

(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2010-510804

(P2010-510804A)

(43) 公表日 平成22年4月8日(2010.4.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B O 2 4
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 6 3
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 M	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 167 頁)

(21) 出願番号	特願2009-538856 (P2009-538856)	(71) 出願人	507381673
(86) (22) 出願日	平成19年11月30日 (2007.11.30)		デコード・ジェネティクス・イーエイチエフ
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月3日 (2009.8.3)		アイスランド国 アイエスー101 レイクジャヴィク, スタールゲテュ 8
(86) 国際出願番号	PCT/IS2007/000020	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開番号	W02008/065682		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開日	平成20年6月5日 (2008.6.5)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	8572		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成18年11月30日 (2006.11.30)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	アイスランド (IS)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	8630	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成19年4月4日 (2007.4.4)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	アイスランド (IS)	(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2型糖尿病の遺伝的感受性変異体

(57) 【要約】

【課題】現在のところ、予防的投薬がより適切であろう個体から、この高リスク群内ではそれらを区別する情報はほとんどなく、ライフスタイル介入が疾患予防の最良の選択であろう。感受性遺伝子の同定は該疾患の病態生理学のより良い理解を可能にするであろうし、そして患者の直接的利点として、それは診断及び治療についてのより良いアプローチを容易にするであろう。2型糖尿病の予防のための療法剤も必要とされている。

【解決手段】関連解析は、ある種の変異体が2型糖尿病についての感受性変異体であることを示した。本発明は、こうした感受性変異体の診断応用に関し、個体において2型糖尿病への増加した感受性を決定する方法、ならびに、2型糖尿病への減少した感受性を決定する方法を含む。本発明はさらに、本明細書に記載した該変異体に基づいた、2型糖尿病への感受性を決定するためのキットに関する。

【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト個体における 2 型糖尿病への感受性を決定する方法であって、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 10 ~ 12 に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在又は不存在は、2 型糖尿病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 1、配列番号 2 又は配列番号 3 内に存在する、請求項 1 の方法。

10

【請求項 3】

該少なくとも一つの多型マーカーが、rs 2497304 (配列番号 16)、rs 947591 (配列番号 30)、rs 10882091 (配列番号 4)、rs 7914814 (配列番号 24)、rs 6583830 (配列番号 20)、rs 2421943 (配列番号 15)、rs 6583826 (配列番号 19)、rs 7752906 (配列番号 32)、rs 1569699 (配列番号 6)、rs 7756992 (配列番号 21)、rs 9350271 (配列番号 33)、rs 9356744 (配列番号 34)、rs 9368222 (配列番号 35)、rs 10440833 (配列番号 36)、rs 6931514 (配列番号 37)、rs 1860316 (配列番号 10)、rs 1981647 (配列番号 11)、rs 1843622 (配列番号 9)、rs 2191113 (配列番号 13)、rs 9890889 (配列番号 31) 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マーカーを含んでなる、請求項 1 又は 2 の方法。

20

【請求項 4】

該少なくとも一つの多型マーカーが、表 22、表 23 及び表 24 に示したマーカーから成る群より選択される一つ又はそれより多くのマーカーと、 0.8 より大きな $|D'|$ の及び 0.2 より大きな r^2 の数値により規定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、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項 5】

該少なくとも一つの多型マーカーが、マーカー rs 7752906 (配列番号 32)、rs 1569699 (配列番号 6)、rs 7756992 (配列番号 21)、rs 9350271 (配列番号 33)、rs 9356744 (配列番号 34)、rs 9368222 (配列番号 35)、rs 10440833 (配列番号 36)、rs 6931514 (配列番号 37) 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、前記請求項のいずれか一項の方法。

30

【請求項 6】

該少なくとも一つの多型マーカーが、マーカー rs 7752906 (配列番号 32)、rs 1569699 (配列番号 6)、rs 7756992 (配列番号 21)、rs 9350271 (配列番号 33)、rs 9356744 (配列番号 34)、rs 9368222 (配列番号 35)、rs 10440833 (配列番号 36) 及び rs 6931514 (配列番号 37) から選択される、請求項 5 の方法。

40

【請求項 7】

該少なくとも一つのマーカーが、マーカー rs 7756992 (配列番号 21) 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、請求項 1 の方法。

【請求項 8】

該少なくとも一つのマーカーが、表 22 に示したマーカーより選択される、請求項 7 の方法。

【請求項 9】

該少なくとも一つのマーカーが、マーカー rs 10882091 (配列番号 4) 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、請求項 1 の方法。

【請求項 10】

50

該少なくとも一つのマーカーが、表 2 3 に示したマーカーより選択される、請求項 9 の方法。

【請求項 1 1】

該少なくとも一つのマーカーが、rs 2 1 9 1 1 1 3 (配列番号 1 3) 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、請求項 1 の方法。

【請求項 1 2】

該少なくとも一つのマーカーが、表 2 4 に示したマーカーより選択される、請求項 1 1 の方法。

【請求項 1 3】

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一項の方法。

10

【請求項 1 4】

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が、増加した 2 型糖尿病への感受性を示す、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項 1 5】

増加した感受性が、少なくとも 1 . 1 5 の相対リスク (RR) 又はオッズ比 (OR) により特徴付けられる、請求項 1 4 の方法。

【請求項 1 6】

増大した感受性が、少なくとも 1 . 2 0 の相対リスク (RR) 又はオッズ比 (OR) により特徴付けられる、請求項 1 4 又は 1 5 の方法。

20

【請求項 1 7】

rs 2 4 9 7 3 0 4 アレル A、rs 9 4 7 5 9 1 アレル A、rs 1 0 8 8 2 0 9 1 アレル C、rs 7 9 1 4 8 1 4 アレル T、rs 6 5 8 3 8 3 0 アレル A、rs 2 4 2 1 9 4 3 アレル G、rs 6 5 8 3 8 2 6 アレル G、rs 7 7 5 2 9 0 6 アレル A、rs 1 5 6 9 6 9 9 アレル C、rs 7 7 5 6 9 9 2 アレル G、rs 9 3 5 0 2 7 1 アレル A、rs 9 3 5 6 7 4 4 アレル C、rs 9 3 6 8 2 2 2 アレル A、rs 1 0 4 4 0 8 3 3 アレル A、rs 6 9 3 1 5 1 4 アレル G、rs 1 8 6 0 3 1 6 アレル A、rs 1 9 8 1 6 4 7 アレル C、rs 1 8 4 3 6 2 2 アレル T、rs 2 1 9 1 1 1 3 アレル A 及び / 又は rs 9 8 9 0 8 8 9 アレル A の存在が、2 型糖尿病への増加した感受性を示す、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか

30

【請求項 1 8】

該個体からの核酸サンプルにおける少なくとも一つの保護アレルの存在が、2 型糖尿病への減少した感受性を示す、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 9】

該個体からの核酸サンプルにおいて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が 2 型糖尿病の減少した感受性を示す、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項の方法。

【請求項 2 0】

該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプが、該個体におけるインスリン応答及び / 又はグルコース耐性不良にさらに関連する、前記請求項のいずれか一項の方法。

40

【請求項 2 1】

アットリスクマーカー中の少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在の決定が、2 型糖尿病への増加した感受性を示し、そして該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプはさらに減少したインスリン応答及び / 又はグルコース耐性不良を示す、請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 2 2】

連鎖不平衡が、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、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項 2 3】

ヒト個体における 2 型糖尿病への感受性を評価する方法であって、該個体からの核酸を、

50

ヒト集団において2型糖尿病の増加した発生と相関する、配列番号1、配列番号2又は配列番号3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が、該個体を糖尿病に対する上昇した感受性を有していると同定し、及び

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が、該個体を糖尿病に対する上昇した感受性を有していないと同定する、前記方法。

【請求項24】

該多型又はハプロタイプが、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)及び、0.8より大きい $|D'|$ 及び/又は0.2より大きい r^2 の数値により特徴付けられる連鎖不平衡にあるマーカーから選択される、請求項23の方法。

【請求項25】

さらに、LDブロックC06(配列番号1)、LDブロックC10(配列番号2)及びLDブロックC17(配列番号3)とは関連しない、2型糖尿病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、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項26】

TCF7L2遺伝子中の、2型糖尿病について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、該核酸をスクリーニングすることを含んでなり、少なくとも一つのアットリスクアレルの存在の決定が、2型糖尿病への増加した感受性を示す、請求項25の方法。

【請求項27】

該マーカー又はハプロタイプの存在が、2型糖尿病のための特定の治療モダリティへの対象の異なった応答率を示す、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項28】

該個体が、特異的ヒト祖先を有する、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項29】

該祖先が、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より選択される、請求項28の方法。

【請求項30】

該祖先が、ブラックアフリカ人祖先である、請求項28又は29の方法。

【請求項31】

該祖先が、ヨーロッパ人祖先である、請求項28の方法。

【請求項32】

該祖先が、コーカサス人祖先である、請求項28又は29の方法。

【請求項33】

該祖先が、自己申告である、請求項28～32のいずれか一項の方法。

【請求項34】

該祖先が、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

10

20

30

40

50

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、請求項 28 ~ 32 のいずれか一項の方法。

【請求項 35】

該個体が肥満である、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項 36】

該個体が非肥満である、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項の方法。

【請求項 37】

ヒト個体における 2 型糖尿病への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であって：

a) 配列番号 1、配列番号 2 又は配列番号 3 内の少なくとも一つの多型マーカー、又はそれら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) 2 型糖尿病と又は 2 型糖尿病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を決定すること；及び

c) 対照個体のサンプルの遺伝子型を決定すること；

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、2 型糖尿病と又は 2 型糖尿病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、2 型糖尿病への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 38】

連鎖不平衡が、0.2 より大きな r^2 及び r 又は 0.8 より大きな $|D'|$ の数値により特徴付けられる、請求項 37 の方法。

【請求項 39】

該少なくとも一つの多型マーカーが、マーカー rs2497304 (配列番号 16)、rs947591 (配列番号 30)、rs10882091 (配列番号 4)、rs7914814 (配列番号 24)、rs6583830 (配列番号 20)、rs2421943 (配列番号 15)、rs6583826 (配列番号 19)、rs7752906 (配列番号 32)、rs1569699 (配列番号 6)、rs7756992 (配列番号 21)、rs9350271 (配列番号 33)、rs9356744 (配列番号 34)、rs9368222 (配列番号 35)、rs10440833 (配列番号 36)、rs6931514 (配列番号 37)、rs1860316 (配列番号 10)、rs1981647 (配列番号 11)、rs1843622 (配列番号 9)、rs2191113 (配列番号 13)、rs9890889 (配列番号 31) 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 r 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、請求項 37 の方法。

【請求項 40】

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、2 型糖尿病と又は 2 型糖尿病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増加が、該少なくとも一つの多型が 2 型糖尿病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 37 ~ 39 のいずれか一項の方法。

【請求項 41】

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、2 型糖尿病と又は 2 型糖尿病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減少が、2 型糖尿病への減少した感受性、又は 2 型糖尿病に対する保護を示す、請求項 37 ~ 39 のいずれか一項の方法。

【請求項 42】

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は、rs2497304 (配列番号 16)、rs947591 (配列番号 30)、rs10882091 (配列番号 4)、rs7914814 (配列番号 24)、rs6583830 (配列番号 20)、rs2421943

10

20

30

40

50

(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)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多型マーカーの該少なくとも一つのアレルの存在又は不在の決定は、2型糖尿病への感受性を示す、前記方法。

【請求項43】

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 $|D'|$ の数値により特徴付けられる、請求項41又は42の方法。

【請求項44】

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41~43のいずれか一項の方法。

【請求項45】

遺伝子型同定が、アレル特異的プローブハイブリダイゼーション、アレル特異的プライマー伸張、アレル特異的増幅、核酸シーケンシング、5'-エキソヌクラーゼ消化、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41~44のいずれか一項の方法。

【請求項46】

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45の方法。

【請求項47】

該プロセスがDNAシーケンシングを含んでなる、請求項45の方法。

【請求項48】

該方法が：

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、該オリゴヌクレオチドプローブと該核酸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1、配列番号2又は配列番号3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ラーゼで該核酸を処理すること；及び

10

20

30

40

50

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、請求項45～47のいずれか一項の方法。

【請求項49】

該核酸のコピーが、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)による増幅によって提供される、請求項48の方法。

【請求項50】

該感受性が、増加した感受性である、請求項37～49のいずれか一項の方法。

【請求項51】

該感受性が、減少した感受性である、請求項37～49のいずれか一項の方法。

【請求項52】

該個体が、特異的ヒト祖先を有する、請求項37～50のいずれか一項の方法。

【請求項53】

祖先が、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より選択される、請求項52の方法。

【請求項54】

該祖先が、ブラックアフリカ人祖先である、請求項52又は53の方法。

【請求項55】

該祖先が、ヨーロッパ人祖先である、請求項52の方法。

【請求項56】

該祖先が、コーカサス人祖先である、請求項52又は53の方法。

【請求項57】

該祖先が、自己申告である、請求項52～56のいずれか一項の方法。

【請求項58】

該祖先が、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、請求項52～56のいずれか一項の方法。

【請求項59】

ヒト個体が肥満である、請求項37～58のいずれか一項の方法。

【請求項60】

該個体が非肥満である、請求項37～58のいずれか一項の方法。

【請求項61】

2型糖尿病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が、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)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が、2型糖尿病療法剤への陽性応答の可能性を示す、前記方法。

【請求項62】

該2型糖尿病治療薬が、剤表1及び剤表2に示した剤から選択される、請求項61の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 6 3】

2 型糖尿病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が、rs 2 4 9 7 3 0 4 (配列番号 1 6)、rs 9 4 7 5 9 1 (配列番号 3 0)、rs 1 0 8 8 2 0 9 1 (配列番号 4)、rs 7 9 1 4 8 1 4 (配列番号 2 4)、rs 6 5 8 3 8 3 0 (配列番号 2 0)、rs 2 4 2 1 9 4 3 (配列番号 1 5)、rs 6 5 8 3 8 2 6 (配列番号 1 9)、rs 7 7 5 2 9 0 6 (配列番号 3 2)、rs 1 5 6 9 6 9 9 (配列番号 6)、rs 7 7 5 6 9 9 2 (配列番号 2 1)、rs 9 3 5 0 2 7 1 (配列番号 3 3)、rs 9 3 5 6 7 4 4 (配列番号 3 4)、rs 9 3 6 8 2 2 2 (配列番号 3 5)、rs 1 0 4 4 0 8 3 3 (配列番号 3 6)、rs 6 9 3 1 5 1 4 (配列番号 3 7)、rs 1 8 6 0 3 1 6 (配列番号 1 0)、rs 1 9 8 1 6 4 7 (配列番号 1 1)、rs 1 8 4 3 6 2 2 (配列番号 9)、rs 2 1 9 1 1 3 (配列番号 1 3)、rs 9 8 9 0 8 8 9 (配列番号 3 1) 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、該少なくとも一つのアレルの存在の決定が、該個体における 2 型糖尿病のより悪い予後を示す、前記方法。

10

【請求項 6 4】

2 型糖尿病の治療を受けている個体における治療の進行をモニタリングする方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーが、rs 2 4 9 7 3 0 4 (配列番号 1 6)、rs 9 4 7 5 9 1 (配列番号 3 0)、rs 1 0 8 8 2 0 9 1 (配列番号 4)、rs 7 9 1 4 8 1 4 (配列番号 2 4)、rs 6 5 8 3 8 3 0 (配列番号 2 0)、rs 2 4 2 1 9 4 3 (配列番号 1 5)、rs 6 5 8 3 8 2 6 (配列番号 1 9)、rs 7 7 5 2 9 0 6 (配列番号 3 2)、rs 1 5 6 9 6 9 9 (配列番号 6)、rs 7 7 5 6 9 9 2 (配列番号 2 1)、rs 9 3 5 0 2 7 1 (配列番号 3 3)、rs 9 3 5 6 7 4 4 (配列番号 3 4)、rs 9 3 6 8 2 2 2 (配列番号 3 5)、TS 1 0 4 4 0 8 3 3 (配列番号 3 6)、rs 6 9 3 1 5 1 4 (配列番号 3 7)、rs 1 8 6 0 3 1 6 (配列番号 1 0)、rs 1 9 8 1 6 4 7 (配列番号 1 1)、rs 1 8 4 3 6 2 2 (配列番号 9)、rs 2 1 9 1 1 3 (配列番号 1 3)、rs 9 8 9 0 8 8 9 (配列番号 3 1) 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、該少なくとも一つのアレルの存在の決定が、該個体の治療結果を示す、前記方法。

20

30

【請求項 6 5】

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 $|D'|$ の数値により定義される、請求項 6 1 ~ 6 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 6 6】

さらに、該個体からのサンプル中の少なくとも一つのバイオマーカーを評価することを含んでなる、前記請求項のいずれか一項の方法。

【請求項 6 7】

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、前記請求項のいずれか一項の方法。

40

【請求項 6 8】

該非遺伝的情報が、年齢、性別、民族性、社会経済的地位、既往症診断、対象の病歴、2 型糖尿病の家族歴、生化学的測定及び臨床的測定から選択される、請求項 6 7 の方法。

【請求項 6 9】

さらに全リスクを計算することを含んでなる、請求項 6 6 ~ 6 8 のいずれか一項の方法。

【請求項 7 0】

ヒト個体の 2 型糖尿病への感受性を評価するためのキットであって、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、その配列が配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 に示されている核酸セグメント内の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

50

成る群より選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在は2型糖尿病への感受性を示す、前記キット。

【請求項71】

該少なくとも一つの多型マーカーが、表10~12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の群より選択される、請求項70のキット。

【請求項72】

該少なくとも一つの多型マーカーが、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)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のキット。

10

【請求項73】

連鎖不平衡が、少なくとも0.2の r^2 の数値及び/又は少なくとも0.8の $|D'|$ 値により定義される、請求項69~72のいずれかのキット。

20

【請求項74】

該試薬が、該少なくとも一つの多型マーカーを含んでなる該個体のゲノムの断片へハイブリダイズする少なくとも一つの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70~73のいずれかのキット。

【請求項75】

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、請求項70~74のいずれかのキット。

30

【請求項76】

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、請求項74又は75のキット。

【請求項77】

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、請求項74~76のいずれかのキット。

【請求項78】

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74~77のいずれかのキット。

【請求項79】

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が、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1、配列番号2及び配列番号3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が、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；

40

50

該エンハンサーオリゴヌクレオチドが、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が、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70～78のいずれかのキット。

【請求項80】

ヒト個体において2型糖尿病を診断する及び/又は2型糖尿病への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、該プローブが、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1、配列番号2及び配列番号3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、前記使用。

【請求項81】

該多型部位が、多型マーカーrs2497304（配列番号16）、rs947591（配列番号30）、rs10882091（配列番号4）、rs7914814（配列番号24）、rs6583830（配列番号20）、rs2421943（配列番号15）、rs6583826（配列番号19）、rs7752906（配列番号32）、rs1569699（配列番号6）、rs7756992（配列番号21）、rs9350271（配列番号33）、rs9356744（配列番号34）、rs9368222（配列番号35）、rs10440833（配列番号36）、rs6931514（配列番号37）、rs1860316（配列番号10）、rs1981647（配列番号11）、rs1843622（配列番号9）、rs2191113（配列番号13）、rs9890889（配列番号31）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、請求項80に記載の使用。

【請求項82】

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. 2型糖尿病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rs2497304（配列番号16）、rs947591（配列番号30）、rs10882091（配列番号4）、rs7914814（配列番号24）、rs6583830（配列番号20）、rs2421943（配列番号15）、rs6583826（配列番号19）、rs7752906（配列番号32）、rs1569699（配列番号6）、rs7756992（配列番号21）、rs9350271（配列番号33）、rs9356744（配列番号34）、rs9368222（配列番号35）、rs10440833（配列番号36）、rs6931514（配列番号37）、rs1860316（配列番号10）、rs1981647（配列番号11）、rs1843622（配列番号9）、rs2191113（配列番号13）、rs9890889（配列番号31）及び少なくとも0.2の r^2 の数値及び/又は少なくとも0.8の $|D'|$ の値により定義される、それらと連鎖不平衡にある多型から選択される、前記コンピューター可読媒体。

10

20

30

40

50

【請求項 8 3】

さらに複数の個体の祖先についての情報を含んでなる、請求項 8 2 の媒体。

【請求項 8 4】

2 型糖尿病と診断された複数の個体及び複数の参照個体が特定の祖先を有する、請求項 8 2 又は 8 3 の媒体。

【請求項 8 5】

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、

該ルーチンが、マーカー rs 2 4 9 7 3 0 4 (配列番号 1 6)、rs 9 4 7 5 9 1 (配列番号 3 0)、rs 1 0 8 8 2 0 9 1 (配列番号 4)、rs 7 9 1 4 8 1 4 (配列番号 2 4)、rs 6 5 8 3 8 3 0 (配列番号 2 0)、rs 2 4 2 1 9 4 3 (配列番号 1 5)、rs 6 5 8 3 8 2 6 (配列番号 1 9)、rs 7 7 5 2 9 0 6 (配列番号 3 2)、rs 1 5 6 9 6 9 9 (配列番号 6)、rs 7 7 5 6 9 9 2 (配列番号 2 1)、rs 9 3 5 0 2 7 1 (配列番号 3 3)、rs 9 3 5 6 7 4 4 (配列番号 3 4)、rs 9 3 6 8 2 2 2 (配列番号 3 5)、rs 1 0 4 4 0 8 3 3 (配列番号 3 6)、rs 6 9 3 1 5 1 4 (配列番号 3 7)、rs 1 8 6 0 3 1 6 (配列番号 1 0)、rs 1 9 8 1 6 4 7 (配列番号 1 1)、rs 1 8 4 3 6 2 2 (配列番号 9)、rs 2 1 9 1 1 1 3 (配列番号 1 3)、rs 9 8 9 0 8 8 9 (配列番号 3 1) 及びそれらと少なくとも 0.2 の r^2 の数値及び / 又は少なくとも 0.8 の $|D'|$ の値により定義される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 2 型糖尿病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 8 6】

該ルーチンがさらに、2 型糖尿病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、2 型糖尿病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 8 5 の装置。

【請求項 8 7】

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 8 5 又は 8 6 の装置。

【請求項 8 8】

ヒト個体において 2 型糖尿病の感受性を決定する方法であって、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 1 0 ~ 1 2 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 2 型糖尿病への増加した感受性を示す、前記方法。

【請求項 8 9】

該少なくとも一つの多型マーカーが、配列番号 1、配列番号 2 又は配列番号 3 内に存在する、請求項 8 8 の方法。

【請求項 9 0】

該少なくとも一つの多型マーカーが、rs 2 4 9 7 3 0 4 (配列番号 1 6)、rs 9 4 7 5 9 1 (配列番号 3 0)、rs 1 0 8 8 2 0 9 1 (配列番号 4)、rs 7 9 1 4 8 1 4 (配列番号 2 4)、rs 6 5 8 3 8 3 0 (配列番号 2 0)、rs 2 4 2 1 9 4 3 (配列番号

15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)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マーカーを含んでなる、請求項88又は89の方法。

【請求項91】

該少なくとも一つの多型マーカーが、表22、表23及び表24に示したマーカーから成る群より選択される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、請求項88~90のいずれか一項の方法。

10

【請求項92】

該少なくとも一つの多型マーカーが、マーカーrs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)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、請求項88~91のいずれか一項の方法。

20

【請求項93】

該少なくとも一つの多型マーカーが、マーカーrs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)及びrs6931514(配列番号37)より選択される、請求項92の方法。

【請求項94】

該少なくとも一つの多型マーカーが、マーカーrs7756992(配列番号21)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、請求項88の方法。

【請求項95】

該少なくとも一つの多型マーカーが、表22に示したマーカーより選択される、請求項94の方法。

30

【請求項96】

該少なくとも一つのマーカーが、マーカーrs10882091(配列番号4)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、請求項88の方法。

【請求項97】

該少なくとも一つのマーカーが、表23に示したマーカーより選択される、請求項96の方法。

【請求項98】

該少なくとも一つのマーカーが、マーカーrs2191113(配列番号13)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、請求項88の方法。

40

【請求項99】

該少なくとも一つのマーカーが、表24に示したマーカーより選択される、請求項98の方法。

【請求項100】

さらに、該個体において少なくとも一つのアットリスクハプロタイプの頻度を評価することを含んでなり、そしてアットリスクハプロタイプの存在の決定が、2型糖尿病の増加した感受性を示す、請求項88~99のいずれか一項の方法。

【請求項101】

該増加した感受性が、少なくとも1.15の相対リスク(RR)又はオッズ比(OR)に

50

より特徴付けられる、請求項 88 ~ 100 のいずれか一項の方法。

【請求項 102】

該増加した感受性が、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、請求項 88 ~ 101 のいずれか一項の方法。

【請求項 103】

rs 2497304 アレル A、rs 947591 アレル A、rs 10882091 アレル C、rs 7914814 アレル T、rs 6583830 アレル A、rs 2421943 アレル G、rs 6583826 アレル G、rs 7752906 アレル A、rs 1569699 アレル C、rs 7756992 アレル G、rs 9350271 アレル A、rs 9356744 アレル C、rs 9368222 アレル A、rs 10440833 アレル A、rs 6931514 アレル G、rs 1860316 アレル A、rs 1981647 アレル C、rs 1843622 アレル T、rs 2191113 アレル A、及び / 又は rs 9890889 アレル A の存在が、2 型糖尿病の増加した感受性を示す、請求項 88 ~ 102 のいずれか一項の方法。

10

【請求項 104】

該個体に由来する遺伝子型データセットにおいて、多型マーカー中にアットリスクアレルが存在しないことの決定が、2 型糖尿病の減少した感受性を示す、請求項 88 の方法。

【請求項 105】

連鎖不平衡が、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、請求項 88 ~ 104 のいずれか一項の方法。

20

【請求項 106】

さらに、リスク尺度として 2 型糖尿病の感受性を表現することを含んでなる、請求項 88 ~ 105 のいずれか一項の方法。

【請求項 107】

該リスク尺度が、相対リスク (RR) 又はオッズ比 (OR) として計算される、請求項 106 の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

炭水化物の利用が減少し及び脂質及びタンパク質の利用が促進されているメタボリック疾患である糖尿病は、インシュリンの絶対的又は相対的欠乏により起こる。より重症例では、糖尿病は慢性高血糖、糖尿、水分及び電解液損失、ケトアシドーシス及び昏睡により特徴付けられる。長期合併症には、神経障害、網膜症、腎症、大血管及び微小血管における全般性変性変化、及び感染への増加した感受性の発生が含まれる。最も一般的な糖尿病の型は、インスリン分泌障害及び標的組織におけるインスリン耐性による高血糖により特徴付けられる 2 型インスリン非依存性糖尿病である。遺伝及び環境因子の両方が本疾患の原因となる。例えば、肥満は本疾患の発生に主要な役割を果たしている。2 型糖尿病はしばしば、糖尿病の漸進的発症の軽症型である。

30

【0002】

2 型糖尿病の健康的意義は非常に大きい。1995 年において、糖尿病を有する成人は世界中で 1 億 3,500 万人であった。2025 年中には 3 億人近くが糖尿病を有するであろうと見積もられている。(King H., et al, Diabetes Care, 21(9): 1414-1431 (1998))。アイスランドにおける成人人口の 2 型糖尿病有病率は 2.5% であり (Vilbergsson, S., et al, Diabet. Med., 14(6): 491-498 (1997))、該疾患を有する 34 歳以上のおよそ 5,000 人が含まれる。

40

【0003】

2 型糖尿病は、インスリン分泌障害、末梢組織におけるインスリン耐性及び肝臓による増加したグルコース排出のような機構を介して生じることが可能である高血糖により特徴付けられる。ほとんどの 2 型糖尿病患者は、腎症、神経障害、網膜症及び心血管疾患の加速された発生を含む、慢性の高血糖の重篤な合併症に苦しんでいる。全世界の 2 型糖尿病

50

の有病率は現在 6 % であるが、次の 10 年で上昇すると予想されている (Amos, A. F., McCarty, D. J., Zimmet, P., *Diabet Med* 14 Suppl 5, S1 (1997))。2 型糖尿病の有病率におけるこの増加は、人口の高齢化及び肥満の増加によるものである。

【 0 0 0 4 】

種々の人種グループ間の有病率相違 (Zimmet, P. et al., *Am J Epidemiol* 118, 673 (1983), Knowler, W. C, Pettitt, D.J., Saad, M. F., Bennett, P.H., *Diabetes Metab Rev* 6, 1 (1990))、二卵性双生児よりも一卵性双生児間でのより高い一致率 (Newman, B. et al., *Diabetologia* 30, 763 (1987), Barnett, A. H., Eff, C, Leslie, R.D., Pyke, D. A., *Diabetologia* 20, 87(1981)) 及び約 3 . 5 のヨーロッパ人集団における 2 型糖尿病についての同胞相対リスク (Gloyn, A. L., *Ageing Res Rev* 2, 111 (2003)) を含む、2 型糖尿病に対するリスクの遺伝的成分についての証拠がある。

【 0 0 0 5 】

これまで二つのアプローチが、2 型糖尿病に関連する遺伝子を探求するために使用されてきた。候補遺伝子内の一塩基変異多型 (SNP) が関連について試験され、一般に、2 型糖尿病のリスクは再現されていないか又はわずかしか与えなかった - ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターガンマ遺伝子 (PPARG2) 中の保護的 Pro12Ala 多型 (Altshuler, D. et al., *Nat Genet* 26, 76(2000)) 及びカリウム内向き整流性チャネル、サブファミリー J、メンバー 1 1 遺伝子 (KIR6.2) 中のアットリスク多型 (Gloyn A. L. et al., *Diabetes* 52, 568 (2003)) が最も広範に報告されている。

【 0 0 0 6 】

2 型糖尿病の共通形態を有するファミリーにおける全ゲノム連鎖スキャンでいくつかの座位が得られており、国際研究コンソーシアムの第一焦点は、多くの集団で観察された染色体 1、1 2 及び 2 0 に当てられている (Gloyn, A. L., *Ageing Res Rev* 2, 111 (2003))。これらの座位上の遺伝子はいつか明らかにすべきである。しかしながら、メキシコ系アメリカ人において、染色体 2 q 上の座位の中からカルパイン 1 0 (CAPN10) 遺伝子が単離されている (Horikawa, Y. et al., *Nat Genet* 26, 163(2000))。2 型糖尿病の希なメンデルの法則に従った形態、即ち若年発症成人型糖尿病 (MODY) では、ポジショナルクローニングにより 6 つの遺伝子が得られた (Gloyn, A. L., *Ageing Res Rev* 2, 111 (2003))。

【 0 0 0 7 】

アイスランド人集団における 2 型糖尿病について、染色体 5 q に対する全ゲノムでの有意な連鎖が報告されている (Reynisdottir, I. et al., *Am J Hum Genet* 73, 323 (2003)) ; 同じ研究において、1 0 q 及び 1 2 q への示唆的連鎖も報告されている。1 0 q 領域への連鎖はメキシコ系アメリカ人においても観察されている (Duggirala, R. et al., *Am J Hum Genet* 64, 1127(1999))。

【 0 0 0 8 】

転写因子 7 様 2 遺伝子 (TCF7L2 ; 以前は TCF4) は 2 型糖尿病と関連していた ($P = 2 . 1 \times 10^{-9}$) (Grant, S. F. et al., *Nat Genet* 38, 320 (2006))。遺伝子のイントロン 3 内のマイクロサテライトマーカー DG10S478 の関連性 ($P = 2 . 1 \times 10^{-9}$) についてのアイスランド人コホートにおける最初の発見は、デンマーク人コホート ($P = 4 . 8 \times 10^{-3}$) 及び米国人コホート ($P = 3 . 3 \times 10^{-9}$) において再現された。非キャリアと比較して、アットリスクアレルのヘテロ接合性及びホモ接合性キャリア (それぞれ集団の 3 8 % 及び 7 %) は 1 . 4 5 及び 2 . 4 1 の相対リスクを有する。このことは 2 1 % の集団寄与リスクに相当する。TCF7L2 変異体の関連性は現在、1 0 の独立した研究で再現され、類似の相対リスクが異なった研究集団において観察されている。TCF7L2 遺伝子産物は、以前に血中グルコースホメオスターシスで示唆されている高移動度群ボックス含有転写因子である。それは、Wnt シグナル伝達経路を介した腸内分泌細胞中のプログルカゴン遺伝子発現の調節を介して働いていると考えられている。

【 0 0 0 9 】

2型糖尿病遺伝子学の解明における進歩にも関わらず、該疾患の高い有病率及び罹患した集団の増加は、関連リスク因子をより正確に規定するために2型糖尿病に關与する追加の遺伝因子を規定するという、満たされていない医学的要求を示している。空腹時血中グルコース不良又はグルコース耐性不良を有する人々は無症候性ではあるが、2型糖尿病を発症する高いリスクにある。現在のところ、予防的投薬がより適切であろう個体から、この高リスク群内でそれらを区別する情報はほとんどなく、ライフスタイル介入が疾患予防の最良の選択であろう。感受性遺伝子の同定は該疾患の病態生理学のより良い理解を可能にするであろうし、そして患者の直接的利点として、それは診断及び治療についてのより良いアプローチを容易にするであろう。2型糖尿病の予防のための療法剤も必要とされている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】米国特許番号5,288,611

【特許文献2】米国特許番号4,851,330

【特許文献3】米国特許番号5,143,854

【特許文献4】米国特許番号5,143,854 (公開PCT出願番号WO90/15070)

【特許文献5】公開PCT出願番号WO92/10092

【特許文献6】米国特許番号5,424,186

【特許文献7】米国特許番号5,384,261

【特許文献8】米国特許番号5,858,659

【特許文献9】米国特許番号5,837,832

【特許文献10】米国特許番号5,288,644

【特許文献11】米国特許番号4,376,110

【特許文献12】米国特許番号5,223,409

【特許文献13】PCT公開番号WO92/18619

【特許文献14】PCT公開番号WO91/17271

【特許文献15】PCT公開番号WO92/20791

【特許文献16】PCT公開番号WO92/15679

【特許文献17】PCT公開番号WO93/01288

【特許文献18】PCT公開番号WO92/01047

【特許文献19】PCT公開番号WO92/09690

【特許文献20】PCT公開番号WO90/02809

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】King, H., et al., *Diabetes Care*, 21(9): 1414-1431 (1998)【非特許文献2】Vilbergsson, S., et al., *Diabet Med.*, 14(6): 491-498 (1997)【非特許文献3】Amos, A. F., McCarty, D. J., Zimmet, P., *Diabet Med* 14 Suppl 5, S1 (1997)【非特許文献4】Zimmet, P. et al., *Am J Epidemiol* 118, 673 (1983)【非特許文献5】Knowler, W. C, Pettitt, D.J., Saad, M. F., Bennett, P.H., *Diabetes Metab Rev* 6, 1 (1990)【非特許文献6】Newman, B. et al., *Diabetologia* 30, 763 (1987)【非特許文献7】Barnett, A. H., Eff, C, Leslie, R.D., Pyke, D. A., *Diabetologia* 20, 87 (1981)【非特許文献8】Gloyn, A. L., *Ageing Res Rev* 2, 111 (2003)【非特許文献9】Altshuler, D. et al., *Nat Genet* 26, 76 (2000)【非特許文献10】Gloyn A. L. et al., *Diabetes* 52, 568 (2003)【非特許文献11】Horikawa, Y. et al., *Nat Genet* 26, 163(2000)【非特許文献12】Reynisdottir, I. et al., *Am J Hum Genet* 73, 323 (2003)

20

30

40

50

- 【非特許文献 1 3】Duggirala, R. et al., *Am J Hum Genet* 64, 1127(1999)
- 【非特許文献 1 4】Grant, S. F. et al., *Nat Genet* 38, 320-3 (2006)
- 【非特許文献 1 5】Ching, Y.P., Pang, A.S., Lam, W. H., Qi, R.Z. & Wang, J. H. *J Biol Chem* 277, 15237-40 (2002)
- 【非特許文献 1 6】Wei, F. Y. et al. *Nat Med* 11, 1104-8 (2005)
- 【非特許文献 1 7】Ubeda, M., Rukstalis, J. M. & Habener, J. F. *J Biol Chem* 281, 28858-64(2006)
- 【非特許文献 1 8】Fakhrai-Rad et al, *Human Molecular Genetics* 9:2149-2158, 2000
- 【非特許文献 1 9】Groves et al, *Diabetes* 52: 1300-1305, 2003; Florez et al, *Diabetes* 55:128-135, 2006 10
- 【非特許文献 2 0】Bort et al, *Development* 131, 797- 806, 2004
- 【非特許文献 2 1】Foley and Mercola, *GENES & DEVELOPMENT* 19:387-396, 2005
- 【非特許文献 2 2】Saxena, R et al. *Science* 2007;316: 1331-6
- 【非特許文献 2 3】Zeggini, E et al. *Science* 2007;316: 1336-41
- 【非特許文献 2 4】Scott, U et al. *Science* 2007;316: 1341-5
- 【非特許文献 2 5】Sladek, R et al. *Nature*. 2007;445:828-30
- 【非特許文献 2 6】Chen, X. et al., *Genome Res.* 9(5): 492-98 (1999)
- 【非特許文献 2 7】Myers, S. et al., *Biochem Soc Trans* 34:526-530 (2006)
- 【非特許文献 2 8】Jeffreys, A.J., et al., *Nature Genet* 29:217-222 (2001)
- 【非特許文献 2 9】May, C.A., et al., *Nature Genet* 31:272-275(2002) 20
- 【非特許文献 3 0】Risch, N. & Merkiangas, K, *Science* 273:1516-1517 (1996)
- 【非特許文献 3 1】Maniatis, N., et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2228-2233 (2002)
- 【非特許文献 3 2】Reich, DE et al, *Nature* 411:199-204 (2001)
- 【非特許文献 3 3】Wall, J. D. and Pritchard, J. K., *Nature Reviews Genetics* 4:5 87-597 (2003)
- 【非特許文献 3 4】Daly, M. et al., *Nature Genet.* 29:229-232 (2001)
- 【非特許文献 3 5】Gabriel, S.B. et al., *Science* 296:2225-2229 (2002)
- 【非特許文献 3 6】Patil, N. et al., *Science* 294:1719-1723 (2001)
- 【非特許文献 3 7】Dawson, E. et al., *Nature* 418:544-548 (2002) 30
- 【非特許文献 3 8】Phillips, M.S. et al., *Nature Genet.* 33:382-387 (2003)
- 【非特許文献 3 9】Daly, M. et al., *Nature Genet.* 29:229- 232 (2001)
- 【非特許文献 4 0】Dawson, E. et al., *Nature* 418:544-548 (2002)
- 【非特許文献 4 1】Zhang, K. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:7335-7339 (2002)
- 【非特許文献 4 2】Gabriel, S.B. et al., *Science* 296:2225-2229 (2002)
- 【非特許文献 4 3】Wang, N. et al., *Am. J. Hum. Genet.* 71:1227-1234 (2002)
- 【非特許文献 4 4】Stumpf, M.P., and Goldstein, D.B., *Curr. Biol.* 73:1-8 (2003)
- 【非特許文献 4 5】Myers, S., et al., *Science* 310:321 -32324 (2005)
- 【非特許文献 4 6】Dempster A. et al., *J. R. Stat. Soc. B*, 39:1-38 (1977) 40
- 【非特許文献 4 7】Gretarsdottir S., et al., *Nat. Genet.*35:131-38 (2003)
- 【非特許文献 4 8】Nicolae and Kong (Technical Report 537, Department of Statistics, University of Statistics, University of Chicago ; *Biometrics*, 60(2):368-75 (2004)
- 【非特許文献 4 9】Risch, N. & Teng, J.(*Genome Res.*, 8: 1273-1288 (1998)
- 【非特許文献 5 0】Terwilliger, J.D. & Ott, J., *Hum. Hered.* 42:337-46 (1992)
- 【非特許文献 5 1】Falk, CT. & Rubinstein, P, *Ann. Hum. Genet.* 51 (Pt 3):227-33 (1987)
- 【非特許文献 5 2】Florez, J. C, *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 10:391-396 (2007) 50

- 【非特許文献 5 3】Frayling, T.M. *Nature Reviews Genetics* 8:657-662(2007)
- 【非特許文献 5 4】Stacey, S. N., et al., *Nat Genet.* May 27 2007 (Epub ahead of print)
- 【非特許文献 5 5】Helgadóttir, A., et al., *Science* 316:1491-93 (2007)
- 【非特許文献 5 6】Steinthorsdóttir, V., et al., *Nat Genet.* 39:770-75 (2007)
- 【非特許文献 5 7】Gudmundsson, J., et al., *Nat Genet.* 39:631-37 (2007)
- 【非特許文献 5 8】Amundadóttir, L.T., et al., *Nat Genet.* 38:652-58 (2006)
- 【非特許文献 5 9】Smith et al. (*Am J Hum Genet* 74, 1001 -13 (2004)
- 【非特許文献 6 0】*Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel, F. et al, eds., John Wiley & Sons 10
- 【非特許文献 6 1】Kutyavin et al.,(*Nucleic Acids Res.* 34:e128 (2006)
- 【非特許文献 6 2】Nielsen, P., et al, *Bioconjug. Chem.* 5:3-7(1994)
- 【非特許文献 6 3】Saiki, R. et al, *Nature*, 324:163-166 (1986)
- 【非特許文献 6 4】Gibbs, R. et al., *Nucleic Acids Res.*, 17:2437-2448 (1989)
- 【非特許文献 6 5】Fodor, S. et al., *Science*, 251:767-773 (1991)
- 【非特許文献 6 6】Church and Gilbert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 1991-1995 (1988)
- 【非特許文献 6 7】Sanger, F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74:5463-5467(1977)
- 【非特許文献 6 8】Sheffield, V., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:232-236 20 (1989)
- 【非特許文献 6 9】Orita, M., et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 86:2766- 2770 (1989)
- 【非特許文献 7 0】Flavell, R., et al, *Cell*, 15:25-41 (1978)
- 【非特許文献 7 1】Geever, R., et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:5081-5085 (1981)
- 【非特許文献 7 2】Cotton, R., et al, *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 85:4397-4401 (1985)
- 【非特許文献 7 3】Myers, R., et al, *Science*, 230:1242-1246 (1985)
- 【非特許文献 7 4】Kutyavin et al. *Nucleic Acids Res.* 34:e128 (2006) 30
- 【非特許文献 7 5】*Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications*, Crooke, ed., Marcel Dekker Inc., New York (2001)
- 【非特許文献 7 6】Thompson, *Drug Discovery Today*, 7:912-917 (2002)
- 【非特許文献 7 7】Lavery et al., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 6:561-569 (2003)
- 【非特許文献 7 8】Stephens et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 5:118-122 (2003)
- 【非特許文献 7 9】Kurreck, *Eur. J. Biochem.* 270:1628-44 (2003)
- 【非特許文献 8 0】Dias et al., *Mol. Cancer Ther.* 1:347-55 (2002)
- 【非特許文献 8 1】Chen, *Methods Mol. Med.* 75:621-636 (2003)
- 【非特許文献 8 2】Wang et al., *Curr. Cancer Drug Targets* 1:177-96 (2001) 40
- 【非特許文献 8 3】Bennett, *Antisense Nucleic Acid Drug.Dev.* 12:215-24 (2002)
- 【非特許文献 8 4】Fire et al., *Nature* 391 :806-11 (1998)
- 【非特許文献 8 5】Kim & Rossi, *Nature Rev. Genet.* 8:173-204 (2007)
- 【非特許文献 8 6】Thompson, *Drug Discovery Today*, 7:912-917 (2002)
- 【非特許文献 8 7】Kim & Rossi, *Nature Rev. Genet.* 8:173-204 (2007)
- 【非特許文献 8 8】Amarzguioui et al., *FEBS Lett.* 579:5974-81 (2005)
- 【非特許文献 8 9】Kim et al., *Nature Biotechnol.* 23:222-226 (2005)
- 【非特許文献 9 0】Siolas et al., *Nature Biotechnol.* 23:227-231 (2005)
- 【非特許文献 9 1】Marques et al., *Nature Biotechnol.* 23:559-565 (2006)
- 【非特許文献 9 2】Brummelkamp et al., *Science* 296: 550-553 (2002) 50

- 【非特許文献 9 3】Chen & Rajewsky, *Nat. Rev. Genet.* 8:93-103 (2007)
- 【非特許文献 9 4】Reynolds, et al., *Nat. Biotechnol.* 22:326-330 (2004)
- 【非特許文献 9 5】Chi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 100:6343-6346 (2003)
- 【非特許文献 9 6】Vickers et al., *J. Biol. Chem.* 278:7108-7118 (2003)
- 【非特許文献 9 7】Agami, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 6:829-834 (2002)
- 【非特許文献 9 8】Lavery, et al., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 6:561- 569 (2003)
- 【非特許文献 9 9】Shi, *Trends Genet.* 19:9-12 (2003)
- 【非特許文献 1 0 0】Shuey et al., *Drug Discov. Today* 7:1040-46 (2002)
- 【非特許文献 1 0 1】McManus et al., *Nat. Rev. Genet.* 3:737-747 (2002) 10
- 【非特許文献 1 0 2】Xia et al., *Nat. Biotechnol.* 20:1006-10 (2002)
- 【非特許文献 1 0 3】Plasterk et al., *Curr. Opin. Genet. Dev.* 10:562-7 (2000)
- 【非特許文献 1 0 4】Bosher et al., *Nat. Cell Biol.* 2:E31-6 (2000)
- 【非特許文献 1 0 5】Hunter, *Curr. Biol.* 9:R440-442 (1999)
- 【非特許文献 1 0 6】Gill, *Int. J. Legal Med.* 114:204-10 (2001)
- 【非特許文献 1 0 7】Kraus, M. and Aaronson, S., *Methods Enzymol.*, 200:546-556 (1991)
- 【非特許文献 1 0 8】Karlin, S. and Altschul, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:5873-5877 (1993)
- 【非特許文献 1 0 9】Altschul, S. et al, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402 (1997) 20
- 【非特許文献 1 1 0】Torellis, A. and Robotti, *C1 Comput. Appl. Biosci.* 10:3-5 (1994)
- 【非特許文献 1 1 1】Pearson, W. and Lipman, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:244-48 (1988)
- 【非特許文献 1 1 2】Nielsen, P. et al, *Science* 254:1497-1500(1991)
- 【非特許文献 1 1 3】Kohler and Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975)
- 【非特許文献 1 1 4】Kozbor et al, *Immunol. Today* 4: 72 (1983)
- 【非特許文献 1 1 5】Cole et al., *Monoclonal Antibodys and Cancer Therapy*, Alan R. Liss,1985, Inc., pp. 77-96
- 【非特許文献 1 1 6】R.H. Kenneth, *Monoclonal Antibodies : A New Dimension In Biological Analyses* 30
- 【非特許文献 1 1 7】Plenum Publishing Corp., New York, New York (1980)
- 【非特許文献 1 1 8】Lerner, *Yale J. Biol. Med.* 54:387-402 (1981)
- 【非特許文献 1 1 9】Fuchs et al., *Bio/Technology* 9:1370-1372 (1991)
- 【非特許文献 1 2 0】Hay et al., *Hum. Antibod. Hybridomas* 3:81-85 (1992)
- 【非特許文献 1 2 1】Huse et al., *Science* 246: 1275-1281 (1989)
- 【非特許文献 1 2 2】Griffiths et al, *EMBO J.* 12:725-734 (1993)
- 【非特許文献 1 2 3】Reynisdottir et al., *Am J Hum Genet* 73, 323(2003)
- 【非特許文献 1 2 4】American Diabetes Association (*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* 1997 40
- 【非特許文献 1 2 5】C. T. Falk, P. Rubinstein, *Ann Hum Genet* 51 (Pt 3), 227(1987)
- 【非特許文献 1 2 6】R. C. Lewontin, *Genetics* 50, 757(1964)
- 【非特許文献 1 2 7】W. G. Hill, A. Robertson, *Genetics* 60, 615 (Nov, 1968)
- 【非特許文献 1 2 8】Fakhrai-Rad et al, *Human Molecular Genetics* 9:2149-2158, 2000
- 【非特許文献 1 2 9】Groves et al, *Diabetes* 52: 1300-1305, 2003
- 【非特許文献 1 3 0】Florez et al, *Diabetes* 55:128-135, 2006
- 【非特許文献 1 3 1】Bort et al, *Development* 131, 797- 806, 2004
- 【非特許文献 1 3 2】Foley and Mercola, *GENES & DEVELOPMENT* 19:387-396, 2005 50

- 【非特許文献 1 3 3】 Helgason, A. et al. Nat Genet (2007)
- 【非特許文献 1 3 4】 Pe'er, I. et al. Nat Genet 38, 663-7(2006)
- 【非特許文献 1 3 5】 Devlin, B. & Roeder, K. Biometrics 55, 997-1004(1999)
- 【非特許文献 1 3 6】 Tanko, L.B., et al. Bone 32, 8-14(2003)
- 【非特許文献 1 3 7】 Jorgensen, T. et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 10, 377-86(2003)
- 【非特許文献 1 3 8】 Rotimi, CN. et al. Ann Epidemiol 11, 51-8 (2001)
- 【非特許文献 1 3 9】 Kutuyavin, I. V. et al. Nucleic acid s Res 34, e128 (2006)
- 【非特許文献 1 4 0】 Gretarsdottir, S. et al. Nat Genet 35, 131-8 (2003)
- 【非特許文献 1 4 1】 Wadsworth Inc., Belmont, CA, 1995) 10
- 【非特許文献 1 4 2】 Mantel, N. & Haenszel, W. J Natl Cancer Inst 22, 719-48 (1959)
- 【非特許文献 1 4 3】 Matthews, D. R. et al. Diabetologia 28, 412-9(1985)
- 【非特許文献 1 4 4】 Chimienti, F., et al. Diabetes 53, 2330-7(2004)
- 【非特許文献 1 4 5】 Skol, A. D., et al. Nat Genet 38, 209 - 13(2006)
- 【非特許文献 1 4 6】 Ching, Y. P., et al. J Biol Chem 277, 15237-40(2002)
- 【非特許文献 1 4 7】 Ubeda, M., et al. J Biol Chem 281, 28858-64(2006)

【発明の概要】

【0012】

本発明は、2型糖尿病への増加した又は減少した感受性に関連することが発見されたある種のマーカー又はハプロタイプを評価することによる、2型糖尿病への増加した感受性を診断する方法、ならびに2型糖尿病に対する減少した感受性を診断する又は2型糖尿病に対する保護を診断する方法に関する。 20

【0013】

第一の側面において、本発明はヒト個体における2型糖尿病への感受性を決定する方法に関し、該個体から得られた核酸サンプル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10～12に示したマーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在又は不存在は、2型糖尿病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10～12及び 14に示したマーカーより選択される。代わりの側面において、2型糖尿病への感受性を決定する方法は、2型糖尿病への感受性を診断する方法である。 30

【0014】

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1、配列番号2又は配列番号3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、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)、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22、表23及び表24に示したマーカーから成る群より選択される一つ又はそれより多くのマーカーと、0.8より大きな $|D'|$ の及び/又は0.2より大きな r^2 の数値により規定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、rs7752906(配列番号32)、rs1569 40 50

699 (配列番号6)、rs7756992 (配列番号21)、rs9350271 (配列番号33)、rs9356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36)、rs6931514 (配列番号37) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の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rs7752906 (配列番号32)、rs1569699 (配列番号6)、rs7756992 (配列番号21)、rs9350271 (配列番号33)、rs9356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36) 及びrs6931514 (配列番号37) より選択される。一つの態様において、該少なくとも一つのマーカーは、rs7756992 (配列番号21) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表22に示したマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカーrs10882091 (配列番号4) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表23に示したマーカーより選択される。さらに別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカーrs2191113 (配列番号13) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表24に示したマーカーより選択される。

10

【0015】

一つの態様において、2型糖尿病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。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1~6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、rs2497304 (配列番号16)、rs947591 (配列番号30)、rs10882091 (配列番号4)、rs7914814 (配列番号24)、rs6583830 (配列番号20)、rs2421943 (配列番号15)、rs6583826 (配列番号19)、rs7752906 (配列番号32)、rs1569699 (配列番号6)、rs7756992 (配列番号21)、rs9350271 (配列番号33)、rs9356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36)、rs6931514 (配列番号37)、rs1860316 (配列番号10)、rs1981647 (配列番号11)、rs1843622 (配列番号9)、rs2191113 (配列番号13)、rs9890889 (配列番号31) から選択される少なくとも一つ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。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1~6及び14に示したハプロタイプから選択される。

20

30

【0016】

第二の側面において、本発明はヒト個体における2型糖尿病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10~12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2型糖尿病への増加した感受性を示す。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。

40

50

【 0 0 1 7 】

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 1、配列番号 2 又は配列番号 3 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、rs 2497304 (配列番号 16)、rs 947591 (配列番号 30)、rs 10882091 (配列番号 4)、rs 7914814 (配列番号 24)、rs 6583830 (配列番号 20)、rs 2421943 (配列番号 15)、rs 6583826 (配列番号 19)、rs 7752906 (配列番号 32)、rs 1569699 (配列番号 6)、rs 7756992 (配列番号 21)、rs 9350271 (配列番号 33)、rs 9356744 (配列番号 34)、rs 9368222 (配列番号 35)、rs 10440833 (配列番号 36)、rs 6931514 (配列番号 37)、rs 1860316 (配列番号 10)、rs 1981647 (配列番号 11)、rs 1843622 (配列番号 9)、rs 2191113 (配列番号 13)、rs 9890889 (配列番号 31) 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 22、表 23 及び表 24 に示したマーカーから成る群より選択される、一つ又はそれ以上のマーカーと、0.8 より大きい $|D'|$ 及び r 又は 0.2 より大きい 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 rs 7752906 (配列番号 32)、rs 1569699 (配列番号 6)、rs 7756992 (配列番号 21)、rs 9350271 (配列番号 33)、rs 9356744 (配列番号 34)、rs 9368222 (配列番号 35)、rs 10440833 (配列番号 36)、rs 6931514 (配列番号 37) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の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 rs 7752906 (配列番号 32)、rs 1569699 (配列番号 6)、rs 7756992 (配列番号 21)、rs 9350271 (配列番号 33)、rs 9356744 (配列番号 34)、rs 9368222 (配列番号 35)、rs 10440833 (配列番号 36) 及び rs 6931514 (配列番号 37) 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マーカーは、マーカー rs 7756992 (配列番号 21) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表 22 に示したマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカー rs 10882091 (配列番号 4) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表 23 に示したマーカーより選択される。さらに別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、マーカー rs 2191113 (配列番号 13) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、表 24 に示したマーカーより選択される。さらに別の態様において、該少なくとも一つのマーカーは、118、032、398 及び 118、258、134 位 (Human genome assembly の NCBI Build 36) 間の 8 番染色体上の SLC30A 遺伝子と連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。一つのこうした態様において、該少なくとも一つのマーカーは SLC30A 遺伝子内に位置している。

【 0 0 1 8 】

一つの態様において、2 型糖尿病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。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 1 ~ 6 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、rs 2497304 (配列番号 16)、rs 947591 (配列番号 30)、rs 10882091 (配列番号 4)、rs 7914814 (配列番号 24)、rs 6583830 (配列番号 20)、rs 2421943 (配列番号 15)、rs 6583826 (配列番号 19)、rs 7752906 (配列番号 32)、rs 1569699 (配列番号 6)、rs 7756992 (配列番号 21)、rs 9350271 (配列番号 33)、rs 9

10

20

30

40

50

356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36)、rs6931514 (配列番号37)、rs1860316 (配列番号10)、rs1981647 (配列番号11)、rs1843622 (配列番号9)、rs2191113 (配列番号13)、rs9890889 (配列番号31)から選択される少なくとも一つ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。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1~6及び14に示したハプロタイプから選択される。

【0019】

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、2型糖尿病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。

10

【0020】

いくつかの態様において、rs2497304アレルA、rs947591アレルA、rs10882091アレルC、rs7914814アレルT、rs6583830アレルA、rs2421943アレルG、rs6583826アレルG、rs7752906アレルA、rs1569699アレルC、rs7756992アレルG、rs9350271アレルA、rs9356744アレルC、rs9368222アレルA、rs10440833アレルA、rs6931514アレルG、rs1860316アレルA、rs1981647アレルC、rs1843622アレルT、rs2191113アレルA及び/又はrs9890889アレルAの存在は、2型糖尿病への増加した感受性を示す。

20

【0021】

特定の態様において、該個体からの核酸サンプルにおける少なくとも一つの保護アレルの存在は、2型糖尿病へ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において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2型糖尿病の減少した感受性を示す。

【0022】

本発明の方法の特定の態様は、該個体におけるインスリン応答及び/又はグルコース耐性不良にさらに関連している少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプに関する。

30

他の態様において、アットリスクマーカー中の少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在の決定は、2型糖尿病への増加した感受性を示し、そして該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプはさらに減少したインスリン応答及び/又はグルコース耐性不良を示す。

【0023】

本発明のある種の態様において、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。しかしながら、 r^2 及び $|D'|$ 測定についての他の値も、本明細書でさらに詳細に記載されるように請求された発明の範囲内である。

40

【0024】

本発明の別の側面は、ヒト個体における2型糖尿病への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2型糖尿病の増加した発生と相関する、配列番号1、配列番号2又は配列番号3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、該個体を糖尿病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、該個体を糖尿病に対する上昇した感受性を有していないと同定する。

50

【0025】

一つの態様において、該多型又はハプロタイプは、rs2497304（配列番号16）、rs947591（配列番号30）、rs10882091（配列番号4）、rs7914814（配列番号24）、rs6583830（配列番号20）、rs2421943（配列番号15）、rs6583826（配列番号19）、rs7752906（配列番号32）、rs1569699（配列番号6）、rs7756992（配列番号21）、rs9350271（配列番号33）、rs9356744（配列番号34）、rs9368222（配列番号35）、rs10440833（配列番号36）、rs6931514（配列番号37）、rs1860316（配列番号10）、rs1981647（配列番号11）、rs1843622（配列番号9）、rs2191113（配列番号13）、rs9890889（配列番号31）及び、0.8より大きい|D'|及び/又は0.2より大きい r^2 の数値により特徴付けられる連鎖不平衡にあるマーカーより選択される

本発明のある種の態様はさらに、LDブロックC06（配列番号1）、LDブロックC10（配列番号2）及びLDブロックC17（配列番号3）とは関連しない、2型糖尿病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、本明細書に記載された他の変異体を含んで、2型糖尿病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。一つの態様において、該工程は、TCF7L2遺伝子中の、2型糖尿病について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、該核酸をスクリーニングすることを含んでなり、少なくとも一つのアットリスクアレルの存在の決定は、2型糖尿病への増加した感受性を示す。別の態様において、TCF7L2遺伝子中の該少なくとも一つのアットリスク変異体は、マーカーDG10S478、rs12255372、rs7895340、rs11196205、rs7901695、rs7903146、rs12243326及びrs4506565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。

【0026】

本発明の別の態様において、2型糖尿病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2型糖尿病への感受性を決定するために有用であり、2型糖尿病のための特定の治療モダリティへの対象の異なった応答率を示す。

【0027】

別の態様において、本発明は、ヒト個体における2型糖尿病への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：配列番号1、配列番号2又は配列番号3内の少なくとも一つの多型マーカー、又はそれら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；

2型糖尿病と又は2型糖尿病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を決定すること；及び

対照個体のサンプルの遺伝子型を決定すること；

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、2型糖尿病と又は2型糖尿病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、2型糖尿病への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。

【0028】

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、又は0.000000001未満のP値により特徴付けられる。

【0029】

10

20

30

40

50

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 rs 2 4 9 7 3 0 4 (配列番号 1 6)、rs 9 4 7 5 9 1 (配列番号 3 0)、rs 1 0 8 8 2 0 9 1 (配列番号 4)、rs 7 9 1 4 8 1 4 (配列番号 2 4)、rs 6 5 8 3 8 3 0 (配列番号 2 0)、rs 2 4 2 1 9 4 3 (配列番号 1 5)、rs 6 5 8 3 8 2 6 (配列番号 1 9)、rs 7 7 5 2 9 0 6 (配列番号 3 2)、rs 1 5 6 9 6 9 9 (配列番号 6)、rs 7 7 5 6 9 9 2 (配列番号 2 1)、rs 9 3 5 0 2 7 1 (配列番号 3 3)、rs 9 3 5 6 7 4 4 (配列番号 3 4)、rs 9 3 6 8 2 2 2 (配列番号 3 5)、rs 1 0 4 4 0 8 3 3 (配列番号 3 6)、rs 6 9 3 1 5 1 4 (配列番号 3 7)、rs 1 8 6 0 3 1 6 (配列番号 1 0)、rs 1 9 8 1 6 4 7 (配列番号 1 1)、rs 1 8 4 3 6 2 2 (配列番号 9)、rs 2 1 9 1 1 1 3 (配列番号 1 3)、rs 9 8 9 0 8 8 9 (配列番号 3 1) 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。

10

【0030】

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、2型糖尿病と又は2型糖尿病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増加は、該少なくとも一つの多型が2型糖尿病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、2型糖尿病と又は2型糖尿病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減少は、2型糖尿病への減少した感受性、又は2型糖尿病に対する保護を示す。

20

【0031】

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、rs 2 4 9 7 3 0 4 (配列番号 1 6)、rs 9 4 7 5 9 1 (配列番号 3 0)、rs 1 0 8 8 2 0 9 1 (配列番号 4)、rs 7 9 1 4 8 1 4 (配列番号 2 4)、rs 6 5 8 3 8 3 0 (配列番号 2 0)、rs 2 4 2 1 9 4 3 (配列番号 1 5)、rs 6 5 8 3 8 2 6 (配列番号 1 9)、rs 7 7 5 2 9 0 6 (配列番号 3 2)、rs 1 5 6 9 6 9 9 (配列番号 6)、rs 7 7 5 6 9 9 2 (配列番号 2 1)、rs 9 3 5 0 2 7 1 (配列番号 3 3)、rs 9 3 5 6 7 4 4 (配列番号 3 4)、rs 9 3 6 8 2 2 2 (配列番号 3 5)、rs 1 0 4 4 0 8 3 3 (配列番号 3 6)、rs 6 9 3 1 5 1 4 (配列番号 3 7)、rs 1 8 6 0 3 1 6 (配列番号 1 0)、rs 1 9 8 1 6 4 7 (配列番号 1 1)、rs 1 8 4 3 6 2 2 (配列番号 9)、rs 2 1 9 1 1 1 3 (配列番号 1 3)、rs 9 8 9 0 8 8 9 (配列番号 3 1) 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多型マーカーの該少なくとも一つのアレルの存在又は不存在の決定は、2型糖尿病への感受性を示す。

30

【0032】

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、核酸シーケンシング、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。一つ特定の態様において、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。別の態様において、該プロセスはDNAシーケンシングを含んでなる。好ましい態様において、該方法は：

40

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、該オリゴヌクレオチドプローブと該核酸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

50

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1、配列番号2又は配列番号3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。

【0033】

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)による増幅によって提供される。別の態様において、該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、該決定された感受性は減少した感受性である。

【0034】

本発明の別の側面は、2型糖尿病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、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択され、該少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの存在の決定は、2型糖尿病療法剤への陽性応答の可能性を示す。一つの態様において、2型糖尿病療法剤は剤表1及び剤表2に示した剤から選択される。

【0035】

本発明のさらに別の側面は、2型糖尿病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、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)

10

20

30

40

50

号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)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、該少なくとも一つのアレルの存在の決定は、該個体における2型糖尿病のより悪い予後を示す。

【0036】

本発明のさらなる側面は、2型糖尿病の治療を受けている個体における治療の進行をモニタリングする方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、TS10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843622(配列番号9)、rs2191113(配列番号13)、rs9890889(配列番号31)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、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。

10

20

【0037】

一つの態様において、該方法はさらに、該個体からのサンプル中の少なくとも一つのバイオマーカーを評価することを含んでなる。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、2型糖尿病の家族歴、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。

30

【0038】

本発明の別の側面は、ヒト個体の2型糖尿病への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、その配列が配列番号1、配列番号2及び配列番号3に示されている核酸セグメント内の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成る群より選択され、及び該少なくとも一つのアレルの存在は2型糖尿病への感受性を示す。

【0039】

一つの態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表10~12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の群より選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、表10~12及び表14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の群より選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、rs2497304(配列番号16)、rs947591(配列番号30)、rs10882091(配列番号4)、rs7914814(配列番号24)、rs6583830(配列番号20)、rs2421943(配列番号15)、rs6583826(配列番号19)、rs7752906(配列番号32)、rs1569699(配列番号6)、rs7756992(配列番号21)、rs9350271(配列番号33)、rs9356744(配列番号34)、rs9368222(配列番号35)、rs10440833(配列番号36)、rs6931514(配列番号37)、rs1860316(配列番号10)、rs1981647(配列番号11)、rs1843

40

50

622 (配列番号9)、rs2191113 (配列番号13)、rs9890889 (配列番号31) 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される。別の態様において、該少なくとも一つの多型マーカーは、rs2497304 (配列番号16)、rs947591 (配列番号30)、rs10882091 (配列番号4)、rs7914814 (配列番号24)、rs6583830 (配列番号20)、rs2421943 (配列番号15)、rs6583826 (配列番号19)、rs7752906 (配列番号32)、rs1569699 (配列番号6)、rs7756992 (配列番号21)、rs9350271 (配列番号33)、rs9356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36)、rs6931514 (配列番号37)、rs1860316 (配列番号10)、rs1981647 (配列番号11)、rs1843622 (配列番号9)、rs2191113 (配列番号13) 及びrs9890889 (配列番号31) から選択される。

10

【0040】

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。

20

【0041】

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；

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1、配列番号2及び配列番号3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。

30

40

【0042】

本発明のさらなる側面は、ヒト個体において2型糖尿病を診断する及び/又は2型糖尿病への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1、配列番号2及び配列番号3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rs2497304 (配列番号16)、rs947591 (配列番号30)、rs10

50

882091 (配列番号4)、rs7914814 (配列番号24)、rs6583830 (配列番号20)、rs2421943 (配列番号15)、rs6583826 (配列番号19)、rs7752906 (配列番号32)、rs1569699 (配列番号6)、rs7756992 (配列番号21)、rs9350271 (配列番号33)、rs9356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36)、rs6931514 (配列番号37)、rs1860316 (配列番号10)、rs1981647 (配列番号11)、rs1843622 (配列番号9)、rs2191113 (配列番号13)、rs9890889 (配列番号31)及びそれらと連鎖不平衡にある多型マーカーより選択される。

【0043】

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；2型糖尿病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rs2497304 (配列番号16)、rs947591 (配列番号30)、rs10882091 (配列番号4)、rs7914814 (配列番号24)、rs6583830 (配列番号20)、rs2421943 (配列番号15)、rs6583826 (配列番号19)、rs7752906 (配列番号32)、rs1569699 (配列番号6)、rs7756992 (配列番号21)、rs9350271 (配列番号33)、rs9356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36)、rs6931514 (配列番号37)、rs1860316 (配列番号10)、rs1981647 (配列番号11)、rs1843622 (配列番号9)、rs2191113 (配列番号13)、rs9890889 (配列番号31)及びそれらと連鎖不平衡にある多型から選択される。一つの態様において、連鎖不平衡は、少なくとも0.2の r^2 の数値及び/又は少なくとも0.8の $|D'|$ の値により定義されると定義できる。

【0044】

一つの態様において、複数の個体の祖先についての情報が含まれている。別の態様において、2型糖尿病と診断された複数の個体及び複数の参照個体は特定の祖先を有する。

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；及びコンピューター可読メモリ上に保存されたルーチン (routine)；を含んでなり、該ルーチンは、マーカーrs2497304 (配列番号16)、rs947591 (配列番号30)、rs10882091 (配列番号4)、rs7914814 (配列番号24)、rs6583830 (配列番号20)、rs2421943 (配列番号15)、rs6583826 (配列番号19)、rs7752906 (配列番号32)、rs1569699 (配列番号6)、rs7756992 (配列番号21)、rs9350271 (配列番号33)、rs9356744 (配列番号34)、rs9368222 (配列番号35)、rs10440833 (配列番号36)、rs6931514 (配列番号37)、rs1860316 (配列番号10)、rs1981647 (配列番号11)、rs1843622 (配列番号9)、rs2191113 (配列番号13)、rs9890889 (配列番号31)及びそれらと少なくとも0.2の r^2 の数値及び/又は少なくとも0.8の $|D'|$ の値により定義される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2型糖尿病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。

【0045】

一つの態様において、該ルーチンは、2型糖尿病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

10

20

30

40

50

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、2型糖尿病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。

【0046】

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、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。しかしながら、 r^2 及び $|D'|$ 尺度についての他の値も他の態様において可能であり、そしてこうした態様も本明細書でさらに詳細に記載するように本発明の範囲内である。

10

【0047】

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。

20

【0048】

本発明の方法、使用、装置又はキットの特定の他の態様において、該個体は肥満である。他の態様において、該個体は非肥満である。肥満は、一つの態様において、25より大きなBMI（肥満度指数（Body Mass Index））の値により決定される。別の態様において、肥満は30より大きなBMIの値により定義される。限定されるわけではないが、23、24、25.5、26、26.5、27、27.5などより大きいBMIを含む、他のBMIのカットオフ整数又は小数値も可能であり、本発明の範囲内である。非肥満個体は、一つの態様において、BMIによる肥満の基準を満たしていないすべての個体として定義される。他の態様において、非肥満個体は、25未満の、24未満の、23未満の、22未満の、21未満の又は20未満のBMIのようなBMIの特定の cutoff を有する個体である。BMI値の非整数 cutoff 値も非肥満個体を定義するために有用である。一般に、肥満及び非肥満群は、それらのBMI値に関して重複することはない。ある態様において、群を定義するために用いられる cutoff は同一であり、例えば、25のBMIより大きいか又はより小さい。他の態様においては、異なった cutoff が使用され、例えば、肥満個体については27より大きく、そして非肥満個体については23より小さい。肥満及び非肥満個体を定義するために適しているすべてのBMIの関連範囲が可能であり、本発明の範囲内である。

30

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】図1は、2型糖尿病に関連するマーカーを含有する染色体6p22.3の領域中のプロット連鎖不平衡パターンを示す。(a)x軸はNCBI Build 35ゲノムアセンブリーに関する位置を示しており（Build 36と同一）、及びy軸は領域中の連鎖不平衡の尺度を示している。CDKAL1遺伝子のスパンは矢印で示されており、黒いバーによるエクソンの位置は対角線に垂直である。SNPマーカーはそれらの物理的位置に従うよりむしろ等距離でプロットされている。本図は連鎖不平衡の r^2 を示し、陰影はマーカー間の r^2 のペアワイズ値に比例している。(b)CDKAL1遺伝子の5'末端の拡大図、LDブロックC06領域（配列番号1）を示しており、その中に2型糖尿病に関連することが見いだされたいくつかのマーカーが存在する。関連SNPマーカーのいくつかの位置は図に示されている。

40

【図2】図2は、2型糖尿病に関連するマーカーを含有する染色体10q23.33の領

50

域中の連鎖不平衡パターンを示す。x軸はNCBI Build 35ゲノムアセンブリに関する位置を示しており、y軸は領域中の連鎖不平衡の尺度を示している。4つの関連SNPマーカーrs2497304、rs947591、rs10882091及びrs7914814の位置、ならびにLDブロック内の3つの遺伝子、IDE、KIF11及びHHEXのスパン及びエクソンが示されている。本図は連鎖不平衡の r^2 を示し、陰影はマーカー間の r^2 のペアワイズ値に比例している。

【図3】図3は、非肥満及び全患者において糖尿病に関連するマーカーを含有する染色体17q24.3の領域中の連鎖不平衡パターンを示す。5つのSNPマーカーrs1860316、rs1981647、rs1843622、rs2191113及びrs9890889が示されている。本図は連鎖不平衡の r^2 を示し、陰影はマーカー間の r^2 のペアワイズ値に比例している。

10

【図4】図4は、単一SNP及び2マーカーハプロタイプの解析からの653,025補正カイ²-統計値(丸)のQ-Qプロットを示す。等角線(黒線)は参照目的のためのプロットに含まれている。点線の水平線は、試験された653,025SNP/ハプロタイプ及び3つの表現型についてのボンフェローニの調整を仮定している全ゲノム有意性についての閾値を示している。

【図5】図5は、6p22.3へのT2Dの関連の模式図を表している。a)6番染色体上の1Mbインターバル(20.5~21.5Mb、NCBI Build 34)でのペアワイズ相関構造。上部プロットはCEU集団のHapMapリリース19からの1047の共通SNP(MAF>5%)についてのペアワイズ D' を含み、一方、下段のプロットはSNPの同一セットのペアワイズ r^2 値を含む。b)HapMapデータセット(Nature 437, 1299-1320(2005年10月27日))に基づいたこの間隔における組換えホットスポットの位置。c)地図に位置づけられた2つの遺伝子、E2F3及びCDKAL11のエクソンの位置(縦バー)。d)すべてのT2D症例(黒丸)、非肥満T2D症例(白丸)及び肥満T2D症例(白三角)それぞれについてのインターバル中の全ゲノム関連性結果の概略図。プロットされているのは、マーカーの染色体位置に対する $-\log P$ であり、Pは補正P値である。4つすべてのパネルは、同一の水平Mbスケールを使用し、パネルdの下部に示されている。

20

【図6】図6は、INS-I細胞からのCDKAL1 cDNAを示す。レーン1及び2は、エクソン2~8及びエクソン7~13から増幅されたCDKAL1 cDNAを含み、それぞれ596bp及び738bpのバンドサイズを与えている。アクチン(837bp)は、レーン3において陽性対照として働いており、レーン4はプライマーなしの陰性対照反応である。サイズ標準は左に与えられている。

30

【図7】図7は、インスリン分泌とrs7756992及びrs13266634との関連を示す。平均 \log 転換インスリン分泌レベルは、2つのSNP、rs7756992及びrs13266634の3つの異なった遺伝子型についての、補正インスリン応答(方法の項を参照されたい)により推定した。結果は、経口グルコース耐性試験を行っているデンマーク人Inter99研究からの3938個体(231T2D症例及び3751対照)について示されている。個体の数が各カラムの下に含まれており、標準偏差(s.e.m.)は水平バーとして示されている。含まれているP値は、年齢、性、及び罹患状態について補正し、加法モデル(P_{add})又は劣性モデル(P_{rec})の両方を仮定した、遺伝子型状態に対して \log 転換インスリン分泌レベルの回帰からのものである。

40

【図8】図8は、rs7756992及びrs13266634とインスリン分泌の関連のさらなる分析を示す。a)平均 \log 転換インスリン分泌レベルは、SNP rs7756992の3つの異なった遺伝子型についての、補正インスリン応答(CIR)により推定した。インスリン分泌レベルはOGTTを行っているデンマーク人Inter99コホート(223T2D症例及び3715対照)からの3938個体の群から推定した。結果は、すべての個体(最も左のバー)及び男性(中央バー)及び女性(最も右のバー)について別々に示されている。各推定値の個体数は、カラムの下に、対応する遺伝子型とともに括弧内に示されている。平均の標準偏差は各カラムの上部にバーで示されている。b)39

50

26 個体 (228 T2D 症例及び 3698 対照) の SNP rs13266634 の異なった遺伝子型についての対応する推定値。

【発明を実施するための形態】

【0050】

発明の詳細な説明

本発明の好ましい態様の説明は以下の通りである。

本発明は 2 型糖尿病に関連することが見いだされている多型マーカー及びハプロタイプを開示する。こうしたアレルを含んでなる、ある多型 SNP マーカー及びハプロタイプの特定のアレルは 2 型糖尿病に関連することが見いだされている。こうしたマーカー及びハプロタイプは、本明細書でさらに詳細に記述されているように、2 型糖尿病への感受性を評価するために有用である。本発明のさらなる応用には、本発明の多型マーカーを利用している 2 型糖尿病療法剤への応答を評価するための方法、ならびに 2 型糖尿病への個体の感受性を評価するためのキットが含まれる。

10

【0051】

定義

以下の用語は、本文脈において示されている意味を有する：

本明細書に記載した「多型マーカー」(「マーカー」と呼ばれることもある)とは、ゲノム多型部位を指す。各多型マーカーは、多型部位の特定のアレルに特徴的な少なくとも二つの配列変異を有する。それ故、多型マーカーへの遺伝的関連は、その特定の多型マーカーの少なくとも一つの特異的アレルとの関連があることを暗示する。該マーカーは、一塩基変異多型 (SNPs)、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。

20

【0052】

「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。

【0053】

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。

30

【0054】

【表 1】

IUB	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)

10

【0055】

20

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命名法はNational Center for Biotechnology Information (NCBI)により、それぞれ特有SNPと指定された公式Reference SNP(rs) ID 同定法を指す。

30

【0056】

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。

【0057】

「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。「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共通形態である。

【0058】

40

本明細書に記載した「ハプロタイプ」とは、セグメントに沿って配置されたアレルの特異的組み合わせにより特徴付けされる、DNAの一つの鎖内のゲノムDNAのセグメントを指す。ヒトのような二倍体生物については、ハプロタイプは各多型マーカー又は座位について対のアレルの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、又は五つ又はそ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、「3 rs7758851」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、「rs7758851アレル3」と等しい。さらに、ハプロタイプ中のアレルコードは、個々のマーカーについてのものである、即ち、1 = A、2 = C、3 = G及び4 = T。

50

【 0 0 5 9 】

本明細書に記載した用語「感受性」とは、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、本発明の多型マーカー及び／又はハプロタイプでの特定アレルは、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、2型糖尿病への増加した感受性（即ち、増加したリスク）により特徴付けることができる。もしくは、本発明のマーカー及び／又はハプロタイプは、1未満の相対リスクにより特徴付けられるような、2型糖尿病への減少した感受性（即ち、減少したリスク）を特徴とする。

【 0 0 6 0 】

「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。ある態様において（即ち、特異的多型マーカー及び／又はハプロタイプの検出）、該核酸サンプルはゲノムDNAを含んでなる。こうした核酸サンプルは、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あり得る。

【 0 0 6 1 】

用語「2型糖尿病療法剤」は、2型糖尿病に関連する症状を寛解する又は予防するために使用し得る剤を指す。

本明細書に記載された用語「2型糖尿病関連核酸」とは、2型糖尿病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（LD）にあるマーカー及びハプロタイプが含まれる。一つの態様において、2型糖尿病関連核酸は、LDブロック内に位置する少なくとも一つの多型マーカーを介して2型糖尿病に関連していることが見出されたLDブロックを指す。

【 0 0 6 2 】

本明細書に記載された用語「非肥満」とは、30又はそれ以下のような前もって決定された閾値以下の肥満度指数（BMI）と計算された個体を指す。本明細書でより詳細に記載されているように、該用語を定義するために有用な他の閾値も可能である。BMIを計算するための式は、 $[\text{体重 (kg)}] / [\text{身長 (m)}]^2$ により与えられる。用語「肥満」は、30の閾値のようなある前もって決定された閾値より上のBMIを有する個体である。

【 0 0 6 3 】

本明細書に記載された用語「LDブロックC06」とは、NCBI（National Center for Biotechnology Information）Build 35の20,634,996~20,836,710位（配列番号1）に相当する、マーカーrs4429936及びrs6908425間の、6番染色体上の連鎖不平衡（LD）ブロックを指す。

【 0 0 6 4 】

本明細書に記載された用語「LDブロックC10」とは、NCBI（National Center for Biotechnology Information）Build 35の94,192,885~94,490,091位（配列番号2）に相当する、マーカーrs2798253及びrs11187152間の、10番染色体上の連鎖不平衡（LD）ブロックを指す。

【 0 0 6 5 】

本明細書に記載された用語「LDブロックC17」とは、NCBI（National Center for Biotechnology Information）Build 35の66,037,656-66,163,076位（配列番号3）に相当する、マーカーrs11077501及びrs4793497間の、17番染色体上の連鎖不平衡（LD）ブロックを指す。

【 0 0 6 6 】

本明細書に記載された用語「CDKAL1」とは、ヒトゲノムのNCBI Build 35中の20,642,736~21,340,611位にまたがるCDK5調節サブユニット関連タンパク質1様1遺伝子を指す。

10

20

30

40

50

【0067】

本明細書に記載された用語「SLC30A8」とは、溶質輸送体ファミリー30、メンバー8、遺伝子を指す。この遺伝子は8番染色体上に位置し、その最も長いアイソフォームは、NCBI Build 34中のそれぞれ117, 919, 805及び118, 145, 541位に相当する、ヒトゲノムアSEMBリーのNCBI Build 36中の118, 032, 398及び118, 258, 134位間の225 kbほどにまたがっている。両方のBuildにおいて、該遺伝子はゲノム配列の225, 736 bpにまたがる。

【0068】

ゲノム中の300, 000を超えるSNPsを同時に測定するために使用し得るIllumina 330Kチップを使用する、アイスランド人2型糖尿病患者及び集団対照個体の遺伝子型同定を介して、2型糖尿病に関連する多数の変異体の本発明により同定された。広範囲の連鎖不平衡の領域(LDブロック)内の単一SNPs、2マーカーハプロタイプ及び拡張ハプロタイプを使用する関連解析を、該ゲノム全域で実施した。関連性についてp値を補正後、21座位で 5×10^{-5} 未満のp値を有する49の単一マーカー及び二つのマーカーハプロタイプが最初に同定された(即ち、該ゲノム中の遺伝子感受性位置)(表1)。加えて、8の追加の座位で10の拡張ハプロタイプが、同一の基準で選択された(表2)。患者群内で700個体は非肥満(BMI < 30)であり、関連について別々に試験された。関連性についてp値を補正後、20座位で36の単一マーカー及び二つのマーカーハプロタイプが 5×10^{-5} 未満のp値を有していた(表3)。全群が解析された場合、これらの座位の3つも同定された。加えて、4の追加の座位で6の拡張ハプロタイプが、同一の基準で選択された(表4)。531人の患者の肥満群(BMI > 30)も、関連について別々に試験された。関連性についてp値を補正後、16座位で38の単一マーカー及び二つのマーカーハプロタイプが 5×10^{-5} 未満のp値を有していた(表5)。全群が解析された場合、これらの座位の一つも同定されたが、この基準を使用すると非肥満及び肥満群間での重複は観察されなかった。加えて、7の追加の座位で10の拡張ハプロタイプが、肥満糖尿病患者の関連解析において 5×10^{-5} 未満のp値を有していた(表6)。

【0069】

これらの単一マーカー連関及び2マーカー及び拡張ハプロタイプ連関結果は、2型糖尿病に対する多感受性変異体についての証拠を示している。本明細書で示した単一マーカーSNP解析について、感受性変異体は増加したリスクにより表し得ることに注意すべきであり、一つのアレルは対照と比較して患者群において過剰提示されている(overrepresented)。もしくは、感受性変異体は、問題とするSNPの他のアレルにより表すことが可能であり-そのようなアレルについては、対照と比較して、患者における過小提示(under-representation)が期待される。このことは、二つのアレルを含んでなる遺伝子要素の関連解析の当然の結果である。多マーカーハプロタイプについては、又は一つより多くのマーカーを含んでなる多型マーカーについては、アットリスク関連性が一つ(又はそれ以上の)アットリスクアレル又はハプロタイプで観察することができる。問題とする遺伝子領域中の遺伝子組成又はハプロタイプ構造に依存して、一つの(又はそれ以上の)保護的変異体又はハプロタイプへの関連性(1未満のRR値)の形で保護的変異体も観察することができる。

【0070】

最も有意な関連シグナルが、染色体6p22.3に位置する二つの単一マーカー(rs1569699及びrs7756992)及び三つの2マーカーハプロタイプ(3 rs7758851 2 rs1569699、1 rs4712527 3 rs7756992, 1 rs7756992 3 rs9295478;表3参照)により同定された。これらのマーカーはマーカーrs4429936及びrs6908425間、染色体上の20634996及び20836710位間(NCBI Build 35;配列番号1)の拡張LD(LDブロック)の領域内に位置する(図1)。この領域は、遺伝子C

10

20

30

40

50

CDK5調節サブユニット関連タンパク質1様1 (CDKAL1) (NM_017774) のエクソン1~5を含む5'末端を含有する。これらのマーカーの関連性は、二つの追加の2型糖尿病コホートにおいて確認された(表7を参照されたい)。

【0071】

rs7756992アレルGと2型糖尿病の増加したリスクとの関連性の引き続いての研究は、ヨーロッパ人祖先の個体(アレル特異的オッズ比(OR) = 1.16; P = 3.9 x 10⁻¹⁰)における、ハン族中国人祖先の香港からの個体(OR = 1.25; P = 0.00018)における、2型糖尿病と該マーカーの関連性を確立した(表14、15及び17を参照されたい)。ヨーロッパ人及び中国人集団において2型糖尿病と関連していることも示されている、rs7756992を有するLD中のLDブロックC06(配列番号1)内の追加の変異体には、rs1569699、rs7752906、rs9350271、rs9356744、rs9368222、rs10440833及びrs6931514が含まれる(表18)。rs77566992アレルG変異体の遺伝子型オッズ比(OR)は、ほとんど劣勢遺伝型式であることを指示している(表20)。特に、ホモ接合体についてのORは、ヨーロッパ人及び香港群においてそれぞれ1.45及び1.55である。rs77566992アレルGアットリスク変異体は、キャリアにおける減少したインスリン応答と相関することが見いだされている(表21、図7及び8)。該変異体のホモ接合体キャリアは、ヘテロ接合体又は非キャリアよりも推定24%未満のインスリン応答を有していることが観察されており、この変異体は減少したインスリン分泌を介してT2Dのリスクを与えることを示唆している。rs7756992マーカー及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー(限定されるわけではないが、rs1569699、rs7752906、rs9350271、rs9356744、rs9368222、rs10440833及びrs6931514を含んで)はそれ故、個体における2型糖尿病への増加した感受性を評価するために使用し得る。

10

20

【0072】

CDKAL1の遺伝子産物の機能は知られていない。しかしながら、遺伝子名から暗示されるように、該遺伝子産物も別のタンパク質、CDK5調節サブユニット関連タンパク質1(CDK5RAP1)と同様である。CDK5RAP1は神経組織中で発現され、CDK5調節サブユニットp35へ結合することにより、サイクリン依存性キナーゼ5(CDK5)活性を阻害する(Ching, Y.P., Pang, A.S., Lam, W. H., Qi, R.Z. & Wang, J. H. J Biol Chem 277, 15237-40 (2002))。膵臓ベータ細胞において、CDK5は糖毒性状態下でのベータ細胞機能の喪失において役割を果たすことが示されている(Wei, F. Y. et al. Nat Med 11, 1104-8 (2005))。さらに、CDK5/p35複合体の阻害は、糖毒性により生じるインスリン遺伝子発現の減少を防止する(Ubeda, M., Rukstalis, J. M. & Habener, J. F. J Biol Chem 281, 28858-64(2006))。CDKAL1は、神経組織中のCDK5RAP1役割と同様に、膵臓ベータ細胞のCDK5/p35の阻害において役割を果たすに違いない。CDKAL1の減少した発現又は減少した阻害機能は、糖毒性に対して損なわれた応答を導き得る。本データは、CDKAL1がラット膵臓ベータ細胞株INS-1において発現されていることを示している(図6)。

30

40

【0073】

CDKAL1の予測される機能及びSLC30A8の既知の機能に基づいて、rs7756992及びrs13266634の両方がインスリン分泌に影響することを期待する。インスリン分泌に対する二つのSNPの効果を評価するため、経口グルコース耐性試験(OGTT)を行っているInter99研究(デンマークBの一部)からの一組の個体において、補正インスリン応答(CIR)に対する遺伝子型状態の影響を分析した。rs7756992について、リスクアレルのホモ接合体キャリアは、ヘテロ接合体キャリア又は非キャリアより推定24%未満のCIRを有していたことを我々は示した(P < 0.00001、図7)。この観察は、疾患リスクに関して変異体はほとんど劣勢遺伝型式であることと一致した。さらに、CIRについて観察された効果は、男性及び女性の両方(図8)、及びT2D患者ならびに対照に存在しており、BMI状態を調整することは結果に影響

50

しなかった(表21)。インスリン応答に対するrs13266634の効果はより小さかったが有意であり、このリスク変異体について、CIRの減少は相加作用と合致した。いずれの変異体についてもインスリン感受性に対する影響は観察されなかった(表21)。

【0074】

T2Dについての感受性遺伝子としてのCDKAL1の同定は、どのように遺伝的因子がT2Dの素因となることができるかどうかのパズルに一つのピースを加える。この遺伝子の機能は未だ不明であるが、それが膵臓ベータ細胞中で発現されること、及び本遺伝子はインスリン分泌と関連していることを我々は示した。CDK5RAP1との類似性はさらに、CDKAL1がCDK5との相互作用を介して、糖毒性条件下でのインスリン産生を容易にすることができることを示している。結論として、ほとんど劣性様式でインスリン応答を鈍らせ、そしてT2Dの素因となる、CDKAL1遺伝子中の変異体を我々は同定した。

10

【0075】

本発明は2型糖尿病に関連するとして7つの単一マーカー及び7つの2マーカーハプロタイプを10番染色体q23.33上の領域で同定した。肥満患者を別に分析した場合、これらのマーカーのほとんどは上昇したRR値を有し、糖尿病にも関連していた(表5)。これらのマーカーは、94192885及び94490091位(NCBI Build 35)間の一つのLDブロック内に位置し、マーカーrs2798253及びrs11187152により架橋されているゲノムセグメントに対応している。このLDブロックは三つの遺伝子、インスリン分解酵素(IDE)(NM_004969)、キネシファミリーメンバー11(KIF11)(NM_004523)及び造血的に発現されるホメオボックス(HHEX)(NM_002729)を含む。

20

【0076】

IDEは、細胞間ペプチドシグナル伝達の原因であるプロテアーゼファミリーに帰属させることができる。インスリンの細胞プロセッシングにおけるその役割は未だ定義されていないが、インスリン分解酵素はインスリン応答の終結に関与すると考えられている(Fakhrai-Rad et al, Human Molecular Genetics 9:2149-2158, 2000)。糖尿病GKラットの遺伝子解析は、GKアレル中のIDE遺伝子の二つのアミノ酸置換(H18R及びA890V)を明らかにし、それはトランスフェクト細胞においてインスリン分解活性を31%減少させた。しかしながら、H18R及びA890V変異体を別々に研究した場合、何の影響も観察されず、インスリン分解に対する2変異体の相乗効果を示唆している。細胞溶解液ではインスリン分解に対して何の影響も観察されず、前記影響はインスリンのレセプター仲介内部移行と共役しているようである。IDE GKアレルを有するコンジェニック(congenic)ラットは食後高血糖、脂肪細胞における減少した脂質生合成、鈍ったインスリン刺激グルコース膜貫通取り込み、及び単離された筋肉における減少したインスリン分解を示した。追加のラット株分析は、機能障害性IDEアレルがGKラットに特有であったことを示した。筆者は、IDEがGKラットにおける糖尿病表現型に重要な役割を果たしていることを結論した。IDEはヒトにおける2型糖尿病についての候補遺伝子として研究されてきたが、矛盾する結果しか得られていない。二つの大規模な研究は、該遺伝子全域にわたってタグ付けしたSNPを使用する突然変異スクリーニング及びハプロタイプ分析により2型糖尿病とIDEの関連を最近分析した(Groves et al, Diabetes 52: 1300-1305, 2003; Florez et al, Diabetes 55:128-135, 2006)。両研究は、IDEにおける共通の変異が2型糖尿病の有意なリスクを与えていないようであると結論している。しかしながら、これらの研究は、図2に定義した全LDブロックを含んでおらず、及び我々の研究で2型糖尿病に関連すると同定されたマーカーの少なくともいくつかは、以前の研究で分析された領域の領域外にある。ここに報告された結果に基づくと、IDEを含むLD中のマーカーは2型糖尿病に関連しており、2型糖尿病の病因におけるIDEの役割についての遺伝的証拠を提供している。

30

40

【0077】

50

K I F 1 1 はキネシン様タンパク質ファミリーに属する運動タンパク質をコードする。このタンパク質ファミリーのメンバーは、いろいろな紡錘体動力学に関与することが知られている。この遺伝子産物の機能には、染色体転座、染色体分離、及び細胞有糸分裂間の双極紡錘体の確立が含まれる。この遺伝子は、糖尿病についての優れた機能的候補ではないが、関連するLDブロック内のその位置のため、位置的候補と考えるべきである。

【0078】

H H E X は転写因子のホメオボックスファミリーのメンバーをコードし、その多くは発生プロセスに関与している。特定の造血分化系列における発現は、このタンパク質が血球分化に役割を果たすことができることを示唆している。H H E X は膵臓発生に必須である；H H E X 陰性マウス胎児においては、腹側膵臓特異化が完全に失敗する (Bort et al, Development 131, 797- 806, 2004)。膵臓発生に関与する他の転写因子には、M O D Y 遺伝子、ならびに後期発症糖尿病に関係付けられている他の因子が含まれる。H H E X は、心臓誘導のためのW n t アンタゴニストの必須エフェクターでもある (Foley and Mercola, GENES & DEVELOPMENT 19:387-396, 2005)。このことは、H H E X を最近確立された2型糖尿病遺伝子T C F 7 L 2 と同一の経路におくことになり、これらのデータを一緒にすると、H H E X は2型糖尿病についての機能的ならびに位置的候補になる。

10

【0079】

2型糖尿病に対するr s 2 4 9 7 3 0 4、r s 9 4 7 5 9 1、r s 1 0 8 8 2 0 9 1 及びr s 7 9 1 4 8 1 4 の関連性はデンマーク人2型糖尿病症例 - 対照コホートにおいて、及びP E N N C A T H 研究からの米国コーカサス人コホート2型糖尿病コホートにおいても確認された (表8)。二つのコホートを合併させた場合、r s 9 4 7 5 9 1 の関連性は、合併コホートにおいて1.1のリスクを有し、0.05レベルで有意性に達する。すべてのコホートを合併した場合、r s 9 4 7 5 9 1 マーカーについてリスクは1.15である。これらの結果は、I D E 及びH H E X を含有する10番染色体上のLDブロック内の変異体は、2型糖尿病についての感受性変異体であることを示唆する。

20

【0080】

染色体17q24.3の領域中の五つの単一マーカー及び2マーカーハプロタイプはさらに、非肥満患者において2型糖尿病に関連していることが見いだされた (表3)。これらのマーカーのいくつかは、表3に報告されている強い関連性を示し、この領域への関連性は、全糖尿病患者が解析された場合にも観察された (表1)。これらのマーカーは、マーカーr s 1 1 0 7 7 5 0 1 及びr s 4 7 9 3 4 9 7 間、17番染色体上の66037656及び66163076 (N C B I B u i l d 35) 位間に位置する二つの隣接LDブロック内に位置している (図3)。関連性は全ゲノムレベルで有意である。これらのLDブロック内には既知の遺伝子は位置していない。しかしながら、この領域中の変異体は、K C N J 2 及びK C N J 1 6 を含む隣の領域中の遺伝子に影響することは可能である。もしくは、これらの変異体は、これらのLDブロック内の未知の遺伝子に影響してもよい。

30

【0081】

r s 7 7 5 6 9 9 2、及び染色体6p22.3上のC D K A L 1 遺伝子 (N M _ 0 1 7 7 7 4) のエクソン1~5を含んでいる5'末端を含有するLDブロックC 0 6 内の相関マーカーと2型糖尿病との関連性についてのさらなる証拠は、追加の関連性研究から得られた。r s 7 7 5 6 9 9 2 と強く相関する ($r^2 = 0.68$; $D' = 0.95$) 二つの均等なマーカーr s 7 7 5 4 8 4 0 及びr s 1 0 9 4 6 3 9 8 は、三つの大規模な研究において2型糖尿病と有意に関連していることが示されている (Saxena, R et al. Science 2007;316: 1331-6; Zeggini, E et al. Science 2007;316: 1336-41; Scott, U et al. Science 2007;316: 1341-5)。これらの研究はそれ故、2型糖尿病におけるC D K A L 1 遺伝子の関与をさらに支持している。

40

【0082】

r s 1 0 8 8 2 0 9 1 及び染色体10q23.33上の相関マーカーと2型糖尿病との関連性も、最近の文献により支持される。強く相関したマーカー、r s 1 1 1 1 8 7 5 (

50

$r^2 = 0.51$; $D' = 1$) は、四つの大規模な研究において2型糖尿病と有意に関連していることが見いだされた (Sladek, R et al. Nature. 2007;445:828-30; Saxena, R et al. Science 2007;316: 1331-6; Zeggini, E et al. Science 2007;316: 1336-41; Scott, U et al. Science 2007;316: 1341-5)。それ故、最近の研究は、本明細書に記載したLDブロックC10領域中のマーカーは2型糖尿病のリスク因子であるという、本発明者による発見への追加の支持を提供する。

【0083】

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多型と称され、各ゲノム内に多くのこうした部位がある。例えば、ヒトゲノムは、平均500塩基対毎に生じる配列変異を示す。最も普通の配列変異体は、ゲノム中の単一塩基位置での塩基変異から成り、こうした配列変異体、又は多型は一般に単一ヌクレオチド多型(「SNP」と称される。これらのSNPは、単一突然変異事象で生じると信じられており、それ故、各SNP部位で可能な二つの可能なアレルがある；本来のアレル及び突然変異したアレル。自然の遺伝的浮動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ぶことができる。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も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。

【0084】

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、基準配列が特定の多型部位について参照される。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、形質又は疾患表現型を示さない個体)からのアレルと通常選ばれる。

【0085】

本明細書に記載したSNPマーカーについてのアレルは、用いられたSNPアッセイにおける多型部位で生じる場合、塩基A、C、G又はTを指す。本明細書で使用したSNPs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多型により特徴付けられる多型部位(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)の一つ又は両方の存在を特異的に検出するように設計される。もしくは、DNA鋳型の反対の鎖を検出するように設計されているアッセイを設計することにより、相補的塩基T及びCの存在を測定し得る。定量的には(例えば、相対リスクの点から)、同一の結果が両DNA鎖(+鎖/又は-鎖)の測定から得られるであろう。

【0086】

典型的には、基準配列が特定の配列について参照される。基準から異なるアレルは「変異体」アレルと称される。本明細書で使用する変異体配列とは、基準配列とは異なっているが、それ以外は実質的に類似している配列を指す。本明細書に記載した多型遺伝子マ-

10

20

30

40

50

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のこれらの配列相違は、本明細書に詳細に記載されている、フレームシフトを生じる単一又は一つより多くのヌクレオチドの欠失；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、もしヌクレオチド配列中の変化がフレームシフトを起こすのであれば、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得、及び/又は早発性の終止コドンを生じ得、端が切断されたポリペプチドの発生を起こす。もしくは、疾患又は形質に関連する多型は、一つまたはそれより多くのヌクレオチドの同義の変化であり得る（即ち、変化はアミノ酸配列の変化を生じさせない）。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腫瘍の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。

10

20

【0087】

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対のアレル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、又は五つ又はそ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のアレルの組み合わせを含んでなる。

30

【0088】

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、核酸増幅のためにPCR、LCR、ネステッドPCR及び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)）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SNplex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）、ミニシーケンシング法、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）、BeadArray Technologies（例えば、Illumina GoldenGate and Infinium アッセイ）及びCentaurus アッセイ（Nanogen）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。

40

【0089】

本明細書に記載したある方法において、2型糖尿病について増加した感受性（即ち、増加したリスク）を有する個体は、2型糖尿病への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

50

リスクマーカー又はハプロタイプは、2型糖尿病への有意に増加したリスク（又は感受性）を与えるものである。一つの態様において、マーカー又はハプロタイプに関連する有意性は相対リスク（RR）により測定される。別の態様において、マーカー又はハプロタイプに関連する有意性はオッズ比（OR）により測定される。さらなる態様において、有意性はパーセンテージにより測定される。一つの態様において、有意に増加したリスクは、限定されるわけではないが、少なくとも1.2、少なくとも1.3、少なくとも1.4、少なくとも1.5、少なくとも1.6、少なくとも1.7、少なくとも1.8、少なくとも1.9、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3.0、少なくとも4.0及び少なくとも5.0を含む、少なくとも1.2のリスク（相対リスク及び/又はオッズ比）として測定される。特定の態様において、少なくとも1.2のリスク（相対リスク及び/又はオッズ比）が有意である。別の特定の態様において、少なくとも1.3のリスクが有意である。さらに別の態様において、少なくとも1.4のリスクが有意である。さらなる態様において、少なくとも約1.5の相対リスクが有意である。別のさらなる態様において、少なくとも約1.7であるリスクの有意な増加が有意である。しかしながら、他のカットオフ、例えば、少なくとも1.15、1.25、1.35なども企図され、こうしたカットオフも本発明の範囲内である。他の態様において、リスクの有意な増加は、限定されるわけではないが、約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、300%及び500%を含む、少なくとも約20%である。一つの特定の態様において、リスクの有意な増加は少なくとも約20%である。他の態様において、リスクの有意な増加は少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%及び少なくとも100%である。しかしながら、本発明を特徴付けるため、当業者により適していると考えられた他のカットオフ又は範囲も企図され、それらも本発明の範囲内である。

10

20

30

40

50

【0090】

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、比較群（対照）におけるその存在の頻度と比較して、該疾患又は形質（罹患した）についてアットリスクである個体において、少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプの少なくとも一つのアレルがより頻繁に存在しているものであり、該マーカー又はハプロタイプの存在は、該疾患又は形質への感受性を示す。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、一つまたはそれより多く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、リスク因子は、少なくとも一つの遺伝的リスク因子である。

【0091】

相関のための単純な検定の例は、2×2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、2×2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。

【0092】

本発明の他の態様において、2型糖尿病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、2型糖尿病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、疾患又は形質へ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。別の態様において、個体からの核酸サンプル中にアットリスクアレルが存在しないことも、アットリスクアレルが存在しないという理由により疾患に対する保護を示す。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、リスクの減少（又は感受性）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。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。

10

20

【0093】

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。

【0094】

連鎖不平衡

各減数分裂事象間に、各染色体対について平均一回起こる組換えの自然現象は、自然が配列（及び結果により生物学的機能）に変異を提供する一つの様式を代表している。ゲノム中では組換えがランダムに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* 31:72-275(2002)）。

30

【0095】

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、多型マーカー又はハプロタイプのアレル）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、それらは発生の独立した頻度（例えば、アレル又はハプロタイプ頻度）が予測されるであろうよりも高い比率で一緒に遺伝される傾向があるので、該要素は連鎖不平衡にあると言われている。大まかに言うと、LDは、二つの要素間の組換え事象の頻度に一般的に相関している。集団中の個体の遺伝子型を決定し、及び集団中の各アレルの出現率を決定することにより、集団中のアレル頻度を決定し得る。二倍体の集団（例えば、ヒト集団）では、個体は典型的には各遺伝的要素（例えば、マーカー、ハプロタイプ又は遺伝子）について二つのアレルを有しているであろう。

40

50

【0096】

連鎖不平衡 (LD) の強度を評価するため、多くの異なる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 r^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。

10

【0097】

r^2 尺度は、 r^2 間の単純な逆関係であり、及び感受性座位及びSNP間の関連を検出するために少量の試料しか必要とされないので、関連マッピングについての間違いなく最もよい関連尺度である。これらの尺度は対の部位について定義されているが、いくつかの適用については、多くの多型部位を含有する全領域にわたり、LDがどれくらい強いかを決定することが望まれるであろう (例えば、LDの強度が座位間で又は集団にわたって有意に異なっているかどうか、又は特定のモデル下で予測されるよりも領域中でLDが大きいか又は小さいかどうかを試験すること)。領域にわたってLDを測定することは容易ではないが、一つのアプローチは集団遺伝学で開発された尺度 r を使用するものである。大まかに言うと、 r は、データに見られるLDを発生させるため、特定の集団モデル下で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。本明細書に記載されている方法、キット、手順、媒体及び装置について、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、0.9~1、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0.05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序も可能であり、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。

20

30

40

【0098】

もしゲノム中のすべての多型が集団レベルで同一であれば、次ぎに、それらのことごと

50

くが関連性研究で調査されるべきであろう。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。

【0099】

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* 99:228-2233 (2002); Reich, DE et al, *Nature* 411:199-204 (2001))。

10

【0100】

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

【0101】

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。

20

30

【0102】

ハプロタイプブロックは、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。

40

【0103】

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

50

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

【0104】

2型糖尿病に関連していると本明細書で示されたマーカーと連鎖不平衡にあるある種のマーカーは、画定されたLDブロックの物理的境界の外側に位置することが可能である。このことは、問題とする領域中の歴史的組換え率の結果であり、該ブロック内のマーカーとLDにある、該ブロックの外側の残余マーカーを有する、強いLDの領域（該LDブロック）を導くことができる。こうしたマーカーも、2型糖尿病と関係していることが本明細書で示されたマーカーとのそれらの遺伝的關係によって、本発明を実施するために等しく有用である限り、本発明の範囲内である。例が、表22（rs17234378；配列番号44）、表23（rs7086285；配列番号43）及び表24（rs9890889；配列番号31；rs2009802；配列番号38；rs17718938；配列番号39；rs2109050；配列番号41；rs1962801；配列番号42、）に示されている。

【0105】

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)）を使用して見積も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。

【0106】

問題とする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るため、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

カー及びノハプロタイプ分析を次ぎに繰り返す、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ノ又はハプロタイプの関連を示す。

【0107】

ハプロタイプ分析

ハプロタイプ分析の一つの一般的アプローチはネステッドモデル (NEMO) (Gretarsdottir S., et al., Nat. Genet. 35:131-38 (2003)) に応用した尤度に基づいた推論を使用することを含んでいる。該方法は、多くの多型マーカー、SNPs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、最大尤度見積もり、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。

10

【0108】

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

20

【0109】

疾患又は形質 (例えば、2型糖尿病) との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、SNPs及びハプロタイプについて) は、キャリア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す得る。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をランダム化でき、関連分析を複数回 (例えば、500, 000回まで) やり直し、及びP値は、本来の患者及び対照のコホートを使用して観察されたP値より低い又は等しい、いくつかのマーカーアレルについてのP値を生み出す反復の一部である。

30

【0110】

単一マーカー及びノハプロタイプ両分析について、相対リスク (RR) 及び集団寄与リスク (PAR) を乗法 (multiplicative) 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, C.T. & Rubinstein, P., Ann. Hum. Genet. 51 (Pt 3):227-33 (1987))、即ち、二つのアレルノ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倍であり、ホモ接合体aaのそのRR²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

40

50

イブ頻度を有する。具体的には、二つのハプロタイプ、 h_i 及び h_j 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。

【0111】

リスク評価及び診断

本明細書に記載したように、こうしたマーカ-を含有するある種の多型マーカ-及びハプロタイプは、2型糖尿病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、2型糖尿病への感受性を診断するためのマーカ-の使用を含み得る。多型マーカ-の特定のアレルが、2型糖尿病と診断されていない個体よりも、2型糖尿病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-アレルは、個体において2型糖尿病の検出又は2型糖尿病への感受性を予測することに役に立つ。本発明のマーカ-のようなアットリスクマーカ-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-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-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-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-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-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-のこうした代替マーカ-の評価を包含する。こうしたマーカ-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（例えば、dbSNP）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-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-及び/又はハプロタイプと連鎖不平衡にある代替マーカ-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-も、個体における2型糖尿病への関連又は2型糖尿病への感受性を検出することを予測することに役に立つ。

【0112】

本明細書に記載したマーカ-及びハプロタイプ（例えば、表1～24に示したマーカ-）は、単独で又は組み合わせで、リスク評価及び診断目的に有用である。該マーカ-及びハプロタイプは2型糖尿病について増加したリスクを与える他のマーカ-と組み合わせることもできる。個々のマーカ-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、比較的共通の変異体が全リスクに対して有意に寄与し（集団寄与危険度（人口寄与危険度）が高い）、マーカ-の統合リスクに基づいて、疾患を発生する有意な統合リスクを有する個体の群を規定するために、マーカ-の組み合わせを使用し得る。2型糖尿病に関連していると本明細書に記載されたマーカ-は、それ故、複数の遺伝子マーカ-に基づいた疾患の全リスクを得るため、2型糖尿病に関連していると報告された、又は観察された他の多型マーカ-又はハプロタイプと組み合わせ得る。

【0113】

一つのこうした態様において、本明細書に記載された多型マーカ-又はハプロタイプは、TCF7L2遺伝子内のマーカ-についての情報と共に評価される。この遺伝子内の変異体の関連性はよく確立されており（Grant S. F., et al., Nat Genet. 38 : 320-3 (2006)）、多数の集団で再現されている（Florez, J. C, Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 10:391-396 (2007)）。TCF7L2遺伝子内のマーカ- $rs7903146$ 、又は該マーカ-とLDにある他のマーカ-（例えば、 $rs12255372$ ）は、該遺伝子中の

アットリスク変異体により与えられる遺伝子リスクを決定するために使用し得る（OR 約 1.44）。

【0114】

PARG (rs1801282)、KCNJ11 (rs5215)、TCF2 (rs4430796)、WFS1 (rs10010131)、CDKN2A-2B (rs1081161)、IGF2BP2 (rs4402960) 及びFTO (rs805136) を含む、他の遺伝子中のマーカーがリスク因子として2型糖尿病の病因に最近意味づけられた (Frayling, T.M. Nature Reviews Genetics 8:657-662(2007))。これらのマーカー又はそれらと連鎖不平衡マーカーも同様に、2型糖尿病の全リスク評価を得るため、本明細書に報告した変異体と、2型糖尿病についてのアットリスク変異体の存在又は不存在の決定を組み合わせる方法に使用し得る。

10

【0115】

本発明の一つの態様において、複数の変異体（遺伝子マーカー及び/又はバイオマーカー及び/又はハプロタイプ）が全リスク評価のために使用される。これらの変異体は、一つの態様において、本明細書に開示した変異体から選択される。他の態様には、2型糖尿病への感受性を診断するために有用であることが知られている他の変異体と組み合わされた本発明の変異体の使用が含まれる。こうした態様において、複数のマーカー及び/又はハプロタイプの遺伝子型状態が個体において決定され、個体の状態を、関連変異体の集団頻度、又は年齢が一致した及び性が一致した対象のような臨床的に健康な対象における変異体の頻度と比較する。多変量分析又は結合リスク (joint risk) 分析のような当該技術分野で公知である方法を、多座位での遺伝子型状態に基づいて、与えられた全リスクを決定するために引き続いて使用することができる。こうした分析に基づいたリスクの評価は、本明細書に記載した本発明の方法及びキットで引き続いて使用することができる。

20

【0116】

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、本発明のマーカー及びハプロタイプとLDにある（典型的には、0.3より大きな r^2 を含む、0.4より大きな r^2 も含んだ0.2より大きな r^2 のような、0.1より大きな r^2 により特徴付けられる）マーカー及びハプロタイプは、たとえそれらが画定されたハプロタイプブロックの境界を超えて位置してしても、本発明の範囲内である。これには、本明細書に記載されているマーカー（例えば、表22、23及び24にリストされているマーカー）にみでなく、表22、23及び24にリストされている一つ又はそれより多くのマーカーと連鎖不平衡にある（例えば、0.2より大きな r^2 及び/又は $|D'| > 0.8$ により特徴付けられる）他のマーカーも含まれる。

30

40

【0117】

本明細書に記載したSNPマーカーについては、患者で発現していることが観察されたアレル（アットリスクアレル）と逆のアレルは、2型糖尿病において減少した頻度で観察された。LDにある及び/又はこうしたマーカーを含んでなるこれらのマーカー及びハプロタイプは、それ故2型糖尿病に対して保護的であり、即ち、それらは2型糖尿病を発生するマーカー及び/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

50

える。言い換えれば、アットリスク変異体のアットリスクアレルが存在しないことは、SNPのような2アレルマーカの代替マーカの存在を暗示する。それ故、本明細書に記載したアットリスク変異体が存在しないことは、2型糖尿病に対する保護を示す。

【0118】

本明細書に記載したように、遺伝子マーカの組み合わせ（例えば、SNP及びマイクロサテライト）を含んでなるハプロタイプはリスク評価のために有用であり得る。ハプロタイプを検出することは、当該技術分野で知られている及び/又は多型部位の配列を検出するために本明細書に記載し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の組と疾病表現型間の相関は、標準技術を使用して確認し得る。相関のための単純な検定の例は、2×2分割表でのフィッシャーの直接確率検定であろう。

10

【0119】

具体的態様において、2型糖尿病と関連することが観察されたマーカ又はハプロタイプは、健常な個体（対照）又は該集団からランダムに選択された個体（集団対照）におけるその存在の頻度と比較し、2型糖尿病のリスクがある個体（罹患者）においてより高頻度で存在するマーカ又はハプロタイプであり、該アレル又はハプロタイプマーカの存在は2型糖尿病又は2型糖尿病への感受性を示す。他の態様において、2型糖尿病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と連鎖不平衡にあるアットリスクマーカは、対照におけるそれらの存在の頻度と比較して、2型糖尿病のリスクがある個体（罹患者）により高頻度で存在するタグ付けマーカであり、該タグ付けマーカの存在は2型糖尿病への増加した感受性を示す。さらなる態様において、2型糖尿病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と連鎖不平衡にあるアットリスクマーカアレル（即ち、増加した感受性を与える）は、対照におけるそれらの存在の頻度と比較して、2型糖尿病のリスクがある個体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であり、該マーカの存在は2型糖尿病への増加した感受性を示す。

20

【0120】

研究集団

一般的な意味において、本発明の方法及びキットは、いずれの起源（即ち、いずれの個体）からのゲノムDNA含有サンプルにも利用し得る。好ましい態様において、該個体はヒト個体である。該個体は、大人、子供、又は胎児であり得る。本発明は、標的集団のメンバーである個体中のマーカ及び/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、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。

30

【0121】

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。

40

【0122】

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性を示した（Stacey, S. N., et al., Nat Genet. May 27 2007 (Epub ahead of print); Helgadóttir, A., et al., Science 3

50

16:1491-93 (2007); Steinthorsdottir, V., et al., Nat Genet. 39:770-75 (2007); Gu dmundsson, 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。CDKAL 遺伝子、特にLDブロックC06 (配列番号1)に関連していると本明細書に記載された変異体は、ヨーロッパ人、アメリカ人及び中国人 (香港) 起源のいくつかの集団で再現された。このことは、これらの変異体 (rs7756992 及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー) はほとんどの集団において2型糖尿病についてのアットリスク変異体であるという考えを支持している。

【0123】

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 20
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、パローチ、ブラフイ、マクラニー、シンド、パターン、ブルーショー、ハザラ、ウィグル、カラージュ、ハン、ダイ、ダフル、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。

【0124】

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 30
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。

【0125】

個々の対象における人種的寄与も遺伝子解析により決定することができる。祖先の遺伝子解析は、Smith et al. (Am J Hum Genet 74, 1001 -13 (2004)) により示されている 40
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。

【0126】

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 50
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、異なった集団中で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

10

20

30

40

50

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。

【0127】

遺伝子検査の有用性

2型糖尿病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検査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検査の中核的意義は、早期段階で疾患を診断することができる可能性であり、最も適切な治療を適用することが可能であるように疾患の予後/攻撃性について、臨床医に情報を提供することである。

10

【0128】

例えば、2型糖尿病に対する遺伝子検査の適用は、空腹時血中グルコース不良（IFG）又はグルコース耐性不良（IGT）を有する人々の間の高リスク個体を同定し得る。IFG/IGTを有することが観察された人々の約3分の1が2型糖尿病を発症することはかなり確立されており、等しい比率の個体についてはグルコースレベルが正常に戻る。遺伝的リスク変異体を運んでいるこの群内の個体の同定は、予防策によるこれらの個体の標的化を可能にするであろう。例えば、これらの個体は、早期診断を助けるため、血中グルコースレベルの綿密なモニタリングにより恩恵を受けることができる。ある種の遺伝的リスク因子を有する個体は、それらの因子を有していない個体よりも低いBMIで2型糖尿病を発症するので、より厳密なライフスタイル介入も必要とするであろう。

20

【0129】

2型糖尿病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。さらに、グルコースレベルの綿密なモニタリングがこうした個体にアドバイスされるべきであり、早期診断及び/又は予防的治療を容易にしている。

30

【0130】

2型糖尿病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。例えば、減少したインスリン分泌についての遺伝的リスク因子を有する患者は、インスリン分泌を増加させる投薬により恩恵を受けることができるが、これらの個体においてインスリン感受性を増加させることはほとんど効果がないであろう。

【0131】

本発明の方法

2型糖尿病のリスク評価のための方法が本明細書に記載されており、本発明に包含される。本発明は、2型糖尿病のための療法剤への応答の可能性を評価する方法、ならびに、2型糖尿病のための療法剤の有効性を予測する方法も包含する。2型糖尿病への感受性をお検出するため、対象からのサンプルをアッセイするためのキットも本発明に包含されている。

40

【0132】

本発明の診断的及びスクリーニングアッセイ

ある態様において、本発明は、2型糖尿病対象又は2型糖尿病への感受性がある対象において、より頻繁に現れる遺伝子マーカーの特定のアレルを検出することにより、2型糖尿病又は2型糖尿病への感受性のリスクを評価する又は診断する、又はリスク評価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

50

より2型糖尿病への感受性を評価する方法である。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の検出が2型糖尿病への感受性を示す方法を記載している。こうした予後又は予測アッセイは、2型糖尿病の症状の開始に先立って対象の予防的治療を決定するためにも使用し得る。

【0133】

本発明は、いくつかの態様において、遺伝的リスク変異体の評価又は決定を含むことができる診断、例えば、医学専門家により実施される診断の臨床的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リスク評価（又は診断）の方法に関する。Molecular Inversion Probeアレイ技術（例えば、Affymetrix GeneChip）及びBead Array Technologies（例えば、Illumina GoldenGate and Infinium 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、遺伝子型同定技術における最近の技術的進歩は、個体が100万までのSNPについて評価された自身のゲノムを有することを可能にした。得られた遺伝子型情報は、個体に利用可能にされており、種々のSNPに関連する疾患又は形質についての公開文献からの情報と比較し得る。本明細書に記載した疾患関連アレルの診断的応用は、臨床試験の結果に基づいて医療従事者により、又はSNPの全ゲノム評価を実施するためのサービスを提供している個人を含む素人により実施し得る。別の言葉では、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、遺伝子型サービスプロバイダ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。

10

20

【0134】

加えて、ある他の態様において、本発明は、2型糖尿病と診断されていない個体又は母集団中よりも、2型糖尿病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、2型糖尿病への減少した感受性を診断する、又は診断を助ける方法に関する。

【0135】

本明細書に記載した及び例示したごとく、特定のマーカー又はハプロタイプ（例えば、表1～24にリストしたマーカー及びハプロタイプ、例えば、表1～6及び表9～12にリストしたマーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）は2型糖尿病に関連する。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、2型糖尿病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2型糖尿病への感受性を診断する方法に関し、該方法は、該個体から得られた核酸サンプル中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含んでなり、該少なくとも一つの多型マーカーは表9、表10、表11及び表12にリストした多型マーカー及びそれらと連鎖不平衡（ $r^2 > 0.2$ で規定される）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、本発明は、表1～6及び9～12にリストした少なくとも一つのマーカーアレル又はハプロタイプ又はそれらと連鎖不平衡にあるマーカーについてのスクリーニングにより、ヒト個体における2型糖尿病への感受性を診断する又は評価する方法に関する。別の態様において、該マーカーアレル又はハプロタイプは、健常対象（対照、集団対照のような）における存在の頻度と比較して、2型糖尿病を有している又は2型糖尿病に罹りやすい対象（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 < 0.000000001 のような、より小さな p 値により特徴付けられる。

30

40

【0136】

これらの態様において、該少なくとも一つのマーカーアレル又はハプロタイプの存在は、2型糖尿病への感受性を示す。これらの診断法は、2型糖尿病に関連している少なくと

50

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ケ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、2型糖尿病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、タンパク質シーケンシングにより、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、2型糖尿病に関連するゲノムDNA配列の断片に相当する。こうした断片は、問題とする多型マーカー又はハプロタイプのDNA配列を包含するが、該マーカー又はハプロタイプと強いLD（連鎖不平衡）にある（例えば、 0.2 より大きな r^2 及び/又は $|D'| > 0.8$ により決定された）DNAセグメントも含むことができる。

10

【0137】

一つの態様において、2型糖尿病への感受性の診断又は評価は、サザン分析、ノーザン分析及び/又はインサイトハイブリダイゼーションのようなハイブリダイゼーション法（Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. et al, eds., John Wiley & Sons、すべての補足を含んで、を参照されたい）を使用して達成し得る。特異的マーカーアレルの存在は、該特定のアレルに特異的である核酸プローブの配列特異的ハイブリダイゼーションにより示し得る。特異的マーカーアレル又は特異的ハプロタイプ以外の存在は、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。

20

【0138】

2型糖尿病への感受性を診断するため、2型糖尿病関連核酸を含有する試験サンプル（ゲノムDNAサンプルのような）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C06（配列番号1）、LDブロックC10（配列番号2）（例えば、本明細書に記載したIDE、KIF11及び/又はHHEX遺伝子をコードするヌクレオチド配列）、LDブロックC17（配列番号3）又はCDKAL1遺伝子又はSLC30A8遺伝子のヌクレオチド配列のすべて又は一部を含んでなることができ、本明細書に記載したハプロタイプ中に含まれる少なくとも一つのアレルを含んでいてもよく、又は該プローブはこうした配列の相補配列であり得る。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C06（配列番号1）、LDブロックC10（配列番号2）（例えば、本明細書に記載したIDE、KIF11及び/又はHHEX遺伝子をコードするヌクレオチド配列）、LDブロックC17（配列番号3）又はCDKAL1遺伝子又はSLC30A8遺伝子のヌクレオチド配列の一部であり、本明細書に記載した該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該ハプロタイプ中に含有される少なくとも一つのアレルを含んでいてもよく、又は該プロ

30

40

50

ープはこうした配列の相補配列であり得る。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, including all supplements、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、ミスマッチ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ストリンジェンシーである。

【0139】

特異的ハイブリダイゼーションは、もし存在するならば、標準法を使用して検出される。もし特異的ハイブリダイゼーションが、該核酸プローブと試験サンプル中の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、本発明のいずれのマーカ、本発明のハプロタイプを作り上げるマーカ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、2型糖尿病へ感受性であることを示す。

10

20

【0140】

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。

30

【0141】

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。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。

40

【0142】

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

50

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。

【0143】

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、2型糖尿病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。

10

【0144】

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、2型糖尿病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、2型糖尿病又は2型糖尿病への感受性を診断するものである。

20

【0145】

本発明の方法の一つの態様において、2型糖尿病又は2型糖尿病への感受性の診断は、該対象からの核酸の酵素的増幅を介して達成される。例えば、ゲノムDNAを含有する試験サンプルは該対象から得ることができ、そして2型糖尿病に関連していることが観察された本発明の一つ又はそれ以上のマーカー又はハプロタイプを含んでなる断片をポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を使用し得る。本明細書に記載したように、2型糖尿病に関連する特定のマーカーアレル又はハプロタイプ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ことができ、多型及びハプロタイプの同定を可能にする。該技術は、2型糖尿病関連核酸によりコードされているポリペプチド又はスプライシング変異体(単数又は複数)の発現又は組成の変化の存在を評価し得る。さらに、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。

30

40

【0146】

本発明の方法の別の態様において、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対象から得られる。試験対象からの試験サンプル中核酸の2型糖尿病に関連する特定の領域(例えば、表1~21の多型マーカー及びハプロタイプ、例えば、表1~6及び表9~12の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー)を増幅するためにPCRを使用し得る。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)分析を実行し得る。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。

50

【0147】

2型糖尿病に関連する多型部位の特定のアレル(例えば、表1~21の多型マーカー及びハプロタイプ、例えば、表1~6及び表9~12の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー、例えば、表22、23及び24に示したマーカー)を検出するため、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2型糖尿病関連核酸の一部を増幅するために使用することができ、そして特異的アレルの存在を、サンプル中のゲノムDNAの多型部位(又は、もしくはハプロタイプ中の多くの多型部位)を配列決定することにより直接的に検出し得る。

10

【0148】

アレル特異的オリゴヌクレオチドも、増幅されたオリゴヌクレオチドとアレル特異的オリゴヌクレオチド(ASO)プローブのドット-プロットハイブリダイゼーションの使用を介して、2型糖尿病関連核酸での特定のアレル(例えば、表1~21の多型マーカー及びハプロタイプ、例えば、表1~6及び表9~12の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー)の存在を検出するために使用し得る(例えば、Sai ki, R. et al., Nature, 324:163-166 (1986)を参照されたい)。「アレル特異的オリゴヌクレオチド」(「アレル特異的オリゴヌクレオチドプローブ」とも称される)は、2型糖尿病関連核酸に特異的にハイブリダイズし、多型部位(例えば、本明細書に記載した多型)に特異的アレルを含む、およそ10~50塩基対又はおよそ15~30塩基対のオリゴヌクレオチドである。一つまたはそれより多くの特定の2型糖尿病関連核酸に特異的であるアレル特異的オリゴヌクレオチドプローブは、標準法を使用して製造し得る(例えば、Current Protocols in Molecular Biology、上記文献、を参照されたい)。PCRを、2型糖尿病関連核酸の所望の領域を増幅するために使用し得る。増幅された領域を含有するDNAは、標準法を使用してドット-プロットすることができ(例えば、Current Protocols in Molecular Biology、上記文献、を参照されたい)、該プロットを該オリゴヌクレオチドと接触させ得る。増幅された領域への該プローブの特異的ハイブリダイゼーションの存在を次ぎに検出し得る。対象からのDNAへのアレル特異的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は、2型糖尿病に関連する多型部位での特異的アレルを示す(例えば、Gibbs, R. et al., Nucleic Acids Res., 17:2437-2448 (1989)及びWO93/22456を参照されたい)。

20

30

【0149】

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、2型糖尿病関連核酸(例えば、表1~21の多型マーカー及びハプロタイプ、例えば、表1~6及び表9~12の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー)中の多型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。「Genechips(商標)」とも記述されているこれらのオリゴヌクレオチドアレイは、当該技術分野で一般的に記載されている(例えば、米国特許番号5,143,854、PCT特許出願番号WO90/15070及び92/10092を参照されたい)。これらのアレイは一般的には、機械的合成法又は光リソグラフ法及び固相オリゴヌクレオチド合成を取り込んだ光指向(light directed)合成法を使用して製造される(Fodor, S. et al., Science, 251:767-773 (1991); Pirrung et al., 米国特許番号5,143,854(公開PCT出願番号WO90/15070も参照されたい);及びFodor, S. et al., 公開PCT出願番号WO92/10092及び米国特許番号5,424,186、これらの各々の全教示が本明細書において援用される)。機械的合成法を使用したこれらのアレイの合成のための技術については、例えば、米国特許番号5,384,261(その全教示が本明細書において援用される)に記載されている。別の例においては、リニアアレイを利用し得る。

40

【0150】

50

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。核酸分析の他の方法が2型糖尿病に関連する多型部位（例えば、表1～21の多型マーカー及びハプロタイプ、例えば、表1～6及び表9～12の多型マーカー及びハプロタイプ、及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）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ケンシング(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); 自動化蛍光シーケンシング; 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。

10

【0151】

本発明の別の態様において、2型糖尿病又は2型糖尿病への感受性の診断は、2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現及び/又は組成を試験することによって行うことができ、これらの例において、本明細書に記載した遺伝子マーカー（単数又は複数）又はハプロタイプはポリペプチドの組成又は発現に変化をもたらす。それ故、2型糖尿病への感受性の診断は、これらのポリペプチドの一つ、又は2型糖尿病関連核酸によりコードされた別のポリペプチドの発現及び/又は組成を試験することにより行うことができ、これらの例において、本明細書に記載した遺伝子マーカー又はハプロタイプはポリペプチドは、ポリペプチドの組成又は発現に変化をもたらす。2型糖尿病への関連を示す本明細書に記載したハプロタイプ又はマーカーは、これらの近隣の遺伝子の一つまたはそれより多くに、そ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。

20

30

【0152】

酵素連結免疫吸着アッセイ(ELISA)、ウェスタンブロット、免疫沈降及び免疫蛍光を含む多様な方法をこうした検出を行うために使用し得る。対象からの試験サンプルは、2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現の変化及び/又は組成の変化の存在について評価される。2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現における変化は、例えば、定量的ポリペプチド発現（即ち、産生されたポリペプチドの量）であろう。2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの組成における変化は、定量的ポリペプチド発現（突然変異体ポリペプチドの又は異なったスプライシング変異体の発現）である。一つの態様において、2型糖尿病への感受性の診断は、本明細書に記載した2型糖尿病関連核酸によりコードされた特定のスプライシング変異体、又はスプライシング変異体の特定のパターンを検出することにより行われる。

40

【0153】

こうした変化の両方（定量的及び定性的）が存在し得る。本明細書で使用されるポリペプチド発現又は組成における「変化」とは、対照サンプル中の2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現又は組成と比較して、試験サンプル中のポリペプチドの発現又は組成の変化を指す。対照サンプルは、試験サンプルに対応するサンプル（例えば、同一タイプの細胞から）であり、及び2型糖尿病に罹患していない及び/又は2型糖尿病への感受性を有していない対象（例えば、本明細書に記載したマーカーアレル又はハプ

50

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、2型糖尿病への感受性を示し得る。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。2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現又は組成を試験する多様な手段を使用することができ、分光法、比色分析法、電気泳動法、等電点電気泳動及びイムノプロット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)。

10

【0154】

例えば、一つの態様において、2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドに結合することが可能である抗体(例えば、検出可能な標識を有する抗体)を使用し得る。抗体はポリクローナルでもモノクローナルでもよい。無傷の抗体、又はそれらの断片(例えば、Fv、Fab、Fab', F(ab')₂)を使用し得る。プローブ又は抗体に関する用語「標識された」とは、プローブ又は抗体へ検出可能物質をカップリング(即ち、物理的連結)させることによるプローブ又は抗体の直接標識化、ならびに直接的に標識された別の試薬との反応性によるプローブ又は抗体の間接標識を包含することが意図される。間接標識の例には、標識二次抗体(例えば、蛍光標識二次抗体)を使用する一次抗体の検出、及び蛍光性標識ストレプトアビジンで検出できるような、ビオチンによるDNAプローブの末端標識が含まれる。

20

【0155】

この方法の一つの態様において、試験サンプル中の2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドのレベル又は量が、対照サンプル中の2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドのレベル又は量と比較される。対照サンプル中のポリペプチドのレベル又は量よりも高い又は低い試験サンプル中のポリペプチドのレベル又は量(相違が統計的に有意であるような)は、2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの発現における変化を示し、発現に相違を起こすことの原因となる特定のアレル又はハプロタイプについての診断である。もしくは、試験サンプル中の2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの組成が対照サンプル中の2型糖尿病関連核酸によりコードされたポリペプチドの組成と比較される。別の態様において、該ポリペプチドのレベル及び量の両方を試験サンプル中及び対照サンプル中で評価し得る。

30

【0156】

別の態様において、2型糖尿病への感受性の診断は、追加のタンパク質に基づいた、RNAに基づいた、又はDNAに基づいたアッセイと組み合わせられた、少なくとも一つの2型糖尿病関連マーカーアレル又はハプロタイプ(例えば、表1~6及び表9~12のような表1~21にリストされたマーカーの関連アレル又はハプロタイプ)を検出することにより行われる。本発明の方法は、対象の家族歴及びリスク因子(例えば、環境リスク因子、ライフスタイルリスク因子)の分析と組み合わせても使用し得る。

40

【0157】

キット

本発明の方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)、特異的アレルオリゴヌクレオチド、本明細書に記載した核酸(例えば、本発明の少なくとも一つの多型マーカー及び/又はハプロタイプを含んでなるゲノムセグメント)によりコードされた変化したポリペプチド、又は本明細書に記載した本発明の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、2型糖尿病と関連する核酸の増幅のための手段、2型糖尿病と関連する核酸の核酸配列を分析するための手段、2型糖尿病と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(例えば、2型糖尿病遺伝子によりコードされた2型糖尿病タンパク質)を分析するための

50

手段など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－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、他の2型糖尿病診断アッセイで使用するための試薬を提供し得る。

【0158】

一つの態様において、本発明は、対象における2型糖尿病の存在、2型糖尿病に関連した症状、又は2型糖尿病への感受性を検出するため、対象からのサンプルをアッセイするキットであり、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、該多型は、表1～6及び9～12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－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、2型糖尿病を示す多型（例えば、SNP又はマイクロサテライト）に隣接する核酸配列の一部を使用して設計し得る。別の態様において、該キットは、2型糖尿病に関連する一つ又はそれ以上の特異的多型マーカ－又はハプロタイプのアレル特異的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－ブラベルが含まれる。

【0159】

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－又はハプロタイプは、表9～12に示されたマーカ－から成る群より選択される一つ又はそれ以上のマーカ－、二つ又はそれ以上のマーカ－、三つ又はそれ以上のマーカ－、四つ又はそれ以上のマーカ－、五つ又はそれ以上のマーカ－を含んでなる。別の態様において、検出されるべきマーカ－又はハプロタイプは、表22～24に示されたマーカ－を含んでなる。別の態様において、検出されるべき多型マーカ－又はハプロタイプは、マーカ－rs2497304（配列番号16）、rs947591（配列番号30）、rs10882091（配列番号4）、rs7914814（配列番号24）、rs6583830（配列番号20）、rs2421943（配列番号15）、rs6583826（配列番号19）、rs7752906（配列番号32）、rs1569699（配列番号6）、rs7756992（配列番号21）、rs9350271（配列番号33）、rs9356744（配列番号34）、rs9368222（配列番号35）、rs10440833（配列番号36）、rs6931514（配列番号37）、rs1860316（配列番号10）、rs1981647（配列番号11）、rs1843622（配列番号9）、rs2191113（配列番号13）及びrs9890889（配列番号31）及びそれらと連鎖不平衡にあるマーカ－を含んでなる。一つのこうした態様において、連鎖不平衡は0.2より大きな r^2 により定義される。

【0160】

一つの好ましい態様において、本発明のマーカ－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. (Nucl

10

20

30

40

50

etic 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I V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

10

【0161】

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。

【0162】

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。

20

【0163】

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。

【0164】

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。

30

40

【0165】

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、2型糖尿病への感受性(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、2型糖尿病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2型糖尿病の予後を示す。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、2型糖尿病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。

【0166】

50

2 型糖尿病のための療法剤

現在利用可能な 2 型糖尿病薬物（インスリンは別として）は、6 つの主なクラスの薬剤に分類される：スルホニル尿素、メグリチニド、ビグアナイド、チアゾリジンジオン、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤及び DPP - 4 阻害剤と称される新規のクラスの薬剤。これらのクラスの薬剤は異なった様式で働いて血中グルコースレベルを低下させる。

1 . スルホニル尿素。スルホニル尿素は膵臓のベータ細胞を刺激して、より多くのインスリンを放出させる。

2 . メグリチニド。メグリチニドも膵臓のベータ細胞を刺激して、インスリンを放出させる。

3 . ビグアナイド。ビグアナイドは、主として、肝臓により産生されるグルコースを減少させることにより血中グルコースレベルを低下させる。メトホルミンもグルコースを吸収できるように、インスリンにより感受性の筋肉組織を作り出すことにより、血中グルコースレベルの低下を助ける。

4 . チアゾリジンジオン。これらの薬剤は、筋肉及び死亡においてインスリンがより良く働くことを助け、及び肝臓におけるグルコース産生も減少させる。

5 . アルファ - グルコシダーゼ阻害剤。これらの薬剤は、腸におけるパン、ジャガイモ及びパスタのようなデンプンの分解を阻止することにより、体が血中グルコースレベルを低下させるのを助ける。これらは、テーブルシュガーのようないくつかの糖の分解も遅延させる。これらの作用は、食後の血中グルコースレベルの上昇を遅延させる。これらは食事の最初の一口の時に摂取すべきである。

6 : DPP - 4 阻害剤。DPP - 4 阻害剤と称される新規クラスの薬物は、低血糖を起こすことなく A I C を改善するのを助ける。これらは、体内に天然に存在する化合物、GLP - 1 の分解を妨げることにより働く。GLP - 1 は体内で血中グルコースレベルを減少させるが、非常に急速に分解され、薬剤それ自身として注射された場合、うまく働かない。GLP - 1 を分解するプロセスを妨害することにより、DPP - 4 阻害剤は体内でより長く活性を残存させることが可能になり、それらが上昇した場合のみ血中グルコースレベルを低下させる。

【 0 1 6 7 】

これらのクラスの利用可能な薬剤は剤表 1 にリストされている。

【 0 1 6 8 】

10

20

30

【表 2】

剤表 1

薬剤	一般名	商品名
ビグアナイド	メトホルミン	グルコファージ、グルコファージ XR、グリコン
	メトホルミン + グリブライド	グルコバンス
チアゾリジンジオン	ヒオクリタゾン	アクトス
	ロシグリタゾン	アバンディア
スルホニル尿素	アセトヘキサミド	ジメロール
	クロルプロパミド	ダイピネス
	グリクラジド ダイアマイクロン	ダイアマイクロン MR
	グリメピリド	アマール
	グリピジド	グルコトロール、グルコトロール XL
	グリブライド	ミクナゼ、ディアペータ グリナゼ PresTab
	グリブライド + メトホルミン	グルコバンス
	トラサミド	トリナゼ
	トルブタミド	オリナゼ Tol-tab
メグリチニド	ナテグリニド	スターリックス
	レパグリニド	
アルファグルコシダーゼ阻害剤	アカルボース	プレコス、プランダーゼ
	ミグリトール	グリセツト
DPP-4 阻害剤	シタグリプチン	ジヤニュービア

10

20

【0169】

加えて、ビグアナイド及びスルホニル尿素の併用療法が、2型糖尿病の治療に使用されてきた。

追加の2型糖尿病薬剤が剤表2にリストされている。

30

【0170】

【表 3】

剤表 2

化合物名	化合物名 (MOL Information Systems からの Autonom、ISIS Draw バージョン 2.5 を使用して発生させた)	会社	化合物参考文献	適応症
AR-0133418 (SN-4521)	1-(4-メトキシベンジル)-3-(5-ニトロチアゾール-2-イル)-尿素	AstraZeneca		AD
AR-025028	NSD	AstraZeneca		
CT-98023	N-[4-(2,4 ジクロロフェニル)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-ピリジシン-2-イル]N-(5-ニトロピリジシン-2-イル)-エタン-1,2-ジアミン	Chiron Corp		非インスリン依存性糖尿病
CT-20026	NSD	Chiron Corp	Wagman et al., Curr Pharm. Des 2004:10(10) 1105-37	非インスリン依存性糖尿病
CT-21022	NSD	Chiron Corp		非インスリン依存性糖尿病
CT-20014	NSD	Chiron Corp		非インスリン依存性糖尿病
CT-21018	NSD	Chiron Corp		非インスリン依存性糖尿病
CHIR-98025	NSD	Chiron Corp		非インスリン依存性糖尿病
CHIR-99021	NSD	Chiron Corp	Wagman et al., Curr Pharm. Des 2004:10(10) 1105-37	非インスリン依存性糖尿病
CG-100179	NSD	Crystal Genomics and Yuyu	WO-2004065370	糖尿病 (韓国)
	4-[2-(4-ジメチルアミノ)-3-ニトロフェニルアミノ-ピリミジシン-4-イル-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル	Cyclacel Ltd.		中でも、非インスリン依存性糖尿病
NP-01139 NP-031112 NP-03112 NP-000361	4-ベンジル-2-メチル-[1,2,4]チアジアゾリジシン-3,5-ジオン	Neuropharma SA		CNS 障害、AD
	3-[9-フルオロ-2-(ピペリジシン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]イントール-7-イル]-4-イミダゾール[1,2-a]ピリジシン-3-イルピロール-2,5-ジオン	Eli Lilly & Co		非インスリン依存性糖尿病

10

20

30

40

【表 4】

化合物名	化合物名 (MOL Information Systems からの Autonom、ISIS Draw バージョン 2.5 を使用して発生させた)	会社	化合物参考文献	適応症
GW-784752x, GW-784775, SB-216763, SB-415286	シクロペンタンカルボン酸 (6-ヒンジン-3-イルプロ [2,3-d]ヒンジン-4-イル)- アミド	GSK	WO-03024447 4-[2-(2- プロモフェニル)-4-(4- フルオロフェニル)1H- イミダゾール-5-イル] ヒンジン	非インスリン依存性糖尿病 神経変性疾患
NNC-57- 0511, NNC- 57-0545 NNC-57-0588	1-(4-アミノフラグリン-3-イル)- 5-ヒンペリジン-1-イルメチル-1H- [1,2,3]トリアゾール-4- カルボン酸[1-ヒンジン-4- イルメチル-(E)イリデニン]- ヒドラーシド	Novo Nordisk		非インスリン依存性糖尿病
CP-70949	NSD	Pfizer		血糖降下剤
VX-608	NSD			脳血管虚血 非インスリン依存性糖尿病
KP-403 クラス	NSD	Kinetek		核因子カッパ B 変調剤、 抗炎症剤、 細胞サイクル阻害剤、 グリコーゲンシンターゼキナー ゼ-3ペプチド阻害剤
BYETTA (エクセチド)	エクセチド: C ₁₈₄ H ₂₈₈ N ₅₀ O ₆₀ S- アミノ酸配列: H-His- Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr- Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln- Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val- Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp- Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro- Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro- Pro-Ser-NH ₂	Amylin/Eli Lilly & Co		非インスリン依存性糖尿病
ヒダクアリブチン (LAF237)	NSD	Novartis		非インスリン依存性糖尿病 DPP-4 阻害剤

10

20

30

【0172】

本発明の療法剤

本発明の変異体（例えば、本明細書に記載したマーカー及び/又はハプロタイプ）は、2型糖尿病の新規療法的標的を同定するために使用し得る。例えば、2型糖尿病に関連する変異体（マーカー及び/又はハプロタイプ）、又は連鎖不平衡にある変異体を含有する遺伝子、又はそれらの産物、ならびにこれらの変異体遺伝子又はそれらの産物により直接的に又は間接的に調節されている、又はそれらと相互作用する遺伝子又はそれらの産物は、2型糖尿病を治療する、又は2型糖尿病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。

40

【0173】

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

50

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、RNase H 又は RNase L）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、

10

ホルノ化合物、ロケッ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 Ther. 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。

【0174】

本明細書に記載した変異体は、特定の変異体に特異的であるアンチセンス試薬の選択及び設計に使用し得る。本明細書に記載した変異体についての情報を使用し、本発明の一つ又は以上の変異体を含む 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）を含む 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替の変異体へは結合しない。

20

30

【0175】

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、2型糖尿病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む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。

【0176】

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

40

50

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。

【0177】

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)。

10

【0178】

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。

【0179】

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、Amazighioui 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))。

20

30

【0180】

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 4A 及び 4B 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)、遺伝子機能の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)。

40

【0181】

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。

50

【 0 1 8 2 】

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

2型糖尿病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、ポリエチレンジンと複合体、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。

【 0 1 8 3 】

本発明は、2型糖尿病を治療するために使用できる化合物又は剤を同定する方法を提供する。それ故、本発明の変異体は療法剤の同定及び/又は開発のための標的として有用である。こうした方法は、本発明の少なくとも一つの変異体(マーカー及び/又はハプロタイプ)を含む核酸、又は核酸がコードする産物の活性及び/又は発現を変調する剤又は化合物の能力をアッセイすることを含むことができる。このことは順に、コードされた核酸産物の望まれない活性又は発現を阻害する又は改変する剤又は化合物を同定するために使用し得る。こうした実験を実施するためのアッセイは、当業者には公知のように、細胞に基づいたシステム又は無細胞システムで実施し得る。細胞に基づいたシステムには、問題とする核酸分子を天然に発現している細胞、又はある種の所望の核酸分子を発現するように遺伝子修飾されている組換え細胞が含まれる。

【 0 1 8 4 】

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む遺伝子、それは少なくとも一つの変異体を含む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、シグナル経路に關与する傍系化合物のアッセイが含まれる。さらに、シグナル経路に回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。

【 0 1 8 5 】

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、2型糖尿病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。

【0186】

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。

10

【0187】

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。

20

【0188】

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

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

30

【0189】

従って、一つの態様において、多型部位又はハプロタイプでの特定のアレルの存在は、特定の治療モダリティ（modality）に対して異なった応答、例えば、異なった奏功率を示す。このことは、2型糖尿病と診断され、及び本発明の多型又はハプロタイプにある種のアレル（例えば、アットリスク及び保護的アレル及び/又は発明のハプロタイプ）を運んでいる患者は、2型糖尿病を治療するために使用された特定の療法、薬剤及び/又は他の療法により良好に、又はより悪く応答するであろう。それ故、該アレル又はハプロタイプマーカーの存在又は不存在は、該患者に対してどのような治療を使用すべきかの決定において助けとなることができる。例えば、新規に診断された患者に対して、本発明のマーカー又はハプロタイプの存在を評価することができる（例えば、本明細書に記載したように、血液サンプルに由来するDNAを試験することを介して）。もし患者がマーカーアレル又はハプロタイプについて陽性であれば（即ち、マーカーの少なくとも一つの特異的アレル又はハプロタイプが存在）、医者は一つの特定の療法を推奨し、一方、もし患者がマーカーの少なくとも一つのアレルについて陰性であれば、療法の異なったコースが推奨される（疾患の進行について連続的にモニターすること以外は、即時の療法を実施することは推奨しないことを含むことができる）。それ故、患者のキャリア状態を、特定の治療モダリティを与えるべきかどうかを決定するのに助けるために使用できる。最も適切な治

40

50

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。

【0190】

いくつかの態様において、該治療モダリティーは、剤表1及び剤表2に示した療法剤の少なくとも一つを投与することを含んでなる。一つの態様において、療法剤はピグアナイド、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤及びDPP-4阻害剤から選択される。一つの態様において、ピグアナイドはメトホルミン又はメトホルミン+グリブニドである。チアゾリジンジオンとの組み合わせを含む、メトホルミンを含んでなる他の併用療法も、本発明の範囲内で企図される。別の態様において、スルホニル尿素はアセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリクラジド、ジアマイクロン、グリメプリド、グリピジド、グリブリド、トラザミド及びトルブタミドから選択される。別の態様において、チアゾリジンジオンはピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びミトグリタゾン又は他のチアゾリジンジオン誘導体から選択される。別の態様において、療法剤は剤表2に示した剤から選択される。

10

【0191】

本発明は、2型糖尿病についての治療の進行又は有効性をモニタリングする方法にも関する。このことは本発明のマーカ-及び/ハプロタイプの遺伝子型及び/又はハプロタイプ状態に基づいて、即ち、本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカ-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-及び/ハプロタイプ)に関連している遺伝子の発現をモニタリングすることにより行い得る。リスク遺伝子mRNA又はコードされたポリペプチドは、組織サンプル(例えば、末梢血液サンプル又は生検サンプル)で測定し得る。発現レベル及び/又はmRNAレベルは、それ故、その有効性をモニターするため、治療前及び治療間に決定される。もしくは、又は同時に、本明細書で示された、2型糖尿病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。もしくは、本発明のマーカ-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。

20

30

【0192】

2型糖尿病の増加した感受性又はリスクに関連していることが観察された少なくとも一つのマーカ-の少なくとも一つのアットリスクアレルを運んでいる個体における療法の進行は、それ故、該個体の遺伝子型状態に基づいてモニターされる。本明細書に記載したアットリスク変異体を運んでいる個体は、非キャリアよりも療法進行のより綿密な又はより高頻度なモニタリングにより、又は上記のような、特定の治療モダリティー又は投与されている療法剤と組み合わせることにより恩恵を受けることができる。

40

【0193】

さらなる側面において、本発明のマーカ-は、臨床試行の能力及び有効性を増加させるために使用し得る。それ故、本発明の少なくとも一つのアットリスク変異体のキャリアである個体、即ち、2型糖尿病を発生する増加したリスクを与える少なくとも一つの多型マーカ-の少なくとも一つのアレルのキャリアである個体は、特定の治療モダリティーにより応答し易いようである。一つの態様において、特定の治療(例えば、低分子薬剤)が標的としている、経路及び/又は代謝ネットワーク中の遺伝子(単数又は複数)のアットリスク変異体を運んでいる個体は、該治療のレスポンス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

50

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nderである可能性が高い。この応用は、臨床試行の安全性を改善し得るが、臨床試行が統計的に有意な効力を示すであろう機会を高めることもでき、それはある種の集団の副群(例えば、本明細書に記載したアットリスク変異体のキャリアか又は非キャリアである個体)に限定されるであろう。それ故、こうした試行の起こり得る結果は、ある種の遺伝子変異体(例えば、本発明のマーカ-及び/ハプロタイプ)のキャリアは、該療法剤に正の応答を統計的に有意に示し易い、即ち、処方された療法剤又は薬剤を服用した場合、2型糖尿病に関連する症状の緩和を経験することである。

【0194】

さらなる側面において、本発明のマーカ-及び/ハプロタイプは、特定の個体のための医薬品の選択を目標に使用し得る。治療モダリティーの個別化選択、ライフスタイル変化又は二つの組み合わせは、本発明のアットリスク変異体の利用により実現し得る。それ故、本発明の特定のマーカ-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。

10

【0195】

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-及び/ハプロタイプ)は人物同定に有用なマーカ-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-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-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-が分析されると、いずれかの所与の個体中のマーカ-のアレル組み合わせが無関係個体と同一である可能性を低くする(マーカ-は相関していないこと、即ち、該マーカ-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-は、本発明のマーカ-のような利用可能なマーカ-より選択することができ、選択されたマーカ-は、異なった染色体上のマーカ-を含む、ヒトゲノム中の異なった領域からのマーカ-を含んでなることができる。

20

30

【0196】

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-)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。

40

【0197】

本発明は、2型糖尿病に関連すると本明細書に記載された多型マーカ-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、2型糖尿病への増加した感受性に寄与する遺伝的リスク因子についての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。

【0198】

50

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)2型糖尿病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。

【0199】

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、空腹時グルコースレベル、インスリン応答測定のような）についての情報、又は特定の個体の遺伝子型状態に関係する保存する又は操作することが望まれるその他の有用な情報のような、個体についての追加の情報は該媒体に保存し得る、

本発明はさらに、ヒト個体における2型糖尿病への感受性を決定するために有用な遺伝子型データの決定又は操作に適している装置に関する。こうした装置は、コンピューター可読メモリー、コンピューター可読メモリーに保存されたデータを操作するためのルーチン、遺伝子データの尺度を含むアウトプットを発生するためのルーチンを含み得る。こうした尺度は、アレル又はハプロタイプ頻度、遺伝子型数、性、年齢、表現型情報、オッズ比(OR)又は相対リスク(RR)についての値、集団寄与リスク(PAR)、本来の遺伝子型データの直接統計値、又は遺伝子データに基づいた計算に基づいているその他の有用な情報のような値を含み得る。

【0200】

上記の応用は2型糖尿病への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、これらの応用は一般に、表1~6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、例えば、表22、23及び24に示したマーカーを使用して実施に移し得る。一つの態様において、該マーカー又はハプロタイプは、その配列が配列番号1、配列番号2又は配列番号3に示されている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、rs2497304（配列番号16）、rs947591（配列番号30）、rs10882091（配列番号4）、rs7914814（配列番号24）、rs6583830（配列番号20）、rs2421943（配列番号15）、rs6583826（配列番号19）、rs7752906（配列番号32）、rs1569699（配列番号6）、rs7756992（配列番号21）、rs9350271（配列番号33）、rs9356744（配列番号34）、rs9368222（配列番号35）、rs10440833（配列番号36）、rs6931514（配列番号37）、rs1860316（配列番号10）、rs1981647（配列番号11）、rs1843622（配列番号9）、rs2191113（配列番号13）及びrs9890889（配列番号31）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、それらと連鎖不平衡にあるマーカーを含んでもよく、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、rs2497304アレルA、rs947591アレルA、rs10882091アレルC、rs7914814アレルT、rs6583830アレルA、rs2421943アレルG、rs6583826アレルG、rs7752906アレルA、rs1569699アレルC、rs7756992アレルG、rs9350271アレルA、rs9356744アレルC、rs9368222アレルA、rs10440833アレルA、rs6931514アレルG、rs1860316アレルA、rs1981647アレルC、rs1843622アレルT、rs2191113アレルA及びrs9890889アレルA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。さらに別の態様において、該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプは、表22、23及び24に示したマーカーより選択される少なくとも一つの

10

20

30

40

50

マーカーを含んでなる。

【0201】

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、2型糖尿病への感受性の診断法、ならびにこうした診断に有用なキットで使用し得る。

【0202】

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。

10

20

【0203】

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。

30

【0204】

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LDブロックC06（配列番号1）、LDブロックC10（配列番号2；例えば、IDE、KIF11及び/又はHHEX遺伝子をコードするヌクレオチド配列）及びLDブロックC17（配列番号3）又はCDKAL1遺伝子又はそれらの断片（又はLDブロックC06（配列番号1）、LDブロックC10（配列番号2；IDE、KIF11及び/又はHHEX遺伝子をコードするヌクレオチド配列）及びLDブロックC17（配列番号3）又はCDKAL1遺伝子又はそれらの断片のヌクレオチド配列の相補体を含んでなるヌクレオチド配列）、該ヌクレオチド配列はハプロタイプ（例えば、本明細書に記載したハプロタイプ）中に含有される少なくとも一つの多型アレルを含んでなる、のヌクレオチド配列を含んでなるヌクレオチド配列に高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション

40

50

及び洗浄条件下（例えば、選択的ハイブリダイゼーション）でハイブリダイズする変異体を含む。

【0205】

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

【0206】

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 × 100）。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）。

【0207】

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。

【0208】

本発明は、LDブロックC06（配列番号1）、LDブロックC10（配列番号2；例えば、IDE、KIF11及び/又はHHEX遺伝子をコードするヌクレオチド配列）及びLDブロックC17（配列番号3）又はCDKAL1遺伝子又はそれらの断片（又はLDブロックC06（配列番号1）、LDブロックC10（配列番号2；例えば、IDE、KIF11及び/又はHHEX遺伝子をコードするヌクレオチド配列）及びLDブロックC17（配列番号3）又はCDKAL1遺伝子、又はそれらの断片のヌクレオチド配列の相補体を含んでなる、から成るヌクレオチド配列）、ここで該ヌクレオチド配列はハプロタイプ（例えば、本明細書に記載したハプロタイプ）中に含有される少なくとも一つの多型アレルを含んでなる、を含んでなる、又はから成る核酸に、高ストリンジェント条件下、ハイブリダイズする断片又は一部を含有する、単離された核酸分子も提供する。本発明の核酸断片は、少なくとも約15、少なくとも約18、20、23又は25ヌクレオチドであり、30、40、50、100、200、500、1000、10,000又はそれ以上のヌクレオチド長でもあり得る。

【0209】

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、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る。一つの態様において、該プローブ又はプライマーは、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レル又は少なくとも一つのプロタイプ、又はそれらの相補体を含んでなる。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。

10

20

【0210】

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

30

【0211】

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2型糖尿病又は2型糖尿病への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。

40

【0212】

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

50

(a b ')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。

【 0 2 1 3 】

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 (E L I S A) 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、 I g G 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))、E B V - ハイブリドーマ技術 (Cole et al., Monoclonal Antibodies 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 (典型的には骨髓腫) 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。

【 0 2 1 4 】

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, Yale 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。

【 0 2 1 5 】

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 ; P C T 公開番号 WO92/18619 ; P C T 公開番号 WO91/17271 ; P C T 公開番号 WO92/20791 ; P C T 公開番号 WO92/15679 ; P C T 公開番号 WO93/01288 ; P C T 公開番号 WO92/01047 ; P C T 公開番号 WO92/09690 ; P C T 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 (1999); 及び Griffiths et al, EMBO J. 12:725-734 (1993) に見ることができる。

【 0 2 1 6 】

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。

【0217】

一般に、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¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S又は³Hが含まれる。

10

20

【0218】

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、本明細書に記載し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。

【0219】

抗体はさらに、2型糖尿病の活性段階のような疾患状態における、又はタンパク質の機能に関係する2型糖尿病の素因を有する個体における変異体タンパク質の発現を評価するために有用であり得る。本明細書に記載した少なくとも一つの多型マーカー又はハプロタイプを含んでなる核酸によりコードされている本発明の変異体タンパク質に特異的な抗体は、該変異体タンパク質の存在をスクリーニングするために、例えば、該変異体タンパク質の存在により示される2型糖尿病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。

30

【0220】

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。

40

【0221】

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る。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

50

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。

【0222】

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

10

【0223】

本発明はここで、以下の非制限的实施例により例示されるであろう。

【実施例】

【0224】

実施例 1

以下には、SNPマーカーの単一点及びハプロタイプ解析を介し、2型糖尿病に関連していることが観察された感受性因子同定の記述が含まれる。

20

【0225】

方法

アイスランドコホート

アイスランドのData Protection Authority及びアイスランドのNational Bioethics Committeeは本研究を承認した。本研究の全ての関与者にはインフォームドコンセントを与えた。血液サンプル、医療情報及び系統学に関連するすべての個人情報、サードパーティー暗号化システムを使用して、Data Protection Authorityにより最初に暗号化された。

【0226】

30

この研究のため、過去30年間にわたってIcelandic Heart Associationで行われた長期疫学調査により、又は過去12年間にわたってレイキャビックの2つの主要な病院の1つで診断された、2400人の2型糖尿病患者を同定した。これらの患者の3分の2は生存しており、現在のアイスランドにおける既知の2型糖尿病患者の集団の約半分を代表している。これらの患者の大多数とこの研究のために接触をはかり、80%の割合を超える協力率であった。この研究の全ての関与者はIcelandic Heart Associationを訪れ、そこで彼らは質問表に回答し、血液を採取され、及び空腹時血漿グルコース測定が行われた。診断時での薬物療法及び年齢についての質問が含まれていた。この研究における2型糖尿病患者は、我々の公開した連鎖研究(Reynisdottir et al., Am J Hum Genet 73, 323(2003))に記載されているように診断された。手短に言えば、2型糖尿病の診断は、以前の医学記録、病歴及び/又は新規検査室測定を介して、研究医師により確認された。以前に診断された2型糖尿病患者については、経口血糖降下薬の使用を報告することで2型糖尿病を確認した。現在インシュリンで治療されている個体は、もし以前に使用した経口血糖降下薬も使用していれば又はいたら、2型糖尿病を有していると分類された。このコホートにおいて、薬物療法している患者の大多数が経口血糖降下薬を服用しており、一部のみが(9%)インシュリンを必要とする。これまで診断されていない個体については、2型糖尿病及び空腹時血糖異常(IFG)の診断は、American Diabetes Association (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1997)により示された基準に基づいていた。この研究における2型糖尿病患者の平均年齢は69.7歳であった。

40

50

【0227】

追試コホート

デンマーク研究群はコペンハーゲンのSteno Diabetes Center (N = 1, 018) から、及び大コペンハーゲン地域に住み、Research Centre for Prevention and Health28 で試料採取された (N = 359) 30 ~ 60歳のInter99 集団に基づいたサンプルからの2型糖尿病患者の組であった。糖尿病及び前糖尿病カテゴリーは、1999 World Health Organization (WHO) 基準に従って診断された。BMI測定を有するデンマーク人対照の有効なランダム副群 (N = 2, 400) はInter99 コレクションから得られた。参加前に、すべての対象からインフォームドコンセント書類を得た。本研究はEthical Committee of Copenhagen County により承認され、ヘルシンキ宣言の行動指針に従った。

10

【0228】

米国におけるPENN CATH研究は、1998年7月から2003年3月の間、University of Pennsylvania Medical Centerで心臓カテーテル法を受けた患者の連続コホートにおける、冠動脈硬化と生化学的及び遺伝的因子の関連の横断研究である。2型糖尿病は、空腹時血糖 > 126 mg/dl、食後2時間グルコース > 200 mg/dl、年齢40歳より高齢な対象での経口血糖降下薬又はインシュリン及び経口血糖降下薬の使用の履歴として定義された。University of Pennsylvania Institutional Review Board は研究プロトコルを承認し、すべての対象者に書類によるインフォームドコンセントを与えた。民族性は自己報告を介して決定された。総計で468人のコーカサス人2型糖尿病症例はこのコホートに由来する。加えて、1024人の非罹患 (2型糖尿病及び心筋梗塞に関して) コーカサス人対照は同一の研究から無作為に選ばれた。

20

【0229】

遺伝子型同定のために使用したDNAは、デンマーク及び米国の2型糖尿病患者及び対照の末梢血から単離されたDNAのGenomiPhi増幅キット (Amersham) の使用による、全ゲノム増幅の生成物であった。

【0230】

遺伝子型同定

1399のアイスランド人糖尿病患者の全ゲノムスキャンは、単一チップ上でおよそ317,000の単一塩基多型 (SNP) をアッセイするための、Illumina (Illumina, San Diego, CA, USA) からのInfinium HumanHap300 SNPチップを使用して実施した。他の症例 - 対照コホートにおける追試のためのSNP遺伝子型同定は、Centaurusプラットフォーム (Nanogen) を使用して実施した。

30

【0231】

関連解析のための統計法

2型糖尿病への単一マーカー関連について、各アレルの両側p値を計算するために尤度比検定を使用した。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. Falk, P. Rubinstein, Ann Hum Genet 51 (Pt 3), 227(1987); J. D. Terwilliger, J. Ott, Hum Hered 42, 337(1992))。CEPHコーカサス人HapMapデータについて、D' (R. C. Lewontin, Genetics 50, 757(1964)) 及びR² (W. G. Hill, A. Robertson, Genetics 60, 615 (Nov, 1968)) の標準定義を使用し、SNPの対間のLDを計算した。特定の領域中のLD構造を解明するためにすべてのSNP組み合わせをプロットする場合、D'を上部左隅に及びp値を下部右隅にプロットした。示したLDプロットにおいて、マーカーはそれらの物理的位置に従うよりむしろ等距離的にプロットした。

40

【0232】

結果全ゲノム関連研究

我々はIllumina 330Kチップを使用し、1399人のアイスランド人2型糖尿病患者及び5275人の集団対照個体の遺伝子型同定に成功した。関連解析は、LDブロック内の単一SNP、2マーカーハプロタイプ及び拡張ハプロタイプを使用して実施した。関連性

50

について p 値を補正した後、21 座位（即ち、ゲノム中の遺伝的感受性位置）で、 5×10^{-5} 未満の p 値を有していた 49 の単一マーカー及び 2 マーカーハプロタイプを同定した（表 1）。加えて、8 の追加の座位で 10 の拡張ハプロタイプが同一基準で選択された（表 2）。患者群内で、700 個体は非肥満（BMI < 30）であり、これらは関連について別に試験した。関連性について p 値を補正した後、20 座位で 36 の単一マーカー及び 2 マーカーハプロタイプが 5×10^{-5} 未満の p 値を有していた（表 3）。これらの座位の 3 つは、全群が解析された場合にも同定された。加えて、4 の追加の座位で 6 の拡張ハプロタイプが同一基準で選択された（表 4）。531 患者の肥満群（BMI > 30）も関連について別に解析した。関連性について p 値を補正した後、16 座位で 38 の単一マーカー及び 2 マーカーハプロタイプが 5×10^{-5} 未満の p 値を有していた（表 5）。これらの座位の 1 つは、全群が解析された場合にも同定されたが、この基準を使用すると非肥満及び肥満群間で重複は観察されなかった。加えて、7 の追加の座位で 10 の拡張ハプロタイプが、肥満糖尿病患者の関連解析で 5×10^{-5} 未満の p 値を有していた（表 6）。

10

【0233】

表 1～6 に示されている単一マーカー関連及び 2 マーカー及び拡張ハプロタイプ関連解析は、それ故、2 型糖尿病についての多感受性変異体の証拠を示している。本明細書に示した単一マーカー SNP 解析については、感受性変異体は増加したリスクにより表し得ることに注意すべきであり、一つのアレルは対照と比較して患者群において過剰提示されている。もしくは、感受性変異体は、問題とする SNP の他のアレルにより表すことが可能であり - そのようなアレルについては、対照と比較して、患者における過小提示が期待される。このことは、二つのアレルを含んでなる遺伝子要素の関連解析の当然の結果である。多マーカーハプロタイプについては、又は一つより多くのマーカーを含んでなる多型マーカーについては、アットリスク関連性が一つ（又はそれ以上の）アットリスクアレル又はハプロタイプで観察することができる。問題とする遺伝子領域中の遺伝子組成又はハプロタイプ構造に依存して、一つの（又はそれ以上の）保護的変異体又はハプロタイプへの関連性（1 未満の RR 値）の形で保護的変異体も観察することができる。

20

【0234】

【表5】

**表1. 2型糖尿病に関連する単一マーカー及び2つのマーカーハプロタイプ
 関連するアレルを各マーカーの前に示す (アレルコード: A=1, C=2, G=3, T=4)**

染色体	位置	P 未補正	P 補正	相対リスク	患者頻度	対照頻度	ハプロタイプ
chr1	151511890	4.01E-06	4.49E-05	1.223	0.407	0.360	3 rs3738028
chr2	40560735	2.41E-06	3.06E-05	1.225	0.593	0.543	1 rs13414307
chr2	40560735	4.59E-07	8.27E-06	1.243	0.571	0.517	1 rs13414307 3 rs1990809
chr2	54969849	5.53E-08	1.56E-06	1.287	0.335	0.281	3 rs930493 4 rs10173697
chr2	54977961	3.12E-06	3.75E-05	1.224	0.553	0.503	4 rs10173697
chr3	89323970	2.60E-06	3.25E-05	1.380	0.904	0.872	4 rs12486049
chr6	6965113	1.00E-06	1.53E-05	1.705	0.072	0.044	1 rs490213 3 rs814174
chr6	31556294	3.22E-06	3.78E-05	1.232	0.372	0.325	2 rs2516424
chr6	31556294	1.93E-06	2.57E-05	1.240	0.368	0.320	2 rs2516424 2 rs4947324
chr6	132422361	3.10E-06	3.74E-05	1.262	0.278	0.234	3 rs9483377 2 rs997607
chr6	132422361	3.97E-06	4.54E-05	1.252	0.276	0.233	3 rs9483377 3 rs7745875
chr6	132422361	7.98E-07	1.25E-05	1.249	0.356	0.307	3 rs9483377
chr6	150460378	5.01E-07	8.86E-06	1.293	0.794	0.749	1 rs11155700
chr6	150461077	5.15E-07	9.05E-06	1.292	0.794	0.749	2 rs12213837
chr6	164474219	3.07E-06	3.63E-05	0.813	0.479	0.531	4 rs206732 2 rs933251
chr7	87951463	4.36E-06	4.89E-05	1.273	0.753	0.705	1 rs2192319
chr8	124196776	1.21E-06	1.78E-05	1.253	0.721	0.673	3 rs952656
chr8	124202699	5.97E-07	9.96E-06	0.722	0.108	0.143	4 rs13252935 3 rs7824293
chr9	90164936	2.03E-06	2.62E-05	1.304	0.192	0.154	1 rs10993008
chr9	95493692	2.38E-06	3.03E-05	1.253	0.309	0.263	3 rs10990568 3 rs4743148
chr9	95510129	5.85E-07	9.80E-06	1.252	0.365	0.315	3 rs4743148
chr10	53058229	1.39E-06	1.98E-05	1.240	0.377	0.328	4 rs7915186 4 rs3829170
chr10	53063104	1.37E-06	1.96E-05	1.239	0.386	0.336	4 rs3829170 3 rs7922112
chr10	94301795	2.54E-08	8.44E-07	1.276	0.614	0.555	3 rs2421943
chr10	94301795	2.11E-09	1.19E-07	1.297	0.585	0.521	3 rs2421943 2 rs7917359
chr10	94304784	1.49E-07	3.32E-06	0.797	0.443	0.499	3 rs7908111 3 rs2497304
chr10	94309972	6.60E-09	2.85E-07	0.779	0.455	0.517	3 rs1999763 4 rs10882091
chr10	94309972	6.60E-09	2.85E-07	0.779	0.455	0.517	3 rs1999763 3 rs6583830
chr10	94337810	1.36E-06	1.91E-05	1.228	0.518	0.467	3 rs6583826
chr10	94337810	7.18E-08	1.91E-06	1.262	0.449	0.393	3 rs6583826 2 rs10882091
chr10	94364357	7.76E-08	2.04E-06	1.259	0.466	0.410	2 rs10882091 3 rs7923837
chr10	94364357	9.33E-08	2.30E-06	1.256	0.472	0.415	2 rs10882091
chr10	94372930	9.81E-08	2.40E-06	1.256	0.472	0.415	4 rs7914814
chr10	94388098	9.33E-08	2.30E-06	1.256	0.472	0.415	1 rs6583830
chr10	94442410	8.41E-08	2.17E-06	1.256	0.527	0.470	1 rs2275729 3 rs1111875
chr10	94482696	7.56E-08	1.95E-06	1.258	0.542	0.485	1 rs2497304
chr10	94485733	1.64E-06	2.21E-05	1.225	0.526	0.475	1 rs947591
chr12	33373479	3.87E-06	4.37E-05	1.391	0.110	0.082	4 rs1905421
chr15	98156854	3.80E-06	4.30E-05	0.815	0.469	0.521	1 rs9920347 3 rs11635811
chr16	22705353	2.93E-06	3.57E-05	1.264	0.781	0.738	4 rs724466
chr16	72066252	4.23E-06	4.68E-05	0.625	0.038	0.059	2 rs1862773 4 rs825842
chr16	72086481	5.86E-07	9.82E-06	0.612	0.043	0.069	4 rs2432543 3 rs4887826
chr17	66072384	7.34E-07	1.20E-05	1.236	0.564	0.511	3 rs17763769 1 rs1860316
chr17	66117911	1.18E-07	2.77E-06	0.781	0.282	0.335	3 rs1860316 2 rs17763811
chr17	66117911	6.79E-08	1.83E-06	1.281	0.707	0.653	1 rs1860316

【 0 2 3 5 】

【表 6】

chr17	66132788	1.80E-06	2.43E-05	1.226	0.563	0.513	2 rs1981647
chr17	66149102	1.39E-06	1.99E-05	1.239	0.665	0.615	4 rs1843622
chr17	66159416	7.32E-07	1.19E-05	1.266	0.744	0.696	1 rs2191113
chr20	36391335	2.09E-07	4.45E-06	1.250	0.550	0.495	3 rs4592915 2 rs2232580

【 0 2 3 6 】

【表 7】

表 2. 2 型糖尿病に関連する多マーカーハプロタイプ

染色体	位置	P 未補正	P 補正	相対リスク	患者頻度	対照頻度	NP 値 [*]
chr2	19652497	2.00E-08	6.98E-07	2.492	0.027	0.011	
3	rs1593746 3 rs4666491 3 rs12710718 4 rs1579204 1 rs824506 2 rs1344662 1 rs4109456 3 rs1427547 2 rs1522490 1 rs6757410 4 rs1863776						
chr2	74747736	1.95E-06	2.59E-05	1.903	0.036	0.019	
2	rs363674 2 rs769075 1 rs4853033 1 rs205661 4 rs369608 1 rs1063588 2 rs363612 1 rs150139 2 rs363617 4 rs1137 4 rs828902 1 rs205627						
chr9	29300367	5.32E-07	9.29E-06	1.813	0.042	0.024	
1	rs4879332 2 rs1928663 4 rs2183357 2 rs10813050 2 rs1928661 4 rs10491862 2 rs1169758 2 rs1169757 3 rs12378755						
chr9	32290296	4.13E-06	4.68E-05	1.489	0.075	0.052	
3	rs1537156 2 rs7024902 4 rs7037573 4 rs3928808 4 rs10970902 3 rs1331226 3 rs10758127 1 rs1331231 1 rs992710 2 rs1411866 3 rs10511901 3 rs2094703 1 rs7854942 4 rs2150637						
chr11	22912998	7.25E-07	1.19E-05	1.687	0.059	0.036	
3	rs11026796 1 rs1019216 2 rs2302423 4 rs4923035 1 rs2429777 4 rs12575930 3 rs887567 2 rs733295 3 rs7113718 1 rs7934814 4 rs3909703 4 rs3862134 3 rs10833917 1 rs6483890 2 rs2433454						
chr13	60726830	1.52E-06	2.12E-05	1.481	0.108	0.075	
4	rs1411145 4 rs9539100 3 rs991666 3 rs1026924 3 rs4886330 3 rs1411568 3 rs1028965 1 rs9870441						
chr16	72082296	1.71E-06	2.29E-05	0.595	0.033	0.054	
4	rs1424011 2 rs1862778 1 rs4886373 4 rs8053178 4 rs825942 4 rs2432543 2 rs6564272 3 rs4887826 3 rs825951						
chr17	66118095	3.48E-08	1.05E-06	0.762	0.229	0.281	
2	rs16913 2 rs10512540 3 rs17763769 1 rs2109051 3 rs1860316 3 rs9904080 4 rs1981647 2 rs1643622 2 rs4584866 3 rs17791650 3 rs9891997 3 rs2191113						
chr18	67477090	1.12E-06	1.64E-05	0.547	0.033	0.059	
2	rs9956771 4 rs8088887 2 rs10514019 4 rs719328 4 rs1942399 2 rs1942396 4 rs948665 3 rs11151691						
chrX	56884473	4.32E-06	4.85E-05	1.184	0.709	0.673	
1	rs12856633 1 rs5960235 3 rs5914036 3 rs6612746						

* 関連アレルは、各マーカーの前に示されている (アレルコード: A=1、C=2、G=3、T=4)

【表 8】

表 3. 非肥満患者において 2 型糖尿病に関連する単一マーカー及び
2 マーカーハプロタイプ

染色体	位置	P 未補正	P 補正	相対リスク	患者頻度	対照頻度	ハプロタイプ*
chr1	29759353	5.23E-06	3.18E-05	0.661	0.104	0.149	4 rs4949283 2 rs502545
chr2	53360168	8.51E-06	4.70E-05	1.411	0.855	0.807	1 rs1424963
chr5	87772535	1.95E-06	1.36E-05	1.394	0.244	0.188	3 rs10505855 2 rs12514611
chr6	6965113	5.76E-06	3.39E-05	1.891	0.080	0.044	1 rs490213 3 rs814174
chr6	20650200	8.46E-06	4.68E-05	1.327	0.307	0.250	3 rs7758851 2 rs1569699
chr6	20771314	1.06E-06	8.14E-06	1.369	0.292	0.232	1 rs4712527 3 rs7756992
chr6	20787289	4.47E-06	2.79E-05	1.333	0.315	0.256	2 rs1569699
chr6	20787688	1.78E-06	1.28E-05	0.741	0.682	0.743	1 rs7756992 3 rs9295478
chr6	20787688	1.11E-06	8.61E-06	1.368	0.292	0.232	3 rs7756992
chr9	95447272	6.08E-06	3.61E-05	0.764	0.469	0.536	2 rs10818991 2 rs10990303
chr11	23939149	3.05E-06	2.02E-05	1.525	0.128	0.088	4 rs1879230
chr11	130184827	9.00E-06	4.93E-05	1.303	0.416	0.353	4 rs11222327 1 rs1939905
chr13	26578564	2.15E-06	1.51E-05	0.723	0.220	0.281	1 rs565707 1 rs6491198
chr13	26578564	8.29E-07	6.63E-06	1.381	0.763	0.700	2 rs565707
chr13	26635031	3.14E-06	2.03E-05	1.309	0.606	0.540	2 rs7984685
chr13	26637643	3.37E-06	2.15E-05	1.308	0.606	0.540	2 rs7998347
chr13	26801814	9.09E-06	4.97E-05	1.340	0.771	0.716	1 rs1333350
chr13	26801814	1.29E-06	9.76E-06	0.709	0.195	0.254	3 rs1333350 4 rs7987436
chr13	108034018	9.08E-06	4.97E-05	1.322	0.732	0.674	2 rs4771591
chr16	12697094	8.10E-06	4.59E-05	0.616	0.068	0.105	2 rs6498353 3 rs9941146
chr17	66072384	2.10E-07	2.09E-06	1.347	0.585	0.511	3 rs17763769 1 rs1860316
chr17	66117911	1.01E-09	2.42E-08	0.677	0.254	0.335	3 rs1860316 2 rs17763811
chr17	66117911	1.20E-09	2.73E-08	1.462	0.734	0.653	1 rs1860316
chr17	66132788	7.18E-07	5.88E-06	1.329	0.583	0.513	2 rs1981647
chr17	66149102	4.33E-07	3.84E-06	1.355	0.684	0.615	4 rs1843622
chr17	66159416	4.49E-09	8.28E-08	1.467	0.771	0.696	1 rs2191113
chr17	66173475	4.75E-06	2.88E-05	1.472	0.885	0.839	1 rs9890889
chr18	41053807	4.27E-06	2.68E-05	1.389	0.218	0.167	3 rs10502860
chr18	63441694	8.25E-06	4.66E-05	0.687	0.121	0.167	4 rs764133 4 rs7237209
chr18	63465082	4.35E-06	2.67E-05	1.443	0.867	0.819	2 rs7237209
chr19	3316583	7.55E-06	4.33E-05	1.370	0.227	0.176	1 rs3810420
chr20	36391335	8.38E-06	4.65E-05	1.292	0.558	0.495	3 rs4592915 2 rs2232580
chr21	13769165	3.83E-06	2.40E-05	1.599	0.927	0.888	1 rs468601
chr21	33298252	1.17E-06	9.03E-06	1.358	0.311	0.249	3 rs2834061
chr21	39374906	4.04E-06	2.51E-05	1.308	0.631	0.566	4 rs369906
chr22	29580921	8.60E-06	4.75E-05	1.347	0.265	0.212	3 rs8142410 3 rs5994353

*関連アレルは、各マーカーの前に示されている (アレルコード: A=1、
C=2、G=3、T=4)

【 0 2 3 8 】

10

20

30

40

【 表 9 】

表 4. 非肥満患者において 2 型糖尿病に関連する多マーカーハプロタイプ

染色体	位置	P 未補正	P 補正	相対リスク	患者頻度	対照頻度	hap ロタイプ*
chr2	19652497	3.14E-07	2.93E-06	2.859	0.031	0.011	
3	rs1593746 3 rs4666491 3 rs12710718 4 rs1579204 1 rs824506 2 rs1344652 1 rs4109456 3 rs1427547 2 rs1522480 1 rs6757410 4 rs1863776						
chr5	2458281	6.12E-06	3.62E-05	0.077	0.001	0.017	
3	rs931283 1 rs160730 3 rs468085 4 rs464716 3 rs10052956 2 rs180729 3 rs315914 1 rs1039096						
chr6	137323498	6.46E-06	3.73E-05	2.568	0.040	0.016	
2	rs6570118 4 rs7743308 3 rs6928748 2 rs12214917 2 rs6936698 2 rs4896224 2 rs10872468						
chr11	32116221	4.15E-06	2.57E-05	1.362	0.266	0.211	
1	rs224633 3 rs581573 4 rs223070 4 rs10488686 4 rs4922579 2 rs110688 4 rs1605271 3 rs4922901 3 rs7950374 1 rs1033584 1 rs12788147 3 rs11031625 2 rs880587 4 rs969570 2 rs10835861						
chr17	66118095	7.82E-10	1.95E-08	0.660	0.205	0.281	
2	rs16913 2 rs10512540 3 rs17763769 1 rs2109051 3 rs1860316 3 rs9904090 4 rs1981647 2 rs1843622 2 rs4584866 3 rs17791650 3 rs9891997 3 rs2191113						
chr17	66204022	6.39E-06	3.76E-05	0.663	0.115	0.160	
2	rs9890889 4 rs2367005 2 rs2109054 3 rs17792120 1 rs7221340 4 rs1486293 2 rs1486296 2 rs17763811 4 rs9807096 3 rs10512541 3 rs8065001 2 rs4793501 3 rs928474 3 rs9907514						

* 関連アレルは、各マーカーの前に示されている (アレルコード: A=1、C=2、G=3、T=4)

【表 10】

表 5. 肥満患者において 2 型糖尿病に関連する単一マーカー及び
2 マーカーハプロタイプ

染色体	位置	P 未補正	P 補正	相対リスク	患者頻度	対照頻度	ハプロタイプ*
chr1	104818519	5.60E-06	2.85E-05	1.343	0.466	0.394	2 rs7553985
chr1	104824377	4.76E-06	2.48E-05	1.346	0.466	0.393	4 rs2166890
chr1	104825870	6.28E-06	3.14E-05	1.355	0.396	0.317	4 rs7552405
chr3	147025256	7.11E-06	3.49E-05	1.696	0.097	0.059	3 rs7630694
chr3	197065940	2.81E-06	1.58E-05	1.396	0.737	0.668	1 rs9858622
chr4	140287637	4.41E-06	2.32E-05	1.431	0.804	0.741	1 rs13116075 1 rs6824182
chr4	140364285	1.05E-05	4.86E-05	0.708	0.194	0.254	4 rs2292837 2 rs11725721
chr4	140397800	8.21E-06	3.95E-05	0.704	0.194	0.254	3 rs3762864 2 rs11725721
chr5	76586085	9.46E-06	4.46E-05	0.750	0.438	0.510	1 rs832785 1 rs2859576
chr5	76586766	8.97E-06	4.26E-05	1.333	0.562	0.491	4 rs4704400
chr6	9509965	7.50E-06	3.66E-05	1.335	0.495	0.424	4 rs214447
chr6	22837279	1.03E-05	4.80E-05	1.430	0.824	0.766	2 rs10498713 3 rs4426986
chr6	41191330	3.22E-06	1.77E-05	1.360	0.637	0.563	1 rs10456499
chr8	128358773	4.94E-06	2.58E-05	0.692	0.190	0.254	2 rs283710 2 rs412835
chr8	128362648	6.35E-07	4.42E-06	1.495	0.822	0.755	3 rs185852
chr8	128376264	1.57E-06	9.59E-06	0.680	0.189	0.255	2 rs283718 1 rs283720
chr9	126494483	2.67E-06	1.51E-05	1.591	0.139	0.092	4 rs3814120
chr10	94301795	5.53E-07	3.93E-06	1.393	0.602	0.521	3 rs2421943 2 rs7917359
chr10	94304784	8.39E-06	4.02E-05	0.747	0.427	0.499	3 rs7908111 3 rs2497304
chr10	94309972	3.74E-06	2.01E-05	0.739	0.442	0.518	3 rs1999763 4 rs10882091
chr10	94309972	3.74E-06	2.01E-05	0.739	0.442	0.518	3 rs1999763 3 rs6583830
chr10	94337810	1.89E-06	1.12E-05	1.364	0.469	0.393	3 rs6583826 2 rs10882091
chr10	94364357	1.76E-06	1.05E-05	1.363	0.486	0.410	2 rs10882091 3 rs7923837
chr10	94364357	2.58E-06	1.47E-05	1.355	0.491	0.415	2 rs10882091
chr10	94372930	2.66E-06	1.51E-05	1.355	0.491	0.416	4 rs7914814
chr10	94388098	2.58E-06	1.47E-05	1.355	0.491	0.415	1 rs6583830
chr10	94482696	1.62E-06	9.85E-06	1.363	0.562	0.485	1 rs2497304
chr10	118562511	8.21E-06	3.95E-05	1.384	0.302	0.238	4 rs1681748 4 rs2170862
chr10	118610986	9.43E-06	4.45E-05	1.367	0.320	0.256	4 rs2170862
chr10	118880683	3.29E-06	1.80E-05	1.379	0.347	0.278	3 rs10787760
chr11	106441899	8.79E-06	4.18E-05	1.533	0.142	0.097	4 rs1455593
chr12	30340321	4.54E-06	2.38E-05	0.723	0.296	0.368	1 rs1429622 3 rs1506382
chr14	81787150	3.94E-06	2.10E-05	1.363	0.439	0.365	1 rs799099 3 rs4899801
chr14	81843593	8.25E-06	3.97E-05	1.339	0.437	0.367	3 rs2066041
chr14	81899972	9.32E-06	4.40E-05	1.331	0.530	0.459	1 rs10483957
chr14	87823315	9.69E-07	6.35E-06	1.605	0.891	0.836	3 rs419028
chr16	24287484	6.15E-06	3.08E-05	1.388	0.372	0.300	1 rs11074618 2 rs985729
chr19	3065864	1.02E-05	4.77E-05	1.433	0.825	0.767	3 rs3746069

*関連アレルは、各マーカーの前に示されている (アレルコード: A=1、
C=2、G=3、T=4)

【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

染色体 6 p 2 2 . 3 座位

非肥満糖尿病患者について最も顕著な関連シグナルの一つが、染色体 6 p 2 2 . 3 に位置する二つの単一マーカー (rs 1569699 及び rs 7756992) 2 マーカーハプロタイプにより同定された (表 3)。これらのマーカーはマーカー rs 4429936 及び rs 6908425 (配列番号 1; 図 1) 間の 20634996 ~ 20836710 位塩基 (NCBI Build 35) の一つの LD ブロック内に位置していた。この LD ブロックは、遺伝子 CDK5 調節サブユニット関連タンパク質 1 様 1 (CDKAL1) (NM_017774) のエクソン 1 ~ 5 を含んでいる 5' 末端を含有する。CDKAL1 タンパク質は触媒活性ならびに鉄イオン結合活性を有するが、インビボ機能は知られていない。それは膵臓での発現を含み、広範に発現されている。

10

【0242】

2 型糖尿病への rs 1569699 及び rs 7756992 の関連を確認するため、デンマーク人 2 型糖尿病症例 - 対照コホート及び PENN CATH 研究からの米国コーカサス人コホート 2 型糖尿病コホートにおいて二つのマーカーを遺伝子型同定した (表 7)。その結果は、二つのマーカーがデンマーク人コホートにおいて 2 型糖尿病と有意に関連していること、及び米国 Upenn コホートにおいて同様のリスクを与えるが統計的有意性には達しなかったことを示した。二つの追試コホートを合併した場合、約 1.2 のリスクで結果は有意である。すべてのコホートを合併した場合、ほぼ 3000 人の 2 型糖尿病患者 (BMI は明らかにされていない) 及び 8000 人を超える対照の群を比較すると、各マーカーのリスクは 1.2 を超えている。これらの結果は全ゲノムにわたって有意である。

20

【0243】

【表 12】

表 7. 2 型糖尿病への rs 1569699 及び rs 7756992 の関連性

アイズラント										
rs 名	アルル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P 補正	
rs1569699	2	chr6	20787289	1397	0.297	5264	0.256	1.224	0.000158	
rs7756992	3	chr6	20787688	1398	0.270	5271	0.232	1.228	0.000204	

デンマーク (steno)										
rs 名	アルル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P	
rs1569699	2	chr6	20787289	1108	0.361	2346	0.321	1.200	0.00079	
rs7756992	3	chr6	20787688	1131	0.320	2361	0.274	1.247	0.000078	

Upenn										
rs 名	アルル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P	
rs1569699	2	chr6	20787289	360	0.346	522	0.308	1.185	0.09944	
rs7756992	3	chr6	20787688	392	0.293	690	0.261	1.176	0.103824	

合併再現性コホート										
rs 名	アルル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	Pmh	
rs1569699	2	chr6	20787289	1468	-	2868	-	1.195	0.00002	
rs7756992	3	chr6	20787688	1523	-	3051	-	1.221	2.8E-06	

合併全コホート										
rs 名	アルル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	Pmh	
rs1569699	2	chr6	20787289	2865	-	8132	-	1.207	1.1E-07	
rs7756992	3	chr6	20787688	2921	-	8322	-	1.224	1.9E-09	

30

40

50

【0244】

これらの結果は、マーカー rs 4429936 及び rs 6908425 間の、6番染色体上の 20634996 ~ 20836710 bp 領域 (Build 34) への 2 型糖尿病における有意な関連を示した。相対リスク (RR) の値は 3 つすべてのコホートで匹敵しており; U Penn コホートにおける 0.05 レベルでの有意な相関の欠如は、主として他のコホートと比較してパワー (power) の不足によるものであるけれども、アイスランドと比較してこのコホートにおける RR 値はわずかに低い (rs 1569699 については、1.224 と比較して 1.185 の RR)。さらに、アイスランドにおける非肥満 2 型糖尿病患者の RR 値はもっと高い (rs 1569699 について RR = 1.33)。

【0245】

染色体 10q23.33 座位

染色体 10q23.33 上の領域中で、7 つの単一マーカー及び 7 つの 2 マーカーハプロタイプが 2 型糖尿病と関連していることが観察された (表 1)。これらのマーカーのほとんどは、肥満患者が別に分析された場合にも上昇した RR 値で糖尿病と関連している (表 5)。これらのマーカーは、マーカー rs 2798253 及び rs 11187152 によりより架橋されているゲノムセグメントに対応する 94192885 及び 94490091 位 (NCBI Build 35) 間の一つの LD ブロック内に位置している。この LD ブロックは三つの遺伝子、インスリン分解酵素 (IDE) (NM_004969)、キネシンファミリーメンバー 11 (KIF11) (NM_004523) 及び造血的に発現されるホメオボックス (HHEX) (NM_002729) を含む。

【0246】

IDE は、細胞間ペプチドシグナル伝達の原因であるプロテアーゼファミリーに帰属させることができる。インスリンの細胞プロセッシングにおけるその役割は未だ定義されていないが、インスリン分解酵素はインスリン応答の終結に関与すると考えられている (Fakhrai-Rad et al, Human Molecular Genetics 9:2149-2158, 2000)。糖尿病 GK ラットの遺伝子解析は、GK アレル中の IDE 遺伝子の二つのアミノ酸置換 (H18R 及び A890V) を明らかにし、それはトランスフェクト細胞においてインスリン分解活性を 31% 減少させた。しかしながら、H18R 及び A890V 変異体を別々に研究した場合、何の影響も観察されず、インスリン分解に対する 2 変異体の相乗効果を示唆している。細胞溶解液ではインスリン分解に対して何の影響も観察されず、前記影響はインスリンのレセプター仲介内部移行と共役しているようである。IDE GK アレルを有するコンジェニック (congenic) ラットは食後高血糖、脂肪細胞における減少した脂質合成、鈍ったインスリン刺激グルコース膜貫通取り込み、及び単離された筋肉における減少したインスリン分解を示した。追加のラット株分析は、機能障害性 IDE アレルが GK ラットに特有であったことを示した。筆者は、IDE が GK ラットにおける糖尿病表現型に重要な役割を果たしていることを結論した。IDE はヒトにおける 2 型糖尿病についての候補遺伝子として研究されてきたが、矛盾する結果しか得られていない。二つの大規模な研究は、該遺伝子全域にわたってタグ付けした SNP を使用する突然変異スクリーニング及びハプロタイプ分析により 2 型糖尿病と IDE の関連を最近分析した (Groves et al, Diabetes 52: 1300-1305, 2003; Florez et al, Diabetes 55:128-135, 2006)。両研究は、IDE における共通の変異が 2 型糖尿病の有意なリスクを与えていないようであると結論している。しかしながら、これらの研究は、図 2 に定義した全 LD ブロックを含んでおらず、及び我々の研究で 2 型糖尿病に関連すると同定されたマーカーの少なくともいくつかは、以前の研究で分析された領域の領域外にある。ここに報告された結果に基づくと、IDE を含む LD 中のマーカーは 2 型糖尿病に関連しており、2 型糖尿病の病因における IDE の役割についての遺伝的証拠を提供している。

【0247】

KIF11 はキネシン様タンパク質ファミリーに属する運動タンパク質をコードする。このタンパク質ファミリーのメンバーは、いろいろな紡錘体動力学に関与することが知られている。この遺伝子産物の機能には、染色体転座、染色体分離、及び細胞有糸分裂間の

10

20

30

40

50

双極紡錘体の確立が含まれる。この遺伝子は、糖尿病についての優れた機能的候補ではないが、関連するLDブロック内のその位置のため、位置的候補と考えるべきである。

【0248】

HHEXは転写因子のホメオボックスファミリーのメンバーをコードし、その多くは発生プロセスに関与している。特定の造血分化系列における発現は、このタンパク質が血球分化に役割を果たすことができることを示唆している。HHEXは膵臓発生に必須である；HHEX陰性マウス胎児においては、腹側膵臓特異化が完全に失敗する(Bort et al, Development 131, 797- 806, 2004)。膵臓発生に関与する他の転写因子には、MODY遺伝子、ならびに後期発症糖尿病に関係付けられている他の因子が含まれる。HHEXは、心臓誘導のためのWntアンタゴニストの必須エフェクターでもある(Foley and Mercola, GENES & DEVELOPMENT 19:387-396, 2005)。このことは、HHEXを最近確立された2型糖尿病遺伝子TCF7L2と同一の経路におくことになり、これらのデータを一緒にすると、HHEXは2型糖尿病についての機能的ならびに位置的候補になる。

10

【0249】

2型糖尿病に対するrs2497304、rs947591、rs10882091及びrs7914814の関連を確認するため、該マーカーをデンマーク人2型糖尿病症例-対照コホート及びPENNCATH研究からの米国コーカサス人コホート2型糖尿病コホートにおいて遺伝子型同定した(表8)。結果は、それぞれのコホートにおいて独立して関連が再現されなかったことを示した。しかしながら、二つのコホートを合併した場合、rs947591の関連は0.05レベルでの有意性に達し、合併コホートでのリスクは1.1である。すべてのコホートが合併された場合、rs947591マーカーについてのリスクは1.15である。

20

【0250】

これらの結果は、IDE及びHHEXを含む、10番染色体上のLDブロック内の変異体は2型糖尿病についての感受性変異体であることを示している。

【0251】

【表 1 3】

表 8. アイスランド、デンマーク及び米国における 2 型糖尿病に対する 1 0 番染色体上のマーカーの関連解析

アイスランド									
rs 名	アレル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P 補正
rs10882091	2	chr10	94364357	1399	0.472	5275	0.415	1.257	0.0000023
rs7914814	4	chr10	94372930	1399	0.472	5275	0.416	1.256	0.0000024
rs2497304	1	chr10	94482696	1399	0.542	5275	0.485	1.257	0.0000019
rs947591	1	chr10	94485733	1399	0.526	5273	0.475	1.226	0.0000221

10

デンマーク (steno)									
rs 名	アレル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P
rs10882091	2	chr10	94364357	1115	0.431	2341	0.413	1.077	0.15
rs7914814	4	chr10	94372930	1141	0.430	2360	0.410	1.088	0.10
rs2497304	1	chr10	94482696	1145	0.528	2348	0.509	1.079	0.14
rs947591	1	chr10	94485733	1140	0.502	2361	0.478	1.103	0.055

Upenn									
rs 名	アレル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P
rs10882091	2	chr10	94364357	386	0.377	640	0.375	1.008	0.93
rs7914814	4	chr10	94372930	394	0.379	683	0.381	0.995	0.95
rs2497304	1	chr10	94482696	408	0.460	778	0.454	1.021	0.81
rs947591	1	chr10	94485733	393	0.480	687	0.459	1.089	0.34

20

合併再現性コホート									
rs 名	アレル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P _{mh}
rs10882091	2	chr10	94364357	1501	-	2981	-	1.052	0.19
rs7914814	4	chr10	94372930	1535	-	3043	-	1.053	0.16
rs2497304	1	chr10	94482696	1553	-	3126	-	1.057	0.16
rs947591	1	chr10	94485733	1533	-	3048	-	1.098	0.032

30

合併全コホート									
rs 名	アレル	染色体	位置 (B35)	患者数	患者頻度	対照数	対照頻度	相対リスク	P _{mh}
rs10882091	2	chr10	94364357	2900	-	8256	-	1.136	0.000017
rs7914814	4	chr10	94372930	2934	-	8318	-	1.137	0.000012
rs2497304	1	chr10	94482696	2952	-	8401	-	1.139	0.000011
rs947591	1	chr10	94485733	2932	-	8321	-	1.152	9.7E-07

【 0 2 5 2 】

染色体 1 7 q 2 4 . 3 座位

40

染色体 1 7 q 2 4 . 3 の領域中の、5 つの単一マーカー及び 2 つの 2 マーカーハプロタイプが、非肥満患者において 2 型糖尿病に関連することが見いだされた (表 3)。これらのマーカーのいくつかは、表 3 に報告されているように最も強い関連を示し、この領域への関連は、すべての糖尿病患者が分析された場合にも観察された (表 1)。これらのマーカーはマーカー rs 1 1 0 7 7 5 0 1 及び rs 4 7 9 3 4 9 7 間の、1 7 番染色体上の 6 6 0 3 7 6 5 6 及び 6 6 1 6 3 0 7 6 位 (NCBI Build 35) 間に位置する 2 つの隣接 LD ブロック内に位置している (図 3)。該関連は、単一マーカー関連解析で実施された試験の数で補正した後でも有意であり; 即ち、該関連は全ゲノムレベルで有意である。これらの LD ブロック内に既知の遺伝子は位置していない。しかしながら、この領域の変異体が、KC NJ 2 及び KC NJ 1 6 を含む近隣領域中の遺伝子に影響することは

50

可能である。もしくは、これらの変異体は、これらのLDブロック領域内の未知の遺伝子に影響してもよい。

【0253】

【表14】

表9. CDKAL1遺伝子 (NCBI Build 35及び NCBI Build 36中の6番染色体上の20, 642, 736及び 21, 340, 611bp位間に位置している) 内に位置するSNP

位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID
20642787	rs41271303	20649183	rs12200834	20660836	rs11320714	20677080	rs12333291
20642953	rs11963450	20649236	rs34860173	20660918	rs9350256	20677967	rs2064321
20643397	rs981043	20649324	rs11754872	20661764	rs7756211	20677985	rs35546893
20643513	rs981042	20649498	rs6456356	20662069	rs9460520	20678018	rs4291090
20643675	rs16883895	20649517	rs9368199	20662498	rs34245467	20678121	rs2064320
20643753	rs17512225	20649682	rs2143406	20662930	rs9350257	20678268	rs9465810
20643840	rs35035071	20650176	rs10484634	20663855	rs11964554	20678275	rs9465811
20643949	rs6904566	20650200	rs7758851	20663990	rs9465806	20678423	rs9358344
20644073	rs6927356	20650398	rs34677076	20664109	rs11964635	20678756	rs10946390
20644093	rs35281412	20651447	rs6928571	20664190	rs13199421	20679114	rs6905281
20644313	rs35915788	20651461	rs12192584	20664314	rs6932320	20679339	rs16883932
20644314	rs34025398	20651608	rs34856684	20664570	rs12200078	20679612	rs34904067
20644319	rs34361235	20652015	rs9350255	20664659	rs13437555	20679660	rs7744002
20644335	rs6905138	20652091	rs9368200	20664884	rs9350258	20679763	rs35142564
20644499	rs13194858	20652136	rs12214002	20665256	rs12176441	20680095	rs9465812
20644717	rs2179551	20652245	rs9465797	20665260	rs12183826	20680678	rs7759094
20644727	rs2179550	20652300	rs9465798	20665264	rs9356738	20680784	rs9460522
20644787	rs9465794	20652574	rs28699301	20665272	rs9348434	20681538	rs7764551
20644787	rs9465795	20652650	rs13215844	20665343	rs9465807	20681585	rs10541455
20644848	rs7747962	20652678	rs12214315	20665804	rs4458667	20682409	rs16883905
20644858	rs6910725	20652722	rs1179517	20665995	rs7739402	20682542	rs13215603
20644918	rs965054	20652786	rs13218957	20667590	rs16883914	20682568	rs962576
20644971	rs2143407	20652806	rs13218962	20667591	rs16883916	20683235	rs1474720
20645032	rs10619380	20653186	rs10543744	20667900	rs9654584	20683797	rs16883944
20645431	rs2328525	20653201	rs12216047	20667999	rs9465808	20684155	rs34538343
20645661	rs13199286	20653447	rs9366354	20668414	rs17584626	20684269	rs9350260
20645841	rs10611252	20653890	rs9358342	20668565	rs7751682	20684353	rs16883951
20645940	rs7753499	20654091	rs9368201	20669667	rs11381279	20684645	rs9358345
20646023	rs7753956	20654382	rs34206163	20669681	rs34634263	20684862	rs1012627
20646024	rs34811195	20654506	rs9465799	20670059	rs12214549	20684890	rs9368203
20646024	rs7753670	20654794	rs34187071	20670364	rs7753519	20684939	rs35894322
20646107	rs3060613	20654867	rs9465800	20670575	rs28567007	20684965	rs4710932
20646109	rs11277970	20654890	rs6908974	20670597	rs7772137	20684984	rs6909117
20646110	rs11280099	20654992	rs13187372	20670719	rs12208597	20685540	rs1012626
20646114	rs6149468	20655361	rs13214145	20670998	rs9368202	20685748	rs1012625
20646139	rs16883900	20655793	rs16883910	20671877	rs2328526	20685760	rs7752194
20646175	rs7774291	20655968	rs12194705	20672452	rs34823358	20685958	rs9465813
20646441	rs10612082	20656271	rs35080661	20673287	rs28639914	20686014	rs12207923
20646476	rs9368198	20656465	rs7753467	20673363	rs34233572	20686355	rs16883963
20646502	rs13203336	20656466	rs7773488	20673415	rs4712506	20686831	rs13205786
20646504	rs13203631	20656986	rs34182285	20673935	rs13203450	20686887	rs35205364
20646619	rs6456355	20657084	rs34242699	20674280	rs9350259	20687102	rs10456232
20646644	rs10484635	20657780	rs9348433	20674435	rs6918457	20687189	rs9465814
20647190	rs12204173	20657942	rs9460519	20674595	rs35210537	20687201	rs35571892
20647320	rs13207544	20658083	rs12198377	20674749	rs11329887	20687740	rs9465815
20647851	rs12198728	20658096	rs9465801	20675016	rs9348435	20687753	rs36119371
20647984	rs28396084	20658195	rs9465802	20675068	rs35366106	20687921	rs28621813
20648327	rs12199073	20658822	rs28458932	20675342	rs16901563	20687926	rs9350261
20648500	rs9465796	20658823	rs9465803	20675352	rs12333229	20687928	rs7341226
20648561	rs12212600	20658981	rs2103682	20675520	rs9460521	20688175	rs6927481
20648596	rs13212040	20659321	rs9465804	20676092	rs10589899	20688323	rs35313444
20648663	rs35291340	20659580	rs34611621	20676351	rs2876573	20688373	rs6928198
20648722	rs12199324	20660058	rs12055423	20676957	rs6935461	20688404	rs6907897
20649085	rs12200871	20660653	rs9465805	20676963	rs6935465	20688545	rs6928586
20649159	rs9348432	20660829	rs11365187	20676968	rs10803174	20688872	rs9368204

10

20

30

40

50

【 0 2 5 4 】

【 表 1 5 】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20689021	rs9358346
20689589	rs11967546
20689593	rs34134803
20689772	rs10456233
20689807	rs7744833
20690122	rs9460523
20690123	rs9465816
20690432	rs6908077
20690630	rs9465817
20691069	rs11967445
20691263	rs34022950
20691793	rs9460524
20691994	rs34020592
20692003	rs11448102
20692339	rs9465818
20692402	rs9350262
20692513	rs13205241
20693000	rs12153939
20693100	rs6925593
20693119	rs4712507
20693225	rs10558806
20693267	rs35982532
20693276	rs11385529
20693360	rs9348436
20693416	rs9368206
20693438	rs13209542
20693452	rs9368207
20693630	rs13209907
20693635	rs6926658
20694018	rs12213132
20694182	rs4357125
20694554	rs6932944
20694607	rs6932962
20695026	rs9348437
20695332	rs12201857
20695356	rs9465819
20695447	rs6938955
20695539	rs9460525
20695827	rs9465820
20695964	rs10946391
20695968	rs9368208
20696003	rs9465821
20696183	rs6923790
20696399	rs10558139
20697309	rs6907459
20697320	rs6907767
20697321	rs9465822
20697349	rs6930283
20697706	rs6908042
20697741	rs6935317
20697761	rs35370102
20698266	rs9368209
20698366	rs13216746
20698367	rs13216747
20699007	rs35485532
20699747	rs13216324
20699817	rs4336434
20700046	rs4509107
20700426	rs9465823
20700465	rs6936705

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20700679	rs34023799
20700929	rs6942313
20701057	rs28869917
20701318	rs34982231
20701631	rs9358349
20701770	rs9460526
20701829	rs9366356
20702163	rs36120092
20702181	rs9465824
20702519	rs4712512
20702561	rs4712513
20702646	rs4710934
20702658	rs9348438
20702902	rs94660529
20703363	rs13199587
20703470	rs13199384
20703526	rs10223680
20703606	rs9350263
20703768	rs9465825
20703832	rs10223876
20704100	rs35702271
20704171	rs9358350
20704432	rs12208985
20704771	rs12210459
20704892	rs35431707
20705144	rs36039523
20705297	rs11758281
20705350	rs28893199
20705757	rs34256347
20706019	rs12192740
20706282	rs13212326
20706486	rs12199184
20706753	rs10456234
20707009	rs4712514
20707422	rs9465826
20707607	rs9366357
20707867	rs2294809
20708549	rs2294808
20708813	rs7762750
20708976	rs4712515
20708998	rs10522824
20708999	rs35660518
20709002	rs10679950
20709003	rs34870864
20709022	rs4712516
20709145	rs4710935
20709386	rs9465827
20709388	rs12204865
20709672	rs10946393
20709764	rs12209806
20709894	rs10946394
20709921	rs1997778
20709971	rs35878587
20710359	rs1997777
20710378	rs2223622
20710776	rs11964057
20711246	rs9460530
20711344	rs9460531
20711376	rs34329159
20711640	rs7764558

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20711804	rs4710936
20712056	rs12213940
20712228	rs13215038
20712739	rs10946395
20712832	rs6939917
20712975	rs9358351
20713800	rs6925097
20713924	rs9465828
20713955	rs9465829
20713981	rs6902661
20714057	rs34373680
20714281	rs35051096
20714508	rs932405
20714591	rs6926585
20714635	rs3938395
20715464	rs11964664
20715551	rs35964987
20715663	rs12205413
20715758	rs35990187
20715763	rs4991654
20715910	rs9460532
20715991	rs13328250
20716030	rs13328252
20716194	rs4712517
20716257	rs4712518
20717220	rs7758129
20717475	rs13206462
20717483	rs13192442
20717486	rs13206468
20717492	rs13192445
20717498	rs13192450
20717504	rs13206477
20717510	rs13206483
20717577	rs12179188
20717586	rs12180975
20717611	rs12179172
20717860	rs12179563
20718357	rs11355836
20718696	rs2328527
20718709	rs11452882
20718920	rs2876574
20719905	rs9465831
20720031	rs34877824
20720290	rs13212501
20720647	rs9358352
20720703	rs9358353
20720761	rs28756205
20720889	rs9350265
20720989	rs7750508
20721130	rs7771052
20721141	rs9460533
20721195	rs13200415
20721216	rs10550932
20721312	rs9465832
20721463	rs9368211
20721471	rs9350266
20721507	rs11752592
20721515	rs9350267
20721754	rs978988
20721898	rs978987

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20721906	rs978986
20722036	rs5874773
20722196	rs5874774
20722500	rs7756788
20722659	rs9348439
20722661	rs9356739
20722693	rs9356740
20722738	rs7760894
20723021	rs2796913
20723046	rs2608613
20723121	rs10456710
20723139	rs9476286
20723140	rs28368538
20723140	rs9476287
20723141	rs28612622
20723142	rs9463660
20723146	rs9463661
20723162	rs9461022
20723193	rs9461021
20723235	rs34980442
20723239	rs34049080
20723258	rs35218684
20723260	rs12175876
20723270	rs10948323
20723287	rs34400313
20723292	rs36081550
20723304	rs12175878
20723305	rs34520184
20723305	rs34756989
20723322	rs4629736
20723322	rs9296917
20723324	rs28562027
20723333	rs9381823
20723346	rs34769771
20723346	rs34774640
20723346	rs36038896
20723365	rs13209195
20723369	rs12213541
20723369	rs34112320
20723371	rs34615869
20723379	rs35949519
20723381	rs9257498
20723383	rs34200576
20723393	rs4960519
20723396	rs9261905
20723402	rs9267103
20723404	rs17367677
20723416	rs9261906
20723421	rs9267104
20723424	rs9267105
20723434	rs28810763
20723438	rs12179121
20723438	rs4714959
20723439	rs10946636
20723439	rs28763327
20723439	rs28847950
20723439	rs3933247
20723449	rs28808723
20723451	rs9767082
20723452	rs35132675

10

20

30

40

【 0 2 5 5 】

【表 16】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20723452	rs35517166
20723452	rs4714297
20723456	rs12182737
20723456	rs36163804
20723460	rs35790973
20723464	rs35236694
20723469	rs35567559
20723469	rs9267106
20723471	rs9800557
20723484	rs12182463
20723489	rs10948322
20723489	rs34052284
20723489	rs9268999
20723490	rs9258377
20723495	rs9257499
20723498	rs9265816
20723500	rs28771402
20723501	rs28771401
20723502	rs12194731
20723502	rs4451188
20723502	rs9717323
20723502	rs9765920
20723503	rs9265815
20723504	rs28771400
20723506	rs12190813
20723506	rs12215416
20723507	rs12178527
20723510	rs35234761
20723510	rs35887156
20723512	rs28797321
20723515	rs28771399
20723522	rs13207682
20723522	rs36099432
20723531	rs28749543
20723535	rs13196506
20723535	rs35716308
20723536	rs28831180
20723536	rs34938144
20723537	rs36142967
20723541	rs35313792
20723542	rs9260904
20723543	rs34597832
20723545	rs9767740
20723546	rs28771398
20723550	rs34384951
20723554	rs12524128
20723554	rs12665124
20723554	rs34922643
20723555	rs9260903
20723557	rs28771397
20723557	rs6915279
20723559	rs9261907
20723559	rs9766798
20723559	rs9767242
20723560	rs6914835
20723560	rs9260902
20723560	rs9767101
20723562	rs9261908
20723563	rs12207064
20723563	rs12213193

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20723563	rs35750154
20723566	rs9260901
20723570	rs9269000
20723579	rs12178368
20723579	rs13197714
20723579	rs28771396
20723579	rs34443697
20723579	rs9267107
20723582	rs35113301
20723582	rs3933248
20723583	rs28819830
20723586	rs10947899
20723586	rs9260900
20723588	rs13204671
20723588	rs34094007
20723588	rs34963756
20723588	rs4304158
20723589	rs4298351
20723590	rs12182307
20723590	rs12201487
20723590	rs34097573
20723595	rs13219021
20723596	rs34456153
20723596	rs9767597
20723597	rs9767102
20723598	rs9269001
20723601	rs12180097
20723603	rs12178465
20723603	rs35128115
20723607	rs4273681
20723609	rs12193754
20723617	rs813814
20723617	rs9689672
20723619	rs36173068
20723623	rs12202172
20723623	rs28862376
20723625	rs12178884
20723625	rs12203117
20723625	rs34250588
20723626	rs12182581
20723632	rs34147797
20723635	rs9688484
20723636	rs9269002
20723636	rs9767733
20723637	rs10948989
20723637	rs34732676
20723637	rs9260899
20723638	rs35686233
20723639	rs11753098
20723639	rs35156647
20723646	rs34719653
20723646	rs35575623
20723648	rs12192046
20723649	rs11759854
20723649	rs28771395
20723649	rs35563402
20723649	rs36016334
20723649	rs4555911
20723653	rs11965757
20723654	rs10948990

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20723654	rs28808296
20723654	rs34995142
20723654	rs809919
20723657	rs11571978
20723659	rs12208488
20723662	rs11751374
20723663	rs13217613
20723667	rs12528735
20723668	rs35160656
20723668	rs35322569
20723668	rs9766221
20723670	rs35120225
20723670	rs511868
20723674	rs9269003
20723675	rs34290316
20723675	rs35735496
20723675	rs9689102
20723676	rs10948991
20723676	rs9269004
20723677	rs13220607
20723677	rs34700647
20723677	rs9260898
20723678	rs9260897
20723684	rs28771394
20723686	rs12213200
20723687	rs9717987
20723688	rs28771393
20723688	rs9717716
20723689	rs28771392
20723690	rs11758009
20723690	rs34159662
20723690	rs34683172
20723690	rs9717331
20723691	rs9717853
20723692	rs9765875
20723696	rs12178974
20723696	rs36003577
20723698	rs9767747
20723700	rs28771391
20723704	rs13216352
20723707	rs12200762
20723707	rs12206373
20723707	rs34570202
20723707	rs36197940
20723707	rs9265814
20723714	rs34131282
20723717	rs12175478
20723720	rs28772692
20723722	rs35516674
20723722	rs35704013
20723727	rs34691406
20723728	rs28771390
20723728	rs4374863
20723730	rs34826149
20723734	rs12207894
20723734	rs12662476
20723736	rs9260896
20723739	rs28771389
20723740	rs28771388
20723741	rs9382592

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20723745	rs12173375
20723745	rs9268072
20723745	rs9382110
20723746	rs4715211
20723747	rs35961188
20723747	rs34128950
20723747	rs4620119
20723749	rs9767236
20723752	rs34717143
20723755	rs13201202
20723756	rs13201503
20723762	rs13197088
20723762	rs35347849
20723766	rs35650828
20723766	rs34663083
20723767	rs13199241
20723767	rs34205031
20723768	rs34469031
20723768	rs28749541
20723768	rs9279137
20723769	rs9260895
20723770	rs35446958
20723770	rs12212483
20723775	rs28380829
20723777	rs12525384
20723777	rs34576984
20723782	rs283541
20723785	rs28380828
20723788	rs10948698
20723790	rs9265813
20723791	rs9689173
20723792	rs28380827
20723795	rs35399169
20723799	rs9260894
20723800	rs12173388
20723800	rs9269005
20723802	rs28359816
20723803	rs28380826
20723807	rs280297
20723807	rs34507582
20723807	rs9261623
20723810	rs12174621
20723813	rs28380825
20723815	rs35197377
20723816	rs17362870
20723816	rs35071522
20723816	rs34562190
20723816	rs35179751
20723816	rs4458721
20723817	rs12180385
20723817	rs12206581
20723817	rs12333308
20723817	rs9269006
20723821	rs9688475
20723829	rs9269007
20723832	rs9269008
20723832	rs9269009
20723834	rs35699754
20723836	rs13211190
20723837	rs12216274

10

20

30

40

【表 17】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20723838	rs12191544	20724013	rs34552032	20724401	rs12202889	20731063	rs16883996
20723838	rs4337934	20724018	rs28890881	20724435	rs28840538	20731181	rs35073110
20723841	rs9279295	20724018	rs34478537	20724466	rs9473983	20731184	rs5028948
20723842	rs12178577	20724025	rs35191657	20724467	rs34220946	20731263	rs34201758
20723849	rs12215604	20724038	rs34450517	20724487	rs9261322	20731371	rs6456360
20723853	rs9395360	20724043	rs9689855	20724491	rs9261323	20731373	rs6456361
20723854	rs28749540	20724064	rs12180172	20724517	rs526092	20731380	rs6456362
20723855	rs28895226	20724068	rs28865015	20724564	rs9473982	20731584	rs6922571
20723855	rs9260893	20724071	rs9717839	20724566	rs34307764	20731925	rs35145358
20723861	rs4365925	20724072	rs9717836	20724626	rs34490559	20731950	rs9465836
20723864	rs9261912	20724074	rs9885593	20724665	rs4449621	20732013	rs7763304
20723865	rs28895227	20724082	rs28887572	20724685	rs4714818	20732158	rs9465837
20723870	rs9261913	20724083	rs13216113	20724698	rs4714817	20732218	rs7743314
20723873	rs12183502	20724083	rs35254115	20724722	rs682384	20732337	rs714831
20723873	rs34332895	20724084	rs10949190	20724738	rs682051	20732361	rs714830
20723873	rs9472692	20724085	rs6923503	20724753	rs12530056	20732484	rs7743789
20723876	rs35640475	20724087	rs12214411	20724756	rs35086683	20732584	rs5874776
20723884	rs9269010	20724091	rs28747986	20724888	rs12528468	20732589	rs5874777
20723888	rs12192337	20724096	rs1087363	20725092	rs10650195	20732965	rs16884003
20723888	rs35349786	20724096	rs1091092	20725092	rs35956126	20733079	rs9356741
20723891	rs34978372	20724104	rs12180759	20725109	rs6937578	20733080	rs9366358
20723893	rs280296	20724107	rs11758052	20725159	rs12530107	20733246	rs9356742
20723894	rs11755576	20724112	rs9261321	20725173	rs720448	20733430	rs11756987
20723903	rs35553517	20724113	rs28861738	20725176	rs9368212	20733470	rs9465838
20723903	rs28803616	20724113	rs36109104	20725250	rs35481531	20733613	rs2206579
20723904	rs4358654	20724123	rs13208115	20725253	rs720449	20733920	rs35111339
20723910	rs9260892	20724129	rs9472693	20725262	rs10650196	20734361	rs6917583
20723914	rs13196941	20724130	rs12208570	20725495	rs2064	20734388	rs6917599
20723914	rs9717238	20724130	rs28832660	20725499	rs2065	20734630	rs13437429
20723915	rs12175553	20724131	rs13200482	20725638	rs9368213	20735418	rs34307011
20723915	rs12191408	20724131	rs9260886	20725732	rs41455744	20735420	rs4515379
20723915	rs4460210	20724131	rs9472694	20726077	rs34960654	20735756	rs2223620
20723915	rs9260891	20724159	rs9260885	20726154	rs6900954	20735870	rs9465839
20723918	rs9395361	20724172	rs280295	20726168	rs6456359	20735993	rs12664972
20723920	rs9766917	20724172	rs28749538	20726176	rs7739405	20736790	rs28402356
20723926	rs35073779	20724174	rs13201041	20726601	rs7760508	20736798	rs6934727
20723931	rs9765884	20724184	rs1087362	20726684	rs10456007	20736873	rs35493429
20723931	rs9767229	20724187	rs12183850	20726987	rs9460534	20736881	rs11369825
20723932	rs35247846	20724190	rs12202552	20727168	rs11966749	20737261	rs4523079
20723932	rs9717328	20724208	rs9260884	20727353	rs9358354	20737470	rs7771213
20723936	rs28805674	20724210	rs9474341	20727809	rs9368214	20737568	rs9465840
20723936	rs9260890	20724211	rs9260883	20727982	rs9350268	20737687	rs9465841
20723938	rs34926348	20724222	rs34669820	20728095	rs2069013	20737767	rs9465842
20723938	rs9717233	20724225	rs12189886	20728160	rs2069014	20737837	rs9460535
20723945	rs35869128	20724234	rs12182114	20728290	rs2069015	20737992	rs34835908
20723946	rs12175941	20724266	rs9688643	20728292	rs11967475	20738060	rs9465843
20723951	rs9260889	20724272	rs12195237	20729096	rs10214549	20738139	rs13220465
20723952	rs9766686	20724281	rs35293595	20729217	rs2223621	20738159	rs13220352
20723956	rs10046203	20724281	rs9381428	20729281	rs9465835	20738321	rs4710937
20723957	rs9260888	20724306	rs34665644	20729984	rs35404829	20738375	rs9460536
20723958	rs12180540	20724309	rs12189599	20729995	rs10687080	20738376	rs13190734
20723961	rs9766115	20724311	rs12208503	20730233	rs6915936	20738451	rs9465844
20723968	rs6912019	20724312	rs9800791	20730331	rs9295472	20738712	rs35976895
20723969	rs9767458	20724330	rs12173681	20730732	rs1569660	20738713	rs11327958
20723976	rs13202161	20724337	rs12182094	20730929	rs7455009	20738932	rs13194407
20723989	rs13218048	20724343	rs12182119	20730945	rs1569659	20738990	rs10484633
20724000	rs13218040	20724352	rs12182102	20730946	rs5874775	20739524	rs2328528
20724001	rs13206557	20724392	rs12174506	20730948	rs10601252	20739789	rs35958155
20724002	rs13202152	20724393	rs9767809	20730983	rs1569658	20739809	rs4421185
20724013	rs12210049	20724394	rs12173703	20731030	rs34142400	20739932	rs2328529

10

20

30

40

【表 18】

位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID
20740089	rs9460537	20752360	rs11348111	20763375	rs9465855	20772512	rs5874781
20740745	rs17224527	20752473	rs6933219	20763384	rs9465856	20772761	rs35778487
20740886	rs34166991	20752702	rs6933165	20763463	rs16884070	20773060	rs742642
20741024	rs17823073	20752872	rs35255583	20763482	rs16884072	20773305	rs35248697
20741276	rs12183074	20752901	rs34332316	20763647	rs13208604	20773436	rs11967127
20741316	rs9465845	20752923	rs4710939	20764169	rs9465857	20773528	rs7748382
20741844	rs35148963	20753486	rs11970417	20764307	rs9368217	20773547	rs9688549
20741886	rs7768642	20753659	rs11963217	20764559	rs9460541	20773548	rs9689351
20742320	rs9465846	20753670	rs11965473	20764746	rs9460542	20773570	rs28665000
20742407	rs9465847	20753833	rs2876575	20764765	rs11969955	20773886	rs7752236
20742551	rs17823127	20754049	rs7739974	20764779	rs4712522	20773925	rs7772603
20742594	rs16884021	20754976	rs7745175	20764924	rs16884074	20774001	rs7752780
20742630	rs4533976	20755173	rs7765784	20765172	rs34489684	20774034	rs7752906
20742865	rs7755830	20755178	rs6907731	20765324	rs2328546	20774160	rs34184260
20743005	rs7756031	20755250	rs35057896	20765543	rs4712523	20774223	rs2206739
20743139	rs35650451	20755313	rs7746072	20765844	rs4712524	20774225	rs2206738
20743188	rs10561117	20755639	rs10484632	20765898	rs35397753	20774250	rs2206737
20743241	rs6940200	20755770	rs35444529	20765991	rs4710940	20774436	rs11970425
20743799	rs9465848	20755849	rs17823571	20766197	rs13190727	20774484	rs36034806
20743808	rs34351919	20755941	rs11965062	20766215	rs35136485	20774899	rs35042364
20745083	rs4712519	20755962	rs6936199	20766311	rs35260725	20775218	rs35540121
20745285	rs9368215	20755965	rs6913126	20766335	rs35939620	20775361	rs9358356
20745566	rs12206285	20756178	rs6913509	20766566	rs17823996	20775667	rs9356743
20745853	rs34049994	20756613	rs34638218	20766713	rs16884082	20775778	rs9350270
20745988	rs7751957	20756673	rs35746011	20767438	rs6906327	20776366	rs34929853
20746702	rs9465849	20756741	rs9460540	20767566	rs6456367	20778035	rs34971765
20746857	rs7341291	20757090	rs36045545	20767785	rs6456368	20778443	rs11970596
20746957	rs6921014	20757129	rs35392790	20768202	rs7749083	20779261	rs12527373
20747388	rs9465850	20757233	rs6456364	20768344	rs6456369	20779367	rs35916847
20747583	rs7758612	20757260	rs2179553	20768669	rs10946396	20780262	rs11968224
20747681	rs35602526	20757513	rs9350269	20768672	rs10946397	20780271	rs11968225
20748295	rs9465851	20757531	rs9465854	20768710	rs11759505	20780276	rs9465861
20748399	rs34257578	20757787	rs2179552	20769000	rs13203361	20780296	rs11968264
20748403	rs11339738	20757936	rs6925233	20769013	rs10946398	20780406	rs12189849
20748516	rs9460538	20758033	rs2328532	20769122	rs7774594	20780413	rs12209627
20748850	rs4712520	20758248	rs7743970	20769229	rs7754840	20780432	rs12189895
20748883	rs4710938	20758317	rs13209457	20769249	rs9460543	20780855	rs11968848
20749084	rs35889049	20758318	rs34641285	20769508	rs9460544	20781135	rs11963945
20749315	rs9348440	20758344	rs13209538	20769529	rs9460545	20781601	rs34677128
20749879	rs9465852	20758387	rs2876576	20769711	rs2208740	20781859	rs7451008
20750054	rs12196009	20758479	rs13209572	20769806	rs5874779	20782670	rs9368219
20750306	rs11968248	20758653	rs28783153	20769807	rs33970890	20782790	rs1012636
20750353	rs34797179	20758712	rs9969037	20769815	rs5874780	20782945	rs13217846
20750764	rs6925328	20758800	rs7766844	20769816	rs35014292	20783274	rs1012635
20750913	rs36073053	20758969	rs7767133	20769816	rs35363501	20783700	rs35665197
20751140	rs36224625	20759291	rs7749464	20770092	rs6456370	20783771	rs35261542
20751145	rs35462488	20760100	rs2050225	20770102	rs979614	20783828	rs28823314
20751150	rs3060659	20760696	rs9295474	20770196	rs35456723	20783899	rs28890810
20751153	rs5874778	20760744	rs9295475	20770571	rs9368218	20784051	rs28871991
20751155	rs11267861	20761529	rs2328545	20770945	rs4712525	20784393	rs34499031
20751201	rs4235999	20761548	rs28846771	20771014	rs4712526	20784650	rs13208763
20751230	rs16884038	20761779	rs2876582	20771314	rs4712527	20784747	rs28719685
20751706	rs2328530	20761899	rs10223446	20771442	rs35191644	20784789	rs28856096
20751731	rs2328531	20762094	rs13219723	20771443	rs34470647	20785042	rs11961863
20751750	rs28360636	20762095	rs13203489	20771611	rs9460546	20785211	rs17824302
20752162	rs6932676	20762154	rs13203583	20771938	rs9465859	20785289	rs12660618
20752183	rs9460539	20762172	rs13203887	20772079	rs9465860	20786302	rs11371206
20752303	rs6932876	20762279	rs6456366	20772291	rs736425	20786303	rs34152621
20752346	rs34929755	20762876	rs9358355	20772508	rs3060776	20786409	rs4712528
20752359	rs28733367	20763089	rs9368216	20772509	rs34941928	20786463	rs13217082

10

20

30

40

【表 19】

位置 Build 35/36	マーカー ID
20786470	rs13217085
20786481	rs13217090
20786483	rs13217091
20786523	rs13200946
20786772	rs11968032
20786954	rs9465863
20787289	rs1569699
20787386	rs34168173
20787688	rs7756992
20788045	rs35312717
20788657	rs9348441
20788843	rs9368220
20788941	rs6931254
20789327	rs6911742
20790601	rs35612982
20791039	rs35816514
20791123	rs34612860
20791143	rs9350271
20791162	rs35657899
20791179	rs11364854
20791249	rs9460547
20791646	rs16884103
20791961	rs2206736
20793465	rs9356744
20794295	rs34987372
20794427	rs36005020
20794552	rs7766070
20794975	rs9368222
20795290	rs35566695
20795781	rs10440832
20796100	rs10440833
20796237	rs35747076
20796578	rs6900217
20797102	rs34433496
20797924	rs7748720
20797928	rs34175709
20798290	rs6911357
20800493	rs12200791
20800955	rs5874782
20800957	rs36119385
20801341	rs13219682
20802207	rs4710941
20802270	rs4620109
20802272	rs28459626
20802273	rs4712529
20802292	rs10577753
20802504	rs2223683
20802573	rs2206735
20802863	rs2206734
20802910	rs34530846
20803458	rs16884131
20804127	rs10806921
20805104	rs16884133
20805571	rs17824500
20805652	rs10948401
20806114	rs16884135
20806582	rs35711395
20807220	rs11969783
20807364	rs16884137
20808600	rs11970626

位置 Build 35/36	マーカー ID
20809092	rs12190713
20809106	rs11398905
20809415	rs11961445
20809470	rs35982077
20809486	rs11305935
20810952	rs9356745
20811700	rs35043644
20811842	rs16884140
20811931	rs6931514
20812147	rs35443650
20813281	rs34671712
20813569	rs11753081
20814081	rs7739516
20814209	rs6901559
20815176	rs13196379
20815177	rs13212234
20816204	rs10536170
20817155	rs9465869
20817688	rs36070002
20818288	rs17226450
20818905	rs1073247
20819131	rs9465870
20819386	rs17226492
20819433	rs13213613
20819567	rs16884146
20819958	rs2206733
20820440	rs3749925
20821121	rs9460548
20821619	rs9460549
20821685	rs1040558
20821893	rs4712530
20822083	rs35629277
20822362	rs7451928
20822445	rs6456371
20822589	rs13220116
20822823	rs2208732
20823169	rs2179633
20823483	rs11963770
20823805	rs10946402
20823840	rs4712531
20824098	rs35738288
20824232	rs9295478
20824549	rs2328547
20824763	rs3060781
20824764	rs34686252
20824856	rs13215905
20824884	rs9368223
20824937	rs2328548
20825025	rs11427712
20825074	rs6935599
20825100	rs13216165
20825234	rs9465871
20825383	rs10946403
20826219	rs2328549
20826449	rs17226774
20827124	rs9358357
20827211	rs9368224
20827321	rs11756271
20827372	rs9358358
20827540	rs9460550

位置 Build 35/36	マーカー ID
20827658	rs12110493
20827666	rs12193125
20828258	rs9356746
20828797	rs9350272
20829322	rs13219444
20829342	rs12111216
20829562	rs9350273
20829700	rs9368225
20830399	rs17825025
20831036	rs9368226
20832213	rs6903175
20832229	rs6903744
20832537	rs12111351
20832754	rs4712536
20832986	rs9356747
20833076	rs9356748
20833219	rs7767391
20833402	rs7747752
20833511	rs9350274
20833853	rs34170041
20833919	rs6915155
20834014	rs6914868
20834472	rs4538697
20835549	rs4712537
20836048	rs34097377
20836492	rs6928012
20836710	rs6908425
20837083	rs28713236
20837085	rs28570482
20837098	rs35373857
20837704	rs35980729
20838039	rs9465872
20838780	rs9942459
20838787	rs9942429
20838794	rs12197544
20839053	rs34407999
20839503	rs7741604
20840493	rs35573456
20840651	rs35633408
20841368	rs9465873
20841433	rs12211466
20842055	rs4712538
20842055	rs41413744
20842592	rs13213979
20842973	rs13217519
20843073	rs34169067
20843074	rs34773978
20843075	rs34104100
20843076	rs34790688
20843373	rs11753021
20843473	rs11753041
20843666	rs6938978
20844017	rs9295479
20844137	rs10484631
20844216	rs9358361
20844796	rs9688471
20844922	rs7744943
20844996	rs9295480
20845006	rs9368227
20845333	rs9465874

位置 Build 35/36	マーカー ID
20845619	rs9358362
20845736	rs9368228
20845737	rs17839864
20845816	rs34427164
20846388	rs9368229
20846555	rs9295481
20846750	rs9368230
20846907	rs9356750
20846992	rs9366359
20847710	rs41272361
20847886	rs4710942
20847986	rs9465875
20847998	rs4710943
20848275	rs9350276
20848458	rs9465876
20848854	rs34604097
20849362	rs9688952
20849423	rs34933309
20849720	rs9350277
20850306	rs13204257
20850665	rs35106298
20851446	rs13194434
20851931	rs9358363
20852254	rs34929383
20852706	rs4710944
20852720	rs12529627
20853053	rs4710945
20853694	rs9350278
20854215	rs7738382
20854499	rs1474739
20854568	rs35432334
20854686	rs16884185
20855689	rs35345966
20856120	rs2745928
20856124	rs2745927
20856166	rs2473649
20856236	rs13215601
20856258	rs35386836
20856392	rs2819991
20856706	rs2819995
20856744	rs11752936
20856762	rs1543364
20856765	rs13203288
20856879	rs2473648
20856966	rs2473647
20856967	rs2473646
20857002	rs1543363
20857270	rs16884190
20857656	rs4644038
20858009	rs2819988
20858162	rs4475313
20858693	rs2745933
20858865	rs9460552
20859007	rs9460553
20859031	rs9350279
20859173	rs10568019
20859187	rs10598071
20859199	rs12199271
20859220	rs7765413
20859294	rs7747724

10

20

30

40

【表 20】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20859674	rs11756862
20859995	rs4712539
20860175	rs2819989
20860310	rs2819990
20860358	rs9465877
20860448	rs34996587
20860459	rs34744837
20861169	rs2819992
20861420	rs10946405
20861729	rs2745932
20861866	rs2819993
20861911	rs9465879
20861915	rs2819994
20861965	rs34164249
20862098	rs2493995
20862168	rs35908672
20862169	rs35525968
20862500	rs9358364
20862605	rs2745931
20862716	rs2745930
20862740	rs2745929
20863911	rs2819996
20864423	rs1012114
20864756	rs2473651
20864955	rs16901574
20865045	rs9358365
20865049	rs6913831
20865061	rs10652206
20865064	rs10652207
20865081	rs11281792
20865121	rs6934147
20865127	rs13200804
20865134	rs6934300
20865135	rs2473650
20865136	rs6913999
20865625	rs9465880
20866301	rs47167457
20866310	rs35499882
20866326	rs2819997
20866505	rs2819998
20866612	rs2819999
20866683	rs2820000
20866739	rs10946406
20866788	rs34291318
20866813	rs9465881
20866829	rs9465882
20866922	rs2820001
20867101	rs2820002
20867254	rs9350280
20867255	rs9356751
20868156	rs6909558
20868333	rs11415727
20868591	rs6910326
20869059	rs12664021
20869213	rs9295482
20869314	rs9465883
20869658	rs9465884
20870485	rs4437452
20871061	rs34235608
20871150	rs4712540

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20871244	rs35450702
20872229	rs4351239
20872296	rs12190376
20872578	rs4710946
20873095	rs9465885
20873251	rs12192328
20873365	rs10536083
20873375	rs36210777
20873677	rs6149469
20874082	rs4585542
20874261	rs7751154
20874410	rs9356752
20874676	rs4510656
20875450	rs7452218
20875680	rs4320364
20876442	rs9465886
20876454	rs6926436
20877469	rs34127549
20877508	rs13214325
20877580	rs7750031
20877596	rs34801493
20877974	rs7772390
20878762	rs6900375
20879028	rs4712541
20879194	rs4710947
20879323	rs34893361
20879617	rs35938647
20879690	rs9465887
20879842	rs9368232
20879939	rs9350281
20880120	rs4132894
20880272	rs12195490
20880344	rs9465888
20880553	rs6941727
20880797	rs4712542
20880982	rs6923622
20881085	rs4712543
20881539	rs9358366
20881700	rs12211178
20881731	rs7453352
20881858	rs6929760
20881957	rs6929918
20882292	rs9465889
20882389	rs4712545
20882575	rs12193239
20882738	rs9465890
20883200	rs6936300
20883430	rs6936840
20883639	rs4493738
20883701	rs11965197
20884250	rs6899514
20884329	rs6456372
20885570	rs34358176
20886538	rs9465891
20886687	rs10946407
20887060	rs35581397
20887457	rs9358367
20887829	rs4076137
20888220	rs13207747
20888221	rs13208059

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20888329	rs4074058
20888884	rs9350282
20888894	rs3193655
20888919	rs11545101
20888919	rs3193654
20889269	rs12199265
20889428	rs34113701
20889600	rs41272363
20889872	rs4478387
20891222	rs11752139
20891373	rs6910215
20891415	rs10690190
20891417	rs10647996
20891638	rs10946408
20892162	rs4710949
20892292	rs4712547
20892371	rs4712548
20892641	rs10550462
20892642	rs34372186
20893118	rs9368234
20893144	rs9348443
20893525	rs5874783
20893543	rs11344905
20893671	rs12210335
20893673	rs12210336
20893711	rs6902757
20893943	rs6456373
20894027	rs6927892
20894054	rs13210599
20894573	rs34563996
20895285	rs35066145
20897153	rs10498698
20898456	rs10806923
20898488	rs10806924
20898554	rs9368235
20898785	rs9368236
20898787	rs9368237
20899054	rs9356753
20899265	rs12111182
20899490	rs11752772
20899516	rs12661145
20899518	rs12665631
20899691	rs12208378
20900193	rs34964322
20901075	rs34430352
20901172	rs4299818
20901416	rs4495263
20901588	rs7773697
20901981	rs10684385
20901982	rs33967126
20902035	rs34171574
20902604	rs9460557
20902661	rs4492184
20902662	rs35025612
20903233	rs10946409
20903353	rs9295483
20903427	rs11751916
20904975	rs36025037
20905571	rs7738948
20905701	rs9465892

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
20905830	rs12211211
20906051	rs11968853
20906198	rs10456236
20906864	rs4712549
20906867	rs36194803
20906929	rs4712550
20907200	rs12213259
20907404	rs4496779
20907564	rs34432145
20907866	rs9358368
20908149	rs9368238
20908386	rs4524599
20908448	rs9465893
20908614	rs12215519
20909486	rs5874784
20909709	rs34686362
20910367	rs9465895
20910522	rs12664231
20910525	rs10946410
20911078	rs4710950
20911442	rs9465894
20911666	rs6925153
20911791	rs6456374
20912542	rs9465896
20913109	rs4712551
20913695	rs4607421
20913962	rs4293992
20913984	rs9465897
20914140	rs6942203
20914465	rs12189708
20914479	rs12660120
20914641	rs9465897
20914675	rs9465898
20915109	rs6905567
20915183	rs4580857
20915571	rs12191782
20915711	rs9358370
20916218	rs7748911
20916690	rs9350287
20916721	rs9356754
20917615	rs12525153
20917713	rs6456375
20917744	rs35117828
20917773	rs9348444
20917833	rs9465899
20917869	rs6902880
20918009	rs11756029
20918026	rs9348445
20918173	rs9358371
20918193	rs9348446
20918577	rs5874785
20918578	rs35532605
20918604	rs5874786
20918655	rs5874787
20918710	rs4373348
20918839	rs11966932
20918888	rs35887473
20918888	rs34206478
20919070	rs4330530
20919476	rs13198015

10

20

30

40

【表 2 1】

位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID
20919599	rs9465900	20934012	rs9368240	20952897	rs35541206	20966831	rs9366363
20919670	rs9465901	20934024	rs9368241	20952909	rs9366361	20967583	rs11966194
20919827	rs4710951	20934147	rs9368242	20952918	rs35392381	20968463	rs12524318
20919932	rs4710952	20934260	rs4395717	20953053	rs7751431	20968532	rs28412953
20920567	rs9358372	20934729	rs12209113	20953657	rs4336435	20968698	rs9358374
20920927	rs9358373	20935051	rs4446563	20953903	rs36065886	20968821	rs9350291
20920992	rs9368239	20935807	rs9348447	20954005	rs6920045	20968927	rs9350292
20921191	rs12192912	20936313	rs10806927	20954509	rs6941354	20969034	rs9350293
20921354	rs7747989	20936483	rs35622501	20954569	rs6941809	20969131	rs16901585
20921744	rs7752140	20936512	rs12211426	20954582	rs6941508	20969205	rs5007237
20921896	rs7752310	20936992	rs9368243	20954975	rs6903445	20969579	rs4383807
20922035	rs4710953	20937713	rs7768091	20955367	rs7742468	20969839	rs4330531
20922189	rs12662683	20937751	rs9356755	20956366	rs11417705	20970113	rs12662176
20922395	rs9465902	20938085	rs6917412	20956496	rs11281215	20970590	rs9356757
20922954	rs35040258	20938283	rs12215186	20956497	rs28533427	20970850	rs34873202
20922958	rs4710954	20938644	rs9348448	20956497	rs9295485	20970884	rs9368245
20923239	rs12661606	20938681	rs10570889	20956498	rs28588709	20970889	rs34101377
20923432	rs10946411	20938807	rs34799469	20956498	rs34068549	20971175	rs12201353
20923828	rs36037446	20938927	rs12190001	20956738	rs34367682	20971267	rs12214755
20924516	rs12212105	20938932	rs9465913	20957391	rs7753271	20972435	rs11269210
20925219	rs12213857	20939133	rs35997536	20957513	rs9460566	20973576	rs9465922
20925336	rs12213956	20939251	rs6901110	20957564	rs34204682	20973608	rs12191898
20925602	rs10946412	20939636	rs35810189	20957693	rs11962974	20973841	rs35647500
20925812	rs11759888	20940144	rs9368244	20957793	rs35879846	20973851	rs5874790
20925967	rs9368360	20940807	rs9350288	20957849	rs6921177	20973852	rs35372258
20926372	rs12665734	20940851	rs12210496	20958215	rs6456378	20974027	rs7749397
20926457	rs4712552	20941839	rs4568440	20958359	rs12663147	20974223	rs7454011
20926516	rs9465903	20942876	rs11964964	20958432	rs13192874	20974715	rs35244703
20926518	rs4712553	20943072	rs28616599	20958637	rs11294607	20974836	rs9368246
20927237	rs12190831	20943192	rs12201027	20958873	rs7763216	20974986	rs34062103
20927408	rs4334968	20943239	rs12194825	20959240	rs5874789	20975000	rs35487666
20927432	rs34237934	20943369	rs34826961	20959954	rs11966086	20975096	rs16884250
20927804	rs11961950	20943724	rs6874788	20960487	rs13208940	20975795	rs10554344
20927955	rs10806925	20943727	rs34317828	20960793	rs4397214	20976043	rs4370355
20929468	rs7753109	20944192	rs9465914	20961601	rs6908918	20976276	rs10588127
20929641	rs9465904	20944328	rs9465915	20961601	rs34610909	20976276	rs34382383
20929820	rs6931788	20946192	rs10592623	20961612	rs6908922	20977459	rs7768346
20929846	rs11304808	20946236	rs7749282	20961613	rs6908779	20977678	rs7766681
20930110	rs9465905	20946253	rs7769205	20962352	rs7771981	20977795	rs7770607
20930489	rs9465906	20946255	rs7749021	20962545	rs9465921	20978072	rs9350294
20930866	rs9465907	20946263	rs7769209	20962984	rs4236002	20978617	rs9350295
20931188	rs9465908	20946275	rs7749034	20963120	rs4236003	20978719	rs9366364
20931485	rs6938757	20946424	rs9295484	20963450	rs9350289	20978768	rs34447575
20931735	rs6923264	20946948	rs6456377	20963535	rs9350290	20978882	rs9366365
20931827	rs6900509	20947467	rs34883184	20963662	rs10558810	20980033	rs35505816
20932202	rs9465911	20948065	rs9465917	20963671	rs10608340	20980715	rs34113324
20932400	rs10946413	20948650	rs12210803	20963756	rs7761330	20981367	rs10946414
20932413	rs9465909	20948719	rs4345385	20963966	rs13209243	20981827	rs4645410
20932808	rs9465906	20949055	rs7764980	20964017	rs35463313	20982392	rs16884254
20932809	rs9465910	20949271	rs7765060	20964570	rs12211628	20982541	rs13197235
20932976	rs10806926	20949459	rs11967047	20964682	rs4712556	20983561	rs9350296
20932997	rs9465905	20949540	rs35943413	20965069	rs4710955	20983706	rs9368247
20933029	rs9465911	20949572	rs11967068	20965780	rs34481273	20984381	rs12665789
20933338	rs11404073	20949779	rs9465919	20965904	rs16884229	20984489	rs4077403
20933339	rs34199366	20950591	rs9465919	20966215	rs11965417	20984592	rs4077404
20933375	rs4712554	20950992	rs35578988	20966239	rs4712558	20984662	rs4077405
20933483	rs4712555	20951013	rs35344109	20966335	rs4712559	20984894	rs4529295
20933542	rs35893096	20952130	rs9356756	20966543	rs34865786	20984917	rs35499986
20933749	rs34260649	20952309	rs34656248	20966637	rs17826361	20985132	rs4618519
20933990	rs9465912	20952720	rs17234378	20966708	rs9366362	20985379	rs36002274

10

20

30

40

【表 2 2】

位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID
20985482	rs9368248	21000241	rs10456008	21014657	rs9460573	21034654	rs13215945
20985514	rs7742802	21000447	rs35294796	21014665	rs9460574	21034664	rs13215949
20985952	rs4236004	21000702	rs9368251	21014666	rs6920918	21034748	rs13202822
20986261	rs4712561	21001068	rs6916036	21015860	rs4413596	21034750	rs13203127
20986658	rs9358375	21001199	rs34587331	21016247	rs6909682	21034760	rs13203130
20986864	rs12194583	21001226	rs6456379	21016278	rs6910032	21035097	rs35259543
20986999	rs34923632	21001338	rs9368252	21016580	rs1498427	21035108	rs10687937
20987073	rs4537128	21001683	rs4626415	21016869	rs34713988	21035135	rs9358378
20987237	rs4626408	21002414	rs5874792	21017395	rs9368257	21035148	rs9465936
20987282	rs12194813	21002415	rs33925173	21017439	rs6939006	21035989	rs6903176
20987312	rs69125746	21002601	rs5874793	21017512	rs17236121	21036896	rs34272344
20988259	rs9350297	21002602	rs34720816	21017740	rs11753331	21037020	rs9366370
20988570	rs12210231	21002625	rs12528945	21018757	rs12198263	21037483	rs7747830
20988821	rs12198243	21004281	rs12206985	21018818	rs35916632	21037954	rs35552655
20989365	rs10946415	21004330	rs11757050	21018915	rs9350298	21038014	rs11970010
20989383	rs7763704	21004330	rs34449480	21018982	rs4710958	21038092	rs11970030
20989596	rs10589878	21004372	rs9368253	21019053	rs35886192	21038468	rs35341341
20990154	rs9465923	21004532	rs9295486	21019304	rs6456385	21038480	rs5874794
20990216	rs9465924	21004540	rs9465930	21019380	rs7763674	21038957	rs34094116
20990238	rs9460567	21004836	rs12208719	21019654	rs7746308	21039069	rs9366371
20990523	rs9465925	21005635	rs6918643	21020651	rs12190631	21039135	rs7775995
20990820	rs4612156	21005875	rs4712562	21020765	rs1498425	21040473	rs6916666
20991595	rs10946416	21006091	rs6456380	21021671	rs13197106	21041656	rs16884308
20992059	rs4546483	21006119	rs7759877	21022074	rs6913538	21042140	rs11395158
20992198	rs9460569	21006228	rs9358376	21022178	rs9460575	21042539	rs34100038
20993260	rs35314952	21006412	rs35682702	21022308	rs6914232	21042991	rs7768647
20993493	rs4131667	21006800	rs28665148	21022483	rs9460576	21043110	rs35030815
20993700	rs4334975	21006801	rs28599540	21022485	rs6914586	21043259	rs9350300
20993732	rs4272215	21007273	rs35400949	21022873	rs9465932	21044027	rs10946419
20994113	rs11756312	21007751	rs12153898	21022913	rs2030082	21044393	rs10946420
20994209	rs6926335	21007819	rs12154181	21022932	rs9350299	21044437	rs9465937
20995305	rs9366367	21007863	rs12154184	21023379	rs10536841	21044451	rs9368259
20995933	rs6938256	21008099	rs9368254	21023692	rs9465933	21044452	rs33911838
20996432	rs6938755	21008207	rs9368255	21024540	rs34537557	21044591	rs9358379
20996580	rs9465928	21009058	rs35958016	21025636	rs9368258	21044671	rs9460580
20996674	rs7773564	21009211	rs6456381	21026230	rs6938184	21044802	rs35523552
20996730	rs28843472	21009246	rs7758467	21026422	rs6938415	21044952	rs16884310
20996731	rs12210522	21009290	rs6456382	21026611	rs35678799	21046071	rs34741537
20996732	rs13191608	21009421	rs12153811	21028069	rs28440883	21046084	rs12526287
20996755	rs10806929	21009654	rs7739013	21028102	rs4712564	21046565	rs9465938
20996858	rs9268994	21009711	rs6922768	21028251	rs4712565	21046566	rs28734969
20996859	rs9268995	21009716	rs13191241	21028711	rs9366369	21046585	rs7747773
20996890	rs28895225	21009909	rs10640864	21028958	rs9465934	21046841	rs9465939
20996905	rs9268996	21009910	rs34135721	21029390	rs6913658	21046900	rs4144650
20996911	rs9268997	21010295	rs34154507	21030247	rs7765765	21047359	rs4712569
20996937	rs35328517	21010566	rs35386545	21030707	rs12662218	21047690	rs4712570
20996973	rs9268998	21010568	rs9368256	21030842	rs9460577	21047713	rs6939250
20997216	rs12055384	21010964	rs7740094	21030852	rs4712566	21047725	rs4710959
20997384	rs12055630	21010972	rs7758155	21030926	rs4712567	21047769	rs4710960
20997540	rs4947247	21011220	rs9366368	21030962	rs6936002	21047987	rs13191844
20998096	rs9460571	21011950	rs9358377	21031254	rs9460578	21048358	rs12196595
20998693	rs10946417	21012344	rs6908429	21031561	rs7771782	21048740	rs9350301
20998950	rs11752477	21012629	rs4712563	21032098	rs2328550	21049043	rs9350302
20999169	rs6913323	21012910	rs4710957	21032169	rs9465935	21049105	rs11964084
20999294	rs12194053	21013210	rs12214079	21033024	rs9460579	21049192	rs6927419
20999407	rs36009649	21013433	rs9460572	21033247	rs2328551	21049306	rs12198512
20999752	rs10594050	21013812	rs2876583	21033384	rs34787947	21049369	rs11450413
20999763	rs5874791	21013840	rs9465931	21033907	rs35164658	21049370	rs11409601
20999764	rs35553046	21014102	rs34068097	21034157	rs34463604	21049371	rs33942714
20999770	rs4363020	21014657	rs10080699	21034296	rs16884302	21050175	rs4307160

10

20

30

40

【表 2 3】

位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID	位置 Build 35/36	マーカー ID
21050624	rs4712571	21069850	rs13211056	21093023	rs35957348	21110432	rs9350311
21051211	rs9465941	21070260	rs17236694	21093317	rs201354	21110750	rs12195827
21051466	rs10946423	21070934	rs35382761	21093369	rs201353	21110788	rs9366373
21051483	rs9465942	21071276	rs28612346	21093439	rs9350309	21110864	rs34620040
21051538	rs34759060	21071587	rs6915209	21093650	rs201352	21111239	rs9350312
21051555	rs9295487	21071832	rs35420176	21094109	rs201351	21111513	rs2038066
21051560	rs5874795	21072294	rs6940952	21094143	rs35853352	21111536	rs13191651
21051561	rs9358380	21072419	rs35708433	21094861	rs5874797	21111581	rs13191676
21051563	rs12174149	21072662	rs6941808	21094872	rs5874798	21111601	rs2038065
21051568	rs9350303	21072828	rs11966306	21094931	rs201350	21112269	rs7744303
21051569	rs9358381	21073181	rs16884325	21095014	rs1997684	21112288	rs7744317
21052585	rs11279071	21073468	rs7743030	21095425	rs4560627	21112352	rs7762669
21052648	rs9465943	21073553	rs28429494	21095482	rs10699637	21113187	rs6932336
21053046	rs9465944	21074417	rs4712573	21095654	rs7453577	21113252	rs34002111
21053295	rs10690950	21074865	rs11752712	21096171	rs11300877	21113325	rs6932393
21053629	rs34879403	21075695	rs9460563	21096223	rs201349	21113687	rs2839854
21053757	rs7772447	21075964	rs9460584	21096419	rs10694429	21114641	rs9348453
21053935	rs7773189	21076612	rs34425275	21096428	rs3223730	21115599	rs9358384
21054476	rs34602677	21076615	rs1112255	21096922	rs201348	21115719	rs9348454
21054784	rs6901153	21076815	rs1112256	21097026	rs35010661	21115720	rs2473089
21054804	rs11361870	21077529	rs9348452	21097035	rs201347	21115866	rs2494728
21054805	rs35132815	21077563	rs34660637	21097047	rs10701919	21116011	rs9358385
21055236	rs12203876	21077716	rs7746754	21097265	rs201346	21116132	rs1498426
21055710	rs35896536	21077794	rs9350308	21098132	rs6456389	21116718	rs12192642
21055853	rs34881630	21078333	rs34215872	21099063	rs12528036	21116822	rs13200036
21055870	rs9368260	21079005	rs2030081	21099645	rs201345	21116851	rs9368268
21056065	rs9460581	21079247	rs6940649	21099698	rs13199754	21116920	rs7750463
21056280	rs6930879	21079554	rs6941043	21099916	rs35504365	21116972	rs7750903
21056288	rs6930887	21079964	rs6913817	21100226	rs35586782	21117087	rs374654
21056329	rs6931047	21080948	rs201361	21100247	rs28418444	21117572	rs6914615
21056472	rs9350305	21081289	rs34479545	21100248	rs13196975	21117867	rs9465946
21058200	rs9350306	21081631	rs1980458	21100263	rs35586503	21118124	rs364334
21058970	rs12197923	21082363	rs13210151	21100320	rs9358759	21118132	rs416688
21059112	rs9460582	21082946	rs34266759	21100418	rs9366372	21118300	rs11382802
21059179	rs5874796	21083025	rs34192233	21100871	rs10946424	21118547	rs1548145
21059866	rs6922187	21083039	rs11427521	21100949	rs201344	21118567	rs201291
21060142	rs9465945	21083189	rs35882882	21101200	rs11964880	21119018	rs9465947
21060180	rs10558500	21083211	rs11330322	21101281	rs11967584	21119021	rs12197742
21060186	rs11289942	21083279	rs1997685	21101513	rs201343	21119236	rs201292
21060212	rs9348451	21083363	rs10498699	21102229	rs201342	21119998	rs35998561
21060247	rs6922914	21083433	rs201360	21102283	rs9350310	21119973	rs201293
21060361	rs9358382	21085426	rs201359	21102377	rs9368262	21120225	rs9358386
21060639	rs35863080	21085653	rs201358	21102486	rs9368263	21120735	rs35254358
21061204	rs4631270	21085834	rs34764914	21103236	rs35996844	21120883	rs6905258
21061590	rs2015426	21087560	rs201357	21103858	rs201341	21121364	rs201294
21061898	rs7749498	21088272	rs4712575	21103935	rs12660707	21121603	rs201295
21062676	rs9350307	21088448	rs4712576	21104054	rs201340	21121962	rs7748932
21062805	rs1004172	21088450	rs4712577	21104291	rs201339	21121994	rs2494729
21063311	rs7775523	21088472	rs365001	21105034	rs396308	21122535	rs3966676
21064970	rs12199174	21088891	rs35829025	21105044	rs4712578	21122822	rs34834774
21066160	rs9368261	21089414	rs383684	21105348	rs449233	21122975	rs16884376
21067118	rs7738201	21089616	rs444005	21107366	rs9358383	21123408	rs201308
21067314	rs17236645	21090258	rs35693086	21107874	rs36078234	21123602	rs8180606
21067986	rs16884319	21090584	rs11961135	21108856	rs9368264	21123934	rs201309
21068463	rs9918311	21091067	rs201356	21109330	rs9368265	21123964	rs201310
21068617	rs34769285	21091773	rs201355	21109358	rs9368266	21124001	rs6456390
21068702	rs12205321	21091799	rs12193382	21109523	rs9368267	21124511	rs201311
21068911	rs6456388	21091799	rs34391804	21109553	rs6940871	21124822	rs5874799
21069040	rs4712572	21091914	rs35723307	21109878	rs35240009	21124823	rs34733906
21069650	rs12524678	21091926	rs35448639	21110331	rs6914677	21124830	rs400514

10

20

30

40

【表 2 4】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
21124882	rs3061573
21125298	rs16884385
21125848	rs34894804
21125898	rs9460586
21126295	rs16884389
21126495	rs35678732
21126634	rs10946425
21127516	rs6899729
21127744	rs16884394
21128114	rs36115181
21128124	rs5874800
21128307	rs34639729
21128419	rs35260082
21128533	rs7744010
21128746	rs201290
21129343	rs201289
21129647	rs34802324
21129981	rs201288
21130208	rs201287
21131340	rs34891710
21131348	rs11438527
21131431	rs34878496
21131727	rs16884396
21132081	rs9465948
21132220	rs16884399
21133062	rs11297091
21133400	rs169293
21133737	rs201307
21133815	rs12206158
21133964	rs34317920
21134374	rs34305502
21134401	rs35570989
21135019	rs13218003
21135740	rs12209877
21136038	rs6921781
21136172	rs16884406
21136940	rs201306
21136972	rs201305
21137253	rs201304
21137477	rs34243092
21137698	rs201303
21138072	rs201302
21138132	rs201301
21138504	rs35592283
21138790	rs10946426
21138980	rs6919322
21139058	rs4710961
21139068	rs9465949
21139350	rs398913
21139414	rs4710962
21139480	rs12526927
21139855	rs9460587
21140681	rs415446
21141104	rs35761643
21141617	rs11981096
21141944	rs201300
21142185	rs35161624
21142199	rs35206549
21142635	rs13210277
21142726	rs12198160

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
21142744	rs7766970
21143715	rs201299
21143786	rs35061829
21144118	rs201298
21144658	rs201297
21145049	rs201296
21145549	rs34771308
21145593	rs9295488
21145919	rs989969
21146291	rs34874522
21146814	rs201312
21146901	rs201313
21147026	rs201314
21147263	rs9350314
21147738	rs6918555
21147791	rs6918751
21147930	rs9295489
21148244	rs13190826
21148269	rs13190835
21148356	rs17662372
21148684	rs201315
21148701	rs16884415
21150019	rs16884420
21150116	rs17730046
21150139	rs201316
21151059	rs16884425
21151118	rs1555052
21151344	rs11753092
21151557	rs34254730
21151557	rs9465950
21151573	rs7756338
21151831	rs9348455
21151949	rs201317
21152589	rs6925617
21152677	rs201318
21152873	rs9460588
21152874	rs34536386
21152874	rs9460589
21152898	rs201319
21153050	rs201320
21153105	rs201321
21153294	rs201322
21153342	rs201323
21153387	rs201324
21153587	rs201325
21153907	rs9460590
21153987	rs201326
21154014	rs201327
21154069	rs201328
21154147	rs201329
21154297	rs201330
21154380	rs13217562
21154919	rs34472513
21154958	rs201331
21155233	rs201332
21155256	rs34312444
21155363	rs201333
21155639	rs201334
21155793	rs201335
21156103	rs201336

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
21156840	rs201337
21156885	rs201338
21157007	rs34847494
21157597	rs9942509
21157604	rs34987941
21158291	rs10806930
21158841	rs4712579
21160395	rs7775602
21160650	rs11760181
21160654	rs2056951
21160683	rs7758243
21160934	rs9358387
21160973	rs6456391
21160974	rs9465951
21161031	rs6903997
21162291	rs6933211
21162635	rs7748652
21162661	rs6456392
21162711	rs13215037
21162805	rs7752701
21163066	rs6456393
21163111	rs2328567
21163129	rs6456394
21163541	rs12661235
21163651	rs7754018
21163696	rs9350315
21163923	rs9918435
21165424	rs9465953
21165665	rs35560899
21165892	rs34142046
21166104	rs9465954
21166730	rs12202256
21166802	rs2206014
21167015	rs13219721
21167016	rs13205176
21167182	rs13219752
21167200	rs13205420
21167401	rs9350316
21167460	rs9368270
21167796	rs9465955
21169768	rs28532482
21170022	rs17237178
21170224	rs13209905
21170225	rs13209787
21170236	rs13210005
21170269	rs13210023
21170287	rs13210027
21170376	rs7744921
21170433	rs9465956
21170545	rs9465957
21170553	rs9465958
21170579	rs16884466
21170710	rs11969047
21170765	rs16884468
21170846	rs11969587
21171228	rs9465959
21171401	rs34908981
21172309	rs9460591
21173104	rs35603774
21173126	rs9465960

位置 Build 35/36	マ-カ- ID
21173198	rs34559907
21173393	rs4710963
21173679	rs9465961
21173766	rs1001310
21173805	rs4712580
21174689	rs9460592
21174762	rs9460593
21176267	rs12209678
21177342	rs35738724
21177501	rs7762612
21177928	rs36174378
21177981	rs13199309
21178014	rs9295490
21178237	rs12660913
21178243	rs10946427
21178328	rs12199982
21178333	rs34600664
21178468	rs6932873
21178475	rs9356760
21178487	rs9465962
21178588	rs9356761
21178609	rs10650825
21179141	rs4382241
21179575	rs2013346
21179832	rs10498700
21180396	rs9350317
21180629	rs11757139
21180733	rs11757596
21181008	rs11757677
21181027	rs9465963
21181171	rs13203959
21181269	rs9366374
21181357	rs11968037
21181410	rs6918997
21181499	rs9368271
21181567	rs9460594
21181588	rs9460595
21182172	rs9295491
21182342	rs4283868
21182548	rs4413602
21183182	rs10541645
21183338	rs10541646
21183364	rs11407560
21183365	rs35953450
21183371	rs7766554
21183409	rs7766574
21183437	rs10541647
21183457	rs7766451
21183464	rs7766713
21183493	rs7766728
21183552	rs4280955
21183645	rs7767038
21183675	rs7766788
21183741	rs7770701
21184027	rs16884481
21184246	rs9295492
21184599	rs4367364
21184749	rs2068072
21184770	rs2068071
21185523	rs11963640

10

20

30

40

【表 2 5】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID
21185602	rs11961090	21202933	rs4454125	21223295	rs9356764	21240526	rs28403910
21185611	rs11963654	21203121	rs4401656	21224572	rs35468559	21241995	rs9465970
21185810	rs35119417	21204432	rs11969472	21224879	rs3935207	21242670	rs7760880
21186212	rs9358388	21204602	rs9358389	21224965	rs35629967	21242672	rs7761283
21186666	rs4599624	21204788	rs4712583	21225019	rs6927498	21242682	rs11463641
21187063	rs10080639	21205444	rs11757261	21225119	rs10613278	21242783	rs7765177
21187282	rs7749838	21205844	rs34430280	21225499	rs35372171	21242820	rs7765199
21187336	rs11967298	21206360	rs11757901	21225513	rs10554335	21242857	rs7764887
21187386	rs34700985	21206756	rs34764667	21225585	rs7764365	21243009	rs7765106
21187552	rs9366375	21206833	rs35866346	21225685	rs35234206	21243039	rs28610069
21187610	rs4310041	21207116	rs9465965	21225694	rs11418036	21243105	rs7765274
21187627	rs4496780	21207331	rs7744319	21225734	rs7768536	21243107	rs2446490
21187688	rs7750461	21207645	rs9368275	21226218	rs4389757	21243137	rs2493869
21187916	rs6917272	21207687	rs9356762	21227109	rs6456397	21243228	rs7765725
21188170	rs6917904	21208023	rs9350319	21227703	rs35183051	21243240	rs7765730
21188430	rs34700472	21208328	rs9350320	21228007	rs7741436	21243646	rs16884554
21188451	rs9350318	21208606	rs9366377	21228269	rs9356765	21243857	rs13216162
21189185	rs4323302	21208909	rs5874801	21228407	rs9366379	21244099	rs2446489
21189629	rs9366376	21209654	rs9368276	21228562	rs6926818	21244512	rs2446488
21189885	rs10456237	21210536	rs4712584	21228614	rs16884524	21244516	rs7771907
21189931	rs13219886	21210553	rs34092761	21228619	rs34425854	21245195	rs9350322
21190084	rs9368272	21210726	rs9366378	21228733	rs4074910	21245369	rs2446487
21190476	rs35189729	21211436	rs11968036	21228748	rs4076112	21246042	rs35201465
21191594	rs6904648	21211664	rs9465966	21229002	rs35885025	21246079	rs9358393
21191595	rs11751563	21211803	rs4569951	21229134	rs6909332	21246445	rs959712
21191595	rs35898656	21212138	rs4130302	21229654	rs4438948	21246447	rs35541643
21192182	rs4593348	21212414	rs35081613	21229845	rs6905660	21246451	rs34848377
21192409	rs4421186	21212547	rs9358390	21230834	rs9358392	21246456	rs5874803
21192801	rs6915237	21212715	rs6925464	21231054	rs9368279	21246457	rs33951051
21193447	rs7773973	21212715	rs9460596	21231899	rs4315997	21246458	rs5874804
21193514	rs17834555	21212847	rs17834987	21231967	rs4479917	21246459	rs35717786
21193811	rs6901354	21213142	rs12529531	21232500	rs10946430	21246466	rs5874805
21194026	rs4130033	21213851	rs36086759	21232701	rs34821627	21246467	rs35384149
21194285	rs35287977	21214087	rs6936205	21232763	rs13191691	21246474	rs959711
21194419	rs10806931	21215067	rs4574622	21232779	rs13207763	21246487	rs34589183
21194732	rs11964144	21215086	rs9465967	21232796	rs13207766	21246785	rs9688559
21194764	rs10946428	21215088	rs9358391	21232816	rs13191830	21246915	rs9689353
21196061	rs12200487	21215150	rs35347692	21233338	rs34857211	21246958	rs34154291
21196232	rs4712581	21215159	rs5874802	21234886	rs7750839	21246988	rs9688564
21196650	rs6456395	21215207	rs4624863	21235291	rs7751485	21246992	rs9688565
21196835	rs6456396	21215258	rs9465968	21235577	rs11757294	21247009	rs2446486
21197051	rs9368273	21215359	rs4526186	21235798	rs34183889	21247020	rs9688569
21197394	rs4712582	21215371	rs34866903	21236043	rs12055489	21247061	rs9688573
21198212	rs34465715	21215437	rs7739050	21236223	rs28421119	21247079	rs9295495
21198601	rs6904348	21215448	rs4326226	21237436	rs9295493	21247094	rs9465971
21199015	rs11433815	21216093	rs4712585	21237650	rs12055790	21247737	rs9460599
21199016	rs36110847	21216145	rs9356763	21237696	rs35692444	21247746	rs6916667
21199138	rs9368274	21216170	rs4710964	21237763	rs7766575	21247788	rs9465972
21199756	rs12197841	21216871	rs9460597	21237890	rs9356766	21248278	rs2446485
21199815	rs12197853	21218688	rs11963150	21237892	rs34802727	21248465	rs2446484
21199817	rs12197854	21218907	rs6923546	21237915	rs35927368	21249707	rs28665959
21200342	rs7762660	21219519	rs6924221	21238432	rs10708944	21249879	rs35583136
21200361	rs7762670	21220306	rs10456238	21238635	rs6932722	21249895	rs34896971
21200554	rs7762964	21222458	rs34418857	21238849	rs6937439	21249984	rs7746383
21200605	rs13210302	21222459	rs34251532	21238961	rs9986401	21250235	rs7746846
21200944	rs34756370	21222460	rs34219362	21239004	rs9465969	21250457	rs28360550
21201333	rs7768086	21222644	rs35962170	21239122	rs9986662	21250639	rs6932702
21201341	rs13214341	21223003	rs16884514	21239291	rs9295494	21251345	rs9348456
21202104	rs33945169	21223188	rs7773318	21239512	rs35030599	21251752	rs35724409
21202717	rs6939622	21223279	rs4340995	21240132	rs9460598	21251989	rs2328573

10

20

30

40

【表 2 6】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID
21252098	rs17835633	21265017	rs4712586	21279689	rs34012677	21297967	rs10452581
21252216	rs36008085	21265065	rs7761116	21279828	rs12178179	21298562	rs13192000
21252578	rs10498701	21265072	rs9358395	21279839	rs9465980	21298563	rs13191669
21252578	rs35938718	21265152	rs9368283	21280353	rs9358396	21298583	rs13192011
21252735	rs34957382	21265828	rs34689265	21281052	rs12194541	21298617	rs13192029
21253603	rs10708192	21266252	rs6931316	21281118	rs2061441	21298629	rs13192143
21254245	rs1466340	21267009	rs6916577	21281632	rs9460605	21298630	rs13207866
21255061	rs10710231	21267167	rs6937555	21281781	rs12526339	21298671	rs13191819
21255726	rs1466339	21267311	rs10645059	21282235	rs35462438	21298690	rs13192164
21255824	rs7740358	21267321	rs10652396	21282590	rs9465981	21298721	rs13192173
21256011	rs11405792	21267832	rs16884591	21282848	rs4637624	21298723	rs13191845
21256411	rs1471205	21268027	rs11442196	21282946	rs35969558	21299659	rs9465990
21256721	rs9368280	21268361	rs7739578	21283471	rs12525940	21299810	rs9460607
21257043	rs9296496	21268400	rs7739596	21283655	rs34603118	21299907	rs9465991
21257242	rs12206028	21268426	rs4527692	21283948	rs12528104	21299909	rs9366386
21257356	rs9368281	21268664	rs9295498	21284103	rs12526391	21299971	rs35944981
21258107	rs2166985	21268668	rs9295499	21284906	rs6939148	21300001	rs9366387
21258129	rs12207912	21268866	rs10080292	21284912	rs9460606	21300046	rs9366388
21258136	rs35882470	21268870	rs35915482	21285561	rs13219281	21300106	rs9368287
21258203	rs9368282	21268881	rs9465976	21285569	rs13219285	21300203	rs13193222
21258436	rs7752602	21268928	rs28581582	21285598	rs13219506	21300325	rs10080974
21258626	rs7752788	21268942	rs34844023	21285611	rs13219193	21300381	rs9295502
21258747	rs2446483	21269038	rs12179712	21285620	rs13219198	21300388	rs12528974
21258795	rs9356768	21269039	rs9465977	21285664	rs13219637	21300395	rs7759646
21258995	rs34495814	21269504	rs9465978	21285689	rs13205078	21300433	rs9465992
21259344	rs9350323	21271039	rs6929437	21285691	rs13205079	21300768	rs11964193
21259352	rs4530843	21271299	rs4995985	21285875	rs11308599	21301021	rs34456723
21259489	rs9460600	21271738	rs34031561	21286261	rs9465982	21301080	rs34094109
21259600	rs9460601	21271898	rs6914598	21288187	rs12214946	21301834	rs11759448
21260113	rs10946431	21272056	rs6935079	21288554	rs34495587	21302380	rs11962770
21260135	rs35088240	21272110	rs6935117	21289215	rs12523755	21303198	rs9366389
21260216	rs10946432	21272124	rs6935124	21289629	rs35642303	21303687	rs11753415
21260253	rs10946433	21272174	rs9368284	21290957	rs9295501	21304730	rs4712587
21260917	rs11961031	21272190	rs6915161	21291348	rs35815279	21304976	rs7748091
21261341	rs4144175	21272228	rs9356770	21291533	rs12527222	21305299	rs28469715
21261468	rs10604354	21272416	rs35558562	21291647	rs9465983	21305352	rs7748766
21261575	rs12203853	21272655	rs6916053	21291857	rs2493868	21305591	rs35164470
21261620	rs6901380	21272716	rs34191499	21291918	rs35979352	21305660	rs2125571
21261891	rs6906201	21273107	rs6941714	21292407	rs34248538	21305669	rs9465993
21262118	rs9460602	21273161	rs34326160	21292789	rs10946434	21306062	rs3793090
21262389	rs35396145	21273168	rs9460603	21292811	rs9465984	21307994	rs1531303
21262741	rs9350324	21273192	rs9348458	21293033	rs34599800	21308261	rs2305955
21262775	rs9295497	21273257	rs7776158	21293434	rs35442433	21308369	rs1459047
21262969	rs9366381	21273274	rs11965768	21293569	rs9465985	21309244	rs35662535
21263128	rs6456398	21274046	rs35674401	21294166	rs35712201	21309281	rs9767650
21263152	rs6456399	21274684	rs2125570	21294748	rs35539626	21309286	rs9767186
21263168	rs6456400	21275213	rs7768526	21294750	rs9465986	21309387	rs9460608
21263322	rs6456401	21275957	rs9368285	21294751	rs9465987	21309472	rs9465994
21263462	rs11456476	21276570	rs28360551	21294801	rs11961469	21310133	rs9465995
21263471	rs34116986	21277729	rs7763700	21295134	rs2446482	21310563	rs36067162
21263595	rs6913868	21277824	rs4425589	21295312	rs9465988	21310749	rs11965158
21263798	rs9366382	21277964	rs9348459	21295313	rs12191416	21311344	rs9350328
21263882	rs9348457	21278549	rs13197595	21295313	rs35985333	21311426	rs5874806
21264053	rs35931974	21278592	rs9460604	21295996	rs9465989	21311451	rs10616274
21264270	rs9366383	21278780	rs12180174	21296793	rs9350327	21311452	rs5874807
21264385	rs9366384	21278845	rs9465979	21297183	rs34750271	21311454	rs11288843
21264393	rs9356769	21279293	rs36058161	21297265	rs35013686	21311471	rs9350329
21264732	rs34306955	21279338	rs11969929	21297416	rs16884616	21311502	rs1824330
21264842	rs9350325	21279609	rs11965049	21297902	rs35898446	21311620	rs9717950
21264968	rs6924598	21279673	rs9295500	21297924	rs11751020	21311710	rs3898487

10

20

30

40

【表 27】

位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID	位置 Build 35/36	マ-カ- ID
21311900	rs9350330	21315529	rs4291091	21325164	rs9358401	21332625	rs7770637
21311902	rs9350331	21315727	rs6940465	21325261	rs34055473	21333229	rs1870421
21312023	rs35603064	21315763	rs6901748	21325350	rs34921405	21333556	rs6942273
21312085	rs35615714	21316195	rs6902505	21325357	rs6904880	21333618	rs9466006
21312109	rs36017220	21316396	rs898167	21325395	rs6456403	21333709	rs9466007
21312120	rs12196363	21316398	rs898166	21325653	rs2085654	21334500	rs7763249
21312143	rs35881379	21316408	rs898165	21325832	rs9466000	21335731	rs9368289
21312153	rs35710688	21316820	rs34797264	21325853	rs9466001	21335750	rs9368290
21312177	rs35017881	21317102	rs9368288	21326033	rs2100707	21335782	rs13202305
21312188	rs12196418	21317206	rs9358397	21326158	rs12111402	21335903	rs34362358
21312191	rs12196419	21317611	rs2168984	21326366	rs4712590	21335906	rs11415596
21312206	rs35883368	21317978	rs1563728	21326649	rs4710965	21336317	rs28484932
21312223	rs12196423	21318135	rs4712588	21327416	rs6937610	21336582	rs7754027
21312231	rs34046809	21318266	rs11267610	21327459	rs12110862	21336699	rs34022115
21312253	rs34108390	21318399	rs4712589	21327488	rs35624914	21336867	rs4710966
21312453	rs6921264	21318666	rs6915037	21327606	rs11349673	21337512	rs16884722
21312671	rs6921652	21318882	rs12664336	21327854	rs16884681	21338182	rs35571136
21312775	rs6926388	21319431	rs9465998	21327895	rs7738425	21338184	rs35739791
21312801	rs12527588	21319494	rs10214790	21328030	rs16884685	21338815	rs9460611
21313200	rs10456240	21319776	rs12201217	21328355	rs16884688	21338986	rs9460612
21313329	rs10456241	21320060	rs9350332	21328398	rs35663664	21339013	rs12200511
21313367	rs10456242	21320905	rs9358398	21328510	rs12203389	21339097	rs35791563
21313458	rs10456243	21321149	rs9358399	21328818	rs12191541	21339201	rs34084405
21313856	rs34046046	21321286	rs9358400	21328946	rs34618548	21339207	rs34158326
21313879	rs13213969	21321533	rs10214694	21330074	rs1563726	21339453	rs1563727
21313886	rs6932316	21321733	rs10214716	21330730	rs16884693	21339524	rs3840416
21313910	rs6932752	21322176	rs9460609	21331119	rs2328574	21339530	rs11362523
21313958	rs13214311	21322179	rs6929219	21331209	rs16884699	21339688	rs7770664
21313963	rs6932914	21322517	rs12527686	21331264	rs16884705	21339861	rs35121088
21313998	rs6932635	21322561	rs12527673	21331267	rs6929141	21339935	rs4712591
21314018	rs6912407	21322733	rs9350333	21331293	rs16884709	21340199	rs35206923
21314041	rs34849597	21323322	rs10946436	21331392	rs16884713	21340202	rs28600127
21314107	rs9366390	21323380	rs6913136	21332034	rs9466002	21340213	rs4710967
21314243	rs10223539	21323400	rs13200114	21332081	rs9466003	21340214	rs4710968
21314298	rs10223540	21323464	rs13200422	21332103	rs9466004	21340218	rs13213171
21314473	rs6913302	21323815	rs2328572	21332139	rs9466005	21340219	rs13197226
21315081	rs9366391	21323949	rs9350334	21332272	rs9460610	21340225	rs12199601
21315139	rs9356771	21324672	rs34913347	21332409	rs7770316	21340594	rs1137970
21315390	rs12530254	21324713	rs10946437	21332488	rs11964983		
21315432	rs34085972	21324725	rs10946438	21332496	rs7770752		

10

20

30

【 0 2 6 7 】

【表 28】

表10. NCBI Build 35及びNCBI Build 36
 中の6番染色体上の20,634,996及び20,836,710bp
 位間のLDブロックC06(配列番号1)内のSNP

Build 35/36 中の 位置	配列番号1 中の位置	マーカー ID	Build 35/36 中の 位置	配列番号1 中の位置	マーカー ID
20634996	1	rs4429936	20641581	6586	rs7765611
20635028	33	rs9465780	20641590	6595	rs10566792
20635060	65	rs7743222	20641598	6603	rs10566793
20635066	71	rs7743223	20641718	6723	rs34275610
20635241	246	rs4516938	20641718	6723	rs10566794
20635285	290	rs4628090	20641724	6729	rs11347538
20635339	344	rs9465781	20641733	6738	rs5874772
20635349	354	rs28450063	20642073	7078	rs16883887
20635350	355	rs9465782	20642385	7390	rs34088191
20635834	839	rs4712503	20642428	7433	rs10806920
20635845	850	rs9465783	20642440	7445	rs11370426
20635860	865	rs4712504	20642441	7446	rs33915274
20636037	1042	rs10946388	20642442	7447	rs11459775
20636813	1818	rs9460517	20642443	7448	rs34576540
20636939	1944	rs34086777	20642494	7499	rs10708068
20637089	2094	rs9465785	20642586	7591	rs4712505
20637215	2220	rs7754223	20642787	7792	rs41271303
20637279	2284	rs34173688	20642953	7958	rs11963450
20637287	2292	rs11459684	20643397	8402	rs981043
20637288	2293	rs35781726	20643513	8518	rs981042
20637303	2308	rs9460518	20643675	8680	rs16883895
20637450	2455	rs11362835	20643753	8758	rs17512225
20637521	2526	rs7772956	20643840	8845	rs35035071
20637824	2829	rs1883641	20643949	8954	rs6904566
20637875	2880	rs1883640	20644073	9078	rs6927356
20637944	2949	rs11402844	20644093	9098	rs35281412
20638219	3224	rs35198704	20644313	9318	rs35915788
20638372	3377	rs6923683	20644314	9319	rs34026398
20638762	3767	rs12181295	20644320	9325	rs34361235
20638829	3834	rs9465788	20644335	9340	rs6905138
20638961	3966	rs34578766	20644499	9504	rs13194858
20639509	4514	rs2206578	20644717	9722	rs2179551
20639662	4667	rs35530523	20644727	9732	rs2179550
20639708	4713	rs2206577	20644787	9792	rs9465794
20639710	4715	rs34553771	20644787	9792	rs9465795
20639718	4723	rs34581322	20644848	9853	rs7747962
20639719	4724	rs5874771	20644858	9863	rs6910725
20639909	4914	rs6902897	20644918	9923	rs965054
20640005	5010	rs34607984	20644971	9976	rs2143407
20640118	5123	rs6923201	20645032	10037	rs10619380
20640162	5167	rs6903415	20645431	10436	rs2328525
20640249	5254	rs9465790	20645661	10666	rs13199286
20640425	5430	rs6923750	20645841	10846	rs10811252
20640859	5864	rs10717803	20645940	10945	rs7753499
20641038	6043	rs9465791	20646023	11028	rs7753956
20641141	6146	rs6909467	20646024	11029	rs34811195
20641248	6253	rs34525680	20646024	11029	rs7753670
20641293	6298	rs35457534	20646107	11112	rs3060613
20641299	6304	rs35731703	20646107	11112	rs6149468
20641303	6308	rs10554680	20646109	11114	rs11277970
20641320	6325	rs35239102	20646110	11115	rs11280099
20641362	6367	rs9368197	20646139	11144	rs16883900
20641413	6418	rs9465792	20646175	11180	rs7774291
20641494	6499	rs12212722	20646443	11448	rs10612082

10

20

30

40

【表 29】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID	Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20646476	11481	rs9368198	20657780	22785	rs9348433
20646502	11507	rs13203336	20657942	22947	rs9460519
20646504	11509	rs13203631	20658083	23088	rs12198377
20646619	11624	rs6456355	20658096	23101	rs9465801
20646644	11649	rs10484635	20658195	23200	rs9465802
20647190	12195	rs12204173	20658822	23827	rs28458932
20647320	12325	rs13207544	20658823	23828	rs9465803
20647851	12856	rs12198728	20658981	23986	rs2103682
20647984	12989	rs28396084	20659321	24326	rs9465804
20648327	13332	rs12199073	20659580	24585	rs34611621
20648500	13505	rs9465796	20660058	25063	rs12055423
20648561	13566	rs12212600	20660653	25658	rs9465805
20648596	13601	rs13212040	20660829	25834	rs11365187
20648663	13668	rs35291340	20660836	25841	rs11320714
20648722	13727	rs12199324	20660918	25923	rs9350256
20649085	14090	rs12200871	20661764	26769	rs7756211
20649159	14164	rs9348432	20662069	27074	rs9460520
20649183	14188	rs12200834	20662498	27503	rs34245467
20649236	14241	rs34860173	20662930	27935	rs9350257
20649324	14329	rs11754872	20663855	28860	rs11964554
20649498	14503	rs6456356	20663990	28995	rs9465806
20649517	14522	rs9368199	20664109	29114	rs11964635
20649682	14687	rs2143406	20664190	29195	rs13199421
20650176	15181	rs10484634	20664314	29319	rs6932320
20650200	15205	rs7758851	20664570	29575	rs12200078
20650398	15403	rs34677076	20664659	29664	rs13437555
20651447	16452	rs6928571	20664884	29889	rs9350258
20651461	16466	rs12192584	20665256	30261	rs12176441
20651608	16613	rs34856684	20665260	30265	rs12183826
20652015	17020	rs9350255	20665264	30269	rs9356738
20652091	17096	rs9368200	20665272	30277	rs9348434
20652136	17141	rs12214002	20665343	30348	rs9465807
20652245	17250	rs9465797	20665804	30809	rs4458667
20652300	17305	rs9465798	20665995	31000	rs7739402
20652574	17579	rs28699301	20667590	32595	rs16883914
20652650	17655	rs13215844	20667591	32596	rs16883916
20652678	17683	rs12214315	20667900	32905	rs9654584
20652722	17727	rs11759517	20667999	33004	rs9465808
20652786	17791	rs13218957	20668414	33419	rs17584626
20652806	17811	rs13218962	20668565	33570	rs7751682
20653188	18193	rs10543744	20669667	34672	rs11361279
20653201	18206	rs12216047	20669681	34686	rs34634263
20653447	18452	rs9366354	20670059	35064	rs12214549
20653890	18895	rs9358342	20670364	35369	rs7753519
20654091	19096	rs9368201	20670575	35580	rs28567007
20654382	19387	rs34206163	20670597	35602	rs7772137
20654506	19511	rs9465799	20670719	35724	rs12208597
20654794	19799	rs34187071	20670998	36003	rs9368202
20654867	19872	rs9465800	20671877	36882	rs2328526
20654890	19895	rs6908974	20672452	37457	rs34823358
20654992	19997	rs13197372	20673287	38292	rs28639914
20655361	20366	rs13214145	20673363	38368	rs34233572
20655793	20798	rs16883910	20673415	38420	rs4712506
20655968	20973	rs12194705	20673935	38940	rs13203450
20656271	21276	rs35080661	20674280	39285	rs9350259
20656465	21470	rs7753467	20674435	39440	rs6918457
20656466	21471	rs7773488	20674595	39600	rs35210537
20656986	21991	rs34182285	20674749	39754	rs11329887
20657084	22089	rs34242699	20675016	40021	rs9348435

10

20

30

40

【表 3 0】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカ ID
20675068	40073	rs35366106
20675342	40347	rs16901563
20675352	40357	rs12333229
20675520	40525	rs9460521
20676094	41099	rs10589899
20676351	41356	rs2876573
20676957	41962	rs6935461
20676963	41968	rs6935465
20676968	41973	rs10603174
20677060	42065	rs12333291
20677967	42972	rs2064321
20677985	42990	rs35546893
20678018	43023	rs4291090
20678121	43126	rs2064320
20678268	43273	rs9465810
20678275	43280	rs9465811
20678423	43428	rs9358344
20678756	43761	rs10946390
20679114	44119	rs6905281
20679339	44344	rs16883932
20679612	44617	rs34904067
20679660	44665	rs7744002
20679763	44768	rs35142564
20680095	45100	rs9465812
20680678	45683	rs7759094
20680784	45789	rs9460522
20681538	46543	rs7764551
20681585	46590	rs10541455
20682409	47414	rs16883935
20682542	47547	rs13215603
20682568	47573	rs962576
20683235	48240	rs1474720
20683797	48802	rs16883944
20684155	49160	rs34538343
20684269	49274	rs9350260
20684353	49358	rs16883951
20684645	49650	rs9358345
20684862	49867	rs1012627
20684890	49895	rs9368203
20684939	49944	rs35894322
20684965	49970	rs4710932
20684984	49989	rs6909117
20685540	50545	rs1012626
20685748	50753	rs1012625
20685760	50765	rs7752194
20685958	50963	rs9465813
20686014	51019	rs12207923
20686355	51360	rs16883963
20686831	51836	rs13205786
20686887	51892	rs35205364
20687102	52107	rs10456232
20687189	52194	rs9465814
20687201	52206	rs35571892
20687740	52745	rs9465815
20687753	52758	rs36119371
20687921	52926	rs28621813
20687926	52931	rs9350261
20687928	52933	rs7341226
20688175	53180	rs6927481

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカ ID
20688323	53328	rs35313444
20688373	53378	rs6928198
20688404	53409	rs6907897
20688545	53550	rs6928586
20688872	53877	rs9368204
20689021	54026	rs9358346
20689589	54594	rs11967546
20689593	54598	rs34134803
20689772	54777	rs10456233
20689807	54812	rs7744833
20690123	55128	rs9460523
20690123	55128	rs9465816
20690432	55437	rs6908077
20690630	55635	rs9465817
20691069	56074	rs11967445
20691263	56268	rs34022950
20691793	56798	rs9460524
20691994	56999	rs34020592
20692003	57008	rs11448102
20692339	57344	rs9465818
20692402	57407	rs9350262
20692513	57518	rs13205241
20693000	58005	rs12153939
20693100	58105	rs6925593
20693119	58124	rs4712507
20693226	58231	rs10558806
20693267	58272	rs35982532
20693276	58281	rs11385529
20693360	58365	rs9348436
20693416	58421	rs9368206
20693438	58443	rs13209542
20693452	58457	rs9368207
20693630	58635	rs13209907
20693635	58640	rs6926658
20694018	59023	rs12213132
20694182	59187	rs4357125
20694554	59559	rs6932944
20694607	59612	rs6932962
20695026	60031	rs9348437
20695332	60337	rs12201857
20695356	60361	rs9465819
20695447	60452	rs6938955
20695539	60544	rs9460525
20695827	60832	rs9465820
20695964	60969	rs10946391
20695968	60973	rs9368208
20696003	61008	rs9465821
20696183	61188	rs6923790
20696401	61406	rs10558139
20697309	62314	rs6907459
20697320	62325	rs6907767
20697321	62326	rs9465822
20697349	62354	rs6930283
20697708	62711	rs6908042
20697741	62746	rs6935317
20697761	62766	rs35370102
20698266	63271	rs9368209
20698366	63371	rs13216746
20698367	63372	rs13216747

10

20

30

40

【表 3 1】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マ-カ- ID
20699007	64012	rs35485532
20699747	64752	rs13216324
20699817	64822	rs4336434
20700046	65051	rs4509107
20700428	65433	rs9465823
20700465	65470	rs6936705
20700679	65684	rs34023799
20700929	65934	rs6942313
20701057	66062	rs28869917
20701318	66323	rs34982231
20701631	66636	rs9358349
20701770	66775	rs9460526
20701829	66834	rs9366356
20702163	67168	rs36120092
20702181	67186	rs9465824
20702519	67524	rs4712512
20702561	67566	rs4712513
20702646	67651	rs4710934
20702658	67663	rs9348438
20702902	67907	rs9460529
20703363	68368	rs13199587
20703470	68475	rs13199384
20703526	68531	rs10223680
20703606	68611	rs9350263
20703768	68773	rs9465825
20703832	68837	rs10223876
20704100	69105	rs35702271
20704171	69176	rs9358350
20704432	69437	rs12208985
20704771	69776	rs12210459
20704892	69897	rs35431707
20705144	70149	rs36039523
20705297	70302	rs11758281
20705350	70355	rs28893199
20705757	70762	rs34256347
20706019	71024	rs12192740
20706282	71287	rs13212326
20706486	71491	rs12199184
20706753	71758	rs10456234
20707009	72014	rs4712514
20707422	72427	rs9465826
20707607	72612	rs9366357
20707867	72872	rs2294809
20708549	73554	rs2294808
20708813	73818	rs7762750
20708976	73981	rs4712515
20708998	74003	rs10522824
20708999	74004	rs35660518
20709002	74007	rs10679950
20709003	74008	rs34870864
20709022	74027	rs4712516
20709145	74150	rs4710935
20709386	74391	rs9465827
20709388	74393	rs12204865
20709672	74677	rs10946393
20709764	74769	rs12209806
20709894	74899	rs10946394
20709921	74926	rs1997778
20709971	74976	rs35878587

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マ-カ- ID
20710359	75364	rs1997777
20710378	75383	rs2223622
20710776	75781	rs11964057
20711246	76251	rs9460530
20711344	76349	rs9460531
20711376	76381	rs34329159
20711640	76645	rs7764558
20711804	76809	rs4710936
20712056	77061	rs12213940
20712228	77233	rs13215038
20712739	77744	rs10946395
20712832	77837	rs6939917
20712975	77980	rs9358351
20713800	78805	rs6925097
20713924	78929	rs9465828
20713955	78960	rs9465829
20713961	78966	rs6902661
20714057	79062	rs34373680
20714281	79286	rs35051096
20714508	79513	rs932405
20714591	79596	rs6926585
20714635	79640	rs3938395
20715464	80469	rs11964664
20715551	80556	rs35964987
20715663	80668	rs12206413
20715758	80763	rs35990187
20715763	80768	rs4991654
20715910	80915	rs9460532
20715991	80996	rs13328250
20716030	81035	rs13328252
20716194	81199	rs4712517
20716257	81262	rs4712518
20717220	82225	rs7758129
20717475	82480	rs13206462
20717483	82488	rs13192442
20717486	82491	rs13206468
20717492	82497	rs13192445
20717498	82503	rs13192450
20717504	82509	rs13206477
20717510	82515	rs13206483
20717577	82582	rs12179168
20717586	82591	rs12180975
20717611	82616	rs12179172
20717860	82865	rs12179563
20718357	83362	rs11355836
20718696	83701	rs2328527
20718709	83714	rs11452882
20718920	83925	rs2876574
20719905	84910	rs9465831
20720031	85036	rs34877824
20720290	85295	rs13212501
20720647	85652	rs9358352
20720703	85708	rs9358353
20720761	85766	rs28756205
20720889	85894	rs9350265
20720989	85994	rs7750508
20721130	86135	rs7771052
20721141	86146	rs9460533
20721195	86200	rs13200415

10

20

30

40

【表 3 2】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20721216	86221	rs10550932
20721312	86317	rs9465832
20721463	86468	rs9368211
20721471	86476	rs9350266
20721507	86512	rs11752592
20721515	86520	rs9350267
20721754	86759	rs978988
20721898	86903	rs978987
20721906	86911	rs978986
20722036	87041	rs5874773
20722196	87201	rs5874774
20722500	87505	rs7756788
20722659	87664	rs9348439
20722661	87666	rs9356739
20722693	87698	rs9356740
20722738	87743	rs7760894
20723021	88026	rs2796913
20723046	88051	rs2608613
20723121	88126	rs10456710
20723139	88144	rs9476286
20723140	88145	rs9476287
20723140	88145	rs28368538
20723141	88146	rs28612622
20723142	88147	rs9463660
20723146	88151	rs9463661
20723162	88167	rs9461022
20723193	88198	rs9461021
20723235	88240	rs34980442
20723239	88244	rs34049080
20723258	88263	rs35218684
20723260	88265	rs12175876
20723270	88275	rs10948323
20723287	88292	rs34400313
20723292	88297	rs36081550
20723304	88309	rs12175878
20723305	88310	rs34520184
20723305	88310	rs34756989
20723322	88327	rs4629736
20723322	88327	rs9296917
20723324	88329	rs28562027
20723333	88338	rs9381823
20723346	88351	rs34769771
20723346	88351	rs34774640
20723346	88351	rs36036896
20723365	88370	rs13209195
20723369	88374	rs12213541
20723369	88374	rs34112320
20723371	88376	rs34615869
20723379	88384	rs35949519
20723381	88386	rs9257498
20723383	88388	rs34200576
20723393	88398	rs4960519
20723396	88401	rs9261905
20723402	88407	rs9267103
20723404	88409	rs17367677
20723416	88421	rs9261906
20723421	88426	rs9267104
20723424	88429	rs9267105
20723434	88439	rs28810763

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20723438	88443	rs12179121
20723438	88443	rs4714959
20723439	88444	rs10946636
20723439	88444	rs28763327
20723439	88444	rs28847950
20723439	88444	rs3933247
20723449	88454	rs28808723
20723451	88456	rs9767082
20723452	88457	rs35132675
20723452	88457	rs35517166
20723452	88457	rs4714297
20723456	88461	rs12182737
20723456	88461	rs36163804
20723460	88465	rs35790973
20723464	88469	rs35236694
20723469	88474	rs35567559
20723469	88474	rs9267106
20723471	88476	rs9800557
20723484	88489	rs12182463
20723489	88494	rs10948322
20723489	88494	rs34052284
20723489	88494	rs9268999
20723490	88495	rs9258377
20723495	88500	rs9257499
20723498	88503	rs9265816
20723500	88505	rs28771402
20723501	88506	rs28771401
20723502	88507	rs12194731
20723502	88507	rs4451188
20723502	88507	rs9717323
20723502	88507	rs9765920
20723503	88508	rs9265815
20723504	88509	rs28771400
20723506	88511	rs12190813
20723506	88511	rs12215416
20723507	88512	rs12178527
20723510	88515	rs35234761
20723510	88515	rs35887156
20723512	88517	rs28797321
20723515	88520	rs28771399
20723522	88527	rs13207682
20723522	88527	rs36099432
20723531	88536	rs28749543
20723535	88540	rs13196506
20723535	88540	rs35716308
20723536	88541	rs28831180
20723536	88541	rs34938144
20723537	88542	rs36142967
20723541	88546	rs35313792
20723542	88547	rs9260904
20723543	88548	rs34597832
20723545	88550	rs9767740
20723546	88551	rs28771398
20723550	88555	rs34384951
20723554	88559	rs12524128
20723554	88559	rs12665124
20723554	88559	rs34922643
20723555	88560	rs9260903
20723557	88562	rs28771397

10

20

30

40

【表 3 3】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20723557	88562	rs6915279
20723559	88564	rs9261907
20723559	88564	rs9766798
20723559	88564	rs9767242
20723560	88565	rs6914835
20723560	88565	rs9260902
20723560	88565	rs9767101
20723562	88567	rs9261908
20723563	88568	rs12207064
20723563	88568	rs12213193
20723563	88568	rs35750154
20723566	88571	rs9260901
20723570	88575	rs9269000
20723579	88584	rs12178368
20723579	88584	rs13197714
20723579	88584	rs28771396
20723579	88584	rs34443697
20723579	88584	rs9267107
20723582	88587	rs35113301
20723582	88587	rs3933248
20723583	88588	rs28819830
20723586	88591	rs10947899
20723586	88591	rs9260900
20723588	88593	rs13204671
20723588	88593	rs34094007
20723588	88593	rs34963756
20723588	88593	rs4304158
20723589	88594	rs4298351
20723590	88595	rs12182307
20723590	88595	rs12201487
20723590	88595	rs34097573
20723595	88600	rs13219021
20723596	88601	rs34456153
20723596	88601	rs9767597
20723597	88602	rs9767102
20723598	88603	rs9269001
20723601	88606	rs12180097
20723603	88608	rs12178465
20723603	88608	rs35128115
20723607	88612	rs4273681
20723609	88614	rs12193754
20723617	88622	rs813814
20723617	88622	rs9689672
20723619	88624	rs36173068
20723623	88628	rs12202172
20723623	88628	rs28862376
20723625	88630	rs12178884
20723625	88630	rs12203117
20723625	88630	rs34250588
20723626	88631	rs12182581
20723632	88637	rs34147797
20723635	88640	rs9688484
20723636	88641	rs9269002
20723636	88641	rs9767733
20723637	88642	rs10948989
20723637	88642	rs34732676
20723637	88642	rs9280899
20723638	88643	rs35686233
20723639	88644	rs11753098

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20723639	88644	rs35156647
20723646	88651	rs35575623
20723646	88651	rs34719653
20723648	88653	rs12192046
20723649	88654	rs11759854
20723649	88654	rs28771395
20723649	88654	rs35563402
20723649	88654	rs36016334
20723649	88654	rs4555911
20723653	88658	rs11965757
20723654	88659	rs10948990
20723654	88659	rs28808296
20723654	88659	rs34995142
20723654	88659	rs809919
20723657	88662	rs11571978
20723659	88664	rs12208488
20723662	88667	rs11751374
20723663	88668	rs13217613
20723667	88672	rs12528735
20723668	88673	rs35160856
20723668	88673	rs35322569
20723668	88673	rs9766221
20723670	88675	rs35120225
20723670	88675	rs511868
20723674	88679	rs9269003
20723675	88680	rs34290316
20723675	88680	rs35735496
20723675	88680	rs9689102
20723676	88681	rs10948991
20723676	88681	rs9269004
20723677	88682	rs13220607
20723677	88682	rs34700647
20723677	88682	rs9260898
20723678	88683	rs9260897
20723684	88689	rs28771394
20723686	88691	rs12213200
20723687	88692	rs9717987
20723688	88693	rs28771393
20723688	88693	rs9717716
20723689	88694	rs28771392
20723690	88695	rs11758009
20723690	88695	rs34159662
20723690	88695	rs34683172
20723690	88695	rs9717331
20723691	88696	rs9717853
20723692	88697	rs9765875
20723696	88701	rs12178974
20723696	88701	rs36003577
20723698	88703	rs9767747
20723700	88705	rs28771391
20723704	88709	rs13216352
20723707	88712	rs12200762
20723707	88712	rs12206373
20723707	88712	rs34570202
20723707	88712	rs36197940
20723707	88712	rs9265814
20723714	88719	rs34131282
20723717	88722	rs12175478
20723720	88725	rs28772692

10

20

30

40

【表 3 4】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20723722	88727	rs35516674
20723722	88727	rs35704013
20723727	88732	rs34691406
20723728	88733	rs28771390
20723728	88733	rs4374863
20723730	88735	rs34826149
20723734	88739	rs12207894
20723734	88739	rs12662476
20723736	88741	rs9260896
20723739	88744	rs28771389
20723740	88745	rs28771388
20723741	88746	rs9382592
20723745	88750	rs12173375
20723745	88750	rs9268072
20723745	88750	rs9382110
20723746	88751	rs4715211
20723747	88752	rs34128950
20723747	88752	rs35961188
20723747	88752	rs4620119
20723749	88754	rs9767236
20723752	88757	rs34717143
20723755	88760	rs13201202
20723756	88761	rs13201503
20723762	88767	rs13197088
20723762	88767	rs35347849
20723766	88771	rs34663083
20723766	88771	rs35650828
20723767	88772	rs13199241
20723767	88772	rs34205031
20723768	88773	rs28749541
20723768	88773	rs34469031
20723768	88773	rs9279137
20723769	88774	rs9260895
20723770	88775	rs12212483
20723770	88775	rs35446958
20723775	88780	rs28380829
20723777	88782	rs12525384
20723777	88782	rs34576984
20723782	88787	rs283541
20723785	88790	rs28380828
20723788	88793	rs10948698
20723790	88795	rs9265813
20723791	88796	rs9689173
20723792	88797	rs28380827
20723795	88800	rs35399169
20723799	88804	rs9260894
20723800	88805	rs12173388
20723800	88805	rs9269005
20723802	88807	rs28359816
20723803	88808	rs28380826
20723807	88812	rs280297
20723807	88812	rs34507582
20723807	88812	rs9261623
20723810	88815	rs12174621
20723813	88818	rs28380825
20723815	88820	rs35197377
20723816	88821	rs17362870
20723816	88821	rs34562190
20723816	88821	rs35071522

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20723816	88821	rs35179751
20723816	88821	rs4458721
20723817	88822	rs12180385
20723817	88822	rs12206581
20723817	88822	rs12333308
20723817	88822	rs9269008
20723821	88826	rs9688475
20723829	88834	rs9269007
20723832	88837	rs9269008
20723832	88837	rs9269009
20723834	88839	rs35899754
20723836	88841	rs13211190
20723837	88842	rs12216274
20723838	88843	rs12191544
20723838	88843	rs4337934
20723841	88846	rs9279295
20723842	88847	rs12178577
20723849	88854	rs12215604
20723853	88858	rs9395360
20723854	88859	rs28749540
20723855	88860	rs28895226
20723855	88860	rs9260893
20723861	88866	rs4365925
20723864	88869	rs9261912
20723865	88870	rs28895227
20723870	88875	rs9261913
20723873	88878	rs12183502
20723873	88878	rs34332895
20723873	88878	rs9472692
20723876	88881	rs35640475
20723884	88889	rs9269010
20723888	88893	rs12192337
20723888	88893	rs35349786
20723891	88896	rs34978372
20723893	88898	rs280296
20723894	88899	rs11755576
20723903	88908	rs28803616
20723903	88908	rs35553517
20723904	88909	rs4358654
20723910	88915	rs9260892
20723914	88919	rs13196941
20723914	88919	rs9717238
20723915	88920	rs12175553
20723915	88920	rs12191408
20723915	88920	rs4460210
20723915	88920	rs9260891
20723918	88923	rs9395361
20723920	88925	rs9766917
20723926	88931	rs35073779
20723931	88936	rs9765884
20723931	88936	rs9767229
20723932	88937	rs35247846
20723932	88937	rs9717328
20723936	88941	rs28805674
20723936	88941	rs9260890
20723938	88943	rs34926348
20723938	88943	rs9717233
20723945	88950	rs35869128
20723946	88951	rs12175941

10

20

30

40

【表 3 5】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20723951	88956	rs9260889
20723952	88957	rs9766686
20723956	88961	rs10046203
20723957	88962	rs9260888
20723958	88963	rs12180540
20723961	88966	rs9766115
20723968	88973	rs6912019
20723969	88974	rs9767458
20723976	88981	rs13202161
20723989	88994	rs13218048
20724000	89005	rs13218040
20724001	89006	rs13206557
20724002	89007	rs13202152
20724013	89018	rs12210049
20724013	89018	rs34552032
20724018	89023	rs28890881
20724018	89023	rs34478537
20724025	89030	rs35191657
20724038	89043	rs34450517
20724043	89048	rs9689655
20724064	89069	rs12180172
20724068	89073	rs28865015
20724071	89076	rs9717839
20724072	89077	rs9717836
20724074	89079	rs9885593
20724082	89087	rs28887572
20724083	89088	rs13216113
20724083	89088	rs35254115
20724084	89089	rs10949190
20724085	89090	rs6923503
20724087	89092	rs12214411
20724091	89096	rs28747986
20724096	89101	rs1087363
20724096	89101	rs1091092
20724104	89109	rs12180759
20724107	89112	rs11758052
20724112	89117	rs9261321
20724113	89118	rs28861738
20724113	89118	rs36109104
20724123	89128	rs13208115
20724129	89134	rs9472693
20724130	89135	rs12208570
20724130	89135	rs28832660
20724131	89136	rs13200482
20724131	89136	rs9260886
20724131	89136	rs9472694
20724159	89164	rs9260885
20724172	89177	rs280295
20724172	89177	rs28749538
20724174	89179	rs13201041
20724184	89189	rs1087362
20724187	89192	rs12183850
20724190	89195	rs12202552
20724208	89213	rs9260884
20724210	89215	rs9474341
20724211	89216	rs9260883
20724222	89227	rs34669820
20724225	89230	rs12189886
20724234	89239	rs12182114

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20724266	89271	rs9688643
20724272	89277	rs12195237
20724281	89286	rs35293595
20724281	89286	rs9381428
20724306	89311	rs34665644
20724309	89314	rs12189599
20724311	89316	rs12208503
20724312	89317	rs9800791
20724330	89335	rs12173681
20724337	89342	rs12182094
20724343	89348	rs12182119
20724352	89357	rs12182102
20724392	89397	rs12174506
20724393	89398	rs9767809
20724394	89399	rs12173703
20724401	89406	rs12202889
20724435	89440	rs28840538
20724466	89471	rs9473983
20724467	89472	rs34220946
20724487	89492	rs9261322
20724491	89496	rs9261323
20724517	89522	rs526092
20724564	89569	rs9473982
20724566	89571	rs34307764
20724626	89631	rs34490559
20724665	89670	rs4449621
20724685	89690	rs4714818
20724698	89703	rs4714817
20724722	89727	rs682384
20724738	89743	rs682051
20724753	89758	rs12530056
20724756	89761	rs35086683
20724888	89893	rs12528468
20725092	90097	rs10650195
20725092	90097	rs35956126
20725109	90114	rs6937578
20725159	90164	rs12530107
20725173	90178	rs720448
20725176	90181	rs9368212
20725250	90255	rs35481531
20725253	90258	rs720449
20725262	90267	rs10650196
20725495	90500	rs2064
20725499	90504	rs2065
20725638	90643	rs9368213
20725732	90737	rs41455744
20726077	91082	rs34960654
20726154	91159	rs6900954
20726168	91173	rs6456359
20726176	91181	rs7739405
20726601	91606	rs7760508
20726684	91689	rs10456007
20726987	91992	rs9460534
20727168	92173	rs11966749
20727353	92358	rs9358354
20727809	92814	rs9368214
20727982	92987	rs9350268
20728095	93100	rs2069013
20728160	93165	rs2069014

10

20

30

40

【表 3 6】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マ-カ- ID
20728290	93295	rs2069015
20728292	93297	rs11967475
20729096	94101	rs10214549
20729217	94222	rs2223621
20729281	94286	rs9465835
20729984	94989	rs35404829
20729995	95000	rs10687080
20730233	95238	rs6915936
20730331	95336	rs9295472
20730732	95737	rs1569660
20730929	95934	rs7455009
20730945	95950	rs1569659
20730946	95951	rs5874775
20730948	95953	rs10601252
20730983	95988	rs1569658
20731030	96035	rs34142400
20731063	96068	rs16883996
20731181	96186	rs35073110
20731184	96189	rs5026948
20731263	96268	rs34201758
20731371	96376	rs6456360
20731373	96378	rs6456361
20731380	96385	rs6456362
20731584	96589	rs6922571
20731925	96930	rs35145358
20731950	96955	rs9465836
20732013	97018	rs7783304
20732158	97163	rs9465837
20732218	97223	rs7743314
20732337	97342	rs714831
20732361	97366	rs714830
20732484	97489	rs7743789
20732584	97589	rs5874776
20732589	97594	rs5874777
20732965	97970	rs16884003
20733079	98084	rs9356741
20733080	98085	rs9366358
20733246	98251	rs9356742
20733430	98435	rs11756987
20733470	98475	rs9465838
20733613	98618	rs2206579
20733920	98925	rs35111339
20734361	99366	rs6917583
20734388	99393	rs6917599
20734630	99635	rs13437429
20735418	100423	rs34307011
20735420	100425	rs4515379
20735756	100761	rs2223620
20735870	100875	rs9465839
20735993	100998	rs12664972
20736790	101795	rs28402356
20736798	101803	rs6934727
20736873	101878	rs35493429
20736881	101886	rs11369825
20737261	102266	rs4523079
20737470	102475	rs7771213
20737568	102573	rs9465840
20737687	102692	rs9465841
20737767	102772	rs9465842

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マ-カ- ID
20737837	102842	rs9460535
20737992	102997	rs34835908
20738060	103065	rs9465843
20738139	103144	rs13220465
20738159	103164	rs13220352
20738321	103326	rs4710937
20738375	103380	rs9460536
20738376	103381	rs13190734
20738451	103456	rs9465844
20738712	103717	rs35976895
20738713	103718	rs11327958
20738932	103937	rs13194407
20738990	103995	rs10484633
20739524	104529	rs2328528
20739789	104794	rs35958155
20739809	104814	rs4421185
20739932	104937	rs2328529
20740089	105094	rs9460537
20740745	105750	rs17224527
20740886	105891	rs34166991
20741024	106029	rs17823073
20741276	106281	rs12183074
20741316	106321	rs9465845
20741844	106849	rs35148963
20741886	106891	rs7768642
20742320	107325	rs9465846
20742407	107412	rs9465847
20742551	107556	rs17823127
20742594	107599	rs16884021
20742630	107635	rs4533976
20742865	107870	rs7755830
20743005	108010	rs7756031
20743139	108144	rs35650451
20743192	108197	rs10561117
20743241	108246	rs6940200
20743799	108804	rs9465848
20743808	108813	rs34351919
20745083	110088	rs4712519
20745285	110290	rs9368215
20745566	110571	rs12206285
20745853	110858	rs34049994
20745988	110993	rs7751957
20746702	111707	rs9465849
20746857	111862	rs7341291
20746957	111962	rs6921014
20747388	112393	rs9465850
20747583	112588	rs7758612
20747681	112686	rs35602526
20748295	113300	rs9465851
20748399	113404	rs34257578
20748403	113408	rs11339738
20748516	113521	rs9460538
20748850	113855	rs4712520
20748883	113888	rs4710938
20749084	114089	rs35889049
20749315	114320	rs9348440
20749879	114884	rs9465852
20750054	115059	rs12196009
20750306	115311	rs11968248

10

20

30

40

【表 3 7】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20750353	115358	rs34797179
20750764	115769	rs6925328
20750913	115918	rs36073053
20751137	116142	rs35462488
20751140	116145	rs36224625
20751150	116155	rs3060659
20751153	116158	rs5874778
20751155	116160	rs11267861
20751201	116206	rs4235999
20751230	116235	rs16884038
20751706	116711	rs2328530
20751731	116736	rs2328531
20751750	116755	rs28360636
20752162	117167	rs6932676
20752183	117188	rs9460539
20752303	117308	rs6932876
20752346	117351	rs34929755
20752359	117364	rs28733367
20752360	117365	rs11348111
20752473	117478	rs6933219
20752702	117707	rs6933165
20752872	117877	rs35255583
20752901	117906	rs34332316
20752923	117928	rs4710939
20753486	118491	rs11970417
20753659	118664	rs11963217
20753670	118675	rs11965473
20753833	118838	rs2876575
20754049	119054	rs7739974
20754976	119981	rs7745175
20755173	120178	rs7765784
20755178	120183	rs6907731
20755250	120255	rs35057896
20755313	120318	rs7746072
20755639	120644	rs10484632
20755770	120775	rs35444529
20755849	120854	rs17823571
20755941	120946	rs11965062
20755962	120967	rs6936199
20755965	120970	rs6913126
20756178	121183	rs6913509
20756613	121618	rs34638218
20756673	121678	rs35746011
20756741	121746	rs9460540
20757090	122095	rs36045545
20757129	122134	rs35392790
20757233	122238	rs6456364
20757260	122265	rs2179553
20757513	122518	rs9350269
20757531	122536	rs9465854
20757787	122792	rs2179552
20757936	122941	rs6925233
20758033	123038	rs2328532
20758248	123253	rs7743970
20758317	123322	rs13209457
20758318	123323	rs34641285
20758344	123349	rs13209538
20758387	123392	rs2876576
20758479	123484	rs13209572

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20758653	123658	rs28783153
20758712	123717	rs9969037
20758800	123805	rs7766844
20758969	123974	rs7767133
20759291	124296	rs7749464
20760100	125105	rs2050225
20760696	125701	rs9295474
20760744	125749	rs9295475
20761529	126534	rs2328545
20761548	126553	rs28846771
20761779	126784	rs2876582
20761899	126904	rs10223446
20762094	127099	rs13219723
20762095	127100	rs13203489
20762154	127159	rs13203583
20762172	127177	rs13203887
20762279	127284	rs6456366
20762876	127881	rs9358355
20763089	128094	rs9368216
20763375	128380	rs9465855
20763384	128389	rs9465856
20763463	128468	rs16884070
20763482	128487	rs16884072
20763647	128652	rs13208604
20764169	129174	rs9465857
20764307	129312	rs9368217
20764559	129564	rs9460541
20764746	129751	rs9460542
20764765	129770	rs11969955
20764779	129784	rs4712522
20764924	129929	rs16884074
20765172	130177	rs34489684
20765324	130329	rs2328546
20765543	130548	rs4712523
20765844	130849	rs4712524
20765898	130903	rs35397753
20765991	130996	rs4710940
20766197	131202	rs13190727
20766215	131220	rs35136485
20766311	131316	rs35260725
20766335	131340	rs35939620
20766566	131571	rs17823996
20766713	131718	rs16884082
20767438	132443	rs6906327
20767566	132571	rs6456367
20767785	132790	rs6456368
20768202	133207	rs7749083
20768344	133349	rs6456369
20768669	133674	rs10946396
20768672	133677	rs10946397
20768710	133715	rs11759505
20769000	134005	rs13203361
20769013	134018	rs10946398
20769122	134127	rs77474594
20769229	134234	rs7754840
20769249	134254	rs9460543
20769508	134513	rs9460544
20769529	134534	rs9460545
20769711	134716	rs2206740

10

20

30

40

【表 3 8】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20769806	134811	rs5874779
20769807	134812	rs33970890
20769815	134820	rs5874780
20769816	134821	rs35014292
20769816	134821	rs35363501
20770092	135097	rs6456370
20770102	135107	rs979614
20770196	135201	rs35456723
20770571	135576	rs9368218
20770945	135950	rs4712525
20771014	136019	rs4712526
20771314	136319	rs4712527
20771442	136447	rs35191644
20771442	136447	rs34470647
20771611	136616	rs9460546
20771938	136943	rs9465859
20772079	137084	rs9465860
20772291	137296	rs736425
20772508	137513	rs3060776
20772509	137514	rs34941928
20772512	137517	rs5874781
20772761	137766	rs35778487
20773080	138065	rs742642
20773305	138310	rs35248697
20773436	138441	rs11967127
20773528	138533	rs7748382
20773547	138552	rs9688549
20773548	138553	rs9688351
20773570	138575	rs28665000
20773886	138891	rs7752236
20773925	138930	rs7772603
20774001	139006	rs7752780
20774034	139039	rs7752906
20774160	139165	rs34184260
20774223	139228	rs2208739
20774225	139230	rs2206738
20774250	139255	rs2206737
20774436	139441	rs11970425
20774484	139489	rs36034806
20774899	139904	rs35042364
20775218	140223	rs35540121
20775361	140366	rs9358356
20775667	140672	rs9356743
20775778	140783	rs9350270
20776366	141371	rs34929853
20778035	143040	rs34971765
20778443	143448	rs11970598
20779261	144266	rs12527373
20779367	144372	rs35916847
20780262	145267	rs11968224
20780271	145276	rs11968225
20780276	145281	rs9465861
20780296	145301	rs11968264
20780406	145411	rs12189849
20780413	145418	rs12209627
20780432	145437	rs12189895
20780855	145860	rs11968848
20781135	146140	rs11963945
20781601	146606	rs35677128

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マーカー ID
20781859	146864	rs7451008
20782670	147675	rs9368219
20782790	147795	rs1012636
20782945	147950	rs13217846
20783274	148279	rs1012635
20783700	148705	rs35665197
20783771	148776	rs35261542
20783828	148833	rs28823314
20783899	148904	rs28890810
20784051	149056	rs28871991
20784393	149398	rs34499031
20784650	149655	rs13208763
20784747	149752	rs28719685
20784789	149794	rs28856096
20785042	150047	rs11961863
20785211	150216	rs17824302
20785289	150294	rs12660618
20786302	151307	rs11371206
20786303	151308	rs34152621
20786409	151414	rs4712528
20786463	151468	rs13217082
20786470	151475	rs13217085
20786481	151486	rs13217090
20786483	151488	rs13217091
20786523	151528	rs13200946
20786772	151777	rs11968032
20786954	151959	rs9465863
20787289	152294	rs1569699
20787386	152391	rs34168173
20787688	152693	rs7756992
20788045	153050	rs35312717
20788657	153662	rs9348441
20788843	153848	rs9368220
20788941	153946	rs6931254
20789327	154332	rs6911742
20790601	155606	rs35612982
20791039	156044	rs35816514
20791123	156128	rs34612860
20791143	156148	rs9350271
20791162	156167	rs35657899
20791179	156184	rs11364854
20791249	156254	rs9460547
20791646	156651	rs16884103
20791961	156966	rs2206736
20793465	158470	rs9356744
20794295	159300	rs34987372
20794427	159432	rs36005020
20794552	159557	rs7766070
20794975	159980	rs9368222
20795290	160295	rs35566695
20795781	160786	rs10440832
20796100	161105	rs10440833
20796237	161242	rs35747076
20796578	161583	rs6900217
20797104	162109	rs34433496
20797924	162929	rs7748720
20797928	162933	rs34175709
20798290	163295	rs6911357
20800493	165498	rs12200791

10

20

30

40

【表 3 9】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マ-カ- ID
20800955	165960	rs5874782
20800957	165962	rs36119385
20801341	166346	rs13219682
20802207	167212	rs4710941
20802270	167275	rs4620109
20802272	167277	rs28459626
20802273	167278	rs4712529
20802294	167299	rs10577753
20802504	167509	rs2223683
20802573	167578	rs2206735
20802863	167868	rs2206734
20802910	167915	rs34530846
20803458	168463	rs16884131
20804127	169132	rs10806921
20805104	170109	rs16884133
20805571	170576	rs17824500
20805652	170657	rs10946401
20806114	171119	rs16884135
20806582	171587	rs35711395
20807220	172225	rs11969783
20807364	172369	rs16884137
20808600	173605	rs11970626
20809092	174097	rs12190713
20809106	174111	rs11398905
20809415	174420	rs11961445
20809470	174475	rs35982077
20809486	174491	rs11305935
20810952	175957	rs9356745
20811700	176705	rs35043644
20811842	176847	rs16884140
20811931	176936	rs6931514
20812147	177152	rs35443650
20813281	178286	rs34671712
20813569	178574	rs11753081
20814081	179086	rs7739516
20814209	179214	rs6901559
20815176	180181	rs13196379
20815177	180182	rs13212234
20816204	181209	rs10536170
20817155	182160	rs9465869
20817688	182693	rs36070002
20818288	183293	rs17226450
20818905	183910	rs1073247
20819131	184136	rs9465870
20819386	184391	rs17226492
20819433	184438	rs13213613
20819567	184572	rs16884146
20819958	184963	rs2206733
20820440	185445	rs3749925
20821121	186126	rs9460548
20821619	186624	rs9460549
20821685	186690	rs1040558
20821893	186898	rs4712530
20822083	187088	rs35629277
20822362	187367	rs7451928
20822445	187450	rs6456371
20822589	187594	rs13220116
20822823	187828	rs2206732
20823169	188174	rs2179633

Build 35/36 中の 位置	配列番号 1 中の位置	マ-カ- ID
20823483	188488	rs11963770
20823805	188810	rs10946402
20823840	188845	rs4712531
20824098	189103	rs35738288
20824232	189237	rs9295478
20824549	189554	rs2328547
20824763	189768	rs3060781
20824764	189769	rs34686252
20824856	189861	rs13215905
20824884	189889	rs9368223
20824937	189942	rs2328548
20825025	190030	rs11427712
20825074	190079	rs6935599
20825100	190105	rs13216165
20825234	190239	rs9465871
20825383	190388	rs10946403
20826219	191224	rs2328549
20826449	191454	rs17226774
20827124	192129	rs9358357
20827211	192216	rs9368224
20827321	192326	rs11756271
20827372	192377	rs9358358
20827540	192545	rs9460550
20827858	192863	rs12110493
20827866	192871	rs12193125
20828258	193263	rs9356746
20828797	193802	rs9350272
20829322	194327	rs13219444
20829342	194347	rs12111216
20829562	194567	rs9350273
20829700	194705	rs9368225
20830399	195404	rs17825025
20831036	196041	rs9368226
20832213	197218	rs6903175
20832229	197234	rs6903744
20832537	197542	rs12111351
20832754	197759	rs4712536
20832986	197991	rs9356747
20833076	198081	rs9356748
20833219	198224	rs7767391
20833402	198407	rs7747752
20833511	198516	rs9350274
20833853	198858	rs34170041
20833919	198924	rs6915155
20834014	199019	rs6914868
20834472	199477	rs4538697
20835549	200554	rs4712537
20836048	201053	rs34097377
20836492	201497	rs6928012
20836710	201715	rs6908425

10

20

30

40

【表 4 0】

表 11. NCBI Build 35 及び NCBI Build 36
 中の 10 番染色体上の 94, 192, 885 及び 94, 490, 091 bp
 位間の LD ブロック C10 (配列番号 2) 内の SNP

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID	Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94192885	1	rs2798253	94208423	15539	rs509954
94193597	713	rs36087110	94209484	16600	rs489517
94193803	919	rs35771118	94209509	16625	rs9420588
94193950	1066	rs12359552	94209578	16694	rs11187010
94193961	1077	rs11186999	94209597	16713	rs2247348
94194166	1282	rs7916460	94209748	16864	rs307638
94194775	1891	rs10882065	94210585	17701	rs35118791
94195841	2957	rs11187000	94210625	17741	rs520711
94196162	3278	rs4933231	94211102	18218	rs7098739
94196308	3422	rs11187001	94211382	18498	rs7081224
94196353	3469	rs4933725	94211591	18707	rs7093437
94196465	3581	rs11187002	94212604	19720	rs551266
94196477	3593	rs4933726	94213696	20812	rs1042444
94196509	3625	rs4933232	94213766	20882	rs7087334
94196716	3832	rs11187003	94214145	21261	rs1887922
94196844	3960	rs34115369	94214615	21731	rs7898862
94197028	4144	rs10786047	94214726	21842	rs10882066
94197152	4268	rs11814521	94214869	21985	rs11187011
94197347	4463	rs11814555	94214932	22048	rs7916011
94198457	5573	rs7476275	94214997	22113	rs7899603
94198727	5843	rs3118967	94215212	22328	rs34934289
94199011	6127	rs11187004	94215235	22351	rs12242504
94199856	6972	rs7910977	94215277	22393	rs2275218
94199919	7035	rs6583813	94215373	22489	rs538469
94199932	7048	rs511985	94215528	22644	rs35640611
94200269	7385	rs7911558	94215823	22939	rs11187012
94200789	7905	rs12415807	94216140	23256	rs11187013
94201174	8290	rs35125831	94216829	23945	rs7893352
94201284	8400	rs2251101	94217818	24934	rs11187014
94201876	8992	rs7896688	94218798	25914	rs544537
94202516	9632	rs5786996	94218805	25921	rs12243622
94202722	9838	rs913648	94219607	26723	rs11187015
94203071	10187	rs5786997	94219726	26842	rs7920976
94203072	10188	rs35771235	94219892	27008	rs4646957
94203255	10371	rs34872659	94220409	27525	rs11187016
94203768	10884	rs34266748	94221786	28902	rs2250090
94204339	11455	rs4646958	94222227	29343	rs2149632
94204560	11676	rs11187007	94222398	29514	rs35959170
94205437	12553	rs11459510	94222860	29976	rs35551274
94205449	12565	rs35832015	94222881	29997	rs7087153
94206153	13269	rs12356364	94222964	30080	rs12762802
94206407	13523	rs11593933	94223038	30154	rs12763971
94206490	13606	rs3781241	94223085	30201	rs11187017
94206524	13640	rs3781240	94223100	30216	rs2249960
94206594	13710	rs10562725	94223275	30391	rs12262931
94206599	13715	rs10617641	94223719	30835	rs11187018
94206609	13725	rs28641489	94223794	30910	rs11323400
94207018	14134	rs11187009	94223971	31087	rs7092468
94207224	14340	rs36119168	94224735	31851	rs12245118
94207391	14507	rs11594562	94224789	31905	rs35223317
94207777	14893	rs3781239	94226905	34021	rs35637537
94208177	15293	rs3824738	94227236	34352	rs35291821
94208228	15344	rs12782629	94227390	34506	rs7073248
94208261	15377	rs12261501	94227405	34521	rs7091270
94208278	15394	rs12781670	94227647	34763	rs12251346
94208383	15499	rs568657	94227782	34898	rs6583815

【表 4 1】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカ ID
94227902	35018	rs12411941
94227937	35053	rs17875326
94228149	35265	rs7077626
94228919	36035	rs35864975
94229152	36268	rs5030982
94229349	36465	rs3831274
94229366	36482	rs35611772
94229773	36889	rs7910605
94231074	38190	rs12356508
94231328	38444	rs34093069
94231497	38613	rs35831196
94232484	39600	rs35250835
94232485	39601	rs5786998
94232486	39602	rs35368064
94233186	40302	rs12243214
94233203	40319	rs7917817
94233597	40713	rs2421940
94234183	41299	rs35120790
94234248	41364	rs10882067
94234880	41996	rs35436518
94234881	41997	rs34615998
94234883	41999	rs11595475
94235591	42707	rs35243007
94236972	44088	rs35426658
94237227	44343	rs6583817
94237240	44356	rs35863982
94237312	44428	rs35532620
94238290	45406	rs11187019
94238346	45462	rs12219139
94238396	45512	rs12219148
94238509	45625	rs34930778
94238512	45628	rs36015364
94238730	45846	rs11187020
94239054	46170	rs35650880
94239749	46865	rs7093418
94239850	46966	rs11596251
94239962	47078	rs3737225
94241364	48480	rs11444132
94241365	48481	rs34841034
94242628	49744	rs11187021
94243163	50279	rs3837333
94243164	50280	rs34838821
94243184	50300	rs3781238
94243185	50301	rs35973022
94243185	50301	rs3781237
94243606	50722	rs10882068
94244183	51299	rs1855917
94244263	51379	rs1855916
94245019	52135	rs10882069
94245021	52137	rs9420151
94245023	52139	rs11187022
94245061	52177	rs10882070
94245384	52500	rs7075073
94246000	53116	rs11187024
94246773	53889	rs11598525
94246972	54088	rs34822156
94247198	54314	rs7084090
94247956	55072	rs11187025
94247994	55110	rs6583818

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカ ID
94249045	56161	rs34666358
94249117	56233	rs11187026
94249160	56276	rs11187027
94249226	56342	rs34459034
94249288	56404	rs11187028
94249316	56432	rs36049328
94249679	56795	rs7097800
94249948	57064	rs10786048
94250085	57201	rs10882071
94250350	57466	rs12249976
94250507	57623	rs7068618
94250611	57727	rs11187029
94250692	57808	rs10882072
94250983	58099	rs11187030
94251771	58887	rs11187031
94251786	58902	rs11187032
94252339	59455	rs11187033
94252515	59631	rs11187034
94252799	59915	rs11442945
94253137	60253	rs11187035
94253203	60319	rs1970244
94253341	60457	rs11187037
94253515	60631	rs1970245
94253764	60880	rs5786999
94253765	60881	rs34057954
94253766	60882	rs10716816
94254606	61722	rs34708742
94254765	61881	rs35101389
94254975	62091	rs11187038
94255082	62198	rs34174850
94256325	63441	rs34053974
94256855	63971	rs11296200
94257747	64863	rs11460471
94258212	65328	rs11286004
94258296	65412	rs5787000
94258297	65413	rs33917554
94258314	65430	rs1832196
94258319	65435	rs34194084
94258381	65497	rs1832195
94258980	66096	rs35636429
94259168	66284	rs4256898
94259346	66462	rs34663898
94259587	66703	rs6583819
94259670	66786	rs11324773
94259792	66908	rs11187039
94260389	67505	rs34662862
94260838	67954	rs35891632
94260859	67975	rs10882073
94260983	68099	rs11498516
94261156	68272	rs17445028
94261438	68554	rs35831688
94262303	69419	rs11373926
94262304	69420	rs35405697
94262311	69427	rs35377675
94262679	69795	rs34457657
94262685	69801	rs34774587
94262844	69960	rs11187040
94263091	70207	rs7086558
94263344	70460	rs7910569

10

20

30

40

【表 4 2】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94263586	70702	rs34673600
94264572	71688	rs35270297
94264650	71766	rs4646956
94264789	71905	rs17875327
94265538	72654	rs9633693
94266128	73244	rs12780132
94266506	73622	rs7895832
94266635	73751	rs6583820
94267645	74761	rs7093773
94267750	74866	rs12257226
94267766	74882	rs7075851
94267846	74962	rs10509645
94268591	75707	rs35693308
94271124	78240	rs11812558
94271625	78741	rs11187042
94271665	78781	rs10882074
94271861	78977	rs11187043
94272258	79374	rs11187044
94272698	79814	rs7915971
94273091	80207	rs4933233
94273288	80404	rs35361515
94273349	80465	rs11187045
94273885	81001	rs35296767
94273981	81097	rs11187046
94274088	81204	rs11813097
94274094	81210	rs10882075
94274100	81216	rs10882076
94274121	81237	rs11187047
94274127	81243	rs11187048
94274129	81245	rs11187049
94274135	81251	rs11187050
94274143	81259	rs11187051
94274150	81266	rs11187052
94274183	81299	rs11818981
94274184	81300	rs11818982
94274213	81329	rs11187053
94274245	81361	rs12355280
94274246	81362	rs12359894
94274253	81369	rs11187054
94274787	81903	rs12358677
94275109	82225	rs35688800
94275207	82323	rs12261046
94275338	82454	rs12261114
94275379	82495	rs12261174
94275382	82498	rs7894448
94275487	82603	rs12262694
94275508	82624	rs4641376
94275509	82625	rs35586301
94276174	83290	rs11187055
94276314	83430	rs7089987
94276400	83516	rs7073833
94276465	83581	rs10882077
94276595	83711	rs11459412
94276596	83712	rs34975586
94277360	84476	rs2421942
94280464	87580	rs7078413
94280662	87778	rs7079099
94280746	87862	rs12258487
94281644	88760	rs34747737

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94281681	88797	rs7901064
94282086	89202	rs17107709
94282197	89313	rs868057
94283137	90253	rs34880105
94283469	90585	rs35455474
94283592	90708	rs11819413
94283667	90783	rs11187056
94283823	90939	rs1855915
94283919	91035	rs12268712
94284271	91387	rs4646955
94285010	92126	rs7898114
94285220	92336	rs11450948
94285221	92337	rs35571064
94285296	92412	rs7898493
94285778	92894	rs7077418
94286057	93173	rs11187057
94286438	93554	rs34460166
94286967	94083	rs2275221
94288311	95427	rs1832197
94288480	95596	rs17107721
94288514	95630	rs5787001
94288515	95631	rs34593706
94288516	95632	rs11187059
94288531	95647	rs12249288
94290376	97492	rs12416180
94292030	99146	rs10882078
94292741	99857	rs11815736
94293623	100739	rs5004594
94293624	100740	rs1970243
94293625	100741	rs33928713
94293625	100741	rs5787002
94293956	101072	rs12218329
94294112	101228	rs11187060
94294428	101544	rs7915349
94295169	102285	rs17445328
94295389	102505	rs11187061
94295397	102513	rs17107734
94296406	103522	rs11187062
94296563	103679	rs10218994
94296625	103741	rs17445419
94296937	104053	rs12219325
94297315	104431	rs11286362
94297863	104979	rs10786049
94297879	104995	rs7900822
94298098	105214	rs11187063
94298233	105349	rs11187064
94298446	105562	rs10219017
94299005	106121	rs34494546
94299843	106959	rs7909636
94300255	107371	rs34330550
94300414	107530	rs10882079
94300889	108005	rs12220493
94301795	108911	rs2421943
94301904	109020	rs1187065
94302165	109281	rs4406744
94302446	109562	rs35156639
94303116	110232	rs1987122
94303124	110240	rs9420144
94303675	110791	rs35707435

10

20

30

40

【表 4 3】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカ ID
94304293	111409	rs11418454
94304299	111415	rs11424864
94304548	111664	rs6583821
94304589	111705	rs10882080
94304784	111900	rs7908111
94305004	112120	rs10882081
94306623	113739	rs7902106
94306803	113919	rs12415874
94306808	113924	rs7917163
94307486	114602	rs4933728
94307610	114726	rs12412249
94307630	114746	rs3051565
94307851	114967	rs11187066
94307892	115008	rs10882082
94308049	115165	rs7098744
94308378	115494	rs12777622
94308408	115524	rs12779093
94308409	115525	rs12777974
94309312	116428	rs11187067
94309594	116710	rs12765408
94309595	116711	rs34052181
94309972	117088	rs1999763
94310119	117235	rs1999764
94310400	117516	rs11187068
94310514	117630	rs7078418
94310644	117760	rs35429533
94310846	117962	rs11187069
94311213	118329	rs34630015
94311876	118992	rs12264361
94311953	119069	rs10882083
94312407	119523	rs12264682
94312615	119731	rs11187070
94312726	119842	rs12266443
94312981	120097	rs12776190
94313002	120118	rs4933729
94313190	120306	rs12774925
94313202	120318	rs12774931
94314015	121131	rs11187071
94314384	121500	rs35009022
94314389	121505	rs11187072
94314566	121682	rs12241107
94314708	121824	rs11187073
94314816	121932	rs12763871
94314968	122084	rs35418143
94315124	122240	rs12411517
94315147	122263	rs11308616
94315157	122273	rs33935672
94315157	122273	rs5787003
94315491	122607	rs7076966
94315748	122864	rs5787004
94315751	122867	rs35925526
94315930	123046	rs5787005
94315944	123060	rs34378303
94316148	123264	rs2901598
94316150	123266	rs2421944
94316175	123291	rs34777726
94316176	123292	rs3051566
94316766	123882	rs12253172
94316799	123915	rs12253177

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカ ID
94316926	124042	rs11187074
94317075	124191	rs7082686
94317136	124252	rs7100623
94317536	124652	rs12255048
94317963	125079	rs12355977
94318001	125117	rs35616984
94318580	125696	rs35826224
94318582	125698	rs10584127
94318582	125698	rs7915220
94318992	126108	rs11437287
94318993	126109	rs35875721
94319093	126209	rs10882084
94320200	127316	rs7097014
94321033	128149	rs12415246
94321119	128235	rs4304670
94321321	128437	rs2421945
94321612	128728	rs12252447
94321742	128858	rs10736067
94322696	129812	rs7909487
94323150	130266	rs34093946
94323222	130338	rs12783634
94323807	130923	rs4646954
94323935	131051	rs4646953
94323955	131071	rs35380063
94324493	131609	rs17875328
94324556	131672	rs34867369
94324758	131874	rs3758505
94325575	132691	rs11379220
94325779	132895	rs7099761
94326009	133125	rs11187075
94326342	133458	rs35628053
94326394	133510	rs3758504
94326684	133800	rs3758503
94326943	134059	rs11187076
94327161	134277	rs35376801
94327403	134519	rs12762388
94327431	134547	rs12762406
94327438	134554	rs12764060
94327683	134789	rs4933730
94327871	134987	rs7900584
94328020	135136	rs12414433
94328211	135327	rs7900991
94328632	135748	rs7921325
94328678	135794	rs7905037
94330087	137203	rs11187077
94330685	137801	rs11187078
94330689	137805	rs11273566
94331181	138297	rs6583822
94331572	138688	rs11187079
94331642	138758	rs7069538
94331770	138886	rs7087423
94332643	139759	rs2901597
94332963	140079	rs7092522
94332992	140108	rs12766927
94333545	140661	rs11187080
94334378	141494	rs34210106
94334395	141511	rs6583823
94334850	141966	rs7084215
94334897	142013	rs6583824

10

20

30

40

【表 4 4】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94335207	142323	rs6583825
94335889	143005	rs2421941
94336041	143157	rs12262994
94336117	143233	rs12263054
94336859	143975	rs12573146
94337053	144169	rs11187081
94337295	144411	rs34143873
94337314	144430	rs11455878
94337315	144431	rs35480775
94337549	144865	rs7921210
94337810	144926	rs6583826
94338024	145140	rs12776949
94338180	145296	rs7922041
94338205	145321	rs34073794
94338626	145742	rs10701812
94338815	145931	rs7911019
94339556	146672	rs7898478
94340196	147312	rs4611114
94340487	147603	rs1889894
94340661	147777	rs12355158
94341882	148998	rs17875329
94341915	149031	rs11595187
94341951	149067	rs17875331
94342066	149182	rs17875332
94342135	149251	rs11595260
94342136	149252	rs11599701
94342406	149522	rs7092778
94342485	149601	rs11187083
94342495	149611	rs17875333
94342598	149714	rs11187084
94342803	149919	rs2297743
94343099	150215	rs36015451
94343258	150374	rs12256435
94343418	150534	rs11818332
94343843	150959	rs3781236
94344062	151178	rs3824736
94344184	151300	rs3824735
94344608	151724	rs11429679
94344609	151725	rs34491012
94344692	151808	rs11187085
94344951	152067	rs11187086
94345504	152620	rs11817798
94345575	152691	rs12240557
94345783	152899	rs35583124
94345930	153046	rs12262350
94346261	153377	rs11187087
94346544	153660	rs7099635
94346892	154008	rs4604791
94346932	154048	rs11556038
94347159	154275	rs7082683
94348003	155119	rs6583827
94349194	156310	rs11187089
94349700	156816	rs12218324
94349861	156977	rs11498685
94350652	157768	rs11187090
94350841	157957	rs12411873
94351226	158342	rs7068118
94351364	158480	rs35624581
94351461	158577	rs35982149

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94352267	159383	rs35452156
94352383	159499	rs35807258
94352546	159662	rs10564653
94352561	159677	rs7095250
94352562	159678	rs7095369
94352579	159695	rs10564753
94352593	159709	rs3980475
94352908	160024	rs7096101
94353042	160158	rs9733604
94353107	160223	rs12266122
94353183	160299	rs7096520
94353519	160635	rs35612167
94353973	161089	rs4933731
94354724	161840	rs11187091
94354862	161978	rs10882085
94354869	161985	rs12763703
94355005	162121	rs10882086
94355421	162537	rs11812310
94355638	162754	rs11187092
94355673	162789	rs12242681
94355721	162837	rs12257279
94356330	163446	rs11393423
94356331	163447	rs35558317
94356578	163694	rs12244660
94356605	163721	rs12244573
94356815	163931	rs12244809
94356878	163994	rs12259474
94356984	164100	rs17875334
94357013	164129	rs17107758
94357210	164326	rs10786050
94357829	164945	rs12246900
94357847	164963	rs10882087
94357897	165013	rs12261518
94357989	165105	rs11187093
94358032	165148	rs12247024
94358158	165274	rs11187094
94358195	165311	rs12261697
94358568	165684	rs10882088
94358636	165752	rs12248860
94359005	166121	rs3835295
94359040	166156	rs10882089
94359040	166156	rs34446454
94359042	166158	rs11187095
94359042	166158	rs3835294
94359044	166160	rs12767141
94359496	166612	rs12250905
94359568	166684	rs11187096
94359915	167031	rs12356724
94360614	167730	rs11599330
94361073	168189	rs35352564
94362686	169802	rs2275220
94362922	170038	rs2275219
94363760	170876	rs10882090
94364357	171473	rs10882091
94364583	171699	rs11187097
94364871	171987	rs11187098
94364977	172093	rs11187099
94365856	172972	rs12252642
94366308	173424	rs12252836

10

20

30

40

【表 4 5】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94366409	173525	rs17875338
94366437	173553	rs17875337
94366604	173720	rs33921491
94366606	173722	rs10550249
94366638	173754	rs34075743
94366848	173964	rs7069647
94367517	174633	rs11187100
94367754	174870	rs11187101
94367943	175059	rs12415792
94368029	175145	rs3980476
94368183	175299	rs12767059
94368830	175946	rs6583828
94368857	175973	rs11517020
94369044	176160	rs34515231
94369203	176319	rs10882092
94369352	176468	rs6583829
94369694	176810	rs12260688
94369814	176930	rs12781567
94370112	177228	rs7084441
94371113	178229	rs17875339
94371489	178605	rs11187102
94371558	178674	rs11187103
94371597	178713	rs34942989
94371629	178745	rs11817621
94371641	178757	rs11815573
94371998	179114	rs11187104
94372020	179136	rs7894183
94372150	179266	rs12254289
94372405	179521	rs36031409
94372432	179548	rs12262063
94372442	179558	rs7914248
94372445	179561	rs12254474
94372736	179852	rs7898027
94372930	180046	rs7914814
94372946	180062	rs7898506
94373054	180170	rs17367408
94373182	180298	rs10082524
94373409	180525	rs7091887
94373424	180540	rs7073868
94373661	180777	rs7095585
94373838	180954	rs12772554
94373970	181086	rs12772956
94374055	181171	rs10882093
94374407	181523	rs11187105
94374449	181565	rs12258463
94374494	181610	rs35518831
94374496	181612	rs34197740
94374497	181613	rs35008887
94374498	181614	rs35083945
94375670	182786	rs11187106
94376102	183218	rs7071905
94376134	183250	rs7087860
94376451	183567	rs35368950
94376836	183952	rs7915915
94376918	184034	rs12264372
94377314	184430	rs1573051
94377656	184772	rs10882094
94378087	185203	rs12244924
94378491	185607	rs17875340

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94379385	186501	rs11417254
94379401	186517	rs7068540
94379725	186841	rs28692618
94380110	187226	rs35297001
94380403	187519	rs7073739
94380415	187531	rs11595797
94380535	187651	rs12243009
94380591	187707	rs7077137
94381028	188144	rs9731595
94381254	188370	rs7078403
94381345	188461	rs7078179
94381677	188793	rs11187107
94382267	189383	rs2275217
94382439	189555	rs17107764
94382499	189615	rs10639509
94382499	189615	rs17875342
94382500	189616	rs34767899
94382708	189824	rs11818705
94382761	189877	rs11818708
94382810	189926	rs11818750
94382815	189931	rs5787006
94383610	190726	rs11187108
94383671	190787	rs3051599
94383672	190788	rs35996949
94383672	190788	rs2421946
94383672	190788	rs5787007
94383674	190790	rs34710486
94383765	190881	rs28615450
94383941	191057	rs10736068
94383978	191094	rs11819282
94384075	191191	rs11819301
94384310	191426	rs11819351
94384382	191498	rs10882095
94384580	191696	rs7070990
94385075	192191	rs7089765
94385373	192489	rs10736069
94385475	192591	rs12257072
94385728	192844	rs7900689
94386335	193451	rs11812813
94386492	193608	rs4933732
94386500	193616	rs11594678
94386540	193656	rs11813238
94386568	193684	rs1972360
94386594	193710	rs11816962
94386703	193819	rs4558084
94386890	194006	rs34948996
94387372	194488	rs1547818
94387496	194612	rs34497717
94387741	194857	rs7069680
94387964	195080	rs7085790
94388094	195210	rs36015190
94388098	195214	rs6583830
94388569	195685	rs7090402
94388954	196070	rs11187109
94389669	196785	rs35137137
94389736	196852	rs35494689
94390313	197429	rs6583831
94390339	197455	rs11187110
94390489	197605	rs11187111

10

20

30

40

【表 4 6】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94390602	197718	rs4933733
94390673	197789	rs34848251
94390842	197958	rs7922902
94391081	198197	rs11282830
94391082	198198	rs35084253
94391352	198468	rs6583832
94391366	198482	rs10882096
94391873	198989	rs7079583
94391950	199066	rs7079602
94391966	199082	rs11187112
94392278	199394	rs12244429
94393212	200328	rs35312216
94393281	200397	rs28576319
94393578	200694	rs7088685
94394524	201640	rs17107776
94394677	201793	rs7902436
94394804	201920	rs7917359
94395324	202440	rs36070037
94395344	202460	rs34647366
94395706	202822	rs33915127
94396217	203333	rs11187114
94396832	203948	rs7069619
94397097	204213	rs34629164
94397263	204379	rs11187115
94397647	204763	rs7073957
94397851	204967	rs10686721
94397859	204975	rs34357393
94397981	205097	rs36046902
94398388	205504	rs12264712
94398585	205701	rs34132402
94398837	205953	rs12358273
94398866	205982	rs35625726
94398869	205985	rs11285704
94399729	206845	rs7067733
94399780	206896	rs6583833
94399806	206922	rs35230377
94400137	207253	rs10430651
94400806	207922	rs12262781
94400870	207986	rs12359115
94401006	208122	rs12359131
94401155	208271	rs7898318
94401180	208296	rs12359158
94401236	208352	rs12359159
94401240	208356	rs12764793
94401245	208361	rs12764800
94401246	208362	rs12241432
94401250	208366	rs11383128
94401253	208369	rs7898430
94401708	208824	rs35738968
94401710	208826	rs10537782
94401720	208836	rs36000362
94401732	208848	rs7893798
94402105	209221	rs11187116
94402138	209254	rs11187117
94402166	209282	rs11187118
94402579	209695	rs12411448
94402726	209842	rs35910196
94402828	209944	rs34963356
94403360	210476	rs17875344

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94403488	210604	rs34417963
94403643	210759	rs41290170
94403647	210763	rs17875345
94403675	210791	rs41290172
94403774	210890	rs41290174
94403917	211033	rs1044146
94403990	211106	rs17875346
94404243	211359	rs7078243
94404370	211486	rs11187119
94404390	211506	rs36107638
94404547	211663	rs4933734
94404618	211734	rs17875347
94405058	212174	rs1044153
94405646	212762	rs11187120
94405813	212929	rs35698103
94406209	213325	rs7071912
94406381	213497	rs11597699
94406501	213617	rs11598250
94406519	213635	rs35135018
94406834	213950	rs12242617
94407185	214301	rs12264496
94407201	214317	rs11814562
94407283	214399	rs7916594
94407322	214438	rs7093043
94407327	214443	rs7092669
94407904	215020	rs12244738
94408110	215226	rs12573394
94408195	215311	rs34223527
94408405	215521	rs7921040
94408480	215596	rs35583259
94408734	215850	rs2901599
94409046	216162	rs11187122
94409276	216392	rs6583834
94410546	217662	rs7076842
94411653	218769	rs9804194
94411998	219114	rs7914504
94412220	219336	rs35580348
94412694	219810	rs7079361
94412743	219859	rs7095377
94413406	220522	rs7096187
94413485	220601	rs6583835
94413764	220880	rs6583836
94413791	220907	rs7100344
94414053	221169	rs2153827
94414178	221294	rs6583837
94414402	221518	rs35978445
94414724	221840	rs2497321
94414758	221874	rs2497320
94415097	222213	rs11187124
94415101	222217	rs7913315
94415116	222232	rs2497319
94415147	222263	rs7071919
94416183	223299	rs2488058
94416216	223332	rs2488057
94417125	224241	rs34940159
94417197	224313	rs12776166
94417669	224785	rs11187125
94418089	225205	rs7910187
94418694	225810	rs7914114

10

20

30

40

【表 47】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94418703	225819	rs11554568
94418859	225975	rs7914143
94418888	226004	rs1832887
94418890	226006	rs1418391
94418990	226106	rs7914507
94418062	226178	rs17875348
94419074	226190	rs7899695
94419424	226540	rs12414381
94419447	226563	rs7918084
94419491	226807	rs7903302
94419506	226622	rs11187126
94419569	226685	rs11187127
94419688	226804	rs11187128
94419689	226805	rs12772782
94419887	227003	rs11187129
94420477	227593	rs2185756
94420505	227621	rs9419741
94420766	227882	rs34709928
94420766	227882	rs34848369
94420877	227993	rs35250649
94421300	228416	rs9419742
94421540	228656	rs11594482
94421980	229096	rs2497318
94422308	229424	rs2488055
94422330	229446	rs6583838
94422446	229562	rs2488054
94423353	230469	rs7909334
94423442	230558	rs35288203
94423443	230559	rs7897560
94423460	230576	rs35413668
94423462	230578	rs7897565
94423473	230589	rs12761997
94423750	230866	rs34831256
94424074	231190	rs4421685
94425223	232339	rs28514404
94425223	232339	rs28591207
94425307	232423	rs35885794
94425468	232584	rs7098199
94425577	232693	rs34985734
94425653	232769	rs35906730
94425663	232779	rs4933735
94425739	232855	rs7098638
94426831	233947	rs7911264
94427225	234341	rs11187131
94427575	234691	rs11187132
94428318	235434	rs11448446
94428319	235435	rs34215006
94428322	235438	rs11439271
94428328	235444	rs35808040
94429339	236455	rs34911167
94429434	236550	rs11599074
94429447	236563	rs12774356
94429484	236600	rs12779070
94430250	237366	rs28757342
94430530	237646	rs35299744
94431405	238521	rs7089358
94431962	239078	rs35828108
94432143	239259	rs34615602
94432674	239790	rs7914280

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカー ID
94432723	239839	rs17875349
94432994	240110	rs34869790
94434773	241889	rs10882098
94434827	241943	rs12778051
94434836	241952	rs11187133
94434881	241997	rs11187134
94435923	243039	rs2497317
94436021	243137	rs2488087
94436103	243219	rs12262390
94436615	243731	rs10786052
94437076	244192	rs10522178
94437120	244236	rs10531158
94437559	244675	rs12251379
94437891	245007	rs949579
94438736	245852	rs11187135
94438875	245991	rs34593856
94439140	246256	rs12781513
94439449	246565	rs7475059
94439530	246646	rs4075563
94439906	247022	rs34266926
94439912	247028	rs2229328
94439992	247108	rs1418387
94440106	247222	rs2901618
94440107	247223	rs2901619
94440209	247325	rs34372348
94440213	247329	rs9420589
94441710	248826	rs41290176
94442254	249370	rs17851141
94442322	249438	rs2275730
94442410	249526	rs2275729
94443456	250572	rs11319879
94443457	250573	rs34616944
94444237	251353	rs34433040
94445202	252318	rs35423905
94445857	252973	rs34619410
94448868	255984	rs3076219
94449333	256449	rs34231544
94449598	256714	rs35657492
94450261	257377	rs11187138
94450630	257746	rs10882099
94450667	257783	rs10882100
94451033	258149	rs7100035
94451324	258440	rs7100357
94451790	258906	rs12263166
94451929	259045	rs12263147
94451954	259070	rs12218257
94451963	259079	rs2488085
94451965	259081	rs2497316
94452407	259523	rs10882101
94452569	259685	rs5787008
94452862	259978	rs1111875
94453437	260553	rs7921459
94453671	260787	rs35245232
94453759	260875	rs1977832
94453925	261041	rs1977833
94453943	261059	rs35396842
94453943	261059	rs11309330
94453950	261066	rs34470242
94454287	261403	rs12778642

10

20

30

40

【表 4 8】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マ-カ- ID
94454556	261672	rs7911447
94454563	261679	rs7894796
94454564	261680	rs7911455
94454571	261687	rs7895123
94455183	262299	rs4933234
94455211	262327	rs34991559
94455539	262655	rs5015480
94456086	263202	rs2497315
94456407	263523	rs11187139
94456419	263535	rs12219514
94456475	263591	rs10882102
94456646	263762	rs12572190
94456890	264006	rs11187140
94456999	264115	rs7904159
94457006	264122	rs7904279
94457011	264127	rs7904508
94457018	264134	rs7904513
94457029	264145	rs7904292
94457125	264241	rs11187141
94457267	264383	rs34744311
94458157	265273	rs9419743
94458159	265275	rs12254229
94458272	265388	rs12246641
94458305	265421	rs12246541
94458432	265548	rs11813799
94458665	265781	rs11187142
94458914	266030	rs11187143
94459172	266288	rs28590736
94459519	266635	rs28428943
94459960	267076	rs11187144
94460495	267611	rs10882104
94460975	268091	rs34859807
94460979	268095	rs2497314
94461575	268691	rs4933736
94462185	269301	rs34966020
94462949	270065	rs34290965
94463018	270134	rs11817277
94463116	270232	rs34600815
94463139	270255	rs34793711
94463609	270725	rs7087591
94464077	271193	rs10786053
94464091	271207	rs10882105
94464476	271592	rs1578672
94465084	272200	rs35705157
94465091	272207	rs2901609
94465573	272689	rs34405337
94465640	272756	rs4545448
94466041	273157	rs4504977
94466253	273369	rs4262638
94466275	273391	rs12777206
94466575	273691	rs12782663
94466582	273698	rs12782667
94466623	273739	rs12781544
94467199	274315	rs10748582
94467336	274452	rs11378649
94467337	274453	rs33926570
94467472	274588	rs2488082
94467519	274635	rs1832886
94467850	274966	rs7898054

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マ-カ- ID
94468084	275200	rs11187145
94468335	275451	rs11187146
94468644	275760	rs2488081
94468673	275789	rs2488080
94469087	276203	rs1112718
94469812	276928	rs12260097
94469857	276973	rs34383024
94470058	277174	rs35816895
94470314	277430	rs10882106
94470371	277487	rs2497313
94470482	277598	rs7086841
94470666	277782	rs2497312
94471062	278178	rs9420591
94471614	278730	rs4933235
94471897	279013	rs7923837
94471924	279040	rs10673051
94471925	279041	rs35275238
94471968	279084	rs35606816
94471975	279091	rs2497311
94472056	279172	rs7923866
94472115	279231	rs12780253
94472584	279700	rs35282244
94473140	280256	rs36026029
94473357	280473	rs11187147
94473463	280579	rs2488079
94473656	280772	rs10529320
94473689	280805	rs2497310
94473690	280806	rs2488078
94473695	280811	rs3221117
94473956	281072	rs2497309
94474172	281288	rs870786
94474324	281440	rs2497308
94474328	281444	rs2488077
94474418	281534	rs5787009
94474440	281556	rs5787010
94474442	281558	rs5787011
94474472	281588	rs11187148
94474486	281602	rs1418390
94474604	281720	rs2497307
94474750	281866	rs7081035
94474783	281899	rs7081294
94474989	282105	rs7081351
94475058	282174	rs7081745
94475060	282176	rs10568596
94475063	282179	rs7099393
94475082	282198	rs10665748
94475086	282202	rs34350311
94475191	282307	rs2497306
94475601	282717	rs2497305
94475656	282772	rs34372918
94475743	282859	rs11187149
94476016	283132	rs11597458
94476061	283177	rs2488076
94476146	283262	rs11593164
94476357	283473	rs34848929
94476358	283474	rs11597547
94476822	283938	rs11187150
94477781	284897	rs1544210
94478596	285712	rs35819602

10

20

30

40

【表 4 9】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカ ID
94479180	286296	rs10630735
94479181	286297	rs35097519
94479192	286308	rs34237492
94479194	286310	rs11309242
94480154	287270	rs2488075
94480323	287439	rs12762754
94480347	287463	rs11593631
94480992	288108	rs9730884
94481595	288711	rs11379031
94481781	288897	rs10615317
94481897	289013	rs35598412
94482696	289812	rs2497304
94482730	289846	rs9419745
94482914	290030	rs35849687
94483045	290161	rs34009238
94483719	290835	rs2488074
94484440	291556	rs11187151
94484498	291614	rs35406218
94485046	292162	rs34249712
94485097	292213	rs2497303

【 0 2 8 9】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 2 中の位置	マーカ ID
94485259	292375	rs4933738
94485733	292849	rs947591
94485978	293094	rs7916355
94486361	293477	rs2051004
94488416	295532	rs4933236
94488811	295927	rs17107841
94488843	295959	rs33985961
94488845	295961	rs10578040
94488955	296071	rs2488073
94489325	296441	rs2488072
94489493	296609	rs34209030
94489557	296673	rs2488071
94489846	296962	rs7917254
94490010	297126	rs11318190
94490015	297131	rs34994435
94490015	297131	rs10588167
94490091	297207	rs11187152

10

20

【表 5 0】

表12. NCBI build 35及びNCBI Build 36
 中の17番染色体上の66,037,656及び66,163,076bp位間の
 LDブロックC17内のSNP

Build 35/36 中の 位置	配列番号3 中の位置	マーカー ID
66037656	1	rs11077501
66038245	590	rs10445229
66038446	791	rs8067115
66038456	801	rs10445230
66038691	1036	rs10445231
66039757	2102	rs28569992
66039800	2145	rs4606755
66039816	2161	rs4435300
66039936	2281	rs35154837
66039942	2287	rs9630701
66040960	3305	rs12165045
66040982	3327	rs7359539
66041088	3433	rs7359543
66042479	4824	rs365813
66043002	5347	rs4261590
66043301	5646	rs7223187
66043481	5826	rs6146132
66043562	5907	rs721249
66043745	6090	rs5821786
66043746	6091	rs33957619
66043759	6104	rs5821787
66043760	6105	rs33961999
66043764	6109	rs12950870
66044207	6552	rs350605
66044302	6647	rs10559381
66044390	6735	rs11650835
66044411	6756	rs7209364
66044489	6834	rs350604
66044496	6841	rs11657696
66044614	6959	rs11651554
66044626	6971	rs11657734
66045245	7590	rs350603
66045317	7662	rs2307760
66045722	8067	rs11653245
66045948	8293	rs11653355
66047524	9869	rs34832542
66047547	9892	rs2567294
66047580	9925	rs11655558
66047597	9942	rs184783
66047621	9966	rs353452
66047646	9991	rs9897791
66047700	10045	rs11655611
66047739	10084	rs1825672
66047807	10152	rs35941755
66047887	10232	rs9896649
66048278	10623	rs34984463
66048288	10633	rs11374691
66048300	10645	rs11868103
66048450	10795	rs7220610
66048799	11144	rs7216368
66048942	11287	rs16913
66049292	11637	rs34941209
66049692	12037	rs8069108
66049716	12061	rs420762
66050080	12425	rs2630640
66050452	12797	rs34793380

Build 35/36 中の 位置	配列番号3 中の位置	マーカー ID
66050707	13052	rs1817630
66050903	13248	rs11077502
66050915	13260	rs7218450
66051172	13517	rs411602
66051859	14204	rs16975882
66051914	14259	rs41450951
66052282	14627	rs17780198
66052347	14692	rs10512540
66052398	14743	rs2630639
66052474	14819	rs4793432
66052546	14891	rs34696190
66052699	15044	rs12952273
66053325	15670	rs350612
66053541	15866	rs1284043
66053695	16040	rs1298182
66053988	16333	rs1092528
66054007	16352	rs1091892
66054019	16364	rs1092390
66054025	16370	rs1092391
66054076	16421	rs276805
66054488	16833	rs164784
66055098	17443	rs164785
66056158	18503	rs350611
66057036	19381	rs9736449
66057065	19410	rs1161565
66057065	19410	rs350610
66057184	19529	rs36160618
66057341	19686	rs28835946
66057721	20066	rs350609
66057907	20252	rs36143257
66058081	20406	rs164786
66058223	20568	rs4506943
66058544	20889	rs164787
66058598	20943	rs35063328
66058616	20961	rs35629111
66058724	21069	rs35654390
66058733	21078	rs350608
66058804	21149	rs589894
66059113	21458	rs512280
66059121	21466	rs512274
66059131	21476	rs512241
66059267	21612	rs35813361
66059431	21776	rs34292805
66060049	22394	rs671190
66060102	22447	rs671117
66060111	22456	rs35419562
66060172	22517	rs8080393
66060192	22537	rs509784
66060244	22589	rs509924
66060364	22709	rs510865
66060367	22712	rs669895
66060401	22746	rs8075249
66060403	22748	rs8080759
66060407	22752	rs511552
66060416	22761	rs511578
66060618	22963	rs11326414

10

20

30

40

【表 5 1】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66061168	23513	rs350607
66061287	23632	rs8081864
66061435	23780	rs8066762
66063324	25669	rs10048191
66063794	26139	rs34162560
66063983	26328	rs350606
66064178	26523	rs8078924
66065291	27636	rs4793451
66065798	28143	rs350613
66066258	28603	rs10432003
66066436	28781	rs350614
66066465	28810	rs34703743
66066481	28826	rs35908278
66066608	28953	rs11654062
66067303	29648	rs350615
66067453	29798	rs16975891
66067482	29827	rs17823280
66067699	30044	rs350616
66068320	30665	rs350617
66068798	31143	rs1991680
66069274	31619	rs9896037
66069554	31899	rs16975893
66069880	32225	rs8081551
66070068	32413	rs11654475
66071319	33684	rs11651609
66071575	33920	rs34132957
66071603	33948	rs12603169
66071721	34066	rs8073324
66072276	34621	rs1431455
66072384	34729	rs17763769
66073012	35357	rs350618
66073300	35645	rs1991679
66073592	35937	rs34134043
66073862	36207	rs7208933
66074000	36345	rs11655478
66074367	36712	rs35062489
66074796	37141	rs9900305
66075575	37920	rs16975908
66076138	38483	rs7224554
66076400	38745	rs35795750
66076402	38747	rs5821788
66076579	38924	rs350619
66076797	39142	rs34028570
66076805	39150	rs5821789
66076806	39151	rs35251724
66077103	39448	rs7210525
66077477	39822	rs2567296
66077488	39833	rs1843621
66077930	40275	rs34077265
66077984	40329	rs528669
66078111	40456	rs8067160
66078127	40472	rs350620
66078527	40872	rs191621
66079419	41784	rs350621
66079437	41782	rs350622
66079660	42005	rs12452538
66079935	42280	rs17176093
66079969	42314	rs350623
66079990	42335	rs11077503

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66080024	42369	rs11077504
66080067	42412	rs350624
66080672	43017	rs35072892
66080920	43265	rs11657749
66080984	43329	rs16975914
66081110	43455	rs34693986
66081370	43715	rs350625
66081556	43901	rs818765
66081568	43913	rs415298
66081576	43921	rs378750
66081612	43957	rs10652573
66081700	44045	rs350626
66082086	44431	rs28590672
66083526	45871	rs16975922
66083670	46015	rs481417
66083783	46128	rs191622
66083825	46170	rs482515
66083858	46203	rs367218
66083931	46276	rs402214
66084484	46829	rs483543
66084515	46860	rs484253
66084734	47079	rs486202
66084769	47114	rs610662
66084772	47117	rs11310950
66084781	47126	rs12936985
66084782	47127	rs12945927
66084808	47153	rs610730
66084932	47277	rs1825669
66084935	47280	rs1825670
66084954	47299	rs1825671
66085342	47687	rs8077690
66085473	47818	rs12602288
66086152	48497	rs16975937
66086744	49089	rs28694321
66087301	49646	rs35353185
66087527	49872	rs41486747
66087994	50339	rs718950
66088026	50371	rs718951
66089255	51600	rs11654235
66089418	51763	rs11077506
66090535	52880	rs1431454
66090620	52965	rs5821790
66090782	53127	rs1367748
66090958	53303	rs12603995
66091042	53387	rs16975939
66091117	53462	rs11434683
66091324	53669	rs8081186
66091594	53939	rs149309
66091687	54032	rs184806
66091693	54038	rs149380
66091704	54049	rs151727
66091719	54064	rs189541
66091741	54086	rs11651021
66091844	54189	rs416121
66091912	54257	rs9302918
66092080	54425	rs9302919
66092700	55045	rs35618929
66092813	55158	rs35870620
66092904	55249	rs11652089

10

20

30

40

【表 5 2】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66093601	55946	rs12938026
66093669	56014	rs12948379
66094196	56541	rs9911671
66094376	56721	rs16975941
66094422	56767	rs7220885
66094832	57177	rs601297
66094858	57203	rs601615
66094862	57207	rs601617
66094892	57237	rs601656
66095313	57658	rs418402
66096181	58526	rs35417478
66097168	59513	rs16975944
66097631	59976	rs34913709
66097633	59978	rs9894781
66097634	59979	rs9914075
66097640	59985	rs11658937
66097733	60078	rs8078784
66097760	60105	rs9915992
66098070	60415	rs10634138
66098071	60416	rs34728014
66098073	60418	rs34864826
66098076	60421	rs10551730
66098084	60429	rs5821791
66098085	60430	rs34310496
66098092	60437	rs34563419
66098173	60518	rs7503632
66098597	60942	rs9902449
66098928	61273	rs9894881
66098930	61275	rs9894882
66098976	61321	rs11656877
66099163	61508	rs5821792
66099494	61839	rs16975946
66099600	61945	rs17779190
66099816	62161	rs11650015
66100055	62400	rs10607347
66100062	62407	rs11372958
66100081	62426	rs34073356
66100089	62434	rs36104345
66100401	62746	rs2109051
66100605	62950	rs2159312
66101242	63587	rs990043
66101267	63612	rs576754
66101396	63741	rs2035582
66101665	64010	rs9905624
66101895	64240	rs693914
66102064	64409	rs558507
66102168	64513	rs35142117
66102168	64513	rs10596869
66102213	64558	rs560206
66102221	64566	rs12949221
66102269	64614	rs560368
66102315	64660	rs1911969
66102441	64786	rs35550717
66102450	64795	rs34779818
66102555	64900	rs9892329
66102591	64936	rs11658215
66102896	65241	rs35815207
66103027	65372	rs9914225
66103236	65581	rs9894021

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66103495	65840	rs9891523
66103581	65906	rs720877
66103923	66268	rs720876
66103928	66273	rs35174251
66104116	66461	rs9892968
66104437	66782	rs17779357
66104493	66838	rs34287249
66105315	67660	rs3042758
66105827	68172	rs1872599
66106415	68760	rs7218638
66106622	68967	rs7209535
66106911	69256	rs9896809
66107082	69427	rs28507887
66107150	69495	rs8067542
66107151	69496	rs10641487
66107152	69497	rs33989506
66107167	69512	rs8081487
66108291	70636	rs4793495
66108545	70890	rs8073162
66108565	70910	rs8072591
66108901	71246	rs9905537
66108905	71250	rs8073114
66108924	71269	rs8072003
66108980	71325	rs35155940
66108991	71336	rs11459300
66108997	71342	rs36029337
66109457	71802	rs11656223
66110309	72654	rs6501400
66110507	72852	rs8074266
66110586	72931	rs388304
66110881	73226	rs4544280
66111138	73483	rs12601471
66111335	73680	rs12603574
66111468	73813	rs11077507
66111545	73890	rs11077508
66111926	74271	rs28546453
66112148	74493	rs412877
66112202	74547	rs391223
66112205	74550	rs7224183
66112227	74572	rs173318
66112234	74579	rs192147
66112749	75094	rs34361437
66113023	75368	rs12449913
66114764	77109	rs28496807
66114858	77203	rs7220084
66114926	77271	rs7224857
66115366	77711	rs7221542
66115371	77716	rs7221545
66115377	77722	rs34466876
66115416	77761	rs10610236
66115835	78180	rs1979538
66116621	78966	rs8067103
66116703	79048	rs7216053
66116880	79225	rs12949351
66117903	80248	rs9913650
66117911	80256	rs1860316
66118086	80431	rs9914115
66118200	80545	rs9908443
66118485	80830	rs8079029

10

20

30

40

【表 5 3】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66118495	80840	rs12601922
66118737	81082	rs10545098
66118737	81082	rs12603987
66119589	81934	rs9897225
66119616	81961	rs35975623
66119642	81987	rs9895773
66119822	82167	rs9898518
66119823	82168	rs28422091
66119823	82168	rs36094553
66119863	82208	rs3220372
66119992	82337	rs41408048
66120631	82976	rs28373290
66120827	83172	rs41459950
66121181	83526	rs36013413
66121413	83758	rs10564191
66121468	83813	rs7221715
66121873	84218	rs12940023
66122077	84422	rs4019476
66122410	84755	rs7222670
66122508	84853	rs7211934
66122635	84980	rs7212243
66122801	85146	rs11655139
66123046	85391	rs4793317
66123283	85628	rs171384
66123342	85687	rs4793496
66123586	85911	rs507683
66123595	85940	rs507607
66123682	86027	rs41528454
66123714	86059	rs41381246
66123879	86224	rs192146
66123955	86300	rs34149626
66123959	86304	rs35260054
66125089	87434	rs9908077
66125154	87499	rs11077509
66125233	87578	rs35234488
66125360	87705	rs11871352
66125993	88338	rs7209850
66126471	88816	rs421333
66126699	89044	rs413073
66126766	89111	rs2035581
66126795	89140	rs392974
66126799	89144	rs28532132
66126840	89185	rs3931227
66126841	89186	rs16975961
66126875	89220	rs532348
66127256	89601	rs11867791
66127283	89628	rs11871014
66127312	89657	rs34866225
66127313	89658	rs35958830
66128191	90536	rs9904090
66128304	90649	rs16975968
66129127	91472	rs9911708
66129806	92151	rs34448828
66129814	92159	rs11398461
66130210	92555	rs9907685
66130284	92629	rs9914666
66130455	92800	rs17717654
66131911	94256	rs16975970
66131995	94340	rs1981646

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66132156	94501	rs11656723
66132225	94570	rs16975976
66132788	95133	rs1981647
66133032	95377	rs16975979
66133370	95715	rs16975981
66134231	96576	rs9909661
66134831	97176	rs9890554
66135283	97628	rs11077510
66135627	97972	rs9302920
66135758	98103	rs34975186
66136201	98546	rs11870545
66136484	98829	rs9906234
66136910	99255	rs10621796
66136920	99265	rs11328278
66136922	99267	rs11328279
66137329	99674	rs35402203
66137331	99676	rs6501401
66137347	99692	rs10596163
66137437	99782	rs35029611
66137784	100129	rs35985303
66137798	100143	rs10595957
66137965	100310	rs10221271
66138452	100797	rs10221225
66138713	101058	rs34005576
66139441	101786	rs9913463
66139476	101821	rs9915148
66139800	102145	rs11650683
66140108	102453	rs34335723
66140414	102759	rs11654495
66141319	103664	rs35607820
66141543	103888	rs12601304
66141933	104278	rs1486290
66142011	104356	rs12452862
66142106	104451	rs35317540
66142226	104571	rs11077511
66142325	104670	rs35278774
66142329	104674	rs7216457
66142581	104926	rs11077512
66142607	104952	rs35634443
66142648	104993	rs11454851
66142729	105074	rs11654670
66142794	105139	rs34926966
66143200	105545	rs8078302
66143897	106242	rs562472
66144028	106373	rs28420303
66144129	106474	rs28542473
66144170	106515	rs28526433
66144232	106577	rs12185220
66144972	107317	rs7350903
66145018	107363	rs7350904
66145022	107367	rs7350905
66145067	107412	rs35353467
66145660	108005	rs16975985
66145765	108110	rs16975987
66145912	108257	rs412981
66145914	108259	rs412980
66145925	108270	rs9907746
66146236	108581	rs432688
66146640	108985	rs540331

10

20

30

40

【表 5 4】

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66146722	109067	rs473792
66146816	109161	rs2630844
66146912	109257	rs12949591
66146954	109299	rs2109053
66147095	109440	rs35296857
66147167	109512	rs17791270
66147246	109591	rs16975989
66147343	109688	rs17791282
66147436	109781	rs17718124
66147660	110005	rs16975993
66147678	110023	rs35106633
66147754	110099	rs34429407
66147913	110258	rs2240749
66147960	110305	rs16975998
66148045	110390	rs3217050
66148046	110391	rs2240750
66148178	110523	rs16976000
66148512	110857	rs16976002
66148962	111307	rs189580
66149102	111447	rs1843622
66149149	111494	rs543765
66149213	111558	rs434729
66149222	111567	rs375709
66149257	111602	rs11656782
66149348	111693	rs11653519
66149386	111731	rs190256
66149859	112204	rs4584866
66150283	112628	rs16976008
66150360	112705	rs16976009
66150511	112856	rs16976011
66150809	112954	rs17718380
66150898	113243	rs11652208
66150909	113254	rs11652209
66151294	113639	rs10491179
66151858	114203	rs16976019
66152747	115092	rs35499697
66152804	115149	rs17791650
66152863	115208	rs16976023
66152963	115308	rs16976024
66152998	115343	rs9891997
66153185	115530	rs12942978
66153557	115902	rs16976027
66153631	115976	rs17718538
66154056	116401	rs16976031
66155045	117390	rs34736208
66155048	117393	rs12952540
66155070	117415	rs34389302
66155101	117446	rs189581
66155303	117648	rs9910837
66155784	118129	rs17718586
66156561	118906	rs544680
66156593	118938	rs8066818
66157022	119367	rs408448
66157073	119418	rs11650843

Build 35/36 中の 位置	配列番号 3 中の位置	マーカー ID
66157111	119456	rs367742
66157179	119524	rs550945
66157197	119542	rs183590
66157224	119569	rs551058
66157327	119672	rs34098284
66157893	120238	rs183591
66157917	120262	rs183059
66157976	120321	rs404774
66158027	120372	rs11657329
66158091	120436	rs405068
66158109	120454	rs35166389
66158247	120592	rs16976038
66158414	120759	rs183592
66159001	121346	rs34458687
66159262	121607	rs35760966
66159416	121761	rs2191113
66159464	121809	rs5821793
66159546	121891	rs5821794
66159547	121892	rs35222039
66159556	121901	rs10648023
66159562	121907	rs3048626
66159637	121982	rs8072436
66159764	122109	rs2215270
66159891	122236	rs16976043
66160076	122421	rs8074760
66160292	122637	rs11657599
66160331	122676	rs34281212
66160370	122715	rs36074213
66160438	122783	rs171385
66160451	122796	rs412353
66160480	122825	rs422923
66160492	122837	rs11654012
66160668	123013	rs35429609
66160721	123066	rs2367004
66161977	124322	rs35222003
66161994	124339	rs11867678
66162691	125036	rs12953137
66162852	125197	rs10642929
66162854	125199	rs34937331
66162869	125214	rs10585639
66163076	125421	rs4793497
66037656	1	rs11077501
66038245	590	rs10445229
66038446	791	rs8067115
66038456	801	rs10445230
66038691	1036	rs10445231
66039757	2102	rs28569992
66039800	2145	rs4606755
66039816	2161	rs4435300
66039936	2281	rs35154837

10

20

30

40

【 0 2 9 4 】

【表 5 5】

表 1 3. 本明細書に提供されている配列表へのカギ

配列番号	名称	配列番号	名称
1	LD フロット C06	23	rs7908111
2	LD フロット C10	24	rs7914814
3	LD フロット C17	25	rs7915186
4	rs10882091	26	rs7917359
5	rs1111875	27	rs7922112
6	rs1569699	28	rs7923837
7	rs17763769	29	rs9295478
8	rs17763811	30	rs947591
9	rs1843622	31	rs9890889
10	rs1860316	32	rs7752906
11	rs1981647	33	rs9350271
12	rs1999763	34	rs9356744
13	rs2191113	35	rs9368222
14	rs2275729	36	rs10440833
15	rs2421943	37	rs6931514
16	rs2497304	38	rs2009802
17	rs3829170	39	rs17718938
18	rs4712527	40	rs17223216
19	rs6583826	41	rs2109050
20	rs6583830	42	rs1962801
21	rs7756992	43	rs7086285
22	rs7758851	44	rs17234378

10

20

【0 2 9 5】

実施例 2

C D K A L 1 遺伝子中の変異体はインスリン応答及び 2 型糖尿病のリスクに影響する

我々は最近、T 2 D に関連する T C F 7 L 2 中の変異体について記述した (Grant, S. F. et al. Nat Genet 38, 320-3(2006); Helgason, A. et al. Nat Genet (2007))。以下において、Illumina Hap300チップを使用し、アイスランド人 T 2 D 患者についての全ゲノム関連性研究を記述する。我々は 1 3 9 9 人の T 2 D 患者及び 5 2 7 5 人の対照のサンプルにおける T 2 D への関連について 3 1 3 , 1 7 9 S N P を個々に試験した。我々はさらに、Hap300チップには含まれていないが、HapMapプロジェクトで型分けされた S N P のセット (Pe'er, I. et al. Nat Genet 38, 663-7(2006)) についての有効な代替物 ($r^2 > 0.8$) として同定された 3 3 9 , 8 4 6 の 2 マーカーハプロタイプを試験した。T 2 D 患者の全群を分析することに加え、7 0 0 人の非肥満 T 2 D 患者及び 5 3 1 人の肥満 T 2 D 患者を関連について別に試験した。全体で、総計 1 , 9 5 9 , 0 7 5 (6 5 3 , 0 2 5 変異体 x 3 表現型) の試験を実施した。結果は、個体間の関連性及びゲノム対照による集団層別化可能性について補正した (Devlin, B. & Roeder, K. Biometrics 55, 997-1004(1999)) (方法を参照されたい)。具体的には、(未補正)カイ 2 乗検定を、すべて、非肥満及び肥満 T 2 D 症例についてそれぞれ 1 . 2 8 7、1 . 2 0 4 及び 1 . 1 8 4 で割り算した。以前に同定された T C F 7 L 2 遺伝子中の S N P rs 7 9 0 3 1 4 6 は、すべての T 2 D 患者において、OR = 1 . 3 8 及び P = 1 . 8 2 x 1 0⁻¹⁰ の最も有意な結果を与えた。他の S N P 又はハプロタイプは、実施された試験の数について補正した後は有意ではなかったけれども、偶然と思われるより多くのボーダーラインにある有意なシグナルが観察された (図 4)。それ故、トップのシグナルをさらに追跡することを決定した。

30

40

【0 2 9 6】

方法

アイスランド人研究集団

アイスランド人 T 2 D 群は以前に記述されている (Reynisdottir, I. et al. Am J Hum Genet 73, 323-35 (2003))。総計で 1 5 0 0 人の T 2 D 患者を、Infinium II アッセイ法及び Sentrix HumanHap300 BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA) を使用する、

50

この全ゲノム関連研究に採用した。それらの内、1399人は、我々の質管理基準（補足の方法を参照されたい）に従った遺伝子型同定が成功し、本症例対照分析で使用した；遺伝子型同定された症例の531が肥満（BMI > 30）であった。この研究に使用された対照は、アイスランド人系図データベースからランダムに選択された599人の対照及びdeCODEで進行している他の全ゲノム研究からの4676個体から成っていた。本研究は、Data Protection Commission of Iceland 及びNational Bioethics Committee of Iceland により承認された。すべての症例及び対照からインフォームドコンセント書類を得た。

【0297】

他の研究集団

282症例及び629対照のデンマーク人女性研究群、デンマークAと称される、はデンマークにおけるProspective Epidemiological Risk Factor（PERF）研究（Tanko, L.B., et al. Bone 32, 8-14(2003)）から選択された。これは、Center for Clinical and Basic Researchで実施された、種々のスクリーニングプラセボ対照臨床試験及び疫学的研究を受けた閉経後の女性の群である。2000～2001年の5847人の女性のフォローアップ検査時に、1型及び2型糖尿病を含む病歴、家族歴、現在及び過去の薬剤の長期服用が、前もって作られた質問を使用した個人面接の間に集められた。もし対象が1型か又は2型の糖尿病と診断されていたら、診断又は治療の時期もまとめられた。本研究はEthical Committee of Copenhagen Countyにより承認され、ヘルシンキ宣言の行動指針に従った。

【0298】

1359人のT2D症例及び正常糖負荷を有する4858人の対照個体の第二のデンマーク人研究集団は、コペンハーゲンのSteno Diabetes Center から、及び大コペンハーゲン地域に住み、Research Centre for Prevention and Health28 で試料採取された30～60歳のInter99 集団に基づいたサンプルからである。このデータベースは文中でデンマークBと称される。糖尿病及び前糖尿病カテゴリーは、1999 World Health Organization（WHO）基準に従って診断された。経口糖負荷試験は前記のInter99研究の参加者に対して実施された（Jorgensen, T. et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 10, 377-86(2003)）。参加前に、すべての対象からインフォームドコンセント書類を得た。本研究はEthical Committee of Copenhagen County により承認され、ヘルシンキ宣言の行動指針に従った。

【0299】

フィラデルフィア研究集団は468人のT2D症例及び1024対照個体から成っていた。本研究集団はUniversity of Pennsylvania Medical Centerで心臓カテーテル法を受けた継続的患者の研究集団における、冠動脈硬化と生化学的及び遺伝的因子の関連の横断研究であるPENNCATH研究から選択された。T2Dは、 $> 126 \text{ mg dl}^{-1}$ の空腹時血中グルコース、 $> 200 \text{ mg dl}^{-1}$ の食後2時間後のグルコース、経口血糖降下薬の使用、又は40歳以上の対象におけるインスリン及び経口血糖降下薬の使用の病歴として定義された。University of Pennsylvania Institutional Review Boardは研究プロトコルを承認し、すべての対象にインフォームドコンセントが与えられた。すべての症例及び対照はヨーロッパ人祖先を有していた。民族性は自己申告により決定された。

【0300】

Dutch Breda 研究集団は、370人のT2D症例及び916人の対照個体から成っていた。症例は1998～1999年に、Diabetes Service Breda及びBreda周辺領域の80の一般開業医の協力でリクルートされた。すべての患者はWHO基準（血漿グルコースレベル $> 11.1 \text{ mmol/l}$ 又は空腹時血漿グルコースレベル $> 7.0 \text{ mmol/l}$ ）に従って診断され、3カ月ごとにそれらの糖尿病についての臨床的及び実験室的評価を受けた。ユトレヒトのMedical Ethics Committee of the University Medical Centreは研究プロトコルを承認した。すべてのプロバンド（proband）はインフォームドコンセント、糖尿病関連投薬、現在及び20歳時の身長及び体重を含む臨床データの質問票に記入した。対照は、48の平均年齢を有するオランダ血液銀行ドナーである。

【0301】

スコットランド人研究集団は、Diabetes Audit and Research Tayside (DARTS) のサブ研究である Wellcome Trust UK T2D 症例 - 対照コレクション (Go-DARTS 2) からの 2 型糖尿病症例及び非糖尿病対照から成っていた (Morris, A. D. et al. BMJ 315, 524-8 (1997))。すべての T2D 患者は、一次又は二次ケア糖尿病クリニックでリクルートされた、又は一次ケア登録に参加するように招待された臨床医診断 T2D 症例であり、GAD 抗体又は MODY 遺伝子突然変異については特徴付けされていない。対照は一次ケア臨床医を介して、又は職場労働衛生部門を介して参加するように招待された。対照は以前に糖尿病と診断されていないが、対照のグルコース耐性状態は未知である。この進行している研究におけるすべての個体は 2004 年 10 月及び 2006 年 7 月の間に Tayside でリクルートされた。この研究は、Tayside Medical Ethics Committee により承認され、インフォームドコンセントはすべての対象から得られた。

10

【0302】

香港研究集団のすべての対象は、南ハン族中国人祖先を有し、香港に居住している。症例は Prince of Wales Hospital Diabetes Registry から選択された T2D の 1500 個体である。これらの内、682 人の患者は、陽性家族歴を有する若年発症糖尿病 (診断時の年齢 40 歳) であった。追加の 818 の症例は、同じ登録からランダムに選択された。対照は、正常グルコース耐性 (空腹時血漿グルコース < 6.1 mmol/l) の 1000 人の対象から成っていた。これらの内、617 人は、地域密着型心臓血管リスクスクリーニングプログラムならびに病院スタッフに関係した一般住民からリクルートされた。加えて、383 人の対象が若者のための心臓血管リスクスクリーニングプログラムでリクルートされた。インフォームドコンセントは各参加対象について得られた。この研究は、Chinese University of Hong Kong の Clinical Research Ethics Committee により承認された。

20

【0303】

アフリカ人研究集団は、Africa America Diabetes Mellitus 研究に由来し、それは本来、対照として利用可能な配偶者の登録を有する、罹患同胞対研究として設計された。その後、罹患対の他の家族メンバー及び集団対照を含むように拡大された。この報告に登録されたファミリーについての補充戦略及び適任性基準は以前に記載されている (Rotimi, CN. et al. Ann Epidemiol 11, 51-8 (2001))。この西アフリカ人症例 - 対照シリーズは、ナイジェリアからの Yoruba (233 罹患個体、432 対照) 及び Igbo (237 罹患個体、276 対照) 群、及びガーナからの Akan (257 罹患個体、248 対照)、Ewe (22 罹患個体、30 対照) 及び Ga - Adangbe (123 罹患個体、141 対照) 群からの個体から成っていた。

30

【0304】

スコットランド人 Go-DARTS 研究集団を除いて、すべての追試研究集団に遺伝子型同定に使用された DNA は、末梢血から単離された DNA の全ゲノム増幅の生成物であった (GenomiPhi Amplification kit, Amersham)。

【0305】

統計解析

Illumina 全ゲノム遺伝子型同定。すべてのアイスランド人症例及び対照サンプルを、International HapMap プロジェクトのフェーズ I に由来する 317,503 ハプロタイプタグ付け SNP を含有する Infinium HumanHap300 SNP チップ (Illumina, San Diego, CA, USA) でアッセイした。チップ上でアッセイされた SNP の内、4,324 の SNP は (a) 症例又は対照で 95% より低い収率; (b) 集団中に 1% の未満の副アレル頻度; 又は (c) 対照においてハーディ・ワインベルグ平衡からの有意なゆがみを示した (P 値 < 0.001); ので除外した。98% 以下のコールレート (call rate) のサンプルは分析から除外した。それ故、文中で示された最終分析は、313,179 SNP を利用した。

40

【0306】

単一 SNP 遺伝子型同定。スコットランド人 Go-DARTS 集団を除き、研究された

50

すべての集団の単一SNP遺伝子型同定はレイキャビック、アイスランドのdeCODE Geneticsで、Centaurus (Nanogen) プラットホーム (Kutyavin, I. V. et al. Nucleic acid Res 34, e128 (2006)) により実施した。各Centaurus SNPアッセイの質は、CEU及び/又はYRI HapMapサンプル中の各アッセイを遺伝子型同定することにより評価し、HapMapデータと結果を比較した。> 1.5%ミスマッチ率を有するアッセイは使用せず、連鎖不平衡(LD)試験はLDにあることが知られているマーカーについて使用した。スコットランド人集団の単一SNP遺伝子型同定は、Biomedical Research Centre, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, スコットランド、でTaqMan (商標)法により実施した。

【0307】

関連解析。関連解析については、NEMOソフトウェア (Gretarsdottir, S. et al. Nat Genet 35, 131-8 (2003)) で実行される標準尤度比統計を利用して、両側p値及び各個々のアレルについてのアレル特異的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与えられた。遺伝子型特異的ORを推定する場合(表19)、集団における遺伝子型頻度は、HWEを仮定して推定した。

【0308】

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(Wadsworth Inc., Belmont, CA, 1995)。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。これは表17に示されている関連検定で使用され、高度に相関したマーカーの比較は同じ数の個体を使用して行われたことを確実にした。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。

【0309】

複数の症例 - 対照群からの結果は、マンテル・ヘンツェルモデル (Mantel, N. & Haenszel, W. J Natl Cancer Inst 22, 719-48 (1959)) を使用して合併し、そこで群はアレル及び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すると思われる。

【0310】

対象及びゲノム対照の関連性についての相関。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。我々は、拡大要因 (inflation factor) を、653, 025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、すべて、非肥満及び肥満T2D症例の解析について、各々1.287、1.204及び1.184と推定された。示された結果は、各項目を対応する拡大要因で割ることによりカイ2乗統計値を補正することに基づいている。

【0311】

定量的分析。デンマーク人Inter99研究からの個体についての経口グルコース耐性のデータを以下の式を使用し、補正インスリン応答 (CIR) としてインスリン分泌を計算した： $(100 \times 30 \text{分でのインスリン}) \div [30 \text{分でのグルコース} \times (30 \sim 38 \text{分でのグルコース} - 3.89 \text{ mmol})]$ 。インスリン感受性は、ホメオスタシスモデル評価 (HOMA) に従ったインスリン耐性の逆数として推定した： $22.5 / [\text{空腹時インスリン} \times \text{空腹時グルコース}]$ (Matthews, D. R. et al. Diabetologia 28, 412-9(1985))。CIR (HOMA) 及び遺伝子型状態間の関連は、重回帰を使用して検定し、log 転換 CIR (HOMA) を応答変数とし、及び説明変数は個体が運んでいるリスクアレルのコ

10

20

30

40

50

ピー数（加法モデル）であるか又はリスクアレルのホモ接合性キャリアについての指標変数（劣性モデル）である。性、年齢及び罹患状態についての補正は、説明変数として適切な項目を含ませることにより行った。比較のため、インスリン分泌も、 $(30分でのインスリン - 0分でのインスリン) \div (30分でのグルコース - 0分でのグルコース)$ として計算され、比較できる結果を得ている。

【0312】

細胞株。INS1細胞は、Hoffmann-LaRocheにより提供された。それらは、10%ウシ胎仔血清（Invitrogen）、50 μ g/ml ペニシリン - ストレプトマイシン（Invitrogen）、50 μ M 2 -メルカプトエタノール（SIGMA）、1 mM MEMピルビン酸ナトリウム（Invitrogen）及び10 mMヘペス緩衝液（Invitrogen）を補給したRPMI 1640（Invitrogen）中で増殖させた。それらは、1Xハックス平衡化塩溶液（Invitrogen）で1回洗浄し、次ぎにトリプシン（トリプシン - EDTA；Invitrogen）処理することにより、一週間に2回、1：2に分割した。

10

【0313】

RNAの調製及びcDNA増幅。

INS1細胞を、10 mMグルコースを含む正常増殖培地中で48時間インキュベートした。採取時に 2×10^7 細胞であり、それを全RNAの調製に使用した。RNAはRNeasy Midi Kit（Qiagen）を使用して抽出した。cDNAは、High-Capacity cDNA Archive Kit（Applied Biosystems）を使用して調製した。CDKAL1 cDNAは、エクソン2及び8間（フォワード：5' -GGGGCTGCTCACATAATAATTCA-3'；リバーズ：5' -TGTGCCAATGTCTCTGCCATA-3'）及びエクソン7及び13間（フォワード：5' -ACCTGGCCAGCTATCCCATT-3'；リバーズ：5' -CCATTTTCCCATGAATGCAG-3'）の2つの異なったプライマー対を使用して増幅した。ベータ - アクチンからのプライマーが陽性対照として働いた（フォワード5' - ATCTGGCACCACCTCCTACAATGAGCTGC-3'；リバーズ：5' - CGTCATACTCCTGCTTGCTGATCCACATCTGC-3'）。

20

【0314】

結果及び考察

試験された各表現型について、 $P < 0.00005$ のすべての単一SNP及び2マーカ - ハプロタイプをデンマーク（デンマークB）からの症例 - 対照サンプルにおける追試のために選択した。重複性マーカーの除去後、総計で46のSNPをさらなる追試での試みのために使用した（表14）。加えて、Illumina Hap300チップ上に存在する5つの最も有意な非同義SNPを含ませた。それら51SNPの内、1110人のデンマーク人T2D症例及び2272人の対照において、遺伝子型同定を成功した。デンマーク人において、SNP rs7756992及びrs13266634が卓越しており、全T2D患者のデンマーク人において、それぞれ $P = 0.00013$ 及び $OR = 1.24$ 及び $P = 0.0012$ 及び $OR = 1.20$ で有意に再現された（表15）。このことは、最初のアイスランド人研究における、それぞれ $P = 0.00021$ 及び $OR = 1.23$ 及び $P = 0.000061$ 及び $OR = 1.19$ と比較される。他のすべての遺伝子型同定されたSNPはデンマーク人において $P > 0.01$ を有しており、さらには追跡されなかった。第一のSNP、rs7756992は、6p22.3上のCDK5調節サブユニット関連タンパク質1 - 様1（CDKAL1）遺伝子のイントロン5中に位置している。それは、CDKAL1遺伝子のエクソン1～5ならびに最小プロモーター領域を含む201.7 kbの大きなLDブロックに存在するが、他に既知の遺伝子は知られていない（図5）。第二のSNP、rs13266634は、8q24上の溶質輸送体ファミリー30（亜鉛輸送体）、メンバー8（SLC30A8）遺伝子の最後のエクソン中のアルギニン325からトリプトファン変化を起こす、非同義SNPである。SLC30A8の遺伝子産物は、膵臓に特異的であり、それはベータ細胞中で発現され、細胞質から細胞内ベシクル内への亜鉛の蓄積を容易にする（Chimienti, F., et al. Diabetes 53, 2330-7(2004)）。8q24上のrs13266634のリスクアレルは、フランス人T2D症例及び対照の全ゲノム関連性研究でT2Dのリスクを与えることが最近発見された（Sladek, R. et al. Natu

30

40

50

re 445, 881-5 (2007))。その研究において他の有意に関連したSNPでは(われわれも最初のアイスランド人サンプルで追試した)、2つのSNPがHHEX遺伝子に密接に関連していた(表16)。しかしながら、その研究でまた記載されているLOC387761及びEXT2遺伝子中のマーカーへの報告されている関連性は、我々は再現できなかった。

【0315】

我々はSNP rs7756992及びrs13266634を、デンマーク(デンマークA)、スコットランド、オランダ及びフィラデルフィア、米国からのヨーロッパ人祖先4つの他のT2D症例-対照群、ならびに香港及び西アフリカからの症例-対照群で遺伝子型同定した。さらに、デンマークB研究群のサイズを主に拡大し、遺伝子型同定された対照数を増加させた。rs7756992のGアレルの関連は、スコットランド人(OR = 1.11; P = 0.0042)及び香港(OR = 1.25; P = 0.00018)症例-対照群で有意に再現された(表17)。他の研究群での関連は個々には有意ではなかったが、すべて同じ方向ではあった。8つすべての症例-対照群の合併で観察された関連性は、1.15のORを与え、対応するPは 9.0×10^{-12} であった(表17)。2百万の試験が最初のゲノムスキャンで実行されたことを考えると、この関連はボンフェローニの調整(Bonferonni adjustment)により高度に有意なまま残っていた($P_{adj} = 1.8 \times 10^{-5}$) (Skol, A. D., et al. Nat Genet 38, 209-13(2006))。HapMap CEPH(CEU)データセット中の元々のシグナルと相関する追加のマーカーを遺伝子型同定することによりrs7756992で観察された関連を精微化する試みは、より有意な結果を与えなかった(表18)。予測されたように、西アフリカ人集団で観察された連鎖不平衡は、アイスランド人及び香港群で観察されたよりもかなり低かった(表19)。rs7756992について観察されたよりも高いORで関連変異体が西アフリカ人集団において同定できるかどうかを決定するにはさらなる研究が必要である。同様に、非同義SNP rs13266634のアレルCについて、T2Dへの関連は、6つの追加の群の3つ(スコットランド、フィラデルフィア及び香港から)において有意性を持って再現された(表17)。デンマークBのORはサンプルサイズを大きくすると減少するが、推定される効果はデンマークAについては反対の方向であり(わずかのみ、又は有意ではない)、すべての研究群からの合併された結果は全ゲノムで有意であった、 2.5×10^{-11} のP及び1.16のOR(表17)。

【0316】

アイスランド人研究において、rs7756992への関連は、全患者の群(OR = 1.23; P = 0.00021)よりも非肥満T2D患者(OR = 1.37; P = 9.0×10^{-6})でより有意であった(表14及び表17)。肥満T2D患者におけるよりも非肥満におけるより高いORは、この変異体について他の研究された集団でも観察された。ヨーロッパ人起源の合併集団について、肥満群でのOR = 1.12; P = 0.00017と比較し、非肥満T2D患者ではOR = 1.19; P = 7.29×10^{-9} 。香港肥満群(OR = 1.13; P = 0.094)と比較すると、さらにより強い効果が香港非肥満T2D群で観察され(OR = 1.36; P = $7.48 \times 29 \times 10^{-6}$)、ここで肥満はBMI ≥ 25 と定義されている。全群についての結果が合併された場合、対照と比較し、非肥満及び肥満T2D患者群について、それぞれOR = 1.19; P = 1.93×10^{-11} 及びOR = 1.13; P = 2.68×10^{-5} が得られた。これらの結果は、この変異体は増加したBMIを介してT2Dの増加したリスクを与えないことを示している。

【0317】

遺伝子型オッズ比(OR)は、二つの座位のそれぞれについて推定された(表20)。合併コーカサス人研究集団の結果に基づくと、rs7756992は乗法モデルからかなり逸脱しており、ホモ接合体についてのOR = 1.45と比較してヘテロ接合体についてのOR = 1.09であり、ほぼ遺伝の劣性様式を支持している。有意ではないが、同じ傾向が、ヘテロ接合体がOR = 1.13及びホモ接合体がOR = 1.55を有する香港サンプルについても観察された。逆に、遺伝子型相対リスクについての乗法モデルは、rs1

3 2 6 6 6 3 4 に適切な一致を提供する。

【0318】

CDKAL1の遺伝子産物の機能は未知である。しかしながら、遺伝子名に暗示されているように、該タンパク質産物は別のタンパク質、CDK5調節サブユニット関連タンパク質1(CDK5RAP1)と類似している。CDK5RAP1は神経組織中で発現され、そこでCDK5調節サブユニットp35へ結合することによりサイクリン依存性キナーゼ5(CDK5)活性を阻害する(Ching, Y. P., et al. J Biol Chem 277, 15237-40(2002))。膵臓ベータ細胞において、CDK5は、糖毒性条件下、ベータ細胞機能の損失において役割を果たしていることが示されている(Wei, F.Y. et al. Nat Med 11, 1104-8(2005))。さらに、CDK5/p35複合体の阻害は、糖毒性から生じるインスリン遺伝子発現の減少を防止する(Ubeda, M., et al. J Biol Chem 281, 28858-64(2006))。神経組織中のCDK5RAP1の役割と同様に、CDKAL1は膵臓ベータ細胞中、CDK5/p35の阻害において役割果たしているであろうことを推測したくなる。CDKAL1の減少した発現又は減少した阻害機能は、それ故、糖毒性への損なわれた応答を導きうる。この研究において、我々は、CDKAL1がラット膵臓ベータ細胞株INS-1中で発現されていることを示した(図6)。T2Dのリスクを増加させることに対するCDKAL1効果が、この経路を介して果たされているかどうかを決定するにはさらなる研究が必要とされる。

10

【0319】

CDKAL1の予測される機能及びSLC30A8の基地の機能に基づいて、rs7756992及びrs13266634の両方がインスリン分泌に影響することを期待する。インスリン分泌に対する2つのSNPの効果を評価するため、経口グルコース耐性試験(OGTT)を行っているInter99研究(デンマークBの一部)からの個体のセットにおける補正インスリン応答(CIR)に対する遺伝子型状態の効果を分析した。rs7756992について、リスクアレルホモ接合体キャリアは、ヘテロ接合体キャリア又は非キャリアよりも24%低いと推定されたCIRを有していた($P < 0.00001$ 、図7)ことを示した。この観察は、疾患リスクに関する変異体のほぼ遺伝の劣性様式と一致する。さらに、CIRに対して観察された効果は男性及び女性の両方(図8)、及びT2D患者ならびに対照において存在し、BMI状態は結果に影響しなかった(表21)。rs13266634のインスリン応答に対する効果はより小さいが有意であり、このリスク変異体について、CIRの減少は相加効果と一致した。どちらの変異体にしても、インスリン感受性に対する効果は観察されなかった(表21)。

20

30

【0320】

T2Dについての感受性遺伝子としてのCDKAL1の同定は、どのように遺伝的因子がT2Dの素因となることができるかどうかのパズルに一つのピースを加える。この遺伝子の機能は未だ不明であるが、それが膵臓ベータ細胞中で発現されること、及び本遺伝子はインスリン分泌と相関していることを我々は示した。CDK5RAP1との類似性はさらに、CDKAL1がCDK5との相互作用を介して、糖毒性条件下でのインスリン産生を容易にすることができることを示している。結論として、ほとんど劣性様式でインスリン応答を鈍らせ、そしてT2Dの素因となる、CDKAL1遺伝子中の変異体を我々は同定した。

40

【0321】

【 表 5 6 】

表 1 4 . アイスランド人発見群における T 2 D への関連性

表の上部は、すべての T 2 D 症例、非肥満 T 2 D 症例又は肥満 T 2 D 症例について 10^{-5} 未満の補正 p 値を有するすべての SNP 又は 2 マーカーハプロタイプの関連性結果を含んでいる。表に含まれているのは、試験された三つの症例群について、染色体、NCBI Build d 3 4 中のマーカーの位置 (又は 2 マーカーハプロタイプについては中間点)、試験されたマーカー及びアレル、再現性のために選ばれた 2 マーカーハプロタイプの対応代替 SNP、対照における頻度、オッズ比 (OR) 及び補正 P 値である。三つの群の各々における T 2 D 症例の数は括弧内に含まれており、5 2 7 5 対照の同一のセットをすべての試験において使用した。症例の 1 6 8 人では BMI についての情報が失われていることに注意されたい。表の下部は、再現性のために選択された五つの最も顕著な非同義 SNP についての対応する値を含んでいる。カラム 5 に含まれているのは、対応する遺伝子及びコドン変化である。両方の表において、第一の再現性群 (デンマーク B) でさらに試験するために選択されたマーカーはボールド体タイプ設定で示されている。他のマーカー／ハプロタイプは、a) 再現性のために選択された別のマーカーと高度に相関している、又は b) 以前に研究されている T C F 7 L 2 座位に属しているので、再現性研究から除外した。

染色体	位置	マーカー	TVL	代替 (r ²)	すべての T2D 症例 (1399)			非肥満 T2D 症例 (700)			肥満 T2D 症例 (631)			
					対照頻度	症例頻度	OR	P	対照頻度	症例頻度	OR	P	対照頻度	症例頻度
C01	28602516	rs4949283	rs502545	TC	0.149	0.117	0.76	0.00016	0.104	0.66	0.000033	0.133	0.88	0.21
C01	104461151	rs7553985	-	C	0.394	0.430	1.16	0.0023	0.419	1.11	0.11	0.466	1.34	0.000027
C01	104467009	rs2166890	-	T	0.393	0.430	1.16	0.0018	0.419	1.11	0.091	0.466	1.35	0.000024
C01	104468502	rs7552405	-	T	0.317	0.355	1.19	0.00078	0.346	1.14	0.047	0.386	1.35	0.000030
C01	151915609	rs3738028	-	G	0.360	0.407	1.22	0.000046	0.417	1.27	0.00016	0.409	1.23	0.00038
C02	40632580	rs13414307	rs1990609	AG	0.517	0.571	1.24	0.0000089	0.568	1.23	0.0011	0.582	1.30	0.00026
C02	40623619	rs13414307	-	A	0.543	0.593	1.22	0.000033	0.589	1.21	0.0028	0.603	1.28	0.00056
C02	55036788	rs930493	rs10173697	GT	0.281	0.335	1.29	0.0000017	0.325	1.23	0.0024	0.333	1.27	0.0016
C02	55040844	rs10173697	-	T	0.503	0.553	1.22	0.000040	0.545	1.18	0.0086	0.560	1.25	0.0014
C03	89162181	rs12486049	-	T	0.872	0.904	1.38	0.000035	0.907	1.43	0.00043	0.901	1.34	0.00095
C03	146863467	rs7630694	-	G	0.060	0.070	1.20	0.065	0.056	0.93	0.60	0.097	1.70	0.000033
C03	196904151	rs9858622	-	A	0.668	0.701	1.17	0.0028	0.682	1.07	0.34	0.737	1.40	0.000016
C04	140508134	rs13116075	rs6824182	AA	0.741	0.763	1.13	0.036	0.734	0.96	0.60	0.804	1.43	0.000024
C04	140604420	rs2292837	rs11725721	TC	0.254	0.232	0.89	0.038	0.259	1.03	0.69	0.194	0.71	0.000047
C04	140621178	rs3762864	rs11725721	GC	0.254	0.233	0.89	0.042	0.262	1.04	0.60	0.194	0.70	0.000038

10

20

30

40

【表 5 7】

C05	76637396	rs832785 rs2859576	AA	-	0.510	0.470	0.85	0.00082	0.489	0.92	0.18	0.438	0.75	0.000043
C05	76635083	rs4704400	T	-	0.490	0.530	1.18	0.0008	0.511	1.09	0.18	0.562	1.33	0.000043
C05	87982985	rs10505855 rs12514611	GC	rs10452479 G (0.94)	0.188	0.224	1.25	0.00023	0.244	1.39	0.000015	0.200	1.08	0.36
C06	6987990	rs490213 rs814174	AG	rs12201780 A (1)	0.044	0.072	1.71	0.000016	0.080	1.89	0.000037	0.063	1.48	0.033
C06	9509985	rs214447	T	-	0.424	0.449	1.11	0.034	0.416	0.97	0.61	0.495	1.34	0.000035
C06	20779501	rs4712527 rs7756892	AG	-	0.232	0.270	1.23	0.00021	0.282	1.37	0.000080	0.250	1.11	0.21
C06	20805980	rs7756892 rs9295478	AG	-	0.743	0.701	0.81	0.000089	0.882	0.74	0.000013	0.718	0.88	0.11
C06	20787698	rs7756992	G	-	0.232	0.270	1.23	0.00021	0.292	1.37	0.000080	0.250	1.11	0.20
C06	31552682	rs2518424	C	-	0.325	0.372	1.23	0.000039	0.375	1.25	0.00080	0.376	1.25	0.0020
C06	31592582	rs2516424 rs4947324	CC	-	0.320	0.368	1.24	0.000027	0.370	1.25	0.00074	0.373	1.26	0.0016
C06	41130207	rs10456499	A	-	0.563	0.597	1.15	0.0040	0.575	1.05	0.43	0.637	1.36	0.000018
C06	132387934	rs9483377 rs997607	GC	-	0.234	0.278	1.26	0.000040	0.272	1.22	0.0067	0.276	1.25	0.0065
C08	132379686	rs9483377 rs7745875	GG	-	0.233	0.276	1.25	0.000048	0.271	1.22	0.0052	0.273	1.23	0.0087
C08	132361238	rs9483377	G	-	0.307	0.356	1.25	0.000013	0.348	1.20	0.0052	0.354	1.24	0.0040
C06	150398255	rs1115700	A	-	0.749	0.794	1.29	0.0000095	0.786	1.23	0.0049	0.801	1.35	0.000039
C06	150399954	rs12213837	C	-	0.749	0.794	1.29	0.0000097	0.786	1.23	0.0049	0.801	1.35	0.000040
C06	164421443	rs206732 rs933251	TC	rs10085202 A (1)	0.531	0.479	0.81	0.000037	0.469	0.78	0.00015	0.497	0.87	0.058
C08	124084183	rs952656	G	-	0.673	0.721	1.25	0.000019	0.708	1.17	0.021	0.725	1.28	0.0012
C08	124092339	rs13252635 rs7824293	TG	-	0.143	0.108	0.72	0.000010	0.116	0.78	0.0099	0.104	0.69	0.00067
C08	128249239	rs283710 rs412835	CC	-	0.254	0.222	0.84	0.0024	0.245	0.95	0.51	0.190	0.69	0.000025
C08	128250055	rs185852	G	-	0.755	0.791	1.22	0.00050	0.764	1.05	0.49	0.822	1.49	0.0000046
C08	128265112	rs283718 rs283720	CA	-	0.255	0.223	0.84	0.0026	0.256	1.01	0.94	0.189	0.68	0.0000092
C09	88426790	rs10993008	A	-	0.154	0.192	1.30	0.000027	0.181	1.21	0.019	0.194	1.32	0.0020
C09	93768899	rs10818991 rs10990303	CC	rs10985640 A (0.85)	0.537	0.490	0.83	0.00019	0.469	0.76	0.000037	0.513	0.91	0.18
C09	93802193	rs10990568 rs4743148	GG	-	0.263	0.309	1.25	0.000032	0.314	1.28	0.00038	0.306	1.23	0.0076
C09	93810412	rs4743148	G	-	0.315	0.365	1.25	0.000010	0.371	1.28	0.00013	0.358	1.21	0.0092
C09	124790974	rs3814120	T	-	0.093	0.113	1.25	0.0046	0.094	1.01	0.91	0.140	1.59	0.000014
C10	52735263	rs7915186 rs3829170	TT	-	0.328	0.377	1.24	0.000021	0.374	1.22	0.0021	0.375	1.23	0.0049
C10	52746400	rs3829170 rs7922112	TG	rs12247188 T (0.9)	0.336	0.366	1.24	0.000021	0.381	1.22	0.0027	0.387	1.24	0.0027
C10	93976392	rs2421943	G	-	0.555	0.614	1.28	9.1×10 ⁻⁷	0.600	1.20	0.0043	0.621	1.31	0.00017
C10	94022896	rs2421943 rs7917359	GC	-	0.521	0.585	1.30	1.3×10 ⁻⁸	0.565	1.19	0.0052	0.602	1.39	0.0000041
C10	94068337	rs7908111 rs2497304	GG	-	0.499	0.443	0.80	0.0000034	0.456	0.84	0.0072	0.427	0.75	0.0000039

【 0 3 2 3 】

【 表 5 8 】

C10	94011761	rs1999763 rs10882091	GT	-	0.517	0.455	0.78	2.9×10 ⁷	0.472	0.83	0.0038	0.442	0.74	0.000019
C10	94023632	rs1999763 rs6583830	GG	-	0.517	0.455	0.78	2.9×10 ⁷	0.472	0.83	0.0038	0.442	0.74	0.000019
C10	94012407	rs6583826	G	-	0.467	0.518	1.23	0.000020	0.508	1.18	0.0080	0.527	1.28	0.00048
C10	94025680	rs6583826 rs10882091	GC	-	0.393	0.449	1.26	0.0000021	0.435	1.19	0.0082	0.469	1.36	0.000012
C10	94092724	rs10882091 rs7923837	CG	-	0.410	0.466	1.26	0.0000022	0.452	1.19	0.0063	0.488	1.36	0.000011
C10	94038954	rs10882091	C	-	0.415	0.472	1.26	0.0000024	0.456	1.18	0.0079	0.491	1.36	0.000014
C10	94047527	rs7814814	T	-	0.416	0.472	1.26	0.0000025	0.456	1.18	0.0081	0.491	1.35	0.000014
C10	94062695	rs6583830	A	-	0.415	0.472	1.26	0.0000024	0.456	1.18	0.0079	0.491	1.36	0.000014
C10	94122233	rs2275729 rs111875	AG	-	0.470	0.527	1.26	0.0000023	0.519	1.22	0.0018	0.534	1.29	0.00025
C10	94157293	rs2497304	A	-	0.530	0.473	0.80	0.0000	0.481	0.82	0.00	0.466	0.77	0.000251
C10	94160330	rs947591	A	-	0.475	0.526	1.23	0.000023	0.521	1.21	0.0028	0.545	1.33	0.000053
C10	114441018	rs7895307 rs12255372	GT	-	0.257	0.308	1.29	0.0000049	0.330	1.42	4.5×10 ⁷	0.269	1.06	0.45
C10	114422936	rs7803146	T	-	0.300	0.372	1.38	1.9×10 ¹⁰	0.396	1.53	2.4×10 ¹¹	0.342	1.21	0.010
C10	114434905	rs7903146 rs11196192	TT	-	0.220	0.282	1.39	3.4×10 ⁹	0.298	1.51	9.4×10 ⁹	0.263	1.27	0.0042
C10	114438514	rs7904519	G	-	0.480	0.522	1.18	0.00045	0.553	1.34	0.000026	0.483	1.01	0.84
C10	114455586	rs7904519 rs10885409	GC	-	0.474	0.516	1.18	0.00055	0.549	1.35	0.000018	0.476	1.01	0.90
C10	114455596	rs7904519 rs10885409	AT	-	0.510	0.471	0.86	0.0013	0.441	0.76	0.000011	0.510	1.00	0.98
C10	114472659	rs10885409	C	-	0.484	0.523	1.17	0.0014	0.555	1.33	0.0000060	0.483	0.99	0.94
C10	114473489	rs12255372	T	-	0.294	0.351	1.29	4.9×10 ⁷	0.371	1.41	1.6×10 ⁷	0.317	1.11	0.15
C10	118261345	rs1681748 rs2170862	TT	-	0.238	0.265	1.15	0.013	0.245	1.04	0.59	0.302	1.38	0.000041
C10	118285583	rs2170862	T	-	0.256	0.281	1.13	0.020	0.259	1.02	0.82	0.320	1.37	0.000043
C10	118555280	rs10787780	G	-	0.278	0.300	1.12	0.037	0.269	0.96	0.53	0.347	1.38	0.000017
C11	23946882	rs1878230	T	-	0.088	0.111	1.30	0.00097	0.128	1.53	0.000021	0.093	1.07	0.57
C11	106474406	rs1455593	T	-	0.097	0.114	1.20	0.021	0.087	0.89	0.29	0.142	1.54	0.000040
C12	30990375	rs1428622 rs1506382	AG	rs794598 C (0.9)	0.368	0.321	0.82	0.000083	0.341	0.89	0.092	0.296	0.72	0.000023
C12	33373479	rs1905421	T	-	0.082	0.110	1.39	0.000044	0.116	1.47	0.00020	0.107	1.35	0.011
C13	25558690	rs565707 rs6491198	AA	-	0.281	0.249	0.85	0.0039	0.220	0.72	0.000016	0.274	0.97	0.69
C13	25478564	rs565707	C	-	0.700	0.734	1.19	0.0016	0.763	1.38	0.0000073	0.710	1.05	0.53
C13	25535031	rs7984685	C	-	0.540	0.582	1.19	0.00043	0.606	1.31	0.000022	0.588	1.12	0.11
C13	25537643	rs7898347	C	-	0.540	0.582	1.19	0.00046	0.606	1.31	0.000024	0.588	1.12	0.11
C13	25715179	rs1333350 rs7987436	GT	-	0.254	0.216	0.81	0.00030	0.195	0.71	0.000010	0.251	0.98	0.82
C14	80759910	rs799099 rs4899801	AG	-	0.365	0.390	1.11	0.037	0.359	0.97	0.64	0.439	1.36	0.000022

【 0 3 2 4 】

10

20

30

40

【表 59】

C14	80763881	rs2086041	G	-	0.367	0.394	1.12	0.021	0.388	1.01	0.92	0.437	1.34	0.000038
C14	80820260	rs10483957	A	-	0.459	0.493	1.15	0.0042	0.476	1.07	0.28	0.530	1.33	0.000042
C15	98084991	rs9920347 rs11635811	AG	rs2045107 C (0.9)	0.521	0.469	0.81	0.000044	0.475	0.84	0.0056	0.468	0.81	0.00041
C16	12811478	rs6498353 rs9841146	CG	-	0.105	0.080	0.74	0.000054	0.068	0.62	0.000047	0.082	0.75	0.0026
C16	22764405	rs724466	T	-	0.738	0.781	1.26	0.000038	0.781	1.27	0.0012	0.783	1.29	0.00025
C16	24353768	rs11074618 rs985729	AC	rs11844596 G (1)	0.299	0.342	1.21	0.00044	0.332	1.16	0.040	0.372	1.39	0.000032
C16	73296557	rs1862773 rs825842	CT	-	0.059	0.038	0.63	0.000048	0.041	0.67	0.0075	0.039	0.64	0.0072
C16	73311680	rs2432543 rs4887828	TG	-	0.069	0.043	0.61	0.000010	0.042	0.60	0.00046	0.049	0.69	0.019
C17	69180675	rs17763768 rs1860316	GA	-	0.511	0.564	1.24	0.000013	0.585	1.35	0.000023	0.543	1.14	0.089
C17	69203439	rs1880316	A	-	0.653	0.707	1.28	0.000020	0.734	1.46	3.2×10 ⁻⁸	0.687	1.17	0.039
C17	69242752	rs1860316 rs17763811	GC	-	0.335	0.282	0.76	0.000028	0.254	0.68	2.6×10 ⁻⁸	0.301	0.86	0.039
C17	69218316	rs1981647	C	-	0.513	0.563	1.23	0.000026	0.583	1.33	0.000065	0.544	1.14	0.071
C17	69234630	rs1843622	T	-	0.615	0.665	1.24	0.000021	0.684	1.35	0.000043	0.640	1.11	0.14
C17	69244944	rs2191113	A	-	0.696	0.744	1.27	0.000013	0.771	1.47	9.5×10 ⁻⁹	0.713	1.08	0.30
C17	69259003	rs9890889	A	-	0.839	0.869	1.27	0.00053	0.885	1.47	0.000032	0.857	1.14	0.17
C18	41051796	rs10502860	G	-	0.167	0.194	1.20	0.0035	0.218	1.39	0.000028	0.174	1.05	0.61
C18	63451377	rs764133 rs7237209	TT	-	0.167	0.132	0.76	0.00010	0.121	0.69	0.000048	0.135	0.78	0.014
C18	63463071	rs7237209	C	-	0.819	0.852	1.27	0.00028	0.867	1.44	0.000029	0.847	1.22	0.037
C19	3318583	rs3810420	A	-	0.176	0.189	1.09	0.16	0.227	1.37	0.000045	0.146	0.80	0.021
C20	37651862	rs4592915 rs2232580	GC	rs6127771 C (1)	0.495	0.550	1.25	0.000048	0.558	1.29	0.000051	0.543	1.21	0.0060
C21	13769165	rs468601	A	-	0.888	0.908	1.25	0.0054	0.927	1.60	0.000026	0.895	1.08	0.48
C21	33296778	rs2834061	G	-	0.249	0.291	1.24	0.000076	0.311	1.36	0.000094	0.271	1.12	0.15
C21	39373432	rs369906	T	-	0.566	0.613	1.21	0.00010	0.631	1.31	0.000028	0.587	1.09	0.24

遺伝子

C03	69453958	rs10510980	A	ENST00000343145 (K211R)	0.808	0.840	1.25	0.00065	0.836	1.22	0.019	0.845	1.30	0.0061
C08	118141371	rs13266634	C	SLC30A8 (R325W)	0.646	0.685	1.19	0.00060	0.678	1.16	0.030	0.697	1.26	0.0020
C10	124472418	rs2495774	G	LOC390009 (Q27H)	0.547	0.594	1.21	0.00011	0.592	1.20	0.0039	0.597	1.22	0.0043
C11	3624302	rs2271586	T	ART5 (T284K)	0.176	0.208	1.23	0.00059	0.212	1.26	0.0033	0.203	1.20	0.042
C19	8669900	rs10410943	G	MGC33407 (A51V)	0.674	0.714	1.20	0.00043	0.713	1.20	0.0076	0.708	1.17	0.035

相関係数 r² の対応する 2 マーカー間のハプロタイプの代替物。^a ゲノム対照を使用し、関連性及び集団層別化のために補正された P 値 (方法の項を参照されたい)。

【 0 3 2 5 】

【 0 3 2 6 】

表 15. 一次再現性群 (デンマーク B) における T2D への関連性

1110 の T2D 症例及び 2272 の対照から成る一次再現性コホート (デンマーク B) において試験された 47 SNP についての関連性結果。表に含まれているのは、すべての T2D 症例、非肥満 T2D 症例、非肥満 T2D 症例におけるそれぞれの、染色体、N CBI Build 34 中の SNP の位置、試験されたマーカー及びアレル、対照における頻度及び症例における頻度、オッズ比 (OR) 及び p 値である。症例の三つの群すべてについて、同一の対照群が使用され、そして症例の数は括弧内に含まれている。追加の T2D 症例対照群における再現性のために選択された二つの SNP はボールド体タイプ設定で強調されている。

染色体	位置	マーカー	T/V	すべての T2D 症例 (1110)			非肥満 T2D 症例 (640)			肥満 T2D 症例 (470)			
				対照頻度	症例頻度	OR	P	対照頻度	症例頻度	OR	P	対照頻度	症例頻度
C01	29599307	rs10798895	A	0.832	0.828	0.97	0.68	0.831	0.99	0.84	0.824	0.94	0.55
C01	104481151	rs7553985	C	0.367	0.379	1.05	0.34	0.375	1.03	0.62	0.385	1.08	0.30
C01	151915609	rs3738028	G	0.385	0.410	1.11	0.050	0.419	1.15	0.029	0.397	1.05	0.47
C02	40623619	rs13414307	A	0.537	0.540	1.01	0.84	0.544	1.03	0.67	0.534	0.99	0.88
C03	69453958	rs10510980	A	0.826	0.833	1.05	0.50	0.835	1.06	0.50	0.831	1.03	0.74
C03	89162181	rs12486049	T	0.878	0.872	0.94	0.47	0.871	0.93	0.49	0.873	0.96	0.70
C03	146863467	rs7630694	G	0.053	0.054	1.02	0.85	0.051	0.95	0.72	0.059	1.12	0.46
C03	196904151	rs9858622	A	0.656	0.667	1.05	0.39	0.682	1.02	0.73	0.674	1.08	0.29
C04	140660180	rs10033117	C	0.740	0.746	1.03	0.65	0.747	1.04	0.65	0.744	1.02	0.81
C05	76635083	rs4704400	T	0.472	0.456	0.94	0.23	0.452	0.92	0.22	0.461	0.96	0.55
C05	87825021	rs10452479	G	0.229	0.238	1.05	0.43	0.240	1.06	0.43	0.235	1.04	0.68
C06	6971276	rs12201780	A	0.043	0.048	1.12	0.36	0.049	1.16	0.32	0.045	1.07	0.71
C08	9509965	rs214447	T	0.418	0.427	1.03	0.52	0.432	1.06	0.39	0.419	1.00	0.95
C06	20787688	rs7759992	G	0.276	0.322	1.24	0.00013	0.321	1.24	0.0021	0.323	1.25	0.0044
C06	31552882	rs2516424	C	0.363	0.380	1.07	0.19	0.374	1.05	0.48	0.387	1.11	0.18
C06	41130207	rs10456499	A	0.581	0.579	0.99	0.92	0.576	0.98	0.78	0.583	1.01	0.87
C06	132361238	rs9483377	G	0.306	0.331	1.12	0.039	0.334	1.14	0.061	0.327	1.10	0.20
C06	150399255	rs11155700	A	0.758	0.734	0.88	0.043	0.737	0.80	0.14	0.731	0.87	0.089
C06	164425224	rs10085202	G	0.430	0.428	0.99	0.78	0.424	0.98	0.73	0.428	0.99	0.94
C08	118141371	rs13266634	C	0.664	0.704	1.20	0.0012	0.701	1.19	0.013	0.707	1.22	0.012
C08	124084183	rs952656	G	0.672	0.672	1.00	0.98	0.680	1.04	0.56	0.660	0.95	0.51
C08	128250055	rs185852	G	0.796	0.797	1.01	0.92	0.794	0.99	0.88	0.801	1.03	0.72

【 0 3 2 6 】

【表 6 1】

C08	88426790	rs10993008	A	0.146	0.150	1.03	0.66	0.151	1.04	0.64	0.149	1.02	0.84
C09	93745181	rs10985640	G	0.430	0.434	1.01	0.78	0.421	0.86	0.57	0.451	1.09	0.25
C09	93810412	rs4743148	G	0.382	0.381	1.00	0.94	0.370	0.95	0.41	0.388	1.07	0.39
C09	124790974	rs3814120	T	0.089	0.090	1.02	0.84	0.076	0.85	0.16	0.109	1.27	0.052
C10	52758344	rs12247188	T	0.331	0.315	0.93	0.19	0.312	0.92	0.22	0.318	0.94	0.45
C10	94047527	rs7814814	T	0.413	0.432	1.08	0.14	0.434	1.09	0.18	0.429	1.07	0.35
C10	11855280	rs10787760	G	0.294	0.276	0.91	0.15	0.268	0.88	0.080	0.288	0.97	0.73
C10	124472418	rs2495774	G	0.524	0.540	1.07	0.22	0.542	1.07	0.27	0.538	1.06	0.46
C11	23948882	rs1879230	T	0.127	0.115	0.89	0.13	0.118	0.91	0.36	0.110	0.85	0.14
C11	3624302	rs2271586	T	0.180	0.201	1.07	0.28	0.194	1.02	0.77	0.211	1.14	0.13
C11	106474406	rs1455593	T	0.081	0.080	0.98	0.81	0.081	0.99	0.92	0.078	0.86	0.77
C12	30434349	rs794598	T	0.623	0.600	0.91	0.063	0.594	0.88	0.058	0.608	0.94	0.37
C12	33373479	rs1905421	T	0.099	0.097	0.98	0.79	0.086	0.85	0.17	0.113	1.16	0.24
C14	80763881	rs2066041	G	0.427	0.415	0.95	0.35	0.427	1.00	1.00	0.398	0.89	0.11
C15	98060278	rs2045107	G	0.524	0.527	1.01	0.78	0.522	0.99	0.92	0.534	1.04	0.55
C16	12758032	rs6488353	C	0.136	0.134	0.88	0.80	0.140	1.04	0.68	0.124	0.90	0.35
C16	22764405	rs724466	T	0.685	0.715	1.10	0.085	0.719	1.12	0.10	0.710	1.08	0.34
C16	24356412	rs11644596	G	0.324	0.323	1.00	0.94	0.336	1.06	0.43	0.305	0.92	0.27
C16	73314817	rs4887826	G	0.064	0.052	0.82	0.068	0.054	0.84	0.21	0.050	0.78	0.11
C17	69203439	rs1860316	A	0.679	0.682	1.01	0.82	0.684	1.02	0.74	0.679	1.00	1.00
C18	41051796	rs10502860	G	0.222	0.197	0.86	0.044	0.198	0.87	0.12	0.186	0.86	0.13
C18	63463071	rs7237209	C	0.861	0.852	0.92	0.29	0.848	0.89	0.22	0.857	0.97	0.74
C19	3318583	rs3810420	A	0.181	0.191	1.07	0.30	0.188	1.05	0.54	0.195	1.10	0.30
C20	37645161	rs6127771	C	0.447	0.451	1.02	0.77	0.442	0.98	0.77	0.462	1.06	0.39
C21	33296778	rs2834061	G	0.250	0.255	1.03	0.66	0.267	1.09	0.23	0.239	0.94	0.48

【 0 3 2 7 】

10

20

30

40

【 表 6 2 】

表 1 6 . Sladek et al. において T 2 D への関連性が報告されている SNP についての関連性結果

T 2 D へ関連していると Sladek et al. (Nature 445, 881-5 (2007)) により同定されている 8 つの SNP についての、アイスランド人研究群における T 2 D への関連性結果が示されている。アイスランド人群について、表は 8 つの SNP の内の 5 つについての症例及び対照における頻度、オッズ比 (OR) 及び補正 p 値を示している。対応する値が、Sladek et al. で使用された再現性コホートに示されている。マーカー rs113132、rs11037909 及び rs3740878 の三つは、Illumina 300K チップではない；しかしながら、rs11037909 及び rs3740878 と $r^2 = 1$ の相関を有する代替 SNP rs729287 (HapMap CEU データに基づいて) がアイスランド人研究群において型分類されており、このマーカーの結果が本表に含まれている。

Chr	位置	マーカー	アルル	アイスランド研究群				Sladek et al.				最も近い遺伝子
				対照	症例	OR	P	対照	症例	OR ^a	P ^b	
C08	118141371	rs13266634	C	0.646	0.685	1.19	0.00060	0.699	0.746	1.26	5.0×10^{-7}	SLC30A8
C10	94127459	rs1111875	G	0.550	0.588	1.17	0.0014	0.598	0.642	1.21	9.1×10^{-6}	HHEX
C10	94146494	rs7923837	G	0.583	0.624	1.19	0.00058	0.623	0.665	1.20	2.2×10^{-6}	HHEX
C10	114422936	rs7903146	T	0.300	0.372	1.38	1.9×10^{-10}	0.293	0.406	1.65	$< 1.0 \times 10^{-7}$	TCF7L2
C11	42211027	rs7480010	G	0.273	0.271	0.95	0.33	0.301	0.336	1.18	2.9×10^{-4}	LOC387761
C11	44207712	rs1113132	C	-	-	-	-	0.733	0.763	1.17	8.1×10^{-4}	EXT2
C11	44219923	rs11037909	T	-	-	-	-	0.729	0.760	1.18	4.5×10^{-4}	EXT2
C11	44222111	rs3740878	A	-	-	-	-	0.728	0.760	1.18	2.8×10^{-4}	EXT2
C11	44244399	rs729287	C	0.748	0.759	1.06	0.33	-	-	-	-	EXT2

^a Sladek et al. の表 1 に提供されている頻度情報から計算されたアレル OR。
^b Sladek et al. の表 1 中のスレンジ 2 についての P 値 (順列に基づいて)

【 0 3 2 8 】

【表 6 3】

表 1 7. 6つのコーカサス人T2D症例-対照群における、及び香港及び西アフリカからの症例-対照群におけるSNP rs7756992及びrs13266634についての関連性結果。

研究集団 n/m	頻度		OR (95% CI)	P 値
	変異体 (A/G)	対照		
アイスランド* (1399/5275)				
rs7756992 (G)	0.232	0.270	1.23 (1.10-1.37)	0.00021
rs13266634 (C)	0.646	0.685	1.19 (1.08-1.31)	0.0006
デンマーク A (263/597)				
rs7756992 (G)	0.297	0.331	1.17 (0.93-1.47)	0.18
rs13266634 (C)	0.686	0.672	0.94 (0.75-1.17)	0.58
デンマーク B (1359/4825)				
rs7756992 (G)	0.279	0.320	1.21 (1.10-1.33)	0.000054
rs13266634 (C)	0.673	0.692	1.09 (0.99-1.19)	0.073
フィンランド* (447/950)				
rs7756992 (G)	0.262	0.295	1.18 (0.98-1.42)	0.073
rs13266634 (C)	0.678	0.760	1.51 (1.25-1.81)	1.5×10 ⁻⁵
スコットランド* (3742/3718)				
rs7756992 (G)	0.267	0.288	1.11 (1.03-1.19)	0.0042
rs13266634 (C)	0.682	0.710	1.14 (1.06-1.22)	0.00025
オランダ* (368/915)				
rs7756992 (G)	0.270	0.280	1.05 (0.86-1.27)	0.64
rs13266634 (C)	0.717	0.736	1.10 (0.91-1.33)	0.33
合併したコーカサス人* (7578/16280)				
rs7756992 (G)	0.264	0.293	1.16 (1.09-1.22)	3.9×10 ⁻¹⁰
rs13266634 (C)	0.675	0.700	1.15 (1.10-1.20)	3.3×10 ⁻⁹
香港 (1457/986)				
rs7756992 (G)	0.462	0.517	1.25 (1.11-1.40)	0.00018
rs13266634 (C)	0.523	0.566	1.19 (1.06-1.33)	0.0035
西アフリカ* (865/1106)				
rs7756992 (G)	0.612	0.625	1.02 (0.92-1.14)	0.72
rs13266634 (C)	0.962	0.971	1.26 (0.88-1.81)	0.21
合併した全群 (9900/18372)				
rs7756992 (G)			1.15 (1.11-1.20)	9.0×10 ⁻¹²
rs13266634 (C)			1.16 (1.11-1.21)	2.5×10 ⁻¹¹

示されているのは、T2D症例及び対照の数 (n/m)、患者及び対照個体におけるアレル頻度、95%信頼区間 (CI 95%) を有するアレルオッズ比 (OR)、及び乗法モデルに基づいた両側P値である。*コーカサス人及び5つの西アフリカ人についての結果を合わせた場合、OR及びP値はマンテル-ヘンツェルモデルを使用して結合し、一方、症例及び対照における頻度は、異なる研究群にまたがった加重平均として推定した。

【 0 3 2 9 】

10

20

30

40

表 18. アイスランド、香港及び西アフリカにおける T2D と CDKAL1 中の 8 つの SNP との関連性
 8 つの研究群の 3 つ (アイスランド、香港及び西アフリカ) における、CDKAL1 遺伝子中の 8 つの SNP についての T2D への
 関連性。7 つの追加の SNP はすべて rs7756992 と強く相関している。

SNP	アレル	位置 ^b	合併 ^a			アイスランド			香港			西アフリカ ^c				
			OR (95% CI)	P	対照頻度	症例頻度	OR	P	対照頻度	症例頻度	OR	P	対照頻度	症例頻度	OR	P
rs7752906	A	20774034	1.19 (1.11-1.28)	6.5×10 ⁻⁷	0.298	0.338	1.22	0.00078	0.362	0.422	1.29	3.2×10 ⁻⁵	0.654	0.674	1.06	0.43
rs1568899	C	20787289	1.19 (1.12-1.27)	1.4×10 ⁻⁷	0.257	0.297	1.22	0.00018	0.463	0.519	1.25	0.00019	0.627	0.656	1.10	0.17
rs7756992	G	20787688	1.17 (1.09-1.25)	3.1×10 ⁻⁶	0.232	0.270	1.23	0.00023	0.462	0.517	1.25	0.00018	0.612	0.625	1.02	0.72
rs9350271	A	20791143	1.18 (1.11-1.26)	9.6×10 ⁻⁷	0.257	0.298	1.23	0.00016	0.356	0.406	1.23	0.00055	0.695	0.712	1.07	0.38
rs9356744	C	20793465	1.18 (1.11-1.26)	7.9×10 ⁻⁷	0.256	0.297	1.23	0.00014	0.357	0.407	1.24	0.00045	0.696	0.713	1.06	0.39
rs9368222	A	20794975	1.20 (1.12-1.28)	4.8×10 ⁻⁷	0.231	0.269	1.22	0.00029	0.355	0.405	1.24	0.00041	0.184	0.203	1.10	0.27
rs10440833	A	20796100	1.18 (1.11-1.27)	1.4×10 ⁻⁶	0.233	0.269	1.22	0.00048	0.354	0.407	1.25	0.00024	0.213	0.226	1.06	0.48
rs6931514	G	20811931	1.19 (1.11-1.27)	7.8×10 ⁻⁷	0.231	0.267	1.22	0.00047	0.464	0.520	1.25	0.00015	0.231	0.249	1.07	0.41

^a 3 つの群の結果はマンテルハーンツェルモデルを使用して結合した。^b NCBI Build 34 中の塩基対位置。^c 5 つの西アフリカ人の結果はマンテルハーンツェルモデルを使用して結合し、示されているアレル頻度は 5 つの群についての頻度の加重平均である。

【表 6 5】

表 19. CDKAL1 中の分類された SNP についてのペアワイズ相関
T2D への関連について試験された CDKAL1 中の 8 つの SNP のペアワイズ相関、
D' (左下隅) 及び r^2 (右上隅)。相関はそれぞれ、アイスランド人、香港及び西ア
フリカ人研究群からの対照個体に対して推定された。

D' / r^2	rs7752906	rs1569699	rs7756992	rs9350271	rs9356744	rs9368222	rs10440833	rs6931514
アイスランド								
rs7752906	-	0.55	0.66	0.56	0.56	0.67	0.66	0.65
rs1569699	0.83	-	0.87	0.99	0.98	0.85	0.83	0.83
rs7756992	0.98	1.00	-	0.86	0.86	0.99	0.97	0.96
rs9350271	0.84	1.00	1.00	-	1.00	0.86	0.85	0.84
rs9356744	0.84	1.00	1.00	1.00	-	0.87	0.86	0.85
rs9368222	0.99	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0.98	0.97
rs10440833	0.96	0.97	1.00	0.98	0.99	1.00	-	0.99
rs6931514	0.96	0.97	0.99	0.98	0.99	0.99	1.00	-
香港								
rs7752906	-	0.45	0.46	0.77	0.76	0.77	0.77	0.46
rs1569699	0.84	-	0.99	0.63	0.63	0.62	0.62	0.98
rs7756992	0.84	1.00	-	0.63	0.62	0.64	0.64	0.99
rs9350271	0.89	1.00	0.99	-	1.00	0.99	0.99	0.62
rs9356744	0.88	0.99	0.99	1.00	-	0.99	0.99	0.62
rs9368222	0.89	0.99	1.00	1.00	1.00	-	1.00	0.63
rs10440833	0.89	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0.63
rs6931514	0.84	0.99	1.00	0.99	0.99	1.00	1.00	-
西アフリカ								
rs7752906	-	0.16	0.32	0.13	0.14	0.12	0.07	0.08
rs1569699	0.42	-	0.61	0.72	0.72	0.12	0.07	0.09
rs7756992	0.62	0.84	-	0.67	0.67	0.14	0.08	0.10
rs9350271	0.40	0.96	0.99	-	0.99	0.10	0.04	0.05
rs9356744	0.41	0.96	1.00	1.00	-	0.10	0.04	0.06
rs9368222	1.00	0.96	0.95	1.00	1.00	-	0.86	0.76
rs10440833	0.68	0.68	0.68	0.59	0.60	1.00	-	0.87
rs6931514	0.73	0.72	0.73	0.63	0.65	0.99	1.00	-

【 0 3 3 1 】

10

20

30

40

【表 6 6】

表 20. rs7756992 及び rs13266634 についての遺伝子型特異的オッズ比

研究集団 変異体 (A/V/L)	A/V/L OR (95%CI)	00	遺伝子型オッズ比 ^a		P ^b
			OX (95%CI)	XX (95%CI)	
コーカサス人					
rs7756992(G)	1.16 (1.09-1.22)	1	1.09 (1.03-1.16)	1.45 (1.31-1.61)	0.00052
rs13266634(C)	1.15 (1.11-1.20)	1	1.12 (1.03-1.23)	1.30 (1.18-1.43)	0.63
香港					
rs7756992(G)	1.25 (1.11-1.40)	1	1.13 (0.97-1.31)	1.55 (1.23-1.95)	0.071
rs13266634(C)	1.19 (1.06-1.33)	1	1.13 (0.96-1.34)	1.40 (1.11-1.76)	0.43

10

^a 非キャリア (00) と比較されたヘテロ接合体 (OX) 及びホモ接合体キャリア (XX) についての遺伝子型オッズ比 (OR)。^b 乗法モデル (ヌル仮説) 対フルモデルの試験、1自由度。

【0332】

【 6 7 】

表 2 1. インスリン分泌及びインスリン感受性との関連性

補正インスリン応答 (CIR) により推定されたインスリン分泌、及びHOMA (ホメオスタシスモデル評価) の逆数により推定されたインスリン感受性とリスク変異体 rs7756992 (G) 及びrs13266634 (C) との関連性。表は、使用されたT2D症例 (n) 及び対照 (m) の数、推定された効果、及び年齢、性及び個々のキャリアのリスクアレル数 (加法モデル) か又はリスクアレルのホモ接合性キャリアについての指標変数 (劣性モデル) に対する対数変換形質値を回帰することにより得られた標準偏差及びP値を含む。対照及びT2D症例が一緒に分析される場合、罹患状態についての指標変数が分析に含まれている。合併群については、分析中に個体のBMI状態について補正することにより得られる、対応するP値も示されている。

【 0 3 3 3 】

形質	分析 群 n/m	合併群			対照			T2D			
		効果 (se)	P	F ²	効果 (se)	P	効果 (se)	P			
インスリン 応答 (CIR)	rs7756992 (add)										
	すべて (3715/223)	-0.083 (0.018)	4.0E-06	9.1E-06	-0.080 (0.018)	1.3E-05	-0.142 (0.095)	0.14			
	男性 (1742/139)	-0.056 (0.025)	0.025	0.042	-0.058 (0.025)	0.021	-0.028 (0.119)	0.82			
	女性 (1973/84)	-0.100 (0.025)	6.8E-05	0.00012	-0.088 (0.025)	0.00049	-0.342 (0.144)	0.02			
	rs7756992 (rec)										
	すべて (3715/223)	-0.243 (0.041)	3.3E-09	4.9E-09	-0.230 (0.042)	3.7E-08	-0.417 (0.199)	0.037			
HOMA	rs13266634 (add)										
	すべて (3698/228)	-0.061 (0.017)	0.0005	0.00056	-0.059 (0.018)	0.00075	-0.083 (0.094)	0.38			
	男性 (1736/143)	-0.079 (0.024)	0.0011	0.00091	-0.062 (0.024)	0.011	-0.262 (0.109)	0.017			
	女性 (1962/85)	-0.048 (0.024)	0.047	0.052	-0.058 (0.024)	0.016	0.233 (0.166)	0.16			
	rs7756992 (add)										
	すべて (4430/1164)	-0.013 (0.013)	0.33	0.7	0.002 (0.013)	0.85	-0.065 (0.038)	0.082			
男性 (2062/691)	-0.002 (0.019)	0.94	0.51	0.022 (0.020)	0.26	-0.070 (0.049)	0.15				
女性 (2368/473)	-0.026 (0.018)	0.14	0.22	-0.018 (0.018)	0.31	-0.061 (0.059)	0.3				

【表 6 8】

rs13266634 (add)										
すべて (4411/1166)	-0.015 (0.013)	0.24	0.19	-0.013 (0.013)	0.31	-0.024 (0.039)	0.55			
男性 (2058/697)	-0.003 (0.019)	0.88	0.81	-0.010 (0.019)	0.61	0.019 (0.050)	0.7			
女性 (2353/469)	-0.028 (0.017)	0.11	0.087	-0.016 (0.017)	0.34	-0.092 (0.063)	0.14			

*説明変数の中でlog (BMI) 項を含むことによりBMIについて補正した後のP値。

【 0 3 3 4 】

10

20

30

40

【表 6 9】

表 2 2. 6番染色体上のマーカー rs 7 7 5 6 9 9 2 についての代替マーカー。
表は、HapMap コーカサス人 CEPH サンプルにおいて、0.2 より大きい r^2 値を有するマーカーを示す。探索は、rs 7 7 5 6 6 9 9 2 に隣接する 2 Mb 領域 (1 Mb 上流及び 1 Mb 下流) にわたって実施した。

6 番染色体上の rs7756992 についての代替物				
SNP	D'	R2	B36 中の位置	配列番号 1 中の位置
rs9460517	0.82	0.30	20636813	1818
rs7772956	0.72	0.29	20637521	2526
rs6904566	0.73	0.32	20643949	8954
rs6927356	0.73	0.32	20644073	9078
rs6905138	0.73	0.32	20644335	9340
rs13194858	0.73	0.32	20644499	9504
rs6456356	1.00	0.22	20649498	14503
rs9366354	0.84	0.40	20653447	18452
rs9368201	0.84	0.41	20654091	19096
rs9348433	0.84	0.40	20657780	22785
rs13203450	0.73	0.32	20673935	38940
rs1012626	0.82	0.39	20685540	50545
rs9460523	0.55	0.23	20690122	55127
rs9350262	0.55	0.23	20692402	57407
rs4712507	0.56	0.24	20693119	58124
rs9366357	0.56	0.23	20707607	72612
rs1997777	1.00	0.22	20710359	75364
rs11964057	0.56	0.23	20710776	75781
rs12206413	1.00	0.22	20715663	80668
rs4515379	0.66	0.20	20735420	100425
rs9465841	0.66	0.20	20737687	102692
rs13190734	0.62	0.31	20738376	103381
rs2328528	0.67	0.21	20739524	104529
rs2328529	0.67	0.21	20739932	104937
rs7768642	0.67	0.21	20741886	106891
rs9465846	0.67	0.21	20742320	107325
rs9465847	0.67	0.21	20742407	107412
rs7755830	1.00	0.32	20742865	107870
rs6940200	0.67	0.21	20743241	108246
rs9465850	0.67	0.22	20747388	112393
rs4710938	1.00	0.34	20748883	113888
rs9348440	0.79	0.23	20749315	114320
rs4235999	1.00	0.33	20751201	116206
rs4710939	1.00	0.35	20752923	117928
rs11965062	1.00	0.33	20755941	120946
rs9460540	1.00	0.33	20756741	121746
rs6456364	0.79	0.23	20757233	122238
rs9295474	0.95	0.68	20760696	125701
rs2328545	0.79	0.23	20761529	126534
rs9368216	0.79	0.23	20763089	128094
rs16884072	0.66	0.33	20763482	128487
rs9460541	0.66	0.33	20764559	129564
rs9460542	0.66	0.33	20764746	129751
rs4712522	0.95	0.68	20764779	129784
rs16884074	0.66	0.32	20764924	129929

【 0 3 3 5 】

【表 7 0】

rs4712523	0.95	0.68	20765543	130548
rs4710940	0.95	0.52	20765991	130996
rs13190727	0.66	0.33	20766197	131202
rs6906327	0.95	0.52	20767438	132443
rs6456367	0.95	0.68	20767566	132571
rs6456368	0.95	0.67	20767785	132790
rs7749083	0.66	0.33	20768202	133207
rs6456369	0.95	0.52	20768344	133349
rs13203361	0.66	0.33	20769000	134005
rs10946398	0.95	0.68	20769013	134018
rs7774594	0.95	0.67	20769122	134127
rs7754840	0.95	0.68	20769229	134234
rs9460544	0.95	0.68	20769508	134513
rs9460545	0.95	0.68	20769529	134534
rs979614	1.00	0.34	20770102	135107
rs4712525	0.95	0.68	20770945	135950
rs4712526	0.95	0.68	20771014	136019
rs9460546	0.95	0.68	20771611	136616
rs736425	0.66	0.33	20772291	137296
rs742642	0.79	0.23	20773060	138065
rs7748382	0.95	0.68	20773528	138533
rs7772603	0.95	0.68	20773925	138930
rs7752780	0.95	0.68	20774001	139006
rs7752906	0.95	0.70	20774034	139039
rs11970425	0.66	0.33	20774436	139441
rs9358356	0.95	0.67	20775361	140366
rs9356743	0.79	0.23	20775667	140672
rs9368219	1.00	0.53	20782670	147675
rs1012635	1.00	0.42	20783274	148279
rs1569699	1.00	0.72	20787289	152294
rs9350271	1.00	0.78	20791143	156148
rs9356744	1.00	0.75	20793465	158470
rs7766070	1.00	1.00	20794552	159557
rs9368222	1.00	1.00	20794975	159980
rs10440833	1.00	1.00	20796100	161105
rs2206734	1.00	0.53	20802863	167868
rs6931514	1.00	1.00	20811931	176936
rs11753081	1.00	0.53	20813569	178574
rs1040558	1.00	0.53	20821685	186690
rs9295478	0.62	0.30	20824232	189237
rs2328548	1.00	0.53	20824937	189942
rs6935599	1.00	0.53	20825074	190079
rs9465871	1.00	0.53	20825234	190239
rs10946403	1.00	0.53	20825383	190388
rs2328549	1.00	0.30	20826219	191224
rs9358357	1.00	0.53	20827124	192129
rs9368224	1.00	0.53	20827211	192216
rs9358358	1.00	0.30	20827372	192377
rs9460550	1.00	0.53	20827540	192545
rs9356746	1.00	0.30	20828258	193263
rs9368226	1.00	0.50	20831036	196041
rs12111351	0.61	0.29	20832537	197542
rs9356747	0.60	0.29	20832986	197991
rs9356748	1.00	0.30	20833076	198081
rs7767391	1.00	0.50	20833219	198224
rs7747752	0.62	0.30	20833402	198407
rs17234378	0.80	0.24	20952720	

10

20

30

40

【 0 3 3 6 】

【表 7 1】

表 2 3. 10 番染色体上のマーカー rs10882091 についての代替マーカー。表は、HapMap コーカサス人 CEPH サンプルにおいて、0.2 より大きな r^2 値を有するマーカーを示す。探索は、rs10882091 に隣接する 2Mb 領域 (1Mb 上流及び 1Mb 下流) にわたって実施した。

10 番染色体上の rs10882091 についての代替物				
SNP	D'	R2	B36 中の位置	配列番号 2 中の位置
rs7086285	0.71	0.23	94166068	
rs2798253	0.93	0.32	94192885	1
rs6583813	1.00	0.33	94199919	7035
rs11187007	1.00	0.35	94204560	11676
rs2149632	1.00	0.35	94222227	29343
rs11187025	0.95	0.48	94247956	55072
rs11187033	1.00	0.35	94252339	59455
rs10509645	1.00	0.35	94267846	74962
rs7078413	0.49	0.23	94280464	87580
rs4646955	0.75	0.37	94284271	91387
rs17445328	0.68	0.32	94295169	102285
rs11187064	0.68	0.31	94298233	105349
rs2421943	1.00	0.45	94301795	108911
rs11187065	0.95	0.48	94301904	109020
rs11187078	1.00	0.35	94330685	137801
rs6583823	1.00	0.52	94334395	141511
rs2421941	0.96	0.93	94335889	143005
rs6583826	0.95	0.57	94337810	144926
rs3824735	1.00	0.36	94344184	151300
rs10786050	1.00	1.00	94357210	164326
rs11187094	1.00	0.21	94358158	165274
rs11187096	1.00	0.35	94359568	166684
rs7914814	1.00	1.00	94372930	180046
rs12772554	1.00	0.23	94373838	180954
rs10882094	1.00	1.00	94377656	184772
rs10882095	1.00	0.37	94384382	191498
rs10736069	1.00	1.00	94385373	192489
rs7900689	1.00	1.00	94385728	192844
rs6583830	1.00	1.00	94388098	195214
rs10882096	1.00	0.35	94391366	198482
rs11187114	1.00	0.36	94396217	203333
rs6583833	1.00	0.76	94399780	206896
rs7078243	1.00	0.78	94404243	211359
rs4933734	1.00	1.00	94404547	211663
rs7911264	1.00	0.73	94426831	233947
rs2488087	1.00	0.74	94436021	243137
rs10882100	1.00	0.74	94450667	257783
rs1111875	1.00	0.51	94452862	259978
rs12778642	1.00	0.55	94454287	261403
rs5015480	1.00	0.51	94455539	262655
rs10882102	1.00	0.52	94456475	263591
rs11187144	1.00	0.40	94459960	267076
rs7087591	1.00	0.39	94463609	270725
rs10748582	1.00	0.39	94467199	274315
rs7923837	1.00	0.39	94471897	279013
rs7923866	1.00	0.39	94472056	279172
rs2497306	1.00	0.58	94475191	282307
rs2488075	1.00	0.60	94480154	287270
rs2497304	0.96	0.63	94482696	289812
rs947591	0.81	0.57	94485733	292849
rs2488071	0.62	0.24	94489557	296673

【 0 3 3 7 】

【表 7 2】

表 2 4. 17 番染色体上のマーカー rs 2 1 9 1 1 1 3 についての代替マーカー。
表は、HapMap コーカサス人 CEPH サンプルにおいて、0.2 より大きな r^2 値を有するマーカーを示す。探索は、rs 2 1 9 1 1 1 3 に隣接する 2 Mb 領域 (1 Mb 上流及び 1 Mb 下流) にわたって実施した。

17 番染色体上の rs2191113 についての代替物				
SNP	D'	R2	B36 中の位置	配列番号 3 中の位置
rs350605	0.82	0.54	66044207	6552
rs350603	0.80	0.22	66045245	7590
rs420762	0.80	0.24	66049716	12061
rs350615	0.86	0.58	66067303	29648
rs350616	0.81	0.25	66067699	30044
rs350621	0.86	0.58	66079419	41764
rs350624	0.86	0.58	66080067	42412
rs12602288	1.00	0.36	66085473	47818
rs1431454	0.82	0.26	66090535	52880
rs9302918	1.00	0.23	66091912	54257
rs9302919	0.81	0.26	66092080	54425
rs9911671	0.86	0.61	66094196	56541
rs1911969	0.86	0.60	66102315	64660
rs9894021	1.00	0.21	66103236	65581
rs720877	1.00	0.23	66103561	65906
rs720876	1.00	0.23	66103923	66268
rs7218838	0.86	0.61	66106415	68760
rs9896809	1.00	0.21	66106911	69256
rs7220084	0.82	0.26	66114858	77203
rs1860316	0.86	0.61	66117911	80256
rs8079029	0.90	0.62	66118485	80830
rs4019476	0.87	0.63	66122077	84422
rs1981647	0.82	0.26	66132788	95133
rs9890554	0.80	0.21	66134831	97176
rs10221225	0.80	0.22	66138452	100797
rs11650683	0.84	0.22	66139800	102145
rs1486290	0.82	0.27	66141933	104278
rs8078302	0.85	0.23	66143200	105545
rs12949591	1.00	0.20	66146912	109257
rs1843622	1.00	0.61	66149102	111447
rs9891997	1.00	0.28	66152998	115343
rs9910837	1.00	0.28	66155303	117648
rs4793497	0.94	0.58	66163076	125421
rs9890889	0.89	0.24	66173475	
rs2009802	0.71	0.23	66178475	
rs17718938	1.00	0.28	66184700	
rs17223216	0.89	0.24	66207685	
rs2109050	0.89	0.24	66228633	
rs1962801	1.00	0.31	66236090	

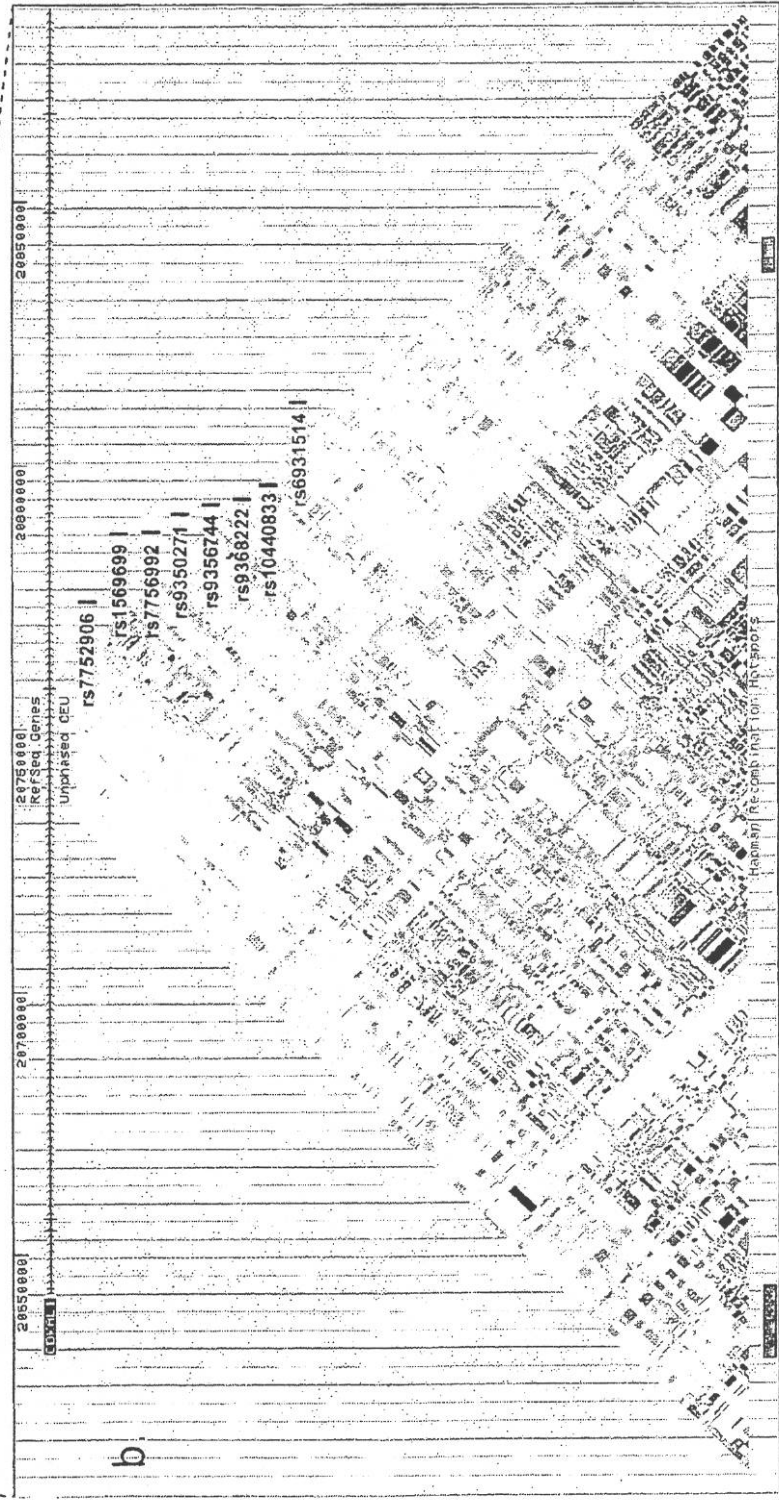
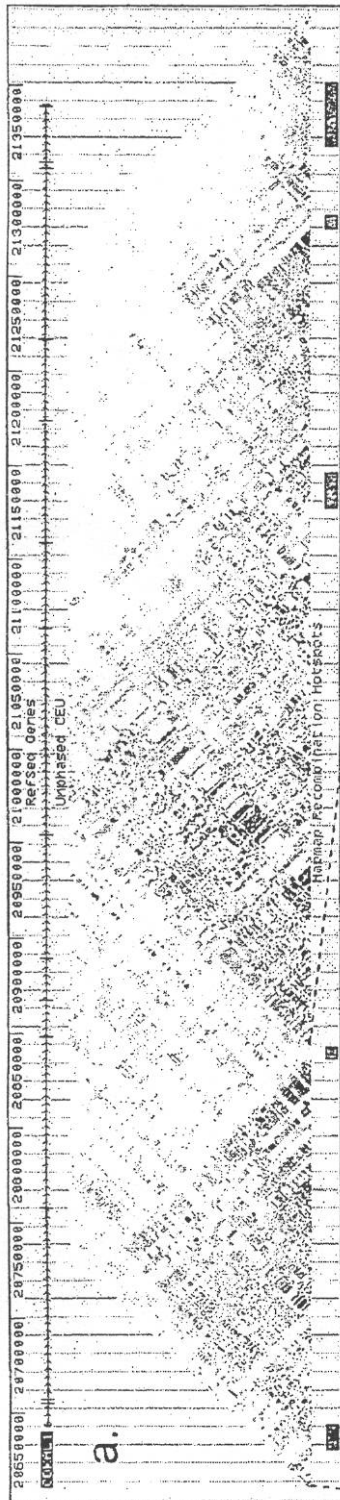
10

20

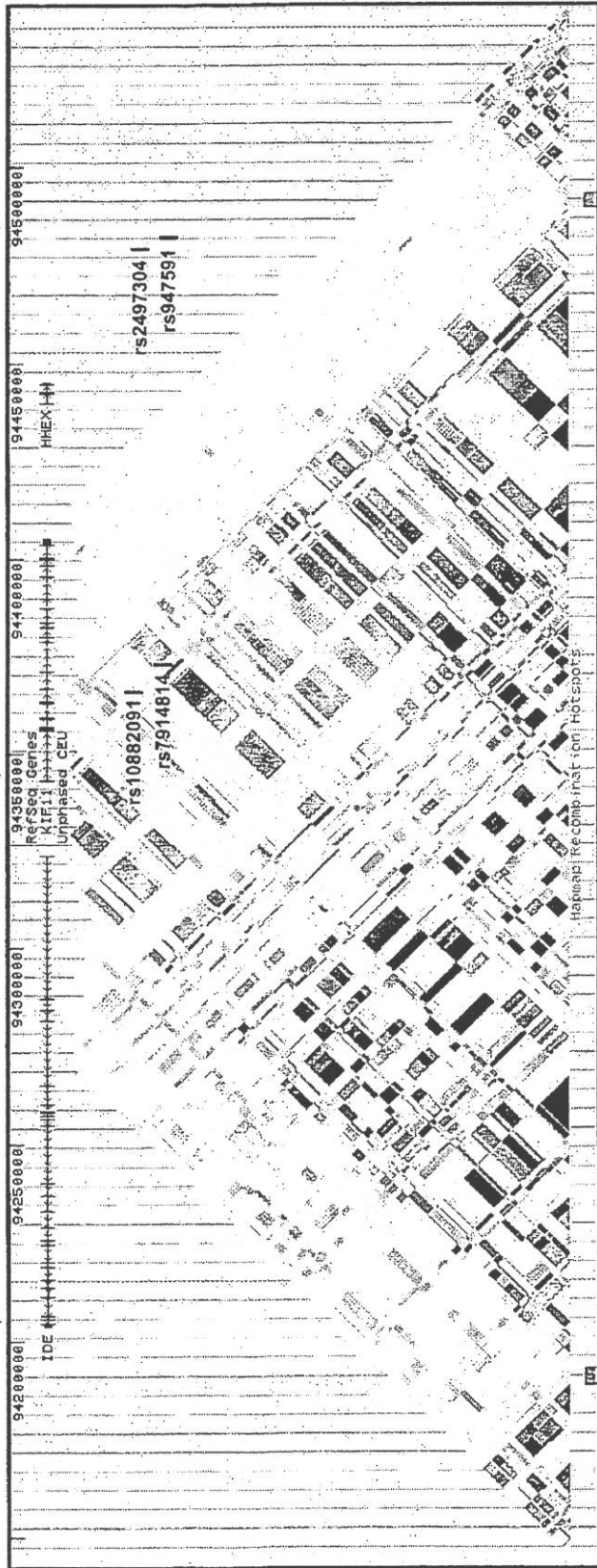
30

40

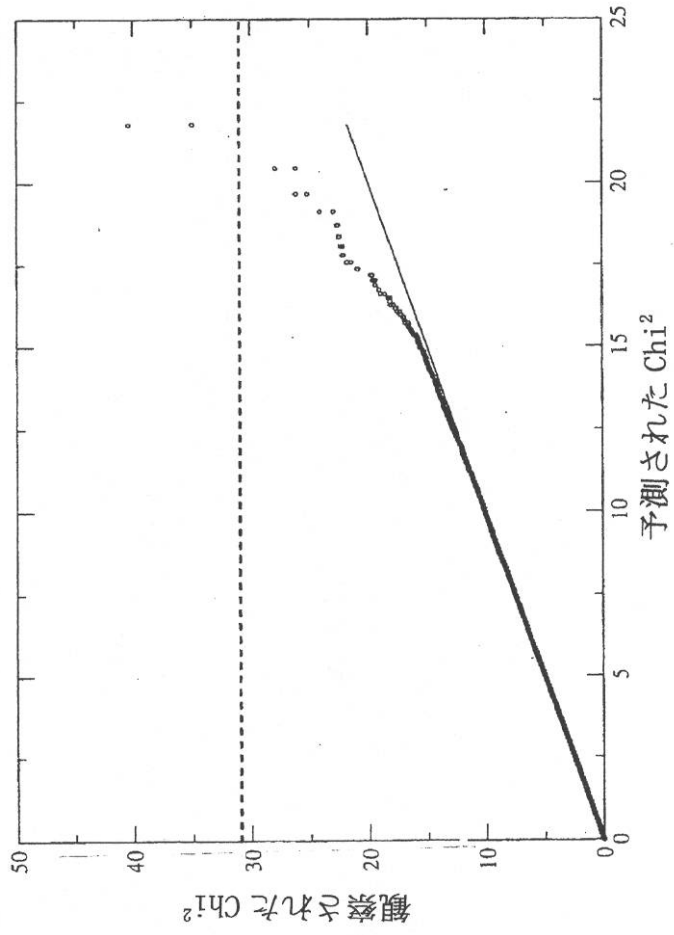
【 1 】



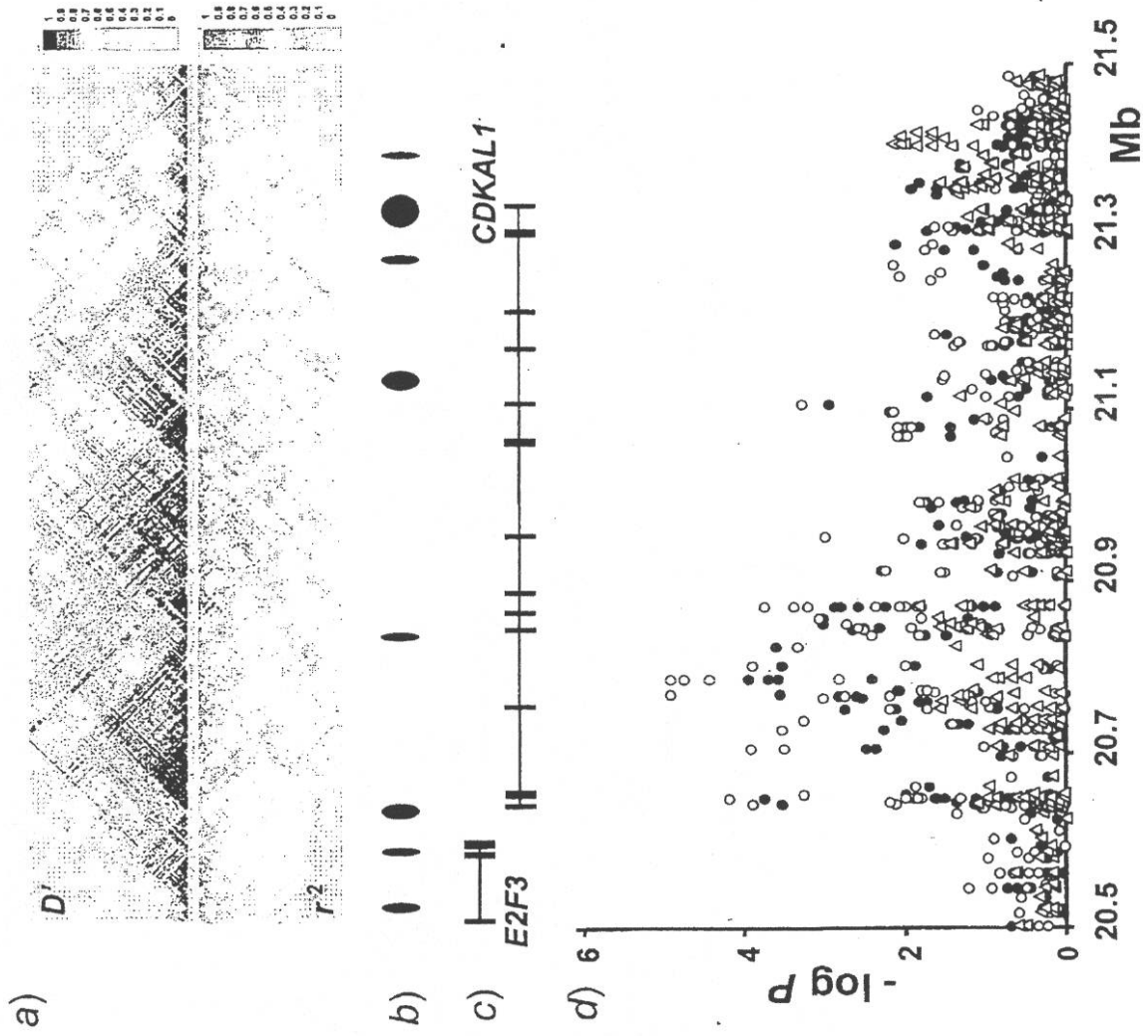
【 図 2 】



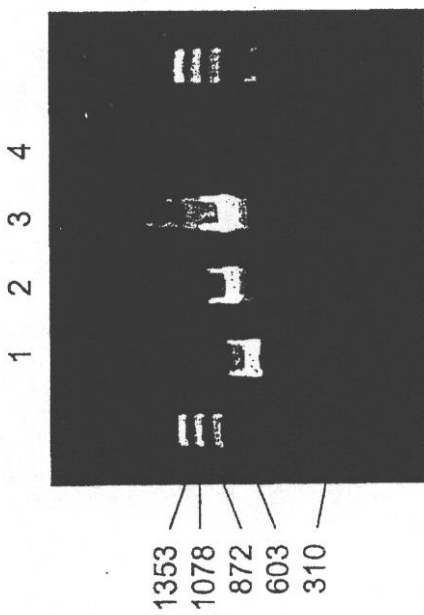
【 図 4 】



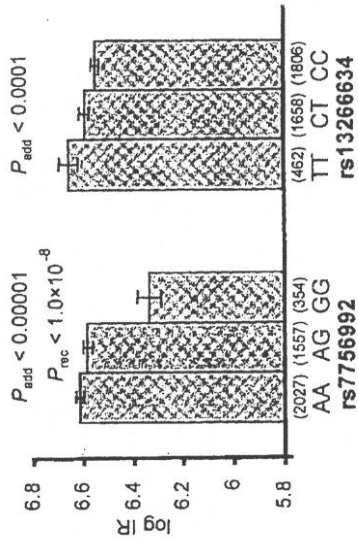
【 図 5 】



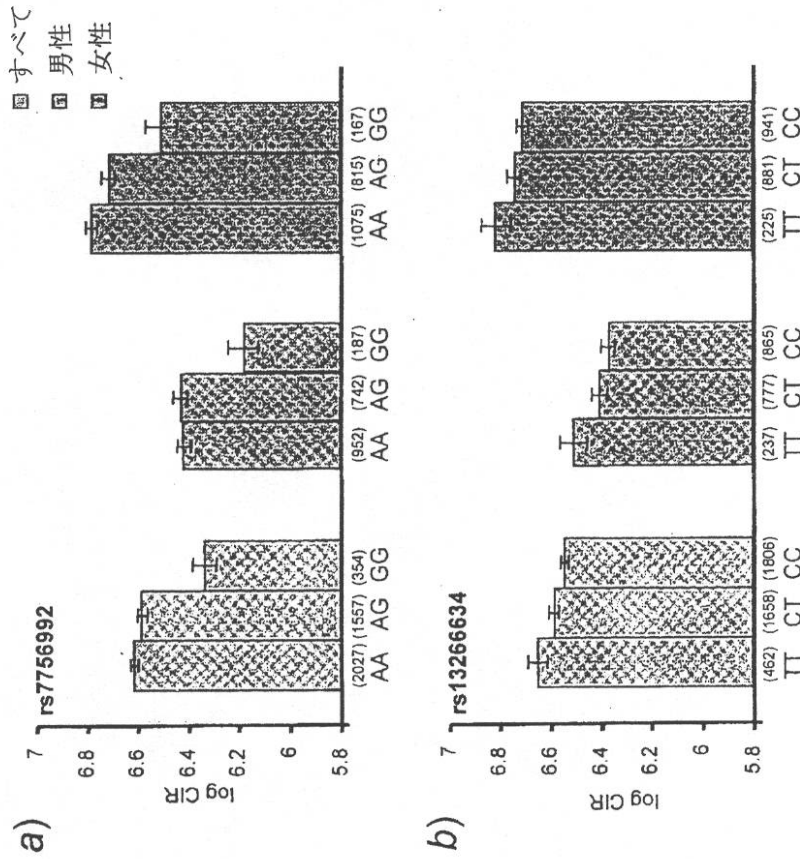
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 配列表 】

2010510804000001.xml

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IS2007/000020

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, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/108613 A (DECODE GENETICS EHF [IS]; REYNISDOTTIR INGA [IS]; GULCHER JEFFREY R [U]) 17 November 2005 (2005-11-17) claims 1,3,4	1-81,83, 84, 86-107
Y	WO 2004/042358 A (DECODE GENETICS EHF [IS]; REYNISDOTTIR INGA [IS]; GULCHER JEFFREY R [U]) 21 May 2004 (2004-05-21) page 77 - page 90	37-41
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
E earlier document but published on or after the international filing date		*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
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)		*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
8 July 2008	28/07/2008	
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 Leber, Thomas	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IS2007/000020

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHIRO MAEDA ET AL: "Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type 2 diabetes mellitus" JOURNAL OF HUMAN GENETICS, SPRINGER-VERLAG, TO, vol. 50, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 283-292, XP019374307 ISSN: 1435-232X abstract	1-81,83, 84, 86-107
Y	HAWRAMI K ET AL: "An association in non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects between susceptibility to retinopathy and tumor necrosis factor polymorphism" HUMAN IMMUNOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 46, no. 1, 1996, pages 49-54, XP009096836 ISSN: 0198-8859 abstract	1-81,83, 84, 86-107
Y	MORITANI ET AL: "Identification of diabetes susceptibility loci in db mice by combined quantitative trait loci analysis and haplotype mapping" GENOMICS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, US, vol. 88, no. 6, 16 November 2006 (2006-11-16), pages 719-730, XP005726322 ISSN: 0888-7543 abstract	1-81,83, 84, 86-107
Y	EINARSDOTTIR ELISABET ET AL: "Linkage but not association of calpain-10 to type 2 diabetes replicated in northern Sweden" DIABETES, NEW YORK, NY, US, vol. 55, no. 6, June 2006 (2006-06), pages 1879-1883, XP009096716 ISSN: 0012-1797 abstract	1-81,83, 84, 86-107
Y	GRANT STRUAN F A ET AL: "Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes" NATURE GENETICS, NATURE AMERICA, NEW YORK, US, vol. 38, no. 3, March 2006 (2006-03), pages 320-323, XP009096714 ISSN: 1061-4036 abstract	1-81,83, 84, 86-107

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IS2007/000020

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MEYRE D ET AL: "Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes" NATURE GENETICS, NATURE AMERICA, NEW YORK, US, vol. 37, no. 8, August 2005 (2005-08), pages 863-867, XP002354160 ISSN: 1061-4036 abstract	1-81,83, 84, 86-107
Y	REYNISDOTTIR INGA ET AL: "Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34-q35.2" AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, CHICAGO, IL, US, vol. 73, no. 2, August 2003 (2003-08), pages 323-335, XP002368356 ISSN: 0002-9297 abstract	1-81,83, 84, 86-107
X	GEIST T ET AL: "FLOPPY DISK COATING METHOD" IP.COM JOURNAL, IP.COM INC., WEST HENRIETTA, NY, US, 1 October 1986 (1986-10-01), XP013051410 ISSN: 1533-0001 the whole document	82,85
A	DATABASE SNP NCBI; SNP rs7756992 7 April 2003 (2003-04-07), XP002487374 retrieved from HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/SNP/SNP_REF.CG I?RS=7756992 the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IS2007/000020

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

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

- Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

- As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
- As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
- As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-107 to the extent as these claims refer to the specific SNPs mentioned the rein
- No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

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

No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IS2007/000020

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

Invention 1: 1-107(partly)

Methods and products relating to type 2 diabetes in a human individual and at least one polymorphism whereby this polymorphism is the 1. polymorphism in table 10.

Invention 2-1800: 1-107(partly)

Methods and products relating to type 2 diabetes in a human individual and at least one polymorphism whereby this polymorphism is the 2./3. ...1800 polymorphism in table 10. The number of 1800 is an estimate on the basis of Table 10.

Invention 1801-2800: 1-107(partly)

Methods and products relating to type 2 diabetes in a human individual and at least one polymorphism whereby this polymorphism is the 1./2./3. ...1000 polymorphism in table 11. The number of 1000 is an estimate on the basis of Table 11.

Inventions 2801-3300: 1-107(partly)

Methods and products relating to type 2 diabetes in a human individual and at least one polymorphism whereby this polymorphism is the 1./2./3. ...500 polymorphism in table 12. The number of 500 is an estimate on the basis of Table 12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IS2007/000020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005108613 A	17-11-2005	CA 2561901 A1	17-11-2005
		EP 1732941 A2	20-12-2006
WO 2004042358 A	21-05-2004	AU 2003290562 A1	07-06-2004
		CA 2501514 A1	21-05-2004
		CN 1894422 A	10-01-2007
		EP 1556516 A2	27-07-2005
		JP 2006506988 T	02-03-2006

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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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, 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 シュタインソースドティア, ヴァルゲルダル
アイスランド国 108 レイクジャヴィク, ダラランド 7

(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, ヴェストウルベルク 155

Fターム(参考) 4B024 AA11 CA04 CA09 CA20 HA14
4B063 QA01 QA19 QQ42 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34

专利名称(译)	2型糖尿病の遗传易感突变体		
公开(公告)号	JP2010510804A	公开(公告)日	2010-04-08
申请号	JP2009538856	申请日	2007-11-30
[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	シュタインソースドティアヴァルゲルダル トーレイフソングドマル		
发明人	シュタインソースドティア,ヴァルゲルダル トーレイフソン,グドマル		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/09 G01N33/53		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/118 C12Q2600/136 C12Q2600/156 C12Q2600/158 C12Q2600/172		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12N15/00.A G01N33/53.M		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA20 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫		
优先权	8572 2006-11-30 IS 8630 2007-04-04 IS		
其他公开文献	JP2010510804A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

关联分析表明，某些遗传变异是2型糖尿病的易感变异。本发明涉及这种易感性变体的诊断应用，包括确定对2型糖尿病的易感性增加的方法，以及确定个体对2型糖尿病的易感性降低的方法。本发明进一步涉及基于本文所述变体确定对2型糖尿病易感性的试剂盒。

IUB	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)