

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-521629
(P2018-521629A)

(43) 公表日 平成30年8月9日(2018.8.9)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)		C 1 2 Q	1/68 1 0 0 Z	4 B 0 6 3
G 0 6 F 19/18 (2011.01)		G 0 6 F	19/18 Z N A	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)		C 1 2 N	15/09 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願2017-559528 (P2017-559528)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月19日 (2015.11.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年1月15日 (2018.1.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2015/051206
 (87) 国際公開番号 W02016/183659
 (87) 国際公開日 平成28年11月24日 (2016.11.24)
 (31) 優先権主張番号 2,891,830
 (32) 優先日 平成27年5月15日 (2015.5.15)
 (33) 優先権主張国 カナダ (CA)

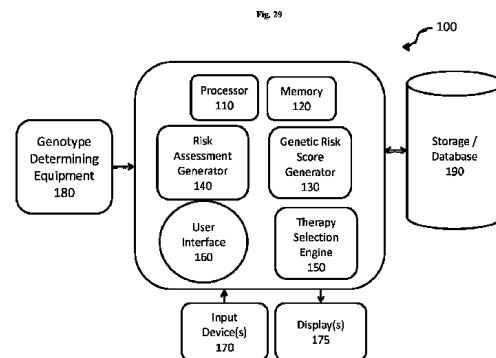
(71) 出願人 506280535
 センター フォー アディクション ア
 ンド メンタル ヘルス
 カナダ国 オンタリオ州 トロント ラッ
 セル ストリート 33
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴
 (74) 代理人 100138759
 弁理士 大房 直樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自殺リスクに関する遺伝マーカーおよび関連する方法

(57) 【要約】

本発明は、深刻な自殺行為の遺伝標識と、関連する組成、コンピューター・システム、および方法とを提供する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

重大自殺関連行動（SSB）の危険のある状態にある素質者を識別するための、コンピューターで実施される方法であって、複数の一塩基多型（SNP）について前記素質者の遺伝子型を、決定するステップまたは受け取るステップを含み、前記複数は、表 1 において特定されている SNP の 2 以上のものから、または表 2 において特定されている SNP のパネルの少なくとも 1 つのパネルにおける各 SNP からなる、方法。

【請求項 2】

請求項 1 の方法であって、少なくとも 1 つのプロセッサにより、前記複数の SNP の各遺伝子型に遺伝的リスク・スコアを割り当てるステップを更に含む方法。

10

【請求項 3】

請求項 2 の方法であって、少なくとも 1 つのプロセッサにより、前記複数の SNP の前記遺伝的リスク・スコアの合計に基づいて、前記素質者についての合計遺伝的リスク・スコアを生成するステップを更に含む方法。

【請求項 4】

請求項 3 の方法であって、少なくとも 1 つのプロセッサにより、少なくとも前記素質者の合計遺伝的リスク・スコアを含む 1 以上のデータ属性を用いて、前記素質者についての SSB リスク評価を生成するステップ更に含む方法。

【請求項 5】

請求項 4 の方法であって、前記 1 以上のデータ属性は、前記素質者の診断、併用薬品、併存症、年齢、性別、および民族性からなるグループから選択された 1 以上の特徴を更に含む、方法。

20

【請求項 6】

請求項 4 または 5 の方法であって、前記素質者の SSB リスク評価のインディケーションを出力するステップを更に含む方法。

【請求項 7】

請求項 6 の方法であって、前記インディケーションは、音響的な、視覚的な、または文字のインディケーション、またはそれらのインディケーションの組み合わせである、方法。

【請求項 8】

請求項 6 または 7 の方法であって、前記 SSB リスク評価は、低、中、または高から選択される、方法。

30

【請求項 9】

請求項 5 - 8 の何れか方法であって、前記出力するステップは、グラフィカル・ユーザー・インターフェース（GUI）に対してのものである、方法。

【請求項 10】

請求項 5 - 9 の何れかの方法であって、前記素質者の遺伝子型は、前記遺伝子型を決定するために用いられる機器から直接的に受け取られるか、または、前記素質者の遺伝子型は、ユーザーにより入力される、方法。

【請求項 11】

請求項 5 - 10 の何れかの方法であって、前記決定するステップは生体外で行われる、方法。

40

【請求項 12】

請求項 5 - 11 の何れかの方法であって、前記決定するステップの前に、前記素質者から生物学的サンプルを得るステップを更に含む方法。

【請求項 13】

請求項 12 の方法であって、前記生物学的サンプルは血液または唾液である、方法。

【請求項 14】

素質者が、一般集団と比較して、重大自殺関連行動（SSB）のリスクの増加している状態にあるかを評価するための生体外診断方法であって、複数の一塩基多型（SNP）に

50

ついて前記素質者の遺伝子型を、生体外で決定するステップ又は受け取るステップを含み、前記複数は、表 1 において特定されている S N P の 2 以上のものから、または表 2 において特定されている S N P のパネルの少なくとも 1 つのパネルにおける各 S N P からなる、生体外診断方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 の生体外診断方法であって、前記複数の S N P の各遺伝子型に遺伝的リスク・スコアを割り当てるステップと、前記複数の S N P の前記遺伝的リスク・スコアの合計に基づいて、前記素質者についての合計遺伝的リスク・スコアを生成するステップと、少なくとも前記素質者の合計遺伝的リスク・スコアを含む 1 以上のデータ属性を用いて、前記素質者についての S S B リスク評価を生成するステップとを更に含む生体外診断方法。

10

【請求項 1 6】

請求項 1 5 の生体外診断方法であって、前記 1 以上のデータ属性は、前記素質者の診断、併用薬品、併存症、年齢、性別、および民族性からなるグループから選択された 1 以上の特徴を更に含む、生体外診断方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 の生体外診断方法であって、前記素質者の S S B リスク評価のインディケーションを出力するステップを更に含む生体外診断方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 の生体外診断方法であって、前記インディケーションは、音響的な、視覚的な、または文字のインディケーション、またはそれらのインディケーションの組み合わせである、生体外診断方法。

20

【請求項 1 9】

請求項 1 7 または 1 8 の生体外診断方法であって、前記 S S B リスク評価は、低、中、または高から選択される、生体外診断方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 4 - 1 9 の何れかの生体外診断方法であって、前記決定するステップ、前記受け取るステップ、前記割り当てるステップ、前記生成するステップ、および前記出力するステップのうち 1 以上のステップがコンピューターにより行われる、生体外診断方法。

【請求項 2 1】

複数の一塩基多型 (S N P) を増幅するために適切なプライマーの形態、または識別するために適切なプローブの形態のヌクレオチドのセットを含む部品のキットであって、前記複数は、表 1 において特定されている S N P の 2 以上のもの、または表 2 において特定されている S N P のパネルの少なくとも 1 つのパネルにおける各 S N P からなる、キット。

30

【請求項 2 2】

実行可能な命令を含む非一時的なコンピューター可読媒体であって、前記実行可能な命令は、少なくとも 1 つのプログラマブルのプロセッサで実行されたときに、前記少なくとも 1 つのプログラマブルのプロセッサに、複数の一塩基多型 (S N P) について素質者の遺伝子型を受け取るステップであって、前記複数は、表 1 において特定されている S N P の 2 以上のもの、または表 2 において特定されている S N P のパネルの少なくとも 1 つのパネルにおける各 S N P からなる、受け取るステップと、前記複数の S N P の各遺伝子型へ遺伝的リスク・スコアを割り当てるステップと、前記複数の S N P の前記遺伝的リスク・スコアの合計に基づいて、前記素質者の合計遺伝的リスク・スコアを生成するステップと、少なくとも前記素質者の合計遺伝的リスク・スコアを含む 1 以上のデータ属性を用いて、前記素質者の S S B リスク評価を生成するステップと、前記素質者の S S B のリスク評価のインディケーションを出力するステップとを含む動作を行わせる、コンピューター可読媒体。

40

【請求項 2 3】

重大自殺関連行動 (S S B) のリスクがある素質者を識別するシステムであって、遺伝的リスク・スコア生成器と、リスク評価生成器と、請求項 1 - 1 0 の何れかに記載の前記

50

方法を行うように構成された少なくとも1つのデータ・プロセッサとを含む、システム。

【請求項24】

請求項23のシステムであって、遺伝子型決定機器から素質者の遺伝データを受け取るように構成されるシステム。

【請求項25】

請求項23または24のシステムであって、前記素質者の遺伝データに加えて、1以上のデータ属性を電子健康管理歴から受け取るように構成されるシステム。

【請求項26】

請求項1-20の何れかに記載の方法であって、複数である前記2以上のSNPはGまたはHを含む、方法。

10

【請求項27】

請求項26に記載の方法であって、前記複数はGおよびHを含むか、GおよびHからなる、方法。

【請求項28】

請求項27に記載の方法であって、前記複数はIまたはKを更に含む、方法。

【請求項29】

請求項1-20の何れかに記載の方法であって、SNPの前記少なくとも1つのパネルは、パネル2、9、15、17、19、および20から選択される、方法。

【請求項30】

請求項1-20の何れかに記載の方法であって、SNPの前記少なくとも1つのパネルは、パネル9、15、17、および19から選択される、方法。

20

【請求項31】

請求項30に記載の方法であって、合計遺伝的リスク・スコアが2以上であることは、前記素質者がSSBについて高リスクな状態にあることを示す、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[01] 本発明は、自殺リスクの遺伝マーカーと、関連するコンピューター・システム、組成、および方法とに関する。

30

【背景技術】

【0002】

[02] 自殺は、一年間に世界で百万の命を奪い、それぞれの自殺完遂について20回の自殺完遂がなされ、これが公衆衛生上の重大な問題となっている。90%を越える自殺の犠牲者に対しては、少なくとも1つの精神科診断がなされており、それは双極性障害(BD)を含み、40年まで追跡したBDの8%が自殺を行った。自殺の試みは家族内で多く行われる傾向があり、二卵性双生児の間よりも一卵性双生児の間でのほうが多くの一致があり、一致する表現型は自殺完遂と自殺未遂との双方を含む、ということが観察により証明されているように、自殺は顕著な遺伝成分を有する。双子の自殺の報告では、自殺関連行動のヘリタビリティは最大55%と概算されている(Voracek & Loibk, 2007年)

40

【0003】

[03] 2004年のZubenkoおよび協力者による連鎖解析から始まり、自殺に対しての多くの連鎖解析が行われてきた。染色体2の短腕についての彼等の発見は、後に、162のBDの系統群で複製され(Willourその他、2007年)、より最近、2p12の局部的連鎖解析のメタ分析で確認された(Butlerその他、2010年)。

【0004】

[04] 最近の技術的進歩は、ゲノムにわたっての何十万の一塩基多型の高スループットの遺伝子型判定を可能にしている。ゲノム全体にわたる重要な(5×10^{-8} より小さい有意水準を有するものと定める)発見は現在まで報告されていないが、多くの示唆的な発

50

見がなされている (Perroudその他、2011; Schosserその他、2011年)。例えば、最近、以前に自殺完遂があった1201人を含む2698人のBD患者のサンプルについてのゲノムワイド関連解析 (GWAS) が報告された。レプリケーション (replication) BDサンプル (STEP-BD、WTCCC、UCL) でのディスカバリー (discovery) サンプル (GAIN、TGEN、ドイツ人) からの $p < 1 \times 10^{-3}$ のマーカーのメタ分析の後、最も大きく関連するマーカーは、染色体領域2p25での遺伝子間領域におけるrs300774であり、これはSH3YL1、ACP1、およびFAM150Bの遺伝子を含む。この関連の発見は、死後前頭前皮質遺伝子解析 (post-mortem prefrontal cortical gene expression analysis) によりサポートされており、自殺の犠牲者ではない者よりも自殺完遂者のほうがACPI発現がかなり高いことが発見されている。BDサンプル (STEP-BD、WTCCC、UCL) についての自殺未遂のGWASの別の報告からの最も強い関連の信号は、遺伝子間の染色体10のマーカーrs1466846からのものであったが、この発見は、レプリケーション・サンプルでは複製されなかった (GAIN、TGEN、ドイツ人) (Perlisその他、2010年)。

10

【0005】

[05] 強い関連の信号とロバストな複製との双方を欠くことになる理由の一部は、結果変数として自殺未遂を二分することが原因で、サンプルが分析するには力不足であることであり得る。自殺傾向スコアについてのGWASは、スケジュール・フォー・クリニカル・アセスメント・イン・ニューロサイキアトリー (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry) (SCAN) のインタビューから導き出されるものであり、RADIAN T解析からの主な鬱病サンプルを用いて行われた (Schosserその他、2011年)。自殺傾向スコアは、自殺の念慮から試みまでの自殺重大度を捕捉する。このように、自殺に関する更なる遺伝的危険因子を特定する必要がある。

20

【発明の概要】

【0006】

[06] 本発明は、BD患者の大きいサンプルと関連するゲノムワイド関連解析における、およびBD患者における自殺行為のGWASにおける、危険性の高い重大な自殺行為と関連する新たな遺伝マーカーの発見に基づく。重大自殺関連行動のリスクに寄与するものであり、従って、後に詳細に説明するように、危険な状態にある個人を特定するための方法および組成において有用なものである、多数のマーカーとマーカーのパネルとを発明者は特定した。

30

【0007】

[07] 本発明は、重大自殺関連行動 (SSB) の危険のある状態にある素質者を識別するための、コンピューターで実施される方法を含む方法と、方法を実施するように適用され設計されるコンピューター・システムとを提供する。1つの実施形態では、方法は、複数の一塩基多型 (SNP) について素質者の遺伝子型を決定または受け取ることを含み、上記の複数の、表1において特定されているSNPの2以上、3以上、または4以上のものからなるか、または、上記の複数の、表2において特定されているSNPのパネルの少なくとも1つのものにおける各SNPからなる。1つの実施形態では、複数のSNPは、マーカーFおよびH (表8において特定されているもの) を含むか、またはそれらから成る。1つの実施形態では、本発明の方法は、表1に載せられているSNPから選択された少なくとも3つのSNPについての素質者の遺伝子型を決定または受け取ることを含む。1つの実施形態では、上記の少なくとも3つのSNPは、マーカーFおよびHと、IとK (表8において特定されているもの) との何れかまたは双方とを含む。

40

【0008】

[08] 実施形態では、複数である2以上のSNPはGまたはHを含む。実施形態では、複数である2以上のSNPは、GおよびHからなる。実施形態では、複数のものは更にIまたはKを含む。

【0009】

[09] 1つの実施形態では、方法は、複数の一塩基多型 (SNP) について素質者の遺

50

伝子型を決定すること又は受け取ることを含み、上記の複数は、表2において特定されているSNPのパネルの少なくとも1つのものにおける各SNPからなる。1つの実施形態では、パネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも5%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル1-17および19-22から選択される。1つの実施形態では、パネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも6%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル1、3-5、7-17、および19-22から選択される。1つの実施形態では、パネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも7%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル1、3-5、9-11、13、14、16、17、および19-22から選択される。1つの実施形態では、パネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも8%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル3-5、9-11、13、14、20、および22から選択される。1つの実施形態では、パネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも9%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル4、9、13、20、および22から選択される。

10

20

30

40

50

【0010】

[10] 実施形態では、パネルは、表2のパネル2、9、15、17、19、および22から、選択される。

【0011】

[11] 実施形態は更に、複数のSNPの各遺伝子型へ遺伝的リスク・スコアを割り当てることと、複数のSNPの遺伝的リスク・スコアの合計に基づいて、素質者の合計遺伝的リスク・スコアを生成することを含む。素質者の合計遺伝的リスク・スコアは、単独で又は1以上の追加の特徴と組み合わせて（これはデータ属性とも呼ばれる）、素質者をSSBのリスクに応じて、例えば、「低」、「中」、または「高」のリスクのグループに分類するために、用いられる。即ち、方法は更に、少なくとも素質者の合計遺伝的リスク・スコアを含む1以上のデータ属性を用いて、素質者のSSBリスク評価を生成することを含む。1以上のデータ属性（合計遺伝的リスク・スコア以外）は、素質者の診断、併用薬品、併存症、年齢、性別、民族性、ストレスのかかるライフ・イベント、幼年期のトラウマ、アルコール摂取、規制薬物の使用、向精神薬の使用のうち1以上のものを含み得る。1つの実施形態では、SSBリスク評価は、低と中と高とから選択される。1つの実施形態では、1.5より大きい遺伝的リスク・スコアは、SSBに関して中リスクまたは高リスクとして分類される。1つの実施形態では、1.5と2.5との間の遺伝的リスク・スコアは、SSBに関して高リスクとして分類される。1つの実施形態では、少なくとも1.5、少なくとも2.0、少なくとも2.5、または少なくとも3.0の遺伝的リスク・スコアは、SSBに関して高リスクとして分類される。1つの実施形態では、2.0以上の遺伝的リスク・スコアは、SSBに関して高リスクとして分類される。1つの実施形態では、1.5と4.0との間、2.0と4.0との間、2.5と4.0との間、または3.0と4.0との間の遺伝的リスク・スコアは、SSBに関して高リスクとして分類される。1つの実施形態では、1.5以下の遺伝的リスク・スコアは、SSBに関して低リスクとして分類される。1つの実施形態では、0.5と1.5または2.0との間の遺伝的リスク・スコアは、SSBに関して中リスクとして分類される。

【0012】

[12] 方法は更に、素質者のSSBのリスク評価のインディケーションを出力することを含み、インディケーションは、音響的な、視覚的な、または文字のインディケーション、またはそれらの組み合わせとすることができる1つの実施形態では、出力は、グラフィカル・ユーザー・インターフェース（GUI）に対してのものである。1つの実施形態では、方法は更に、素質者のSSBリスク評価に基づいた推奨される行動方針を出力することを含み、行動方針は、患者のリスクに合わせた治療および/または介入の提案を含む。例えば、SSBについて中程度のリスクがあると識別された患者に対して、介入は、より頻繁な訪問および監視、薬物調節、他の治療（精神療法、認知行動療法、および脳刺激を含むが、これらには限定されない）を用いての増強を含む。SSBのリス

クが高いと識別された個人に対しては、中程度のリスクの個人に対して考えられた介入に加えて、より高度な観察を含み得る入院が考えられる。また、治療を行う医師は、リスクの高い個人に対して警戒を強めるように、家族に忠告し、他の介助者（例えば、地域看護師、社会福祉士、および精神衛生従事者）に警告する。

【0013】

[13] 1つの実施形態では、素質者の遺伝子型は、遺伝子型を決定する機器から直接に受け取られるか、または、素質者の遺伝子型は、ユーザーにより入力される。1つの実施形態では、決定するステップは、生体外で行われる。1つの実施形態では、方法は更に、決定するステップの前に、素質者から生物学的サンプルを得ることを含む。生物学的サンプルは、素質者のDNAを抽出するための任意の適切な生物学的サンプルであり得る。1つの実施形態では、生物学的サンプルは血液または唾液である。

10

【0014】

[14] 1つの実施形態では、方法は更に、1以上の患者固体別データ属性に関する入力を受け取ることを含み、患者固体別属性は、診断、併用薬品、併存症、年齢、性別、民族性、ストレスのかかるライフ・イベント、幼年期のトラウマ、アルコール摂取、規制薬物の使用、および向精神薬の使用のうち、1以上のものを含む又は1以上の選択されたものである。1つの実施形態では、1以上の患者固体別データ属性は、電子健康管理歴などのような電子レコードからデータを抽出するために用いられる機器から直接に受け取られる。1つの実施形態では、1以上の患者固体別データ属性は、ユーザーによる入力である。

20

【0015】

[15] 本発明はまた、素質者の重大自殺関連行動（SSB）のリスクが、一般集団と比較して増加した状態にあるかを評価するための生体外診断方法を提供し、方法は、複数の一塩基多型（SNP）について素質者の遺伝子型を、生体外で決定すること又は受け取ることを含み、上記の複数のSNPは、表1において特定されているSNPの2以上のもの、または表2において特定されているSNPのパネルの少なくとも1つのものにおける各SNPからなる。方法は更に、複数のSNPの各遺伝子型へ遺伝的リスク・スコアを割り当てることと、複数のSNPの遺伝的リスク・スコアの合計に基づいて、素質者の合計遺伝的リスク・スコアを生成することと、少なくとも素質者の合計遺伝的リスク・スコアを含む1以上のデータ属性を用いて、素質者のSSBリスク評価を生成することとを、含むことができる。使用され得る更なるデータ属性は、上記のようなものである。

30

【0016】

[16] 方法はまた、複数の一塩基多型（SNP）を増幅するために適切なプライマーの形態、または識別するために適切なプローブの形態のヌクレオチドのセットを含む部品のキットを提供し、上記の複数のSNPは、表1において特定されているSNPの2以上のもの、または表2において特定されているSNPのパネルの少なくとも1つのものにおける各SNPからなる。

【0017】

[17] 本発明はまた、実行可能な命令を含む非一時的なコンピューター可読媒体を提供し、実行可能な命令は、少なくとも1つのプログラマブルのプロセッサで実行されたときに、その少なくとも1つのプログラマブルのプロセッサに、方法、即ち、上記の方法の1以上のステップを含む動作、例えば、複数の一塩基多型（SNP）について素質者の遺伝子型を受け取るステップであって、上記の複数のSNPは、表1において特定されているSNPの2以上のもの、または表2において特定されているSNPのパネルの少なくとも1つのものにおける各SNPからなる、受け取るステップと、複数のSNPの各遺伝子型へ遺伝的リスク・スコアを割り当てるステップと、複数のSNPの遺伝的リスク・スコアの合計に基づいて、素質者の合計遺伝的リスク・スコアを生成するステップと、少なくとも素質者の合計遺伝的リスク・スコアを含む1以上のデータ属性を用いて、素質者のSSBリスク評価を生成するステップと、素質者のSSBのリスク評価のインディケーションを出力するステップとを行わせる。

40

50

【 0 0 1 8 】

[18] 本発明はまた、重大自殺関連行動（SSB）のリスクがある素質者を識別するシステムを提供し、システムは、遺伝的リスク・スコア生成器と、リスク評価生成器と、前記の方法または前記方法の1以上のステップを行うように構成された少なくとも1つのデータ・プロセッサとを含む。1つの実施形態では、システムは、遺伝子型決定機器から素質者の遺伝データを受け取るように構成される。1つの実施形態では、システムは、素質者の遺伝データに加えて、1以上のデータ属性を電子健康管理歴から受け取るように構成される。1つの実施形態では、システムは更に、自然言語処理コンポーネントを含む。1つの実施形態では、システムは更に、1以上の患者固体別データ属性に関する入力を受け取るためのグラフィカル・ユーザー・インターフェースを含み、患者固体別属性は、診断、併用薬品、併存症、年齢、性別、民族性、ストレスのかかるライフ・イベント、幼年期のトラウマ、アルコール摂取、規制薬物の使用、および向精神薬の使用のうちの、1以上のものを含む又は1以上の選択されたものである。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 9 】

【図1】[19] 図1は、マーカーAC（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図2】[20] 図2は、マーカーBC（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

20

【図3】[21] 図3は、マーカーCD（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図4】[22] 図4は、マーカーACD（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図5】[23] 図5は、マーカーBCD（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

30

【図6】[24] 図6は、マーカーABCDE（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図7】[25] 図7は、マーカーFH（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図8】[26] 図8は、マーカーGH（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図9】[27] 図9は、マーカーFGH（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

40

【図10】[28] 図10は、マーカーFHI（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図11】[29] 図11は、マーカーFHK（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図である。

【図12】[30] 図12は、マーカーGHJ（表8において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y軸）を示す箱ひげ図

50

である。

【図 1 3】[31] 図 1 3 は、マーカー G H K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 1 4】[32] 図 1 4 は、マーカー H J K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 1 5】[33] 図 1 5 は、マーカー F G H I（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 1 6】[34] 図 1 6 は、マーカー F G H J（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 1 7】[35] 図 1 7 は、マーカー F G H K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての、生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 1 8】[36] 図 1 8 は、マーカー F G J K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 1 9】[37] 図 1 9 は、マーカー F H I J（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 0】[38] 図 2 0 は、マーカー F H J K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 1】[39] 図 2 1 は、マーカー G H I J（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 2】[40] 図 2 2 は、マーカー G H I K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 3】[41] 図 2 3 は、マーカー G H J K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 4】[42] 図 2 4 は、マーカー G I J K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 5】[43] 図 2 5 は、マーカー H I J K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 6】[44] 図 2 6 は、マーカー F G H I J（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 7】[45] 図 2 7 は、マーカー F G I J K（表 8 において特定）に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 8】[46] 図 2 8 は、マーカー F H I J K に関する加法的な遺伝子型リスク・スコア（x 軸）にわたっての生の自殺重大度スコア（y 軸）を示す箱ひげ図である。

【図 2 9】[47] 図 1 9 は、本発明の 1 以上の特徴を実装するためのコンピューター・システムの概略である。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0020】

[48] 本発明の主題事項は、部分的には、素質者の重大自殺関連行動（SSB）のリスクに関する情報を提供する特定の遺伝マーカーの発見と関連する。これに関して、SSBは、1以上の自殺未遂と能動的な自殺念慮とを含む。それらのマーカーは本発明者により発見されたものであり、双極性障害（BD）の患者における、およびBD患者における自殺未遂のGWASにおける、自殺関連行動の重大度の最初のGWASであると信じられている。遺伝マーカーは、SSBのリスクに関して情報を提供するものであると発明者に判定された一塩基多型（SNP）の形である。例えば、発明者は、特定のマーカーのパネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも5%の分散があり得ることを発見した。更に、マーカーの特定の組み合わせの影響が更に大きいことが発見され、SSBのリスクにおける分散が約6%から約10%、または約8%から約10%となる。

10

【0021】

[49] 本発明の方法は、ここで説明したように、素質者の1以上のSNPでの遺伝子型に部分的に基づいて、そしてオプションとして、1以上の追加の素質者固有の要因に基づいて、素質者のSSBのリスクに関しての使える情報を含む出力を提供する。ここで説明される方法は、双極性障害と診断された素質者から得たデータを用いて開発されたが、方法は、大鬱病性障害を含めての鬱病と診断された人に対して、および何れの精神系疾患とも診断されていない素質者に対して、一般化可能である。方法は、例えば、一般集団よりもSSBのリスクが高い個人を特定するために素質者をスクリーニングする際に、有用である。このような方法は、例えば、薬物治療や療法またはこれら双方の形で適切な治療を提供して個人のリスクを低減させることを目的とする早期の介入のために、危険状態にある個人を特定する際に、有用である。本発明はまた、例えば、臨床試験、特に、てんかんを治療するための、精神医学的な兆候に対して開発中の薬、および中枢神経系（CNS）の活動についての他の神経性の薬と関連する臨床試験へ参加させる素質者をスクリーニングする際の、有用なツールである。本発明はまた、例えば、軍役、警察職務、民間定期航空路の水先案内、消防などを含めての、SSBを強め得る高ストレスの活動と結びつくであろう素質者をスクリーニングする際の、有用なツールであり得る。

20

【0022】

[50] 1つの実施形態では、素質者は精神病患者である。ここで用いられる用語「精神病患者」は、精神病または精神障害の1以上の症状を軽減するために1以上の薬物治療および/または療法での治療または処置の必要があることを示す診断がなされた人間である。1つの実施形態では、1以上の薬物治療は、抗精神病または抗鬱の薬物治療である。

30

【0023】

[51] 本発明の方法により提供されるリスクの出力は、ここでは、「重大自殺関連行動リスク評価」または「SSBリスク評価」と呼ばれる。このリスク評価は、ここで特定されるSNPの1以上のものの、またはここで規定されるSNPの1以上のパネルでの、素質者の遺伝子型についての情報を組み入れる。更に、リスク評価は、オプションとして、例えば、素質者の診断、併用薬品、併存症、年齢、性別、民族性、幼年期のトラウマ、ストレスのかかるライフ・イベント、アルコール摂取、規制薬物の使用、および向精神薬の使用を含む追加のデータ属性（互換的に、特徴または要因とも呼ばれる）の1以上のものを、組み入れることができる。

40

【0024】

[52] 1つの実施形態において、本発明は、素質者のSSBのリスクを定する方法を提供し、方法は、表1に載っているSNPの1以上のもの、または表2に載っているSNPのパネルの1以上のものに関して、素質者の遺伝子型を決定すること又は受け取ることを含む。1つの実施形態では、方法は、表1のSNP（F-K）の少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全てに関して、または表2に載っているSNPのパネル（1-22）の少なくとも1つに関して、素質者の遺伝子型を決定すること又は受け取ることを含む。

50

【 0 0 2 5 】

[53] 1つの実施形態では、本発明の方法は更に、本発明の方法により決定された素質者のリスク評価に基づいた介入の提案を示す出力を含む。例えば、SSBのリスクが低いと識別された個人に対しては、規則的な監視を行う通常の介入が提案されるであろう。SSBのリスクが中程度と識別された個人に対しては、介入は、より頻繁な訪問および監視と、薬物調節と、精神療法、認知行動療法、および脳刺激を含むがこれらには限定されない他の治療を用いる増強とを含み得る。SSBのリスクが高いと識別された個人に対しては、中程度のリスクの個人に対して考えられた介入に加えて、それら個人の更に高度な観察を含み得る入院が考えられる。治療を行う医師は、警戒を強めるように、家族に忠告し、他の介助者（例えば、地域看護師、社会福祉士、および精神衛生従事者）に警告することができる。

10

【 0 0 2 6 】

[54] 自殺の念慮および行動を評価するための現在の方法は、主に、自殺の念慮および行動の発生について患者に対して能動的に質問を行うことに依存しているか、または、そのような発生について患者が自発的に報告することに依存しており、その後、イベントを適切なカテゴリへと遡及的に分類する。一般に受け入れ可能なカテゴリおよび定義は、例えば、「Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)」においてPosnerその他により概説されているもの、および「Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)」のSection 6（例えば、Section 6.011）に概説されているものを含み、精神病の診断および測定を目的としてツールのセットが世界保健機関により作られた（JK Wingその他、「SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry」、Arch Gen Psychiatry、1990年、47(6)、589-593を参照されたい）。典型的には、質問票の1つの目標は、自殺を考えた（自殺念慮）個人を識別し、それら個人の自殺念慮の重大度を、素質者の重大自殺関連行動のリスクのインジケータとして評価することである。例えば、質問票により、素質者が、死ぬという消極的な望みを受け入れるのか、または他の具体的ではない積極的な自殺念慮（何れの方法も意図も計画も無し）を有するのかを判定するための探求を行うことができる。そのような消極的な望みや、具体的ではないが積極的な自殺念慮は、自殺関連行動の重大度のスライディング・スケールでは、低と評価されるであろう。計画された方法、それを行う様式、およびそれを行う意図のうちの1以上のもを含む積極的な自殺念慮は、自殺関連行動の重大度のスケールでは、高と評価されるであろう。更に、質問票により、自殺の意図のない自傷行為、切迫した自殺関連行動へ向けての準備行為、中止による自殺未遂、中断による自殺未遂、自殺未遂などのような、何れかの報告された自殺関連行動の重大度をカテゴリに分けるための探求を行うことができる。

20

30

【 0 0 2 7 】

[55] 本発明の環境では、素質者は、人間である素質者である。特定の実施形態では、人間である素質者は、大人の素質者、大人の男性の素質者、小児科の素質者、または高齢（老年性）の素質者から選択されるが、これらの用語は医療技術において理解されている。特定の実施形態では、素質者は、素質者の民族性に従って更に定義される。例えば、1つの実施形態では、素質者は、アフリカ人、北アフリカ人、南アフリカ人、ヨーロッパ人、西ヨーロッパ人、北ヨーロッパ人、アジア人、日本人、漢民族、および韓国人から選択された民族グループのメンバーであることを、自己識別するか、または遺伝的に判定される。1つの実施形態では、素質者はヨーロッパの民族性である。ここでは、民族性という用語と系統という用語は交換可能に用いられる。

40

【 0 0 2 8 】

[56] 1つの実施形態では、本発明の方法は、精神疾患と診断されている素質者へ向けたものである。1つの実施形態では、精神疾患は鬱病性障害である。1つの実施形態では、素質者は、大鬱病性障害（鬱病または反復性鬱病とも呼ばれる）と診断されている。1つの実施形態では、精神疾患は双極性障害である。1つの実施形態では、素質者は、緊張病、抑鬱気分、厳しい脅迫観念および/または衝動または精神運動性激越からなるグルー

50

ブから選択された1以上の症状を呈する。1つの実施形態では、素質者は、躁病の1以上の症状を呈し、その症状は、高揚した、開放的な、または過敏性の気分、誇張された目標指向の活動、膨らんだ自尊心または誇大的態度、および睡眠の必要性の低下を含むがこれらには限定されない。1つの実施形態では、素質者は、衝動制御障害、行為障害、または破壊的障害の1以上の症状を呈し、症状は、攻撃的衝動の制御の失敗、人/動物/財産への攻撃、および広く受け入れられている規則に対する重大な違反を含む。

【0029】

[57] 別の実施形態では、本発明の方法は、何れの精神疾患とも診断されていない素質者へ向けたものである。

【0030】

[58] 1つの実施形態では、SSBのリスク評価を出力することに加えて、本発明の方法は更に、推奨される行動または治療の指針を出力することを含む。推奨される行動または治療の指針は、患者に施す特定の薬物治療と、患者に対する現在の監視を増やすこと又は減らすことを含む患者の監視と、認知行動療法を含むがこれには限定されないカウンセリングとのうちの1以上のものを含み得る。1つの実施形態では、薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)および不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬(MOI)から選択される。1つの実施形態では、薬は、SSRI、MOI、エイコサペンタエン酸(EPA)、COX-2阻害薬、およびリチウムから選択される。

【0031】

遺伝マーカーおよび組み合わせ

[59] 1つの実施形態では、本発明の方法は、表1に載っているSNP(マーカーFないしK)から選択された1以上のSNPでの、または表2に載っているパネルから選択された少なくとも1つのSNPのパネルでの素質者の遺伝子型を、決定すること又は受け取ることを含む。

【0032】

[60] 1つの実施形態では、本発明の方法は、表1に載っているSNPから選択された少なくとも2つのSNPに関して(マーカーFないしK)、素質者の遺伝子型を決定すること又は受け取ることを含む。1つの実施形態では、少なくとも2つのSNPは、マーカーFおよびHを含む(表8で特定)。1つの実施形態では、本発明の方法は、表1に載っているSNP(マーカーFないしK)から選択された少なくとも3つのSNPに関して、素質者の遺伝子型を決定すること又は受け取ることを含む。1つの実施形態では、少なくとも3つのSNPは、マーカーFおよびHと、IまたはKの何れかまたは双方とを含む(表8で特定)。

【0033】

[61] 1つの実施形態では、本発明の方法は、表2に載っているパネルから選択された1以上のSNPのパネルに関して、素質者の遺伝子型を決定すること又は受け取ることを含む。1つの実施形態では、1以上のパネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも5%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル1、3-17、および19-22から選択される。1つの実施形態では、1以上のパネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも6%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル1、3-5、7-11、13-17、および19-22から選択される。1つの実施形態では、1以上のパネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも7%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル1、3-5、9-11、13、14、16、および19-22から選択される。1つの実施形態では、1以上のパネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも8%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル3-5、9-11、13、14、20、および22から選択される。1つの実施形態では、1以上のパネルは、SSBのリスクにおいて少なくとも9%の分散のあるパネルから選択され、例えば、パネルは表2のパネル9、13、20、および22から選択される。

【0034】

10

20

30

40

50

[62] 一般に、1.5より大きい遺伝子型リスク・スコアを持つ個人は、SSBに関して中リスクまたは高リスクがあると分類され、少なくとも1.5、少なくとも2.0、または少なくとも3.0のリスク・スコアを持つ個人は、SSBに関して高リスクがあると分類される。一般に、1.5以下の遺伝子型リスク・スコアを持つ個人は、一般に、SSBに関して低リスクであると分類される。マーカーの各パネルと関連する特定のリスクの分類は、表2に示されている。

【0035】

[63] 前記の方法の何れかのものの1つの実施形態では、方法は更に、表3に載っているSNP(マーカーAないしE)から選択された1以上の追加のSNPでの素質者の遺伝子型を決定すること又は受け取ることを含む。

10

【0036】

[64] この開示を通して、SNPは、それらの「rs」番号により示され、また、基準配列と呼ばれる(ここで用いられるSNP参照配列およびそれらの配列識別子については表1および表3を参照)。参照配列は、一塩基多型を太字で示す。所与のSNPの「rs」番号は、HapMap協会により提供された参照番号である。rs番号は、例えば、HapMapデータベース、または「UCSC Genome Bio informatics」のウェブ・ページを含む類似のデータベースおよび「US National Center for Biotechnology Information」により維持されている類似のデータベースにおいてrs番号を問い合わせることにより、特定のSNPに関する既知の情報の多くを得るためには、十分なものである。

20

【0037】

[65] 1つの実施形態では、リスク評価は質的であり、例えば、高、中、低である。別の実施形態では、リスク評価は数値である。リスク評価は、方法に含まれる1以上のSNPに関しての素質者の合計遺伝的リスク・スコアを組み入れる。合計遺伝的リスク・スコアは、例えば、後に定義するSNPのパネルに含まれる各SNPの各遺伝子型に関する個々のリスク・スコアの合計である。遺伝子型は、リスクのある対立遺伝子についてのホモ接合体(高リスクの遺伝子型)に対して「1」、ヘテロ接合体(中リスクの遺伝子型)に対して「0.5」、および保護的な対立遺伝子についてのホモ接合体(低リスクの遺伝子型)に対して「0」とコード化される。表1および表3は、遺伝子型と、ここで説明する各SNPの各遺伝子型に関するリスク・スコアとを載せている。表2は、遺伝子型と、ここで説明するSNPのパネルに関するリスク・スコアとを載せている。

30

【0038】

[66] 1つの実施形態では、方法は、他の関連する情報をリスク評価に組み入れることができる。例えば、方法は、素質者の民族性、年齢、および性別に関する情報を組み入れることができる。1つの実施形態では、リスク評価は、素質者の民族性に関する情報を組み入れることができる。方法はまた、幼年期のトラウマ、ストレスのかかるライフ・イベント、アルコール摂取、規制薬物の使用、および向精神薬の使用などのような患者の特定の環境要因を含む他の要因と、素質者の診断、併用薬品、併存症、年齢、性別、および民族性とを、組み入れることができる。

【0039】

[67] 後のセクションで説明するように、リスク評価は、素質者におけるSSBのリスクを避ける又は減らすことにより治療成績を向上させるため、およびSSBのリスクを減らすための適切な治療または介入を選択するため、および現在リスクのある個人を特定するためのスクリーニングを行うために、方法で使用される。リスク評価はまた、患者のSSBのリスクを最小化する患者のための治療計画を立案する方法において有用である。

40

【0040】

[68] 方法はまた、患者のリスクに従って患者を識別する患者固体別報告を生成および出力することと、そのリスクの評価を提供することと、患者のリスクに合わせた治療および/または介入の提案を含めることとを含む。

【0041】

【 表 1 】

表 1 : S S B と関連する S N P および関連する S N P と関連する S N P および関連する遺伝子型リスト・スコア。配列は染色体プラス鎖上で示されている

基準 SNP	遺伝子型リスト・スコア	基準配列	配列
F rs2610025	CC 1 / CA 0.5 / AA 0	SEQ ID NO: 1	ACTCATTGGCTTAAAAATTTTATTTC/A]CTAAATTTTGCAGAAATGACCCCTTAGG
G rs10448044	CC 1 / CT 0.5 / TT 0	SEQ ID NO: 2	CAGCCACCCTGGACAAAAGAATGGA[C/T]GTGGCCACAGGAACTGCTGCCACTA
H rs7079041	AA 1 / AG 0.5 / GG 0	SEQ ID NO: 3	AGAACAGTGGATATTGGTATCAGC]A/G]AATGTTGCTGCCCTGATCGTTCCTCT
I rs720903	AA 1 / AT 0.5 / TT 0	SEQ ID NO: 4	ACCCTTGCCCTCCCAAAGTGTGAGA[A/T]TATGAGCGTGAGCCACCACCATGCCCCAG
J rs10483836	GG 1 / GT 0.5 / TT 0	SEQ ID NO: 5	TATAATTTGATCCCTTAGTTGTAAT[G/T]TGATGATCACCTTGGAAATAACATTCA
K rs7244261	TT 1 / CT 0.5 / CC 0	SEQ ID NO: 6	TAAAATAACTCAGGTATTTTAAAAT[C/T]CAAAAATAAAAATATAATCTCTCAATT

10

20

30

40

【 0 0 4 2 】

【表 2】

表 2 : S S B と関連する S N P のパネルおよび関連する遺伝子型リスク・スコア
(示されたマーカーの組み合わせからの加法的遺伝子型リスク・スコア)

パネル番号	SNPs (人間)	遺伝子型リスク・ スコア	個人の数 (合計の%)	自殺重大度 グループ	説明された S B のリスクに おける分散の%
1	F,H	0	23 (0.097)	低	7.6
		0.5	79 (0.333)	中	
		1.0	80 (0.338)	中	
		1.5	47 (0.198)	中高	
		2.0	8 (0.034)	高	
2	G,H	0	61 (0.257)	中	5
		0.5	98 (0.414)	中	
		1.0	59 (0.249)	中高	
		1.5	19 (0.080)	高	
3	F,G,H	0	17 (0.072)	低	8
		0.5	54 (0.228)	中	
		1.0	74 (0.312)	中	
		1.5	57 (0.241)	中高	
		2.0	29 (0.122)	高	
		2.5	6 (0.025)	高	
4	F,H,I	0	19 (0.080)	低	9
		0.5	67 (0.283)	中	
		1.0	83 (0.350)	中	
		1.5	51 (0.215)	中高	
		2.0	16 (0.068)	高	
		2.5	1 (0.004)	高	
5	F,H,K	0	18 (0.076)	中	8.6
		0.5	57 (0.241)	中	
		1.0	74 (0.312)	中	
		1.5	60 (0.253)	中高	
		2.0	19 (0.080)	高	
		2.5	8 (0.034)	高	
		3.0	1 (0.004)	高	
6	G,H,J	0	33 (0.139)	中	5.6
		0.5	86 (0.363)	中	
		1.0	65 (0.274)	中	
		1.5	42 (0.177)	中高	
		2.0	10 (0.042)	高	
		2.5	1 (0.004)	高	
7	G,H,K	0	43 (0.181)	中	6.4
		0.5	79 (0.333)	中	
		1.0	71 (0.300)	中	
		1.5	31 (0.131)	中高	
		2.0	11 (0.046)	高	
		2.5	2 (0.008)	高	

【 0 0 4 3 】

10

20

30

40

【表 3】

パネル番号	SNPs (人間)	遺伝子型リスク・ スコア	個人の数 (合計の%)	自殺重大度 グループ	説明されたSB のリスクに おける分散の%
8	H,J,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0	44 (0.186) 73 (0.308) 69 (0.291) 40 (0.169) 11 (0.046)	中 中 中 高 高	6.1
9	F,G,H,I	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0	15 42 77 60 32 8 3	低 中 中 中 高 高 高	9.2
10	F,G,H,J	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5	11 37 61 66 38 21 2 1	低 中 中 中 中 高 高 高	8.4
11	F,G,H,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5	13 42 64 60 31 23 3 1	中 中 中 中 中 高 高 高	8.8
12	F,G,J,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5	20 50 54 66 34 9 3 1	中 中 中 中 中 高 高 高	6
13	F,H,I,J	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5	14 42 70 71 27 12	低 中 中 中 中 高	9.1

10

20

30

40

【 0 0 4 4 】

【表 4】

パネル番号	SNPs (人間)	遺伝子型リスク・ スコア	個人の数 (合計の%)	自殺重大度 グループ	説明されたS B のリスクに おける分散の%
		3.0	1	高	
14	F,H,J,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0	13 42 57 60 44 17 4	中 中 中 中 高 高 高	8.8
15	G,H,I,J	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0	26 77 71 45 15 2 1	中 中 中 中 高 高 高	6.9
16	G,H,I,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0	34 73 75 39 11 3 2	中 中 中 中 高 高 高	7.6
17	G,H,I,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0	28 60 64 54 24 6 1	中 中 中 中 高 高 高	7
18	G,I,J,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0	52 64 84 25 9 2 1	中 中 中 中 高 高 高	4.6
19	H,I,J,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5	35 67 75 42 15 3	中 中 中 中 高 高	7.5
20	F,G,H,I,J	0	10	低	

10

20

30

40

【 0 0 4 5 】

【表 5】

パネル番号	SNPs (人間)	遺伝子型リスク・ スコア	個人の数 (合計の%)	自殺重大度 グループ	説明されたS B のリスクに おける分散の%
		0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0	30 55 71 41 24 4 1 1	中 中 中 中 高 高 高 高	9.7
21	F,G,I,J,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0	17 46 44 77 34 13 4 1 1	低 中 中 中 中 高 高 高 高	7.1
22	F,H,I,J,K	0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5	11 34 57 61 45 23 4 2	低 中 中 中 中 中 高 高	10.2

10

20

【 0 0 4 6 】

30

ップを含む。これらは、薬物調節、認知行動療法、脳刺激、監視の強化、および入院に及ぶものである。

【0048】

[70] 素質者の遺伝子型は、当該技術分野では知られた技術、例えば、PCR解析、DNA塩基配列決定、5'エキソヌクラーゼ蛍光アッセイ(5'exonuclease fluorescence assay)、プローブ・ハイブリダイゼーションによる塩基配列決定、ドット・ブロッディング、オリゴヌクレオチド・アレイ(DNAチップ)・ハイブリダイゼーション解析、および非サンガー・ベースの高スループットのDNA塩基配列決定技術に関連する「次世代塩基配列決定」方法、またはこれらの組み合わせにより、決定される。次世代の塩基配列決定のシステムおよびサービスは、例えば、Life Technologies社およびIllumina社などの会社を通じて、商業的に入手可能である。SNPを検出するために使用できるリアルタイムPCR法は、例えば、Taqmanまたはモレキュラー・ビーコン・ベースのアッセイ(molecular beacon-based assay)(米国特許第5210015号、第5487972号、およびPCT WO95/13399)を含み、SNPの存在または不在を監視するために有用である。遺伝子型判定の技術は、例えば、Applied Biosystems(フォスター・シティ、カリフォルニア)などの会社から、商業的に入手可能である。

10

【0049】

[71] 素質者からの任意の適切な生物学的サンプルを、遺伝子型判定のためのDNAのソースとして用いることができる。1つの実施形態では、生物学的サンプルは唾液のサンプルである。別の実施形態では、生物学的サンプルは血液サンプルである。

20

【0050】

キット

[72] 本発明はまた、本発明の方法を実施するための診断用の製品およびキットである。1つの実施形態では、本発明により提供されるキットは、ポリメラーゼ連鎖反応において、表1で特定されているSNPにより定義された一塩基多型(SNP)を含む少なくとも1つのヌクレオチド配列を増幅するために適用されるプライマーのセットを含む。別の実施形態では、キットは、表2で特定されているパネルから選択されたSNPのパネルを増幅するために適用される少なくとも2以上のセットのプライマーを含む。

【0051】

[73] 1つの実施形態では、本発明により提供されるキットは、表1で特定されている少なくとも1つのSNPの存在、または表2で特定されているSNPの少なくとも1つのパネルの存在を識別するように適用される1以上の核酸プローブを含む。1つの実施形態では、プローブは、多型サイトの各側において少なくとも1つ、2つ、3つ、またはそれより多くのヌクレオチドを含む。

30

【0052】

[74] 核酸プライマーおよびプローブは、ここで説明されるSNPの増幅または検出において使用するために、任意の適切な長さとすることができ、最適な長さは、当業者に知られている技術を用いて容易に決定することができる。1つの実施形態では、プローブは、検出可能なマーカー、例えば、光または放射能を放出するか、そうでない場合には、例えば、基質または標的分子への結合を介して識別可能または選択可能なマーカーで、ラベル付けされる。核酸プローブにマーク付けする手段およびそのラベルを検出する手段は当該技術分野では知られている。

40

【0053】

[75] 本発明のキットはまた、オプションとして、限定ではないが、PCRまたはプローブ・ハイブリダイゼーションを行うため、または当業者には知られているであろうそのようなプロセスでの任意のステップを行うための1以上のバッファー、1以上のDNA増幅酵素、またはそれらの任意の組み合わせを含む試薬および/または製品と、限定ではないが、エキソヌクラーゼ・アッセイ、ヌクレオチド配列決定、またはそれらの任意の組み合わせで用いられるものを含めての、ここで説明される多型の遺伝子型判定を行うための1以上の試薬、成分、および製品と、ここで定義されるSNPのヌクレオチド配列の配

50

列を決定するDNA塩基配列決定反応を行うための1以上の試薬、成分、および製品と、表1、表2、および表3の何れかにおいて特定されているものを含む又は特定されているものからなる1または複数のヌクレオチド配列を含むジーン・チップ又はアレイとを含むことができる。

【0054】

システム

[76] 図29は、ここで説明する1以上の特徴を実施できるシステムの例を示す。ここでは、システム100はプロセッサ110およびメモリ120を含む。幾つかの実施形態では、メモリ120は、実行可能な命令を含むことができ、命令は、プロセッサ110により実行されたとき、プロセッサ110に、ここで説明した1以上の動作を行わせる。システム100はまた、ユーザー・インターフェース160を含み、ユーザー・インターフェース160は、例えば、1以上の入力デバイス170および1以上のディスプレイ175を通じて、システムがユーザーと対話することを可能にする。

10

【0055】

[77] システム100はまた、ここで説明する1以上の特徴を実施する1以上のモジュールおよび/またはエンジンを含むことができる。例えば、システム100は、例えば、素質者についての合計遺伝的リスク・スコアを生成することができる遺伝的リスク・スコア生成器130を含むことができる。システム100はまた、例えば、素質者の合計遺伝的リスク・スコアを含む1以上のデータ属性を用いて、素質者についてのリスク評価を生成することができるリスク評価生成器140を含むことができる。更に、システム100は、例えば、素質者のリスク評価に基づいて、素質者に対しての適切な治療または介入を選択することができる治療選択エンジン150を含むことができる。

20

【0056】

[78] 幾つかの実施形態では、システム100は、遺伝子型決定機器180から患者データを受け取るように構成することができる。幾つかの実施形態では、1以上の患者データは、データ接続を介してシステムと接続されるデータ・ストレージまたはデータベース190に格納することができる。

【0057】

[79] ここで説明される主題事項の1以上の構成または特徴は、デジタル電子回路、集積回路、特別に設計された特定用途向け集積回路(AASIC)、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ(FPGA)コンピューター・ハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、および/またはそれらの組み合わせで、実現することができる。それら様々な構成または特徴は、特別または汎用のものであり得る少なくとも1つのプログラマブル・プロセッサを含むプログラマブル・システムで実行可能および/または解釈可能な1以上のコンピューター・プログラムでの実装を含むことができ、プログラマブル・プロセッサは、ストレージ・システム、少なくとも1つの入力デバイス、および少なくとも1つの出力デバイスからデータおよび命令を受け取るように、およびそれらへデータおよび命令を送るように、結合される。プログラマブル・システムまたはコンピューティング・システムは、クライアントおよびサーバーを含むことができる。クライアントおよびサーバーは、一般には互いに離れており、典型的には通信ネットワークを通じて対話する。クライアントとサーバーとの関係は、それぞれのコンピューターで実行され且つ互いにクライアント/サーバーの関係性を有するコンピューター・プログラムにより生じる。

30

40

【0058】

[80] コンピューター・プログラムは、プログラム、モジュール、モデル・ジェネレーター、コンピューター命令、ソフトウェア、ソフトウェア・アプリケーション、アプリケーション、コンポーネント、またはコードと呼ばれることもあり、プログラマブル・プロセッサのための機械命令を含み、高レベルの手続型言語、オブジェクト指向プログラミング言語、関数型プログラミング言語、論理プログラミング言語で、および/またはアセンブリ/機械語で、実装することができる。ここで用いられる「機械読取可能媒体」という用語は、プログラマブル・プロセッサへ機械命令および/またはデータを提供するた

50

めに用いられる、例えば、磁気ディスク、光ディスク、メモリ、およびプログラマブル・ロジック・デバイス（PLD）などのような、任意のコンピューター・プログラム製品、装置、および/またはデバイスを表すものであり、機械命令を機械読取可能信号として受け取る機械読取可能媒体を含む。「機械読取可能信号」という用語は、プログラマブル・プロセッサへ機械命令および/またはデータを提供するために用いられる任意の信号を表すものである。機械読取可能媒体は、そのような機械命令を、例えば、非一時的な固体メモリや磁気ハード・ドライブやそれらと等価の任意の格納媒体での場合のように、非一時的に格納することができる。代替として又は追加として、機械読取可能媒体は、そのような機械命令を、例えば、プロセッサ・キャッシュや1以上の物理的プロセッサ・コアと関連する他のランダム・アクセス・メモリでの場合のように、一時的な様式で格納することができる。

10

【0059】

[81] ユーザーとの対話ができるようにするために、ここで説明される主題事項の1以上の構成または特徴は、情報をユーザーに表示するための、例えば、陰極線管（CRT）や液晶ディスプレイ（LCD）や発光ダイオード（LED）モニターなどのようなディスプレイ・デバイスと、ユーザーからコンピューターへ入力を提供するための、キーボードおよびポインティング・デバイス、例えば、マウスやトラック・ボールなどを有するコンピューターで、実装されることができる。ユーザーとの対話ができるようにするために、他の種類のデバイスを用いることもできる。例えば、ユーザーへ提供されるフィードバックは、任意の形の感覚的フィードバック、例えば、視覚的フィードバック、音響的フィードバック、または触覚的フィードバックなどとしてことができ、ユーザーからの入力は、任意の形で受け取ることができ、それは、例えば、音響的入力、音声的入力、または触覚的入力を含むが、これらには限定されない。他の可能な入力デバイスは、シングルポイントまたはマルチポイントの抵抗性または容量性のトラックパッドなどのようなタッチ・スクリーンや他の接触感知デバイス、音声認識ハードウェアおよびソフトウェア、光学スキャナー、光学ポインタ、デジタル・イメージ・キャプチャ・デバイスおよび関連する解釈用ソフトウェア、および同様のものを含むが、これらには限定されない。

20

【実施例】

【0060】

例

本発明は、下記の例により更に示される。

30

【0061】

例1

[82] 自殺関連行動重大度のGWASが、トロントからの428のBDケースのサンプルにおいて行われた。IMPUTE2を用い、参照として、1000のゲノム・プロジェクトのデータを用いてインプテーションが行われた。品質管理およびデータ解析は、PLINKおよびRを用いて行われた。自殺関連行動重大度の定量分析が行われた。データは、BD患者における自殺重大度の量的変数を用いてGWASを介して集められた。後に説明するように、我々は、BD患者における自殺重大度のこのGWASにおいて、2つの染色体関心領域を特定した。

40

【0062】

方法

[83] この研究に含まれるサンプルの特徴は以前に説明されている（Scottその他、2009年；Xuその他、2014年）。428のBD患者からなるサンプル（サンプルCA2）はCAMHで募られたものであり、CA2サンプルの詳細は以前に説明されている（Scottその他、2009年）。参加者は、自己報告によると、登録時点での年齢が少なくとも18歳でありヨーロッパ人系統であった。参加者は、ホームドクターの事務所、診療所、病院、および患者を支援するグループでの広告を通じて募られた。DSM-IVおよびICD-10の基準に従ってのBDについての参加者の診断は、スケジュール・フォー・クリニカル・アセスメント・イン・ニューロサイキアトリー（SCAN）を用いて確認

50

された。除外基準は、診断または報告された静注薬物依存性と、気分不一致精神病的特徴の存在と、アルコール、物質乱用または物質依存、薬物治療、または健康状態と同時の場合のみの又はその結果としての躁病エピソードの存在とを含む。参加者の自殺傾向は、スケジュール・フォー・クリニカル・アセスメント・イン・ニューロサイキアトリー (SCAN) 内の自殺重大度 (Suicide Severity) 項を用いて、以下のように、自殺しようではない場合は0、自殺または自傷を熟考している場合は1、重大な因果関係無しで自傷または試みを行う場合には2、重大な自傷または試みの場合には3、死ぬように計画された自殺の試みの場合には4と評価される。サンプルの特徴についての更なる詳細は表4に示されている。この研究に寄与する全ての手順は、1975年のヘルシンキ宣言(2008年に改訂)、および国および機関のヒト実験委員会の倫理基準に従う。

10

【0063】
【表7】

表4：自殺関連行動重大度のゲノムワイド関連解析に含まれる双極性障害サンプルについての人口統計情報

双極性障害サンプル	CA2
サイト	CAMH
ケースの数	308
遺伝子型判定プラットフォーム	Illumina Sentrix Human Hap550 Beadchip
自殺測定	SCAN 6.011
インピュテーション前のSNPの数	438625
平均年齢 (標準偏差)	43.06+/-12.41
性別比率 (男性の%)	0.4

20

【0064】

[84] サンプルCA2は、多くがIllumina社で「IlluminaSentrix Human Hap550 Beadchip」(アメリカ合衆国、カリフォルニア、サンディエゴ、Illumina Inc.)を用いて遺伝子型判定され、CA2サンプルからの290の素質者が「Genome Quebec」の施設(カナダ、ケベック、モントリオール)で遺伝子型判定された。

【0065】

[85] PLINK (Purcellその他、2007年)およびR(「R: A language and environment for statistical computing」、R Development Core Team(2008年)、R Foundation for Statistical Computing、オーストリア、ウィーン、ISBN 3-900051-07-0、URL <http://www.R-project.org>.)を用いて、品質管理手段が、CA2サンプルに別々に適用された。簡単に言うと、マーカーの95%未満が遺伝子型判定された個人は取り除かれ、95%未満が遺伝子型判定された又は5%未満の小さい対立遺伝子頻度を有するマーカーが除外された。クリプティック・リレーテッドネス(cryptic relatedness)が評価され、関連した個人の各ペア($PI^HAT > 0.05$ のペアと定義)の一人の個人に関して、より多くの表現型または遺伝子型の情報を欠いている場合には、その一人の個人が取り除かれた。性別は、遺伝データと一致した。平均ヘテロ接合度が決定され、異常値は取り除かれた。遺伝子型がハーディ・ワインベルグ平衡($p < 0.0001$)から大きく外れているマーカーは、後続の解析から除外された。サンプルの民族性を確認するために遺伝子型の多次元尺度(MDS)解析が行われ、4人の祖父母の全てについて自己報告したユダヤ人系統に対応した分離した集団が、取り除かれた。37438625マーカーを構築するためのサンプルの改善およびマップ位置の更新の後、308のCAケースが残った。

30

40

【0066】

[86] 基準として1000ゲノム・プロジェクト(Genomes Projectその他、2010年) build37 macGT1(ハプロタイプ・リリース日付:2012年3月)データを用いてCA2サンプルについてSHAPEIT2(Delaneauその他、2013年)

50

においてプリフェーズ (prephasing) した後に、IMPUTE2 (Howieその他、2012年)を用いる全ゲノム・インピュテーションが5 Mbセグメントにおいて行われた。PLINKフォーマットの出力は、次に、インピュテーション・スコア閾値を0.9として、GTOOL (Genetics Software Suite、著作権、2007年、The University of Oxford)を用いて変換された。その後、PLINKにおいて自殺重大度変数についての定量分析が行われた (双方のCA2について自殺重大度に対する線形回帰)。年齢、性別、過去のアルコール依存性/乱用、鬱病エピソードの数、および多次元尺度 (MDS) 解析からの最初の2つの成分が、共変数として含まれた。これらの発見を以前の自殺GWAS (Willourその他、2012年)のものとは比較するために、自殺未遂の履歴についての解析 (SCANの自殺重大度 (Suicide Severity) 項目において2以上のスコアの患者での、CA2に対するロジスティック回帰)もまた、PLINKにおいて行われた。従って、これらの自殺未遂者は、自殺ではない自傷を行った患者を含んだ。

10

【0067】

結果

[87] 2659407のマーカについての遺伝子型は、1000ゲノム・プロジェクトのデータを用いたインピュテーションの後に得られた。

【0068】

[88] 2つのクロモソーム領域におけるマーカが自殺重大度と関連することが、発見された (表5: 修正されていない $p < 0.05$ を持つ14のマーカ)。第1の関心領域はクロモソーム8q12内にあり、長い遺伝子間の非タンパク質のコーディングRNA遺伝子LINCO00968およびプロエンケファリン遺伝子PENKに近い。第2のストレッチはクロモソーム位置10p11.2にあり、これは遺伝子CCDC7 (coiled-coil domain containing 7)、C10orf68 (chromosome 10 open reading frame 68)、およびITGB1 (integrin, beta 1 (フィブロネクチン受容体ベータ・ポリペプチド抗原CD29はMDF2およびMSK12を含む))を取り囲む。この研究における上部のマーカの小さい対立遺伝子頻度は、1000ゲノム・プロジェクトからのヨーロッパ人サンプルのものを忠実に写し出した。

20

【0069】

[89] 自殺重大度のGWASに加えて、CA2サンプルにおける自殺未遂のGWASも行われた (表6: 修正されていない $p < 0.05$ を持つ4のマーカ)。示唆的関連 (suggestive associations) の2つの領域が発見された。第1のものは8q12 - q21に局在し、インターロイキン7 (IL7) 遺伝子の約400 kb上流であった。第2のものは、18q22におけるチオレドキシン関連の膜貫通タンパク質3コーディングTMX3遺伝子の約150 kb下流であった。

30

【0070】

【 8 8 】

表 5 : 双極性障害サンプルにおける自殺関連行動重大度のGWA Sからの結果。対立遺伝子 2 はテスト対立遺伝子である。

SNP	CHR	サンプル CA2		対立遺伝子 1 :	対立遺伝子 2
		ベータ	P		
rs2610025	8q23-q24	-	0.001265	C:A	C:A
rs7075553	10p11	0.03547	0.000803	G:A	G:A
rs980117	10p11	0.03705	0.001049	G:T	G:T
rs1832048	10p11	0.03727	0.000961	A:C	A:C
rs1413977	10p11	0.03727	0.000961	A:T	A:T
rs2184486	10p11	0.03727	0.000961	T:C	T:C
rs7899433	10p11	0.03727	0.000961	G:C	G:C
rs7899442	10p11	0.03727	0.000961	G:A	G:A
rs7899680	10p11	0.03727	0.000961	C:T	C:T
rs7078469	10p11	0.03727	0.000961	A:C	A:C
rs7079041	10p11	0.03727	0.000961	G:A	G:A
rs7900825	10p11	0.03727	0.000961	T:G	T:G
rs7914502	10p11	0.03623	0.03623	T:C	T:C
rs720903	10p11	-0.0429	0.03839	A:T	A:T

【 0 0 7 1 1 】

10

20

30

40

【表 9】

表 6：双極性障害サンプルにおける自殺未遂の GWA S からの結果。対立遺伝子 2 はテスト対立遺伝子である。

SNP	CHR	サンプル CA2		対立遺伝子 1:		対立遺伝子 2	
		オッズ比	P	対立遺伝子 1	対立遺伝子 2	対立遺伝子 1	対立遺伝子 2
rs10448042	8q12-q21	1.816	0.01003	A:G	A:G		
rs10448044	8q12-q21	1.854	0.007873	T:C	T:C		
rs3851150	18q22	2.108	0.002361	A:C	A:C		
rs7244261	18q22	2.125	0.002086	C:T	C:T		

【 0 0 7 2 】

検討

[90] 我々はここで、BD 患者における自殺重大度の第 1 の GWA S からの 2 つのクロモソーム領域における興味を持てる発見を報告する。クロモソーム 8 での関心領域は、オピオイド・ポリペプチド・ホルモン・プロエンケファリンについてコード化する P E N K 遺伝子の 5' に位置する。P E N K タンパク質は、中枢神経系を含む殆どの組織で発現し、尾状核、被殻、中心核、および中隔側座核で最大限に発現する。遺伝子マウス・モデルは、不安な挙動およびすくみ挙動の制御について P E N K を関係付けした。これはまた、ストレスにさらされた後の不安な挙動およびすくみ挙動の制御における役割を担い得る。従って、幼年期のトラウマの履歴の情報を付加することは、サンプル内の不均一性を低減するため、およびこれまでに報告された色々と混ざった発見の一部を扱うために、役立ち得る。クロモソーム 10 の関心領域は、I T G B 1 および C C D C 7 を取り囲む。2006 年に Huang その他は、I T G B 1 遺伝子の条件付き遺伝子破壊により、発育の間に皮質の積層に欠陥が生じること、および長期増強が不完全となることを、示した。C C D C 7 の機能は未知であるが、脳でのその発現は、アレン脳地図 (Allen Brain Atlas) による

10

20

30

40

50

と、淡蒼球および脳梁において最大であるように見える（Shenその他、2002年、を参照）。

【0073】

[91] 2つのクロモソーム関心領域は、BD患者における自殺未遂のGWASからも見つけられた。第1のものは、IL7遺伝子の約400kb上流の8q12-q21に局在した。インターロイキン7は、神経細胞分化を増大するために示されている（Maciaその他、2010年；Moorsその他、2010年）。これは脳で発現しており、視床下部で最も発現している。視床下部でのその発現はまた、摂食行動および体重の制御における、その称される役割と一致する。第2のものは、18q22におけるTMX3遺伝子の約150kb下流にあった。視床下部においてTMX3の発現は最大となるが、脳のこの部分でのその役割は調べられていない。

10

【0074】

[92] 向精神薬の効果は、自殺遺伝子の研究における重要な交絡要因である。治療により強められた又は発現した自殺傾向の3のGWASは、大きい大鬱病サンプルにおいて行われた（Lajeその他、2009年；Menkeその他、2012年；Perroudその他、2012年）。しかし、高い自殺傾向は、安全性の問題に起因して、これらの縦断的研究に関しては除外基準であることが多く、これらの研究サンプルが、自殺未遂の生涯履歴を研究する目的のために幾らか偏るようになり、それらと自殺未遂履歴の他の研究との互換性が制限される、ということに留意することが重要である。検査された自殺重大度表現型は、現在の又は最も重大な鬱病エピソードに対応し、以前の自殺のGWAS（Perilsその他、2010年；Willourその他、2012年）は、自殺未遂の生涯履歴に関するものであった、ということに留意することが重要である。双極性障害における多くの自殺未遂は鬱期に行われるが、少しの混合状態自殺未遂は見落としているかもしれない（Valtonenその他、2007年）。更に、自殺未遂の解析に関して、自殺ではない自傷は将来の自殺未遂の強い予測因子であり得るので、自殺未遂者のケースは、自殺ではない自傷の履歴を有する個人を含んでいたであろう（Ilorwitzその他、2014年；VictorおよびKlonsky、2014年）。従って、発見は、以前に発行されたGWASと直接的に比較可能ではないかもしれない。

20

【0075】

[93] まとめると、クロモソーム8および10における領域を含む、多くの関連が特定された。これらの発見は、多くの遺伝子のバリエーションが共同して、BDにおける自殺関連行動重大度に関してのリスクに寄与することを、証明する。我々は、そのリスクとのより強い関連を共になら提供するマーカーのパネルを特定するために、更なるデータの解析に取りかかった。この研究は以下の例2で説明される。

30

【0076】

例2

[94] 我々は、カナダのトロントの「Centre for Addiction and Mental Health」からの237の双極性障害の患者（サンプルCA2/GBP）を解析した。サンプルの詳細は先に述べた。サンプルについての人口統計情報は、下記の表7に示されている。参加者は、自己報告によると、ヨーロッパ人系統であり登録時点での年齢が少なくとも18歳であった。DSM-IVおよびICD-10の基準に従っての双極性障害についての参加者の診断は、スケジュール・フォー・クリニカル・アセスメント・イン・ニューロサイキアトリー（SCAN）を用いて確認された。気分不一致な精神病性の特徴と、静注薬物依存性と、静注薬物使用の報告と、アルコール、物質乱用または物質依存、薬物治療、または医学的疾患と同時の場合のみの又はその結果としての躁病エピソードとがある参加者は、この解析から除外された。

40

【0077】

[95] マーカーA、B、C、D、およびEについての遺伝子型は、Illumina社（アメリカ合衆国、カリフォルニア、サンディエゴ）で「Illumina Sentrix Human Hap550 Beadchip」（アメリカ合衆国、カリフォルニア、サンディエゴ、Illumina Inc.）を用いて、ま

50

たは「Genome Quebec」の施設（カナダ、ケベック、モントリオール）で決定され、また、2014年12月23日に提出された我々の以前の出願PCT/CA2014/051257にも記載されている。

【0078】

[96] マーカーF、G、H、I、J、およびKについての遺伝子型は、基準として1000ゲノム・プロジェクト（Abecasisその他、2010年）b37遺伝子型を用いてSHAPEIT2（Delaneauその他、2013年）においてプリフェーズ（prephasing）した後、IMPUTE2（Howieその他、2012年）を用いてインピュテーションを通じて決定された。次に、我々は、遺伝子型コール閾値（genotype call threshold）を0.9として、GTOOL（Genetics Software Suite、著作権、2007年、The University of Oxford）を用いて、そのフォーマットをPLINKに変換した。自殺重大度は、SCANの項目6.011の自殺重大度（Suicide Severity）を用いて、以下のように、自殺しそうではない場合は0、自殺または自傷を熟考している場合は1、重大な因果関係無しで自傷または試みを行う場合には2、重大な自傷または試みの場合には3、死ぬように計画された自殺の試みの場合には4と、評価された。我々は、SPSSにおけるサンプルについての対数変換した自殺重大度スコアに、線形回帰を行った。我々は、年齢、性別、過去のアルコール使用障害、鬱病エピソードの数、およびMDS解析からの最初の2つの成分を、共変数として含めた。遺伝子型は、以下のように、リスクのある対立遺伝子についてのホモ接合体（高リスクの遺伝子型）に対して「1」、ヘテロ接合体（中リスクの遺伝子型）に対して「0.5」、および保護的な対立遺伝子についてのホモ接合体に対して「0」に、コード化された。表8は、研究に含まれたマーカーのアイデンティティと、それぞれについての遺伝子型リスク・スコアとを示す。

10
20

【0079】

【表10】

表7：双極性障害サンプルについての人口統計情報

双極性障害サンプル	CA2/GBP
サイト	CAMH
ケースの数	237
遺伝子型判定プラットフォーム	Illumina Sentrix Human Hap550 Beadchip
自殺測定	SCAN 6.011
平均年齢（標準偏差）	42.78+/-12.45
性別比率（男性の%）	0.41

30

【0080】

【表11】

表8：重大自殺関連行動についての遺伝マーカー

SNP	CHR	BP	マイナー 対立遺伝子	遺伝子型リスク・スコア	表現型
A rs2491144	1	31327011	A	GG 1 / GA 0.5 / AA 0	SuicSev
B rs9315639	13	39544663	T	CC 1 / CT 0.5 / TT 0	SuicSev
C rs11082138	18	36998210	C	CC 1 / CT 0.5 / TT 0	SuicSev
D rs11697517	20	48409772	T	TT 1 / CT 0.5 / CC 0	SuicSev
E rs2186437	21	25870353	A	CC 1 / CA 0.5 / AA 0	SuicSev
F rs2610025	8	57505313	A	CC 1 / CA 0.5 / AA 0	SuicSev
G rs10448044	8	80103432	C	CC 1 / CT 0.5 / TT 0	SuicSev
H rs7079041	10	32993268	A	AA 1 / AG 0.5 / GG 0	SuicSev
I rs720903	10	36589479	A	AA 1 / AT 0.5 / TT 0	SuicSev
J rs10483836	14	72001614	G	GG 1 / GT 0.5 / TT 0	SuicSev
K rs7244261	18	66214696	T	TT 1 / CT 0.5 / CC 0	SuicSev

40

【0081】

[97] 生の自殺重大度スコア（y軸）に対しての様々なマーカーの組み合わせに関する遺伝子型リスク・スコア（x軸）を示す箱ひげ図が、図6ないし図33に示されている

50

。上述のように、y軸の自殺重大度スコアは、スケジュール・フォー・クリニカル・アセスメント・イン・ニューロサイキアトリーの自殺重大度 (Suicide Severity) 項目を用いて評価された重大な自殺関連行動の可能性を示す。自殺未遂のリスクの増加が、y軸の1.0より上のスコアにより示されている。調節されたR二乗値 (adjusted r-squared values) およびANOVA p値は、各箱ひげ図に対応する下記のデータ表に示されている。R二乗値は、観察された分散のどれくらいが、示されたマーカーにより説明されるかを、示す。従って、下記の表9において、5.8%の分散がマーカーA-Cにより説明される。

【0082】

【98】 図面および箱ひげ図は、上記の表8に示されたSNPに対応する文字を用いてラベル付けされている。従って、例えば、「AC」は、マーカーAおよびCからの加法的な遺伝子型リスク・スコアを示し、「BCD」は、マーカーB、C、およびDからの加法的な遺伝子型リスク・スコアを示す。下記の表の「個人の数」のコラムは、示された遺伝子型リスク・スコアを有する個人の数を示し、対応する個人総数に対するパーセンテージを括弧内に示している。「自殺重大度グループ」とラベル付けされたコラムは、示されたマーカーからの加法的な遺伝子型リスク・スコアについてのメジアン of 自殺重大度 (raw 6.011) スコアに基づくものである。

10

【0083】

【表12】

表9 : AC $p=0.004$; $r^2=0.058$

20

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	13 (0.055)	低
0.5	78 (0.329)	中
1	118 (0.498)	中
1.5	27 (0.114)	中
2	1 (0.004)	中

【0084】

【表13】

表10 : BC $p=0.005$; $r^2=0.055$

30

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	23 (0.097)	中
0.5	100 (0.422)	中
1	95 (0.401)	中
1.5	19 (0.080)	高

【0085】

【表14】

表11 : CD $p=2.75 \times 10^{-4}$; $r^2=0.085$

40

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	75 (0.316)	低
0.5	109 (0.460)	中
1	47 (0.198)	中
1.5	6 (0.025)	中

【0086】

【表 1 5】

表 1 2 : ACD $p=2.21 \times 10^{-4}$; $r^2=0.087$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	4 (0.017)	低
0.5	45 (0.190)	低
1	77 (0.325)	中
1.5	74 (0.312)	中
2	33 (0.139)	中
2.5	4 (0.017)	中

10

【 0 0 8 7】

【表 1 6】

表 1 3 : BCD $p=2.77 \times 10^{-4}$; $r^2=0.085$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	9 (0.038)	低
0.5	60 (0.253)	中
1	71 (0.300)	中
1.5	72 (0.304)	中
2	22 (0.093)	中
2.5	3 (0.013)	高

20

【 0 0 8 8】

【表 1 7】

表 1 4 : ABCDE $p=3.17 \times 10^{-5}$; $r^2=0.105$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0.5	2 (0.008)	低
1	4 (0.017)	低
1.5	17 (0.072)	低
2	41 (0.173)	中
2.5	57 (0.241)	中
3	61 (0.257)	中
3.5	42 (0.177)	中
4	11 (0.046)	高
4.5	2 (0.008)	高

30

【 0 0 8 9】

【表 1 8】

表 1 5 : FH $p=0.001$; $r^2=0.076$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	23 (0.097)	低
0.5	79 (0.333)	中
1.0	80 (0.338)	中
1.5	47 (0.198)	中
2.0	8 (0.034)	高

40

【 0 0 9 0】

【表 1 9】

表 1 6 : GH $p=0.008$; $r^2=0.050$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	61 (0.257)	中
0.5	98 (0.414)	中
1.0	59 (0.249)	中
1.5	19 (0.080)	高

【 0 0 9 1】

【表 2 0】

10

表 1 7 : FGH $p=4.73 \times 10^{-4}$; $r^2=0.080$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	17 (0.072)	低
0.5	54 (0.228)	中
1.0	74 (0.312)	中
1.5	57 (0.241)	中
2.0	29 (0.122)	高
2.5	6 (0.025)	高

【 0 0 9 2】

20

【表 2 1】

表 1 8 : FHI $p=1.51 \times 10^{-4}$; $r^2=0.090$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	19 (0.080)	低
0.5	67 (0.283)	中
1.0	83 (0.350)	中
1.5	51 (0.215)	中
2.0	16 (0.068)	高
2.5	1 (0.004)	高

30

【 0 0 9 3】

【表 2 2】

表 1 9 : FHK $p=2.33 \times 10^{-4}$; $r^2=0.086$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	18 (0.076)	中
0.5	57 (0.241)	中
1.0	74 (0.312)	中
1.5	60 (0.253)	中
2.0	19 (0.080)	高
2.5	8 (0.034)	高
3.0	1 (0.004)	高

40

【 0 0 9 4】

【表 2 3】

表 2 0 : GHJ $p=0.005$; $r^2=0.056$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	33 (0.139)	中
0.5	86 (0.363)	中
1.0	65 (0.274)	中
1.5	42 (0.177)	中
2.0	10 (0.042)	高
2.5	1 (0.004)	高

10

【 0 0 9 5】

【表 2 4】

表 2 1 : GHK $p=0.002$; $r^2=0.064$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	43 (0.181)	中
0.5	79 (0.333)	中
1.0	71 (0.300)	中
1.5	31 (0.131)	高
2.0	11 (0.046)	高
2.5	2 (0.008)	高

20

【 0 0 9 6】

【表 2 5】

表 2 2 : HJK $p=0.003$; $r^2=0.061$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	44 (0.186)	中
0.5	73 (0.308)	中
1.0	69 (0.291)	中
1.5	40 (0.169)	高
2.0	11 (0.046)	高

30

【 0 0 9 7】

【表 2 6】

表 2 3 : FGHI $p=1.26 \times 10^{-4}$; $r^2=0.092$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	15	低
0.5	42	中
1.0	77	中
1.5	60	中
2.0	32	高
2.5	8	高
3.0	3	高

40

【 0 0 9 8】

【表 2 7】

表 2 4 : FGHI $p=2.86 \times 10^{-4}$; $r^2=0.084$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	11	低
0.5	37	中
1.0	61	中
1.5	66	中
2.0	38	中
2.5	21	高
3.0	2	高
3.5	1	高

10

【 0 0 9 9 】

【表 2 8】

表 2 5 : FGHK $p=1.86 \times 10^{-4}$; $r^2=0.088$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	13	中
0.5	42	中
1.0	64	中
1.5	60	中
2.0	31	高
2.5	23	高
3.0	3	高
3.5	1	高

20

【 0 1 0 0 】

【表 2 9】

表 2 6 : FGJK $p=0.003$; $r^2=0.060$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	20	中
0.5	50	中
1.0	54	中
1.5	66	中
2.0	34	高
2.5	9	高
3.0	3	高
3.5	1	高

30

【 0 1 0 1 】

【表 3 0】

表 2 7 : FHIJ $p=1.38 \times 10^{-4}$; $r^2=0.091$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	14	低
0.5	42	中
1.0	70	中
1.5	71	中
2.0	27	中
2.5	12	高
3.0	1	高

40

【 0 1 0 2 】

50

【表 3 1】

表 2 8 : FHJK $p=1.87 \times 10^{-4}$; $r^2=0.088$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	13	中
0.5	42	中
1.0	57	中
1.5	60	中
2.0	44	高
2.5	17	高
3.0	4	高

10

【 0 1 0 3 】

【表 3 2】

表 2 9 : GHUJ $p=0.001$; $r^2=0.069$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	26	中
0.5	77	中
1.0	71	中
1.5	45	中
2.0	15	高
2.5	2	高
3.0	1	高

20

【 0 1 0 4 】

【表 3 3】

表 3 0 : GHIK $p=0.001$; $r^2=0.076$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	34	中
0.5	73	中
1.0	75	中
1.5	39	中
2.0	11	高
2.5	3	高
3.0	2	高

30

【 0 1 0 5 】

【表 3 4】

表 3 1 : GHJK $p=0.001$; $r^2=0.070$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	28	中
0.5	60	中
1.0	64	中
1.5	54	中
2.0	24	高
2.5	6	高
3.0	1	高

40

【 0 1 0 6 】

【表 3 5】

表 3 2 : GIJK $p=0.012$; $r^2=0.046$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	52	中
0.5	64	中
1.0	84	中
1.5	25	高
2.0	9	高
2.5	2	高
3.0	1	高

10

【 0 1 0 7】

【表 3 6】

表 3 3 : HIJK $p=0.001$; $r^2=0.075$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	35	中
0.5	67	中
1.0	75	中
1.5	42	中
2.0	15	高
2.5	3	高

20

【 0 1 0 8】

【表 3 7】

表 3 4 : FGHIJ $p=7.44 \times 10^{-5}$; $r^2=0.097$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	10	低
0.5	30	中
1.0	55	中
1.5	71	中
2.0	41	中
2.5	24	高
3.0	4	高
3.5	1	高
4.0	1	高

30

【 0 1 0 9】

【表 3 8】

表 3 5 : FGJK $p=0.001$; $r^2=0.071$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	17	低
0.5	46	中
1.0	44	中
1.5	77	中
2.0	34	中
2.5	13	高
3.0	4	高
3.5	1	高
4.0	1	高

40

【 0 1 1 0】

50

【表 3 9】

表 3 6 : FHLIK, $p=4.45 \times 10^{-5}$; $r^2=0.102$

遺伝子型 リスク・スコア	個人の数	自殺重大度 グループ
0	11	低
0.5	34	中
1.0	57	中
1.5	61	中
2.0	45	中
2.5	23	中
3.0	4	高
3.5	2	高

10

【 0 1 1 1】

[99] マーカーの特定の組み合わせは、素質者の重大自殺関連行動のリスクを評価する際により多くの情報を提供する、ということを示す。例として、表 1 4 に関して、マーカー A、B、C、D、および E について個人の持つ危険性対立遺伝子の数に基づく、遺伝子型リスク・スコアが 1.5 以下の個人は、SSB に関して低リスクの状態であると分類されている。それらの個人に対しては、定期的な監視を行う通常の介入が、提案されるであろう。遺伝子型リスク・スコアが 2 ないし 3.5 の個人に関して、それら個人は、SSB に関して中リスクの状態にあると識別され、それら個人への介入は、より頻繁な訪問と、監視、薬物治療の調節、他の治療での増強（精神療法、認知行動療法、および脳刺激を含むが、これらには限定されない）を含むであろう。遺伝子型リスク・スコアが 4 以上の個人に関して、それら個人は、SSB に関して高リスクの状態にあると識別される。高リスクのそれらの個人に関しては、中リスクの個人に対して考慮された仲介に加えて、より高度な観察を含み得る入院が考えられるであろう。治療を行う医師は、リスクの高い個人に対して警戒を強めるように、家族に忠告し、他の介助者（例えば、地域看護師、社会福祉士、および精神衛生従事者）に警告する。

20

【 0 1 1 2】

[100] 当業者は、型どおりの実験にすぎないもの、ここで説明した本発明の特定の実施形態に対しての多くの等価のものを使用することを、認識すること又は確認することができるであろう。そのような等価のものは、下記の特許請求の範囲に含まれることが意図されている。

30

【 0 1 1 3】

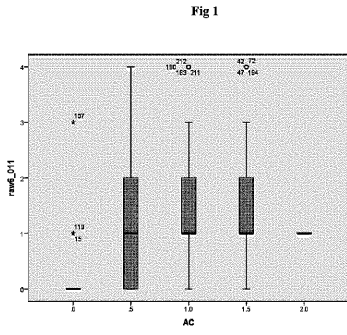
[101] ここで引用された全ての参考文献は、参照によりそれらの全体がここに組み込まれており、それぞれの発行物または特許または特許出願の全体があらゆる目的のために参照により組み込まれることが具体的または個別的に示されているかのように、同じ範囲のあらゆる目的のために組み込まれる。

【 0 1 1 4】

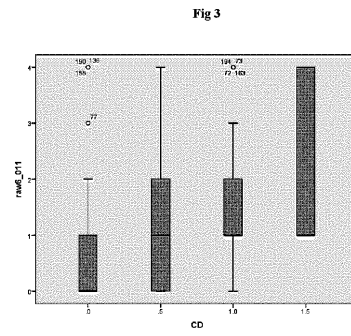
[102] 本発明の範囲は、ここで説明した特定の実施形態により限定されない。実際、ここで説明した変更に加えて、本発明の様々な変更が、当業者には先の記載および添付の図面から明らかである。そのような変更は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図されている。

40

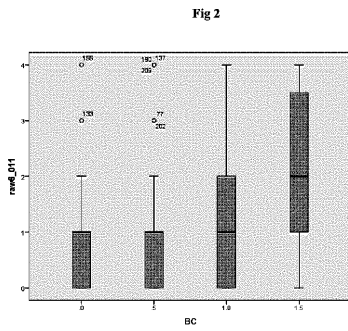
【 図 1 】



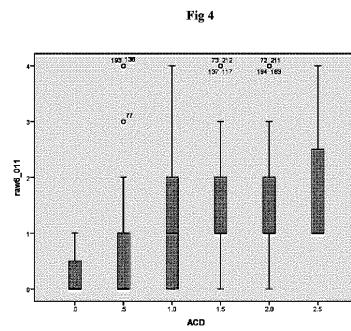
【 図 3 】



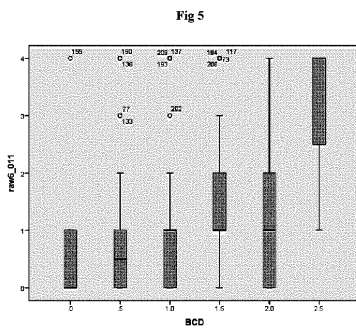
【 図 2 】



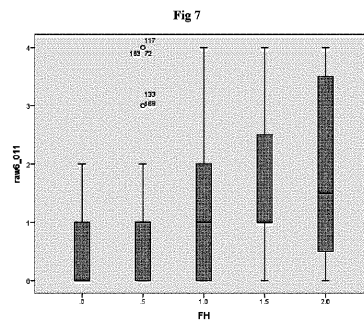
【 図 4 】



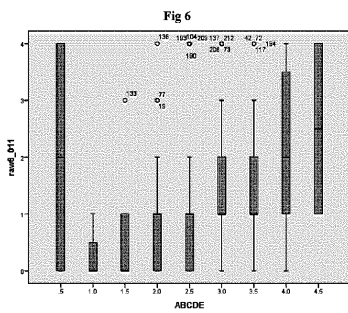
【 図 5 】



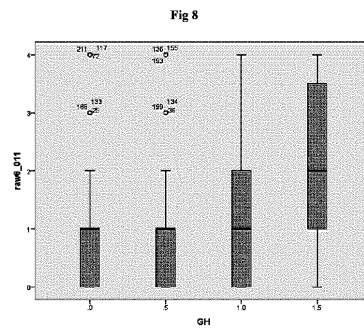
【 図 7 】



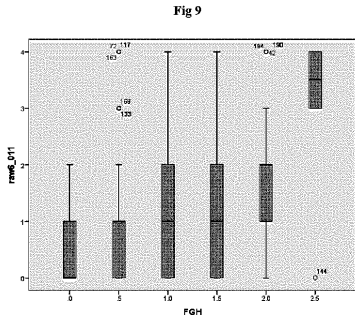
【 図 6 】



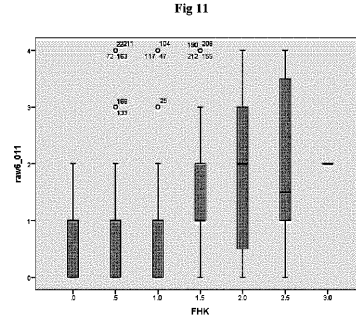
【 図 8 】



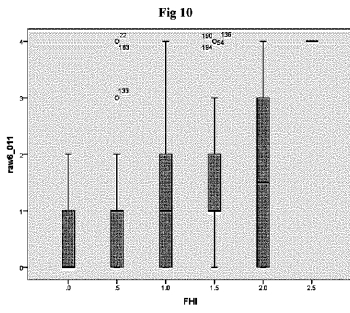
【 図 9 】



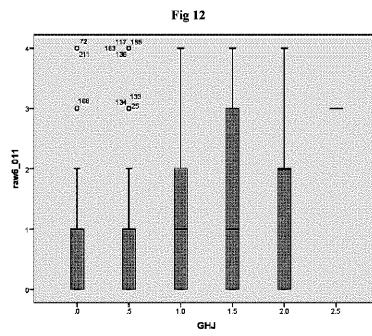
【 図 1 1 】



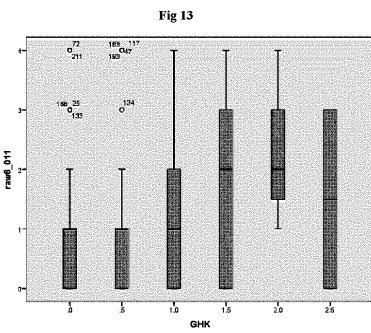
【 図 1 0 】



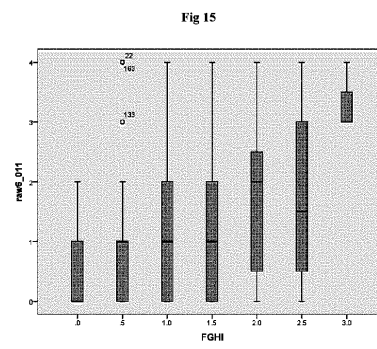
【 図 1 2 】



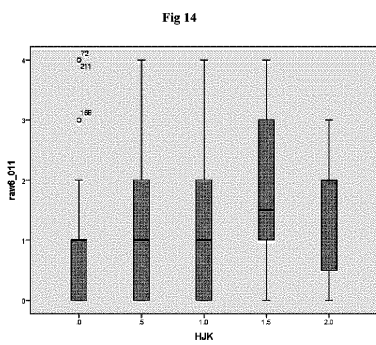
【 図 1 3 】



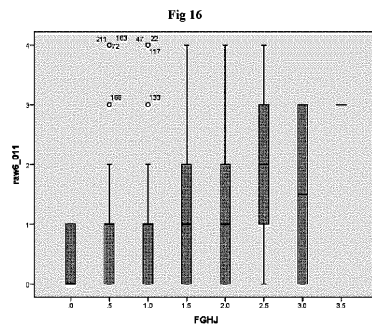
【 図 1 5 】



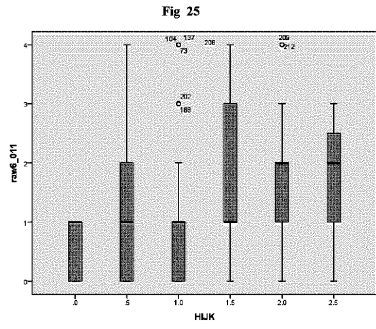
【 図 1 4 】



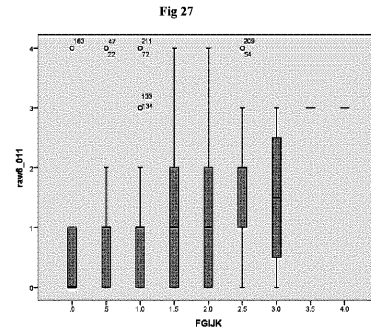
【 図 1 6 】



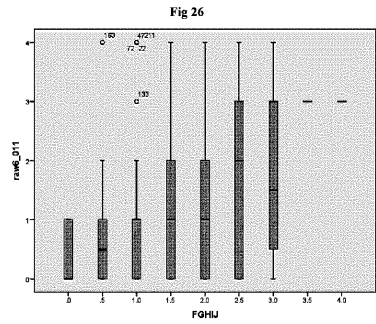
【 図 2 5 】



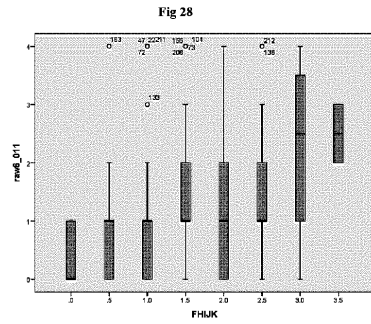
【 図 2 7 】



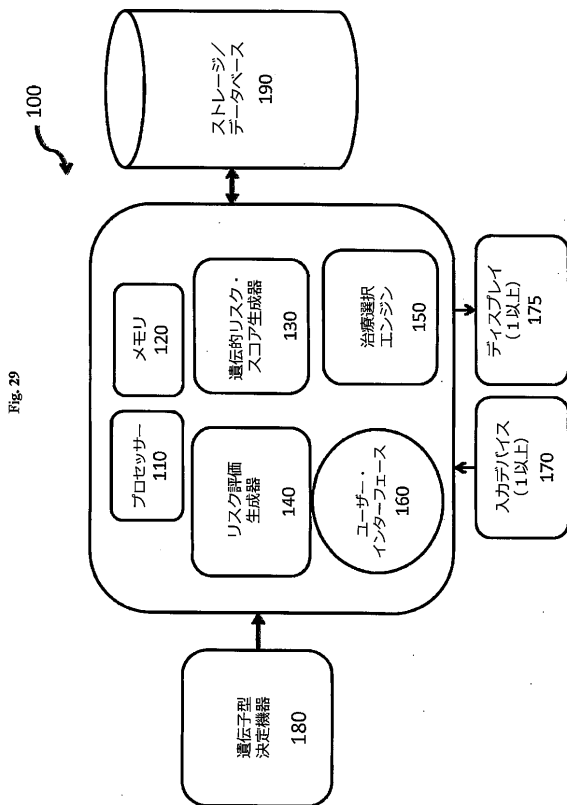
【 図 2 6 】



【 図 2 8 】



【 図 2 9 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2015/051206
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C12Q 1/68</i> (2006.01), <i>G01N 33/48</i> (2006.01), <i>G06F 19/10</i> (2011.01), <i>G06F 19/12</i> (2011.01) 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) Keywords searched across the whole IPC		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Databases: GenomeQuest, Google, Google Scholar, Google Patent, NCBI, Questel Orbit, Canadian Patent Database Keywords: snp, suicide, genome, wide, analysis, severity, marker, mutation, Linc, Penk, CCDC7, TMX3, IL7, ITGB1, rs2610025, rs10448044, rs7079041, rs720903, rs10483836, rs7244261		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZAI, C.C. et al., "A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder". Journal of Psychiatric Research, 20 November 2014 (20-11-2014), Vol. 65, pp. 23-29, ISSN 0022-3956, please see entire document	1-31
A	FINSETH, P.I. et al., "Association analysis between suicidal behaviour and candidate genes of bipolar disorder and schizophrenia". Journal of Affective Disorders, July 2014 (07-2014), Vol. 163, pp. 110-114, ISSN 0165-0327	
A	PERLIS, R.H. et al., "Genome-Wide Association Study of Suicide Attempts in Mood Disorder Patients". American Journal of Psychiatry, December 2010 (12-2010), Vol. 167(12), pp. 1499-1507, ISSN 0002-953X (print) 1535-7228 (web)	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 01 February 2016 (01-02-2016)		Date of mailing of the international search report 22 February 2016 (22-02-2016)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Brad Temple (819) 576-2089

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/CA2015/051206

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHOSSER. A. et AL, " <i>Genomewide Association Scan of Suicidal Thoughts and Behaviour in Major Depression</i> ". PLoS ONE, 5 July 2011 (05-07-2011), Vol. 6(7), pp. e20690, ISSN 1932-6203 [online] [retrieved on 29 January 2016 (29-01-2016)]. Retrieved from the Internet: < http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020690 >	

フロントページの続き

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

(72)発明者 ザイ, クレメント・シー

カナダ国オンタリオ エム5エス 2エス1, トロント, ラッセル・ストリート 33, センター
フォー アディクション アンド メンタル ヘルス

(72)発明者 ケネディ, ジェームズ・エル

カナダ国オンタリオ エム5エス 2エス1, トロント, ラッセル・ストリート 33, センター
フォー アディクション アンド メンタル ヘルス

Fターム(参考) 4B063 QA13 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34

QX02