか形成しない修飾Ｇ塩基を使用することにより）、有用であり得る。好ましい態様において、修飾塩基は、検出ヌクレオチドプローブの設計に使用される。当業者には既知のいずれの修飾塩基もこれらの方法において選択することができ、適した塩基の選択は、本明細書の教示に基づくと当業者の範囲内であり、及び当業者には公知のように既知の塩基が商業的供給源から入手可能である。

【０１７２】
別のハイブリダイゼーション法において、ノーザン分析 (Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel、F. et al., eds., John Wiley & Sons 、上記文献、を参照されたい) を、循環器疾患に関連する多型の存在を同定するために使用する。ノーザン分析のためには、適切な手段により対象からＲＮＡの試験サンプルを得る。本明細書に記載したごとく、対象からのＲＮＡへの核酸プローブの特異的ハイブリダイゼーションは、プローブに相補的な特定のアレルを示す。核酸プローブの使用の代表的な例は、例えば、米国特許番号5,288,611及び4,851,330を参照されたい。

【０１７３】
さらに、又はもしくは、ペプチド核酸（ＰＮＡ）プローブを、本明細書に記載したハイブリダイゼーション法の核酸プローブに加えて、又は代わりに使用し得る。ＰＮＡは、Ｎ

－（２－アミノエチル）グリシンユニットのような、ペプチド様無機主鎖を有し、メチレンカルボニルリンカーを介して該グリシン窒素に有機塩基（Ａ、Ｇ、Ｃ、Ｔ又はＵ）が結合されているＤＮＡ模倣物である(例えば、Nielsen, P., et al, Bioconjug. Chem. 5:3-7(1994) を参照されたい)。ＰＮＡプローブは、循環器疾患に関連する一つまたはそれより多くのマーカーアレル又はハプロタイプを含有すると疑われるサンプル中の分子に特異的にハイブリダイズするように設計し得る。ＰＮＡプローブのハイブリダイゼーションは、循環器疾患を診断するものである。

【０１７４】

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

【０１７５】

本発明の別の方法において、もしアレルが基準配列と比べて制限部位の創造又は除去を生じていたら、制限消化による分析を、特定のアレルを検出するために使用し得る。ゲノムＤＮＡを含有する試験サンプルは、該対象から得られる。ＰＣＲを、試験対象からの試験サンプル中の核酸の循環器疾患に関連する特定の領域（例えば、表３、１０又は２１の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）を増幅するために使用し得る。例えば、Current Protocols in Molecular Biology、上記文献、に記載されている、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）分析を実行することが可能である。関連ＤＮＡ断片の消化パターンは、サンプル中の特定のアレルの存在又は不存在を示す。

【０１７６】

冠動脈疾患及びステント内再狭窄を含む循環器疾患に関連する多型部位の特定のアレルを検出するため（例えば、表３、１０又は２１の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）、配列分析も使用することができる。それ故、一つの態様において、特定のマーカーアレル又はハプロタイプの存在又は不存在の決定は配列分析を含んでなる。例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡの試験サンプルは試験対象から得ることができる。ＰＣＲ又は他の適切な方法を、循環器疾患に関連する核酸の一部を増幅するために使用することができ、そして特異的アレルの存在は、サンプル中のゲノムＤＮＡの多型部位（又は複数の多型部位）を配列決定することにより直接的に検出し得る。

【０１７７】

別の態様において、対象からの標的核酸配列セグメントに相補的であるオリゴヌクレオチドプローブのアレイを、循環器疾患に関連する核酸中の多型（例えば、表３、１０又は２１の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不均衡にあるマーカー）を同定するために使用し得る。例えば、オリゴヌクレオチドアレイを使用し得る。オリゴヌクレオチドアレイは典型的には、異なった既知の位置で基質の表面に結合する複数の異なったオリゴヌクレオチドプローブを含んでなる。これらのアレイは一般的には、機械的合成法又は光リソグラフ法及び固相オリゴヌクレオチド合成を取り込んだ光指向（light directed）合成法、又は当業者には公知の他の方法を使用して製造される（Fodor,S. et al., Science,251:767-773 (1991)；Pirrung et al., 米国特許番号5,143,854（公開ＰＣＴ出願番号WO90/15070も参照されたい);及びFodor. S. et al., 公開ＰＣＴ出願番号WO92/10092及び米国特許番号5,424,186 、これらの各々の全教示が本明細書において援用される）

。機械的合成法を使用したこれらのアレイの合成のための技術については、例えば、米国特許番号5,384,261（その全教示が本明細書において援用される）に記載されている。別の例においては、リニアアレイを利用し得る。多型の検出のためのオリゴヌクレオチドアレイの使用の追加の記述は、例えば、米国特許番号5,858,659 及び5,837,832 （両方の全教示が本明細書において援用される）に見ることができる。

【０１７８】

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

【０１７９】

本発明の別の態様において、循環器疾患又は循環器疾患に対する感受性の診断は、本発明の遺伝子マーカー（単数又は複数）又はハプロタイプ（単数又は複数）がポリペプチドの組成又は発現に変化をもたらすような場合には、循環器疾患に関連した核酸によりコードされたポリペプチドの発現及び／又は組成を試験することによって行うことができる。それ故、循環器疾患に対する感受性の診断は、本発明の遺伝子マーカー又はハプロタイプが、ポリペプチドの組成又は発現に変化をもたらすような場合には、これらのポリペプチドの一つ、又は循環器疾患に関連した核酸によりコードされた別のポリペプチドの発現及び／又は組成を試験することにより行うことができる。循環器疾患への関連を示す本発明のハプロタイプ又はマーカーは、これらの近隣の遺伝子（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子）の一つまたはそれより多くへの、それらの効果を介して関与することができる。これらの遺伝子に影響することが可能な機構には、例えば、転写への影響、ＲＮＡスプライシングへの影響、ｍＲＮＡの別のスプライス形の相対量の変化、ＲＮＡ安定性への影響、核から細胞質への輸送に対する影響、及び翻訳の効率及び正確さに対する影響が含まれる。

【０１８０】

それ故、別の態様において、循環器疾患への関連を示している本発明の変異体（マーカー又はハプロタイプ）は、近隣遺伝子（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ）の発現に影響する。遺伝子発現に影響している調節要素は、遺伝子のプロモーター領域から遠く離れて、数十から数百キロ塩基離れた所までも位置することができることがよく知られている。本発明の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を評価することにより、こうした近隣遺伝子の発現レベルを評価することが可能である。それ故、一つ又はそれ以上のＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂの発現を評価するために、本発明のマーカー又はハプロタイプの検出を使用できることが企図される。

【０１８１】

酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタンブロット、免疫沈降及び免疫蛍光を含む多様な方法を、タンパク質発現レベルを決定するために使用し得る。対象からの試験サンプルは、循環器疾患に関連した核酸によりコードされたポリペプチドの発現の変化及び／又は　組成の変化の存在について評価される。循環器疾患に関連した核酸によりコードされたポリペプチドの発現における変化は、例えば、定量的ポリペプチド発現（即

ち、産生されたポリペプチドの量）であろう。循環器疾患に関連した核酸によりコードされたポリペプチドの組成における変化は、定量的ポリペプチド発現（突然変異体ポリペプチドの又は異なったスプライシング変異体の発現）である。一つの態様において、循環器疾患への感受性の診断は、本明細書に記載した循環器疾患に関連した核酸によりコードされた特定のスプライシング変異体、又はスプライシング変異体の特定のパターンを検出することにより行われる。

【０１８２】

両方のこうした変化（定量的及び定性的）も存在し得る。本明細書で使用されるポリペプチド発現又は組成（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂポリペプチド）における「変化」とは、対照サンプル中のポリペプチドの発現又は組成と比較して、試験サンプル中のポリペプチドの発現又は組成の変化を指す。対照サンプルは、試験サンプルに対応するサンプル（例えば、同一タイプの細胞から）であり、及び循環器疾患に罹患していない及び／又は循環器疾患に対する感受性を有していない対象からのものである。一つの態様において、該対照サンプルは、本明細書に記載した循環器疾患に関連したマーカーアレル又はハプロタイプを有していない対象からのものである。同様に、対照サンプルと比較して、試験サンプル中の一つ又はそれ以上の異ったスプライシング変異体の存在、又は試験サンプル中の異なったスプライシング変異体の有意に異なった量での存在は、循環器疾患に対する感受性を示し得る。対照サンプルと比較して、試験サンプル中のポリペプチドの発現又は組成における変化は、アレルが対照サンプル中の基準に関連したスプライス部位を変化させている例においては、特異的アレルを示す。当業者には既知の核酸によりコードされたポリペプチドの発現又は組成を試験する多様な手段を使用することができ、分光法、比色分析法、電気泳動法、等電点電気泳動及びイムノブロッティングのような免疫アッセイ（例えば、David et al., 米国特許番号4,376,110）が含まれる（例えば、Current Protocols in Molecular Biology, 特に１０章 、上記文献、を参照されたい）。

【０１８３】

例えば、一つの態様において、循環器疾患に関連した核酸によりコードされたポリペプチド（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂポリペプチド）に結合することが可能である抗体（例えば、検出可能な標識を有する抗体）を使用し得る。抗体はポリクローナルでもモノクローナルでもよい。無傷の抗体、又はそれらの断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ',Ｆ（ａｂ'）$_2$）を使用し得る。プローブ又は抗体に関する用語「標識された」とは、プローブ又は抗体へ検出可能物質をカップリング（即ち、物理的連結）させることによるプローブ又は抗体の直接標識化、ならびに直接的に標識された別の試薬との反応性によるプローブ又は抗体の間接標識を包含することが意図される。間接標識の例には、標識二次抗体（例えば、蛍光標識二次抗体)を使用する一次抗体の検出、及び蛍光性標識ストレプトアビジンで検出できるような、ビオチンによるＤＮＡプローブの末端標識が含まれる。

【０１８４】

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

【０１８５】

別の態様において、循環器疾患に対する感受性の診断は、追加のタンパク質に基づいた、ＲＮＡに基づいた、又はＤＮＡに基づいたアッセイと結合された、本発明の少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプ（例えば、表３、１０及び／又は２１にリストしたマー

カー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーのアレルに関連した）を検出することにより行われる。

【０１８６】

キット

診断法に有用なキットは、例えば、核酸増幅のためのプライマー、ハイブリダイゼーションプローブ、制限酵素（例えば、ＲＦＬＰ分析）、アレル特異的オリゴヌクレオチド、循環器疾患（例えば、ＭＩ、ＣＡＤ、ＩＡ、脳卒中、ＡＡＡ、再狭窄、ＰＡＤ）に関連した核酸によりコードされた変化したポリペプチドに（例えば、本発明の少なくとも一つの多型マーカー及び／又はハプロタイプを含んでなる、ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）又はＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子又はそれらの断片、例えば、ゲノムセグメントによりコードされたポリペプチドに結合する抗体）、又は循環器疾患に関連する核酸によりコードされた変化していない（天然の）ポリペプチドに結合する抗体、を含む本明細書に記載したいずれかの方法、循環器疾患に関連する核酸の増幅のための手段、循環器疾患に関連する核酸の核酸配列を分析するための手段、循環器疾患に関連する核酸によりコードされたポリペプチドのアミノ酸配列を分析するための手段、その他、に有用な成分を含んでなる。該キットは、例えば、必要な緩衝液、本発明の核酸（例えば、本明細書に記載した一つ又はそれ以上の多型マーカーを含んでなる核酸セグメント）を増幅するための核酸プライマー、及びこうしたプライマー及び必要な酵素（例えば、ＤＮＡポリメラーゼ）を使用して増幅された断片のアレル特異的検出のための試薬を含んでいる。加えて、キットは、本発明の方法と組み合わせて使用されるべき、アッセイのための試薬、例えば、本明細書に記載した他の診断アッセイで使用するための試薬を提供し得る。

【０１８７】

一つの態様において、本発明は循環器疾患又は循環器疾患に対する感受性の検出するため、対象からのサンプルをアッセイするためのキットであり、該キットは、個体のゲノム中の、本発明の少なくとも一つの多型の少なくとも一つのアレルを選択的に検出するために必要な試薬を含んでなる。特定の態様において、該試薬は、少なくとも一つの本発明の多型を含んでなる個体のゲノムの断片にハイブリダイズする、少なくとも一つの近接するオリゴヌクレオチドを含んでなる。別の態様において、該試薬は、対象から得られたゲノムセグメントの反対鎖にハイブリダイズする少なくとも一つの対のオリゴヌクレオチドを含んでなり、各オリゴヌクレオチドプライマー対は、少なくとも一つの多型を含む個体のゲノムの断片を選択的に増幅するように設計されており、表３、１０及び２１のいずれかにリストした多型、及びそれらと連鎖不平衡にある多型マーカーから成る群より選択される。さらに別の態様において、該断片は少なくとも２０塩基対のサイズである。こうしたオリゴヌクレオチド又は核酸（例えば、オリゴヌクレオチドプライマー）は、循環器疾患を示す多型（例えば、ＳＮＰ又はマイクロサテライト）に隣接する核酸の一部を使用して設計し得る。別の態様において、該キットは、循環器疾患に関連する一つ又はそれ以上の特異的多型マーカー又はハプロタイプを検出が可能な一つ又はそれ以上の標識核酸、及び標識を検出するための試薬を含んでなる。適した標識には、例えば、放射性同位元素、蛍光標識、酵素標識、酵素補因子標識、磁気標識、スピン標識、エピトープラベルが含まれる。

【０１８８】

特定の態様において、本キットの試薬により検出されるべき多型マーカー又はハプロタイプは、本明細書の表３、１０及び２１のマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから成る群より選択される一つ又はそれ以上のマーカー、二つ又はそれ以上のマーカー、三つ又はそれ以上のマーカー、四つ又はそれ以上のマーカー、五つ又はそれ以上のマーカーを含んでなる。別の態様において、検出されるべきマーカー又はハプロタイプは、本明細書の表３、１０及び２１にリストされたマーカーを含んでなる。別の態様において、検出されるべきマーカー又はハプロタイプは、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、Ｄ９Ｓ１８１４、Ｄ９Ｓ１８７０及びｒｓ２３８３２０７から成るマーカーの群の少なくとも一つのに対し、０．２より大きなｒ^{2}値により定義さ

れる強い連鎖不平衡にあるマーカーの群からの少なくとも一つのマーカーを含んでなる。さらに別の態様において、検出されるべき多型マーカー又はハプロタイプは、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ７０４１６３７、ｒｓ２８１１７１２、ｒｓ３２１８０１８、ｒｓ３２１７９９２、ｒｓ２０６９４２６、ｒｓ２０６９４２２、ｒｓ１３３３０３４、ｒｓ１０１１９７０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０５０、Ｄ９Ｓ１８１４及びＤ９Ｓ１８７０から成るマーカーの群より選択される少なくとも一つのマーカーを含んでなる。

【０１８９】

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

【０１９０】

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

【０１９１】

好ましい態様において、ＳＮＰ多型を含有する該ＤＮＡ鋳型は、検出に先立ってポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により増幅され、そしてこうした増幅のためのプライマーは、該試薬キットに含まれている。こうした態様において、該増幅されたＤＮＡは、該検出プローブ及び該エンハンサープローブのための鋳型として働く。

【０１９２】

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

【０１９３】
こうした態様の一つにおいて、該マーカー又はハプロタイプの存在は、循環器疾患に対する感受性（増加した感受性又は減少した感受性）を示す。別の態様において、該マーカー又はハプロタイプの存在は、循環器疾患の療法剤への応答を示す。別の態様において、該マーカー又はハプロタイプの存在は、個体における循環器疾患の予後を示す。さらに別の態様において、該マーカー又はハプロタイプの存在は、循環器疾患の治療の進行を示す。こうした治療は、手術による、投薬又は他の手段（例えば、ライフスタイル変更）による介入を含むことができる。

【０１９４】
本発明のさらなる側面において、医薬パック（キット）が提供され、該パックは療法剤、及び本明細書に記載した本発明の一つ又はそれ以上の変異体について診断的に試験されるヒトへの療法剤の投与に関する説明書のセットを含んでなる。該療法剤は、低分子薬剤、抗体、ペプチド、アンチセンス又はＲＮＡｉ分子、又は他の療法的分子であり得る。一つの態様において、本発明の少なくとも一つの変異体のキャリアと同定された個体は、該療法剤の処方された用量を服用するように指示される。一つのこうした態様において、本発明の少なくとも一つの変異体のホモ接合性キャリアと同定された個体は、該療法剤の処方された用量を服用するように指示される。別の態様において、本発明の少なくとも一つの変異体の非キャリアと同定された個体は、該療法剤の処方された用量を服用するように指示される。

【０１９５】
ある態様において、該キットはさらに、キットに含まれている試薬を使用するための説明書のセットを含んでなる。

【０１９６】
療法剤
本発明の変異体（例えば、本明細書に記載した本発明のマーカー及び／又はハプロタイプ、例えば、表３、１０及び２１にリストしたマーカー）は、循環器疾患の新規療法的標的を同定するためにも使用し得る。例えば、循環器疾患に関連する変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ）を含有する又は連鎖不平衡にある遺伝子又はそれらの産物（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子及びそれらの遺伝子産物）、ならびにこれらの変異体遺伝子又はそれらの産物により直接的に又は間接的に調節されている、又は相互作用する遺伝子又はそれらの産物は、循環器疾患を治療する、又は循環器疾患に関連する症状の発症を予防する又は遅延するための、療法剤の開発の標的であり得る。療法剤は、一つ又はそれ以上の、例えば、小さな非タンパク質及び非核酸分子、タンパク質、ペプチド、タンパク質断片、核酸（ＤＮＡ、ＲＮＡ）、ＰＮＡ（ペプチド核酸）又は標的遺伝子又はそれらの遺伝子産物の機能及び／又はレベルを変調し得るそれらの誘導体又は模倣物を含んでなることができる。

【０１９７】
本発明の核酸及び／又は変異体、又はそれらの相補的配列を含んでなる核酸は、アンチセンス構築物として使用することができ、細胞、組織又は器官中の遺伝子発現を制御する。アンチセンス技術に関連する方法論は当業者には公知であり、Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications, Crooke, ed., Marcel Dekker Inc., New York (2001)、に記述及び概説されている。一般に、アンチセンス分子がｍＲＮＡにハイブリダイズし、タンパク質へのｍＲＮＡの翻訳を阻止するように、アンチセンス核酸分子は、遺伝子により発現されるｍＲＮＡの領域と相補的であるように設計される。切断剤及び阻止剤を含むいくつかのクラスのアンチセンスオリゴヌクレオチドが当業者において公知である。前者は標的ＲＮＡ部位に結合し、標的ＲＮＡを切断する細胞内ヌクレアーゼ（例えば、ＲｎａｓｅＨ又はＲｎａｓｅＬ）を活性化する。阻止剤は標的ＲＮＡに結合し、リボソームの立体障害によりタンパク質翻訳を阻害する。阻止剤の例には、核酸、モルホリノ化合物、ロックト核酸及びメチルホスホン酸が含まれる（Thompson, Drug Discovery Today, 7:912-917 (2002)）。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、直接的に療法剤

として有用であり、遺伝子機能を決定する及び検証するためにも（例えば、遺伝子ノックアウト又は遺伝子ノックダウン実験により）有用である。アンチセンス技術はさらに、Lavery et al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 6:561-569 (2003), Stephens et al., Curr. Opin. Mol. Ther. 5:118-122 (2003), Kurreck, Eur. J. Biochem. 270:1628-44 (2003), Dias et al., Mol. Cancer Ter. 1:347-55 (2002), Chen, Methods Mol. Med. 75:621-636 (2003), Wang et al., Curr. Cancer Drug Targets 1:177-96 (2001) 及びBennett, Antisense Nucleic Acid Drug.Dev. 12:215-24 (2002) 、に記述されている。

【０１９８】

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

【０１９９】

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

【０２００】

ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）の現象は、Ｃ．エレガンスでのその最初の発見（Fire et al., Nature 391 :806-11 (1998)）以来、ここ十年間活発に研究されてきており、ヒト疾患の治療における使用可能性が活発に追求されている（Kim & Rossi,Nature Rev. Genet. 8:173-204 (2007) に概説されている）。ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）は遺伝子サイレンシングとも称され、特異的遺伝子をオフにするための二本鎖ＲＮＡ分子（ｄｓＲＮＡ）を使用することに基づいている。細胞内で、細胞性二本鎖ＲＮＡ分子（ｄｓＲＮＡ）は細胞性複合体により小さな干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）にプロセッシングされる。ｓｉＲＮＡは、タンパク質－ＲＮＡ複合体の標的を標的ｍＲＮＡ上の特異的部位へと導く（Thompson, Drug Discovery Today, 7:912-917 (2002)）。ｓｉＲＮＡ分子は典型的には、約２０、２１、２２又は２３ヌクレオチド長である。それ故、本発明の一つの側面は、単離された核酸分子、及びＲＮＡ干渉へのこれらの分子の使用（即ち、小さな干渉ＲＮＡ分子（ｓｉＲＮＡ）としての）に関する。一つの態様において、該単離された核酸分子は１８～２６ヌクレオチド長、好ましくは１９～２５ヌクレオチド長、より好ましくは２０～２４ヌクレオチド長、及びより好ましくは２１、２２又は２３ヌクレオチド長である。それ故、本発明の一つの側面は、単離された核酸分子、及びＲＮＡ干渉へのこれらの分子の使用（即ち、小さな干渉ＲＮＡ分子（ｓｉＲＮＡ）としての）に関する。一つの態様において、該単離された核酸分子は１８～２６ヌクレオチド長、好ましくは１９～２５ヌクレオチド長、より好ましくは２０～２４ヌクレオチド長、及びより好ましくは２１、２２又は２３ヌクレオチド長である。

【０２０１】

ＲＮＡｉ仲介遺伝子サイレンシングの別の経路は、細胞中でプロセッシングされて前駆体ｍｉＲＮＡ（ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ）を発生し、内因的にコードされている一次マイクロＲＮＡ（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）転写体に由来する。これらのｍｉＲＮＡ分子は、核から細

胞質へ輸送され、プロセッシングを受けて成熟ｍｉＲＮＡ分子（ｍｉＲＮＡ）を発生し、それはｍＲＮＡの３’非翻訳領域中の標的部位を認識することによる翻訳阻害及びＰボディーをプロセッシングすることによる続いてのｍＲＮＡ分解を指示する（Kim & Rossi, Nature Rev. Genet. 8:173-204 (2007) により概説されている）。

【０２０２】

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

【０２０３】

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

【０２０４】

ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡを含むＲＮＡｉ分子は配列依存性様式で働くので、本発明の変異体（例えば、表５Ａ、５Ｂ及び５Ｃに示したマーカー、及びそれらの連鎖不平衡にあるマーカー、例えば、表３、１０及び２１に示したマーカーのヌクレオチド配列）は、特異的アレル及び／又はハプロタイプ（例えば、本発明のアレル及び／又はハプロタイプ）を含んでなる特異的核酸分子を認識するが、一方、他のアレル又はハプロタイプを含んでなる核酸分子は認識しないＲＮＡｉ試薬を設計するために使用し得る。これらのＲＮＡｉ試薬は、それ故、標的核酸分子を認識し及び破壊できる。アンチセンス試薬と同様に、ＲＮＡｉ試薬は療法剤として有用であり得るが（即ち、疾患関連遺伝子又は疾患関連遺伝子変異体をオフにする）、遺伝子機能を特徴付ける及び検証するためにも有用であることができる（例えば、遺伝子ノックアウト又は遺伝子ノックダウン実験により）。

【０２０５】

ＲＮＡｉの送達は、当業者には公知のさまざまな方法論により実行することができる。非ウイルス送達を利用する方法には、コレステロール、安定核酸－リピッド粒子（ＳＮＡＬＰ）、重鎖抗体断片（Ｆａｂ）、アプタマー及びナノ粒子が含まれる。ウイルス送達法には、レンチウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルスの使用が含まれる。ｓｉＲＮＡ分子はいくつかの態様において、それらの安定性を増加させるため、化学的に修飾される。このことには、ＲＮＡｓｅ活性への耐性を提供する、２’－Ｏ－メチルプリン及び２’－フルオロピリミジンを含むリボースの２’での修飾が含まれる。他の化学的修飾が可能であり、当業者には公知である。

【０２０６】

以下の参照文献はＲＮＡｉのさらなる要約であり、ＲＮＡｉを使用する特異的遺伝子標的化の可能性である：Kim & Rossi, Nat. Rev. Genet. 8:173-184 (2007), Chen & Rajewsky, Nat. Rev. Genet. 8:93-103 (2007), Reynolds, et al., Nat. Biotechnol. 22:326-330 (2004), Chi et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 100:6343-6346 (2003), Vickers et al., J. Biol. Chem. 278:7108-7118 (2003), Agami, Curr. Opin. Chem. Biol. 6:8

29-834 (2002), Lavery, et al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 6:561- 569 (2003), Shi, Trends Genet. 19:9-12 (2003), Shuey et al., Drug Discov. Today 7:1040-46 (2002), McManus et al., Nat. Rev. Genet. 3:737-747 (2002), Xia et al., Nat. Biotechnol. 20:1006-10 (2002), Plasterk et al., Curr. Opin. Genet. Dev. 10:562-7 (2000), Bosher et al., Nat. Cell Biol. 2:E31-6 (2000), 及びHunter, Curr. Biol. 9:R440-442 (1999) 。

【０２０７】

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

【０２０８】

本発明は、循環器疾患を治療するために使用できる化合物又は剤を同定する方法を提供する。それ故、本発明の変異体は療法剤の同定及び／又は開発のための標的として有用である。ある態様において、こうした方法は、本発明の少なくとも一つの変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ）を含む核酸、又は核酸（ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子の一つ又は両方）がコードする産物の活性及び／又は発現を変調する剤又は化合物の能力をアッセイすることを含むことができる。このことは順に、コードされた核酸産物の望まれない活性又は発現を阻害する又は改変する剤又は化合物を同定するために使用し得る。こうした実験を実施するためのアッセイは、当業者には公知のように、細胞に基づいたシステム又は無細胞システムで実施し得る。細胞に基づいたシステムには、問題とする核酸分子を天然に発現している細胞、又はある種の所望の核酸分子を発現するように遺伝子修飾されている組換え細胞が含まれる。

【０２０９】

患者における変異体遺伝子発現は、変異体含有核酸配列（例えば、少なくとも一つの本発明の変異体を含有する遺伝子、それは少なくとも一つの変異体を含有するＲＮＡに転写することができ、順にタンパク質に翻訳される）の発現により、又は正常転写体の発現のレベル又はパターンに影響する変異体（例えば、遺伝子の調節又は制御領域中の変異体）のため、正常／野生型核酸配列の発現の変化により評価し得る。遺伝子発現についてのアッセイには、直接核酸アッセイ（ｍＲＮＡ）、発現されたタンパク質レベルについてのアッセイ、又は経路、例えば、シグナル経路に関与する傍系化合物のアッセイが含まれる。さらに、シグナル経路に応答して上方又は下方制御される遺伝子の発現もアッセイし得る。一つの態様は、問題とする遺伝子（単数又は複数）の調節領域に動作可能なように連結された、ルシフェラーゼのようなレポーター遺伝子を含む。

【０２１０】

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

ベルが、候補化合物又は剤の存在下でその不存在下よりも統計的に有意に低い場合、該候補化合物は該核酸発現の抑制剤又は下方調節剤として同定される。

【０２１１】

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

【０２１２】

療法剤及び方法への応答の可能性を評価する方法、治療進行をモニタリングする方法及び循環器疾患を治療するための方法

当該技術分野で既知であるように、個体は特定の療法（例えば、療法剤又は治療法）に対して異なった応答を有し得る。薬理ゲノミクスは、薬剤の体内動態の変化及び／又は異常な又は変化した薬剤の作用のため、どのように遺伝子変異体（例えば、本発明の変異体（マーカー及び／又はハプロタイプ））が薬剤応答に影響するかの問題について取り組んだ。そのため、異なった応答の基礎が一部遺伝学的に決定された。薬剤応答に影響する遺伝子変異体による臨床的結果は、ある種の個体（例えば、遺伝子変異体のキャリア又は非キャリア）において薬剤の毒性、又は薬剤の治療不全を生じてもよい。それ故、本発明の変異体は、療法剤及び／又は方法が体に作用する様式、又は体が療法剤を代謝する経路を決定することができる。

【０２１３】

従って、一つの態様において、本明細書に記載した多型マーカーの特定のアレルの存在、又はハプロタイプの存在は、循環器疾患についての特定の治療モダリティー（modality）に対する異なった奏功率を示す。このことは、循環器疾患と、又は循環器疾患に対してアットリスクと診断された、及び本発明の多型又はハプロタイプにある種のアレル（例えば、アットリスク及び／又は本発明のハプロタイプ）を運んでいる患者は、循環器疾患を治療するために使用される特定の療法、薬剤及び／又は他の療法により良好に、又はより悪く応答するであろう。それ故、該アレル又はハプロタイプマーカーの存在又は不存在は、該患者に対してどのような治療を使用すべきかの決定において助けとなることができる。例えば、新規に診断された患者に対して、本発明のマーカー又はハプロタイプの存在を評価することができる（例えば、本明細書に記載したように、血液サンプル又はゲノムＤＮＡを含有する他のサンプルに由来するＤＮＡを試験することを介して）。もし患者がマーカーアレル又はハプロタイプについて陽性であれば（即ち、マーカーの少なくとも一つの特異的アレル又はハプロタイプが存在）、医者は一つの特定の療法（例えば、一つの特定の療法剤又は療法剤の併用）を推奨し、一方、もし患者がマーカーの少なくとも一つのアレルについて陰性であれば、療法の異なったコースが推奨される（疾患の進行について連続的にモニターすること以外は、即時の療法を実施することは推奨しないことを含むことができる）。それ故、患者のキャリア状態を、特定の治療モダリティーを与えるべきかどうかを決定するのを助けるために使用できる。最も適切な治療を選択するために早期段階で疾患を診断することが可能であること、及び最も適切な治療を適用することが可能なように疾患の予後／進行性度について臨床医に情報を提供する可能性にも意義がある。

【０２１４】

一つの例として、再狭窄に対する遺伝子検査の応用は、冠状動脈ステント法後に再狭窄を発生する高いリスクにある対象を同定し得る。薬剤溶出ステント及び近接照射療法導入のような冠動脈疾患のためのいくつかの治療法は、ステント内再狭窄の減少したリスクに関連していることが知られているが、経済的理由を含む多くの理由により、これらの方法の使用は限定されている。冠状動脈ステント法を受けている個体群内での、ステント内再狭窄についての遺伝子リスク変異体を運んでいる、個体の同定は、これらの個体の標的化を可能にし、ステント内再狭窄の減少したリスクに関連する療法から最も利益を受けるであろう。

【０２１５】

本発明は、冠動脈疾患、ＭＩ、脳卒中、ＰＡＤ、ＩＡ、ＡＡＡ及び再狭窄を含む循環器

疾患の、治療の有効性をモニタリングする方法にも関する。このことは本発明のマーカー及び／ハプロタイプの遺伝子型及び／又はハプロタイプ状態に基づいて、本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を評価することにより、又は本発明の変異体（マーカー及び／ハプロタイプ）に関連している遺伝子（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ）の発現をモニタリングすることにより行い得る。リスク遺伝子ｍＲＮＡ又はコードされたポリペプチドは、組織サンプル（例えば、末梢血液サンプル又は生検サンプル）で測定し得る。発現レベル及び／又はｍＲＮＡレベルは、それ故、その有効性をモニターするため、治療前及び治療間に決定される。もしくは、又は同時に、本明細書で示された、前立腺癌についての少なくとも一つのリスク変異体の遺伝子型及び／又はハプロタイプ状態が、その有効性をモニターするため、治療前及び治療間に決定される。

【０２１６】

本発明が関与する循環器疾患の治療モジュールには、限定されるわけではないが、心筋梗塞又は心筋梗塞に対する感受性の治療の方法；心筋梗塞のための予防療法の方法；一過性脳虚血発作又は脳卒中又は脳卒中、又は脳卒中に対する感受性のための治療法；跛行、ＰＡＤ又はＰＡＤに対する感受性のための治療法；急性冠症候群（例えば、不安定狭心症、非－ＳＴ－上昇心筋梗塞（ＮＳＴＥＭＩ）又はＳＴ－上昇心筋梗塞（ＳＴＥＭＩ））のための治療の方法；ＭＩ、脳卒中又はＰＡＤのリスクを減少させるための方法；二次心筋梗塞又は脳卒中のリスクを減少させるための方法；動脈（例えば、冠状動脈、頚動脈及び／又は大腿動脈）の血流を回復するための治療（例えば、血管形成術、ステント、血管再開通術法）を必要としている患者のためのような、アテローム性動脈硬化に対する治療の方法；０．９未満の無症候性足首／上腕指標に対する治療の方法；及び／又はロイコトリエン合成を減少させるための方法（例えば、心筋梗塞、脳卒中又はＰＡＤの治療のため）、腹部大動脈瘤の治療のための方法、頭蓋内動脈瘤の治療のための方法；が含まれる。

【０２１７】

冠動脈疾患及びＭＩの治療は、（ｉ）予防治療及び（ｉｉ）疾患管理のようにカテゴリー化することができる。後者の主たるゴールは、心臓への損傷を最少にし、そしてさらなる合併症を防ぐことである。最も重要な疾患の管理は、典型的には、酸素、アスピリン、硝酸グリセリル（ ニトログリセリン）及びモルヒネのような鎮痛又は関連薬の一つ又はそれより多くの投与が含まれる。ＭＩの診断がなされたら、追加の療法には、ベータ遮断薬、ヘパリン及び／又は低分子量ヘパリンを含む抗凝固剤、及び可能ならクロピドグレルのような抗血小板剤を含むことができる。二次的予防、即ち、再発ＭＩのリスク管理には、典型的には、以下の一つ又はそれより多くが含まれる：アスピリン及び／又はクロピドグレルを含む抗血小板薬療法、メトプロロール及びカルベジロールを含むベータ遮断薬療法、ＡＣＥ阻害剤療法、スタチン療法、エプレレノンを含むアルドステロンアンタゴニスト療法。さらに、オメガ－３脂肪酸のような栄養補助食品の非治療的投与も利点があるであろう。

【０２１８】

ＣＡＤ、ＭＩ及び脳卒中を含む、循環器疾患のための新規予防療法には、プラークの形成及び／又は破裂に作用する剤、及びホスホジエステラーゼ阻害剤も含まれる。こうした治療剤は、本明細書に記載したように、本発明の方法において有用である。これには、限定されるわけではないが、ロイコトリエン合成経路を標的にする剤が含まれる。ロイコトリエン合成阻害剤は、ロイコトリエン合成経路のメンバー（例えば、ＬＡＰ、５－ＬＯ、ＬＴＣ４Ｓ、ＬＴＡ４Ｈ、及びＬＴＢ４ＤＨ）を阻害する又は拮抗するいずれの剤でもあり得る。例えば、ロイコトリエン合成阻害剤は、ＦＬＡＰポリペプチド活性（例えば、ＦＬＡＰ阻害剤）及び／又はＦＬＡＰ核酸発現（例えば、ＦＬＡＰ核酸アンタゴニスト）を阻害する又は拮抗する剤であり得る。別の態様において、ロイコトリエン合成阻害剤は、ロイコトリエン生合成経路の別のメンバー（例えば、ＬＴＣ４Ｓ、ＬＴＡ４Ｈ）のポリペプチド活性及び／又は核酸発現を阻害する又は拮抗する、又はロイコトリエンの分解を増加させる（例えば、ＬＴＢ４ＤＨ）剤であり得る。好ましい態様において、該剤はＦＬＡ

Ｐ、ＬＴＡ４Ｈ又は５－ＬＯの活性及び／又は核酸発現を変化させる。好ましい剤には剤表Ｉに示したものが含まれる。別の態様において、好ましい剤には：別名ＭＫ－０５９１として知られている１－（（４－クロロフェニル）メチル）－３－（（１，１－ジメチルエチル）チオ）－アルファ，アルファ－ジメチル－５－（２－キノリニルメトキシ）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸、別名ＢＡＹ－ｘ－１００５として知られている（Ｒ）－（＋）－アルファ－シクロペンチル－４－（２－キノリニルメトキシ）－ベンゼン酢酸、別名Ａ－８１８３４として知られている３－（３－（１，１－ジメチルエチルチオ－５－（キノリン－２－イルメトキシ）－１－（４－クロロメチルフェニル）インドール－２－イル）－２，２－ジメチルプロピオンアルデヒドオキシム－０－２－酢酸；であり得、又はジレウトン、アトレロウトン、別名ＺＤ－２１３８として知られている６－（（３－フルオロ－５－（テトラヒドロ－４－メトキシ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェノキシ）メチル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン、別名ＭＫ－８８６として知られている１－（（４－クロロフェニル）メチル）－３－（（１，１－ジメチルエチル）チオ）－アルファ，アルファ－ジメチル－５－（２－キノリニルメトキシ）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸、別名ＣＪ－１３６１０として知られている　４－（３－（４－（２－メチル－イミダゾール－１－イル）－フェニルスルファニル）－フェニル）－テトラヒドロ－ピラン－４－カルボン酸アミドであり得る。追加の剤には、Penning et al., Med Chem. 2002 45(16):3482-90, Penning, Curr Pharm Des. 2001, 7(3): 163-79 及びPenning et al., J Med Chem. 2000 43(4):721-35 、に記載されているものが含まれる。別の態様において、該剤は、ロイコトリエンアンタゴニスト又はロイコトリエンに対する抗体、ならびにロイコトリエンレセプター（例えば、ＢＬＴ１、ＢＬＴ２、ＣｙｓＬＴＲ１及びＣｙｓＬＴＲ２）の活性を変化させる剤のように、ロイコトリエン（例えば、ＬＴＡ４、ＬＴＢ４、ＬＴＣ４、ＬＴＤ４、ＬＴＥ４、ＣｙｓＬＴｌ、ＣｙｓＬＴ２）の代謝又は活性を変化させる。

【０２１９】

他の好ましい態様において、該剤はＬＴＡ４Ｈの活性及び／又は核酸発現を変化させる。好ましい剤には、剤表ＩＩに示したもの：限定されるわけではないが、以下の剤：１－［２－［４－（フェニルメチル）フェノキシ］エチル］－２－メチル－４－テトラゾリルピペリジン；１－［２－［４－（４－オキサゾリル）フェノキシ）フェノキシ］エチル］ピロリジン；３－［メチル［３－［４－（２－チエニルメチル）フェノキシ］プロピル］アミノ］プロピオン酸；３－［メチル［３－［４－（２－チエニルメチル）フェノキシ］プロピル］アミノ］プロピオン酸メチル；３－［メチル［３－［４－（３－チエニルメチル）フェノキシ］プロピル］アミノ］プロピオン酸；３－［メチル［３－４－（３－チエニルメチル）フェノキシ］プロピル］アミノ］プロピオン酸メチル；３－［メチル［３－［４－（４－フルオロフェノキシ）フェノキシ］プロピル］アミノ］プロピオン酸；３－［メチル［３－［４－（４－ビフェニルオキシ）フェノキシ］プロピル］アミノ］プロピオン酸；Ｎ－［３－［［３－［４－（フェニルメチル）フェノキシ］プロピル］メチルアミノ］プロピオニル］ベンゼンスルホンアミド；１－［２－［４－（フェニルメチル）フェノキシ］エチル］－２－メチル－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピペリジン；１－［２－［４－（フェニルメチル）フェノキシ］エチル］－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピペリジンも含まれる。別の態様において、好ましい剤は：別名ＳＣ－５６９３８として知られている１－［２－［４－（フェニルメチル）フェノキシ］エチル］－４－ピペリジン－カルボン酸エチル；別名ＲＰ６４９６６として知られている［４－［５－（３－フェニル－プロピル）チオフェン－２－イル］ブトキシ］酢酸；別名ＳＡ６５４１として知られている（Ｒ）－Ｓ－［［４－（ジメチルアミノ）フェニル］メチル］－Ｎ－（３－メルカプト－２メチル－１－オキソプロピル－Ｌ－システインであり得る。一つの好ましい態様において、該治療剤は、４－｛（Ｓ）－２－［４－（４－クロロ－フェノキシ）－フェノキシメチル］－ピロリジン－１－イル｝－ブチルアミド、ＤＧ－０５１としても知られている；である。

【０２２０】

循環器疾患を治療する又は予防するための剤は単独で、又はスタチンと併用して投与し得る。スタチンには、限定されるわけではないが、剤ロブバスタチン、フルバスタチン、アトルバアスタチン、ラバスタチン（メボリンとしても知られている）、シンバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、メバスタチン、クレバスタチン、ＭＬ－２３６Ａ、ＭＬ－２３６Ｂ、ＭＢＶ－５３０Ａ及びＭＢ－５３０Ｂが含まれる。

【０２２１】

上に及び剤表Ｉ及び剤表ＩＩにリストした全ての剤には、それらの光学的に純粋なエナンチオマー、塩、化学的誘導体、及び類似体が含まれる。

【０２２２】

【表２】

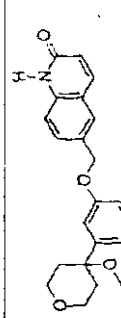
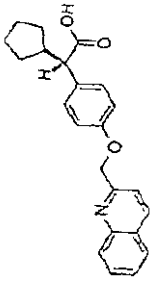
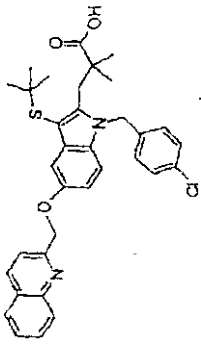
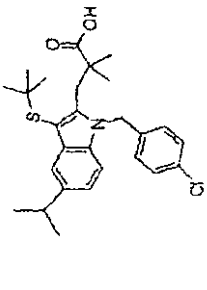
別表 I

	製品名（コード）	構造	化学名	特許参考文献	特許公開出願日	MOA
Abbott	atreleuton(ABT-761)		(R)-(+)-N-[3[5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-チエニル]-1-メチル-2-プロピニル]-N-ヒドロキシ尿素	US 5288751, US 5288743, US 52887	2/22/94 04/01/97	5-LPO 阻害剤
Abbott	A-81834		3-(3-(1,1ジメチルエチルチオ-5-キノリン-2-イルメトキシ)-1-(4-クロロメチルフェニル)インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロピオンアルデヒドオキシム-O-2-酢酸	WO9203132, US 5459150	3/5/1992, 10/17/95	FLAP 阻害剤
Abbott	A-86886		3-(3-(1,1-ジメチルエチルチオ-5-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-(4-クロロメチルフェニル)インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロピオンアルデヒドオキシム-O-2-酢酸	WO9203132, US 5459150	3/5/1992 10/17/95	5-LPO 阻害剤
Abbott	A-93178					FLAP 阻害剤
AstraZeneca				EP 623514	09/11/94	5-LPO 阻害剤

【０２２３】

【表３】

剤表１

AstraZeneca	ZD-2138		6-((3-メトキシ-5-(テトラヒドロ-4-メトキシ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)メチル)1-メチル-2(1H)-キノリン（もしくは、NH は、N-メチルでもありうる）	EP 466452	5-LPO 阻害剤
Bayer	BAY-X-1005		(R)-(+)-アルファ-シクロペンチル 4-(2-キノリニルメトキシ)-ベンゼン酢酸	US 4970215 EP 344519, DE 19880531	FLAP 阻害剤
Merck	MK-0591		1-((4-クロロフェニル)メチル)-3-((1,1-ジメチルエチル)チオ)アルファ，アルファ-ジメチル-5-(2-キノリニルメトキシ)-1H-インドール-2-プロパン酸	EP 419049, US 19890822	FLAP 阻害剤
Merck	MK-866		3[3-(4-クロロベンジル)-3-1-アチル-チオ-5-イソプロピルインドール-2-イル],2-ジメチル-プロパン酸		5-LPO 阻害剤
Merck	MK-866		1-((4-クロロフェニル)メチル)-3-((1,1-ジメチルエチル)チオ)アルファ，アルファ-ジメチル-5-(2-キノリニルメトキシ)-1H-インドール-2-プロパン酸	EP 419049, US 19890822	5-LPO 阻害剤
Pfizer	CJ-13610		4-(3-(4-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアルファ)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド		5-LPO 阻害剤

【０２２４】

【表４】

剤表II

標的	化合物ID	化学名	特許/参考文献
LTA4H 阻害剤	SC-57461A	3-[ﾒﾁﾙ[3-[4-(ﾌｪﾆﾙﾒﾁﾙ) ﾌｪﾉｷｼ]-ﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]ｱﾐﾉ] ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸	Penning, T. D. et. al. Bioorg Med. Chem. Letters (2003), 13, 1137-1139. 同上, (2002), 12, 3383-3386
LTA4H 阻害剤	SC-56938	ｴﾁﾙ-1[2-[4-(ﾌｪﾆﾙﾒﾁﾙ) ﾌｪﾉｷｼ]ｴﾁﾙ]-4 ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ- ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	Penning, T. D. et. al. Bioorg Med. Chem. Letters (2003), 13, 1137-1139. 同上, (2002), 12, 3383-3386. US 6,506,87 6A1
LTA4H 阻害剤	RP 64966	[4-[5-(3-ﾌｪﾆﾙ-ﾌﾟﾛﾋﾟﾙ) ﾁｵﾌｪﾝ-2-ｲﾙ]ﾌﾞﾄｷｼ]酢酸	WO09627585
LTA4H 阻害剤	SA 6541	(R)-S-[[4-(ｼﾞﾒﾁﾙｱﾐﾉ) ﾌｪﾆﾙ]ﾒﾁﾙ]-N-(3-ﾒﾙｶﾌﾟﾄ- 2 ﾒﾁﾙ-1-ｵｷｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-L- ｼｽﾃｲﾝ	WO9809943
LTA4H 阻害剤	SA-9499/ SA-6541	(R)-3-(4-ｼﾞﾒﾁﾙｱﾐﾉ- ﾍﾞﾝｼﾞﾙｽﾙﾌｧﾆﾙ)-2-((R)-3-ﾒﾙｶﾌﾟﾄ- 2-ﾒﾁﾙ-ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾆﾙｱﾐﾉ)-ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸	
LTB4 ﾚｾﾌﾟﾀｰｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	Amelubant/ BIIL-284	ｶﾙﾊﾞﾐﾝ酸, ((4-((3-((4-(1-(4- ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)-1- ﾒﾁﾙｴﾁﾙ)ﾌｪﾉｷｼ)ﾒﾁﾙ) ﾌｪﾆﾙ)ﾒﾄｷｼ)ﾌｪﾆﾙ) ｲﾐﾉﾒﾁﾙ)-ｴﾁﾙｴｽﾃﾙ	US 6,576,669
LTB4 ﾚｾﾌﾟﾀｰｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	BIRZ-227	5-ｸﾛﾛ-2-[3-(4-ﾒﾄｷｼ- ﾌｪﾆﾙ)-2-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ- ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]- ﾍﾞﾝｿﾞｵｷｻｿﾞｰﾙ	Journal of Organic Chemistry 1998, 63:2 (326-330)
LTB4 ﾚｾﾌﾟﾀｰｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	CP 195543	2-[(3S, 4R)-3, 4-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-4- ﾋﾄﾞﾛｷｼ-3-(ﾌｪﾆﾙﾒﾁﾙ) 2H-1- ﾍﾞﾝｿﾞﾋﾟﾗﾝ-7-ｲﾙ]-4- ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)安息香酸	ﾌﾟﾛｾｽ: WO 98/11085 1998, 優先権 US 60/26372 1996; J. Pharmacology and Expert. Therapy, 1998, 285: 946-54
LTB4 ﾚｾﾌﾟﾀｰｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	Ebselen	2-ﾌｪﾆﾙ-ﾍﾞﾝｿﾞ[d] ｲｿｾﾚﾅｿﾞｰﾙ-3-ｵﾝ	Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1995, July 2-6 (S162); Drugs of the Future 1995, 20:10 (1057)
LTB4 ﾚｾﾌﾟﾀｰｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	LTB 019; CGS- 25019C	4-[5-(4-ｶﾙﾊﾞﾑｲﾐﾄﾞｲﾙ- ﾌｪﾉｷｼ)-ﾍﾟﾝﾁﾙｵｷｼ]-N, N- ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-3-ﾒﾄｷｼ- ﾍﾞﾝｽﾞｱﾐﾄﾞﾏﾚｴｰﾄ	ACS Meeting 1994, 207th: San Diego (MEDI 003); International Congress of the Inflammation Research Association 1994, 7th: White Haven (Abs W23)
LTB4 ﾚｾﾌﾟﾀｰｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	LY 210073	5-(2-ｶﾙﾎﾞｷｼｴﾁﾙ)-6-[6- (4-ﾒﾄｷｼﾌｪﾆﾙ)-ﾍｷｻ-5- ｴﾆﾙｵｷｼ]-9-ｵｷｿ-9H- ｷｻﾝﾃﾝ-2-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	J Med Chem 1993 36(12)1726-1734
LTB4 ﾚｾﾌﾟﾀｰｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	LY 213024	5-(3-ｶﾙﾎﾞｷｼﾍﾞﾝｿﾞｲﾙ)- 2-(ﾃﾞｼﾙｵｷｼ) ﾍﾞﾝｾﾞﾝﾌﾟﾛﾊﾟﾝ酸	J Med Chem 1993 36(12)1726-1734

【０２２５】

【表５】

標的	化合物 ID	化学名	特許/参考文献
LTB4 レセプターアンタゴニスト	LY 255283	1-[5-エチル-2-ヒドロキシ-4-[[6-メチル-6-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘプチル]オキシ]フェニル]エタノン	EP 276064 B 1990,優先権 US 2479 1987
LTB4 レセプターアンタゴニスト	LY 264086	7-カルボキシ-3-(デシルオキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-4-プロパン酸	US 4996230 1991, 優先権 US 1990
LTB4 レセプターアンタゴニスト	LY 292728	7-カルボキシ-3-[3-[(5-エチル-4'-フルオロ-2-ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]プロポキシ-9-オキソ-9H-キサンテン-4-プロパン酸ニナトリウム塩	EP 743064 A 1996, 優先権 US 443179 1995
LTB4 レセプターアンタゴニスト	LY-293111 (VML-295)	安息香酸,2-(3-(3-((5-エチル-4'-フルオロ-2-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-プロピルフェノキシ)-	Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2002,21:1(Abs 343) [LY-293111 for Cancer] SCRIP World Pharmaceutical News 1997,2272 (13) [for VML-295]
LTB4 レセプターアンタゴニスト	ONO 4057; LB 457	(E)-2-(4-カルボキシブトキシ)-6-[[6-(4-メトキシフェニル-5-ヘキセニル]オキシ]ベンゼンプロパン酸]	EP 405116 A 1991
LTB4 レセプターアンタゴニスト	PF 10042	1-[5-ヒドロキシ-5-[8-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-ジベンゾフラニル]-1-オキソペンチル]ピロリジン	EP 422329 B 1995, 優先権 US 409630 1989
LTB4 レセプターアンタゴニスト	RG-14893	8-ベンジルオキシ-4-[(メチル-フェネチル-カルバモイル)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸	SCRIP World Pharmaceutical News 1996,2168 (20)
LTB4 レセプターアンタゴニスト	SB-201993	3-{6-(2-カルボキシ-ビニル)-5-[8-(4-メトキシ-フェニル)オクチルオキシ]-ピリジン-2-イルメチルスルファニルメチル}-安息香酸	WO-09500487
LTB4 レセプターアンタゴニスト	SC-52798	7-[3-(2-シクロプロピルメチル-3-メトキシ-4-チアゾール-4-イル-フェノキシ)-プロポキシ]-8-プロピル-クロマン-2-カルボン酸	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 1994,4:6 (811-816); Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38:6(858-868)
LTB4 レセプターアンタゴニスト	SC-53228	3-{7-[3-(2-シクロプロピルメチル-3-メトキシ-4-メチルカルバモイル-フェノキシ)-プロポキシ]-8-プロピル-クロマン-2-イル}-プロピオン酸	International Congress of the Inflammation Research Association 1994,7th:White Haven (Abs W5)
LTB4 レセプターアンタゴニスト	WAY 121006	3-フルオロ-4'-(2-キノリニルメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸	Drugs under Experimental and Clinical research 1991,17:8 (381-387)
LTB4 レセプターアンタゴニスト	ZD-2138	3-アミノ-3-(4-メトキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アクリル酸 1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-6-イルメチルエステル	International Symposium on Medicinal Chemistry 1994,13th:Paris (P 197)

【０２２６】

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

【０２２７】

さらなる側面において、本発明のマーカーは、臨床試行の能力及び有効性を増加させる

ために使用し得る。それ故、本発明の少なくとも一つのアットリスク変異体のキャリアである個体は、特定の治療モダリティーにより応答し易いようである。一つの態様において、特定の治療（例えば、低分子薬剤、例えば、上にリストした低分子薬剤、例えば、剤表Ｉ及び剤表ＩＩにリストした薬剤）が標的としている、経路及び／又は代謝ネットワーク中の遺伝子（単数又は複数）のアットリスク変異体を運んでいる個体は、該治療のレスポンダーである可能性が高い。別の態様において、一つの遺伝子のアットリスク変異体を運んでいる個体（発現及び機能がアットリスク変異体により変化している）は、該遺伝子、その発現又はその遺伝子産物を標的とする治療モダリティーのレスポンダーである可能性が高い。

【０２２８】

さらなる側面において、本発明のマーカー及び／ハプロタイプは、特定の個体のための医薬品の選択を目標に使用し得る。治療モダリティーの個別化選択、ライフスタイル変化（例えば、食事の変化、運動、減量計画、禁煙、よりストレスの少ないライフスタイル、その他）又は二つの組み合わせは、本発明のアットリスク変異体の利用により実現し得る。それ故、本発明の特定のマーカーについての個体の状態は、本発明のアットリスク変異体により影響される標的遺伝子又は遺伝子産物を標的とする治療オプションの選択に有用であり得る。変異体のある種の組み合わせは、治療オプションの一つの選択に適していることができ、一方、他の遺伝子変異体の組み合わせは、他の治療オプションを目的とすることができる。こうした変異体の組み合わせは、臨床的に信頼できる正確さで治療モジュールの選択を決定するのに必要とされる場合、一つの変異体、二つの変異体、三つの変異体、又は　四つ又はそれ以上の変異体を含むことができる。

【０２２９】

本発明の変異体の診断的及び療法的使用に加えて、該変異体（マーカー及び／ハプロタイプ）は人物同定に有用なマーカーでもあり、そのため法医学、親子鑑定及びバイオメトリクスにおいても有用である。法医学目的のためのＳＮＰの具体的使用は、Gill（Int. J. Legal Med. 114:204-10（2001））により概説されている。個体間のゲノムＤＮＡ中の遺伝子変異は、個体を同定するため及び生物学的サンプルと個体を結びつけるための遺伝子マーカーとして使用し得る。ＳＮＰ及びマイクロサテライトを含む遺伝子マーカーは、個体を識別するために有用であり得る。より多くのマーカーが分析されると、いずれかの所与の個体中のマーカーのアレル組み合わせが無関連個体と同一である可能性を低くする（マーカーは相関していないこと、即ち、該マーカーは完全連鎖平衡にあることを仮定して）。それ故、好ましいマーカーは、本発明のマーカーのような利用可能なマーカーより選択することができ、選択されたマーカーは、異なった染色体上のマーカーを含む、ヒトゲノム中の異なった領域からのマーカーを含んでなることができる。

【０２３０】

ある種の応用において、法医学試験に有用なＳＮＰは縮重コドン位置からのものである（即ち、ＳＮＰの変異がコドンによりコードされているアミノ酸に影響しないように、ある種のコドンの三番目の位置）。人種、祖先又は物理的特色を含む表現型特徴を予想するための応用のような他の応用において、コードされたタンパク質のアミノ酸配列に影響するＳＮＰを利用するのがより有用であり及び望ましいであろう。他のこうした態様において、該変異体（ＳＮＰ又は他の多型マーカー）は近隣の遺伝子の発現レベルに影響し、それ故、変化したタンパク質発現を導く。

【０２３１】

コンピューター利用側面

本発明は、循環器疾患に関連すると本明細書に記載された多型マーカー及びハプロタイプのコンピューター実行応用にも関する。こうした応用は、本発明の方法に有用な遺伝子型データを保存する、操作する又はさもなくば解析するために有用であり得る。一つの例は、第三者（例えば、個人）に遺伝子型情報を提供することが可能なように、又は、例えば、循環器疾患への増加した感受性に寄与する遺伝的リスク因子に関する情報と遺伝子型データを比較することにより遺伝子型データから情報を引き出すため、及びこうした比較

に基づいた結果を報告するために、可読媒体上に個体に由来する遺伝子型情報を保存することに関する。

【０２３２】

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

【０２３３】

祖先情報、性、身体属性又は特性（身長及び体重を含む）、生化学的測定値（血圧、血中脂質レベル、コレステロールレベルのような脂質レベル）、本明細書に記載した循環器疾患に関係するバイオマーカーについての情報、又は特定の個体の遺伝子型状態に関係する、保存する又は操作することが望まれるその他の有用な情報のような、個体についての追加の情報は該媒体に保存し得る。

【０２３４】

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

【０２３５】

循環器疾患の増加した感受性（例えば、増加したリスク）に関連すると本明細書で示されたマーカー及びハプロタイプは、ある態様において、遺伝子型データの説明及び／又は解析に有用である。それ故ある態様において、本明細書に示された循環器疾患についてのアットリスクアレル、又は循環器疾患に関連すると本明細書に示されたマーカーのいずれか一つとＬＤにある多型マーカーにおけるアレルは、遺伝子型データが由来する個体が循環器疾患の増加したリスクにあることを示す。一つのこうした態様において、遺伝子型データは、循環器疾患に関連すると本明細書に示されたマーカーの少なくとも一つ、又はそれらと連鎖不均衡にあるマーカーについて発生される。該遺伝子型データは次ぎに、例えば、インターネットでアクセス可能なユーザーインターフェースを介し、例えば、循環器疾患のリスク尺度（絶対リスク（ＡＲ）、リスク比（ＲＲ）又はオッズ比（ＯＲ）のような）の形態での遺伝子型データの解釈とともに、データが由来する個体が利用できるようにされた。別の態様において、個体から誘導された遺伝子型データセット中で同定されたアットリスクマーカーを評価し、データセット中のこうしたアットリスク変異体の存在により与えられたリスクの評価からの結果は、例えば、安全なウェブインターフェース又は他の通信手段により、該個体が利用できるようにされた。こうしたリスク評価の結果は、数字の形態（例えば、絶対リスク、相対リスク及び／又はオッズ比のようなリスク値、又は基準と比較されたリスクのパーセンテージ増加）で、図的手段、又は遺伝子型データが誘導された個体に対するリスクを例示するために適した他の手段により報告し得る。特定の態様において、リスク評価の結果は、第三者、例えば、医師、他の医療従事者又は遺伝子カウンセラーに公開される。

【０２３６】

本発明の種々の側面で有用なマーカー

上記の応用は、循環器疾患に対する感受性を評価する方法に関してより詳細に記述されてきた、及び本明細書で詳細に記述されている、本発明のマーカー及びハプロタイプですべて実施し得る。それ故、これらの応用は、表１～３５にリストしたマーカー、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーのいずれかを使用して一般に実行に移し得る。いくつかの態様において、該マーカーは表３、１０又は２１に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択される。一つの態様において、該マーカー及びハプロタイプは、その配列が配列番号９４に示されたゲノムセグメント内に存在する。別の態様において、該マーカー及びハプロタイプは、ｒｓ７０４１６３７、ｒｓ２８１１７１２、ｒｓ３２１８０１８、ｒｓ３２１７９９２、ｒｓ２０６９４２６、ｒｓ２０６９４２２、ｒｓ１３３３０３４、ｒｓ１０１１９７０、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、ｒｓ１３３３０５０、Ｄ９Ｓ１８１４、ｒｓ１０７５７２７８、ｒｓ１０７５７２７４、ｒｓ１０３３３０４９、Ｄ９Ｓ１８７０から選択される少なくとも一つのマーカーを含んでなり、随意に、それらと連鎖不平衡にあるマーカーを含んでいてもよい。一つの具体的態様において、連鎖不平衡は、０．２より大きなr^2の数値により定義される。別の態様において、該マーカー又はハプロタイプは、ｒｓ７０４１６３７アレルＡ、ｒｓ２８１１７１２アレルＡ、ｒｓ３２１８０１８アレルＡ、ｒｓ３２１７９９２アレルＡ、ｒｓ２０６９４２６アレルＣ、ｒｓ２０６９４２２アレルＡ、ｒｓ１３３３０３４アレルＡ、ｒｓ１０１１９７０アレルＧ、ｒｓ１０１１６２７７アレルＴ、ｒｓ１３３３０４０アレルＴ、ｒｓ２３８３２０７アレルＧ、ｒｓ１３３３０５０アレルＴ、Ｄ９Ｓ１８１４アレル０、ｒｓ１０７５７２７８アレルＧ、ｒｓ１３３３０４９アレルＣ、ｒｓ１０７５７２７４アレルＧ、及び／又はＤ９Ｓ１８７０アレルＸ（２より小さな全てのアレルの複合アレル）から選択される少なくとも一つのマーカーを含んでなり、示されたアレルは、循環器疾患に対する増加した感受性を示す。

【０２３７】

核酸及びポリペプチド

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

【０２３８】

該核酸分子は、他のコード又は調節配列と融合することが可能であり、それでも単離されたと考えられる。それ故、ベクター中に含まれている組換えＤＮＡは、本明細書で使用した「単離された」の定義に含まれる。また、単離された核酸分子には、異種宿主細胞又は異種生物体中の組換えＤＮＡ分子、ならびに溶液中の部分的に又は実質的に精製されたＤＮＡ分子も含まれる。「単離された」核酸分子は本発明のＤＮＡ分子のインビボ又はイ

ンビトロＲＮＡ転写体も包含する。単離された核酸分子又はヌクレオチド配列は、化学的に合成された又は組換え手段による核酸分子又はヌクレオチド配列を含み得る。こうした単離されたヌクレオチド配列は、例えば、コードされたポリペプチドの製造における、相同的配列（例えば、他の哺乳類種からの）を単離するためのプローブとして、遺伝子地図作製のために（例えば、染色体とのインサイツハイブリダイゼーションによる）、又はノーザンブロット分析又は他のハイブリダイゼーション技術によるような組織中の（例えば、ヒト組織）遺伝子発現を検出するために有用である。

【０２３９】

本発明は、本明細書に記載したヌクレオチド配列に、選択的ハイブリダイゼーションのためのような高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする核酸分子にも関する（例えば、本明細書に記載したハプロタイプに関連する多型を含有するヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズする核酸分子）。一つの態様において、本発明は、高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション及び洗浄条件下（例えば、選択的ハイブリダイゼーション）ＬＤブロックＣ０９（配列番号９４）のヌクレオチド配列又はそれらの断片（又は、配列番号９４に示したＬＤブロックＣ０９のヌクレオチド配列の補体を含んでなるヌクレオチド配列）を含んでなるヌクレオチドにハイブリダイズする変異体を含み、該ヌクレオチド配列は、本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアットリスクアレル（又は少なくとも一つのハプロタイプ）を含んでなる。

【０２４０】

二つのヌクレオチド又はアミノ酸配列のパーセント同一性は、最適比較目的のために配列をアラインすることにより決定し得る（例えば、ギャップを第一の配列中に導入し得る）。対応する位置でのヌクレオチド又はアミノ酸を次ぎに比較し、二つの配列間のパーセント同一性は、配列により共有されている同一位置の数の関数である（即ち、％同一性＝同一位置の数／位置の総数ｘ１００）。ある態様において、比較目的のためにアラインされた配列の長さは、基準配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％である。二つの配列の正確な比較は、例えば、数学的アルゴリズムを使用する公知の方法により達成し得る。こうした数学的アルゴリズムの非制限例は、Karlin, S. and Altschul, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877 (1993) に記載されている。Altschul, S. et al, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997) に記載されているように、こうしたアルゴリズムはＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）に組み込まれている。ＢＬＡＳＴ及びＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメーターを使用し得る。ncbi.nlm.nih.gov. のワールドワイドウェブ上のウェブサイトを参照されたい。一つの態様において、配列比較のためのパラメーターは、スコア＝１００、ワードレングス＝１２に設定することができるが、あるいは変化させることも可能である（例えば、Ｗ＝５又はＷ＝２０）。他の例には、Myers and Miller, CABIOS (1989)、のアルゴリズム、Torellis, A. and Robotti, C1 Comput. Appl. Biosci. 10:3-5 (1994) に記載されているＡＤＶＡＮＣＥ及びＡＤＡＭ；及びPearson, W. and Lipman, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:2444-48 (1988) に記載されているＦＡＳＴＡが含まれる。別の態様において、二つのアミノ酸配列間のパーセント同一性はＧＣＧソフトウェアパッケージ（Accelrys, Cambridge, UK）中のＧＡＰプログラムを使用して達成し得る。

【０２４１】

本発明は、ＬＤブロックＣ０９のヌクレオチド配列（配列番号９４）を含んでなる、又はから成る核酸、又はＬＤブロックＣ０９のヌクレオチド配列（配列番号９４）の補体を含んでなる、又はから成るヌクレオチド配列に、高ストリンジェント条件下、ハイブリダイズする断片又は一部を含有する、単離された核酸分子も提供し、該ヌクレオチド配列は本明細書に記載したマーカー及びハプロタイプ中に含有された少なくとも一つの多型アレルを含んでなる。本発明の核酸断片は、少なくとも約１５、少なくとも約１８、２０、２

３又は２５ヌクレオチドであり、３０、４０、５０、１００、２００、５００、１０００、１０,０００又はそれ以上のヌクレオチド長でもあり得る。

【０２４２】

本発明の核酸断片は、本明細書に記載したアッセイにおいてプローブ又はプライマーとして使用される。「プローブ」又は「プライマー」は、核酸分子の相補鎖に塩基特異的様式でハイブリダイズするオリゴヌクレオチドである。ＤＮＡ及びＲＮＡに加え、こうしたプローブ及びプライマーには、Nielsen, P. et al, Science 254:1497-1500(1991) に記載されているポリペプチド核酸（ＰＮＡ）が含まれる。プローブ又はプライマーは、ＬＤブロックＣ０９からの近接ヌクレオチド配列を含んでなる、核酸分子の少なくとも約１５、典型的には約２０～２５、及びある態様において約４０、５０又は７５の連続したヌクレオチドにハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含んでなり、そして、本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレル又は少なくとも一つのハプロタイプ、又はそれらの補体を含んでなる。特定の態様において、プローブ又はプライマーは、１００又はより少ないヌクレオチド；例えば、ある態様において６～５０ヌクレオチド、又は、例えば、１２～３０ヌクレオチドを含み得る。他の態様において、該プローブ又はプライマーは、該連続したヌクレオチド配列と、又は該連続したヌクレオチド配列の相補体と少なくとも７０％同一、少なくとも８０％同一、少なくとも８５％同一、少なくとも９０％同一又は少なくとも９５％同一である。別の態様において、該プローブ又はプライマーは、該連続したヌクレオチド配列に、又は該連続したヌクレオチド配列の相補体に選択的にハイブリダイズすることが可能である。しばしば、該プローブ又はプライマーはさらに、標識、例えば、ラジオアイソトープ、蛍光標識、酵素標識、酵素補因子標識、磁気標識、スピン標識、エピトープ標識を含んでなる。

【０２４３】

上記のような本発明の核酸分子は、当業者には公知の標準分子生物学技術及びＬＤブロックＣ０９のヌクレオチド配列（配列番号９４）により提供された配列情報を使用して同定する及び単離し得る。一般的には、PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification (ed. H. A. Erlich, Freeman Press, NY, NY, 1992); PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Eds. Innis, et al., Academic Press, San Diego, CA, 1990); Mattila, P. et al., Nucleic Acids Res., 19:4967- 4973 (1991); Eckert, K. and Kunkel, T., PCR Methods and Applications, 1: 17-24 (1991); PCR (eds. McPherson et al., IRL Press, Oxford）；及び米国特許第４，６８３，２０２号（これらの各々の全教示は本明細書において援用される）を参照されたい。

【０２４４】

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

【０２４５】

本明細書に記載した二つのポリペプチド（又はポリペプチドの領域）は、約アミノ酸配列が少なくとも約４５～５５％が相同的又は同一の場合、実質的に相同的又は同一である。他の態様において、二つのポリペプチド（又はポリペプチドの領域）は、約アミノ酸配列が少なくとも約７０～７５％、少なくとも約８０～８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％が相同的又は同一、又は同一の場合、実質的に相同的又は同一である。本発明に従った実質的に相同的なアミノ酸配列は、ＬＤブロックＣ０９のヌクレオチド配列（配列番号９４）又はそれらの一部を含んでなる核酸分子によりコードされているであろ

うし、さらに表３、１０又は２１に示された少なくとも一つの多型を含んでなり、コードしている核酸は、より特定的に本明細書で記載されたようなストリンジェント条件下、ＬＤブロックＣ０９のヌクレオチド配列（配列番号９４）にハイブリダイズするであろう。一つの態様において、該ポリペプチドは、ＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂのアミノ酸配列の全て又は一部を含んでなる。

【０２４６】

抗体

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

【０２４７】

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

【０２４８】

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

【０２４９】

モノクローナル抗体分泌ハイブリドーマを調製する代案として、本発明のポリペプチドに対するモノクローナル抗体は、該ポリペプチドを結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離するために該ポリペプチドで組換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングすることにより同定する又は単離することが可能である。ファージディスプレイライブラリーを発生する及びスクリーニングするためのキットは商業的に入手可能である（例えば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, カタログ番号27-9400-01 ；及びStratagene SurfZAP（商標） Phage Display Kit, カタログ番号240612 ）。加えて、抗体ファージディスプレイライブラリーを発生する及びスクリーニングするために特に受け入れられる方法及び試薬の例は、例えば、米国特許第5,223,409号；ＰＣＴ公開番号WO92/18619；ＰＣＴ公開番号WO91/17271；ＰＣＴ公開番号WO92/20791；ＰＣＴ公開番号WO92/15679；ＰＣＴ公開番号WO93/01288；ＰＣＴ公開番号WO92/01047；ＰＣＴ公開番号WO92/09690；ＰＣＴ公開番号WO90/02809; Fuchs et al., Bio/Technology 9:1370-1372 (1991); Hay et al., Hum. Antibod. Hybridomas 3:81-85 (1992); Huse et al., Science 246: 1275-1281 (1989); 及び Griffiths et al, EMBO J. 12:725-734 (1993) に見ることができる。

【０２５０】

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

【０２５１】

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

【０２５２】

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

【０２５３】

抗体はさらに、循環器疾患の活性状態における、又はタンパク質の機能に関係する疾患、特に循環器疾患の素因を有する個体におけるような、疾患状態における変異体タンパク質の発現を評価するために有用であり得る。例は、本明細書でさらに記述されているようなバイオマーカー（例えば、心臓マーカー）により提供される。本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカー又はハプロタイプを含んでなる核酸によりコードされている本

発明の変異体タンパク質（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂ）に特異的な抗体は、該変異体タンパク質の存在をスクリーニングするために、例えば、該変異体タンパク質の存在により示される循環器疾患の素因についてスクリーニングするために使用することができる。

【０２５４】

抗体は他の方法においても使用し得る。それ故、電気泳動移動度、等電点、トリプシン又は他のプロテアーゼ消化による分析と併用して、又は当業者には既知の他の物理的アッセイで使用するため、本発明の変異体タンパク質のようなタンパク質を評価する診断ツールとして抗体は有用である。抗体は組織分類にも使用することができる。一つのこうした態様において、特異的変異体タンパク質は特定の組織タイプでの発現と相関しており、変異体タンパク質に特異的な抗体は、特定の組織タイプを同定するために使用し得る。

【０２５５】

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

【０２５６】

抗体はさらに、例えば、結合分子又は相手への変異体タンパク質の結合を阻止することにより変異体タンパク質機能（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ及び／又はＣＤＫＮ２Ｂ）を阻害するために有用である。こうした使用は、治療が変異体タンパク質の機能を阻害することを含む療法状況にも応用し得る。抗体は、例えば、結合を阻止する又は競合的に阻害するために使用でき、それにより該タンパク質の活性を変調する（即ち、刺激する又は拮抗する）。抗体は、特異的機能に必要な部位を含有する特定のタンパク質断片に対して、又は細胞又は細胞膜に関連している無傷のタンパク質に対して調製し得る。インビボでの投与のため、抗体を放射性核種、酵素、免疫原性エピトープ、又は細菌毒素（リシンのようなジフテリア又は植物毒素）を含む細胞毒のような追加の療法的ペイロード（payload）と連結させることができる。抗体又はそれらの断片のインビボ半減期は、ポリエチレングリコールへのコンジュゲーションを経たペグ化により増加させることができる。

【０２５７】

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

【０２５８】

本発明はここで、以下の非制限的実施例により例示されるであろう。

【実施例】

【０２５９】

以下には、ＳＮＰマーカー及びマイクロサテライトマーカーの単一ポイント分析を介して、冠動脈疾患及びステント内再狭窄と関連していることが見出された感受性因子の同定の記述が含まれている。

【０２６０】

方法

本研究は、Data Protection Commission of Iceland 及びNational Bioethics Committee により承認された。

【０２６１】
アイスランド人冠動脈疾患及びステント内再狭窄コホート
ＬＤブロックＣ０９中のマーカーと冠動脈疾患間の関連性は、元々、該マーカー及び冠動脈疾患の最も懸念される合併症（冠動脈疾患の副表現型）である心筋梗塞間の関連として発見された。過去８年にわたり、ＭＩを患った個体を、deCODE での循環器疾患（ＣＶＤ）遺伝子プログラムを介して集めた。現在、血液サンプルは２５２５ＭＩ患者から集められている。ＭＩを患った個体は、ａ）１９８１年～２００２年にアイスランドにおいて、７５歳前にＭＩを有し、ＭＯＮＩＣＡ基準（J Clin Epidemiol 41、105-14 (1988)）を満たした；ｂ）過去３０年にわたってIceland Heart Association（ＩＨＡ）により行われた大規模予測疫学研究（１）に参加し、１９８１年以前にＭＩを有した；ｃ）２００３及び２００４年にレイキャビークの主な病院からのＭＩ退院診断を受けた、１０，０００を超える個体登録から識別された。登録における全ての個体のＭＩ診断は、徴候、症状、心電図、心筋酵素及び剖検所見に基づいた厳格な診断規則に従った（２）。患者には、deCODE でのＣＶＤ遺伝子プログラムの協力医師を通して接触した。研究参加者のほとんどはＩＨＡを訪れ、血液採取を行ったが、レイキャビーク区域の外側に居住する参加者は、彼らの地方健康センターを訪れた。

【０２６２】
冠動脈疾患を有する追加の対象（既知の心筋梗塞の病歴がない）は、１９９３年及び２００３年にレイキャビークの主な病院で冠状動脈ステント術を受けたリストから識別された。

【０２６３】
このリスト上の７００を超える対象について、種々の程度の再狭窄（０～１００％ステント内再狭窄）を有する対象を含む、ステント内再狭窄についての情報が入手可能である。再狭窄と確認された発端者（proband）は、介入心臓／放射線科医により読み取られた冠動脈造影により決定された、５０％又はそれ以上のステント内狭窄を有する対象である。

【０２６４】
研究に使用された対照は、deCODE での種々の遺伝子プログラムの一部として集められた。対照の病歴は、対照対象がＣＶＤ遺伝子プログラム（即ち、ＭＩ、脳卒中、末梢血管疾患、ＩＩ型糖尿病、肥満、家族性家族性混合型脂質異常症、冠状動脈　再狭窄、及び高血圧遺伝子プログラム）のいずれかに参加していない限り未知であった。既知のＭＩ、脳卒中、末梢血管又は冠動脈疾患を有する個体は対照から除外された。

【０２６５】
米国からの対象
フィラデルフィアからのコホート
フィラデルフィアからの研究の参加者は、心臓カテーテルを受けている対象における、冠動脈疾患（ＣＡＤ）と生化学的及び遺伝的因子との関連性を研究するＰＥＮＮ　ＣＡＴＨ研究プログラムを介してUniversity of Pennsylvania Medical Center で登録された。総計で３８５０人の対象が参加した。本研究の目的のため、以下の冠動脈疾患の一つを有すると診断されたＰＥＮＮ　ＣＡＴＨ研究個体から選択された：心筋酵素の上昇及び心電図変化の観点から急性ＭＩの基準に基づいたＭＩ、又はＭＩの自己申告病歴、冠動脈バイパス術（ＣＡＢＧ）又は経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）の病歴。対照として使用するため、冠動脈造影で有意な管腔狭窄がない（５０％未満の管腔狭窄）個体を選択した。民族性情報は自己申告であった。

【０２６６】
University of Pennsylvania Institutional Review Board は研究を承認し、全ての対象は書面によるインフォームド・コンセントを受けた。

【０２６７】
クリーブランドからのコホート
研究の参加者は、冠状動脈カテーテル法受けている個体についての生物学的サンプルと

連動してデータの登録があるGenebank プログラムを介してCleveland Clinic Heart Center で登録された。ＭＩについての診断基準は以下の少なくとも二つに基づいている：長期胸痛、急性ＭＩに一致するＥＣＧパターン、又は心筋酵素の有意な上昇。冠動脈造影で有意な管腔狭窄がない（＜５０％の管腔狭窄）がなく、及びＣＡＤの既往歴がないGenebank 登録からの対象が、本研究の対照として選択された。

【０２６８】

この研究は、Cleveland Clinic Foundation Institutional Review Board on Human Subjects は研究を承認し、全ての対象は書面によるインフォームド・コンセントを受けた。

【０２６９】

アトランタからのコホート

研究の参加者は、Emory Genebank study and Clinical Registry in Neurology（ＣＲＩＮ）を介してEmory University Hospital、the Emory Clinic and Grady Memorial Hospitals で登録された。Emory Genebank は心臓カテーテル法を行っている対象における、ＣＡＤと生化学的及び遺伝的因子との関連性を研究している。本研究の目的のため、ＭＩ、ＣＡＢＧ又はＰＴＣＡの自己申告病歴を有する対象を選択し、患者群として使用した。対照対象は、ＣＲＩＮから集められた非血管性神経学的疾患（主にパーキンソン病及びアルツハイマー病）を有する個体の群、それらの配偶者、親族ではない友人及び地域ボランティアから選択された。これらの対象は、年齢及び民族性について患者集団と一致させた。もし彼らがＭＩ又は冠動脈疾患の既往症を有していたら、対照から除外された。全ての対象は書面によるインフォームド・コンセントを受けた。民族性情報は自己申告であった。

【０２７０】

遺伝子型同定

心筋梗塞（ＭＩ）と診断された１５７０アイスランド人個体及び７０８８集団対照の全ゲノムスキャンは、単一チップ上、およそ３１７，０００の一塩基変異多型（ＳＮＰ）をアッセイするためのIllumina からのInfinium HumanHap300 ＳＮＰチップ（Illumina、San Diego、CA、US）を使用して実施した。他の症例対照コホートにおける再現のためのＳＮＰ遺伝子型同定は、Centaurus platform (Nanogen) を使用して実施した。

【０２７１】

関連解析についての統計的方法

冠動脈疾患又は心筋梗塞のような疾病表現型への関連性について個々のマーカーを試験するため、尤度比検定を使用し、マーカーの各アレルの両側ｐ値を計算した。乗法（multiplicative）モデルを仮定し、相対リスク（ＲＲ）及び集団寄与リスク（ＰＡＲ）を計算した（C. T. FaIk, P. Rubinstein, Ann Hum Genet 51 (Pt 3), 227(1987); J. D. Terwilliger, J. Ott, Hum Hered 42, 337(1992)）。領域中のマーカー間の連鎖不平衡を評価するため、ＣＥＰＨコーカサス人ＨａｐＭａｐデータを使用した。Ｄ’（R. C. Lewontin, Genetics 50, 757 (1964)）及び相関係数r^2についての（W. G. Hill, A. Robertson, Genetics 60, 615 (Nov, 1968）標準定義を使用し、ＳＮＰの対間のＬＤを計算した。アイスランド人コホートには、個体の幾人かはお互いに親類であることを考慮に入れ、アイスランド人系統学を介した、又は最初の全ゲノム関連性スキャンにおける関連性について、試験された３００，０００全てについての試験統計値からの遺伝子型をシミュレートすることにより、試験統計値の帰無統計値を得た（引用）。遺伝子型相対リスクのモデルフリー推定値は以下のように発生させた：遺伝子型G_0と比較された遺伝子型G_1のＲＲは［ｎ（G_1）ｎ（G_0）］／［ｍ（G_1）ｍ（G_0）（式中、ｎ及びｍはそれぞれ患者及び対照における遺伝子型計数値を示す）により見積もられた。異なったコホートからの結果は、コホートはアレル／遺伝子型について異なった集団頻度を有してもよいが、共通の相対リスクを有していると仮定される、マンテル・ヘンツェルモデル（引用）を使用して合併した。

【０２７２】

マーカー、及び症例におけるＭＩの発症年齢のような定量的形質間の関連性について試験するために重回帰を使用し、個体により運ばれているアットリスク変異体のコピー数を説明変数として、そして定量的形質を応答変数として採用した。適切ならば、回帰分析において対応する項を説明変数として含ませることにより、年齢及び性について関連性が調整される。

【０２７３】

対象及びゲノム対照の関係性についての補正

アイスランド人患者及び対照群の両方における個体のいくつかは互いに関連しており、カイ２乗検定が平均＞１及び中央値＞０．６７５２を有することを起こしている（Devlin, B & Roeder, K., Biometrics 55, 997 (1999)）。我々は、全ゲノム関連性についての拡大要因（inflation factor）を、３０５，９５３のカイ２乗統計値を計算することにより推定し、それはゲノム対照（Devlin, B & Roeder, K., Biometrics 55, 997 (1999)）を関連性及び集団層別化可能性の両方について補正する方法である。拡大要因は、１．１２９と見積もり、全ゲノム関連性から示された結果は、それらの各々を１．１２９で割ることによりカイ２乗検定値を調整することに基づいている。アイスランド人再現コホート及び合併アイスランド人再現及び発見コホートに対し、７０８，６８３人のアイスランド人の系統学を介して遺伝子型をシミュレートする前記の手順を使用し、調整因子を見積もった（Ｓ９）。対応する調整因子は、それぞれ１．０９２及び１．０２９であった。

【０２７４】

ｃＤＮＡライブラリーのＰＣＲスクリーニング

ｃＤＮＡライブラリーは全血（９０個体のプール）、ＥＢＶ形質転換ヒトリンパ芽球様細胞（９０個体のプール）、ヒト心筋細胞（Sciencell, カタログ番号6200）、ヒト大動脈平滑筋細胞（Ｓciencell, カタログ番号6110）、ヒト心臓線維芽心室細胞（Sciencell カタログ番号6310）及びヒト初代臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）（４個体のプール）から構築した。全ＲＮＡは使用説明書に従って、RNeasy ＲＮＡ単離キット（Qiagen, カタログ番号75144）、全血キットからのRNeasy ＲＮＡ単離キット（Qiagen, カタログ番号52304）、又は全ＲＮＡ単離法を使用するmirVana ＲＮＡ単離キット（Ambion Inc. カタログ番号1560）を使用して単離した。ｃＤＮＡライブラリーは、ランダムプライマーを使用するHigh Capacity cDNA Archive Kit（Applied Biosystems PN 4322171）を使用してdeCODE で調製した。上記ライブラリーに加え、全心臓（Clontech-639304）及び大動脈（Clontech-639325）からの二つの市販のｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングした。

【０２７５】

ＰＣＲスクリーニングは、Operon Biotechnologies からのプライマーを用い、使用説明書に従ってAdvantage2^{R}ポリメラーゼミックス（Clontech cat.no. 639202）を使用して実施した。ＰＣＲ反応は、３．５μＭのフォワード及びリバースプライマー、２ｍＭ ｄＮＴＰ、１ｘAdvantage2 ＰＣＲ緩衝液、０．２μｌのAdvantage酵素及び０．５μｌのｃＤＮＡライブラリーの最終濃度で、１０μｌの容量で実施した（表２３参照）。発現は、試験したいくつかのライブラリー中のすべてのＥＳＴで検出された。どのＥＳＴも７７ｂｐより大きなオープンリーディングフレームを有していなかった。それらの多くは、その発現がｐｌ４／ＡＲＦと共クラスター化することが示されている、最近報告されたアンチセンス非コードＲＮＡと重なっていた（Pasmant, E., et al., Cancer Res 67, 3963 (2007)）。

【０２７６】

ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂの配列決定

ＰＣＲ増幅及び配列決定反応は、Zymark SciClone ALH300 ロボットワークステーションにセットし、MJR Tetrads で増幅した。ＰＣＲ産物は、アガロースゲル電気泳動により正確な長さを確認し、AMPure (Agencourt Bioscience) を使用して精製した。精製された生成物はABI PRISM Fluorescent Dye Terminator システムを使用して配列決定し、CleanSEQ (Agencourt) を使用して再精製し、Applied Biosystems 3730 キャピラリーシークエンサーで決定した。一次配列データからのＳＮＰ呼び出しは、deCODE Genetics Sequence

Miner ソフトウェアーを使用して実施した。自動化システムにより同定されたすべての変異体は、一次シグナルトレースの手による検査により確認した。９６の早期発症ＭＩ患者からのサンプルは、表２５に示したプライマーを使用して配列決定し、同定されたＳＮＰのリストは表２６に提供されている。

【０２７７】

候補領域中の候補調節変異体についての調査

University of California Santa Cruzゲノムブラウザ（genome.ucsc.edu）を、ＭＩ領域を取り囲む６００ｋｂ（ｈｇリリース１７、９番染色体、塩基２１８０００００～２２４０００００）について、ＳＮＰ及び保存ＴＦ結合部位の位置を抽出するために使用した。二つの表をPython スクリプトで相互参照し、結合部位に位置するＳＮＰは、ＨａｐｍａｐのＣＥＵサンプル中のｒｓ１３３３０４０とのＬＤについて調べた（リリース２２）。分析は、ヒトゲノムのリリース１８について実行し、結果はｈｇ１７座標に変換した。

【０２７８】

ＭＩ領域を取り囲む６００ｋｂのこの生物情報学的分析は、転写因子の保存結合部位に一致する１６ＳＮＰを与えた（表２７）。ＭＩタグ付けＳＮＰに対するＬＤの欠如は、この候補リストから１６ＳＮＰの半分の除外を可能にした。残りの多型は、保存ＴＦ結合部位を変化させることにより、遺伝子機能に影響を与えることができた。同時に、保存ブロック（ＵＣＳＣゲノムブラウザを介して入手可能なMultiz アラインメントに基づいて、リリースｈｇ１８）中に位置するＳＮＰとＭＩハプロタイプタグ付けＳＮＰ間の相関を探した。７４ＳＮＰの約半分がＨａｐＭａｐに示されたが、ＭＩハプロタイプと高度に相関しているものは発見できなかった（データは示されていない）。要するに、これらの分析はＭＩハプロタイプ上の推定調節変異体として特定のＳＮＰを同定しなかった。注意；本分析は、ｉ）ＭＩハプロタイプは完全に配列決定されていない、ｉｉ）いくつかの候補ＳＮＰはＨａｐｍａｐ中で分類わけされていないので、該領域中の機能的候補の一部のみしか検出しないであろうし、それ故、それらがリスク付与ハプロタイプ上にあるかどうかは未知である。加えて、それは、あまり保存されない領域中の多形は機能的変異体であるという、現実的な可能性である。

【０２７９】

実施例１

全ゲノム関連性研究

我々は、Illumina 330Kチップを使用し、１５７０のアイスランド人心筋梗塞患者及び７０８８の既知の冠動脈疾患の既往症がない集団対照個体（コホートＡ）を成功裏に遺伝子型同定した。成功裏に遺伝子型同定された各３０９，０９１ＳＮＰを個々に試験することにより、ＭＩへの関連性についての全ゲノムスキャンを実施した。染色体９ｐ上の単一ＬＤブロック（本明細書においてＬＤブロックＣ０９と表示されている）中にすべて位置している三つのマーカー（ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７）が、ＭＩと強い関連性を示す（図１及び表１ａ参照）。三つすべてのマーカーは、強く相関しており（表２）、アットリスク変異体の集団頻度は４２％～４９％の範囲であり、対応する相対リスクはおよそ１．２である。同じ三つのマーカーのリスクアレルは、ＭＩ患者内のより低い発症年齢に有意な相関も示した－アットリスク変異体を運んでいる個体は、アットリスクアレルの非キャリアである個体よりも若い年齢でＭＩを発症する有意なリスクを有する（表８ａ）。

【０２８０】

三つの関連マーカーを含有する該ＬＤブロック、ＬＤブロックＣ０９は二つの組換えホットスポットに隣接する、又は規定されている－一つは９番染色体上のＢｕｉｌｄ　３４中のおよそ２１，９２０，０００ｂｐに、他方はおよそ２２，１５０，０００ｂｐに(Nature 437、1299-1320（27 October 2005)）。ＬＤブロックＣ０９中の他の遺伝子マーカーの探索で、マーカーｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０及びｒｓ２３８３２０７のアットリスクアレルと強く相関している二つのマイクロサテライトマーカー、Ｄ９Ｓ１８７０及びＤ９Ｓ１８１４が同定された。表１ｂは、全ゲノム関連性スキャンで使用され

たＭＩ患者及び対照の同一コホートにおける、該マイクロサテライトマーカーの各アレルのＭＩへの関連性を示している。マーカーＤ９Ｓ１８１４については、関連したアレルはアレル０であったが、Ｄ９Ｓ１８７０は複数のアレル（アレル－４、－２及び０）がＭＩの増加したリスクを示した。Ｄ９Ｓ１８７０の異なったアレルとマーカーｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０及びｒｓ２３８３２０７のアットリスクアレル間の相関を調べることにより、２より小さいＤ９Ｓ１８７０の全てのアレル（それぞれアレル－６、－４、－２及び０）を一緒にプールすることにより、複合アレル（Ｘで表される）はＳＮＰの本来のアットリスクアレルと強く相関することが観察された（表２）。Ｄ９Ｓ１８７０の複合アレルＸ及びＤ９Ｓ１８１４のアレル０は、ｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０及びｒｓ２３８３２０７のアットリスクアレル（表１ｃ）と同様のＭＩへの関連性を示し、五つ全てのアットリスクアレルは高度に相関している（表２）。

【０２８１】

ＬＤブロックＣ０９によって規定される染色体領域中に位置する、ＨａｐＭａｐ　ｖ９　ＣＥＵデータセット中のすべてのＳＮＰのさらなる調査は、五つのマーカーｒｓ１０１１６２７７、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７、Ｄ９Ｓ１８１４及びＤ９Ｓ１８７０の少なくとも一つのアットリスクアレルと強い相関を有する、さらなる８８マーカーを同定し（表３）、それ故、それらのマーカーはＬＤブロックＣ０９中で観察されたＭＩへの関連性をタグ付けするための代替マーカーとしても使用することができる。

【０２８２】

中でも、６６８の追加のＭＩ症例及び冠動脈疾患の既往歴がない５８，６４３の追加の対照を含む、７０，０００を超えるアイスランド人の大きなコホート（コホートＢ）において、マイクロサテライトマーカーＤ９Ｓ１８７０を遺伝子型同定した。加えて、クリーブランドからの５４９ＭＩ患者及び６０６対照；Upenn からの５８０ＭＩ症例及び４０４対照；及びEmory からの４００ＭＩ症例及び４７７対照を含む、米国からの三つの再現コホートにおいて、マイクロサテライトＤ９Ｓ１８７０を同定した。米国コホートの全ての個体はコーカサス人起源である。四つ全てのコホートにおいて、ＭＩとの関連性について複合アレルＸを試験し（表４ａ及びｂ）、一つ（クリーブランド）を除いた全てにおいて、有意な関連性が示された。四つの再現コホートからの結果を合併すると（表４ｃ）、統合Ｐ値＝２．６５ｘ１０$^{-8}$を得た。全ゲノム関連性で使用された本来のアイスランド人コホート（コホートＡ）と合併すると、Ｐ値は１．４４ｘ１０$^{-12}$であり、乗法モデルを仮定すると、各アレルＸは非キャリアのリスクと比較して、運ばれているコピー当たり１．２１４の推定相対リスク（ＲＲ）［９５％ＣＩ：１．１５１－１．２８１］を与えた。対応する合併集団寄与リスク（ＰＡＲ）は、１７．１％である。

【０２８３】

もし、Ｘを運んでいない個体と比較して、リスクアレルＸについてのヘテロ接合性個体及びＸについてホモ接合性個体に与えられたリスクを別々に調べると（表７ａ）、ヘテロ接合性個体の推定遺伝子型相対リスク（ＧＲＲ）は１．２０４［ＣＩ：１．０９４－１．３２４］であり、ホモ接合個体のＧＲＲは１．５０７［ＣＩ：１．３６０－１．６７０］である。このことは、乗法モデル、即ち、ＭＩのリスクへのアレルＸの相加的寄与と一致している。

【０２８４】

四つのすべてのコホートにおいて、ＭＩの発症年齢に対するリスクアレルＸの相関をさらに調べた。早期発症ＭＩ症例（男性については５０歳及び女性については６０歳前のＭＩイベントとして定義される）に分析が制限されるため、すべてのＭＩ症例の１．２１４と比較して、合併コホートの相対リスクは１．３３１［ＣＩ：１．２２３－１．４４９；Ｐ＝３．９６ｘ１０$^{-11}$；ＰＡＲ＝２４．７％］に上昇した（表６ｃ）。相当する遺伝子型相対リスクは、アレルＸのヘテロ接合性及びホモ接合体キャリアについて、それぞれ、１．３１４［ＣＩ：１．１０５－１．５６２］及び１．７９０［ＣＩ：１．５１７－２．１１３］に増加した（表７ｂ）。もしくは、重回帰を使用し、ＭＩ症例群の個体により運ばれているＸのコピー数とＭＩの発症年齢間の相関を試験した（表８ｂ）。四つすべての

コホートからの結果を合併すると、ＭＩ個体により運ばれているＸの各コピーについて、平均発症年齢が０．９５年［ＳＥ＝０．２５］低下することが観察された（Ｐ＝０．０００００９９）。アイスランド人及びEmory コホートにおいてマーカーＤ９Ｓ１８７０について同定された個体は、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）又は冠動脈バイパス手術（ＣＡＢＧ）（両方とも重度の冠動脈疾患（ＣＡＤ）を示す）を受けた個体である。もしこれらの個体が、対照と比較し、リスクアレルＸの増加した頻度も有しているならば、該変異体は、単にＭＩよりも、より一般的な冠動脈疾患に個体をかかりやすくしていることが考えられる（表５ａ及びｃ）。両方のコホートにおいて、より強くはないにせよ、ＭＩに類似したＰＴＣＡ及びＣＡＢＧについての増加したリスクが観察され、それはアイスランド人コホートにおいては非常に有意であったが、Emory コホートではＰＴＣＡへの関連性のみ有意であった。しかしながら、Emory コホートにおいては、ＰＴＣＡ及びＣＡＢＧを有する個体の数が小さいことに注意するべきである。この関連性は、ＰＴＣＡ及びＣＡＢＧ群から既知のＭＩ症例を除去した後でさえも、アイスランド人コホートでは保たれた（表５ｂ）。

【０２８５】

加えて、アイスランド人コホートにおいて、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）のような冠動脈疾患、及び梗塞又は一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）のような脳卒中表現型に関係する他の疾患との関連性を調べた。１６６１ＰＡＤ症例について、非常に有意な関連性、Ｐ＝５．３６ｘ１０$^{-5}$及びＲＲ＝１．１５４［ＣＩ：１．０７４－１．２３９］が観察された（表５ａ）－効果はいくらか弱かったが、この関連性は、ＰＡＤコホートからＭＩ症例を除去した後でも有意に保たれた（表５ｂ）。梗塞又はＴＩＡを有する１６７８個体について、Ｘへの有意な関連性は観察されなかったが、大血管疾患（ＬＶＤ）（冠動脈疾患に最も密接に関係する脳卒中副表現型）と診断された個体については、もしＭＩ症例を含ませる又は除外すると、それぞれ増加したリスク、ＲＲ＝１．１２０又は１．１７２が観察された（表５ａ及びｂ）。しかしながら、アイスランド人コホートにおいてＬＶＤと診断されたのは１９７個体のみであり、この関連性は統計的に有意ではない。

【０２８６】

ステント内再狭窄の情報を有し及び変異体について遺伝子型同定された、４５４人のアイスランド人個体の群における、マーカーＤ９Ｓ１８７０の頻度を調べた。該コホートを重度のステント内再狭窄（５０％又はより大きな）の個体、及び軽度のステント内再狭窄（５０％未満）の個体に分割した。これらの個体すべてがＰＴＣＡを行っているので、そしてそれ故冠動脈疾患を有しており、両群とも、対照で観察される頻度よりも、変異体Ｘの有意に高い頻度を有する（表９ａ）。しかしながら、重度の再狭窄を有する個体の群における頻度は、軽度の再狭窄を有する群よりも高く、ＲＲ＝１．０６７［０：０．８２７－１．３７６］、及びこの相違は有意ではなく（表９ｂ）、このことは、ＰＴを行った冠動脈疾患患者において、該変異体がステント内再狭窄の重症度示すことができることを示唆している。

【０２８７】

実施例２

染色体９ｐ２１上の共通変異体が心筋梗塞のリスクに影響する

急性心筋梗塞（ＭＩ）を含む冠動脈疾患（ＣＡＤ）は世界的に主要な死因である(Thorn, T., et al., Circularion 113:e85 (2006))。心臓疾患に内在する遺伝的構造の同定は、改善されたリスク評価及び予防及び治療のより良い尺度を提供することができる。

【０２８８】

この目的のため、Illumina Hap300 チップを使用し、ＭＩを有するアイスランド人患者についての全ゲノム関連性研究を実施した。質で選別後、男性で７０前及び女性で７５前の発症年齢を有する１６０７症例のサンプル及びＣＡＤ歴のない６７２８対照において、ＭＩへの関連性について３０５，９５３ＳＮＰを試験した（Helgadottir, A., et al., Science 316:1491 (2007)）。ゲノムコントロールの方法（３）を使用し、個体及び集団層別化の可能性間の関係性について結果を調整した。実施された試験の数について調整後は

有意であるＳＮＰはなかったが、有意に近いより多くのシグナルが偶然により予測されるよりも観察された。それ故、全ゲノム有意性に最も近いＳＮＰをさらに探索した。

【０２８９】

ＭＩへの最も強い関連性が、各々、リスクアレルについて約１．２２のオッズ比（ＯＲ）及びおよそ1×10^{-6}のＰで、三つの相関したＳＮＰｓ、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０１１６２７７で観察された（表１５）。三つ全てのＳＮＰは、本明細書でＬＤブロックＣ０９と表される染色体９ｐ２１上の連鎖不平衡（ＬＤ）ブロック内に位置している（図１）。これら３つのＳＮＰから離れて、同じＬＤブロック中の１１の他のＳＮＰが名目上有意なＭＩへの関連性を示した。これらのＳＮＰへの関連性は、上記三つのＳＮＰへの関連性について計算した後は、より弱くなる傾向がある（表１５）。調整後、少数が名目上の有意さを保ったが（Ｐ＜０．０５）、Ｐ＜０．０１を有するものはなかった。

【０２９０】

観察された関連性を再現するため、追加の６６５アイスランド人ＭＩ症例及び３５３３対照において、及び米国からの三つの市：フィラデルフィア、アトランタ及びダラムからの、ヨーロッパ人家系の三つの症例－対照サンプルセットにおいて、三つのＳＮＰ、ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０１１６２７７を遺伝子型同定した（２）。整合性のため、発見群と同一の発症年齢基準を関連性分析に使用した。ＭＩとの関連性は、四つ全ての群において有意性を持って再現された（表１６）。再現セットがマンテル・ヘンツェルモデル（Mantel, N. & Haenszel, J. Natl. Cancer Inst. 22:719 (1959)）を使用して合併された場合、三つ全てのＳＮＰは高度に有意なＭＩへの関連性（$P < 1 \times 10^{-8}$）を示し、ＯＲはアイスランド人発見サンプルのＯＲに匹敵した。全ての群が合併された場合、ｒｓ２３８３２０７が最も有意な関連性を示し（$P = 2.0 \times 10^{-16}$）、リスクアレルＧについて１．２５（９５％ＣＩ　１．１８－１．３１）のＯＲを有していた。ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０１１６２７７は高度に相関しており（$r^2 = 0.90$）、それらの効果は、これらのデータにおいてはお互いに確実に区別することができないことが注目される。ＳＮＰ　ｒｓ１３３３０４０もｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０１１６２７７と実質的に相関する（それぞれ$r^2 = 0.57$及び０．６７）。この関連性シグナルをリファインする試みにおいて、Ｈａｐｍａｐ　ＣＥＵデータに基づき、Illumina Hap300 チップの一部ではないｒｓ２３８３２０７と実質的に相関している（$r^2 > 0.5$）ＳＮＰを同定した。３６のこうしたＳＮＰの中で、遺伝子型同定されるべき八つを選択した。３６のＳＮＰの各々は該八つの一つであるか、又はそれらの中の非常に良好な代替物であった（$r^2 > 0.90$）（表２１）。合併された全ての症例対照群からのデータでは、リファインメントＳＮＰ　ｒｓ１０７５７２７８のアレルＧが疾患に対して最も強い関連性を示した（ＯＲ＝１．２８，Ｐ＝1.2×10^{-20}；表１２及び１６）。さらに、ｒｓ１０７５７２７８について調整後は、ｒｓ２３８３２０７はもはや有意ではなかった一方（Ｐ＝０．２５）、ｒｓ１０７５７２７８はｒｓ２３８３２０７について調整後も有意性を保った（Ｐ＝2.0×10^{-5}）。個々に試験された場合、疾患への非常に有意な関連性を示すこの領域中のＳＮＰの中で、調整でもわずかに有意（Ｐ＝０．０４４）であったリファインメントＳＮＰ　ｒｓ１３３３０４０６を除いて、ｒｓ１０７５７２７８について調整後は、有意であったものはなかった（表２２）。以後、提示を簡単にするため、主文においては最も有意なＳＮＰ　ｒｓ１０７５７２７８に焦点を合わせ、本領域中の他のＳＮＰの追加の結果は表１６～２０に提供されている。

【０２９１】

遺伝様式をより詳細に調べるため、ｒｓ１０７５７２７８についての遺伝子型特異的ＯＲを計算した。非キャリアと比較した合併された全ての群からの結果では、該リスクアレルＧのヘテロ接合性及びホモ接合体キャリアについてのＯＲは、それぞれ１．２６及び１．６４であった（表１３）。該アレルについての４５．３％の頻度を仮定すると（アイスランド及び米国における頻度の平均）、対応するＰＡＲは２１％である。

【０２９２】

ＣＡＤに対する遺伝的因子の影響が若い年齢でより大きなことが示されているので（５）、ＭＩの発症年齢に対するｒｓ１０７５７２７８のアレルＧの相関を調べた。この分析においては、それぞれ７０歳又は７５歳以後に発症した男性及び女性を含む、既知の発症年齢を有する全ての症例を使用したことに注意されたい。このことで、症例－対照分析に使用した群と比較して、総計で９７３症例が研究群に加わった。リスクアレルの数に発症年齢を回帰させると、リスクアレルの各コピーについて、ＭＩの発症年齢は平均しておよそ１年減少したことを示した（Ｐ＝２．９ｘ１０$^{-7}$）（表１８）。もしくは、５０歳前の男性及び６０歳前の女性のＭＩと定義される早期発症ＭＩに症例対照分析を限定することは、合併した全ての群におけるｒｓ１０７５７２７８ＧについてのアレルＯＲを１．４２（９５％ＣＩ　１．３１～１．５３）に増加させる（表１９）。非キャリアと比較した、早期発症ＭＩの遺伝子型特異的ＯＲは、リスクアレルのヘテロ接合性及びホモ接合体キャリアについて、それぞれ１．４９及び２．０２である（表１３）。

【０２９３】

ｒｓ１０７５７２７８のアレルＧがＭＩに関連することが確立されたので、ＣＡＤのより広い表現型に対するその影響を探求した（表１４）。最初の全ゲノム研究における最も有意な変異体の選択から生じ得る偏向を除去するため、アイスランド人発見群（アイスランドＡ）からの症例及び対照はここでは含まれていない。もし後者が含まれていると、推定効果への変化は少ないであろうが、より大きなサンプルサイズのため結果はより有意になるであろうことに留意した。また、ダラムからの群はＭＩのないＣＡＤ症例を有していなかった。予想した通り、ｒｓ１０７５７２７８は、高い有意性でＣＡＤに関連していた（合併群についてＯＲ＝１．２９、Ｐ＝３．６ｘ１０$^{-14}$）。分析からＭＩ症例を除去後、アイスランド及びアトランタからの群では関連性は有意なまま残ったが、フィラデルフィア群では残らなかった。三つの群からの合併結果は、１．２４のＯＲを与えた（Ｐ＝０．０００００１１）。

【０２９４】

ＭＩに関連した染色体９ｑ２１上の変異体は、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子を含有するＬＤブロック中に位置する。ｐ１６^{INK4a}、ＡＲＦ及びｐ１５^{INK4b}と称される、これらの遺伝子によりコードされたタンパク質は、多くの細胞型における細胞増殖、細胞加齢／老化及びアポトーシスに決定的役割を有している（Kim, W. Y. & Sharpless, N. E. Cell 127:265 (2006)）。これらは全て、ＭＩ及びＣＡＤに潜在する理由であるアテローム発生の重要な特色である（Lusis, A.J. Nature 407:233 (2000); Minamino, T. & Komuro, I. Circ Res 100:15 (2007)）。エクソン、エクソン・イントロンジャンクション及びＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂの調節領域にわたった９３人の早期発症ＭＩ患者の配列決定は、ｒｓ１０７５７２７８への観察された関連性を説明できる機能性変異体又は他の変異体についての明白な候補を明らかにしなかった（表２５及び２６）。ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子に加えて、ＬＤブロックはｍＲＮＡ転写体ＡＦ１０９２９４の二つのエクソン、仮定上のメチルチオアデノシンホスホリラーゼ融合タンパク質ｍＲＮＡ及び多様な組織で発現されるいくつかのＥＳＴを含有する（Helgadottir, A., et al., Science 316:1491 (2007)）。ＭＩ／ＣＡＤへのこのゲノム領域の変異体の機能的関連性はまだ解明されていない。

【０２９５】

要約すると、染色体９ｐ２１上の腫瘍抑制遺伝子ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂの近くに位置する共通遺伝子変異体がＭＩに関連することが示された。これは、ヨーロッパ人家系の複数の症例対照群においてＭＩの相当なリスク（ＯＲ＞１．２０）を一貫して与えることが発見された最初の共通変異体である。その高い頻度のため、該変異体の集団寄与リスクは、一般にＭＩについておよそ２１％、及び早期発症症例についておよそ３１％であり、公衆衛生の観点から相当なものである。しかしながら、相対リスクは極めて高くはなく、該疾患の家族性クラスター化のごくわずかのみを説明し、大きな連鎖スコアを発生しない。それ故に、他の感受性変異体はまだ同定されておらず、いくつかは全ゲノム連鎖スキャンで同定された候補領域中に位置する可能性がある（Zintzaras, E. & Kitsios, G.,

J Hum Genet 51:1015 (2006); Wang Q., et al., Am J Hum Genet 74:262 (2004); Samani, NJ., et al., Am J Hum Genet 77:1011 (2005))。ここで同定された変異体は、ＭＩに対するそれらの影響に加え、一般にＣＡＤのリスクを増加できることを支持する証拠がある（さらなる探求を保証する観察結果）。遺伝子変異体がＭＩの病因にそれらの効果を発揮する機構は、まだ解明されていない。

【０２９６】

実施例３

配列決定を通して同定された多型マーカーの遺伝子型同定

表２５に示されたプライマーを使用する、ＣＤＫＮ２Ａ及びＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子のエクソン、エクソン・イントロンジャンクション及び潜在的調節領域の配列決定は、表２６に示されたように、多数のＳＮＰの同定をもたらした。公開データベースでは見出すことができなかったＳＮＰの三つについての隣接配列が表３１に示されている。９番染色体のこの領域において、ＭＩに関連していることが見出されたマーカーとＬＤにあるＳＮＰマーカー又は他の多型は、より高いリスクとの関連性を示すことが可能であるので、表２８に示したように、配列決定によりこれらの追加のマーカーの遺伝子型同定を行った。いくつかのマーカー、特にマーカーＳＧ０９Ｓ２９１及びｒｓ２０６９４１６は、１．７～１．８ほど高いＲＲ値でＭＩへの関連性を示す。

【０２９７】

実施例４

関連心臓血管障害との関連性

本明細書で示されたような、９番染色体上でシグナルを与えるマーカーの三つについて、関係する障害、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、腹部大動脈瘤（ＡＡＡ）及び大血管疾患脳卒中（ＬＶＤ）に対する本発明のアットリスク変異体の関連性を調べた。表２９に見ることができるように、これらのマーカーはこれらの関係する障害と関連している。該関連性はＡＡＡについて特に有力であり、表３０に示されたように、これら三つに加え、多数のマーカーについて有意な関連性が観察された。これらの結果は、本発明のマーカー及びハプロタイプが、実際、腹部大動脈瘤のような冠動脈疾患、ＭＩ及びステント内再狭窄に関係する障害を反映していることを例証している。

【０２９８】

実施例５

動脈表現型ＡＡＡ、ＩＡ及び脳卒中への関連性のさらなるリファインメント

他の循環器疾患に対するｒｓ１０７５７２７８の効果をより詳細に調べるため、腹部大動脈瘤（ＡＡＡ）及び脳卒中への関連性をさらに探求し、動脈障害頭蓋内動脈瘤（ＩＡ）も調べた。

【０２９９】

方法

研究集団

冠動脈疾患群

アイスランド及び米国からの冠動脈疾患群は上に記載されている（Helgadottir, A., et.al., Science 316:1491-3 (2007) も参照されたい）。

【０３００】

アイスランド人対照

本関連性研究に使用された１４２７８アイスランド人対照は、種々のＧＷＡ研究に参加した、及びdeCODE での遺伝子プログラムの一部として集められた個体の中から選択された。対照の病歴は、対照対象がＣＶＤ遺伝子プログラム（即ち、ＭＩ、脳卒中、ＰＡＤ、Ｔ２Ｄ、肥満、家族性家族性混合型脂質異常症、冠状動脈再狭窄、及び高血圧）の一つ又はそれ以上にも参加していない限り未知であった。既知のＭＩ、脳卒中、ＰＡＤ又はＣＡＤ、又はＴ２Ｄを有する個体は対照から除外された。１４２５９対照の内９２０２は、我々の以前のＭＩにおけるＧＷＡ研究（Helgadottir, A., et.al., Science 316:1491-3 (2007)）で使用された対照と重複する。本対照は５６１５人の男性及び８６４４人の女性を

含み、平均年齢は５５．２歳（ＳＤ　２１．７）であった。種々の遺伝子プログラムへの対照群の分解はおおまかである（二つの変異体、ｒｓ１０７５７２７８アレルＧ及びｒｓ１０８１１６６１アレルＴの頻度で、括弧内）：統合失調症５００（０．４２８／０．８２５）、前立腺癌９００（０．４４７／０．８１５）、乳癌１３００（０．４３３／０．８１７）、結腸癌７００（０．４１３／０．８１７）、依存症２６００（０．４４４０．８１４）、不安症９００（０．４４２／０．８２４）、感染性疾患１２００（０．４３４／０．８２１）、集団対照７００（０．４２７／０．８３０）、マイクロアレイ発現研究４００（０．４４５／０．８１７）、寿命１１００（０．４５０／０．８１９）、片頭痛１１００（０．４４６／０．８１８）、下肢静止不能症候群４００（０．４３９／０．８１２）、アルツハイマー病３５０（０．４５７／０．８２２）、喘息１３００（０．４１９／０．８１９）、失読症６００（０．４３８／０．８３０）。二つの変異体のいずれについても、疾患群間で頻度の有意な相違は観察されなかった（ｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１０８１１６６１それぞれについて　Ｐ＝０．５２及びＰ＝０．９９）。

【０３０１】

脳卒中群

アイスランド人脳卒中患者は、１９９３年～２００２年の間にレイキャビークの主要病院、Landspitali University Hospital で虚血性脳梗塞又はＴＩＡと診断された個体を含む４０００個体以上の登録から集められた。脳卒中患者は、deCODE での循環器疾患（ＣＶＤ）遺伝子プログラムを介して過去９年間にわたって登録されてきた。Karolinska University Hospital の脳卒中部又は脳卒中外来診察室、Huddinge 部、ストックホルム、スウェーデン、に通っている、虚血性脳梗塞又はＴＩＡを有するスウェーデン人患者が、進行中の遺伝子疫学研究、南ストックホルム虚血性脳卒中研究（ＳＳＩＳＳ）の一環として１９９６年～２００２年に集められた。アイスランド及びスウェーデンからのすべての患者は、コンピューター断層撮影法（ＣＴ）又は／及び磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）による脳イメージング、ならびに頚動脈及び椎骨動脈のデュプレックス超音波検査法を含む補助的な診断検査、心エコー、ホルター心電図、ＭＲ－血管造影、ＣＴ－血管造影及び標準血液検査を含む臨床的に関係する検査が実施されている。患者は、オリジナルのイメージング及びデータを検討した医師により、急性発作治療（ＴＯＡＳＴ）分類のTrial of Org 10172 に従って虚血性サブタイプに分類された（Adams, H. P. Jr., et al., Stroke 24:35-41 (1993)）。心臓塞栓性脳卒中及び確認された心房細動を有する患者は分析から除外された。この研究で使用されたスウェーデン人対照は、患者と同一の中央スウェーデン地域から集められた（この地域の一般集団を代表する）、集団に基づいた対照である。個体は、正常基準集団を代表するため、Karolinska University Hospital のClinical Chemistry Department により集められた、供血者（２００１年に集められた）か又は健常者（１９９０年～１９９４年に集められた）であった。アイスランド及びスウェーデンからのこれらの脳卒中研究は、関連するInstitutional Review Boards 又は倫理委員会により承認され、全ての参加者は、書面によるインフォームドコンセントを受けた。

【０３０２】

頭蓋内動脈瘤群

アイスランド人ＩＡ患者は、その国において神経外科的なサービスを行っている唯一の病院であるLandspitali University Hospital での、１９９４年～２００６年の入院患者から同定された。１９９６年～２００６年の、ＩＣＤｌ０診断１６０．０－７（動脈瘤性くも膜下出血）、１６７．１（破裂した脳動脈瘤）及び１６９．０（くも膜下出血の後遺症）を有する全ての患者、ならびに、１９９４～１９９６年の、ＩＣＤ９診断４３０（破裂した脳動脈瘤からのくも膜下出血）を有する患者が登録された。これを総計すると３６７ＩＡ患者となる。全ての患者は頭のＣＴスキャン図及び／又は通常の脳血管造影図、ＣＴ血管造影図又はＭＲＩ血管造影図を含む、臨床的に関連した検査が実行されている。ＤＮＡサンプルは、３６７の内の１７０患者から入手可能であった。

【０３０３】

University Medical Center Utrecht に入院した、破裂した（９１．５％）又は破裂し

ていない（８．５％）ＩＡを有するオランダ人患者が本研究で使用された。破裂した頭蓋内動脈瘤は、ＣＴ上のくも膜下血と組み合わされたくも膜下出血（ＳＡＨ）の示唆的症状及び血管造影（通常の血管造影図、ＣＴ－又はＭＲ－血管造影図）で証明された動脈瘤により定義され、破裂していない頭蓋内動脈瘤は、ＣＴ又はＭＲ血管造影又は通常の血管造影により同定された。多発性頭蓋内動脈瘤は、症例の２０．５％で発見された。ＳＡＨ時の平均年齢は、４９．５歳（１０～８４歳の範囲）であり、及び患者の６６．１％は女性であった。対照は、ヨーロッパ人起源の健常オランダ人血液バンクドナーである。

【０３０４】

頭蓋内動脈瘤の治療でフィンランドのUniversity Hospital of Kuopio 又はUniversity Hospital of Helsinki に運び込まれたフィンランド人ＩＡ患者を研究に使用した。この研究群及びフィンランド人対照は、以前に記載されている（Weinsheimer, S. et al., Stroke 38:2670-6 (2007)）。

【０３０５】

アイスランド人、オランダ人及びフィンランド人ＩＡ研究は、関連するInstitutional Review Boards又は倫理委員会により承認され、全ての参加者は、書面によるインフォームドコンセントを受けた。

【０３０６】

末梢動脈疾患群

ＰＡＤを有するアイスランド人患者は、１９８３年～２００６年の間に、レイキャビークの主要病院Landspitali University HospitalでＰＡＤと診断された個体の登録から集められた。ＰＡＤ診断は、血管イメージング又はセグメンタル血圧測定によって確認された。ＰＡＤ患者は、deCODE でのＣＶＤ遺伝子プログラムの一環として過去９年間にわたって登録されてきた。

【０３０７】

イタリア人患者及び対照は、２０００年から２００１年に、A. Gemelli University Hospital of Rome のDepartment of Internal Medicine and Angiology に連続して入院していた対象の中から集められた。ＰＡＤ群の試験対象患者基準は、ヨーロッパ人家系及びＰＡＤの存在である。ＰＡＤの診断は確立された基準（J Vasc Surg 4:80-94 (1986)）に従って行われた。すべての患者は、０．８より低い足首／腕圧力指数であり、Fontaine ステージＩＩであり、間歇性跛行を有し、休息痛又は栄養性病変はなかった。対照群のための試験対象患者基準は、ヨーロッパ人家系、ＰＡＤ及びＣＡＤがないこと、及び症例との非関連性である。追加の研究からの除外基準は、腫瘍、慢性炎症性疾患及び自己免疫疾患であった（Flex, A., et al., Eur J Vasc Endovasc Surg 24: 264-8 (2002) を参照されたい）。

【０３０８】

スウェーデン人ＰＡＤ患者及び対照は、三つのスウェーデンの最南端健康管理地区（２００１年の居住者７２３，７５０人）において、重症肢虚血を有するすべての患者のためのただ一つの紹介センター、Malmo University Hospital のDepartment of Vascular Diseases で集められた。重症肢虚血の診断は、足関節血圧（＜５０～７０ｍｍＨｇ）、減少したつま先血圧（＜３０～５０ｍｍＨｇ）又は減少した経皮酸素圧により証明されたＰＡＤに起因する潰瘍、壊疽又は休息痛のTransAtlantic Inter-Society Consensus 科学的判断基準に従って行われた（Dormandy, J. A. & Rutherford, R.B., J Vasc Surg 31:S1-S296 (2000)）。診断は、熟練した血管手術コンサルタント、及び非圧縮性であり及び足関節血圧が＞５０～７０ｍｍＨｇである発症した脚の動脈を有する患者のつま先血圧測定により確認した。対照群は、予防医療プロジェクトのための健康スクリーニングプログラムに含まれた健常者から成っていた。いずれも症候性ＰＡＤを有していなかった（Barani, J., et al., J Vasc Surg 42:75-80 (2005)）。

【０３０９】

ニュージーランド人ＰＡＤ患者は、その国のオタゴ南部領域から集められ、大多数（＞９７％）は以前に報告されているようにアングロ－ヨーロッパ人先祖を有していた（Jone

s G.T., et al., Clin Chem 53:679-85 (2007))。ＰＡＤは、足関節上腕血圧比＜０．７、脈容量記録及び血管造影／超音波イメージングによって確認された。対照群は、同じ地理的領域からの血管疾患非既往歴のない高齢個体から成っていた。対照は、ＰＡＤについて無症候性のであり、上腕血圧指数＞１を有する。腹部超音波スキャンで、ＰＡＤ及び対照群の両方から同時発生的なＡＡＡを除外した。

【０３１０】

アイスランド人、イタリア人、スウェーデン人及びニュージーランド人ＰＡＤ研究は、関連するInstitutional Review Boards又は倫理委員会により承認され、全ての参加者は、書面によるインフォームドコンセントを受けた。

【０３１１】

腹部大動脈瘤群

ＡＡＡを有するアイスランド人患者は、症候性又は破裂したＡＡＡの緊急修復のためか又は待機手術のために１９８０～２００５年にレイキャビーク、アイスランドのLandspitali, University Hospitalに行った個体の登録から集められた。ＡＡＡを有する対象は、deCODE でのＣＶＤ遺伝子プログラムの一環として過去９年間にわたって登録されてきた。いくつかの分析において、１９８１年～２００６年にアイスランドにおいて診断されたＣＡＤ患者の包括的リスト（Helgadottir, A., et.al., Science 316:1491-3 (2007)）と重複するＡＡＡ症例は除外した。３９７人の（２８８人の男性及び１０９人の女性、平均年齢７５．３歳（ＳＤ８．７））ＡＡＡ症例内２０８人がＣＡＤ患者と重複した。ＣＡＤで残った１８９人（１３１人の男性及び５８人の女性、平均年齢７５．５歳（ＳＤ９．３））の内、１３８症例は情報が入手不可能であり、５１個体はＣＡＤと診断されていないとアンケートで答えた。

【０３１２】

９３の英国の病院で血管外科医に紹介された、ＡＡＡを有する英国人患者はUK Small Aneurysm Trial に登録された。本研究の目的のため、ＡＡＡ直径４．０ｃｍ～５．５ｃｍを有するとUK Small Aneurysm Trialでのサーベイランスに無作為に選ばれた患者を患者群として選択したが、幾人かの患者は試行のため、動脈瘤が４．０ｃｍ閾値に達する前にモニターした。ベースラインでの平均ＡＡＡ直径は４．５ｃｍ（３．２ｃｍ～５．５ｃｍ）であった（Eriksson, P.,et al., Br J Surg 92:1372-6 (2005)）。ＣＡＤ発生の情報は、ＡＡＡ症例の９７％（４７９の内の４６６）について入手可能であった。ＣＡＤ歴は、もし対象が狭心症について治療中であった、以前にＭＩを有していた、冠動脈バイパス術又は血管形成術を受けていたなら、又はもし、二人の独立した熟練観察者による判断によりＥＣＧコーディングが虚血のいずれかの徴候を有していたら、陽性とみなされた。この情報を有するものの中で、ＡＡＡ対象内のＣＡＤ頻度は、５２％であった。対照はヨーロッパ人家系であり、イングランドから集められた。

【０３１３】

破裂したＡＡＡの緊急修復か又は待機手術のため、ベルギーのUniversity Hospital of Liege 及びハリファックス、カナダのDalhousie University Hospital に行ったＡＡＡを有するベルギー人及びカナダ人患者を本研究に使用した。これらの症例－対照セットの詳細は以前に報告されている（Ogata, T., et al., J Vasc Surg 41:1036-42 (2005)）。すべての患者は、ヨーロッパ人家系であり、腎臓大動脈下直径は≧３ｃｍを有していた。３５人の患者は、超音波検査によりＡＡＡと診断され、老齢のため又は動脈瘤が比較的小さかったので手術を受けなかった。ＡＡＡ患者のおよそ４０％は、ＡＡＡの家族歴を有していた。ベルギー人ＡＡＡ患者についてのＣＡＤ歴の情報は、面接を通してならびに医療ファイルから手術を受けたものを確認した。加えて、すべての患者は、もしＣＡＤが疑われたら、経胸壁超音波検査、ストレステスト及び冠動脈造影のような心臓学的検査を受けた。この研究のためのＣＡＤ情報は、ベルギーからのＡＡＡ症例の４５％（１７６の内の７９）が入手可能であった。この情報を有するものの内、ＡＡＡ対象中のＣＡＤの頻度は２９％であった。ヨーロッパ人家系の対照サンプル（５１％男性）は、ＡＡＡ患者の配偶者から、又はＡＡＡ以外の理由で同じ病院に来院した個体から得られた。

【０３１４】
ＡＡＡの待機又は緊急手術のためUniversity Hospital of Pittsburgh に来院した患者を本研究のために選択した（St Jean, P. L., et al., Ann Hum Genet 59:17-24 (1995)）。ＣＡＤ歴は自己申告であり、８６％（１０１の内の８７）が入手可能であった。この情報を有するものの内、ＡＡＡ対象中のＣＡＤの頻度は４８％であった。対照は、University of Pennsylvania Medical Center PhiladelphiaでのPENN CATH 研究プログラムの参加者から選択された。対照群は、冠動脈造影有意な管腔狭窄を有しない（５０％未満の管腔狭窄）及びＭＩ歴を有しない個体を意味した。これらは、ペンシルベニアからのＣＡＤサンプルについての関連性分析で使用された対照と同じ対照である（Helgadottir, A., et.al., Science 316:1491-3 (2007)）。

【０３１５】
ＡＡＡを有するニュージーランド人患者は、その国のオタゴ南部領域から集められ、大多数（＞９７％）は以前に報告したようにアングロ－ヨーロッパ人先祖である（Jones, G.T., et al., Clin Chem 53:679-85 (2007)）。患者のおよそ８０％は、ＡＡＡ修復手術を受けた（典型的にはＡＡＡ＞直径５０ｍｍ）。対照は、ニュージーランド人ＰＡＤ群との比較のために記載したような同じ血管疾患を有しない個体である。ＣＡＤ情報は、ＡＡＡ患者の９８％（５８８の内の５７５）から入手可能であった。この情報を有するものの内、ＣＡＤの頻度は４０％であった。

【０３１６】
オランダ人からのＡＡＡサンプルセットは、ほとんど患者が血管外科医を訪れた時に、又は希な場合入院の間に、その国の八つのセンターから集められた。対照は、ヨーロッパ人起源の健常なオランダ人供血者であった。他のＣＶＤの情報は自己申告であり、６９％（４８０の内の３３０）について入手可能であった。狭心症の治療、以前のＭＩ、冠動脈バイパス形成手術又はステント挿入はＣＡＤと考えられた。情報を有する３３０人の内、９６人がＣＡＤ（２９％）を有していた。

【０３１７】
アイスランド、英国、ベルギー、カナダ、ペンシルベニア、オランダ及びニュージーランドからのこれらのＡＡＡ研究は、関連するInstitutional Review Boards 又は倫理委員会により承認され、全ての参加者は書面によるインフォームドコンセントを受けた。

【０３１８】
ＳＮＰ遺伝子型同定

全てのサンプルについてのＳＮＰ遺伝子型同定は、レイキャビーク、アイスランドのdeCODE genetics で行われた。個々のＳＮＰ遺伝子型同定は、Centaurus (Nanogen)婦ラットホームで実施された（Kutyavin、I.V.,et al.,nucleic acids Res 34:el28 (2006)）。各CentaurusＳＮＰアッセイの質は、ＣＥＵ及び／又はＹＲＩ　ＨａｐＭａｐサンプルにおける各アッセイを遺伝子同定し及び結果をＨａｐＭａｐデータと比較することにより評価した。キーとなるマーカーｒｓ１０７５７２７８及びｒｓ１０８１１６６１は１０％を超えるサンプルで再遺伝子同定し、ミスマッチは０．５％未満のサンプルで観察された。いくつかのサンプルについては、Illumina 317K Bead チップ又はCentaurus 法でＳＮＰ　ｒｓ１３３３０４０、ｒｓ２３８３２０７及びｒｓ１０１１６２７７を遺伝子同定していた。これらのＳＮＰはｒｓ１０７５７２７８と高度に相関しており（それぞれr^2＝０．５７、０．８７及び０．９０、ＨａｐＭａｐ　ＣＥＵデータセットにおいて）、失われた場合、ｒｓ１０７５７２７８の遺伝子型を帰属させるために使用した。加えて、アイスランド人サンプルの多数のＳＮＰについてＳＮＰ　ｒｓ２３８３２０８（Illumina 317K Bead チップ上に存在している）は以前に遺伝子同定されている。このＳＮＰは、ＳＮＰ　ｒｓ１０８１１６６１の完全な代替物であり（r^2＝１　ＨａｐＭａｐ　ＣＥＵデータセットにおいて）、ｒｓ１０８１１６６１の遺伝子型を帰属するために使用した。

【０３１９】
ＳＮＰは、分析に使用したいずれの研究コホートにおいてもハーディーワインベルグ平衡から逸脱しなかった。

【０３２０】
関連性分析
ＮＥＭＯソフトウェアーで実行される標準尤度比統計を使用し、両側ｐ値及び各個々のアレルについてのオッズ比（ＯＲ）を計算し、リスクについての乗法モデルを仮定し、即ち、ヒトが運んでいる２つのアレルのリスクのかけ算をした。キャリア頻度よりむしろアレル頻度がマーカーについて、及び、アイスランド研究群について示されており、ｐ値は、対象の関連性について補正した後に、以前に記載したように（Stefansson、H.,et al., Nat Genet 37:129-37 (2005)）７０８，６８３アイスランド人の家系を介して遺伝子型をシミュレートすることにより、与えられた。遺伝子型特異的ＯＲを推定する場合（表３４）、集団における遺伝子型頻度は、ＨＷＥを仮定して推定した。異質性検定は、種々の群についてのＯＲの推定値は対数正規分布を有していることを仮定して実施した。尤度比カイ二乗検定を、関連した自由度が比較された群の数マイナス１に等しいとして使用した。
【０３２１】
一般に、アレル／ハプロタイプ頻度は、最大尤度により推定し、症例及び対照間の相違の検定は、一般化尤度比検定を使用して実施した。この方法は、問題とするマーカーについていくつかの失われた遺伝子型がある状況において特に有用であり、問題とするマーカーと強いＬＤにある別のマーカーの遺伝子型が使用され、いくらかの部分情報を提供する。フェーズ及び失われた遺伝子型による不確定性を取り扱うため、最大尤度推定、尤度比及びｐ値は観察されたデータについて直接計算し、フェーズ及び失われた遺伝子型による不確定性による情報の損失は尤度比により自動的に捕捉した。
【０３２２】
年齢及び性両方に対するｒｓ１０７５７２７８アレルG及びｒｓ１０８１１６６１アレルＴＴの相関をアイスランド人対照集団で試験した。アレルのいずれも、これらの共変量に有意な関連を示さなかった。加えて、ＡＡＡ症例内においては、男女間の変異体の頻度に有意な相違は示されなかった（データは示されていない）。さらに、アイスランド人サンプル中のＡＡＡに対するｒｓ１０７５７２７８アレルGの相関性分析における共変量として年齢及び性を含ませることは、結果に無視できる影響しか与えなかった。それ故、簡単にするため、関連性分析は年齢及び性についての調整なしで示されている。
【０３２３】
ＡＡＡに対するｒｓ１０７５７２７８アレルGについて観察された関連性結果が集団層別化により影響される可能性を、英国人ＡＡＡ症例及び対照について、ＷＴＣＣＣサンプルにおける地理的相違（Nature 447:661-78 (2007)）についての強い証拠を示しているとして同定された１３ＳＮＰを分類することにより追求した。それらＳＮＰの一つのみが英国人ＡＡＡ症例及び対照間に名目上の有意な相違を示し（Ｐ＝０．０１７）、もし試験した１３ＳＮＰで調整するならば、それは有意ではなかった。もし症例－対照分析においてこのＳＮＰについて調整するならば、英国人症例－対照群のＡＡＡに対に対するｒｓ１０７５７２７８アレルGの関連性は影響されない（Ｐ＝０．００６３及び／又は＝１．３５の代わりにＰ＝０．００５２及び／又は＝１．３６）。アイスランド人症例－対照分析において、研究個体の関係性について調整した。この調整は、アイスランド人集団における全ゲノム関連性研究の最近の論文（Steinthorsdottir, V., et al., Nat Genet 39:770-5 (2007); Gudmundsson, J. et al., Nat Genet 39:631-7 (2007)）中の、いずれかの集団層別化についての調整を含むであろう、ゲノムコントロールに基づいた調整と非常によく一致していたことが示された。そして何よりも大切なことは、五つのＡＡＡデータセットから得られた非常に類似したアレルオッズ比は、集団層別化が効果の推定に対して何らかの大きな影響を及ぼすことを非常にありそうもなくしている。
【０３２４】
複数の症例－対照群からの結果をマンテル－ヘンツェルモデルを使用して合併し、そこで該群はアレル、ハプロタイプ及び遺伝子型について異なった集団頻度を有することが可能であったが、共通の相対リスクを有することが仮定されている（Mantel, N. & Haenszel, W. J Natl Cancer Inst 22: 719-48 (1959)）。

【０３２５】

結果

表３２示にされた結果は、アイスランド人ＩＡコホート、再現コホート及び該コホートについて合併された分析の結果を示している。研究された複数の症例－対照群からの結果がＩＡ、ＡＡＡ、ＰＡＤ及びＬＡＡ／心原性脳卒中について別々に合併された場合、ｒｓ１０７５７２７８アレルＧは四つ全ての表現型に対して有意な関連性を示した。しかしながら、推定されたエフェクトサイズはかなり異なっており、ＡＡＡ（合併分析、ＯＲ＝１．３１、Ｐ＝１．２ｘ１０$^{-12}$）及びＩＡ（複合解析、ＯＲ＝１．２９、Ｐ＝２．５ｘ１０$^{-6}$）に対して最も強かった。高い全体的な統計的有意性に加え、ＩＡ及びＡＡＡに対してｒｓ１０７５７２７８アレルＧにより与えられた推定リスクは、アイスランド（ＯＲ＝Ｉ．３６）、フィンランド（ＯＲ＝Ｉ．３３）及びオランダ（ＯＲ＝Ｉ．２４）（P_{het}、不均質試験についてのＰ値＝０．７５）からの三つのＩＡサンプルセット、及びアイスランド（ＯＲ＝１．３７）、ベルギー（ＯＲ＝Ｉ．２１）、カナダ（ＯＲ＝Ｉ．２９）、ペンシルベニア　ＵＳ（ＯＲ＝Ｉ．３９）、連邦王国（英国）（ＯＲ＝Ｉ．３５）、オランダ（ＯＲ＝Ｉ．３１）及びニュージーランド（又は＝Ｉ．２５）（P_{het}＝０．９８）からの七つのＡＡＡサンプルセットにわたって非常に類似していた。ＩＡ及びＡＡＡに対するｒｓ１０７５７２７８アレルＧの効果は、ＣＡＤについて以前に報告されているものに匹敵している（Helgadottir,A.,et al. Science 316: 1491-3 (2007)）（表３２）。

【０３２６】

ＡＡＡ及びＣＡＤ間の高い共罹患率のため、ＣＡＤの証拠を有する症例を除外した後、ＡＡＡについての関連性分析を繰り返すことにより、二つの条件に対する変異体の効果の性質を探究した。表３３に示されたように、ＣＡＤの証拠がないＡＡＡに対するｒｓ１０７５７２７８アレルＧの効果は、全サンプルセットに対するよりもほんのわずか小さく、又はアイスランドについてＯＲ＝Ｉ．３、英国について１．３１、ペンシルベニアについて１．１９、ベルギーについて１．２０、オランダについて１．２５及びニュージーランドサンプルセットについて１．１８。入手可能なＣＡＤ情報を有する六つの異なった群については、既知のＣＡＤ症例を除外した後、合併したＯＲは１．２５及びＰ＝３．０ｘ１０$^{-6}$であり、ＡＡＡへの関連性は、単にｒｓ１０７５７２７８アレルＧ及びＣＡＤ間の関連性の結果ではないことを示している。知るところでは、ＩＡ及びＣＡＤの同時分離を示唆している文献では証拠はない。さらに、ＩＡにおける性別比も、ＣＡＤのようなアテローム硬化性疾患のものとは異なっている；ＩＡは男性よりも女性において頻度が高く、そして発症のピークもＣＡＤがより若い年齢である（Schievink, W. I., N Engl J Med 336:28-40 (1997)）。ＩＡに対するｒｓ１０７５７２７８アレルＧの効果は、それ故、ＣＡＤを介して仲介されない。

【０３２７】

遺伝子型特異的効果が、七つ全てのＡＡＡ及び三つのＩＡサンプルセットからのデータに基づいて研究される場合、リスクアレルＧのヘテロ接合性及びホモ接合性キャリアについてのＯＲは、ＡＡＡについてそれぞれ１．３６及び１．７４、及びＩＡについてそれぞれ１．３８及び１．７２であると見積もられている（表３４）。Ｇアレルについて４７．５％の集団頻度を仮定すると、対応する集団寄与リスクは、ＡＡＡ及びＩＡの両方について約２６％である。ｒｓ１０７５７２７８アレルＧはＩＡ又はＡＡＡのリスクに影響すると記述された最初の共通配列変異体である。

【０３２８】

ＡＡＡの有病率（＞大動脈の直径３ｃｍと定義される）は５０歳以上の男性及び女性でそれぞれ４．３％及び１．０％であると報告されており（Lederle, F. A., et al, J Vasc Surg 34:122-6 (2001); Lederle, F.A:, et al. Arch Intern Med 160:1425-30 (2000)）、母集団の２～５％がＩＡを有している（Brisman, J. L, et al., N Engl J Med 355:928-39 (2006)）。ＡＡＡ及びＩＡの両方とも、動脈の変性過程を示し、結果的に治療的介入か又は破裂となる自然経過を伴い、通常は無症候性である動脈の拡張を導く。ＩＡの破裂はくも膜下出血を導き、そしてＩＡ及びＡＡＡ両方の破裂は高い疾病率及び死亡率を

有している（Brisman, J. L, et al., N Engl J Med 355:928-39 (2006); Thompson, R.w. Cardiovasc Surg 10: 389-94 (2002)）。ＡＡＡの場合、破裂リスクは増殖速度ならびに動脈瘤のサイズとともに増加する。英国研究群からの患者は小さな無症候性動脈瘤（大動脈＜直径５．５ｃｍ）を有する患者のみを含む一方、他の研究群は主として、動脈瘤修復を受けている患者を含み、そしてそれ故、大きな及び症候性動脈瘤（大動脈＞直径５．５ｃｍ）に対するバイアスがかかりそうである。採用の相違にもかかわらず、ＯＲは類似しており、該変異体は大動脈動脈瘤の増大の直接リスクは与えないことを示唆している。この概念を、英国からのサンプルセットにおいてさらに調査し、ここで小さな無症候性ＡＡＡを有する対象は、連続的大動脈動脈瘤サイズ測定で追跡されてきている（Eriksson, P. et al., Br J Surg 92:1372-6 (2005)）。表３５に示したように、ｒｓ１０７５７２７８アレルＧと動脈瘤増殖か又は破裂間の関連性の証拠はない。ホモ接合性ＧＧ群及びヘテロ接合性ＡＧ群の平均成長速度の相違は－０．４６ｍｍ／年であり、名目上有意であり（Ｐ＝０．０５）、観察はさらなる調査を保証している。もし確認されたら、この逆の関連性は、より低い動脈瘤増殖速度が、全身性アテローム性動脈硬化のマーカーである低い足首／上腕圧力指数を有する患者で観察されたという以前の発見（Brady A. R., et al., irculation 110:16-21 (2004)）に同調するであろう。これらのデータは、配列変異体は、急速な動脈瘤進行のリスクを増加させるというよりも、むしろ動脈瘤を発生させる増加した感受性を導くことを示唆している。

【０３２９】

ＰＡＤ及びＬＡＡ／心原性脳卒中のリスクに対するｒｓ１０７５７２７８アレルＧの効果は、ＡＡＡ、ＩＡ及びＣＡＤよりも弱いようである（表３２）。アイスランド人サンプルにおいて、ＡＡＡ及びＩＡ症例間ではｒｓ１０７５７２７８アレルＧの頻度に相違はなかったが、ＰＡＤ及びＬＡＡ／心原性脳卒中症例の両方において、ＡＡＡ及びＩＡ症例の合併群よりも頻度は低かった（それぞれＰ＝０．０１２及びＰ＝０．０５２）。さらに、分析から既知のＣＡＤを有するＰＡＤ及びＬＡＡ／心原性脳卒中対象を除外した後は、特にＰＡＤにおいて効果はよりさらに減少した（表３３）。

【０３３０】

アフリカ系アメリカ人サンプルにおいて、ＬＤブロックＣ０９領域中のいくつかの変異体とＭＩとの関連性を試験した。表３６に示された結果により示されるように、アフリカ系アメリカ人における効果は、相対リスクにより測定する場合、コーカサス人サンプルにおける効果に程度が匹敵している。多くのマーカーについての、アフリカ系アメリカ人サンプルにおける関連性の名目上の統計的有意性の欠如（０．０５未満のＰ値）は、比較的小さなサンプルサイズによるものである。最も重要なことは、アフリカ系アメリカ人で観察された関連性は、コーカサス人について決定されたものに匹敵する日本及び韓国に由来するアジア人サンプルで報告されている関連性（Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Feb; 28(2): 360-5. Epub 2007 Nov 29, 及び J Hum Genet. Epub 2008 Feb 9を参照されたい）と一緒になって、アイスランドからのコーカサス人サンプルにおいて最初に発見された遺伝的効果が、それ自身他のヒト集団に現れることを示している。該効果は、それ故、全ての主要なヒト集団において、循環器疾患と密接な関係を有する。

【０３３１】

これらのデータは、ｒｓ１０７５７２７８アレルＧが、ＣＡＤに対するよりもアテローム硬化性の疾患、ＰＡＤ及びＬＡＡ／心原性脳卒中に対してはより小さな効果しか有していないことを示している。対照的に、二つの動脈瘤性疾患（アテローム性動脈硬化に弱い関連性を有するＡＡＡ及びこうした関係がないＩＡ）に対する効果は、ＣＡＤに対する効果に匹敵し、該変異体は、これらの動脈表現型に共通する病態生理学的構成要素において役割を果たしていることを示唆している。これには、ＣＡＤ、ＡＡＡ及びＩＡの病因の鍵と成るものとして同定されている異常血管リモデリング及び／又は修復（Chatzidisis, Y.S. et al., J Am Coll Cardiol 49:2379-93 (2007); Hashimoto, T. et al., Neurol Res 8:372-80 (2006); Moore, J. E., Jr., et al, Atherosclerosis 110:225-40 (2006)）が含まれる。染色体９ｐ２１上の配列変異体ｒｓ１０７５７２７８アレルＧ及び／又はｒ

ｓ１０７５７２７８と連鎖不平衡にある変異体は、それ故、下腹部大動脈において、ＩＡが発生するウィリス輪において、及び不安定で破裂を起こしやすいアテローム硬化性プラークを発生しやすい冠状動脈樹の領域においてよく発生する不利な条件に対する組織応答の遺伝的決定基として機能することができる。

【０３３２】

【表６】

表１：a)1570 人の MI 症例及び 7088 人の対照のｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人発見ｺﾎｰﾄ(ｺﾎｰﾄ A)において心筋梗塞への名目上有意な関連を示す、LD ﾌﾞﾛｯｸ C09 中の 12SNP についての結果。示されているのは、症例及び対照におけるﾘｽｸｱﾚﾙの頻度、対応する相対ﾘｽｸ(RR)、未調整 P 値及び症例及び対照の関連性について調整した後の P 値である。SNP rs1333040 の関連性に条件付けられた同一 SNP についての関連性試験の結果も含まれている。b)ｺﾎｰﾄ A 中のﾏｲｸﾛｻﾃﾗｲﾄ D9S1814 及び D9S1870 の異なったｱﾚﾙについての MI への関連性。c)ｺﾎｰﾄ A における、D9S1814 のｱｯﾄﾘｽｸｱﾚﾙ 0 の、及び D9S1870 の複合ｱｯﾄﾘｽｸｱﾚﾙ X の MI への関連性。複合ｱﾚﾙ X は、D9S1870 のｱﾚﾙ-6、-4、-2 及び 0 を含む。

				頻度					条件付け rs1333040		
	SNP	アレル	位置	症例	対照	RR	P	P*	RR**	P**	r2 ***
a)	rs7041637	A	21951866	0.251	0.232	1.104	0.031	0.044	1.003	0.96	0.12
	rs2811712	A	21988035	0.890	0.874	1.171	0.010	0.016	1.146	0.040	0.05
	rs3218018	A	21988139	0.894	0.878	1.174	0.010	0.016	1.149	0.038	0.03
	rs3217992	A	21993223	0.376	0.344	1.149	0.00071	0.0015	1.015	0.80	0.28
	rs2069426	C	21996273	0.895	0.880	1.159	0.019	0.028	1.134	0.063	0.02
	rs2069422	A	21998026	0.891	0.874	1.174	0.0092	0.015	1.149	0.037	0.05
	rs1333034	A	22034122	0.890	0.874	1.168	0.012	0.018	1.143	0.043	0.05
	rs1011970	G	22052134	0.801	0.772	1.189	0.00034	0.00081	1.114	0.050	0.13
	rs10116277	T	22071397	0.463	0.419	1.195	7.05×10^{-6}	2.63×10^{-5}	1.054	0.52	0.67
	rs1333040	T	22073404	0.538	0.491	1.209	1.56×10^{-6}	6.98×10^{-6}	NA	NA	NA
	rs2383207	G	22105959	0.502	0.456	1.204	2.64×10^{-6}	1.11×10^{-5}	1.102	0.15	0.57
	rs1333050	T	22115913	0.694	0.672	1.107	0.017	0.025	1.005	0.92	0.27
b)	D9S1814	-2	22078225	0.019	0.019	1.049	0.79	0.81	-	-	-
	D9S1814	0	22078225	0.500	0.451	1.217	1.35×10^{-6}	6.17×10^{-6}	-	-	-
	D9S1814	2	22078225	0.359	0.385	0.895	0.015	0.023	-	-	-
	D9S1814	4	22078225	0.112	0.149	0.720	4.00×10^{-6}	1.60×10^{-5}	-	-	-
	D9S1870	-6	22093010	0.019	0.020	0.961	0.79	0.81	-	-	-
	D9S1870	-4	22093010	0.039	0.029	1.352	0.0090	0.015	-	-	-
	D9S1870	-2	22093010	0.376	0.339	1.177	0.00011	0.00031	-	-	-
	D9S1870	0	22093010	0.044	0.043	1.038	0.72	0.74	-	-	-
	D9S1870	2	22093010	0.072	0.074	0.974	0.74	0.76	-	-	-
	D9S1870	4	22093010	0.166	0.200	0.797	2.96×10^{-5}	9.31×10^{-5}	-	-	-
	D9S1870	6	22093010	0.104	0.114	0.905	0.14	0.17	-	-	-
	D9S1870	8	22093010	0.079	0.080	0.989	0.89	0.89	-	-	-
	D9S1870	10	22093010	0.072	0.077	0.931	0.37	0.40	-	-	-
	D9S1870	12	22093010	0.021	0.018	1.152	0.34	0.37	-	-	-
c)	D9S1814	0	22078225	0.500	0.451	1.217	1.35×10^{-6}	6.17×10^{-6}	1.118	0.099	0.53
	D9S1870	X	22093010	0.486	0.438	1.211	2.52×10^{-6}	1.07×10^{-5}	1.113	0.081	0.55

*症例及び対照の関連性について調整された P 値。
**関連性について調整され及び rs1333040 との関連で条件付けされた P 値、及び対応する相対ﾘｽｸ。
***SNP 及びｱｯﾄﾘｽｸ変異体 rs1333040 間のﾍﾟｱﾜｲｽﾞ相関 r2。

【０３３３】

【表７】

表２：HapMap v19 CEUデータセットに基づき、LDブロックC09中で心筋梗塞に最も強い関連を示す、5マーカー、3SNPs及び2マイクロサテライト間のペアワイズ相関。右上角には相関係数r^2についての値が示されており、一方、左下角はD'についての値である。

		r^2				
	マーカー	rs10116277	rs1333040	D9S1814	D9S1870	rs2383207
	rs10116277	-	0.667	0.806	0.839	0.905
	rs1333040	1.000	-	0.528	0.550	0.569
D'	D9S1814	0.964	0.829	-	0.651	0.743
	D9S1870	1.000	1.000	0.954	-	0.779
	rs2383207	1.000	0.879	0.893	1.000	-

【０３３４】

【表８】

表３：相関係数r^2>0.2で、五つのマーカー(rs10116277、rs1333040、D9S1814、D9S1870又はrs2383207)の少なくとも一つと相関している、LDブロックC09中のすべてのSNP(HapMap v19 CEUデータセットから)のリスト。示されている各SNPについて、表には位置(Build 34中の及び配列番号94中の)及び五つのアットリスクマーカーの各々との相関係数r^2が含まれている。

SNP	位置[a]	位置[b]	D9S1814	D9S1870	rs1333040	rs2383207	rs10116277
rs7041637	21951866	31720	0.18	0.12	0.20	0.21	0.15
rs3218020	21987872	67726	0.46	0.33	0.37	0.55	0.41
rs3217992	21993223	73077	0.43	0.28	0.34	0.53	0.38
rs1063192	21993367	73221	0.22	0.09	0.27	0.28	0.16
rs2069418	21999698	79552	0.19	0.06	0.25	0.25	0.14
rs2069416	22000004	79858	0.41	0.24	0.32	0.50	0.36
rs573687	22001642	81496	0.23	0.07	0.28	0.20	0.17
rs545226	22002422	82276	0.31	0.18	0.24	0.40	0.27
rs10811640	22003411	83265	0.21	0.09	0.29	0.29	0.19
rs10811641	22004137	83991	0.41	0.27	0.33	0.50	0.36
rs2106120	22007101	86955	0.23	0.10	0.31	0.32	0.21
rs2106119	22007550	87404	0.23	0.10	0.31	0.32	0.21
rs643319	22007836	87690	0.22	0.09	0.29	0.32	0.20
rs7044859	22008781	88635	0.23	0.10	0.31	0.32	0.21
rs523096	22009129	88983	0.17	0.05	0.22	0.23	0.12
rs10757264	22009732	89586	0.21	0.09	0.29	0.30	0.19
rs10965212	22013795	93649	0.29	0.14	0.38	0.40	0.27
rs1292137	22014023	93877	0.24	0.09	0.31	0.34	0.21
rs1292136	22014351	94205	0.30	0.16	0.37	0.41	0.28
rs10811644	22015067	94921	0.25	0.11	0.33	0.34	0.22
rs7035484	22015240	95094	0.24	0.10	0.32	0.33	0.22
rs10738604	22015493	95347	0.49	0.35	0.41	0.60	0.44
rs615552	22016077	95931	0.17	0.06	0.21	0.20	0.10
rs543830	22016639	96493	0.23	0.08	0.28	0.31	0.17
rs1591136	22016834	96688	0.29	0.14	0.38	0.40	0.27

【０３３５】

【表９】

SNP	位置[a]	位置[b]	D9S1814	D9S1870	rs1333040	rs2383207	rs10116277
rs7049105	22018801	98655	0.29	0.14	0.38	0.40	0.27
rs679038	22019080	98934	0.23	0.08	0.28	0.31	0.17
rs10965215	22019445	99299	0.27	0.13	0.35	0.38	0.25
rs564398	22019547	99401	0.21	0.07	0.26	0.29	0.15
rs7865618	22021005	100859	0.24	0.10	0.29	0.31	0.18
rs10115049	22022119	101973	0.29	0.14	0.38	0.40	0.27
rs634537	22022152	102006	0.24	0.08	0.29	0.33	0.20
rs2157719	22023366	103220	0.26	0.11	0.32	0.33	0.19
rs2151280	22024719	104573	0.27	0.15	0.36	0.38	0.25
rs1008878	22026112	105966	0.24	0.12	0.30	0.32	0.18
rs1556515	22026367	106221	0.26	0.13	0.32	0.35	0.20
rs1333037	22030765	110619	0.28	0.12	0.34	0.36	0.21
rs1360590	22031443	111297	0.31	0.15	0.40	0.43	0.29
rs1412829	22033926	113780	0.23	0.08	0.28	0.31	0.17
rs1360589	22035317	115171	0.30	0.12	0.36	0.40	0.23
rs7028570	22038683	118537	0.31	0.14	0.40	0.43	0.29
rs944801	22041670	121524	0.30	0.12	0.36	0.40	0.23
rs10965219	22043687	123541	0.30	0.13	0.40	0.48	0.27
rs7030641	22044040	123894	0.30	0.12	0.36	0.40	0.23
rs10120688	22046499	126353	0.38	0.18	0.47	0.51	0.35
rs2184061	22051562	131416	0.50	0.24	0.59	0.44	0.40
rs1537378	22051614	131468	0.50	0.24	0.59	0.44	0.40
rs8181050	22054391	134245	0.47	0.22	0.55	0.40	0.38
rs8181047	22054465	134319	0.33	0.49	0.38	0.28	0.21
rs10811647	22055002	134856	0.70	0.49	0.59	0.83	0.62
rs1333039	22055657	135511	0.47	0.22	0.55	0.40	0.38
rs10965224	22057276	137130	0.45	0.21	0.53	0.40	0.35
rs10811650	22057593	137447	0.70	0.49	0.59	0.83	0.63
rs10811651	22057830	137684	0.48	0.23	0.56	0.41	0.39
rs4977756	22058652	138506	0.47	0.22	0.55	0.40	0.38
rs10757269	22062264	142118	0.94	0.66	0.80	0.78	0.84
rs9632884	22062301	142155	0.93	0.65	0.80	0.78	0.84
rs1412832	22067543	147397	0.32	0.48	0.37	0.28	0.22
rs10116277	22071397	151251	-	0.67	0.81	0.84	0.90
rs10965227	22071796	151650	0.28	0.02	0.13	0.18	0.31
rs6475606	22071850	151704	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs1333040	22073404	153258	0.67	-	0.53	0.55	0.57
rs1537370	22074310	154164	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs7857345	22077473	157327	0.36	0.55	0.43	0.32	0.26
rs10738607	22078094	157948	1.00	0.69	0.81	0.84	0.90
rs10757272	22078260	158114	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs4977574	22088574	168428	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs2891168	22088619	168473	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs1537371	22089568	169422	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs1556516	22090176	170030	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs6475608	22091702	171556	0.36	0.54	0.42	0.31	0.25
rs7859727	22092165	172019	1.00	0.66	0.80	0.84	0.90
rs1537373	22093341	173195	1.00	0.67	0.81	0.84	0.90
rs1333042	22093813	173667	0.97	0.63	0.81	0.81	0.94
rs7859362	22095927	175781	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs1333043	22096731	176585	0.94	0.60	0.74	0.81	0.97
rs1412834	22100131	179985	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs7341786	22102241	182095	0.88	0.54	0.71	0.75	0.97
rs10511701	22102599	182453	0.88	0.54	0.71	0.75	0.97

【０３３６】

【表１０】

SNP	位置[a]	位置[b]	D9S1814	D9S1870	rs1333040	rs2383207	rs10116277
rs10733376	22104469	184323	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs10738609	22104495	184349	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs2383206	22105026	184880	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs944797	22105286	185140	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs1004638	22105589	185443	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs2383207	22105959	185813	0.90	0.57	0.74	0.78	-
rs1537374	22106046	185900	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs1537375	22106071	185925	0.90	0.57	0.74	0.78	1.00
rs1333045	22109195	189049	0.69	0.37	0.52	0.60	0.65
rs10738610	22113766	193620	0.94	0.60	0.77	0.78	0.97
rs1333046	22114123	193977	0.94	0.60	0.77	0.78	0.97
rs10757278	22114477	194331	0.90	0.57	0.74	0.75	0.87
rs1333047	22114504	194358	0.90	0.59	0.72	0.74	0.88
rs4977575	22114744	194598	0.90	0.59	0.72	0.74	0.88
rs1333048	22115347	195201	0.97	0.63	0.77	0.81	0.94
rs1333049	22115503	195357	0.90	0.59	0.72	0.74	0.88
rs1333050	22115913	195767	0.17	0.27	0.06	0.15	0.20

[a]NCBI Build34, Build35 または Build36 に関する位置
[b]配列番号 94 (LD ﾌﾞﾛｯｸ C09) に関する位置

【０３３７】
【表１１】

表 4:a)668 人のｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人 MI 症例及び 58,543 人の対照の再現ｺﾎｰﾄ(ｺﾎｰﾄ B)における及び合併ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人ｺﾎｰﾄ(ｺﾎｰﾄ A+B)における、心筋梗塞(MI)へのﾏｲｸﾛｻﾃﾗｲﾄ D9S1870 の複合ｱｯﾄﾘｽｸｱﾚﾙ X の関連性。表に含まれているのは、症例数 n 及び対照数 m、症例及び対照におけるｱﾚﾙ頻度、研究個体の関連性について調整された対応する P 値、95%信頼区間(CI)での相対ﾘｽｸ(RR)、及び集団寄与ﾘｽｸ(PAR)である。既知の CAD 又は CVD 症例は、対照ｺﾎｰﾄから除外されている。b)三つの異なった米国再現ｺﾎｰﾄにおける、MI へのｱﾚﾙ X の関連性。これら三つのｺﾎｰﾄにおける全ての症例及び対照はｺｰｶｻｽ人起源である。c)合併された全ての再現ｺﾎｰﾄにおける、及び合併された全てのｺﾎｰﾄにおける複合ｱｯﾄﾘｽｸｱﾚﾙ X について、それぞれ、ﾏﾝﾃﾙ・ﾍﾝｾﾞﾙﾓﾃﾞﾙを使用して合併された関連性結果。

ｺﾎｰﾄ(n/m)	頻度 症例	頻度 対照	P*	RR	CI	PAR
a) ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ						
ｺﾎｰﾄ B(668/58643)	0.501	0.441	1.39×10^{-5}	1.274	[1.142, 1.420]	0.203
ｺﾎｰﾄ A+B(2238/65731)	0.491	0.441	8.91×10^{-10}	1.221	[1.145, 1.301]	0.169
b) 米国再現ｺﾎｰﾄ						
ｸﾘｰﾌﾞﾗﾝﾄﾞ(549/606)	0.501	0.478	0.27	1.097	[0.932, 1.292]	0.087
UPenn(580/404)	0.539	0.483	0.014	1.252	[1.046, 1.499]	0.205
Emory(400/477)	0.548	0.482	0.0064	1.299	[1.076, 1.569]	0.236
c) 合併**						
再現ｺﾎｰﾄ(2197/60130)			2.65×10^{-8}	1.231	[1.144, 1.324]	0.183
全ｺﾎｰﾄ(3767/67218)			1.44×10^{-12}	1.214	[1.151, 1.281]	0.171

*ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人ｺﾎｰﾄについての P 値はｼﾐﾚｰｼｮﾝを使用し、関連性について調整されている（方法を参照されたい）。
**ﾏﾝﾃﾙ・ﾍﾝｾﾞﾙﾓﾃﾞﾙを使用し、異なったコホートからの結果を合併した。

【０３３８】

【表１２】

表５:a)多様な心臓血管疾患表現型を有するｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人症例における、D9S1870 の複合ｱｯﾄﾘｽｸｱﾚﾙ X の関連性。表に含まれているのは、PTCA 又は CABG を受けたことのある個体、合併 MI 及び CAD(PTCA 及び CABG)ｺﾎｰﾄ、PAD を有する又は梗塞又は TIA を起こしたことのある個体、及び LVD と診断された脳卒中患者についての関連性結果である。全ての試験において、既知の CAD 合併症を有しない 65,731 人のｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人対照の同一ｾｯﾄを使用した。b)症例のﾘｽﾄから全ての既知の MI 症例を除外した後、a)と同一の冠動脈疾患表現型に対するｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人におけるｱﾚﾙ X の関連性。C)Emory ｺﾎｰﾄにおける、PTCA、CABG 及び合併された表現型 MI 及び他の CAD に対するｱﾚﾙ X の関連性。

	頻度						
表現型(n)	症例	対照	RR	CI	P	P*	PAR
a) ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ							
PTCA(1791)	0.489	0.441	1.211	[1.129, 1.298]	2.69E-08	8.60E-08	0.163
CABG(642)	0.514	0.441	1.338	[1.189, 1.506]	3.38E-07	1.31E-06	0.243
MI+他の CAD(3513)	0.488	0.441	1.209	[1.148, 1.273]	2.57E-14	6.24E-13	0.162
PAD(1661)	0.477	0.441	1.154	[1.074, 1.239]	5.36E-05	8.58E-05	0.123
卒中,梗塞+TIA (1678)	0.448	0.441	1.027	[0.958, 1.102]	0.45	0.45	0.023
卒中,LVD(197)	0.469	0.441	1.120	[0.915, 1.370]	0.27	0.27	0.098
b) ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ, MI 症例を除く							
PTCA(941)	0.483	0.441	1.183	[1.077, 1.300]	0.00033	0.00045	0.144
CABG(221)	0.501	0.441	1.270	[1.044, 1.545]	0.013	0.017	0.202
PAD(1322)	0.464	0.441	1.096	[1.012, 1.186]	0.021	0.025	0.079
卒中,梗塞+TIA (1390)	0.450	0.441	1.037	[0.960, 1.119]	0.35	0.36	0.032
卒中,LVD(153)	0.480	0.441	1.172	[0.934, 1.470]	0.17	0.17	0.136
c) Emory							
PTCA(141)	0.567	0.482	1.408	[1.079, 1.839]	0.012	NA	0.302
CABG(112)	0.549	0.482	1.308	[0.977, 1.751]	0.071	NA	0.242
MI+他の CAD(476)	0.551	0.482	1.320	[1.103, 1.581]	0.0025	NA	0.250

*シミレーションを使用し、関連性について調整したＰ値。

【０３３９】

【表１３】

表６：早期発症型ＭＩ又はＣＡＤとＤ９Ｓ１８７０の複合アットリスクアレルＸの関連性。ａ）アイスランド、ｂ）三つの米国再現コホート、ｃ）合併された全ての早期発症型ＭＩコホート。早期発症型ＭＩは、５０歳前の男性及び６０歳前の女性のＭＩイベントとして定義される。

	頻度						
表現型(n)	症例	対照	RR	CI	P	P*	AR
a) ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ							
早発性 MI(646/65731)	0.514	0.441	1.339	[1.193, 1.503]	3.63E-07	7.51E-07	0.243
早発性 CAD(320/65731)	0.532	0.441	1.439	[1.227, 1.687]	6.12E-06	7.40E-06	0.298
早発性 MI+CAD (877/65731)	0.511	0.441	1.325	[1.200, 1.464]	9.87E-09	2.70E-08	0.235
b) 米国ｺﾎｰﾄ							
Emory EO MI(222/477)	0.559	0.482	1.359	[1.084, 1.703]	0.0078	NA	0.273
ｸﾘｰﾌﾞﾗﾝﾄﾞ EO MI(183/606)	0.514	0.478	1.155	[0.914, 1.459]	0.2281	NA	0.133
Upenn EO MI(275/490)	0.569	0.473	1.469	[1.191, 1.811]	0.00033	NA	0.330
c) 全ての合併ｺﾎｰﾄ							
早発性 MI (1326/67304)	-	-	1.331	[1.223, 1.449]	3.96E-11	NA	0.247

*シミレーションを使用し、関連性について調整したＰ値。

【０３４０】

【表１４】

表７：D9S1870 の複合ｱﾚﾙ X の遺伝子型相対ﾘｽｸ(GRR)のﾓﾃﾞﾙﾌﾘｰ推定。含まれているのは、非ｷｬﾘｱ(00)についてのﾘｽｸと比較されたﾍﾃﾛ接合性ｷｬﾘｱ(0X)及びﾎﾓ接合体ｷｬﾘｱ(XX)についてのﾘｽｸ及び対応する 95%信頼区間(CI)である。結果は、a)全ての MI 症例対対照、及び b)早期発症型の MI 症例対対照に対し、全ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人ｺﾎｰﾄ、三つの米国再現ｺﾎｰﾄ及びﾏﾝﾃﾙ・ﾍﾝｾﾞﾙﾓﾃﾞﾙを使用して合併された全てのｺﾎｰﾄについて示されている。

		遺伝子型相対ﾘｽｸ(GRR)		
表現型(n/m)	0X	CI	XX	CI
a) 全ての MI 症例				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ (2238/65731)	1.173	[1.060, 1.298]	1.507	[1.338, 1.697]
ｸﾘｰﾌﾞﾗﾝﾄﾞ (549/606)	1.077	[0.804, 1.443]	1.204	[0.860, 1.686]
Upenn (679/490)	1.443	[1.074, 1.938]	1.728	[1.228, 2.431]
Emory(400/477)	1.213	[0.836, 1.760]	1.669	[1.144, 2.435]
合併 (3866/67304)	1.204	[1.094, 1.324]	1.507	[1.360, 1.670]
b) 早発性 MI 症例				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ (641/65731)	1.191	[0.982, 1.444]	1.803	[1.453, 2.237]
ｸﾘｰﾌﾞﾗﾝﾄﾞ (183/606)	1.432	[0.932, 2.201]	1.867	[1.176, 2.964]
Upenn (275/490)	1.692	[1.134, 2.524]	2.237	[1.440, 3.476]
Emory(222/477)	1.069	[0.567, 2.017]	1.328	[0.827, 2.133]
合併 (1321/67304)	1.314	[1.105, 1.562]	1.790	[1.517, 2.113]

【０３４１】

【表１５】

表８：a)ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人ｺﾎｰﾄ A における MI の発症年齢とﾏｰｶｰ rs10116277、rs1333040 及び rs2383207 のﾘｽｸｱﾚﾙの関連性。分析は重回帰を使用して行われ、MI の発症年齢を応答変数とし、X のｺﾋﾟｰ数は説明変数として使用した。分析は、説明変数として個体の性を含ませることにより、性について調整した。表に含まれているのは、効果ｻｲｽﾞ、平均の標準誤差(SE)及び対応する P 値である。b)合併されたｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人 MI 患者ｺﾎｰﾄ及び三つの米国再現ｺﾎｰﾄにおける、MI の発症年齢と D9S1870 の複合ｱｯﾄﾘｽｸｱﾚﾙ X の関連性。四つのｺﾎｰﾄについての結果は、標準誤差の逆数に比例した各ｺﾎｰﾄからの寄与を重み付けすることにより合併した。全ての試験において、発症年齢が既知の症例のみが含まれている。

ｺﾎｰﾄ/ﾏｰｶｰ(n)	効果	SE	P
a) ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ A における ＳＮＰ			
rs10116277(1293)	-0.94	0.32	0.0039
rs1333040(1293)	-1.01	0.32	0.0018
rs2383207(1293)	-0.79	0.32	0.015
b) D9S1870 アレル X			
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(2127)	-0.93	0.29	0.0016
ｸﾘｰﾌﾞﾗﾝﾄﾞ(424)	-0.47	0.79	0.55
Upenn(646)	-1.19	0.69	0.083
Emory(403)	-1.38	0.87	0.11
合併(3600)	-0.95	0.25	0.000099

【０３４２】

【表１６】

表９：a)既知のCAD歴を有しない対照と比較した、PTCAを受けた冠動脈疾患患者における軽度の(<50%)又は重度の(>50%)ステント内再狭窄とD9S1870の複合リスクアレルXの関連性。b)軽度のステント内再狭窄を有する患者に対する重度のステント内再狭窄を有する患者のリスク変異体Xの頻度の比較。

	頻度				
表現型(n,m)	症例	対照	RR	CI	P
a) 再狭窄患者vs対照					
軽度再狭窄<50%(323/65731)	0.492	0.441	1.228	[1.050,1.436]	0.010
重度再狭窄≧50%(193/65731)	0.509	0.441	1.313	[1.071,1.608]	0.0086
b) 重度vs軽度再狭窄(193/323)	0.509	0.492	1.067	[0.827,1.376]	0.62

【０３４３】

【表１７】

表１０.

A. LDブロックC09内のSNPマーカー(C09上の21,920,1477～22,149,982間;
NCBI Build34, Build35及びBuild36(配列番号94))

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs7864029	C/G	21920147	+	1
rs2518714	A/C	21920303	+	157
rs10965187	A/G	21920505	+	359
rs2811715	G/T	21920571	+	425
rs2518715	C/T	21920700	+	554
rs12002708	A/C	21920762	+	616
rs10811639	A/G	21920803	+	657
rs11998828	C/T	21920812	+	666
rs7868374	A/G	21921609	+	1463
rs4977570	G/T	21921642	+	1496
rs7390564	G/T	21921642	+	1496
rs7869004	G/T	21921896	+	1750
rs974679	A/G	21922245	+	2099
rs2891010	A/G	21922261	+	2115
rs12003714	A/G	21922366	+	2220
rs28756321	C/G	21923029	+	2883
rs12000395	A/G	21923096	+	2950
rs2188126	C/G	21923125	+	2979
rs12003027	C/T	21924442	+	4296
rs7023582	A/C	21924684	+	4538
rs28613732	A/G	21925807	+	5661
rs10965188	C/G	21925874	+	5728
rs12552975	C/T	21926059	+	5913
rs7875199	C/T	21926381	+	6235
rs12236992	A/C	21927299	+	7153
rs7021848	C/T	21927351	+	7205
rs7036999	A/G	21927875	+	7729
rs12345808	A/G	21928367	+	8221
rs35148759	C/T	21929306	+	9160
rs7872310	A/G	21929387	+	9241
rs2811716	C/T	21930017	+	9871
rs10965189	A/C	21930588	+	10442
rs4308829	C/T	21931196	+	11050
rs10965190	A/G	21931385	+	11239
rs10965191	A/G	21932535	+	12389
rs12345373	A/G	21933199	+	13053
rs4977750	A/C	21934317	+	14171
rs10965193	A/G	21934544	+	14398
rs4246843	C/T	21934627	+	14481
rs4382559	A/G	21934818	+	14672
rs4360371	A/C	21935562	+	15416
rs16938595	A/T	21935605	+	15459
rs10965194	A/G	21936214	+	16068
rs2811717	C/T	21936322	+	16176
rs6475598	C/T	21936322	+	16176
rs2811718	A/T	21936891	+	16745
rs10965196	C/G	21937472	+	17326
rs2811719	C/G	21937472	+	17326
rs2811720	C/G	21937957	+	17811
rs6475599	C/G	21937957	+	17811
rs11521166	C/T	21938376	+	18230
rs2518718	A/T	21938489	+	18343
rs10965197	C/T	21938666	+	18520
rs2106117	G/T	21939527	+	19381
rs2106118	A/T	21939528	+	19382
rs2427852	A/T	21940432	+	20286
rs2157716	C/T	21940446	+	20300

【０３４４】

【表１８】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs2263145	C/T	21940452	+	20306
rs2427853	C/T	21940472	+	20326
rs2382894	C/G	21940523	+	20377
rs2427854	A/T	21940721	+	20575
rs7047211	A/T	21940722	+	20576
rs11532909	A/T	21940723	+	20577
rs13297154	A/T	21940725	+	20579
rs13298455	A/T	21940741	+	20595
rs2891092	A/G	21940782	+	20636
rs6415737	A/G	21940782	+	20636
rs4503179	A/G	21940879	+	20733
rs12349081	A/C	21941902	+	21756
rs2518722	C/T	21942926	+	22780
rs10757260	A/G	21943137	+	22991
rs28369665	C/T	21944487	+	24341
rs10965199	C/T	21944653	+	24507
rs10757261	A/G	21944953	+	24807
rs12335859	A/G	21945460	+	25314
rs12335941	A/G	21945669	+	25523
rs2027938	A/G	21946078	+	25932
rs9657608	C/T	21946230	+	26084
rs2518716	A/G	21946470	+	26324
rs2027939	A/G	21946492	+	26346
rs7869996	C/T	21946914	+	26768
rs10965200	C/G	21948142	+	27996
rs717326	A/G	21948524	-	28378
rs35116241	A/C	21949093	+	28947
rs2518717	C/T	21949751	+	29605
rs3948753	A/G	21949860	+	29714
rs2106115	C/T	21949900	+	29754
rs10965201	C/G	21949950	+	29804
rs2106116	C/T	21949966	+	29820
rs10965202	A/G	21951180	+	31034
rs1985742	A/T	21951227	+	31081
rs7041637	A/C	21951866	+	31720
rs2263146	C/T	21953048	+	32902
rs35732310	A/C	21953841	+	33695
rs4518744	A/C	21954015	+	33869
rs2188127	C/G	21955232	+	35086
rs3731257	C/T	21956221	-	36075
rs3731256	C/T	21956617	-	36471
rs11793581	G/T	21957446	+	37300
rs28695347	A/C	21957706	+	37560
rs3731255	C/G	21957855	-	37709
rs3731253	C/G	21957952	-	37806
rs3088440	A/G	21958159	+	38013
rs11515	C/G	21958199	-	38053
rs34011899	A/C	21958712	+	38566
rs2255962	A/G	21959827	+	39681
rs2518719	A/G	21960427	+	40281
rs3731249	A/G	21960916	-	40770
rs6413464	G/T	21960979	-	40833
rs34170727	C/T	21960988	-	40842
rs6413463	A/T	21960989	-	40843
rs35741010	A/G	21961054	-	40908
rs34886500	C/T	21961063	-	40917
rs4987127	A/G	21961085	-	40939
rs11552822	G/T	21961108	-	40962
rs34968276	A/C	21961109	-	40963
rs11552823	C/T	21961116	-	40970
rs3731247	C/T	21961352	-	41206

【０３４５】

【表１９】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs12377672	C/T	21961418	+	41272
rs3731246	C/G	21961989	-	41843
rs3731245	A/G	21962445	-	42299
rs3731244	A/G	21962813	-	42667
rs3731243	A/G	21963050	-	42904
rs2811708	G/T	21963422	+	43276
rs3731241	A/G	21963767	-	43621
rs13288666	C/T	21963857	+	43711
rs3731240	A/G	21964131	-	43985
rs3731239	C/T	21964218	-	44072
rs3814960	A/C/G/T	21965017	+	44871
rs3731238	A/G	21965561	-	45415
rs3731237	A/G	21965728	-	45582
rs3731236	C/T	21966976	-	46830
rs3731235	G/T	21967450	-	47304
rs12350633	C/G	21967553	+	47407
rs3731234	A/C	21967579	-	47433
rs3731233	A/T	21968358	-	48212
rs3731232	C/G	21968443	-	48297
rs2518720	C/T	21968979	+	48833
rs3731230	C/T	21969163	-	49017
rs2518721	A/G	21969204	+	49058
rs3731229	A/C	21969497	-	49351
rs3731228	A/G	21969602	-	49456
rs2811709	A/G	21970151	+	50005
rs3731227	C/T	21970744	-	50598
rs3731226	C/T	21970792	-	50646
rs13297747	C/G	21970941	+	50795
rs36170221	C/G	21970941	+	50795
rs36153543	C/T	21970944	+	50798
rs7874405	C/T	21970944	+	50798
rs13302595	C/T	21971034	+	50888
rs13301751	A/G	21971039	+	50893
rs13302611	C/T	21971068	+	50922
rs13302761	C/T	21971100	+	50954
rs13302792	C/T	21971168	+	51022
rs3731225	A/G	21971351	-	51205
rs3731224	C/T	21971411	-	51265
rs4074785	A/G	21971583	+	51437
rs3731223	A/G	21973834	-	53688
rs3731222	A/G	21973914	-	53768
rs3731221	A/G	21974010	-	53864
rs3731220	A/G	21974019	-	53873
rs3731219	A/G	21974086	-	53940
rs3731218	C/T	21974331	-	54185
rs3731217	G/T	21974661	-	54515
rs3731216	G/T	21975576	-	55430
rs3731215	C/T	21975771	-	55625
rs3731214	A/G	21975968	-	55822
rs3731213	A/G	21976218	-	56072
rs3731212	C/T	21976271	-	56125
rs3731211	A/T	21976847	-	56701
rs3731210	A/G	21976859	-	56713
rs3731208	C/T	21977155	-	57009
rs3731207	C/T	21977353	-	57207
rs12376353	C/G	21977433	+	57287
rs3731206	A/G	21977472	-	57326
rs3731205	A/G	21977522	-	57376
rs3731204	A/G	21977584	-	57438
rs10757262	A/T	21977874	+	57728
rs3731202	A/G	21978800	-	58654

【０３４６】

【表２０】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs3731201	A/G	21978896	-	58750
rs3731199	A/G	21979330	-	59184
rs3731198	A/G	21979477	-	59331
rs7036656	C/T	21980457	+	60311
rs7867492	C/T	21981016	+	60870
rs3731197	A/G	21981371	-	61225
rs3731196	A/G	21981652	-	61506
rs3731195	C/T	21981695	-	61549
rs3731194	C/G	21981752	-	61606
rs2811710	C/T	21981923	+	61777
rs3731192	G/T	21982274	-	62128
rs3731191	C/T	21983048	-	62902
rs2811711	C/T	21983964	+	63818
rs3731190	C/T	21984282	-	64136
rs2518723	A/G	21985882	-	65736
rs7860185	C/T	21986986	+	66840
rs3218024	A/G	21987437	-	67291
rs3218023	C/T	21987597	-	67451
rs3218022	A/G	21987723	-	67577
rs3218021	G/T	21987752	-	67606
rs3218020	C/T	21987872	-	67726
rs3218019	A/G	21987904	-	67758
rs2811712	A/G	21988035	+	67889
rs3218018	A/C	21988139	-	67993
rs3218016	A/G	21988273	-	68127
rs3218015	C/G	21988392	-	68246
rs3218013	C/T	21988556	-	68410
rs3218012	C/T	21988660	-	68514
rs3218011	A/G	21988676	-	68530
rs3218010	A/G	21988733	-	68587
rs3218009	C/G	21988757	-	68611
rs10965208	A/G	21988965	+	68819
rs2811713	A/G	21989328	+	69182
rs2811714	C/T	21989334	+	69188
rs3218007	A/G	21989800	-	69654
rs3218006	G/T	21989980	-	69834
rs3218005	A/G	21990247	-	70101
rs3218004	C/G	21990687	-	70541
rs3218003	C/G	21990770	-	70624
rs3218002	C/T	21990841	-	70695
rs3218001	C/G	21990959	-	70813
rs3218000	C/T	21991078	-	70932
rs3217999	C/T	21991572	-	71426
rs3217998	A/C	21991667	-	71521
rs3217997	A/G	21992316	-	72170
rs3217996	C/T	21992322	-	72176
rs3217994	A/G	21992864	-	72718
rs3217993	C/T	21993169	-	73023
rs3217992	A/G	21993223	-	73077
rs1063192	C/T	21993367	-	73221
rs3217990	A/C	21993521	-	73375
rs3217989	A/G	21993790	-	73644
rs3217988	A/G	21994082	-	73936
rs2285329	C/T	21994153	-	74007
rs10965209	A/G	21994669	+	74523
rs3217987	C/T	21995061	-	74915
rs11792943	A/G	21995123	+	74977
rs11792944	G/T	21995127	+	74981
rs3217986	A/C	21995330	-	75184
rs3217985	C/T	21995453	-	75307
rs3217984	C/G	21995493	-	75347

【０３４７】

【表２１】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs3217983	C/T	21995623	-	75477
rs3217982	C/T	21995647	-	75501
rs3217981	A/G	21996269	-	76123
rs2069426	A/C	21996273	-	76127
rs974336	A/G	21996348	-	76202
rs3217980	C/T	21996607	-	76461
rs2069425	C/T	21996793	-	76647
rs2285328	C/T	21996966	-	76820
rs2285327	A/G	21997048	-	76902
rs3217979	A/G	21997187	-	77041
rs3217978	G/T	21997330	-	77184
rs2069423	C/T	21997771	-	77625
rs2069422	A/C	21998026	-	77880
rs2069421	A/G	21998313	-	78167
rs3217976	A/C	21998439	-	78293
rs2069420	A/T	21998504	-	78358
rs2069419	A/C/T	21999337	-	79191
rs2069418	C/G	21999698	-	79552
rs3217974	A/C	21999908	-	79762
rs3217973	C/T	21999960	-	79814
rs2069416	A/C/T	22000004	-	79858
rs495490	C/T	22000412	-	80266
rs3808845	A/G	22000575	+	80429
rs3808846	A/G	22000946	+	80800
rs575427	C/T	22001477	-	81331
rs573687	C/T	22001642	-	81496
rs13298881	C/T	22002051	+	81905
rs16935753	A/G	22002229	+	82083
rs16935754	C/T	22002236	+	82090
rs545226	C/T	22002422	-	82276
rs7032979	C/T	22002457	+	82311
rs10811640	G/T	22003411	+	83265
rs10757263	C/T	22003805	+	83659
rs10811641	C/G	22004137	+	83991
rs7042051	C/T	22004758	+	84612
rs7027610	C/T	22004872	+	84726
rs7045307	C/T	22005057	+	84911
rs1101330	G/T	22005465	-	85319
rs13295358	A/C	22005465	+	85319
rs1101329	A/G	22005997	-	85851
rs1633381	A/G	22005997	-	85851
rs10217269	C/T	22006173	+	86027
rs10217281	A/G	22006617	+	86471
rs10965211	C/T	22006891	+	86745
rs28451206	C/G	22006921	+	86775
rs2157718	G/T	22007025	-	86879
rs2106120	A/C	22007101	-	86955
rs16905562	A/T	22007425	+	87279
rs2106119	C/T	22007550	-	87404
rs643319	G/T	22007836	-	87690
rs575237	C/T	22008108	-	87962
rs642323	C/T	22008121	-	87975
rs7044859	A/T	22008781	+	88635
rs523096	C/T	22009129	-	88983
rs518394	C/G	22009673	-	89527
rs10757264	A/G	22009732	+	89586
rs490005	C/T	22010493	-	90347
rs7858261	C/T	22010757	+	90611
rs34623146	A/G	22010822	+	90676
rs597816	A/G	22011172	-	91026
rs7048912	A/G	22011425	+	91279

【０３４８】

【表２２】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs568447	C/T	22011615	-	91469
rs567453	C/G	22011737	-	91591
rs7018665	A/G	22011819	+	91673
rs11515247	C/T	22012269	+	92123
rs581876	A/G	22012376	-	92230
rs7039304	A/T	22012786	+	92640
rs11789770	C/G	22012982	+	92836
rs10965212	A/T	22013795	+	93649
rs1292137	A/T	22014023	-	93877
rs504318	A/T	22014023	-	93877
rs1292136	A/G	22014351	-	94205
rs496892	A/G	22014351	-	94205
rs647188	A/C	22014965	-	94819
rs10811643	A/G	22014966	+	94820
rs10811644	A/T	22015067	+	94921
rs7035484	C/G	22015240	+	95094
rs10738604	A/G	22015493	+	95347
rs11791383	C/G	22015814	+	95668
rs615552	A/G	22016077	-	95931
rs1591137	C/T	22016483	-	96337
rs613312	C/T	22016594	-	96448
rs543830	A/T	22016639	-	96493
rs1591136	C/G	22016834	-	96688
rs10965214	A/T	22017274	+	97128
rs599452	C/T	22017402	-	97256
rs598664	A/G	22017551	-	97405
rs7049105	A/G	22018801	+	98655
rs679038	C/T	22019080	-	98934
rs10965215	A/G	22019445	+	99299
rs564398	A/G	22019547	-	99401
rs4977753	C/T	22020027	+	99881
rs662463	C/T	22020438	-	100292
rs7865618	A/G	22021005	+	100859
rs649436	C/T	22021085	-	100939
rs10115049	A/G	22022119	+	101973
rs634537	A/C	22022152	-	102006
rs2157719	A/G	22023366	-	103220
rs1759417	A/G	22023389	-	103243
rs1633383	A/G	22023532	-	103386
rs2151280	C/T	22024719	-	104573
rs1008878	G/T	22026112	+	105966
rs7029531	C/G	22026170	+	106024
rs1556515	A/G	22026367	-	106221
rs35975148	A/T	22027071	+	106925
rs17694478	C/G	22027171	+	107025
rs12376000	C/T	22029426	+	109280
rs1333037	A/G	22030765	-	110619
rs7028469	G/T	22031342	+	111196
rs1360590	A/G	22031443	-	111297
rs17694493	C/G	22031998	+	111852
rs12352425	A/G	22032086	+	111940
rs12686542	A/C	22032227	+	112081
rs10965216	C/T	22032879	+	112733
rs1412830	A/G	22033612	-	113466
rs1333036	A/G	22033819	-	113673
rs1412829	C/T	22033926	-	113780
rs1333035	C/T	22034059	-	113913
rs1333034	A/G	22034122	-	113976
rs10965217	A/T	22034317	+	114171
rs13290048	C/T	22034804	+	114658
rs28419335	A/G	22035035	+	114889

【０３４９】

【表２３】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs28621545	G/T	22035037	+	114891
rs1360589	A/G	22035317	-	115171
rs12338105	C/G	22035344	+	115198
rs1333033	A/G	22035653	-	115507
rs17834131	A/G	22036168	+	116022
rs12340618	A/G	22037050	+	116904
rs7851706	C/T	22037437	+	117291
rs12683931	A/G	22037916	+	117770
rs10120806	C/T	22037945	+	117799
rs7027950	C/T	22038391	+	118245
rs7028268	A/G	22038414	+	118268
rs7028570	A/G	22038683	+	118537
rs10757265	C/T	22038859	+	118713
rs10738605	C/G	22039130	+	118984
rs10757266	C/T	22039555	+	119409
rs10811645	A/G	22039656	+	119510
rs2151279	C/T	22039845	-	119699
rs6475603	A/G	22040612	+	120466
rs944799	A/G	22040613	+	120467
rs944800	A/G	22040898	+	120752
rs17694555	A/G	22041295	+	121149
rs944801	C/G	22041670	+	121524
rs6475604	C/T	22042734	+	122588
rs10757267	C/G	22042810	+	122664
rs4433231	G/T	22043244	+	123098
rs11790231	A/G	22043591	+	123445
rs7854869	A/C	22043651	+	123505
rs10965219	A/G	22043687	+	123541
rs7027048	A/G	22043709	+	123563
rs17756311	A/G	22043895	+	123749
rs7030641	C/T	22044040	+	123894
rs17694572	A/G	22044356	+	124210
rs7874604	C/T	22044690	+	124544
rs2383204	A/G	22045048	+	124902
rs7036489	A/G	22045992	+	125846
rs7039467	A/G	22046213	+	126067
rs7866660	A/T	22046233	+	126087
rs10965220	A/G	22046279	+	126133
rs7853090	C/T	22046295	+	126149
rs7866783	A/G	22046359	+	126213
rs10120688	A/G	22046499	+	126353
rs13292618	A/G	22047339	+	127193
rs10121501	C/G	22047390	+	127244
rs13299593	C/T	22048918	+	128772
rs7021816	A/C	22049277	+	129131
rs10757268	C/T	22049905	+	129759
rs2095144	C/T	22050136	-	129990
rs2383205	A/G	22050935	+	130789
rs2184061	G/T	22051562	-	131416
rs1537378	C/T	22051614	-	131468
rs4977754	A/C	22052012	+	131866
rs1011970	G/T	22052134	+	131988
rs10965221	G/T	22052999	+	132853
rs8181050	A/G	22054391	+	134245
rs8181047	A/G	22054465	+	134319
rs10811647	C/G	22055002	+	134856
rs1333038	A/G	22055572	+	135426
rs4144664	C/T	22055656	+	135510
rs1333039	C/G	22055657	+	135511
rs4977755	A/T	22056363	+	136217
rs28557075	A/G	22056572	+	136426

【０３５０】

【表２４】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs10965223	A/G	22057004	+	136858
rs10965224	A/T	22057276	+	137130
rs10811648	C/T	22057542	+	137396
rs10811649	C/T	22057554	+	137408
rs10811650	A/G	22057593	+	137447
rs10811651	A/G	22057830	+	137684
rs16905597	A/G	22058074	+	137928
rs1412831	A/G	22058646	+	138500
rs4977756	A/G	22058652	+	138506
rs16905599	A/G	22059144	+	138998
rs34871414	A/C	22059537	+	139391
rs7042970	A/G	22059580	+	139434
rs4451405	C/T	22061750	+	141604
rs4645630	A/G	22061751	+	141605
rs12555547	C/G	22062040	+	141894
rs10757269	A/G	22062264	+	142118
rs9632884	C/G	22062301	+	142155
rs9632885	A/G	22062638	+	142492
rs10757270	A/G	22062719	+	142573
rs17761197	C/T	22062730	+	142584
rs10965226	G/T	22063170	+	143024
rs16923583	A/T	22063334	+	143188
rs1855185	G/T	22063996	+	143850
rs7855162	C/T	22064793	+	144647
rs1831733	C/T	22066071	+	145925
rs1831734	C/T	22066208	+	146062
rs10757271	A/G	22066795	+	146649
rs10811652	A/C	22067085	+	146939
rs1412832	C/T	22067543	+	147397
rs7855660	C/T	22068305	+	148159
rs6475605	C/G	22069020	+	148874
rs16905613	A/G	22070363	+	150217
rs7858034	A/T	22070791	+	150645
rs12347950	A/G	22071128	+	150982
rs1412833	A/G	22071346	+	151200
rs10116277	G/T	22071397	+	151251
rs10965227	A/G	22071796	+	151650
rs6475606	C/T	22071850	+	151704
rs1547704	A/G	22072340	+	152194
rs1547705	A/C	22072375	+	152229
rs10965228	A/G	22072380	+	152234
rs7853953	A/C	22073017	+	152871
rs1333040	C/T	22073404	+	153258
rs1537370	C/T	22074310	+	154164
rs10122192	G/T	22074633	+	154487
rs1970112	C/T	22075598	+	155452
rs10120722	A/C	22076840	+	156694
rs16905635	C/T	22076883	+	156737
rs7857345	C/T	22077473	+	157327
rs10738606	A/T	22078090	+	157944
rs10738607	A/G	22078094	+	157948
rs10757272	C/T	22078260	+	158114
rs16905640	A/G	22078556	+	158410
rs13300638	G/T	22078937	+	158791
rs13284693	A/T	22079014	+	158868
rs12235973	A/T	22079193	+	159047
rs10757273	A/C	22080301	+	160155
rs10965230	C/T	22080416	+	160270
rs9644859	A/G	22080521	+	160375
rs7019916	C/T	22080683	+	160537
rs7020031	C/T	22080753	+	160607

【０３５１】

【表２５】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs7034707	C/T	22080811	+	160665
rs34597771	C/T	22081731	+	161585
rs34555767	G/T	22081924	+	161778
rs7866503	G/T	22081924	+	161778
rs7869527	A/G	22082097	+	161951
rs2210538	A/G	22082257	+	162111
rs7870178	A/G	22082551	+	162405
rs34184423	A/G	22082924	+	162778
rs34168773	A/T	22083299	+	163153
rs9722878	G/T	22083462	+	163316
rs7848875	A/G	22084281	+	164135
rs35537809	A/G	22084330	+	164184
rs4977757	A/G	22084330	+	164184
rs7388840	A/G	22084330	+	164184
rs10738608	A/C	22084796	+	164650
rs35869261	A/T	22085567	+	165421
rs35062160	G/T	22085730	+	165584
rs2891167	C/T	22085851	+	165705
rs10757274	A/G	22086055	+	165909
rs16905644	C/T	22087022	+	166876
rs6475607	A/G	22087693	+	167547
rs7037832	A/G	22088038	+	167892
rs1333041	C/G	22088374	+	168228
rs4977574	A/G	22088574	+	168428
rs2891168	A/G	22088619	+	168473
rs10965231	A/G	22088674	+	168528
rs11787814	A/G	22088683	+	168537
rs1537371	A/C	22089568	+	169422
rs7856476	A/T	22089940	+	169794
rs1556516	C/G	22090176	+	170030
rs12238050	A/C	22090726	+	170580
rs10965232	C/T	22091120	+	170974
rs13292938	G/T	22091259	+	171113
rs7028026	A/G	22091435	+	171289
rs6475608	C/T	22091702	+	171556
rs10125231	A/G	22092128	+	171982
rs7859727	C/T	22092165	+	172019
rs1537372	G/T	22093183	+	173037
rs10965233	A/G	22093314	+	173168
rs1537373	G/T	22093341	+	173195
rs7022719	C/T	22093748	+	173602
rs1333042	A/G	22093813	+	173667
rs4336695	C/G	22094450	+	174304
rs7872591	A/C	22095595	+	175449
rs7859362	C/T	22095927	+	175781
rs10757275	A/G	22096225	+	176079
rs6475609	A/G	22096271	+	176125
rs1333043	A/T	22096731	+	176585
rs7855190	C/T	22098069	+	177923
rs10217720	A/G	22098942	+	178796
rs10217426	C/G	22099387	+	179241
rs1412834	C/T	22100131	+	179985
rs17761319	G/T	22100478	+	180332
rs16905648	A/G	22101973	+	181827
rs7341786	A/C	22102241	+	182095
rs7341791	A/G	22102427	+	182281
rs10511701	C/T	22102599	+	182453
rs17834367	C/T	22102606	+	182460
rs7032115	A/G	22102943	+	182797
rs13301964	C/G	22103324	+	183178
rs16905652	A/T	22103924	+	183778

【０３５２】

【表２６】

ﾏｰｶｰ	多型のﾀｲﾌﾟ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs10733376	C/G	22104469	+	184323
rs10738609	A/G	22104495	+	184349
rs2383206	A/G	22105026	+	184880
rs10965234	G/T	22105078	+	184932
rs10965235	A/C	22105105	+	184959
rs4990722	G/T	22105217	+	185071
rs944796	C/G	22105285	+	185139
rs944797	C/T	22105286	+	185140
rs1004638	A/T	22105589	-	185443
rs10965236	C/G	22105633	+	185487
rs2383207	A/G	22105959	+	185813
rs1537374	A/G	22106046	+	185900
rs1537375	C/T	22106071	+	185925
rs1537376	C/T	22106220	+	186074
rs7851006	A/G	22107669	+	187523
rs17834457	C/T	22108026	+	187880
rs17761446	G/T	22108102	+	187956
rs7854631	A/C	22108378	+	188232
rs4977758	A/T	22108481	+	188335
rs4977759	C/T	22108885	+	188739
rs1333044	A/G	22109128	+	188982
rs1333045	C/T	22109195	+	189049
rs12685422	A/C	22111167	+	191021
rs10217586	A/T	22111349	+	191203
rs7860589	C/T	22111353	+	191207
rs7020671	A/T	22112193	+	192047
rs10965237	A/C	22112530	+	192384
rs13285121	A/T	22112912	+	192766
rs7869069	G/T	22113590	+	193444
rs10738610	A/C	22113766	+	193620
rs7854016	A/C	22113967	+	193821
rs1333046	A/T	22114123	+	193977
rs7857118	A/T	22114140	+	193994
rs17761458	A/G	22114368	+	194222
rs10757277	A/G	22114450	+	194304
rs10811656	C/T	22114472	+	194326
rs10757278	A/G	22114477	+	194331
rs1333047	A/T	22114504	+	194358
rs10757279	A/G	22114630	+	194484
rs4977575	C/G	22114744	+	194598
rs1333048	A/C	22115347	+	195201
rs1333049	C/G	22115503	+	195357
rs1333050	C/T	22115913	+	195767
rs12345199	A/G	22116454	+	196308
rs12336106	A/G	22116885	+	196739
rs10757281	C/T	22117613	+	197467
rs10811657	A/G	22117641	+	197495
rs17834529	C/G	22117777	+	197631
rs1889086	C/T	22117879	-	197733
rs10965238	A/G	22117883	+	197737
rs10965239	A/G	22117965	+	197819
rs12379111	C/G	22118180	+	198034
rs10811658	A/G	22118600	+	198454
rs12347779	C/G	22118709	+	198563
rs10965240	C/T	22119164	+	199018
rs7020996	C/T	22119579	+	199433
rs10965241	C/G	22119594	+	199448
rs10965243	A/G	22120065	+	199919
rs10965244	A/T	22120389	+	200243
rs10965245	A/G	22120515	+	200369
rs2891169	A/G	22121825	+	201679

【０３５３】

【表２７】

ﾏｰｶｰ	多型のﾀｲﾌﾟ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs4977576	A/C	22121861	+	201715
rs2383208	A/G	22122076	+	201930
rs10965246	C/T	22122698	+	202552
rs10965247	A/G	22122729	+	202583
rs10965248	C/T	22122878	+	202732
rs10965249	C/T	22123131	+	202985
rs7045889	A/G	22123251	+	203105
rs10965250	A/G	22123284	+	203138
rs10217762	C/T	22123645	+	203499
rs10811659	C/T	22123716	+	203570
rs12686509	A/T	22123767	+	203621
rs10757282	C/T	22123984	+	203838
rs10965251	A/G	22124029	+	203883
rs10811660	A/G	22124068	+	203922
rs10811661	C/T	22124094	+	203948
rs10757283	C/T	22124172	+	204026
rs10811662	A/G	22124253	+	204107
rs7019437	C/G	22124302	+	204156
rs7019472	C/T	22124395	+	204249
rs7019778	A/C	22124651	+	204505
rs13287212	G/T	22125071	+	204925
rs10965252	A/G	22125919	+	205773
rs12555274	C/G	22126440	+	206294
rs1333051	A/T	22126489	+	206343
rs10965253	G/T	22126687	+	206541
rs7018475	G/T	22127685	+	207539
rs9969854	G/T	22127710	+	207564
rs11791416	A/G	22128105	+	207959
rs10757284	C/G	22128458	+	208312
rs4977761	C/T	22128762	+	208616
rs35660019	A/G	22128865	+	208719
rs10811663	A/G	22129220	+	209074
rs10965254	A/G	22129485	+	209339
rs10965255	C/T	22130019	+	209873
rs2065501	A/C	22130224	+	210078
rs2065503	A/T	22130336	+	210190
rs7866021	C/T	22130339	+	210193
rs7866410	G/T	22130627	+	210481
rs12340450	A/T	22130678	+	210532
rs7854629	A/G	22131034	+	210888
rs7026735	C/T	22131269	+	211123
rs2065504	G/T	22131552	+	211406
rs2065505	A/G	22131790	+	211644
rs4977577	C/T	22131875	+	211729
rs6475610	C/T	22131894	+	211748
rs12376511	C/T	22132756	+	212610
rs10811664	A/G	22132907	+	212761
rs7859532	A/C	22132956	+	212810
rs7862936	A/G	22133133	+	212987
rs7849199	A/T	22133293	+	213147
rs7849302	C/T	22133377	+	213231
rs10757287	A/T	22133570	+	213424
rs2151285	A/T	22134255	-	214109
rs2151284	C/G	22134276	-	214130
rs2151283	G/T	22134305	-	214159
rs2151282	A/G	22134316	-	214170
rs7867100	A/G	22134460	+	214314
rs7853656	G/T	22134530	+	214384
rs2065500	A/G	22135694	+	215548
rs7030345	A/T	22135739	+	215593
rs13298423	A/C	22136196	+	216050

【０３５４】

【表２８】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号１)
rs13298664	C/T	22136202	+	216056
rs10811665	C/T	22136604	+	216458
rs7022662	C/G	22137715	+	217569
rs13286296	A/T	22137761	+	217615
rs13285137	A/C	22137863	+	217717
rs28752115	A/G	22137944	+	217798
rs12341394	C/T	22138055	+	217909
rs28539212	A/G	22138269	+	218123
rs4614078	C/G	22140034	+	219888
rs7856219	C/T	22140261	+	220115
rs7043398	A/C	22140707	+	220561
rs12337417	C/T	22140792	+	220646
rs12115577	A/T	22140863	+	220717
rs10811666	A/T	22140867	+	220721
rs13293520	C/T	22140897	+	220751
rs7873930	C/T	22141050	+	220904
rs6475611	A/G	22141139	+	220993
rs7047414	A/C	22141412	+	221266
rs10965256	A/G	22141465	+	221319
rs10965257	C/T	22141528	+	221382
rs7849231	C/T	22142401	+	222255
rs4097833	C/G	22142520	-	222374
rs6475612	A/G	22142580	+	222434
rs6475613	G/T	22142643	+	222497
rs7021554	C/T	22142884	+	222738
rs6475614	C/T	22143265	+	223119
rs7853123	A/G	22143360	+	223214
rs10965258	A/G	22143663	+	223517
rs7853621	A/T	22143714	+	223568
rs7045424	C/T	22144009	+	223863
rs6475615	A/G	22144408	+	224262
rs12001831	G/T	22144411	+	224265
rs13295528	A/T	22144432	+	224286
rs7046009	C/T	22144458	+	224312
rs10965259	C/T	22144489	+	224343
rs10965260	A/T	22144539	+	224393
rs10965261	C/T	22144585	+	224439
rs10965262	C/T	22144592	+	224446
rs7030057	C/T	22144628	+	224482
rs10965263	C/G	22144648	+	224502
rs10965264	C/G	22144655	+	224509
rs7046289	C/T	22144664	+	224518
rs7029976	A/T	22144682	+	224536
rs10965265	G/T	22144683	+	224537
rs7046298	C/T	22144684	+	224538
rs7030278	C/G	22144691	+	224545
rs12343752	A/G	22145075	+	224929
rs7033903	A/G	22145090	+	224944
rs944802	A/G	22145709	-	225563
rs1930590	C/T	22146785	-	226639
rs7028213	G/T	22147360	+	227214
rs7856172	C/T	22147489	+	227343
rs7042842	A/G	22147512	+	227366
rs7856274	G/T	22147532	+	227386
rs7869966	C/G	22147546	+	227400
rs7869852	A/T	22147555	+	227409
rs7870203	C/G	22147567	+	227421
rs7870099	C/T	22147624	+	227478
rs7856433	C/T	22147671	+	227525
rs7856749	G/T	22147902	+	227756
rs1333052	A/C	22147908	+	227762

【０３５５】

【表２９】

マーカー	多型のタイプ	位置(NCBI Build 34/35/36)	配向	位置(配列番号1)
rs12238587	A/T	22148168	+	228022
rs10738611	A/G	22148598	+	228452
rs10122243	C/T	22148924	+	228778
rs10757288	C/T	22149416	+	229270
rs10811667	A/C	22149982	+	229836

【０３５６】

【表３０】

B. LDブロック C09 内のマイクロサテライトマーカー (21,920,147～22,149,982 間; NCBI Build34/35/36)

マーカー	開始位置	終了位置	鎖	フォワードプライマー	リバースプライマー
DG9S762	21977346	21977478	+	TTATTACGAGCCTGGTCTGGA	CTGTTCGTGCAGGATGAATG
DG9S761	21980412	21980677	+	CCCATCTAAGGGTAGAGAAGC	AAGCAAGATTCCAAACAGTAAACA
DG9S760	21994905	21995264	+	AGCAATCTAGGCGTTTGCAC	TGCTGGCCTTTGCTCTTACT
DG9S746	22034929	22035109	+	TGCTAAATGATCTATTTCCACCAT	CCTTTGCATAGGGAGACCAC
D9S1814	22078225	22078501	+	CTTCGATTGCTGGGATTATG	GGGCCTGTGAACCTACTGAC
D9S1870	22093010	22093220	-	TGGGTATGGTTTTCTGG	TTGAGGCAGGTCAAATAA

【０３５７】

【表３１】

表１１．表３にﾘｽﾄしたCEU集団中のrs10116277，rs1333040,及び/又はrs2383207のための代替SNPについてのｱﾝﾌﾟﾗｲﾏｰ

rs7041637
TTTCGCAATGCTTATTTTCAATTTCTTCAGAAATGCCTTAAAGATATTAATGGAGGTAACAACTTAA
TCTCAAATAGTAATCCATAGACAGAATATGTAA[A/C]AGCAATGTTCTCTGATCTGTTCTTTGGCTTCTATT
CCCTAGAGAAATAGTTCTCTAAGACCAAACAGTCTATAGATAGAATTGTAGCAACAGTCAATTAT

rs3218020
GTGGAGAGAAAATGATTATACTTTGAGCTATATGGCTCCAATAAACAAAGATAGATCCCTCAATTT
AAATTTGATCCTCAGAAAACTGAGGGTCAGAGAA[C/T]CCCTCAGGCATGACGGGATAATGTGACAGTTA
ATTTGGTATGTCAACTTGGCTAGGCTGTGGTACCCAGTGTTTGAGTCAAACACCAGTCTAAATATTGC

rs3217992
AGTACTATATTACACTGTTTTTTTTGTTTGTTTTGTTAGTTTTTTTTATTTAAAGCAAACCTCAAACA
TTATTGGGTATCAATTACCACCTGGTTGTATT[A/G]AAATAGTAACTTATCAATGCCATGTAAAAATTAATTC
CATTTTCGAAGCCACCTGGCAGACAGGTTTAGCTGTTTCATCAGCAGCCTAATATATACTGTT

rs1063192
CATTATACTGGGTCATGAAAAATTATCCCTTGAAATAGATATGAAACATGTTACTTCATTTCTGGTT
TAAATAACTTGTGGAATCTTTCCTAATGACAAC[C/T]TGATATTAAGGGAAACTAAAGAAAATGTTATTGTG
GATCCCACAGTACTATATTACACTGTTTTTTTTGTTTGTTTTGTTAGTTTTTTTTATTTAAAGCA

rs2069418
TGATACAAGTTATGAAACTTGTGAAGCCCAAGTACTGCCTGGGGATGAATTTAACTTGTATGACA
GGTGCAGAGCTGTCGCTTTCAGACATCTTAAGAAA[C/G]ACGGAGTTATTTTGAATGACTTTCTCTCGGTC
ACAAGGGAGCCACCAACGTCTCCACAGTGAAACCAACTGGCTGGCTGAAGGAACAGAAATCCTCTGCT

rs2069416
AAATAAAAATAAGATACCTGACAAAGTGGGTTTAAATAGGTAAGAGTGCAAACAAAGATTTACTGT
ACAAATATGATGAAACTGGGATCTCAGATTCTTA[A/C/T]AGTATAATTTTTTTTTTGTCTTATGTGTGCCAGG
TTGCCACTCTCAATCTCGAACTAGTTTTTTTCTCTTTTAAGGGTTGTATCCATAATGCAAAAATGGA

rs573687
GTCCAAGACAAATGTGCTATTGTATTACATGTGAAATGTCATCTTTGAAGTCTGGTAAGGGTGTGC
TGTGAGGTGAGCCATCTGGAAAACACAGTGTAGA[C/T]TGAAAAATAATTATAAGCCAGTTTATTACTTTTT
TCCAGTTAAGCCTACCATGACAGCTGCTAAAAAAAACACTATGTAGTATAAAGGGTAAAAAGACTC

rs545226
GGGGTGCAGGTTGTTGGTGTGGCCACACTTCTTCTTGCGGCAATTGACAGCATAGGGGTGCAGG
AGAGCATAGCGCTTATGGCAGATCATCTTGTTTCAG[C/T]TGTATTTCTAGGTGAGCTGGAAGAGTGAAGG
CTCAATAATGCCACCTCGCAGGTGCAGCACCAGGTGCGGGGTGGGCTGTTTCTGGACGTTGTAGTCTGA

rs10811640
TCTTAATTTTTACACATTTTACTTTTCATTTCTTTTTAAACTGTTATTAATAATTTATTCATTTGAATA
AGGATTAAAATAAGGCTAGGATATTGAAATT[G/T]GTTGAAATTGCTACAGTCTCTTGTATCTCTCTCTCTC
TCTTTTTTTTCTTATAAGGGACAGGTTTCATTCACCTTGTCGACCAGGCTGGAGTGCAATACT

rs10811641
TGTGATTCTAGCAGCCATGGATAATTATTTCATAGATTATTATTTTCTTGGGGATGGCAAAATGGT
GATATTCTAATTTTACTATTCCTTCATTTACTAG[C/G]TGGAATGTCTTTTTAAATTATTTATTTATTTATTTA
TTATTTGAGACAGAGTCTTGCACTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCATAGCTCAC

rs2106120
TGCGCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGCGCCTCGCCAACTTC
CTTATTTTAAATGCCATTTCCCACTAAAAATAAAAC[A/C]AGTAATTCTTTGAAAAAAAGTTAATATTATGTA
TAGGACTGGAAGTATATAAGATAAAACTGGAATATATTGTCATACCAGAAATCAAAGATTTTGTCAA

【０３５８】

【表３２】

rs2106119
ATTACTGATGTGACAAGGTACACAAGCCAATGTTGACATAATGTTTTCAAAATGGGGTGTCTGCTG
TAACTGAACTAAATATAATAACTTTATTCAAGAA[C/T]GAGTTTCAATGATAGGACAAAACTTGATAAAATG
AATAAATAAATAATTATATGCCAGAGTTCAGTAAACCCTGTGTGTACACCTGAAAAAGCTCAAACT

rs643319
GAACAGAGCAGAAGAGAGTCTGGATACACAAATTTCACAATTATTGGCTCCCATCAACATATCTAA
CTCAAGCATAAAGTTGTTTCAGCAGTAGTTTAAG[G/T]TTGGTTACTAATGCAACACCTCTTTGCATGCAAT
GGCCCATTAAATTATCTTCAACTTTAAAAGGTTCCTTTGTTTTTAAATGCTTATAATGAACAAATA

rs7044859
TATGTGATGTAAAGAGCGCCAACATGTTTATATCCTCCTATTTCAATCTACTTTTACTTCATCTACA
TTTTTAGCAATAATGTGAACATGAAATCTTGAA[A/T]AATTAGCTATCTGTAATATATTTACTCATCCACTCA
AAATATTGAGCCCCCCCAATAAATATCATACACTATATTCTAGGTACAGGTGATAAACAATTCA

rs10757264
CCAGTGAAAGTTAGAGAGAGGGGTCTAGAGCTCAGGGAGGAGTGTGTATCCCTAATTTAGACTA
ATTTGCATTAACAGCTGTAGTAATGCAATTTTCTCT[A/G]TACTGAAATGCAGACATTTGAGTATAGAAAAT
TAGCAGACATTTGAATATAGAAGAAAGATTTACTTTCCTTCAGAAAAAGAATAGTAGAGTATAAAGAA

rs10965212
TCGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGAGTTGAGAGTCCGTATCAAAAGCAAACCTACACATTTT
TGTGGCCTGTTTTTAGCTCTATCAAGTCAGTTACA[A/T]TCTTCTGTATTCTAGCTTTTTTATCTGTAAGCTC
CTGCAATGCTTTATTAGAATTTTTAGTTCCTTTGCATTTTGTTACAACATACTCCTATAACTCTGC

rs1292137
TAAAAGAAAAAATAATCCAAATGTCAGCAACCTCAAAGATTGAAGGTAGATGAGCCCACAAAGAT
AAGAAATAATCAGCACAAGAACACTGAAAACTCAA[A/T]AATCAAGAGTACCTTCTTTCCTCCAAAGGACC
ACATCACCTCTCTGGCAAGCGTTCAGTACCAGGCTGAGGCTGAGATGGCTGAAATGATAGAAGCAGAA

rs10811644
CAAGACCACTCTGCAGATATCAAGTCTGAAAATTCCCCTAGGGCCAAAGTCTATTATGGGAGCAA
GTTGAGCCTAGAGGGATCGCCATCCCTGTCCATGC[A/T]CTGCTGTAGACACTCCTGCACTAAACCCTCTG
GGCTCCACATCAGCTGGCTTGCTGCTCTACCACTTTGCTTGTCTCTTGGGGGCTCCACCCCAGAGAGA

rs7035484
GTCTCTTGGGGGCTCCACCCCAGAGAGATGTGGGTCAGCAATCATTCAGTTCAATCAGCCCAGGA
TGGAGAGTCTGTGCTATGGGCCCAAGCCAGGGGCT[C/G]TCTGTCTGGTGACGAGCAGCTGGGGGGTGG
GGTGGGACCTGTGGGAGATGGACTGGCCTCCTCTCCTTGAGTCAACTGCTGCTTATTGGAGGTGTGGATG

rs10738604
CCATTGCAGAGGTAGTGGCAGAGAGGCTTTCAGTTGTCCGTGGCGGCTCTGTCCAGGGAGTTGC
TGAGTTGCTATTGGCTTGATATCTCTGGTGGGGTGT[A/G]GCTAGAGGTCCAGGCCTGGAGGACCTGCTC
GTTGAAGAGATGTGGGAATGGGCACCCACATAACAGTCTGTTCACTTTTCCATAGGGCTGCTGTAGTATG

rs615552
GGGGAGCTTAAGCAGGGGTGGAAGGGGAACCCCAGCACAGAACAGCTGCCCGACAAAAATGTG
GCCACACTGCTTTTTTTTTTTTTTTAGCAGGTCCCCA[A/G]TCCCGTTCCTCATCACTGGGTAGAGTCTCCC
ATCTGGGGTCCCCGGCTACCCCAACTGGTGTTCTCTGACTGAGAGAGGTTTCAGACTTCCATGGGACCT

rs543830
TGGGCAAAAGTAGCTGCGACTTTGGCAAAGCTGGAGGTTAGACCCCCAAACATACCCCAGGAGG
TTAGACTCCCATACATACCCCAGAAAAGAGGCTGAA[A/T]CCAGCGAGATCAGCAGAGAAGGTCTACAGG
CCCCACTTCCACAGCGCCTCACAGGATAAGACCCACTGGCTTGGAATTCCAGCTAGCCACCAGTAGCAAC

rs1591136
AAGTGGTAAGTGAATGCGCAACTCTGGGAATCCACACTGCTCTCACAGATCTTTGCAAACCTCAG
ATCAGGAGATCCCCTTGTGAACTCACTCCATTAGG[C/G]CCTTCACACACAGCCACGTGGAGTCTCAGCA
GAGCAGCCACTCAGGCATGCATGGAGACCCAAGAGCTTTAGCTACTCCAGCTTTCTGGGTGTCTGGGCA

【０３５９】

【表３３】

rs7049105
CTTAACAGCAAAGTATCAGATTCATTTATAAAACAATGTGACTGATCTTTATGTATGGTTTGTGAAA
CATTTATGCAGTGTCACTTCAGAAAACTCTGCC[A/G]TTATAGATTTGAATTGATTAAGGATATCCACTCCT
TTCCTTGGCATGATACAAATAAATTACTAAAGTATAATTGTAACAATGATAAATATAAGTGACAA

rs679038
CACCCTTTGGGGAAGGGGATCAAAATATAGTGATTTTCTAATTCTAAGATTCGTTCTGTGTATATT
AGCTGCTATTCTTCTAGAAAGAAGACTTTCACCA[C/T]CGTCCCTTGGATTTTTTTTTTTAATTTTTGTATGG
TTTAAATTGCATCATCATTCTTTTTGATGTCCAAATTGTCCCAAATTAAGCCAGTTAGAGAAACA

rs10965215
TAATGGGATTCCTGATGGAATGTTTAGTCTGAATCTAATCACATAGAGACTTGTCTGACAAATCCA
GATTTTTTGGATGTTTTGCAGGACTATTTGCCAC[A/G]ACATTTCAAAGGATTCCAAGAGAGAATATTGGT
GTCCATGCTGTGATGATTCCTCAGCTCCTCTCATCTGATCTCCGTCCTGGCCCCCATGACTTTCTTT

rs564398
CTCTTCTTTTATCACACAGACCTGAAAGATGATGGTTTCCCAAACAGCACTTACAGCAATAGGTGT
GGGCCTCAGTGGCACATACCACACCCTAACTACC[A/G]CAAAGAAAGTCATGGGGGCCAGGACGGAGAT
CAGATGAGAGGAGCTGAGGAATCATCACAGCATGGACACCAATATTCTCTCTTGGAATCCTTTGAAATG

rs10115049
CAAATCTTTCCCTAAGGGAGATTTCAGATGAGGCCCCCAGCCTTGGTAGACACCTTGATTGCAGT
CTTGTGAGAGATTGTGAAGCAGAGCTATTCTCAGA[A/G]TTCATGGGTGTTTTAAGCTATGAGGTTTTTTTT
GGGGGGAGAATGGTCATTTGTGATTCAGCTATACATAAGTCTACAAAAGTCATTCCAGAAGTGATTC

rs634537
TGGGGCTCACAACCACATGATTCTACCTCCACTGAATCACTTCTGGAATGACTTTTGTAGACTTAT
GTATAGCTGAATCACAAATGACCATTCTCCCCCC[A/C]AAAAAAACCTCATAGCTTAAAACACCCATGAATT
CTGAGAATAGCTCTGCTTCACAATCTCTCACAAGACTGCAATCAAGGTGTCTACCAAGGCTGGGGG

rs2157719
TTTTTATAGTGTGACTCATTTACATATGCATGTGTATGTTTAGGTGCTATTATTAAATTTTGCTGGC
ATATAGTGAGGAAATTGTGATTCAAATTCGTCC[A/G]TATGTACTCCTCCCCCACCATCTGCTCTGCCCCTC
CATTTACCAGAAGGCTAGCTTTAGCTACTTGTGCATGTAAAACAGAAGCAAGCAACACTGTGAAA

rs2151280
GAACATAGATACTCCTTCATTCATGTATTGTCTATGGGTGAGTCTTTATTACAACAGCAGAGATGA
GTAGTTGTGACAGAAACTCGATGGCCCTCAAAAG[C/T]GAAACAAGCTACTATCAGGACCTCTATAGAAAA
AGTTTGCCAACCTCTACACTGTAGTATGCCTTAAGGATTTTTAGAAGATTGAGTATGATAAACACTT

rs1008878
GAAGGGATGATCAGTCCTTCCCTCCTCTATTTTCTTGAGCCCCGTTTTTCACCTTTCTTTTTCTCTC
TCCTTTCTTATCATGAAGAATAAAGACAAATGA[G/T]AACAGATCTACCTTAGGCTGATACAGGGCAGGGA
ATCCATTTAATAATAAAACGTGGGTCAAAATTCACTTTTCTCCTTTTGAATTGAAATTATATTGTG

rs1556515
ATTTGATGCAACTTACACACTGTTGTTATACCTCTAGAATTAAAATGACAATTTTTTAAATAATTTTG
GGGGGCCTAGATTTGCTATTTAACCTATCAAA[A/G]AATTGTGTCTTACAGTATTATTCAAATGTAGTGTGT
AAAGACTTATACTATTGGTCCTAAGCACTACTGGTTGTTTTAGGCTTTTTCTCTTTCTCTGTAG

rs1333037
ACATTTATATAATTAAGATGCTAACACTGACTGACAGAAATGTCAGTAAGATGAAATCAGACTGCA
TGGGAGTTTTATGTTACATTAATTTGTAAATTGT[A/G]TATCTCTGTATTCATGTGAGTGTGGCTATCATGA
TGTTAGACATCCAGCTACAAAGGAGGCATTCGTGCACACACACAGTCTCCAATCTTCTGTTTACCT

rs1360590
TAGACAAAGTTTAATGTTCCCTTTTATATGTTTTCCTGGTAAACAAAAATTGTCTCAGGGTTATTAT
GCATATATGATATTGTCAAGAAACTTTCTGGGT[A/G]CTGTGGGGCAAAGTCTTCTCCATAAATAAGCTAG
GGTTGATTGGAGTTTTCACTTTGAAAAATATCGCACAGGAGGATCTCAACAGCTAGACAATTTCCA

【０３６０】

【表３４】

rs1412829
AAATTAAATGACATACGTAAAGTCCTCAATAAATAATAGCTCTTATTACCATTGCTATGGTTACTAT
CACTATTTCTGTATTTTCTTTTGCCATTCCTCA[C/T]GCTTGAATATGAATCTCATGGGTAGAGTTTCCCAAA
GCATGATATGTGTAGTACTACTAAAGGCAAGATTTTGGGTGCATACAGACAAAAAAATAATTTA

rs1360589
AAACCAGAGGAGTAAAATTCTACTTTCACCAGTAATTAGCAGTGTGGAGTTGAGTAAATAAACCTC
TCTAAGTCTCAGTTTCTACATCTACTAAATCTAA[A/G]CAAATTCAAAACAGTGATTATTTCATTAGATTAGA
TATTTTGATTAGTCTTAAATGTCTAATATATAATAAACACTCAACAGGTAGTAGCTATTCTATGT

rs7028570
TCATTTCTTCTTTTAAGGTCTTAATTTCTTGTTTTTCGAGTTTCATGGGAGATATCCAGTCACCAAT
CCAATCCATATCGGGGAAAAGTACAACAAATGA[A/G]TGAAATTTGTAACCAACCTTGGATGATGGAATAA
GACATTTGGGAGAACACAGGAGAAGTGGGGAGGTTAAGGAGGGATAGCTCTGTGAAAATTTTGCAT

rs944801
AACTAATTCTCCAAATTTGCAATTTGGCAGCATCCTACTGGGACTCTAGAAGGCTGATAAATCATG
GAGAGTAGGTATTCATATAGGAACTATGAAAGCT[C/G]TATGTAGTAAACACTACTTAAGAAGGCCTTACA
TTTCATAAAAAGTTGGAGATTTTTGTGGAGACTCATAAAATGCATCCTTTATATCAGTGAAGTTTTT

rs10965219
ACTCGTAGCCAGAGCTACCTTCCAGATGACTTCTTTCTACCACTTTCTTTCTTCCCAGTGTAAGAG
AATGCAAGTATATGCTGATGTTTGGAGCAAGAAC[A/G]TTCAAAAATTTTCTTATTAACATAACTTCTAATG
GAAATACAGTATACTACTATGGTGCATACAAAGAAGAAATAGCAACATATATTTGTTTTAGACCTG

rs7030641
ATAAGCAGCCTTAAATTAAAAAAAAAAAAGTTAACTCATAACTAACTGTGTGACCTGGGATAAGTT
ACTGACCCTCTTTAGGGCTTAGGGTCCTAATCTG[C/T]AAAACGGAAATTATAATAATAACCTTAGCTAGCA
TTTCTTGTGCACATACTATAAGCTGGTGATAAACAATTTATACACACTATCTCATTTAATCCTCAC

rs10120688
TCCAATGCAAAAGAATAATAGGAGCAAAAGCACAGTGGTGAGAAATTGGAGGGGAACTGTGAAA
ATTGCCACATAGATTAGAGGCAGGAAAATAAAGGAC[A/G]GCTAAGTTTATATAGTGAACAGTGAGCCGC
ATGGACACAGGTGACTGTTTTCTCCTTTTTGAACCCCTGCTTACTCCAGAGTCACCACCTCTCCTGGCTT

rs2184061
TATTCTGAGTATTAATTCCTGTTTCCAAATAGATTACTCTTTTAAACATAGCACTACTACTTACCTAA
TGAAATTTAGTTGCTATTAATGGATGAATTTT[G/T]TATCTAACAGGCTTGATTTTGATTATGCATTTTAAAT
GTCAGTCAGACACATATTAATAATGATCCATGTTTGTAGCTAATAGGCCCAATATATACTTTT

rs1537378
GTAAGGGCTGGGACAAATAAACACAAGTAATTTTCAAATATATTAATAATAATATTCTGAGTATTAA
TTCCTGTTTCCAAATAGATTACTCTTTTAAACA[C/T]AGCACTACTACTTACCTAATGAAATTTAGTTGCTAT
TAATGGATGAATTTTGTATCTAACAGGCTTGATTTTGATTATGCATTTTAAATGTCAGTCAGAC

rs8181050
TGGTGGTCCTAAAGTGGCATTAAGGAGCCAATAAATTGTCATTCCTACCTTAGCTCTGTGTCAGAT
GAAATACACAGCATAGTGTGGGGAGAAAATGTTG[A/G]GCTTATTGGGGATGGGGTCTTTCACATAAAGG
AAGAAGGTTTCAGAAGGCATAGTGGTATGAAAAGAGGAGAAACCAAAGGGAGGAAGGTCAATAAAGGG

rs8181047
CAGCATAGTGTGGGGAGAAAATGTTGGGCTTATTGGGGATGGGGTCTTTCACATAAAGGAAGAA
GGTTTCAGAAGGCATAGTGGTATGAAAAGAGGAGAA[A/G]CCAAAGGGAGGAAGGTCAATAAAGGGTTA
AGAACGAGGGGAGGCAAATTGACTTTCTTTCAGCATATGAGGATTATAGGAATGGAAACCTTAATTGGAAT

rs10811647
GAGGATTTAATGCAATTGTTTGTGGGAAAGCACTTTAACAACTCTAAATTACGATATATATGCTAG
GTTTTATTGTTACCCACACCTTTGATGTATTTCT[C/G]TTTGTACTCTTCACTGTATCTGTAACACATTCCCT
AGGATAATTAGGGCTACCCTTTAACAAAGCCAAGATTCTATTTATAGTGGTAAGCTGGCACCTGG

【０３６１】

【表３５】

rs1333039
CTTCTGCTATTGAACGAACTTTTTGTTAAGGTAGCTCCCAAGCAGGTTCAGTAGCTTTGTTCTATTA
TCACTTTTCTACTGACAGTGATTTTTTTCCTTT[C/G]AAGGCCTGGGACATGGAGACTGCTTTTCTGCAGAA
ACCACATCCCTTGGAGTAATGAGCTACACCTACCTCAATTATTCAGTGCAGTACAACACTCCAGG

rs10965224
ACATTGTGCACATGTACCCTAGAACTTAAAGTATAATAATAAACAAAAAAAAACCACTGCACAATCT
CTAGTATTCAGATGGAGACTAAGCATGATTTTTC[A/T]TATAAAAGAGCAGATCAGAATGTTGTATCTTTTA
TTCAGAAGACTGGAGTTAATCACTGTTATCTTTAGTACTTAGTGCTGCCAAGGCTGTGTGTTCACA

rs10811650
ACAGAGTGCTTATTTAAAGAAAAATAAAAAGAACACACACACACACGCACGCACACACACACGCA
CGCACACACACACACATGTAGCTACATGTCTAGGA[A/G]GGATGTGGAGAGCTGAAATATGAAGGCAAAA
TAAAACATCTTTTTCAAAGTATACAGCCTACAGTGGTTAGCACAGAGCTGGCCACATAGCAGGGGTTTC

rs10811651
CAATAATGTAGAAGCAAAGAGCCTAAAGTGTTTTCATAAATCTTAAGTGGTAGCTTTATGTTCCAG
TTCAGCAAAACACAAATTTGAAGGCAATCTGTAC[A/G]TTAGGGTTCAGGTGAAGAAGGCAAAGGAATCA
ATGAAATTGTAAAAGCTTTCCAAATTTGCCTTTTCTCTTAAGATTGTCTTTCTCTCATTCTCTTCTCC

rs4977756
TTTCTGTAGCAGAAGTGTAAGGGTGTTACTCGTAGGAGGCCTCTATTGAACTCTTTTCCAGTGAC
GTAGTGTGTGGTCTTTAAGTGGCTTTGCAATGATA[A/G]TAAGATCAGCATTGCATTACTGAATGAGCTCC
TTTAGTAAACGTGGATATGTGCTTTCTGAATCTATTTGTTTGTTTTTCCCAAGTCATAAACAGTGAAT

rs10757269
CCATTTAGAGTACTTGCCTCTGAGGGAAATAAAAATTTGCTAGCAATTTTCTCTAAATGACATTATC
ATAGGCACTTAATTCCTTGATAGGTTCTTTTAG[A/G]TAATTTTTTTATAATGAAGCAATTAATTTGATTCAC
GAAAGTAAGTTTCTAGTTTATATAAAGACCAGATCTGGCCTATTTCTTAGCTTGTCTACATTTG

rs9632884
TGCTAGCAATTTTCTCTAAATGACATTATCATAGGCACTTAATTCCTTGATAGGTTCTTTTAGATAA
TTTTTTTATAATGAAGCAATTAATTTGATTCAC[C/G]AAAGTAAGTTTCTAGTTTATATAAAGACCAGATCTG
GCCTATTTCTTAGCTTGTCTACATTTGAGTAGTTCCATTGCTGGAAAATGACCCTGGAGCTTTT

rs1412832
AAGTTGCTCTCAACATACTTAAAGTTTTCCAATAACTGAATTAAATATCAGTTTATCAGTTTAATATA
AACAATTAGGGTAAATGAAAATAAAATTTCAG[C/T]TCTTTGGTTCCATTAGCCATGGTTCAGGAGCAGAAT
AGTCACCTGAGGCTAGTGACAACGCTTTTGGATCACAGGAAAGAAGAAAAAAAATCAAAATAAT

rs10116277
TTATAACTAATGAGGCAATGTGTCTTGAGTATTTTGAATTAACTCTCTAGAATCGATTCTTGGGGA
GGTTATTTACTTTGAAGTGATGGACAGAGTGTAG[G/T]AGATTTATGAGTGAACTCTTGTCTGATTTGGAA
ATATAGAGTTGTTTAGGCTAGGTATTACCAACCCAAAGTTGACACTTGAGTCACCTAAGTTCTTCTC

rs10965227
TATTAGTTGTGTAATCTTGAAAAAATCTCTGACACTTTTCCCTCTGACTCAGTTTCCCCATCTGGCA
CCCAATCTTTTACAGTGTTATGAAAAATAGGGA[A/G]AATGTAGAAAGGAAGAACATGGCACCCAATCCTT
AATGGACACTCAGTGAAAGCTGGCTATCATCATCATTTTTGGGGTTGTTGTGTTCTACAAATGTAT

rs6475606
TCCCCATCTGGCACCCAATCTTTTACAGTGTTATGAAAAATAGGGAAAATGTAGAAAGGAAGAAC
ATGGCACCCAATCCTTAATGGACACTCAGTGAAAG[C/T]TGGCTATCATCATCATTTTTGGGGTTGTTGTG
TTCTACAAATGTATTTTCCCAGGAGTTTTTTTTACTCTGTCTCCTCTTTCCTTCATATACCCCCAGCC

rs1333040
TGGGAAGGATGAATTAATGGGATGGAGTGCAGGGGATGCAGAGTGCCCACTTATGGAATGATTT
CATTCAAGAGAGACAGGAGGGTCAGAGGTAAGAATG[C/T]TACCGCTGGGACAGAGAGGAAGGTACAGA
TATGAGATATGGTAAGAAGGTATACTACAACAGTGGCTCCCAAATCTCAATGAGTAGCCAGTTCTCATGGA

【０３６２】

【表３６】

rs1537370
TTTGAGCCCAAGTCTCTTTCTGACTCTAGGCTTAGAGCTTTAGGGCTATTTCACAAAAGGGCTGTT
CCTAGGTCAGGCATGACAACTTCTATATTACCTT[C/T]GTAAAAGAAGCAATATAATCTACCACTATTAAAT
TTTGCAGGTTAATTTTATATTATGTTTAAATACAGAAAACTTTATTTAAAACTCAGTTGAATTTCT

rs7857345
GAAACTGGATCCCTGATGACATTGAACCATTGACTGAATCTACCCTGGAACCATCAGGAAATAAT
CCTTAGTTTTTTAAAGATGCTTTTAGTTGTGTTTT[C/T]TATTACAAGTACCTGAAAGCATCCTAACTAATCA
ATGCTAAATGCATCTCTCACAGTTTATGCTTATTTTTCAGAAATGCCTAGTGGAAATTTCTATTGC

rs10738607
TCCTTCCACTGACTGAGACTATTTCCTTGCCACAATCAGAAGAACTAAAAGAAAGGAGGATATCTG
TTAATATATGAATTTATCTAAATGTCATGCAGTG[A/G]CTTCTAAAATCATCTGGTGTGCTCTGTTTCCCCTT
GGAGGTGACTTAGGCCTGGCATCCCAAACAATACATACTGGAGTGAAGCTCCAGGAAACCCTGAG

rs10757272
ATACATACTGGAGTGAAGCTCCAGGAAACCCTGAGGAGAAGAGAAGGGCTTAAAGAGCAATCAG
CCTTCGATTGCTGGGATTATGAAAGGTCGTAAGAAG[C/T]GAATGTTGCAATGTTTTATTATACTTGATATT
GAAGCAAGGACAAGTAATAATTTATTATTCTCTCCATGTCAGTGGTATTTACCTTTTTGGAATCATGT

rs4977574
ATAAAAATAAAATAAAATAAAAAATGAAAAACAAAGTCCACTTGTAACCACATGTCAGTAGCATGT
TTGCTTTCAGGGTACATCAAATGCATTCTATAGC[A/G]CAGGATGTTCCAGTCACTCTAACAAAAGATGTC
CTGTTTGGAACACCAACTCTGTATCAGTTACTTCAGACACTTTCTCTCATTGAGTCCCTTCAGCAAG

rs2891168
AACCACATGTCAGTAGCATGTTTGCTTTCAGGGTACATCAAATGCATTCTATAGCACAGGATGTTC
CAGTCACTCTAACAAAAGATGTCCTGTTTGGAAC[A/G]CCAACTCTGTATCAGTTACTTCAGACACTTTCTC
TCATTGAGTCCCTTCAGCAAGCCCTTTTAGGTTTATGTTCTTAGATGAGGAAACCAAGTCTTAGAA

rs1537371
ATATTTTCTTGTTTTTAGATGCACATATACGTACTTTTTTAGCTGGTCATTTCTTTCTGAAATTGGAA
TGAATCTTACAATCAATGGCATGTTATAATTT[A/C]ATTGGCAGCATTATTTGTCTCTTAAGGGCCCCCAAA
TAATAGTGTGTCACATAACTGATAGCATCTCAAATTAGATGAAATACAGTAGTCCAGGCAAGAA

rs1556516
GTTATGGGATAAAGGCGATAGTATTTTATTGACTATATTTTATTCTTTTAATTATTCCTCTAATTTCT
TAAAACAACTTTATTGAGGTATAACTTCCACG[C/G]TATAATTTCACCCATTTTAAGTGCATGAATTCAGTG
ATTTTTAGTAGAGTCATTGAGTAGTGTAACCATTCCTACAATGGTTATAGCACATTTTTATCAT

rs6475608
TGTTTTCTTTTATTTTTCCTTCTAAAATAATCACACGTTTCATTGCAACCCTAACCCTCTTCAACACA
CACACACACACACACACACACACACACACACA[C/T]GGCTTCTAGATTCTACATGTACAAGAGTGCAAATC
AAACTACCATAGAAAAACTAAGAAGAGAGGCCTAGAAGCAAGAGGCTGATACACTATCTCAGGCT

rs7859727
AACCAACACTTAAAATGCAGGGAATTTAAGATAAAAATTTGATAAAAATGGGAAGATTTGGCCGTA
TTGGGCTCATGGTAACTGAGATGCATCTGAATGA[C/T]AGGCATTCCTTTGAATTGCACATTTGCTCTTGTT
TTTACTATAGGCCACTCTCACTTTCTGTTTTTTTCCCCGGCTTTGAAACGATCAGTTTTAGTACTG

rs1537373
ATGACTGGGCAATTATGTCATTATCACCACTGATATATAGCTGGAAGAGTTTAGTGTTGCCCTGCT
AAGATCTGGATTTTCTTTTCTGGAGCTTGGCTAT[G/T]GGGGCATTGAGAAGTCCAGCCAGGAGGTTGGT
CAGAGGCTAACCCAAAAAGCTTTGCTTAACTCTGGGCTACAGCTGGGGGTTGCCAGAGAGAAGTGCCT

rs1333042
AATTTATTTGAGTAGACAGCCAACCCCCTGTATTGTACTCCTTTAAAAAATATTTTAGGCTTTTTAA
ATGCTGAGGCAAGGGGACATACCAAACACTAAC[A/G]GGCACATTGGGGTTTTCTGGCTATTGAAATAAA
AATGTCCTTACATAACACTGATGTACTGGAATAGCACTGCGTTCCAGTGACGGTTATTGCAACTCAG

【０３６３】

【表３７】

rs7859362
GGAGCATGATGTGCTTTGATTTCAACTATGGGCTTTATTACTTACTAACTGGGTTACTTTGGTTAA
GTTGTTTGACTCTTGTTTTTTGAGATGGAGTCAG[C/T]CTGGGAGACTCCAGCTCTGTCGCCCAGGCCGGA
GTGCAATGGCACGATCTTGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCGGATACAAGCGATTCTCATGCCTTA

rs1333043
CTGGCACAAAGTAGGCACTTCATATATAAAAGCTGTGATTATTGATGAACCAGTAGTGAGGTACAT
AACTGGGGAAGGAGAAGGGGCCAGTTTGTGGGAA[A/T]GCTTTTTTAGTTATTAATAGTAAGGTGGTAAA
ATAATAATAGTAATAATAACCAAAAGTTACTGAAAACTAAATACAGTGCTAAACTCTTTAAAAGGAGT

rs1412834
CTTCTTTAGCTGTAAATAAGTAATTGTATGAGGTGATGGTTAAGGTGATTTACTAATTTTACAATTC
TATTATTTTATGAATAGACCCTAGTTAGGATAG[C/T]TTGAAATAGATACTTAATCCACTATTATTCTCTCTT
CTAAGATATAGTTACTAGTTGATCATACTTTTCCTTAAAGGCTGAACTGAATTCTCTGATATCA

rs7341786
GAAACATACTGGTTAATGGAATTCCAGAAAGGACTGAACAATCAAACCATTTTGAAGGACAGCAT
AGAGCTGGACTCTAGAACAGCCAAAACAAGGGGTT[A/C]AACCACTGCGAGGGATCTCTCTCCAACTCTT
GCTCAGGCTTTTCTCCCTGGCTTGACTTTCTTCTCTTTCACTGTAGATTGGCTTCTCTCACATGGCAAG

rs10511701
TATTATGTGTGGCTGACTATATAAAAACATGGATATTTTCTTGGAATCACTTGGTTTGACTGGGAG
AAGACCATTCTCAAAACAAAGGAAGTGCAATTTA[C/T]AGAAGGTAGTAGAATAGGCAGATAAAACAATAA
TTCTTCACTATATTGCTCAAATAATCCCCATGACATTTTTAGTATATTATAAAGAGAGTTCTAAAGT

rs10733376
GAGAAAGATGTTAAGATGAAATTAGATGTGCAAGAGATTCGCCGAGGTAAACCTTGTGGGAGAAA
ATGGAGAGGTACATAGAGGAGCCTGGGCAGACTGT[C/G]TGGCTACTATGTAAGACTCATCCCCATGAAG
GAGAAAGGAGAGGAAGGCAAAGAAGAAAAACCTTAAGATTTCAATTCTAAGAACGTTTTGACAAAGCTG

rs10738609
TGTGCAAGAGATTCGCCGAGGTAAACCTTGTGGGAGAAAATGGAGAGGTACATAGAGGAGCCTG
GGCAGACTGTGTGGCTACTATGTAAGACTCATCCCC[A/G]TGAAGGAGAAAGGAGAGGAAGGCAAAGAA
GAAAAACCTTAAGATTTCAATTCTAAGAACGTTTTGACAAAGCTGATTAGGAGTATTTAAGGCAAAGCTGC

rs2383206
AAATACTTTAACTCATGGCCCGATGATTTTCAGTTAACCAAATTCTCCCTTACTATCCTGGTTGCCC
CTTCTGTCTTTTCCTTAGAAATGTTATTGTAGT[A/G]TTTGCAAGATGGCCTGAATCCTGAACCCCCCATCT
TCAATGAGCACCAAATGGTAATTATAGATTCCCAGCTGTAGAGCTATGTCAGACAAAGGAAACTT

rs944797
CTCTTCCTTGGTGGCTTAAAGTTAGGCTGAAGAAGATTTACATTATGTTGTGCATGACCTCTTTAG
TTTGGTTCTACTTATACTTTCAAGGAGGGAAGAC[C/T]GGGGAAGGTGTCCCTTAGTGAGCATATTTTGTA
CAAATGAAAACAGGGTACTAACACTTATGCCAGGACGCATGCATAAACTAGGATGGTTCTGAGAAAA

rs1004638
AGAACCTTAATGGGAGCACAGGTCCCACCCACCCCTTGCTACCCCATGTACTTGTTCCCATCTTCA
CCCAAGAGAGGAAACACTCTGGAACTAGGGCAGC[A/T]TAAGTGAAGCAGAGTGAAAAGGAATGTGAAG
TTTTGAGAAGAAAGAAAAGGCTAAAGTGTCTATCTTTCCACATTGCTTTTTTCAGGTTTCTCTTCGGAA

rs2383207
GATGAAAAATTCATATTCATCTGAATTTTATAAGTGAATCATGAGAACTCAAAGATACTTAGCCCTT
GGGACCATTTTTTACTCCTGTTCGGATCCCTTC[A/G]GCTAAGCATGATTATTTACTATTTTCAGCTATTAG
TTATGTCTTGTTGAAAAAGTATGAAAAGAGCTGCCCAATAAATTAGAGTGTATGCTCAACATTCT

rs1537374
TTCGGATCCCTTCAGCTAAGCATGATTATTTACTATTTTCAGCTATTAGTTATGTCTTGTTGAAAAA
GTATGAAAAGAGCTGCCCAATAAATTAGAGTGT[A/G]TGCTCAACATTCTCTTAGCTTCTTTATCTCTTTCC
AAAATTGGATCAAATGACATTGGACATGATCAACTTCTTACTGTTTTGACAAACATCTGAGGATA

【０３６４】

【表３８】

rs1537375
TTATTTACTATTTTCAGCTATTAGTTATGTCTTGTTGAAAAAGTATGAAAAGAGCTGCCCAATAAAT
TAGAGTGTATGCTCAACATTCTCTTAGCTTCTT[C/T]ATCTCTTTCCAAAATTGGATCAAATGACATTGGAC
ATGATCAACTTCTTACTGTTTTGACAAACATCTGAGGATACTTTTATAATTGATAATTTGGACTA

rs1333045
TTTTGTGCCTCAGTTTCCTCATTCAATATGGGTGTAATAACTGTGCCTGTCTTGTAGGATTATTGTG
AGGCCCAAGTGCAATAATATATAGTACACTGTG[C/T]CTGGCATCTAGTAAGCATTCATTAAGATGACATG
AAGATAACACAGATATATCTTAACATGTAATTATGATTTTGCTTATTCAAGGCCAAGCATTCCAAT

rs10738610
GAAGAAGAAGACAGTCAGAGAGAAGTGAGGGCTTACTTTTCATGTTTAAAGTCTGTTATGTGGTA
AAGGGATTAGATTTATCTGTGTTGTTCCAGGGGAC[A/C]GAAATAGGACAAATGGATGCAAATAGAGTGA
GGAAGATTTAAAACAAATGGAGAAGACATTCTAAAATCAACTACAATGAGCGTAAACAATGACAACGGA

rs1333046
TCATATGCATAGACAAATACACCAAACTGATGAATATTTGCCTTGTATAATCTTTTTGTAGTTTTTTT
ATGAACATATATTACTCAAACAATTTAGAACA[A/T]TTGGCAATATATATATATTTCATTTATAAAAGGTTAG
GAAGATTAATTACACTTTCTGAGGTCGCAACTAAAAGCCAAGATTTTAATCCATTTCTATTTG

rs10757278
AGTGTCACTGGAAAGTGACAAAGAGGACAGTTAAGTTAGTTGGAACTGAACTGAGGCCAGACAG
GGCTGTGGGACAAGTCAGGGTGTGGTCATTCCGGTA[A/G]GCAGCGATGCAGAATCAAGACAGAGTAGT
TTCTCCTTCTCTCTCTCTCTTTAATTGTAACGCCTTTTATAACAAACAAATATTATGCTTATTTCTGTCTT

rs1333047
CAGTTAAGTTAGTTGGAACTGAACTGAGGCCAGACAGGGCTGTGGGACAAGTCAGGGTGTGGTC
ATTCCGGTAAGCAGCGATGCAGAATCAAGACAGAGT[A/T]GTTTCTCCTTCTCTCTCTCTCTTTAATTGTAA
CGCCTTTTATAACAAACAAATATTATGCTTATTTCTGTCTTTAAATTTTTTGTAGTAATTTCTCATCA

rs4977575
TTTTCTAGTTGAGCTATCATTCATATTTATTATGTGGAACTAGAGGTAGTCCTGGCTACTTGGGAA
CAGCGTGGAGTCTAGCCATGTCAGGGCCAGAAGT[C/G]GTCTCAGCTAAGTTAGAATGTGATACCATTGT
TTACACAAGTGTGGCCTGCCTTCAAGATAGGGTGAGGTGTTTTATGACCACAGGCTTTATGAGTTATA

rs1333048
TGACTCTGAAGATCATACCCGAAGTAGAGCTGCAAAGATATTTGGAATATTGGTAATATCCAATAA
AGAATGACCTTCATGCTATTTTGAGGAGATGTTT[A/C]AATGTCGAATTATTGAAATATTTATAAAATACAA
ATAAACTAACTCTGCTTCATATTCCAACTTGTGTATGACACTTCTTAGGCTATCATTTCATTCCAA

rs1333049
TTCCAACTTGTGTATGACACTTCTTAGGCTATCATTTCATTCCAAATTTATGGTCACTACCCTACTG
TCATTCCTCATACTAACCATATGATCAACAGTT[C/G]AAAAGCAGCCACTCGCAGAGGTAAGCAAGATATA
TGGTAAATACTGTGTTGACAAAAGTATGCAGAAGCAGTCACATTTATACAGTAGTGAAGGAAATGT

rs1333050
AATTACAGTATATCTAAAAAAAGAATAATATATAACAACTGAAAAAATAAAATAGTTGATATAAGCA
GATATTCCAAGATCTGCCAGACATATTGTTAAA[C/T]GAAAAATCTAGATACAAAATTGTTTATAGTTCTCTT
TCATACTATAGCCAAAGAAAATTCAGAAAAAACTACTTACAGTTGATCCTTGAATAATGCAGCA

【０３６５】

【表３９】

表１２：ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ及び米国における 9p21 中の rs2383207(G)及び rs10757278(G)の MI 表現型についての関連性結果。結果は、最初のｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人発見 MI 症例対照群(ｱｲｽﾗﾝﾄﾞA)、独立したｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人再現群(ｱｲｽﾗﾝﾄﾞB)及びｺｰｶｻｽ人起源の三つの米国再現群について示されている。合併された MI 症例―対照群についての結果も含まれている。

研究集団 (n/m)[a]	頻度			
変異体(ｱﾚﾙ)	対照	症例	OR (95% CI)	*P*
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ A(1607/6728)				
rs2383207 (G)	0.455	0.506	1.22 (1.13-1.33)	1.4×10^{-6}
rs10757278 (G)	0.434	0.489	1.25 (1.15-1.36)	1.5×10^{-7}
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ B(665/3533)				
rs2383207 (G)	0.462	0.525	1.29 (1.15-1.45)	0.000026
rs10757278 (G)	0.436	0.503	1.31 (1.16-1.47)	0.000014
ｱﾄﾗﾝﾀ(596/1284)				
rs2383207 (G)	0.541	0.593	1.23 (1.07-1.42)	0.0030
rs10757278 (G)	0.484	0.551	1.31 (1.14-1.50)	0.00015
ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ(582/504)				
rs2383207 (G)	0.524	0.602	1.37 (1.16-1.63)	0.00026
rs10757278 (G)	0.470	0.550	1.38 (1.17-1.64)	0.00019
ﾀﾞﾗﾑ(1137/718)				
rs2383207 (G)	0.513	0.559	1.20 (1.05-1.37)	0.0060
rs10757278 (G)	0.460	0.521	1.28 (1.12-1.46)	0.00027
合併				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[b] (2274/10260)				
rs2383207 (G)	0.458	0.511	1.24 (1.16-1.33)	3.3×10^{-10}
rs10757278 (G)	0.435	0.493	1.26 (1.18-1.35)	5.3×10^{-12}
米国群[c](2315/2508)				
rs2383207 (G)	0.526	0.585	1.25 (1.15-1.36)	1.1×10^{-7}
rs10757278 (G)	0.471	0.541	1.31 (1.21-1.43)	1.5×10^{-10}
再現群[d](2980/6041)				
rs2383207 (G)	0.494	0.555	1.27 (1.18-1.36)	1.4×10^{-11}
rs10757278 (G)	0.454	0.522	1.31 (1.22-1.40)	1.0×10^{-14}
全ての群[b,d](4589/12768)				
rs2383207 (G)	0.492	0.548	1.25 (1.18-1.31)	2.0×10^{-16}
rs10757278 (G)	0.453	0.517	1.28 (1.22-1.35)	1.2×10^{-20}

[a]ＭＩ症例数（ｎ）及び対照数（ｍ）。[b]アイスランド人コホートを合併する場合、それらは一緒に分析され、結果は合併群における関連性について調整された。[c]合併群について、ＯＲ及びＰ値はﾏﾝﾃﾙ・ﾍﾝｾﾞﾙﾓﾃﾞﾙを使用して計算され、対照は個々の群における頻度の単純平均である。[d]アイスランド及び米国群を合併する場合、症例及び対照の頻度は二つの集団についての平均である。

【０３６６】

【表４０】

表１３：rs10757278 のﾘｽｸｱﾚﾙの遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比。示されているのは、非ｷｬﾘｱ(00)についてのﾘｽｸと比較されたﾍﾃﾛ接合性ｷｬﾘｱ(0X)及びﾎﾓ接合体ｷｬﾘｱ(XX)についてのﾘｽｸ(95%信頼区間(CI)と一緒に)、及び集団寄与ﾘｽｸ(PAR)である。表の下部分には、分析が早期発症型のMI症例に限定された場合の対応する値が含まれている。

研究集団 (n/m)[a]	遺伝子型特異的オッズ比[b]			
変異体（アレル）	00	0X (95% CI)	XX (95% CI)	PAR[b]
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[c] (2272/10261)				
rs10757278 (G)	1	1.25 (1.12-1.39)	1.58 (1.38-1.81)	0.19
米国群(2315/2508)				
rs10757278 (G)	1	1.28 (1.14-1.45)	1.72 (1.45-2.03)	0.23
全ての群(4587/12769)				
rs10757278 (G)	1	1.26 (1.16-1.36)	1.64 (1.47-1.82)	0.21
早発性MI(男性<50;女性<60)				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[c](621/10261)				
rs10757278 (G)	1	1.38 (1.13-1.69)	1.94 (1.53-2.46)	0.27
米国群(2315/2508)				
rs10757278 (G)	1	1.56 (1.32-1.85)	2.08 (1.69-2.58)	0.34
全ての群(1701/12769)				
rs10757278 (G)	1	1.49 (1.31-1.69)	2.02 (1.72-2.36)	0.31

[a]MI症例数(n)及び対照数(m)。[b]非ｷｬﾘｱ(00)と比較されたﾍﾃﾛ接合性ｷｬﾘｱ(0X)及びﾎﾓ接合体ｷｬﾘｱ(XX)についての遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比。[c]集団寄与ﾘｽｸ(PAR)。[d]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人ｺﾎｰﾄについて、P値及びORはｼﾐﾚｰｼｮﾝを使用し、関連性について調整されている。

【０３６７】

【表４１】

表１４：冠動脈疾患(CAD)とrs10757278のGｱﾚﾙの関連性。関連性結果は、CADについて示されており、両方とも既知のMI症例を含んでいる及び除外している。結果は、ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人症例対照群(発見群を除外して)、米国群の二つ、及び合併された群について示されている。

研究集団 (n1/n2/m)[a]	CAD全ての症例				MI症例除いて		
変異体(ｱﾚﾙ)	対照頻度	症例頻度	OR (95% CI)	P	症例頻度	OR (95% CI)	P
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[b](1563/773/3533)							
rs10757278 (G)	0.439	0.496	1.26 (1.15-1.37)	1.9×10^{-7}	0.490	1.22 (1.09-1.37)	0.00050
ｱﾄﾗﾝﾀ(724/128/1284)							
rs10757278 (G)	0.484	0.552	1.31 (1.15-1.50)	0.000036	0.557	1.34 (1.04-1.73)	0.026
ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ(709/126/504)							
rs10757278 (G)	0.470	0.547	1.36 (1.16-1.60)	0.00019	0.528	1.26 (0.96-1.66)	0.10
合併							
米国群[c](1433/254/1788)							
rs10757278 (G)	0.477	0.550	1.33 (1.20-1.47)	2.7×10^{-8}	0.542	1.30 (1.08-1.57)	0.0059
全ての群[c](2996/1027/5321)							
rs10757278 (G)	0.458	0.523	1.29 (1.21-1.38)	3.6×10^{-14}	0.525	1.24 (1.13-1.37)	0.000011

[a]全ての症例数(n_1)、MI患者を除外した症例数(n_2)及び対照数(m)。[b]最初の発見群で使用された個体は症例及び対照の両方から除外されている。[c]合併群について、症例及び対照のｱﾚﾙ頻度は個々の群の単純平均であり、又はｱｲｽﾗﾝﾄﾞ及び米国群を合併する場合、二つの集団の平均である。

【０３６８】

【表４２】

表１５：9p21 上の MI との関連性

示されているのは、全ｹﾞﾉﾑ関連研究において名目的に有意な関連性を示す、9p21 上の領域 21.92~22.12(NCBI build 34)中のすべての SNP である。結果は、ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人発見ｺﾎｰﾄからの 1607MI 症例及び 6728 対照について示されている。三つの SNP、rs1333040、rs101 16277 及び rs2383207(ﾎﾞｰﾙﾄﾞ体で示されている)への観察された関連性について調整が行われた場合の対応する結果も示されている。

			頻度					
SNP	ｱﾚﾙ	位置	対照	MI 症例	OR	P^a	OR^b	P^b
rs10757260	A	21943137	0.606	0.627	1.09	0.041	1.10	0.037
rs7041637	A	21951866	0.233	0.253	1.12	0.021	0.99	0.91
rs2811712	A	21988035	0.875	0.893	1.19	0.0076	1.16	0.022
rs3218018	A	21988139	0.879	0.896	1.20	0.0074	1.17	0.021
rs3217992	A	21993223	0.344	0.378	1.16	0.00055	0.98	0.75
rs2069426	C	21996273	0.881	0.897	1.18	0.0146	1.15	0.038
rs2069422	A	21998026	0.875	0.894	1.20	0.0059	1.17	0.018
rs2151280	T	22024719	0.464	0.486	1.09	0.038	0.96	0.43
rs1333034	A	22034122	0.875	0.893	1.19	0.0073	1.17	0.021
rs1011970	G	22052134	0.772	0.806	1.22	9.2×10^{-5}	1.14	0.020
rs10116277	T	22071397	0.418	0.468	1.22	1.9×10^{-6}	na	na
rs1333040	T	22073404	0.490	0.542	1.23	6.1×10^{-7}	na	na
rs2383207	G	22105959	0.455	0.506	1.22	1.4×10^{-6}	na	na
rs1333050	T	22115913	0.671	0.693	1.11	0.020	0.97	0.61

[a]ｹﾞﾉﾑｺﾝﾄﾛｰﾙを使用して調整された P 値。[b]rs1333040、rs2383207 及び rs10116277 に対する観察された関連性について調整された P 値及び OR。

【０３６９】

【表４３】

表１６：MI への関連性。示されているのは、合併ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人症例-対照群及び三つの米国症例対照群における、全ｹﾞﾉﾑ研究からの三つの SNP、rs1333040、rs2383207 及び rs10116277、及び最も有意なﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄ SNP、rs10757278 のﾘｽｸｱﾚﾙについての MI への関連性である。

研究集団 (n/m)[a]	対照		症例			
変異体(ｱﾚﾙ)	AA/Aa/aa	頻度	AA/Aa/aa	頻度	OR (95% CI)	P
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ A(1607/6728)						
rs1333040 (T)	1770/3315/1636	0.490	342/783/478	0.542	1.23 (1.14-1.34)	6.1×10^{-7}
rs2383207 (G)	2022/3280/1418	0.455	389/811/408	0.506	1.22 (1.13-1.33)	1.4×10^{-6}
rs10116277 (T)	2305/3212/1208	0.418	454/805/350	0.468	1.22 (1.13-1.33)	1.9×10^{-6}
rs10757278 (G)	592/869/318	0.434	413/770/376	0.489	1.25 (1.15-1.36)	1.5×10^{-7}
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ B(665/3533)						
rs1333040 (T)	893/1750/889	0.499	135/312/188	0.541	1.18 (1.05-1.33)	0.0065
rs2383207 (G)	1016/1770/746	0.462	146/319/171	0.525	1.29 (1.15-1.45)	0.000026
rs10116277 (T)	1160/1770/602	0.421	178/317/148	0.480	1.27 (1.12-1.43)	0.00010
rs10757278 (G)	224/366/128	0.436	160/329/161	0.503	1.31 (1.16-1.47)	0.000014
ｱﾄﾗﾝﾀ(596/1284)						
rs1333040 (T)	190/588/369	0.573	63/253/230	0.648	1.37 (1.19-1.58)	0.000016
rs2383207 (G)	273/603/381	0.541	100/270/206	0.593	1.23 (1.07-1.42)	0.0030
rs10116277 (T)	296/571/310	0.503	114/273/190	0.565	1.28 (1.12-1.47)	0.00041
rs10757278 (G)	341/618/287	0.484	119/291/175	0.551	1.31 (1.14-1.50)	0.00015
ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ(582/504)						
rs1333040 (T)	80/225/172	0.585	55/263/232	0.661	1.38 (1.16-1.65)	0.00031
rs2383207 (G)	105/250/127	0.524	86/274/197	0.602	1.37 (1.16-1.63)	0.00026
rs10116277 (T)	120/222/125	0.505	86/262/178	0.587	1.39 (1.18-1.65)	0.00013
rs10757278 (G)	137/254/103	0.470	116/281/169	0.550	1.38 (1.17-1.64)	0.00019
ﾀﾞﾗﾑ(1137/718)						
rs1333040 (T)	101/364/230	0.588	159/520/427	0.618	1.14 (0.99-1.30)	0.067
rs2383207 (G)	156/377/176	0.513	230/535/353	0.559	1.20 (1.05-1.37)	0.0060
rs10116277 (T)	166/366/174	0.504	256/526/334	0.534	1.13 (0.99-1.29)	0.076
rs10757278 (G)	189/370/134	0.460	261/545/304	0.521	1.28 (1.12-1.46)	0.00027
合併						
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[b] (2274/10260)						
rs1333040 (T)	2663/5065/2525	0.493	477/1095/666	0.542	1.21 (1.14-1.30)	1.6×10^{-8}
rs2383207 (G)	3038/5050/2164	0.458	535/1130/579	0.511	1.24 (1.16-1.33)	3.3×10^{-10}
rs10116277 (T)	3465/4982/1810	0.419	632/1122/498	0.471	1.23 (1.15-1.32)	1.1×10^{-9}
rs10757278 (G)	816/1235/446	0.435	573/1099/537	0.493	1.26 (1.18-1.35)	5.3×10^{-12}
米国群[c] (2315/2508)						
rs1333040 (T)		0.582		0.642	1.27 (1.17-1.39)	3.6×10^{-8}
rs2383207 (G)		0.526		0.585	1.25 (1.15-1.36)	1.1×10^{-7}
rs10116277 (T)		0.504		0.562	1.24 (1.14-1.35)	3.1×10^{-7}
rs10757278 (G)		0.471		0.541	1.31 (1.21-1.43)	1.5×10^{-10}
再現性群[d] (2980/6041)						
rs1333040 (T)		0.541		0.592	1.24 (1.16-1.33)	1.3×10^{-9}
rs2383207 (G)		0.494		0.555	1.27 (1.18-1.36)	1.4×10^{-11}
rs10116277 (T)		0.463		0.521	1.25 (1.17-1.34)	1.3×10^{-10}
rs10757278 (G)		0.454		0.522	1.31 (1.22-1.40)	1.0×10^{-14}
全ての群[b,d] (4589/12768)						
rs1333040 (T)		0.538		0.592	1.24 (1.17-1.30)	4.1×10^{-15}
rs2383207 (G)		0.492		0.548	1.25 (1.18-1.31)	2.0×10^{-16}
rs10116277 (T)		0.492		0.548	1.24 (1.17-1.30)	1.8×10^{-15}
rs10757278 (G)		0.453		0.517	1.28 (1.22-1.35)	1.2×10^{-20}

[a]MI 症例数(n)及び対照数(m)。[b]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人ｺﾎｰﾄを合併する場合、それらは一緒に分析され、結果は合併群における関連性について調整された。[c]合併群について、OR 及び P 値はﾏﾝﾃﾙ・ﾍﾝｾﾞﾙﾓﾃﾞﾙを使用して計算され、対照は個々の群における頻度の単純平均である。[d]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ及び米国群を合併する場合、症例及び対照の頻度は二つの集団についての平均である。

【０３７０】

【表４４】

表１７：遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比

上の部分は、全てのMI症例についての、全ｹﾞﾉﾑ研究からの三つのSNP、rs1333040、rs2383207及びrs10116277及び最も有意なﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄSNP、rs10757278のﾘｽｸｱﾚﾙに対する遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比を示している。非ｷｬﾘｱ(00)のﾘｽｸと比較したﾍﾃﾛ接合性ｷｬﾘｱ(0X)及びﾎﾓ接合体ｷｬﾘｱ(XX)のﾘｽｸが95%信頼区間(CI)と一緒に示されている。集団寄与ﾘｽｸ(PAR)も含まれている。表の下の部分は、分析が早期発症型のMI症例に限定された場合の対応する値を含んでいる。

研究集団 (n/m)[a]	遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比[b]			
変異体(ｱﾚﾙ)	00	0X (95% CI)	XX (95% CI)	PAR[c]
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[d](2272/10261)				
rs1333040 (T)	1	1.18 (1.05-1.32)	1.46 (1.28-1.68)	0.17
rs2383207 (G)	1	1.26 (1.13-1.40)	1.53 (1.34-1.76)	0.19
rs10116277 (T)	1	1.23 (1.11-1.37)	1.52 (1.32-1.74)	0.17
rs10757278 (G)	1	1.25 (1.12-1.39)	1.58 (1.38-1.81)	0.19
米国群(2315/2508)				
rs1333040 (T)	1	1.34 (1.16-1.55)	1.65 (1.38-1.97)	0.28
rs2383207 (G)	1	1.18 (1.04-1.34)	1.54 (1.30-1.82)	0.19
rs10116277 (T)	1	1.16 (1.03-1.31)	1.52 (1.29-1.79)	0.17
rs10757278 (G)	1	1.28 (1.14-1.45)	1.72 (1.45-2.03)	0.23
全ての群(4587/12768)				
rs1333040 (T)	1	1.24 (1.14-1.35)	1.52 (1.37-1.69)	0.22
rs2383207 (G)	1	1.22 (1.13-1.32)	1.54 (1.39-1.71)	0.20
rs10116277 (T)	1	1.20 (1.11-1.30)	1.53 (1.38-1.69)	0.18
rs10757278 (G)	1	1.26 (1.16-1.36)	1.64 (1.47-1.82)	0.21
早発性MI 男性<50;女性<60				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[d](621/10261)				
rs1333040 (T)	1	1.28 (1.01-1.63)	1.94 (1.50-2.50)	0.27
rs2383207 (G)	1	1.30 (1.04-1.62)	1.80 (1.40-2.32)	0.24
rs10116277 (T)	1	1.32 (1.06-1.63)	1.86 (1.44-2.40)	0.24
rs10757278 (G)	1	1.38 (1.13-1.69)	1.94 (1.53-2.46)	0.27
米国群(1080/2508)				
rs1333040 (T)	1	1.58 (1.29-1.94)	2.00 (1.58-2.53)	0.38
rs2383207 (G)	1	1.40 (1.16-1.67)	1.88 (1.52-2.33)	0.31
rs10116277 (T)	1	1.50 (1.26-1.79)	1.90 (1.53-2.35)	0.32
rs10757278 (G)	1	1.56 (1.32-1.85)	2.08 (1.69-2.58)	0.34
全ての群(1701/12769)				
rs1333040 (T)	1	1.46 (1.25-1.70)	1.95 (1.65-2.32)	0.34
rs2383207 (G)	1	1.36 (1.18-1.56)	1.84 (1.56-2.17)	0.28
rs10116277 (T)	1	1.43 (1.25-1.64)	1.87 (1.58-2.20)	0.29
rs10757278 (G)	1	1.49 (1.31-1.69)	2.02 (1.72-2.36)	0.31

[a]MI症例数(n)及び対照数(m)。[b]非ｷｬﾘｱ(00)と比較されたﾍﾃﾛ接合性ｷｬﾘｱ(0X)及びﾎﾓ接合体ｷｬﾘｱ(XX)についての遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比。[c]集団寄与ﾘｽｸ(PAR)。[d]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人ｺﾎｰﾄについて、P値及びORはｼﾐﾚｰｼｮﾝを使用し、関連性について調整されている。

【０３７１】

【表４５】

表１８：MI の発症年齢との関連性

示されているのは、MI の発症年齢に対する、全ｹﾞﾉﾑ研究からの三つの SNP、rs1333040、rs2383207 及び rs10116277 及び最も有意なﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄ SNP、rs10757278 のﾘｽｸｱﾚﾙの関連性である。結果は、個体ｷｬﾘｱのﾘｽｸｱﾚﾙ数に性調整発症年齢を回帰させることに基づいている。合併分析は、ｺﾎｰﾄ指標を回帰における説明変数として含ませることにより行った。四つの研究群からの遅発性 MI を含む、既知の発症年齢の全ての MI 症例が分析に含まれている；このことは、症例-対照分析と比較して、973MI 症例を研究群に加えている。

研究集団 (n/m)[a]	効果 (s.e.m)	P
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(2896/750)		
rs1333040 (T)	-1.20 (0.31)	0.00012
rs2383207 (G)	-1.04 (0.31)	0.00080
rs10116277 (T)	-1.05 (0.31)	0.00069
rs10757278 (G)	-1.08 (0.31)	0.00042
ｱﾄﾗﾝﾀ(611/40)		
rs1333040 (T)	-1.36 (0.69)	0.050
rs2383207 (G)	-1.16 (0.65)	0.075
rs10116277 (T)	-1.47 (0.64)	0.023
rs10757278 (G)	-1.35 (0.65)	0.038
ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ(555/82)		
rs1333040 (T)	-0.85 (0.79)	0.28
rs2383207 (G)	-1.01 (0.76)	0.19
rs10116277 (T)	-1.01 (0.76)	0.18
rs10757278 (G)	-1.25 (0.74)	0.092
ﾀﾞﾗﾑ(1213/101)		
rs1333040 (T)	-0.89 (0.48)	0.19
rs2383207 (G)	-1.11 (0.46)	0.017
rs10116277 (T)	-1.14 (0.46)	0.013
rs10757278 (G)	-1.19 (0.46)	0.0098
合併		
米国群(2379/223)		
rs1333040 (T)	-0.97 (0.36)	0.0014
rs2383207 (G)	-1.09 (0.34)	0.0014
rs10116277 (T)	-1.19 (0.34)	0.00039
rs10757278 (G)	-1.26 (0.34)	0.00019
全ての群(5275/793)		
rs1333040 (T)	-1.10 (0.23)	2.7×10^{-6}
rs2383207 (G)	-1.06 (0.23)	3.5×10^{-6}
rs10116277 (T)	-1.12 (0.23)	9.2×10^{-7}
rs10757278 (G)	-1.16 (0.23)	2.9×10^{-7}

[a]n は回帰で使用された MI 症例数であり、m は症例-対照分析に含まれていなかった MI 症例数である。

【０３７２】

【表４６】

表１９：早期発症型MIとの関連性

示されているのは、合併ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人症例対照群及び三つの米国症例対照群における、早期発症型のMIに対する、全ｹﾞﾉﾑ研究からの三つのSNP、rs1333040、rs2383207及びrs10116277、及び最も有意なﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄSNP、rs10757278のﾘｽｸｱﾚﾙの関連性である。早期発症型MIは、50歳前の男性及び60歳前の女性のMIｲﾍﾞﾝﾄとして定義される。

研究集団 (n/m)[a]	対照		症例			
変異体(ｱﾚﾙ)	AA/Aa/aa	頻度	AA/Aa/aa	頻度	OR (95% CI)	P
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[b](621/10261)						
rs1333040 (T)	2663/5065/2525	0.493	114/293/210	0.576	1.40 (1.24-1.57)	1.9×10^{-8}
rs2383207 (G)	3038/5050/2164	0.458	133/310/176	0.533	1.35 (1.20-1.52)	3.4×10^{-7}
rs10116277 (T)	3465/4982/1810	0.419	156/308/153	0.496	1.36 (1.21-1.53)	1.9×10^{-7}
rs10757278 (G)	816/1235/446	0.435	142/299/166	0.518	1.40 (1.24-1.57)	3.5×10^{-8}
ｱﾄﾗﾝﾀ(305/1284)						
rs1333040 (T)	190/588/369	0.573	27/131/121	0.659	1.44 (1.20-1.74)	0.00011
rs2383207 (G)	273/603/381	0.541	45/145/105	0.600	1.27 (1.06-1.52)	0.0082
rs10116277 (T)	296/571/310	0.504	47/150/97	0.584	1.38 (1.16-1.65)	0.00035
rs10757278 (G)	341/618/287	0.484	53/161/86	0.558	1.35 (1.13-1.61)	0.00099
ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ(211/504)						
rs1333040 (T)	80/225/172	0.585	17/102/83	0.661	1.38 (1.09-1.75)	0.0075
rs2383207 (G)	105/250/127	0.524	30/95/75	0.618	1.47 (1.17-1.85)	0.0011
rs10116277 (T)	120/222/125	0.505	27/97/66	0.593	1.42 (1.13-1.79)	0.0026
rs10757278 (G)	137/254/103	0.470	39/103/63	0.561	1.44 (1.15-1.81)	0.0017
ﾀﾞﾗﾑ(564/720)						
rs1333040 (T)	101/364/230	0.588	64/249/234	0.651	1.31 (1.11-1.54)	0.0012
rs2383207 (G)	156/377/176	0.513	91/271/192	0.596	1.40 (1.20-1.64)	0.000026
rs10116277 (T)	166/366/174	0.504	97/278/178	0.572	1.31 (1.12-1.53)	0.00070
rs10757278 (G)	189/370/134	0.459	105/278/168	0.559	1.49 (1.28-1.75)	5.0×10^{-7}
合併						
米国群[c](1080/2508)						
rs1333040 (T)		0.582		0.657	1.37 (1.23-1.52)	1.6×10^{-8}
rs2383207 (G)		0.526		0.605	1.37 (1.23-1.52)	4.8×10^{-9}
rs10116277 (T)		0.504		0.583	1.36 (1.22-1.51)	9.5×10^{-9}
rs10757278 (G)		0.471		0.559	1.43 (1.29-1.59)	1.7×10^{-11}
全ての群[c] (1701/12769)						
rs1333040 (T)		0.538		0.617	1.38 (1.28-1.50)	1.6×10^{-15}
rs2383207 (G)		0.492		0.569	1.36 (1.26-1.47)	8.2×10^{-15}
rs10116277 (T)		0.462		0.540	1.36 (1.26-1.47)	9.2×10^{-15}
rs10757278 (G)		0.453		0.539	1.42 (1.31-1.53)	3.3×10^{-18}

[a]MI症例数(n)及び対照数(m)。[b]ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人群について、P値及びORはｼﾐﾚｰｼｮﾝを使用し、関連性について調整されている。[c]合併群について、症例及び対照の頻度は個々の群における頻度の単純平均であり、又はｱｲｽﾗﾝﾄﾞ及び米国群を合併する場合、二つの集団についての平均である。

【０３７３】

表２０：冠動脈疾患との関連性

CAD 患者のｱｲｽﾗﾝﾄﾞ人群、及び二つの米国研究群における冠動脈疾患(CAD)に対する、全ｹﾞﾉﾑ研究からの三つの SNP、rs1333040、rs2383207 及び rs10116277、及び最も有意なﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄ SNP、rs10757278 のﾘｽｸｱﾚﾙの関連性。ﾀﾞﾗﾑからの研究群は、MI 患者に加えるいずれの CAD 患者も含んでおらず、分析のこの部分からは除外された。すべての既知の MI 症例が CAD 患者群から除外された場合の対応する結果も含まれている。

研究集団 ($n_1/n_2/m$)[a]	対照		全ての CAD 症例				MI 症例を除く			
変異体(ｱﾚﾙ)	AA/Aa/aa	頻度	AA/Aa/aa	頻度	OR (95% CI)	P	AA/Aa/aa	頻度	OR (95% CI)	P
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ[b](1563/773/3533)										
rs1333040 (T)	893/1750/889	0.499	308/697/413	0.533	1.15 (1.05-1.25)	0.0020	152/328/192	0.527	1.12 (1.00-1.25)	0.057
rs2383207 (G)	1016/1770/746	0.462	353/732/387	0.513	1.23 (1.13-1.34)	2.2×10^{-6}	186/353/185	0.500	1.17 (1.04-1.31)	0.0067
rs10116277 (T)	1160/1770/602	0.421	409/707/333	0.474	1.24 (1.14-1.35)	9.5×10^{-7}	204/333/158	0.468	1.21 (1.08-1.35)	0.0010
rs10757278 (G)	224/366/128	0.439	393/745/376	0.496	1.26 (1.15-1.37)	1.9×10^{-7}	203/365/188	0.490	1.22 (1.09-1.37)	0.00050
ｱﾄﾗﾝﾀ(724/128/1284)										
rs1333040 (T)	190/588/369	0.572	75/310/281	0.649	1.38 (1.21-1.58)	2.4×10^{-6}	12/57/51	0.655	1.42 (1.09-1.86)	0.010
rs2383207 (G)	273/603/381	0.541	117/335/249	0.595	1.25 (1.09-1.42)	0.00093	17/65/43	0.606	1.30 (1.00-1.69)	0.046
rs10116277 (T)	296/571/310	0.503	130/341/228	0.571	1.31 (1.15-1.50)	0.000038	16/68/38	0.598	1.47 (1.13-1.90)	0.0039
rs10757278 (G)	341/618/287	0.484	139/362/207	0.552	1.31 (1.15-1.50)	0.000036	20/71/32	0.557	1.34 (1.04-1.73)	0.026
ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ(709/126/504)										
rs1333040 (T)	80/225/172	0.585	59/273/235	0.648	1.31 (1.11-1.55)	0.00170	24/49/47	0.588	1.02 (0.76-1.35)	0.92
rs2383207 (G)	105/250/127	0.524	89/285/200	0.600	1.36 (1.15-1.60)	0.00023	25/52/46	0.587	1.29 (0.98-1.71)	0.072
rs10116277 (T)	120/222/125	0.504	90/274/180	0.582	1.37 (1.16-1.61)	0.00017	26/52/43	0.556	1.23 (0.93-1.62)	0.14
rs10757278 (G)	137/254/103	0.470	146/339/208	0.547	1.36 (1.16-1.60)	0.00019	30/57/38	0.528	1.26 (0.96-1.66)	0.10
合併										
米国群[c](1433/254/1788)										
rs1333040 (T)		0.579		0.649	1.35 (1.22-1.50)	1.9×10^{-8}		0.621	1.23 (1.01-1.51)	0.044
rs2383207 (G)		0.533		0.598	1.29 (1.17-1.43)	9.8×10^{-7}		0.597	1.30 (1.08-1.57)	0.0068
rs10116277 (T)		0.504		0.577	1.34 (1.21-1.48)	2.1×10^{-8}		0.577	1.35 (1.12-1.63)	0.0018
rs10757278 (G)		0.477		0.550	1.33 (1.20-1.47)	2.7×10^{-8}		0.542	1.30 (1.08-1.57)	0.0059
全ての群[c] (2996/1027//5321)										
rs1333040 (T)		0.539		0.591	1.22 (1.14-1.31)	3.2×10^{-9}		0.590	1.14 (1.04-1.26)	0.0082
rs2383207 (G)		0.497		0.555	1.25 (1.17-1.34)	1.3×10^{-11}		0.565	1.20 (1.09-1.32)	0.00019
rs10116277 (T)		0.462		0.525	1.28 (1.20-1.37)	1.7×10^{-13}		0.541	1.25 (1.13-1.37)	7.8×10^{-6}
rs10757278 (G)		0.458		0.523	1.29 (1.21-1.38)	3.6×10^{-14}		0.525	1.24 (1.13-1.37)	0.000011

[a] 全ての症例数(n_1)、MI 患者を除外した症例数(n_2)及び対照数(m)。[b] 最初の発見群で使用された個体は症例及び対照の両方から除外されている。[c] 合併群について、症例及び対照のｱﾚﾙ頻度は個々の群の単純平均であり、又はｱｲｽﾗﾝﾄﾞ及び米国群を合併する場合、二つの集団の平均である。

【表４８】

表２１：ｱｯﾄﾘｽｸｼﾝｸﾞﾅﾙと相関するﾏｰｶｰ

三つのSNP、rs1333040、rs10116277及びrs2383207の少なくとも一つと$r^2 \geqq 0.5$で相関するLDﾌﾞﾛｯｸ中のすべてのSNP(HapMap v19 CEUﾃﾞｰﾀｾｯﾄに基づいて)(相関係数D'及びr^2と共に)。ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ及びすべての米国症例/対照群の両方での分類に選択された追加のﾏｰｶｰはﾎﾞｰﾙﾄﾞ体・ｲﾀﾘｯｸ体で示されている。

				rs1333040		rs10116277		rs2383207	
SNP	位置[a]	位置[b]	頻度	D'	r^2	D'	r^2	D'	r^2
rs10811647	22055002	134856	0.449	0.95	0.49	0.92	0.70	0.92	0.62
rs10811650	22057593	137447	0.450	0.95	0.49	0.93	0.70	0.92	0.63
rs9632884	22062301	142155	0.521	0.96	0.65	1	0.93	0.93	0.84
rs10116277	22071397	151251	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs6475606	22071850	151704	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs1333040	22073404	153258	0.600	1	1	1	0.67	0.88	0.57
rs1537370	22074310	154164	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs7857345	22077473	157327	0.733	1	0.55	1	0.36	0.81	0.26
rs10738607	22078094	157948	0.504	1	0.69	1	1	1	0.90
rs10757272	22078260	158114	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs4977574	22088574	168428	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs2891168	22088619	168473	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs1537371	22089568	169422	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs1556516	22090176	170030	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs6475608	22091702	171556	0.737	1	0.54	1	0.36	0.8	0.25
rs7859727	22092165	172019	0.496	1	0.66	1	1	1	0.90
rs1537373	22093341	173195	0.500	1	0.67	1	1	1	0.90
rs1333042	22093813	173667	0.508	0.96	0.63	1	0.97	1	0.94
rs7859362	22095927	175781	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs1333043	22096731	176585	0.517	0.92	0.60	1	0.94	1	0.97
rs1412834	22100131	179985	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs7341786	22102241	182095	0.533	0.84	0.54	1	0.88	1	0.97
rs10511701	22102599	182453	0.533	0.84	0.54	1	0.88	1	0.97
rs10733376	22104469	184323	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs10738609	22104495	184349	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs2383206	22105026	184880	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs944797	22105286	185140	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs1004638	22105589	185443	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs2383207	22105959	185813	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs1537374	22106046	185900	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs1537375	22106071	185925	0.525	0.88	0.57	1	0.90	1	1
rs1333045	22109195	189049	0.548	0.68	0.37	0.92	0.69	0.85	0.65
rs10738610	22113766	193620	0.517	0.92	0.60	1	0.94	1	0.97
rs1333046	22114123	193977	0.517	0.92	0.60	1	0.94	1	0.97
rs10757278	22114477	194331	0.491	0.95	0.57	0.96	0.90	1	0.87
rs1333047	22114504	194358	0.492	0.96	0.59	0.97	0.90	1	0.88
rs4977575	22114744	194598	0.492	0.96	0.59	0.97	0.90	1	0.88
rs1333048	22115347	195201	0.508	0.96	0.63	1	0.97	1	0.94
rs1333049	22115503	195357	0.492	0.96	0.59	0.97	0.90	1	0.88

[a]NCBI Build 34、Build 35及びBuild 36中の塩基対場所。
[b]配列番号94(LDﾌﾞﾛｯｸC09)中の位置。

【０３７５】

表２２ａ：LDブロックC09において分類された追加のマーカーのMIに対する関連性

全ゲノム関連性研究からの三つのSNPの、及び10の高度に相関したリファインメントマーカーのMIに対する関連性。関連性は、マンテル・ヘンゼルモデルを使用して統合されたOR及びP値を有する合併アイスランド及び米国症例−対照群について計算した。関連性が他のマーカーの各々の観察された関連性を条件として試験された場合、対応する調整されたP値も含まれている。

			頻度[b]		未調整		調整P値										
SNP	アレル	位置[a]	対照	症例	OR	P	rs10811650	rs10116277	rs1333040	rs10738607	rs4977574	rs6475608	rs2383207	rs1333045	rs1333046	rs10757278	rs1333048
rs10811650	G	22057593	0.398	0.449	1.21	3.0×10^{-12}	na	0.79	0.10	0.43	0.47	1.6×10^{-6}	0.47	0.063	1.00	0.51	0.86
rs10116277	T	22071397	0.461	0.516	1.24	1.8×10^{-15}	1.2×10^{-4}	na	0.011	0.47	0.83	3.0×10^{-9}	0.20	0.0046	0.38	0.67	0.65
rs1333040	T	22073404	0.537	0.592	1.24	4.1×10^{-15}	6.6×10^{-5}	0.040	na	0.18	0.11	1.6×10^{-8}	0.011	2.3×10^{-4}	0.027	0.15	0.050
rs10738607	G	22078094	0.463	0.525	1.27	2.1×10^{-19}	6.2×10^{-9}	2.5×10^{-5}	4.2×10^{-6}	na	0.056	7.1×10^{-13}	2.8×10^{-4}	8.0×10^{-6}	0.0015	0.61	0.0079
rs4977574	G	22088574	0.465	0.525	1.27	1.1×10^{-18}	1.6×10^{-8}	1.8×10^{-4}	1.7×10^{-5}	0.43	na	2.7×10^{-12}	0.0021	7.3×10^{-5}	0.033	0.61	0.076
rs6475608	C	22091702	0.700	0.737	1.18	6.3×10^{-6}	0.058	0.52	0.84	0.71	0.72	na	0.70	0.83	0.93	0.73	0.93
rs2383207	G	22105959	0.492	0.548	1.25	2.0×10^{-16}	9.2×10^{-6}	0.017	3.8×10^{-4}	0.42	0.73	3.2×10^{-10}	na	0.0020	0.56	0.25	0.78
rs1333045	C	22109195	0.508	0.563	1.24	6.3×10^{-15}	3.4×10^{-5}	0.024	4.1×10^{-4}	0.92	0.85	1.2×10^{-8}	0.15	na	0.50	0.17	0.62
rs1333046	A	22114123	0.468	0.526	1.25	2.5×10^{-17}	6.2×10^{-7}	0.0036	1.5×10^{-4}	0.20	0.68	5.0×10^{-11}	0.038	5.0×10^{-4}	na	0.044	0.74
rs10757278	G	22114477	0.453	0.517	1.28	1.2×10^{-20}	4.8×10^{-10}	2.7×10^{-6}	4.8×10^{-7}	0.039	0.0041	5.0×10^{-14}	2.0×10^{-5}	2.6×10^{-7}	2.4×10^{-5}	na	1.1×10^{-4}
rs1333048	C	22115347	0.472	0.532	1.26	6.0×10^{-18}	1.6×10^{-7}	9.5×10^{-4}	4.6×10^{-5}	0.39	0.94	1.2×10^{-11}	0.017	2.4×10^{-4}	0.24	0.10	na

[a]NCBI Build 34中の塩基対場所。[b]症例及び対照における頻度は、アイスランド及び米国における頻度の単純平均である。

表２２b:LDﾌﾞﾛｯｸC09において分類された追加のﾏｰｶｰの遺伝子型計数値

LDﾌﾞﾛｯｸC09において分類された八つのﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄSNP、及び全ｹﾞﾉﾑ研究からの三つのSNP、rs1333040、rs2383207及びrs10116277についての症例及び対照の遺伝子型計数値。遺伝子型計数値は合併ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ症例-対照群(ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ A+B)及び三つの米国再現ｺﾎｰﾄについて示されている。各SNPの計数値はﾘｽｸｱﾚｲ及び野生型ｱﾚﾙAについて示されている。

			ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ A+B		ﾌｨﾗﾃﾞﾙﾌｨｱ		ｱﾄﾗﾝﾀ		ﾀﾞﾗﾑ	
	ﾘｽｸ		対照	症例	対照	症例	対照	症例	対照	症例
SNP	ｱﾚﾙ	位置[a]	AA/aA/aa	AA/aA/aa	AA/aA/aa	AA/aA/aa	AA/aA/aa	AA/aA/aa	AA/aA/aa	AA/aA/aa
rs10811650	G	22057593	819/1015/279	652/878/336	143/193/74	107/239/119	293/394/147	165/271/133	202/380/112	344/527/222
rs10116277	T	22071397	3465/4982/1810	632/1122/498	120/222/125	86/262/178	296/571/310	114/273/190	166/366/174	256/526/334
rs1333040	T	22073404	2663/5065/2525	477/1095/666	80/225/172	55/263/232	190/588/369	63/253/230	101/364/230	159/520/427
rs10738607	G	22078094	1502/2326/933	558/1099/547	131/244/116	105/278/173	332/603/312	114/283/186	187/373/137	261/552/312
rs4977574	G	22088574	1507/2335/964	554/1105/556	130/246/119	103/286/180	332/597/325	115/274/188	187/383/144	267/549/316
rs6475608	C	22091702	235/980/1135	170/870/1059	36/200/250	26/199/342	101/476/616	24/210/330	58/276/353	67/415/588
rs2383207	G	22105959	3038/5050/2164	535/1130/579	105/250/127	86/274/197	273/603/381	100/270/206	156/377/176	230/535/353
rs1333045	C	22109195	610/1264/638	433/1102/655	115/262/114	95/289/180	286/605/347	93/290/200	159/378/169	218/548/345
rs1333046	A	22114123	1519/2266/959	583/1078/554	123/244/120	102/274/181	315/586/330	114/273/191	182/378/154	251/539/323
rs10757278	G	22114477	816/1235/446	573/1099/537	137/254/103	116/281/169	341/618/287	119/291/175	189/370/134	261/545/304
rs1333048	C	22115347	1372/2202/926	473/947/478	119/247/120	99/274/184	210/418/231	108/286/188	175/379/154	247/532/325

[a]NCBI Build 34中の塩基対場所。

【表５１】

表２３：cDNA ﾗｲﾌﾞﾗﾘｰの PCR ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞに使用された AF109294 遺伝子中のﾌﾟﾗｲﾏｰ及び EST

ESTs*	フォワードプライマー	リバースプライマー
AF109294	TTGGTGTCCATGCTGTGATGATT	GGTTGGGGACCCCTGGTGTA
CN277071	GGTTCAAGCATCACTGTTAGGTGT	GAGGCGGGCGAATCACGA
AW169296	GCTCAGAGCAATTCCAGTGCAAG	GGTTCCAGTCCTGGTTCTGC
BX100299	TCTCATTGGGGATACGAAGCTCT	TCTGGCCCTAGCCTCCATGT
ESTs*	ネステッドフォワードプライマー	ネステッドリバースプライマー
AF109294	AACTCCAAAGAAACCATCAGAGG	TGGGGACCCCTGGTGTAGTG
CN277071	CTTTCCCGAGTCAGTACTGCTTTCT	CGGGCGAATCACGAGGTC
AW169296	TTCCAGTGCAAGTATGGTCTGTGA	CCAGTCCTGGTTCTGCCACA
BX100299	TCATTGGGGATACGAAGCTCTACA	CAGAAAGCTGCAAAGGCCTCA

EST*名称は NCBI Build 34 から。

【０３７８】

【表５２】

表２４：PCR ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞによる種々の cDNA 中の EST 及び AF109294 の発現分析

EST	cDNA ﾗｲﾌﾞﾗﾘｰ						
	全血	EBV で ﾄﾗﾝｽﾌｪｸﾄした リンパ芽球	心臓全体	動脈	心臓繊維 筋細胞	心室 線維芽細胞	内皮細胞 (HUVEC)
AF109294	陽性	nd	nd	陽性	陽性	nd	nd
CN277071	陽性	陽性	nd	陽性	陽性	陽性	陽性
AW169296	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
BX100299	陽性	陽性	nd	陽性	陽性	陽性	陽性

nd:検出されない。陽性:配列決定により確認された PCR 産物を発生。

【０３７９】

【表５３】

表２５：CDKN2A及びCDKN2Bの配列決定のために使用されたプライマー

プライマーエイリアス	フォワードプライマー	プライマーエイリアス	リバースプライマー
CDKA.1e-f.F	AAAGAAGCCAGACACGGAAG	CDKA.1e-f.R	GTAACTGAATCCAGCCAACC
CDKA.1f.F	GGATGAGGCAGCGTGGAC	CDKA.1f.R	AAGCCGTGTCTCAAGATCG
CDKA.1g.F	TCCGGTTTGGCAGCAGTC	CDKA.1g.R	CTAGCAAATGGCAGAACCA
CDKA.1h.F	CAACAGTGTCAGAAACGATGC	CDKA.1h.R	ATCAGTCACCGAAGGTCCTA
CDKA.3b.F	CTTGATCTCCCAAAGTGAAGG	CDKA.3b.R	CGACTCTGGAGGACGAAGTT
CDKA.4d.F	AGATCTCGGAACGGCTCT	CDKA.4d.R	GAGGCGTGCAGCGGTTTA
CDKA.4e.F	GGAAGAAAGGAAAGCGAGGT	CDKA.4e.R	CGGGATCAAGGGGAGTCG
CDKA.4f.F	TCCTCGCGTAGAATGGTTGT	CDKA.4f.R	AGCCCGCGAGGTTTAGGAC
CDKA.4g.F	CCTGAGCGCGGTCTAAGC	CDKA.4g.R	CGTTTTGTCTTGGGTTTGTACC
CKDN2A.1.F	CCCCTTCAGATCTTCTCAGC	CKDN2A.1.R	AGCACCGGAGGAAGAAAGAG
CKDN2A.2.F	CCCGCACCTCCTCTACCC	CKDN2A.2.R	AGTGAACGCACTCAAACACG
CKDN2A.3.F	TTGGCAAGGAAGGAGGACTG	CKDN2A.3.R	TACCAGGCAATGTACACGTC
CKDN2A.4.F	GGTTCACTAAGTCAGAAACCCTAGT	CKDN2A.4.R	AGCTTAGGATGTGTGGCACT
CKDN2A.5.F	AGTCTTCATTGCTCCGCAGT	CKDN2A.5.R	GACACGCTGGTGGTGCTG
CKDN2A.6.F	ATCTATGCGGGCATGGTTAC	CKDN2A.6.R	ACAGTGCTCTCTGCCTGTGAC
CKDN2A.7.F	CAAAATGCTTGTCATGAAGTCG	CKDN2A.7.R	GTGAAGCCATTGCGAGAA
CKDN2A.8.F	TTTCAATCGGGGATGTCTGC	CKDN2A.8.R	CCACTGAGACTCATTATATAACACTCGTT
p14.1.F	ATTCCCACCCAGGATATTCG	p14.1.R	GGTCCCAGTCTGCAGTTAAG
p14.2.F	CTGCGCACCATGTTCTCG	p14.2.R	CGAGCAGCACCAGAATCC
CDKB.06.F	CCCTACTGACTATTACATATCAATGC	CDKB.06.R	CAGAAAATTAAATATACCTGTTAAGTTCG
CDKB.07.F	TTTTAACCATTTAAGGCATAGGA	CDKB.07.R	GCAAACCTCAAACATTATTGG
CDKB.08.F	CTGCTGATGAAACAGCTAAACC	CDKB.08.R	GCACTCAATCATTAGAGGCTACA
CDKB.09.F	TCTTGGAATTTAAGATATAGAGGTCAA	CDKB.09.R	TGCACAAAGAAGTGCATCTAGT
CDKB.10.F	GTTAGAGAAAGAAAAGCCACCTTAG	CDKB.10.R	ACAAGTCATTTGAGAGTGGAGAC
CDKB.11.F	AACATATGCTCTGATTCTCAACTAAC	CDKB.11.R	GGGATTTAATTTCCAGGGTTG
CDKB.12.F	CAAACATTGAGAGAAGGGAACC	CDKB.12.R	GGAAGAACTACAGCTCTTAAATGTAGC
CDKB.13.F	TCTGCACCCTGAGACACTCTA	CDKB.13.R	GGAGACCCTCGCCCAACT
CDKB.14.F	TAAGAGCAAAGGCCAGCATCC	CDKB.14.R	CACTCACCATGAAGCGAAAC
CDKB.15.F	TAATCACTGCCTTCTCCCACTC	CDKB.15.R	GGAGGGCTTCCTGGACAC
CDKB.16.F	GGGTGGGAAATTGGGTAA	CDKB.16.R	GGAAAGTGGATTGCATCAGC
CDKB.17.F	GGCAGGTATGGGAGATGC	CDKB.17.R	TCTCCCCTAAACCATTACTCC
CDKB.23.F	ACAATACAACAGATTTCATATAGTAGCTTAG	CDKB.23.R	TAGTGGAGAAGGTGCGACAG
CDKB.24.F	TAGGTTCCAGCCCCGATCC	CDKB.24.R	GGCTGGCTCCCCACTCTG
CDKB.25.F	TTCCTGGCGCTCAAGAACC	CDKB.25.R	CACAAGGGAGCCACCAAC
CDKB.26.F	CACTGCCCTCAGCTCCTA	CDKB.26.R	CCTGACAAAGTGGGTTTAAATAGGT
CDKB.27.F	TGCATTATGGATACAACCCTTA	CDKB.27.R	TCTTCCTCAGCACTCCGAAC
CDKB.28.F	CGGATGCTACATTGGATAGG	CDKB.28.R	GGCTCAAGAATTGGGTCA
CDKB.a29.F	GAAGGGAACCGGGTAGCA	CDKB.a29.R	CCATAATGTCCTTTCTATTTGACG

【０３８０】

【表５４】

表２６：CDKN2A 及び CDKN2B 中の変異体配列決定

示されているのは、表 25 のﾌﾟﾗｲﾏｰを使用し、93 の早期発症型の MI 症例について CDKN2A 及び CDKN2B の配列決定を通して同定されたすべての SNP。配列決定の試みで同定された多くの SNP は希であり、rs10757278 と低い相関しか示さなかった。これらの SNP では、疾患と rs10757278 との相関を説明できない。二つの共通 SNP、rs3217992 及び rs2069416 は、rs10757278 と中程度の相関を有する（それぞれ r^2=0.36 及び 0.37）。rs3217992 は、Illumina Hap300 ﾁｯﾌﾟの一部である。ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ A について、rs10757278 は $1.5x10^{-7}$ の P 値を与え、一方、rs3217992 は $5.4x10^{-4}$ の P 値を与えた。それ故、rs3217992 は rs10757278 の関連性を説明できない。rs2069416 は rs3217992 と高度に相関しているので（r^2>0.8、HapMap CEU 及びｱｲｽﾗﾝﾄﾞの両方で）、それも説明できない。これらの配列決定された個体において rs10757278 と 0.23 の r^2 を有する SNP rs1063192 も Illumina SNP であり、ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ A において名目上の有意差さえも示さなかった（P>0.05）。rs2069418 は、rs1063192 と高度に相関している。

MAF[a]	A	a	位置[b]	位置[d]	rs 名	D'[c]	r^2[c]	場所
CDKN2A								
0.069	A	G	21958159	38013	rs3088440	0.5	0.02	Exon3
0.176	C	G	21958199	38053	rs11515	0.44	0.03	Exon3
0.005	C	T	21960674	40528		1	0	Intron2
0.042	T	C	21960916	40770	rs3731249	1	0.04	Exon2
0.005	A	G	21961188	41042		1	0	Exon2
0.01	G	C	21964859	44713	rs1800586	1	0.01	Exon1
0.356	C	T	21965017	44871	rs3814960	0.18	0.02	5'UTR
0.042	A	T	21965319	45173	SG09S293*	1	0.04	5'UTR
0.036	T	C	21965561	45415	rs3731238	1	0.03	5'UTR
0.057	A	C	21965807	45661	SG09S291*	0.49	0.01	5'UTR
0.094	C	T	21983964	63818	rs2811711	0.42	0.02	5'UTR
CDKN2B								
0.005	A	G	21957014	36868		1	0.01	3'UTR
0.01	A	G	21957207	37061		1	0.01	3'UTR
0.01	G	T	21957291	37145		1	0.01	3'UTR
0.005	C	A	21957479	37333		1	0.01	3'UTR
0.005	G	C	21957838	37692		1	0.01	3'UTR
0.071	A	G	21958159	38013		0.33	0.01	3'UTR
0.38	G	A	21964218	44072	rs3731239	0.41	0.13	3'UTR
0.005	G	C	21964355	44209		1	0.01	3'UTR
0.01	G	T	21985044	64898		1	0.01	3'UTR
0.005	T	C	21985467	65321		1	0.01	3'UTR
0.323	T	C	21985882	65736	rs2518723	0.29	0.07	3'UTR
0.422	T	C	21993223	73077	rs3217992	0.78	0.36	Exon2
0.398	G	A	21993367	73221	rs1063192	0.53	0.23	Exon2
0.005	C	A	21993417	73271		1	0	Exon2
0.005	C	T	21993591	73445		1	0.01	Exon2
0.078	G	T	21995330	75184	rs3217986	0.58	0.03	Exon2
0.005	C	G	21995493	75347	rs3217984	1	0.01	Exon2
0.104	T	G	21996273	76127	rs2069426	0.08	0	Intron1
0.005	A	G	21996303	76157		1	0.01	Intron1
0.104	T	C	21996348	76202	rs974336	0.08	0	Intron1
0.005	G	A	21996536	76390		1	0.01	Intron1
0.382	G	C	21999698	79552	rs2069418	0.55	0.23	5'UTR
0.011	G	A	21999915	79769		1	0.01	5'UTR
0.005	T	C	21999953	79807		1	0.01	5'UTR
0.1	del	A	21999996	79850	rs2069417	0	0	5'UTR
0.395	A	T	22000004	79858	rs2069416	0.8	0.37	5'UTR
0.089	G	A	22000412	80266	rs495490	0.03	0	5'UTR
0.021	A	G	22000681	80535	SG09S492*	1	0.02	5'UTR
0.005	C	G	22001083	80937		1	0.01	5'UTR
0.005	C	G	22001158	81012		1	0.01	5'UTR

[a]MAF：ﾏｲﾅｰｱﾚﾙ頻度。
[b]NCBI Build 34 中の塩基対場所。
[c]93 の配列決定された MI 症例に基づいた、ﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄ SNP rs10757278 への相関。
[d]配列番号 94（LD ﾌﾞﾛｯｸ C09）中の位置。
*非公開 SNP について本明細書で使用された別名。

【０３８１】

【表５５】

表 27:MI 領域内の保存 TF 結合部位中の SNP

SNP			TF 結合部位		rs1333040 に対する LD		
名称	場所	TF 名	開始	終了	D'	r^2	P
rs16935754	22002235	PAX2	22002234	22002253	nd	nd	nd
rs35113513	22023540	FOXO4	22023540	22023551	nd	nd	nd
rs35834365	22023550	FOXO4	22023540	22023551	nd	nd	nd
rs17694493	22031997	STAT	22031995	22032004	0.41	0.05	0.03
rs1412830	22033611	FOXO4*	22033601	22033615	nd	nd	nd
rs1412830	22033611	FOXO3*	22033601	22033615	nd	nd	nd
rs4977758	22108480	EVI1	22108480	22108496	nd	nd	nd
rs34974971	22126835	EVI1	22126830	22126839	nd	nd	nd
rs6475610	22131893	AREB6	22131892	22131905	0.11	0.01	0.36
rs10757289#	22150453	MRF2	22150444	22150458	0.14	0.02	0.22
rs10757289#	22150453	SEF1	22150452	22150471	0.14	0.02	0.22
rs1679013	22196986	BACH1	22196977	22196992	0.01	0	0.96
rs1679014	22197036	PAX6	22197025	22197046	0.21	0	0.57
rs10965296	22205659	GATA6	22205657	22205667	1	0.01	0.31
rs7043085	22323165	OCT1	22323163	22323176	nd	nd	nd
rs1969926	22347344	SOX9	22347334	22347348	nd	nd	nd
rs10113901	22364031	HNF1	22364024	22364039	0.06	0	0.64
rs7046709	22366969	MEF2	22366953	22366975	0.13	0.01	0.34

全ての座標はﾋﾄｹﾞﾉﾑﾘﾘｰｽ 17(build35)についてのものである。
*二つの関連 TF は同一ﾓﾁｰﾌを認識する。
#SNP は二つの部分的に重複した TF 結合部位にある。
SNP 及び rs1333040 間の LD は、CEUhapmap ｻﾝﾌﾟﾙのｶｲ二乗試験により決定された D'、r^2 及び P 値により要約されている。nd:LD の尺度は、CEUhapmap に示されていない SNP については確定できなかった。

【０３８２】

【表５６】

表２８

示されているのは、表 25 のﾌﾟﾗｲﾏｰ使用した CDKN2A 及び CDKN2B の配列決定からの、全ての SNP の関連性結果、及び早期発症型 MI 症例及び対照についての関連性結果。

場所[a]	rs 名	ｱﾚﾙ	RR	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	P 値	変異
21958159	rs3088440	A	0.7264	118	0.080508	674	0.107567	0.194719	G/a
21958199	rs11515	C	1.0349	118	0.161017	668	0.156437	0.858926	G/c
21960916	rs3731249	T	1.4053	119	0.037815	680	0.027206	0.384391	C/t
21964218	rs3731239	A	1.0712	96	0.619792	87	0.603448	0.748662	A/g
21965017	rs3814960	C	0.8697	118	0.347458	686	0.379738	0.34197	T/c
21965319	SG09S293	A	1.4498	119	0.037815	682	0.026393	0.344886	T/a
21965561	rs3731238	T	1.2498	120	0.033333	689	0.026851	0.582384	C/t
21965807	SG09S291	A	1.7884	120	0.058333	687	0.033479	0.077647	C/a
21983964	rs2811711	C	0.8364	119	0.088235	675	0.103704	0.458559	T/c
21985882	rs2518723	T	1.0818	65	0.323077	49	0.306122	0.784969	C/t
21993223	rs3217992	T	1.3279	96	0.421875	86	0.354651	0.188816	C/t
21993367	rs1063192	A	1.27	93	0.602151	80	0.54375	0.273278	A/g
21995330	rs3217986	T	1.1274	96	0.921875	86	0.912791	0.753194	T/g
21996273	rs2069426	T	1.0602	96	0.104167	86	0.098837	0.866531	G/t
21996348	rs974336	T	1.0078	96	0.104167	87	0.103448	0.982048	G/t
21999698	rs2069418	C	1.4107	93	0.61828	87	0.534483	0.107569	C/g
22000004	rs2069416	A	1.6529	93	0.387097	85	0.276471	0.026641	T/a/g
22000004	rs2069416	T	0.6509	93	0.569892	85	0.670588	0.050367	T/a/g
22000004	rs2069416	G	0.804	93	0.043011	85	0.052941	0.660944	T/a/g
22000412	rs495490	A	1.2051	95	0.910526	85	0.894118	0.600156	A/g
22000681	SG09S492	A	3.587	94	0.021277	83	0.006024	0.206723	G/a

[a]NCBI Build 34 に適用される場所。ｱﾚﾙ：示されたｱﾚﾙは心筋梗塞への関連について試験されたものである。RR は相対ﾘｽｸである。患者数：罹患した個体数。患者頻度：罹患した個体中のｱﾚﾙ頻度。対照数：対照の数。対照頻度：対照におけるｱﾚﾙ頻度。変異*：示されているのは大文字で示されている主ｱﾚﾙを有する SNP のｱﾚﾙである。

【０３８３】

【表５７】

表２９：他の血管床におけるｱﾃﾛｰﾑ性動脈硬化に対する関連性

示されているのは、末梢動脈疾患(PAD)、腹部大動脈瘤(AAA)及び大血管疾患脳卒中(LVD)に対するSNP、rs1333040、rs2383207及びrs10116277の関連性である。

研究集団 (n/m)[a]	頻度			
変異体(ｱﾚﾙ)	対照	症例	*RR* (95% CI)	*P*
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ PAD (1504/3533)				
rs1333040 (T)	0.499	0.503	1.01 (0.93-1.11)	0.75
rs2383207 (G)	0.462	0.481	1.08 (0.99-1.18)	0.082
rs10116277 (T)	0.421	0.438	1.07 (0.98-1.17)	0.12
ｴﾓﾘｰ PAD (34/1284)				
rs1333040 (T)	0.573	0.721	1.92 (1.12-3.30)	0.017
rs2383207 (G)	0.541	0.692	1.91 (1.15-3.17)	0.012
rs10116277 (T)	0.504	0.676	2.06 (1.25-3.39)	0.0044
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ LVD (154/3533)				
rs1333040 (T)	0.499	0.527	1.12 (0.87-1.44)	0.39
rs2383207 (G)	0.462	0.488	1.11 (0.88-1.41)	0.38
rs10116277 (T)	0.421	0.457	1.16 (0.91-1.48)	0.24
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ AAA (287/3533)				
rs1333040 (T)	0.499	0.572	1.34 (1.12-1.60)	0.0012
rs2383207 (G)	0.462	0.536	1.35 (1.13-1.61)	0.00073
rs10116277 (T)	0.421	0.485	1.30 (1.09-1.54)	0.0035

[a]症例数(n)及び対照数(m)。[b]最初の発見群で使用された個体は症例及び対照の両方から除外されている。[c]合併群について、症例及び対照のｱﾚﾙ頻度は個々の群の重みを付けた平均である。

【０３８４】

表３０：ｱｲｽﾗﾝﾄﾞにおける、MI、早期発症型 MI 及び AAA に対するﾘﾌｧｲﾝﾒﾝﾄﾏｰｶｰの関連性

示されているのは、表 23b に含まれている 10 のﾏｰｶｰについての MI、早期発症型 MI 及び AAA 症例―患者群に対する関連性である。全ての試験は、10260 対照の同一ｾｯﾄを使用した。

			MI (2270/10260)				早発性 MI (621/10260)				AAA (323/10260)				CAD[a] (508/10260)			
SNP	ｱﾚﾙ	位置	対照頻度	症例頻度	OR	*P*	対照頻度	症例頻度	RR	*P*	対照頻度	症例頻度	RR	*P*	対照頻度	症例頻度	RR	*P*
rs10116277	T	22071397	0.419	0.471	1.23	3.2E-10	0.419	0.496	1.36	1.3E-07	0.419	0.488	1.32	6.0E-04	0.419	0.456	1.16	0.024
rs1333040	T	22073404	0.493	0.541	1.21	6.7E-09	0.493	0.576	1.40	1.3E-08	0.493	0.579	1.41	2.7E-05	0.493	0.519	1.11	0.130
rs10738607	G	22078094	0.441	0.497	1.25	8.4E-12	0.441	0.521	1.38	4.0E-08	0.441	0.522	1.38	5.8E-05	0.441	0.474	1.14	0.043
rs4977574	G	22088574	0.444	0.499	1.25	2.0E-11	0.443	0.522	1.37	8.3E-08	0.444	0.527	1.39	3.8E-05	0.443	0.474	1.13	0.056
rs6475608	C	22091702	0.683	0.709	1.13	1.7E-03	0.689	0.737	1.26	6.3E-04	0.693	0.752	1.35	1.8E-03	0.695	0.722	1.14	0.110
D9S1870	X	22093010	0.440	0.490	1.22	2.5E-09	0.441	0.513	1.34	1.2E-06	0.441	0.507	1.31	1.2E-03	0.441	0.471	1.13	0.073
rs2383207	G	22105959	0.458	0.511	1.24	6.5E-11	0.458	0.535	1.36	1.4E-07	0.458	0.537	1.38	7.4E-05	0.458	0.487	1.13	0.068
rs1333045	C	22109195	0.503	0.551	1.21	2.0E-08	0.506	0.575	1.32	3.5E-06	0.508	0.580	1.34	4.2E-04	0.508	0.554	1.20	0.007
rs1333046	A	22114123	0.439	0.494	1.24	4.6E-11	0.440	0.518	1.37	8.3E-08	0.442	0.528	1.42	1.7E-05	0.440	0.472	1.14	0.053
rs10757278	G	22114477	0.435	0.492	1.26	2.8E-12	0.434	0.518	1.40	1.2E-08	0.436	0.522	1.41	1.8E-05	0.435	0.474	1.17	0.016

[a]MI の既知症例は CAD 症例から除外した。[b]ﾏｲｸﾛｻﾃﾗｲﾄ D9S1870 について、2 より小さな全てのｱﾚﾙは複合ﾘｽｸｱﾚﾙ X に統合した。

40 30 20 10

【表５９】

表３１．表26で同定された非公開SNPのためのｱﾝﾌﾟﾗｲﾏｰ

SG09S293
GGAAGCAGCCCTCGCCAGAGCCAGCGTTGGCAAGGAAGGAGGACTGGGCTCCTCCCCACCTGCC
CCCCACACCGCCCTCCGGCCTCCCTGCTCCCAGCCGCGCTCCCCCGCCTGCCAGCAAAGGCGTG
TTTGAGTGCGTTCACTCTGTTAAAAAGAAATCCGCCCCCGCCCCGTTTCCTTCCTCCGCGATACAA
CCTTCC**[T/a]**AACTGCCAAATTGAATCGGGGTGTTTGGTGTCATAGGGAAAGTATGGCTTCTTCT
TTTAATCATAAGAAAAAGCAAAACTATTCTTTCCTAGTTGTGAGAGCCCCACCGAGAATCGAAATC
ACCTGTACGACTAGAAAGTGTCCCCCTACCCCCTCAACCCTTGATTTTCAGGAGCGCGGGGTTCA
CTAAGTCAGAAACCCTAGTTCAAAGGA

SG09S291
ATTGGAAGGACGGACTCCATTCTCAAAGTCATAATTCCTAGACCAGAAAAAGTGCTCAGTGTTCTA
GAAGCAGAGTTG**[C/a]**ACAGTGATCCAAAGACCAGCTTCAAATACTGTCCTGTCTCCTTCACACT
TCTCACATTTCTCTTTCCTACTGAAAATACCTTGCATTTTTCGTAATTATAAAGGGGGAAGGGAATA
TGAGTGCCCCCTGCTTTATAGGGGTTGTTGTGAGTTTAAATGATGTATTAATACATATAAGCCTTAA
GAACAGTGCCACACATCCTAAGCTAATACCTGTTAGCTCTTGAATTATCCGCTTTGAGGACTGGCT
TGCAATCTTGTTTTGAGGCATAGAAAGAAAATGCTTTGGAGCAGGACGCGGTGGCTCACACCTGT
AATCCCAGCACTTTGGGAAGCCGAGGCGGGCA

SG09S492
TGAATCAACATTTATTACTTAAAATATTTAAAACATTTCAGCGGATGCTACATTGGATAGGAAGAGA
ACCGCAAGTTATGGATTTGTTGCCTAAAAACTTTGGTGAGGAACTGCATAAGTGGACCTCTCCTAA
AAGTGAACAaTTTTTGTTTACAGAATCATTTTGGTTCGGAGTGCTGAGGAAGACAAAGTCTTAACA
GGAGGGCAATTGCTTGTGTATTGCAAAATGAGAGTCTTCACATGTTTTTTTTAGGATACCTTAGCT
CTGACTCCTCATCCCCCAAATCCCTGTAGAATTAAAAAAAgCTCTTTCTTTTAAAGGCAGTGGAAGT
GCCACCACCATGGAAGTGCTGGTTAGGGCTGAAAATCTACTGACAGAGCCTCAACAGAGCTGAAA
TCCACCTGGACAGG**[G/a]**AAGGGAACCGGGTAGCATTAATAACAATTTCTTTTTCTTTCCCATCC
AACCCCCATTTCCTAGTCTTCAGTTTCTTAATTTCTCTACCTTTTACTCTTATGCTCTTGTTTTGACC
TTTGAGTTTCTCTGAAACTTATCAGAAAAGTTAGGACAAGATAGTCTGACCCAATTCTTGAGCCATT
TTCTTAGGTAGTAAATATGTCAGAAAAATGAAAGCTGTTTGGAGTTGATAAGGAAATGGAAGATAA
TGTTTTTCTTTGAGGGgGACATAAAGAATGGTGATAGGGAAAGAACCAATGACTAAGTAAAATGAC
TGAGAATCTTGCACGAGGCAGATGTGTGAGCTTCGCGAAGCAAGTTGACTGAATGAAAAACAACT
TTGGGTAGGGAAAACGTTGCCGGGGGCATTCGC

【０３８６】

【表６０】

表３２：rs10757278 アレル G と動脈疾患間の相関

表現型	頻度			
研究集団 (n/m)	対照	症例	OR(95%CI)	P
腹部大動脈瘤(AAA)				
アイスランド (14259/398)	0.437	0.515	1.37 (1.18-1.58)	2.6×10^{-5}
ベルギー(267/176)	0.527	0.574	1.21 (0.92-1.58)	0.18
カナダ (150/206)	0.470	0.533	1.29 (0.96-1.74)	0.097
ペンシルバニア, 米国(447/101)	0.468	0.549	1.39 (1.02-1.89)	0.037
オランダ (915/476)	0.461	0.529	1.31 (1.12-1.53)	0.00078
UK(252/478)	0.470	0.545	1.35 (1.09-1.68)	0.0064
ニュージーランド (442/588)	0.474	0.530	1.25 (1.05-1.50)	0.012
全ての群(16732/2836)			1.31 (1.22-1.42)	1.2×10^{-12}
頭蓋内動脈瘤(IA)				
アイスランド (14259/170)	0.437	0.514	1.36 (1.10-1.69)	0.0048
オランダ (915/644)	0.461	0.516	1.24 (1.08-1.43)	0.0029
フィンランド (307/320)	0.400	0.469	1.33 (1.06-1.66)	0.015
全ての群(15481/1134)			1.29 (1.16-1.43)	2.5×10^{-6}
末梢動脈疾患(PAD)				
アイスランド (14259/1764)	0.437	0.473	1.16 (1.07-1.25)	0.00014
イタリア(181/179)	0.510	0.499	0.96 (0.71-1.29)	0.78
スウェーデン(143/206)	0.427	0.507	1.38 (1.02-1.87)	0.036
ニュージーランド (463/450)	0.474	0.491	1.07 (0.89-1.29)	0.47
全ての群(15025/2599)			1.14 (1.07-1.22)	6.1×10^{-5}
LAA/心原性脳卒中				
アイスランド (14259/415)	0.437	0.473	1.16 (1.00-1.34)	0.046
スウェーデン(734/290)	0.433	0.468	1.15 (0.95-1.39)	0.16
全ての群(15012/705)			1.15 (1.03-1.29)	0.015
冠動脈疾患(CAD)[a]				
アイスランド (14259/3051)	0.437	0.492	1.25 (1.17-1.32)	1.9×10^{-12}
アトランタ(1246/840)	0.479	0.544	1.30 (1.15-1.48)	0.000033
フィラデルフィア(447/724)	0.467	0.547	1.38 (1.17-1.63)	0.00017
ダラム(614/1201)	0.455	0.521	1.30 (1.13-1.50)	0.00018
全ての群(16566/5539)			1.28 (1.22-1.34)	1.2×10^{-23}

いくつかの研究集団における、動脈疾患：AAA、IA、PAD、合併された LAA(大動脈アテローム性動脈硬化)/心原性脳卒中及び CAD、及び T2D に対する rs10757278 アレル G の関連性結果。マンテル・ヘンゼルモデルを使用して研究集団を合併した後の各表現型についての結果も含まれている。対照(n)及び症例(m)の数が示されている。アイスランド集団についての結果は個体の関連性について調節されている。

[a]CAD についての結果は以前に公開されており [1](増加していたアイスランド対照群は別として)、他の動脈表現型の結果との比較のためにここに示されている。

【０３８７】

【表６１】

表 33.ｻﾝﾌﾟﾙｾｯﾄから既知の CAD 症例を除外した後の、rs10757278 ｱﾚﾙ G と動脈疾患間の関連性

表現型	頻度			
研究集団 (n/m)	対照	症例	OR(95%CI)	P
腹部大動脈瘤(AAA)				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(14259/190)	0.437	0.503	1.30 (1.06-1.60)	0.013
ﾍﾞﾙｷﾞｰ(267/156)	0.527	0.573	1.20 (0.91-1.60)	0.200
ﾍﾟﾝｼﾙﾊﾞﾆｱ, 米国(447/62)	0.469	0.513	1.19 (0.82-1.74)	0.36
ｵﾗﾝﾀﾞ(915/380)	0.461	0.517	1.25 (1.06-1.48)	0.0097
英国(252/220)	0.470	0.538	1.31 (1.02-1.70)	0.038
ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ(442/360)	0.474	0.516	1.18 (0.97-1.44)	0.097
全ての群(16639/2017)			1.25 (1.14-1.37)	3.0×10^{-6}
末梢動脈疾患(PAD)				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(14259/732)	0.437	0.463	1.12 (1.00-1.25)	0.055
ｲﾀﾘｱ(181/113)	0.509	0.488	0.92 (0.66-1.28)	0.62
ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ(463/326)	0.474	0.491	1.07 (0.87-1.31)	0.51
全ての群(14882/1171)			1.09 (0.99-1.20)	0.075
LAA/心原性脳卒中				
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(14259/278)	0.437	0.458	1.09 (0.92-1.30)	0.32
ｽｳｪｰﾃﾞﾝ(734/213)	0.433	0.467	1.15 (0.92-1.42)	0.22
全ての群(14993/491)			1.11 (0.97-1.27)	0.12

既知の CAD を除外した後の、動脈疾患：AAA、IA、PAD、合併された LAA(大動脈ｱﾃﾛｰﾑ性動脈硬化)/心原性脳卒中及び CAD、及び T2D に対する rs10757278 ｱﾚﾙ G の関連性結果。対照(n)及び症例(m)の数が示されている。ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ集団についての結果は関連性について調節されている。ｶﾅﾀﾞからの AAA 群及びｽｳｪｰﾃﾞﾝからの PAD 群については、CAD についての情報が入手不可能であった。AAA 症例中の CAD 発生の情報は英国からの AAA 症例の 97%(479 の内の 466)、ﾍﾟﾝｼﾙﾊﾞﾆｱからの症例の 86%(101 の内の 87)、ﾍﾞﾙｷﾞｰからの症例の 45%(176 の内の 79)、ｵﾗﾝﾀﾞからの症例の 69%(476 の内の 330)、及びﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞからの症例の 98%(588 の内の 575)について入手可能であった。この情報を有するものの中で、AAA 対象の中の CAD の頻度は、英国群において 52%、ﾍﾟﾝｼﾙﾊﾞﾆｱ群において 48%、ﾍﾞﾙｷﾞｰ群において 29%、ｵﾗﾝﾀﾞ群において 29%、及びﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ群において 40%であった。

【０３８８】

【表６２】

表３４．腹部大動脈瘤及び頭蓋内動脈瘤に対するrs10757278の遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比

研究集団（n/m）	AA	遺伝子型特異的オッズ比 AG(95%CI)	GG(95%CI)
腹部大動脈瘤(AAA)	1	1.22 (0.95-1.56)	1.85 (1.39-2.45)
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(14259/398)	1	1.42 (0.91-2.20)	1.52 (0.87-2.66)
ﾍﾞﾙｷﾞｰ(267/176)	1	1.04 (0.69-1.57)	1.62 (0.90-2.91)
ｶﾅﾀﾞ(150/206)	1	2.00 (1.17-3.44)	2.06 (1.06-4.03)
ﾍﾟﾝｼﾙﾊﾞﾆｱ,米国(447/101)	1	1.43 (1.12-1.84)	1.76 (1.28-2.43)
ｵﾗﾝﾀﾞ(915/476)	1	1.60 (1.19-2.15)	1.95 (1.26-3.03)
英国(252/478)	1	1.22 (0.94-1.58)	1.50 (1.04-2.17)
ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ(442/588)	1	1.36 (1.21-1.52)	1.74 (1.49-2.02)
合併(16732/2836)			
頭蓋内動脈瘤（IA）			
ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ(14259/170)	1	1.39 (0.96-2.02)	1.90 (1.24-2.93)
ｵﾗﾝﾀﾞ(915/644)	1	1.34 (1.08-1.66)	1.61 (1.20-2.16)
ﾌｨﾝﾗﾝﾄﾞ(307/320)	1	1.45 (1.06-1.98)	1.79 (1.12-2.86)
合併(15481/1134)	1	1.38 (1.18-1.63)	1.72 (1.39-2.13)

AAA及びIA症例対対照についてのrs10757278の遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比。非ｷｬﾘｱ(AA)のﾘｽｸと比較されたﾍﾃﾛ接合性ｷｬﾘｱ(AG)及びﾎﾓ接合体ｷｬﾘｱ(GG)のﾘｽｸが95%信頼区間(CI)と一緒に示されている。結果は、ｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ﾍﾞﾙｷﾞｰ、ｶﾅﾀﾞ、ﾍﾟﾝｼﾙﾊﾞﾆｱ、米国、英国、ｵﾗﾝﾀﾞ及びﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ合併された全ての群からのAAA症例-対照群、及びｱｲｽﾗﾝﾄﾞ、ｵﾗﾝﾀﾞ及びﾌｨﾝﾗﾝﾄﾞからのIA症例-対照群について示されている。対照(n)及び症例(m)の数が示されている。異種性の試験は、異なった研究群間の遺伝子型特異的ｵｯｽﾞ比に有意な相違を示さなかった。AAAについては、AG及びGG遺伝子型に対してP_{het}=0.38及びP_{het}=0.95、及びIAについてP_{het}=0.91及びP_{het}=0.81。

【０３８９】

【表６３】

表３５：英国Small Aneurysm Trialからのrs10757278についての、AAAの増殖速度と遺伝子型間の相関

rs10757278の遺伝子型	n	平均ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ直径（mm）	直線的増殖速度（mm／年）	平均差(95%CI)
AA	79	45.3	3.20	0.03(-0.38-0.41)
AG	214	44.8	3.15	基準
GG	107	44.7	2.53	-0.46(-0.93-0.00)

直線的増殖速度は前記[16]のように決定した。少なくとも三つのAAAの直径測定値及び増殖速度が、rs10757278について遺伝子型同定されている400人の患者で入手可能であり、nは異なった遺伝子型を有する個体数である。最も大きな群(AG)を基準群に設定し、次ぎに他の遺伝子型群の増殖速度を基準群の平均と比較した。このことは、ﾎﾓ接合群における増殖速度の平均差[95%CI]の推定を導く。平均差の分析は、年齢、性、喫煙状態、増殖ﾊﾟﾀｰﾝのﾍﾞｰｽﾗｲﾝ直径及び曲率で調整した。このｺﾎｰﾄにおいて、24の破裂したAAAがあり;6がAA遺伝子型、14がAG及び4がGGを有していた。

【０３９０】

表３６：アフリカ系アメリカ人における、MI に対する染色体 9p21 領域中の SNP の関連性。アフリカ系アメリカ人において、MI との関連性について 9 の SNP を試験した。これらの SNP には、アイスランド人の MI に対する全ゲノムスキャンからの 2SNP（rs10116277 及び rs2383207）及びコーカサス人の MI と最も強い関連性を示した rs10757278、ならびにコーカサス人において rs10757278 と相関していた六つの他の SNP が含まれる。表に示したように、すべての SNP は、対照群と比較して症例においてより高い頻度を有し、オッズ比はコーカサス人のものに匹敵している。

			合併[a]		フィラデルフィア(93/139)				ダラム(262/243)				クリーブランド(46/81)				アトランタ(91/357)			
SNP	アレル	位置	RR (95CI)	Pa	対照頻度	症例頻度	OR	P	対照頻度	症例頻度	RR	P	対照頻度	症例頻度	RR	P	対照頻度	症例頻度	RR	P
rs8181050	A	22054391	1.30 (0.91-1.86)	0.14	0.921	0.920	0.99	0.98	0.912	0.926	1.20	0.43	0.887	0.913	1.34	0.51	0.934	0.967	2.08	0.075
rs10116277	T	22071397	1.37 (1.05-1.80)	0.022	0.889	0.893	1.05	0.89	0.870	0.901	1.35	0.13	0.856	0.891	1.39	0.41	0.886	0.934	1.82	0.049
rs10738607	G	22078094	1.12 (0.92-1.35)	0.27	0.238	0.290	1.31	0.22	0.233	0.254	1.12	0.43	0.228	0.244	1.09	0.77	0.226	0.220	0.97	0.87
rs4977574	G	22088574	1.20 (0.97-1.48)	0.096	0.175	0.250	1.57	0.051	0.184	0.204	1.13	0.430	0.160	0.163	1.02	0.95	0.173	0.187	1.10	0.68
rs2383207	G	22105959	1.34 (1.03-1.74)	0.027	0.881	0.877	0.96	0.88	0.872	0.906	1.43	0.078	0.877	0.880	1.04	0.93	0.888	0.945	2.18	0.015
rs1333045	C	22109195	1.22 (1.04-1.43)	0.014	0.455	0.497	1.18	0.38	0.472	0.525	1.24	0.093	0.416	0.435	1.08	0.78	0.473	0.544	1.33	0.094
rs1333046	A	22114123	1.19 (0.99-1.44)	0.069	0.227	0.294	1.42	0.11	0.257	0.291	1.18	0.24	0.204	0.213	1.06	0.86	0.240	0.258	1.10	0.61
rs10757278	G	22114477	1.19 (0.98-1.45)	0.08	0.183	0.257	1.54	0.059	0.194	0.223	1.20	0.250	0.160	0.152	0.94	0.86	0.187	0.198	1.07	0.74
rs1333048	C	22115347	1.16 (0.96-1.40)	0.12	0.277	0.301	1.13	0.57	0.268	0.321	1.17	0.25	0.251	0.304	1.30	0.37	0.283	0.303	1.10	0.61

[a]四つのアフリカ系アメリカ人の結果はマンテル・ヘンゼルモデルを使用して統合した。示されているのは、染色体 9p21LD-ブロック（LD ブロック C09）中の 9 のマーカーについての、四つのアフリカ系アメリカ人 MI 症例-対照群における MI への関連性である。これらの SNP はコーカサス人において相関する。該マーカーには全ゲノムスキャンからの 2SNP（rs10116277 及び rs2383207）及びコーカサス人の MI と最も強い関連性を示した rs10757278、及び六つの他の相関 SNP が含まれる。

【表６５】

表３７．配列リストへのキー

配列	配列番号
rs7041637	1
rs3218020	2
rs3217992	3
rs1063192	4
rs2069418	5
rs2069416	6
rs573687	7
rs545226	8
rs10811640	9
rs10811641	10
rs2106120	11
rs2106119	12
rs643319	13
rs7044859	14
rs10757264	15
rs10965212	16
rs1292137	17
rs10811644	18
rs7035484	19
rs10738604	20
rs615552	21
rs543830	22
rs1591136	23
rs7049105	24
rs679038	25
rs10965215	26
rs564398	27
rs10115049	28
rs634537	29
rs2157719	30
rs2151280	31
rs1008878	32
rs1556515	33
rs1333037	34
rs1360590	35
rs1412829	36
rs1360589	37
rs7028570	38
rs944801	39
rs10965219	40
rs7030641	41
rs10120688	42
rs2184061	43
rs1537378	44
rs8181050	45
rs8181047	46
rs10811647	47
rs1333039	48
rs10965224	49
rs10811650	50
rs10811651	51
rs4977756	52
rs10757269	53
rs9632884	54
rs1412832	55
rs10116277	56
rs10965227	57
rs6475606	58
rs1333040	59
rs1537370	60

【０３９２】

【表６６】

rs7857345	61
rs10738607	62
rs10757272	63
rs4977574	64
rs2891168	65
rs1537371	66
rs1556516	67
rs6475608	68
rs7859727	69
rs1537373	70
rs1333042	71
rs7859362	72
rs1333043	73
rs1412834	74
rs7341786	75
rs10511701	76
rs10733376	77
rs10738609	78
rs2383206	79
rs944797	80
rs1004638	81
rs2383207	82
rs1537374	83
rs1537375	84
rs1333045	85
rs10738610	86
rs1333046	87
rs10757278	88
rs1333047	89
rs4977575	90
rs1333048	91
rs1333049	92
rs1333050	93
LD Block C09	94

【図１】

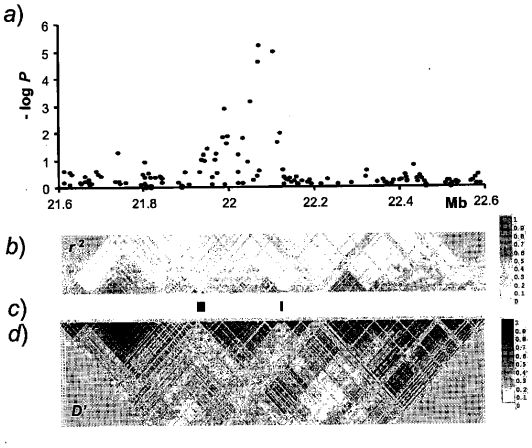


Fig. 1

【配列表】
2010518848000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE DBSNP NCBI; 11 November 2006 (2006-11-11), "Genotyping assay for SNP rs10116277" XP002482826 Database accession no. ss66599780 and Submitter method ID: INFINIUM-II the whole document -----	23-29, 52-65, 67-74
X	DATABASE DBSNP NCBI; 11 November 2006 (2006-11-11), "Genotyping assay for rs1333040"" XP002482827 Database accession no. ss66735836 and submitter method ID: INFINIUM-II the whole document ----- -/--	23-29, 52-65, 67-74

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 June 2008	27/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Dolce, Luca

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000007

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE DBSNP NCBI; 11 November 2006 (2006-11-11), "Genotyping assay for SNP rs2383207" XP002482828 Database accession no. ss66710789 and submitter method ID: INFINIUM-II the whole document	23-29, 52-65, 67-74
X	DATABASE DBSNP NCBI; 18 July 2005 (2005-07-18), "Genotyping assay for SNP rs10757278" XP002482829 Database accession no. ss43784416 and submitter method ID: XPLORE the whole document	23-29, 52-65, 67-74
X	WO 2004/035746 A (DECODE GENETICS EHF [IS]; HELGADOTTIR ANNA [IS]; GULCHER JEFFREY R [US) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document	1-22, 30-51,66
P,X	HELGADOTTIR ANNA ET AL: "A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction" SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 316, no. 5830, June 2007 (2007-06), pages 1491-1493, XP002482823 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-74
P,X	MCPHERSON RUTH ET AL: "A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease" SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 316, no. 5830, June 2007 (2007-06), pages 1488-1491, XP002482824 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-74
A	INTERNATIONAL HAPMAP CONSORTIUM: "A haplotype map of the human genome." NATURE 27 OCT 2005, vol. 437, no. 7063, 27 October 2005 (2005-10-27), pages 1299-1320, XP002482825 ISSN: 1476-4687 the whole document	1-74

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IS2008/000007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035746 A	29-04-2004	AU 2003290527 A1	04-05-2004
		CA 2502359 A1	29-04-2004
		EP 1562973 A2	17-08-2005

フロントページの続き

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

(72)発明者 ヘルガドッティル, アンナ
アイスランド国 １１２ レイクジャヴィク, ハムラヴィク ８６
(72)発明者 トーレイフソン, グドマル
アイスランド国 １１１ レイクジャヴィク, ヴェストゥルベルク １５５
(72)発明者 マノレスク, アンドレイ
アイスランド国 １０５ レイクジャヴィク, エスキヒリド ２２エイ

Ｆターム(参考) 4B024 AA11 CA01 HA08 HA12
4B063 QA18 QA19 QQ02 QQ42 QR08 QR32 QR42 QR50 QR55 QR62
QR72 QS25 QS28 QS34 QS36 QS39 QX02

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2010518848A5	公开(公告)日	2011-04-07
申请号	JP2009550777	申请日	2008-02-21
[标]申请(专利权)人(译)	解码遗传学私营有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	解码遗传学leichiefu		
[标]发明人	ヘルガドッティルアンナ トーレイフソングドマル マノレスクアンドレイ		
发明人	ヘルガドッティル,アンナ トーレイフソン,グドマル マノレスク,アンドレイ		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N33/53 C12N15/09		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/136 C12Q2600/172 Y02A90/26 C12Q2600/156		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A G01N33/53.M C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/HA08 4B024/HA12 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ42 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR42 4B063/QR50 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX02		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫		
优先权	8613 2007-02-21 IS 8640 2007-04-30 IS 8701 2007-12-21 IS		
其他公开文献	JP2010518848A JP5646179B2		

摘要(译)

需要解决的问题：对于了解存在心血管疾病风险（增加和减少）的遗传变异存在持续和巨大的需求。 本发明涉及诊断发现与心血管疾病相关的某种多态标记的等位基因的存在或不存在的方法，包括评估冠状动脉疾病，MI，腹主动脉瘤，颅内一种确定心血管疾病易感性的方法，包括动脉瘤，再狭窄和外周动脉疾病。本发明还涉及试剂盒，其包含用于评估此类标志物的试剂和评估治疗剂响应可能性的方法和使用此类标志物的方法。 点域1