(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-524374
(P2024-524374A)
(43)公表日　令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｂ０６３
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ　9/12　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	9/12		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｋ　31/7105(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/7105		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全122頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-580468(P2023-580468)
(86)(22)出願日　令和4年6月30日(2022.6.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月29日(2024.1.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/035712
(87)国際公開番号　WO2023/278694
(87)国際公開日　令和5年1月5日(2023.1.5)
(31)優先権主張番号　63/217,909
(32)優先日　令和3年7月2日(2021.7.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/221,031
(32)優先日　令和3年7月13日(2021.7.13)
(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
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】　溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）阻害剤による高血圧症の治療

(57)【要約】
本開示は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を有するか、または高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクがある対象を治療する方法、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高い対象を特定する方法、ならびに溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）変異体核酸分子及び変異体ポリペプチドを検出する方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
高血圧症または高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、前記方法が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）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】
原発性高血圧症または原発性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、前記方法が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）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３】
二次性高血圧症または二次性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、前記方法が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）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４】
抵抗性高血圧症または抵抗性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、前記方法が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）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５】
悪性高血圧症または悪性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、前記方法が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）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６】
冠状動脈性心疾患または冠状動脈性心疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、前記方法が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）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７】
心房細動または心房細動を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、前記方法が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）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８】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が阻害性核酸分子を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記阻害性核酸分子が、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子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、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が、Ｃａｓタンパク質と、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記Ｃａｓタンパク質がＣａｓ９またはＣｐｆ１である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記ｇＲＮＡ認識配列が配列番号１に記載の９，５１９位に対応する位置を含む、またはそれに近接する、請求項１０または請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の９，５１９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ヌクレオチド離れて位置する、請求項１０または請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】
プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列が前記ｇＲＮＡ認識配列の約２～約６ヌクレオチド下流に位置する、請求項１０または請求項１１に記載の方法。
【請求項１５】
前記ｇＲＮＡが約１７ヌクレオチド～約２３ヌクレオチドを含む、請求項１０～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ｇＲＮＡ認識配列が配列番号９３～１１２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１０～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記対象から得られる生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の存在または非存在を検出することをさらに含む、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療または予防する治療剤を標準的な投与量で対象に投与することをさらに含み、前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が前記生体試料に存在しない、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療または予防する治療剤を、前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である対象に、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で投与することをさらに含む、請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６５Ｔｒｐ、Ａｒｇ５８Ｔｒｐ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、またはＡｒｇ１７０Ｔｒｐをコードする、請求項１７～１９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－ＬｏｎｇまたはＡｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔをコードする、請求項１７～１９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が：配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミ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ゲノム核酸分子；配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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；または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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分子か

ら生成されたｃＤＮＡ分子である、請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
前記検出工程が試験管内で実施される、請求項１７～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記検出工程が前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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９，５１９位またはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子の前記配列決定された部分が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む場合、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子である、請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記検出工程が前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含み；
その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子の前記配列決定された部分が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む場合、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子である、請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記検出工程が前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子の前記配列決定された部分が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号

６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む場合、前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子である、請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２７】

前記検出工程が：

ａ）配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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９，５１９位またはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、

請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２８】

前記検出工程が：

ａ）配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体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２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９】

前記検出工程が：

ａ）配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９

位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体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５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０】

前記検出工程が前記核酸分子全体を配列決定することを含む、請求項２４～２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３１】

前記検出工程が：

ａ）前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまた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、変異特異的プローブであって、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまた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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；

ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、

請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３２】

前記検出工程が：

ａ）前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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、変異特異的プローブであって、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもし

くはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；

ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、

請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３３】

前記検出工程が：

ａ）前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、変異特異的プローブであって、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；

ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、

請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３４】

前記試料における前記核酸分子がｍＲＮＡであり、前記増幅工程の前に前記ｍＲＮＡがｃＤＮＡに逆転写される、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記検出工程が、

前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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、

請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３６】

前記検出工程が、

前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；

配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体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、

請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３７】

前記検出工程が、

前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体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、

請求項１７～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】

高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤で対象を治療する方法であって、前記対象が、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を有するか、または高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクがあり、前記方法が、

前記対象が溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有するかどうかを、

前記対象から生体試料を得ることまたは得たことと、

前記対象が前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードする前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを決定するために前記生体試料にて配列分析を実施する、または実施したこととによって決定することと；

高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する前記治療剤を、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である対象に標準的な投与量で投与すること、もしくは投与し続けること、及び／または前記対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することと；

高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する前記治療剤を、前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である対象に標準的な投与量と同じまたはそれより少ない量で投与すること、もしくは投与し続けること、及び／または前記対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することとを含み；

その際、前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードする前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有する遺伝子型の存在は前記対象が高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する低いリスクを有することを示す、

前記方法。
【請求項３９】
前記対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準であり、前記対象が、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する前記治療剤を標準的な投与量で投与される、または投与され続ける、且つＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型であり、前記対象が、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する前記治療剤を標準的な投与量と同じまたはそれより少ない量で投与される、または投与され続ける、且つＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４１】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６５Ｔｒｐ、Ａｒｇ５８Ｔｒｐ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、またはＡｒｇ１７０Ｔｒｐをコードする、請求項３８～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－ＬｏｎｇまたはＡｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔをコードする、請求項３８～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が：
配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミ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２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシル、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシル、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシル、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシル、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシル、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシル、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシル、または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルを含むヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子；または
配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミン、配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミン、配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミン、配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミン、配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミン、配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミン、配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミン、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンを含むヌクレオチド配列を有する、ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子である、
請求項４１に記載の方法。
【請求項４４】
前記配列分析が前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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９，５１９位またはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の前記配列決定された部分が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む場合、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子である、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】

前記配列分析が前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子の前記配列決定された部分が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む場合、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子である、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４６】

前記配列分析が前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子の前記配列決定された部分が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む場合、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンスｃＤＮＡ分子である、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４７】

前記配列分析が：

ａ）配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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９，５１９位またはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、

請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】
前記配列分析が：
ａ）配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体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２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４９】
前記配列分析が：
ａ）配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体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５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】
前記配列分析が前記核酸分子全体を配列決定することを含む、請求項４４～４８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５１】
前記配列分析が：
ａ）前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまた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、変異特異的プローブであって、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまた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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；
ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、
請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５２】
前記配列分析が：
ａ）前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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、変異特異的プローブであって、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；
ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、
請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５３】
前記配列分析が：
ａ）前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチ

ミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、変異特異的プローブであって、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；
ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、
請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５４】
前記試料における前記核酸分子がｍＲＮＡであり、前記増幅工程の前に前記ｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写する、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記配列分析が、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
前記配列分析が、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体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、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
前記配列分析が、前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその

相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体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、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５８】

前記核酸分子が、前記対象から得られる細胞内に存在する、請求項３８～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５９】

前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が、阻害性核酸分子を含む、請求項３８～５８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６０】

前記阻害性核酸分子が、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子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、請求項５９に記載の方法。

【請求項６１】

前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が、Ｃａｓタンパク質と、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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３８～５８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６２】

前記Ｃａｓタンパク質がＣａｓ９またはＣｐｆ１である、請求項６１に記載の方法。

【請求項６３】

前記ｇＲＮＡ認識配列が配列番号１に記載の９，５１９位に対応する位置を含む、またはそれに近接する、請求項６１または請求項６２に記載の方法。

【請求項６４】

前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の９，５１９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ヌクレオチド離れて位置する、請求項６１または請求項６２に記載の方法。

【請求項６５】

プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列が、前記ｇＲＮＡ認識配列の約２～約６ヌクレオチド下流に位置する、請求項６１または請求項６２に記載の方法。

【請求項６６】

前記ｇＲＮＡが約１７～約２３ヌクレオチドを含む、請求項６１～６５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６７】

前記ｇＲＮＡ認識配列が配列番号９３～１１２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６１～６６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６８】

高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有する対象を特定する方法であって、前記方法が、前記対象から得られる生体試料にて溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の存在または非存在を決定すること、または決定したことを含み；その際、前記対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である場合、前記対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有し；且つ前記対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である、またはホモ接合型である場合、前記対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心

房細動を発症する低いリスクを有する、前記方法。
【請求項６９】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６５Ｔｒｐ、Ａｒｇ５８Ｔｒｐ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、またはＡｒｇ１７０Ｔｒｐをコードする、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－ＬｏｎｇまたはＡｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔをコードする、請求項６８に記載の方法。
【請求項７１】
前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が：配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミ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２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシル、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシル、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシル、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシル、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシル、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシル、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシル、または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルを含むヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡ分子；または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミン、配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミン、配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミン、配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミン、配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミン、配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミン、配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミン、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンを含むヌクレオチド配列を有する、ｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子である、請求項６９に記載の方法。
【請求項７２】
前記決定工程が試験管内で実施される、請求項６８～７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７３】
前記決定工程が、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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９，５１９位またはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子の前記配列決定された部分が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む場合、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子である、請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
前記決定工程が、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子の前記配列決定された部分が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番

号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む場合、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子である、請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７５】

前記決定工程が、前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子の前記ヌクレオチド配列の少なくとも一部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５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含み；その際、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子の前記配列決定された部分が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む場合、前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子である、請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７６】

前記決定工程が：

ａ）配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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９，５１９位またはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、

請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７７】

前記決定工程が：

ａ）配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相

補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体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２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、

請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７８】

前記決定工程が：

ａ）配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の一部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５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体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５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む、

請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７９】

前記決定工程が、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、請求項７３～７８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８０】

前記決定工程が：

ａ）前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまた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、変異特異的プローブであって、配列番号２に記載の９，

５１９位に対応する位置にてチミンまた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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；
ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、
請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８１】
前記決定工程が：
ａ）前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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、変異特異的プローブであって、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；
ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、
請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８２】
前記決定工程が：
ａ）前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、前記一部が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、変異特異的プローブであって、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはそ

の相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、前記変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；

ｄ）前記検出可能な標識を検出することとを含む、

請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８３】

前記試料における前記核酸分子がｍＲＮＡであり、前記増幅工程の前に前記ｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写する、請求項８２に記載の方法。

【請求項８４】

前記決定工程が、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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、請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８５】

前記決定工程が、前記生体試料における前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体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、請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８６】

前記決定工程が、前記生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成された前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに接触させることであって、前記変異特異的プローブが、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体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、請求項６８～７２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８７】

前記対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準であり、前記対象に高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を標準的な投与量で投与し、且つＳＬ

ＣＹＡ３Ｒ２阻害剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項６８～８６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８８】

前記対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型であり、前記対象に高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を標準的な投与量と同じまたはそれより少ない量で投与し、且つＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項６８～８６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８９】

高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤であって、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミ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、溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子もしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；または

配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｃＤＮＡ分子もしくはその相補体を有すると特定された対象にて高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の治療または予防に使用するための、前記治療剤。

【請求項９０】

対象にて前記高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の治療または予防に使用するための、溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）阻害剤であって、前記対象が、

ａ）ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子、もしくはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子について基準であるか、または

ｂ）

ｉ）配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子もしくはその相補体；

ｉｉ）配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４

位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；または

ｉｉｉ）配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｃＤＮＡ分子もしくはその相補体についてヘテロ接合型である前記対象にて前記高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の治療または予防に使用するための、前記ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９１】

阻害性核酸分子である、請求項９０に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９２】

前記阻害性核酸分子が、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子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９１に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９３】

Ｃａｓタンパク質と、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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９０に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９４】

前記Ｃａｓタンパク質がＣａｓ９またはＣｐｆ１である、請求項９３に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９５】

前記ｇＲＮＡ認識配列が配列番号１に記載の９，５１９位を含む、またはそれに近接する、請求項９３または請求項９４に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９６】

前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号１に記載の９，５１９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ヌクレオチド離れて位置する、請求項９３または請求項９４に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９７】

プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列が、前記ｇＲＮＡ認識配列の約２～約６ヌクレオチド下流に位置する、請求項９３または請求項９４に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９８】

前記ｇＲＮＡが約１７～約２３ヌクレオチドを含む、請求項９３～９７のいずれか１項に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【請求項９９】

前記ｇＲＮＡ認識配列が、配列番号９３～１１２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９３～９８のいずれか１項に記載のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

配列表への参照

本出願は、２０２２年６月２５日に作成された１８９２３８０７９０２ＳＥＱという名称で２２５キロバイトのサイズのテキストファイルとして電子提出された配列表を含む。この配列表は参照によって本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本開示は一般に、溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２（ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２）阻害剤による、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を有するか、または高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクのある対象の治療、ならびに高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高い対象を特定する方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

高血圧症はすべての心血管疾患の中で最も一般的であり、成人人口の約１０％～２０％が罹患している。高血圧とその結果生じる病気（動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中、心肥大、及び心不全）は、悪性変性疾患（がん）をも上回って、すべての西側先進国で最も頻度の高い病気及び死亡の原因となっている。高血圧は、血管の過剰な収縮または腎臓による体液の不十分な排泄に起因する。多数の中枢神経機構及びホルモン系が、血管における平滑筋組織の筋緊張、ひいては血管幅の調節に関与しており、また腎臓による体液排泄にも関与している。上記の機構及びホルモン系は、肉体労働、恐怖、ストレス、興奮などに関連して生理的に上昇する血圧を制御及び調節する。これらの系のうちの１つ以上が乱れると、最終的に血圧の上昇がもたらされる。多くの場合、高血圧の真の原因は不明である（本態性高血圧）。しかしながら、血圧調節系に関与するタンパク質をコードする遺伝子の変異に起因する遺伝的素因は、時として、外的要因（ストレス、喫煙、過体重、運動不足、不健康な食事）と組み合わせた場合にのみ発生する可能性が高い。

【０００４】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２は、ＰＤＺ（ＰＳＤ－９５／ＤＬＧ／ＺＯ－１）足場タンパク質のNa^+-H^+交換体調節因子（ＮＨＥＲＦ）ファミリーのメンバーである。これらのタンパク質は、膜受容体及び輸送タンパク質に結合し、それらの膜発現及びタンパク質間相互作用を調節することによって多くの細胞プロセスを媒介する。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２は腎臓で発現し、原形質膜タンパク質をエズリン／モエシン／ラディキシンファミリーのメンバーと接続させ、それによりそれらをアクチン細胞骨格に連結し、それらの表面発現を調節するのに役立つ。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２はまた、ナトリウム／水素交換体３の活性を調節することによって腸のナトリウム吸収にも関与し、また嚢胞性線維症膜貫通調節因子（ＣＦＴＲ）イオンチャネルを調節することもでき、ｃＡＭＰによるリン酸化及びＳＬＣ９Ａ３の阻害に必要である。

【発明の概要】

【０００５】

本開示は、高血圧症を有するか、または高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

本開示はまた、原発性高血圧症を有するか、または原発性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【０００６】

本開示はまた、二次性高血圧症を有するか、または二次性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【０００７】

本開示はまた、抵抗性高血圧症を有するか、または抵抗性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【０００８】

本開示はまた、悪性高血圧症を有するか、または悪性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【０００９】

本開示はまた、冠状動脈性心疾患を有するか、または冠状動脈性心疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【００１０】

本開示はまた、心房細動を有するか、または心房細動を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

本開示はまた、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤で対象を治療する方法も提供し、その際、該対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を有する、または高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクがあり、該方法は、該対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有するかどうかを、対象から生体試料を得ることまたは得たことと；対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを決定するために生体試料で配列分析を実施することまたは実施したこととによって決定することと；ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である対象に、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を標準的な投与量で投与することもしくは投与し続けること、及び／または該対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することと；ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である対象に、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を標準的な投与量と同じまたはそれより少ない量で投与することもしくは投与し続けること、及び／または該対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することとを含み；その際、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有する遺伝子型の存在は該対象が高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが低いことを示す。

【００１１】

本開示はまた高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高い対象を特定する方法を提供し、該方法は、対象から得られる生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の存在または非存在を決定することまたは決定したことを含み；その際、該対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である場合、該対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高く；該対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型であるまたはホモ接合型である場合、該対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが低い。

【００１２】

本開示はまた、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤であって、ｉ）配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子もしくはその相補体；ｉｉ）配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置に

てウラシルもしくはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；またはｉｉｉ）配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｃＤＮＡ分子もしくはその相補体を有すると特定された対象にて高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の治療または予防に使用するための、該治療剤を提供する。

【００１３】

本開示はまた、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤であって、ａ）ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子、もしくはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子について基準であるか、またはｂ）ｉ）配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子もしくはその相補体；ｉｉ）配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；またはｉｉｉ）配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｃＤＮＡ分子もしくはその相補体についてヘテロ接合型である、対象にて高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の治療または予防に使用するための、該ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

本開示の態様に関する種々の用語が本明細書及びクレームの全体を通して使用されている。特に指示されない限り、そ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。

【００１５】

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、その工程を特定の順序で行う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、方法クレームが、工程を特定の順序に限定すべきことをクレームまたは説明にて具体的に定めていない場合には、いかなる点においても、順序を定めるようには意図

されていない。このことは、工程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。

【００１６】

本明細書で使用する場合、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とき、「約」という用語は、引用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、文脈によって別段の指示がない限り、「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。

【００１７】

本明細書で使用されるとき、「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ（含む）」という用語は、特定の実施形態では、所望に応じて、「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ（成る）」または「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ（から本質的に成る）」と置き換えてもよい。

【００１８】

本明細書で使用されるとき、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／または他の組織から離れて、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％を超えて純粋または９９％を超えて純粋であることができる。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のような代わり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。

【００１９】

本明細書で使用するとき、「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、且つ一本鎖、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。

【００２０】

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、哺乳動物を含む任意の動物を含む。哺乳動物には、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタ）、ペット動物（例えば、イヌ、ネコ）、実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ）、及び非ヒト霊長類（例えば類人猿及びサル）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、医師のケア下にある患者である。

【００２１】

ヒトにおける高血圧症を発症するリスクの低下に関連するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子の稀な推定機能喪失（ＬＯＦ）及び有害なミスセンス変異体の負荷が本開示に従って特定されている。例えば、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ゲノム核酸分子（配列番号１を参照のこと）の９，５１９位でのシトシンをチミンに変化させる遺伝子変異は、そのような変異を有する対象が高血圧症を発症する低いリスクを有し得ることを示すことが観察されている。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２の遺伝子またはタンパク質の変異体は、高血圧症との既知の関連性を有さないと考えられる。要するに、本明細書に記載されている遺伝子分析は驚くべきことに、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子及び、特にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子のｐＬＯＦ及び有害なミスセンス変異体が、高血圧症を発症するリスクの低下と関連していることを示している。したがって、原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、もしくは悪性高血圧症のような高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高いＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動が予防され、その症状が軽減され、及び／または症状の発症が抑制されるように治療され得る。したがって、本開示は、対象におけるそのような変異体の特定を活用して、原発性高血圧症、二

次性高血圧症、抵抗性高血圧症、もしくは悪性高血圧症のような高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するそのような対象におけるリスクを特定もしくは層別化し、または原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、もしくは悪性高血圧症のような高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有すると対象を診断し、その結果リスクのある対象または活動性疾患のある対象がそれに応じて治療され得る方法を提供する。

【００２２】

本開示に従って、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子（これらの変異が特定の対象においてホモ接合型であるかヘテロ接合型であるかにかかわらず）は、高血圧症を発症する低下したリスクと関連することがさらに観察されている。さらに、本開示による追加の変異体と遺伝子負荷マスクとの関連性の特定は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２自体が（別の遺伝子の変異体との連鎖不平衡ではなく）高血圧症における保護効果の原因であることを示す。

【００２３】

本開示の目的のために、任意の特定の対象は、３つのＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子型：ｉ）ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準；ｉｉ）ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型；またはｉｉｉ）ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてホモ接合型のうちの１つを有するものとして分類することができる。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のコピーを有さない場合、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の単一コピーを有する場合、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である。本明細書で使用されるとき、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子は、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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドをコードする任意のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有する対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２について低形質性である。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６５Ｔｒｐ、Ａｒｇ５８Ｔｒｐ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、またはＡｒｇ１７０Ｔｒｐをコードする任意の核酸分子であることができる。いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－ＬｏｎｇまたはＡｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔをコードする。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の２つのコピーを有する場合、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてホモ接合型である。

【００２４】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準であると遺伝子型決定されている、または決定されている対象については、そのような対象は、原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、または悪性高血圧症のような高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高い。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準であるまたはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型であると遺伝子型決定されている、または決定されている対象については、そのような対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤で治療することができる。

【００２５】

本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子は、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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドをコードする任意のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）であることができる。例えば、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６５Ｔｒｐ、Ａｒｇ５８Ｔｒｐ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、またはＡｒｇ１７０Ｔｒｐをコードする任意の核酸分子であることができる。いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－ＬｏｎｇまたはＡｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔをコードする。

【００２６】

本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは、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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドであることができる。本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは、例えば、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６５Ｔｒｐ、Ａｒｇ５８Ｔｒｐ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、またはＡｒｇ１７０Ｔｒｐを含む本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドのいずれかであることができる。いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－ＬｏｎｇまたはＡｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔである。

【００２７】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の任意の１つ以上（すなわち、任意の組み合わせ）を、本明細書に記載されている方法のいずれか内で使用して、対象が高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有するかどうかを決定することができる。特定の変異体の組み合わせは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２と、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクの低下との特定の相関を統計的に分析するために使用されるマスクを形成することができる。

【００２８】

本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、高血圧症は原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、または悪性高血圧症である。本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、高血圧症は原発性高血圧症である。本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、高血圧症は二次性高血圧症である。本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、高血圧症は抵抗性高血圧症である。本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、高血圧症は悪性高血圧症である。

【００２９】

高血圧症の症状には、血圧上昇、頭痛、息切れ、鼻血、紅潮、めまい、胸痛、視覚的変化、及び／または尿中血液が挙げられるが、これらに限定されない。

本開示は、高血圧症を有するか、または高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【００３０】

本開示はまた、原発性高血圧症を有するか、または原発性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【００３１】

本開示はまた、二次性高血圧症を有するか、または二次性高血圧症を発症するリスクの

ある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【００３２】

本開示はまた、抵抗性高血圧症を有するか、または抵抗性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【００３３】

本開示はまた、悪性高血圧症を有するか、または悪性高血圧症を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【００３４】

本開示はまた、冠状動脈性心疾患を有するか、または冠状動脈性心疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

【００３５】

本開示はまた、心房細動を有するか、または心房細動を発症するリスクのある対象を治療する方法も提供し、該方法は対象にＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与することを含む。

いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、阻害性核酸分子を含む。いくつかの実施形態では、阻害性核酸分子は、アンチセンス分子、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）分子、またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）分子を含む。いくつかの実施形態では、阻害性核酸分子は、アンチセンス分子を含む。いくつかの実施形態では、阻害性核酸分子は、ｓｉＲＮＡ分子を含む。いくつかの実施形態では、阻害性核酸分子は、ｓｈＲＮＡ分子を含む。そのような阻害性核酸分子は、ｍＲＮＡ分子などのＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子の任意の領域を標的とするように設計することができる。いくつかの実施形態では、阻害性核酸分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子の範囲内の配列とハイブリダイズし、対象の細胞にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子とハイブリダイズし、対象の細胞にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子とハイブリダイズし、対象の細胞にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはｍＲＮＡ分子とハイブリダイズし、対象の細胞にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドの発現を低下させるｓｈＲＮＡを含む。

【００３６】

阻害性核酸分子は、ＲＮＡ、ＤＮＡ、またはＲＮＡとＤＮＡの双方を含むことができる。阻害性核酸分子を、例えばベクターにおける異種核酸配列、または異種標識に連結させる、または融合させることもできる。例えば、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。阻害性核酸分子を異種標識に連結させる、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、蛍光色素分子）であることができる、または間接的に検出可能（例えば、ハプテン、酵素、または蛍光色素分子消光剤）であることができる。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ることができる。そのような標識には、例えば、放射性標識、顔料、染料、色原体、スピン標識、及び蛍光標識が挙げられる。標識はまた、例えば、化学発光物質；金属含有物質；または酵素であることもでき、その際、シグナルの酵素依存性の二次生成が発生する。「標識」という用語はまた、結合分子が、続いて基質とともに添加されると、検出可能なシグナルを生成するために使用されるように結合分子に選択的に結合することができる「タグ」またはハプテンを指すこともできる。例えば、ビオチンは、タグに結合するための西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）のアビジン結合体またはストレプトア

ビジン結合体と一緒にタグとして使用し、比色測定基質（例えば、テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ））または蛍光発生基質を使用して調べてＨＲＰの存在を検出することができる。精製を促進するためのタグとして使用することができる例示的な標識には、ｍｙｃ、ＨＡ、ＦＬＡＧまたは３×ＦＬＡＧ、６×Ｈｉｓまたはポリヒスチジン、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。多数の標識には、例えば、粒子、蛍光色素分子、ハプテン、酵素ならびにそれらの比色性、蛍光性及び化学発光性の基質、ならびに他の標識が挙げられる。

【００３７】

阻害性核酸分子は、例えば、ヌクレオチド、または、例えば、ヌクレオチド類似体もしくはヌクレオチド置換体のような非天然ヌクレオチドもしくは修飾ヌクレオチドを含むことができる。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ヌクレオチド、またはその構造内に非天然部分を組み込んでいるヌクレオチドが含まれる。非天然ヌクレオチドの例には、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、及び蛍光色素分子標識ヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３８】

阻害性核酸分子は、１以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド置換体を含むこともできる。ヌクレオチド類似体は、塩基、糖、またはリン酸の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には、Ａ、Ｃ、Ｇ、及びＴ／Ｕの天然修飾及び合成修飾、ならびに、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－イルのようなさまざまなプリン塩基またはピリミジン塩基が挙げられるが、これらに限定されない。修飾された塩基には、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－チオチミン及び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－置換のアデニン及びグアニン、５－ハロ（例えば、５－ブロモ）、５－トリフルオロメチル及び他の５－置換の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－デアザグアニン及び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。

【００３９】

ヌクレオチド類似体は糖部分の修飾を含むこともできる。糖部分に対する修飾には、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。糖修飾には、２’位における次の修飾：ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－、またはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－、またはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－またはＮ－アルキニル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキルが挙げられるが、これらに限定されず、その際、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは置換または非置換のＣ$_{１～１０}$アルキルまたはＣ$_{２～１０}$アルケニル、及びＣ$_{２～１０}$アルキニルであってもよい。例示的な２’糖修飾には、－Ｏ［（ＣＨ$_{２}$）$_{ｎ}$Ｏ］$_{ｍ}$ＣＨ$_{３}$、－Ｏ（ＣＨ$_{２}$）$_{ｎ}$ＯＣＨ$_{３}$、－Ｏ（ＣＨ$_{２}$）$_{ｎ}$ＮＨ$_{２}$、－Ｏ（ＣＨ$_{２}$）$_{ｎ}$ＣＨ$_{３}$、－Ｏ（ＣＨ$_{２}$）$_{ｎ}$－ＯＮＨ$_{２}$、及び－Ｏ（ＣＨ$_{２}$）$_{ｎ}$ＯＮ［（ＣＨ$_{２}$）$_{ｎ}$ＣＨ$_{３}$）］$_{２}$（式中、ｎ及びｍは独立して１～約１０である）も挙げられるが、これらに限定されない。２’位における他の修飾には、Ｃ$_{１～１０}$アルキル、置換された低級アルキル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリルまたはＯ－アラルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_{３}$、ＯＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＣＦ$_{３}$、ＯＣＦ$_{３}$、ＳＯＣＨ$_{３}$、ＳＯ$_{２}$ＣＨ$_{３}$、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。同様の修飾を、糖における他の位置で、特に３’末端ヌクレオチドまたは２’－５’結合オリゴヌクレオチドにおける糖の３’位、及び５’末端ヌクレオチドの５’位で行ってもよい。修飾された糖は、CH_2及びＳのような架橋環酸素での修飾を含有するものも含むことができる。ヌクレオチド糖類似体はペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分のような糖模放体を有することもできる。

【００４０】

ヌクレオチド類似体はリン酸部分にて修飾することもできる。修飾されたリン酸部分には、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、メチルホスホネートならびに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他のアルキルホスホネート、ホスフィネート、３’－アミノホスホルアミデート及びアミノアルキルホスホルアミデートを含むホスホルアミデート、チオノホスホルアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、ならびにボラノホスフェートを含有するように修飾することができ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うしたリン酸結合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’から５’－３’または２’－５’から５’－２’のような逆極性を含有することができる。種々の塩、混合塩、及び遊離酸の形態も含まれる。ヌクレオチド置換体にはペプチド核酸（ＰＮＡ）も含まれる。

【００４１】

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、それによって５’末端及び３’末端の最初の１～７ヌクレオチドは、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。

【００４２】

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る。いくつかの実施形態では、加水分解することができない５’－リン酸類似体、例えば５’－（Ｅ）－ビニル－ホスホネートが使用される。

【００４３】

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、連続する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の安定性及び生体内での生物学的利用能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、またはアセテートと置き換えて、ホスホロチオエート、ボラノホスフェート、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をホスホトリエステルで置換することにより、その負電荷を除去することによって、ｓｉＲＮＡの細胞取り込み及び血清成分での保持を容易にすることができる。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）、それによって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の隣接するリンを攻撃することができる。かかる代替物には、２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－メトキシエチル、及び２’－フルオロ修飾が挙げられる。

【００４４】

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され得る。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は脂質に結合される。脂質はｓｉＲＮＡの５’末端または３’末端に結合することができ、それらを血清リポタンパク質と会合させることにより、生体内での生物学的利用能を向上させることができる。代表的な脂質には、コレステロール及びビタミンＥ、ならびに脂肪酸、例えば、パルミチン酸、及びトコフェロールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４６】

いくつかの実施形態では、代表的なｓｉＲＮＡは以下の式：

センス：ｍＮ＊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

を有し、式中、「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。

【００４７】

本開示は、阻害性核酸分子のいずれか１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、阻害性核酸分子のいずれか１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可能な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（例えば追加のＤＮＡセグメントがライゲーションされ得る環状二本鎖ＤＮＡなど）である。いくつかの実施形態では、ベクターは、追加のＤＮＡセグメントがウイルスゲノムにライゲーションされ得る、ウイルスベクターである。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、例えば、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、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既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。

【００４８】

本開示は、阻害性核酸分子のいずれか１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。担体の例には、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）ミクロスフェア、ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）ミクロスフェア、リポソーム、ミセル、逆ミセル、脂質コクリエート、及び脂質微小管が挙げられるが、これらに限定されない。担体は、ＰＢＳ、ＨＢＳＳなどのような緩衝化塩溶液を含んでもよい。

【００４９】

いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子内の認識配列（複数可）または認識配列に結合するＤＮＡ結合タンパク質にて１以上のニックまたは二本鎖切断を誘導するヌクレアーゼ剤を含む。認識配列は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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調節領域内に配置することができる。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、調節領域、または任意の非タンパク質コード領域に配置することができる。認識配列はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子の開始コドンを含む、またはそれに近接させることができる。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ヌクレオチドに配置することができる。別の例として、それぞれが開始コドンを含む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またはそれに近接するヌクレアーゼ認識配列を標的とし、もう１つが終止コドンを含む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は２つのヌクレアーゼ認識配列間のコード領域の欠失を生じることができる。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で開示されてい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で開示されている方法及び組成物において使用することができる。

【００５０】

本明細書で使用するのに好適なヌクレアーゼ剤及びＤＮＡ結合タンパク質には、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）システムが挙げられるが、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るが、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～約３６ｂｐ、各ＺＦＮについては約１５～約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である認識配列が挙げられる。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを用いて、細胞内のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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ている方法及び組成物は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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系を採用することができる。

【００５２】

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）、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、及び他のドメインも含むことができる。好適なＣａｓタンパク質には、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）が挙げられる。Ｃａｓタンパク質は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子にて二本鎖切断を作り出すための完全な切断活性を有することができ、または、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子にて一本鎖切断を作り出すニッカーゼであることができる。Ｃａｓタンパク質の追加の例として、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、ならびにその相同体または改変体が挙げられるが、これらに限定されない。Ｃａｓタンパク質を、融合タンパク質として異種ポリペプチドに操作可能に連結することもできる。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。

【００５３】

いくつかの実施形態では、Ｃａｓタンパク質と、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子における標的ゲノム遺伝子座内の１以上のｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズする１以上のｇＲＮＡとに細胞を接触させることによってＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子の標的とされた遺伝子組み換えを生成することができる。例えば、ｇＲＮＡ認識配列は配列番号１の領域内に位置することができる。ｇＲＮＡ認識配列はまた、配列番号１に記載の９，５１９位に対応する位置を含む、またはその位置に近接することができる。例えば、ｇＲＮＡ認識配列は配列番号１に記載の９，５１９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ヌクレオチド離れて位置することができる。ｇＲＮＡ認識配列は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子の開始コドンまたは終止コドンを含む、またはそれらに近接することができる。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ヌクレオチド離れて位置することができる。

【００５４】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子における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）配列の近くに位置する。標準的なＰＡＭは、配列５’－ＮＧＧ－３’であり、その際、「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を行うことはできない。加えて、５’－ＮＧＡ－３’はヒト細胞にとって高度に効率的な非標準的なＰＡＭであることができる。一般に、ＰＡＭはｇＲＮＡの標的となるＤＮＡ配列の下流の約２～約６ヌクレオチドである。ＰＡＭはｇＲＮＡ認識配列に隣接することができる。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡ認識配列にＰＡＭを３’末端で隣接させることができる。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡ認識配列にＰＡＭを５’末端で隣接させることができる。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における約１～約１０塩基対、約２～約５塩基対または３塩基対であることができる。いくつかの実施形態（例えば、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ由来のＣａｓ９または密接に関連するＣａｓ９を使用する場合）では、非相補鎖のＰＡＭ配列は５’－ＮＧＧ－３’であることができ、その際、Ｎは任意のＤＮＡヌクレオチドであり、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’であり、式中、Ｎは任意のＤＮＡヌクレオチドであり、標的ＤＮＡの相補鎖のｇＲＮＡ認識配列の直近の５’側である。

【００５５】

ｇＲＮＡは、Ｃａｓタンパク質に結合し、Ｃａｓタンパク質をＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子内の特定の位置に標的指向化するＲＮＡ分子である。例示的なｇＲＮＡはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子に結合するまたはそれを切断するようにＣａｓ酵素を誘導するのに有効なｇＲＮＡであり、その際、ｇＲＮＡは配列番号１に記載の９，５１９位に対応する位置を含む、またはそれに近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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９，５１９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ヌクレオチド離れて位置するｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズするように選択することができる。他の例示的なｇＲＮＡは、開始コドンまたは終止コドンを含むまたはそれに近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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、または約１，０００ヌクレオチド離れて位置する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、または約１，０００ヌクレオチド離れて位置するｇＲＮＡ認識配列とハイブリダイズするように選択することができる。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ヌクレオチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡは２０ヌクレオチドを含む。

【００５６】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準遺伝子内に位置する好適なｇＲＮＡ認識配列の例は、配列番号９３～１１２として表１に記述されている。

【００５７】

【表１】

表１：ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異の近傍のガイドＲＮＡ認識配列

鎖	gRNA認識配列	配列番号
-	AGGTTGAACCCATAGCCCTG	93
+	CACCTGCGAAAGGGACCTCA	94
+	GTCAACGGCGTCAACGTGGA	95
+	GGATGTCAGTGGGCCCCTGA	96
-	TGACGCCGTTGACCTCGACC	97
+	ACCTGCATAGTGACAAGTCC	98
+	TGGTGGCCAGCATCAAGGCA	99
-	GCCGGGACTTGTCACTATGC	100
+	GTGAACGGGCAGAATGTGGA	101
+	TTCCACCTGCACGGCGAGAA	102
+	AAGCCAGACTGGGCACACAC	103
+	CGGCCAGTACATCCGCTCTG	104
+	TACATCCGCTCTGTGGACCC	105
+	CGAGGTCAACGGCGTCAACG	106
-	ACAGAGCGGATGTACTGGCC	107
-	CGCGCCGGATGAACTGCCCG	108
+	GCGGCAGCTGACCTGTACCG	109
-	GGGCCGGTACCTCAATGAGC	110
+	AGGCTGTGGAGGGGCAGACT	111
-	GCAGCGCGGCGGCCTCGGCG	112

【００５８】

ＣａｓタンパクとｇＲＮＡは複合体を形成し、ＣａｓタンパクはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子を切断する。ＣａｓタンパクはｇＲＮＡのＤＮＡ標的化セグメントが結合するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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タンパクと複合体を形成するｇＲＮＡを含む）の形成は、ｇＲＮＡのＤＮＡ標的化セグメントが結合するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、または５０以内、またはそれ以上の塩基対以内）において一方または双方の鎖の

切断を生じることができる。
【００５９】
そのような方法は、例えば、配列番号１のある領域が破壊される、開始コドンが破壊される、終止コドンが破壊される、またはコード配列が破壊されるもしくは欠失するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子を生じることができる。任意で、細胞を、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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以上の追加のｇＲＮＡとさらに接触させることができる。細胞を１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）と接触させることによって、Ｃａｓタンパク質による切断は２以上の二本鎖切断または２以上の一本鎖切断を作り出すことができる。
【００６０】
いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は小分子を含む。
いくつかの実施形態では、治療方法はさらに、対象から得られた生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の存在または非存在を検出することを含む。本開示全体を通して使用されるとき、「ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子」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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドをコードする任意のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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。
【００６１】
本開示はまた、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤で対象を治療する方法も提供する。いくつかの実施形態では、対象は高血圧症を有する。いくつかの実施形態では、対象は高血圧症を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、対象は冠状動脈性心疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は冠状動脈性心疾患を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、対象は心房細動を有する。いくつかの実施形態では、対象は心房細動を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、方法は、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有するかどうかを、対象から得られた生体試料を得ることまたは得たことと、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを決定するために生体試料にて配列分析を実施することまたは実施したこととによって決定することを含む。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である場合、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療または予防する治療剤が標準的な投与量で対象に投与される、もしくは投与され続ける、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が対象に投与される。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体についてヘテロ接合型である場合、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤が、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない量で対象に投与される、もしくは投与され続ける、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が対象に投与される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有する遺伝子型の存在は、対象が高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクは低いことを示している。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である。
【００６２】
ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準であるまたはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型であると遺伝子型決定されている、または決定されている対象については、そのような対象は、本明細書に記載されているように、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤で治療することができる。
【００６３】
対象から得られた生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチド

をコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の存在または非存在を検出すること、及び／または対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有するかどうかを決定することは、本明細書に記載されている方法のいずれかによって実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は試験管内で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は原位置で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は生体内で実施することができる。これらの実施形態のいずれかでは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子は対象から得られる細胞内に存在することができる。

【００６４】

いくつかの実施形態では、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である場合、対象はまた、標準的な投与量で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である場合、対象は、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を投与される。

【００６５】

いくつかの実施形態では、治療方法はさらに、対象から得られた生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドの存在または非存在を検出することを含む。いくつかの実施形態では、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有さない場合、対象は、標準的な投与量で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有する場合、対象は、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を投与される。

【００６６】

本開示はまた、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤で対象を治療する方法も提供する。いくつかの実施形態では、対象は高血圧症を有する。いくつかの実施形態では、対象は高血圧症を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、対象は冠状動脈性心疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は冠状動脈性心疾患を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、対象は心房細動を有する。いくつかの実施形態では、対象は心房細動を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、方法は、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有するかどうかを、対象から生体試料を得ることまたは得たことと、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有するかどうかを決定するために生体試料にてアッセイを行うことまたは行ったこととによって決定することを含む。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有さない場合、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤が標準的な投与量で対象に投与される、もしくは投与され続ける、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が対象に投与される。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有する場合、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤が、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない量で対象に投与される、もしくは投与され続ける、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤が対象に投与される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドの存在は、対象が高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクは低いことを示している。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有さない。

【００６７】

対象から得られた生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチド

の存在または非存在を検出すること、及び／または対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有するかどうかを決定することは、本明細書に記載されている方法のいずれかによって実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は試験管内で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は原位置で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は生体内で実施することができる。これらの実施形態のいずれかでは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは対象から得られる細胞内に存在することができる。

【００６８】

高血圧症を治療するまたは予防する治療剤の例には、チアジド利尿薬（例えば、クロルタリドン、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、またはメトラゾン）；カリウム保持性利尿薬（例えば、アミロライド、スピロノラクトン、またはトリアムテレン）；ループ利尿薬（例えば、ブメタニド、フロセミド、またはトルセミド）；ベータ遮断薬（例えば、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、ビソプロロール／ヒドロクロロチアジド、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロール、ナドロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソロトール、またはチモロール）；アンギオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤（例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、またはトランドラプリル）；アンギオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）（例えば、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、またはバルサルタン）；カルシウムチャネル遮断薬（例えば、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、またはベラパミル）；アルファ遮断薬（例えば、ドキサゾシン、プラゾシン、またはテラゾシン）；αβ遮断薬（例えば、カルベジロールまたはラベタロール）；中枢性アゴニスト（例えば、メチルドパ、クロニジン、またはグアンファシン）；血管拡張薬（例えば、ヒドララジンまたはミノキシジル）；アルドステロン受容体アンタゴニスト（例えば、エプレレノンまたはスピロノラクトン）、及びレニン阻害剤（例えば、アリスキレン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６９】

いくつかの実施形態では、高血圧症を治療するまたは予防する治療剤は、チアジド利尿薬、カリウム保持性利尿薬、ループ利尿薬、ベータ遮断薬、ＡＣＥ阻害剤、ＡＲＢ、カルシウムチャネル遮断薬、アルファ遮断薬、αβ遮断薬、中枢性アゴニスト、血管拡張薬、アルドステロン受容体アンタゴニスト、またはレニン阻害剤である。いくつかの実施形態では、チアジド利尿薬は、クロルタリドン、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、またはメトラゾンである。いくつかの実施形態では、カリウム保持性利尿薬は、アミロライド、スピロノラクトン、またはトリアムテレンである。いくつかの実施形態では、ループ利尿薬は、ブメタニド、フロセミド、またはトルセミドである。いくつかの実施形態では、ベータ遮断薬は、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、ビソプロロール／ヒドロクロロチアジド、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロール、ナドロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソロトール、またはチモロールである）。いくつかの実施形態では、ＡＣＥ阻害剤は、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、またはトランドラプリルである。いくつかの実施形態では、ＡＲＢは、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、またはバルサルタンである。いくつかの実施形態では、カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、またはベラパミルである。いくつかの実施形態では、アルファ遮断薬は、ドキサゾシン、プラゾシン、またはテラゾシンである。いくつかの実施形態では、αβ遮断薬は、カルベジロールまたはラベタロールである。いくつかの実施形態では、中枢性アゴニストは、メチルドパ、クロニジン、またはグアンファシンである。いくつかの実施形態では、血管拡張薬は、ヒドララジンまたはミノキシジルである。いくつかの

実施形態では、アルドステロン受容体アンタゴニストは、エプレレノンまたはスピロノラクトンである。いくつかの実施形態では、レニン阻害剤は、アリスキレンである。

【００７０】

いくつかの実施形態では、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤の用量は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である（標準的な投与量を受け入れてもよい）対象と比べてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である（すなわち、標準的な投与量よりも少ない）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％減らすことができる。いくつかの実施形態では、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤の用量は約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、または約５０％減らすことができる。加えて、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である対象における高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤の用量は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である対象と比べてさらに少ない頻度で投与することができる。

【００７１】

高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤の投与は、例えば、１日後、２日後、３日後、５日後、１週後、２週後、３週後、１ヵ月後、５週後、６週後、７週後、８週後、２ヵ月後、または３ヵ月後に繰り返すことができる。反復投与は同じ用量または異なる用量であることができる。投与は１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、またはそれ以上繰り返すことができる。例えば、特定の投薬計画によれば、対象は、例えば、６ヵ月、１年、またはそれ以上のような長期間にわたって治療を受けることができる。さらに、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、逐次投与しても、同時に投与してもよい。さらに、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、別々の組成物で投与してもよく、または同じ組成物で一緒に投与してもよい。

【００７２】

高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤の投与は、非経口、静脈内、経口、皮下、動脈内、頭蓋内、くも膜下腔内、腹腔内、局所、鼻腔内、または筋肉内を含むが、これらに限定されない任意の好適な経路によって発生することができる。投与用の医薬組成物は、望ましくは無菌であり、実質的に等張であり、ＧＭＰ条件下で製造される。医薬組成物は、単位剤形（すなわち、単回投与の用量）で提供することができる。医薬組成物は、１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とって実質的に有害ではないことを意味する。

【００７３】

本明細書で使用されるとき「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のような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、高血圧症の減少／軽減、高血圧症の重症度の減少／軽減（例えば、高血圧症の発症の減少または抑制）、症状及び高血圧症関連の影響の減少／軽減、症状の発症及び高血圧症関連の影響の遅延、高血圧症関連の影響の症状の重症度の軽減、急性エピソードの重症度の軽減、症状及び高血圧症関連の影響の数の軽減、症状及び高血圧症関連の影響の潜伏期間の短縮、症状及び高血圧症関連の影響の改善、二次症状の軽減、二次感染の軽減、高血圧症の再発の防止、再発エピソードの数

または頻度の減少、症候性エピソード間の潜伏期間の増加、持続的な進行までの時間の増加、寛解の促進、寛解の誘導、寛解の増強、回復の加速、または代替治療剤の有効性の増加もしくは耐性の減少、及び／または罹患した宿主動物の生存期間の増加のうちの１以上を含む。予防効果は、治療プロトコールの投与に続く高血圧症の発症／進行の完全なまたは部分的な回避／抑制または遅延（例えば、完全なまたは部分的な回避／抑制または遅延）、及び罹患した宿主動物の生存時間の増加を含んでもよい。高血圧症の治療には、臨床段階または臨床症状のいずれかで何らかの形態の高血圧症を有するとすでに診断された対象の治療、高血圧症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／または高血圧症の重症度の予防及び／または軽減が包含される。

【００７４】

本開示はまた、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高い対象を特定する方法も提供する。いくつかの実施形態では、方法は対象から得られた生体試料にて、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子及び／またはｃＤＮＡ分子）の存在または非存在を決定すること、または決定したことを含む。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を欠いている（すなわち、対象が遺伝子型決定でＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準として分類される）場合、対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有する。対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有する（すなわち、対象が、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型またはホモ接合型である）場合、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である対象と比較して、対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する低いリスクを有する。

【００７５】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の単一のコピーを有することは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のコピーを有さないことよりも、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症することから対象をさらに保護する。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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の単一コピー（すなわち、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型）は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症することから対象を保護すると考えられており、且つ、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の２コピー（すなわち、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてホモ接合型）を有することは、単一のコピーを持つ対象と比べて高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症することから対象をさらに保護し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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の単一コピーは高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症することから対象を完全に保護しなくてもよいが、代わりに、部分的または不完全に保護し得る。特定の理論に束縛されることを望むわけではないが、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体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高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の発症に関与する追加の因子または分子が存在し得、それにより高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の発症からの完全ではない保護が生じ得る。

【００７６】

対象から得られた生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の存在または非存在を検出すること、及び／または対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有するかどうかを決定することは、

本明細書に記載されている方法のいずれかによって実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は試験管内で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は原位置で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は生体内で実施することができる。これらの実施形態のいずれかでは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子は対象から得られる細胞内に存在することができる。

【００７７】

いくつかの実施形態では、対象が高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有すると特定されると、対象はさらに、本明細書に記載されているように、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤で治療される。例えば、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準であり、したがって高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高い場合、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である場合、対象は標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を投与される、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与される。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子、及び／または高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクの低下に関連するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型変異体ポリペプチドを有する対象の総負荷を決定することをさらに含み得る。総負荷は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子内のすべての変異体の合計であり、これは、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動との関連分析で実施され得る。いくつかの実施形態では、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクの低下に関連するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の１つ以上についてホモ接合型である。いくつかの実施形態では、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクの低下に関連するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子の１つ以上についてヘテロ接合型である。関連分析の結果は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子が、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクの低下に関連することを示唆する。対象がより低い総負荷を有する場合、対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクがより高く、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を標準的な投与量で、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与される、または投与され続ける。対象がより高い総負荷を有する場合、対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクがより低く、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を標準的な投与量と同じまたはそれより少ない量で投与される、または投与され続ける。総負荷が大きいほど、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクは低くなる。

【００７９】

総負荷分析において使用することができるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体は、以下の任意の１つ以上または任意の組み合わせを含む。

【００８０】
【表２－１】

変異体	rsID	転写産物ID
16:2027006:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027007:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027007:TGGCCGCGCCGGAGCCGCTGC:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027008:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027009:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027010:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027012:G:A	rs1193332097	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027016:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027018:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027019:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027021:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027021:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027028:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027028:G:GGCCGCGCCTGT		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027031:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027034:G:A	rs1361655747	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027036:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027042:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027043:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027047:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027048:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027049:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027051:C:A	rs916953221	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027051:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027052:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027054:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027057:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027058:A:T	rs1442639124	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027058:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027059:G:T	rs1185404837	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027060:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027060:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027061:A:G	rs1218941774	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027061:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027066:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365

【００８１】

【表２－２】

16:2027067:A:G	rs949666306	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027069:G:A	rs1448390406	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027072:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027073:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027075:C:T	rs1165769843	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027078:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027079:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027081:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027084:G:C	rs1410211484	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027084:G:A	rs1410211484	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027087:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027088:A:G	rs979851726	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027089:G:C	rs73496087	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027092:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027093:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027096:C:T	rs1339321000	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027097:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027099:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027099:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027100:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027102:G:A	rs938208273	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027103:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027105:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027106:A:G	rs1226724532	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027108:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027110:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027114:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027115:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027115:G:T	rs1180388702	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027117:C:T	rs1468684310	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027118:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027120:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027121:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027125:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027126:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027127:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365

【００８２】

【表２－３】

16:2027130:G:T	rs745867338	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027133:C:T	rs1459864440	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027133:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027135:C:T	rs1205449453	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027141:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027141:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027144:G:A	rs779649978	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027145:C:T	rs749125351	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027145:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027148:C:CCGCGCTG		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027148:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027148:CCGCGCTGCGCGCTGGG:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027150:G:A	rs1401663512	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027157:G:T	rs774090794	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027159:G:T	rs1179064305	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027160:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027161:TG:T	rs1407429852	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027163:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027165:GA:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027166:A:G	rs1382164078	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027168:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027168:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027169:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027171:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027174:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027177:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027177:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027179:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027180:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027184:A:G	rs945661232	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027187:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027189:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027193:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027193:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027196:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027198:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365

【００８３】

【表２－４】

16:2027201:G:A	rs1462925706	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027201:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027202:G:A	rs1263561129	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027205:A:G	rs998101435	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027210:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027213:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027216:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027216:C:T	rs1423488459	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027219:G:GT		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2027220:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029582:G:A	rs1363802911	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029586:T:C	rs1304048292	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029588:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029588:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029593:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029595:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029595:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029596:C:G	rs752927917	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029600:G:A	rs886385658	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029601:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029603:G:A	rs1336210715	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029604:T:C	rs376442210	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029606:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029606:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029611:GCAGA:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029614:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029615:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029616:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029618:C:T	rs553507988	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029618:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029619:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029619:G:A	rs771855196	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029621:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029621:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029622:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029625:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365

【００８４】

【表２－５】

16:2029627:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029627:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029627:G:C	rs1183574603	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029630:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029630:G:C	rs1446575411	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029631:T:C	rs1196088796	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029634:A:C	rs1372684231	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029635:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029637:A:G	rs1460667729	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029639:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029640:A:AG		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029640:A:C	rs1397020290	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029641:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029642:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029642:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029642:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029643:C:T	rs1334659321	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029645:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029645:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029647:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029648:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029651:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029652:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029654:C:T	rs1305334670	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029657:C:T	rs573229352	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029658:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029658:G:A	rs542224637	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029660:C:T	rs922413627	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029661:G:C	rs761961644	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029661:G:A	rs761961644	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029663:C:T	rs555453690	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029664:G:A	rs55864883	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029664:G:A	rs55864883	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029667:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029667:A:T	rs1364445252	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029669:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365

【００８５】

【表２－６】

16:2029673:C:T	rs1182457944	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029673:C:A	rs1182457944	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029675:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029676:G:A	rs1261149226	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029676:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029678:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029681:G:A	rs370860382	ENST00000424542:ENST00000432365
16:2029687:A:G		ENST00000563587
16:2029688:T:C		ENST00000563587
16:2029689:G:A		ENST00000563587
16:2029689:G:T	rs935753611	ENST00000563587
16:2029690:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029691:C:G	rs766202541	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029691:C:T	rs766202541	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029691:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029693:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029694:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029696:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029696:C:T	rs891488832	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029697:G:A	rs754722358	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029699:G:A	rs755979092	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029699:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029699:G:C	rs755979092	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029702:C:CT		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029703:TC:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029703:TCC:T	rs1295896699	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029706:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029706:C:T	rs752554219	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029708:C:T	rs758073220	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029709:C:T	rs777598521	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029709:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029711:G:A	rs373924925	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029711:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029711:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029712:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029715:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587

【００８６】

【表２－７】

16:2029715:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029717:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029717:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029718:A:AC		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029718:A:T	rs749876642	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029718:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029719:C:A	rs1431176783	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029720:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029720:C:T	rs1414953422	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029721:C:T	rs1158376575	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029723:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029723:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029724:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029725:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029725:G:C	rs369097244	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029726:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029727:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029728:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029729:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029729:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029729:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029730:C:T	rs774643224	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029730:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029738:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029741:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029741:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029742:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029743:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029743:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029745:C:G	rs773469231	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029747:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029747:C:CA		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029748:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029748:A:G	rs1315686379	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029750:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029751:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587

【００８７】

【表２－８】

16:2029751:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029753:G:A	rs540396693	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029753:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029753:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029757:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029760:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029761:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029762:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029766:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029768:G:A	rs753866913	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029769:A:G	rs559412284	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029771:G:T	rs765109481	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029772:C:A	rs1158665549	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029778:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029783:G:A	rs752499334	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2029783:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587
16:2033352:A:G		ENST00000566198
16:2033353:T:C		ENST00000566198
16:2033356:C:T	rs903781011	ENST00000566198
16:2033358:C:G		ENST00000566198
16:2033358:C:T	rs745386102	ENST00000566198
16:2033359:G:C		ENST00000566198
16:2033359:G:T		ENST00000566198
16:2033359:G:A	rs556062695	ENST00000566198
16:2033362:C:G		ENST00000566198
16:2033364:G:T		ENST00000566198
16:2033364:G:A	rs575900421	ENST00000566198
16:2033368:G:A		ENST00000566198
16:2033370:G:A	rs995535875	ENST00000566198
16:2033371:C:T	rs1342635787	ENST00000566198
16:2033374:C:T	rs1013327982	ENST00000566198
16:2033374:C:G		ENST00000566198
16:2033376:C:A	rs1202163114	ENST00000566198
16:2033380:C:G		ENST00000566198
16:2033380:C:T	rs544837548	ENST00000566198
16:2033382:G:T		ENST00000566198

【００８８】

【表２－９】

16:2033383:C:T	rs773415998	ENST00000566198
16:2033385:C:T	rs565069068	ENST00000566198
16:2033386:G:A	rs995594330	ENST00000566198
16:2033388:G:A		ENST00000566198
16:2033391:C:G	rs1477959662	ENST00000566198
16:2033392:C:T	rs1027216418	ENST00000566198
16:2033392:C:A		ENST00000566198
16:2033394:G:A		ENST00000566198
16:2033397:G:C		ENST00000566198
16:2033397:G:A		ENST00000566198
16:2033400:C:G		ENST00000566198
16:2033403:C:G	rs1468699332	ENST00000566198
16:2033403:C:T		ENST00000566198
16:2033406:C:G		ENST00000566198
16:2033406:C:T		ENST00000566198
16:2033407:G:A	rs951614919	ENST00000566198
16:2033410:G:A		ENST00000566198
16:2033410:G:T		ENST00000566198
16:2033412:C:T	rs1402973805	ENST00000566198
16:2033413:C:T		ENST00000566198
16:2033415:C:T	rs776721657	ENST00000566198
16:2033418:C:A		ENST00000566198
16:2033418:C:T	rs759565734	ENST00000566198
16:2033419:A:G		ENST00000566198
16:2033421:A:G		ENST00000566198
16:2033422:G:T		ENST00000566198
16:2033423:G:C		ENST00000566198
16:2033425:T:G		ENST00000566198
16:2033427:G:A		ENST00000566198
16:2033430:C:T	rs958526665	ENST00000566198
16:2033432:G:C		ENST00000566198
16:2033433:G:A	rs982916470	ENST00000566198
16:2033433:G:T		ENST00000566198
16:2033434:T:C		ENST00000566198
16:2036324:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036324:G:T	rs946899064	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００８９】

【表２－１０】

16:2036327:G:A	rs375612309	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036328:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036329:C:CA		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036330:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036330:A:G	rs774149996	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036331:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036331:G:C	rs368296720	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036331:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036333:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036334:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036334:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036336:C:T	rs1377584895	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036336:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036337:C:T	rs571876690	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036338:CCT:C	rs753860117	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036340:T:C	rs750097832	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036340:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036342:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036343:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036343:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036345:G:A	rs765806585	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036347:G:C	rs1266396088	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036348:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036351:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036351:C:T	rs375328638	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９０】

【表２－１１】

16:2036352:G:A	rs201388997	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036352:G:A	rs201388997	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036354:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036355:C:T	rs747367425	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036357:C:G	rs757611488	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036357:C:T	rs757611488	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036358:G:A	rs781464941	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036360:C:T	rs202089731	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036361:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036366:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036368:C:G	rs1463823367	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036370:T:C	rs1400863425	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036372:C:T	rs374728713	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036372:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036372:C:T	rs374728713	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036373:G:A	rs369991176	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036373:G:C	rs369991176	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036378:G:A	rs774199613	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036379:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036379:G:A	rs963180690	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036380:A:ACCTCAGG		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036382:C:T	rs761651739	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036384:CAG:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036386:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036387:G:A	rs773061394	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９１】

【表２－１２】

16:2036387:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036388:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036390:T:C	rs1260401474	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036391:A:G	rs1319140101	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036393:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036393:G:A	rs1203647635	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036396:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036399:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036400:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036403:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036405:CAT:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036406:A:G	rs1261251553	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036408:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036409:G:C	rs759086094	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036410:T:G	rs764639092	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036411:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036412:A:T	rs34634388	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036412:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036413:C:G	rs757636827	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036415:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036415:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036415:A:C	rs781345872	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036416:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036417:T:C	rs776205113	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036417:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９２】

【表２－１３】

16:2036418:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036420:C:T	rs139491786	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036420:C:T	rs139491786	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036421:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036421:G:A	rs555526303	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036421:G:C	rs555526303	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036423:C:T	rs185371475	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036423:C:T	rs185371475	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036426:G:A	rs199574930	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036426:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036427:G:A	rs1299758672	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036427:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036431:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036432:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036435:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036436:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036438:C:T	rs772830453	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036439:G:A	rs760492388	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036442:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036444:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036445:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036445:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036447:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036448:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036450:C:G	rs34922370	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９３】

【表２－１４】

16:2036450:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036451:C:G	rs374997543	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036451:C:T	rs374997543	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036451:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036453:G:A	rs1180615296	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036457:C:T	rs756591539	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036457:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036459:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036460:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036460:C:G	rs560139324	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036465:G:A	rs367680143	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036466:C:T	rs755229198	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036468:C:T	rs62038800	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036468:C:T	rs62038800	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036468:C:G	rs62038800	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036469:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036469:G:A	rs548076995	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036472:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036474:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036475:G:A	rs1286946608	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036480:C:A	rs200865634	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036480:C:G	rs200865634	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036480:C:T	rs200865634	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036480:C:G	rs200865634	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036481:G:A	rs202019612	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９４】

【表２－１５】

16:2036481:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036481:G:A	rs202019612	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036483:G:T	rs200328877	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036483:G:A	rs200328877	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036484:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036484:C:T	rs1008675540	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036486:C:A	rs762558620	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036489:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036489:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036490:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036490:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036492:C:T	rs371625359	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036493:G:A	rs773908897	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036493:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036495:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036495:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036498:A:G	rs11544568	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036499:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036500:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036501:G:C	rs368902168	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036503:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036504:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036505:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036727:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036728:G:A	rs1220601920	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９５】

【表２－１６】

16:2036729:T:C	rs771530557	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036732:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036732:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036734:G:A	rs770260353	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036734:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036734:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036735:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036737:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036740:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036743:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036743:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036744:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036746:G:A	rs370378663	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036748:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036749:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036749:G:T	rs759144405	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036750:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036752:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036755:C:T	rs767422892	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036756:G:A	rs376982217	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036756:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036756:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036758:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036761:G:A	rs1352389868	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036765:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９６】

【表２－１７】

16:2036766:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036766:G:C	rs1287656643	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036767:G:A	rs1353979424	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036768:T:C	rs779835809	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036771:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036773:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036773:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036774:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036774:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036774:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036777:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036777:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036780:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036783:A:G	rs753593818	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036784:G:C	rs754633319	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036785:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036786:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036786:C:CACGGGAGG		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036786:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036788:C:T	rs778746050	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036789:G:A	rs192036446	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036791:G:A	rs374420788	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036791:G:C	rs374420788	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036794:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036797:G:A	rs57986628	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９７】

【表２－１８】

16:2036797:G:A	rs57986628	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036799:G:C	rs770216899	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036800:G:A	rs775875085	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036803:C:T	rs958340418	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036804:G:A	rs371739183	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036806:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036809:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036812:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036812:G:C	rs991543944	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036815:G:A	rs774608361	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036815:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036820:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036821:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036824:G:A	rs766255635	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036825:A:G	rs753633799	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036826:G:C	rs374055389	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036827:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036828:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036828:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036830:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036830:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036832:T:A	rs1187153627	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036836:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036837:A:G	rs1459204762	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036838:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９８】

【表２－１９】

16:2036839:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036842:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036843:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036845:C:T	rs752462608	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036846:G:A	rs41292275	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036846:G:A	rs41292275	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036848:C:T	rs777279949	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036851:C:T	rs200374798	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036852:G:C	rs558590446	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036852:G:A	rs558590446	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036853:G:GGTCA		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036854:G:T	rs1303893616	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036855:T:C	rs749632530	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036860:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036866:G:A	rs368358326	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036866:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036869:G:A	rs369523760	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036870:A:G	rs1023795929	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036872:C:T	rs969521169	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036874:C:CGTGGAAG		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036875:G:A	rs764685291	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036875:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036876:T:C	rs760634774	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036878:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036879:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【００９９】

【表２－２０】

16:2036880:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036955:G:T	rs1218450587	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036957:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036958:C:T	rs567271105	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036958:C:G	rs567271105	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036961:T:C	rs1268809337	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036962:GCCGTCAC:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036963:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036963:C:T	rs1157558669	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036963:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036964:C:T	rs536133818	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036966:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036967:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036969:C:A	rs1161730214	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036970:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036972:G:A	rs57148397	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036973:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036975:A:G	rs767077612	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036976:C:A	rs1373872890	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036976:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036978:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036979:A:G	rs755523807	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036980:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036981:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036981:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【０１００】

【表２－２１】

16:2036985:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036985:C:G	rs1225750410	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036988:G:C	rs114276628	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036988:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036990:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036993:G:A	rs371590353	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036993:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036994:CCCAGGTAAG:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036994:CCCAGG:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036997:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2036999:G:A	rs1177408199	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037000:T:C	rs1278721257	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037536:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037538:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037542:A:T	rs369764975	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037542:A:G	rs369764975	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037544:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037544:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037545:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037547:G:A	rs751932265	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037548:G:A	rs757461813	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037554:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037554:C:T	rs781524063	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037556:T:C	rs879892972	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037557:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【０１０１】

【表２－２２】

16:2037560:C:T	rs878958184	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037562:T:C	rs761633456	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037565:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037565:C:G	rs772797226	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037566:G:A	rs376297831	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037568:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037571:G:C	rs1004438078	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037572:A:G	rs1259045644	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037577:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037578:C:T	rs1025321807	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037580:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037581:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037584:C:T	rs763419418	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037586:G:T	rs369206224	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037586:G:A	rs369206224	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037588:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037589:A:G	rs1195586589	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037589:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037592:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037592:G:A	rs1395860109	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037593:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037595:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037595:A:C	rs751900657	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037596:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037596:C:G	rs1156611443	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【０１０２】

【表２－２３】

16:2037601:G:A	rs980601266	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037830:G:A		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037833:G:C		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037835:G:C		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037839:G:T		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037841:A:T		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037842:A:G		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037845:A:G	rs985574755	ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037847:G:C		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037848:A:C		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037850:C:T		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037851:C:T		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037854:T:A		ENST00000424542:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037860:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037860:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037861:G:C	rs761078183	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037863:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037863:G:A	rs766527921	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037864:C:G	rs201730988	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037864:C:A	rs201730988	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037865:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037865:G:A	rs765418448	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037866:G:A	rs752752331	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037875:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037884:C:T	rs377126399	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037884:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037887:C:G	rs201338478	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037887:C:T	rs201338478	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037892:G:A	rs371903014	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【０１０３】

【表２－２４】

16:2037892:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037894:G:C	rs1396454367	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037895:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037898:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037903:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037905:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037907:G:T	rs748774275	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037910:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037910:C:T	rs1174654735	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037911:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037911:G:A	rs772732824	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037913:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037914:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037917:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037917:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037919:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037919:C:T	rs1196318614	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037920:G:A	rs751467797	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037922:G:C	rs1363307485	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037925:A:G	rs776849615	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037926:A:G	rs759854877	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037927:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037927:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037929:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037931:C:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【０１０４】

【表２－２５】

16:2037931:C:T	rs1308227984	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037932:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037932:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037932:G:A	rs752805372	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037934:G:A	rs1261166515	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037935:C:T	rs1488127262	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037935:C:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037938:C:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037941:A:G	rs921611251	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037942:G:C	rs1237268733	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037944:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037947:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037947:A:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037948:C:G	rs1454425219	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037949:TG:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037949:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037949:T:TG		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037950:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037955:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037955:AG:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037956:G:C	rs1405374250	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037959:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037961:C:T	rs537470052	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037962:G:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037962:G:A	rs750159454	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【０１０５】

【表２－２６】

16:2037964:G:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037967:A:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037967:A:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037970:T:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037971:T:G		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037971:TCAGCA:T		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037974:G:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037977:AC:A		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037977:A:G	rs1157746210	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037978:CT:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037979:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037982:T:C		ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198
16:2037984:A:G	rs755828798	ENST00000424542:ENST00000432365:ENST00000563587:ENST00000566198

【０１０６】

いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするいずれか１つ以上のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有する対象の総負荷は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のいずれかの複数の加重和を表す。いくつかの実施形態では、該総負荷は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子内またはその周辺（最大１０Ｍｂ）に存在する、少なくとも約２、少なくとも約３、少なくとも約４、少なくとも約５、少なくとも約１０、少なくとも約２０、少なくとも約３０、少なくとも約４０、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約１００、少なくとも約１２０、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４００、少なくとも約５００、少なくとも約１，０００、少なくとも約１０，０００、少なくとも約１００，０００、または少なくとも約１，０００，０００もしくはそれを超える遺伝子変異体を使用して計算され、ここで、遺伝子負荷は、対立遺伝子の数に、各対立遺伝子についての高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動または関連するアウトカムとの関連推定値を掛けたもの（例えば、加重多遺伝子負荷スコア）である。これには、ゲノムアノテーションに関係なく、遺伝子関連分析において高血圧症関連形質とゼロでない関連性を示すＳＬＣ９Ａ３Ｒ２遺伝子に近接する（遺伝子の周囲に最大１０Ｍｂ）、任意の遺伝子変異体を含めることができる。いくつかの実施形態では、対象が所望の閾値スコアよりも高い総負荷を有する場合、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する低いリスクを有する。いくつかの実施形態では、対象が所望の閾値スコアよりも低い総負荷を有する場合、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有する。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、該総負荷は、例えば、上位五分位、中間五分位、及び下位五

分位の五分位に分けることができ、総負荷の上位五分位は最低リスク群に対応し、総負荷の下位五分位は最高リスク群に対応する。いくつかの実施形態では、より大きな総負荷を有する対象は、対象集団からの上位１０％、上位２０％、上位３０％、上位４０％、または上位５０％の総負荷を含むがこれらに限定されない、最高加重総負荷を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動との関連性を、関連性についてのｐ値範囲の上位１０％、上位２０％、上位３０％、上位４０％、または上位５０％に有する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体のそれぞれは、約10^{-2}、約10^{-3}、約10^{-4}、約10^{-5}、約10^{-6}、約10^{-7}、約10^{-8}、約10^{-9}、約10^{-10}、約10^{-11}、約10^{-12}、約10^{-13}、約10^{-14}、または約10^{-15}以下のｐ値で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動と関連性を有する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体は5×10^{-8}未満のｐ値で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動と関連性を有する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体は、オッズ比（ＯＲ）が分布の上位２０％について、約１．５以上、約１．７５以上、約２．０以上、もしくは約２．２５以上；または約１．５以上、約１．７５以上、約２．０以上、約２．２５以上、約２．５以上、もしくは約２．７５以上である参照集団の残りと比較して高リスクである対象において、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動と関連性を有する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、オッズ比（ＯＲ）は、約１．０～約１．５、約１．５～約２．０、約２．０～約２．５、約２．５～約３．０、約３．０～約３．５、約３．５～約４．０、約４．０～約４．５、約４．５～約５．０、約５．０～約５．５、約５．５～約６．０、約６．０～約６．５、約６．５～約７．０の範囲、または７．０を超えていてもよい。いくつかの実施形態では、高リスクの対象は、参照集団における下位十分位、五分位、または三分位の総負荷を有する対象を含む。総負荷の閾値は、意図される実際の用途の性質と、その実際の用途にとって意味があると考えられるリスク差に基づいて決定される。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、対象が高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有すると特定されると、対象はさらに、本明細書に記載されているように、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与される。例えば、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準であり、したがって高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症するリスクが高い場合、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である場合、対象は標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を投与される、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤を投与される。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準である。いくつかの実施形態では、対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子についてヘテロ接合型である。さらに、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有することについてより低い総負荷を有し、したがって高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を発症する高いリスクを有する場合、対象は高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有することについてより低い総負荷を有する場合、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤を、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子を有することについてより大きい総負荷

を有する対象に投与される標準的な投与量と同じまたはそれより多い投与量で投与される。

【０１０９】

本開示はまた、対象から得られた生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子、及び／または対象から得られた生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子、及び／または対象から得られた生体試料にてｍＲＮＡ分子から生成されたＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在または非存在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（ＳＮＰ）のような多型に起因して異なり得ることが理解される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体ｍＲＮＡ分子、及びＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体ｃＤＮＡ分子について本明細書で提供される配列は例示的な配列にすぎない。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体ゲノム核酸分子、変異体ｍＲＮＡ分子、及び変異体ｃＤＮＡ分子について他の配列も可能である。

【０１１０】

生体試料は、対象の任意の細胞、組織、または生体液に由来することができる。この生体試料は、例えば、骨髄試料、腫瘍生検、細針吸引物、または例えば、血液、歯肉溝滲出液、血漿、血清、リンパ、腹水、嚢胞液もしくは尿のような体液の試料のような任意の臨床的に関連する組織を含んでもよい。いくつかの実施形態では、生体試料は口腔スワブを含む。本明細書で開示されてい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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体核酸分子を検出する場合、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体核酸分子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、種々の技術を使用してもよい。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２変異体ｍＲＮＡ分子のレベルを検出する場合、さまざまな技術を使用して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、または特定の変異体ゲノムＤＮＡ遺伝子座の存在を検出するために種々の方法を使用することができる。

【０１１１】

本開示はまた、対象にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子またはその相補体を検出する方法を提供する。方法は、生体試料における核酸分子が、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子であるかどうかを決定するために対象から得られる生体試料をアッセイすることを含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子またはその相補体は、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含むヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子またはその相補体は、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウ

ラシル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分子である。
【０１１４】
いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子またはその相補体は、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、生体試料にてｍＲＮＡ分子から生成されたｃＤＮＡ分子である。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子は、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体（ゲノム核酸分子について）；配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体（ｍＲＮＡ分子について）；または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体（ｍＲＮＡ分子から得られるｃＤＮＡ分子について）を含むヌクレオチド配列を有する。
【０１１６】
いくつかの実施形態では、生体試料には細胞または細胞溶解物が含まれる。そのような方法はさらに、例えば、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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取得すること、及びｍＲＮＡであれば、任意でｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写することを含むことができる。そのようなアッセイは、例えば、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子のこれらの位置の同一性を決定することを含むことができる。いくつかの実施形態では、方法は試験管内の方法である。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、アッセイは、生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、配列決定された部分が配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置を含む、生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定すること；配列決定された部分が配列番号２２に記載の６１５位またはその相補体に対応する位置を含む、生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定すること；及び／または、配列決定された部分が配列番号５９に記載の６１５位またはその相補体に対応する位置を含む、生体試料にてｍＲＮＡから生成されたＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含む。生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子の配列決定された部分が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む場合、生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子である。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、アッセイは、生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含み、その際、配列決定された部分は配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置を含む。生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子の配列決定された部分が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む場合、生

体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、アッセイは、生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含み、その際、配列決定された部分は配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子の配列決定された部分が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む場合、生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、アッセイは、生体試料にてｍＲＮＡ分子から生成されたＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含み、その際、配列決定された部分は配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子の配列決定された部分が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む場合、生体試料にてｍＲＮＡ分子から生成されたＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２に記載の９，５１９位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子もしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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９，５１９位もしくはその相補体に対応する

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子もしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２３に記載の５８９位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２４に記載の３５３位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２５に記載の２３０位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体

；及び／または配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２６に記載の２３６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２７に記載の２３６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２８に記載の６０４位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体；及び／または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の一部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９，５１９位またはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンを含むかどうかを決定することとを含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子もしくはその相補体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２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むかどうかを決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：ａ）配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置に近接するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体のヌクレオチド配列の一部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５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子もしくはその相補体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５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記

載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むかどうかを決定することとを含む。

【０１３２】

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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子のみが分析される。いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡのみが分析される。いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡから得られるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡのみが分析される。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；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は、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；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は、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；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は、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核

酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；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は、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；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は、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；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は、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；ｄ）検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１４０】

いくつかの実施形態は、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該増幅した部分が配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；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、アッセイは、ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該一部が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含む、該増幅することと、ｄ）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、アッセイは：ａ）生体試料にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該一部が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；ｄ）検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、アッセイは：ａ）生体試料にてｍＲＮＡ分子から生成されたＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体の少なくとも一部を増幅することであって、該一部が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、該増幅することと；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）該標識した核酸分子を、変異特異的プローブであって、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にて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、該変異特異的プローブを含む支持体に接触させることと；ｄ）検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、試料における核酸分子はｍＲＮＡであり、増幅工程の前にｍ

ＲＮＡはｃＤＮＡに逆転写される。

いくつかの実施形態では、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、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、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、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、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、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、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、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、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、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、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；及び／または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子またはその相補体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、該接触させることと、検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子またはその相補体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、該接触させることと、検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、アッセイは、検出可能な標識を含む変異特異的プローブに生体試料におけるｍＲＮＡ分子から生成されたＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体を接触させることであって、該変異特異的プローブが、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子またはその相補体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、該接触させることと、検出可能な標識を検出することとを含む。

【０１５５】
いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子は、対象から得られた細胞内に存在する。
変異特異的ポリメラーゼ連鎖反応技術を使用してヌクレオチド配列におけるＳＮＰのような突然変異を検出することができる。変異特異的プライマーが使用され得るのは、鋳型とのミスマッチが存在するとＤＮＡポリメラーゼが伸長しないからである。
【０１５６】
いくつかの実施形態では、アッセイはＲＮＡの配列決定（ＲＮＡ－Ｓｅｑ）を含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、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。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、方法は、標的ヌクレオチド配列に結合し、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２の変異体ゲノム核酸分子、変異体ｍＲＮＡ分子、または変異体ｃＤＮＡ分子を含むポリヌクレオチドを特異的に検出する及び／または特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。ハイブリダイズの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。ヌクレオチド長は、本明細書に記載されているまたは例示されている任意のアッセイを含む、最適な検出方法にて使用するのに十分である任意の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、高ストリンジェントなハイブリダイズ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。標的ヌクレオチド配列とは異なり、且つ標的ヌクレオチド配列を特異的に検出する及び／または特定する能力を保持するプローブが従来の方法によって設計されてもよいが、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ヌクレオチドの完全なヌクレオチド配列同一性を有してもよい。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と約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することができる。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、生体試料内のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミン（ゲノム核酸分子）、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むヌクレオチド配列を含むかどうかを決定するために、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置でのチミン、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置でのウラシル、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置で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２に記載の９，５１９位に対応する位置でのチミン、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置でのウラシル、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置でのチミン、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置でのウラシル、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置のチミン、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置のウラシル、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置のチミン、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置のウラシル、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも

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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むヌクレオチド配列を含むかどうかを決定するために、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置で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２３に記載の５８９位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置のウラシル、または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置のウラシル、または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むヌクレオチド配列を含むかどうかを決定するために、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置で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２４に記載の３５３位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置のウラシル、または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置のウラシル、または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも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】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むヌクレオチド配列を含むかどうかを決定するために、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置でのウラシル、または配列番

号６２に記載の２３０位に対応する位置で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２５に記載の２３０位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置のウラシル、または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置のウラシル、または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも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。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体がヌクレオチド配列、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むかどうかを決定するために、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置で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２６に記載の２３６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置のウラシル、または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置のウラシル、または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも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。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むヌクレオチド配列を含むかどうかを決定するために、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置で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２７に記載の２３６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り

出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置のウラシル、または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置のウラシル、または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも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。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体がヌクレオチド配列、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むかどうかを決定するために、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置で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２８に記載の６０４位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置のウラシル、または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置のウラシル、または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも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。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、生体試料内のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）またはその相補体が配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシル（ｍＲＮＡ分子）、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミン（ｃＤＮＡ分子）を含むヌクレオチド配列を含むかどうかを決定するために、配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置で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２９に記載の１２６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置で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用いる増幅法に生体試料を供し、配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置でのウラシル、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置でのチミンをコードする位置にてＳＮＰの存在を示すアンプリコンを作り出すことができる。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加えた長さの組み合わせからＤＮＡ増幅プロトコールによって作り出すことが可能なアンプリコンの任意の長さまでに及び得る。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に及ぶことができる。任意で、プライマー対は、配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置のウラシル、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置のチミンを含む位置と、配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置のウラシル、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置のチミンを含む位置の各側での少なくとも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。

【０１６６】

同様のアンプリコンを、ｍＲＮＡ配列及び／またはｃＤＮＡ配列から生成することができる。ＰＣＲプライマー対は、既知の配列から導出することができ、これは、例えば、Ｖｅｃｔｏｒ　ＮＴＩバージョン１０（Ｉｎｆｏｒｍａｘ　Ｉｎｃ．，Ｂｅｔｈｅｓｄａ　Ｍｄ．）、ＰｒｉｍｅｒＳｅｌｅｃｔ（ＤＮＡＳＴＡＲ　Ｉｎｃ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．）、及びＰｒｉｍｅｒ３（Ｖｅｒｓｉｏｎ　０．４．０．ＣＯＰＹＲＧＴ．，１９９１，Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓ．）におけるＰＣＲプライマー分析ツールのようなその目的のために意図されたコンピュータープログラムを使用して導出することができる。さらに、既知のガイドラインを用いて、配列を目視で精査し、プライマーを手動で特定することができる。

【０１６７】

核酸配列決定技術の説明に役立つ実例には、連鎖停止剤（Ｓａｎｇｅｒ）配列決定及びダイターミネーター配列決定が挙げられるが、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標識プローブの使用を含めて、配列決定以外の核酸ハイブリダイズ法（蛍光原位置ハイブリダイズ（ＦＩＳＨ））が含まれる。いくつかの方法では、検出の前にまたは検出と同時に標的核酸分子を増幅してもよい。核酸増幅技術の説明に役立つ実例には、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）、及び核酸配列に基づく増幅法（ＮＡＳＢＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。他の方法には、リガーゼ連鎖反応、鎖置換型増幅法、及び好熱ＳＤＡ（ｔＳＤＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６８】

ハイブリダイズ技術では、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を採用することができる。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他の非標的配列よりも検出可能に高い程度で、例えば、バックグラウンドの１０倍を超えてを含めてバックグラウンドの少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍またはそれ以上高い程度でその標的配列とハイブリダイズするであろう。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列と少なくとも２倍ハイブリダイズするであろう。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列と少なくとも３倍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のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列と少なくとも４倍ハイブリダイズするであろう。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列とバックグラウンドの１０倍を超えてハイブリダイズするであろう。ストリンジェントな条件は配列に依存し、異なる状況では異なるであろう。

【０１６９】

ＤＮＡのハイブリダイズを促進する適当なストリンジェントな条件、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、またはＣｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９），６．３．１－６．３．６に見いだすことができる。通常、ハイブリダイズ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において約１．５Ｍ未満のNa^+イオン、通常、約０．０１～１．０ＭのNa^+イオン濃度（または他の塩）であり、温度が、短いプローブ（例えば１０～５０ヌクレオチド）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）では少なくとも約６０℃である

条件であろう。ストリンジェントな条件は、ホルムアミドのような不安定化剤の添加により達成されてもよい。任意で、洗浄緩衝液は約０．１％～約１％のＳＤＳを含んでもよい。ハイブリダイズの持続期間は一般に約２４時間未満、ふつう約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ろう。

【０１７０】

本開示はまた、生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドが、ポリペプチドに機能喪失（部分的なまたは完全な）または予測される機能喪失（部分的なまたは完全な）を持たせる１以上の変異を含有するかどうかを決定するために対象から得られる生体試料にてアッセイを実施することを含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドの存在を検出する方法も提供する。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドのいずれかであることができる。いくつかの実施形態では、方法はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６５Ｔｒｐ、Ａｒｇ５８Ｔｒｐ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ、Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ、またはＡｒｇ１７０Ｔｒｐの存在を検出する。いくつかの実施形態では、方法はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－ＬｏｎｇまたはＡｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔの存在を検出する。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、方法は、生体試料におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドが配列番号８６に記載の１７１位に対応する位置にてトリプトファン；配列番号８７に記載の１７１位に対応する位置にてトリプトファン；配列番号８８に記載の６５位に対応する位置にてトリプトファン；配列番号８９に記載の５８位に対応する位置にてトリプトファン；配列番号９０に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファン；配列番号９１に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファン；または配列番号９２に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファンを含むかどうかを決定するために対象から得られる生体試料にてアッセイを実施することを含む。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、アッセイは、配列番号８６もしくは配列番号７７に記載の１７１位；配列番号８７もしくは配列番号７８に記載の１７１位；配列番号８８もしくは配列番号７９に記載の６５位；配列番号８９もしくは配列番号８０に記載の５８位；配列番号９０もしくは配列番号８１に記載の６０位；配列番号９１もしくは配列番号８２に記載の６０位；または配列番号９２もしくは配列番号８３に記載の６０位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドの少なくとも一部を配列決定することを含む。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、アッセイは、配列番号８６もしくは配列番号７７に記載の１７１位；配列番号８７もしくは配列番号７８に記載の１７１位；配列番号８８もしくは配列番号７９に記載の６５位；配列番号８９もしくは配列番号８０に記載の５８位；配列番号９０もしくは配列番号８１に記載の６０位；配列番号９１もしくは配列番号８２に記載の６０位；または配列番号９２もしくは配列番号８３に記載の６０位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ポリペプチドの存在を検出する免疫アッセイである。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有さない場合、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動、または原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、もしくは悪性高血圧症のいずれかを発症する高いリスクを有する。いくつかの実施形態では、対象がＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有する場合、対象は、高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動、または原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、もしくは悪性高血圧症のいずれかを発症する低いリスクを有する。

【０１７５】

本開示はまた、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２

ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子（例えば、本明細書で開示されているゲノムミスセンス変異体核酸分子、ｍＲＮＡミスセンス変異体分子、及びｃＤＮＡミスセンス変異体分子のいずれか）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、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ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸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、本明細書に記載されているまたは例示されているようなプローブ、プライマー、変異特異的プローブ、または変異特異的プライマーとして使用することができる。

【０１７６】

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９，５１９位、配列番号２２に記載の６１５位、または配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部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、配列番号２３に記載の５８９位、または配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部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、配列番号２４に記載の３５３位、または配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部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、配列番号２５に記載の２３０位、または配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部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、配列番号２６に記載の２３６位、または配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部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、配列番号２７に記載の２３６位、または配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部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、配列番号２８に記載の６０４位、または配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部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、配列番号２９に記載の１２６位、または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子の一部とハイブリダイズする。

【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、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のヌクレオチドを含むか、またはそれから成る。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のヌクレオチドを含む、またはそれから成る。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のヌクレオチドを含む、またはそれから成る。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のヌクレオチドを含む、またはそれから成る。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のヌクレオチドから成る、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のヌクレオチドから成る、またはそれ含む。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のヌクレオチド～少なくとも約３５のヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子またはその相補体の一部のヌクレオチド配列と相補性であるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２に記載の９，５１９位もしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；または配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；または配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；または配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；または配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；または配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；または配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体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のヌクレオチド、または約１５～約３５のヌクレオチドから成る、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のヌクレオチドから成る、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のヌクレオチドから成る、またはそれを含む。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２に記載の９，５１９位もしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；または配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２に記載の９，５１９～９，５２１位もしくはその相補体；配列番号２２に記載の６１５～

６１７位もしくはその相補体；及び／または配列番号５９に記載の６１５～６１７位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；または配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２３に記載の５８９～５９１位もしくはその相補体；及び／または配列番号６０に記載の５８９～５９１位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；または配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２４に記載の３５３～３５５位もしくはその相補体；及び／または配列番号６１に記載の３５３～３５５位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；または配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２５に記載の２３０～２３２位もしくはその相補体；及び／または配列番号６２に記載の２３０～２３２位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；または配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２６に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体；及び／または配列番号６３に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；または配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２７に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体；及び

／または配列番号６４に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２８に記載の６０４～６０６位もしくはその相補体；及び／または配列番号６５に記載の６０４～６０６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体核酸分子のヌクレオチド配列の一部と相補性であるヌクレオチド配列を含み、該一部は配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２９に記載の１２６～１２８位もしくはその相補体；及び／または配列番号６６に記載の１２６～１２８位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、単離された変異特異的プローブまたは変異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、その際、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、溶質輸送体ファミリー９アイソフォームＡ３調節因子２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子またはその相補体の一部のヌクレオチド配列と相補性であるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置を含む。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２に記載の９，５１９～９，５２１位またはその相補体に対応する位置を含む。

いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、該一部は配列番号２２に記載の６１５～６１７位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９～５９１位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３～３５５位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０～２３２位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４～６０６位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６～１２８位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、該一部は配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位も

しくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、該一部は配列番号５９に記載の６１５～６１７位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９～５９１位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３～３５５位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０～２３２位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６～２３８位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４～６０６位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６～１２８位もしくはその相補体に対応する位置を含む。

【０１９３】

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

【０１９４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているプローブ及びプライマー（変異特異的プローブ及び変異特異的プライマーを含む）は、本明細書で開示されてい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ストリンジェントな条件下にて本明細書で開示されている核酸分子のいずれかと特異的にハイブリダイズする。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、プライマーは変異特異的プライマーを含めて、第２世代配列決定またはハイスループット配列決定において使用することができる。時には、プライマーは変異特異的プライマーを含めて、修飾することができる。特に、プライマーは、例えば、大規模並行シグネチャー配列決定（Ｍａｓｓｉｖｅ　Ｐａｒａｌｌｅｌ　Ｓｉｇｎａｔｕｒｅ　Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）（ＭＰＳＳ）、Ｐｏｌｏｎｙ配列決定、及び４５４パイロ配列決定のさまざまな工程において使用される種々の修飾を含むことができる。修飾されたプライマーは、クローニング工程におけるビオチン化プライマー、ならびにビーズ負荷工程及び検出工程にて使用される蛍光標識プライマーを含めて、プロセスのうちのいくつかの工程で使用することができる。Ｐｏｌｏｎｙ配列決定は一般的に、ＤＮＡ鋳型の各分子が長さ約１３５ｂｐであるペアエンドタグライブラリを使用して行われる。ビオチン化プライマーはビーズ負荷工程及びエマルジョンＰＣＲにおいて使用される。蛍光標識された縮重ノナマーオリゴヌクレオチドは検出工程で使用される。アダプターは、ストレプトアビジン被覆ビーズにＤＮＡライブラリを不動化するための５’－ビオチンタグを含有することができる。

【０１９６】

本明細書に記載されている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ているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体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。本明細書に記載されているプライマーを使用して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子、またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子、またはそれらの断片を増幅することができる。

【０１９７】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子における配列番号１に記載の９，５１９位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のゲノム核酸分子の存在を示す。

逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号３に記載の６１５位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４０に記載の６１５位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置でのチミンと相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０１９８】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４に記載の５８９位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４１に記載の５８９位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０１９９】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号５に記載の３５３位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４２に記載の３５３位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０２００】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号６に記載の２３０位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４３に記載の２３０位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０２０１】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号７に記載の２３６位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４４に記載の２３６位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０２０２】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号８に記載の２３６位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２７

に記載の２３６位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４５に記載の２３６位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０２０３】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号９に記載の６０４位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４６に記載の６０４位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０２０４】

本開示はまた、上述のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号１０に記載の１２６位に対応する位置でシトシン（ウラシルではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にて配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置でウラシル（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置でのウラシルに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。加えて、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２核酸分子にて配列番号４７に記載の１２６位に対応する位置でシトシン（チミンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子の存在を示す。逆に、プライマーの３’末端の１つが、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にて配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置でチミン（シトシンではなく）とハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置でのチミンに相補性のプライマーのヌクレオチドはプライマーの３’末端にあることができる。

【０２０５】

本開示の文脈において、「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、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマー）が、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子、及び／またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子をコードするヌクレオチド配列とハイブリダイズしないことを意味する。

【０２０６】

本開示全体を通して記載されている実施形態のいずれかでは、プローブ（例えば、変異特異的プローブ）は標識を含むことができる。いくつかの実施形態では、標識は蛍光標識、放射性標識、またはビオチンである。

【０２０７】

本開示はまた、本明細書で開示されているプローブのいずれか１以上が結合している基材を含む支持体も提供する。固体支持体は、本明細書で開示されているプローブのいずれかのような分子が会合することができる固体状態の基材または支持体である。固体支持体の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、グリッド状または他の組織化されたパターンで結合している固体支持体である。固体状態の基材の形態は標準的な９６ウェル型のような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、ふつう１ウェル当たりに１つのアレイを含有するマルチウェルスライドグラスを用いることができる。いくつかの実施形態では、支持体はマイクロアレイである。

【０２０８】

本開示はまた、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）のいずれか、またはその相補体と、本明細書に記載されている変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブのいずれかとを含む、またはそれらから成る分子複合体も提供する。いくつかの実施形態では、分子複合体におけるＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）、またはそれらの相補体は一本鎖である。いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子は本明細書に記載されている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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子は本明細書に記載されているｍＲＮＡ分子のいずれかである。いくつかの実施形態では、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子は本明細書に記載されている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、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）のいずれか、またはその相補体と、本明細書に記載されている変異特異的プライマーのいずれかとを含む、またはそれらから成る。いくつかの実施形態では、分子複合体は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子（ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子）のいずれか、またはその相補体と、本明細書に記載されている変異特異的プローブのいずれかとを含む、またはそれらから成る。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子とハイブリダイズした変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブを含み、その際、変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブは、配列番号２に記載の９，５１９位またはその相補体に対応する位置にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子とハイブリダイズする。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、分子複合体の変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブは、配列番号２に記載の９，５１９～９，５２１位に対応する位置にてＴＧＧコドンとハイブリダイズする。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、分子複合体の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、分子複合体は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポ

リペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子とハイブリダイズした変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブを含み、その際、変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブは、配列番号２２に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子とハイブリダイズする。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、分子複合体の変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブは、配列番号２２に記載の６１５～６１７位に対応する位置にてＵＧＧコドン、配列番号２３に記載の５８９～５９１位に対応する位置にてＵＧＧコドン、配列番号２４に記載の３５３～３５５位に対応する位置にてＵＧＧコドン、配列番号２５に記載の２３０～２３２位に対応する位置にてＵＧＧコドン、配列番号２６に記載の２３６～２３８位に対応する位置にてＵＧＧコドン、配列番号２７に記載の２３６～２３８位に対応する位置にてＵＧＧコドン、配列番号２８に記載の６０４～６０６位に対応する位置にてＵＧＧコドン、または配列番号２９に記載の１２６～１２８位に対応する位置にてＵＧＧコドンとハイブリダイズする。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、分子複合体のｍＲＮＡ分子は、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、または配列番号２９を含む。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、分子複合体は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子とハイブリダイズした変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブを含み、その際、変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブは配列番号５９に記載の６１５位もしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位もしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位もしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位もしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位もしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位もしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位もしくはその相補体に対応する位置にてＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子とハイブリダイズする。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、分子複合体の変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブは、配列番号５９に記載の６１５～６１７位に対応する位置にてＴＧＧコドン、配列番号６０に記載の５８９～５９１位に対応する位置にてＴＧＧコドン、配列番号６１に記載の３５３～３５５位に対応する位置にてＴＧＧコドン、配列番号６２に記載の２３０～２３２位に対応する位置にてＴＧＧコドン、配列番号６３に記載の２３６～２３８位に対応する位置にてＴＧＧコドン、配列番号６４に記載の２３６～２３８位に対応する位置にてＴＧＧコドン、配列番号６５に記載の６０４～６０６位に対応する位置にてＴＧＧコドン、または配列番号６６に記載の１２６～１２８に対応する位置にてＴＧＧコドンとハイブリダイズする。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、分子複合体のｃＤＮＡ分子は、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号６５、または配列番号６６を含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、分子複合体は標識を含む変異特異的プローブまたは変異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、放射性標識、またはビオチンである。いくつかの実施形態では、分子複合体はさらに非ヒトポリメラーゼを含む

。

【０２１８】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は配列番号１に記述されている（ＧＲＣｈ３８／ｈｇ３８ヒトゲノムアセンブリ中のｃｈｒ１６：２，０２６，９０２－２，０３９，０２６を包含するＥＮＳＧ００００００６５０５４．１４）。配列番号１を参照して、９，５１９位はシトシンである。

【０２１９】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子が存在し、その際、９，５１９位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は配列番号２に記述されている。

【０２２０】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３に記述されている。配列番号３を参照して、６１５位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４に記述されている。配列番号４を参照して、５８９位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５に記述されている。配列番号５を参照して、３５３位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６に記述されている。配列番号６を参照して、２３０位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７に記述されている。配列番号７を参照して、２３６位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７に記述されている。配列番号７を参照して、２３６位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号８に記述されている。配列番号８を参照して、２３６位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号９に記述されている。配列番号９を参照して、６０４位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１０に記述されている。配列番号１０を参照して、１２６位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１１に記述されている。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１２に記述されている。配列番号１２を参照して、６２５位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１３に記述されている。配列番号１３を参照して、６２２位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１４に記述されている。配列番号１４を参照して、６１８位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１５に記述されている。配列番号１５を参照して、５２７位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１６に記述されている。配列番号１６を参照して、５１１位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１７に記述されている。配列番号１７を参照して、６４９位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１８に記述されている。配列番号１８を参照して、６１５位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号１９に記述されている。配列番号１９を参照して、６０２位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２０に記述されている。配列番号２０を参照して、２６０位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２１に記述されている。配列番号２１を参照して、２５９位はシトシンである。

【０２２１】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６１５位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２２に記述されている。

【０２２２】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、５８９位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２３に記述されている。

【０２２３】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、３５３位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２４に記述されている。

【０２２４】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、２３０位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２５に記述されている。

【０２２５】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、２３６位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２６に記述されている。

【０２２６】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、２３６位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２７に記述されている。

【０２２７】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６０４位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２８に記述されている。

【０２２８】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、１２６位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号２９に記述されている。

【０２２９】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６２５位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３０に記述されている。

【０２３０】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６２２位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３１に記述されている。

【０２３１】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６１８位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３２に記述されている。

【０２３２】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、５２７位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３３に記述されている。

【０２３３】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、５１１位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３４に記述されている。

【０２３４】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６４９位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分

子のヌクレオチド配列は配列番号３５に記述されている。
【０２３５】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６１５位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３６に記述されている。
【０２３６】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、６０２位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３７に記述されている。
【０２３７】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、２６０位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３８に記述されている。
【０２３８】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子が存在し、その際、２５９位のシトシンがウラシルで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号３９に記述されている。
【０２３９】
ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４０に記述されている。配列番号４０を参照して、６１５位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４１に記述されている。配列番号４１を参照して、５８９位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４２に記述されている。配列番号４２を参照して、３５３位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４３に記述されている。配列番号４３を参照して、２３０位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４４に記述されている。配列番号４４を参照して、２３６位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４５に記述されている。配列番号４５を参照して、２３６位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４６に記述されている。配列番号４６を参照して、６０４位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４７に記述されている。配列番号４７を参照して、１２６位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４８に記述されている。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号４９に記述されている。配列番号４９を参照して、６２５位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５０に記述されている。配列番号５０を参照して、６２２位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５１に記述されている。配列番号５１を参照して、６１８位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５２に記述されている。配列番号５２を参照して、５２７位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５３に記述されている。配列番号５３を参照して、５１１位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５４に記述されている。配列番号５４を参照して、６４９位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５５に記述されている。配列番号５５を参照して、６１５位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５６に記述されている。配列番号５６を参照して、６０２位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５７に記述されている。配列番号５７を参照して、２６０位はシトシンである。別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５８に記述されている。配列番号５８を参照して、２５９位はシトシ

ンである。
【０２４０】
ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６１５位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号５９に記述されている。
【０２４１】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、５８９位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６０に記述されている。
【０２４２】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、３５３位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６１に記述されている。
【０２４３】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、２３０位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６２に記述されている。
【０２４４】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、２３６位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６３に記述されている。
【０２４５】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、２３６位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６４に記述されている。
【０２４６】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６０４位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６５に記述されている。
【０２４７】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、１２６位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６６に記述されている。
【０２４８】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６２５位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６７に記述されている。
【０２４９】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６２２位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６８に記述されている。
【０２５０】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６１８位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号６９に記述されている。
【０２５１】
別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、５２７位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７０に記述されている。
【０２５２】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、５１１位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７１に記述されている。

【０２５３】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６４９位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７２に記述されている。

【０２５４】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６１５位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７３に記述されている。

【０２５５】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６０２位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７４に記述されている。

【０２５６】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、６０２位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７５に記述されている。

【０２５７】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子が存在し、その際、２５９位のシトシンがチミンで置換されている。このＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のヌクレオチド配列は配列番号７６に記述されている。

【０２５８】

ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子は、任意の生物に由来することができる。例えば、ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子は、ヒト、または別の生物（例えば、非ヒト哺乳動物、げっ歯類、マウス、もしくはラット）からのオーソログであり得る。集団内の遺伝子配列は、一塩基多型のような多型に起因して異なり得ることが理解される。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。

【０２５９】

本明細書で提供されるのはまた、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である。機能性ポリヌクレオチドの例には、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持つ特定の活性のエフェクター、阻害剤、モジュレーター、及び刺激剤として作用することができ、または機能性ポリヌクレオチドはいかなる他の分子とも無関係なデノボ活性を持つことができる。

【０２６０】

本明細書で開示されている単離された核酸分子は、ＲＮＡ、ＤＮＡ、またはＲＮＡとＤＮＡの双方を含むことができる。単離された核酸分子を、例えばベクターにおける異種核酸配列、または異種標識に連結させる、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てい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を異種標識に連結させる、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、蛍光色素分子）であることができる、または間接的に検出可能（例えば、ハプテン、酵素、または蛍光色素分子消光剤）であることができる。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ることができる。そのような標識には、例えば、放射性標識、顔料、染料、色原体、スピン標識、及び蛍光標識が挙げられる。標識はまた、例えば、化学発光物質；金属含有物質；または酵素であることもでき、その際、シグナルの酵素依存性の二次生成が発生する。「

標識」という用語はまた、結合分子が、続いて基質とともに添加されると、検出可能なシグナルを生成するために使用されるように結合分子に選択的に結合することができる「タグ」またはハプテンを指すこともできる。例えば、ビオチンは、タグに結合するための西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）のアビジン結合体またはストレプトアビジン結合体と一緒にタグとして使用し、比色測定基質（例えば、テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ））または蛍光発生基質を使用して調べてＨＲＰの存在を検出することができる。精製を促進するためのタグとして使用することができる例示的な標識には、ｍｙｃ、ＨＡ、ＦＬＡＧまたは３×ＦＬＡＧ、６×Ｈｉｓまたはポリヒスチジン、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。多数の標識には、例えば、粒子、蛍光色素分子、ハプテン、酵素ならびにそれらの比色性、蛍光性及び化学発光性の基質、ならびに他の標識が挙げられる。

【０２６１】

単離された核酸分子またはその相補体は、宿主細胞内に存在することができる。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、本明細書に記載されている核酸分子のいずれかまたはその相補体を含むベクターを含むことができる。いくつかの実施形態では、核酸分子は、宿主細胞内で活性なプロモーターに操作可能に連結する。いくつかの実施形態では、プロモーターは外因性プロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターは誘導性プロモーターである。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞または哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、細菌細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、酵母細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、昆虫細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞である。

【０２６２】

開示されている核酸分子は、例えば、ヌクレオチド、または、例えば、ヌクレオチド類似体もしくはヌクレオチド置換体のような非天然ヌクレオチドもしくは修飾ヌクレオチドを含むことができる。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ヌクレオチド、またはその構造内に非天然部分を組み込んでいるヌクレオチドが含まれる。非天然ヌクレオチドの例には、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、及び蛍光色素分子標識ヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６３】

本明細書で開示されている核酸分子は、１以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド置換体を含むこともできる。ヌクレオチド類似体は、塩基、糖、またはリン酸の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には、Ａ、Ｃ、Ｇ、及びＴ／Ｕの天然修飾及び合成修飾、ならびに、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－イルのようなさまざまなプリン塩基またはピリミジン塩基が挙げられるが、これらに限定されない。修飾された塩基には、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－チオチミン及び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－置換のアデニン及びグアニン、５－ハロ（例えば、５－ブロモ）、５－トリフルオロメチル及び他の５－置換の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－デアザグアニン及び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。

【０２６４】

ヌクレオチド類似体は糖部分の修飾を含むこともできる。糖部分に対する修飾には、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。糖修飾には、２’位における次の修飾：ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－、またはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－、またはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－またはＮ－アルキニル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキルが挙げられるが、これらに限定されず、その際、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは置換または非置換のC_{1}～C_{10}アルキルまたはC_{2}～C_{10}アルケニル、及びC_{2}～C_{10}アルキニルであってもよい。例示的な２’糖修飾には、－Ｏ［（CH_{2}）$_{n}$Ｏ］$_{m}$$CH_{3}$、－Ｏ（$CH_{2}$）$_{n}$$OCH_{3}$、－Ｏ（$CH_{2}$）$_{n}$$NH_{2}$、－Ｏ（$CH_{2}$）$_{n}$$CH_{3}$、－Ｏ（$CH_{2}$）$_{n}$－ＯＮ$H_{2}$、及び－Ｏ（$CH_{2}$）$_{n}$ＯＮ［（$CH_{2}$）$_{n}$$CH_{3}$）］$_{2}$（式中、ｎ及びｍは独立して１～約１０である）も挙げられるが、これらに限定されない。２’位における他の修飾には、C_{1}～C_{10}アルキル、置換された低級アルキル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリルまたはＯ－アラルキル、ＳＨ、SCH_{3}、ＯＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、CF_{3}、OCF_{3}、$SOCH_{3}$、$SO_{2}CH_{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。同様の修飾を、糖における他の位置で、特に３’末端ヌクレオチドまたは２’－５’結合オリゴヌクレオチドにおける糖の３’位、及び５’末端ヌクレオチドの５’位で行ってもよい。修飾された糖は、CH_{2}及びＳのような架橋環酸素での修飾を含有するものも含むことができる。ヌクレオチド糖類似体はペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分のような糖模放体を有することもできる。

【０２６５】

ヌクレオチド類似体はリン酸部分にて修飾することもできる。修飾されたリン酸部分には、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、メチルホスホネートならびに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他のアルキルホスホネート、ホスフィネート、３’－アミノホスホルアミデート及びアミノアルキルホスホルアミデートを含むホスホルアミデート、チオノホスホルアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、ならびにボラノホスフェートを含有するように修飾することができ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うしたリン酸結合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’から５’－３’または２’－５’から５’－２’のような逆極性を含有することができる。種々の塩、混合塩、及び遊離酸の形態も含まれる。ヌクレオチド置換体にはペプチド核酸（ＰＮＡ）も含まれる。

【０２６６】

本開示は、本明細書で開示されている核酸分子のいずれか１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、本明細書で開示されている核酸分子のいずれか１以上と異種核酸とを含む。ベクターは、核酸分子を輸送することが可能な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（例えば追加のＤＮＡセグメントがライゲーションされ得る環状二本鎖ＤＮＡなど）である。いくつかの実施形態では、ベクターは、追加のＤＮＡセグメントがウイルスゲノムにライゲーションされ得る、ウイルスベクターである。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、例えば、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、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既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。

【０２６７】

哺乳動物宿主細胞発現のために所望される調節配列としては、例えば哺乳動物細胞にお

ける高レベルのポリペプチド発現を指令するウイルスエレメント、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、ならびに強力な哺乳動物プロモーター、例えば、ネイティブ免疫グロブリンプロモーター及びアクチンプロモーターが挙げられ得る。細菌細胞または真菌細胞（例えば酵母細胞など）中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、例えば構成的活性化プロモーター、コンディショナルプロモーター、誘導性プロモーター、時間的に制限されたプロモーター（例えば発生的に調節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。

【０２６８】

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（基本配列比較検索ツール）と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）を用いて、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用いたＧａｐプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｖｅｒｓｉｏｎ ８ ｆｏｒ Ｕｎｉｘ（登録商標），Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐａｒｋ，Ｍａｄｉｓｏｎ Ｗｉｓ．）を用いて日常的に決定することができる。本明細書において、配列同一性パーセントに言及している場合、配列同一性パーセントは低いよりも高い方が好ましい。

【０２６９】

本開示はまた、本明細書で開示されてい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１以上を含む組成物、またはそれを含むベクターも提供する。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。担体の例には、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）ミクロスフェア、ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）ミクロスフェア、リポソーム、ミセル、逆ミセル、脂質コクリエート、及び脂質微小管が挙げられるが、これらに限定されない。担体は、ＰＢＳ、ＨＢＳＳなどのような緩衝化塩溶液を含んでもよい。

【０２７０】

本明細書で使用されるとき、「に対応する」という表現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の配列を参照配列（例えば、配列番号１、配列番号３または配列番号４０）と比べたときの指定された参照配列の番号付けを指す。言い換えれば、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）の番号または残基（例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸）の位置は、その特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列の範囲内でのその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つの配列間の残基の一致を最適化することによって参照配列に対して並べることができる。これらの場合では、ギャップは存在するが、その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並べられている参照配列を基準にして行われる。

【０２７１】

例えば、ヌクレオチド配列が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンを含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分

子のヌクレオチド配列が配列番号２の配列に対して並べられれば、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２の配列が配列番号２の９，５１９位に対応する位置にてチミン残基を有することを意味する。同様のことが、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子にも当てはまり、その際、ヌクレオチド配列は配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルを含み、且つＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子にも当てはまり、その際、ヌクレオチド配列は配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンを含む。これらの表現はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス核酸分子を指し、その際、ゲノム核酸分子は配列番号２の９，５１９位でのチミン残基に相同であるチミン残基を含むヌクレオチド配列を有する（または、ｍＲＮＡ分子は配列番号２２の６１５位でのウラシル残基に相同であるウラシル残基を含むヌクレオチド配列を有し、またはｃＤＮＡ分子は配列番号５９の６１５位でのチミン残基に相同であるチミン残基を含むヌクレオチド配列を有する）。本明細書において、そのような配列はまた、「Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ変異を持つＳＬＣ９Ａ３Ｒ２配列」また「Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ変化を持つＳＬＣ９Ａ３Ｒ２配列」とも呼ばれる。

【０２７２】

本明細書に記載されているように、配列番号２に記載の９，５１９位に対応するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンスゲノム核酸分子内の位置は、例えば、特定のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２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比較を行う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９，５１９位に対応するヌクレオチドの位置を特定するために配列比較を行うのに使用することができる種々のコンピューター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比較を実施してもよい。しかしながら、配列を手動で並べることもできる。

【０２７３】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号７７に記述されている。配列番号７７を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは３３７アミノ酸長である。配列番号７７を参照して、１７１位はアルギニンである。

【０２７４】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号７８に記述されている。配列番号７８を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは３２６アミノ酸長である。配列番号７８を参照して、１７１位はアルギニンである。

【０２７５】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号７９に記述されている。配列番号７９を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは２３１アミノ酸長である。配列番号７９を参照して、６５位はアルギニンである。

【０２７６】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号８０に記述されている。配列番号８０を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは２２４アミノ酸長である。配列番号８０を参照して、５８位はアルギニンである。

【０２７７】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号８１に記述されている。配列番号８１を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは２１５アミノ酸長である。配列番号８１を参照して、６０位はアルギニンである。

【０２７８】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号８２に記述されて

いる。配列番号８２を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは２２６アミノ酸長である。配列番号８２を参照して、６０位はアルギニンである。

【０２７９】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号８３に記述されている。配列番号８３を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは４５０アミノ酸長である。配列番号８３を参照して、１７０位はアルギニンである。

【０２８０】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号８４に記述されている。配列番号８４を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは１２２アミノ酸長である。

【０２８１】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号８５に記述されている。配列番号８５を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準ポリペプチドは１５１アミノ酸長である。

【０２８２】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドが存在し（Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ）、そのアミノ酸配列は配列番号８６に記述されている。配列番号８６を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは、３３７アミノ酸長である。配列番号８６を参照して、１７１位はトリプトファンである。

【０２８３】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドが存在し（Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ）、そのアミノ酸配列は配列番号８７に記述されている。配列番号８７を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは３２６アミノ酸長である。配列番号８７を参照して、１７１位はトリプトファンである。

【０２８４】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドが存在し（Ａｒｇ６５Ｔｒｐ）、そのアミノ酸配列は配列番号８８に記述されている。配列番号８８を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは２３１アミノ酸長である。配列番号８８を参照して、６５位はトリプトファンである。

【０２８５】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドが存在し（Ａｒｇ５８Ｔｒｐ）、そのアミノ酸配列は配列番号８９に記述されている。配列番号８９を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは２２４アミノ酸長である。配列番号８９を参照して、５８位はトリプトファンである。

【０２８６】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドが存在し（Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｓｈｏｒｔ）、そのアミノ酸配列は配列番号９０に記述されている。配列番号９０を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは２１５アミノ酸長である。配列番号９０を参照して、６０位はトリプトファンである。

【０２８７】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドが存在し（Ａｒｇ６０Ｔｒｐ－Ｌｏｎｇ）、そのアミノ酸配列は配列番号９１に記述されている。配列番号９１を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは２２６アミノ酸長である。配列番号９１を参照して、６０位はトリプトファンである。

【０２８８】

別のＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドが存在し（Ａｒｇ１７０Ｔｒｐ）、そのアミノ酸配列は配列番号９２に記述されている。配列番号９２を参照して、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドは４５０アミノ酸長である。配列番号９２を参照して、６０位はトリプトファンである。

【０２８９】

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、ヌクレオチド塩基の標準的な略記及びアミノ酸の３文字表記を用いて示されている。ヌクレオチド配列は、配列の５’末端での開始から３’末端の方に（すなわち、各配列において左から右に）進む標準的な慣例に従う。各ヌクレオチド配列の片方の鎖のみが示されているが、示されている鎖の参照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、配列のアミノ末端での開始からカルボキシ末端の方に（すなわち、各配列において左から右に）進む標準的な慣例に従う。

【０２９０】

本開示はまた、対象にて高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の治療または予防に使用するための（または高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療または予防するための薬物の調製における使用のための）高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤も提供し、その際、対象は本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子、ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子、及び／またはミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のいずれかを有する。高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤は、本明細書に記載されている高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療するまたは予防する治療剤のいずれかであることができる。高血圧症は、原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、及び悪性高血圧症のいずれかであることができる。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、対象は、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子またはその相補体を有すると特定される。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、対象は、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子またはその相補体を有すると特定される。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、対象は、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｃＤＮＡ分子またはその相補体を有すると特定される。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、対象は、ヌクレオチド配列が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；ヌクレ

オチド配列が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；ヌクレオチド配列が配列番５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８６に記載の１７１位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有すると特定される。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８７に記載の１７１位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有すると特定される。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８８に記載の６５位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有すると特定される。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８９に記載の５８位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有すると特定される。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号９０に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有すると特定される。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配

列は、ヌクレオチド配列が配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号９１に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有すると特定される。

【０３００】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号９２に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドを有すると特定される。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；またはヌクレオチド配列が配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を有すると特定される。

【０３０２】

本開示はまた、対象にて高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動の治療または予防に使用するための（または高血圧症、冠状動脈性心疾患及び／または心房細動を治療または予防するための薬物の調製における使用のための）ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤も提供し、その際、対象は本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ミスセンス変異体ゲノム核酸分子、ミスセンス変異体ｍＲＮＡ分子、及び／またはミスセンス変異体ｃＤＮＡ分子のいずれかについてヘテロ接合型である、または対象はＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子、ｍＲＮＡ分子、またはｃＤＮＡ分子について基準である。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。高血圧症は、原発性高血圧症、二次性高血圧症、抵抗性高血圧症、及び悪性高血圧症のいずれかであることができる。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２ゲノム核酸分子、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｍＲＮＡ分子、またはＳＬＣ９Ａ３Ｒ２　ｃＤＮＡ分子について基準である。

いくつかの実施形態では、対象は、配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンまたはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするゲノム核酸分子またはその相補体についてヘテロ接合型である。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、対象は、配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはそ

の相補体；配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体；または配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含むヌクレオチド配列を有する、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子またはその相補体についてヘテロ接合型である。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、対象は、配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体；または配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミ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、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドをコードするｃＤＮＡ分子またはその相補体についてヘテロ接合型である。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、対象は、ヌクレオチド配列が配列番号２に記載の９，５１９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；ヌクレオチド配列が配列番号２２に記載の６１５位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；ヌクレオチド配列が配列番号５９に記載の６１５位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８６に記載の１７１位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドについてヘテロ接合型であると特定される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２３に記載の５８９位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６０に記載の５８９位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８７に記載の１７１位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドについてヘテロ接合型であると特定される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２４に記載の３５３位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６１に記載の３５３位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８８に記載の６５位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドについてヘテロ接合型であると特定される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２５に記載の２３０位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６２に記載の２３０位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号８９に記載の５８位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドについてヘテロ接合型であると特定される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２６に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６３に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号９０に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドについてヘテロ接合型であると特定される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２７に記載の２３６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６４に記載の２３６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号９１に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドについてヘテロ接合型であると特定される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２８に記載の６０４位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；ヌクレオチド配列が配列番号６５に記載の６０４位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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；または配列番号９２に記載の６０位に対応する位置にてトリプトファンを含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型ポリペプチドについてヘテロ接合型であると特定さ

れる。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、対象は、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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、その際、該ヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列が配列番号２９に記載の１２６位に対応する位置にてウラシルもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子を含み；またはヌクレオチド配列が配列番号６６に記載の１２６位に対応する位置にてチミンもしくはその相補体を含む、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２で予測される機能喪失型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分子についてヘテロ接合型であると特定される。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、対象は、配列番号１を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のゲノム核酸分子、１つ以上の配列番号３～２１を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｍＲＮＡ分子、１つ以上の配列番号４０～５８を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のｃＤＮＡ分子、または１つ以上の配列番号７７～８５を含むＳＬＣ９Ａ３Ｒ２基準のポリペプチドを有すると同定される。ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤は、本明細書に記載されているＳＬＣ９Ａ３Ｒ２阻害剤のいずれかであることができる。

【０３１５】

上記または下記で引用されている特許文書、ウェブサイト、他の刊行物、受入番号などはすべて、個々の文献が具体的且つ個別に参照によってそのように組み込まれることが指示されている場合と同じ程度に、あらゆる目的のためにその全体が参照によって組み込まれる。配列のさまざまなバージョンが異なる時点での受入番号に関連付けられている場合、本出願の有効出願日での受入番号に関連付けられているバージョンを意味する。有効出願日とは、該当する場合、その受入番号について言及している実際の出願日または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点で公開されている場合、特に指示されない限り、出願の有効出願日において最後に公開されたバージョンを意味するものとする。本開示のいずれの特徴、工程、要素、実施形態、または態様も、特に指示されない限り、任意の他の特徴、工程、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。明瞭性及び理解を目的として本開示を説明及び実例として多少詳細に説明してきたが、特定の変更及び改変が添付のクレームの範囲内で実施されてもよいことは明らかであろう。

【０３１６】

以下の実施例は、実施形態をさらに詳細に説明するために提供されている。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、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ている化合物、組成物、物品、装置及び／または方法がどのように作製され、且つ評価されるかについての開示及び説明を当業者に提供し、単に例示的なものであるように意図されており、いかなるクレームの範囲も限定するようには意図されていない。数（例えば、量、温度など）については、精度を確保するように努めてきたが、ある程度の誤差及び偏差が考慮され得る。特に指示されない限り、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ほぼ大気圧である。

【実施例】

【０３１７】

実施例１：高血圧症のリスク低下に関連するＳＬＣ９Ａ３Ｒ２の稀なｐＬＯＦ及び有害なミスセンス変異体

４５４，７８７のＵＫＢ試験参加者のエクソームが配列決定され、すでに記載されている通り標的塩基の９５．８％が２０倍以上の深さでカバーされた（Ｓｚｕｓｔａｋｏｗｓｋｉ，Ａｄｖａｎｃｉｎｇ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｔｈｒｏｕｇｈ Ｅｘｏｍｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ．ｂｉｏＲｘｉｖ，２０２１；及びＶａｎ Ｈｏｕ

ｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０２０）。１８，６５９遺伝子のコード領域にわたって３９００万の塩基対において１２００万個の変異体が特定された（データは示されていない）。特定された変異体の中には、３，３７５，２５２（個体あたりの中央値は１０，２６０）の同義変異体、７，６８９，４９５（個体あたり９，２８４）のミスセンス変異体、及び８８９，９５７（個体あたり２１２）の推定機能損失（ｐＬＯＦ）変異体（データは示されていない）があり、これらのうち約半分は、このデータセットで１回しか観察されなかった（シングルトン変異体；データは示されていない）。

【０３１８】

高血圧症のリスクが低いことと、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２における稀なｐＬＯＦ及び有害なミスセンス変異体の負荷との間の新たな関連性を特定した（５，８７３のキャリア；ＯＲ＝０．８１、９５％ＣＩ０．７６～０．８７、Ｐ＝２．２×１０$^{-10}$）。加えて、より低い収縮期血圧（ＳＢＰ；効果＝－１．８５ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ＝－２．２２～－１．４８、Ｐ＝２．０×１０$^{-19}$）と、より低い拡張期血圧（効果＝－１．０１ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ＝－１．３１～－０．８０、Ｐ＝３．７×１０$^{-18}$）との関連性もあり、ＳＢＰの関連性はＧＨＳコホート内で再現された（１，５１７キャリア；効果＝－０．０７７ＳＤユニット、９５％ＣＩ－０．１１８～－０．０３５６、Ｐ＝２．６×１０$^{-4}$）。

【０３１９】

ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２における低頻度のミスセンス変異体（ｒｓ１３９４９１７８６，Ａｒｇ１７１Ｔｒｐ，ＭＡＦ＝０．７％）は、血圧のＧＷＡＳですでに特定されているが、そのシグナルは近傍にあるＰＫＤ１遺伝子変異体（ｒｓ１４０８６９９９２，Ａｒｇ２２００Ｃｙｓ）に起因するものであった（Ｇｉｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｇｅｎｅｔ．，２０１９，５１，５１－６２）。ＵＫＢ　ＷＥＳでは、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２における稀なｐＬＯＦ及び有害なミスセンス変異体ならびにＡｒｇ１７１Ｔｒｐの負荷が、ＰＫＤ１中のＡｒｇ２２００Ｃｙｓで条件付け後もＳＢＰ、ＤＢＰ及び高血圧症と強い関連を保つことが実証された（表２）。全体として、このシグナルは血圧の調節におけるナトリウムバランスの確立された役割と一致しており、ＳＬＣ９Ａ３Ｒ２を阻害することが血圧管理のための魅力的な手段となり得ることを示唆している。

【０３２０】

【表３－１】

表２

形質	遺伝子	マーカー	効果 (95% CI)	P値	効果対立遺伝子の0|1|2コピーを有する症例数	効果対立遺伝子の0|1|2コピーを有する対照数
元のモデル						
拡張期血圧	*SLC9A3R2*	Arg171Trp	-0.11 (-0.13, -0.08)	1.40E-16	402,124|5,515|14	-
		M3.1	-0.10 (-0.13, -0.08)	3.70E-18	400,020|6,289|15	-
	PKD1	Arg2200Cys	-0.04 (-0.063, -0.03)	7.90E-08	394,704|13,396|115	-
収縮期血圧	*SLC9A3R2*	Arg171Trp	-0.10 (-0.13, -0.08)	8.80E-18	402,120|5,515|14	-
		M3.1	-0.10 (-0.12, -0.08)	2.00E-19	401,874|6,322|15	-
高血圧症 (ICD10 I10)	*SLC9A3R2*	Arg171Trp	0.80 (0.75, 0.86)	3.30E-10	103,735|1,242|4	264,855|3,856|9

【０３２１】

【表３－２】

		M3.1	0.81 (0.76, 0.87)	2.20E-10	103,677|1,436|4	264,657|4,424|9
	PKD1	Arg2200Cys	0.92 (0.88, 0.96)	8.80E-05	101,793|3,297|27	259,907|9,113|70
PKD1 Arg2200Cysで条件付け						
拡張期血圧	*SLC9A3R2*	Arg171Trp	-0.1 (-0.13, -0.07)	2.00E-10	402,124|5,515|14	-
		M3.1	-0.1 (-0.12, -0.07)	6.20E-12	401,878|6,322|15	-
収縮期血圧	*SLC9A3R2*	Arg171Trp	-0.09 (-0.12, -0.06)	1.00E-10	402,120|5,515|14	-
		M3.1	-0.09 (-0.12, -0.07)	2.35E-12	401,874|6,322|15	-
高血圧症 (ICD10 I10)	*SLC9A3R2*	Arg171Trp	0.82 (0.75, 0.88)	7.40E-07	103,735|1,242|4	264,855|3,856|9
		M3.1	0.83 (0.77, 0.89)	4.40E-07	103,677|1,436|4	264,657|4,424|9

【０３２２】

【表３－３】

SLC9A3R2 Arg171Trp で条件付け						
拡張期血圧	*PKD1*	Arg2200Cys	-0.01 (-0.03,0.009)	0.32	394,704|13,396|115	
	SLC9A3R2	M3.1	-0.09 (-0.15, -0.02)	7.26E-03	401,878|6,322|15	-
収縮期血圧	*PKD1*	Arg2200Cys	-0.01 (0.03, 0.006)	0.17	394,700|13,396|115	-
	SLC9A3R2	M3.1	-0.09 (-0.15, -0.02)	3.71E-03	401,874|6,322|15	-
高血圧症 (ICD10 I10)	*PKD1*	Arg2200Cys	0.99 (0.94, 1.04)	0.57	101,793|3,297|27	259,907|9,113|70
	SLC9A3R2	M3.1	0.89 (0.75, 1.06)	0.19	103,677|1,436|4	264,657|4,424|9

【０３２３】

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種々の修正は前述の説明から当業者には明らかとなるであろう。そのような修正は添付のクレームの範囲内に入るようにも意図されている。本出願で引用されている各参考文献（雑誌記事、米国及び米国以外の特許、特許出願刊行物、国際特許出願刊行物、遺伝子バンク受入番号などを含むが、これらに限定されない）は、その全体が且つすべての目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

【配列表】

20245243740000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/035712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113 A61K31/713 A61P9/12
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 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, CHEM ABS Data, 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.
Y	GIRI AYUSH ET AL: "Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals", NATURE GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 51, no. 1, 21 December 2018 (2018-12-21), pages 51-62, XP036927719, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/S41588-018-0303-9 [retrieved on 2018-12-21] page 52; table 2 ----- -/--	1-99

[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
18 November 2022	29/11/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bucka, Alexander

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/035712

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATHAK GITA A. ET AL: "Multiomics Investigation of Hypertension and White Matter Hyperintensity as a Source of Vascular Dementia or a Comorbidity to Alzheimer's Disease", CURRENT ALZHEIMER RESEARCH, vol. 18, no. 2, 22 April 2021 (2021-04-22), pages 171-177, XP55980558, NL ISSN: 1567-2050, DOI: 10.2174/1567205018666210422133547 Retrieved from the Internet: URL:https://www.eurekaselect.com/192989/article> page 176, left-hand column; figure 3 -----	1-99
A	POVEDA ALAITZ ET AL: "Association of Established Blood Pressure Loci With 10-Year Change in Blood Pressure and Their Ability to Predict Incident Hypertension", JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, vol. 9, no. 16, 4 August 2020 (2020-08-04), page 14513, XP55980925, DOI: 10.1161/JAHA.119.014513 Retrieved from the Internet: URL:http://uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1506878/FULLTEXT01.pdf> table S1 -----	1-99
A	REN LIWEI ET AL: "Targeting angiotensinogen with RNA-based therapeutics", CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY & HYPERTENSION, vol. 29, no. 2, March 2020 (2020-03), pages 180-189, XP55981374, GB ISSN: 1062-4821, DOI: 10.1097/MNH.0000000000000586 table 1 -----	1-99
A	SEKAR DURAIRAJ ET AL: "Implications of CRISPR/Cas9 system in Hypertension and its related diseases", JOURNAL OF HUMAN HYPERTENSION, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 35, no. 7, 9 July 2020 (2020-07-09), pages 642-644, XP037508167, ISSN: 0950-9240, DOI: 10.1038/S41371-020-0378-5 [retrieved on 2020-07-09] figure 1 ----- -/--	1-99

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/035712

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOBAYASHI KAZUO ET AL: "Expression of the Na+/H+ exchanger regulatory protein family in genetically hypertensive rats", JOURNAL OF HYPERTENSION., vol. 22, no. 9, September 2004 (2004-09), pages 1723-1730, XP055980738, GB ISSN: 0263-6352, DOI: 10.1097/00004872-200409000-00016 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200409000-00016> figures 2,4 -----	1-99
A	WALLGARD ELISABET ET AL: "Identification of a Core Set of 58 Gene Transcripts With Broad and Specific Expression in the Microvasculature", TRANSLATIONAL SCIENCES, vol. 28, no. 8, 15 May 2008 (2008-05-15), pages 1469-1476, XP55980744, ISSN: 1079-5642, DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.165738 figures 4,5 -----	1-99
A	SURENDRAN PRAVEEN ET AL: "Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals", NATURE GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 52, no. 12, 23 November 2020 (2020-11-23), pages 1314-1332, XP037525527, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/S41588-020-00713-X [retrieved on 2020-11-23] table 3 -----	1-99
A	HOFFMANN THOMAS J ET AL: "Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation", NATURE GENETICS, vol. 49, no. 1, 14 November 2016 (2016-11-14), pages 54-64, XP55980945, New York ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/ng.3715 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/articles/ng.3715 > page 56, right-hand column -/--	1-99

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/035712

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& Hoffmann Thomas J ET AL: "Supplementary Text and Figures: Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation", Nature Genetics, 14 November 2016 (2016-11-14), XP55981125, DOI: 10.1038/ng.3715 Retrieved from the Internet: URL:https://static-content.springer.com/es m/art%3A10.1038%2Fng.3715/MediaObjects/415 88_2017_BFng3715_MOESM11_ESM.pdf [retrieved on 2022-11-14] figure 6	
A	WO 2021/041592 A1 (ASTELLAS INST FOR REGENERATIVE MEDICINE [US]) 4 March 2021 (2021-03-04) claims 1-10; example 9; table 23	1-99
A	WO 2010/006215 A1 (CELERA CORP [US]; SHIFFMAN DOV [US] ET AL.) 14 January 2010 (2010-01-14) claims 1-26; tables 21,22	1-99
X,P	BACKMAN JOSHUA D ET AL: "Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 599, no. 7886, 18 October 2021 (2021-10-18), pages 628-634, XP037628257, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-021-04103-Z [retrieved on 2021-10-18] Extended Data Fig. 3	1-99

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/035712

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 13ter.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 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/035712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021041592 A1	04-03-2021	AU 2020337929 A1	24-03-2022
		CA 3151637 A1	04-03-2021
		CN 115003800 A	02-09-2022
		EP 4022042 A1	06-07-2022
		IL 290892 A	01-04-2022
		KR 20220054359 A	02-05-2022
		TW 202122577 A	16-06-2021
		US 2022280572 A1	08-09-2022
		WO 2021041592 A1	04-03-2021
WO 2010006215 A1	14-01-2010	EP 2310525 A1	20-04-2011
		EP 2733222 A1	21-05-2014
		EP 2878680 A1	03-06-2015
		EP 3093351 A1	16-11-2016
		US 2010035983 A1	11-02-2010
		US 2013030051 A1	31-01-2013
		US 2014120533 A1	01-05-2014
		US 2017292159 A1	12-10-2017
		US 2021164050 A1	03-06-2021
		WO 2010006215 A1	14-01-2010

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）
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ｃ１２Ｎ	*15/113(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	１４０Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/09 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/09	１１０	
Ｃ１２Ｎ	*15/11 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		
Ｃ１２Ｑ	*1/6883(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6883	Ｚ	
Ｃ１２Ｑ	*1/6869(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6869	Ｚ	
Ｃ１２Ｑ	*1/6837(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6837	Ｚ	

,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,IQ,IR,IS,IT,JM,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

弁理士　中村 美樹

(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 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

(72)発明者　バックマン、ジョシュア
アメリカ合衆国 １０５９１ 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

(72)発明者　リー、アレクサンダー
アメリカ合衆国 １０５９１ 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

(72)発明者　ロッタ、ルカ アンドレア
アメリカ合衆国 １０５９１ 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

(72)発明者　アベカシス、ゴンサロ
アメリカ合衆国 １０５９１ 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

(72)発明者　バラス、アリス
アメリカ合衆国 １０５９１ 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

(72)発明者　ニールセン、ヨナス
アメリカ合衆国 １０５９１ 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

Ｆターム（参考）　4B063　QA01 QA13 QA17 QA19 QQ02 QQ43 QQ53 QQ79 QR32 QR36 QR48 QR56 QR62 QR72 QR84 QS25 QS34 QS36 QX02
4C084　AA13 AA17 NA14 ZA361 ZA421 ZC411
4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZC41