



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104946738 B

(45)授权公告日 2020.07.14

(21)申请号 201510129333.9

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.03.24

C12Q 1/6883(2018.01)

C12N 15/11(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104946738 A

审查员 奚静

(43)申请公布日 2015.09.30

(30)优先权数据

2014-060342 2014.03.24 JP

(73)专利权人 花王株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 大崎纪子 下丰留玲 岩本祯彦

中山一大

(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

公司 11322

代理人 龙淳

权利要求书3页 说明书21页

序列表2页 附图1页

(54)发明名称

内脏脂肪蓄积易感性的判定方法

(57)摘要

本发明涉及内脏脂肪蓄积易感性的判定方法。本发明提供一种将从被试验者采取的DNA含有试样中包含的DNA上的dbSNP:IDrs9904288表示的SNP的类型作为指标的,被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性、内脏脂肪量增大的危险性、或者起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险性或者发展的容易性的判定。

1. 一种dbSNP:ID rs9904288表示的SNP的作为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的判定用指标的非疾病诊断目的的用途。

2. 如权利要求1所述的非疾病诊断目的的用途,其中,所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量,表示对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低。

3. 如权利要求1或2所述的非疾病诊断目的的用途,其中,将dbSNP:ID rs2287019表示的SNP与所述dbSNP:ID rs9904288表示的SNP组合作为指标使用。

4. 如权利要求3所述的非疾病诊断目的的用途,其中,所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量和所述rs2287019表示的SNP中C等位基因的数量合计,表示对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低。

5. 如权利要求1或2所述的非疾病诊断目的的用途,其中,将dbSNP:ID rs55669001或者dbSNP:ID rs11650936表示的SNP,与所述dbSNP:ID rs9904288表示的SNP组合作为指标使用。

6. 如权利要求5所述的非疾病诊断目的的用途,其中,所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量和所述rs55669001表示的SNP中T等位基因的数量合计,表示对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低。

7. 如权利要求5所述的非疾病诊断目的的用途,其中,所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量和所述rs11650936表示的SNP中G等位基因的数量合计,表示对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低。

8. 如权利要求3所述的非疾病诊断目的的用途,其中,将dbSNP:ID rs55669001或者dbSNP:ID rs11650936表示的SNP,与所述dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和所述dbSNP:ID rs2287019表示的SNP组合作为指标使用。

9. 如权利要求8所述的非疾病诊断目的的用途,其中,所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量、所述rs2287019表示的SNP中C等位基因的数量、和所述rs55669001表示的SNP中T等位基因的数量合计,表示对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低。

10. 如权利要求8所述的非疾病诊断目的的用途,其中,所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量、所述rs2287019表示的SNP中C等位基因的数量、和所述rs11650936表示的SNP中G等位基因的数量合计,表示对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低。

11. 一种选自下述(1)~(6)、(9)中任一个的寡核苷酸的作为用于判定对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的SNP分型用引物或者探针的非疾病诊断目的的用途:

(1) 由序列号1表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号1的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;

(2) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;

(3) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;

(4) 由序列号2表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号2的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;

(5) 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;

(6) 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30的碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或者T;或者

(9) 上述(1)~(6)所述的寡核苷酸的100%互补链。

12. 一种用于检测出dbSNP:ID rs9904288表示的SNP的试剂在用于制造用于判定对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的试剂盒中的用途。

13. 如权利要求12所述的用途,其中,

所述判定是基于所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量来进行的。

14. 如权利要求12所述的用途,其中,

所述试剂盒进一步包含用于检测出dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的试剂。

15. 如权利要求14所述的用途,其中,

所述判定是基于所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量和所述rs2287019表示的SNP中C等位基因的数量合计来进行的。

16. 如权利要求12所述的用途,其中,

所述试剂盒进一步包含用于检测出dbSNP:ID rs55669001或者dbSNP:ID rs11650936表示的SNP的试剂。

17. 如权利要求16所述的用途,其中,

所述判定是基于所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量和所述rs55669001表示的SNP中T等位基因的数量合计来进行的。

18. 如权利要求16所述的用途,其中,

所述判定是基于所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量和所述rs11650936表示的SNP中G等位基因的数量合计来进行的。

19. 如权利要求14所述的用途,其中,

所述试剂盒进一步包含用于检测出dbSNP:ID rs55669001或者dbSNP:ID rs11650936表示的SNP的试剂。

20. 如权利要求19所述的用途,其中,

所述判定是基于所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量、所述rs2287019表示的SNP中C等位基因的数量、和所述rs55669001表示的SNP中T等位基因的数量合计来进行的。

21. 如权利要求19所述的用途,其中,

所述判定是基于所述rs9904288表示的SNP中C等位基因的数量、所述rs2287019表示的SNP中C等位基因的数量、和所述rs11650936表示的SNP中G等位基因的数量合计来进行的。

22. 如权利要求12所述的用途,其中,

用于检测出所述dbSNP:ID rs9904288表示的SNP的试剂是选自下述(1)~(3)、(6)中任一个的寡核苷酸,该寡核苷酸作为SNP分型用引物或者探针使用,

(1) 由序列号1表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号1的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;

(2) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;

(3) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;或者

(6) 上述(1)~(3)所述的寡核苷酸的100%互补链。

23. 如权利要求14所述的用途,其中,

用于检测出所述dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的试剂是选自下述(1')~(3')、(6')中任一个的寡核苷酸,该寡核苷酸作为SNP分型用引物或者探针使用,

(1') 由序列号2表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号2的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;

(2') 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;

(3') 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30的碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或者T;或者

(6') 上述(1')~(3')所述的寡核苷酸的100%互补链。

## 内脏脂肪蓄积易感性的判定方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及使用与人的内脏脂肪蓄积关联的基因对人的内脏脂肪蓄积进行易感性判定。

### 背景技术

[0002] 肥胖的原因各种各样,其中多认为是生活习惯或者饮食生活带来的。例如,可以举出饮食生活欧美化带来的高卡路里的食物、吃饭时间和吃饭方法不规则、断食、进食过快、晚饭过迟或者运动不足等助长肥胖。肥胖,与糖尿病、高血压症、脂肪异常症等的生活习惯病、代谢综合征等密切相关。肥胖是引起代谢综合征、生活习惯病或使其恶化的原因,并且由于这些疾病使得血管受伤变脆,引起动脉硬化,其结果是成为发展到心肌梗塞或者脑溢血等的重大疾病的原因。

[0003] 作为肥胖的指标,已知有身体质量指数(BMI:kg/cm<sup>3</sup>)。BMI是从身高和体重的值能够计算出的最简单的肥胖指标。但是,从BMI无法知道身体的组成和身体脂肪分布(非专利文献1)。另一方面,很多文献报告有内脏脂肪蓄积,与耐糖能力、脂质代谢异常、高血压的病症相关(非专利文献2~4)。现在,反映内脏脂肪量的腹围径,在日本作为代谢综合征的诊断的第一基准(非专利文献5)。由此,比起单单降低BMI,预防或者改善内脏脂肪的蓄积,对于预防和改善肥胖和其产生的各种疾病很重要。

[0004] 近年来的染色体分析技术得到了飞跃发展,疾病和遗传因素的关联性渐渐明确了。特别是最近,不仅是起因于一个基因的变异或异常的遗传性疾病,包括以糖尿病、高血压等的生活习惯病为首的频率高的常见疾病(Common Disease),具有外显率(Penetrance:某基因具有变异的个体的某疾病发病的比例)低特征的多基因性疾病,也频繁进行了使用同胞对连锁分析等的非参数连锁分析方法的原因基因的探索(例如,参照非专利文献6)。并且,基于常见疾病的疾病关联基因的变异频率高的基因多态性(常见变异:Common Variant),该变异在健康人群中也存在,但是在患者中的保有率格外高这个假说(常见疾病-常见变异:Common Disease-Common Variant假说),世界范围内,在使用单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism:SNP)等的基因多态性的连锁不平衡分析中的常见疾病换的原因基因的探索中花费了很多精力(例如,参照非专利文献7)。

[0005] 如上所述,肥胖的发病有各种各样的原因,但是,近年来有报告指出生活习惯导致的肥胖,与肥胖基因密切相关(非专利文献8~11)。例如,FTO(肥胖相关基因:fat mass and obesity associated gene)、MCR4(黑素皮质素受体-4:melanocortin-4receptor)、LEPR(瘦素受体:Leptin receptor)、β3AR(β3肾上腺素能受体:beta 3adrenergic receptor)等的若干的基因,与BMI、臀部径、体重相关的报告。即,肥胖的原因大部分为生活习惯或者饮食习惯,但是,即使具有相同的生活习惯或饮食习惯,具有肥胖基因的人则更容易肥胖。因此,把握自身的肥胖基因的状态,与其配合,重新认识生活习惯或者饮食习惯,能够更有效的实施肥胖的预防和改善。

[0006] GIP(抑胃肽Gastric inhibitory polypeptide或者葡萄糖依赖性促胰岛素多肽

Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 为属于胰高血糖素·促胰液素科 (Glucagon·Secretin family) 的消化管激素之一。GIP 作为肠促胰岛素已知, 脂质或者糖质的摄取时由存在于小肠的 K 细胞分泌, 在胰脏  $\beta$  细胞中通过葡萄糖促进胰岛素的分泌, 在脂肪组织中, 使得糖质或者脂质的摄取亢进 (非专利文献 12、13)。使用高脂肪食物喂养 GIP 受体缺陷的小鼠的情况下, 报告可以抑制高脂肪食物导致的肥胖 (非专利文献 12)、GIP 阻碍剂的给药或 GIP 产生阻碍会抑制肥胖 (非专利文献 14、15)。因此, 认为 GIP 或 GIP 受体与肥胖相关联, 丧失 GIP 的产生或者功能, 能够实现肥胖的改善或者能量代谢的提高。

[0007] GIP 受体基因, 在 rs11671644 (非专利文献 16)、rs1800437 (非专利文献 17) 和 rs2287019 (非专利文献 18、19) 中, 有多态性和肥胖的关联性报告。另一方面, 专利文献 1 中记载有, GIP 基因上的 SNP、rs2291725、rs937301 和 rs3809770 能够在肥胖的诊断中使用。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献 1: 国际公开公报第 2005/090600 号

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献 1: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Reprot of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997, World Health Organizaion, 1998

[0013] 非专利文献 2: Diabetes, 38:304-309, 1989

[0014] 非专利文献 3: Metabolism, 36:54-59, 1987

[0015] 非专利文献 4: Hypertension, 16:484-490, 1990

[0016] 非专利文献 5: 厚生劳动省主页 (www.mhlw.go.jp/)

[0017] 非专利文献 6: Nature Genetics, 13:161-166, 1996

[0018] 非专利文献 7: Nature Genetics, 26:76-80, 2000

[0019] 非专利文献 8: Nature Genetics, 40:768-775, 2008

[0020] 非专利文献 9: PLoS Genetics, 3:1200-1210, 2007

[0021] 非专利文献 10: PLoS ONE 2, art.no.e1361, 2007

[0022] 非专利文献 11: Biochem. Biophys. Res. Comm., 295:207-222, 2002

[0023] 非专利文献 12: Nature Medicine, 8:738-742, 2002

[0024] 非专利文献 13: Diabetes Metab. Rev., 13:3-13, 1997

[0025] 非专利文献 14: Diabetologia, 50:1752-1762, 2007

[0026] 非专利文献 15: J. Biol. Chem., 283:18365-18376, 2008

[0027] 非专利文献 16: Nature Genetics, 44:302-306, 2012

[0028] 非专利文献 17: European Journal of Endocrinology, 163:259-264, 2010

[0029] 非专利文献 18: Nature Genetics 42:937-948, 2010

[0030] 非专利文献 19: International Journal of Obesity, 36:159-163, 2012

## 发明内容

[0031] 本发明涉及与人的内脏脂肪蓄积关联的内脏脂肪蓄积易感性基因、以及将该基因作为指标的人的内脏脂肪蓄积的遗传易感性、或者内脏脂肪量增大或起因于此的疾病的发

病的危险性的判定。

[0032] 本发明者研究决定人的内脏脂肪的蓄积状态的遗传因素的结果,发现特定的SNP(rs9904288和rs2287019)的类型,与内脏脂肪蓄积相关,将该SNP作为指标,能够对人的内脏脂肪蓄积的遗传易感性进行判定。

[0033] 即,本发明提供一种从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者采取的DNA含有试样的判定方法,包括检测出从被试验者采取的DNA含有材料中包含的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP的类型。

[0034] 另外,本发明提供一种从内脏脂肪量增大的危险性高的被试验者采取的DNA含有试样的判定方法,包括检测出从被试验者采取的DNA含有材料中包含的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP的类型。

[0035] 另外,本发明提供一种从属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群的被试验者采取的DNA含有试样的判定方法,包括检测出从被试验者采取的DNA含有材料中包含的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP的类型。

[0036] 发明效果

[0037] 本发明提供能够反映人的内脏脂肪的蓄积状态,作为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性进行判定时的指标使用的基因多态性。本发明提供一种用于对人的内脏脂肪蓄积的遗传易感性、内脏脂肪量增大的危险性进行判定的新型方法。

## 附图说明

[0038] 图1为表示2222名被试验者中,rs9904288和rs2287019中内脏脂肪增加等位基因保有数的分布、各保有数群中内脏脂肪面积。柱状图表示各保有数群的人数。内脏脂肪面积由平均值和其标准误差表示。

## 具体实施方式

[0039] 本说明书中,“生活习惯病”是指,按照厚生劳动省的基准,定义为“饮食习惯、运动习惯、休息、吸烟、饮酒等生活习惯参与其发病・发展的疾病群”的疾病。作为生活习惯病,可以举出糖尿病、胰岛素抵抗性、高血压症、高脂血症、脂肪肝等的脂质代谢异常,肥胖症,以及动脉硬化症、心肌梗塞、脑梗塞、脑溢血、心脏病等的心血管疾病等。

[0040] 代谢综合征(内脏脂肪症候群)为内脏脂肪的过剩蓄积引起的高血糖、高血压或者脂质异常等的状态,厚生劳动省的基准中,定义为“除了内脏脂肪型肥胖,一并还有高血糖、高血压、脂质异常中任意2个以上的状态”。因此,日本的代谢综合征的诊断,是以作为内脏脂肪蓄积的指标的腹围径作为第一基准。腹围径超过基准值,并且有脂质异常、高血压和高血糖中的2个以上的情况下,患者被诊断为代谢综合征。代谢综合征的患者,为生活习惯病发病的高危人群。

[0041] 本说明书中的碱基序列(核苷酸序列)、核酸等的缩写,是用IUPAC-IUB规定(IUPAC-IUB communication on Biological Nomenclature, Eur. J. Biochem., 138:9-37, 1984)、《用于制作包含碱基序列或者氨基酸序列的说明书等的指导原则》(日本特许厅编)等的本领域惯用的符号记载。

[0042] 另外,本说明书中的“脱氧核糖核酸(DNA)”不仅包括双链DNA,还包括构成双链DNA

的有义链和反义链的各单链DNA”。本说明书中的“基因”如果没有特别指明,包括:含有人基因组的单链DNA、双链DNA(有义链)和具有与该有义链互补的序列的单链DNA(反义链)、以及它们的片断中任意种。此外,本说明书中的“基因”,如果没有特别指明,没有区别的表示调控区域、编码区域、外显子以及内含子。

[0043] 在此,本说明书中“核苷酸”、“寡核苷酸”以及“多核苷酸”与核酸同义,包括DNA、RNA这两者。该DNA中含有cDNA、基因组DNA以及合成DNA中的任意种。另外,该RNA中包含总RNA(total RNA)、mRNA、rRNA、以及合成的RNA中的任意种。另外,“核苷酸”、“寡核苷酸”、“多核苷酸”可以为双链也可以为单链,在称作具有某序列的“核苷酸”(或者“寡核苷酸”、“多核苷酸”)的情况下,如果没有特别限制,包括具有与其互补的序列的“核苷酸”(或者“寡核苷酸”、“多核苷酸”)。并且,在“核苷酸”(或者“寡核苷酸”、“多核苷酸”)为RNA的情况下,序列表中表示的碱基记号“T”替换为“U”。

[0044] 本说明书中,碱基序列和氨基酸序列的序列同一性,通过Lipman-Pearson法(Science,1985,227:1435-41)计算。具体来说,使用遗传信息处理软件Genetyx-Win(Ver.5.1.1;Software开发)的同源分析(Search homology)程序,并使参数Unit size to compare(ktup)为2进行分析而计算得到的。

[0045] 本说明书中,碱基序列上的“相当位置”的特定,通过决定碱基序列来特定。作为方法,有利用特异性碱基的化学切断的Maxam-Gilbert法,或者通过核苷酸类似物(Nucleotide analog)抑制采用酶的DNA链合成使碱基序列明确的双脱氧法(Sanger法)。

[0046] 本说明书中,“基因多态性”是指某基因座中存在的碱基序列不同的2个以上的遗传所决定的等位基因。具体来说,在人的群体之中,以某个个体的基因组序列作为基准,在其它的一个或多个个体基因组中的特定部位上,存在一个或多个核苷酸的取代、缺失、插入、转位、反位等变异的时候,此变异在统计学上确实不是在该1个或者多个个体内产生的突然变异,或者不是该个体内的特异变异,而是在遗传学上证明以1%以上的频率在群体内存在的情况,将该变异作为“基因多态性”。“基因多态性”中,1个碱基被其他碱基取代的多态性为单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism:SNP)。

[0047] 本说明书中记载的SNP,通过NCBI的SNP数据库(dbSNP)的ID序号(rs#)标记。本说明书中记载的SNP相关的信息(基因组上的座位、附近的基因、多态性的类型、周边的碱基序列等)都能够从dbSNP的网页上得到([www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/))。

[0048] 本发明者的目的在于发现决定人的内脏脂肪的蓄积状态的遗传因素,以2222名为对象进行基因组分析。其结果,发现GIP(Gastric inhibitory polypeptide、或者Glucose-dependent insulintropic polypeptide)基因附近的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和GIP受体(以下,也称为GIPR)基因附近的dbSNP:ID rs2287019表示的SNP类型,分别具有与个体的内脏脂肪量的相关性。本发明者根据上述分析的结果,发现上述SNP的rs9904288:C、rs2287019:C与内脏脂肪蓄积相关联的内脏脂肪增大的风险等位基因(以下,称为内脏脂肪增大等位基因)。调查被试验者中上述SNP的类型,更详细来说,调查被试验者中上述内脏脂肪增大等位基因的有无或保有数,由此对该被试验者的内脏脂肪蓄积的遗传易感性进行判定、或者对该被试验者的内脏脂肪量今后增大的可能性进行判定成为可能。

[0049] 因此,在一个实施方式中,本发明提供一种被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和/或



dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0050] 在其他的实施方式中,本发明提供一种对被试验者的内脏脂肪量增大的危险性进行判定的方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0051] 在上述本发明的方法中,作为判定的指标,使用被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP以及dbSNP:ID rs2287019表示的SNP中的至少一个。即,本发明中,上述2个SNP:rs9904288和rs2287019,任一个单独可以作为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性、内脏脂肪量增大的危险性的判定用的指标,但是组合2个SNP作为该判定用的指标也可以。即,本发明中,能够检测出rs9904288和rs2287019中的任一个、或者两个SNP的类型。

[0052] 在本发明中,作为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性、内脏脂肪量增大的危险性的判定用的指标使用的SNP:rs9904288和rs2287019,分别存在以下的类型。

[0053] rs9904288:C/C、C/T和T/T

[0054] rs2287019:C/C、C/T和T/T

[0055] 其中,rs9904288中,C为内脏脂肪增大等位基因。即,rs9904288中具有C的被试验者,内脏脂肪量增大的可能性高。此外,rs9904288中具有更多C的被试验者,内脏脂肪量增大的可能性更高。另一方面,rs2287019中,C为内脏脂肪增大等位基因。即,rs2287019中具有C的被试验者,内脏脂肪量增大的可能性高。此外,rs2287019中具有更多C的被试验者,内脏脂肪量增大的可能性更高。相反,rs9904288中具有T的被试验者内脏脂肪量增大的可能性较低,而且rs9904288中具有更多T的被试验者,内脏脂肪量增大的可能性更低。另一方面,rs2287019中具有T的被试验者,内脏脂肪量增大的可能性较低,此外,rs2287019中具有更多T的被试验者,内脏脂肪量增大的可能性更低。

[0056] 在本发明中,上述2个SNP:rs9904288和rs2287019,各个单独可以用作对内脏脂肪蓄积的遗传易感性、内脏脂肪量增大的危险性的判定用的指标,也可以2个SNP组合,将它们作为判定用的指标使用。2个SNP组合用作指标的情况下,能够精度更高的进行风险判定,因而优选。

[0057] 例如,在将rs9904288单独作为指标的情况下,从各被试验者检测出最大为2个(rs9904288:C/C)、1个(rs9904288:C/T)、或者最低0个(rs9904288:T/T)的内脏脂肪增大等位基因。内脏脂肪增大等位基因(C)的数量越多,被试验者被判定为内脏脂肪量增大的风险越高。相反,T的数量越多,被试验者被判定为内脏脂肪量增大的风险越低。

[0058] 例如,在将rs2287019单独作为指标的情况下,从各被试验者检测出最大为2个(rs2287019:C/C)、1个(rs2287019:C/T)或者最低0个(rs2287019:T/T)的内脏脂肪增大等位基因。内脏脂肪增大等位基因(C)的数量越多,被试验者被判定为内脏脂肪量增大的风险越高。相反,T的数量越多,被试验者被判定为内脏脂肪量增大的风险越低。

[0059] 例如,在将rs9904288和rs2287019两者作为指标的情况下,从各被试验者检测出最大4个(rs9904288:C/C和rs2287019:C/C)、3个(rs9904288:C/C和rs2287019:C/T、或者rs9904288:C/T和rs2287019:C/C)、2个(rs9904288:C/C和rs2287019:T/T、rs9904288:T/T和rs2287019:C/C、或者rs9904288:C/T和rs2287019:C/T)、1个(rs9904288:T/T和rs2287019:C/T、或者rs9904288:C/T和rs2287019:T/T)、或者最低0个(rs9904288:T/T和rs2287019:T/T)的内脏脂肪增大等位基因。内脏脂肪增大等位基因的数量越多,被试验者

被判定为内脏脂肪量增大的风险越高,相反,内脏脂肪增大等位基因的数量越少,被试验者被判定为内脏脂肪量增大的风险越低。

[0060] 进一步,在本发明中,除了上述rs9904288和/或rs2287019以外,dbSNP:rs55669001 (C/T) 表示的SNP或者dbSNP:rs11650936 (C/G) 表示的SNP也可以作为判定指标来使用。rs55669001或rs11650936,虽然不可以单独作为内脏脂肪蓄积的指标,但是通过与上述rs9904288或者rs2287019组合,能够作为本发明的方法中的判定指标来使用。这些组合指标,与将rs9904288或者rs2287019单独作为指标的情况相比,能够提高判定的精度。例如,将rs9904288和rs55669001、或者rs2287019和rs11650936、或者rs9904288和rs2287019和rs55669001组合作为指标,检测出它们的SNP的类型。接着,基于风险等位基因(rs9904288:C、rs2287019:C、rs55669001:T、rs11650936:G)的存在有无、或者其保有数,能够判定被试验者的内脏脂肪蓄积易感性或内脏脂肪量增大的危险性的低。

[0061] 在上述本发明的方法中,从被试验者采取DNA含有试样,根据需要从该DNA含有试样中提取基因组DNA。接着,对该试样中包含的基因组DNA上的作为本发明的方法的判定指标使用的SNP:rs9904288和/或rs2287019进行检测,根据需要进一步对rs55669001或者rs11650936的类型进行检测。作为该被试验者,可以举出需要对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的判定的人、需要内脏脂肪量增大的危险性的判定的人、或者被诊断为起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态、例如代谢综合征或生活习惯病等的危险人群或者可能被诊断为这些的人。或者,虽然健康,但是从健康维持或者体型维持的观点出发,需要对内脏脂肪蓄积的遗传易感性或者内脏脂肪量增大的危险性的判定的人也包括在本发明的方法的被试验者中。

[0062] 作为从上述被试验者采取的DNA含有试样,可以举出包括细胞的活体试样,例如,全血、血浆、白血球成分等的来自血液的试样、皮肤、粘膜等组织或其细胞、或者它们的培养物、以及尿、粪便、唾液等的体液或者分泌液等。其中优选来自血液的试样。上述活体试样,可以按照通常的临床检查用检体的调制步骤来采取。例如,来自血液的试样,可以使用市售的全血、血浆、白血球成分等的采取用的采血管进行采血、调制得到。

[0063] 从DNA含有试样提取基因组DNA、检测出基因组DNA上的SNP的类型,能够使用公知的方法进行(例如,Birren Bruce et al.,Genome Analysis Vol.4/A laboratory Manual:Mapping Genomes,Cold Spring Harbor Laboratory,NY,1999)。例如,作为SNP的类型的判定(SNP分型:SNP Typing)的方法,可以举出PCR-SSCP、PCR-RLFP、PCR-SSO、PCR-ASP、直接测序(Direct Sequencing)法、SNaPshot、dHPLC、Sniper法、MALDI-TOF/MS法等的方法。这样的SNP分型的方法,为本领域技术人员周知(例如,参照野岛博编,《基因组药物开发的最前沿》,第44-54页,羊土社,2001)。此外,用于SNP分型的试剂或者试剂盒是市售的。例如,作为本发明的方法中SNP类型的检测用的有效方法,可以举出利用TaqMan(注册商标)SNP Genotyping Assays(Applied Biosystems制造)的SNP分型。

[0064] 在本发明的方法中,检测出能够作为上述判定指标使用的SNP的类型的情况下,SNP分型用的引物、探针等,优选被设计成能特异性检测出GIP基因或者GIPR基因的附近区域存在的该SNP。本发明的方法中能够作为判定指标使用的SNP的周边区域的序列,公开在dbSNP([www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/))上。例如,rs9904288和rs2287019如表1。

[0065] 表1

[0066]	dbSNP:ID	序列
	rs9904288	GGCCCATACTCTGGATTGGAGAAGCA[C/T]ACACAAGGCATCAAGGTGTTGCTTT (序列号 1)
	rs2287019	CTGAGGAGCATTGGTAAGGGTGAATG[C/T]GGAGGTGGGCCCCAGCCCCACCTGGG (序列号 2)

[0067] 括号内表示SNP,下划线表示内脏脂肪增大等位基因。

[0068] 本领域的技术人员基于上述序列,能够设计应该检测出的SNP分型用的适当的引物或者探针。本发明的方法中,作为rs9904288或者rs2287019中SNP的类型的检测中使用的SNP分型用的探针,能够举出由序列号1或2表示的碱基序列的部分序列,即包含表1所示的rs9904288或者rs2287019的多态性部位的碱基(与序列号1或2的第27位相当的位置上的C或T),并且其碱基长为约15~约30的碱基序列构成的寡核苷酸。可以举出优选由序列号1或2表示的碱基序列的27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的约15~约30碱基长的寡核苷酸、更优选由7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的约15~约30碱基长的寡核苷酸,并且,与该27号碱基相当的位置的碱基为C或T的寡核苷酸。

[0069] 或者,本发明的方法中,作为检测出rs9904288或者rs2287019中SNP的类型使用的SNP分型用的探针,可以举出由与序列号1或2表示的碱基序列的部分序列至少90%,例如90%以上、优选93%以上,更优选94%以上,进一步优选95%以上,更进一步优选96%以上相同的碱基序列,即与序列号1或2表示的碱基序列的27位相当的位置上包含rs9904288或者rs2287019的多态性部位的碱基(C或者T),并且该碱基长为约15~约30的碱基序列构成的寡核苷酸。可以举出优选由与序列号1或2表示的碱基序列27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游、更优选7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列90%以上、优选93%以上、更优选94%以上、进一步优选95%以上、更进一步优选96%以上相同的碱基序列,即与序列号1或2表示的碱基序列27位相当的位置上包含rs9904288或者rs2287019的多态性部位的碱基(C或者T),并且该碱基长为约15~约30的碱基序列构成的寡核苷酸。

[0070] 进一步,本发明的方法中,作为检测出rs9904288或者rs2287019的SNP的类型中使用的SNP分型用的探针,可以举出上述举出的寡核苷酸的100%互补链。

[0071] 本发明检测出的其他的SNP:rs55669001或者rs11650936的SNP分型用的引物或者探针,与上述相同,可以基于dbSNP的信息进行设计。

[0072] 代表性的SNP分型用的探针,其5'末端用FAM或VIC等的荧光色素,3'末端用TAMRA等的猝灭剂(消光物质)分别标记,在该状态下,猝灭剂吸收荧光能量,因此荧光无法检测出。优选该探针针对双方的等位基因进行调制。为了一起进行检测,优选用荧光波长相互不同的荧光色素(例如,一个等位基因用FAM、另一个用VIC)进行标记。该探针可以在3'末端进行磷酸化,使得不会引起来自探针的PCR伸长反应。

[0073] SNP分型中,以基因组DNA(模板)、上述探针、设计成使包含与该探针杂交的区域的基因组DNA的部分序列扩增的引物、以及DNA聚合酶一起进行PCR。反应中,探针与模板DNA杂交,同时,引起从PCR引物的伸长反应。进行伸长反应的话,DNA聚合酶的5'核酸酶活性切断与模板DNA杂交的探针,因此,探针的荧光色素游离,不会受到猝灭剂的影响,检测出荧光。由于模板的扩增,荧光强度呈指数级增大。测定来自各标记的荧光强度,由此研究SNP的类型。例如,在序列号1表示的碱基序列表示的基因组DNA中碱基的多态性的检测中,包含该碱

基的等位基因的特异性寡核苷酸(约15~约30的碱基长,C等位基因用FAM、T等位基因用VIC,分别进行5'末端标记,3'末端都用TAMRA标记)作为探针使用的情况下,如果被试验者的基因型为CC或者TT,确认各个FAM或者VIC的强的荧光强度,而其他荧光几乎无法确认。另一方面,如果被试验者的基因型为CT,检测出FAM和VIC两者的荧光。

[0074] 本发明的SNP分型的优选步骤如下所示。从被试验者采取血液(白血球)或者口腔黏膜作为DNA含有试样,使用Gentra Puregene Blood Kit (QIAGEN)等的基因组DNA提取试剂盒,从该试样提取基因组DNA。其后,该基因组DNA上的SNP:rs9904288和/或者rs2287019的类型的检测,利用例如TaqMan(注册商标)SNP Genotyping Assays(Life Technologies公司制造)和KAPA PROBE FAST qPCR kit(Kapa Biosystems公司制造),按照使用PRISM Sequence Detection System 7900HT(Life Technologies公司制造)的TaqMan(注册商标)PCR法进行。上述rs9904288的C等位基因和rs2287019的C等位基因数相加,能够进行对内脏脂肪蓄积的风险的判定。作为引物的序列,能够使用与序列号1或2表示的碱基序列的27号碱基的10碱基上游至10碱基下游的碱基序列90%以上,优选95%以上相同的碱基序列构成,且与该27号碱基相当的位置的碱基为C或T的寡核苷酸。

[0075] 在本发明中,按上述步骤检测出rs9904288和/或rs2287019的SNP类型,接着,考察被试验者是否保有内脏脂肪增大等位基因(rs9904288:C、rs2287019:C)。保有内脏脂肪增大等位基因的被试验者,被判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高、或者内脏脂肪量增大的危险性高的被试验者。

[0076] 此外在本发明中,从按上述步骤进行的rs9904288和/或rs2287019的SNP类型的检测结果,计算被试验者保有的对内脏脂肪蓄积的风险等位基因(rs9904288:C、rs2287019:C)的数量。根据需要,可以计算与rs55669001或者rs11650936的风险等位基因(rs55669001:T、rs11650936:G)的保有数的合计。上述风险等位基因的保有数多少,反映该被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高低。此外,上述风险等位基因的保有数多少,反映该被试验者的内脏脂肪增大的危险性高低。即,上述风险等位基因的保有数多的被试验者,被判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高、或者内脏脂肪量增大的危险性高的被试验者。相反,上述风险等位基因的保有数少的被试验者,被判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性低、或者内脏脂肪量增大的危险性低的被试验者。

[0077] 因此,在另一个实施方式中,本发明提供一种被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0078] 在另一个实施方式中,本发明提供一种被试验者的内脏脂肪量增大的危险性的高低进行判定的方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0079] 进而在另一个实施方式中,本发明提供一种对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高或者低的被试验者的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0080] 进而在另一个实施方式中,本发明提供一种内脏脂肪量增大的危险性高或者低的被试验者的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0081] 在本发明的其他的实施方式中,提供一种从内脏脂肪量增大的危险性的高或者低的被试验者采取的DNA含有试样的判定方法,包括检测从被试验者采取的DNA含有试样中包含的DNA上的rs9904288和/或rs2287019表示的SNP的类型。

[0082] 在本发明的其他的实施方式中,提供一种从内脏脂肪量增大的危险性的高或者低的被试验者采取的DNA含有试样的判定方法,包括检测出从被试验者采取的DNA含有试样中包含的DNA上的rs9904288和/或rs2287019表示的SNP的类型。

[0083] 上述方法的步骤与以上说明的步骤相同。即,从被试验者采取DNA含有试样,根据需要,从该DNA含有试样提取基因组DNA,之后,进行该试样中包含的基因组DNA上的SNP:rs9904288和/或rs2287019的类型的检测。接着,基于内脏脂肪增大等位基因(rs9904288:C、rs2287019:C)的有无和保有数,判定该被试验者是否为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高、或者内脏脂肪量增大的危险性高的人;或者该DNA含有试样是否为对内脏脂肪系的遗传易感性高或者内脏脂肪量增大的危险性高的人采取的试样。根据需要,可以将上述内脏脂肪增大等位基因和rs55669001或者rs11650936的风险等位基因(rs55669001:T、rs11650936:G)的合计保有数作为判定基准。

[0084] 根据上述本发明的方法,被判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的人、或者被判定为内脏脂肪量增大的危险性高的人,是起因于内脏脂肪蓄积的疾病或状态,例如代谢综合征或生活习惯病的发病的危险人群,或者为这些疾病或状态容易发展或者重症化的人群,或者,虽然未到疾病的情况,但容易由于内脏脂肪的蓄积引起肥胖的人群。

[0085] 因此,本发明的其他的实施方式,提供一种诊断被试验者是否为代谢综合征或者生活习惯病等的起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险人群、或者该疾病或者状态容易发展的人群的方法。本发明的其他的实施方式,提供一种判定被试验者是否为容易由于内脏脂肪的蓄积引起肥胖的人群的方法。这些方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288表示的SNP和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0086] 上述方法的步骤,与以上说明的步骤相同。即,从被试验者采取DNA含有试样,根据需要,从该DNA含有试样提取基因组DNA,之后,进行该试样中包含的基因组DNA上的SNP:rs9904288和/或rs2287019的类型的检测。内脏脂肪增大等位基因(rs9904288:C、rs2287019:C)的保有数多的被试验者,被诊断为起因于内脏脂肪蓄积的疾病、状态的发病的危险群、或者该疾病或状态容易发展的人群。或者,内脏脂肪增大等位基因的保有数多的被试验者,被判定为容易由于内脏脂肪的蓄积引起肥胖的人群。根据需要,可以将上述内脏脂肪增大等位基因和rs55669001或者rs11650936的风险等位基因(rs55669001:T、rs11650936:G)的合计保有数作为判定基准。

[0087] 本发明的其他的实施方式,提供一种该被试验者中该疾病或者症状的发病或者发展的抑制方法,包括:在上述诊断方法中,对被诊断为代谢综合征或者生活习惯病等的起因于内脏脂肪蓄积的疾病、状态的发病的危险群、或者该疾病或者状态容易发展的群的被试验者,进行处置,使得上述疾病或者状态不发病或者不发展。作为对该被试验者进行的,用于抑制该疾病或者状态的发病或发展的处置,可以举出给药疗法、运动疗法、饮食疗法、生活习惯改善指导等。这些处置,组合进行效果更好,因而优选。这些处置,在医生或者精神疗法等的指导下进行。例如,如果是给药疗法,在医生的指导下进行,与患者的疾病状态配合,给药适当的种类和量。

[0088] 本发明的其他的实施方式,提供一种用于判定上述被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低、被试验者的内脏脂肪量增大的危险性的、或者被试验者的起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险性或发展的容易性的试剂。该试剂包含用于检测出dbSNP:ID rs9904288表示的SNP的试剂。优选该试剂盒进一步包含用于检测出dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的试剂。更优选该试剂盒进一步包含用于检测出dbSNP:ID rs55669001或者dbSNP:ID rs11650936表示的SNP的试剂。

[0089] 用于检测出上述SNP的试剂,例如是用于基于上述的SNP分型方法检测出上述SNP的多态性部位的试剂。例如,用于检测出rs9904288表示的SNP的试剂是用于检测出上述表1所示的rs9904288的多态性部位的碱基(与序列号1的第27位相当的位置上的C或T)的试剂。或者例如,用于检测出rs2287019表示的SNP的试剂是用于检测出上述表1所示的rs2287019的多态性部位的碱基(与序列号2的第27位相当的位置上的C或T)的试剂。优选用于检测出上述SNP的试剂是SNP分型用的寡核苷酸引物或者探针。

[0090] 优选用于检测出上述rs9904288表示的SNP的试剂是选自下述(1)~(6)中任一个的寡核苷酸,这些寡核苷酸作为SNP分型用引物或者探针使用:(1)由序列号1表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号1的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;(2)由序列号1表示的碱基序列的27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;(3)由序列号1表示的碱基序列的27号碱基的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;(4)由与上述(1)~(3)中任一个至少90%相同,并且与序列号1表示的碱基序列的27位相当的位置的碱基为C或T的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;(5)由与序列号1表示的碱基序列的27号碱基的10碱基上游至10碱基下游的碱基序列90%以上相同的碱基序列构成,并且与该27号碱基相当的位置的碱基为C或T的寡核苷酸;或者(6)上述(1)~(5)所述的寡核苷酸的100%互补链。

[0091] 优选用于检测出上述rs2287019表示的SNP的试剂是选自下述(1')~(6')中任一个的寡核苷酸,这些寡核苷酸作为SNP分型用引物或者探针使用:(1')由序列号2表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号2的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;(2')由序列号2表示的碱基序列的27号碱基的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或T;(3')由序列号2表示的碱基序列的27号碱基的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30的碱基长的寡核苷酸,其中,该27号碱基为C或者T;(4')由与上述(1')~(3')中任一个至少90%相同,并且与序列号2表示的碱基序列的27位相当的位置的碱基为C或T的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸;(5')由与序列号2表示的碱基序列的27号碱基的10碱基上游至10碱基下游的碱基序列90%以上相同的碱基序列构成,并且与该27号碱基相当的位置的碱基为C或T的寡核苷酸;或者(6')上述(1')~(5')所述的寡核苷酸的100%互补链。

[0092] 使用本发明的试剂盒进行判定的步骤可以按照上述本发明的判定方法的步骤来进行。在优选实施方式中,通过使用本发明的试剂盒中所含的试剂的SNP分型,上述SNP的多态性部位的碱基被检测出,求出该rs9904288表示的SNP中的风险等位基因(C等位基因)的数量。优选,求出rs9904288以及rs2287019中的风险等位基因(都是C等位基因)的合计数。另外优选求出rs9904288中的风险等位基因(C等位基因)、以及rs55669001和/或

rs11650936中的风险等位基因(rs55669001:T、rs11650936:G)的合计数。另外优选求出rs9904288、rs2287019、以及rs55669001和/或rs11650936中的风险等位基因。被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低、内脏脂肪量增大的危险性的、或者起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险性或发展的容易性的判定基于风险等位基因的数量来进行。包含大量风险等位基因的被试验者被判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高、内脏脂肪量增大的危险性高、或者起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险性高、或者该疾病或者状态容易发展。

[0093] 作为本发明的示例的实施方式,在本说明书中进一步公开了以下的组合物、制造方法、用途或者方法。但是,本发明不受这些实施方式的限定。

[0094] <1>一种从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高或者低的被试验者采取的DNA含有材料的判定方法,包括检测出从被试验者采取的DNA含有试样中包含的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0095] <2>一种被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0096] <3>一种被试验者的对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高低的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0097] <4>一种对内脏脂肪蓄积的遗传易感性的高或者低的被试验者的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0098] <5>一种从内脏脂肪量增大的危险性的、高或者低的被试验者采取的DNA含有试样的判定方法,包括检测出从被试验者上采取的DNA含有试样中包含的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0099] <6>一种对被试验者的内脏脂肪量增大的危险性进行判定的方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0100] <7>一种对被试验者的内脏脂肪量增大的危险性的高低进行判定的方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0101] <8>一种内脏脂肪量增大的危险性的高或者低的被试验者的判定方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0102] <9>一种从属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险人群的被试验者采取的DNA含有试样的判定方法,包括检测出从被试验者采取的DNA含有试样中包含的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0103] <10>一种对属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群的被试验者进行判定的方法,包括检测出被试验者的DNA上的dbSNP:ID rs9904288和/或dbSNP:ID rs2287019表示的SNP的类型。

[0104] <11>根据<1>所述的方法,优选进一步包括以下:

[0105] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者采取的DNA含有试样;

[0106] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述DNA含有试样判定为从对



内脏脂肪蓄积的遗传易感性低的被试验者采取的DNA含有试样；

[0107] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者采取的DNA含有试样；

[0108] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更低的被试验者采取的DNA含有试样；

[0109] 在上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下，将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者采取的DNA含有试样；

[0110] 在上述rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下，将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性低的被试验者采取的DNA含有试样；

[0111] 在上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者采取的DNA含有试样；或者

[0112] 在上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更低的被试验者采取的DNA含有试样。

[0113] <12>根据<2>~<4>中任一项所述的方法，优选进一步包括如下：

[0114] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者；

[0115] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性低的被试验者；

[0116] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者；

[0117] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更低的被试验者；

[0118] 在上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者；

[0119] 在上述rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性低的被试验者；

[0120] 在上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者；或者

[0121] 在上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更低的被试验者。

[0122] <13>根据<5>所述的方法，优选进一步包括以下：

[0123] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下，将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性高的被试验者采取的DNA含有试样；

[0124] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T的情况下，将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性低的被试验者采取的DNA含有试样；

[0125] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性更高的被试验者采取的DNA含有试样；

[0126] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性更低的被试验者采取的DNA含有试样；



[0127] 在上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性高的被试验者采取的DNA含有试样;

[0128] 在上述rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性低的被试验者采取的DNA含有试样;

[0129] 在上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性更高的被试验者采取的DNA含有试样;或者

[0130] 在上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性更低的被试验者采取的DNA含有试样。

[0131] <14>根据<6>~<8>中任一项所述的方法,进一步优选包括如下:

[0132] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性高的被试验者;

[0133] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性低的被试验者;

[0134] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性更高的被试验者;

[0135] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性更低的被试验者;

[0136] 在上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性高的被试验者;

[0137] 在上述rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性低的被试验者;

[0138] 在上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性更高的被试验者;或者

[0139] 在上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量更多的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性更低的被试验者。

[0140] <15>根据<9>所述的方法,优选进一步包括如下:

[0141] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述DNA含有试样判定为从属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群、或者该疾病或者状态容易发展的人群的被试验者采取的DNA含有试样;

[0142] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或发展的人群的被试验者采取的DNA含有试样;

[0143] 在上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述DNA含有试样判定为从属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群、或者该疾病或者状态容易发展的人群的被试验者采取的DNA含有试样;或者

[0144] 在上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或发展的人群的被试验者采取的DNA含有试样。

[0145] <16>根据<10>所述的方法,优选进一步包括如下:

[0146] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述被试验者判定为属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群、或者该疾病或者状态容易发展的人群的被试验者;

[0147] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下,将上述被试验者判定为属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或发展的人群的被试验者;

[0148] 在上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述被试验者判定为属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群、或者该疾病或者状态容易发展的人群的被试验者;或者

[0149] 在上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量更多的情况下,上所述被试验者判定为属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或发展的人群的被试验者。

[0150] <17>根据<1>所述的方法,优选进一步包括,检测出上述DNA上的dbSNP:ID rs9904288和rs2287019表示的SNP的类型和以下的工序:

[0151] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C,并且上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者采取的DNA含有试样;

[0152] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T,并且rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性低的被试验者采取的DNA含有试样;

[0153] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量合计更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者采取的DNA含有试样;或者

[0154] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更低的被试验者采取的DNA含有试样。

[0155] <18>根据<2>~<4>中任一项所述的方法,优选进一步包括,检测出上述DNA上的dbSNP:ID rs9904288和rs2287019表示的SNP的类型和以下的工序:

[0156] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C,并且上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者;

[0157] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T,并且rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性低的被试验者;

[0158] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量合计更多的情况下,将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者;或者

[0159] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下,将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更低的被试验者。

[0160] <19>根据<5>所述的方法,优选进一步包括,检测出上述DNA上的dbSNP:ID rs9904288和rs2287019表示的SNP的类型和以下的工序:

[0161] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C,并且上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪增大的危险性高的被试验者采取的DNA含有试样;

[0162] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T,并且rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪增大的危险性低的被试验者采取的DNA含有试样;

[0163] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量合计更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪增大的危险性更高的被试验者采取的DNA含有试样;或者

[0164] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪增大的危险性更低的被试验者采取的DNA含有试样。

[0165] <20>根据<6>~<8>中任一项所述的方法,优选进一步包括,检测出上述DNA上的dbSNP:ID rs9904288和rs2287019表示的SNP的类型和以下的工序:

[0166] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C,并且上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪增大的危险性高的被试验者;

[0167] 在上述rs9904288表示的SNP类型为T/T,并且rs2287019表示的SNP类型为T/T的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪增大的危险性低的被试验者;

[0168] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量合计更多的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪增大的危险性更高的被试验者;或者

[0169] 在上述rs9904288表示的SNP的T等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下,将上述被试验者判定为内脏脂肪增大的危险性更低的被试验者。

[0170] <21>根据<9>所述的方法,优选进一步包括,检测出上述DNA上的dbSNP:ID rs9904288和rs2287019表示的SNP的类型和以下的工序:

[0171] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C,并且上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述DNA含有试样判定为从属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群、或者该疾病或者状态容易发展的人群的被试验者采取的DNA含有试样;或者

[0172] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量合计更多的情况下,将上述DNA含有试样判定为从属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或发展的人群的被试验者采取的DNA含有试样。

[0173] <22>根据<10>所述的方法,优选进一步包括,检测出上述DNA上的dbSNP:ID rs9904288和rs2287019表示的SNP的类型和以下的工序:

[0174] 在上述rs9904288表示的SNP类型为C/T或者C/C,并且上述rs2287019表示的SNP类型为C/T或者C/C的情况下,将上述被试验者被判定为从属于起因于内脏脂肪蓄积的疾病或

者状态的发病的危险群、或者该疾病或者状态容易发展的人群的被试验者；或者

[0175] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs2287019表示的SNP的C等位基因的数量合计更多的情况下，将上述被试验者判定为从属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或者发展的人群的被试验者。

[0176] <23>根据<1>所述的方法，优选进一步包括以下：

[0177] 检测出上述DNA上的dbSNP：ID rs9904288和rs55669001表示的SNP的类型；以及

[0178] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs55669001表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者采取的DNA含有试样。

[0179] <24>根据<2>～<4>中任一项所述的方法，优选包括以下：

[0180] 检测出上述DNA上的dbSNP：ID rs9904288和rs55669001表示的SNP的类型；以及

[0181] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs55669001表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下，将上述被试验者判定为对内脏脂肪蓄积的遗传易感性更高的被试验者。

[0182] <25>根据<5>所述的方法，优选进一步包括以下：

[0183] 检测出上述DNA上的dbSNP：ID rs9904288和rs55669001表示的SNP的类型；以及

[0184] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs55669001表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从内脏脂肪量增大的危险性更高的被试验者采取的DNA含有试样。

[0185] <26>根据<6>～<8>中任一项所述的方法，优选进一步包括以下：

[0186] 检测出上述DNA上的dbSNP：ID rs9904288和rs55669001表示的SNP的类型；以及

[0187] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs55669001表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下，将上述被试验者判定为内脏脂肪量增大的危险性更高的被试验者。

[0188] <27>根据<9>所述的方法，优选包括以下：

[0189] 检测出上述DNA上的dbSNP：ID rs9904288和rs55669001表示的SNP的类型；以及

[0190] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs55669001表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下，将上述DNA含有试样判定为从属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或发展的人群的被试验者采取的DNA含有试样。

[0191] <28>根据<10>所述的方法，优选进一步包括以下：

[0192] 检测出上述DNA上的dbSNP：ID rs9904288和rs55669001表示的SNP的类型；以及

[0193] 在上述rs9904288表示的SNP的C等位基因的数量和上述rs55669001表示的SNP的T等位基因的数量合计更多的情况下，将上述被试验者判定为属于更容易引起起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病或发展的人群的被试验者。

[0194] <29>根据<1>～<28>中任一项所述的方法，优选通过使用选自下述(1)～(9)中的任一个寡核苷酸作为引物或者探针的SNP分型来进行上述SNP的类型的检测，

[0195] (1) 由序列号1表示的碱基序列的部分序列，并且与序列号1的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15～30碱基长的寡核苷酸；

[0196] (2) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或T)的5～24碱基

上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0197] (3) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或T)的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0198] (4) 由序列号2表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号2的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0199] (5) 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或T)的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0200] (6) 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或者T)的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30的碱基长的寡核苷酸；

[0201] (7) 由与上述(1)~(3)中任一个至少90%相同,并且与序列号1表示的碱基序列的27位相当的位置的碱基为C或T的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0202] (8) 由与上述(4)~(6)中任一个至少90%相同,并且与序列号2表示的碱基序列的27位相当的位置的碱基为C或T的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0203] (9) 上述(1)~(8)所述的寡核苷酸的100%互补链。

[0204] <30>选自下述(1)~(9)中任一个的寡核苷酸的,作为用于判定对内脏脂肪蓄积的遗传易感性、内脏脂肪量增大的危险性、或者起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态的发病的危险群的SNP分型用引物或者探针的用途：

[0205] (1) 由序列号1表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号1的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0206] (2) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或T)的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0207] (3) 由序列号1表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或T)的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0208] (4) 由序列号2表示的碱基序列的部分序列,并且与序列号2的27位相当的位置的碱基为C或T的序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0209] (5) 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或T)的5~24碱基上游至5~24碱基下游的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0210] (6) 由序列号2表示的碱基序列的27号碱基(并且该27号碱基为C或者T)的7~15碱基上游至7~15碱基下游的碱基序列构成的15~30的碱基长的寡核苷酸；

[0211] (7) 由与上述(1)~(3)中任一个至少90%相同,并且与序列号1表示的碱基序列的27位相当的位置的碱基为C或T的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0212] (8) 由与上述(4)~(6)中任一个至少90%相同,并且与序列号2表示的碱基序列的27位相当的位置的碱基为C或T的碱基序列构成的15~30碱基长的寡核苷酸；

[0213] (9) 上述(1)~(8)所述的寡核苷酸的100%互补链。

[0214] <31>优选上述<9>、<10>、<15>、<16>、<21>、<22>、<27>和<28>~<30>中,上述起因于内脏脂肪蓄积的疾病或者状态,为代谢综合征、生活习惯病或者内脏脂肪蓄积引起的肥胖。

[0215] 实施例

[0216] 以下,表示实施例,对本发明进行更具体的说明。

[0217] 实施例1

[0218] (1) 内脏脂肪蓄积易感性SNP的鉴定

[0219] 在自治医科大学附属医院健康诊断中心,对普通人健康检查中心受诊的3013人进行知情同意,取得在本研究中使用同意的2222名,进行GIP基因或者GIPR基因的SNP与、内脏脂肪面积、腹围径和BMI的基因关联性分析。对象者表示于表2。各对象者的内脏脂肪面积,使用基于其与计算机断层扫描Computed Tomography (CT) 分析显示强相关被确认了的阻抗法的内脏脂肪计(DIABETES CARE,28:451-453,2005)进行测定。此外,测定各对象者的腹围径和身高、体重,计算BMI。

[0220] 表2

[0221] 对象的概要

	男性	女性
人数(人)	1223	999
年龄(岁)	52.69 (0.27)	50.69 (0.27)
体重(kg)	69.79 (0.31)	55.48 (0.29)
身体质量指数 (Body mass index) (kg/m <sup>2</sup> )	24.39 (0.09)	22.63 (0.12)
腹围径(cm)	87.22 (0.25)	80.83 (0.30)
内脏脂肪面积 (cm <sup>2</sup> )	116.22 (1.20)	62.63 (0.89)

[0223] 人数以外的项目表示平均值(标准误差)。

[0224] 从各对象者采取的全血中分离白血球,从中使用Gentra Puregene Blood Kit (QIAGEN) 提取基因组DNA。GIP和GIPR基因的SNP分型利用TaqMan (注册商标) SNP Genotyping Assays (Life Technologies公司制造) 和KAPA PROBE FAST qPCR kit (Kapa Biosystems公司制造),使用PRISM Sequence Detection System 7900HT (Life Technologies公司制造),按照TaqMan (注册商标) PCR法进行。上述步骤,按照各个试剂盒和机器所附的指南进行。分析的SNP如表3和表4所示。

[0225] 表3

[0226] 作为分析对象的SNP

	SNP ID (NCBI dbSNP)	等位基因 1/等位基因 2	基因 名	染色体序 号	物理位置 (碱基对)	选定基准
	rs2287019	T/C	GIPR	19	50894012	Speliotes et al.2011 <sup>a</sup>
	rs55669001	C/T	GIPR	19	50869075	Okada et al.2012 <sup>a</sup>
	rs12941604	A/G	GIP	17	44362012	HapMap JPT tag <sup>b</sup>
	rs9904288	C/T	GIP	17	44386972	HapMap
	rs2291725	C/T	GIP	17	44394131	HapMap
	rs4794008	C/T	GIP	17	44403960	HapMap
	rs1390154	A/G	GIP	17	44426482	HapMap
	rs11650936	C/G	GIP	17	44427260	HapMap

[0228] <sup>a</sup>通过BMI为标的的GWAS鉴定的。

[0229] <sup>b</sup>基于国际人类基因组单体型图计划(HapMap)的日本(JPT)小组的连锁不平衡状态选定的。

[0230] 表4

[0231] 作为分析对象的SNP的碱基序列

NCBI dbSNP	碱基序列	序列号
rs2287019	CTGAGGAGCATTGGTAAGGGTGAATG[C/T]GGAGGTGGGCCCCAGCCCACCTGGG	2
rs55669001	GCAGTCCCCAAGATAAAATAGGGTA[C/T]TTGGGCAGAAACAAAGAGCAGAGGT	3
rs12941604	TTCTGTACTATGCAGTGATACATGAA[A/G]GCATGGGCTCGGGTTAATAGGCCTA	4
rs9904288	GGCCCACTCTGGATTGGAGAAGCA[C/T]ACACAAGGCATCAAGGTGTTGCTTT	1
rs2291725	CTCCTCCTCCTTCTATTAGCTTGAC[C/T]GGCCAGCTCCAGCGCCCGAGCCTCC	5
rs4794008	TGCTCAAGTCTGCAAGTTCCACACTC[C/T]CCAGAAGCAGCAGAATATGCGAGGA	6
rs1390154	ATTGATTGGTGTTCATCTCTCCCTT[C/T]TGAATGAGCCCAGCACTCACATTAA	7
rs11650936	TAGGAAAAGGCCAAGAAATACAACAG[C/G]CTTTTGTAGACCATCTTTTAGCCCT	8

[0233] 括号内表示SNP。

[0234] 上述SNP和内脏脂肪面积、腹围径和BMI的关联,通过性别、年龄等调节后的多元线性回归模型进行验证。此外,遗传方式假定为加性模型(additive model)。这次分型的8个SNP任一个都没有发现Hardy-Weinberg平衡的误差。各GIRP基因的SNP和内脏脂肪面积、腹围径和BMI的关联性,显著性水平设定为 $p < 0.05$ 。另一方面,针对GIP基因,为了进行6种SNP调查,实施为了避免第一种错误的Bonferroni校正,将显著性水平设定为 $P < 0.0083$ 。

[0235] 其结果,GIP基因和位于其附近的6种的SNP中,rs9904288的C等位基因(等位基因1)的保持者,与BMI、腹围径没有关联性,但与内脏脂肪面积显著关联。另一方面,其他5种的SNP,与内脏脂肪面积、腹围径和BMI的任一个都没有发现显著关联性(表5上)。此外,CIPR基因和位于其附近的SNP中,rs2287019的C等位基因(等位基因2)的保持者,BMI和腹围径大,内脏脂肪面积大。另一方面,rs55669001发现有同样倾向,但是与内脏脂肪面积、腹围径和BMI的任一个都没有发现显著差(表5下)。因此,表明上述rs9904288的C等位基因和rs2287019的C等位基因是对内脏脂肪蓄积的风险等位基因(即,内脏脂肪增大等位基因)。

[0236] 表5

[0237] GIP基因的关联分析

		rs12941604	rs9904288	rs2291725	rs4794008	rs1390154	rs11650936
[0238]	基因型频率 (人数)						
	1/1	10	83	1232	1403	232	1594
	1/2	266	641	833	730	988	579
	2/2	1946	1498	157	89	1002	49
	N.D.	0	0	0	0	0	0
	BMI						
	$\beta$	0.050	-0.042	0.004	-0.022	-0.025	-0.041
	$P$	0.017	0.043	0.865	0.295	0.224	0.051
	$\beta$	0.043	-0.047	0.015	-0.012	-0.042	-0.037
	$P$	0.029	0.017	0.439	0.558	0.033	0.062
	腹围径						
	$\beta$	0.027	-0.046	0.025	-0.010	-0.033	-0.027
	内脏脂肪面积						
	$P$	0.087	0.004	0.126	0.520	0.042	0.091

[0239] GIPR基因的关联分析



		rs2287019	rs55669001
<b>基因型频率</b>			
[0240]	(人数)		
	1/1	101	678
	1/2	762	1095
	2/2	1314	409
	N.D.	45	40
<b>BMI</b>	$\beta$	0.059	0.030
	$P$	0.005	0.155
<b>腹围径</b>	$\beta$	0.047	0.036
	$P$	0.009	0.074
<b>内脏脂肪面积</b>	$\beta$	0.043	0.030
	$P$	0.008	0.065

[0241] N.D.表示因技术问题不能决定基因型的样品数。

[0242]  $\beta$ 表示等位基因2多元线性回归模型内的SNP的效果的大小和方向

[0243] (2) 内脏脂肪增大等位基因保有数与内脏脂肪面积的关联性

[0244] 针对各对象者,分析内脏脂肪增大等位基因的合计保有数与内脏脂肪面积的关联性。结果发现,内脏脂肪增大等位基因的保有数越多,内脏脂肪面积越大,其遗传关联,相较于针对各SNP单独进行关联分析的情况下(rs9904288: $P=0.04$ 、rs2287019: $P=0.08$ )较强(图1:多元线性回归分析、 $P=0.00047$ )。

[0245] 同样,针对各对象者,计算GIP基因的SNP的rs9904288的风险等位基因(内脏脂肪增大等位基因:C)和GIPR基因的SNP的rs55669001的风险等位基因(T等位基因)的合计保有数,分析其与内脏脂肪面积的关联性。其结果发现,风险等位基因的保有数越多的对象者,内脏脂肪面积越大(多元线性回归分析, $P=0.0015$ )。进一步,针对各对象者,计算GIP基因的SNP的rs11650936的风险等位基因(G等位基因)和GIPR基因的SNP的rs2287019的风险等位基因(内脏脂肪增大等位基因:C)的合计保有数,分析其与内脏脂肪面积的相关性。其结果发现,风险等位基因的保有数越多,对象者的内脏脂肪面积越大(多元线性回归分析、 $P=0.0016$ )。但是,上述2个风险等位基因的组合,相较于rs9904288和rs2287019的2SNP的内脏脂肪增大等位基因(分别为C等位基因和C等位基因)的组合,与内脏脂肪面积的关联性较弱(表6)。

[0246] 表6

[0247] GIP-GIPR基因的风险等位基因的累计数和内脏脂肪面积的关联

[0248]	GIP 基因的 SNP	GIPR 基因的 SNP	等位基因的保有数和内脏脂肪面积的关联性: 多元线性回归分析 (P 值)
	rs9904288 (风险等位基因 C)	-	$P=0.004$
	-	rs2287019 (风险等位基因 C)	$P=0.008$
	rs9904288 (风险等位基因 C)	rs2287019 (风险等位基因 C)	$P=0.00047$
	rs9904288 (风险等位基因 C)	rs55669001 (风险等位基因 T)	$P=0.0015$
	rs11650936 (风险等位基因 G)	rs2287019 (风险等位基因 C)	$P=0.0016$



[0249] 以上结果表明,rs9904288和rs2287019为内脏脂肪蓄积易感性SNP,并且rs9904288的C等位基因和rs2287019的C等位基因为对内脏脂肪蓄积的风险等位基因。通过考察这些风险等位基因的有无或保有数,能够判定对内脏脂肪蓄积的遗传易感性高的被试验者或者内脏脂肪容易蓄积的被试验者。特别是,通过组合上述2个SNP作为指标使用,能够提高判定的精度。而且上述结果表明,通过在使用上述的rs9904288或者rs2287019的风险等位基因的基础上,进一步使用rs55669001的T等位基因和rs11650936的G等位基因作为判定指标,相较于该rs9904288或者rs2287019单独作为指标的情况下能够精度更好地进行判定。

## 序列表

	<110> 花王株式会社(KAO CORPORATION)	
	<120> 内脏脂肪蓄积易感性的判定方法	
	<130> KS1367	
	<150> JP2014-060342	
	<151> 2014-03-24	
	<160> 8	
	<170> PatentIn version 3.5	
	<210> 1	
	<211> 52	
	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
[0001]	<400> 1 ggcccatact ctggattgga gaagcacaca caaggcatca aggtgttgct tt	52
	<210> 2	
	<211> 52	
	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
	<400> 2 ctgaggagca ttgtaaggg tgaatgcgga ggtgggcccc agcccacctg gg	52
	<210> 3	
	<211> 52	
	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
	<400> 3 gcagttcccc aagataaaat aggttacttg ggcagaaaca aagagcagag gt	52
	<210> 4	
	<211> 52	

	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
	<400> 4	
	ttctgtacta tgcagtata catgaaagca tgggctcggg ttaataggcc ta	52
	<210> 5	
	<211> 52	
	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
	<400> 5	
	ctctctctcc ttctattag cttgaccggc cagctccagc gcccagacct cc	52
	<210> 6	
	<211> 52	
	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
[0002]	<400> 6	
	tgctcaagtc tgcaagtcc acactcccca gaagcagcag aatatgcgag ga	52
	<210> 7	
	<211> 52	
	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
	<400> 7	
	attgattggt gttcatctc tcccttctga atgagcccag cactcacatt aa	52
	<210> 8	
	<211> 52	
	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
	<400> 8	
	taggaaaagg ccaagaata caacagcctt ttgagacca tcttttagcc ct	52

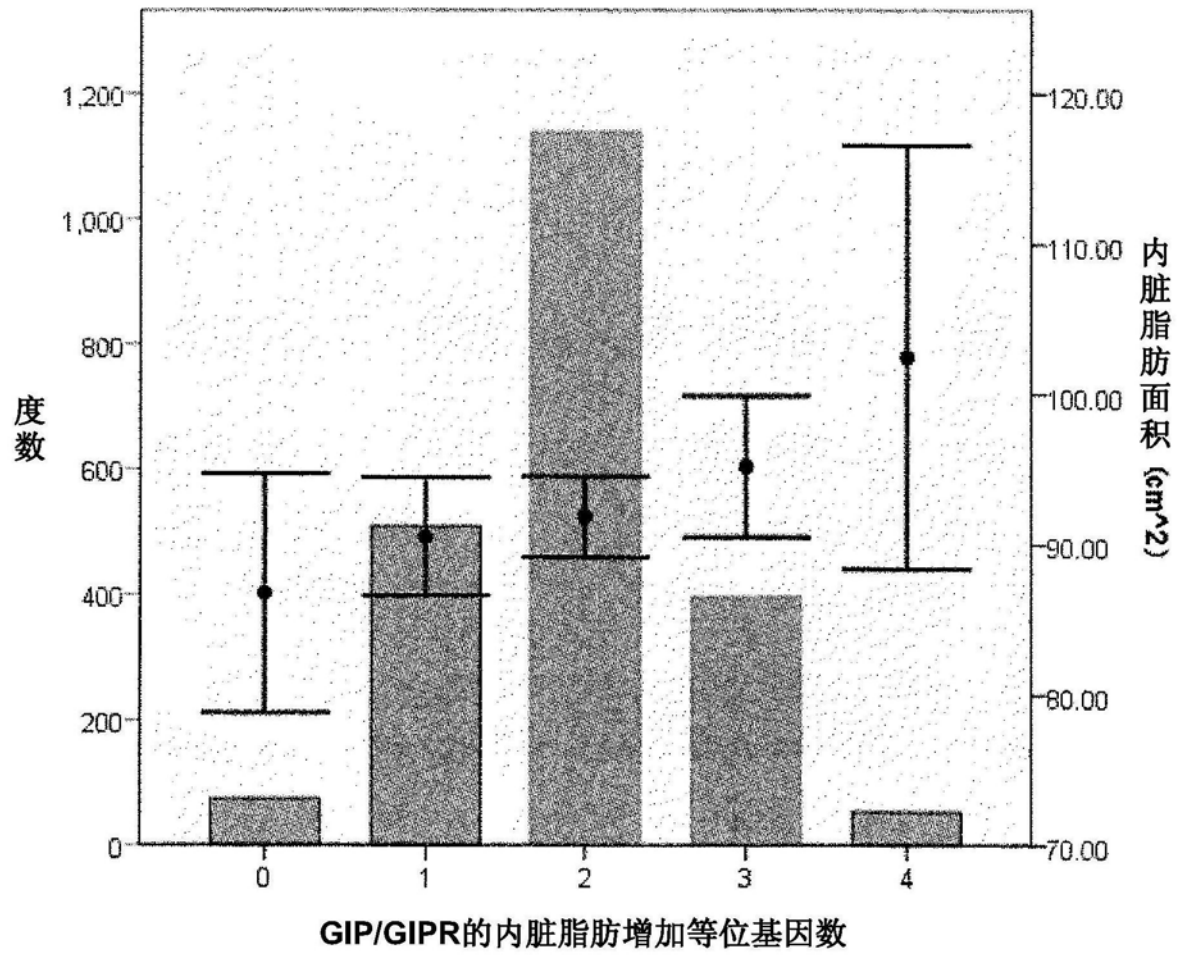


图1