(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-531935
(P2023-531935A)
(43)公表日　令和5年7月26日(2023.7.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	ＺＮＡ	４Ｂ０６３
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*38/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		
Ａ６１Ｐ	*3/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全237頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-579077(P2022-579077)
(86)(22)出願日　令和3年6月21日(2021.6.21)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月15日(2023.2.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/038260
(87)国際公開番号　WO2021/262601
(87)国際公開日　令和3年12月30日(2021.12.30)
(31)優先権主張番号　63/042,327
(32)優先日　令和2年6月22日(2020.6.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/066,185
(32)優先日　令和2年8月15日(2020.8.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/075,858
最終頁に続く

(71)出願人　597160510
リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＲＥＧＥＮＥＲＯＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１０５９１－６７０７ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード７７７番
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｇタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）阻害剤による肥満の治療

(57)【要約】
本開示は、肥満を有する対象を治療する方法、肥満を発症するリスクが高い対象を識別する方法、ヒトＧタンパク質共役受容体７５バリアント核酸分子及びバリアントポリペプチドを検出する方法、ならびにＧＰＲ７５バリアント核酸分子及びバリアントポリペプチドを提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積が上昇している、または過剰に食物を摂取している対象を治療する、あるいは
体重増加を予防するために、または体重減少を維持するために対象を治療する方法であって、
ＧＰＲ７５阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２】
前記ＧＰＲ７５阻害剤が、阻害性核酸分子を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記阻害性核酸分子が、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡとハイブリダイズする、アンチセンス核酸分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記ＧＰＲ７５阻害剤が、Ｃａｓタンパク質と、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）認識配列とハイブリダイズするｇＲＮＡと、を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９またはＣｐｆ１である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置を含むかまたはこれに近接する、請求項４または請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ｇＲＮＡが、約１７～約２３ヌクレオチドを含む、請求項４～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号６１～９８のいずれか１つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項４～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記対象からの生体試料における予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の非存在を検出することを更に含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
ＧＰＲ７５参照である対象に、肥満を治療または抑制する治療剤を標準投与量で投与することを更に含む、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である対象に、肥満を治療または抑制する治療剤を標準投与量と同じかまたはそれより少ない投与量で投与することを更に含む、請求項９に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする核酸分子である、請求項９～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
肥満を治療または抑制する治療剤で対象を治療する方法であって、
前記対象が肥満であり、
前記対象が、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧタンパク質共

役受容体７５（ＧＰＲ７５）ミスセンスバリアント核酸分子を有するか否かを、
前記対象から生体試料を得るまたは得たことと、
前記対象が前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を含む遺伝子型を有するか否かを判定するために前記生体試料で配列解析を実施するまたは実施したことと、
によって、判定するステップと、
ＧＰＲ７５参照である対象に、肥満を治療もしくは抑制する前記治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を標準投与量で投与する、または投与し続けるステップと、
ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である対象に、肥満を治療もしくは抑制する前記治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与する、または投与し続けるステップと、を含み、
ここで、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有する遺伝子型の存在が、前記対象が肥満を発症するリスクが低減していることを示している、前記方法。
【請求項１４】
前記対象がＧＰＲ７５参照である場合、前記対象が、肥満を治療もしくは抑制する前記治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量で投与されるか、または投与され続ける、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記対象が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象が、肥満を治療もしくは抑制する前記治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与されるか、または投与され続ける、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする核酸分子である、請求項１３～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、
配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子、
配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテ

トラヌクレオチドを欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、または

ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有する前記ｃＤＮＡ分子

である、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

前記ＧＰＲ７５阻害剤が、阻害性核酸分子を含む、請求項１３に記載の方法。

【請求項１９】

前記阻害性核酸分子が、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡとハイブリダイズする、アンチセンス核酸分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

前記ＧＰＲ７５阻害剤が、Ｃａｓタンパク質と、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）認識配列とハイブリダイズするｇＲＮＡと、を含む、請求項１３に記載の方法。

【請求項２１】

前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９またはＣｐｆ１である、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置を含むかまたはこれに近接する、請求項２０または請求項２１に記

載の方法。
【請求項２３】
前記ｇＲＮＡが、約１７～約２３ヌクレオチドを含む、請求項２０～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号６１～９８のいずれか１つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項２０～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
肥満を発症するリスクが高い対象を同定する方法であって、
前記対象から得た生体試料において、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ミスセンスバリアント核酸分子の有無を判定すること、または判定したことを含み、
ここで、
前記対象がＧＰＲ７５参照である場合、前記対象が肥満を発症するリスクが高く、
前記対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性であるかまたはＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてホモ接合性である場合、前記対象が肥満を発症するリスクが低い、前記方法。
【請求項２６】
前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする核酸分子である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、
配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子、
配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０１に記載の７３１

位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、または

ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有する前記ｃＤＮＡ分子

である、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

前記対象が、ＧＰＲ７５参照であり、前記対象が、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量で投与される、請求項２５～２７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９】

前記対象が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象が、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与される、請求項２５～２７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０】

対象におけるヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）バリアント核酸分子を検出する方法であって、前記対象から得た試料をアッセイして、前記試料中の核酸分子が、

配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むゲノム核酸分子、

配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する

位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、または

ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４

に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を有する前記ｃＤＮＡ分子

であるか否かを判定することを含む、前記方法。

【請求項３１】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓバリアントポリペプチドの存在を検出する方法であって、

対象から得た試料でアッセイを実施し、前記試料中のＧＰＲ７５タンパク質が、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号５９、配列番号６０、または配列番号１０８を含むか否かを判定することを含む、前記方法。

【請求項３２】

少なくとも約１５ヌクレオチドを含む単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーであって、

前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーが、ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、前記一部分が、

配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、

配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、または

配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体

を含む、前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【請求項３３】

配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、または

配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む、請求項３２に記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【請求項３４】

配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む、請求項３２に記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【請求項３５】

配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む、請求項３２に記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【請求項３６】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むゲノム核酸分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体であって、

前記変化特異的プライマーまたは前記変化特異的プローブが、配列番号２に記載の５，５３９～５，５４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号５に記載の５，９１９～５，９２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、前記ゲノム核酸分子とハイブリダイズしている、前記分子複合体。

【請求項３７】

前記ゲノム核酸分子が、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、または配列番号９９を含む、請求項３６に記載の分子複合体。

【請求項３８】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｍＲＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体であって、

前記変化特異的プライマーまたは前記変化特異的プローブが、配列番号１１に記載の５

３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１６に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２１に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２６に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１４に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１９に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２４に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２９に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、前記ｍＲＮＡ分子とハイブリダイズしている、前記分子複合体。

【請求項３９】

前記ｍＲＮＡ分子が、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号１００、配列番号１０１、配列番号１０２、または配列番号１０３を含む、請求項３８に記載の分子複合体。

【請求項４０】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｃＤＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体であって、

前記変化特異的プライマーまたは前記変化特異的プローブが、配列番号３５に記載の５３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４０に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号５０に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体

、配列番号３８に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４３に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号５３に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体とハイブリダイズしている、前記分子複合体。

【請求項４１】

前記ｃＤＮＡ分子が、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、配列番号４９、配列番号５０、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、または配列番号５４、配列番号１０４、配列番号１０５、配列番号１０６、または配列番号１０７を含む、請求項４０に記載の分子複合体。

【請求項４２】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子またはその相補体であって、

前記ポリペプチドが、配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフト、配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフト、または配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、前記単離された核酸分子またはその相補体。

【請求項４３】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたゲノム核酸分子であって、

前記ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、または配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、前記単離されたゲノム核酸分子。

【請求項４４】

前記核酸分子が、配列番号２、配列番号５、または配列番号６を含む、請求項４３に記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体。

【請求項４５】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｍＲＮＡ分子であって、

前記ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７

４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、前記単離されたｍＲＮＡ分子。

【請求項４６】

前記核酸分子が、配列番号１１、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２９、または配列番号３０を含む、請求項４５に記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体。

【請求項４７】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｃＤＮＡ分子であって、

前記ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、前記単離されたｃＤＮＡ分子。

【請求項４８】

前記核酸分子が、配列番号３５、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４８、配列番号４９、配列番号５０、配列番号５３、または配列番号５４を含む、請求項４７に記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体。

【請求項４９】

配列番号５６と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の１１０～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、

配列番号５９と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の２３６～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、または

配列番号６０と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の４００～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド。

【請求項５０】

前記ポリペプチドが、配列番号５６、配列番号５９、または配列番号６０を含む、請求項４９に記載のポリペプチド。

【請求項５１】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子またはその相補体であって、

前記ポリペプチドが、配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含むか、配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止するか、または配列番号９９に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、前記単離された核酸分子またはその相補体。

【請求項５２】

前記ポリペプチドが、配列番号５７、配列番号５８、または配列番号９９を含む、請求項５１に記載の核酸分子またはその相補体。

【請求項５３】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｍＲＮＡ分子であって、

前記ヌクレオチド配列が、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記単離されたｍＲＮＡ分子。

【請求項５４】

前記核酸分子が、配列番号１２、配列番号１７、配列番号２２、配列番号２７、配列番号１３、配列番号１８、配列番号２３、配列番号２８、配列番号１００、配列番号１０１、配列番号１０２、または配列番号１０３を含む、請求項５３に記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体。

【請求項５５】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｃＤＮＡ分子であって、

前記ヌクレオチド配列が、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記単離されたｃＤＮＡ分子。

【請求項５６】

前記核酸分子が、配列番号３６、配列番号４１、配列番号４６、配列番号５１、配列番号３７、配列番号４２、配列番号４７、配列番号５２、配列番号１０４、配列番号１０５、配列番号１０６、または配列番号１０７を含む、請求項５５に記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体。

【請求項５７】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたゲノム核酸分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記単離されたゲノム核酸分子。

【請求項５８】

前記核酸分子が、配列番号３、配列番号４、または配列番号９９を含む、請求項５７に記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体。

【請求項５９】

配列番号５７と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドであって、配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、

配列番号５８と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、または

配列番号９９と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号９９に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド。

【請求項６０】

前記ポリペプチドが、配列番号５７、配列番号５８、または配列番号９９を含む、請求項５９に記載のポリペプチド。

【請求項６１】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ゲノム核酸分子、

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、

配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｍＲＮＡ分子、または

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｃＤＮＡ分子

を有する、対象の肥満の治療に使用するための、肥満を治療または抑制する治療剤。

【請求項６２】

ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ゲノム核酸分子、

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｍＲＮＡ分子、または

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体

を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｃＤＮＡ分子

を有する、対象の肥満の治療に使用するための、Ｇタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）阻害剤。

【請求項６３】

前記ＧＰＲ７５阻害剤が、阻害性核酸分子を含む、請求項６２に記載の方法。

【請求項６４】

前記阻害性核酸分子が、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡとハイブリダイズする、アンチセンス核酸分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項６３に記載の方法。

【請求項６５】

前記ＧＰＲ７５阻害剤が、Ｃａｓタンパク質と、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）認識配列とハイブリダイズするｇＲＮＡと、を含む、請求項６２に記載の方法。

【請求項６６】

前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９またはＣｐｆ１である、請求項６５に記載の方法。

【請求項６７】

前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置を含むかまたはこれに近接する、請求項６５または請求項６６に記載の方法。

【請求項６８】

前記ｇＲＮＡが、約１７～約２３ヌクレオチドを含む、請求項６５～６７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６９】

前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号６１～９８のいずれか１つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項６５～６９のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

配列表への参照

本出願は、２０２１年６月２０日に作成された、１８９２３８０４８０２ＳＥＱという

名称で５３３キロバイトのサイズのテキストファイルとして電子出願された配列表を含む。この配列表は参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本開示は、概して、肥満を有する対象のＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）阻害剤による治療、肥満を発症するリスクが高い対象を識別する方法、ＧＰＲ７５バリアント核酸分子及びバリアントポリペプチドを検出する方法、ならびにＧＰＲ７５バリアント核酸分子及びＧＰＲ７５バリアントポリペプチドに関する。

【背景技術】

【０００３】

肥満及びその心血管・代謝合併症、特に２型糖尿病及び冠動脈疾患は、世界的に著しい罹患率及び死亡率の原因となっている。安全で効果的な体重減少アプローチに対する相当なアンメットメディカルニーズが存在する。

【０００４】

食事及び身体活動に対する生活様式への介入が、肥満及び体重過多を管理するための第１の選択肢であるが、有効性が限られている場合があり、体重が元に戻るのが一般的である。肥満手術は、重度肥満患者または高リスク患者の体重減少に極めて有効であり得るが、その侵襲的性質、費用、周術期死亡を含む周術期の有害事象のリスクにより、その使用は制限されている。いくつかの薬物は体重低減効果を示しているが、肥満治療のための薬物療法は、大半の薬物によって誘導される若干の体重減少、一部の薬剤の副作用プロファイル、禁忌、服薬遵守率の低さ、及び過少処方を含む治療への障壁によって制限されている。

【０００５】

ＧＰＲ７５は、Ｇタンパク質共役受容体ファミリーのメンバーである。ＧＰＲは、リガンドが結合するとグアニンヌクレオチド結合タンパク質を活性化する、細胞表面受容体である。ＧＰＲ７５は、ケモカインＣＣＬ５／ＲＡＮＴＥＳによって活性化される。ＧＰＲ７５は、おそらくはヘテロ三量体Ｇｑタンパク質に共役しており、活性化されるとイノシトール三リン酸の産生及びカルシウムの動員を刺激する。ＧＰＲ７５は、ＣＣＬ５／ＲＡＮＴＥＳとともに、ＰＩ３、Ａｋｔ、及びＭＡＰキナーゼを含む下流のシグナル伝達経路の活性化を通じて、ニューロンの生存に役割を果たしている可能性がある。ＣＣＬ５／ＲＡＮＴＥＳはまた、この受容体の活性化を通じて、膵島細胞によるインスリン分泌を調節することができる。

【発明の概要】

【０００６】

本開示は、肥満を有する対象を治療する方法を提供し、本方法は、Ｇタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【０００７】

本開示はまた、過体重を有する対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【０００８】

本開示はまた、ＢＭＩが上昇している対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【０００９】

本開示はまた、体脂肪量、体脂肪率、または体脂肪体積が上昇した対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形

態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００１０】

本開示はまた、過剰に食物を摂取している対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００１１】

本開示はまた、体重増加を予防するか、または体重減少を維持するために対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００１２】

本開示はまた、肥満を治療または抑制する治療剤で対象を治療する方法を提供し、ここで、対象は肥満であり、本方法は、対象から生体試料を得るまたは得たことと、対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を含む遺伝子型を有するか否かを判定するために生体試料で配列解析を実施するまたは実施したことと、によって、対象が予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有するか否かを判定するステップと、ＧＰＲ７５参照である対象に、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を標準投与量で投与する、または投与し続けるステップと、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である対象に、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与する、または投与し続けるステップと、を含み、ここで、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有する遺伝子型の存在は、対象が肥満を発症するリスクが低減していることを示している。

【００１３】

本開示はまた、肥満を発症するリスクが高い対象を識別する方法を提供し、本方法は、対象から得た生体試料において、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の有無を判定すること、または判定したことを含み、ここで、対象がＧＰＲ７５参照である場合、対象は肥満を発症するリスクが高く、対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性またはホモ接合性である場合、対象は肥満を発症するリスクが低い。

【００１４】

本開示はまた、対象におけるヒトＧＰＲ７５バリアント核酸分子を検出する方法を提供し、当該方法は、対象から得た試料をアッセイして、試料中の核酸分子が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むゲノム核酸分子、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６

００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、またはｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニ

ンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であるか否かを判定することを含む方法を提供する。

【００１５】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５　Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓバリアントポリペプチドの存在を検出する方法であって、対象から得た試料でアッセイを実施し、試料中のＧＰＲ７５タンパク質が、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号５９、配列番号６０、または配列番号１０８を含むか否かを判定することを含む方法を提供する。

【００１６】

本開示はまた、少なくとも約１５ヌクレオチドを含む、単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーを提供し、この変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、この一部分は、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号６１に記載の５，８３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含む。

【００１７】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むゲノム核酸分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体を提供し、この変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブは、配列番号

２に記載の５，５３９～５，５４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号５に記載の５，９１９～５，９２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体とハイブリダイズしている。

【００１８】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｍＲＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体を提供し、この変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブは、配列番号１１に記載の５３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号１６に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号２６に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号１９に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号２９に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体とハイブリダイズしている。

【００１９】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｃＤＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体を提供し、この変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブは、配列番号３５に記載の５３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４０に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号５０に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしく

はその相補体、配列番号３８に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４３に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号５３に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体とハイブリダイズしている。

【００２０】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子またはその相補体を提供し、このポリペプチドは、配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフト、配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフト、または配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む。

【００２１】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたゲノム核酸分子を提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、または配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む。

【００２２】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｍＲＮＡ分子を提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含むか、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む。

【００２３】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｃＤＮＡ分子を提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプ

タヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含むか、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む。

【００２４】

本開示はまた、配列番号５６と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の１１０～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、配列番号５９と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の２３６～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、または配列番号６０と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の４００～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドを提供する。

【００２５】

本開示はまた、対象の肥満の治療に使用するための肥満を治療または抑制する治療剤を提供し、当該対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１

９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を有する対象の肥満の処置に使用するための肥満を処置または抑制する治療剤を提供する。

【００２６】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む

、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチド

もしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を有する対象の肥満の処置に使用するためのＧＰＲ７５阻害剤を提供する。

【００２７】

本明細書に組み込まれるとともに、本明細書の一部を構成する添付図面は、本開示のいくつかの特徴を例示する。

本特許または出願書類は、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラー図面（複数可）を含む本特許または特許出願公開の複写は、要請及び必要な料金の支払いにより特許庁より提供されよう。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】エクソームワイド関連研究に含まれる個体のベースライン特性を示す。略語：ＵＫＢ：ＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ、ＧＨＳ：Ｇｅｉｓｉｎｇｅｒ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔｅｍ、ＭＣＰＳ：Ｍｅｘｉｃｏ Ｃｉｔｙ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｓｔｕｄｙ、ＳＤ：標準偏差、Ｎ：参加者数、ＷＨＯ：Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ、ＩＱＲ：四分位範囲、ｋｇ／ｍ^2：キログラム毎平方メートル、ｍｇ／ｄＬ：ミリグラム毎デシリットル、ｍｍＨｇ：水銀柱ミリメートル。

【図２】ＵＫＢ、ＧＨＳ、及びＭＣＰＳコホートにおけるボディマス指数とのＧＰＲ７５の関連の結果を示す。略語：ＣＩ：信頼区間、ＳＤ：標準偏差、ＢＭＩ：ボディマス指数、ＡＡＦ：代替アレル頻度、ＲＲ：参照－参照遺伝子型、ＲＡ：参照－代替ヘテロ接合性遺伝子型、ＡＡ：代替－代替ホモ接合性遺伝子型、ｐＬＯＦ：予測される機能喪失、ＵＫＢ：ＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ、ＧＨＳ：Ｇｅｉｓｉｎｇｅｒ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔｅｍ ＭｙＣｏｄｅ研究、ＭＣＰＳ：Ｍｅｘｉｃｏ Ｃｉｔｙ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｓｔｕｄｙ。

【図３】エクソームワイド遺伝子－負荷解析におけるＧＰＲ７５とボディマス指数との関連を示す。表には、稀なｐＬＯＦバリアントの遺伝子負荷がエクソームワイドレベルの統計学的有意性（ｐ＜３．６×１０$^{-7}$）でボディマス指数と関連していた、ＧＰＲ７５遺伝子の関連統計が記載されている。ＵＫＢ、ＧＨＳ、及びＭＣＰＳ研究の参加者６４５，６２６名において、解析を実施した。ゲノム座標は、国際ヒトゲノム参照配列（Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ Ｈｕｍａｎ Ｂｕｉｌｄ）３８に準拠した、塩基対における染色体及び物理的位置を表す。略語：ＣＩ：信頼区間、ＳＤ：標準偏差、ＢＭＩ：ボディマス指数、ＡＡＦ：代替アレル頻度、ＲＲ：参照－参照遺伝子型、ＲＡ：参照－代替ヘテロ接合性遺伝子型、ＡＡ：代替－代替ホモ接合性遺伝子型、ｐＬＯＦ：予測される機能喪失、ミスセンス（１／５）：５つのｉｎ ｓｉｌｉｃｏ予測アルゴリズムのうちの少なくとも１つによって有害であると予測されたミスセンスバリアント、ミスセンス（５／５）：５つのｉｎ ｓｉｌｉｃｏ予測アルゴリズムのうちの５つによって有害であると予測されたミスセンスバリアント。

【図４Ａ】ヒトのボディマス指数低下に関連するＧＰＲ７５におけるタンパク質トランケーションバリアントを示す。パネルＡは、ＧＰＲ７５タンパク質及びそのドメインの線形モデル（上部、細胞内及び細胞外ドメイン（黄色）、膜貫通ドメイン（橙色））、エクソ

ームシーケンシングによって見出された４６個の予測される機能喪失バリアントのＧＰＲ７５タンパク質上での分布（中央）、ならびに各バリアントのヘテロ接合性保有者間のＢＭＩ（標準化単位）の分布（下部）を示す。下部のサブパネルでは、青色横線は非保有者の平均ＢＭＩを示し、赤色横線はＧＰＲ７５のあらゆる予測される機能喪失遺伝子バリアントの保有者における共変量を調整したＢＭＩの全体平均を示す。

【図４Ｂ】ヒトのボディマス指数低下に関連するＧＰＲ７５におけるタンパク質トランケーションバリアントを示す。パネルＢは、探索コホート及び追加コホートにおけるＧＰＲ７５の予測される機能喪失バリアントとＢＭＩとの関連のメタアナリシスを示す。略語：ＣＩ：信頼区間、ＲＲ：参照－参照遺伝子型、ＲＡ：参照－代替ヘテロ接合性遺伝子型、ＡＡ：代替－代替ホモ接合性遺伝子型、ＤＨＳ：Ｄａｌｌａｓ Ｈｅａｒｔ Ｓｔｕｄｙ、ＳＩＮＡＩ：Ｍｏｕｎｔ Ｓｉｎａｉ ＢｉｏＭｅコホート、ＤＵＫＥ：Ｄｕｋｅ Ｃａｔｈｅｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓコホート、ＴＡＩＣＨＩ：Ｔａｉｗａｎ Ｍｅｔａｂｏｃｈｉｐ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍの台湾系中国人、ＰＭＢＢ：Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ＢｉｏＢａｎｋ、ＭＡＬＭＯ：Ｍａｌｍｏ Ｄｉｅｔ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｔｕｄｙ、ＡＦＲ：アフリカ系、ＡＭＲ：米国系、ＥＡＳ：東アジア系、ＥＵＲ：ヨーロッパ系、ＳＡＳ：南アジア系。ＭＣＰＳには混血米国系個体が含まれていた。

【図５】年齢及び性別のサブグループ内におけるＧＰＲ７５ ｐＬＯＦバリアントとボディマス指数との関連を示す。略語：信頼区間：ＣＩ、標準偏差：ＳＤ、ボディマス指数：ＢＭＩ、代替アレル頻度：ＡＡＦ、Ｐ値：ｐ、参照－参照遺伝子型：ＲＲ、参照－代替遺伝子型：ＲＡ、代替－代替遺伝子型：ＡＡ、キログラム毎平方メートル：ｋｇ／ｍ^2、予測される機能喪失：ｐＬＯＦ。

【図６】ＧＰＲ７５ ｐＬＯＦバリアントの肥満リスクとの関連を示す。略語：ＯＲ：オッズ比、ＣＩ：信頼区間、Ｐ値：ｐ、ＡＡＦ：代替アレル頻度、参照－参照遺伝子型：ＲＲ、参照－代替遺伝子型：ＲＡ、代替－代替遺伝子型：ＡＡ、ｐＬＯＦ：予測される機能喪失。ＵＫＢ、ＧＨＳ、及びＭＣＰＳ研究のメタアナリシスからの結果である。

【図７】ＧＰＲ７５またはＭＣ４Ｒにおける予測される機能喪失バリアントの保有者及び非保有者のボディマス指数カテゴリの分布を示す。ＵＫＢ、ＧＨＳ、及びＭＣＰＳコホートにおける、Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎの分類に準拠したボディマス指数カテゴリでの、ＧＰＲ７５における予測される機能喪失遺伝子バリアントのヘテロ接合性保有者（上部）、非保有者（中央）、及びＭＣ４Ｒにおける予測される機能喪失遺伝子バリアントのヘテロ接合性保有者（下部）の分布である。

【図８】ＵＫＢにおける、１０歳時に比較による平均的体格よりも痩せていたと自己申告することとＧＰＲ７５ ｐＬＯＦバリアントとの関連を示す。略語：予測される機能喪失：ｐＬＯＦ、ＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ：ＵＫＢ、代替アレル頻度：ＡＡＦ、信頼区間：ＣＩ、オッズ比：ＯＲ、Ｐ値：ｐ、参照－参照遺伝子型：ＲＲ、参照－代替遺伝子型：ＲＡ、代替－代替遺伝子型：ＡＡ。

【図９－１】生体電気インピーダンスによって推定した体脂肪量及び体除脂肪量の指数とＧＰＲ７５及びＭＣ４ＲにおけるｐＬＯＦバリアントとの関連を示す。全エクソームシーケンシング及び生体電気インピーダンス測定を受けたＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ研究の参加者４２３，４１８名において、関連解析を実施した。略語：ｐＬＯＦ：予測される機能喪失、ｋｇ：キログラム、ＣＩ：信頼区間。

【図９－２】同上。

【図１０】ＵＫＢ、ＧＨＳ、及びＭＣＰＳ研究における、心血管・代謝表現型とＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦ遺伝子バリアントとの関連を示す。略語：Ｐ値：ｐ、ＳＤ：標準偏差、ＣＩ：信頼区間、ｐＬＯＦ：予測される機能喪失、ＡＡＦ：代替アレル頻度、ＲＲ：参照－参照遺伝子型、ＲＡ：参照－代替ヘテロ接合性遺伝子型、ＡＡ：代替－代替ホモ接合性遺伝子型、ヘモグロビンＡ１Ｃ：ＨｂＡ１ｃ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ：ＡＳＴ、アラニントランスアミナーゼ：ＡＬＴ、高比重リポタンパク質コレステロール：ＨＤＬ－Ｃ、低比重リポタンパク質コレステロール：ＬＤＬ－Ｃ、ミリグラム毎デシリット

ル：ｍｇ／ｄＬ、水銀柱ミリメートル：ｍｍＨｇ、単位毎リットル：Ｕ／Ｌ。
【図１１】ＧＰＲ７５、ＡＳＢ３、及びＧＰＲ７５－ＡＳＢ３遺伝子を示す。図は、ＧＰＲ７５、ＧＰＲ７５－ＡＳＢ３、及びＡＳＢ３遺伝子の遺伝子モデル及び染色体位置を示している。ＧＰＲ７５は、非コード配列を含むエクソン１をＧＰＲ７５－ＡＳＢ３リードスルー遺伝子と共有している。コード配列全体を含むＧＰＲ７５のエクソン２は、ＧＰＲ７５遺伝子に専有されており、他のいかなる遺伝子とも共有されていない。ＡＳＢ３及びＧＰＲ７５－ＡＳＢ３は、いくつかのエクソンを互いに共有しているが、ＧＰＲ７５とは共有していない。基となる記述は、Ｅｎｓｅｍｂｌ領域プロット（バージョン８５）からのものである。
【図１２－１】エクソームシーケンシングによって同定したＧＰＲ７５の予測される機能喪失バリアントを示す。表には、遺伝子負荷解析に寄与したエクソームシーケンシングによって見出された、ＧＰＲ７５遺伝子の予測される機能喪失（ｐＬＯＦ）バリアントが記載されている。０．３未満のインピュテーションのＩＮＦＯスコア値は、通常、極めて低質であると見なされる。略語：染色体、位置、参照、代替：ＣＰＲＡ、代替アレル頻度：ＡＡＦ、相補的ＤＮＡ：ｃＤＮＡ、ヒトゲノム変異学会：ＨＧＶＳ。
【図１２－２】同上。
【図１２－３】同上。
【図１３－１】ＡＳＢ３またはＧＰＲ７５－ＡＳＢ３における稀な非同義バリアントの負荷について、ＢＭＩとの関連がないことを示す。略語：代替アレル頻度：ＡＡＦ、信頼区間：ＣＩ、標準偏差：ＳＤ、ボディマス指数：ＢＭＩ、キログラム毎平方メートル：ｋｇ／m^2、Ｐ値：ｐ、参照－参照遺伝子型：ＲＲ、参照－代替遺伝子型：ＲＡ、代替－代替遺伝子型：ＡＡ、予測される機能喪失：ｐＬＯＦ。
【図１３－２】同上。
【図１４】ＡＳＢ３、ＧＰＲ７５－ＡＳＢ３、及び領域内の一般的なバリアント遺伝子型について調整した後の、ＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦバリアントの負荷とＢＭＩとの関連を示す。略語：信頼区間：ＣＩ、標準偏差：ＳＤ、ボディマス指数：ＢＭＩ、キログラム毎平方メートル：ｋｇ／m^2、Ｐ値：ｐ、代替アレル頻度：ＡＡＦ、参照－参照遺伝子型：ＲＲ、参照－代替遺伝子型：ＲＡ、代替－代替遺伝子型：ＡＡ、予測される機能喪失：ｐＬＯＦ。＊標準共変量には、ＡＳＢ３近傍のｒｓ５９４２８０５２を含む、ＧＷＡＳ解析からの全てのファインマッピングした一般的なバリアントが含まれていた。
【図１５－１】ＧＰＲ７５遺伝子座にある、ＢＭＩに関連する一般的なバリアントを示す。表には、ヨーロッパ人におけるＧＰＲ７５の両側５００ｋｂ以内の、ゲノムワイドな統計学的有意性の閾値（$p<5\times10^{-8}$）でＢＭＩに関連する２６個の一般的なバリアントのリストが記載されている。バリアントは、最近傍の遺伝子にアノテーションし、またｅＱＴＬセンチネルまたは非同義コーディングバリアントとＬＤ（$R^{\wedge}2>0.8$）にあるか否かをアノテーションしている。混血米国人では、ＧＰＲ７５遺伝子座にゲノムワイドな有意性でＢＭＩに関連する一般的なバリアントはなかった。略語：染色体、位置、参照、代替：ＣＰＲＡ、代替アレル頻度：ＡＡＦ、因果関係の事後確率：ＰＰＡ、連鎖不平衡：ＬＤ、発現定量的形質遺伝子座：ｅＱＴＬ。
【図１５－２】同上。
【図１５－３】同上。
【図１６－１】ＧＰＲ７５遺伝子座にある一般的なバリアントについて、ＢＭＩとの関連を示す。ＵＫＢ及びＧＨＳのヨーロッパ系個体におけるインピュテーションした一般的なバリアントのＧＷＡＳ解析の結果を左パネルに示し、ＭＣＰＳコホートの混血米国人におけるそれらのＧＷＡＳ解析の結果を右パネルに示す。ヨーロッパ個体のＧＷＡＳのセンチネルバリアント（ｒｓ５９４２８０５２）を、左パネルに強調表示する。混血米国人では、ゲノムワイドで有意な関連はなかった（$p<5\times10^{-8}$）。
【図１６－２】同上。
【図１７－１】感度解析での、ボディマス指数とＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦ遺伝子バリアントとの関連を示す。表には、一度に１つの遺伝子バリアントを除外するｌｅａｖｅ－

ｏｎｅ－ｏｕｔ解析、及び個々のバリアント解析においてＢＭＩ低下に関連するバリアントを除外する解析（最下段）が記載されている。略語：ＣＩ：信頼区間、ＳＤ：標準偏差、ＢＭＩ：ボディマス指数、ｐ：Ｐ値、ｐＬＯＦ：予測される機能喪失。
【図１７－２】同上。
【図１７－３】同上。
【図１７－４】同上。
【図１８】個々のバリアント解析での、ＢＭＩに関連するＧＰＲ７５における予測される機能喪失バリアントを示す。本表には、遺伝子負荷解析に含まれ、逆分散加重メタアナリシス（ｐ＜０．０５）においてもＢＭＩと個別に関連していた、ＧＰＲ７５　ｐＬＯＦバリアントについての関連統計が記載されている。略語：ＡＡＦ：代替アレル頻度、ＣＩ：信頼区間、ＳＤ：標準偏差、ＢＭＩ：ボディマス指数、ｐ：Ｐ値、フレームシフト：ｆｓ、ｐＬＯＦ：予測される機能喪失。
【図１９Ａ】ＧＰＲ７５における２つの予測される機能喪失遺伝子バリアントのｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現試験を示す。パネルＡは、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡレベルを測定した定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応実験の結果を示す。ＧＰＲ７５の発現量を、ベータアクチン遺伝子に対して算出した。値は、条件ごとに実施した３回の生物学的反復実験のうちの１回を表す、３回の技術的反復の平均及び標準偏差を表している。
【図１９Ｂ】ＧＰＲ７５における２つの予測される機能喪失遺伝子バリアントのｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現試験を示す。パネルＢは、ＧＰＲ７５タンパク質レベルのウエスタンブロッティング解析を示す。ＧＰＲ７５　Ａｌａ１１０ｆｓ及びＧｌｎ２３４＊タンパク質産物は、それぞれ１４ｋＤａ及び２５ｋＤａの予測分子量に相当する。結果は、３回の生物学的反復を表している。
【図１９Ｃ】ＧＰＲ７５における２つの予測される機能喪失遺伝子バリアントのｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現試験を示す。パネルＣは、ＧＰＲ７５の細胞局在化について描写する免疫蛍光染色実験を示す。上部画像は膜透過処理によって行った細胞内染色を示し、下部画像は形質膜局在化（非透過処理細胞膜）を示す。
【図１９Ｄ】ＧＰＲ７５における２つの予測される機能喪失遺伝子バリアントのｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現試験を示す。パネルＤは、ＧＰＲ７５の細胞表面発現のフローサイトメトリー解析を示す。同定した細胞集団を、ＨＡ－ＴＡＧ　ＧＰＲ７５陽性生細胞のパーセント（％）で表す。値は、条件ごとの４回の生物学的反復の平均及びその標準偏差を表す。実験は全て、緑色蛍光タンパク質対照プラスミド（対照）、ＧＰＲ７５－野生型（ＧＰＲ７５）、ＧＰＲ７５－Ａｌａ１１０ｆｓ、またはＧＰＲ７５－Ｇｌｎ２３４＊プラスミドをトランスフェクトしたＨＥＫ２９３細胞で実施した。略語：ＳＳＣ：側方散乱、ＨＡ：ヘマグルチニンタグ。
【図２０】ＧＰＲ７５のＮ末端トランケーション遺伝子バリアント対Ｃ末端トランケーション遺伝子バリアントとＢＭＩとの関連を示す。略語：ＣＩ：信頼区間、ＳＤ：標準偏差、ＢＭＩ：ボディマス指数、ｐ：ｐ値、ＡＡＦ：代替アレル頻度、ＲＲ：参照－参照遺伝子型、ＲＡ：参照－代替ヘテロ接合性遺伝子型、ＡＡ：代替－代替ホモ接合性遺伝子型、ｋｇ／ｍ^2：キログラム毎平方メートル。
【図２１】ＧＰＲ７５　ＷＴ（ＨＩＳＴ及びＷＴで示す）ならびにホモ接合体ノックアウト（ＫＯで示す）の雄マウス（上部パネル）ならびに雌マウス（下部パネル）の平均体重を示す。
【図２２】雄ホモ接合体ノックアウト（ＫＯで示す）の体組成の野生型と比較したパーセンテージ差を示す。ＢＭＣ：骨塩量、ＢＭＤ：骨密度、Ｐ：ｐ値。
【図２３－１】ＧＰＲ７５　ＷＴ（ＨＩＳＴ及びＷＴ）雄マウスならびにホモ接合体ノックアウト（ＫＯで示す）雄マウスの平均脂肪体積及び脂肪体積率を示す。
【図２３－２】同上。
【図２３－３】同上。
【図２４Ａ】Ｇｐｒ７５の遺伝子欠失を有するマウスにおける高脂肪飼料の間の体重増加及び代謝表現型を示す。パネルＡは、１４週間の高脂肪飼料曝露中の週ごとの体重増加を

示す。パネルは、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$（ＷＴ）、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$（ＨＥＴ）、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$（ＫＯ）マウスの結果を示している。括弧内は各群及び解析に含まれるマウスの数である。結果を平均±標準誤差として表す。略語：ｎｓ：統計学的に有意ではない。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１は、二元配置ＡＮＯＶＡとテューキーの多重比較検定による。

【図２４Ｂ】Ｇｐｒ７５の遺伝子欠失を有するマウスにおける高脂肪飼料の間の体重増加及び代謝表現型を示す。パネルＢは、高脂肪飼料曝露前後の空腹時血糖の変化を示す。パネルは、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$（ＷＴ）、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$（ＨＥＴ）、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$（ＫＯ）マウスの結果を示している。括弧内は各群及び解析に含まれるマウスの数である。結果を平均±標準誤差として表す。略語：ｎｓ：統計学的に有意ではない。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１は、二元ＡＮＯＶＡとテューキーの多重比較検定による。

【図２４Ｃ】Ｇｐｒ７５の遺伝子欠失を有するマウスにおける高脂肪飼料の間の体重増加及び代謝表現型を示す。パネルＣは、１４週間の高脂肪飼料曝露終了時の糖負荷試験の結果を示す。パネルは、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$（ＷＴ）、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$（ＨＥＴ）、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$（ＫＯ）マウスの結果を示している。括弧内は各群及び解析に含まれるマウスの数である。結果を平均±標準誤差として表す。略語：ｎｓ：統計学的に有意ではない。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１は、二元配置ＡＮＯＶＡとテューキーの多重比較検定による。

【図２４Ｄ】Ｇｐｒ７５の遺伝子欠失を有するマウスにおける高脂肪飼料の間の体重増加及び代謝表現型を示す。パネルＤは、１４週間の高脂肪飼料曝露終了時の血漿インスリンを示す。パネルは、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$（ＷＴ）、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$（ＨＥＴ）、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$（ＫＯ）マウスの結果を示している。括弧内は各群及び解析に含まれるマウスの数である。結果を平均±標準誤差として表す。略語：ｎｓ：統計学的に有意ではない。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１は、二元配置ＡＮＯＶＡとテューキーの多重比較検定による。

【図２５Ａ】マウス実験における血漿レプチン、アディポネクチン、及びレプチン－アディポネクチン比を示す。パネルＡは、野生型（１と設定）と比較した倍率差として表す、高脂肪飼料曝露後のＧｐｒ７５$^{+/+}$（ＷＴ）、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$（ＨＥＴ）、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$（ＫＯ）マウスの血漿レプチンレベルを示す。野生型マウスの絶対レベル（平均±標準偏差）は、２０８±４２ｐｇ／ｍＬであった。Ｘ軸表示の括弧内は、各群及び解析に含まれるマウスの数である。結果を平均±標準誤差として表す。ｎｓ：統計学的に有意ではない。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１は、二元配置ＡＮＯＶＡとテューキーの多重比較検定による。

【図２５Ｂ】マウス実験における血漿レプチン、アディポネクチン、及びレプチン－アディポネクチン比を示す。パネルＢは、野生型（１と設定）と比較した倍率差として表す、高脂肪飼料曝露後のＧｐｒ７５$^{+/+}$（ＷＴ）、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$（ＨＥＴ）、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$（ＫＯ）マウスの血漿アディポネクチンレベルを示す。野生型マウスの絶対レベル（平均±標準偏差）は、３，９１１±１，６５６ｎｇ／ｍＬであった。Ｘ軸表示の括弧内は、各群及び解析に含まれるマウスの数である。結果を平均±標準誤差として表す。ｎｓ：統計学的に有意ではない。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１は、二元配置ＡＮＯＶＡとテューキーの多重比較検定による。

【図２５Ｃ】マウス実験における血漿レプチン、アディポネクチン、及びレプチン－アディポネクチン比を示す。パネルＣは、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$（ＷＴ）、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$（ＨＥＴ）、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$（ＫＯ）マウスの、比単位で表すレプチン対アディポネクチン比を示す。Ｘ軸表示の括弧内は、各群及び解析に含まれるマウスの数である。結果を平均±標準誤差として表す。ｎｓ：統計学的に有意ではない。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１は、二元配置ＡＮＯＶＡとテューキーの多重比較検定による。

【図２６Ａ】高脂肪飼料マウス実験において測定した体重、脂肪量、除脂肪量、骨量、及び血糖値を示す。固形飼料（０週目または－１週目）及び９週間にわたる高脂肪飼料給餌（ＨＦＤ）で維持した、Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$、Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{-}$、及びＧｐｒ７５$^{-}$／$^{-}$マウス（それぞれ黒丸、赤四角、及び青三角）の体重（パネルＡ）である。＊：Ｇｐｒ７５$^{-}$／$^{-}$マウスがＧｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$マウスに対してＰ＜０．０５。＃：Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{-}$マウスがＧｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$マウスに対してＰ＜０．０５。＄：それぞれの遺伝子型について、最後の高脂肪飼料のデータポイントが、高脂肪飼料給餌前に固形飼料で得た最初のデータポイントに対してＰ＜０．０５。

【図２６Ｂ－１】高脂肪飼料マウス実験において測定した体重、脂肪量、除脂肪量、骨量、及び血糖値を示す。固形飼料（０週目または－１週目）及び９週間にわたる高脂肪飼料給餌（ＨＦＤ）で維持した、Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$、Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{-}$、及びＧｐｒ７５$^{-}$／$^{-}$マウス（それぞれ黒丸、赤四角、及び青三角）の脂肪量（パネルＢ、上部）、除脂肪量（パネルＢ、中央）、及び骨量（パネルＢ、下部）。＊：Ｇｐｒ７５$^{-}$／$^{-}$マウスがＧｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$マウスに対してＰ＜０．０５。＃：Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{-}$マウスがＧｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$マウスに対してＰ＜０．０５。＄：それぞれの遺伝子型について、最後の高脂肪飼料のデータポイントが、高脂肪飼料給餌前に固形飼料で得た最初のデータポイントに対してＰ＜０．０５。

【図２６Ｂ－２】同上。

【図２６Ｂ－３】同上。

【図２６Ｃ】高脂肪飼料マウス実験において測定した体重、脂肪量、除脂肪量、骨量、及び血糖値を示す。固形飼料（０週目または－１週目）及び９週間にわたる高脂肪飼料給餌（ＨＦＤ）で維持した、Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$、Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{-}$、及びＧｐｒ７５$^{-}$／$^{-}$マウス（それぞれ黒丸、赤四角、及び青三角）の血糖値（パネルＣ）。＊：Ｇｐｒ７５$^{-}$／$^{-}$マウスがＧｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$マウスに対してＰ＜０．０５。＃：Ｇｐｒ７５$^{+}$／$^{-}$マウスがＧｐｒ７５$^{+}$／$^{+}$マウスに対してＰ＜０．０５。＄：それぞれの遺伝子型について、最後の高脂肪飼料のデータポイントが、高脂肪飼料給餌前に固形飼料で得た最初のデータポイントに対してＰ＜０．０５。

【図２７】固形飼料を給餌した雌ＧＰＲ７５ノックアウトマウスが、インスリン抵抗性ではなく、耐糖能の改善を示すことを示す。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

本開示の態様に関する様々な用語が、本明細書及び特許請求の範囲全体を通して使用される。特に明記しない限り、このような用語には、当該技術分野における通常の意味を付与するものとする。具体的に定義されているその他の用語は、本明細書に示されている定義と一致する形で解釈されるものとする。

【００３０】

別段に明示的な定めのない限り、本明細書に示されているいずれの方法または態様も、そのステップを特定の順序で実施する必要があるものとして解釈するようには意図されていない。したがって、ステップを特定の順序に限定すべきことが、特許請求の範囲または説明において、方法の請求項によって具体的に定められていない場合には、いかなる点においても、順序が推測されるようには意図されていない。このことは、ステップもしくは作業フローの手筈に関する論理事項、文法構成もしくは句読法に由来する一般的意味、または本明細書に記載されている態様の数もしくは種類を含め、あらゆる考え得る非明示的な解釈基準についても同様である。

【００３１】

本明細書で使用される場合、文脈上明らかに別段に示されている場合を除き、「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」という単数形には、複数の参照対象が含まれる。

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、記載された数値が概算であり、小さな変動が開示された実施形態の実践に有意に影響を及ぼさないことを意味する。数値が使用される場合、文脈によって別段に示されていない限り、「約」という用語は、数値が±

１０％変動し、開示された実施形態の範囲内に留まることができることを意味する。

【００３２】

本明細書で使用する場合、「含む」という用語は、特定の実施形態では、所望に応じて、「からなる」または「から本質的になる」と置き換えてよい。

本明細書で使用される場合、核酸分子またはポリペプチドに関して、「単離された」という用語は、核酸分子またはポリペプチドが、例えば、血液及び／または動物組織から離れて、その本来の環境以外の状態にあることを意味する。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子またはポリペプチドは、他の核酸分子または他のポリペプチド、特に動物起源の他の核酸分子またはポリペプチドを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、核酸分子またはポリペプチドは、高度に精製された形態、すなわち、９５％を超える純度または９９％を超える純度であり得る。この文脈で使用される場合、「単離された」という用語は、二量体または代わりにリン酸化もしくは誘導体化された形態などの代替の物理的形態における同じ核酸分子またはポリペプチドの存在を排除しない。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「核酸」、「核酸分子」、「核酸配列」、「ポリヌクレオチド」、または「オリゴヌクレオチド」という用語は、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を含むことができ、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡを含むことができ、一本鎖、二本鎖、または多重鎖であることができる。核酸の一方の鎖はその相補体も指す。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語には、哺乳動物を含む任意の動物が含まれる。哺乳動物としては、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタなど）、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）、ならびに非ヒト霊長類（例えば、類人猿及びサルなど）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、医師の管理下にある患者である。

【００３５】

対象の肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取の発症リスクの減少に関連するＧＰＲ７５遺伝子のバリアントが、本開示に従って同定されている。例えば、ヒトＧＰＲ７５参照の５，５４０～５，５４６位（配列番号１を参照されたい）のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠失させる遺伝子変化、またはヒトＧＰＲ７５参照の５，５５７位（配列番号１を参照されたい）のグアニンヌクレオチドをアデニンに、もしくはヒトＧＰＲ７５参照の５，９１１位（配列番号１を参照されたい）のチロシンヌクレオチドをチミンに変える遺伝子変化、またはヒトＧＰＲ７５参照の５，９２０～５，９２３位（配列番号１を参照されたい）のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠失させる遺伝子変化、またはヒトＧＰＲ７５参照の６，４１１位（配列番号１を参照されたい）にチミンヌクレオチドを挿入する遺伝子変化は、そのような変化を有するヒトが、肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取の発症リスクが減少し得ることを示すことが認められている。肥満、体重、ＢＭＩ、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積、及び／または体除脂肪量、体除脂肪率、もしくは体除脂肪体積と何らかの既知の関連性を有するＧＰＲ７５遺伝子またはタンパク質のバリアントは存在しないと考えられている。総じて、本明細書に記載の遺伝子解析は、驚くべきことに、ＧＰＲ７５遺伝子、特にＧＰＲ７５遺伝子のバリアントが、肥満を発症するリスクの減少に関連し、体重の低下、ＢＭＩの低下、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の低下、及び／または体除脂肪量、体除脂肪率、もしくは体除脂肪体積の低下に関連することを示している。したがって、肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取を発症するリスクが高い、ＧＰＲ７５参照である対象を、肥満が予防されるように、その症状が低減されるように、及び／または症状の発症が抑制されるように、治療することができる。したがって、本開示は、対象のそのようなバリアントの同定を活用して、肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／

または過剰食物摂取を発症するそのような対象のリスクを同定もしくは層別化し、あるいは肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取を発症するリスクが高いと対象を診断して、リスクのある対象または活動性疾患を有する対象をそれに応じて治療することができるようにする、方法を提供する。更に、本開示は、単離されたＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、バリアントｍＲＮＡ分子、及びバリアントｃＤＮＡ分子を提供する。本明細書では、肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取の発症リスクの減少と関連することが見出された、ＧＰＲ７５の機能喪失バリアント核酸分子も更に提供される。

【００３６】

肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取の発症リスクの減少と関連し得る、ＧＰＲ７５遺伝子の更なるミスセンスバリアントには、（ＧＲＣｈ３８／ｈｇ３８（２０１３年１２月）ヒトゲノムアセンブリに準拠した）第２染色体の５３，８５４，６５６位におけるチミンのシトシンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の３４位に対応する位置におけるグルタミンのアルギニンでの置き換え、第２染色体の５３，８５４，３３０位におけるグアニンのアラニンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の１４３位に対応する位置におけるアルギニンのトリプトファンでの置き換え、第２染色体の５３，８５４，３２１位におけるチミンのシトシンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の１４６位に対応する位置におけるメチオニンのバリンでの置き換え、第２染色体の５３，８５４，１９１位におけるシトシンのグアニンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の１８９位に対応する位置におけるシステインのセリンでの置き換え、第２染色体の５３，８５３，７８０位におけるアラニンのグアニンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の３２６位に対応する位置におけるイソロイシンのトレオニンでの置き換え、第２染色体の５３，８５３，６３４位におけるチミンのアデニンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の３７５位に対応する位置におけるイソロイシンのロイシンでの置き換え、及び第２染色体の５３，８５３，１８１位におけるシトシンのチミンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の５２６位に対応する位置におけるグルタミン酸のリジンでの置き換えが含まれる（したがって、本明細書に記載の実施形態のいずれにも含まれ得る）。

【００３７】

ＧＰＲ７５遺伝子の更なるバリアントは、対象の肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取を発症するリスクの増加に関連する場合があり、これらは機能獲得（ＧＯＦ）バリアントと見なされる場合がある。そのようなＧＯＦには、第２染色体の５３，８５４，４３７位におけるアデニンのチミンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の１０７位に対応する位置におけるフェニルアラニンのチロシンでの置き換え、及び第２染色体の５３，８５３，６９７位におけるグアニンのアデニンでの置換により生じる、配列番号５５に記載の３５４位に対応する位置におけるロイシンのフェニルアラニンでの置き換えが（ＧＲＣｈ３８／ｈｇ３８（２０１３年１２月）ヒトゲノムアセンブリに準拠して）含まれ得る。したがって、いずれかのバリアントを有する対象を、ＧＰＲ７５阻害剤で治療することができる。そのような対象は、肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取を発症するリスクについて、ＧＯＦバリアントの存在を検出することによって評価することができる。

【００３８】

本開示の目的のために、任意の特定のヒトを、３つのＧＰＲ７５遺伝子型、すなわち、ｉ）ＧＰＲ７５参照、ｉｉ）予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性、またはｉｉｉ）予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてホモ接合性、のうちの１つを有すると分類することができる。ヒトがＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子のコピーを有していない場合、そのヒトはＧＰＲ７５参

照である。ヒトが予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の単一コピーを有する場合、そのヒトは、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。本明細書で使用される場合、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有するＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする任意のＧＰＲ７５核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）である。部分的な機能喪失（または予測される部分的な機能喪失）を有するＧＰＲ７５ポリペプチドを有するヒトは、ＧＰＲ７５について低形質性である。ＧＰＲ７５の予測される機能喪失バリアント核酸分子は、ＧＰＲ７５　Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする任意の核酸分子であり得る。ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子はまた、Ｌｙｓ４０４＊及びＳｅｒ２１９ｆｓをコードする任意の核酸分子であり得るか、またはｃ．－１１０＋１Ｇ＞Ａであり得る。ヒトがＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の２つのコピーを有する場合、そのヒトは、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてホモ接合性である。

【００３９】

ＧＰＲ７５参照であると遺伝子型決定されているかまたは判定されている対象については、そのような対象は、肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取を発症するリスクが高い。ＧＰＲ７５参照、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性のいずれかであると遺伝子型決定されているかまたは判定されている対象については、そのような対象をＧＰＲ７５阻害剤で治療することができる。

【００４０】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有するＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする任意のＧＰＲ７５核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子など）であり得る。例えば、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子は、ＧＰＲ７５　Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする任意の核酸分子であり得る。ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子はまた、Ｌｙｓ４０４＊及びＳｅｒ２１９ｆｓをコードする任意の核酸分子であり得るか、またはｃ．－１１０＋１Ｇ＞Ａであり得る。

【００４１】

ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子には、２：５３８５３１３４：Ｔ：Ｇ、２：５３８５３１３５：Ｔ：Ｇ、２：５３８５３１３６：Ａ：Ｃ、２：５３８５３２００：ＧＧＴ：Ｇ、２：５３８５３２４５：ＧＴ：Ｇ、２：５３８５３２５６：Ｇ：Ａ、２：５３８５３３５２：Ｇ：Ａ、２：５３８５３３５４：ＣＣＡ：Ｃ、２：５３８５３３８２：ＴＧ：Ｔ、２：５３８５３５０２：Ｔ：Ａ、２：５３８５３５３５：Ｇ：Ａ、２：５３８５３５４７：Ｔ：Ａ、２：５３８５３５６０：Ｇ：ＧＡ、２：５３８５３６４１：ＧＴＴ：Ｇ、２：５３８５３６８０：ＣＡＡＴＴＣＡＡＡＣＴＧＧＴ：Ｃ、２：５３８５３６９２：Ｇ：Ｔ、２：５３８５３７３０：Ｇ：Ａ、２：５３８５３７７１：Ｇ：Ｃ、２：５３８５３８５３：Ｇ：Ａ、２：５３８５３８７７：Ｇ：Ａ、２：５３８５３９２６：Ｇ：Ｔ、２：５３８５３９２７：Ｔ：ＴＡ、２：５３８５３９４６：Ｇ：ＧＴ、２：５３８５３９６７：ＴＧＧ：Ｔ、２：５３８５４００９：Ｇ：Ａ、２：５３８５４０３７：Ａ：ＡＧ、２：５３８５４０４５：ＡＣＴＴＴ：Ａ、２：５３８５４０５１：Ｔ：Ａ、２：５３８５４０５７：Ｇ：Ａ、２：５３８５４０７８：Ｇ：Ａ、２：５３８５４０９９：ＣＡＧ：Ｃ、２：５３８５４１３５：ＣＡＴ：Ｃ、２：５３８５４１３７：ＴＡＧＡＧ：Ｔ、２：５３８５４３０６：Ｇ：Ａ、２：５３８５４３８０：Ｇ：Ｃ、２：５３８５４４０９：Ａ：

ＡＧ、２：５３８５４４２１：ＡＣＴＡＣＴＧＧ：Ａ、２：５３８５４４７４：Ｃ：Ａ、２：５３８５４４７６：Ｃ：ＣＡ、２：５３８５４４８５：ＡＧ：Ａ、２：５３８５４６４４：ＴＧ：Ｔ、２：５３８５４６８５：ＴＣ：Ｔ、２：５３８５４６９５：Ｇ：Ｔ、２：５３８５４７４０：ＴＧ：Ｔ、２：５３８５４７５５：Ａ：Ｇ、及び２：５３８５９８２７：Ｃ：Ｔ（ＧＲＣｈ３８／ｈｇ３８（２０１３年１２月）ヒトゲノムアセンブリに準拠）も含まれるが、これらに限定されない。

【００４２】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、ＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドは、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有する任意のＧＰＲ７５ポリペプチドであり得る。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、ＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドは、例えば、ＧＰＲ７５　Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓを含む、本明細書に記載のＧＰＲ７５ポリペプチドのいずれかであり得る。ＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドはまた、Ｌｙｓ４０４＊またはＳｅｒ２１９ｆｓであり得る。

【００４３】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、肥満であり得るか、または過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積が上昇し得るか、及び／または過剰に食物を摂取している可能性がある。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、肥満であり得る。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、過体重を有し得る。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、ＢＭＩ上昇を有し得る。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積が上昇し得る。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、過剰に食物を摂取している可能性がある。

【００４４】

肥満の症状としては、過剰な体脂肪の蓄積（特に腰周囲）、息切れ、発汗の増加、いびき、突発的な身体活動への対処ができないこと、毎日のひどい疲労感、背部・関節痛、皮膚の問題（皮膚のひだに蓄積する水分によるもの）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

本開示は、肥満を有する対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００４６】

本開示はまた、過体重を有する対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００４７】

本開示はまた、ＢＭＩが上昇している対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００４８】

本開示はまた、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積が上昇した対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００４９】
本開示はまた、過剰に食物を摂取している対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。
【００５０】
本開示はまた、体重増加を予防するか、または体重減少を維持するために対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照であるか、または予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。
【００５１】
対象がＧＰＲ７５阻害剤で治療される本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、ＧＰＲ７５参照であり得る（すなわち、対象は、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子のコピーを有していない）。対象がＧＰＲ７５阻害剤で治療される本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、対象は、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性であり得る（すなわち、対象は、参照ＧＰＲ７５核酸分子の単一コピーのみを有する）。ＧＰＲ７５阻害剤の投与時に対象の遺伝子型を判定する必要はない。
【００５２】
いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、阻害性核酸分子を含む。阻害性核酸分子の例としては、アンチセンス核酸分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、及びショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。そのような阻害性核酸分子は、ｍＲＮＡ分子などのＧＰＲ７５核酸分子の任意の領域を標的とするように設計され得る。いくつかの実施形態では、アンチセンスＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡは、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子内の配列とハイブリダイズして、対象の細胞におけるＧＰＲ７５ポリペプチドの発現を低下させる。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子とハイブリダイズして、対象の細胞におけるＧＰＲ７５ポリペプチドの発現を低下させるアンチセンスＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス核酸分子は、配列番号１０９～５２９に示されるヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子とハイブリダイズして、対象の細胞におけるＧＰＲ７５ポリペプチドの発現を低下させるｓｉＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、配列番号５３０～１４５７に示されるヌクレオチド配列（センス鎖とアンチセンス鎖の対）（すなわち、例えば、ｓｉＲＮＡ分子のセンス鎖及びアンチセンス鎖をそれぞれ形成する配列番号５３０及び配列番号５３１。配列番号５３０～１４５７に示される残りのｓｉＲＮＡ分子のセンス鎖及びアンチセンス鎖についても同様）を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子とハイブリダイズして、対象の細胞におけるＧＰＲ７５ポリペプチドの発現を低下させるｓｈＲＮＡを含む。好適なＧＰＲ７５特異的ｓｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡは、例えば、Ｇａｒｃｉａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｉｒｃ．Ｒｅｓ．，２０１７，１２０，１７７６－１７８８に開示されている。
【００５３】
本明細書に開示される阻害性核酸分子は、ＲＮＡ、ＤＮＡ、またはＲＮＡとＤＮＡの両方を含み得る。阻害性核酸分子はまた、異種核酸配列（例えば、ベクター内のもの）または異種標識と連結または融合させることもできる。例えば、本明細書で開示される阻害性核酸分子は、阻害性核酸分子と異種核酸配列とを含むベクター内に、またはそれらを含む外来性ドナー配列として、存在してもよい。阻害性核酸分子は、異種標識に連結または融合させることもできる。標識は、直接検出可能（例えば、フルオロフォアなど）であり得

るか、または間接的に検出可能（例えば、ハプテン、酵素、またはフルオロフォアクエンチャーなど）であり得る。そのような標識は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、または化学的な手段によって検出可能であり得る。そのような標識には、例えば、放射標識、顔料、色素、色原体、スピン標識、及び蛍光標識が含まれる。標識は、例えば、化学発光物質、金属含有物質、または酵素でもあり得、酵素の場合、酵素依存性の二次的シグナル発生が生じる。「標識」という用語はまた、コンジュゲート分子に選択的に結合することができ、そのコンジュゲート分子が、後で基質とともに加えた際に検出可能なシグナルを発生させるために使用されるようにする「タグ」またはハプテンを指し得る。例えば、ビオチンは、タグとして、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）のアビジンコンジュゲートまたはストレプトアビジンコンジュゲートとともに使用し、このタグに結合させて、ＨＲＰの存在を検出するために、発色基質（例えば、テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）など）または蛍光発生基質を使用して調べることができる。精製を容易にするためにタグとして使用することができる例示的な標識としては、ｍｙｃ、ＨＡ、ＦＬＡＧ、または３ＸＦＬＡＧ、６ＸＨｉｓもしくはポリヒスチジン、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、マルトース結合タンパク質、エピトープタグ、または免疫グロブリンのＦｃ部分が挙げられるが、これらに限定されない。多くの標識には、例えば、粒子、フルオロフォア、ハプテン、酵素及び酵素の発色基質、蛍光発生基質、ならびに化学発光基質、ならびに他の標識が含まれる。

【００５４】

開示されている阻害性核酸分子は、例えば、ヌクレオチドアナログまたは代用ヌクレオチドなどの、ヌクレオチドまたは非天然もしくは修飾ヌクレオチドを含み得る。そのようなヌクレオチドには、修飾された塩基、糖、もしくはリン酸基を含有するか、またはその構造に非天然部分が組み込まれたヌクレオチドが含まれる。非天然ヌクレオチドの例としては、ジデオキシヌクレオチド、ビオチン化ヌクレオチド、アミノ化ヌクレオチド、脱アミノ化ヌクレオチド、アルキル化ヌクレオチド、ベンジル化ヌクレオチド、及びフルオロフォア標識化ヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５５】

本明細書に開示される阻害性核酸分子はまた、１つ以上のヌクレオチドアナログまたは置換を含み得る。ヌクレオチドアナログは、塩基部分、糖部分、またはリン酸部分のいずれかに対する修飾を含有するヌクレオチドである。塩基部分に対する修飾としては、Ａ、Ｃ、Ｇ、及びＴ／Ｕ、ならびに様々なプリン塩基またはピリミジン塩基、例えば、シュードウリジン、ウラシル－５－イル、ヒポキサンチン－９－イル（Ｉ）、及び２－アミノアデニン－９－イルなどの、天然及び合成による修飾が挙げられるが、これらに限定されない。修飾塩基としては、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニン及びグアニンの６－メチル誘導体及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの２－プロピル誘導体及び他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン、ならびに２－チオシトシン、５－ハロウラシル及びシトシン、５－プロピニルウラシル及びシトシン、６－アゾウラシル、シトシン及びチミン、５－ウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル及び他の８－置換アデニン及びグアニン、５－ハロ（例えば、５－ブロモなど）、５－トリフルオロメチル、及び他の５－置換ウラシル及びシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、８－アザグアニン、８－アザアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、ならびに３－デアザアデニンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５６】

ヌクレオチドアナログにはまた、糖部分の修飾も含まれ得る。糖部分に対する修飾としては、リボース及びデオキシリボースの天然修飾ならびに合成修飾が挙げられるが、これらに限定されない。糖修飾としては、２’位における、ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－もしくはＮ－アルキニ

ル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキルという修飾であって、アルキル、アルケニル、及びアルキニルが、置換または非置換の、Ｃ１～１０アルキルまたはＣ２～１０アルケニル、及びＣ２～１０アルキニルであり得る修飾が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な２’糖修飾としてはまた、－Ｏ［（ＣＨ２）ｎＯ］ｍＣＨ３、－Ｏ（ＣＨ２）ｎＯＣＨ３、－Ｏ（ＣＨ２）ｎＮＨ２、－Ｏ（ＣＨ２）ｎＣＨ３、－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－ＯＮＨ２、及び－Ｏ（ＣＨ２）ｎＯＮ［（ＣＨ２）ｎＣＨ３）］２（式中、ｎ及びｍは独立して１～約１０である）が挙げられるが、これらに限定されない。２’位における他の修飾としては、Ｃ１～１０アルキル、置換低級アルキル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリルもしくはＯ－アラルキル、ＳＨ、ＳＣＨ３、ＯＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＣＦ３、ＯＣＦ３、ＳＯＣＨ３、ＳＯ２ＣＨ３、ＯＮＯ２、ＮＯ２、Ｎ３、ＮＨ２、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリル、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、ＲＮＡ切断基、レポーター基、インターカレーター、オリゴヌクレオチドの薬物動態学的特性を改善するための基、またはオリゴヌクレオチドの薬力学的特性を改善するための基、及び同様の特性を有する他の置換基が挙げられるが、これらに限定されない。同様の修飾はまた、糖の他の位置、特に、３’末端ヌクレオチド上または２’－５’で結合したオリゴヌクレオチド内の糖の３’位、及び５’末端ヌクレオチドの５’位でも行われ得る。修飾糖には、ＣＨ２及びＳなど、環の架橋酸素での修飾を含有するものも含まれ得る。ヌクレオチド糖アナログはまた、ペントフラノシル糖に代わるシクロブチル部分などの糖模倣物を有し得る。

【００５７】

ヌクレオチドアナログはまた、リン酸部分でも修飾され得る。修飾リン酸部分としては、２つのヌクレオチド間の結合が、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチル及び他のアルキルホスホネート（３’－アルキレンホスホネート及びキラルホスホネートを含む）、ホスフィネート、ホスホロアミダート（３’－アミノホスホロアミダート及びアミノアルキルホスホロアミダートを含む）、チオノホスホロアミダート、チオノアルキルホスホロアミダート、チオノアルキルホスホトリエステル、及びボラノホスフェートを含有するように修飾され得るものが挙げられるが、これらに限定されない。２つのヌクレオチド間のこれらのリン酸または修飾リン酸結合は、３’－５’結合または２’－５’結合を介することができ、結合は、３’－５’が５’－３’に、または２’－５’が５’－２’にというように、反転した極性を含有し得る。様々な塩、混合塩、及び遊離酸形態も含まれ得る。代用ヌクレオチドとしては、ペプチド核酸（ＰＮＡ）も挙げられる。

【００５８】

いくつかの実施形態では、アンチセンス核酸分子はギャップマーであり、それにより、５’末端及び３’末端の最初の１～７ヌクレオチドがそれぞれ２’－メトキシエチル（２’－ＭＯＥ）修飾を有する。いくつかの実施形態では、５’末端及び３’末端の最初の５ヌクレオチドは、それぞれ２’－ＭＯＥ修飾を有する。いくつかの実施形態では、５’末端及び３’末端の最初の１～７ヌクレオチドは、ＲＮＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、５’末端及び３’末端の最初の５ヌクレオチドは、ＲＮＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間の骨格結合のそれぞれは、ホスホロチオエート結合である。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、末端修飾を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端は、リン酸化されている。いくつかの実施形態では、５’－（Ｅ）－ビニル－ホスホネートなどの加水分解することができない５’－ホスフェートアナログが使用される。

【００６０】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、骨格修飾を有する。いくつかの実施形態では、連続したリボースヌクレオシドを連結する修飾ホスホジエステル基は、ｓｉＲＮＡの安定性及びｉｎ　ｖｉｖｏバイオアベイラビリティを高めることが示されている。ホス

ホジエステル結合の非エステル基（－ＯＨ、＝Ｏ）を、硫黄、ホウ素、またはアセテートに置き換えて、ホスホロチオエート結合、ボラノホスフェート結合、及びホスホノアセテート結合を得ることができる。加えて、ホスホジエステル基のホスホトリエステルでの置換は、ｓｉＲＮＡの負電荷を除去することにより、ｓｉＲＮＡの細胞への取り込み及び血清成分への保持を促進することができる。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、糖修飾を有する。いくつかの実施形態では、糖は脱プロトン化され（エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼによって触媒される反応）、それにより２’－ヒドロキシルが求核剤として作用し、ホスホジエステル結合内の隣接するリンを攻撃することができる。そのような代替物には、２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－メトキシエチル、及び２’－フルオロ修飾が含まれる。

【００６１】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、塩基修飾を有する。いくつかの実施形態では、塩基は、シュードウリジン、５’－メチルシチジン、Ｎ６－メチルアデノシン、イノシン、及びＮ７－メチルグアノシンなどの修飾塩基で置換することができる。

【００６２】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、脂質にコンジュゲートされる。脂質をｓｉＲＮＡの５’末端または３’末端にコンジュゲートさせて、脂質と血清リポタンパク質との会合を可能にすることにより、ｉｎ　ｖｉｖｏバイオアベイラビリティを向上させることができる。代表的な脂質としては、コレステロール及びビタミンＥ、ならびにパルミテート及びトコフェロールなどの脂肪酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６３】

いくつかの実施形態では、代表的なｓｉＲＮＡは、以下の式を有する。

センス：ｍＮ＊ｍＮ＊／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／＊ｍＮ＊／３２ＦＮ／

アンチセンス：／５２ＦＮ／＊／ｉ２ＦＮ／＊ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ／ｉ２ＦＮ／ｍＮ＊Ｎ＊Ｎ

（ここで、「Ｎ」は塩基であり、「２Ｆ」は２’－Ｆ修飾であり、「ｍ」は２’－Ｏ－メチル修飾であり、「Ｉ」は内部塩基であり、「＊」は、ホスホロチオエート骨格結合である）。

【００６４】

本開示はまた、本明細書に開示される阻害性核酸分子のうちのいずれか１つ以上を含むベクターも提供する。いくつかの実施形態では、ベクターは、本明細書に開示される阻害性核酸分子のうちのいずれか１つ以上及び異種核酸を含む。ベクターは、核酸分子を輸送することができるウイルスベクターまたは非ウイルスベクターであり得る。いくつかの実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはコスミドである（例えば、中に追加のＤＮＡセグメントをライゲートすることができる環状二本鎖ＤＮＡなど）。いくつかの実施形態では、ベクターはウイルスベクターであり、追加のＤＮＡセグメントは、ウイルスゲノム内にライゲートすることができる。発現ベクターとしては、プラスミド、コスミド、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、植物ウイルス（カリフラワーモザイクウイルス及びタバコモザイクウイルスなど）、酵母人工染色体（ＹＡＣ）、エプスタイン－バー（ＥＢＶ）由来エピソーム、ならびに当該技術分野で公知の他の発現ベクターが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６５】

本開示はまた、本明細書に開示される阻害性核酸分子のうちのいずれか１つ以上を含む組成物も提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、担体及び／または賦形剤を含む。担体の例としては、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）ミクロスフェア、Ｄ，Ｌ－乳酸・グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ）マイクロスフィア、リポソーム、ミセル、逆ミセル、脂質コクリエート、及び脂質マイクロチ

ューブルが挙げられるが、これらに限定されない。担体は、ＰＢＳ、ＨＢＳＳなどのような緩衝塩溶液を含み得る。

【００６６】

いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、認識配列（複数可）における１つ以上のニックもしくは二本鎖切断を誘導するヌクレアーゼ剤、またはＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内の認識配列に結合するＤＮＡ結合タンパク質を含む。認識配列は、ＧＰＲ７５遺伝子のコード領域内、または遺伝子の発現に影響を及ぼす制御領域内に位置し得る。ＤＮＡ結合タンパク質またはヌクレアーゼ剤の認識配列は、イントロン、エクソン、プロモーター、エンハンサー、制御領域、または任意の非タンパク質コード領域に位置し得る。認識配列は、ＧＰＲ７５遺伝子の開始コドンを含み得るかまたはこれに近接し得る。例えば、認識配列は、開始コドンから約１０、約２０、約３０、約４０、約５０、約１００、約２００、約３００、約４００、約５００、または約１，０００ヌクレオチドに位置し得る。別の例として、それぞれが開始コドンを含むかまたはそれに近接するヌクレアーゼ認識配列を標的とする２つ以上のヌクレアーゼ剤を使用することができる。別の例として、１つが開始コドンを含むかまたはこれに近接するヌクレアーゼ認識配列を標的とし、１つが終止コドンを含むかまたはこれに近接するヌクレアーゼ認識配列を標的とする、２つのヌクレアーゼ剤を使用することができ、これらのヌクレアーゼ剤による切断により、２つのヌクレアーゼ認識配列間のコード領域を欠失させることができる。所望の認識配列にニックまたは二本鎖切断を誘導する任意のヌクレアーゼ剤を、本明細書に開示される方法及び組成物において使用することができる。所望の認識配列に結合する任意のＤＮＡ結合タンパク質を、本明細書に開示される方法及び組成物において使用することができる。

【００６７】

本明細書で使用するのに好適なヌクレアーゼ剤及びＤＮＡ結合タンパク質としては、ジンクフィンガータンパク質またはジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）対、転写活性化因子様エフェクター（ＴＡＬＥ）タンパク質または転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、またはクラスター化された規則的に散在する短いパリンドローム反復（ＣＲＩＳＰＲ）／ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）系が挙げられるが、これらに限定されない。認識配列の長さは異なることができ、例えば、ジンクフィンガータンパク質またはＺＦＮ対については約３０～３６ｂｐ、各ＺＦＮについては約１５～１８ｂｐ、ＴＡＬＥタンパク質またはＴＡＬＥＮについては約３６ｂｐ、及びＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓガイドｒｎａについては約２０ｂｐである認識配列が含まれる。

【００６８】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を使用して、細胞内のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子を修飾することができる。本明細書で開示される方法及び組成物は、ＧＰＲ７５核酸分子の部位特異的切断のためにＣＲＩＳＰＲ複合体（Ｃａｓタンパク質と複合体化したガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む）を利用することによってＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系を用いることができる。

【００６９】

Ｃａｓタンパク質は、一般に、ｇＲＮＡと相互作用することができる少なくとも１つのＲＮＡ認識ドメインまたはＲＮＡ結合ドメインを含む。Ｃａｓタンパク質はまた、ヌクレアーゼドメイン（例えば、ＤＮａｓｅまたはＲＮａｓｅドメインなど）、ＤＮＡ結合ドメイン、ヘリカーゼドメイン、タンパク質－タンパク質相互作用ドメイン、二量体化ドメイン、及び他のドメインを含み得る。好適なＣａｓタンパク質としては、例えば、野生型Ｃａｓ９タンパク質及び野生型Ｃｐｆ１タンパク質（例えば、ＦｎＣｐｆ１など）が挙げられる。Ｃａｓタンパク質は、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子に二本鎖切断を作り出すための完全な切断活性を有し得るか、またはＧＰＲ７５ゲノム核酸分子に一本鎖切断を作り出すニッカーゼであり得る。Ｃａｓタンパク質の更なる例としては、Ｃａｓ１、Ｃａｓ１Ｂ、Ｃａｓ２、Ｃａｓ３、Ｃａｓ４、Ｃａｓ５、Ｃａｓ５ｅ（ＣａｓＤ）、Ｃａｓ６、Ｃａｓ６ｅ、Ｃａｓ６ｆ、Ｃａｓ７、Ｃａｓ８ａ１、Ｃａｓ８ａ２、Ｃａｓ８ｂ、Ｃａｓ８ｃ、Ｃａｓ９（Ｃｓｎ１またはＣｓｘ１２）、Ｃａｓ１０、Ｃａｓ１０ｄ、ＣａｓＦ、ＣａｓＧ

、ＣａｓＨ、Ｃｓｙ１、Ｃｓｙ２、Ｃｓｙ３、Ｃｓｅ１（ＣａｓＡ）、Ｃｓｅ２（ＣａｓＢ）、Ｃｓｅ３（ＣａｓＥ）、Ｃｓｅ４（ＣａｓＣ）、Ｃｓｃ１、Ｃｓｃ２、Ｃｓａ５、Ｃｓｎ２、Ｃｓｍ２、Ｃｓｍ３、Ｃｓｍ４、Ｃｓｍ５、Ｃｓｍ６、Ｃｍｒ１、Ｃｍｒ３、Ｃｍｒ４、Ｃｍｒ５、Ｃｍｒ６、Ｃｓｂ１、Ｃｓｂ２、Ｃｓｂ３、Ｃｓｘ１７、Ｃｓｘ１４、Ｃｓｘ１０、Ｃｓｘ１６、ＣｓａＸ、Ｃｓｘ３、Ｃｓｘ１、Ｃｓｘ１５、Ｃｓｆ１、Ｃｓｆ２、Ｃｓｆ３、Ｃｓｆ４、及びＣｕ１９６６、ならびにそれらのホモログまたは修飾型が挙げられるが、これらに限定されない。Ｃａｓタンパク質は、融合タンパク質として異種ポリペプチドに作動可能に連結させることもできる。例えば、Ｃａｓタンパク質を、切断ドメイン、エピジェネティック修飾ドメイン、転写活性化ドメイン、または転写抑制因子ドメインに融合させることができる。Ｃａｓタンパク質は、任意の形態で提供することができる。例えば、Ｃａｓタンパク質を、タンパク質、例えばｇＲＮＡと複合体化したＣａｓタンパク質の形態で提供することができる。あるいは、Ｃａｓタンパク質を、Ｃａｓタンパク質をコードする核酸分子、例えばＲＮＡまたはＤＮＡの形態で提供することができる。

【００７０】

いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の標的とする遺伝子修飾は、Ｃａｓタンパク質と、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の標的ゲノム遺伝子座内の１つ以上のｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズする１つ以上のｇＲＮＡとに細胞を接触させることによって、生じさせることができる。例えば、ｇＲＮＡ認識配列は、配列番号１の領域内に位置し得る。ｇＲＮＡ認識配列はまた、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６、５，５５７、５，９１１、５，９２０～５，９２３、または６，４１１位に対応する位置を含み得るか、またはその位置に近接し得る。例えば、ｇＲＮＡ認識配列は、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６、５，５５７、５，９１１、５，９２０～５，９２３、または６，４１１位に対応する位置から約１０００、約５００、約４００、約３００、約２００、約１００、約５０、約４５、約４０、約３５、約３０、約２５、約２０、約１５、約１０、または約５ヌクレオチドに位置し得る。ｇＲＮＡ認識配列は、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の開始コドンまたはＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の終止コドンを含み得るか、またはそれらに近接し得る。例えば、ｇＲＮＡ認識配列は、開始コドンまたは終止コドンから約１０、約２０、約３０、約４０、約５０、約１００、約２００、約３００、約４００、約５００、または約１，０００ヌクレオチドに位置し得る。

【００７１】

ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の標的ゲノム遺伝子座内のｇＲＮＡ認識配列は、Ｃａｓ９ヌクレアーゼが標的とするＤＮＡ配列の直後にある２～６塩基対のＤＮＡ配列であるプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列の近傍に位置する。カノニカルなＰＡＭは、配列５’－ＮＧＧ－３’であり、ここで、「Ｎ」は、任意の核酸塩基であり、その後に２つのグアニン（「Ｇ」）核酸塩基が続く。ｇＲＮＡは、遺伝子編集のためにＣａｓ９をゲノム内のどこにでも輸送することができるが、Ｃａｓ９がＰＡＭを認識する部位以外の部位では編集は生じ得ない。加えて、５’－ＮＧＡ－３’は、ヒト細胞にとって極めて効率的な非カノニカルなＰＡＭであり得る。一般的に、ＰＡＭは、ｇＲＮＡが標的とするＤＮＡ配列の下流の約２～６ヌクレオチドである。ＰＡＭは、ｇＲＮＡ認識配列に隣接し得る。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡ認識配列は、３’末端でＰＡＭに隣接し得る。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡ認識配列は、５’末端でＰＡＭに隣接し得る。例えば、Ｃａｓタンパク質の切断部位は、ＰＡＭ配列の上流または下流の約１～約１０、約２～約５塩基対、または３塩基対であり得る。いくつかの実施形態（例えば、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓに由来するＣａｓ９または近縁のＣａｓ９を使用する場合）では、非相補鎖のＰＡＭ配列は、５’－ＮＧＧ－３’（ここで、Ｎは任意のＤＮＡヌクレオチドである）であり得、標的ＤＮＡの非相補鎖のｇＲＮＡ認識配列の直近の３’側である。したがって、相補鎖のＰＡＭ配列は、５’－ＣＣＮ－３’（ここで、Ｎは、任意のＤＮＡヌクレオチドである）であり得、標的ＤＮＡの相補鎖のｇＲＮＡ認識配列の直近の５’側である。

【００７２】

ｇＲＮＡは、Ｃａｓタンパク質に結合し、Ｃａｓタンパク質をＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内の特定の位置に標的化するＲＮＡ分子である。例示的なｇＲＮＡは、Ｃａｓ酵素を、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子に結合しこれを切断するように誘導するのに有効なｇＲＮＡであり、ｇＲＮＡは、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６、５，５５７、５，９１１、５，９２０～５，９２３、または６，４１１位に対応する位置を含むかまたはこれに近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内のｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズするＤＮＡ標的化セグメントを含む。例えば、ｇＲＮＡは、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６、５，５５７、５，９１１、５，９２０～５，９２３、または６，４１１位に対応する位置から約５、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約３５、約４０、約４５、約５０、約１００、約２００、約３００、約４００、約５００、または約１，０００ヌクレオチドに位置するｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズするように選択され得る。他の例示的なｇＲＮＡは、開始コドンまたは終止コドンを含むかまたはこれに近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内に存在するｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズするＤＮＡ標的化セグメントを含む。例えば、ｇＲＮＡは、開始コドンから約５、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約３５、約４０、約４５、約５０、約１００、約２００、約３００、約４００、約５００、もしくは約１，０００ヌクレオチドに位置するｇＲＮＡ認識配列と、または終止コドンから約５、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約３５、約４０、約４５、約５０、約１００、約２００、約３００、約４００、約５００、もしくは約１，０００ヌクレオチドに位置するｇＲＮＡ認識配列と、ハイブリダイズするように選択され得る。好適なｇＲＮＡは、約１７～約２５ヌクレオチド、約１７～約２３ヌクレオチド、約１８～約２２ヌクレオチド、または約１９～約２１ヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡは、２０ヌクレオチドを含み得る。

【００７３】

ヒトＧＰＲ７５参照遺伝子内に位置する好適なｇＲＮＡ認識配列の例を、配列番号６１～９８として表１に示す。

【００７４】

【表１】

表１：ＧＰＲ７５変異（複数可）近傍のガイドＲＮＡ認識配列

鎖	ｇＲＮＡ認識配列	配列番号
-	ACACCATCCGGAGCCGGTGCAGG	61
-	GAAAGCATCCGGGATACTACTGG	62
+	TGATCGCCCTGCACCGGCTCCGG	63
+	GCACCGGCTCCGGATGGTGTTGG	64
+	ACCGGCTCCGGATGGTGTTGGGG	65
+	CACCGGCTCCGGATGGTGTTGGG	66
-	GGAAAGGAGGCCGTGCGATTAGG	67
+	GGGGAAACAGCCTAATCGCACGG	68
-	CACCATCCGGAGCCGGTGCAGGG	69
+	TGGCAGTGATCGCCCTGCACCGG	70
-	CATGATGATGAAGCCTGAACTGG	71
+	CGCCCTGCACCGGCTCCGGATGG	72
-	TCCCCAACACCATCCGGAGCCGG	73
-	CTGTCACTCCACAAATGAAGAGG	74
-	GACTTGAGCGTTCTTCCGCAGGG	75
-	GCATCGACTGTGATTACAGGGGG	76
-	GCCGGCATGGCACACTGGATGGG	77
-	GAAGCATCGACTGTGATTACAGG	78
-	AGCATCGACTGTGATTACAGGGG	79
-	TGACTTGAGCGTTCTTCCGCAGG	80
+	TCATGATTGCTCAGACCCTGCGG	81
-	CATCGACTGTGATTACAGGGGGG	82
-	AAGCATCGACTGTGATTACAGGG	83
+	TCCAGACCACAGCCTTTCATGGG	84
+	CCCATGTCCAGTCTGATTGCTGG	85
-	ACAGAGCCGGCATGGCACACTGG	86
+	CAGACCACAGCCTTTCATGGGGG	87
+	TTCATGGGGGTCCCTGTGCAGGG	88
+	AAGACTCGACTTCGAGCCATGGG	89
+	AAAGACTCGACTTCGAGCCATGG	90
+	CGACTTCGAGCCATGGGAAAAGG	91
+	TATATTCTCGGAACAGTGCAGGG	92
+	CTCTGGTGCCTCCAATACATAGG	93
+	ATATATTCTCGGAACAGTGCAGG	94
+	TGCCTCCAATACATAGGCCTGGG	95
-	AACCCAGGCCTATGTATTGGAGG	96
-	AAAAACCCAGGCCTATGTATTGG	97
-	TTCGAGGTTCCCTTTTCCCATGG	98

【００７５】

ＣａｓタンパクＣａｓタンパク質及びｇＲＮＡは、複合体を形成し、Ｃａｓタンパク質は、標的ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子を切断する。Ｃａｓタンパク質は、ｇＲＮＡのＤＮＡ標的化セグメントが結合する標的ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子に存在する核酸配列の内部または外部の部位で核酸分子を切断することができる。例えば、ＣＲＩＳＰＲ複合体（ｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズし、Ｃａｓタンパク質と複合体化しているｇＲＮＡを含む）の形成は、ｇＲＮＡのＤＮＡ標的化セグメントが結合するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子に存在する核酸配列内またはその近傍（例えば、その核酸配列から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、５０、もしくはそれ以上の塩基対内など）で一方または両方の鎖の切断をもたらし得る。

【００７６】
そのような方法は、例えば、配列番号１の領域が破壊されている、開始コドンが破壊されている、終止コドンが破壊されている、またはコード配列が破壊されているもしくは欠失している、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子をもたらし得る。任意選択で、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の標的ゲノム遺伝子座内の追加のｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズする１つ以上の追加のｇＲＮＡに、細胞を更に接触させることができる。１つ以上の追加のｇＲＮＡ（例えば、第２のｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズする第２のｇＲＮＡなど）に細胞を接触させることによって、Ｃａｓタンパク質による切断により、２箇所以上の二本鎖切断または２箇所以上の一本鎖切断を作り出すことができる。

【００７７】
いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、小分子を含む。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、ＣＣＬ５（ＲＡＮＴＥＳ）の阻害剤であり、限定されないが、［^{44}ＡＡＮＡ^{47}］－ＲＡＮＴＥＳ及びＭｅｔ－ＣＣＬ$_5$（Ｂｒａｕｎｅｒｓｒｅｕｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ，ａｎｄ Ｖａｓｃ．Ｂｉｏｌ．，２００８，２８，１０９０－１０９６、Ｐｒｏｕｄｆｏｏｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，１９９９，２７４，３２４７８－３２４８５、及びＭａｔｓｕｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．，２００２，１２８，１６－２２を参照されたい）が含まれる。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、ＧＰＲ７５と２０－ヒドロキシエイコサテトラエン酸（２０－ＨＥＴＥ）との間の相互作用の阻害剤であり、限定されないが、脂肪酸アナログ、末端アセチレン脂肪酸、末端ジブロモ脂肪酸、スルホン化脂肪酸、ＴＳ－０１１、Ｈｅｔ００１６、５，１４，２０－ＨＥＤＥ、５，１４，２０－ＨＥＤＧＥ、６，１５，２０－ＨＥＤＥ、１７－ＯＤＹＡ、ＤＤＭＳ、ＤＤＢＢ、２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキサノナデカン－１９－イル－２０－ヒドロキシエイコサ６（ｚ），１５（ｚ）－ジエノエート（２０－ｓｏｌａ）、及び６（ｚ），１５（ｚ）ヒドロキシエイコサ－６，１５－ジエンアミド－ジエン酸（ａａａ）が含まれる（Ｍｉｙａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２００１，１３３，３２５－３２９、Ｍｉｙａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２００５，３１４，７７－８５、Ｐａｎｄｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２０１７，３６３，４１２－４１８、及びＳａｖａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２０１６，２９１，１６９０４－１６９１９を参照されたい）。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１７／１５６１６４に記載されているアンタゴニストのいずれかである。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５阻害剤は、ＧＰＲ７５と２０－ＨＥＴＥとの間の相互作用の阻害剤であり、遮断抗体である。

【００７８】
いくつかの実施形態では、治療方法は、対象からの生体試料における予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の非存在を検出することを更に含む。本開示全体を通して使用される場合、「ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子」は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有するＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする任意のＧＰＲ７５核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子など）である。

【００７９】
本開示はまた、肥満を治療または抑制する治療剤で対象を治療する方法であって、対象が肥満である、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、対象が予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有するか否かを判定することを含み、それは、対象から生体試料を得るまたは得たことと、対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を含む遺伝子型を有するか否かを判定するために生体試料で配列解析を実施するまたは実施したこととによる。対象がＧＰＲ７５参照である場合、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤

は、標準投与量で対象に投与されるか、または投与され続ける。対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である場合、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤は、標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で対象に投与されるか、または投与され続ける。予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有する遺伝子型の存在は、対象が肥満を発症するリスクが低減していることを示している。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照である。いくつかの実施形態では、対象は、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００８０】

ＧＰＲ７５参照、またはＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性のいずれかであると遺伝子型決定されているかまたは判定されている対象については、そのような対象を、本明細書に記載されているようにＧＰＲ７５阻害剤で治療することができる。

【００８１】

対象からの生体試料におけるＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の有無を検出すること、及び／または対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有するか否かを判定することは、本明細書に記載の方法のいずれかによって行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｓｉｔｕで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｖｉｖｏで行うことができる。これらの実施形態のいずれかでは、核酸分子は、対象から得た細胞内に存在し得る。

【００８２】

いくつかの実施形態では、対象がＧＰＲ７５参照である場合、対象はまた、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量で投与される。いくつかの実施形態では、対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である場合、対象はまた、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量と同じかまたはそれより少ない投与量で投与される。

【００８３】

いくつかの実施形態では、治療方法は、対象からの生体試料におけるＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドの非存在を検出することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有していない場合、対象はまた、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量で投与される。いくつかの実施形態では、対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、対象はまた、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量と同じかまたはそれより少ない投与量で投与される。

【００８４】

本開示はまた、肥満を治療または抑制する治療剤で対象を治療する方法であって、対象が肥満である、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有するか否かを判定することを含み、それは、対象から生体試料を得るまたは得たことと、対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有するか否かを判定するために生体試料でアッセイを実施するまたは実施したこととによる。対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有していない場合、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤は、標準投与量で対象に投与されるか、または投与され続ける。対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤は、標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で対象に投与されるか、または投与され続ける。ＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドの存在は、対象が肥満を発症するリスクが低減していることを示している。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７

５の予測される機能喪失ポリペプチドを有していない。

【００８５】

対象からの生体試料におけるＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドの有無を検出すること、及び／または対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有するか否かを判定することは、本明細書に記載の方法のいずれかによって行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｓｉｔｕで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｖｉｖｏで行うことができる。これらの実施形態のいずれかでは、ポリペプチドは、対象から得た細胞内に存在し得る。

【００８６】

肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤の例としては、シブトラミン、オルリスタット、フェンテルミン、ロルカセリン、ナルトレキソン、リラグルチド、ジエチルプロピオン、ブプロピオン、メトホルミン、プラムリンチド、トピラマート、及びゾニサミド、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。また、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤の例としては、シブトラミン、オルリスタット、フェンテルミン及びメトホルミン、ロルカセリン、ブプロピオン及びナルトレキソン、リラグルチド、フェンテルミン及びジエチルプロピオン、ブプロピオン、メトホルミン、プラムリンチド、トピラマート、ならびにゾニサミド、またはそれらの任意の組み合わせも挙げられるが、これらに限定されない。

【００８７】

いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＢＹＥＴＴＡ（登録商標）もしくはＢＹＤＵＲＥＯＮ（登録商標）（エキセナチド）、ＶＩＣＴＯＺＡ（登録商標）もしくはＳＡＸＥＮＤＡ（登録商標）（リラグルチド）、ＬＹＸＵＭＩＡ（登録商標）もしくはＡＤＬＹＸＩＮ（商標）（リキシセナチド）、ＴＡＮＺＥＵＭ（登録商標）（アルビグルチド）、ＴＲＵＬＩＣＩＴＹ（登録商標）（デュラグルチド）、及びＯＺＥＭＰＩＣ（登録商標）（セマグルチド）、またはそれらの任意の組み合わせを含むがこれらに限定されない、ＧＬＰ１Ｒアゴニストである。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＢＹＥＴＴＡ（登録商標）（エキセナチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＢＹＥＴＴＡ（登録商標）（エキセナチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＶＩＣＴＯＺＡ（登録商標）（リラグルチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＳＡＸＥＮＤＡ（登録商標）（リラグルチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＬＹＸＵＭＩＡ（登録商標）（リキシセナチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＡＤＬＹＸＩＮ（商標）（リキシセナチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＴＡＮＺＥＵＭ（登録商標）（アルビグルチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＴＲＵＬＩＣＩＴＹ（登録商標）（デュラグルチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、ＯＺＥＭＰＩＣ（登録商標）（セマグルチド）である。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、及びセマグルチド、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、エキセナチドである。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、リラグルチドである。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、リキシセナチドである。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、アルビグルチドである。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療

または抑制する治療剤は、デュラグルチドである。いくつかの実施形態では、肥満及び／またはＢＭＩ増加を治療または抑制する治療剤は、セマグルチドである。

【００８８】

いくつかの実施形態では、肥満を治療もしくは抑制する及び／またはＢＭＩを低減させる治療剤は、メラノコルチン４受容体（ＭＣ４Ｒ）アゴニストである。いくつかの実施形態では、ＭＣ４Ｒアゴニストは、タンパク質、ペプチド、核酸分子、または小分子を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質は、ＭＣ４Ｒのペプチドアナログである。いくつかの実施形態では、ペプチドは、セトメラノチドである。いくつかの実施形態では、肥満を治療もしくは抑制する及び／またはＢＭＩを低減させる治療剤は、セトメラノチドと、シブトラミン、オルリスタット、フェンテルミン、ロルカセリン、ナルトレキソン、リラグルチド、ジエチルプロピオン、ブプロピオン、メトホルミン、プラムリンチド、トピラマート、及びゾニサミドのうちの１つ以上との組み合わせである。いくつかの実施形態では、ＭＣ４Ｒアゴニストは、アミノ酸配列Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐを含むペプチドである。いくつかの実施形態では、小分子は、１，２，３Ｒ，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸である。いくつかの実施形態では、ＭＣ４Ｒアゴニストは、ＡＬＢ－１２７１５８（ａ）である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤の用量は、ＧＰＲ７５参照である（標準投与量を受けてよい）対象と比較して、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である対象については、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、または約９０％低減させることができる（すなわち、標準投与量よりも少ない）。いくつかの実施形態では、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤の用量は、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、または約５０％低減させることができる。加えて、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である対象の肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤の用量は、ＧＰＲ７５参照である対象と比較して、低い頻度で投与することができる。

【００９０】

肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤の投与は、例えば、１日後、２日後、３日後、５日後、１週間後、２週間後、３週間後、１か月後、５週間後、６週間後、７週間後、８週間後、２か月後、または３か月後に反復することができる。反復投与は、同じ用量であっても、または異なる用量であってもよい。投与は、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、またはそれ以上反復することができる。例えば、ある特定の投与量レジメンに従って、対象は、例えば、６か月、１年、またはそれ以上などの長期間にわたって治療を受けることができる。

【００９１】

肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤の投与は、非経口、静脈内、経口、皮下、動脈内、頭蓋内、髄腔内、腹腔内、局所、鼻腔内、または筋肉内が含まれるがこれらに限定されない任意の好適な経路で行うことができる。投与用の医薬組成物は、無菌であり、実質的に等張であり、ＧＭＰ条件下で製造されることが望ましい。医薬組成物は、単位剤形（すなわち、単回投与の投与量）で提供することができる。医薬組成物は、１つ以上の生理学的及び薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、または補助剤を使用して製剤化することができる。製剤は、選択した投与経路に依存する。「薬学的に許容される」という用語は、担体、希釈剤、賦形剤、または補助剤が、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントに実質的に有害ではないことを意味する。

【００９２】

いくつかの実施形態では、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤（例えば、本明細書で開示される阻害性核酸分子のいずれか）は、髄腔内投与（すなわち、治療剤が対象の脳脊髄液に到達され得るように、脊髄のくも膜下腔もしくは脊柱管へと導入すること、または鞘内部の解剖学的空間もしくは潜在的空間（非限定的な例と

して、脳もしくは脊髄のくも膜を含む）へと導入すること）される。いくつかの実施形態では、髄腔内投与により、限定されないが、皮質、小脳、線条体、頸椎、腰椎、または胸椎に治療剤が作用する。髄腔内投与された治療剤は、最終的に中枢神経系全体にわたり、標的に作用し得る。いくつかの実施形態では、髄腔内投与は、大槽内への、または腰部区域もしくは領域付近へのものである。いくつかの実施形態では、腰部区域もしくは領域への髄腔内投与により、治療剤が遠位脊柱管に送達される。髄腔内投与の例示的な方法は、例えば、Ｌａｚｏｒｔｈｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇｅｒｙ，１４３－１９２に記載されている。いくつかの実施形態では、髄腔内投与は、注射、ボーラス注射、カテーテル、またはポンプによるものである。いくつかの実施形態では、髄腔内投与は、腰椎穿刺によるものである。いくつかの実施形態では、ポンプは、浸透圧ポンプである。いくつかの実施形態では、ポンプは、脊柱管のくも膜下腔、腹部の皮膚の下、または胸壁の背部に埋め込まれる。いくつかの実施形態では、髄腔内投与は、一定量の治療剤を含有するリザーバと、リザーバに含まれる治療物質の少なくとも一部を送達するように構成されたポンプとを含む、治療物質の髄腔内送達システムによるものである。いくつかの実施形態では、髄腔内投与は、埋め込み型髄腔内薬物送達デバイス（ＩＤＤＤ）への断続的または連続的なアクセスを介するものである。いくつかの実施形態では、治療物質は、阻害性核酸分子である。いくつかの実施形態では、髄腔内投与される核酸分子の量は、約１０μｇ～約２ｍｇ、約５０μｇ～約１５００μｇ、または約１００μｇ～約１０００μｇの範囲である。いくつかの実施形態では、治療剤は、医薬組成物内に配置される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、防腐剤を含まない。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」ならびに「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、それぞれ、治療効果及び予防効果などの所望の生物学的応答を引き出すことを指す。いくつかの実施形態では、治療効果は、薬剤または薬剤を含む組成物の投与後の、肥満の減少／低減、肥満の重症度低下／低減（例えば、肥満の発症の低減もしくは抑制など）、症状及び肥満に関連する影響の減少／低減、症状及び肥満に関連する影響の発症遅延、肥満に関連する影響の症状の重症度低減、急性エピソードの重症度低減、症状及び肥満に関連する影響の数の低減、症状及び肥満に関連する影響の潜伏期短縮、症状及び肥満に関連する影響の改善、二次的症状の低減、二次感染の低減、肥満の再発予防、再発エピソードの回数もしくは頻度の減少、症候性エピソード間の潜伏期延長、持続的進行までの時間の延長、寛解の促進、寛解の誘導、寛解の増大、回復の加速、または代替的治療法の有効性の増大もしくはそれに対する抵抗性の低下、及び／または罹患宿主動物の生存期間の延長のうちの１つ以上を含む。予防効果は、治療プロトコルの投与後の、肥満の発症／進行の完全もしくは部分的な回避／抑制もしくは遅延（例えば、完全もしくは部分的な回避／抑制もしくは遅延など）、または罹患宿主動物の生存期間の延長を含み得る。肥満の治療には、任意の臨床病期または臨床症状で何らかの形態の肥満を有するとすでに診断された対象の治療、肥満の症状または徴候の発症または進展または増悪または悪化の遅延、及び／または肥満の重症度の予防及び／または低減が包含される。

【００９４】

本開示はまた、肥満、過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇、及び／または過剰食物摂取を発症するリスクが高い対象を識別する方法も提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得た生体試料において、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及び／またはｃＤＮＡ分子など）の有無を判定すること、または判定したことを含む。対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を欠いている（すなわち、対象が遺伝子型決定でＧＰＲ７５参照に分類される）場合、対象は肥満を発症するリスクが高い。対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有する（すなわち、対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性またはホ

モ接合性である）場合、対象は肥満を発症するリスクが低い。

【００９５】

対象は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の単一コピーを有することにより、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子のコピーを有していないことよりも肥満の発症から保護される。いかなる特定の理論または作用機序に限定されることを意図するものではないが、対象は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の単一コピー（すなわち、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性）により、肥満の発症から保護されると考えられており、また、対象は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の２つのコピーを有する（すなわち、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてホモ接合性である）ことにより、単一コピーを有する対象と比較して、肥満の発症から更に保護され得るとも考えられている。したがって、いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の単一コピーにより、対象は、肥満の発症から完全に保護され得るわけではないが、代わりに部分的または不完全に保護され得る。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むわけではないが、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の単一コピーを有する対象に依然として存在する、肥満の発症に関与する追加の因子または分子があり、そのために、肥満の発症の完全な保護に及ばない可能性がある。

【００９６】

対象からの生体試料において対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有するか否かを判定すること、及び／または対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有するか否かを判定することは、本明細書に記載の方法のいずれかによって行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｓｉｔｕで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ｉｎ　ｖｉｖｏで行うことができる。これらの実施形態のいずれかでは、核酸分子は、対象から得た細胞内に存在し得る。

【００９７】

いくつかの実施形態では、対象が肥満を発症するリスクが高いと識別されると、対象は更に、本明細書に記載されているように、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤で治療される。例えば、対象がＧＰＲ７５参照であり、それ故肥満を発症するリスクが高い場合、対象は、ＧＰＲ７５阻害剤を投与される。いくつかの実施形態では、そのような対象はまた、肥満を治療または抑制する治療剤を投与される。いくつかの実施形態では、対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である場合、対象は、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量と同じかまたはそれより少ない投与量で投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５参照である。いくつかの実施形態では、対象は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である。

【００９８】

本開示はまた、対象からの生体試料中のＧＰＲ７５ミスセンスゲノムバリアント核酸分子、及び／または対象からの生体試料中のＧＰＲ７５ミスセンスバリアントｍＲＮＡ分子、及び／または対象からの生体試料中のｍＲＮＡ分子から生成されたＧＰＲ７５ミスセンスバリアントｃＤＮＡ分子の有無を検出する方法も提供する。集団内の遺伝子配列、及びそのような遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ分子は、一塩基多型などの多型のために異なり得ることを理解されたい。ＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、ＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子、及びＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子について本明細書で提供する配列は、例示的な配列にすぎない。ＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、バリアントｍＲＮＡ分子、及びバリアントｃＤＮＡ分子について他の配列も可能である。

【００９９】

生体試料は、対象からの任意の細胞、組織、または生体液に由来し得る。生体試料は、骨髄試料、腫瘍生検標本、細針吸引標本、または体液（血液、歯肉溝滲出液、血漿、血清、リンパ、腹水、嚢胞液、もしくは尿など）の試料などの任意の臨床的に関連する組織を含んでよい。場合によっては、試料は、口腔スワブを含む。本明細書に開示される方法に

おいて使用する生体試料は、アッセイ形式、検出方法の性質、及び試料として使用する組織、細胞、または抽出物に基づいて異なり得る。生体試料は、採用されるアッセイに応じて異なる処理を行うことができる。例えば、任意のＧＰＲ７５バリアント核酸分子を検出する場合、ゲノムＤＮＡについて生体試料を単離するまたは濃縮するように設計した予備処理を採用することができる。この目的では、様々な技術を使用することができる。任意のＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のレベルを検出する場合、様々な技術を使用してｍＲＮＡ分子を含む生体試料を濃縮することができる。ｍＲＮＡ分子の存在もしくはレベル、または特定のバリアントゲノムＤＮＡ遺伝子座の存在を検出するために、様々な方法を使用することができる。

【０１００】

いくつかの実施形態では、対象におけるヒトＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を検出することは、生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子、及び／または生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子、及び／または生体試料中のｍＲＮＡ分子から生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子が、機能喪失（部分的もしくは完全）を引き起こす、または機能喪失（部分的もしくは完全）を引き起こすと予測される１つ以上の変異を含むか否かを判定するために、対象から得た生体試料をアッセイするまたは遺伝子型決定することを含む。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、対象におけるＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及び／またはｍＲＮＡから生成されたｃＤＮＡ分子など）の有無を検出する方法は、対象から得た生体試料でアッセイを実施することを含む。アッセイは、生体試料中の核酸分子が特定のヌクレオチド配列を含むか否かを判定する。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか（ゲノム核酸分子の場合）；配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、または配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、または配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている（ｃＤＮＡ分子の場合）。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン（ゲノム核酸分子の場合）；配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニン（ｃＤＮＡ分子の場合）を含む。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン（ゲノム核酸分子の場合）；配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、または配列番号２８に記載の９７１位

に対応する位置のウラシル（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミン（ｃＤＮＡ分子の場合）を含む。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか（ゲノム核酸分子の場合）；配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、または配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、または配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている（ｃＤＮＡ分子の場合）。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入（ゲノム核酸分子の場合）；配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入（ｃＤＮＡ分子の場合）を含む。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体（ゲノム核酸分子の場合）；配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体（ｃＤＮＡ分子の場合）を含む。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含むか、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号７に記載の５３９～５４５位

に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いているか、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含

むか、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含むか、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、生体試料は、細胞または細胞溶解物を含む。そのような方法は、例えば、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子を含む生体試料を対象から得ること、及びｍＲＮＡである場合、任意選択でｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写することを更に含み得る。そのようなアッセイは、例えば、特定のＧＰＲ７５核酸分子のそれらの位置の識別を判定することを含み得る。いくつかの実施形態では、その方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ法である。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子、またはＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、配列決定された部分は、機能喪失（部分的もしくは完全）を引き起こす、または機能喪失（部分的もしくは完全）を引き起こすと予測される１つ以上の変異を含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ｉ）生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、ｉｉ）生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、及び／またはｉｉｉ）生体試料中のｍＲＮＡから生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、ｉ）配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、ｉｉ）配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失を含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。

【０１１４】
いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ｉ）生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、ｉｉ）生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、及び／またはｉｉｉ）生体試料中のｍＲＮＡから生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、ｉ）配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン、ｉｉ）配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン、またはｉｉｉ）配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ｉ）生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、ｉｉ）生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、及び／またはｉｉｉ）生体試料中のｍＲＮＡから生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、ｉ）配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、ｉｉ）配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル、またはｉｉｉ）配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。
【０１１６】
いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ｉ）生体

試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、ｉｉ）生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、及び／またはｉｉｉ）生体試料中のｍＲＮＡから生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、ｉ）配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、ｉｉ）配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失を含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ｉ）生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、ｉｉ）生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、及び／またはｉｉｉ）生体試料中のｍＲＮＡから生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、ｉ）配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、ｉｉ）配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入、またはｉｉｉ）配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの

挿入、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ｉ）生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、ｉｉ）生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、及び／またはｉｉｉ）生体試料中のｍＲＮＡから生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、ｉ）配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニン、ｉｉ）配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニン、またはｉｉｉ）配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中のＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することであって、配列決定された部分が、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、配列決定すること、を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中のＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、配列決定された部分は、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置またはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置またはその

相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置またはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置またはその相補体、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置またはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置またはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置またはその相補体、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置またはその相補体、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置またはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置またはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置またはその相補体、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置またはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置またはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置またはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置またはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置またはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置またはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置またはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置またはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置またはその相補体、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置またはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置またはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置またはその相補体、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置またはその相補体を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中のｍＲＮＡから生成されたＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、配列決定された部分は、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列

番号４１に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置、その相補体、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含む。生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子の配列決定された部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、生体試料中のＧＰＲ７５核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ｉ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部分、ｉｉ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、もしくは配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分、及び／またはｉｉｉ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、もしくは配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマー

に、生体試料を接触させることと、ｂ）ｉ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置、ｉｉ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、もしくは配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置、及び／またはｉｉｉ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、もしくは配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、ｉ）配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、ｉｉ）配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失を含むか否かを判定することと、を含む。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ｉ）配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部分、ｉｉ）配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分、及び／またはｉｉｉ）配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに、生体試料を接触させることと、ｂ）ｉ）配列番号３に記載の５，５５７位に対応するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置、ｉｉ）配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置、及び／またはｉｉｉ）配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、ｉ）配列番号３に記載の５，５５７位に対応するアデニン、ｉｉ）配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン、またはｉｉｉ）配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否かを判定することと、を含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ｉ）配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部分、ｉｉ）配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分、及び／

またはｉｉｉ）配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに、生体試料を接触させることと、ｂ）ｉ）配列番号４に記載の５，９１１位に対応するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置、ｉｉ）配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置、及び／またはｉｉｉ）配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、ｉ）配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、ｉｉ）配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル、またはｉｉｉ）配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか否かを判定することと、を含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ｉ）配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部分、ｉｉ）配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、もしくは配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分、及び／またはｉｉｉ）配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、もしくは配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに、生体試料を接触させることと、ｂ）ｉ）配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置、ｉｉ）配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、もしくは配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置、及び／またはｉｉｉ）配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、もしくは配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、ｉ）配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、ｉｉ）配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、もしくは配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失を含むか否かを判定することと、を含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ｉ）

配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部分、ｉｉ）配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分、及び／またはｉｉｉ）配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに、生体試料を接触させることと、ｂ）ｉ）配列番号６に記載の６，４１１位に対応するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置、ｉｉ）配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置、及び／またはｉｉｉ）配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、ｉ）配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、ｉｉ）配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入、またはｉｉｉ）配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否かを判定することと、を含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ｉ）配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部分、ｉｉ）配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分、及び／またはｉｉｉ）配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに、生体試料を接触させることと、ｂ）ｉ）配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置、ｉｉ）配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置、及び／またはｉｉｉ）配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、ｉ）配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、またはｉｉｉ）配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位

置のグアニンもしくはその相補体を含むか否かを判定することと、を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに生体試料を接触させることと、ｂ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか否かを判定することと、を含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに生体試料を接触させることと、ｂ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応するＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１２に記載

の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置に近接するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに生体試料を接触させることと、ｂ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応するＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、ｃ）プライマーの伸長産物が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３６

に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、アッセイは、核酸分子全体を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のみが解析される。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡのみが解析される。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡから得たＧＰＲ７５　ｃＤＮＡのみが解析される。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した部分が、ｉ）配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、ｉｉ）配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、もしくは配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、及び／またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、もしくは配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体の欠失を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｉｉ）配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、及び／また

はｉｉｉ）配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した部分が、ｉ）配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した部分が、ｉ）配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２３

に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した部分が、ｉ）配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、ｉｉ）配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、もしくは配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、及び／またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失、もしくは配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体の欠失を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｉｉ）配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、及び／またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した部分が、ｉ）配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、ｉｉ）配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、及び／またはｉｉｉ）配列番号３９に記載の１，

４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、ｉｉ）配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、及び／またはｉｉｉ）配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した部分が、ｉ）配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の

５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した一部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその

相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、を含む。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、ａ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、増幅した一部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはそ

の相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、増幅することと、ｂ）増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、ｃ）標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、ｄ）検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、核酸分子はｍＲＮＡであり、判定ステップは、増幅ステップの前にｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写することを更に含む。

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｉｉ）配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣ

ＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、及び／またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、もしくは配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｉｉ）配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは

配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、及び／またはｉｉｉ）配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、ｉｉ）配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、及び／またはｉｉｉ）配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、ｉ）配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、ｉｉ）配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、及び／またはｉｉｉ）配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグア

ニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、判定ステップ、検出ステップ、または配列解析は、生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番

号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む増幅した核酸分子のヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

【０１５０】

変化特異的ポリメラーゼ連鎖反応技術を使用して、核酸配列中のＳＮＰなどの突然変異を検出することができる。鋳型とのミスマッチが存在する場合はＤＮＡポリメラーゼが伸長しなくなるため、変化特異的プライマーを使用することができる。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、試料中の核酸分子はｍＲＮＡであり、増幅ステップの前にｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写する。いくつかの実施形態では、核酸分子は、対象から得た細胞内に存在する。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、アッセイは、生体試料を、ストリンジェントな条件下でＧＰＲ７５バリアントゲノム配列、バリアントｍＲＮＡ配列、またはバリアントｃＤＮＡ配列と特異的にハイブリダイズし、対応するＧＰＲ７５参照配列とはハイブリダイズしないプライマーまたはプローブ、例えば変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブと接触させることと、ハイブリダイゼーションが生じたか否かを判定することと、を含む。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、アッセイは、ＲＮＡシーケンシング（ＲＮＡ－Ｓｅｑ）を含む。いくつかの実施形態では、アッセイはまた、例えば逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）によって、ｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写することも含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、本方法は、標的ヌクレオチド配列に結合し、ＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、バリアントｍＲＮＡ分子、またはバリアントｃＤＮＡ分子を含むポリヌクレオチドを特異的に検出及び／または同定するのに十分なヌクレオチド長のプローブ及びプライマーを利用する。ハイブリダイゼーション条件または反応条件は、この結果を達成するように作業者が決定することができる。このヌクレオチド長は、本明細書に記載または例示される任意のアッセイを含む選択した検出方法での使用に十分な、いかなる長さであってもよい。そのようなプローブ及びプライマーは、高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件下で標的ヌクレオチド配列と特異的にハイブリダイズすることができる。プローブ及びプライマーは、標的ヌクレオチド配列内の連続したヌクレオチドの完全なヌクレオチド配列同一性を有し得るが、プローブは、標的ヌクレオチド配列とは異なり、かつ、標的ヌクレオチド配列を特異的に検出及び／または同定する能力を保持しているものを従来の方法で設計することができる。プローブ及びプライマーは、標的

核酸分子のヌクレオチド配列に対して、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の配列同一性または相補性を有し得る。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているヌクレオチド配列（ゲノム核酸分子）、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、または配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失（ｃＤＮＡ分子の場合）を含むか否かを判定するために、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失に隣接する５’隣接配列に由来する第１のプライマーと、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失に隣接する３’隣接配列に由来する第２のプライマーとを含むプライマー対を使用した増幅方法に生体試料を供して、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の６００～６０６

位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失の存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、アンプリコンの長さは、プライマー対に１ヌクレオチド塩基対を合わせた長さからＤＮＡ増幅プロトコルにより生成可能なアンプリコンの任意の長さまでの範囲であってよい。この距離は、１ヌクレオチド塩基対から増幅反応の限界、または約２万ヌクレオチド塩基対までの範囲であることができる。任意選択で、プライマー対は、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている位置、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失と、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている位置、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドの欠失の各側の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のヌクレオチドと、を含む領域に隣接する。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン（ゲノム核酸分子）、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニン（ｃＤＮＡ分子の場合）を含むヌクレオチド配列を含むか否かを判定するために、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンに隣接する５’隣接配列に由来する第１のプライマーと、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に

記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンに隣接する３’隣接配列に由来する第２のプライマーとを含むプライマー対を使用した増幅方法に生体試料を供して、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンをコードする位置のＳＮＰの存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、アンプリコンの長さは、プライマー対に１ヌクレオチド塩基対を合わせた長さからＤＮＡ増幅プロトコルにより生成可能なアンプリコンの任意の長さまでの範囲であってよい。この距離は、１ヌクレオチド塩基対から増幅反応の限界、または約２万ヌクレオチド塩基対までの範囲であることができる。任意選択で、プライマー対は、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む位置と、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニン、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニン、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む位置の各側の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のヌクレオチドと、を含む領域に隣接する。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン（ゲノム核酸分子）、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、または配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミン（ｃＤＮＡ分子の場合）を含むヌクレオチド配列を含むか否かを判定するために、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンに隣接する５’隣接配列に由来する第１のプライマーと、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位

置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンに隣接する３’隣接配列に由来する第２のプライマーとを含むプライマー対を使用した増幅方法に生体試料を供して、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンをコードする位置のＳＮＰの存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、アンプリコンの長さは、プライマー対に１ヌクレオチド塩基対を合わせた長さからＤＮＡ増幅プロトコルにより生成可能なアンプリコンの任意の長さまでの範囲であってよい。この距離は、１ヌクレオチド塩基対から増幅反応の限界、または約２万ヌクレオチド塩基対までの範囲であることができる。任意選択で、プライマー対は、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミン、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシル、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む位置の各側の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のヌクレオチドと、を含む領域に隣接する。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているヌクレオチド配列（ゲノム核酸分子）、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、または配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失（ｃＤＮＡ分子の場合）を含むか否かを判定するために、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の９８０～９８３位に

対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失に隣接する５’隣接配列に由来する第１のプライマーと、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失に隣接する３’隣接配列に由来する第２のプライマーとを含むプライマー対を使用した増幅方法に生体試料を供して、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失の存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、アンプリコンの長さは、プライマー対に１ヌクレオチド塩基対を合わせた長さからＤＮＡ増幅プロトコルにより生成可能なアンプリコンの任意の長さまでの範囲であってよい。この距離は、１ヌクレオチド塩基対から増幅反応の限界、または約２万ヌクレオチド塩基対までの範囲であることができる。任意選択で、プライマー対は、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている位置、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失と、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている位置、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失、または配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドの欠失の各側の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のヌクレオチドと、を含む領域に隣接する。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮ

Ａ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入（ゲノム核酸分子）、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入（ｃＤＮＡ分子の場合）を含むヌクレオチド配列を含むか否かを判定するために、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入に隣接する５’隣接配列に由来する第１のプライマーと、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入に隣接する３’隣接配列に由来する第２のプライマーとを含むプライマー対を使用した増幅方法に生体試料を供して、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入の存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、アンプリコンの長さは、プライマー対に１ヌクレオチド塩基対を合わせた長さからＤＮＡ増幅プロトコルにより生成可能なアンプリコンの任意の長さまでの範囲であってよい。この距離は、１ヌクレオチド塩基対から増幅反応の限界、または約２万ヌクレオチド塩基対までの範囲であることができる。任意選択で、プライマー対は、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む位置と、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号

４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む位置の各側の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のヌクレオチドと、を含む領域に隣接する。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニン（ゲノム核酸分子）、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニン（ｍＲＮＡ分子の場合）；配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニン（ｃＤＮＡ分子の場合）を含むヌクレオチド配列を含むか否かを判定するために、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンに隣接する５’隣接配列に由来する第１のプライマーと、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンに隣接する３’隣接配列に由来する第２のプライマーとを含むプライマー対を使用した増幅方法に生体試料を供して、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンの挿入、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンの存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、アンプリコンの長さは、プライマー対に１ヌクレオチド塩基対を合わせた長さからＤＮＡ増幅プロトコルにより生成可能なアンプリコンの任意の長さまでの範囲であってよい。この距離は、１ヌクレオチド塩基対から増幅反応の限界、または約２万ヌクレオチド塩基対までの範囲であることができる。任意選択で、プライマー対は、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンの挿入、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む位置と、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、配列番号１０３に記載

の８９１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む位置の各側の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のヌクレオチドと、を含む領域に隣接する。

【０１６１】

同様のアンプリコンを、ｍＲＮＡ配列及び／またはｃＤＮＡ配列から作製することができる。ＰＣＲプライマー対は、既知の配列から、例えば、Ｖｅｃｔｏｒ ＮＴＩバージョン１０（Ｉｎｆｏｒｍａｘ Ｉｎｃ．，Ｂｅｔｈｅｓｄａ Ｍｄ．）、ＰｒｉｍｅｒＳｅｌｅｃｔ（ＤＮＡＳＴＡＲ Ｉｎｃ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．）、及びＰｒｉｍｅｒ３（バージョン０．４．０．ＣＯＰＹＲＧＴ．，１９９１，Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓ．）におけるＰＣＲプライマー解析ツールなどの、その目的のために意図されたコンピュータプログラムを使用することにより、誘導することができる。加えて、配列は、既知のガイドラインを使用して、目視で精査し、プライマーを手作業で特定することができる。

【０１６２】

核酸シーケンシング技術の実例としては、連鎖停止（サンガー）シーケンシング及びダイターミネーターシーケンシングが挙げられるが、これらに限定されない。他の方法には、精製ＤＮＡ、増幅ＤＮＡ、及び固定細胞標本に対する標識プライマーまたはプローブの使用（蛍光ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ））を含む、シーケンシング以外の核酸ハイブリダイゼーション法が含まれる。いくつかの方法では、標的核酸分子を、検出の前に、検出と同時に増幅することができる。核酸増幅技術の実例としては、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）、鎖置換型増幅法（ＳＤＡ）、及び核酸配列ベースの増幅法（ＮＡＳＢＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。他の方法としては、リガーゼ連鎖反応、鎖置換型増幅法、及び高温ＳＤＡ（ｔＳＤＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６３】

ハイブリダイゼーション技術では、プローブまたはプライマーがその標的と特異的にハイブリダイズするように、ストリンジェントな条件が用いられ得る。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、その標的配列と、他の非標的配列よりも高く検出可能な程度で、例えば、バックグラウンドに対して少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、またはそれ以上（バックグラウンドに対して１０倍超を含む）でハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、その標的ヌクレオチド配列と、他のヌクレオチド配列よりも少なくとも２倍高く検出可能な程度でハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、その標的ヌクレオチド配列と、他のヌクレオチド配列よりも少なくとも３倍高く検出可能な程度でハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、その標的ヌクレオチド配列と、他のヌクレオチド配列よりも少なくとも４倍高く検出可能な程度でハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、その標的ヌクレオチド配列と、他のヌクレオチド配列よりも高く検出可能な程度（バックグラウンドに対して１０倍超）でハイブリダイズする。ストリンジェントな条件は配列依存的であり、状況によって異なる。

【０１６４】

ＤＮＡハイブリダイゼーションを促進する適切なストリンジェンシー条件、例えば、約４５℃での６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）、その後の５０℃での２×ＳＳＣの洗浄は、公知であるか、またはＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ

Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９），６．３．１－６．３．６に見出すことができる。典型的には、ハイブリダイゼーション及び検出のためのストリンジェントな条件は、塩濃度が、ｐＨ７．０～８．３においてＮａ$^{+}$イオン約１．５Ｍ未満、典型的にはＮａ$^{+}$イオン濃度（またはその他の塩）約０．０１～１．０Ｍであり、温度が、短いプローブ（例えば１０～５０ヌクレオチドなど）では少なくとも約３０℃、それよりも長いプローブ（例えば５０ヌクレオチド超など）では少なくとも約６０℃である条件となる。ストリンジェントな条件は、ホルムアミドなどの脱安定化剤を添加することにより達成することもできる。任意選択で、洗浄緩衝液は、約０．１％～約１％のＳＤＳを含んでもよい。ハイブリダイゼーションの持続時間は一般に、約２４時間未満、通常は約４～約１２時間である。洗浄の持続期間は、少なくとも、平衡に達するのに十分な長さの時間である。

【０１６５】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドの存在を検出する方法であって、対象から得た生体試料でアッセイを実施し、対象のＧＰＲ７５ポリペプチドが、ポリペプチドが機能喪失（部分的もしくは完全）または予測される機能喪失（部分的もしくは完全）を有する原因となる１つ以上の変異を含むか否かを判定することを含む方法を提供する。ＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドは、本明細書に記載されているＧＰＲ７５バリアントポリペプチドのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、本方法は、ＧＰＲ７５　Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓの存在を検出する。いくつかの実施形態では、本方法は、Ｌｙｓ４０４＊、Ｓｅｒ２１９ｆｓ、またはｃ．－１１０＋１Ｇ＞Ａの存在を検出する。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得た試料でアッセイを実施して、試料中のＧＰＲ７５ポリペプチドが配列番号５６に記載のアミノ酸１１０～１３０を含むか否かを判定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得た試料でアッセイを実施して、試料中のＧＰＲ７５ポリペプチドが配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含むか否かを判定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得た試料でアッセイを実施して、試料中のＧＰＲ７５ポリペプチドが配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止するか否かを判定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得た試料でアッセイを実施して、試料中のＧＰＲ７５ポリペプチドが配列番号５９に記載のアミノ酸２３６～２３９を含むか否かを判定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得た試料でアッセイを実施して、試料中のＧＰＲ７５ポリペプチドが配列番号６０に記載のアミノ酸４００～４２５を含むか否かを判定することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得た試料でアッセイを実施して、試料中のＧＰＲ７５ポリペプチドが配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含むか否かを判定することを含む。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５６または配列番号５５に記載の１１０～１３０位のいずれか１つ以上に対応する位置を含むポリペプチドの少なくとも一部分を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５７または配列番号５５に記載の１１６位に対応する位置を含むポリペプチドの少なくとも一部分を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５５に記載の２３４～５４０位のいずれかに対応する位置を含むポリペプチドの少なくとも一部分を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５９または配列番号５５に記載の２３６～２３９位のいずれか１つ以上に対応する位置を含むポリペプチドの少なくとも一部分を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号６０または配列番号５５に記載の４００～４２５位のいずれか１つ以上に対応する位置を含むポリペプチドの少なくとも一部分を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号１０８に記載の２０７位

に対応する位置を含むポリペプチドの少なくとも一部分を配列決定することを含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５６または配列番号５５に記載の１１０～１３０位のいずれか１つ以上に対応する位置を含むポリペプチドの存在を検出するためのイムノアッセイを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５７または配列番号５５に記載の１１６位に対応する位置を含むポリペプチドの存在を検出するためのイムノアッセイを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５５に記載の２３４～５４０位のいずれかに対応する位置を含むポリペプチドの存在を検出するためのイムノアッセイを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号５９または配列番号５５に記載の２３６～２３９位のいずれか１つ以上に対応する位置を含むポリペプチドの存在を検出するためのイムノアッセイを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号６０または配列番号５５に記載の４００～４２５位のいずれか１つ以上に対応する位置を含むポリペプチドの存在を検出するためのイムノアッセイを含む。いくつかの実施形態では、検出ステップは、配列番号１０８または配列番号５５に記載の２０７位に対応する位置を含むポリペプチドの存在を検出するためのイムノアッセイを含む。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有していない場合、対象は、肥満、あるいは過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇及び／または過剰食物摂取のいずれかを発症するリスクが高い。いくつかの実施形態では、対象がＧＰＲ７５の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、対象は、肥満、あるいは過体重、ＢＭＩ上昇、体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積の上昇及び／または過剰食物摂取のいずれかを発症するリスクが低い。

【０１７０】

本開示はまた、ＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、ＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子、及び／またはＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子（例えば、本明細書で開示されるゲノムバリアント核酸分子、ｍＲＮＡバリアント分子、及びｃＤＮＡバリアント分子のいずれか）とハイブリダイズする単離された核酸分子も提供する。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、または配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置を含むＧＰＲ７５核酸分子の一部分とハイブリダイズする。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置を含むＧＰＲ７５核酸分子の一部分とハイブリダイズする。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置を含むＧＰＲ７５核酸分子の一部分とハイブリダイズする。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３

位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、または配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置を含むＧＰＲ７５核酸分子の一部分とハイブリダイズする。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号６に記載の６，４１１位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置を含むＧＰＲ７５核酸分子の一部分とハイブリダイズする。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号９９に記載の５，８３１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、配列番号１０３に記載の８９１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置を含むＧＰＲ７５核酸分子の一部分とハイブリダイズする。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、そのような単離された核酸分子は、少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１１、少なくとも約１２、少なくとも約１３、少なくとも約１４、少なくとも約１５、少なくとも約１６、少なくとも約１７、少なくとも約１８、少なくとも約１９、少なくとも約２０、少なくとも約２１、少なくとも約２２、少なくとも約２３、少なくとも約２４、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約５５、少なくとも約６０、少なくとも約６５、少なくとも約７０、少なくとも約７５、少なくとも約８０、少なくとも約８５、少なくとも約９０、少なくとも約９５、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約２０００、少なくとも約３０００、少なくとも約４０００、または少なくとも約５０００ヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、そのような単離された核酸分子は、少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１１、少なくとも約１２、少なくとも約１３、少なくとも約１４、少なくとも約１５、少なくとも約１６、少なくとも約１７、少なくとも約１８、少なくとも約１９、少なくとも約２０、少なくとも約２１、少なくとも約２２、少なくとも約２３、少なくとも約２４、または少なくとも約２５ヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、少なくとも約１８ヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、少なくとも約１５ヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約１０～約３５、約１０～約３０、約１０～約２５、約１２～約３０、約１２～約２８、約１２～約２４、約１５～約３０、約１５～約２５、約１８～約３０、約１８～約２５、約１８～約２４、または約１８～約２２ヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約１８～約３０ヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、少なくとも約１５ヌクレオチド～少なくとも約３５ヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、そのような単離された核酸分子は、ストリンジェントな条件下でＧＰＲ７５バリアント核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及び／またはｃＤＮＡ分子）とハイブリダイズする。そのような核酸分子は、例えば、本明細書に記載または例示されているようなプローブ、プライマー、変化特異的プローブ、または変

化特異的プライマーとして使用することができ、これには、各々が本明細書の他の箇所で詳述されているプライマー、プローブ、アンチセンスＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、及びｓｉＲＮＡが限定されることなく含まれ、それらは、本明細書に記載される方法のいずれにおいても使用することができる。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、ＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、ＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子、及び／またはＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子と少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または１００％同一である核酸分子の少なくとも約１５の連続するヌクレオチドとハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約１５～約１００ヌクレオチド、もしくは約１５～約３５ヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約１５～約１００ヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約１５～約３５ヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、少なくとも約１５ヌクレオチドを含み、この変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、この一部分は、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体を含む。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、少なくとも約１５ヌクレオチドを含み、この変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、この一部分は、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体を含む。いくつかの実施形態では、変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、配列番号３に記載の５，５５７～５，５５９位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１２に記載の５５６～５５８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７～４５９位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８～３８０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２７に記載の６１７～６１９位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６～５５８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７～４５９位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８～３８０位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５１に記載の６１７～６１９位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む。

【０１８１】
いくつかの実施形態では、単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、少なくとも約１５ヌクレオチドを含み、この変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、この一部分は、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体を含む。いくつかの実施形態では、変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、配列番号４に記載の５，９１１～５，９１３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１３に記載の９１０～９１２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１～８１３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２～７３４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２８に記載の９７１～９７３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０～９１２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１～８１３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２～７３４位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５２に記載の９７１～９７３位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む。

【０１８２】
いくつかの実施形態では、単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、少なくとも約１５ヌクレオチドを含み、この変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、この一部分は、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体を含む。

【０１８３】
いくつかの実施形態では、単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、少なくとも約１５ヌクレオチドを含み、この変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、この一部分は、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含む。

【０１８４】
いくつかの実施形態では、単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー

は、少なくとも約１５ヌクレオチドを含み、この変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーは、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、この一部分は、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、変化特異的プローブ及び変化特異的プライマーは、ＤＮＡを含む。いくつかの実施形態では、変化特異的プローブ及び変化特異的プライマーは、ＲＮＡを含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のプローブ及びプライマー（変化特異的プローブ及び変化特異的プライマーを含む）は、本明細書に開示される核酸分子のいずれか、またはその相補体と特異的にハイブリダイズするヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、プローブ及びプライマーは、本明細書に開示される核酸分子のいずれかとストリンジェントな条件下で特異的にハイブリダイズする。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、変化特異的プライマーを含め、プライマーは、第二世代シーケンシングまたはハイスループットシーケンシングで使用することができる。場合によっては、変化特異的プライマーを含め、プライマーは、修飾することができる。特に、プライマーは、例えば、超並列シグネチャーシーケンシング（ＭＰＳＳ）、Ｐｏｌｏｎｙシーケンシング、及び４５４パイロシーケンシングの様々なステップにおいて使用される様々な修飾を含み得る。修飾プライマーは、クローニングステップにおけるビオチン化プライマー、ならびにビーズ充填ステップ及び検出ステップにおいて使用される蛍光標識プライマーを含め、プロセスのうちのいくつかのステップにおいて使用することができる。Ｐｏｌｏｎｙシーケンシングは、一般に、ＤＮＡ鋳型の各分子が約１３５ｂｐ長であるペアエンドタグライブラリを使用して実施される。ビオチン化プライマーは、ビーズ充填ステップ及びエマルションＰＣＲにて使用される。蛍光標識した縮重ノナマーオリゴヌクレオチドは、検出ステップにて使用される。アダプターは、ストレプトアビジンでコートしたビーズ上へのＤＮＡライブラリの固定用に５’－ビオチンタグを含み得る。

【０１８８】

本明細書に記載のプローブ及びプライマーを使用して、本明細書で開示されるＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、ＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子、及び／またはＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のいずれかの範囲内でヌクレオチド変異を検出することができる。本明細書に記載のプライマーを使用して、ＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子、ＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子、もしくはＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子、またはそれらの断片を増幅することができる。

【０１８９】

本開示との関連において、「特異的にハイブリダイズする」とは、プローブまたはプライマー（例えば、変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーなど）が、ＧＰＲ７５参照ゲノム核酸分子、ＧＰＲ７５参照ｍＲＮＡ分子、及び／またはＧＰＲ７５参照ｃＤＮＡ分子をコードする核酸配列とはハイブリダイズしないことを意味する。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、プローブ（例えば、変化特異的プローブなど）は標識を含む。いくつかの実施形態では、標識は、蛍光標識、放射標識、またはビオチンである。

本開示はまた、本明細書に開示されるプローブのうちのいずれか１つ以上が結合してい

る基質を含む支持体も提供する。固体支持体は、本明細書に開示されるプローブのいずれかなどの分子が会合することのできる固体状態の基質または支持体である。固体支持体の一形態は、アレイである。固体支持体の別の形態は、アレイ検出器である。アレイ検出器は、複数の異なるプローブが、アレイ状、格子状、または他の組織化されたパターンで連結されている固体支持体である。固体状態の基質の一形態は、標準的な９６ウェル型などのマイクロタイターディッシュである。いくつかの実施形態では、ウェルあたり１アレイが通常含まれているマルチウェルスライドガラスを用いることができる。

【０１９１】

本開示はまた、本明細書に記載のＧタンパク質共役受容体７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体のいずれかと、本明細書に記載の変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブのいずれかとを含むかまたはそれらからなる分子複合体も提供する。いくつかの実施形態では、分子複合体中のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体は、一本鎖である。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５核酸分子は、本明細書に記載のゲノム核酸分子のいずれかである。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５核酸分子は、本明細書に記載のｍＲＮＡ分子のいずれかである。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５核酸分子は、本明細書に記載のｃＤＮＡ分子のいずれかである。いくつかの実施形態では、分子複合体は、本明細書に記載のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体のいずれかと、本明細書に記載の変化特異的プライマーのいずれかとを含むかまたはそれらからなる。いくつかの実施形態では、分子複合体は、本明細書に記載のＧＰＲ７５核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、もしくはｃＤＮＡ分子）またはその相補体のいずれかと、本明細書に記載の変化特異的プローブのいずれかとを含むかまたはそれらからなる。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むゲノム核酸分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなり、この変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブは、配列番号２に記載の５，５３９～５，５４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号５に記載の５，９１９～５，９２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、ゲノム核酸分子とハイブリダイズしている。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、配列番号３に記載の５，５５７～５，５５９位に対応する位置のＡＣＴコドン、配列番号４に記載の５，９１１～５，９１３位に対応する位置のＴＡＡコドン、または配列番号９９に記載の５，８３０～５，８３２位に対応する位置のＴＧＴコドンにおいてゲノム核酸分子とハイブリダイズしている変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなる。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、または配列番号９９を含むゲノム核酸分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなる。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｍＲＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなり、この変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブは、配列番号１１に記載の５３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチド

もしくはその相補体において、配列番号１６に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２１に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２６に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１４に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１９に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２４に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２９に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシル、その相補体において、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、ｍＲＮＡ分子とハイブリダイズしている。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、配列番号１２に記載の５５６～５５８位に対応する位置のＡＣＵコドン、配列番号１７に記載の４５７～４５９位に対応する位置のＡＣＵコドン、配列番号２２に記載の３７８～３８０位に対応する位置のＡＣＵコドン、配列番号２７に記載の６１７～６１９位に対応する位置のＡＣＵコドン、配列番号１３に記載の９１０～９１２位に対応する位置のＵＡＡコドン、配列番号１８に記載の８１１～８１３位に対応する位置のＵＡＡコドン、配列番号２３に記載の７３２～７３４位に対応する位置のＵＡＡコドン、配列番号２８に記載の９７１～９７３位に対応する位置のＵＡＡコドン、配列番号１００に記載の８２９～８３１位に対応する位置のＵＧＵコドン、配列番号１０１に記載の７３０～７３２位に対応する位置のＵＧＵコドン、配列番号１０２に記載の６５１～６５３位に対応する位置のＵＧＵコドン、または配列番号１０３に記載の８９０～８９２位に対応する位置のＵＧＵコドンにおいてｍＲＮＡ分子とハイブリダイズしている変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなる。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号１００、配列番号１０１、配列番号１０２、または配列番号１０３を含むｍＲＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなる。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｃＤＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変

化特異的プローブを含むかまたはそれからなり、この変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブは、配列番号３５に記載の５３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号４０に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号４５に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号５０に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号３８に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号４３に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号４８に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号５３に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、ｃＤＮＡ分子とハイブリダイズしている。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、配列番号３６に記載の５５６～５５８位に対応する位置のＡＣＴコドン、配列番号４１に記載の４５７～４５９位に対応する位置のＡＣＴコドン、配列番号４６に記載の３７８～３８０位に対応する位置のＡＣＴコドン、配列番号５１に記載の６１７～６１９位に対応する位置のＡＣＴコドン、配列番号３７に記載の９１０～９１２位に対応する位置のＴＡＡコドン、配列番号４２に記載の８１１～８１３位に対応する位置のＴＡＡコドン、配列番号４７に記載の７３２～７３４位に対応する位置のＴＡＡコドン、配列番号５２に記載の９７１～９７３位に対応する位置のＴＡＡコドン、配列番号１０４に記載の８２９～８３１位に対応する位置のＴＧＴコドン、配列番号１０５に記載の７３０～７３２位に対応する位置のＴＧＴコドン、配列番号１０６に記載の６５１～６５３位に対応する位置のＴＧＴコドン、または配列番号１０７に記載の８９０～８９２位に対応する位置のＴＧＴコドンにおいてｃＤＮＡ分子とハイブリダイズしている変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなる。

【０２００】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、配列番号４９、配列番号５０、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、または配列番号５４、配列番号１０４、配列番号１０５、配列番号１０６、または配列番号１０７を含むｃＤＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含むかまたはそれからなる。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、標識を含む変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーを含む。いくつかの実施形態では、標識は、蛍光標識、放射標識、またはビオチンである。いくつかの実施形態では、分子複合体は、非ヒトポリメラーゼを更に含む。

【０２０２】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子を提供する。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５バリアントポリペプチドは、配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置またはその相補体から始まるフレームシフトを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５６に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５６に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５６に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５６に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５６に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５６に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５６を含むＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５６からなるＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。これらの核酸分子の各々は、配列番号５５に記載の１１０～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いているＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、これらの核酸分子の各々は、配列番号５６に記載の１１０～１３０位に対応する位置のアミノ酸を含むＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５バリアントポリペプチドは、配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンまたはその相補体を含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５７に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５７に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５７に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつ

かの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５７に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５７に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５７に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５７を含むＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５７からなるＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５バリアントポリペプチドは、配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置またはその相補体で終止する。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５８に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５８に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５８に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５８に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５８に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５８に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５８を含むＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５８からなるＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５バリアントポリペプチドは、配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置またはその相補体から始まるフレームシフトを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５９に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５９に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５９に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号５９に記載

の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５９に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５９に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号５９に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５９を含むＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号５９からなるＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。これらの核酸分子の各々は、配列番号５５に記載の２３６～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いているＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、これらの核酸分子の各々は、配列番号５９に記載の２３６～２３９位に対応する位置のアミノ酸を含むＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５バリアントポリペプチドは、配列番号６０に記載の４００位に対応する位置またはその相補体から始まるフレームシフトを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号６０に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号６０に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号６０に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号６０に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号６０に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号６０に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号６０を含むＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号６０からなるＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。これらの核酸分子の各々は、配列番号５５に記載の４００～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いているＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、これらの核酸分子の各々は、配列番号６０に記載の４００～４２５位に対応する位置のアミノ酸を含むＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、ＧＰＲ７５バリアントポリペプチドは、配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインまたはその相補体を含む。いくつかの実施形態

では、単離された核酸分子は、配列番号１０８に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号１０８に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号１０８に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号１０８に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号１０８に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、配列番号１０８に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、アミノ酸配列を有するＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号１０８を含むＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、配列番号１０８からなるＧＰＲ７５バリアントポリペプチドをコードする。

【０２０８】

ＧＰＲ７５参照ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号１に示されている。ＥＮＳＧ００００００１１９７３７．６、ｈｇ３８　ｃｈｒ２：５３，８５２，９１２－５３，８５９，９６７も参照されたい。配列番号１を参照すると、５，５４０～５，５４６位はＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号１を参照すると、５，５５７位はグアニンである。配列番号１を参照すると、５，９１１位はシトシンである。配列番号１を参照すると、５，９２０～５，９２３位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号１を参照すると、６，４１１位はシトシンである。配列番号１を参照すると、５，８３１位はアデニンである。

【０２０９】

ＧＰＲ７５のバリアントゲノム核酸分子が存在し、（配列番号１を参照すると）５，５４０～５，５４６位のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号２に示されている。

【０２１０】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、（配列番号１を参照すると）５，５５７位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号３に示されている。

【０２１１】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、（配列番号１を参照すると）５，９１１位のシトシンがチミンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号４に示されている。

【０２１２】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、（配列番号１を参照すると）５，９２０～５，９２３位のＡＡＡＧテトラヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号５に示されている。

【０２１３】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、（配列番号１を参照すると）６

，４１１位にチミンが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号６に示されている。

【０２１４】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、（配列番号１を参照すると）５，８３１位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号９９に示されている。

【０２１５】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、第２染色体の５３，８５３，５４７位（ＧＲＣｈ３８／ｈｇ３８（２０１３年１２月）ヒトゲノムアセンブリに準拠）のチミンがアデニンに置き換えられて、Ｌｙｓ４０４＊となっている。配列番号１を参照すると、この変異は、（コード鎖の６，４２１～６，４２３位のコドンにおける）ＡＡＧからＴＡＧである。本明細書に記載のバリアントのいずれかに関する本明細書に記載の方法の各々は、この追加のバリアント（すなわち、ゲノム分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子）でも同様に行うことができる。

【０２１６】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、第２染色体の５３，８５４，０９９位（ＧＲＣｈ３８／ｈｇ３８（２０１３年１２月）ヒトゲノムアセンブリに準拠）から始まるＣＡＧがシトシンに置き換えられて、Ｓｅｒ２１９ｆｓとなっている。配列番号１を参照すると、この変異は、（コード鎖の５，８６９～５，８７１位における）ＧＴＣからＧである。本明細書に記載のバリアントのいずれかに関する本明細書に記載の方法の各々は、この追加のバリアント（すなわち、ゲノム分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子）でも同様に行うことができる。

【０２１７】

ＧＰＲ７５の別のバリアントゲノム核酸分子が存在し、第２染色体の５３，８５９，８２７位（ＧＲＣｈ３８／ｈｇ３８（２０１３年１２月）ヒトゲノムアセンブリに準拠）のシトシンがチミンに置き換えられており（ｃ．－１１０＋１Ｇ＞Ａと指定されたｃＤＮＡを有する）、これは開始コドンの１１０塩基上流にあるスプライスドナー部位変異である。配列番号１を参照すると、この変異は、（コード鎖の１４１位における）ＧからＡである。本明細書に記載のバリアントのいずれかに関する本明細書に記載の方法の各々は、この追加のバリアント（すなわち、ゲノム分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子）でも同様に行うことができる。

【０２１８】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる、単離されたゲノム核酸分子を提供する。いくつかの実施形態では、ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号２に示されている。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号５に示されている。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号１に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む。一例は、配列番号６に示されている。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５

，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を

含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンまたはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンまたはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンまたはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンまたはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンまたはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンまたはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２２５】

本明細書では、配列同一性パーセントについて言及する場合、配列同一性はパーセンテージの低いものより高いものが好ましい。

いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２を含む。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号２からなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号３を含む。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号３からなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号４を含む。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号４からなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５を含む。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号５からなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６を含む。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６からなる。いくつか

の実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９を含む。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、配列番号９９からなる。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、ゲノムＤＮＡ配列全体よりも少ない配列を含む。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、本明細書に開示されるＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のいずれかの、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約２０００、少なくとも約３０００、少なくとも約４０００、少なくとも約５０００、少なくとも約６０００、少なくとも約７０００、少なくとも約８０００、少なくとも約９０００、または少なくとも約１００００の連続するヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたゲノム核酸分子は、本明細書に開示されるＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のいずれかの、少なくとも約１０００～少なくとも約２０００の連続するヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、これらの単離されたゲノム核酸分子は、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている。いくつかの実施形態では、これらの単離されたゲノム核酸分子は、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている。いくつかの実施形態では、これらの単離されたゲノム核酸分子は、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む。

【０２２７】

ＧＰＲ７５参照ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号７に示されている。配列番号７を参照すると、５３９～５４５位はＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号７を参照すると、５６６位はグアニンである。配列番号７を参照すると、９１０位はシトシンである。配列番号７を参照すると、９１９～９２２位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号７を参照すると、１，４１０位はシトシンである。配列番号７を参照すると、８３０位はアデニンである。

【０２２８】

別のＧＰＲ７５参照ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号８に示されている。配列番号８を参照すると、４４０～４４６位はＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号８を参照すると、４５７位はグアニンである。配列番号８を参照すると、８１１位はシトシンである。配列番号８を参照すると、８２０～８２３位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号８を参照すると、１，３１１位はシトシンである。配列番号８を参照すると、７３１位はアデニンである。

【０２２９】

別のＧＰＲ７５参照ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号９に示されている。配列番号９を参照すると、３６１～３６７位はＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号９を参照すると、３７８位はグアニンである。配列番号９を参照すると、７３２位はシトシンである。配列番号９を参照すると、７４１～７４４位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号９を参照すると、１，２３２位はシトシンである。配列番号９を参照すると、６５２位はアデニンである。

【０２３０】

別のＧＰＲ７５参照ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０に示されている。配列番号１０を参照すると、６００～６０６位はＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号１０を参照すると、６１７位はグアニンである。配列番号１０を参照すると、９７１位はシトシンである。配列番号１０を参照すると、９８０～９８３位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号１０を参照すると、１，４７１位はシトシンであ

る。配列番号１０を参照すると、８９１位はアデニンである。
【０２３１】
ＧＰＲ７５のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号７を参照すると）５３９～５４５位のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１１に示されている。
【０２３２】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号８を参照すると）４４０～４４６位のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１６に示されている。
【０２３３】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号９を参照すると）３６１～３６７位のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２１に示されている。
【０２３４】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号１０を参照すると）６００～６０６位のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２６に示されている。
【０２３５】
ＧＰＲ７５のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号７を参照すると）５５６位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１２に示されている。
【０２３６】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号８を参照すると）４５７位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１７に示されている。
【０２３７】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号９を参照すると）３７８位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２２に示されている。
【０２３８】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号１０を参照すると）６１７位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２７に示されている。
【０２３９】
ＧＰＲ７５のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号７を参照すると）９１０位のシトシンがウラシルに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１３に示されている。
【０２４０】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号８を参照すると）８１１位のシトシンがウラシルに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１８に示されている。
【０２４１】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号９を参照すると）７３２位のシトシンがウラシルに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２３に示されている。
【０２４２】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号１０を参照すると）９７１位のシトシンがウラシルに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２８に示されている。
【０２４３】

ＧＰＲ７５のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号７を参照すると）９１９～９２２位のＡＡＡＧテトラヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１４に示されている。

【０２４４】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号８を参照すると）８２０～８２３位のＡＡＡＧテトラヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１９に示されている。

【０２４５】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号９を参照すると）７４１～７４４位のＡＡＡＧテトラヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２４に示されている。

【０２４６】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号１０を参照すると）９８０～９８３位のＡＡＡＧテトラヌクレオチドが、欠失したものに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２９に示されている。

【０２４７】

ＧＰＲ７５のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号７を参照すると）１，４１０位にウラシルが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１５に示されている。

【０２４８】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号８を参照すると）１，３１１位にウラシルが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２０に示されている。

【０２４９】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号９を参照すると）１，２３２位にウラシルが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号２５に示されている。

【０２５０】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号１０を参照すると）１，４７１位にウラシルが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３０に示されている。

【０２５１】

ＧＰＲ７５のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号７を参照すると）８３０位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１００に示されている。

【０２５２】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号８を参照すると）７３１位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０１に示されている。

【０２５３】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号９を参照すると）６５２位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０２に示されている。

【０２５４】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｍＲＮＡ分子が存在し、（配列番号１０を参照すると）８９１位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０３に示されている。

【０２５５】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかま

たはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号１１に示されている。

【０２５６】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号１６に示されている。

【０２５７】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号２１に示されている。

【０２５８】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号２６に示されている。

【０２５９】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号１４に示されている。

【０２６０】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号１９に示されている。

【０２６１】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号２４に示されている。

【０２６２】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号２９に示されている。

【０２６３】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む。

【０２６４】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む。

【０２６５】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む。

【０２６６】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｍＲＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む。
【０２６７】
いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。
【０２６８】
いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の４４０～４４６位に対応

する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７１】
いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。
【０２７３】
いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくと

も約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、

配列番号１５に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２５に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２５に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２５に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子

は、配列番号２５に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２５に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２５に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０２７９】

本明細書では、配列同一性パーセントについて言及する場合、配列同一性はパーセンテージの低いものより高いものが好ましい。

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１６からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２１からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２６からなる。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１９からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２４からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２９

からなる。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２０からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２５を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号２５からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号３０からなる。

【０２８２】

ＧＰＲ７５参照ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３１に示されている。配列番号３１を参照すると、５３９～５４５位はＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号３１を参照すると、５５６位はグアニンである。配列番号３１を参照すると、９１０位はシトシンである。配列番号３１を参照すると、９１９～９２２位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号３１を参照すると、１，４１０位はシトシンである。配列番号３１を参照すると、８３０位はアデニンである。

【０２８３】

別のＧＰＲ７５参照ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３２に示されている。配列番号３２を参照すると、４４０～４４６位はＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号３２を参照すると、４５７位はグアニンである。配列番号３２を参照すると、８１１位はシトシンである。配列番号３２を参照すると、８２０～８２３位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号３２を参照すると、１，３１１位はシトシンである。配列番号３２を参照すると、７３１位はアデニンである。

【０２８４】

別のＧＰＲ７５参照ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３３に示されている。配列番号３３を参照すると、３６１～３６７位はＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号３３を参照すると、３７８位はグアニンである。配列番号３３を参照すると、７３２位はシトシンである。配列番号３３を参照すると、７４１～７４４位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号３３を参照すると、１，２３２位はシトシンである。配列番号３３を参照すると、６５２位はアデニンである。

【０２８５】

別のＧＰＲ７５参照ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３４に示されている。配列番号３４を参照すると、６００～６０６位はＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドである。配列番号３４を参照すると、６１７位はグアニンである。配列番号３４を参照すると、９７１位はシトシンである。配列番号３４を参照すると、９８０～９８３位はＡＡＡＧテトラヌクレオチドである。配列番号３４を参照すると、１，４７１位はシトシンである。配列番号３４を参照すると、８９１位はアデニンである。

【０２８６】

ＧＰＲ７５のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３１を参照すると）５３９～５４５位のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３５に示されている。

【０２８７】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３２を参照すると）４４０～４４６位のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４０に示されている。

【０２８８】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３３を参照すると）３６１～３６７位のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４５に示されている。

【０２８９】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３４を参照すると）６００～６０６位のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号５０に示されている。
【０２９０】
ＧＰＲ７５のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３１を参照すると）５５６位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３６に示されている。
【０２９１】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３２を参照すると）４５７位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４１に示されている。
【０２９２】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３３を参照すると）３７８位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４６に示されている。
【０２９３】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３４を参照すると）６１７位のグアニンがアデニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号５１に示されている。
【０２９４】
ＧＰＲ７５のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３１を参照すると）９１０位のシトシンがチミンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３７に示されている。
【０２９５】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３２を参照すると）８１１位のシトシンがチミンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４２に示されている。
【０２９６】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３３を参照すると）７３２位のシトシンがチミンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４７に示されている。
【０２９７】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３４を参照すると）９７１位のシトシンがチミンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号５２に示されている。
【０２９８】
ＧＰＲ７５のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３１を参照すると）９１９～９２２位のＡＧＣＣテトラヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３８に示されている。
【０２９９】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３２を参照すると）８２０～８２３位のＡＧＣＣテトラヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４３に示されている。
【０３００】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３３を参照すると）７４１～７４４位のＡＧＣＣテトラヌクレオチドが欠失している。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４８に示されている。
【０３０１】
ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３４を参照すると）９

８０～９８３位のＡＧＣＣテトラヌクレオチドが、欠失したものに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号５３に示されている。

【０３０２】

ＧＰＲ７５のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、１，４１０位にチミンが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号３９に示されている。

【０３０３】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、１，３１１位にチミンが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４４に示されている。

【０３０４】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、１，２３２位にチミンが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号４９に示されている。

【０３０５】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、１，４７１位にチミンが挿入されている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号５４に示されている。

【０３０６】

ＧＰＲ７５のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３１を参照すると）８３０位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０４に示されている。

【０３０７】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３２を参照すると）７３１位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０５に示されている。

【０３０８】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３３を参照すると）６５２位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０６に示されている。

【０３０９】

ＧＰＲ７５の別のバリアントｃＤＮＡ分子が存在し、（配列番号３４を参照すると）８９１位のアデニンがグアニンに置き換えられている。このＧＰＲ７５バリアントｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は、配列番号１０７に示されている。

【０３１０】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号３５に示されている。

【０３１１】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号４０に示されている。

【０３１２】

本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号４３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号４５に示されている。

【０３１３】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号５０に示されている。
【０３１４】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号３８に示されている。
【０３１５】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号４３に示されている。
【０３１６】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号４８に示されている。
【０３１７】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている。一例は、配列番号５３に示されている。
【０３１８】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む。
【０３１９】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む。
【０３２０】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む。
【０３２１】
本開示はまた、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる単離されたｃＤＮＡ分子も提供し、このヌクレオチド配列は、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む。
【０３２２】
いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプ

タヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３２４】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５に対して少

なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３２６】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むか

またはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の７４１～

７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３２９】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３３０】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号３９に記載の

１，４１０位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、かつ配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４に対して少なくとも約９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４に対して少なくとも約９２％の配列同一性を有し、かつ配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４に対して少なくとも約９４％の配列同一性を有し、かつ配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４に対して少なくとも約９６％の配列同一性を有し、かつ配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４に対して少なくとも約９８％の配列同一性を有し、かつ配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンまたはその相補体の挿入を含む、ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる。

【０３３４】

本明細書では、配列同一性パーセントについて言及する場合、配列同一性はパーセンテージの低いものより高いものが好ましい。

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４０からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４５からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５０からなる。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４３からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４８からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５３からなる。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４４からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号４９からなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号５４からなる。

【０３３７】
いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子またはｃＤＮＡ分子は、ｍＲＮＡ配列またはｃＤＮＡ配列全体よりも少ない配列を含む。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子またはｃＤＮＡ分子は、本明細書に開示されるＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子またはｃＤＮＡ分子のいずれかの、少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１２、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約１１００、少なくとも約１２００、少なくとも約１３００、少なくとも約１４００、少なくとも約１５００、少なくとも約１６００、少なくとも約１７００、少なくとも約１８００、少なくとも約１９００、または少なくとも約２０００の連続するヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｍＲＮＡ分子またはｃＤＮＡ分子は、本明細書に開示されるＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子またはｃＤＮＡ分子のいずれかの、少なくとも約４００～少なくとも約５００の連続するヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたｃＤＮＡ分子は、本明細書に開示されるＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子またはｃＤＮＡ分子のいずれかの、少なくとも約１０００～少なくとも約２０００の連続するヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。

【０３３８】
いくつかの実施形態では、これらの単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＵＡＵＣＣＣＧヘプタヌクレオチド、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＵＡＵＣＣＣＧヘプタヌクレオチド、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＵＡＵＣＣＣＧヘプタヌクレオチド、または配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置のＵＡＵＣＣＣＧヘプタヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシル、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシル、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシル、または配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチド、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチド、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチド、または配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｍＲＮＡ分子は、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む。

【０３３９】
いくつかの実施形態では、これらの単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＴＡＴＣＣＣＧヘプタヌクレオチド、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＴＡＴＣＣＣＧヘプタヌクレオチド、配列番号

４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＴＡＴＣＣＣＧヘプタヌクレオチド、または配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＴＡＴＣＣＣＧヘプタヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニン、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニン、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニン、または配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミン、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミン、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミン、または配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチド、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチド、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチド、または配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＧＣＣテトラヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む。いくつかの実施形態では、これらの単離されたｃＤＮＡ分子は、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニン、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニン、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニン、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む。

【０３４０】

ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子は、任意の生物からのものであり得る。例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子は、ヒトであり得るか、または非ヒト哺乳動物、げっ歯類、マウス、もしくはラットなどの別の生物からのオルソログであり得る。集団内の遺伝子配列は、一塩基多型などの多型のために異なり得ることを理解されたい。本明細書で提供される例は、例示的な配列にすぎない。他の配列もまた可能である。

【０３４１】

本開示はまた、本明細書に開示される単離されたゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子のいずれかの断片も提供する。いくつかの実施形態では、断片は、本明細書に開示される核酸分子のいずれかの、少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１１、少なくとも約１２、少なくとも約１３、少なくとも約１４、少なくとも約１５、少なくとも約１６、少なくとも約１７、少なくとも約１８、少なくとも約１９、少なくとも約２０、少なくとも約２１、少なくとも約２２、少なくとも約２３、少なくとも約２４、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約５５、少なくとも約６０、少なくとも約６５、少なくとも約７０、少なくとも約７５、少なくとも約８０、少なくとも約８５、少なくとも約９０、少なくとも約９５、もしくは少なくとも約１００の連続する残基、またはその任意の相補体を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、断片は、本明細書に開示される核酸分子のいずれかの、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、もしくは少なくとも約３５の連続する残基、またはその任意の相補体を含むかまたはそれからなる。これに関して、より長い断片が短いものよりも好ましい。そのような断片は、例えば、本明細書に記載または例示されているようなプローブ、プライマー、変化特異的プローブ、または変化特異的プライマーとして使用することができ、これには、各々が本明細書の他の箇所で詳述されているプライマー、プローブ、アンチセンスＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、及びｓｉＲＮＡが限定されることなく含まれる。

【０３４２】

本明細書ではまた、開示されている核酸分子と相互作用することができる機能性ポリヌ

クレオチドも提供される。機能性ポリヌクレオチドの例としては、アンチセンス分子、アプタマー、リボザイム、三重鎖形成分子、及び外部ガイド配列が挙げられるが、これらに限定されない。機能性ポリヌクレオチドは、標的分子が有する特定の活性のエフェクター、阻害物質、調節因子、及び刺激物質として作用し得るか、または機能性ポリヌクレオチドは、他のいかなる分子とも独立して、デノボ活性を有し得る。

【０３４３】

本明細書に開示される単離された核酸分子は、ＲＮＡ、ＤＮＡ、またはＲＮＡとＤＮＡの両方を含み得る。単離された核酸分子はまた、異種核酸配列（例えば、ベクター内のもの）または異種標識と連結または融合させることもできる。例えば、本明細書で開示される単離された核酸分子は、単離された核酸分子と異種核酸配列とを含むベクター内に、またはそれらを含む外来性ドナー配列として、存在してもよい。単離された核酸分子は、異種標識に連結または融合させることもできる。標識は、直接検出可能（例えば、フルオロフォアなど）であり得るか、または間接的に検出可能（例えば、ハプテン、酵素、またはフルオロフォアクエンチャーなど）であり得る。そのような標識は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、または化学的な手段によって検出可能であり得る。そのような標識には、例えば、放射標識、顔料、色素、色原体、スピン標識、及び蛍光標識が含まれる。標識は、例えば、化学発光物質、金属含有物質、または酵素でもあり得、酵素の場合、酵素依存性の二次的シグナル発生が生じる。「標識」という用語はまた、コンジュゲート分子に選択的に結合することができ、そのコンジュゲート分子が、後で基質とともに加えた際に検出可能なシグナルを発生させるために使用されるようにする「タグ」またはハプテンを指し得る。例えば、ビオチンは、タグとして、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）のアビジンコンジュゲートまたはストレプトアビジンコンジュゲートとともに使用し、このタグに結合させて、ＨＲＰの存在を検出するために、発色基質（例えば、テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）など）または蛍光発生基質を使用して調べることができる。精製を容易にするためにタグとして使用することができる例示的な標識としては、ｍｙｃ、ＨＡ、ＦＬＡＧ、または３ＸＦＬＡＧ、６ＸＨｉｓもしくはポリヒスチジン、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、マルトース結合タンパク質、エピトープタグ、または免疫グロブリンのＦｃ部分が挙げられるが、これらに限定されない。多くの標識には、例えば、粒子、フルオロフォア、ハプテン、酵素及び酵素の発色基質、蛍光発生基質、ならびに化学発光基質、ならびに他の標識が含まれる。

【０３４４】

開示されている核酸分子は、例えば、ヌクレオチドアナログまたは代用ヌクレオチドなどの、ヌクレオチドまたは非天然もしくは修飾ヌクレオチドを含み得る。そのようなヌクレオチドには、修飾された塩基、糖、もしくはリン酸基を含有するか、またはその構造に非天然部分が組み込まれたヌクレオチドが含まれる。非天然ヌクレオチドの例としては、ジデオキシヌクレオチド、ビオチン化ヌクレオチド、アミノ化ヌクレオチド、脱アミノ化ヌクレオチド、アルキル化ヌクレオチド、ベンジル化ヌクレオチド、及びフルオロフォア標識化ヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４５】

本明細書に開示される核酸分子はまた、１つ以上のヌクレオチドアナログまたは置換を含み得る。ヌクレオチドアナログは、塩基部分、糖部分、またはリン酸部分のいずれかに対する修飾を含有するヌクレオチドである。塩基部分に対する修飾としては、Ａ、Ｃ、Ｇ、及びＴ／Ｕ、ならびに様々なプリン塩基またはピリミジン塩基、例えば、シュードウリジン、ウラシル－５－イル、ヒポキサンチン－９－イル（Ｉ）、及び２－アミノアデニン－９－イルなどの、天然及び合成による修飾が挙げられるが、これらに限定されない。修飾塩基としては、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニン及びグアニンの６－メチル誘導体及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの２－プロピル誘導体及び他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン、ならびに２－チオシトシン、５－ハロウラシル及びシトシン、５－プロピニルウラシル及びシトシン、６－アゾウラシル、

シトシン及びチミン、５－ウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル及び他の８－置換アデニン及びグアニン、５－ハロ（例えば、５－ブロモなど）、５－トリフルオロメチル、及び他の５－置換ウラシル及びシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、８－アザグアニン、８－アザアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、ならびに３－デアザアデニンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４６】

ヌクレオチドアナログにはまた、糖部分の修飾も含まれ得る。糖部分に対する修飾としては、リボース及びデオキシリボースの天然修飾ならびに合成修飾が挙げられるが、これらに限定されない。糖修飾としては、２’位における、ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－もしくはＮ－アルキニル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキルという修飾であって、アルキル、アルケニル、及びアルキニルが、置換または非置換の、$C_{1\sim10}$アルキルまたは$C_{2\sim10}$アルケニル、及び$C_{2\sim10}$アルキニルであり得る修飾が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な２’糖修飾としてはまた、$-O[(CH_2)_nO]_mCH_3$、$-O(CH_2)_nOCH_3$、$-O(CH_2)_nNH_2$、$-O(CH_2)_nCH_3$、$-O(CH_2)_n-ONH_2$、及び$-O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$（式中、ｎ及びｍは独立して１～約１０である）が挙げられるが、これらに限定されない。２’位における他の修飾としては、$C_{1\sim10}$アルキル、置換低級アルキル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリルもしくはＯ－アラルキル、ＳＨ、SCH_3、ＯＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリル、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、ＲＮＡ切断基、レポーター基、インターカレーター、オリゴヌクレオチドの薬物動態学的特性を改善するための基、またはオリゴヌクレオチドの薬力学的特性を改善するための基、及び同様の特性を有する他の置換基が挙げられるが、これらに限定されない。同様の修飾はまた、糖の他の位置、特に、３’末端ヌクレオチド上または２’－５’で結合したオリゴヌクレオチド内の糖の３’位、及び５’末端ヌクレオチドの５’位でも行われ得る。修飾糖には、CH_2及びＳなど、環の架橋酸素での修飾を含有するものも含まれ得る。ヌクレオチド糖アナログはまた、ペントフラノシル糖に代わるシクロブチル部分などの糖模倣物を有し得る。

【０３４７】

ヌクレオチドアナログはまた、リン酸部分でも修飾され得る。修飾リン酸部分としては、２つのヌクレオチド間の結合が、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチル及び他のアルキルホスホネート（３’－アルキレンホスホネート及びキラルホスホネートを含む）、ホスフィネート、ホスホロアミダート（３’－アミノホスホロアミダート及びアミノアルキルホスホロアミダートを含む）、チオノホスホロアミダート、チオノアルキルホスホロアミダート、チオノアルキルホスホトリエステル、及びボラノホスフェートを含有するように修飾され得るものが挙げられるが、これらに限定されない。２つのヌクレオチド間のこれらのリン酸または修飾リン酸結合は、３’－５’結合または２’－５’結合を介することができ、結合は、３’－５’が５’－３’に、または２’－５’が５’－２’にというように、反転した極性を含有し得る。様々な塩、混合塩、及び遊離酸形態も含まれ得る。代用ヌクレオチドとしては、ペプチド核酸（ＰＮＡ）も挙げられる。

【０３４８】

本開示はまた、本明細書に開示される核酸分子のうちのいずれか１つ以上を含むベクターも提供する。いくつかの実施形態では、ベクターは、本明細書に開示される核酸分子のうちのいずれか１つ以上及び異種核酸を含む。ベクターは、核酸分子を輸送することができるウイルスベクターまたは非ウイルスベクターであり得る。いくつかの実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはコスミドである（例えば、中に追加のＤＮＡセグメントをライゲートすることができる環状二本鎖ＤＮＡなど）。いくつかの実施形態では、ベクタ

ーはウイルスベクターであり、追加のＤＮＡセグメントは、ウイルスゲノム内にライゲートすることができる。発現ベクターとしては、プラスミド、コスミド、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、植物ウイルス（カリフラワーモザイクウイルス及びタバコモザイクウイルスなど）、酵母人工染色体（ＹＡＣ）、エプスタイン－バー（ＥＢＶ）由来エピソーム、ならびに当該技術分野で公知の他の発現ベクターが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４９】

哺乳動物宿主細胞の発現に所望される制御配列としては、例えば、レトロウイルスＬＴＲ、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）（例えば、ＣＭＶプロモーター／エンハンサーなど）、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）（例えば、ＳＶ４０プロモーター／エンハンサーなど）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター（ＡｄＭＬＰ）など）、ポリオーマに由来するプロモーター及び／またはエンハンサーなどの、哺乳動物細胞での高レベルのポリペプチド発現を導くウイルスエレメント、ならびに天然免疫グロブリン及びアクチンプロモーターなどの強力な哺乳動物プロモーターを挙げることができる。細菌細胞または真菌細胞（例えば、酵母細胞など）でポリペプチドを発現させる方法も周知である。プロモーターは、例えば、構成的活性型プロモーター、条件付きプロモーター、誘導性プロモーター、時間的に制限されたプロモーター（例えば、発生的に制御されたプロモーターなど）、または空間的に制限されたプロモーター（例えば、細胞特異的または組織特異的プロモーターなど）であり得る。

【０３５０】

核酸分子内のヌクレオチド配列またはポリペプチド内のアミノ酸配列の特定の区間の間での同一性パーセント（または相補性パーセント）は、ＢＬＡＳＴプログラム（塩基局所的アラインメント検索ツール）及びＰｏｗｅｒＢＬＡＳＴプログラム（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９９０，２１５，４０３－４１０、Ｚｈａｎｇ ａｎｄ Ｍａｄｄｅｎ，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．，１９９７，７，６４９－６５６）を使用して、または、ＳｍｉｔｈとＷａｔｅｒｍａｎのアルゴリズム（Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．，１９８１，２，４８２－４８９）を使用するデフォルト設定を使用したＧａｐプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｖｅｒｓｉｏｎ ８ ｆｏｒ Ｕｎｉｘ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐａｒｋ，Ｍａｄｉｓｏｎ Ｗｉｓ．）を使用することにより、日常的に決定することができる。本明細書では、配列同一性パーセントについて言及する場合、配列同一性はパーセンテージの低いものより高いものが好ましい。

【０３５１】

本開示はまた、本明細書に開示される単離された核酸分子、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及び／またはｃＤＮＡ分子のうちのいずれか１つ以上を含む組成物も提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、担体及び／または賦形剤を含む。担体の例としては、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）ミクロスフェア、Ｄ，Ｌ－乳酸・グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ）マイクロスフィア、リポソーム、ミセル、逆ミセル、脂質コクリエート、及び脂質マイクロチューブルが挙げられるが、これらに限定されない。担体は、ＰＢＳ、ＨＢＳＳなどのような緩衝塩溶液を含み得る。

【０３５２】

本明細書で使用される場合、「に対応する」という語句またはその文法的変形は、特定のヌクレオチドまたはヌクレオチドの配列もしくは位置の番号付けの文脈で使用される場合、その特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列を参照配列（例えば、配列番号１、配列番号７、または配列番号３１など）と比較する際の、指定された参照配列の番号付けを指す。換言すれば、特定のポリマーの残基（例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸など）の番号または残基（例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸など）の位置は、特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列内における残基の実際の位置番号によってではなく、参

照配列を基準として指定される。例えば、特定のヌクレオチド配列は、ギャップを導入して、２つの配列間の残基一致度を最適化することによって、参照配列にアラインメントすることができる。これらの場合では、ギャップは存在するが、特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列における残基の番号付けは、それがアラインメントしている参照配列を基準として行われる。

【０３５３】

例えば、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、ヌクレオチド配列が配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている核酸分子とは、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号１の配列にアラインメントした場合に、ＧＰＲ７５配列が、配列番号１の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチド残基を欠失していることを意味する。同じことが、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているｍＲＮＡ分子、及びヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているｃＤＮＡ分子についても適用される。換言すれば、これらの語句は、ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする核酸分子であって、そのゲノム核酸分子が、配列番号１に記載のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている故に配列番号２の５，５４０～５，５４６位のＴＡＴＣＣＣＧヌクレオチドに対して相同であるヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する（または、そのｍＲＮＡ分子が、配列番号７に記載のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている故に配列番号１１の５３９～５４５位のＵＡＵＣＣＣＧヘプタヌクレオチド残基に対して相同であるヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する、もしくはそのｃＤＮＡ分子が、配列番号３１に記載のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている故に配列番号３５の５３９～５４５位のＴＡＴＣＣＣＧ残基に対して相同である残基を含むヌクレオチド配列を有する）、核酸分子を指す。本明細書において、このような配列は、ゲノム核酸分子を参照して、「Ａｌａ１１０ｆｓ変化を伴うＧＰＲ７５配列」または「Ａｌａ１１０ｆｓ変異を伴うＧＰＲ７５配列」とも称される。同じことが、本明細書に開示される他の全ての分子についても行われ得る。

【０３５４】

本明細書に記載されているように、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応するＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内の位置は、例えば、特定のＧＰＲ７５核酸分子のヌクレオチド配列と配列番号２のヌクレオチド配列との間で配列アラインメントを実施することによって特定することができる。例えば、配列番号２の５，５４０～５，５４６位に対応するヌクレオチドの位置を特定するための配列アラインメントを実施するために使用することができる様々なコンピュータアルゴリズムが存在する。例えば、ＮＣＢＩ ＢＬＡＳＴアルゴリズム（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１９９７，２５，３３８９－３４０２）またはＣＬＵＳＴＡＬＷソフトウェア（Ｓｉｅｖｅｒｓ ａｎｄ Ｈｉｇｇｉｎｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２０１４，１０７９，１０５－１１６）を使用することによって、配列アラインメントを実施することができる。しかしながら、配列を手作業でアラインメントすることもできる。

【０３５５】

ＧＰＲ７５参照ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号５５に示されている。配列番号５５を参照すると、ＧＰＲ７５参照ポリペプチドは５４０アミノ酸長である。配列番号５５を参照すると、１１０位はアラニンである。配列番号５５を参照すると、１１６位はアラニンである。配列番号５５を参照すると、２０７位はチロシンである。配列番号５５を参照すると、２３４位はグルタミンである。配列番号５５を参照すると、２３６位はアルギニンである。配列番号５５を参照すると、４００位はシステインである。

【０３５６】

ＧＰＲ７５バリアントポリペプチドが存在し（配列番号５６、Ａｌａ１１０ｆｓ）、（配列番号５５を参照すると）１１０位のアラニンが、基となるｍＲＮＡ分子のフレームシフト突然変異により変化して、トランケートされた１３０アミノ酸のポリペプチドとなっている。配列番号５６を参照すると、１１０～１３０位のヌクレオチドは、配列番号５５の同じ位置の対応するヌクレオチドとは異なっている。

【０３５７】

別のＧＰＲ７５バリアントポリペプチドが存在し（配列番号５７、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ）、（配列番号５５を参照すると）１１６位のアラニンがトレオニンに置き換えられて、５４０アミノ酸のポリペプチドとなっている。

【０３５８】

別のＧＰＲ７５バリアントポリペプチドが存在し（配列番号５８、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ）、（配列番号５５を参照すると）２３４位のグルタミンが、アミノ酸２３４位で終止コドンを導入する、基となるｍＲＮＡ分子の突然変異により変化して、トランケートされた２３３アミノ酸のポリペプチドとなっている。

【０３５９】

別のＧＰＲ７５バリアントポリペプチドが存在し（配列番号５９、Ａｒｇ２３６ｆｓ）、（配列番号５５を参照すると）２３６位のアルギニンが、基となるｍＲＮＡ分子のフレームシフト突然変異により変化して、トランケートされた２３９アミノ酸のポリペプチドとなっている。配列番号５９を参照すると、２３６～２３９位のヌクレオチドは、配列番号５５の同じ位置の対応するヌクレオチドとは異なっている。

【０３６０】

別のＧＰＲ７５バリアントポリペプチドが存在し（配列番号６０、Ｃｙｓ４００ｆｓ）、（配列番号５５を参照すると）４００位のシステインが、基となるｍＲＮＡ分子のフレームシフト突然変異により変化して、トランケートされた４２５アミノ酸のポリペプチドとなっている。配列番号６０を参照すると、４００～４２５位のヌクレオチドは、配列番号５５の同じ位置の対応するヌクレオチドとは異なっている。

【０３６１】

別のＧＰＲ７５バリアントポリペプチドが存在し（配列番号１０８、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ）、（配列番号５５を参照すると）２０７位のチロシンがシステインに置き換えられて、５４０アミノ酸のポリペプチドとなっている。

【０３６２】

本開示はまた、配列番号５６と少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％同一であり、かつ配列番号５６に記載の１１０～１３０位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドも提供する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５６と少なくとも約９０％同一であり、かつ配列番号５６に記載の１１０～１３０位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５６と少なくとも約９２％同一であり、かつ配列番号５６に記載の１１０～１３０位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５６と少なくとも約９４％同一であり、かつ配列番号５６に記載の１１０～１３０位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５６と少なくとも約９６％同一であり、かつ配列番号５６に記載の１１０～１３０位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５６と少なくとも約９８％同一であり、かつ配列番号５６に記載の１１０～１３０位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、これらのＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５５に記載の１１０～５４０位に対応

する位置のアミノ酸を欠いている。

【０３６３】

本開示はまた、配列番号５９と少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％同一であり、かつ配列番号５９に記載の２３６～２３９位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドも提供する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５９と少なくとも約９０％同一であり、かつ配列番号５９に記載の２３６～２３９位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５９と少なくとも約９２％同一であり、かつ配列番号５９に記載の２３６～２３９位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５９と少なくとも約９４％同一であり、かつ配列番号５９に記載の２３６～２３９位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５９と少なくとも約９６％同一であり、かつ配列番号５９に記載の２３６～２３９位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５９と少なくとも約９８％同一であり、かつ配列番号５９に記載の２３６～２３９位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、これらのＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５５に記載の２３６～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている。

【０３６４】

本開示はまた、配列番号６０と少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％同一であり、かつ配列番号６０に記載の４００～４２５位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドも提供する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号６０と少なくとも約９０％同一であり、かつ配列番号６０に記載の４００～４２５位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号６０と少なくとも約９２％同一であり、かつ配列番号６０に記載の４００～４２５位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号６０と少なくとも約９４％同一であり、かつ配列番号６０に記載の４００～４２５位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号６０と少なくとも約９６％同一であり、かつ配列番号６０に記載の４００～４２５位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号６０と少なくとも約９８％同一であり、かつ配列番号６０に記載の４００～４２５位に対応する位置のヌクレオチドを含む、アミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、これらのＧＰＲ７５ポリペプチドは、配列番号５５に記載の４００～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている。

【０３６５】

いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号５６を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号５６を含む。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号５６からなる。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、

配列番号５９を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号５９を含む。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号５９からなる。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号６０を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号６０を含む。いくつかの実施形態では、単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号６０からなる。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチドは、本明細書に開示されるＧＰＲ７５ポリペプチドのいずれかの、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約１５０、少なくとも約２００、少なくとも約２５０、少なくとも約３００、少なくとも約３５０、少なくとも約４００、少なくとも約４５０、少なくとも約５００、少なくとも約５５０、または少なくとも約６００の連続するアミノ酸と、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチドは、本明細書に開示されるＧＰＲ７５ポリペプチドのいずれかの、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約１５０、少なくとも約２００、少なくとも約２５０、少なくとも約３００、少なくとも約３５０、少なくとも約４００、少なくとも約４５０、少なくとも約５００、少なくとも約５５０、または少なくとも約６００の連続するアミノ酸と、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる。

【０３６９】

本明細書に開示される単離されたポリペプチドは、天然に存在するＧＰＲ７５ポリペプチドのアミノ酸配列を含むことができ、または天然に存在しない配列を含むことができる。いくつかの実施形態では、天然に存在する配列は、保存的アミノ酸置換によって天然に存在しない配列とは異なり得る。例えば、配列は、保存的アミノ酸置換を除いて同一であり得る。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチドは、非天然または修飾された、アミノ酸またはペプチドアナログを含む。例えば、Ｄ－アミノ酸、または天然に存在するアミノ酸とは異なる機能性置換基を有するアミノ酸が数多く存在する。

【０３７１】

本開示はまた、本明細書に開示されるポリペプチドのいずれかをコードする核酸分子も提供する。これには、特定のポリペプチド配列に関連する、全ての縮重配列（すなわち、１つの特定のポリペプチド配列をコードする配列を有する全ての核酸、ならびにタンパク質配列の開示されているバリアント及び誘導体をコードする縮重核酸を含む全ての核酸）が含まれる。したがって、各々の特定の核酸配列は本明細書中に記載されない場合があるが、事実上、ありとあらゆる配列が、開示されているポリペプチド配列を通じて本明細書に開示及び記載される。

【０３７２】
本開示はまた、本明細書に開示される核酸分子のいずれか１つ以上及び／またはポリペプチドのいずれか１つ以上を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、担体を含む。担体の例としては、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）ミクロスフェア、Ｄ，Ｌ－乳酸・グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ）マイクロスフィア、リポソーム、ミセル、逆ミセル、脂質コクリエート、及び脂質マイクロチューブルが挙げられるが、これらに限定されない。
【０３７３】
本開示はまた、本明細書に開示されるＧＰＲ７５ポリペプチドのいずれかまたはその断片を生成する方法も提供する。このようなＧＰＲ７５ポリペプチドまたはその断片は、任意の好適な方法によって生成することができる。
【０３７４】
本開示はまた、本明細書に開示される核酸分子のいずれか１つ以上及び／またはポリペプチドのいずれか１つ以上を含む細胞を提供する。細胞は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｅｘ ｖｉｖｏ、またはｉｎ ｖｉｖｏであり得る。核酸分子は、それらが発現され、コードされたタンパク質が生成されるように、プロモーター及び他の制御配列に連結させることができる。
【０３７５】
いくつかの実施形態では、細胞は、例えば、胚性幹（ＥＳ）細胞（例えば、げっ歯類ＥＳ細胞、マウスＥＳ細胞、またはラットＥＳ細胞）などの全能性細胞または多能性細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、初代体細胞であるか、または初代体細胞ではない細胞である。細胞は、あらゆる供給源からのものであり得る。例えば、細胞は、真核細胞、動物細胞、植物細胞、または真菌（例えば、酵母など）細胞であり得る。そのような細胞は、魚類細胞もしくは鳥類細胞であり得、またはそのような細胞は、ヒト細胞、非ヒト哺乳動物細胞、げっ歯類細胞、マウス細胞、もしくはラット細胞などの哺乳動物細胞であり得る。哺乳動物としては、ヒト、非ヒト霊長類、サル、類人猿、ネコ、イヌ、ウマ、雄ウシ、シカ、バイソン、ヒツジ、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモットなど）、家畜（例えば、雌ウシ、去勢雄ウシなどのウシ種、ヒツジ、ヤギなどのヒツジ種、及びブタ及びイノシシなどのブタ種）が挙げられるが、これらに限定されない。「非ヒト動物」という用語では、ヒトは除外される。
【０３７６】
添付の配列表に列挙されているヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、ヌクレオチド塩基については標準的な文字による略称、及びアミノ酸については３文字表記を使用して示されている。ヌクレオチド配列は、配列の５’末端から始まり３’末端へと（すなわち、各行において左から右に）進む標準的慣例に従う。各ヌクレオチド配列の片方の鎖のみが示されているが、示されている鎖を参照することによって相補鎖が含まれるものと理解される。アミノ酸配列は、配列のアミノ末端から始まりカルボキシ末端へと（すなわち、各行において左から右に）進む標準的慣例に従う。
【０３７７】
本開示はまた、対象の肥満の治療に使用するための（または肥満を治療するための薬剤の調製における使用のための）肥満を治療または抑制する治療剤を提供し、対象は、本明細書に記載のヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及び／またはｃＤＮＡ分子のいずれかを有する。肥満を治療または抑制する治療剤は、本明細書に記載の肥満を治療または抑制する治療剤のいずれかであり得る。
【０３７８】
いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号

７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンまたはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンまたはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンまたはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号４に記載の５，９９１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子、または配列番号５８に記載の２３４位に対応する位置に終止コドンを含むＧＰＲ７５ポリペプチドを含む。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いてい

る、ｍＲＮＡ分子、またはヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、ｍＲＮＡ分子、またはヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒ

トＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子、または配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含むＧＰＲ７５ポリペプチドを含む。

【０３９０】

本開示はまた、対象の肥満の治療に使用するための（または肥満を治療するための薬剤の調製における使用のための）ＧＰＲ７５阻害剤を提供し、対象は、本明細書に記載のヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及び／またはｃＤＮＡ分子のいずれかを有する。ＧＰＲ７５阻害剤は、本明細書に記載のＧＰＲ７５阻害剤のいずれかであり得る。

【０３９１】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドまたはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニ

ンもしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、もしくは配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３９４】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンまたはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンまたはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンまたはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３９５】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体、もしくは配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、もしくは配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３９６】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号４に記載の５，９９１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子、または配列番号５８に記載の２３４位に対応する位置に終止コドンを含むＧＰＲ７５ポリペプチドを含む。

【０３９７】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体

を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、もしくは配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３９８】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｍＲＮＡ分子、またはヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０３９９】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０４００】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、ｍＲＮＡ分子、またはヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０４０１】

いくつかの実施形態では、対象は、ｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、またはｉｉｉ）ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子を含む。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ゲノム核酸分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｍＲＮＡ分子、ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、ヌクレオチド配列が、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ｃＤＮＡ分子、または配列番号１０８に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含むＧＰＲ７５ポリペプチドを含む。

【０４０３】

上記または以下で引用されている特許文献、ウェブサイト、他の刊行物、アクセッション番号などは全て、個々の項目各々が、あらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているのと同程度に、そのように参照により組み込まれる。異なるバージョンの配列が異なる時点でアクセッション番号に関連付けられている場合、本出願の有効出願日におけるアクセッション番号に関連付けられているバージョンを意図するものとする。有効出願日とは、該当する場合、そのアクセッション番号について言及している実際の出願日と、優先権主張出願の出願日のうちの早い方を意味する。同様に、異なるバージョンの刊行物、ウェブサイトなどが異なる時期に公開されている場合、特に明記しない限り、本出願の有効出願日時点で最後に公開されたバージョンを意図するものとする。本開示の任意の特徴、ステップ、要素、実施形態、または態様は、特に具体的に明記しない限り、他の任意の特徴、ステップ、要素、実施形態、または態様と組み合わせて使用することができる。本開示を、明確化及び理解を目的として、例示及び例としてある程度詳細に説明してきたが、ある特定の変更及び修正が添付の特許請求の範囲内で実施され得ることは明らかであろう。

【０４０４】

代表的な実施形態を以下に示す。

実施形態１．肥満を有する対象を治療する方法であって、Ｇタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）阻害剤を対象に投与することを含む、前記方法。

【０４０５】

実施形態２．過体重を有する対象を治療する方法であって、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む、前記方法。

実施形態３．ＢＭＩが上昇している対象を治療する方法であって、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む、前記方法。

【０４０６】
実施形態４．体脂肪量、体脂肪率、もしくは体脂肪体積が上昇している対象を治療する方法であって、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む、前記方法。
実施形態５．過剰に食物を摂取している対象を治療する、または体重増加を予防するために、もしくは体重減少を維持するために対象を治療する方法であって、ＧＰＲ７５阻害剤を対象に投与することを含む、前記方法。
【０４０７】
実施形態６．前記ＧＰＲ７５阻害剤が、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡとハイブリダイズする、アンチセンス核酸分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。
【０４０８】
実施形態７．前記ＧＰＲ７５阻害剤が、Ｃａｓタンパク質と、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）認識配列とハイブリダイズするｇＲＮＡと、を含む、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。
【０４０９】
実施形態８．前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９またはＣｐｆ１である、実施形態７に記載の方法。
実施形態９．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置を含むかまたはこれに近接する、実施形態７または実施形態８に記載の方法。
【０４１０】
実施形態１０．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置から約１０００、約５００、約４００、約３００、約２００、約１００、約５０、約４５、約４０、約３５、約３０、約２５、約２０、約１５、約１０、または約５ヌクレオチドに位置する、実施形態７または実施形態８に記載の方法。
【０４１１】
実施形態１１．プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列が、前記ｇＲＮＡ認識配列の下流の約２～約６ヌクレオチドである、実施形態７または実施形態８に記載の方法。
実施形態１２．前記ｇＲＮＡが、約１７～約２３ヌクレオチドを含む、実施形態７～１１のいずれか１つに記載の方法。
【０４１２】
実施形態１３．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号６１～９８のいずれか１つに記載のヌクレオチド配列を含む、実施形態７～１１のいずれか１つに記載の方法。
実施形態１４．前記対象からの生体試料における予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子の非存在を検出することを更に含む、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。
【０４１３】
実施形態１５．ＧＰＲ７５参照である対象に、肥満を治療または抑制する治療剤を標準投与量で投与することを更に含む、実施形態１４に記載の方法。
実施形態１６．ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である対象に、肥満を治療または抑制する治療剤を標準投与量と同じかまたはそれより少ない投与量で投与することを更に含む、実施形態１４に記載の方法。
【０４１４】
実施形態１７．前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、

またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする核酸分子である、実施形態１４～１６のいずれか１つに記載の方法。

【０４１５】

実施形態１８．前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、

配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子、

配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、または

ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている

、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子である、実施形態１７に記載の方法。

【０４１６】

実施形態１９．前記検出ステップが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで行われる、実施形態１４～１８のいずれか１つに記載の方法。

実施形態２０．前記検出ステップが、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号２もしくは配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５もしくは配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置もしくはその相補体を含み、

前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記配列決定された部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子は、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子である、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４１７】

実施形態２１．前記検出ステップが、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置またはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置またはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置またはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置またはその相補体、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置またはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置またはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置またはその相補体、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置またはその相補体、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置またはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置またはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置またはその相補体、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置またはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置またはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置またはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置またはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置またはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置またはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置またはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置またはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置またはその相補体、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置またはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置またはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置またはその相補体、配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位

置またはその相補体を含み、
前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記配列決定された部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントｍＲＮＡ分子である、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４１８】

実施形態２２．前記検出ステップが、前記生体試料中のｍＲＮＡ分子から生成された前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置

もしくはその相補体を含み、
前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記配列決定された部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントｃＤＮＡ分子である、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４１９】

実施形態２３．前記検出ステップが、
ａ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記生体試料を接触させることと、
ｂ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、
ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２０】

実施形態２４．前記検出ステップが、
ａ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位

、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記生体試料を接触させることと、

ｂ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２１】

実施形態２５．前記検出ステップが、

ａ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記生体試料を接触させることと、

ｂ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位

置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２２】

実施形態２６．前記検出ステップが、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、実施形態２０～２５のいずれか１つに記載の方法。

実施形態２７．前記検出ステップが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２３】

実施形態２８．前記検出ステップが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～

７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２４】

実施形態２９．前記検出ステップが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応す

る位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置の

チミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２５】

実施形態３０．前記試料中の前記核酸分子がｍＲＮＡであり、前記増幅ステップの前に前記ｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写する、実施形態２９に記載の方法。

実施形態３１．前記検出ステップが、

前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２６】

実施形態３２．前記検出ステップが、

前記生体試料中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いて

いる、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２７】

実施形態３３．前記検出ステップが、

前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４２８】

実施形態３４．肥満を治療または抑制する治療剤で対象を治療する方法であって、前記対象が肥満であり、
前記対象が、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ミスセンスバリアント核酸分子を有するか否かを、
前記対象から生体試料を得るまたは得たことと、
前記対象が前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を含む遺伝子型を有するか否かを判定するために前記生体試料で配列解析を実施するまたは実施したことと、によって、判定するステップと、
ＧＰＲ７５参照である対象に、前記肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を標準投与量で投与する、または投与し続けるステップと、
ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性である対象に、前記肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与する、または投与し続けるステップと、を含み、
ここで、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子を有する遺伝子型の存在が、前記対象が肥満を発症するリスクが低減していることを示している、前記方法。

【０４２９】

実施形態３５．前記対象がＧＰＲ７５参照であり、前記対象が、前記肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量で投与されるか、または投与され続ける、実施形態３４に記載の方法。

【０４３０】

実施形態３６．前記対象が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象が、前記肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与されるか、または投与され続ける、実施形態３４に記載の方法。

【０４３１】

実施形態３７．前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする核酸分子である、実施形態３４～３６のいずれか１つに記載の方法。

【０４３２】

実施形態３８．前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、
配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子、
配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号７に

記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、もしくは配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、または

ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有する、前記ｃＤＮＡ分子である、実施形態３７に記載の方法。

【０４３３】

実施形態３９．前記配列解析が、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置もしくはその相補体を含み、

前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記配列決定された部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いてい

るか、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントゲノム核酸分子である、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４３４】

実施形態４０．前記配列解析が、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置、その相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含み、

前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記配列決定された部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０３に記載

の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントｍＲＮＡ分子である、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４３５】

実施形態４１．前記配列解析が、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含み、

前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記配列決定された部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５

ｃＤＮＡ分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントｃＤＮＡ分子である、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４３６】

実施形態４２．前記配列解析が、

ａ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記生体試料を接触させることと、

ｂ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４３７】

実施形態４３．前記配列解析が、

ａ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記生体試料を接触させることと、

ｂ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応す

る位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４３８】

実施形態４４．前記配列解析が、

ａ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記生体試料を接触させることと、

ｂ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０

７に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４３９】

実施形態４５．前記配列解析が、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、実施形態３９～４４のいずれか１つに記載の方法。

実施形態４６．前記配列解析が、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する

位置のグアニンを含む、増幅した核酸分子の核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、
ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。
【０４４０】
実施形態４７．配列解析が、
ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、
ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、
ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列

番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４４１】

実施形態４８．配列解析が、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅するこ

と、
ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、
ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、
ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。
【０４４２】
実施形態４９．前記試料中の前記核酸分子がｍＲＮＡであり、前記増幅ステップの前に前記ｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写する、実施形態４８に記載の方法。
実施形態５０．前記配列解析が、
前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４４３】

実施形態５１．配列解析が、

前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４４４】

実施形態５２．前記配列解析が、

前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしく

はその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態３４～３８のいずれか１つに記載の方法。

【０４４５】

実施形態５３．前記核酸分子が、前記対象から得た細胞内に存在する、実施形態３４～５２のいずれか１つに記載の方法。

実施形態５４．前記ＧＰＲ７５阻害剤が、ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡとハイブリダイズする、アンチセンス核酸分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、実施形態３４～５３のいずれか１つに記載の方法。

【０４４６】

実施形態５５．前記ＧＰＲ７５阻害剤が、Ｃａｓタンパク質と、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）認識配列とハイブリダイズするｇＲＮＡと、を含む、実施形態３４～５３のいずれか１つに記載の方法。

【０４４７】

実施形態５６．前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９またはＣｐｆ１である、実施形態５５に記載の方法。

実施形態５７．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置を含むかまたはこれに近接する、実施形態５５または実施形態５６に記載の方法。

【０４４８】

実施形態５８．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置から約１０００、約５００、約４００、約３００、約２００、約１００、約５０、約４５、約４０、約３５、約３０、約２５、約２０、約１５、約１０、または約５ヌクレオチドに位置する、実施形態５５または実施形態５６に記載の方法。

【０４４９】

実施形態５９．プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列が、前記ｇＲＮＡ認識配

列の下流の約２～６ヌクレオチドである、実施形態５５または実施形態５６に記載の方法。

【０４５０】

実施形態６０．前記ｇＲＮＡが、約１７～約２３ヌクレオチドを含む、実施形態５５～５９のいずれか１つに記載の方法。

実施形態６１．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号６１～９８のいずれか１つに記載のヌクレオチド配列を含む、実施形態５５～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０４５１】

実施形態６２．肥満を発症するリスクが高い対象を特定する方法であって、

前記対象から得た生体試料において、予測される機能喪失ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ミスセンスバリアント核酸分子の有無を判定すること、または判定したことを含み、

ここで、

前記対象がＧＰＲ７５参照である場合、前記対象は肥満を発症するリスクが高く、

前記対象がＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性であるかまたはＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてホモ接合性である場合、前記対象は、肥満を発症するリスクが低い、方法。

【０４５２】

実施形態６３．前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓをコードする核酸分子である、実施形態６２に記載の方法。

【０４５３】

実施形態６４．前記ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子が、

配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子、

配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０１に記載の７３１

位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、または

ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む、ヌクレオチド配列を有する、前記ｃＤＮＡ分子である、実施形態６３に記載の方法。

【０４５４】

実施形態６５．前記判定ステップが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで行われる、実施形態６２～６４のいずれか１つに記載の方法。

実施形態６６．前記判定ステップが、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置もしくはその相補体を含み、

前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記配列決定された部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントゲノム核酸分子である、実施形態６２～６４のいずれか１つに記載の方法。

【０４５５】

実施形態６７．前記判定ステップが、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定さ

れた部分が、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含み、

前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記配列決定された部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントゲノム核酸分子である、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４５６】

実施形態６８．前記判定ステップが、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体

、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置もしくはその相補体を含み、

前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記配列決定された部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含む場合、前記生体試料中の前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアントｃＤＮＡ分子である、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４５７】

実施形態６９．前記判定ステップが、

ａ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位

置、に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに生体試料を接触させることと、
ｂ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置、に対応する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、
ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。
【０４５８】
実施形態７０．前記判定ステップが、
ａ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに生体試料を接触させることと、
ｂ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、
ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号

１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４５９】

実施形態７１．前記判定ステップが、

ａ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記生体試料を接触させることと、

ｂ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３６に記載の５５６

位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４６０】

実施形態７２．前記判定ステップが、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、実施形態６７～７１のいずれか１つに記載の方法。

実施形態７３．前記判定ステップが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４６１】

実施形態７４．前記判定ステップが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を

増幅することであって、前記一部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもし

くはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４６２】

実施形態７５．前記判定ステップが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくは

その相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４６３】

実施形態７６．前記試料中の前記核酸分子がｍＲＮＡであり、前記増幅ステップの前に前記ｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写する、実施形態７５に記載の方法。

実施形態７７．検出ステップが、

前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４６４】

実施形態７８．検出ステップが、

前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に

対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４６５】

実施形態７９．検出ステップが、

前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する

位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態６２～６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４６６】

実施形態８０．前記対象が、ＧＰＲ７５参照であり、前記対象が、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量で投与される、実施形態６２～７９のいずれか１つに記載の方法。

【０４６７】

実施形態８１．前記対象が、ＧＰＲ７５ミスセンスバリアント核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象が、肥満を治療もしくは抑制する治療剤及び／またはＧＰＲ７５阻害剤を、標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与される、実施形態６２～７９のいずれか１つに記載の方法。

【０４６８】

実施形態８２．対象におけるヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）バリアント核酸分子を検出する方法であって、前記対象から得た試料をアッセイして、前記試料中の核酸分子が、

配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を含むゲノム核酸分子、

配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応

する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子、または

ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子であって、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、ヌクレオチド配列を有する、前記ｃＤＮＡ分子であるか否かを判定することを含む、方法。

【０４６９】

実施形態８３．前記方法が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ法である、実施形態８２に記載の方法。

実施形態８４．前記アッセイが、前記核酸分子の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対

応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７０】

実施形態８５．前記アッセイが、前記核酸分子の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７１】

実施形態８６．前記アッセイが、前記核酸分子の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定された部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相

補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミン、その相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７２】

実施形態８７．前記アッセイが、

ａ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記試料を接触させることと、

ｂ）配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号３に記載の５，５５７位、配列番号４に記載の５，９１１位、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号６に記載の６，４１１位、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する前記ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７３】

実施形態８８．前記アッセイが、

ａ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１

，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記試料を接触させることと、

ｂ）配列番号１１に記載の５３９～５４５位、配列番号１６に記載の４４０～４４６位、配列番号２１に記載の３６１～３６７位、配列番号２６に記載の６００～６０６位、配列番号１２に記載の５５６位、配列番号１７に記載の４５７位、配列番号２２に記載の３７８位、配列番号２７に記載の６１７位、配列番号１３に記載の９１０位、配列番号１８に記載の８１１位、配列番号２３に記載の７３２位、配列番号２８に記載の９７１位、配列番号１４に記載の９１９～９２２位、配列番号１９に記載の８２０～８２３位、配列番号２４に記載の７４１～７４４位、配列番号２９に記載の９８０～９８３位、配列番号１５に記載の１，４１０位、配列番号２０に記載の１，３１１位、配列番号２５に記載の１，２３２位、配列番号３０に記載の１，４７１位、配列番号１００に記載の８３０位、配列番号１０１に記載の７３１位、配列番号１０２に記載の６５２位、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルを含むか否か、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか否か、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７４】

実施形態８９．前記アッセイが、

ａ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番

号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置に近接する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の一部分とハイブリダイズするプライマーに前記試料を接触させることと、

ｂ）配列番号３５に記載の５３９～５４５位、配列番号４０に記載の４４０～４４６位、配列番号４５に記載の３６１～３６７位、配列番号５０に記載の６００～６０６位、配列番号３６に記載の５５６位、配列番号４１に記載の４５７位、配列番号４６に記載の３７８位、配列番号５１に記載の６１７位、配列番号３７に記載の９１０位、配列番号４２に記載の８１１位、配列番号４７に記載の７３２位、配列番号５２に記載の９７１位、配列番号３８に記載の９１９～９２２位、配列番号４３に記載の８２０～８２３位、配列番号４８に記載の７４１～７４４位、配列番号５３に記載の９８０～９８３位、配列番号３９に記載の１，４１０位、配列番号４４に記載の１，３１１位、配列番号４９に記載の１，２３２位、または配列番号５４に記載の１，４７１位、配列番号１０４に記載の８３０位、配列番号１０５に記載の７３１位、配列番号１０６に記載の６５２位、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する前記ＧＰＲ７５　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

ｃ）前記プライマーの前記伸長産物が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンを含むか否か、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンを含むか否か、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか否か、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか否か、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンを含むか否か、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンを含むか否か、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンを含むか否かを判定することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７５】

実施形態９０．前記アッセイが、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、実施形態８４～８９のいずれか１つに記載の方法。

実施形態９１．アッセイが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に

対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入、または配列番号９９に記載の５，８３１位もしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７６】

実施形態９２．前記アッセイが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に

記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。

【０４７７】

実施形態９３．アッセイが、

ａ）前記ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする前記核酸分子の少なくとも一部分を増幅することであって、前記一部分が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相

補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅することと、

ｂ）前記増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

ｃ）前記標識した核酸分子を、変化特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記核酸配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を

含む、前記接触させることと、
ｄ）前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。
【０４７８】
実施形態９４．前記試料中の前記核酸分子がｍＲＮＡであり、前記増幅ステップの前に前記ｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写する、実施形態９３に記載の方法。
実施形態９５．アッセイが、
前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、
前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。
【０４７９】
実施形態９６．アッセイが、
前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配

列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、
前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。
【０４８０】
実施形態９７．アッセイが、
前記生体試料中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変化特異的プローブと接触させることであって、前記変化特異的プローブが、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記増幅した核酸分子の前記ヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、
前記検出可能な標識を検出することと、を含む、実施形態８２または実施形態８３に記載の方法。
【０４８１】
実施形態９８．前記核酸分子が、前記対象から得た細胞内に存在する、実施形態８２～９７のいずれか１つに記載の方法。
実施形態９９．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）Ａｌａ１１０ｆｓ、Ａｌａ１１６Ｔｈｒ、Ｔｙｒ２０７Ｃｙｓ、Ｇｌｎ２３４Ｓｔｏｐ、Ａｒｇ２３６ｆｓ、またはＣｙｓ４００ｆｓバリアントポリペプチドの存在を検出する方法であって、対象から得た試料でアッセイを実施し、前記試料中のＧＰＲ７５タンパク質が、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号５９、配列番号６０、または配列番号１０８を含むか否かを判定することを含む、前記方法。
【０４８２】

実施形態１００．前記アッセイが、前記ポリペプチドを配列決定することを含む、実施形態９９に記載の方法。

実施形態１０１．前記アッセイが、イムノアッセイである、実施形態９９に記載の方法。

【０４８３】

実施形態１０２．少なくとも約１５ヌクレオチドを含む単離された変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーであって、前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーが、ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含み、前記一部分が、

配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、

配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、または

配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、もしくは配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含む、前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【０４８４】

実施形態１０３．配列番号２に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む、実施形態１０２に記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【０４８５】

実施形態１０４．配列番号１１に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１６に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２１に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２６に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１４に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号１９に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２４に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２９に記載の９８０～９８３位に対応する位置も

しくはその相補体、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む、実施形態１０２に記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【０４８６】

実施形態１０５．配列番号３５に記載の５３９～５４５位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４０に記載の４４０～４４６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６１～３６７位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５０に記載の６００～６０６位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１９～９２２位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４３に記載の８２０～８２３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４１～７４４位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号５３に記載の９８０～９８３位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置もしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置もしくはその相補体、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置もしくはその相補体を含むヌクレオチド配列の一部分に相補的なヌクレオチド配列を含む、実施形態１０２に記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【０４８７】

実施形態１０６．前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーが、ＤＮＡを含む、実施形態１０２～１０５のいずれか１つに記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【０４８８】

実施形態１０７．前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーが、ＲＮＡを含む、実施形態１０２～１０５のいずれか１つに記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【０４８９】

実施形態１０８．前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーが、標識を含む、実施形態１０２～１０７のいずれか１つに記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

【０４９０】

実施形態１０９．前記標識が、蛍光標識、放射標識、またはビオチンである、実施形態１０８に記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマー。

実施形態１１０．実施形態１０２～１０９のいずれか１つに記載の変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーが結合している基質を含む、支持体。

【０４９１】

実施形態１１１．前記支持体が、マイクロアレイである、実施形態１１０に記載の支持体。

実施形態１１２．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むゲノム核酸分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体であって、前記変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブが、配列番号２に記載の５，５３９～５，５４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、配列番号５に記載の５，９１９～５，９２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体において、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、前記ゲノ

ム核酸分子とハイブリダイズしている、分子複合体。

【０４９２】

実施形態１１３．前記ゲノム核酸分子が、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、または配列番号９９を含む、実施形態１１２に記載の分子複合体。

実施形態１１４．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｍＲＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体であって、前記変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブが、配列番号１１に記載の５３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１６に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２１に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２６に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体において、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１４に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１９に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２４に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号２９に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体において、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体において、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体において、前記ｍＲＮＡ分子とハイブリダイズしている、前記分子複合体。

【０４９３】

実施形態１１５．前記ｍＲＮＡ分子が、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号１００、配列番号１０１、配列番号１０２、または配列番号１０３を含む、実施形態１１４に記載の分子複合体。

【０４９４】

実施形態１１６．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むｃＤＮＡ分子とハイブリダイズした変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブを含む分子複合体であって、前記変化特異的プライマーまたは変化特異的プローブが、配列番号３５に記載の５３８～５３９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４０に記載の４３９～４４０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４５に記載の３６０～３６１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号５０に記載の５９９～６００位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置

のアデニンもしくはその相補体、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号３８に記載の９１８～９１９位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４３に記載の８１９～８２０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号４８に記載の７４０～７４１位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号５３に記載の９７９～９８０位に対応する位置のヌクレオチドもしくはその相補体、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体とハイブリダイズしている、前記分子複合体。

【０４９５】

実施形態１１７．前記ｃＤＮＡ分子が、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、配列番号４９、配列番号５０、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、または配列番号５４、配列番号１０４、配列番号１０５、配列番号１０６、または配列番号１０７を含む、実施形態１１６に記載の分子複合体。

【０４９６】

実施形態１１８．前記変化特異的プローブまたは変化特異的プライマーが、標識を含む、実施形態１１２～１１７のいずれか１つに記載の分子複合体。

実施形態１１９．前記標識が、蛍光標識、放射標識、またはビオチンである、実施形態１１８に記載の分子複合体。

【０４９７】

実施形態１２０．非ヒトポリメラーゼを更に含む、実施形態１１２～１１９のいずれか１つに記載の分子複合体。

実施形態１２１．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子またはその相補体であって、前記ポリペプチドが、配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフト、配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフト、または配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、前記単離された核酸分子またはその相補体。

【０４９８】

実施形態１２２．前記核酸分子が、配列番号５６と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有するＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５６に記載の１１０位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、前記ＧＰＲ７５ポリペプチド、配列番号５９と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有するＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５９に記載の２３６位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、前記ＧＰＲ７５ポリペプチド、または配列番号６０と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有するＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号６０に記載の４００位に対応する位置から始まるフレームシフトを含む、前記ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする、実施形態１２１に記載の単離された核酸分子またはその相補体。

【０４９９】
実施形態１２３．前記ポリペプチドが、配列番号５６、配列番号５９、または配列番号６０を含む、実施形態１２１に記載の核酸分子またはその相補体。
実施形態１２４．実施形態１２１～１２３のいずれか１つに記載の単離された核酸分子またはその相補体を含む、ベクター。
【０５００】
実施形態１２５．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態１２４に記載のベクター。
実施形態１２６．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態１２４に記載のベクター。
【０５０１】
実施形態１２７．実施形態１２１～１２３のいずれか１つに記載の単離された核酸分子またはその相補体を含む、宿主細胞。
実施形態１２８．実施形態１２４～１２６のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿主細胞。
【０５０２】
実施形態１２９．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態１２７または実施形態１２８に記載の宿主細胞。
実施形態１３０．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態１２９に記載の宿主細胞。
【０５０３】
実施形態１３１．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態１２９または実施形態１３０に記載の宿主細胞。
実施形態１３２．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態１２７～１３１のいずれか１つに記載の宿主細胞。
【０５０４】
実施形態１３３．実施形態１２１～１２３のいずれか１つに記載の単離された核酸分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。
実施形態１３４．実施形態１２４～１２６のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。
【０５０５】
実施形態１３５．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたゲノム核酸分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、または配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、前記単離されたゲノム核酸分子。
【０５０６】
実施形態１３６．前記ヌクレオチド配列が、配列番号２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、または配列番号６に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、実施形態１３５に記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体。
【０５０７】
実施形態１３７．前記核酸分子が、配列番号２、配列番号５、または配列番号６を含む、実施形態１３６に記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体。
実施形態１３８．実施形態１３５～１３７のいずれか１つに記載の単離されたゲノム核

酸分子またはその相補体を含む、ベクター。
【０５０８】
実施形態１３９．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態１３８に記載のベクター。
実施形態１４０．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態１３８に記載のベクター。
【０５０９】
実施形態１４１．実施形態１３５～１３７のいずれか１つに記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体を含む、宿主細胞。
実施形態１４２．実施形態１３８～１４０のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿主細胞。
【０５１０】
実施形態１４３．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態１４１または実施形態１４２に記載の宿主細胞。
実施形態１４４．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態１４３に記載の宿主細胞。
【０５１１】
実施形態１４５．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態１４３または実施形態１４４に記載の宿主細胞。
実施形態１４６．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態１４１～１４５のいずれか１つに記載の宿主細胞。
【０５１２】
実施形態１４７．実施形態１３５～１３７のいずれか１つに記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。
実施形態１４８．実施形態１３８～１４０のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。
【０５１３】
実施形態１４９．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｍＲＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、単離されたｍＲＮＡ分子。
【０５１４】
実施形態１５０．前記ヌクレオチド配列が、配列番号１１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１６に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵ

ＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号２１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号２６に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号１４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号２４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号２９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号１５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２０に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、配列番号２５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルの挿入を含むか、または、配列番号３０に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルの挿入を含む、実施形態１４９に記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体。

【０５１５】

実施形態１５１．前記核酸分子が、配列番号１１、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２９、または配列番号３０を含む、実施形態１４９に記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体。

【０５１６】

実施形態１５２．実施形態１４９～１５１のいずれか１つに記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体を含む、ベクター。

実施形態１５３．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態１５２に記載のベクター。

【０５１７】

実施形態１５４．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態１５２に記載のベクター。

実施形態１５５．実施形態１４９～１５１のいずれか１つに記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体を含む、宿主細胞。

【０５１８】

実施形態１５６．実施形態１５２～１５４のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿主細胞。

実施形態１５７．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態１５５または実施形態１５６に記載の宿主細胞。

【０５１９】

実施形態１５８．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態１５７に記載の宿主細胞。

実施形態１５９．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態１５７または実施形態１５８に記載の宿主細胞。

【０５２０】

実施形態１６０．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態１５５～１５９のいずれか１つに記載の宿主細胞。

実施形態１６１．実施形態１４９～１５１のいずれか１つに記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。

【０５２１】
実施形態１６２．実施形態１５２～１５４のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。
実施形態１６３．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｃＤＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、または配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、前記単離されたｃＤＮＡ分子。
【０５２２】
実施形態１６４．前記ヌクレオチド配列が、配列番号３５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号４０に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号４５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号５０に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドを欠いているか、配列番号３８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号４３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号４８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号５３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドを欠いているか、配列番号３９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、配列番号４９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンの挿入を含むか、または配列番号５４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンの挿入を含む、実施形態１６３に記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体。
【０５２３】
実施形態１６５．前記核酸分子が、配列番号３５、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４８、配列番号４９、

配列番号５０、配列番号５３、または配列番号５４を含む、実施形態１６３に記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体。

【０５２４】

実施形態１６６．実施形態１６３～１６５のいずれか１つに記載のｃＤＮＡ分子またはその相補体を含む、ベクター。

実施形態１６７．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態１６６に記載のベクター。

【０５２５】

実施形態１６８．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態１６６に記載のベクター。

実施形態１６９．実施形態１６３～１６５のいずれか１つに記載のｃＤＮＡ分子またはその相補体を含む、宿主細胞。

【０５２６】

実施形態１７０．実施形態１６６～１６８のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿主細胞。

実施形態１７１．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態１６９または実施形態１７０に記載の宿主細胞。

【０５２７】

実施形態１７２．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態１７１に記載の宿主細胞。

実施形態１７３．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態１７１または実施形態１７２に記載の宿主細胞。

【０５２８】

実施形態１７４．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態１６９～１７３のいずれか１つに記載の宿主細胞。

実施形態１７５．実施形態１６３～１６５のいずれか１つに記載のｃＤＮＡ分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。

【０５２９】

実施形態１７６．実施形態１６６～１６８のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。

実施形態１７７．配列番号５６と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の１１０～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、配列番号５９と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の２３６～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、または配列番号６０と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５５に記載の４００～５４０位に対応する位置のアミノ酸を欠いている、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド。

【０５３０】

実施形態１７８．前記ポリペプチドが、配列番号５６、配列番号５９、または配列番号６０を含む、実施形態１７７に記載のポリペプチド。

実施形態１７９．前記ポリペプチドが、異種分子に融合されている、実施形態１７７または実施形態１７８に記載のポリペプチド。

【０５３１】

実施形態１８０．前記異種分子が、免疫グロブリンＦｃドメイン、ペプチド精製タグ、蛍光タンパク質、または形質導入ドメインを含む、実施形態１７９に記載のポリペプチド。

【０５３２】

実施形態１８１．前記ポリペプチドが、標識に連結されている、実施形態１７７～１８

０のいずれか１つに記載のポリペプチド。
実施形態１８２．前記標識が、蛍光標識または放射標識である、実施形態１８１に記載のポリペプチド。
【０５３３】
実施形態１８３．前記標識が、ポリエチレングリコール、ポリシアル酸、またはグリコール酸を含む、実施形態１８１に記載のポリペプチド。
実施形態１８４．実施形態１７７～１８３のいずれか１つに記載のポリペプチドと、担体または賦形剤と、を含む、組成物。
【０５３４】
実施形態１８５．実施形態１７７～１８３のいずれか１つに記載のポリペプチドを発現する、宿主細胞。
実施形態１８６．実施形態１７７～１８３のいずれか１つに記載のポリペプチドを生成する方法であって、前記ポリペプチドをコードする核酸分子を含む宿主細胞を培養し、それにより前記宿主細胞に前記ポリペプチドを発現させ、前記発現させたポリペプチドを回収することを含む、前記方法。
【０５３５】
実施形態１８７．前記核酸分子が、異種プロモーターの制御下にある、実施形態１８６に記載の方法。
実施形態１８８．前記核酸分子が、誘導性プロモーターの制御下にある、実施形態１８６または実施形態１８７に記載の方法。
【０５３６】
実施形態１８９．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子またはその相補体であって、前記ポリペプチドが、配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含むか、配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止するか、または配列番号９９に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、前記単離された核酸分子またはその相補体。
【０５３７】
実施形態１９０．前記核酸分子が、配列番号５７と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有するＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、前記ＧＰＲ７５ポリペプチド、配列番号５８と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有するＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、前記ＧＰＲ７５ポリペプチド、または配列番号９９と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有するＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号９９に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、前記ＧＰＲ７５ポリペプチドをコードする、実施形態１８９に記載の単離された核酸分子またはその相補体。
【０５３８】
実施形態１９１．前記ポリペプチドが、配列番号５７、配列番号５８、または配列番号９９を含む、実施形態１８９に記載の核酸分子またはその相補体。
実施形態１９２．実施形態１８９～１９１のいずれか１つに記載の単離された核酸分子またはその相補体を含む、ベクター。
【０５３９】
実施形態１９３．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態１９２に記載のベクター。
実施形態１９４．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態１９２に記載のベクター。
【０５４０】
実施形態１９５．実施形態１８９～１９１のいずれか１つに記載の単離された核酸分子またはその相補体を含む、宿主細胞。
実施形態１９６．実施形態１９２～１９４のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿

主細胞。
【０５４１】
実施形態１９７．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態１９５または実施形態１９６に記載の宿主細胞。
実施形態１９８．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態１９７に記載の宿主細胞。
【０５４２】
実施形態１９９．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態１９７または実施形態１９８に記載の宿主細胞。
実施形態２００．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態１９５～１９９のいずれか１つに記載の宿主細胞。
【０５４３】
実施形態２０１．実施形態１８９～１９１のいずれか１つに記載の単離された核酸分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。
実施形態２０２．実施形態１９２～１９４のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。
【０５４４】
実施形態２０３．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｍＲＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記単離されたｍＲＮＡ分子。
【０５４５】
実施形態２０４．前記ヌクレオチド配列が、配列番号１２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号２２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号２７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号１８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号２３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号２８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含むか、配列番号１００に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有

し、かつ配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、または配列番号１０３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、実施形態２０３に記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体。

【０５４６】

実施形態２０５．前記核酸分子が、配列番号１２、配列番号１７、配列番号２２、配列番号２７、配列番号１３、配列番号１８、配列番号２３、配列番号２８、配列番号１００、配列番号１０１、配列番号１０２、または配列番号１０３を含む、実施形態２０３に記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体。

【０５４７】

実施形態２０６．実施形態２０３～２０５のいずれか１つに記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体を含む、ベクター。

実施形態２０７．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態２０６に記載のベクター。

【０５４８】

実施形態２０８．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態２０６に記載のベクター。

実施形態２０９．実施形態２０３～２０５のいずれか１つに記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体を含む、宿主細胞。

【０５４９】

実施形態２１０．実施形態２０６～２０８のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿主細胞。

実施形態２１１．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態２０９または実施形態２１０に記載の宿主細胞。

【０５５０】

実施形態２１２．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態２１１に記載の宿主細胞。

実施形態２１３．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態２１１または実施形態２１２に記載の宿主細胞。

【０５５１】

実施形態２１４．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態２０９～２１３のいずれか１つに記載の宿主細胞。

実施形態２１５．実施形態２０３～２０５のいずれか１つに記載の単離されたｍＲＮＡ分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。

【０５５２】

実施形態２１６．実施形態２０６～２０８のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。

実施形態２１７．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたｃＤＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載

の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、または配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記単離されたｃＤＮＡ分子。

【０５５３】

実施形態２１８．前記ヌクレオチド配列が、配列番号３６に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号４１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号４６に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号５１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含むか、配列番号３７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号４２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号４７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号５２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、配列番号１０６に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含むか、または配列番号１０７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、実施形態２１７に記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体。

【０５５４】

実施形態２１９．前記核酸分子が、配列番号３６、配列番号４１、配列番号４６、配列番号５１、配列番号３７、配列番号４２、配列番号４７、配列番号５２、配列番号１０４、配列番号１０５、配列番号１０６、または配列番号１０７を含む、実施形態２１７に記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体。

【０５５５】

実施形態２２０．実施形態２１７～２１９のいずれか１つに記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体を含む、ベクター。

実施形態２２１．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態２２０に記載のベクター。

【０５５６】

実施形態２２２．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態２２０に記載のベクター。

実施形態２２３．実施形態２１７～２１９のいずれか１つに記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体を含む、宿主細胞。

【０５５７】

実施形態２２４．実施形態２２０～２２２のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿主細胞。

実施形態２２５．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態２２３または実施形態２２４に記載の宿主細胞。

【０５５８】

実施形態２２６．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態２２５に

記載の宿主細胞。
実施形態２２７．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態２２５または実施形態２２６に記載の宿主細胞。
【０５５９】
実施形態２２８．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態２２３～２２７のいずれか１つに記載の宿主細胞。
実施形態２２９．実施形態２１７～２１９のいずれか１つに記載の単離されたｃＤＮＡ分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。
【０５６０】
実施形態２３０．実施形態２２０～２２２のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。
実施形態２３１．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたゲノム核酸分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体、または配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記単離されたゲノム核酸分子。
【０５６１】
実施形態２３２．前記ヌクレオチド配列が、配列番号３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンを含むか、配列番号４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンを含むか、または配列番号９９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、かつ配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンを含む、実施形態２３１に記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体。
【０５６２】
実施形態２３３．前記核酸分子が、配列番号３、配列番号４、または配列番号９９を含む、実施形態２３１に記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体。
実施形態２３４．実施形態２３１～２３３のいずれか１つに記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体を含む、ベクター。
【０５６３】
実施形態２３５．前記ベクターが、プラスミドである、実施形態２３４に記載のベクター。
実施形態２３６．前記ベクターが、ウイルスである、実施形態２３４に記載のベクター。
【０５６４】
実施形態２３７．実施形態２３１～２３３のいずれか１つに記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体を含む、宿主細胞。
実施形態２３８．実施形態２３４～２３６のいずれか１つに記載のベクターを含む、宿主細胞。
【０５６５】
実施形態２３９．前記ヌクレオチド配列が、前記宿主細胞内で活性なプロモーターに作動可能に連結されている、実施形態２３７または実施形態２３８に記載の宿主細胞。
実施形態２４０．前記プロモーターが、外来性プロモーターである、実施形態２３９に記載の宿主細胞。
【０５６６】
実施形態２４１．前記プロモーターが、誘導性プロモーターである、実施形態２３９または実施形態２４０に記載の宿主細胞。
実施形態２４２．前記宿主細胞が、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である、実施形態２３７～２４１のいずれか１つに記載の宿主細胞。
【０５６７】

実施形態２４３．実施形態２３１～２３３のいずれか１つに記載の単離されたゲノム核酸分子またはその相補体と、担体と、を含む、組成物。
実施形態２４４．実施形態２３４～２３６のいずれか１つに記載のベクターと、担体と、を含む、組成物。
【０５６８】
実施形態２４５．配列番号５７と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドであって、配列番号５７に記載の１１６位に対応する位置のトレオニンを含む、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、配列番号５８と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号５８に記載の２３３位に対応する位置で終止する、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド、または配列番号９９と少なくとも約９０％同一であるアミノ酸配列を有する単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチドであって、配列番号９９に記載の２０７位に対応する位置のシステインを含む、前記単離されたヒトＧＰＲ７５ポリペプチド。
【０５６９】
実施形態２４６．前記ポリペプチドが、配列番号５７、配列番号５８、または配列番号９９を含む、実施形態２４５に記載のポリペプチド。
実施形態２４７．前記ポリペプチドが、異種分子に融合されている、実施形態２４５または実施形態２４６に記載のポリペプチド。
【０５７０】
実施形態２４８．前記異種分子が、免疫グロブリンＦｃドメイン、ペプチド精製タグ、蛍光タンパク質、または形質導入ドメインを含む、実施形態２４７に記載のポリペプチド。
【０５７１】
実施形態２４９．ポリペプチドが、標識に連結されている、実施形態２４５～２４８のいずれか１つに記載のポリペプチド。
実施形態２５０．前記標識が、蛍光標識または放射標識である、実施形態２４９に記載のポリペプチド。
【０５７２】
実施形態２５１．前記標識が、ポリエチレングリコール、ポリシアル酸、またはグリコール酸を含む、実施形態２４９に記載のポリペプチド。
実施形態２５２．実施形態２４５～２５１のいずれか１つに記載のポリペプチドと、担体または賦形剤と、を含む、組成物。
【０５７３】
実施形態２５３．実施形態２４５～２５１のいずれか１つに記載のポリペプチドを発現する、宿主細胞。
実施形態２５４．実施形態２４５～２５１のいずれか１つに記載のポリペプチドを生成する方法であって、前記ポリペプチドをコードする核酸分子を含む宿主細胞を培養し、それにより前記宿主細胞に前記ポリペプチドを発現させ、前記発現させたポリペプチドを回収することを含む、前記方法。
【０５７４】
実施形態２５５．前記核酸分子が、異種プロモーターの制御下にある、実施形態２５４に記載の方法。
実施形態２５６．前記核酸分子が、誘導性プロモーターの制御下にある、実施形態２５４または実施形態２５５に記載の方法。
【０５７５】
実施形態２５７．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する

位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ゲノム核酸分子、

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｍＲＮＡ分子、または

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番

号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｃＤＮＡ分子を有する、対象の肥満の治療に使用するための、肥満を治療または抑制する治療剤。

【０５７６】

実施形態２５８．ヒトＧタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３に記載の５，５５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４に記載の５，９１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号６に記載の６，４１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、もしくは配列番号９９に記載の５，８３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ゲノム核酸分子、

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号７に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＵＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１２に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１７に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２２に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号２７に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号１３に記載の９１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号１８に記載の８１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２３に記載の７３２位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号２８に記載の９７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体を含む、配列番号７に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号８に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号９に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１０に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号１５に記載の１，４１０位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２０に記載の１，３１１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号２５に記載の１，２３２位に対応

する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号３０に記載の１，４７１位に対応する位置のウラシルもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１００に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０１に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０２に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０３に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｍＲＮＡ分子、または

ヒトＧＰＲ７５ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するｃＤＮＡ分子であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号３１に記載の５３９～５４５位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の４４０～４４６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の３６１～３６７位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の６００～６０６位に対応する位置のＣＣＡＧＴＡＧヘプタヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３６に記載の５５６位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４１に記載の４５７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号４６に記載の３７８位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号５１に記載の６１７位に対応する位置のアデニンもしくはその相補体を含む、配列番号３７に記載の９１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４２に記載の８１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号４７に記載の７３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号５２に記載の９７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体を含む、配列番号３１に記載の９１９～９２２位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３２に記載の８２０～８２３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３３に記載の７４１～７４４位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３４に記載の９８０～９８３位に対応する位置のＡＡＡＧテトラヌクレオチドもしくはその相補体を欠いている、配列番号３９に記載の１，４１０位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４４に記載の１，３１１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号４９に記載の１，２３２位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号５４に記載の１，４７１位に対応する位置のチミンもしくはその相補体の挿入を含む、配列番号１０４に記載の８３０位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０５に記載の７３１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、配列番号１０６に記載の６５２位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、もしくは配列番号１０７に記載の８９１位に対応する位置のグアニンもしくはその相補体を含む、前記ｃＤＮＡ分子を有する対象の肥満の治療に使用するための、Ｇタンパク質共役受容体７５（ＧＰＲ７５）阻害剤。

【０５７７】

実施形態２５９．ＧＰＲ７５　ｍＲＮＡとハイブリダイズする、アンチセンス核酸分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、実施形態２５８に記載のＧＰＲ７５阻害剤。

【０５７８】

実施形態２６０．Ｃａｓタンパク質と、ＧＰＲ７５ゲノム核酸分子内のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）認識配列とハイブリダイズするｇＲＮＡと、を含む、実施形態２５８に記載のＧＰＲ７５阻害剤。

【０５７９】

実施形態２６１．前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９またはＣｐｆ１である、実施形態２６０に記載のＧＰＲ７５阻害剤。

実施形態２６２．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４

６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位を含むかまたはこれに近接する、実施形態２６０または実施形態２６１に記載のＧＰＲ７５阻害剤。

【０５８０】

実施形態２６３．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の５，５４０～５，５４６位、配列番号１に記載の５，５５７位、配列番号１に記載の５，９１１位、配列番号１に記載の５，９２０～５，９２３位、配列番号１に記載の６，４１１位、または配列番号１に記載の５，８３１位に対応する位置から約１０００、約５００、約４００、約３００、約２００、約１００、約５０、約４５、約４０、約３５、約３０、約２５、約２０、約１５、約１０、または約５ヌクレオチドに位置する、実施形態２６０または実施形態２６１に記載のＧＰＲ７５阻害剤。

【０５８１】

実施形態２６４．プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列が、前記ｇＲＮＡ認識配列の下流の約２～約６ヌクレオチドである、実施形態２６０または実施形態２６１に記載のＧＰＲ７５阻害剤。

【０５８２】

実施形態２６５．前記ｇＲＮＡが、約１７～約２３ヌクレオチドを含む、実施形態２６０～２６４のいずれか１つに記載のＧＰＲ７５阻害剤。

実施形態２６６．前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号６１～９８のいずれか１つに記載のヌクレオチド配列を含む、実施形態２６０～２６５のいずれか１つに記載のＧＰＲ７５阻害剤。

【０５８３】

以下の実施例は、実施形態をより詳細に説明するために提供される。これらは、特許請求する実施形態を例示することを意図しており、それを限定することを意図していない。以下の実施例は、本明細書に記載される化合物、組成物、物品、デバイス及び／または方法がどのように作製され評価されるかについての開示及び説明を当業者に提供するものであり、実施例は、単に例示的なものであるように意図されており、あらゆる特許請求の範囲を限定するようには意図されていない。数字（例えば、量、温度など）については、正確さを確保するための努力がなされているが、ある程度の誤差及び偏差が考慮され得る。別段に示されていない限り、部は、重量部であり、温度は、℃または周囲温度であり、圧力は、大気圧または大気圧近傍である。

【実施例】

【０５８４】

実施例１：材料及び方法

参加コホート

遺伝子関連探索研究を、英国（ＵＫ）Ｂｉｏｂａｎｋ（ＵＫＢ）コホート（Ｓｕｄｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｍｅｄ １２，２０１５，ｅ１００１７７９）、Ｇｅｉｓｉｎｇｅｒ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＨＳ）のＭｙＣｏｄｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ Ｈｅａｌｔｈ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅコホート（Ｃａｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｔ．Ｍｅｄ．，２０１６，１８，９０６－９１３）、及びＭｅｘｉｃｏ Ｃｉｔｙ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｓｔｕｄｙ（ＭＣＰＳ）（Ｔａｐｉａ－Ｃｏｎｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．，２００６，３５，２４３－２４９）において実施した。ＵＫＢは、２００６～２０１０年に、英国の２２箇所の試験センターを通じて募集された４０歳～６９歳の人々の集団ベースのコホート研究である。利用可能な全エクソームシーケンシング及び臨床表現型データを有する、合計４２８，７１９名のヨーロッパ系の参加者が含まれていた（図１）。ＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋは、英国を包括するＮｏｒｔｈ Ｗｅｓｔ Ｍｕｌｔｉ－ｃｅｎｔｒｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｅｔｈｉｃｓ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＭＲＥＣ、１１／ＮＷ／０３８２）の承認を受けている。ＧＨＳ ＭｙＣｏｄｅ研究は、２００７～２０１９年に募集された中部及び東部ペンシルベニア州（米国

）の患者の医療システムに基づくコホートである。利用可能な全エクソームシーケンシング及び臨床表現型データがある、合計１２１，０６１名のヨーロッパ系の参加者が含まれていた（図１）。ＧＨＳ ＭｙＣｏｄｅ研究は、Ｇｅｉｓｉｎｇｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ｒｅｖｉｅｗ Ｂｏａｒｄによって承認された（２００６－０２５８）。ＭＣＰＳは、１９９８～２００４年にメキシコシティの隣接する２つの都市地区から募集された３５歳以上の人々のコホート研究である。ＭＣＰＳにおける研究デザイン及び参加者の臨床的特徴は、既刊の刊行物（Ｔａｐｉａ－Ｃｏｎｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．，２００６，３５，２４３－２４９、及びＡｌｅｇｒｅ－Ｄｉａｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，２０１６，３７５，１９６１－１９７１）に詳述されている。利用可能な全エクソームシーケンシング及び臨床表現型データを有する、合計９５，８４６名の混血米国系個体が含まれていた（図１）。ＭＣＰＳ研究は、Ｍｅｘｉｃａｎ Ｍｉｎｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｍｅｘｉｃａｎ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｕｎｃｉｌ ｆｏｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、及びＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｏｘｆｏｒｄによって承認された。

【０５８５】

ＧＰＲ７５の予測される機能喪失（ｐＬＯＦ）バリアントとＢＭＩとの関連を、探索セットに含まれていない追加の９１，３２８エクソームにおいて更に推定した。これらには、ＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋの非ヨーロッパ系の参加者（ＵＫＢ、Ｎ＝１２，３２１）（Ｓｕｄｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｍｅｄ １２，２０１５，ｅ１００１７７９）、ならびにＭｏｕｎｔ Ｓｉｎａｉ ＢｉｏＭｅコホート（ＳＩＮＡＩ、Ｎ＝２１，１４３）、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｂｉｏ Ｂａｎｋ（ＰＭＢＢ、Ｎ＝７，５１９）、Ｄｕｋｅ Ｃａｔｈｅｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（ＣＡＴＨＧＥＮ）コホート（ＤＵＫＥ、Ｎ＝８，１７１）（Ｋｒａｕｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｒｅｓ．，２０１５，８，４４９－４５７）、Ｔａｉｗａｎ Ｍｅｔａｂｏｃｈｉｐコンソーシアムの台湾系中国人（ＴＡＩＣＨＩ、Ｎ＝１１，２２３）（Ａｓｓｉｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ １１，２０１６，ｅ０１３８０１４）、Ｄａｌｌａｓ Ｈｅａｒｔ Ｓｔｕｄｙ（ＤＨＳ、Ｎ＝２，０８８）（Ｖｉｃｔｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，２００４，９３，１４７３－１４８０）、及びＭａｌｍｏ Ｄｉｅｔ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｔｕｄｙ（ＭＡＬＭＯ、Ｎ＝２８，８６３）（Ｂｅｒｇｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｔｅｒｎ．Ｍｅｄ．，１９９３，２３３，４５－５１）の参加者が含まれていた。全ての研究は関連する倫理委員会によって承認され、参加者はこれらの研究への参加に関するインフォームドコンセントを提供した。

【０５８６】

表現型定義

研究来院のうちの１回で採取した人体測定値に基づいて、体重（キログラム）を身長（メートル）の２乗で除してボディマス指数を算出した。ベースライン来院時に測定したＢＭＩは、ＵＫＢ及びＭＣＰＳのアウトカム変数であり、ＧＨＳデータベース中に存在する臨床診療からのＢＭＩ中央値は、先行研究に一致するＧＨＳのアウトカム変数であった（Ｄｅｗｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０１６，３５４）。ＢＭＩカテゴリは、Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎの分類（ＷＨＯ，Ｏｂｅｓｉｔｙ ａｎｄ ｏｖｅｒｗｅｉｇｈｔ，２０２０）に基づいて定義した。ＢＭＩ値を、逆標準正規関数（ｉｎｖｅｒｓｅ ｓｔａｎｄａｒｄ ｎｏｒｍａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ）によって変換し、各系統群内で男性及び女性に別々に適用した。身長１７０ｃｍの人に対する体重差を算出した。ＵＫＢコホートでは、全身及び局所の体除脂肪及び体脂肪の量、率、及び体表面の正規化指数を生体電気インピーダンスによって測定した。ベースライン来院時、ＵＫＢはまた、「１０歳のとき、平均と比較して自分自身を次のどれだと思っていましたか：痩せている、太っている、ほぼ平均、わからない、答えたくない」という多肢選択式の質問を行うことで、１０歳時の比較による体格に関する自己申告型の情報も収集した。

【０５８７】

遺伝子型データ

高カバレッジの全エクソームシーケンシングを、過去に詳述されている通り（Ｄｅｗｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０１６，３５４、及びＶａｎ Ｈｏｕｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０２０，５８６，７４９－７５６）、また以下に要約するように実施した。ＮｉｍｂｌｅＧｅｎプローブ（ＶＣＲｏｍｅ、ＧＨＳコホートの一部に対して）またはＩｎｔｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能なｘＧｅｎ設計の改変版（ＩＤＴ、ＧＨＳの残り及び他のコホートに対して）を、エクソームの標的配列捕捉に使用した。多重化したエクソーム捕捉及び配列決定を容易にするために、一意の６塩基対（ｂｐ）バーコード（ＶＣＲｏｍｅ）または１０ｂｐバーコード（ＩＤＴ）を、ライブラリの調製中に各ＤＮＡ断片に添加した。エクソーム捕捉の前に、等量の試料をプールした。Ｉｌｌｕｍｉｎａ ｖ４ ＨｉＳｅｑ ２５００機器で（ＧＨＳコホートの一部に対して）、またはＮｏｖａＳｅｑ機器で（ＧＨＳの残り及び他のコホートに対して）、７５ｂｐのペアエンドリードを使用して配列決定を実施した。配列決定は、９６％のＶＣＲｏｍｅ試料中の標的塩基の８５％にわたる２０倍超のカバレッジ、及び９９％のＩＤＴ試料中の標的塩基の９０％にわたる２０倍超のカバレッジを提供するのに十分なカバレッジ深度（すなわち、ゲノムの標的領域中の各ヌクレオチドをカバーするシーケンスリードの数）を有していた。データ処理ステップには、Ｉｌｌｕｍｉｎａソフトウェアを使用した試料の脱多重化、バイナリのアラインメント及びマッピングファイル（ＢＡＭ）の生成を含むＧＲＣｈ３８ヒトゲノム参照配列へのアラインメント、ＢＡＭファイルの処理（例えば、重複リードのマーキング及び他のリードマッピング評価）が含まれた。バリアントのコーリング及びアノテーションは、ｓｎｐＥｆｆソフトウェアを使用したＧＲＣｈ３８ヒトゲノム参照配列及びＥｎｓｅｍｂｌ ｖ８５遺伝子定義に基づくものであった。次に、各遺伝子について最も有害な機能的効果クラスを選択することにより、アノテーションされた開始及び終止を有するタンパク質コード転写物に関係するｓｎｐＥｆｆ予測を組み合わせて、単一の機能的影響予測とした。これらのアノテーションの階層（最も有害なものから順に）は、フレームシフト、ストップゲイン、ストップロス、スプライスアクセプター、スプライスドナー、ストップロスト、インフレームインデル、ミスセンス、他のアノテーションであった。予測されるＬＯＦ遺伝子バリアントには、ａ）フレームシフトを生じさせる挿入または欠失、ｂ）未成熟終止コドンの導入または転写開始部位もしくは停止部位の喪失を生じさせる、挿入、欠失、または一塩基バリアント、及びｃ）ドナースプライス部位またはアクセプタースプライス部位のバリアントが含まれた。可能性のある機能的影響について、ＳＩＦＴ（Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｐｒｏｔｏｃ．，２００９，４，１０７３－１０８１）、Ｐｏｌｙｐｈｅｎ２＿ＨＤＩＶ及びＰｏｌｙｐｈｅｎ２＿ＨＶＡＲ（Ａｄｚｈｕｂｅｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０１０，７，２４８－２４９）、ＬＲＴ（Ｃｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．，２００９，１９，１５５３－１５６１）、ならびにＭｕｔａｔｉｏｎＴａｓｔｅｒ（Ｓｃｈｗａｒｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０１０，７，５７５－５７６）を使用し、有害性を予測したｉｎ ｓｉｌｉｃｏ予測アルゴリズムの数に従ってミスセンスバリアントを分類した。各遺伝子について、代替アレル頻度（ＡＡＦ）及び各バリアントの機能的アノテーションにより、これら７つの遺伝子負荷曝露：１）ＡＡＦ＜１％であるｐＬＯＦバリアント、２）ＡＡＦ＜１％である、５つ中５つのアルゴリズムにより有害であると予測されたｐＬＯＦまたはミスセンスバリアント、３）ＡＡＦ＜０．１％である、５つ中５つのアルゴリズムにより有害であると予測されたｐＬＯＦまたはミスセンスバリアント、４）ＡＡＦ＜１％である、５つ中少なくとも１つのアルゴリズムにより有害であると予測されたｐＬＯＦまたはミスセンスバリアント、５）ＡＡＦ＜０．１％である、５つ中少なくとも１つのアルゴリズムにより有害であると予測されたｐＬＯＦまたはミスセンスバリアント、６）ＡＡＦ＜１％である、ｐＬＯＦまたは任意のミスセンス、及び７）ＡＡＦ＜０．１％である、ｐＬＯＦまたは任意のミスセンスバリアントへ包含することを決定した。

【０５８８】
ＳＮＰアレイの遺伝子型決定を、過去に説明されている通り（Ｂｙｃｒｏｆｔ ｅｔａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１８，５６２，２０３－２０９）、ＵＫＢで実施した。ＧＨＳでは、Ｈｕｍａｎ Ｏｍｎｉ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｅｘｏｍｅアレイ（ＯＭＮＩ）及びＧｌｏｂａｌ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇアレイ（ＧＳＡ）を使用して遺伝子型決定を実施した。ＭＣＰＳでは、ＧＳＡアレイを使用して遺伝子型決定を実施した。
【０５８９】
ＧＰＲ７５バリアントのｉｎ ｖｉｔｒｏ試験
ｉｎ ｖｉｔｒｏ検証試験を、ａ）ＢＭＩ低下とそれぞれ関連しており（ｐ＜０．０５）、かつｂ）少なくとも１０名のヘテロ接合性保有者がいた、２つのＧＰＲ７５ ｐＬＯＦ遺伝子バリアント（Ａｌａ１１０ｆｓ及びＧｌｎ２３４＊）について実施した。簡潔に述べると、Ｎ末端にＨＡタグを付した、野生型、Ａｌａ１１０ｆｓ、及びＧｌｎ２３４＊ＧＰＲ７５をコードするｐｃＤＮＡ３．１プラスミドを、Ｆｕｇｅｎｅ６（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用してＨＥＫ２９３細胞に一過性にトランスフェクトした。ＨＥＫ２９３及びＨＥＫ２９３Ｔ細胞株をＡＴＣＣから購入し、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｒｅ内で維持した。ＳＴＲプロファイリングによってそれらの同一性を確認した。ｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイには、Ｔａｑｍａｎ及びウエスタンブロッティングによるｍＲＮＡ及びタンパク質解析、ならびに蛍光活性化細胞選別及び免疫蛍光によるタンパク質局在化を含めた。
【０５９０】
細胞培養、プラスミド、及び細胞トランスフェクション：ＨＥＫ２９３細胞を、１０％ウシ胎児血清及び抗生物質（５０単位／ｍＬペニシリン及び５０μｇ／ｍＬストレプトマイシン、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を補充したダルベッコ改変イーグル培地中で維持した。Ｎ末端にＨＡタグを付したＧＰＲ７５野生型、Ａｌａ１１０ｆｓ、及びＧｌｎ２３４＊をコードするｐｃＤＮＡ３．１プラスミドをＧｅｎＳｃｒｉｐｔ（ＵＳＡ）によって合成した。およそ６０～７０％コンフルエントな細胞に、ＨＡタグを付したＧＰＲ７５野生型、Ａｌａ１１０ｆｓ、及びＧｌｎ２３４＊をコードするｃＤＮＡを含むプラスミド、ならびに緑色蛍光タンパク質対照プラスミドを、製造業者のプロトコル（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｌｉｔｅｒａｔｕｒｅ：＃ＴＭ３５０）に従ってＦｕＧＥＮＥ６（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して、ＤＮＡ１μｇ：ＦｕＧＥＮＥトランスフェクション試薬５μｌの比率で一過性にトランスフェクトした。４８時間後、細胞を１×ＤＰＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で洗浄し、下流解析用に収集した。
【０５９１】
ウエスタンブロッティング：トランスフェクトしたＨＥＫ２９３を、細胞溶解用にＲＩＰＡ緩衝液中に収集して、試料あたり５～１０μｇのタンパク質をロードした。次の一次抗体を使用した：ＨＡ（マウスモノクローナル、Ｓｉｇｍａカタログ番号Ｈ３６６３）及びＧＡＰＤＨ １４Ｃ１０（ウサギｍＡｂ、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇカタログ番号２１１８）。ＬＩ－ＣＯＲ Ｏｄｙｓｓｅｙ Ｉｎｆｒａｒｅｄ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（ＬＩ－ＣＯＲ，Ｌｉｎｃｏｌｎ，ＮＥ）を使用し、適切なＬＩ－ＣＯＲ ＩＲＤｙｅ二次抗体（抗ウサギ（９２６－３２２１１）及び抗マウス（９２６－３２２１０））を使用して、免疫ブロットを検出及び定量化した。
【０５９２】
フローサイトメトリー：細胞を１×ＤＰＢＳ（カタログ番号１４１９０１４４）で１回洗浄した。Ｃｅｌｌ Ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ（カタログ番号１３１５００１６）を添加して、細胞を３７℃で３分間インキュベートした。細胞を培地に再懸濁させ、２００×ｇで５分間遠心分離した。細胞をＤＰＢＳで２回洗浄し、ＤＰＢＳに再懸濁させ、分注し、Ｌｉｖｅ／Ｄｅａｄ Ｂｌｕｅ Ｆｉｘａｂｌｅ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ｄｙｅ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて、室温、照明なしで１５分間染色した。細胞をＤＰＢＳで２回洗浄し、全ての洗浄物を４００×ｇで５分間遠心分離して、全て暗所で染色した。細胞をＭＡＣＳ緩衝液（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉ

ｏｔｅｃ）中のヒトＦｃ　Ｂｌｏｃｋ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で、１５分間４℃で処理し、ＭＡＣＳ緩衝液で１：１００に希釈したａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ抗ＨＡ．１１エピトープタグ抗体（カタログ番号６８２４０４）を用いて３０分間４℃で染色した。細胞をＭＡＣＳ緩衝液で洗浄し、ＣｙｔｏＦｉｘ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて１５分間４℃で固定した。細胞をＭＡＣＳ緩衝液で２回洗浄し、濾過して、ＣｙｔｏＦＬＥＸ（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）でＦＡＣＳを実施した。ＦｌｏｗＪｏ　１０．６．２（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　＆　Ｃｏｍｐａｎｙ）を使用してデータを解析した。

【０５９３】

免疫蛍光アッセイ：免疫蛍光アッセイ用に、ガラス底を備えた開放型の８ウェルμ－Ｓｌｉｄｅ（チャンバースライド）（Ｉｂｉｄｉ、カタログ番号８０８２７）に、細胞を１４，０００細胞／ウェルの密度で播種した。トランスフェクションの４８時間後に、細胞を氷冷４％ＰＦＡで室温にて１０分間固定し、氷冷１×ＤＰＢＳで３回洗浄した（全ての後続の洗浄ステップは、氷冷１×ＤＰＢＳで３回、洗浄１回あたり５分間で行った）。透過処理されていない細胞を、１０％正常ロバ血清（ＮＤＳ）（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、＃０１７－０００－１２１）を使用して１時間ブロッキングし、透過処理された細胞を、０．１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含む１０％ＮＤＳでブロッキングした。その後、これらを非透過処理細胞及び透過処理細胞の染色緩衝液としてそれぞれ使用した。細胞を１：５００（非透過処理）または１：３０００（透過処理）の抗ＨＡ抗体（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｈ３６６３）とともに室温にて１時間インキュベートし、洗浄して、次いで１：１０００のａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ　５９４コンジュゲート抗マウス二次抗体（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号Ａ－２１２０３）とともに１時間インキュベートした。次に、ウェルを洗浄し、スライドをＰｒｏＬｏｎｇ（登録商標）Ｇｏｌｄ　Ａｎｔｉｆａｄｅ　Ｒｅａｇｅｎｔ　ｗｉｔｈ　ＤＡＰＩ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、＃８９６１）を用いてマウントした。Ｚｅｉｓｓ共焦点ＬＳＭ８８０を使用してスライドをイメージングした。

【０５９４】

定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応：ＴＲＩｚｏｌ試薬を使用し、製造業者（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の指示に従って、トランスフェクトしたＨＥＫ２９３からＲＮＡを抽出した。ＭａｇＭＡＸ（商標）Ｔｕｒｂｏ（商標）ＤＮａｓｅ　Ｂｕｆｆｅｒ及びＴＵＲＢＯ　ＤＮａｓｅ（Ｌｉｆｅ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのＡｍｂｉｏｎ）を使用して、ゲノムＤＮＡを取り出した。ＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ（登録商標）ＶＩＬＯ（商標）Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、ｍＲＮＡ（最大２μｇ）をｃＤＮＡに逆転写した。ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ　６　Ｆｌｅｘ　Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ　ＰＣＲ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、ＰｏｗｅｒＵｐ　ＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いてＧＰＲ７５　ｃＤＮＡを増幅した。ＡＣＴＩＮＢハウスキーピング遺伝子を内部対照遺伝子として使用して、ｃＤＮＡインプットの差異を正規化した。ＧＰＲ７５の発現量を、ＡＣＴＩＮＢハウスキーピング遺伝子に対して算出した。

【０５９５】

プライマー配列は以下の通りであった。

ＧＰＲ７５－フォワード：５’－ＧＣＴＴＧＴＧＧＣＣＣＡＡＧＴＣＡＴＴＣ－３’（配列番号１４５８）

ＧＰＲ７５－リバース：５’－ＧＡＧＴＧＴＴＧＡＴＧＧＧＧＴＣＧＡＧ－３’（配列番号１４５９）

ＡＣＴＩＮＢ－フォワード：５’－ＣＡＣＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧＡＧＣＧＧＴＴＣ－３’（配列番号１４６０）

ＡＣＴＩＮＢ－リバース：５’－ＡＧＧＴＣＴＴＴＧＣＧＧＡＴＧＴＣＣＡＣＧＴ－３’

（配列番号１４６１）
マウスモデル
遺伝子操作したＧｐｒ７５－／－マウス系統を、ＲｅｇｅｎｅｒｏｎのＶｅｌｏｃｉＧｅｎｅ（商標）技術（Ｖａｌｅｎｚｕｅｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２００３，２１，６５２－６５９、及びＰｏｕｅｙｍｉｒｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２００７，２５，９１－９９）を使用して作製した。簡潔に述べると、Ｃ５７Ｂｌ／６ＮＴａｃ胚性幹細胞を、内因性ＡＴＧの直後から始まりＧｐｒ７５終止コドンで終了する、Ｇｐｒ７５遺伝子座全体の切除の標的とした。切除は、改変細菌人工染色体（ＢＡＣ）を標的とするコンストラクトを使用して、ヒトＵＢＣ（ユビキチン）プロモーターの制御下で、ＢＡＣ Ｇｐｒ７５配列がネオマイシン耐性遺伝子を含有する自己欠失型のｌｏｘＰ導入ｌａｃＺレポーターカセットに置き換えられるように行った。ｌａｃＺレポーターが内因性ＡＴＧの直後にインフレームで挿入されるように、欠失を操作した。このコンストラクトをＣ５７Ｂｌ／６ＮＴａｃ胚性幹細胞にエレクトロポレーションした。ネオマイシンで選択した後、正しく標的化されたクローンをＴａｑＭａｎ解析で同定し、８細胞期Ｓｗｉｓｓ Ｗｅｂｓｔｅｒ胚（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）にマイクロインジェクションして、注入した改変胚性幹細胞に完全に由来するＦ０ ＶｅｌｏｃｉＭｏｕｓｅ（商標）を得た（Ｐｏｕｅｙｍｉｒｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２００７，２５，９１－９９）。

【０５９６】
ヘテロ接合性Ｇｐｒ７５－／＋マウスを交配させて、実験に使用した同齢の野生型Ｇｐｒ７５＋／＋、ヘテロ接合性Ｇｐｒ７５－／＋、及びノックアウトＧｐｒ７５－／－同腹仔を作製した。雄及び雌マウスを静的ケージに収容し（４匹／ケージ）、食餌及び水を自由に摂取させ、対照固形飼料または高脂肪飼料（ＨＦＤ；Ｅｎｖｉｇｏ、＃ＴＤ．０３５８４、Ｈｕｎｔｉｎｇｄｏｎ，ＵＫ）のいずれかを１４週間にわたり給餌した。対照飼料は、キロカロリー（ｋｃａｌ）％で表す量の次の成分で構成されていた：脂質１３．４％、炭水化物５８．０％、及びタンパク質２８．７％。ＨＦＤは、次の成分（キロカロリー％）で構成されていた：脂質５８．４％、炭水化物２６．６％、及びタンパク質１５．０％。

【０５９７】
空腹時血糖を、飼料給餌期間の前及び終了時に一晩絶食させた後に測定した。実験終了時に腹腔内糖負荷試験を実施した。一晩の断食期間に続いて、グルコース（２ｇ／ｋｇ）を腹腔内注射により各マウスに投与した。各マウスの尾部の先端を引っ掻き、採血した。血液試料を０、３０、６０、９０、及び１２０分時点で収集し、Ｃｏｎｔｏｕｒ血糖モニタリングシステム（Ｂａｙｅｒ，Ｗｈｉｐｐａｎｙ，ＮＪ）を使用してグルコースを測定した。これらの測定の後、血液をキャピラリーチューブに収集し、インスリン測定に使用した。血液を２，０００ｒｐｍで１５分間遠心分離し、血漿を分離した。Ｕｌｔｒａ－Ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ Ｍｏｕｓｅ Ｉｎｓｕｌｉｎ ＥＬＩＳＡキット（Ｃｒｙｓｔａｌ Ｃｈｅｍ．＃９００８０、Ｅｌｋ Ｇｒｏｖｅ Ｖｉｌｌａｇｅ，ＩＬ）を使用して、製造業者の指示に従って血漿インスリンレベルを定量化した。レプチン及びアディポネクチンの血漿レベルを、製造業者の指示に従ってＥＬＩＳＡによって測定した（レプチン及びアディポネクチンについて、それぞれＡｂｃａｍ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ、＃ａｂ１００７１８及び＃ａｂ１０８７８５）。

【０５９８】
統計：Ｇｒａｐｈ Ｐａｄ Ｐｒｉｓｍバージョン９ソフトウェアを統計解析に使用した。平均値の差異の有意性は、反復測定二元ＡＮＯＶＡ、続いてテューキーの事後多重比較検定を使用して求めた。ｐ値＜０．０５を有意であると見なした。

【０５９９】
飼料誘発性肥満モデルにおける体組成及び応答を更に特徴付けるために、マウスの別のコホートで追加の高脂肪飼料及び固形飼料実験を行った。

統計解析

概要：遺伝子バリアントまたはそれらの遺伝子負荷とＢＭＩとの関連を、ＢＯＬＴ－ＬＭＭ ｖ２．３．４（Ｌｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１８，５０，９０６－９０８）またはＲＥＧＥＮＩＥ ｖ１．０（Ｍｂａｔｃｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０２１）を使用して混合効果回帰モデルをフィッティングさせることによって推定した。これらのアプローチは、ゲノム全体からの遺伝子型を使用して多遺伝子スコアを推定することにより、関連性及び集団構造について説明するものである。次に、遺伝子バリアントまたはそれらの負荷の関連を、他の共変量とともにその多遺伝子スコアを条件として推定する。稀なコーディングバリアントまたは遺伝子負荷の関連が、ＢＭＩに関連する一般的な遺伝子バリアントと統計学的に独立していることを確実にするために、以下に説明するように、共通アレルとＢＭＩとのゲノムワイド関連をファインマッピングすることによって同定したセンチネルコモンバリアント（ＡＡＦ≧１％）について、エクソーム関連解析を更に調整した。逆分散加重メタアナリシスを使用して、コホート全体の結果をプールした。

【０６００】

エクソームシーケンシングによって同定した稀な非同義バリアントの負荷とＢＭＩとの関連：本研究の主要解析では、各遺伝子の稀な非同義バリアントの負荷とＢＭＩとの関連を、ＢＯＬＴ－ＬＭＭ ｖ２．３．４（Ｌｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１８，５０，９０６－９０８）またはＲＥＧＥＮＩＥ ｖ１．０（Ｍｂａｔｃｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０２１）を使用して、ゲノム血縁マトリックスに近似する多遺伝子スコアについて調整した混合効果回帰モデルをフィッティングさせることによって推定した。年齢、年齢^{2}、性別、年齢×性別の相互作用項、実験バッチ関連共変量、及び遺伝的主成分について、解析を更に調整した。エクソームの変異に焦点を当てた研究における正確な原因バリアント及び遺伝子の帰属には、稀なバリアントの関連が、近い形質に関連する共通アレルから独立していることを確実にすることが不可欠である（Ｍａｈａｊａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１８，５０，５５９－５７１）。負荷の関連がＢＭＩに関連する一般的な遺伝子バリアントから統計学的に独立していることを確実にするために、共通アレルとＢＭＩとのゲノムワイドな関連をファインマッピングすることによって同定した一般的なバリアントについて、エクソームワイド関連解析を調整した（一般的なバリアントのＧＷＡＳ及びファインマッピングを参照されたい）。過去の類似研究（Ｄｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１５，５１８，１０２－１０６、及びＦｌａｎｎｉｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１９，５７０，７１－７６）に沿って、遺伝子負荷解析のエクソームワイドレベルの統計学的有意性を、$p<3.6\times10^{-07}$（２０，０００個の遺伝子及び７つのバリアント選択モデルに対するボンフェローニ補正）として定義した。

【０６０１】

稀な非同義単一バリアントの解析：二次解析では、エクソームシーケンシングによって同定した個々の稀な非同義バリアント（マイナーアレル頻度が＜１％かつマイナーアレルカウントが＞２５）とＢＭＩとの関連を推定した。ファインマッピングによって同定したＢＭＩに関連する一般的なバリアントについての調整を含めて、遺伝子負荷解析と同じ解析アプローチを使用した。このステップは、これらの稀なバリアントの関連の条件付き独立の性質を確認するのに好ましい（Ｍａｈａｊａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１８，５０，５５９－５７１）。この解析では、関連について、$p<5\times10^{-08}$（本解析で検定したおよそ１，０００，０００個の稀な非同義バリアントに対するボンフェローニ補正）という統計学的閾値を使用した。これは、ＧＷＡＳで使用されるゲノムワイドの有意性の慣習的な閾値でもある（Ｃ．Ｗｅｌｌｃｏｍｅ Ｔｒｕｓｔ Ｃａｓｅ Ｃｏｎｔｒｏｌ，Ｎａｔｕｒｅ，２００７，４４７，６６１－６７８）。

【０６０２】

一般的なバリアントのＧＷＡＳ及びファインマッピング：ＢＭＩに関連する一般的なバリアントを、Ｈａｐｌｏｔｙｐｅ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍパネル（

ＭｃＣａｒｔｈｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１６，４８，１２７９－１２８３）またはＴＯＰＭｅｄ Ｉｍｐｕｔａｔｉｏｎ Ｓｅｒｖｅｒ（ワールドワイドウェブの「ｉｍｐｕｔａｔｉｏｎ．ｂｉｏｄａｔａｃａｔａｌｙｓｔ．ｎｈｌｂｉ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／＃！ｐａｇｅｓ／ｈｏｍｅ」、ｖ１．５．７を参照されたい）を使用してインピュテーションした１，２００万を超える一般的～低頻度の遺伝子バリアントを含むゲノムワイド関連研究を実施することにより同定した。ＧＨＳ研究では、Ｉｌｌｕｍｉｎａ Ｈｕｍａｎ Ｏｍｎｉ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｅｘｏｍｅアレイ（ＯＭＮＩセット）及びＧｌｏｂａｌ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇアレイ（ＧＳＡセット）で遺伝子型決定した試料において、インピュテーションを別々に実施した。次に、インピュテーションしたバリアントの量のデータ（ｄｏｓａｇｅ ｄａｔａ）を２つのＧＨＳセット間でマージして、関連解析用の結合データセットを得た。ＢＯＬＴ－ＬＭＭ ｖ２．３．４（Ｌｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１８，５０，９０６－９０８）またはＲＥＧＥＮＩＥ ｖ１．０（Ｍｂａｔｃｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０２１）を使用して混合効果線形回帰モデルをフィッティングさせることによって、ＧＨＳ、ＵＫＢ、及びＭＣＰＳコホートにおいてゲノムワイド関連解析を別個に実施した。次に、ＵＫＢ及びＧＨＳ解析の結果を逆分散加重メタアナリシスによって組み合わせて、探索コホートのヨーロッパ人サブセットにおけるゲノムワイドメタアナリシスを得た。一般的なバリアントによって駆動される条件付きで独立した遺伝子関連シグナルを同定するために、ＦＩＮＥＭＡＰソフトウェアを使用して、ｐ＜５×１０$^{-08}$というゲノムワイドな有意性閾値でＢＭＩに関連する遺伝子バリアントを保有するゲノム領域でのファインマッピングを実施した（Ｂｅｎｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，２０１６，３２，１４９３－１５０１）。ゲノムワイド関連解析に含めた個体の正確なセットからの遺伝子データを使用して、連鎖不平衡を推定した。ファインマッピングを、ヨーロッパ系のＧＨＳ及びＵＫＢコホートのメタアナリシスと、ＭＣＰＳコホートにおける混血米国系の解析とで別々に実施した。ファインマッピングは、独立した一般的なバリアントのシグナルを同定し、所与の独立したシグナルに対応付けたバリアントの因果関係の事後確率（ＰＰＡ）を与える。ファインマッピングした各遺伝子座について、９５％信頼できるバリアントセット、すなわち因果関係の９５％の事後確率を捉えるバリアントの最小セットを同定した。また、所与の独立したシグナルの各々における因果関係の事後確率が最も高いバリアントとして、センチネルバリアントも定義した。

【０６０３】

ＵＫＢ研究におけるＢＭＩのゲノムワイド多遺伝子スコアの作成：独立したデータセットでのこれまでの大規模ゲノムワイド関連研究（Ａｄｚｈｕｂｅｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０１０，７，２４８－２４９）の結果から、ｒｈｏパラメータ値１を用いてＬＤｐｒｅｄソフトウェア（Ｖｉｌｈｊａｌｍｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１５，９７，５７６－５９２）を使用して、２５０万超の一般的なバリアントに起因する高ＢＭＩの素因を捉える多遺伝子スコアを作成した。

【０６０４】

ＧＰＲ７５の予測される機能喪失バリアントのフェノームワイド解析：ＧＰＲ７５のｐＬＯＦバリアントと、ＧＨＳ及びＵＫＢ研究における数百の連続形質または疾患アウトカムとの関連のフェノームワイド解析を実施した。検出力を高めるために、ＭＥＴＡＬソフトウェア（Ｗｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，２０１０，２６，２１９０－２１９１）を使用して逆分散加重メタアナリシスを実施して、ＧＨＳ及びＵＫＢ全体にわたる関連の結果を、両研究で入手可能な疾患アウトカムについて組み合わせた。バリアント保有者が少数であることに起因する偽陽性関連のリスクを最小限に抑えるために、連続形質に関する表現型が欠落していない個体に基づいて、または疾患バイナリアウトカムに罹患した個体に基づいて決定したＧＰＲ７５ ｐＬＯＦ遺伝子バリアントを保有する２５名以下の個体のアウトカムを除外した。これらの除外後、結果は、２，１７３のアウトカムについて利用可能であった。実施する統計学的検定の数を制御するために、関連ｐ値が２，１７３回の検定に対するボンフェローニ補正、すなわちｐ＜２．３×

１０－５（２，１７３回の統計学的検定で除した０．０５のｐ値閾値に相当する）を満たす場合、関連を統計学的に有意であると見なした。

【０６０５】

連続形質及び疾患アウトカムを下記の通り定義した。ＵＫＢ研究では、連続形質について、ＵＫＢ来院のうちの１回の間に測定されたバイオマーカー、イメージング変数、もしくは他の連続形質の値、または所与の研究来院内もしくは研究来院間内でのそれらの平均を、アウトカムとして使用した。疾患バイナリアウトカムについては、症例状態の定義には、次の基準のうちの１つ以上を適用する必要があった：ａ）デジタル質問票での、もしくは訓練された看護師による面接での、自己申告された疾患状態もしくは薬剤の使用、またはｂ）ＩＣＤ－１０コーディングシステムを使用してコード化されたＵＫ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ　Ｅｐｉｓｏｄｅ　Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓデータベースの入院診療のＥＨＲ。バイナリアウトカムの各々について、対照は、症例定義のいずれの基準も有していない個体であった。ＧＨＳ研究では、疾患バイナリアウトカムについて、症例状態の定義には、次の基準のうちの１つ以上を適用する必要があった：１）ＩＣＤ－１０診断コードの問題リストの入力項目、２）入院患者の入院－退院時のＩＣＤ－１０診断コード、または３）別の暦日での２回の別々の外来受診について入力した診療時のＩＣＤ－１０診断コード。対照は、症例定義のいずれの基準も有していない個体であった。個体が、１回の外来診療のみと関連付けられた関連ＩＣＤ－１０コードを有している場合、その個体は除外した。連続形質については、非生理学的臨床検査値、無効なまたは汚染された標本、及び基準値上限の５倍を超えるものを除去することにより、データクリーニングを実施した。次に、追跡調査期間にわたる臨床検査結果の最小値、中央値、及び最大値を各患者について導出し、アウトカムとして使用した。

【０６０６】

実施例２：ＧＰＲ７５における機能喪失は、ＢＭＩ低下、体脂肪低下、及び肥満に対する保護と関連する

高カバレッジの全エクソームシーケンシングを、英国Ｂｉｏｂａｎｋコホートのヨーロッパ系個体４２８，７１９名（ＵＫＢ、図１）、米国を拠点とするＧｅｉｓｉｎｇｅｒ　Ｈｅａｌｔｈ　ＳｙｓｔｅｍからのＭｙＣｏｄｅ　Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅコホートのヨーロッパ系個体１２１，０６１名（ＧＨＳ、図１）、及びＭｅｘｉｃｏ　Ｃｉｔｙ　Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ　Ｓｔｕｄｙの混血米国系個体９５，８４６名（ＭＣＰＳ、図１）を含む、６４５，６２６名の個体で実施した（実施例１）。

【０６０７】

これら３つのコホートにわたるエクソームワイドメタアナリシスでは、ＧＰＲ７５遺伝子における稀なｐＬＯＦバリアントの負荷は、エクソームワイドレベルの統計学的有意性でＢＭＩ低下と関連していた（逆分散加重（ＩＶＷ）メタアナリシス　ｐ＜３．６×１０$^{-07}$、２０，０００個の遺伝子及び７つのバリアント選択モデルに対するボンフェローニ補正（実施例１））。

【０６０８】

ＧＰＲ７５における予測される機能喪失バリアントが、集団間で類似した頻度で、配列解析した１０，０００名あたりおよそ４名において認められ（図２）、保有状態は、１．８ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ低下に相当する０．３４標準偏差のＢＭＩ低下、または約５．３ｋｇもしくは１２ポンドの体重低下と関連していた（図３及び図４Ａ）。

【０６０９】

ＢＭＩ低下との関連は、探索メタアナリシスの各構成コホート（図２）、ならびに年齢及び性別のサブグループ内（図５）において方向性が一致しており、統計学的に有意であった。ＧＰＲ７５　ｐＬＯＦバリアントとＢＭＩ低下との関連を、探索セットに含まれていない追加の個体９１，３２８名を含む複合解析で更に実証した（探索のメタアナリシス及び追加のコホートにおけるＢＭＩの標準偏差（ＳＤ）単位のアレルごとのベータ－０．３４、９５％信頼区間（ＣＩ）－０．４５，－０．２２、ｐ＝６．９×１０$^{-09}$、図４

Ｂ）。ＢＭＩ低下とのこの強い関連は、肥満に対する保護との対応する関連を伴うものであった。ＵＫＢ、ＧＨＳ、及びＭＣＰＳコホートのメタアナリシスにおいて、ＧＰＲ７５ ｐＬＯＦバリアントのヘテロ接合性保有者は、非保有者と比較して肥満のオッズが５４％低下しており（図６、アレルごとのオッズ比０．４６、９５％信頼区間０．３１，０．６７、ｐ＝６．９×１０$^{-05}$）、これら保有者のＢＭＩカテゴリ間の分布は、より低いＢＭＩのカテゴリへと劇的に移行した（図７）。ＵＫＢでは、ＧＰＲ７５ ｐＬＯＦ保有者は、非保有者と比較して、１０歳時に比較による平均的体格よりも痩せていたと自己申告する可能性が高かった（図８）。

【０６１０】

ＵＫＢにおける生体インピーダンスを用いた体組成解析では、ＢＭＩ低下との関連は、全身の体脂肪量の低下及び体脂肪率の低下との関連によって引き起こされることが示された（図９）。ＧＰＲ７５ ｐＬＯＦバリアントの非依存的（ａｇｎｏｓｔｉｃ）フェノームワイド解析（実施例１）では、これらのバリアントの希少性及び厳密な多重検定補正を反映して、実施した統計学的検定数の補正（２，１７３の表現型を検定、ボンフェローニ補正ｐ値閾値ｐ＜２．３×１０$^{-05}$）後に、多く見られる診断または測定した連続形質との統計学的に有意な関連は認められなかった。

【０６１１】

代謝形質の詳細な解析により、高比重リポタンパク質コレステロールがより高いこととの名目上有意な関連（ＩＶＷメタアナリシス ｐ＜０．０５）が明らかとなり、これは、良好な代謝プロファイルに一致する（図１０）。ＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦの保有者は、非保有者と比較して２型糖尿病のオッズが低かった（症例６３，４９２例及び対照５４９，９６１例、アレルごとのオッズ比０．９２、９５％信頼区間０．５９，１．４５、ｐ＝０．７３、図１０）が、その差異は統計学的に有意ではなかった。エクソームシーケンシング関連統計を、Ｔ２Ｄ Ｋｎｏｗｌｅｄｇｅ Ｐｏｒｔａｌ（ワールドワイドウェブの「ｔ２ｄ．ｈｕｇｅａｍｐ．ｏｒｇ／」、２０２１年１月８日にアクセス）に含まれる最大２０，７９１例の２型糖尿病症例及び２４，４４０例の対照から調査したところ、ＧＰＲ７５ ｐＬＯＦバリアントの保有者における２型糖尿病の数値的に低いオッズが同様に認められた（２型糖尿病のオッズ比０．５２、９５％ＣＩ ０．１４～１．９７、ｐ＝０．３０、代替アレル頻度０．０３％）。ＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦバリアントの希少性に起因して、またＢＭＩと２型糖尿病との遺伝的関係を考慮すると、ｐ＜０．０５での関連を検出するためには、何百万人もの人々の配列を決定する必要があることが推定される（図１０）。血糖レベルの連続的バイオマーカーであるＨｂＡ１ｃの解析により、同様の結果が得られた（図１０）。

【０６１２】

実施例３：稀なタンパク質トランケーションバリアントの脂肪蓄積の低下との関連は、ＧＰＲ７５遺伝子に高い確度で起因している可能性がある

ＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦバリアントのＢＭＩに関連するゲノムコンテキストを調査した。非翻訳配列を含有するＧＰＲ７５の最初で最小のエクソンは、ＧＰＲ７５と、近傍にアンキリンリピート及びＳＯＣＳボックス含有３（ＡＳＢ３、図１１）がある推定ＧＰＲ７５－ＡＳＢ３リードスルー遺伝子の両方に含まれる。第２かつ最後のＧＰＲ７５エクソン（ＧＰＲ７５の翻訳領域全体を含有する）は、他のいかなる遺伝子または転写物とも共有されていない（図１１）。ｐＬＯＦバリアントの関連がＧＰＲ７５遺伝子に確実に起因し得ることを確保するために、いくつかの解析を行った。第１に、ＢＭＩ低下との関連に寄与したＧＰＲ７５における４６個のｐＬＯＦバリアントのうち４５個がエクソン２に位置していたが（図１２）、これはＧＰＲ７５遺伝子に専有されている（図１１）。したがって、ＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦバリアントの負荷遺伝子型は、ＧＰＲ７５－ＡＳＢ３リードスルー遺伝子またはＡＳＢ３遺伝子に影響を与えるｐＬＯＦバリアントの負荷遺伝子型との連鎖不平衡を有していなかった（ＬＤ、R^2＜０．０００１）。第２に、大規模なエクソームシーケンシングメタアナリシスにおいて、ＡＳＢ３における、またはＧＰＲ７５－ＡＳＢ３リードスルー遺伝子における稀なコーディングバリアントの負荷とＢＭ

Ｉとの関連を推定した。ＡＳＢ３またはＧＰＲ７５－ＡＳＢ３における稀な非同義バリアントの負荷については、ＡＳＢ３またはＧＰＲ７５－ＡＳＢ３のいずれかにおけるｐＬＯＦバリアントの関連の欠如を含めた、様々なバリアントアノテーション及びアレル頻度の包含基準（図１３）を用いた複数の統計モデルにわたって、ＢＭＩとの関連はなかった（図１３）。最後に、ＡＳＢ３及びＧＰＲ７５－ＡＳＢ３遺伝子型を条件とするＧＰＲ７５における稀なｐＬＯＦバリアントの負荷について、ＢＭＩとの関連を推定した。ＧＰＲ７５　ｐＬＯＦバリアントとＢＭＩ低下との関連は、ＡＳＢ３及びＧＰＲ７５－ＡＳＢ３遺伝子型の調整の影響を受けなかった（図１４）。したがって、ＧＰＲ７５の稀なｐＬＯＦバリアントのＢＭＩ低下との関連は、ＧＰＲ７５遺伝子に高い確度で起因している可能性がある。

【０６１３】

また、遺伝子座に一般的なバリアントの関連があるか否かも調査した。ＧＰＲ７５の周囲１Ｍｂのウィンドウ（遺伝子の両側５００ｋｂ）内に、ＢＭＩに関連する２６個の一般的なバリアントが、ヨーロッパ人のインピュテーションした一般的なバリアントのＧＷＡＳにゲノムワイドレベルの統計学的有意性で存在したが（ＩＶＷメタアナリシス、$p < 5 \times 10^{-08}$）（図１５及び図１６）、一方、混血米国人においてはゲノムワイドの有意な関連はなかった（図１６）。これら２６個のバリアントを全て、ＡＳＢ３に最も近く、かつＧＰＲ７５のおよそ２００ｋｂ下流の遺伝子間バリアントであるｒｓ５９４２８０５２によってもたらされるシグナルに対してファインマッピングした（Ｇアレル頻度１４．７％、因果関係の事後確率３０．４％、ＢＭＩのＳＤ単位でのアレルごとのベータ－０．０１５、９５％信頼区間－０．０２０～－０．０１０、$p = 1.3 \times 10^{-09}$）。ＧＴＥｘ　ｖ８において、ｒｓ５９４２８０５２バリアントは、いずれのｅＱＴＬシグナルとも共局在せず、遺伝子座にある別の２５個のバリアントのいずれも、いずれのセンチネルｅＱＴＬともＬＤになかった（$R^2 > 0.8$）（図１４）。２６個のバリアントのうち２つが、ＡＳＢ３及びＧＰＲ７５－ＡＳＢ３におけるミスセンスバリアント（ｒｓ３６０２０２８９）とＬＤにあり、これはＧＰＲ７５転写物には影響を及ぼさない（図１４）。

【０６１４】

この領域のＢＭＩに関連する２６個の一般的なバリアントについて調整する形式的な条件付き解析を実施したところ、ＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦバリアントとＢＭＩ低下との関連に依然として変化がないことが明らかとなった（図１４）。したがって、ＧＰＲ７５における稀なｐＬＯＦバリアントのＢＭＩ低下との関連は、ヨーロッパ人の遺伝子座にあるＢＭＩに関連する２６個の一般的なバリアントのいずれとも無関係である。

【０６１５】

要約すると、遺伝子座でのヒト遺伝子解析により、ａ）ＧＰＲ７５における稀なｐＬＯＦバリアントは、大きな効果の関連を伴ってＢＭＩ低下と関連していること、ｂ）ｐＬＯＦの関連はＧＰＲ７５に起因しており、他の近傍の転写物に起因しないこと、ｃ）シグナルは、その領域内のＢＭＩに関連する一般的なバリアントとは無関係であること、及びｄ）ヨーロッパ人のＧＷＡＳファインマッピングによってその領域で見出された小さな効果の遺伝子間の一般的なバリアントのシグナルには、ＧＰＲ７５との明確なつながりはないことが示される。

【０６１６】

実施例４：体脂肪蓄積の低下に関連するＧＰＲ７５における機能喪失バリアントにより、トランケートされたＧＰＲ７５受容体が細胞内で保持される

ＧＰＲ７５におけるｐＬＯＦバリアントのＢＭＩ低下との関連は、異なる位置でＧＰＲ７５をトランケートすると予測された複数の独立した稀なｐＬＯＦバリアントによるものであった（図４Ａ及び図１２）。解析においてエクソームシーケンシングによって見出された４６個の稀なｐＬＯＦバリアントのいずれも、その希少性に起因して、アレイ遺伝子型決定またはインピュテーションによって十分に確認されなかった（図１２）。Ｌｅａｖｅ－ｏｎｅ－ｏｕｔ解析により、一度に１つのｐＬＯＦバリアントの除外に対して、負荷シグナルが強力であることが示された（図１７）。ＧＰＲ７５の４６個の稀なｐＬＯＦバ

リアントのうち５つは、名目上のレベルの統計学的有意性でＢＭＩ低下と個別に関連しており（ＩＶＷメタアナリシス　ｐ＜０．０５、Ａｌａ１１０ｆｓ、Ｓｅｒ２１９ｆｓ、Ｇｌｎ２３４＊、Ｃｙｓ４００ｆｓ、Ｌｙｓ４０４＊、図１８）、一方、高ＢＭＩと関連するものはなかった。これらの５つのバリアント部位を全て解析から除外したところ、ｐＬＯＦバリアントの残りのセットは依然としてＢＭＩ低下と関連していた（図１７）。

【０６１７】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏで発現させたＢＭＩと個別に関連するｐＬＯＦバリアントの中で最も高頻度の２つ（マイナーアレルカウント≧１０）により、完全な機能喪失を招く可能性があるトランケートされた受容体が細胞中で保持されることが示された（図１９）。

【０６１８】

機能的コピーの喪失（すなわち、ハプロ不全）または受容体多量体を破壊するトランケートされたタンパク質の産生（すなわち、ドミナントネガティブ効果）により、ＧＰＲ７５のトランケーションとＢＭＩ低下との関連の説明がつく可能性があると予測されている。ハプロ不全の場合、ＧＰＲ７５の早期のＮ末端トランケーションは、最後の細胞内ドメイン内のＣ末端トランケーションよりも表現型へより大きな影響をもたらすという仮説が立てられている。最終細胞内ドメインの前にＧＰＲ７５のトランケーションをもたらす遺伝子バリアントは、最終ドメイン内のトランケーションをもたらすバリアントの－１．４ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ低下（ＩＶＷメタアナリシス　ｐ＝０．０１２）と比較して、－２．１ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ低下と関連していた（ＩＶＷメタアナリシス　ｐ＝４．１×１０$^{-07}$）（図２０）。この差異は、最終のＣ末端ドメインの最後の１００アミノ酸内のトランケーションについて更に顕著であった（図２０）。

【０６１９】

実施例５：マウスにおける、高脂肪飼料誘発性肥満におけるＧｐｒ７５欠失及びその血糖への影響

ＧＰＲ７５－ＫＯ雄マウスは、野生型と比較して７％少ない体重を示した（図２１）。対照的に、雌マウスでは有意差は認められなかった（図２１）。ＧＰＲ７５－ＫＯマウスのより詳細な体組成解析を図２２に要約する。Ｇｐｒ７５　ＫＯマウスは、野生型と比較して脂肪体積及び脂肪率が２４％低く（図２２及び図２３）、統計学的有意差があった。

【０６２０】

高脂肪飼料（ＨＦＤ）誘発性肥満のマウスモデルでは、Ｇｐｒ７５の実験的欠失により、体重増加とそれに関連するグルコース及びインスリンの代謝異常が防止された（図２４）。ＨＦＤを１４週間与えた場合、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウスの体重はおよそ２倍となった。体重は、平均（標準偏差）が２０．９（２．１）グラムから４３．３（６．５）グラムに変化した（体重変化＋２２．４グラム）。対照的に、Ｇｐｒ７５の遺伝子欠失を有するマウスは、アレル量（ａｌｌｅｌｅ－ｄｏｓｅ）依存的に体重増加が少なかった（Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウスについては、体重変化＋１６．９グラム、野生型との体重変化の差－５．５グラムまたは－２５％、Ｇｐｒ７５$^{-/-}$マウスについては、体重変化＋１２．６グラム、野生型との体重変化の差－９．８グラムまたは－４４％、図２４Ａ）。Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウスのＨＦＤで見られる空腹時血糖の上昇は、Ｇｐｒ７５$^{-/+}$マウス及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスにおいてアレル量依存的に低減した（図２４Ｂ）。Ｇｐｒ７５に遺伝子欠失を有するマウスはまた、耐糖能及びインスリン感受性のＨＦＤ誘発性障害に対して抵抗性であった（図２４Ｃ及び図２４Ｄ）。１４週間のＨＦＤの終了時、血漿レプチンレベルは、Ｇｐｒ７５$^{-/-}$マウス及びＧＰＲ７５$^{+/-}$マウスにおいて野生型マウスと比較してより低く（図２５Ａ）、一方でアディポネクチンレベルは、ＧＰＲ７５$^{+/-}$マウス及びＧＰＲ７５$^{-/-}$マウスにおいて野生型と比較してより高く、その結果レプチン対アディポネクチン比が２倍及び１０倍低かった（図２５Ｂ及び図２５Ｃ）。

【０６２１】

実験の別個のセットにおける更なる解析により、固形飼料で維持した、または０週目から９週間にわたり６０％の高脂肪飼料に切り替えた後のＧＰＲ７５＋／＋マウス、Ｇｐｒ７５＋／－マウス、及びＧｐｒ７５－／－マウスにおいて、体重に加えて、体組成及び血

糖値に対するＧｐｒ７５の遺伝的欠乏の影響を試験した。体重を毎週検査した。－１、４、及び８週目に血糖値を測定した。０、５、及び９週目に、脂肪量、除脂肪量、及び骨量をマイクロコンピュータ断層撮影（ｍＣＴ）で定量化した。

【０６２２】

固形飼料から高脂肪飼料の給餌への切り替え前に、１０～１５週齢の雄Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスは、体重（０週目、図２６、パネルＡ）、除脂肪量（０週目、図２６、パネルＢ）、骨量（０週目、図２６、パネルＢ）、または血糖値（－１週目、図２６、パネルＣ）に差を示さなかった。しかしながら、ＧＰＲ７５$^{-/-}$マウスは、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス及びＧｐｒ７５$^{+/-}$マウスと比較した場合、脂肪量の有意な低減を示した（図２６、パネルＢ）。高脂肪飼料を９週間給餌した後、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスは、０週目の体重と比較して体重が増加した（図２６、パネルＡ）。高脂肪飼料給餌への切り替え後のＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスの体重は、１週間の高脂肪飼料給餌から９週間の高脂肪飼料給餌にわたって、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウスよりも有意に低かった（図２６、パネルＡ）。加えて、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウスの体重は、４週間の高脂肪飼料給餌から９週間のマウスにわたって、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウスよりも有意に低かった（図２６、パネルＡ）。要約すると、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスは、高脂肪飼料の給餌による体重増加の低減を示す。

【０６２３】

ｍＣＴによる体組成の評価により、高脂肪飼料を９週間給餌した後、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスは、脂肪量が０週目と比較して増加したことが明らかとなった。高脂肪飼料の給餌後５週間及び９週間で、Ｇｐｒ７５$^{-/-}$マウス及びＧＰＲ７５$^{+/-}$マウスは、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウスと比較して脂肪量の低下を示した（図２６、パネルＢ）。除脂肪量及び骨量（図２６、パネルＢ）は、高脂肪飼料を５週間及び９週間給餌した後に、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスの間で有意差はなかった。要約すると、Ｇｐｒ７５$^{-/-}$マウス及びＧｐｒ７５$^{+/-}$マウスは、高脂肪の給餌による脂肪量増加の低減を示す。

【０６２４】

高脂肪飼料を８週間給餌した後、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスは、－１週目の固形飼料給餌での血糖値と比較して、血糖値の有意な上昇を示した（図２６、パネルＣ）。高脂肪飼料を４週間給餌した後では、Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスの間で血糖値の差異は認められなかった（図２６、パネルＣ）。しかしながら、高脂肪飼料を８週間給餌した後では、Ｇｐｒ７５$^{-/-}$マウス及びＧｐｒ７５$^{+/-}$マウスは、ＧＰＲ７５$^{+/+}$マウスよりも有意に低い血糖値を示した（図２６、パネルＣ）。これらのデータは、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスが、高脂肪飼料の給餌に伴う高血糖症からの保護を示すことを示唆している。

【０６２５】

実施例６：固形飼料を給餌した雌ＧＰＲ７５ノックアウトマウスは、インスリン抵抗性ではなく、耐糖能の改善を示す

１３週齢の雌Ｇｐｒ７５$^{+/+}$マウス、Ｇｐｒ７５$^{+/-}$マウス、及びＧｐｒ７５$^{-/-}$マウスに対して、経口糖負荷試験を実施した。動物を午前７時から４時間絶食させ、次に、午前１１時に経口強制飼養で用量２ｇ／ｋｇのデキストロース（Ｈｏｓｐｉｒａ，Ｉｎｃ、ＮＤＣ　０４０９－６６５８－０２）を与えた。ＡｌｐｈａＴＲＡＫ２グルコースメーター（Ｚｏｅｔｉｓ、カタログ番号７１６７６－０１）及びテストストリップ（Ｚｏｅｔｉｓ、カタログ番号７１６８１－０１）を使用して、デキストロース投与の０、１５、３０、６０、及び１２０分後にグルコース測定値を採取した。結果を図２７に示す。

【０６２６】

本明細書に記載されているものに加えて、記載されている主題の様々な修正が、前述の

説明から当業者には明らかとなるであろう。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。本出願で引用された各参照文献（雑誌論文、米国及び米国以外の特許、特許出願公開、国際特許出願公開、遺伝子バンクアクセッション番号などを含むがこれらに限定されない）は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】

変数	UKB 研究 (N=428,719)	GHS 研究 (N=121,061)	MCPS 研究 (N=95,846)
年齢、平均 (SD) (歳)	57 (8)	53 (17)	52 (13)
女性、N (%)	232,553 (54)	73,769 (61)	65,330 (68)
ボディマス指数、平均 (SD) (kg/m^2)	27.4 (4.8)	31.1 (7.3)	29.1 (5.1)
体重、平均 (SD) (kg)	78 (16)	88 (23)	70 (14)
WHO カテゴリの ボディマス指数、N (%)			
低体重 (< 18.5 kg/m^2)	2,089 (0.49)	994 (0.82)	499 (0.52)
健康体重 (18.5 ～ < 25 kg/m^2)	140,175 (32.70)	23,784 (19.65)	18,599 (19.41)
体重過多 (25 ～ < 30 kg/m^2)	182,564 (42.58)	35,787 (29.56)	40,672 (42.43)
非重度肥満 (30 ～ < 40 kg/m^2)	95,928 (22.37)	46,067 (38.05)	33,203 (34.64)
重度肥満 (≥ 40 kg/m^2)	7,963 (1.86)	14,429 (11.92)	2,873 (3.00)
血圧、平均 (SD) (mmHg)			
収縮期	138 (19)	124 (11)	127 (17)
拡張期	82 (11)	74 (7)	83 (10)
低比重リポタンパク質 コレステロール、平均 (SD) (mg/dL)	138 (34)	107 (29)	測定なし
トリグリセリド、中央値 (IQR) (mg/dL)	132 (93, 191)	124 (90, 172)	測定なし

【図２】

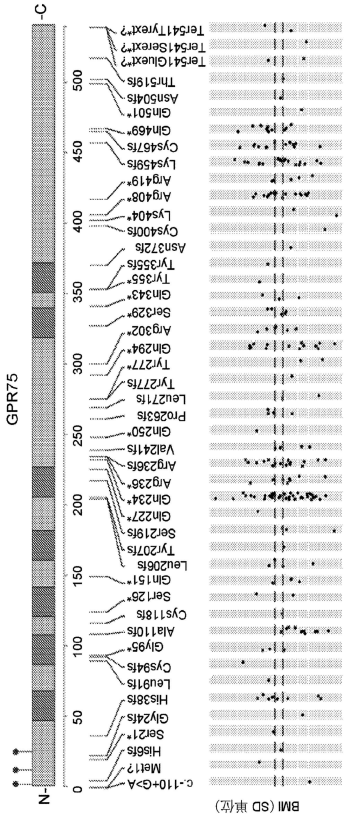
遺伝子	遺伝的爆露、バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ (%)	研究	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (SD 単位)	p	AAF、1 の分数	遺伝子型カウント、RR|RA|AA 遺伝子型
GPR75	pLOF; AAF < 1%	UKB	-0.34 (-0.49, -0.19)	6.6E-06	0.0002	428,572|147|0
GPR75	pLOF; AAF < 1%	MCPS	-0.48 (-0.82, -0.13)	7.1E-03	0.0002	95,816|30|0
GPR75	pLOF; AAF < 1%	GHS	-0.27 (-0.52, -0.02)	3.6E-02	0.0002	121,010|51|0

【図３】

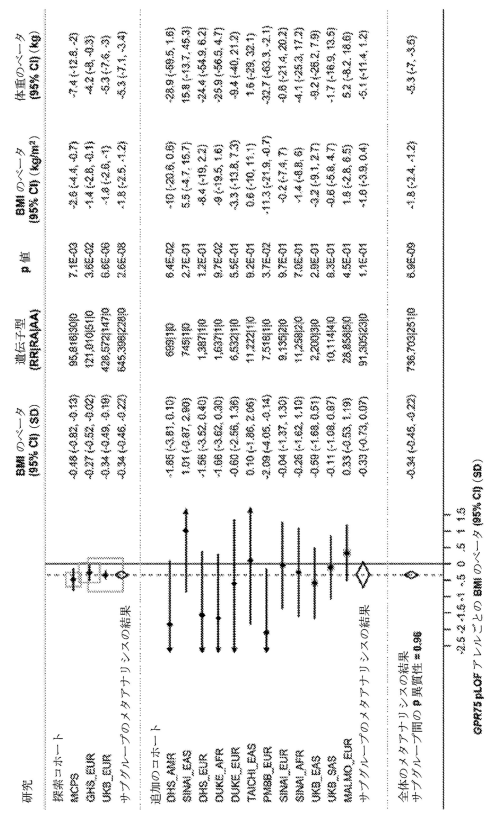
遺伝子	ゲノム座標	遺伝的曝露、バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ（%）	**BMI** のアレルごとのベータ **(95% CI)**（**SD** 単位）	**p**
GPR75	2: 53853133	pLOF; AAF < 1%	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.6×10^{-08}

遺伝子	**AAF**、**1** の分数	遺伝子型カウント、**RR|RA|AA** 遺伝子型	**BMI** のアレルごとのベータ **(95% CI)**（**kg/m²** 単位）	体重のアレルごとのベータ **(95% CI)**（**kg**）	体重のアレルごとのベータ **(95% CI)**（**lbs**）
GPR75	0.0002	645,398|228|0	-1.8 (-2.5, -1.2)	-5.3 (-7.1, -3.4)	-11.6 (-15.7, -7.5)

【図４Ａ】



【図４Ｂ】



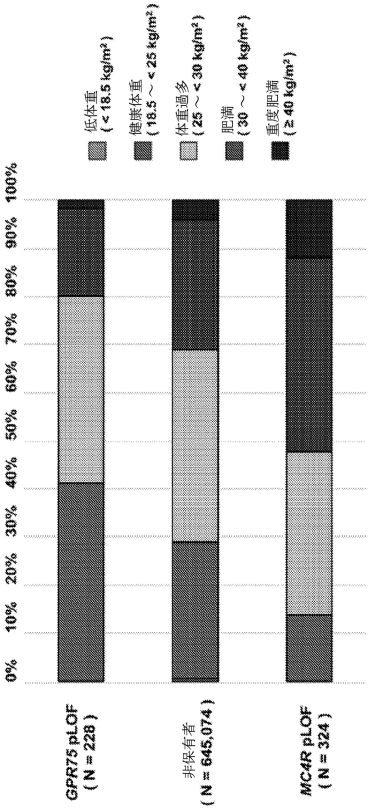
【図５】

遺伝的曝露、バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ（%）	群	**BMI** のアレルごとのベータ **(95% CI)**（**SD** 単位）	**BMI** のアレルごとのベータ **(95% CI)**（**kg/m²** 単位）	**P**	**AAF**、**1** の分数	遺伝子型カウント、**RR|RA|AA** 遺伝子型	群間の効果推定値の異質性の **P** 値
GPR75 pLOF; AAF < 1%	年齢 ≤ コホートの中央値	-0.33 (-0.50, -0.17)	-1.80 (-2.70, -0.89)	1.0E-04	0.0002	331,175|117|0	0.93
GPR75 pLOF; AAF < 1%	年齢 > コホートの中央値	-0.35 (-0.52, -0.18)	-1.90 (-2.80, -0.95)	7.8E-05	0.0002	314,223|111|0	
GPR75 pLOF; AAF < 1%	男性	-0.35 (-0.55, -0.16)	-1.90 (-3.00, -0.86)	3.5E-04	0.0002	273,885|89|0	0.91
GPR75 pLOF; AAF < 1%	女性	-0.33 (-0.49, -0.18)	-1.80 (-2.60, -0.97)	2.4E-05	0.0002	371,513|139|0	

【図６】

遺伝子	遺伝的曝露、バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ（%）	肥満のアレルごとのOR (95% CI)	P	AAF、1の分数	遺伝子型カウント（症例）、RR|RA|AA遺伝子型	遺伝子型カウント（対照）、RR|RA|AA遺伝子型
GPR75	pLOF; AAF < 1%	0.46 (0.31, 0.67)	6.9E-05	0.0002	200,613|45|0	186,335|94|0

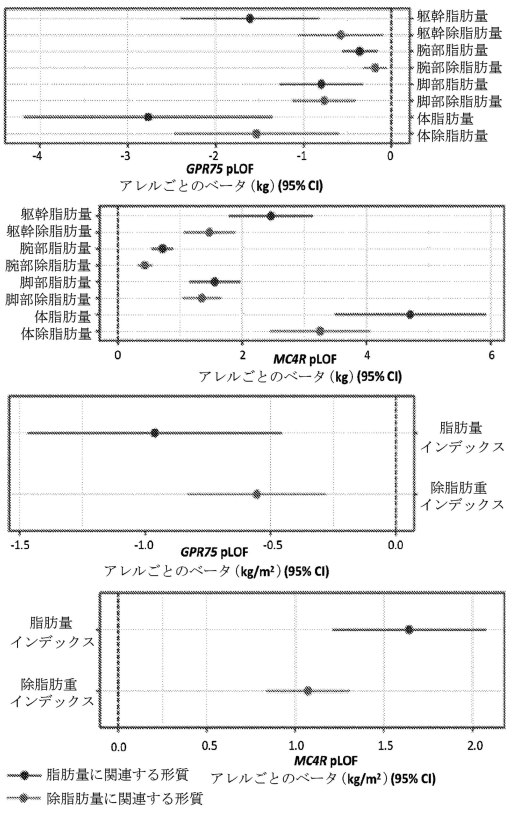
【図７】



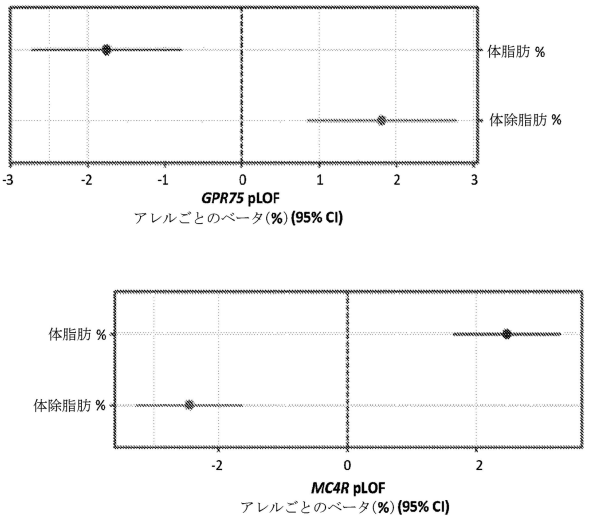
【図８】

遺伝的曝露、バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ（%）	アウトカム	AAF、1の分数	アレルごとのOR (95% CI)	P	遺伝子型カウント（症例）、RR|RA|AA遺伝子型	遺伝子型カウント（対照）、RR|RA|AA遺伝子型
GPR75 pLOF; AAF < 1%	多肢選択式の質問（「10歳のとき、平均と比較して自分自身を次のどれだと思っていましたか：痩せている、太っている、ほぼ平均、から「痩せている」と回答した	1.7E-04	1.66 (1.18, 2.34)	3.9E-03	141,442|62|0	282,026|82|0

【図９－１】



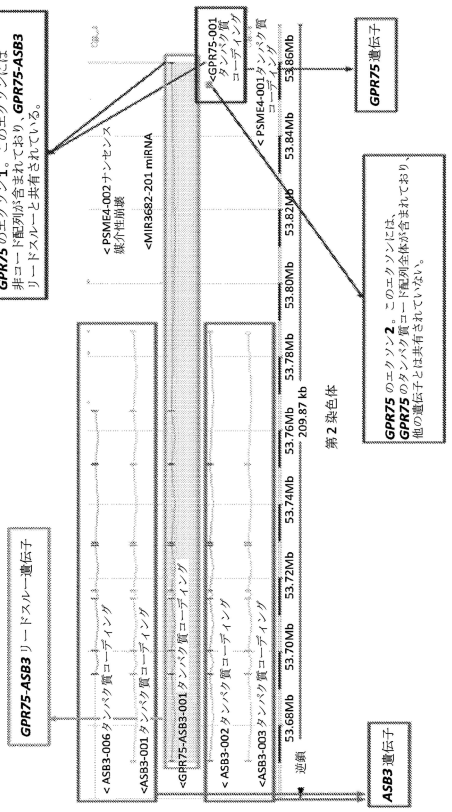
【図９－２】



【図１０】

曝露	アウトカム，臨床単位	アレルごとのベータ（SD）またはオッズ比 (95% CI)	p	参加者のアレルカウント（またはバイナリ形質については疾患症例），RR|RA|AA	対照のアレルカウント，RR|RA|AA	アレルごとのベータ（臨床単位）(95% CI)
GPR75 pLOF 遺伝子バリアント、AAF < 1%	グルコース[a]，mg/dL	-0.04 (-0.19, 0.11)	5.8E-01	461,056|162|0	-	-0.9 (-4.1, 2.3)
	HbA1c，%	-0.06 (-0.19, 0.07)	3.5E-01	574,999|191|0	-	-0.06 (-0.17, 0.06)
	AST[a]，U/L	-0.01 (-0.15, 0.13)	9.0E-01	515,532|182|0	-	-0.1 (-1.4, 1.3)
	ALT[a]，U/L	-0.11 (-0.25, 0.03)	1.2E-01	518,135|182|0	-	-1.5 (-3.4, 0.4)
	トリグリセリド[a]，mg/dL	-0.05 (-0.19, 0.08)	4.4E-01	501,508|178|0	-	-4.8 (-16.7, 7.2)
	HDL-C[a]，mg/dL	0.19 (0.05, 0.33)	6.3E-03	467,058|167|0	-	2.9 (0.8, 4.9)
	LDL-C[a]，mg/dL	-0.02 (-0.15, 0.12)	7.9E-01	500,249|177|0	-	-0.6 (-5.2, 3.9)
	収縮期血圧，mmHg	-0.03 (-0.15, 0.08)	5.8E-01	622,080|222|0	-	-0.6 (-2.7, 1.5)
	拡張期血圧，mmHg	-0.03 (-0.15, 0.1)	6.5E-01	618,264|222|0	-	-0.3 (-1.6, 1)
	ウェスト・ヒップ比，比単位	-0.13 (-0.27, 0.01)	8.0E-02	525,809|177|0	-	-0.011 (-0.024, 0.001)
	2型糖尿病	0.92 (0.59, 1.45)[b]	7.3E-01	63,468|24|0	549,770|191|0	-

【図１１】



【図１２－１】

バリアント (CPRA)	AAF	cDNA 変化（HGVS）	タンパク質変化（HGVS）	影響されたエクソン	遺伝子型アレイ中	インピュテーションの生データ中	インピュテーション品質 INFO スコア，1 の分数[a]
2:53853134:T:G	2.3E-06	c.1623A>C	p.Ter541Tyrext*?	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853135:T:G	1.2E-06	c.1622A>C	p.Ter541Serext*?	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853136:A:C	2.3E-06	c.1621T>G	p.Ter541Gluext*?	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853200:GGT:G	7.6E-06	c.1555_1556delAC	p.Thr519fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853245:GT:G	1.2E-06	c.1511delA	p.Asn504fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853256:G:A	1.2E-06	c.1501C>T	p.Gln501*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853352:G:A	1.3E-05	c.1405C>T	p.Gln469*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853354:CCA:C	5.4E-05	c.1401_1402delTG	p.Cys467fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853382:TG:T	1.8E-05	c.1374delC	p.Lys459fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853502:T:A	5.8E-06	c.1255A>T	p.Arg419*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853535:G:A	1.4E-05	c.1222C>T	p.Arg408*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853547:T:A	1.0E-05	c.1210A>T	p.Lys404*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853560:G:GA	1.2E-06	c.1196dupT	p.Cys400fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853641:GTT:G	9.0E-06	c.1114_1115delAA	p.Asn372fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853680:CAATTCAAACTGGT:C	1.2E-06	c.1064_1076delACCAGTTTGAATT	p.Tyr355fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853692:G:T	1.2E-06	c.1065C>A	p.Tyr355*	エクソン 2	なし	なし	-

【図１２－２】

バリアント (CPRA)	AAF	cDNA 変化（HGVS）	タンパク質変化（HGVS）	影響されたエクソン	遺伝子型アレイ中	インピュテーションの生データ中	インピュテーション品質 INFO スコア，1 の分数[a]
2:53853730:G:A	3.5E-06	c.1027C>T	p.Gln343*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853771:G:C	2.1E-05	c.986C>G	p.Ser329*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853853:G:A	5.1E-06	c.904C>T	p.Arg302*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853877:G:A	7.3E-05	c.880C>T	p.Gln294*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853926:G:T	1.8E-05	c.831C>A	p.Tyr277*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853927:T:TA	1.2E-06	c.829dupT	p.Tyr277fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853946:G:GT	2.3E-06	c.810_811insA	p.Leu271fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53853967:TGG:T	4.7E-06	c.788_789delCC	p.Pro263fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854009:G:A	1.2E-06	c.748C>T	p.Gln250*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854037:A:AG	4.7E-06	c.719dupC	p.Val241fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854045:ACTTT:A	1.7E-05	c.708_711delAAAG	p.Arg236fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854051:T:A	9.3E-06	c.706A>T	p.Arg236*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854057:G:A	2.9E-05	c.700C>T	p.Gln234*	エクソン 2	なし	あり、但しインピュテーションが極めて低質のため QC 後除外	0.007
2:53854078:G:A	5.2E-06	c.679C>T	p.Gln227*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854099:CAG:C	3.5E-06	c.656_657delCT	p.Ser219fs	エクソン 2	なし	なし	-

【図１２－３】

バリアント (CPRA)	AAF	cDNA 変化（HGVS）	タンパク質変化（HGVS）	影響されたエクソン	遺伝子型アレイ中	インピュテーションの生データ中	インピュテーション品質 INFO スコア，1 の分数[a]
2:53854135:CAT:C	1.2E-06	c.620_621delAT	p.Tyr207fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854137:TAGAG:T	1.7E-05	c.616_619delCTCT	p.Leu206fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854306:G:A	1.2E-05	c.451C>T	p.Gln151*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854380:G:C	2.1E-06	c.377C>G	p.Ser126*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854409:A:AG	7.6E-06	c.347dupC	p.Cys118fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854421:ACTACTGG:A	1.2E-05	c.329_335delCCAGTAG	p.Ala110fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854474:C:A	1.2E-05	c.283G>T	p.Gly95*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854476:C:CA	1.2E-06	c.280dupT	p.Cys94fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854485:AG:A	1.2E-06	c.271delC	p.Leu91fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854644:TG:T	4.2E-05	c.112delC	p.His38fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854685:TC:T	5.2E-06	c.71delG	p.Gly24fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854695:G:T	1.2E-06	c.62C>A	p.Ser21*	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854740:TG:T	1.2E-06	c.16delC	p.His6fs	エクソン 2	なし	なし	-
2:53854755:A:G	9.0E-06	c.2T>C	p.Met1?	エクソン 2	なし	なし	-
2:53859827:C:T	1.2E-06	c.-110+1G>A	-	エクソン 2	なし	なし	-

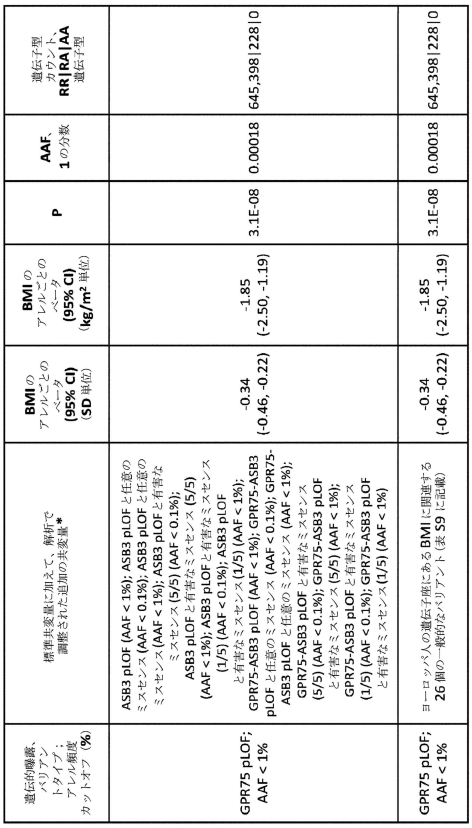
【図１３－１】

遺伝子	遺伝的曝露，バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ（%）	AAF，1 の分数	BMI のアレルごとのベータ (95% CI)（SD 単位）	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (kg/m2 単位)	p	遺伝子型カウント，RR|RA|AA 遺伝子型
ASB3	pLOF; AAF < 1%	0.00015	-0.037 (-0.17, 0.091)	-0.2 (-0.9, 0.49)	0.57	645,432|194|0
ASB3	pLOF と任意のミスセンス；AAF < 0.1%	0.00467	-0.0081 (-0.031, 0.015)	-0.044 (-0.17, 0.082)	0.50	639,601|6,023|2
ASB3	pLOF と任意のミスセンス；AAF < 1%	0.01375	-0.0069 (-0.021, 0.0068)	-0.037 (-0.11, 0.037)	0.33	627,913|17,677|36
ASB3	pLOF と有害なミスセンス (5/5)；AAF < 0.1%	0.00015	-0.037 (-0.17, 0.091)	-0.2 (-0.9, 0.49)	0.57	645,432|194|0
ASB3	pLOF と有害なミスセンス (5/5)；AAF < 1%	0.00015	-0.037 (-0.17, 0.091)	-0.2 (-0.9, 0.49)	0.57	645,432|194|0
ASB3	pLOF と有害なミスセンス (1/5)；AAF < 0.1%	0.00355	-0.019 (-0.045, 0.0079)	-0.1 (-0.25, 0.042)	0.17	641,041|4,583|2
ASB3	pLOF と有害なミスセンス (1/5)；AAF < 1%	0.01150	-0.011 (-0.026, 0.0039)	-0.059 (-0.14, 0.021)	0.15	630,803|14,798|25

【図１３－２】

遺伝子	遺伝的曝露，バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ（%）	AAF，1 の分数	BMI のアレルごとのベータ (95% CI)（SD 単位）	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (kg/m2 単位)	p	遺伝子型カウント，RR|RA|AA 遺伝子型
GPR75-ASB3	pLOF; AAF < 1%	0.00015	-0.039 (-0.17, 0.088)	-0.21 (-0.89, 0.47)	0.55	645,426|200|0
GPR75-ASB3	pLOF と任意のミスセンス；AAF < 0.1%	0.00497	-0.0096 (-0.032, 0.013)	-0.052 (-0.17, 0.071)	0.41	639,208|6,416|2
GPR75-ASB3	pLOF と任意のミスセンス；AAF < 1%	0.01565	-0.0012 (-0.014, 0.012)	-0.0065 (-0.076, 0.063)	0.85	625,469|20,110|47
GPR75-ASB3	pLOF と有害なミスセンス (5/5)；AAF < 0.1%	0.00015	-0.039 (-0.17, 0.088)	-0.21 (-0.89, 0.47)	0.55	645,426|200|0
GPR75-ASB3	pLOF と有害なミスセンス (5/5)；AAF < 1%	0.00015	-0.039 (-0.17, 0.088)	-0.21 (-0.89, 0.47)	0.55	645,426|200|0
GPR75-ASB3	pLOF と有害なミスセンス (1/5)；AAF < 0.1%	0.00385	-0.02 (-0.046, 0.0056)	-0.11 (-0.25, 0.03)	0.13	640,655|4,969|2
GPR75-ASB3	pLOF と有害なミスセンス (1/5)；AAF < 1%	0.01319	-0.0045 (-0.019, 0.0096)	-0.024 (-0.1, 0.052)	0.53	628,634|16,956|36

【図１４】



遺伝子型カウント、RR|RA|AA遺伝子型	645,398|228|0				645,398|228|0
AAF、1の分数	0.00018				0.00018
P	3.1E-08				3.1E-08
BMIのアレルごとのベータ(95% CI)(kg/m² 単位)	-1.85 (-2.50, -1.19)				-1.85 (-2.50, -1.19)
BMIのアレルごとのベータ(95% CI)(SD 単位)	-0.34 (-0.46, -0.22)				-0.34 (-0.46, -0.22)
標準共変量に加えて、解析で調整された追加の共変量*	ASB3 pLOF (AAF < 1%); ASB3 pLOF と任意のミスセンス (AAF < 0.1%); ASB3 pLOF と任意のミスセンス (5/5) (AAF < 1%); ASB3 pLOF と有害なミスセンス (5/5) (AAF < 1%); ASB3 pLOF と有害なミスセンス (1/5) (AAF < 0.1%); ASB3 pLOF と有害なミスセンス (1/5) (AAF < 1%); GPR75-ASB3 pLOF (AAF < 1%); GPR75-ASB3 pLOF と任意のミスセンス (AAF < 0.1%); GPR75-ASB3 pLOF と任意のミスセンス (AAF < 1%); GPR75-ASB3 pLOF と有害なミスセンス (5/5) (AAF < 0.1%); GPR75-ASB3 pLOF と有害なミスセンス (5/5) (AAF < 1%); GPR75-ASB3 pLOF と有害なミスセンス (1/5) (AAF < 0.1%); GPR75-ASB3 pLOF と有害なミスセンス (1/5) (AAF < 1%)				ヨーロッパ人の遺伝子座にあるBMIに関連する26個の一般的なバリアント（表S9に記載）
遺伝的機構、バリアントタイプ；アレル頻度カットオフ（%）	GPR75 pLOF; AAF < 1%				GPR75 pLOF; AAF < 1%

【図１５－１】

バリアント(CPRA)	dbSNP rsID	AAF	PPA	信頼できるセットのセンチネルバリアント	最近傍の遺伝子
2:53634252:A:G	rs59428052	0.147	0.304	はい	ASB3,GPR75-ASB3
2:53899622:C:A	rs805422	0.431	0.063	いいえ	PSME4
2:53966056:T:C	rs805343	0.524	0.047	いいえ	PSME4
2:53965962:A:G	rs805342	0.523	0.046	いいえ	PSME4
2:53893683:G:A	rs805412	0.415	0.045	いいえ	PSME4
2:53812428:C:G	rs2287347	0.092	0.039	いいえ	ERLEC1,GPR75-ASB3
2:53813267:A:G	rs6545368	0.092	0.026	いいえ	ERLEC1,GPR75-ASB3
2:53965020:G:A	rs805341	0.522	0.024	いいえ	PSME4
2:53921194:C:A	rs805330	0.431	0.022	いいえ	PSME4
2:53807744:G:T	rs6724214	0.092	0.021	いいえ	ERLEC1,GPR75-ASB3
2:53938709:G:T	rs805361	0.438	0.02	いいえ	PSME4
2:53934885:C:T	rs805358	0.439	0.015	いいえ	PSME4
2:53907915:C:T	rs805318	0.44	0.01	いいえ	PSME4
2:54051530:T:C	rs7590846	0.374	0.007	いいえ	ACYP2
2:54051448:C:G	rs1559037	0.373	0.006	いいえ	ACYP2
2:54052186:A:G	rs1833497	0.375	0.005	いいえ	ACYP2
2:54052992:A:C	rs1862122	0.375	0.005	いいえ	ACYP2
2:53899904:C:T	rs805423	0.482	0.005	いいえ	PSME4
2:53995028:C:A	rs7591431	0.361	0.004	いいえ	ACYP2
2:53958004:A:G	rs805335	0.49	0.004	いいえ	PSME4
2:54053847:A:G	rs7558126	0.374	0.004	いいえ	ACYP2
2:53733092:C:T	rs114272138	0.022	0.003	いいえ	ASB3,GPR75-ASB3
2:53822332:G:A	rs3095756	0.412	0.002	いいえ	GPR75-ASB3
2:53720820:C:A	rs77601694	0.022	0.002	いいえ	ASB3,GPR75-ASB3
2:53822111:G:A	rs2542577	0.412	0.002	いいえ	GPR75-ASB3
2:53821221:G:A	rs2542575	0.412	0.002	いいえ	GPR75-ASB3

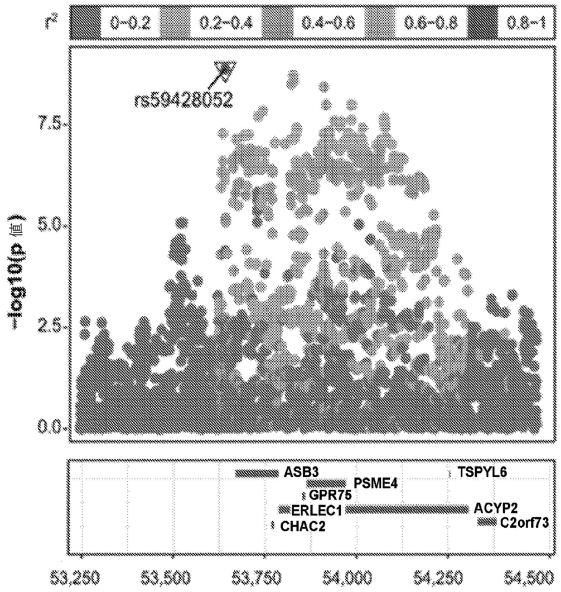
【図１５－２】

バリアント(CPRA)	アノテーション	LDにある非同義バリアント (R^2 > 0.8)	非同義バリアントとのR^2
2:53634252:A:G	遺伝子間	なし	
2:53899622:C:A	イントロン	なし	
2:53966056:T:C	イントロン	なし	
2:53965962:A:G	イントロン	なし	
2:53893683:G:A	同義	なし	
2:53812428:C:G	イントロン;イントロン	なし	
2:53813267:A:G	イントロン;イントロン	なし	
2:53965020:G:A	イントロン	なし	
2:53921194:C:A	イントロン	なし	
2:53807744:G:T	イントロン	なし	
2:53938709:G:T	イントロン	なし	
2:53934885:C:T	イントロン	なし	
2:53907915:C:T	イントロン	なし	
2:54051530:T:C	イントロン	なし	
2:54051448:C:G	イントロン	なし	
2:54052186:A:G	イントロン	なし	
2:54052992:A:C	イントロン	なし	
2:53899904:C:T	同義	なし	
2:53995028:C:A	イントロン	なし	
2:53958004:A:G	イントロン	なし	
2:54053847:A:G	イントロン	なし	
2:53733092:C:T	イントロン	2:53765485:G:C,2:53765485:G:C	0.83,0.83
2:53822332:G:A	遺伝子間	なし	
2:53720820:C:A	イントロン;イントロン	2:53765485:G:C,2:53765485:G:C	0.83,0.83
2:53822111:G:A	遺伝子間	なし	
2:53821221:G:A	遺伝子間	なし	

【図１５－３】

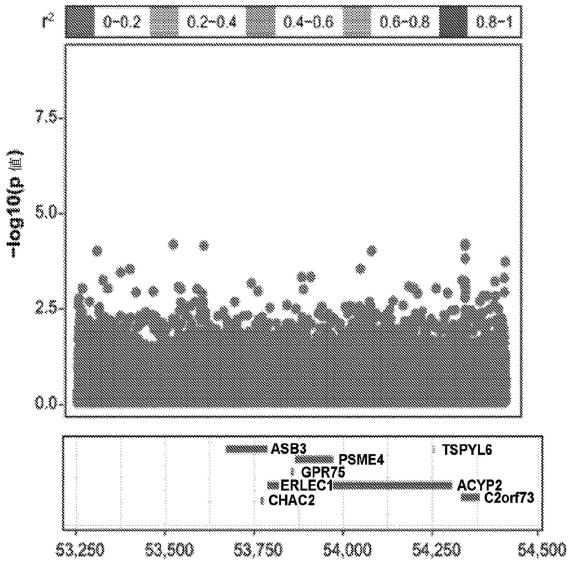
バリアント(CPRA)	非同義バリアント効果	非同義変化の遺伝子	LD (R^2 > 0.8)にあるセンチネルeQTL
2:53634252:A:G			なし
2:53899622:C:A			なし
2:53966056:T:C			なし
2:53965962:A:G			なし
2:53893683:G:A			なし
2:53812428:C:G			なし
2:53813267:A:G			なし
2:53965020:G:A			なし
2:53921194:C:A			なし
2:53807744:G:T			なし
2:53938709:G:T			なし
2:53934885:C:T			なし
2:53907915:C:T			なし
2:54051530:T:C			なし
2:54051448:C:G			なし
2:54052186:A:G			なし
2:54052992:A:C			なし
2:53899904:C:T			なし
2:53995028:C:A			なし
2:53958004:A:G			なし
2:54053847:A:G			なし
2:53733092:C:T	ミスセンス，ミスセンス	ASB3,GPR75-ASB3	なし
2:53822332:G:A			なし
2:53720820:C:A	ミスセンス，ミスセンス	ASB3,GPR75-ASB3	なし
2:53822111:G:A			なし
2:53821221:G:A			なし

【図１６－１】



第２染色体上の位置（キロベース）

【図１６－２】



第２染色体上の位置（キロベース）

【図１７－１】

曝露	除外した遺伝子バリアント	解析に残った遺伝子バリアントの数	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (SD 単位)	p
AAF < 1% である GPR75 pLOF 遺伝子バリアント	なし（表１に記載の通りの主要解析）	46	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.6E-08
	2:53853134:T:G	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.5E-08
	2:53853135:T:G	45	-0.33 (-0.45, -0.22)	3.9E-08
	2:53853136:A:C	45	-0.34 (-0.45, -0.22)	3.9E-08
	2:53853200:GGT:G	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	3.0E-08
	2:53853245:GT:G	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.7E-08
	2:53853256:G:A	45	-0.33 (-0.45, -0.22)	3.9E-08
	2:53853352:G:A	45	-0.36 (-0.49, -0.24)	4.9E-09
	2:53853354:CCA:C	45	-0.36 (-0.48, -0.24)	8.1E-09
	2:53853382:TG:T	45	-0.35 (-0.48, -0.23)	3.6E-08
	2:53853502:T:A	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	7.0E-08
	2:53853535:G:A	45	-0.34 (-0.47, -0.22)	5.5E-08
	2:53853547:T:A	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	8.4E-08
	2:53853560:G:GA	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	6.2E-08

【図１７－２】

曝露	除外した遺伝子バリアント	解析に残った遺伝子バリアントの数	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (SD 単位)	p
AAF < 1% である *GPR75* pLOF 遺伝子バリアント	2:53853641:GTT:G	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.8E-08
	2:53853680:CAATTCAAACTGGT:C	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.4E-08
	2:53853692:G:T	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	1.9E-08
	2:53853730:G:A	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.3E-08
	2:53853771:G:C	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.2E-08
	2:53853853:G:A	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.2E-08
	2:53853877:G:A	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	1.2E-07
	2:53853926:G:T	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	5.9E-08
	2:53853927:T:TA	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	3.0E-08
	2:53853946:G:GT	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	5.4E-08
	2:53853967:TGG:T	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	1.9E-08
	2:53854009:G:A	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.1E-08
	2:53854037:A:AG	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	4.6E-08
	2:53854045:ACTTT:A	45	-0.34 (-0.46, -0.21)	1.0E-07

【図１７－３】

曝露	除外した遺伝子バリアント	解析に残った遺伝子バリアントの数	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (SD 単位)	p
AAF < 1% である *GPR75* pLOF 遺伝子バリアント	2:53854051:T:A	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	8.5E-08
	2:53854057:G:A	45	-0.34 (-0.47, -0.2)	4.7E-07
	2:53854078:G:A	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	1.7E-08
	2:53854099:CAG:C	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	8.9E-08
	2:53854135:CAT:C	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	3.0E-08
	2:53854137:TAGAG:T	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	3.3E-08
	2:53854306:G:A	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	3.1E-08
	2:53854380:G:C	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.3E-08
	2:53854409:A:AG	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.7E-08
	2:53854421:ACTACTGG:A	45	-0.31 (-0.43, -0.19)	7.2E-07
	2:53854474:C:A	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	1.8E-08
	2:53854476:C:CA	45	-0.34 (-0.46, -0.23)	1.4E-08
	2:53854485:AG:A	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.3E-08
	2:53854644:TG:T	45	-0.34 (-0.46, -0.21)	5.6E-08
	2:53854685:TC:T	45	-0.34 (-0.45, -0.22)	3.5E-08

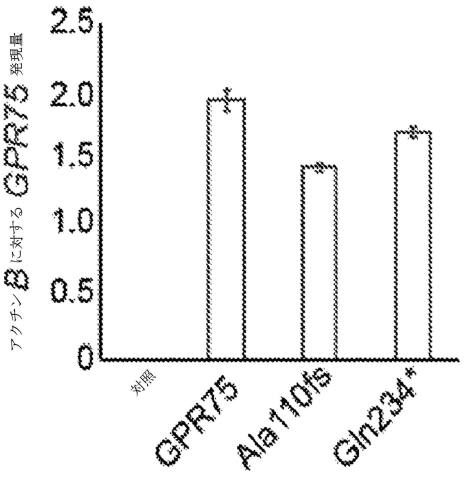
【図１７－４】

曝露	除外した遺伝子バリアント	解析に残った遺伝子バリアントの数	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (SD 単位)	p
AAF < 1% である *GPR75* pLOF 遺伝子バリアント	2:53854695:G:T	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.3E-08
	2:53854740:TG:T	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.6E-08
	2:53854755:A:G	45	-0.34 (-0.46, -0.22)	2.1E-08
	2:53859827:C:T	45	-0.33 (-0.45, -0.21)	4.9E-08
	ボディマス指数と関連していた 5 つのバリアント (Ala110fs, Ser219fs, Gln234*, Cys400fs, Lys404*)	41	-0.26 (-0.39, -0.12)	2.2E-04

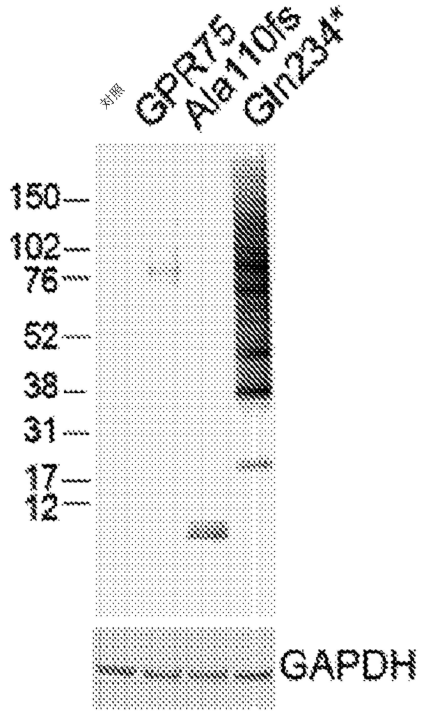
【図１８】

遺伝子	遺伝的曝露、バリアントタイプ	説明	AAF_1 の分数	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (SD 単位)	p
2:53853547:T:A; *GPR75* Lys404*	404* アレル	単一バリアントエクソーム解析 (AAF<1%)	1.0E-05	-1.77 (-3.12, -0.43)	9.5E-03
2:53853560:G:GA; *GPR75* Cys400fs	400fs アレル	単一バリアントエクソーム解析 (AAF<1%)	1.2E-06	-2.25 (-4.04, -0.47)	1.3E-02
2:53854057:G:A; *GPR75* Gln234*	234* アレル	単一バリアントエクソーム解析 (AAF<1%)	2.9E-05	-0.35 (-0.64, -0.06)	1.8E-02
2:53854099:CAG:C; *GPR75* Ser219fs	219fs アレル	単一バリアントエクソーム解析 (AAF<1%)	3.5E-06	-1.16 (-2.19, -0.13)	2.8E-02
2:53854421:ACTACTGG:A; *GPR75* Ala110fs	110fs アレル	単一バリアントエクソーム解析 (AAF<1%)	1.2E-05	-099 (-1.55, -0.42)	6.2E-04

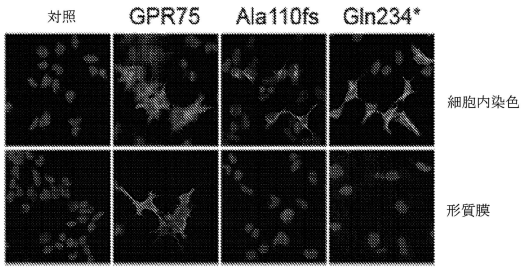
【図１９Ａ】



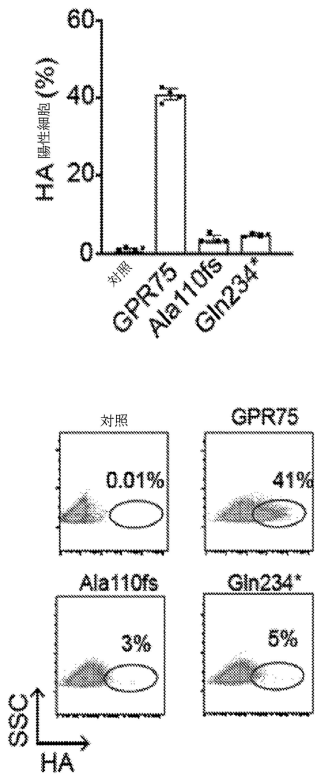
【図１９Ｂ】



【図１９Ｃ】



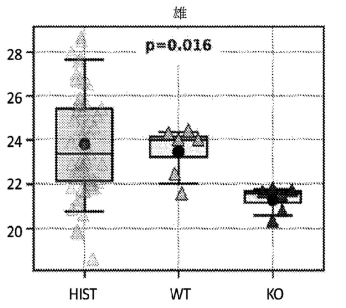
【図１９Ｄ】



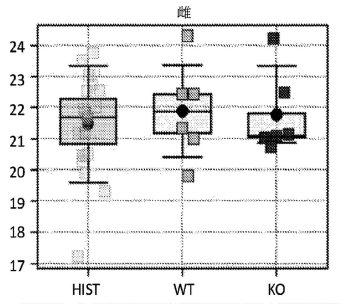
【図２０】

曝露	バリアント部位の数	BMI のアレルごとの (95% CI) (SD 単位)	p	AAF. 1 の分数	遺伝子型カウント、RR|RA|AA 遺伝子型	BMI のアレルごとのベータ (95% CI) (kg/m² 単位)
N 末端バリアント－最後の細胞内ドメイン前でトランケーション	32	-0.38 (-0.53, -0.23)	4.1E-07	0.00012	645,477|149|0	-2.1 (-2.9, -1.3)
C 末端バリアント－最後の細胞内ドメイン内でトランケーション	14	-0.26 (-0.46, -0.06)	0.012	0.00006	645,547|79|0	-1.4 (-2.5, -0.3)
N 末端バリアント－最後の 100 アミノ酸前でトランケーション	37	-0.4 (-0.54, -0.26)	6.4E-09	0.00014	645,450|176|0	-2.2 (-2.9, -1.4)
C 末端バリアント－最後の 100 アミノ酸内でトランケーション	9	-0.13 (-0.38, 0.12)	0.32	0.00004	645,574|52|0	-0.7 (-2.1, 0.7)

【図２１】

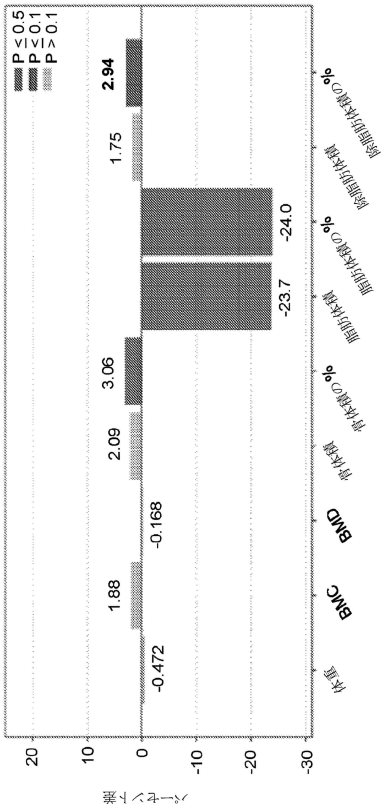


p 値	EXP/WT 比	効果量 (95% CI)
0.016	0.909	-2.33 (-4.07-0.582)

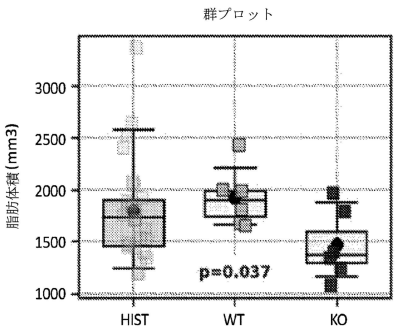


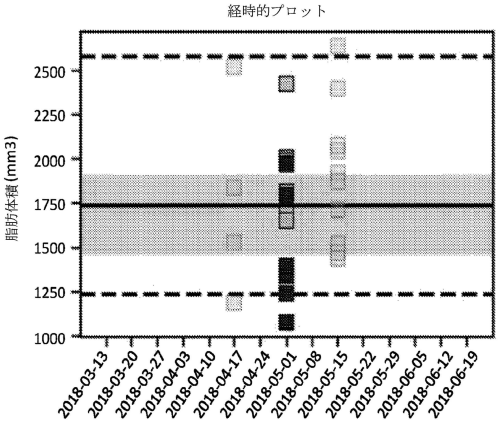
p 値	EXP/WT 比	効果量 (95% CI)
0.873	0.995	-0.072 (-1.37-1.22)

【図２２】

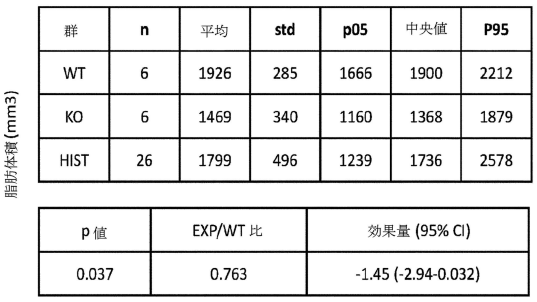


【図２３－１】



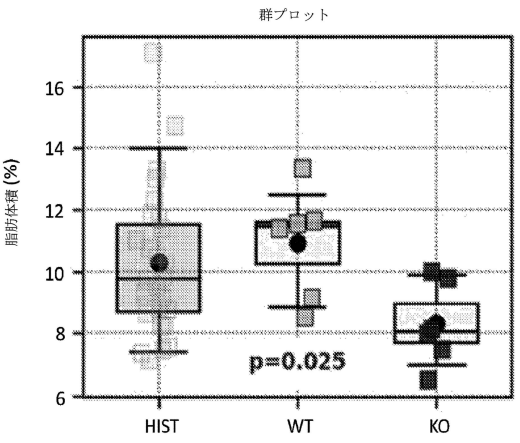


【図２３－２】

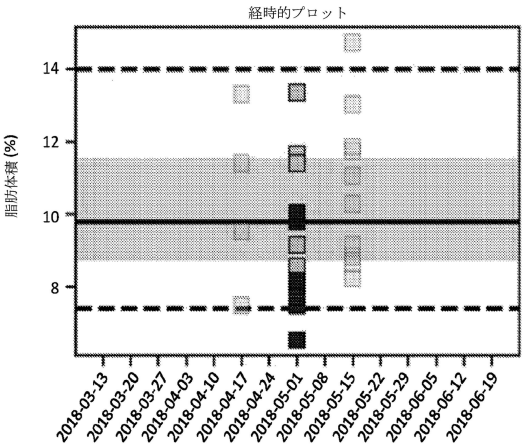


群	n	平均	std	p05	中央値	P95
WT	6	1926	285	1666	1900	2212
KO	6	1469	340	1160	1368	1879
HIST	26	1799	496	1239	1736	2578

p 値	EXP/WT 比	効果量 (95% CI)
0.037	0.763	-1.45 (-2.94-0.032)



【図２３－３】

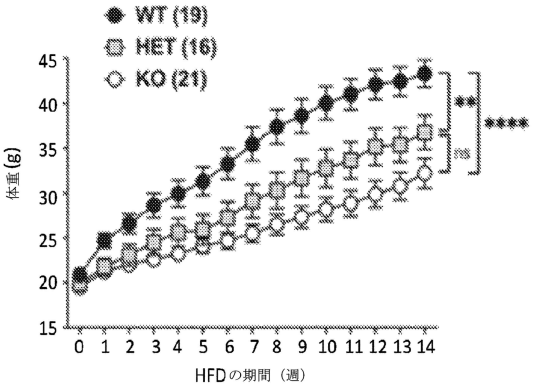


脂肪体積 (%)

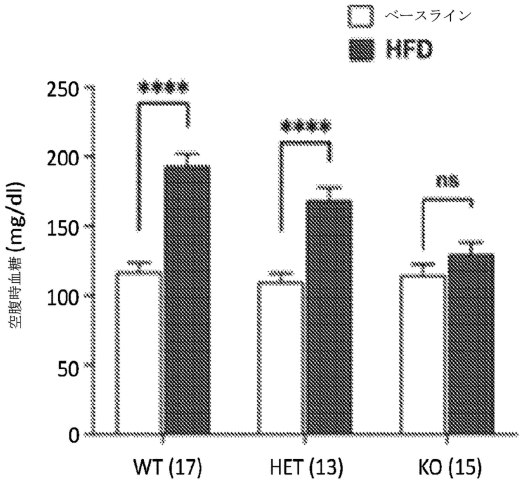
群	n	平均	std	p05	中央値	P95
WT	6	10.9	1.78	8.85	11.5	12.5
KO	6	8.32	1.36	6.98	8.06	9.91
HIST	26	10.3	2.41	7.41	9.79	14.0

p 値	EXP/WT 比	効果量 (95% CI)
0.025	0.760	-1.66 (-3.20--0.118)

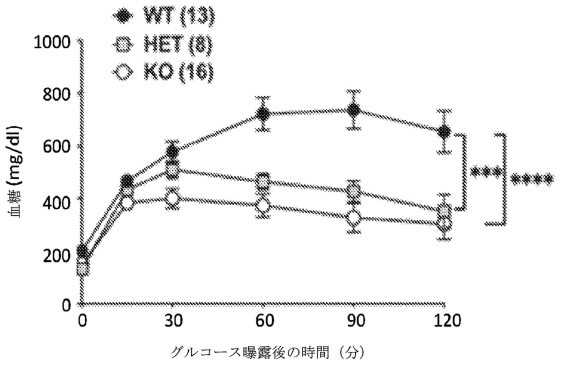
【図２４Ａ】



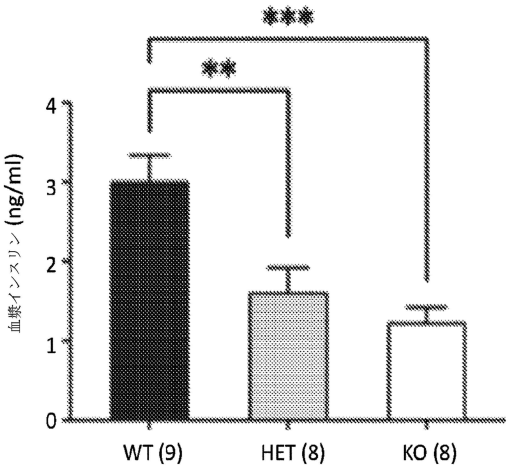
【図２４Ｂ】



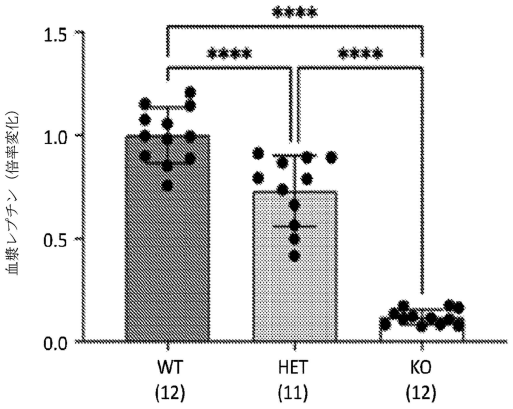
【図２４Ｃ】



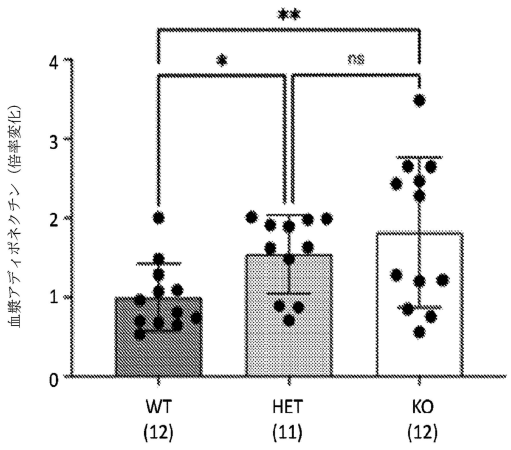
【図２４Ｄ】



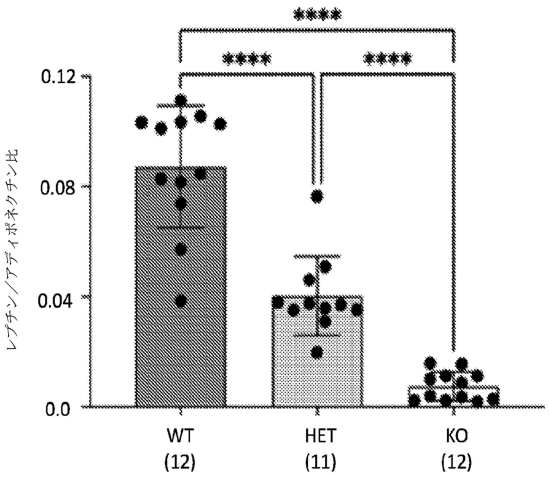
【図２５Ａ】



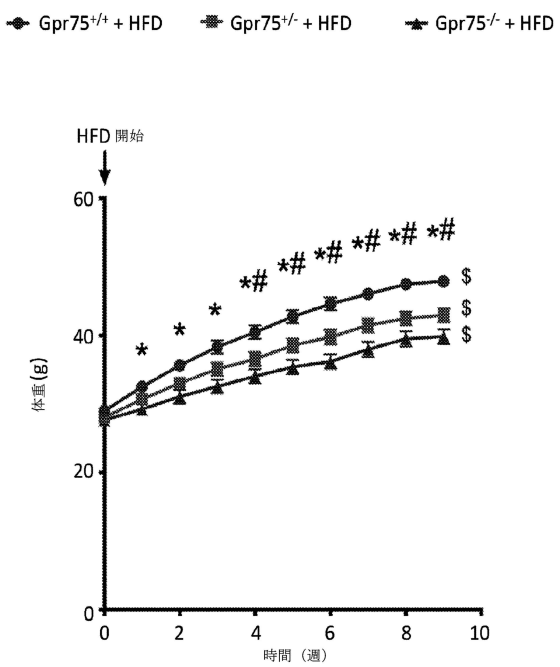
【図２５Ｂ】



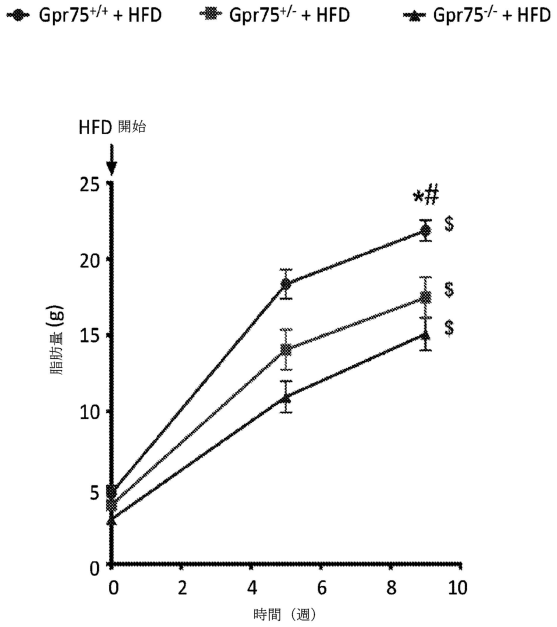
【図２５Ｃ】



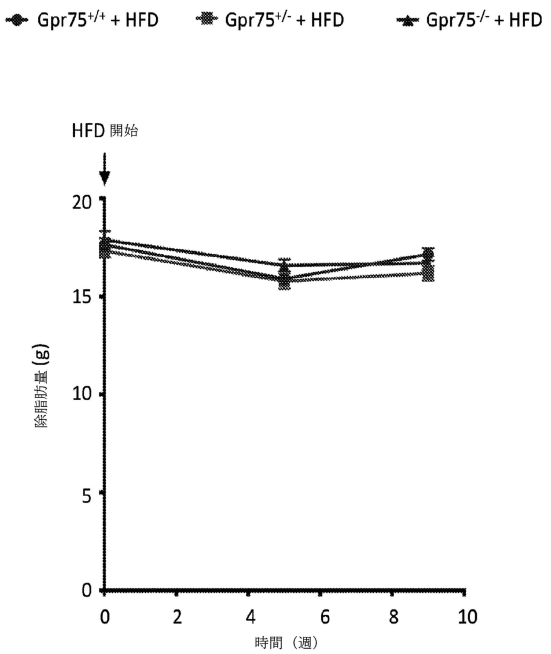
【図２６Ａ】



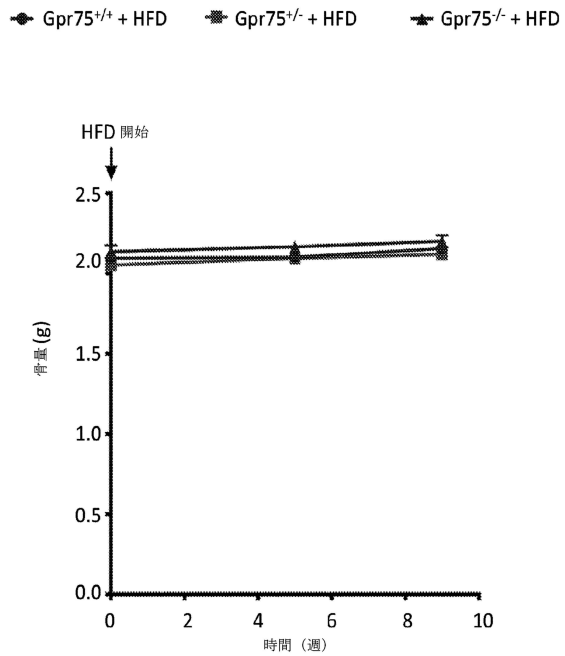
【図２６Ｂ－１】



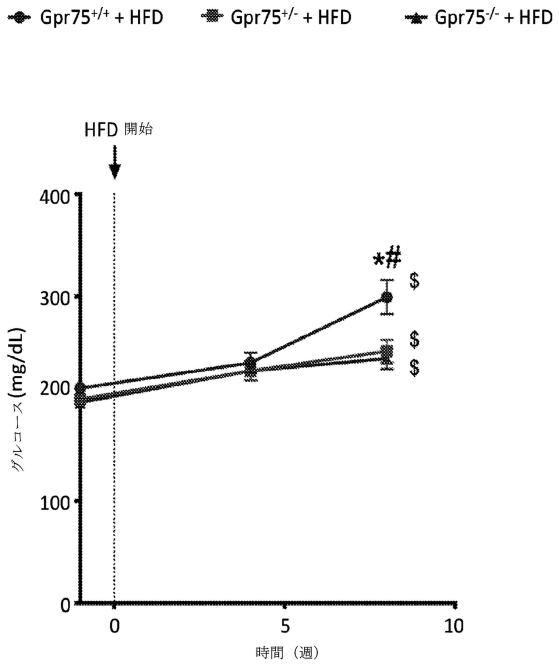
【図２６Ｂ－２】



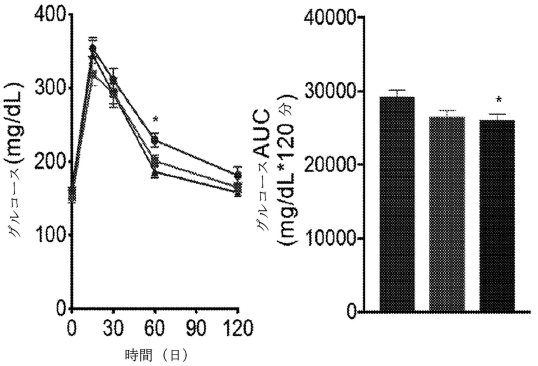
【図２６Ｂ－３】



【図２６Ｃ】



【図２７】



【配列表】

２０２３５３１９３５０００００１.ａｐｐ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/038260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113 C12Q1/6883 A61K31/7088 A61P3/06
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N C12Q A61K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/156164 A1 (UNIV TEXAS [US]; NEW YORK MEDICAL COLLEGE [US]) 14 September 2017 (2017-09-14) cited in the application	1-3
Y	paragraphs [0048], [0049], [0250]; claims 1,24,25; figure 4; example 8	4-24, 62-69
Y	US 2008/108080 A1 (CHISSOE STEPHANIE [US]) 8 May 2008 (2008-05-08)	4-24, 62-69
A	paragraphs [0007] - [0009]; claim 1; example 2; tables 5,8	1-3
X	WO 2013/036290 A1 (UNIV YALE [US]; ELINAV ERAN [US] ET AL.) 14 March 2013 (2013-03-14)	1-3
Y	page 7; claims 12-27	4-24, 62-69

-/--

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 September 2021	06/12/2021

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/038260

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/040790 A2 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; GOLZ STEFAN [DE] ET AL.) 6 May 2005 (2005-05-06)	1-3
A	page 26 - page 27; claims 1-3,12,18-26; example 3 page 42 - page 43	4-24, 62-69
A	SAUER C G ET AL: "EVALUATION OF THE G PROTEIN COUPLED RECEPTOR-75 (GPR75) IN AGE RELATED MACULAR DEGENERATION", BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, BMJ PUBLISHING GROUP, GB, vol. 85, no. 8, August 2001 (2001-08), pages 969-975, XP008042107, ISSN: 0007-1161, DOI: 10.1136/BJO.85.8.969 table 2	1-24, 62-69
A	DEDONI SIMONA ET AL: "The orphan G-protein-coupled receptor 75 signaling is activated by the chemokine CCL5", JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 146, no. 5, 2 September 2018 (2018-09-02), pages 526-539, XP055845796, GB ISSN: 0022-3042, DOI: 10.1111/jnc.14463 page 529, left-hand column; figures 8,9	1-24, 62-69
A	GARCIA VICTOR ET AL: "20-HETE Signals Through G-Protein-Coupled Receptor GPR75 (Gq) to Affect Vascular Function and Trigger Hypertension", CIRCULATION RESEARCH, vol. 120, no. 11, 26 May 2017 (2017-05-26) , pages 1776-1788, XP055843677, US ISSN: 0009-7330, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310525 figures 2-6	1-24, 62-69

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/038260

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LIU BO ET AL: "The novel chemokine receptor, G-protein-coupled receptor 75, is expressed by islets and is coupled to stimulation of insulin secretion and improved glucose homeostasis", DIABETOLOGIA, vol. 56, no. 11, 27 August 2013 (2013-08-27), pages 2467-2476, XP055843674, BERLIN, DE ISSN: 0012-186X, DOI: 10.1007/s00125-013-3022-x Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00125-013-3022-x.pdf> the whole document	1-24, 62-69
A	TANEERA JALAL ET AL: "Orphan G-protein coupled receptor 183 (GPR183) potentiates insulin secretion and prevents glucotoxicity-induced [beta]-cell dysfunction", MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY, ELSEVIER IRELAND LTD, IE, vol. 499, 21 September 2019 (2019-09-21), XP085904198, ISSN: 0303-7207, DOI: 10.1016/J.MCE.2019.110592 [retrieved on 2019-09-21] figure 6	1-24, 62-69
T	AKBARI PARSA ET AL: "Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity", SCIENCE, vol. 373, no. 6550, 2 July 2021 (2021-07-02), page eabf8683, XP055845760, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.abf8683 Retrieved from the Internet: URL:https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.abf8683> the whole document	1-24, 62-69

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/038260

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/038260

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

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

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

1-12, 19-24, 62-69(completely); 13-18(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2021/038260

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-12, 19-24, 62-69(completely); 13-18(partially)

A method of treating a subject having obesity, excessive weight, elevated BMI, elevated body fat mass, percentage, or volume, or excessive food intake, or to prevent weight gain, or to maintain weight loss, the method comprising administering a GPR75 inhibitor to the subject.

---

2. claims: 25-29

A method of identifying a subject having an increased risk for developing obesity, wherein the method comprises: determining or having determined the presence or absence of a G-Protein Coupled Receptor 75 (GPR75) missense variant nucleic acid molecule encoding a predicted loss-of-function GPR75 polypeptide in a biological sample obtained from the subject;wherein: when the subject is GPR75 reference, then the subject has an increased risk for developing obesity; and when the subject is heterozygous for a GPR75 missense variant nucleic acid molecule or homozygous for a GPR75 missense variant nucleic acid molecule, then the subject has a decreased risk for developing obesity.

---

3. claims: 30, 31

A method of detecting a human G-Protein Coupled Receptor 75 (GPR75) variant nucleic acid molecule in a subject comprising assaying a sample obtained from the subject to determine whether a nucleic acid molecule in the sample is: a genomic nucleic acid molecule comprising a nucleotide sequence as defined in claim 30.

---

4. claims: 32-41

An isolated alteration-specific probe or alteration-specific primer comprising at least about 15 nucleotides, wherein the alteration-specific probe or alteration-specific primer comprises a nucleotide sequence which is complementary to a portion of a nucleotide sequence encoding a human G-Protein Coupled Receptor 75 (GPR75) polypeptide, wherein the portion comprises a position corresponding to the sequences defined in claim 32.

---

5. claims: 42-60

An isolated nucleic acid molecule comprising a nucleotide sequence encoding a human G-Protein Coupled Receptor 75 (GPR75) polypeptide, or the complement thereof, wherein the

International Application No. PCT/US2021/038260

polypeptide comprises: a frameshift beginning at a position corresponding to position 110 according to SEQ ID NO:56, a frameshift beginning at a position corresponding to position 236 according to SEQ ID NO:59, or a frameshift beginning at a position corresponding to position 400 according to SEQ ID NO:60.

---

6. claims: 61(completely); 13-18(partially)

A therapeutic agent that treats or inhibits obesity for use in the treatment of obesity in a subject having: a genomic nucleic acid molecule having a nucleotide sequence encoding a human G-Protein Coupled Receptor 75 (GPR75) polypeptide, wherein the nucleotide sequence is as defined in claim 61.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/038260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017156164 A1	14-09-2017	US 2020030291 A1	30-01-2020
		WO 2017156164 A1	14-09-2017
US 2008108080 A1	08-05-2008	NONE	
WO 2013036290 A1	14-03-2013	EP 2763540 A1	13-08-2014
		WO 2013036290 A1	14-03-2013
WO 2005040790 A2	06-05-2005	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/09 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/09	１１０	
Ｃ１２Ｑ	*1/6883(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6883	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		
Ｃ１２Ｎ	*15/113(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	１４０Ｚ	

(32)優先日　令和2年9月9日(2020.9.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/089,625
(32)優先日　令和2年10月9日(2020.10.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/104,613
(32)優先日　令和2年10月23日(2020.10.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/142,632
(32)優先日　令和3年1月28日(2021.1.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/159,017
(32)優先日　令和3年3月10日(2021.3.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/210,287
(32)優先日　令和3年6月14日(2021.6.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/211,061
(32)優先日　令和3年6月16日(2021.6.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

弁理士　中村 美樹
(72)発明者　ロッタ、ルカ アンドレア
アメリカ合衆国 １０５９１－６７０７ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　フェレイラ、マヌエル アレン レベズ
アメリカ合衆国 １０５９１－６７０７ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバ

ー ロード ７７７
(72)発明者 バラス、アリス
アメリカ合衆国 １０５９１－６７０７ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者 アクバリ、パーサ
アメリカ合衆国 １０５９１－６７０７ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者 ソシナ、オルカヨデ
アメリカ合衆国 １０５９１－６７０７ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー ロード ７７７

Ｆターム（参考） 4B063 QA01 QA13 QA17 QA19 QQ02 QQ43 QR32 QR56 QR62 QR66
QR83 QS10 QS14 QS34 QS36 QS39 QX02
4C084 AA13 AA17 BA44 CA18 DC22 DC50 NA14 ZA70
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA70