



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117286238 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 26

(21) 申请号 202311263442.0

G16B 20/20 (2019.01)

(22) 申请日 2017.05.19

(30) 优先权数据

62/339,357 2016.05.20 US

(62) 分案原申请数据

201780044934.7 2017.05.19

(71) 申请人 西达-赛奈医疗中心

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·P·麦戈文 李大林

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51) Int.Cl.

C12Q 1/6883 (2018.01)

C12Q 1/6827 (2018.01)

权利要求书1页 说明书72页

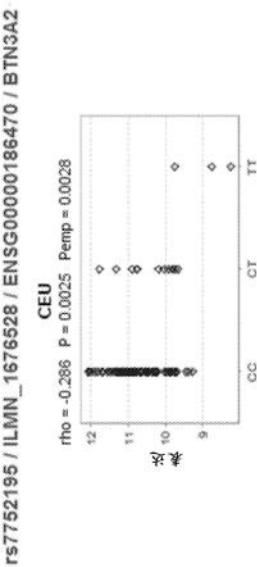
序列表(电子公布) 附图27页

(54) 发明名称

基于基因的炎性肠病诊断

(57) 摘要

本发明描述了预测受试者患炎性肠病(IBM)的高或低概率的方法,以及诊断受试者的炎性肠病(IBM)的方法。本发明进一步提供了鉴别与诸如IBM、CD和/或UC等疾病状况相关的基因/遗传基因座的方法。



1. 一种预测受试者患炎症肠病 (IBD) 的高或低概率的方法, 其包括:
针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型; 并且
在检测到所述风险等位基因时, 预测所述受试者患 IBD 的概率高; 或者在未检测到所述风险等位基因时, 预测所述受试者患 IBD 的概率低。
2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包括 SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1 或 TET2, 或其组合。
3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包括 ETS1、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、CDK6、LRRC16A, 或其组合。
4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包含 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:341 中的一个或多个。
5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中对所述受试者进行基因分型包括:
从受试者获得样品; 并且
针对所述基因/遗传基因座处的所述风险等位基因对所述样品进行基因分型。
6. 如权利要求 5 所述的方法, 其中对所述样品进行基因分型包括:
使所述样品与对所述风险等位基因特异的寡核苷酸探针接触;
在所述寡核苷酸探针与所述风险等位基因之间产生等位基因特异性杂交复合物; 并且
在检测到所述等位基因特异性杂交复合物时, 检测到所述风险等位基因; 或者在未检测到所述等位基因特异性杂交复合物时, 未检测到所述风险等位基因。
7. 如权利要求 6 所述的方法, 其中所述寡核苷酸探针用荧光染料标记, 并且其中检测所述等位基因特异性杂交复合物包括检测来自所述寡核苷酸探针的荧光信号。
8. 一种诊断受试者的炎症肠病 (IBD) 的方法, 其包括:
针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型;
在检测到所述风险等位基因时, 在所述受试者中诊断出 IBD; 并且
向诊断出 IBD 的受试者施用 IBD 疗法, 从而治疗所述受试者的 IBD。
9. 一种方法, 其包括:
针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型;
在检测到所述风险等位基因时, 在所述受试者中诊断出 IBD; 并且
向诊断出 IBD 的受试者施用 IBD 疗法, 从而治疗所述受试者的 IBD。
10. 一种鉴别与病况相关的基因/遗传基因座的方法, 其包括:
从所述病况的群组的样品中获取遗传数据;
对所述遗传数据进行 GLS 转换, 从而使所述遗传数据去相关;
对 GLS 转换的遗传数据进行基于基因的分析; 并且
鉴别与所述病况相关的基因/遗传基因座。

基于基因的炎性肠病诊断

[0001] 本申请是申请日为2017年05月19日、申请号为201780044934.7、发明名称为“基于基因的炎性肠病诊断”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2017年05月19日、申请号为(PCT/US2017/033625)的分案申请。

[0002] 关于联邦政府资助研究的声明

[0003] 本发明是根据国立卫生研究院授予的第DK108140和DK062413号基金在政府支持下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

技术领域

[0004] 本发明涉及遗传学和医学。

背景技术

[0005] 本文引用的所有出版物均通过引用而整体并入本文,其程度如同特别地且单独地指出每个单独的出版物或专利申请均通过引用而并入。以下描述包含可能有助于理解本发明的信息。这并非承认本文提供的任何信息是现有技术或与当前请求保护的发明相关,或明确或暗含引用的任何出版物是现有技术。

[0006] 克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)一特发性炎性肠病(IBD)的两种常见形式一是胃肠道的慢性、复发性炎症病症。每种形式均在二十至四十岁时达到发病的高峰年龄,并且在欧洲血统人群中的患病率平均约为每100,000人中100-150人(D.K.Podolsky, N Engl J Med 347,417(2002);E.V.Loftus, Jr., Gastroenterology 126,1504(2004))。尽管IBD的确切病因仍有待阐明,但一个广泛接受的假设是,普遍存在的共生肠细菌引发了介导遗传易感个体的肠组织损伤的不适当的、过度活跃的且持续的粘膜免疫应答(D.K.Podolsky, N Engl J Med 347,417(2002))。如通过德系犹太人中的IBD发病率增加、IBD的家族聚集以及单卵双胞胎中与异卵双胞胎中相比IBD一致性的增加所证明的,遗传因素在IBD发病机理中发挥重要作用(S.Vermeire, P.Rutgeerts, Genes Immun 6,637(2005))。CD和UC被认为是共有某些遗传易感性基因座,但在其他基因座处不同的相关病症。

[0007] 因此,本领域需要确定其他可能有助于解释遗传风险、诊断和/或预测包括但不限于CD和/或UC的炎性肠病的易感性或针对炎性肠病的保护的基因、等位基因变体和/或单元型。

发明内容

[0008] 本发明的各个实施方案提供了预测受试者患炎性肠病(IBD)的高或低概率的方法,其包括:针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型;并且在检测到该风险等位基因后,预测该受试者患IBD的概率高;或者在未检测到该风险等位基因时,预测该受试者患IBD的概率低。

[0009] 在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、GTF2IRD2B、ETS1、

SLC5A1或TET2,或其组合。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括ETS1、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、CDK6、LRRC16A或其组合。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括ETS1。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括CDK6。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括LRRC16A。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包含SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:341中的一个或多个。

[0010] 在各个其他实施方案中,对受试者进行基因分型包括:从受试者获得样品;并针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对该样品进行基因分型。在其他实施方案中,对样品进行基因分型包括:使样品与对风险等位基因特异的寡核苷酸探针接触;在该寡核苷酸探针与该风险等位基因之间产生等位基因特异性杂交复合物;并且在检测到该等位基因特异性杂交复合物时,检测到该风险等位基因;或者在未检测到该等位基因特异性杂交复合物时,未检测到该风险等位基因。在一些实施方案中,所述寡核苷酸探针用荧光染料标记,并且其中检测等位基因特异性杂交复合物包括检测来自该寡核苷酸探针的荧光信号。在其他实施方案中,该寡核苷酸探针包含报告染料和猝灭染料。

[0011] 在各个实施方案中,所述方法还包括在形成等位基因特异性杂交复合物后进行PCR扩增。

[0012] 本发明的各个实施方案提供了诊断受试者中的炎症肠病(IBD)的方法,其包括:针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型;在检测到该风险等位基因时,在该受试者中诊断出IBD;并且对诊断出IBD的受试者施用IBD疗法,从而治疗该受试者的IBD。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1或TET2,或其组合。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括ETS1、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、CDK6、LRRC16A或其组合。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括ETS1。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括CDK6。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括LRRC16A。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包含SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:341中的一个或多个。在各个实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者提供IBD疗法。在一些实施方案中,该IBD疗法包括抗TNF疗法、抗TL1A疗法、结肠切除术或其组合。

[0013] 本发明的各个实施方案提供了一种方法,其包括:针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型;在检测到该风险等位基因后,在该受试者中诊断出IBD;并且对诊断出IBD的受试者施用IBD疗法,从而治疗该受试者的IBD。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1或TET2,或其组合。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括ETS1、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、CDK6、LRRC16A或其组合。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括ETS1。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括CDK6。在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括LRRC16A。在各个其他实施方案中,所述基因/遗传基因座包含SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:341中的一个或多

个。在各个实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者提供IBD疗法。在一些实施方案中,该IBD疗法包括抗TNF疗法、抗TL1A疗法、结肠切除术或其组合。

[0014] 本发明的各个实施方案提供了鉴别与病况相关的基因/遗传基因座的方法,其包括:从该病况的群组的样品中获取遗传数据;对该遗传数据进行GLS转换,从而使该遗传数据去相关;对GLS转换的遗传数据进行基于基因的分析;并且鉴别与该病况相关的基因/遗传基因座。在各个实施方案中,所述病况是IBD、CD或UC,或其组合。在一些实施方案中,所述群组包括相关受试者或家族受试者。在其他实施方案中,所述遗传数据包括SNP基因型。在其他实施方案中,进行GLS转换包括根据函数 $G = \Sigma_o^{-1/2}$, $Gy = GX\beta + Ge$ $\hat{\beta}_{GLS} = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y$ $\text{var}(\hat{\beta}_{GLS}) = \text{var}((X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y) = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}$ 或其组合转换所述遗传数据。

[0015] 在各个实施方案中,进行基于基因的分析包括基于独立或不相关受试者的假设应用基于基因的检验。在各个实施方案中,进行基于基因的分析包括应用C-alpha、SKAT、SKAT-CommonRare、CMC、WSS、可变阈值 (Variable Threshold) 或综合方法 (Comprehensive Approach),或其组合。

附图说明

[0016] 示例性实施方案在附图中示出。意在说明,本文公开的实施方案和附图被认为是说明性的而非限制性的。

[0017] 图1A-1B根据本发明的各个实施方案,描述了基于单SNP的和基于基因的分析。

[0018] 图2A-2B根据本发明的各个实施方案,描述了曼哈顿图。

[0019] 图3根据本发明的各个实施方案,描述了曼哈顿图:排除了Jostin区域。

[0020] 图4根据本发明的各个实施方案,描述了在我们的分析中鉴别的新基因/区域列表:SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1和TET2。

[0021] 图5A-5B根据本发明的各个实施方案,描述了(A)与非IBD区域相比,在组蛋白标记中的机会增加,和(B)与已知的IBD SNP相比,在组蛋白标记中的机会增加。

[0022] 图6A-6D根据本发明的各个实施方案,描述了TET2区域的详细检查:局部图(A)、SNP(B)、精细定位(C)和函数(D)。rs17035289是SEQ ID NO:333,rs2726518是SEQ ID NO:334。所有其他rs编号见表1。

[0023] 图7A-7C根据本发明的各个实施方案,描述了LRRC16区域的详细检查:局部图(A)、局部图(B)和采用四个独立信号的精细定位(C)。

[0024] 图8A-8C根据本发明的各个实施方案,描述了eQTL结果:SeeQTL(A)、Scandb(B)和GeneVar(C)。rs9358858是SEQ ID NO:335。所有其他rs编号见表1。

[0025] 图9A-9C根据本发明的各个实施方案,描述了HIST1簇中第一部分的详细检查:基因(A)、局部信号(B)和采用三个独立信号的精细定位($P=2.23E-25$)(C)。rs2071303是SEQ ID NO:336,rs13198474是SEQ ID NO:337,rs198846是SEQ ID NO:338,而rs198854是SEQ ID NO:339。

[0026] 图10A-10B根据本发明的各个实施方案,描述了eQTL分析:SCANdb(A)和Blood eQTL(B)。rs13198474是SEQ ID NO:337,rs198846是SEQ ID NO:338,而rs198854是SEQ ID

NO:339。

[0027] 图11A-11C根据本发明的各个实施方案,描述了HIST1簇中第二部分的详细检查:基因(A)、局部信号(B)和采用四个独立信号的精细定位($P=3.25E-29$)(C)。rs9295740是SEQ ID NO:340,而rs9461412是SEQ ID NO:341。

[0028] 图12根据本发明的各个实施方案,描述了eQTL分析:SCANdb。

[0029] 图13根据本发明的各个实施方案,描述了来自3个区域的独立信号:LRR16、HIST1簇中的第一部分和HIST1簇中的第二部分。

具体实施方式

[0030] 本文引用的所有参考文献均通过引用而整体并入本文,如同对其充分阐述。除非另有定义,否则本文使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。Allen等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy第22版,Pharmaceutical Press(2012年9月15日);Hornyak等人,Introduction to Nanoscience and Nanotechnology,CRC Press(2008);Singleton和Sainsbury,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology第3版,修订版,J.Wiley&Sons(New York,NY 2006);Smith,March's Advanced Organic Chemistry Reactions,Mechanisms and Structure第7版,J.Wiley&Sons(New York,NY 2013);Singleton,Dictionary of DNA and Genome Technology第3版,Wiley-Blackwell(2012年11月28日);以及Green和Sambrook,Molecular Cloning:A Laboratory Manual第4版,Cold Spring Harbor Laboratory Press(Cold Spring Harbor,NY 2012)为本领域技术人员提供了本申请中使用的许多术语的一般指导。有关如何制备抗体的参考文献,参见Greenfield,Antibodies A Laboratory Manual第2版,Cold Spring Harbor Press(Cold Spring Harbor NY,2013);Köhler和Milstein,Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion,Eur.J.Immunol.1976年7月,6(7):511-9;Queen和Selick,Humanized immunoglobulins,美国专利号5,585,089(1996年12月);以及Riechmann等人,Reshaping human antibodies for therapy,Nature 1988年3月24日,332(6162):323-7。

[0031] 本领域技术人员将认识到,与本文所述的方法和材料相似或等价的许多方法和材料可用于实施本发明。从以下结合附图进行的详细描述中,本发明的其他特征和优点将变得显而易见,附图以示例的方式图示了本发明实施方案的各种特征。实际上,本发明绝不限于所描述的方法和材料。为了方便起见,这里汇总了此处说明书、实施例和所附权利要求书中使用的某些术语。

[0032] 除非另有说明或从上下文中暗示,否则以下术语和短语包含下文提供的含义。除非另有明确说明,或者从上下文中显而易见,否则下文的术语和短语不排除该术语或短语在其所属领域中已经获得的含义。除非另有定义,否则本文使用的全部技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。应理解,本发明不限于本文描述的具体方法、方案和试剂等,并且因此可以改变。提供本文使用的定义和术语是为了帮助描述具体的实施方案,并非意在限制请求保护的发明,因为本发明的范围仅由权利要求限定。

[0033] 如本文所用的术语“包含”或“包括”用于提及对实施方案有用的组合物、方法和各个组分,但对于包含未指定的元素(无论是否有用)是开放性的。本领域技术人员将理解,通常,本文使用的术语一般意指“开放性”术语(例如,术语“包含”应被解释为“包括但不限于”,术语“具有”应被解释为“至少具有”,术语“包括”应被解释为“包括但不限于”,等等)。尽管作为术语如包括、含有或具有的同义词,开放式术语“包含”在本文中用于描述和请求保护发明、本发明或其实施方案,但也可替代地使用如“由……组成”或“基本上由……组成”之类的替代性术语进行描述。

[0034] 除非另有说明,否则在描述本申请的具体实施方案的上下文中(特别是在权利要求书的上下文中)使用的术语“一个”、“一种”和“该”以及类似的参考术语可以被解释为涵盖单数和复数。本文对数值范围的陈述仅意在用作单独提及落入该范围内的每个单独数值的速记方法。除非本文另外指出,否则每个单独的数值都被并入说明书中,就好像它在本文中被单独叙述一样。除非在本文中另有指示或者与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法均可以以任何合适的顺序进行。任意和全部实例或关于本文某些实施方案提供的示例性语言(例如“如”)的使用仅意在更好地说明本申请,而不对本申请的另外请求保护的范围进行限制。缩写“例如(e.g.)”是从拉丁文例如(exempli gratia)中得到的,并且在本文中用来指示非限制性实例。因此,缩写“例如(e.g.)”与术语“例如(for example)”是同义的。说明书中的任何语言都不应被解释为指示对于实施本申请必需的任何非请求保护的要素。

[0035] 如本文所用的,术语“治疗”、“处理”或“改善”在提及疾病、病症或医学病况中使用时是指治疗性处理和预防或预防性措施,其目的在于阻止、逆转、缓解、改善、抑制、减轻、减缓或停止症状或病况的进展或严重程度。术语“治疗”包括减轻或缓解病况的至少一种不利影响或症状。如果一种或多种症状或临床标志物减少,则治疗通常是“有效的”。或者,如果疾病、病症或医学病况的进展减少或停止,则治疗是“有效的”。也就是说,“治疗”不仅包括症状或标志物的改善,而且还包括停止或至少减缓在没有治疗的情况下可以预期的症状的进展或恶化。此外,“治疗”可意指追求或获得有益的结果,或者意指即使治疗最终不成功但降低了个体发展病况的可能性。需要治疗的受试者包括已经患有病况的受试者,以及易患该病况的受试者或者有待预防该病况的受试者。

[0036] “有益的结果”或“期望的结果”可以包括但绝不限于减轻或缓解疾病状况的严重程度、防止疾病状况恶化、治愈疾病状况、阻止疾病状况发展、降低患者发展疾病状况的可能性、降低发病率和死亡率,以及延长患者的寿命或预期寿命。作为非限制性实例,“有益的结果”或“期望的结果”可以是缓解一种或多种症状、减少缺陷程度、使肠炎症和/或纤维化状态稳定(即不恶化)、延缓或减缓肠炎症和/或纤维化,以及改善或减轻与肠炎症和/或纤维化相关的症状。

[0037] 如本文所用的“疾病”、“病况”和“疾病状况”可以包括但绝不限于任何形式的肠炎症或肠炎症相关病况、疾病或病症,例如肠炎症、肠纤维化、炎性肠病(IBM)、克罗恩病(CD)、溃疡性结肠炎(UC)、结肠炎、急性结肠炎和慢性结肠炎。

[0038] 预测受试者患炎性肠病(IBM)的高或低概率的方法,包括:针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型;并且在检测到该风险等位基因时,预测该受试者患IBM的概率高;或者在未检测到该风险等位基因时,预测该受试者患IBM的概率低。

[0039] 如本文所用,“风险变体”是指这样的等位基因:相对于没有风险变体的个体,其存

在与对包括但不限于克罗恩病和溃疡性结肠炎的炎性肠病的易感性增加相关。

[0040] 如本文所用,“高概率”是指相对于没有风险变体的个体,当个体中存在风险变体时,对炎性肠病的易感性增加。

[0041] 如本文所用,“低概率”是指相对于有风险变体的个体,当个体中不存在风险变体时,对炎性肠病的易感性降低。

[0042] 如本文所用的,术语“施用”是指通过某种方法或途径将本文所公开的药剂置于受试者体内,所述方法或途径导致所述药剂至少部分定位在期望的部位。“施用途径”可以指本领域已知的任何施用途径,包括但不限于气雾剂、经鼻、口服、经粘膜、经皮、肠胃外、肠内、局部或区域的。“肠胃外”是指通常与注射有关的施用途径,包括颅内、心室内、鞘内、硬膜外、硬膜内、眶内、输注、动脉内、囊内、心内、皮内、肌内、腹膜内、肺内、脊柱内、胸骨内、鞘内、子宫内、静脉内、蛛网膜下、包膜下、皮下、经粘膜或经气管。通过肠胃外途径,组合物可以是用于输注或注射的溶液或悬浮液的形式,或者是冻干粉末。通过肠内途径,药物组合物可以是允许控制释放的片剂、凝胶胶囊、糖衣片剂、糖浆剂、悬浮液、溶液、粉末、颗粒、乳剂、微球或纳米球或脂质囊泡或聚合物囊泡的形式。通过局部途径,药物组合物可以是气雾剂、洗剂、乳膏、凝胶、软膏、悬浮液、溶液或乳剂的形式。根据本发明,“施用”可以是自我施用。例如,受试者消耗本文公开的组合物被认为是“施用”。

[0043] 如本文所用的术语“样品”或“生物样品”表示从生物有机体取得或分离的样品,例如来自受试者的血液样品。示例性的生物样品包括但不限于脸颊拭子;粘液;全血、血液、血清;血浆;尿液;唾液;精液;淋巴;粪便提取物;痰液;其他体液或生物流体;细胞样品;和/或组织样品等。该术语还包括上述样品的混合物。术语“样品”还包括未处理或预处理(或预加工)的生物样品。在一些实施方案中,样品可以包含来自受试者的一个或多个细胞。

[0044] 如本文所用的,“受试者”是指人或动物。通常,该动物是脊椎动物,如灵长类动物、啮齿类动物、家畜或狩猎动物。灵长类动物包括黑猩猩、食蟹猴、蜘蛛猴和猕猴,例如恒河猴。啮齿类动物包括小鼠、大鼠、土拨鼠、雪貂、兔子和仓鼠。家畜和狩猎动物包括牛、马、猪、鹿、野牛、水牛、猫科物种例如家猫,以及犬科物种例如狗、狐狸、狼。术语“患者”、“个体”和“受试者”在本文中可互换使用。在一个实施方案中,所述受试者为哺乳动物。该哺乳动物可以是人、非人灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、马或牛,但不限于这些实例。另外,本文所述的方法可用于治疗驯养动物和/或宠物。

[0045] 如本文使用的“哺乳动物”是指哺乳动物纲的任何成员,包括但不限于人和非人灵长类动物,如黑猩猩和其他猿和猴物种;农场动物,如牛、绵羊、猪、山羊和马;家养哺乳动物,如狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,如小鼠、大鼠和豚鼠,等等。该术语不指示特定的年龄或性别。因此,成年和新生儿受试者以及胎儿(无论是雄性还是雌性)都被包含在该术语的范围内。

[0046] 受试者可以是先前已经被诊断或确定为患有或具有需要治疗的病况(例如肠炎和/或纤维化、IBD、CD、UC、结肠炎、急性结肠炎和慢性结肠炎)或与该病况相关的一种或多种并发症,并且可选地已经经历了针对该病况或与该病况相关的一种或多种并发症的治疗的受试者。或者,受试者也可以是先前未被诊断为患有病况或与该病况相关的一种或多种并发症的受试者。例如,受试者可以是表现出病况的一种或多种危险因素或与该病况相关的一种或多种并发症的受试者,或没有表现出危险因素的受试者。针对特定病况“需要治疗

的受试者”可以是怀疑患有该病况、被诊断为患有该病况、已经针对该病况进行治疗或正在针对该病况进行治疗、未针对该病况进行治疗或处于发展该病况的风险中的受试者。

[0047] 术语“统计上显著的”或“显著地”是指存在差异的统计学证据。它被定义为当零假设实际为真时做出拒绝零假设的决定的可能性。通常使用p值来作出该决定。

[0048] 如本文所用的,某一群体中的“疾病的几率”(“a disease's Odds”或“Odds of a disease”)被定义为该群体中疾病概率与非疾病概率之间的比率(即,疾病的几率=疾病概率/非疾病概率)。

[0049] 如本文所用的,关于疾病的“风险等位基因的比值比(OR)”(“a risk allele's Odds Ratio(OR)”或“Odds Ratio(OR) of a risk allele”)被定义为风险等位基因携带者群体中的疾病几率与风险等位基因非携带者群体中的疾病几率之间的比率。(即,风险等位基因的OR=携带者中的疾病几率/非携带者中的疾病几率)。

[0050] 本发明的方法

[0051] 本发明提供了鉴别与诸如IBD等病况相关的基因/遗传基因座的方法。这些基因/遗传基因座的鉴别可用于就IBD而言对群体的风险分层。我们可以在出生时使用这样的工具来鉴别有IBD风险的人群,目的是通过提供可以调节环境表观遗传因素的预防性干预来影响该人群。本发明还提供了诊断IBD的方法以及将IBD治疗计划个体化为精确医学途径的方法。

[0052] 预测

[0053] 本发明的各个实施方案提供了预测受试者患炎症肠病(IBD)的高或低概率的方法,其包括:针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型;并且在检测到该风险等位基因时,预测该受试者患IBD的概率高;或者在未检测到该风险等位基因时,预测该受试者患IBD的概率低。

[0054] 在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1或TET2,或其组合。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括ETS1、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、CDK6、LRRC16A或其组合。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括ETS1。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括CDK6。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括LRRC16A。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包含SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:341中的一个或多个。

[0055] 在各个其他实施方案中,对受试者进行基因分型包括:从受试者获得样品;并且针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对样品进行基因分型。在其他实施方案中,对样品进行基因分型包括:使样品与对风险等位基因特异的寡核苷酸探针接触;在该寡核苷酸探针与该风险等位基因之间产生等位基因特异性杂交复合物;并且在检测到该等位基因特异性杂交复合物时,检测到该风险等位基因;或者在未检测到该等位基因特异性杂交复合物时,未检测到到风险等位基因。在一些实施方案中,所述寡核苷酸探针用荧光染料标记,并且其中检测等位基因特异性杂交复合物包括检测来自该寡核苷酸探针的荧光信号。在其他实施方案中,该寡核苷酸探针包含报告染料和猝灭染料。

[0056] 在各个实施方案中,所述方法进一步包括在形成等位基因特异性杂交复合物后进

行PCR扩增。

[0057] 本发明的各个实施方案提供了预测受试者患炎症肠病 (IBD) 的高或低概率的方法。该方法包括: 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型; 并且在检测到该风险等位基因时, 预测该受试者患 IBD 的概率高; 或者在未检测到该风险等位基因时, 预测该受试者患 IBD 的概率低。

[0058] 本发明的各个实施方案提供了预测受试者患炎症肠病 (IBD) 的高概率的方法。该方法包括: 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型; 并且在检测到该风险等位基因时, 预测该受试者患 IBD 的概率高。

[0059] 本发明的各个实施方案提供了预测受试者患炎症肠病 (IBD) 的低概率的方法。该方法包括: 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型; 并且在未检测到该风险等位基因时, 预测该受试者患 IBD 的概率低。

[0060] 根据本发明, 患 IBD 的高或低概率意味着与受试者所属的一般群体相比, 受试者患 IBD 的可能性更高或更低。

[0061] 诊断

[0062] 本发明的各个实施方案提供了诊断受试者的炎症肠病 (IBD) 的方法, 其包括: 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型; 在检测到该风险等位基因时, 在该受试者中诊断出 IBD; 并且向诊断出 IBD 的受试者施用 IBD 疗法, 从而治疗该受试者中的 IBD。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1 或 TET2, 或其组合。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 ETS1、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、CDK6、LRRC16A 或其组合。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 ETS1。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 CDK6。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 LRRC16A。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包含 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:341 中的一个或多个。在一些实施方案中, 该 IBD 疗法包括抗 TNF 疗法、抗 TL1A 疗法、结肠切除术或其组合。

[0063] 本发明的各个实施方案提供了一种方法, 其包括: 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型; 在检测到该风险等位基因时, 在该受试者中诊断出 IBD; 并且向诊断出 IBD 的受试者施用 IBD 疗法, 从而治疗该受试者的 IBD。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1 或 TET2, 或其组合。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 ETS1、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、CDK6、LRRC16A 或其组合。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 ETS1。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 CDK6。在各个实施方案中, 该基因/遗传基因座包括 LRRC16A。在各种其他实施方案中, 该基因/遗传基因座包含 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:341 中的一个或多个。在各个实施方案中, 所述方法进一步包括向受试者提供 IBD 疗法。在一些实施方案中, 该 IBD 疗法包括抗 TNF 疗法、抗 TL1A 疗法、结肠切除术或其组合。

[0064] 本发明的各个实施方案提供了鉴别受试者对炎症肠病 (IBD) 的易感性或鉴别针对

IBD的保护的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；并且在检测到该风险等位基因时，鉴别出该受试者对IBD的易感性；或者在未检测到该风险等位基因时，鉴别出该受试者针对IBD的保护。

[0065] 本发明的各个实施方案提供了鉴别受试者对炎性肠病 (IBD) 的易感性的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；并且在检测到该风险等位基因时，鉴别出该受试者对IBD的易感性。

[0066] 本发明的各个实施方案提供了鉴别受试者针对炎性肠病 (IBD) 的保护的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；并在未检测到该风险等位基因时，鉴别出该受试者针对IBD的保护。

[0067] 根据本发明，对IBD的易感性意味着与受试者所属的一般群体相比，受试者患IBD的可能性更大。根据本发明，针对IBD的保护意味着与受试者所属的一般群体相比，受试者患IBD的可能性更小。

[0068] 本发明的各个实施方案提供了诊断受试者的炎性肠病 (IBD) 的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；并且在检测到该风险等位基因时，在该受试者中诊断出IBD；或者在未检测到该风险等位基因时，在该受试者中未诊断出IBD。

[0069] 本发明的各个实施方案提供了诊断受试者的炎性肠病 (IBD) 的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；检测该风险等位基因；并诊断该受试者的IBD。

[0070] 本发明的各个实施方案提供了治疗受试者的炎性肠病 (IBD) 的方法。该方法包括：向受试者施用IBD疗法，其中根据本文所述的方法诊断该受试者患有IBD，从而治疗该受试者的IBD。在各个实施方案中，该方法进一步包括向该受试者提供IBD疗法。

[0071] 本发明的各个实施方案提供了治疗受试者的炎性肠病 (IBD) 的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；并且在检测到该风险等位基因时，向该受试者施用IBD疗法；或者在未检测到该风险等位基因时，不向该受试者施用IBD疗法。在各个实施方案中，该方法进一步包括向该受试者提供IBD疗法。

[0072] 本发明的各个实施方案提供了治疗受试者的炎性肠病 (IBD) 的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；检测该风险等位基因；并向该受试者施用IBD疗法，从而治疗该受试者的IBD。在各个实施方案中，该方法进一步包括向该受试者提供IBD疗法。

[0073] 本发明的各个实施方案提供了向受试者施用炎性肠病 (IBD) 疗法的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；并且在检测到该风险等位基因时，向该受试者施用IBD疗法；或者在未检测到该风险等位基因时，不向该受试者施用IBD疗法。

[0074] 本发明的各个实施方案提供了向受试者施用炎性肠病 (IBD) 疗法的方法。该方法包括：针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型；检测该风险等位基因；并向该受试者施用IBD疗法。

[0075] 在各个实施方案中，所述IBD疗法包括抗TNF疗法、抗TL1A疗法或结肠切除术，或其组合。在一些实施方案中，该IBD疗法是抗TNF抗体。在一些实施方案中，该IBD疗法是抗TL1A

抗体。在一些实施方案中,该IBD疗法是结肠切除术。

[0076] 在各个实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,该受试者是儿童。在一些实施方案中,该受试者是青少年。在其他实施方案中,该受试者是成人。在各个实施方案中,所述IBD是克罗恩病(CD)或溃疡性结肠炎(UC)。

[0077] 在各个实施方案中,所述样品是面颊拭子;粘液;全血;血液;血清;血浆;尿液;唾液;精液;淋巴;粪便提取物;痰液;其他体液或生物流体;细胞样品;或组织样品;或其组合。在各个实施方案中,该样品包含来自个体的核酸。在一些实施方案中,该核酸包含基因组DNA。在各个实施方案中,该样品是体液。在一些实施方案中,该体液是全血、血浆、唾液、粘液或面颊拭子。在各个实施方案中,该样品是细胞或组织。在一些实施方案中,该细胞是血细胞。在一些实施方案中,该细胞是从受试者获得并用EB病毒转化的血细胞系(例如,淋巴瘤细胞样细胞系)。

[0078] 在各个实施方案中,所述基因/遗传基因座包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个或更多个或全部基因/遗传基因座。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1或TET2,或其组合。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括ETS1、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、CDK6、LRRC16A或其组合。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括ETS1。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括CDK6。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括LRRC16A。每个基因可包含以下序列:SLC26A4(SEQ ID NO:1-6);DLG4(SEQ ID NO:7);GIPR(SEQ ID NO:8-27);ZHX3(SEQ ID NO:28-30);TNRC6B(SEQ ID NO:31-38);CDK6(SEQ ID NO:39-40);PRR5L(SEQ ID NO:41-54);WNT2B(SEQ ID NO:55-58);LRRC16A(SEQ ID NO:59-75、335);HIST1簇(所有组蛋白簇1基因——SEQ ID NO:76-173、338、339);GTF2IRD2B(SEQ ID NO:174-180);ETS1(SEQ ID NO:181-325);SLC5A1(SEQ ID NO:326-327);和TET2(SEQ ID NO:328-332、334)。

[0079] 在各个实施方案中,所述风险等位基因包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个或全部风险等位基因。在各个实施方案中,该风险等位基因包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、99或100个或更多个或全部风险等位基因。在各个实施方案中,该风险等位基因包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的N个风险等位基因,并且其中N是不大于341的正整数(即, $1 \leq N \leq 341$)。在各个实施方案中,该风险等位基因包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60、60-65、65-70、70-75、75-80、80-85、85-90、90-95或95-100个风险等位基因。在各个实施方案中,该风险等位基因包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的100-105、105-110、110-115、115-120、120-125、125-130、130-135、135-140、140-145、145-150、150-155、155-160、160-165、165-170、170-175、175-180、180-185、185-190、190-195或195-200个风险等位基因。在各个实施方案中,该风险等位基因包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的200-205、

205-210、210-215、215-220、220-225、325-230、230-235、235-240、240-245、245-250、250-255、255-260、260-265、265-270、270-275、275-280、280-285、285-290、290-295或295-300个风险等位基因。在各个实施方案中,该风险等位基因包括表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的300-305、305-310、310-315、315-320、320-325、325-330或330-341个风险等位基因。

[0080] 在一些实施方案中,受试者的基因型可以从先前对受试者进行的遗传或基因组试验获得,而这些先前的试验不是特别针对IBD或任何病况进行的。例如,受试者的基因型可以从分析该受试者的基因组测序结果获得,或者从存储该受试者的个人遗传或基因组信息的数据库获得。在这些实施方案中,对受试者进行基因分型不需要对该受试者进行实验室试验,因为其涉及获取和分析已经可以获得的数据。在其他实施方案中,例如,当个人遗传或基因组信息不可获得时,或者当受试者或医生需要新的实验室试验时,对受试者进行基因分型需要对该受试者进行实验室试验。

[0081] 在本发明的各个实施方案中,对受试者进行基因分型包括:从受试者获得样品;并针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对该样品进行基因分型。

[0082] 在一些实施方案中,对样品进行基因分型包括:使样品与对风险等位基因特异的寡核苷酸探针接触;在该寡核苷酸探针与该风险等位基因之间产生等位基因特异性杂交复合物;并且在检测到该等位基因特异性杂交复合物时,检测到该风险等位基因;或者在未检测到该等位基因特异性杂交复合物时,未检测到该风险等位基因。在各个实施方案中,该寡核苷酸探针用荧光染料标记,并且其中检测等位基因特异性杂交复合物包括检测来自该寡核苷酸探针的荧光信号。在各个实施方案中,该寡核苷酸探针包含报告染料和猝灭染料。在某些实施方案中,所述方法还包括在形成等位基因特异性杂交复合物后进行PCR扩增。在各个实施方案中,检测等位基因特异性杂交复合物包括检测该等位基因特异性杂交复合物的电泳迁移率。

[0083] 在各个实施方案中,对样品进行基因分型包括通过以下方式检测该样品中的SNP等位基因:使样品与特异性结合该SNP等位基因的检测剂接触;并检测该检测试剂与该SNP等位基因之间的结合水平。等位基因可通过基因分型试验、PCR、逆转录PCR、实时PCR、微阵列、DNA测序和RNA测序技术来检测。

[0084] 本发明的各个实施方案提供了一种组合物。在各个实施方案中,该组合物包含与一个或多个基因/遗传基因座处的一个或多个等位基因特异性结合的一种或多种检测剂。该组合物可用于鉴别与病况相关的基因/遗传基因座,和/或预测患IBD的低或高概率,和/或预测对IBD的易感性或针对IBD的保护,和/或诊断IBD,和/或治疗IBD,和/或指导IBD疗法的施用。

[0085] 在各个实施方案中,所述检测剂是寡核苷酸探针、核酸、DNA、RNA、适体、肽、蛋白质、抗体、亲和力多聚体(avimer)或小分子,或其组合。在一些实施方案中,该检测剂是针对SNP等位基因的等位基因特异性寡核苷酸探针。在各个实施方案中,通过使用微阵列来检测SNP等位基因。在一些实施方案中,该微阵列是寡核苷酸微阵列、DNA微阵列、cDNA微阵列、RNA微阵列、肽微阵列、蛋白质微阵列或抗体微阵列,或其组合。

[0086] 在各个实施方案中,检测SNP等位基因包括:使样品与针对SNP等位基因的一个或多个等位基因特异性寡核苷酸探针接触;通过SNP等位基因与所述等位基因特异性寡核苷酸探针之间的等位基因特异性结合生成双链杂交复合物;并检测通过SNP等位基因与所述

等位基因特异性寡核苷酸探针之间的等位基因特异性结合而新生成的双链杂交复合物。在一些实施方案中,所述方法进一步包括进行该双链杂交复合物的PCR扩增。

[0087] 在各个实施方案中,本发明为每个等位基因(例如,表1中列出的主要等位基因、次要等位基因、风险等位基因和非风险等位基因)提供了等位基因特异性寡核苷酸探针。根据本发明,所述等位基因特异性寡核苷酸探针可包含约10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50个核苷酸;它们要么等同于要么互补于包含本文所公开的SNP的多态性位点的序列段;并且它们对于该多态性位点处的一个或另一个等位基因是特异性的。作为非限制性实例,rs10247487在其多态性位置(例如,以下示例性序列(SEQ ID NO:1)的核苷酸501处的“Y”)处具有T或C等位基因(在正向链的背景下)。

```
[0088] CCTAAGGAAG TTCTAGACTA GTGTTTCATG GAGCCCATTC TTTTAAATTA AAAGTAGCCA 60
[0089] TTTAAAAAAA TTAAAGTCCC AGAAAATGAC CATTAGAATA TGCAATTTAA AAATAGCAAA 120
[0090] TAAACAAAC TAAGGTTTTT TTGAACAGAT ATATAGAAAC AAAATTTTAC TTAGTTTACA 180
[0091] ATATAACAT GCATTTTACA TTAGCATTA AATGCTATTG TGATTTATCT CTCTTTCAAA 240
[0092] TACTATTGCC TCTACTTACA CAATCATATT TGTCTTTTCG CCACAATCTG CCTATTTCAG 300
[0093] CAAACTGCAT CAGCATTCCC TTTAAGTTTC CCAATGCTAA AGCTGCCAGG ACGGACTGTG 360
[0094] AAAACACAA ACATCAGATG TACTTTAAGT TAATGAAATA AACCACAGGG
[0095] AAGCAAAGGT 420
[0096] GAAGGCTATA GATAAGTGTG TGCTTTAAAG GGCCTCAAAG CAAATCAAAG CATTACACCC 480
[0097] TTTTCCGGTG TGCGATGCCA YGCAAGACAC ACCAGAACTG GGACTCTGAC CTGTTCCCTAT 540
[0098] GAATGACTTT GTCCCCACAA CAGTGACAAG GCCTAGGCTG CTCTTGTGAT TATGAGATAG 600
[0099] ATGATCTGAT GCGTTTAGT AGCCTGCACC TTGGGACAGA GAAAGGCAGA CCTTCAGACC 660
[0100] TATGACAGAC TAACATTTGG AATAAATTCC TCCCAAGCAG AGACAGTCTA ATGTGTGTTT 720
[0101] GTTTATTGGA GTCAAGGAGA TGGGGGTTGC TCTTTGTAA AAAAAAAAAAT AGCTTGGGAA 780
[0102] GCTTGAGGTC CTGGAATGAG ATGACTTGAG GCGGGCTTTC TGGGACAGCA TGAAACATAT 840
[0103] CTATCTAGTT CCTGCTATAT CCCCAGAACC TACTATGTTA AATGCATACA GGAGGGGCTT 900
[0104] TAAATTAGT CAGTGAATGA GTGGCTGAGC CAATGAATGA ATATTTCCCA GGCCAGTACT 960
[0105] AATCCCTACA GCCAAGCTTC AGACTTCCAA TTCTCCACA G 1001
```

[0106] 因此,作为非限制性实例,针对rs10247487的T等位基因的等位基因特异性寡核苷酸探针可包含21个核苷酸;并且这21个核苷酸与上述示例性序列的序列段481-501、482-502、483-503、484-504、485-505、486-506、487-507、488-508、489-509、490-511、491-511、492-512、493-513、494-514、495-515、496-516、497-517、498-518、499-519、500-520或501-521相同或互补,其中核苷酸501被设定为T等位基因。反之亦然,作为非限制性实例,针对rs10247487的C等位基因的等位基因特异性寡核苷酸探针可包含21个核苷酸;并且这21个核苷酸与上述示例性序列的序列段481-501、482-502、483-503、484-504、485-505、486-506、487-507、488-508、489-509、490-511、491-511、492-512、493-513、494-514、495-515、496-516、497-517、498-518、499-519、500-520或501-521相同或互补,其中核苷酸501被设定为C等位基因。

[0107] 在各个实施方案中,所述等位基因特异性寡核苷酸探针用一种或多种荧光染料标记,并且其中检测双链杂交复合物包括检测来自荧光染料的荧光信号。在一些实施方案中,

所述等位基因特异性寡核苷酸探针用报告染料和猝灭染料标记。在一些实施方案中,检测双链杂交复合物包括检测该双链杂交复合物的电泳迁移率。

[0108] 可以使用多种方法检测变异等位基因或单元型的存在或缺失。例如,来自个体的核酸的酶促扩增可用于获得核酸,以供后续分析。变异等位基因或单元型的存在或缺失也可以直接从个体的核酸确定,而无需酶促扩增。

[0109] 检测变异等位基因或单元型的存在或缺失可涉及通过聚合酶链反应扩增个体的核酸。使用聚合酶链反应扩增核酸是本领域熟知的(参见,例如,Mullis等人(编著),*The Polymerase Chain Reaction*, Birkhauser, Boston, (1994))。

[0110] 对来自个体的核酸的分析,无论是否扩增,都可以使用各种技术中的任何技术来进行。有用的技术包括但不限于基于聚合酶链反应的分析、序列分析和电泳分析。如本文所用,术语“核酸”是指多核苷酸,如单链或双链DNA或RNA分子,包括例如基因组DNA、cDNA和mRNA。术语核酸包括天然和合成来源的核酸分子,以及代表天然核酸分子的有义链或反义链或两者的线性、环状或分支构型的分子。

[0111] 可从Applied Biosystems获得的TaqmanB等位基因鉴别分析可用于确定变异等位基因的存在或缺失。在TaqmanB等位基因鉴别分析中,构建了针对每个等位基因的特异性、荧光、染料标记的探针。该探针含有不同的荧光报告染料,如FAM和VICTM,以区分每个等位基因的扩增。此外,每个探针在一端具有猝灭染料,该猝灭染料通过荧光共振能量转移(FRET)猝灭荧光。在PCR过程中,每个探针与来自个体的核酸中的互补序列特异性退火。利用Taq聚合酶的5'核酸酶活性仅切割与等位基因杂交的探针。切割将报告染料与猝灭染料分离,导致报告染料的荧光增加。因此,通过PCR扩增产生的荧光信号表明样品中存在哪些等位基因。探针与等位基因之间的错配降低了探针杂交和Taq聚合酶切割的效率,导致荧光信号很少,甚至没有。例如,如Kutyavin等人,3'-minor groove binder-DNA probes increase sequence specificity at PCR extension temperature, *Nucleic Acids Research* 28:655-661 (2000)所述,通过将DNA小沟结合物(MGB)基团与DNA探针缀合,可以实现等位基因鉴别分析中改进的特异性。小沟结合物包括但不限于诸如二氢环吡咯并吡啶三肽(DPI)等化合物。

[0112] 序列分析也可用于确定变异等位基因或单元型的存在或缺失。

[0113] 限制性片段长度多态性(RFLP)分析也可用于确定特定等位基因的存在或缺失(Jarcho等人,在Dracopoli等人, *Current Protocols in Human Genetics* pages 2.7.1-2.7.5, John Wiley&Sons, New York中; Innis等人(编著), *PCR Protocols*, San Diego: Academic Press, Inc. (1990))。如本文所用,限制性片段长度多态性分析是使用限制酶区分遗传多态性的任何方法,限制酶是催化核酸降解并识别特定碱基序列(通常是回文序列或反向重复)的内切核酸酶。本领域技术人员理解,RFLP分析的使用取决于能够区分多态性位点处的两个等位基因的酶。

[0114] 等位基因特异性寡核苷酸杂交也可用于检测变异等位基因或单元型。等位基因特异性寡核苷酸杂交基于使用标记的寡核苷酸探针,该探针具有例如与包含变异等位基因或单元型的序列完全互补的序列。在适当条件下,等位基因特异性探针与含有变异等位基因或单元型的核酸杂交,但不与和该探针相比有一个或多个核苷酸错配的其他等位基因或单元型杂交。如果需要,也可以使用与备选等位基因匹配的第二等位基因特异性寡核苷酸探

针。类似地,通过使用与变异等位基因或单元型的核苷酸序列完全互补,但与其他等位基因或单元型相比有一个或多个错配的等位基因特异性寡核苷酸引物,可以利用等位基因特异性寡核苷酸扩增技术来选择性扩增例如变异等位基因或单元型(Mullis等人,同上,(1994))。本领域技术人员理解,区分变异等位基因或单元型与其他等位基因或单元型的一个或多个核苷酸错配优选位于将在等位基因特异性寡核苷酸杂交中使用的等位基因特异性寡核苷酸引物的中心。相反,将在PCR扩增中使用的等位基因特异性寡核苷酸引物优选在引物的3'末端含有一个或多个区分变异等位基因或单元型与其他等位基因的核苷酸错配。

[0115] 异源双链泳动分析(HMA)是另一种众所周知的测定法,其可用于检测变异等位基因或单元型。HMA可用于检测多态性序列的存在,因为与完全碱基配对的双链体的迁移率相比,携带错配的DNA双链体在聚丙烯酰胺凝胶中的迁移率降低(Delwart等人,Science 262:1257-1261(1993);White等人,Genomics 12:301-306(1992))。

[0116] 单链构象多态性(SSCP)技术也可用于检测变异等位基因或单元型的存在或缺失(参见Hayashi,K.,Methods Applic.1:34-38(1991))。该技术可用来基于在非变性凝胶电泳上产生改变的电泳迁移率的单链DNA二级结构差异检测突变。通过将测试片段的电泳图谱与含有已知等位基因的相应标准片段进行比较,来检测多态性片段。

[0117] 变性梯度凝胶电泳(DGGE)也可用于检测变异等位基因或单元型。在DGGE中,双链DNA在含有浓度不断增加的变性剂的凝胶中电泳;由错配的等位基因组成的双链片段具有更快解链的区段,导致这些片段与完全互补的序列相比不同地迁移(Sheffield等人,“Identifying DNA Polymorphisms by Denaturing Gradient Gel Electrophoresis”,在Innis等人,同上,1990)。

[0118] 可用于确定变异等位基因或单元型的存在或缺失的其他分子方法是本领域已知的,并且在本发明的方法中 useful。用于确定变异等位基因或单元型的存在或缺失的其他众所周知的方法包括自动化测序和RNA酶错配技术(Winter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.82:7575-7579(1985))。此外,本领域技术人员理解,在需要确定多个等位基因或单元型的存在或缺失时,可以通过分子方法的任何组合来检测单独的等位基因或单元型。通常,参见Birren等人(编著)Genome Analysis:A Laboratory Manual Volume 1(Analyzing DNA) New York,Cold Spring Harbor Laboratory Press(1997)。此外,本领域技术人员理解,可以在单独的反应中或在单个反应中检测多个等位基因(“多重”测定)。鉴于以上所述,本领域技术人员认识到,可以使用上述公知的测定法或另一种本领域公认的遗传测定法中的一种或任何组合来实施本发明的方法。

[0119] 基因鉴别

[0120] 本发明的各个实施方案提供了鉴别与病况相关的基因/遗传基因座的方法,其包括:从该病况的群组的样品中获取遗传数据;对该遗传数据进行GLS转换,从而使该遗传数据去相关;对GLS转换的遗传数据进行基于基因的分析;并鉴别与该病况相关的基因/遗传基因座。在各个实施方案中,该病况是IBD、CD或UC,或其组合。在一些实施方案中,该群组包括相关受试者或家族受试者。在其他实施方案中,该遗传数据包括SNP基因型。在其他实施方案中,进行GLS转换

包括根据函数 $G = \Sigma_o^{-1/2}$ $Gy = GX\beta + Ge$ 、 $\hat{\beta}_{GLS} = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y$ 、

$\text{var}(\hat{\beta}_{GLS}) = \text{var}((X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y) = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}$ 或其组合转换该遗传数据。

[0121] 在各个实施方案中,进行基于基因的分析包括基于独立或不相关受试者的假设应用基于基因的检验。在各个实施方案中,进行基于基因的分析包括应用C-alpha、SKAT、SKAT-CommonRare、CMC、WSS、可变阈值或综合方法,或其组合。

[0122] 本发明的各个实施方案提供了鉴别与病况相关的基因/遗传基因座的方法。该方法包括:从该病况的群组的样品中获取遗传数据;对该遗传数据进行GLS转换,从而使该遗传数据去相关;对GLS转换的遗传数据进行基于基因的分析;并鉴别与该病况相关的基因/遗传基因座。在各个实施方案中,该病况是IBD、CD或UC,或其组合。

[0123] 在各个实施方案中,所述群组包括相关受试者或家族受试者。在一些实施方案中,该群组包括被诊断患有所述病况的病例。在一些实施方案中,该群组包括健康或未被诊断患有该病况的对照受试者。在各个实施方案中,所述遗传数据包括SNP基因型。

[0124] 在各个实施方案中,进行GLS转换包括根据上述函数(5)-(8)转换所述遗传数据。在各个实施方案中,进行基于基因的分析包括基于独立或不相关受试者的假设应用基于基因的检验。在各个实施方案中,进行基于基因的分析包括应用C-alpha、SKAT、SKAT-CommonRare、CMC、WSS、可变阈值或综合方法,或其组合。

[0125] 本发明的试剂盒

[0126] 本发明的各个实施方案还提供了一种试剂盒。该试剂盒可以由或可以基本上由以下成分组成,或可以包含以下成分:用于检测一个或多个基因/遗传基因座处的一个或多个等位基因的一种或多种检测剂;使用该试剂鉴别与病况相关的基因/遗传基因座,和/或预测患IBD的低或高概率,和/或预测对IBD的易感性或针对IBD的保护,和/或诊断IBD,和/或治疗IBD,和/或指导IBD疗法施用的说明书。在一些实施方案中,所述一个或多个等位基因是与IBD相关的风险等位基因。

[0127] 本发明的各个实施方案还提供了一种试剂盒。该试剂盒可以由或可以基本上由以下成分组成,或可以包含以下成分:用于检测一个或多个基因/遗传基因座处的一个或多个等位基因的一种或多种检测剂;使用该试剂鉴别与病况相关的基因/遗传基因座的说明书。在各个实施方案中,该试剂盒还包含从该病况的群组获得的样品。在各个实施方案中,该病况是IBD、克罗恩病(CD)或溃疡性结肠炎(UC)。

[0128] 本发明的各个实施方案还提供了一种试剂盒。该试剂盒可以由或可以基本上由以下成分组成,或可以包含以下成分:用于检测一个或多个基因/遗传基因座处的一个或多个风险等位基因的一种或多种检测剂;使用该试剂预测患IBD的低或高概率,和/或预测对IBD的易感性或针对IBD的保护,和/或诊断IBD,和/或治疗IBD,和/或指导IBD疗法施用的说明书。在各个实施方案中,所述风险等位基因与IBD相关。在各个实施方案中,所述试剂盒进一步包含从期望预后和/或诊断和/或治疗IBD的受试者获得的样品。在各个实施方案中,该IBD是克罗恩病(CD)或溃疡性结肠炎(UC)。

[0129] 在各个实施方案中,所述一个或多个基因/遗传基因座包括表1中作为SEQ ID NO: 1-341列出的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个或更多个或全部基因/遗传基因座。在各个实施方案中,所述一个或多个基因/遗传基因座包括SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1或TET2,或其组合。在各个实施方案中,所述一个或多个基因/遗传基因座包括ETS1、HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)、CDK6、LRRC16A,或其组合。在各个实施方案中,该基因/遗传

基因座包括ETS1。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括HIST1簇(所有组蛋白簇1基因)。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括CDK6。在各个实施方案中,该基因/遗传基因座包括LRRC16A。

[0130] 在各个实施方案中,所述试剂盒进一步包含IBD疗法。IBD疗法的实例包括但不限于抗TNF疗法和抗TL1A疗法。在一些实施方案中,该IBD疗法是抗TNF抗体。在一些实施方案中,该IBD疗法是抗TL1A抗体。

[0131] 所述试剂盒是材料或组分的装配体,包括至少一个本发明的元件或模块。在各个实施方案中,所述一种或多种检测剂与一个或多个SNP等位基因特异性结合。在一些实施方案中,所述一个或多个SNP等位基因可以是主要等位基因、次要等位基因或两者兼有。在一些实施方案中,所述一个或多个SNP等位基因可以是风险等位基因、非风险等位基因或保护等位基因,或其组合。

[0132] 在一些实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的一个或多个风险等位基因特异性结合。在一些实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个或全部风险等位基因特异性结合。在各个实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、99或100个或更多个或全部风险等位基因特异性结合。在一些实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中列出的N个风险等位基因特异性结合,并且其中N是不大于341的正整数(即, $1 \leq N \leq 341$)。在各个实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60、60-65、65-70、70-75、75-80、80-85、85-90、90-95或95-100个风险等位基因特异性结合。在各个实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的100-105、105-110、110-115、115-120、120-125、125-130、130-135、135-140、140-145、145-150、150-155、155-160、160-165、165-170、170-175、175-180、180-185、185-190、190-195或195-200个风险等位基因特异性结合。在各个实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的200-205、205-210、210-215、215-220、220-225、225-230、230-235、235-240、240-245、245-250、250-255、255-260、260-265、265-270、270-275、275-280、280-285、285-290、290-295或295-300个风险等位基因特异性结合。在各个实施方案中,所述一种或多种检测剂与表1中作为SEQ ID NO:1-341列出的300-305、305-310、310-315、315-320、320-325、325-330、330-335、335-340、340-341个风险等位基因特异性结合。

[0133] 在各个实施方案中,应用所述一种或多种检测剂,以接触从受试者获得的生物样品;并检测所述一种或多种检测剂与所述一个或多个等位基因之间的结合水平。在一些实施方案中,所述一种或多种检测剂是寡核苷酸探针、核酸、DNA、RNA、肽、蛋白质、抗体、适体或小分子,或其组合。在各个实施方案中,使用微阵列检测该结合水平。在一些实施方案中,该微阵列是寡核苷酸微阵列、DNA微阵列、cDNA微阵列、RNA微阵列、肽微阵列、蛋白质微阵列或抗体微阵列,或其组合。

[0134] 在各个实施方案中,所述一种或多种检测剂是对所述一个或多个等位基因特异的寡核苷酸探针。在各个实施方案中,该寡核苷酸探针用荧光染料标记。在各个实施方案中,该寡核苷酸探针包含报告染料和猝灭染料。在各个实施方案中,所述试剂盒进一步包含配置用于检测来自所述一种或多种检测剂的荧光信号的模块。在各个实施方案中,所述试剂盒进一步包含配置用于进行PCR扩增的模块。

[0135] 配置在本发明试剂盒中的组分的确切性质取决于其预期目的。所述试剂盒中可能包含使用说明书。“使用说明书”通常包括描述在使用试剂盒的组分来影响期望的结果时所使用的技术的有形表达。任选地,所述试剂盒还包含其他有用的组分,如喷雾瓶或罐、稀释剂、缓冲液、药学上可接受的载体、注射器、导管、涂抹器(例如乳膏、凝胶或洗剂的涂抹器等)、移液或测量工具、包扎材料或如本领域技术人员容易认识到的其他有用的用具。

[0136] 组装在所述试剂盒中的材料或组分可以以保持其可操作性和实用性的任何方便、合适的方式提供给从业者。例如,所述检测剂可以是溶解的、脱水的或冻干的形式;它们可以在室温、冷藏或冷冻温度下提供。这些组分通常包含在合适的包装材料中。如本文所用的,短语“包装材料”是指用于容纳试剂盒的内容物如本发明组合物等的一个或多个物理结构。通过公知的方法构建所述包装材料,以优选提供无菌、无污染的环境。所述试剂盒中使用的包装材料是在测定和治疗中常用的包装材料。如本文所用的,术语“包装”是指能够容纳各个试剂盒组分的合适的固体基质或材料,如玻璃、塑料、纸、箔等。因此,例如,包装可以是用于容纳适量的如本文所述的组合物的玻璃小瓶。所述包装材料通常具有指示所述试剂盒和/或其组分的内容物和/或目的的外部标签。

[0137] 新基因/区域、SNP和风险等位基因

[0138] 表1提供了根据本发明各个实施方案的基因/区域、SNP、SEQ ID NO(SEQ ID NO:1-341)和风险等位基因的信息。“Dis”代表疾病;“gene.i”代表基因ID;“SNP”代表单核苷酸多态性;“rsID”代表参考SNP簇ID(rs号);“chr”代表染色体;“pos_hg19”代表在人类基因组第19版中的位置;“pos_hg18”代表在人类基因组第18版中的位置;“A1”代表次要等位基因;“A2”代表主要等位基因;“risk.allele”代表导致疾病风险增加的等位基因;“OR.risk.allele”代表风险等位基因在荟萃分析中的比值比;“F_A_cedars”代表受Cedars影响的病例中的次要等位基因频率;“F_U_cedars”代表未受Cedars影响的对照中的次要等位基因频率;“OR_cedars”代表Cedars群组中的比值比;“SE_cedars”代表Cedars群组中log(OR)的标准误差;“L95_cedars”代表Cedars群组中OR的95%置信区间的下限;“U95_cedars”代表Cedars群组中OR的95%置信区间的上限;“STAT_cedars”代表Cedars群组中的检验统计学(Z值);“P_cedars”代表Cedars群组中的P值;“F_A_iibdgc”代表受IIBDGC影响的病例中的次要等位基因频率;“F_U_iibdgc”代表未受IIBDGC影响的对照中的次要等位基因频率;“OR_iibdgc”代表IIBDGC群组中的比值比;“SE_iibdgc”代表IIBDGC群组中log(OR)的标准误差;“L95_iibdgc”代表IIBDGC群组中OR的95%置信区间的下限;“U95_iibdgc”代表IIBDGC群组中OR的95%置信区间的上限;“STAT_iibdgc”代表IIBDGC群组中的检验统计学(Z统计学);“P_iibdgc”代表IIBDGC群组中的P值;“beta_meta_fixed”代表荟萃分析中的log(OR);“se_meta_fixed”代表荟萃分析中log(OR)的标准误差;而“P_meta_fixed”代表荟萃分析中的P值。

[0139] 表1(第1部分)

	dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
					ID NO							
[0140]	CD	SLC26A4	rs10247487	rs10247487	1	7	107420354	107207590	A	G	G	1.060282
	CD	SLC26A4	rs10263826	rs10263826	2	7	107421072	107208308	G	A	A	1.065343
	CD	SLC26A4	rs10273733	rs10273733	3	7	107258121	107045357	A	G	A	1.064739
	CD	SLC26A4	rs12539555	rs12539555	4	7	107404473	107191709	G	A	G	1.03454
	CD	SLC26A4	rs2248465	rs2248465	5	7	107303628	107090864	G	A	G	1.06059
	CD	SLC26A4	rs2808	rs2808	6	7	107260856	107048092	A	G	A	1.074763
	CD	DLG4	rs3785794	rs3785794	7	17	7005915	6946639	A	G	G	1.11467
	CD	GIPR	chr19:50983512	rs55681266	8	19	46291672	50983512	A	C	C	1.065155
			chr19:51014231	rs56243424	9	19	46322391	51014231	A	G	G	1.069862
	CD	GIPR	chr19:51026971	rs73047896	10	19	46335131	51026971	G	A	A	1.073444
	CD	GIPR	rs10401439	rs10401439	11	19	46320780	51012620	A	G	G	1.077122
	CD	GIPR	rs10402263	rs10402263	12	19	46313758	51005598	C	G	G	1.062002
	CD	GIPR	rs10421891	rs10421891	13	19	46315809	51007649	G	A	A	1.067512
	CD	GIPR	rs10500292	rs10500292	14	19	46327933	51019773	A	G	G	1.065373
	CD	GIPR	rs11883351	rs11883351	15	19	46304400	50996240	A	G	G	1.068662
	CD	GIPR	rs12463359	rs12463359	16	19	46304585	50996425	A	C	C	1.063059
	CD	GIPR	rs16980013	rs16980013	17	19	46267453	50959293	A	C	C	1.066731
	CD	GIPR	rs16980051	rs16980051	18	19	46345886	51037726	A	G	G	1.063307
	CD	GIPR	rs17878252	rs17878252	19	19	46234155	50925995	A	G	G	1.066875
	CD	GIPR	rs2070736	rs2070736	20	19	46286714	50978554	C	A	A	1.068257
	CD	GIPR	rs2334255	rs2334255	21	19	46186150	50877990	A	C	A	1.051486
	CD	GIPR	rs4514788	rs4514788	22	19	46317593	51009433	C	A	A	1.060853
	CD	GIPR	rs4802273	rs4802273	23	19	46244060	50935900	G	A	A	1.068602
	CD	GIPR	rs4802274	rs4802274	24	19	46251768	50943608	G	A	A	1.069354
	CD	GIPR	rs4803861	rs4803861	25	19	46328179	51020019	A	G	G	1.071572
	CD	GIPR	rs8111071	rs8111071	26	19	46307406	50999246	G	A	G	1.075838
	CD	GIPR	rs918490	rs918490	27	19	46338729	51030569	A	G	G	1.073866
	CD	ZHX3	rs6072275	rs6072275	28	20	39743905	39177319	A	G	A	1.086747
	CD	ZHX3	rs6072343	rs6072343	29	20	39968188	39401602	A	G	A	1.100691
	CD	ZHX3	rs6093462	rs6093462	30	20	39908689	39342103	A	G	G	1.075153
	CD	TNRC6B	rs114607	rs114607	31	22	40376383	38706329	A	G	G	1.04635
	CD	TNRC6B	rs137955	rs137955	32	22	40291807	38621753	A	G	A	1.049438
	CD	TNRC6B	rs137956	rs137956	33	22	40293463	38623409	G	A	G	1.053575
	CD	TNRC6B	rs137977	rs137977	34	22	40320361	38650307	A	C	C	1.032278
	CD	TNRC6B	rs137981	rs137981	35	22	40327206	38657152	G	A	A	1.055186
	CD	TNRC6B	rs138027	rs138027	36	22	40616112	38946058	G	A	A	1.049378
	CD	TNRC6B	rs2958647	rs2958647	37	22	40291139	38621085	C	A	C	1.050825
	CD	TNRC6B	rs713925	rs713925	38	22	40299158	38629104	C	A	A	1.035056
	UC	CDK6	rs2282978	rs2282978	39	7	92264410	92102346	G	A	A	1.080458
	UC	CDK6	rs4272	rs4272	40	7	92236829	92074765	G	A	A	1.068931
	UC	PRR5L	rs11033597	rs11033597	41	11	36429876	36386452	A	G	A	1.068317

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
UC	PRR5L	rs11600757	rs11600757	42	11	36473784	36430360	A	G	A	1.082739
UC	PRR5L	rs11601211	rs11601211	43	11	36465159	36421735	G	A	G	1.063202
UC	PRR5L	rs12281565	rs12281565	44	11	36471571	36428147	G	A	G	1.079272
UC	PRR5L	rs1365120	rs1365120	45	11	36438075	36394651	G	A	G	1.179
UC	PRR5L	rs1895840	rs1895840	46	11	36424277	36380853	G	A	G	1.061208
UC	PRR5L	rs2303439	rs2303439	47	11	36514290	36470866	A	G	A	1.071103
UC	PRR5L	rs330260	rs330260	48	11	36422172	36378748	G	A	G	1.054865
UC	PRR5L	rs331485	rs331485	49	11	36454231	36410807	A	G	G	1.064878
UC	PRR5L	rs4077044	rs4077044	50	11	36412655	36369231	C	A	C	1.038306
UC	PRR5L	rs5030437	rs5030437	51	11	36524755	36481331	A	G	A	1.066163
UC	PRR5L	rs5030445	rs5030445	52	11	36522260	36478836	A	G	A	1.064399
UC	PRR5L	rs5030472	rs5030472	53	11	36513786	36470362	A	G	A	1.081762
UC	PRR5L	rs7929195	rs35403761	54	11	36458586	36415162	A	C	C	1.051966
IBD	WNT2B	rs10745330	rs10745330	55	1	113083439	112884962	A	G	A	1.047821
IBD	WNT2B	rs2999155	rs2999155	56	1	113221658	113023181	G	A	G	1.045707
IBD	WNT2B	rs3790609	rs3790609	57	1	113056990	112858513	A	G	A	1.059618
IBD	WNT2B	rs6682737	rs6682737	58	1	113136229	112937752	G	A	G	1.046411
IBD	LRRC16	rs10456320	rs10456320	59	6	25292401	25400380	A	G	A	1.071532
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs11755567	rs11755567	60	6	25237288	25345267	A	G	G	1.049589
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs13191296	rs13191296	61	6	25684606	25792585	A	G	G	1.094237
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs2690110	rs2690110	62	6	25328567	25436546	G	A	G	1.060658
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs4712908	rs4712908	63	6	25320920	25428899	A	G	G	1.038597
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs6921589	rs6921589	64	6	25422369	25530348	A	C	C	1.06713
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs6937918	rs6937918	65	6	25407295	25515274	A	G	A	1.035383
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs742132	rs742132	66	6	25607571	25715550	G	A	G	1.03153
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs7752195	rs7752195	67	6	25419094	25527073	A	G	G	1.106969
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs7752524	rs7752524	68	6	25310585	25418564	G	A	G	1.088791
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs7762757	rs7762757	69	6	25420992	25528971	T	A	T	1.032075
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs880226	rs880226	70	6	25402303	25510282	G	A	G	1.033746
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs9295661	rs9295661	71	6	25450026	25558005	C	A	A	1.105753
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs9358854	rs9358854	72	6	25411464	25519443	A	G	G	1.038355
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs9461157	rs9461157	73	6	25400323	25508302	A	G	A	1.035385
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs9461165	rs9461165	74	6	25406932	25514911	G	A	G	1.036141
IBD	A										
IBD	LRRC16	rs9467445	rs9467445	75	6	25234884	25342863	G	A	A	1.054554
IBD	A										

[0141]

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs10484399	rs10484399	76	6	27534528	27642507	G	A	A	1.081187
	所有组蛋白簇1基因	rs10484439	rs10484439	77	6	26309908	26417887	A	G	G	1.077614
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs12176317	rs12176317	78	6	26372786	26480765	G	A	A	1.065838
	所有组蛋白簇1基因	rs13194053	rs13194053	79	6	27143883	27251862	G	A	A	1.055137
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs13194491	rs13194491	80	6	27037080	27145059	A	G	A	1.050167
	所有组蛋白簇1基因	rs13194781	rs13194781	81	6	27815639	27923618	G	A	A	1.080774
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs13195040	rs13195040	82	6	27413924	27521903	G	A	A	1.086088
	所有组蛋白簇1基因	rs13199772	rs13199772	83	6	27834085	27942064	G	A	A	1.080476
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs13212651	rs13212651	84	6	27806985	27914964	G	A	A	1.081515
	所有组蛋白簇1基因	rs1321578	rs1321578	85	6	27104783	27212762	C	A	A	1.073664
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs13217599	rs13217599	86	6	27586230	27694209	G	A	G	1.058743
	所有组蛋白簇1基因	rs13218875	rs13218875	87	6	27884012	27991991	A	G	G	1.081223
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs13219354	rs13219354	88	6	27185664	27293643	G	A	A	1.062354
	所有组蛋白簇1基因	rs16867901	rs16867901	89	6	27656076	27764055	A	G	G	1.199385
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs16867911	rs16867911	90	6	27662204	27770183	A	C	C	1.182881
	所有组蛋白簇1基因	rs16891725	rs16891725	91	6	26479150	26587129	A	G	G	1.064118
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs175597	rs175597	92	6	27810626	27918605	G	A	A	1.088234
	所有组蛋白簇1基因										

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
[0143]	所有组蛋白簇1基因	rs17693963	rs17693963	93	6	27710165	27818144	C	A	A	1.06249
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs17739310	rs17739310	94	6	27296775	27404754	A	G	A	1.045616
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs17750424	rs17750424	95	6	27701122	27809101	G	A	A	1.10485
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs1977	rs1977	96	6	26377546	26485525	G	A	A	1.066601
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs1985732	rs1985732	97	6	26376161	26484140	G	A	A	1.028229
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200483	rs200483	98	6	27774824	27882803	A	G	G	1.085554
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200484	rs200484	99	6	27775674	27883653	G	A	A	1.085885
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200490	rs200490	100	6	27796935	27904914	A	C	C	1.086946
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200501	rs200501	101	6	27788942	27896921	A	G	G	1.082685
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200948	rs200948	102	6	27835272	27943251	G	A	A	1.089064
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200953	rs200953	103	6	27837267	27945246	G	A	A	1.08938
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200989	rs200989	104	6	27816442	27924421	G	A	A	1.088773
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200990	rs200990	105	6	27815823	27923802	C	A	A	1.090237
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200991	rs200991	106	6	27815494	27923473	A	C	C	1.037049
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs200995	rs200995	107	6	27813694	27921673	G	A	A	1.088144
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs201002	rs201002	108	6	27808192	27916171	G	A	A	1.08662
	IBD										
	所有组蛋白簇1基因	rs201004	rs201004	109	6	27804934	27912913	G	A	A	1.032214
	IBD										

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs2064092	rs2064092	110	6	27511371	27619350	A	C	A	1.051684
	所有组蛋白簇 1 基因	rs2072806	rs2072806	111	6	26385093	26493072	G	C	C	1.051691
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs2073529	rs2073529	112	6	26375159	26483138	G	A	A	1.05463
	所有组蛋白簇 1 基因	rs2093169	rs2093169	113	6	26495099	26603078	A	G	G	1.040318
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs2393997	rs2393997	114	6	27670697	27778676	A	C	C	1.036294
	所有组蛋白簇 1 基因	rs2494711	rs2494711	115	6	26649421	26757400	A	G	A	1.031221
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs2747054	rs2747054	116	6	27783359	27891338	G	A	A	1.087876
	所有组蛋白簇 1 基因	rs2893910	rs2893910	117	6	27283254	27391233	A	T	T	1.043311
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs34706883	rs34706883	118	6	27805255	27913234	C	A	A	1.080478
	所有组蛋白簇 1 基因	rs370155	rs370155	119	6	27782031	27890010	C	A	A	1.086886
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs3799378	rs3799378	120	6	26404374	26512353	G	A	A	1.043914
	所有组蛋白簇 1 基因	rs3799380	rs3799380	121	6	26467182	26575161	G	A	A	1.038428
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs3799383	rs3799383	122	6	26510748	26618727	A	G	G	1.056523
	所有组蛋白簇 1 基因	rs3800307	rs3800307	123	6	27185792	27293771	T	A	A	1.048767
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs3800316	rs3800316	124	6	27256102	27364081	C	A	A	1.042094
	所有组蛋白簇 1 基因	rs4452638	rs4452638	125	6	27229265	27337244	A	G	G	1.059797
IBD	所有组蛋白簇 1 基因	rs4634439	rs4634439	126	6	26598004	26705983	G	A	A	1.064038
	所有组蛋白簇 1 基因										

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs4712981	rs4712981	127	6	26361430	26469409	A	G	G	1.030139
	所有组蛋白簇1基因	rs4713119	rs4713119	128	6	27712825	27820804	G	A	A	1.035871
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs6456728	rs6456728	129	6	26477779	26585758	A	G	G	1.038342
	所有组蛋白簇1基因	rs6904071	rs6904071	130	6	27047256	27155235	A	G	G	1.053969
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs6904596	rs6904596	131	6	27491299	27599278	A	G	G	1.092306
	所有组蛋白簇1基因	rs6913660	rs6913660	132	6	27091425	27199404	A	C	C	1.053669
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs6915101	rs6915101	133	6	27741682	27849661	A	G	G	1.107933
	所有组蛋白簇1基因	rs6920256	rs6920256	134	6	26537801	26645780	A	G	G	1.06397
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs6923139	rs6923139	135	6	26313348	26421327	A	G	G	1.082433
	所有组蛋白簇1基因	rs6932590	rs6932590	136	6	27248931	27356910	G	A	A	1.054939
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs6933583	rs6933583	137	6	26355283	26463262	C	A	A	1.029881
	所有组蛋白簇1基因	rs6934794	rs6934794	138	6	27519345	27627324	A	G	A	1.039168
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs6938200	rs6938200	139	6	27231150	27339129	G	A	A	1.055915
	所有组蛋白簇1基因	rs721600	rs721600	140	6	27298905	27406884	A	G	A	1.052598
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs7745603	rs7745603	141	6	27090404	27198383	A	G	G	1.03892
	所有组蛋白簇1基因	rs7746199	rs7746199	142	6	27261324	27369303	A	G	G	1.033691
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs7749305	rs7749305	143	6	27446566	27554545	G	A	A	1.091115
	所有组蛋白簇1基因										

[0145]

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs7749319	rs7749319	144	6	27126460	27234439	A	G	G	1.070772
	所有组蛋白簇1基因	rs7756567	rs7756567	145	6	26481642	26589621	C	A	A	1.039822
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs7773938	rs7773938	146	6	26474044	26582023	A	G	G	1.039994
	所有组蛋白簇1基因	rs911186	rs911186	147	6	27150599	27258578	G	A	A	1.07032
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9295739	rs9295739	148	6	27662395	27770374	A	G	G	1.187594
	所有组蛋白簇1基因	rs9295749	rs9295749	149	6	27767395	27875374	A	G	A	1.051982
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9358944	rs9358944	150	6	26469875	26577854	C	A	A	1.040086
	所有组蛋白簇1基因	rs9358945	rs9358945	151	6	26472114	26580093	G	A	A	1.040079
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9358946	rs9358946	152	6	26478927	26586906	A	G	G	1.044383
	所有组蛋白簇1基因	rs9366653	rs9366653	153	6	26354247	26462226	A	G	G	1.062054
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9366658	rs9366658	154	6	26469866	26577845	A	G	G	1.040086
	所有组蛋白簇1基因	rs9379844	rs9379844	155	6	26291527	26399506	A	G	A	1.023444
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9379851	rs9379851	156	6	26354780	26462759	C	A	A	1.062436
	所有组蛋白簇1基因	rs9379856	rs9379856	157	6	26366836	26474815	C	A	A	1.058985
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9379858	rs9379858	158	6	26367689	26475668	G	A	A	1.06275
	所有组蛋白簇1基因	rs9379859	rs9379859	159	6	26369549	26477528	A	G	G	1.06306
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9379870	rs72402459	160	6	26374410	26482389	G	A	A	1.030307
	所有组蛋白簇1基因										

[0146]

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9379897	rs9379897	161	6	26601526	26709505	G	A	A	1.064283
	所有组蛋白簇1基因	rs9393691	rs9393691	162	6	26272829	26380808	G	A	G	1.024334
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9393705	rs9393705	163	6	26361011	26468990	A	G	G	1.06191
	所有组蛋白簇1基因	rs9393708	rs9393708	164	6	26362643	26470622	G	A	A	1.06285
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9393713	rs9393713	165	6	26373678	26481657	A	G	G	1.065096
	所有组蛋白簇1基因	rs9393714	rs9393714	166	6	26373740	26481719	A	C	C	1.072207
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9393777	rs9393777	167	6	26942027	27050006	G	A	A	1.053641
	所有组蛋白簇1基因	rs9461362	rs9461362	168	6	27303927	27411906	A	G	A	1.044123
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9467704	rs9467704	169	6	26319486	26427465	A	G	G	1.078175
	所有组蛋白簇1基因	rs9468152	rs9468152	170	6	27492906	27600885	C	A	C	1.054429
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9468159	rs9468159	171	6	27522374	27630353	A	G	A	1.054638
	所有组蛋白簇1基因	rs9468202	rs9468202	172	6	27688630	27796609	G	A	A	1.205805
IBD	所有组蛋白簇1基因	rs9468227	rs9468227	173	6	27746342	27854321	G	A	A	1.12639
	GTF2IRD2B	imm_7_74094413	rs138546574	174	7	74456477	74094413	G	A	A	1.152605
IBD	GTF2IRD2B	imm_7_74108242	rs200682695	175	7	74470306	74108242	A	G	G	1.046913
	GTF2IRD2B	imm_7_74117236	rs111889192	176	7	74479300	74117236	A	C	C	1.139471
IBD	GTF2IRD2B	imm_7_74118166	rs4731019	177	7	74480230	74118166	G	A	A	1.040123
	GTF2IRD2B	imm_7_74120730	rs111457769	178	7	74482794	74120730	G	A	A	1.07638
IBD	GTF2IRD2B	imm_7_74133859	rs801068	179	7	74495923	74133859	G	A	A	1.0382
	GTF2IRD2B	imm_7_74145400	rs113516730	180	7	74507464	74145400	A	T	T	1.037022

[0147]

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
[0148]	ETS1	imm_11_1 27760024	rs34271980	181	11	128254814	127760024	T	A	T	1.043861
		imm_11_1 27761269	rs7118804	182	11	128256059	127761269	G	A	G	1.046577
		imm_11_1 27765567	rs11600923	183	11	128260357	127765567	A	G	A	1.050849
		imm_11_1 27767721	rs73025060	184	11	128262511	127767721	G	A	A	1.082772
		imm_11_1 27770666	rs11824169	185	11	128265456	127770666	A	C	A	1.028063
		imm_11_1 27770668	rs11824170	186	11	128265458	127770668	A	G	A	1.027116
		imm_11_1 27774308	rs76299412	187	11	128269098	127774308	A	G	A	1.048341
		imm_11_1 27775128	rs11605437	188	11	128269918	127775128	G	A	G	1.046927
		imm_11_1 27776527	rs75500046	189	11	128271317	127776527	A	G	G	1.085488
		imm_11_1 27776913	rs11803347 4	190	11	128271703	127776913	A	G	G	1.084318
		imm_11_1 27777217	rs4937327	191	11	128272007	127777217	C	G	G	1.03851
		imm_11_1 27778327	rs55781388	192	11	128273117	127778327	G	C	G	1.028
		imm_11_1 27778329	rs20145610 0	193	11	128273119	127778329	C	G	C	1.032237
		imm_11_1 27779030	rs74563193	194	11	128273820	127779030	A	G	G	1.078295
		imm_11_1 27780425	rs74349003	195	11	128275215	127780425	G	C	G	1.07275
		imm_11_1 27780902	rs9943540	196	11	128275692	127780902	G	A	A	1.077284
		imm_11_1 27781839	rs73025076	197	11	128276629	127781839	G	A	G	1.033321
		imm_11_1 27785739	rs10893865	198	11	128280529	127785739	A	C	C	1.035632
		imm_11_1 27785963	rs11606595	199	11	128280753	127785963	A	G	A	1.053418
		imm_11_1 27786010	rs7106191	200	11	128280800	127786010	A	G	A	1.038393
		imm_11_1 27786836	rs7123188	201	11	128281626	127786836	G	A	G	1.037267
		imm_11_1 27787128	rs11221287	202	11	128281918	127787128	A	C	A	1.040202
		imm_11_1 27788828	rs10893866	203	11	128283618	127788828	A	C	C	1.034095
		imm_11_1 27789306	rs34431347	204	11	128284096	127789306	G	A	G	1.037423
		imm_11_1 27789441	rs34666372	205	11	128284231	127789441	G	A	G	1.037304
		imm_11_1 27791651	rs11602703	206	11	128286441	127791651	G	A	G	1.055438
		imm_11_1 27792287	rs11221290	207	11	128287077	127792287	A	G	A	1.036389
		imm_11_1 27792800	rs55977286	208	11	128287590	127792800	T	A	T	1.068345
		imm_11_1 27793060	rs12274537	209	11	128287850	127793060	G	A	G	1.034643

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
[0149]	ETS1	imm_11_1 27794685	rs11604454	210	11	128289475	127794685	G	A	G	1.05281
		imm_11_1 27795453	rs10893867	211	11	128290243	127795453	G	A	G	1.034646
		imm_11_1 27796816	rs11781284 8	212	11	128291606	127796816	G	A	A	5.285412
		imm_11_1 27797523	rs34747435	213	11	128292313	127797523	A	T	A	1.034896
		imm_11_1 27798230	rs10790952	214	11	128293020	127798230	G	A	A	1.028462
		imm_11_1 27799892	rs2276445	215	11	128294682	127799892	C	G	C	1.025932
		imm_11_1 27804916	rs7108537	216	11	128299706	127804916	C	A	A	1.033856
		imm_11_1 27805367	rs80111275	217	11	128300157	127805367	C	A	A	1.077566
		imm_11_1 27806163	rs10893870	218	11	128300953	127806163	G	A	G	1.027263
		imm_11_1 27806304	rs76647218	219	11	128301094	127806304	A	G	G	1.082183
		imm_11_1 27807384	rs10750399	220	11	128302174	127807384	A	G	A	1.030051
		imm_11_1 27808758	rs11826011	221	11	128303548	127808758	A	G	G	1.075004
		imm_11_1 27809308	rs11692726 6	222	11	128304098	127809308	A	G	G	1.1969
		imm_11_1 27812329	rs55850544	223	11	128307119	127812329	G	A	G	1.059518
		imm_11_1 27812420	rs7119657	224	11	128307210	127812420	A	C	A	2.813
		imm_11_1 27813024	rs12794572	225	11	128307814	127813024	G	A	G	1.027018
		imm_11_1 27819226	rs9665767	226	11	128314016	127819226	G	A	G	1.029511
		imm_11_1 27822686	rs58847936	227	11	128317476	127822686	A	G	G	1.079299
		imm_11_1 27823420	rs11760728 4	228	11	128318210	127823420	G	A	A	1.196872
		imm_11_1 27824356	rs4285885	229	11	128319146	127824356	A	G	A	1.03201
		imm_11_1 27825016	rs73581085	230	11	128319806	127825016	G	C	C	1.076388
		imm_11_1 27825282	rs4612820	231	11	128320072	127825282	A	G	A	1.026511
		imm_11_1 27825669	rs11600936	232	11	128320459	127825669	A	G	A	1.026633
		imm_11_1 27826087	rs11453499 8	233	11	128320877	127826087	T	A	A	1.037348
		imm_11_1 27826464	rs4936050	234	11	128321254	127826464	A	G	A	1.03236
		imm_11_1 27827422	rs6590332	235	11	128322212	127827422	A	G	A	1.032349
		imm_11_1 27828334	rs73581091	236	11	128323124	127828334	G	A	A	1.074437
		imm_11_1 27831280	rs11767613 0	237	11	128326070	127831280	A	G	G	1.079965
		imm_11_1 27831611	rs4328228	238	11	128326401	127831611	A	G	A	1.031281

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A	A	risk	OR.risk.
				ID NO							
[0150]	ETS1	imm_11_1 27831673	rs4369416	239	11	128326463	127831673	A	G	G	1.026652
		imm_11_1 27834123	rs8705	240	11	128328913	127834123	A	G	A	1.031641
		imm_11_1 27834484	rs80112582	241	11	128329274	127834484	G	A	A	1.086814
		imm_11_1 27837472	rs34846069	242	11	128332262	127837472	A	G	G	1.090197
		imm_11_1 27838265	rs76404385	243	11	128333055	127838265	A	G	G	1.047813
		imm_11_1 27838713	rs2230004	244	11	128333503	127838713	G	A	G	1.030912
		imm_11_1 27839719	rs78844317	245	11	128334509	127839719	A	G	G	1.107269
		imm_11_1 27840459	rs11606640	246	11	128335249	127840459	A	G	A	1.069059
		imm_11_1 27840867	rs7926975	247	11	128335657	127840867	A	G	G	1.059212
		imm_11_1 27841724	rs10893875	248	11	128336514	127841724	A	G	G	1.056335
		imm_11_1 27841864	rs55661779	249	11	128336654	127841864	A	G	G	1.029195
		imm_11_1 27843207	rs4520612	250	11	128337997	127843207	A	G	G	1.05811
		imm_11_1 27843341	rs4523710	251	11	128338131	127843341	A	C	C	1.056451
		imm_11_1 27844385	rs73029052	252	11	128339175	127844385	A	C	A	1.066578
		imm_11_1 27844729	rs11684292 7	253	11	128339519	127844729	A	G	A	1.087129
		imm_11_1 27845557	rs6590333	254	11	128340347	127845557	A	G	G	1.058241
		imm_11_1 27846698	rs11600915	255	11	128341488	127846698	G	A	G	1.065067
		imm_11_1 27848167	rs61909068	256	11	128342957	127848167	G	A	G	1.06541
		imm_11_1 27848372	rs12294634	257	11	128343162	127848372	A	G	A	1.065797
		imm_11_1 27849992	rs73029062	258	11	128344782	127849992	G	A	G	1.065176
		imm_11_1 27851599	rs11600746	259	11	128346389	127851599	G	A	G	1.067929
		imm_11_1 27852250	rs4937336	260	11	128347040	127852250	G	A	A	1.058017
		imm_11_1 27853705	rs12276127	261	11	128348495	127853705	A	G	G	1.057926
		imm_11_1 27855281	rs61909072	262	11	128350071	127855281	A	G	A	1.06503
		imm_11_1 27855956	rs4937338	263	11	128350746	127855956	A	G	G	1.053906
		imm_11_1 27857027	rs7130469	264	11	128351817	127857027	G	A	A	1.060292
		imm_11_1 27861069	rs1122832	265	11	128355859	127861069	G	A	G	1.034187
		imm_11_1 27863304	rs35394161	266	11	128358094	127863304	A	G	A	1.034741
		imm_11_1 27863391	rs11221327	267	11	128358181	127863391	G	A	G	1.03498

	dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
					ID NO							
[0151]	IBD	ETS1	imm_11_1 27866379	rs4937339	268	11	128361169	127866379	A	C	A	1.028356
	IBD	ETS1	imm_11_1 27868447	rs7926631	269	11	128363237	127868447	A	G	A	1.352044
	IBD	ETS1	imm_11_1 27868927	rs11604768	270	11	128363717	127868927	G	A	A	1.031257
	IBD	ETS1	imm_11_1 27869177	rs10893881	271	11	128363967	127869177	G	A	G	1.043651
	IBD	ETS1	imm_11_1 27870403	rs3924513	272	11	128365193	127870403	C	A	C	1.040944
	IBD	ETS1	imm_11_1 27870895	rs12805120	273	11	128365685	127870895	A	T	A	1.040738
	IBD	ETS1	imm_11_1 27871431	rs4254089	274	11	128366221	127871431	G	A	G	1.039764
	IBD	ETS1	imm_11_1 27872972	rs3924289	275	11	128367762	127872972	A	G	G	1.03512
	IBD	ETS1	imm_11_1 27874486	rs4937340	276	11	128369276	127874486	G	A	G	1.039926
	IBD	ETS1	imm_11_1 27874807	rs7929911	277	11	128369597	127874807	A	G	A	1.038031
	IBD	ETS1	imm_11_1 27877378	rs7941606	278	11	128372168	127877378	A	G	A	1.04088
	IBD	ETS1	imm_11_1 27879923	rs10893883	279	11	128374713	127879923	A	G	G	1.032625
	IBD	ETS1	imm_11_1 27881686	rs56086356	280	11	128376476	127881686	C	G	C	1.078091
	IBD	ETS1	imm_11_1 27882690	rs7118744	281	11	128377480	127882690	A	G	A	1.028394
	IBD	ETS1	imm_11_1 27884689	rs4937341	282	11	128379479	127884689	A	G	G	1.055059
	IBD	ETS1	imm_11_1 27885952	rs7924522	283	11	128380742	127885952	C	A	C	1.050035
	IBD	ETS1	imm_11_1 27886184	rs11221332	284	11	128380974	127886184	A	G	A	1.074782
	IBD	ETS1	imm_11_1 27887077	rs7108992	285	11	128381867	127887077	A	C	A	1.050031
	IBD	ETS1	imm_11_1 27889134	rs7117768	286	11	128383924	127889134	G	C	G	1.073028
	IBD	ETS1	imm_11_1 27891116	rs11221335	287	11	128385906	127891116	G	A	G	1.072272
	IBD	ETS1	imm_11_1 27892632	rs7946009	288	11	128387422	127892632	A	G	A	1.050157
	IBD	ETS1	imm_11_1 27894601	rs11819995	289	11	128389391	127894601	A	G	G	1.027193
	IBD	ETS1	imm_11_1 27894638	rs78111939	290	11	128389428	127894638	G	A	A	1.207021
	IBD	ETS1	imm_11_1 27895279	rs7120822	291	11	128390069	127895279	A	T	A	1.075029
	IBD	ETS1	imm_11_1 27897147	rs61907765	292	11	128391937	127897147	A	G	A	1.07393
	IBD	ETS1	imm_11_1 27898835	rs11808763 3	293	11	128393625	127898835	G	A	A	1.109805
	IBD	ETS1	imm_11_1 27901157	rs12805524	294	11	128395947	127901157	G	A	G	1.049678
	IBD	ETS1	imm_11_1 27901948	rs7117118	295	11	128396738	127901948	G	A	G	1.069811
	IBD	ETS1	imm_11_1 27905841	rs35656079	296	11	128400631	127905841	G	A	A	1.065081

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
				ID NO							
[0152]	ETS1	imm_11_1 27906568	rs73030729	297	11	128401358	127906568	A	G	A	1.037954
		imm_11_1 27908214	rs11825217	298	11	128403004	127908214	A	G	A	1.038876
		imm_11_1 27911648	rs3802826	299	11	128406438	127911648	G	A	A	1.039032
		imm_11_1 27911985	rs4520607	300	11	128406775	127911985	A	G	A	1.033773
		imm_11_1 27914294	rs10750400	301	11	128409084	127914294	A	G	A	1.033742
		imm_11_1 27915474	rs10893884	302	11	128410264	127915474	G	A	A	1.033532
		imm_11_1 27915554	rs10893885	303	11	128410344	127915554	G	A	A	1.036858
		imm_11_1 27916046	rs3809006	304	11	128410836	127916046	G	A	G	1.032452
		imm_11_1 27929821	rs78814353	305	11	128424611	127929821	A	G	G	1.97122
		imm_11_1 27931099	rs11530885 1	306	11	128425889	127931099	A	G	G	2.369107
		imm_11_1 27940676	rs12788788	307	11	128435466	127940676	G	C	C	1.064003
		imm_11_1 27943244	rs12284728	308	11	128438034	127943244	A	G	G	2.2531
		imm_11_1 27945727	rs10893887	309	11	128440517	127945727	A	G	A	1.093
		imm_11_1 27945953	rs10893888	310	11	128440743	127945953	G	A	A	1.051642
		imm_11_1 27948912	rs11733429 5	311	11	128443702	127948912	A	G	G	1.14044
		imm_11_1 27956842	rs55781052	312	11	128451632	127956842	A	G	A	1.030903
		imm_11_1 27957543	rs78704287	313	11	128452333	127957543	C	A	C	1.123815
		imm_11_1 27957904	rs73030764	314	11	128452694	127957904	C	A	C	1.122206
		imm_11_1 27974263	rs12364915	315	11	128469053	127974263	A	C	C	1.049778
		imm_11_1 27979301	rs11221386	316	11	128474091	127979301	A	G	G	1.035064
		imm_11_1 27979905	rs11733339 6	317	11	128474695	127979905	A	G	G	1.120199
		imm_11_1 27981559	rs56244679	318	11	128476349	127981559	C	G	G	1.029851
		imm_11_1 27982379	rs11221390	319	11	128477169	127982379	A	G	G	1.029943
		imm_11_1 27982748	rs11221391	320	11	128477538	127982748	C	A	A	1.033682
		imm_11_1 27983590	rs73569213	321	11	128478380	127983590	A	G	G	1.030825
		imm_11_1 27983743	rs73569215	322	11	128478533	127983743	A	C	C	1.029943
		imm_11_1 27984265	rs73569219	323	11	128479055	127984265	A	G	G	1.030692
		imm_11_1 27984721	rs10893894	324	11	128479511	127984721	G	A	A	1.033407
		rs7935286	rs7935286	325	11	128501572	128006782	G	A	G	1.048707
		rs738203	rs738203	326	22	32607074	30937074	G	A	G	1.029285

	dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ	chr	pos_hg19	pos_hg18	A	A	risk	OR.risk.
					ID							
				NO					1	2	allele	allele
[0153]	IBD	SLC5A1	rs9609429	rs9609429	327	22	32517431	30847431	G	A	A	1.041716
	IBD	TET2	rs10010325	rs10010325	328	4	106106353	106325802	A	C	C	1.064877
	IBD	TET2	rs17035310	rs17035310	329	4	106064754	106284203	A	G	A	1.061851
	IBD	TET2	rs2189234	rs2189234	330	4	106075498	106294947	A	C	A	1.03441
	IBD	TET2	rs7661349	rs7661349	331	4	106066982	106286431	A	G	A	1.035217
	IBD	TET2	rs974801	rs974801	332	4	106071064	106290513	G	A	A	1.056745

[0154] 表1 (续,第2部分)

	gene.i	SNP	STAT							P_
			F_A_	F_U_	OR_	SE_	L95_	U95_	-	
			cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars
[0155]	SLC26A4	rs10247487	0.2877	0.2731	0.8841	0.04188	0.8144	0.9597	-2.942	0.003263
	SLC26A4	rs10263826	0.3131	0.2921	0.8917	0.0408	0.8232	0.9659	-2.81	0.004955
	SLC26A4	rs10273733	0.3147	0.315	1.027	0.05335	0.9252	1.14	0.5027	0.6152
	SLC26A4	rs12539555	0.2629	0.2472	1.074	0.04243	0.988	1.167	1.676	0.09383
	SLC26A4	rs2248465	0.3052	0.2718	1.085	0.04075	1.002	1.175	2.008	0.04465
	SLC26A4	rs2808	0.3165	0.2907	1.108	0.04051	1.023	1.2	2.532	0.01134
				0.0821						
	DLG4	rs3785794	0.07404	2	0.7731	0.07098	0.6727	0.8885	-3.625	0.000289
	GIPR	chr19:50983512	0.2676	0.2762	0.9193	0.05478	0.8257	1.023	-1.536	0.1244
	GIPR	chr19:51014231	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	GIPR	chr19:51026971	0.2793	0.3171	0.9117	0.04067	0.8419	0.9874	-2.273	0.02303
	GIPR	rs10401439	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	GIPR	rs10402263	0.3052	0.3394	0.9243	0.03954	0.8554	0.9988	-1.99	0.04658
	GIPR	rs10421891	0.3172	0.3509	0.9207	0.03857	0.8537	0.993	-2.141	0.03229
	GIPR	rs10500292	0.3716	0.3949	0.932	0.03805	0.865	1.004	-1.852	0.06402
	GIPR	rs11883351	0.3054	0.3395	0.914	0.03949	0.8459	0.9875	-2.278	0.02273
	GIPR	rs12463359	0.3664	0.3886	0.9227	0.03818	0.8561	0.9944	-2.108	0.035
	GIPR	rs16980013	0.2662	0.3005	0.9146	0.04129	0.8435	0.9917	-2.163	0.03056
	GIPR	rs16980051	0.469	0.4875	0.9272	0.03698	0.8624	0.9969	-2.043	0.04106
	GIPR	rs17878252	0.2515	0.2783	0.9247	0.04211	0.8514	1.004	-1.859	0.06298
	GIPR	rs2070736	0.2674	0.3031	0.9115	0.04125	0.8407	0.9883	-2.245	0.02474
	GIPR	rs2334255	0.2628	0.2417	1.098	0.0424	1.011	1.193	2.211	0.02703
									-	
	GIPR	rs4514788	0.2802	0.2773	0.9195	0.09025	0.7704	1.097	0.9301	0.3523
	GIPR	rs4802273	0.26	0.2896	0.9181	0.04178	0.8459	0.9964	-2.045	0.04083
	GIPR	rs4802274	0.2681	0.3032	0.915	0.04121	0.844	0.992	-2.156	0.03109
	GIPR	rs4803861	0.2789	0.3162	0.9142	0.04071	0.8441	0.9901	-2.205	0.02746
				0.0887						
	GIPR	rs8111071	0.1183	9	1.139	0.05996	1.013	1.281	2.174	0.02971
	GIPR	rs918490	0.2789	0.316	0.9158	0.04067	0.8456	0.9918	-2.164	0.0305
	ZHX3	rs6072275	0.1551	0.1448	1.143	0.05126	1.034	1.264	2.609	0.009076
	ZHX3	rs6072343	0.1334	0.1342	1.128	0.05394	1.015	1.254	2.239	0.02513
	ZHX3	rs6093462	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	TNRC6B	rs114607	0.397	0.3784	1.083	0.2487	0.6649	1.763	0.3192	0.7496
	TNRC6B	rs137955	0.4479	0.4323	1.11	0.03725	1.032	1.194	2.807	0.004997

		F_A_	F_U_	OR_	SE_	L95_	U95_	STAT	P_
		cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars
gene.i	SNP								
TNRC6B	rs137956	0.4584	0.4381	1.115	0.03718	1.037	1.2	2.937	0.003312
TNRC6B	rs137977	0.3734	0.3967	0.9134	0.03819	0.8475	0.9843	-2.373	0.01764
TNRC6B	rs137981	0.1026	0.1205	0.8424	0.05943	0.7497	0.9464	-2.887	0.003892
TNRC6B	rs138027	0.2471	0.264	0.8709	0.04296	0.8005	0.9474	-3.218	0.001289
TNRC6B	rs2958647	0.4584	0.4376	1.114	0.03715	1.036	1.198	2.903	0.003698
TNRC6B	rs713925	0.3773	0.3875	0.9268	0.03813	0.8601	0.9987	-1.993	0.04622
CDK6	rs2282978	0.358	0.3463	0.9286	0.04835	0.8447	1.021	-1.532	0.1255
CDK6	rs4272	0.2059	0.2185	0.9167	0.05615	0.8211	1.023	-1.55	0.1212
PRR5L	rs11033597	0.1402	0.1309	1.226	0.06517	1.079	1.393	3.128	0.001761
PRR5L	rs11600757	0.1637	0.1433	1.213	0.06156	1.075	1.368	3.134	0.001723
			0.0706						
PRR5L	rs11601211	0.07153	6	1.13	0.08584	0.9549	1.337	1.423	0.1548
PRR5L	rs12281565	0.1669	0.1468	1.214	0.06094	1.077	1.368	3.185	0.001449
			0.0945						
PRR5L	rs1365120	0.09551	5	1.179	0.07526	1.018	1.367	2.191	0.02843
			0.0967						
PRR5L	rs1895840	0.1022	3	1.172	0.07468	1.012	1.357	2.125	0.03357
PRR5L	rs2303439	0.1673	0.1518	1.072	0.0615	0.9501	1.209	1.127	0.2596
PRR5L	rs330260	0.1842	0.1711	1.192	0.05831	1.064	1.337	3.017	0.002556
PRR5L	rs331485	0.1142	0.1079	0.9739	0.07277	0.8445	1.123	-0.363	0.7166
PRR5L	rs4077044	0.4605	0.4096	1.2	0.07443	1.037	1.389	2.452	0.01422
PRR5L	rs5030437	0.1636	0.1698	1.016	0.1083	0.8216	1.256	0.1458	0.8841
[0156]	PRR5L	rs5030445	0.1673	0.152	1.068	0.06145	0.9469	1.205	1.072
	PRR5L	rs5030472	0.1192	0.1064	1.163	0.07051	1.013	1.336	2.145
PRR5L	rs7929195	0.1381	0.1195	0.9793	0.0679	0.8573	1.119	0.3081	0.758
WNT2B	rs10745330	0.4958	0.471	1.076	0.03194	1.011	1.146	2.294	0.02178
WNT2B	rs2999155	0.4903	0.4663	1.073	0.03192	1.008	1.142	2.203	0.0276
WNT2B	rs3790609	0.2092	0.1771	1.098	0.04041	1.014	1.188	2.313	0.02074
WNT2B	rs6682737	0.4926	0.4667	1.079	0.03193	1.013	1.148	2.376	0.01749
LRRC16A	rs10456320	0.1262	0.1178	1.005	0.04921	0.9127	1.107	0.1028	0.9181
LRRC16A	rs11755567	0.205	0.189	0.9618	0.04071	0.888	1.042	0.9579	0.3381
			0.0810						
LRRC16A	rs13191296	0.04082	5	0.8496	0.08258	0.7227	0.9989	-1.973	0.04846
LRRC16A	rs2690110	0.3664	0.3425	1.08	0.03325	1.012	1.153	2.309	0.02094
LRRC16A	rs4712908	0.3535	0.3505	0.976	0.05691	0.873	1.091	0.4274	0.6691
LRRC16A	rs6921589	0.1162	0.1293	1.007	0.05161	0.9102	1.114	0.1376	0.8906
LRRC16A	rs6937918	0.4464	0.4014	1.067	0.0323	1.002	1.137	2.007	0.04479
LRRC16A	rs742132	0.2809	0.2888	1.005	0.03593	0.9367	1.078	0.1397	0.8889
			0.0740						
LRRC16A	rs7752195	0.0457	8	0.9385	0.07684	0.8073	1.091	0.8261	0.4087
			0.0946						
LRRC16A	rs7752524	0.09413	6	1.017	0.05426	0.9148	1.132	0.3179	0.7505
LRRC16A	rs7762757	0.4002	0.3824	1.013	0.03876	0.939	1.093	0.3349	0.7377
LRRC16A	rs880226	0.4469	0.4016	1.068	0.03231	1.002	1.138	2.035	0.04185
			0.0729						
LRRC16A	rs9295661	0.03926	1	0.8785	0.08061	0.7501	1.029	-1.607	0.1081

			F_A_	F_U_	OR_	SE_	L95_	U95_	STAT	P_
	gene.i	SNP	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	_cedars	cedars
	LRRC16A	rs9358854	0.3764	0.3399	0.9563	0.03384	0.895	1.022	-1.319	0.1872
	LRRC16A	rs9461157	0.4459	0.4009	1.067	0.03232	1.001	1.136	1.996	0.04589
	LRRC16A	rs9461165	0.4459	0.4011	1.066	0.03231	1.001	1.136	1.98	0.04766
	LRRC16A	rs9467445	0.2258	0.2055	0.9524	0.03955	0.8814	1.029	-1.232	0.2179
[0157]	所有组蛋白簇1基因			0.0984						
		rs10484399	0.05103	5	0.8471	0.08727	0.7139	1.005	-1.901	0.05726
	所有组蛋白簇1基因			0.0917						
		rs10484439	0.05239	7	0.8574	0.07884	0.7346	1.001	-1.952	0.05098
	所有组蛋白簇1基因									
		rs12176317	0.06961	0.1171	0.8307	0.06794	0.7271	0.949	-2.73	0.00634
	所有组蛋白簇1基因									
		rs13194053	0.1298	0.1697	1.02	0.04971	0.9254	1.125	0.4008	0.6885
	所有组蛋白簇1基因			0.0824						
		rs13194491	0.0514	8	0.8723	0.06512	0.7677	0.991	-2.098	0.03588
	所有组蛋白簇1基因			0.0988						
		rs13194781	0.05128	1	0.8476	0.08751	0.714	1.006	-1.889	0.05883
	所有组蛋白簇1基因			0.0951						
		rs13195040	0.05301	3	0.8981	0.08556	0.7595	1.062	-1.255	0.2093
	所有组蛋白簇1基因			0.0987						
		rs13199772	0.0514	2	0.8551	0.08745	0.7204	1.015	-1.79	0.0735
	所有组蛋白簇1基因			0.0984						
		rs13212651	0.05115	8	0.8494	0.08765	0.7153	1.009	-1.862	0.06256
所有组蛋白簇1基因			0.0235							
	rs1321578	0.02515	6	0.9242	0.1494	0.6896	1.238	-0.528	0.5975	
所有组蛋白簇1基因			0.0534							
	rs13217599	0.04509	7	1.092	0.1541	0.8077	1.478	0.5738	0.5661	
所有组蛋白簇1基因			0.0961							
	rs13218875	0.05028	9	0.8697	0.09246	0.7255	1.042	-1.51	0.131	
所有组蛋白簇1基因							-			
	rs13219354	0.07828	0.1193	0.9521	0.0649	0.8384	1.081	0.7568	0.4492	
所有组蛋白簇1基因			0.0096					-		
	rs16867901	0.01178	31	0.8439	0.1903	0.5812	1.225	0.8918	0.3725	
所有组蛋白簇1基因			0.0104					-		
	rs16867911	0.01164	7	0.8883	0.1547	0.656	1.203	0.7655	0.444	

[0157]

	gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT cedars	P_ cedars
[0158]	所有组蛋白簇1基因	rs16891725	0.07382	0.1186	0.8387	0.06792	0.7341	0.9581	-2.59	0.009589
	所有组蛋白簇1基因	rs175597	0.06849	0.1182	0.8257	0.07324	0.7153	0.9532	-2.615	0.008922
	所有组蛋白簇1基因	rs17693963	0.05933	0.1038	0.9317	0.08051	0.7957	1.091	0.8792	0.3793
	所有组蛋白簇1基因	rs17739310	0.1637	0.1606	1.054	0.06205	0.9333	1.19	0.8475	0.3967
	所有组蛋白簇1基因	rs17750424	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	所有组蛋白簇1基因	rs1977	0.06961	0.1172	0.8303	0.06792	0.7268	0.9485	-2.739	0.006165
	所有组蛋白簇1基因	rs1985732	0.2535	0.2925	0.9425	0.0373	0.876	1.014	-1.589	0.1122
	所有组蛋白簇1基因	rs200483	0.06899	0.1182	0.8382	0.073	0.7265	0.9672	-2.417	0.01563
	所有组蛋白簇1基因	rs200484	0.06874	0.1182	0.8328	0.07321	0.7215	0.9613	-2.499	0.01244
	所有组蛋白簇1基因	rs200490	0.06863	0.1187	0.8227	0.07317	0.7128	0.9496	-2.667	0.007645
	所有组蛋白簇1基因	rs200501	0.06989	0.119	0.8337	0.07267	0.723	0.9614	-2.502	0.01234
	所有组蛋白簇1基因	rs200948	0.06849	0.1183	0.8248	0.07332	0.7144	0.9523	-2.627	0.008616
	所有组蛋白簇1基因	rs200953	0.06886	0.1188	0.8188	0.07312	0.7095	0.945	-2.734	0.006253
	所有组蛋白簇1基因	rs200989	0.06849	0.1185	0.8206	0.07325	0.7108	0.9473	-2.7	0.006941
	所有组蛋白簇1基因	rs200990	0.06899	0.119	0.818	0.07301	0.7089	0.9438	-2.752	0.005918
	所有组蛋白簇1基因	rs200991	0.1274	0.1585	0.9787	0.05359	0.8811	1.087	0.4021	0.6876
	所有组蛋白簇1基因	rs200995	0.06862	0.1186	0.8242	0.07316	0.7141	0.9513	-2.642	0.00823

	gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT _cedars	P_ cedars
[0159]	所有组蛋白簇1基因	rs201002	0.06899	0.1188	0.823	0.073	0.7133	0.9496	-2.668	0.007631
	所有组蛋白簇1基因	rs201004	0.1514	0.1945	0.9781	0.06811	0.8559	1.118	-0.3246	0.7455
	所有组蛋白簇1基因	rs2064092	0.09884	0.06948	1.161	0.05845	1.035	1.301	2.547	0.01086
	所有组蛋白簇1基因	rs2072806	0.06616	0.09787	0.7719	0.1687	0.5546	1.074	-1.534	0.125
	所有组蛋白簇1基因	rs2073529	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	所有组蛋白簇1基因	rs2093169	0.1479	0.1792	0.9559	0.04838	0.8694	1.051	-0.9323	0.3512
	所有组蛋白簇1基因	rs2393997	0.08422	0.1084	0.9463	0.05424	0.8509	1.052	-1.017	0.3092
	所有组蛋白簇1基因	rs2494711	0.3718	0.3585	1.056	0.03353	0.9886	1.127	1.617	0.1059
	所有组蛋白簇1基因	rs2747054	0.06874	0.1182	0.8324	0.07315	0.7212	0.9607	-2.508	0.01213
	所有组蛋白簇1基因	rs2893910	0.1734	0.1917	0.9412	0.04668	0.8589	1.031	-1.299	0.1938
	所有组蛋白簇1基因	rs34706883	0.05115	0.09854	0.8501	0.0876	0.716	1.009	-1.853	0.06382
	所有组蛋白簇1基因	rs370155	0.06911	0.1188	0.8263	0.07295	0.7162	0.9533	-2.616	0.008905
	所有组蛋白簇1基因	rs3799378	0.1841	0.2212	0.8456	0.2738	0.4944	1.446	-0.6127	0.5401
	所有组蛋白簇1基因	rs3799380	0.175	0.1937	0.9812	0.04545	0.8975	1.073	-0.4185	0.6756
	所有组蛋白簇1基因	rs3799383	0.08075	0.1241	0.8228	0.06529	0.724	0.9352	-2.986	0.002822
	所有组蛋白簇1基因	rs3800307	0.1582	0.1941	1.002	0.04583	0.9157	1.096	0.03818	0.9695
	所有组蛋白簇1基因	rs3800316	0.2617	0.279	0.9671	0.03862	0.8966	1.043	-0.8669	0.386

	gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT cedars	P_ cedars
[0160]	所有组蛋白簇1基因	rs4452638	0.07766	0.1186	0.9554	0.06539	0.8405	1.086	-	0.4854
	所有组蛋白簇1基因	rs4634439	0.06948	0.1166	0.8152	0.06928	0.7117	0.9338	-2.948	0.003195
	所有组蛋白簇1基因	rs4712981	0.2476	0.284	0.9437	0.03773	0.8764	1.016	-1.537	0.1244
	所有组蛋白簇1基因	rs4713119	0.08647	0.1099	0.9468	0.05375	0.8522	1.052	-1.016	0.3095
	所有组蛋白簇1基因	rs6456728	0.175	0.1936	0.9811	0.04546	0.8975	1.073	-	0.6754
	所有组蛋白簇1基因	rs6904071	0.1288	0.169	1.019	0.04992	0.9241	1.124	0.3779	0.7055
	所有组蛋白簇1基因	rs6904596	0.0623	0.1092	0.8336	0.07738	0.7163	0.9701	-2.353	0.01864
	所有组蛋白簇1基因	rs6913660	0.1292	0.1692	1.023	0.04987	0.9275	1.128	0.451	0.652
	所有组蛋白簇1基因	rs6915101	0.01858	0.01608	0.8718	0.1242	0.6835	1.112	-1.105	0.2694
	所有组蛋白簇1基因	rs6920256	0.0758	0.1216	0.8308	0.0666	0.7292	0.9467	-2.783	0.00539
	所有组蛋白簇1基因	rs6923139	0.09289	0.1142	0.8966	0.06213	0.7938	1.013	-1.756	0.07912
	所有组蛋白簇1基因	rs6932590	0.2221	0.2553	0.9681	0.04017	0.8948	1.047	-	0.42
	所有组蛋白簇1基因	rs6933583	0.2496	0.2851	0.9491	0.03764	0.8816	1.022	-1.389	0.1648
	所有组蛋白簇1基因	rs6934794	0.2156	0.1878	1.092	0.03964	1.01	1.18	2.209	0.02716
	所有组蛋白簇1基因	rs6938200	0.1611	0.1567	0.9747	0.06571	0.8569	1.109	-	0.697
	所有组蛋白簇1基因	rs721600	0.2458	0.2271	1.057	0.03752	0.9821	1.138	1.478	0.1395
	所有组蛋白簇1基因	rs7745603	0.1828	0.2223	0.9949	0.04314	0.9142	1.083	-	0.9054

	gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT_ cedars	P_ cedars
[0161]	所有组蛋白簇1基因	rs7746199	0.1747	0.1929	0.9434	0.07528	0.814	1.093	-	0.4392
	所有组蛋白簇1基因	rs7749305	0.06205	0.1089	0.812	0.07602	0.6996	0.9424	-2.74	0.006146
	所有组蛋白簇1基因	rs7749319	0.02514	0.0407	0.8489	0.08917	0.7128	1.011	-1.837	0.06618
	所有组蛋白簇1基因	rs7756567	0.1479	0.1794	0.955	0.04837	0.8686	1.05	-	0.3409
	所有组蛋白簇1基因	rs7773938	0.1478	0.1795	0.9514	0.04837	0.8653	1.046	-1.03	0.3028
	所有组蛋白簇1基因	rs911186	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	所有组蛋白簇1基因	rs9295739	0.01164	0.0104 7	0.8903	0.1547	0.6574	1.206	-	0.4524
	所有组蛋白簇1基因	rs9295749	0.06886	0.0504 6	1.147	0.06866	1.003	1.312	2	0.04548
	所有组蛋白簇1基因	rs9358944	0.148	0.1794	0.9553	0.04834	0.8689	1.05	-	0.3437
	所有组蛋白簇1基因	rs9358945	0.148	0.1795	0.9544	0.04834	0.8682	1.049	-	0.3347
	所有组蛋白簇1基因	rs9358946	0.1483	0.1871	0.9062	0.05661	0.8111	1.013	-1.739	0.08199
	所有组蛋白簇1基因	rs9366653	0.07035	0.1178	0.8326	0.06753	0.7293	0.9504	-2.713	0.006659
	所有组蛋白簇1基因	rs9366658	0.148	0.1794	0.9553	0.04834	0.8689	1.05	-	0.3437
	所有组蛋白簇1基因	rs9379844	0.421	0.3743	1.064	0.03304	0.9976	1.136	1.887	0.05922
	所有组蛋白簇1基因	rs9379851	0.0701	0.1178	0.8314	0.06757	0.7283	0.9492	-2.732	0.006303
	所有组蛋白簇1基因	rs9379856	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	所有组蛋白簇1基因	rs9379858	0.06998	0.1179	0.8284	0.06762	0.7256	0.9458	-2.784	0.005364

	gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT cedars	P_ cedars
[0162]	所有组蛋白簇1基因	rs9379859	0.06998	0.1179	0.8284	0.06762	0.7256	0.9458	-2.784	0.005364
	所有组蛋白簇1基因	rs9379870	0.2491	0.2842	0.9503	0.03768	0.8827	1.023	-1.353	0.1761
	所有组蛋白簇1基因	rs9379897	0.06948	0.1166	0.8148	0.06928	0.7114	0.9334	-2.955	0.003123
	所有组蛋白簇1基因	rs9393691	0.4209	0.3741	1.064	0.03302	0.9976	1.135	1.888	0.05902
	所有组蛋白簇1基因	rs9393705	0.06998	0.1178	0.8305	0.06765	0.7273	0.9482	-2.746	0.006036
	所有组蛋白簇1基因	rs9393708	0.06998	0.1178	0.8305	0.06765	0.7273	0.9482	-2.746	0.006036
	所有组蛋白簇1基因	rs9393713	0.06962	0.1171	0.8318	0.06795	0.7281	0.9503	-2.711	0.006712
	所有组蛋白簇1基因	rs9393714	0.06961	0.1171	0.831	0.06794	0.7274	0.9493	-2.725	0.006424
	所有组蛋白簇1基因	rs9393777	0.09297	0.1022	0.8332	0.1037	0.68	1.021	-1.759	0.07859
	所有组蛋白簇1基因	rs9461362	0.1837	0.1489	1.045	0.04316	0.9599	1.137	1.012	0.3117
	所有组蛋白簇1基因	rs9467704	0.0893	0.1131	0.8967	0.06277	0.7929	1.014	-1.737	0.08239
	所有组蛋白簇1基因	rs9468152	0.1702	0.1442	1.188	0.2952	0.666	2.119	0.5832	0.5598
	所有组蛋白簇1基因	rs9468159	0.0924	0.0636 3	1.194	0.06055	1.061	1.345	2.932	0.003371
	所有组蛋白簇1基因	rs9468202	0.01189	0.0105 6	0.8965	0.1537	0.6634	1.212	-	0.4773
	所有组蛋白簇1基因	rs9468227	0.01808	0.0161 5	0.8413	0.125	0.6585	1.075	-1.382	0.1669
	GTF2IRD2B	imm_7_74094413	0.3916	0.4088	0.8676	0.03268	0.8138	0.925	-4.346	1.38E-05
	GTF2IRD2B	imm_7_74108242	0.4014	0.4193	0.8748	0.03242	0.8209	0.9322	-4.125	3.71E-05
	GTF2IRD2B	imm_7_74117236	0.4035	0.4192	0.8776	0.03238	0.8237	0.9351	-4.031	5.56E-05
	GTF2IRD2B	imm_7_74118166	0.4666	0.46	0.8855	0.03208	0.8315	0.9429	-3.793	0.000149

		F_A_	F_U_	OR_	SE_	L95_	U95_	STAT	P_
	gene.i	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars
	GTF2IRD2B								
	imm_7_74120730	0.1026	0.1225	0.8373	0.05057	0.7583	0.9245	-3.513	0.000443
	GTF2IRD2B								
	imm_7_74133859	0.1929	0.2297	0.7912	0.2746	0.4619	1.355	0.8529	0.3937
	GTF2IRD2B								
	imm_7_74145400	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	imm_11_1277600		0.0972						
	ETS1 24	0.09923	9	1.057	0.05358	0.9513	1.174	1.029	0.3036
	imm_11_1277612		0.0810						
	ETS1 69	0.1045	8	1.337	0.4248	0.5816	3.075	0.6843	0.4938
	imm_11_1277655								
	ETS1 67	0.1225	0.1356	1.065	0.0466	0.9719	1.167	1.349	0.1775
	imm_11_1277677		0.0261						
	ETS1 21	0.0296	7	0.8282	0.09903	0.6821	1.006	-1.904	0.0569
	imm_11_1277706								
	ETS1 66	0.2654	0.2634	0.9872	0.03588	0.9202	1.059	0.3584	0.72
	imm_11_1277706								
	ETS1 68	0.2656	0.2638	0.9866	0.03586	0.9196	1.058	0.3761	0.7068
	imm_11_1277743								
	ETS1 08	0.1281	0.1396	1.066	0.04595	0.9746	1.167	1.4	0.1614
	imm_11_1277751								
	ETS1 28	0.1286	0.1396	1.069	0.04592	0.9772	1.17	1.458	0.1449
	imm_11_1277765		0.0293						
	ETS1 27	0.03517	3	0.8327	0.09292	0.694	0.999	-1.97	0.04879
	imm_11_1277769		0.0283						
	ETS1 13	0.03344	3	0.8482	0.09417	0.7053	1.02	-1.748	0.08043
	imm_11_1277772								
[0163]	ETS1 17	0.4176	0.4708	0.9489	0.03186	0.8915	1.01	-1.646	0.09979
	imm_11_1277783								
	ETS1 27	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	imm_11_1277783								
	ETS1 29	0.2401	0.247	1.034	0.03684	0.9621	1.112	0.9124	0.3616
	imm_11_1277790		0.0479						
	ETS1 30	0.04471	2	0.888	0.07615	0.7649	1.031	-1.56	0.1188
	imm_11_1277804		0.0336						
	ETS1 25	0.03802	7	1.122	0.08549	0.9491	1.327	1.349	0.1775
	imm_11_1277809								
	ETS1 02	0.04581	0.0487	0.8837	0.08254	0.7517	1.039	-1.498	0.1341
	imm_11_1277818								
	ETS1 39	0.2692	0.2885	0.8392	0.2397	0.5246	1.343	0.7313	0.4646
	imm_11_1277857								
	ETS1 39	0.1848	0.1972	0.9376	0.04033	0.8663	1.015	-1.599	0.1098
	imm_11_1277859								
	ETS1 63	0.1421	0.1489	1.064	0.0447	0.9749	1.162	1.391	0.1644
	imm_11_1277860								
	ETS1 10	0.2006	0.1899	1.055	0.03989	0.9759	1.141	1.349	0.1772
	imm_11_1277868								
	ETS1 36	0.2008	0.1903	1.053	0.03987	0.9737	1.138	1.291	0.1965
	imm_11_1277871								
	ETS1 28	0.2003	0.1897	1.055	0.03992	0.9757	1.141	1.345	0.1787
	imm_11_1277888								
	ETS1 28	0.1906	0.2041	0.9357	0.03986	0.8654	1.012	-1.668	0.0953
	imm_11_1277893								
	ETS1 06	0.2006	0.1962	1.087	0.05728	0.9719	1.217	1.463	0.1435
	imm_11_1277894								
	ETS1 41	0.201	0.1971	1.085	0.05721	0.9697	1.213	1.422	0.1551
	imm_11_1277916								
	ETS1 51	0.1622	0.1548	1.087	0.04321	0.9988	1.183	1.931	0.05342

gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT_ cedars	P_ cedars
[0164]	imm_11_1277922								
	ETS1 87	0.201	0.1903	1.053	0.0399	0.9737	1.138	1.291	0.1967
	imm_11_1277928		0.0466						
	ETS1 00	0.05115	5	1.064	0.07416	0.9201	1.231	0.8374	0.4024
	imm_11_1277930								
	ETS1 60	0.2016	0.1912	1.053	0.03983	0.974	1.139	1.298	0.1943
	imm_11_1277946								
	ETS1 85	0.1632	0.1557	1.087	0.04309	0.9988	1.183	1.933	0.05325
	imm_11_1277954								
	ETS1 53	0.202	0.1916	1.053	0.03978	0.974	1.138	1.296	0.1948
	imm_11_1277968	0.00027		2.68E+				0.0011	
	ETS1 16	7	0	08	17210	0	Inf	28	0.9991
	imm_11_1277975								
	ETS1 23	0.2018	0.1911	1.055	0.0398	0.9757	1.14	1.341	0.1798
	imm_11_1277982								
	ETS1 30	0.306	0.2976	0.9407	0.03477	0.8788	1.007	-1.757	0.07891
[0164]	imm_11_1277998							-	
	ETS1 92	0.5051	0.4805	0.997	0.03194	0.9365	1.061	0.0937	
	imm_11_1278049							6	0.9253
	ETS1 16	0.1434	0.1323	0.9649	0.04645	0.881	1.057	-	
	imm_11_1278053							0.7684	0.4423
	ETS1 67	0.03579	0.0314	0.9317	0.08952	0.7818	1.11	-	
	imm_11_1278061							0.7899	0.4296
	ETS1 63	0.3755	0.3846	1.022	0.03283	0.9585	1.09	-	
	imm_11_1278063		0.0307					0.6682	0.504
	ETS1 04	0.03443	7	0.9126	0.09083	0.7637	1.09	-1.007	0.3137
	imm_11_1278073							-	
	ETS1 84	0.1611	0.1639	0.993	0.04335	0.9121	1.081	0.1631	0.8705
	imm_11_1278087		0.0315					-	
	ETS1 58	0.03592	8	0.9304	0.08931	0.781	1.108	0.8078	0.4192
	imm_11_1278093	0.00520	0.0080					-	
	ETS1 08	2	31	0.9228	0.1958	0.6288	1.354	0.4103	0.6816
[0164]	imm_11_1278123							-	
	ETS1 29	0.05871	0.0545	1.083	0.06867	0.9464	1.239	1.158	0.2467
	imm_11_1278124		0.0009	1.25E-				0.0009	
	ETS1 20	0	04	10	24380	0	Inf	4	0.9993
	imm_11_1278130								
	ETS1 24	0.3752	0.3846	1.02	0.03283	0.9564	1.088	0.6007	0.548
	imm_11_1278192							-	
	ETS1 26	0.1616	0.164	0.9959	0.04328	0.9149	1.084	0.0945	
	imm_11_1278226		0.0317					4	0.9247
	ETS1 86	0.03592	6	0.9255	0.08905	0.7773	1.102	-	
	imm_11_1278234	0.00520	0.0080					0.8694	0.3846
	ETS1 20	3	31	0.9229	0.1957	0.6288	1.354	-	
	imm_11_1278243							0.4101	0.6817
	ETS1 56	0.1587	0.1614	0.988	0.04363	0.907	1.076	-	
	imm_11_1278250		0.0315					0.2778	0.7811
	ETS1 16	0.03629	8	0.9352	0.08918	0.7852	1.114	-	
[0164]	imm_11_1278252							0.7514	0.4524
	ETS1 82	0.3776	0.3871	1.023	0.03279	0.9592	1.091	0.69	0.4902
	imm_11_1278256								
	ETS1 69	0.3776	0.3869	1.024	0.0328	0.9598	1.092	0.7097	0.4779
[0164]	imm_11_1278260							-	
	ETS1 87	0.3214	0.3391	0.9933	0.0338	0.9296	1.061	0.2003	0.8412

		F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT cedars	P_ cedars
	gene.i								
	SNP								
	imm_11_1278264								
ETS1	64	0.1491	0.1481	1.005	0.04514	0.9203	1.098	0.119	0.9053
	imm_11_1278274								
ETS1	22	0.1496	0.149	1.005	0.04498	0.9199	1.097	0.1047	0.9166
	imm_11_1278283		0.0303						
ETS1	34	0.03406	2	0.9041	0.09167	0.7554	1.082	-1.1	0.2713
	imm_11_1278312								
ETS1	80	0.01663	0.0246	1.022	0.1232	0.8025	1.301	0.1735	0.8622
	imm_11_1278316								
ETS1	11	0.1616	0.152	1.026	0.04416	0.9407	1.118	0.5757	0.5648
	imm_11_1278316							-	
ETS1	73	0.2755	0.2923	0.9931	0.03555	0.9263	1.065	0.1945	0.8458
	imm_11_1278341								
ETS1	23	0.267	0.3026	1.029	0.03531	0.9599	1.102	0.7999	0.4238
	imm_11_1278344		0.0268					-	
ETS1	84	0.02106	1	0.9249	0.1037	0.7548	1.133	0.7522	0.4519
	imm_11_1278374		0.0192						
ETS1	72	0.01585	2	1.016	0.1212	0.8012	1.288	0.1314	0.8955
	imm_11_1278382		0.0826						
ETS1	65	0.07167	9	1.021	0.06775	0.8943	1.166	0.3112	0.7556
	imm_11_1278387								
ETS1	13	0.4488	0.4731	1.016	0.03193	0.9544	1.082	0.4976	0.6187
	imm_11_1278397	0.00854	0.0153						
ETS1	19	6	4	0.7867	0.1489	0.5876	1.053	-1.61	0.1073
	imm_11_1278404								
ETS1	59	0.1553	0.1515	1.032	0.0442	0.9466	1.126	0.7171	0.4733
	imm_11_1278408								
[0165] ETS1	67	0.122	0.1295	1.012	0.06897	0.8843	1.159	0.1765	0.8599
	imm_11_1278417								
ETS1	24	0.1095	0.106	0.8683	0.05228	0.7837	0.962	-2.701	0.006915
	imm_11_1278418								
ETS1	64	0.43	0.4439	0.9506	0.03218	0.8925	1.012	-1.574	0.1154
	imm_11_1278432								
ETS1	07	0.109	0.1057	0.8676	0.05234	0.783	0.9614	-2.713	0.006676
	imm_11_1278433								
ETS1	41	0.1088	0.1053	0.8728	0.05243	0.7876	0.9673	-2.594	0.009475
	imm_11_1278443								
ETS1	85	0.1558	0.1525	1.026	0.04417	0.9407	1.119	0.5761	0.5646
	imm_11_1278447		0.0196						
ETS1	29	0.02551	7	1.13	0.1089	0.913	1.399	1.124	0.2609
	imm_11_1278455								
ETS1	57	0.1145	0.1088	0.8748	0.05135	0.7911	0.9674	-2.605	0.009196
	imm_11_1278466								
ETS1	98	0.1561	0.1529	1.028	0.04405	0.9428	1.12	0.6218	0.534
	imm_11_1278481								
ETS1	67	0.1566	0.1529	1.031	0.04402	0.9454	1.123	0.6847	0.4935
	imm_11_1278483								
ETS1	72	0.156	0.1526	1.027	0.04407	0.9425	1.12	0.6151	0.5385
	imm_11_1278499								
ETS1	92	0.1561	0.1528	1.029	0.04405	0.9434	1.121	0.6383	0.5233
	imm_11_1278515								
ETS1	99	0.1577	0.1532	1.03	0.04393	0.9446	1.122	0.662	0.508
	imm_11_1278522								
ETS1	50	0.1051	0.104	0.8571	0.05302	0.7725	0.9509	-2.909	0.003627
	imm_11_1278537								
ETS1	05	0.1053	0.1043	0.8574	0.05294	0.7729	0.9512	-2.906	0.003665
	imm_11_1278552								
ETS1	81	0.1578	0.1537	1.028	0.04389	0.9435	1.121	0.6351	0.5253

		F_A_	F_U_	OR_	SE_	L95_	U95_	STAT	P_
		cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars	cedars
gene.i	SNP								
[0166]	imm_11_1278559								
	ETS1 56	0.1073	0.1055	0.8632	0.05254	0.7787	0.9568	-2.8	0.00511
	imm_11_1278570								
	ETS1 27	0.1036	0.1029	0.8621	0.05334	0.7766	0.9572	-2.781	0.005423
	imm_11_1278610							-	
	ETS1 69	0.2813	0.264	0.9939	0.03613	0.926	1.067	0.1688	0.866
	imm_11_1278633							-	
	ETS1 04	0.2818	0.264	0.9915	0.03613	0.9237	1.064	0.2355	0.8138
	imm_11_1278633							-	
	ETS1 91	0.2819	0.264	0.9934	0.03611	0.9255	1.066	0.1826	0.8551
	imm_11_1278663								
	ETS1 79	0.2602	0.2434	1.01	0.03687	0.9393	1.085	0.2617	0.7936
	imm_11_1278684		0.0121						
	ETS1 47	0.01177	5	1.459	0.2081	0.97	2.193	1.814	0.06974
	imm_11_1278689								
	ETS1 27	0.2025	0.1913	0.9583	0.04052	0.8852	1.038	-1.051	0.2933
	imm_11_1278691								
	ETS1 77	0.2994	0.3094	1.012	0.05015	0.9171	1.116	0.2349	0.8143
	imm_11_1278704							-	
	ETS1 03	0.2722	0.2563	0.9918	0.03655	0.9232	1.065	0.2256	0.8215
	imm_11_1278708							-	
	ETS1 95	0.2995	0.2695	0.9909	0.03589	0.9236	1.063	0.2535	0.7999
	imm_11_1278714							-	
	ETS1 31	0.2995	0.2697	0.9901	0.03589	0.9229	1.062	0.2762	0.7824
	imm_11_1278729								
	ETS1 72	0.2003	0.1863	0.893	0.05916	0.7952	1.003	-1.914	0.05568
	imm_11_1278744							-	
	ETS1 86	0.2995	0.2696	0.9913	0.03588	0.924	1.064	0.2438	0.8074
	imm_11_1278748							-	
	ETS1 07	0.2851	0.2647	0.983	0.03611	0.9158	1.055	0.4745	0.6351
	imm_11_1278773							-	
	ETS1 78	0.2989	0.269	0.9921	0.0359	0.9247	1.064	0.2201	0.8258
	imm_11_1278799								
	ETS1 23	0.1999	0.1907	0.9578	0.04065	0.8844	1.037	-1.062	0.2883
	imm_11_1278816								
	ETS1 86	0.1909	0.1676	1.043	0.04194	0.9607	1.132	1.003	0.3159
	imm_11_1278826								
	ETS1 90	0.4045	0.3813	1.017	0.03273	0.9535	1.084	0.506	0.6128
	imm_11_1278846		0.0675					-	
	ETS1 89	0.05927	7	0.8456	0.472	0.3353	2.133	0.3554	0.7223
	imm_11_1278859								
	ETS1 52	0.3706	0.3524	1.029	0.03319	0.9646	1.099	0.8743	0.382
	imm_11_1278861								
	ETS1 84	0.2435	0.2214	1.066	0.03763	0.9906	1.148	1.709	0.08748
	imm_11_1278870								
	ETS1 77	0.3702	0.3521	1.029	0.03319	0.9642	1.098	0.8607	0.3894
	imm_11_1278891								
	ETS1 34	0.2431	0.221	1.066	0.03774	0.9904	1.148	1.705	0.08811
	imm_11_1278911								
	ETS1 16	0.2431	0.2211	1.067	0.03774	0.9907	1.149	1.714	0.08661
	imm_11_1278926								
	ETS1 32	0.3704	0.3521	1.03	0.0332	0.9655	1.1	0.9013	0.3674
	imm_11_1278946								
	ETS1 01	0.2506	0.2405	0.9395	0.03731	0.8733	1.011	-1.672	0.09462
	imm_11_1278946	0.00371	0.0020						
	ETS1 38	6	75	1.374	0.3097	0.7489	2.521	1.026	0.3048
	imm_11_1278952								
	ETS1 79	0.243	0.2207	1.068	0.03774	0.9915	1.15	1.735	0.08275

gene.i	SNP	STAT							
		F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	- cedars	P_ cedars
[0167]	imm_11_1278971								
	ETS1 47	0.2232	0.2121	1.066	0.03857	0.9886	1.15	1.662	0.09658
	imm_11_1278988		0.0181					-	
	ETS1 35	0.01239	4	0.9176	0.1286	0.7133	1.181	0.6686	0.5037
	imm_11_1279011								
	ETS1 57	0.3059	0.2861	1.062	0.03509	0.9912	1.137	1.709	0.08752
	imm_11_1279019								
	ETS1 48	0.228	0.2155	1.061	0.03837	0.9844	1.144	1.549	0.1213
								-	
	imm_11_1279058		0.0486					0.0638	
	ETS1 41	0.03579	4	0.995	0.07786	0.8542	1.159	6	0.9491
	imm_11_1279065							-	
	ETS1 68	0.388	0.3836	0.9752	0.03276	0.9146	1.04	0.7663	0.4435
	imm_11_1279082							-	
	ETS1 14	0.3883	0.384	0.9755	0.03276	0.9148	1.04	0.7587	0.448
	imm_11_1279116								
	ETS1 48	0.4828	0.4715	1.016	0.04546	0.9295	1.111	0.3513	0.7253
	imm_11_1279119								
	ETS1 85	0.4903	0.49	0.9633	0.03179	0.9051	1.025	-1.177	0.2392
	imm_11_1279142								
	ETS1 94	0.4918	0.4912	0.9631	0.03178	0.905	1.025	-1.182	0.2372
	imm_11_1279154								
	ETS1 74	0.4825	0.4941	1.033	0.0318	0.9707	1.1	1.024	0.306
	imm_11_1279155								
	ETS1 54	0.4827	0.4941	1.034	0.0318	0.9712	1.1	1.04	0.2983
	imm_11_1279160								
	ETS1 46	0.4921	0.4908	0.9665	0.03176	0.9081	1.029	-1.074	0.2827
	imm_11_1279298	0.00083		2.22E+				0.0019	
	ETS1 21	2	0	08	9897	0	Inf	42	0.9985
	imm_11_1279310	0.00012		3.89E+				0.0008	
	ETS1 99	4	0	08	24380	0	Inf	11	0.9994
	imm_11_1279406		0.0467						
	ETS1 76	0.0322	5	0.8901	0.08166	0.7584	1.045	-1.426	0.1538
	imm_11_1279432	0.00013	0.0009			0.0079			
	ETS1 44	9	04	0.1276	1.417	41	2.05	-1.453	0.1461
	imm_11_1279457								
	ETS1 27	0.3529	0.3654	1.093	0.03356	1.023	1.167	2.647	0.008125
	imm_11_1279459		0.0767					-	
	ETS1 53	0.07208	9	0.9935	0.0607	0.882	1.119	0.1079	0.9141
	imm_11_1279489		0.0188					-	
	ETS1 12	0.01338	6	0.8931	0.1262	0.6974	1.144	0.8959	0.3703
	imm_11_1279568							-	
	ETS1 42	0.2394	0.2512	0.9858	0.03721	0.9165	1.06	0.3845	0.7006
	imm_11_1279575		0.0109						
	ETS1 43	0.01553	9	1.247	0.1637	0.9046	1.718	1.348	0.1778
	imm_11_1279579	0.00693	0.0147						
	ETS1 04	6	1	0.7343	0.1582	0.5386	1.001	-1.952	0.05088
								-	
	imm_11_1279742		0.0766					0.0841	
	ETS1 63	0.07146	1	0.9949	0.06078	0.8832	1.121	8	0.9329
	imm_11_1279793							-	
	ETS1 01	0.1644	0.1768	0.9816	0.04237	0.9034	1.067	0.4374	0.6618
	imm_11_1279799	0.00606	0.0106					-	
	ETS1 05	9	5	0.8416	0.1763	0.5957	1.189	0.9781	0.328
	imm_11_1279815							-	
	ETS1 59	0.1593	0.1708	0.9882	0.043	0.9083	1.075	0.2764	0.7822
	imm_11_1279823							-	
	ETS1 79	0.1593	0.1708	0.9882	0.043	0.9083	1.075	0.2764	0.7822

	gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT _cedars	P_ cedars
[0168]	ETS1	imm_11_1279827 48	0.1594	0.1709	0.9878	0.04302	0.908	1.075	0.2848	0.7758
	ETS1	imm_11_1279835 90	0.1578	0.1698	0.9895	0.04311	0.9093	1.077	0.2454	0.8062
	ETS1	imm_11_1279837 43	0.1593	0.1708	0.9882	0.043	0.9083	1.075	0.2764	0.7822
	ETS1	imm_11_1279842 65	0.1593	0.1705	0.9898	0.043	0.9098	1.077	0.2391	0.811
	ETS1	imm_11_1279847 21	0.1639	0.1818	0.9766	0.04889	0.8874	1.075	0.4836	0.6287
	ETS1	rs7935286	0.1731	0.1549	1.076	0.04318	0.9887	1.171	1.697	0.08975
	SLC5A1	rs738203	0.2295	0.1081	2.421	0.3734	1.165	5.033	2.368	0.01787
	SLC5A1	rs9609429	0.2286	0.2801	0.8632	0.0372	0.8025	0.9285	-3.955	7.65E-05
	TET2	rs10010325	0.4693	0.4772	0.9764	0.03186	0.9173	1.039	0.7485	0.4541
	TET2	rs17035310	0.1487	0.1265	1.097	0.04675	1.001	1.202	1.972	0.0486
	TET2	rs2189234	0.3562	0.3837	0.9611	0.03307	0.9008	1.025	-1.2	0.23
	TET2	rs7661349	0.3235	0.3641	0.9541	0.03359	0.8933	1.019	-1.399	0.1619
	TET2	rs974801	0.3636	0.355	1.028	0.03308	0.9633	1.097	0.8306	0.4062

[0169] 表1 (续,第3部分)

	gene.i	SNP	F_A_ iibdge	F_U_ iibdge	OR_ iibdge	SE_ iibdge	L95_ iibdge	U95_ iibdge
[0170]	SLC26A4	rs10247487	0.2562	0.2535	0.9522	0.0161	0.9226	0.9827
	SLC26A4	rs10263826	0.2723	0.2697	0.9459	0.01578	0.9171	0.9756
	SLC26A4	rs10273733	0.2937	0.2773	1.068	0.01553	1.036	1.101
	SLC26A4	rs12539555	0.2607	0.2621	1.029	0.01607	0.9967	1.061
	SLC26A4	rs2248465	0.2781	0.2642	1.057	0.01573	1.025	1.09
	SLC26A4	rs2808	0.2968	0.2799	1.07	0.01547	1.038	1.103
	DLG4	rs3785794	0.07336	0.07494	0.9162	0.02669	0.8695	0.9654
	GIPR	chr19:50983512	0.2904	0.3095	0.9404	0.01544	0.9124	0.9693
	GIPR	chr19:51014231	0.2991	0.3218	0.9347	0.01531	0.907	0.9631
	GIPR	chr19:51026971	0.3022	0.3244	0.9344	0.01522	0.907	0.9628
	GIPR	rs10401439	0.2987	0.3224	0.9284	0.01566	0.9003	0.9573
	GIPR	rs10402263	0.3321	0.3504	0.9441	0.01489	0.917	0.9721
	GIPR	rs10421891	0.3395	0.3596	0.9391	0.01466	0.9125	0.9665
	GIPR	rs10500292	0.383	0.4041	0.9396	0.01445	0.9134	0.9666
	GIPR	rs11883351	0.3289	0.3486	0.9389	0.01493	0.9118	0.9668
	GIPR	rs12463359	0.3775	0.3969	0.9433	0.01449	0.9169	0.9705
	GIPR	rs16980013	0.2881	0.3073	0.9407	0.01548	0.9126	0.9697
	GIPR	rs16980051	0.4789	0.5034	0.9424	0.01408	0.9167	0.9687
	GIPR	rs17878252	0.2689	0.2873	0.9391	0.01577	0.9106	0.9686
	GIPR	rs2070736	0.2909	0.3101	0.9396	0.01543	0.9116	0.9685
	GIPR	rs2334255	0.2601	0.2473	1.045	0.01603	1.013	1.079
	GIPR	rs4514788	0.3041	0.3246	0.9433	0.01517	0.9157	0.9718
	GIPR	rs4802273	0.2787	0.2977	0.9383	0.01561	0.91	0.9675
	GIPR	rs4802274	0.2915	0.311	0.938	0.01542	0.9101	0.9668

	gene.i	SNP	F_A_iibdge	F_U_iibdge	OR_iibdge	SE_iibdge	L95_iibdge	U95_iibdge
	GIPR	rs4803861	0.3016	0.3235	0.9359	0.01523	0.9084	0.9642
	GIPR	rs8111071	0.09803	0.08834	1.066	0.02406	1.017	1.118
	GIPR	rs918490	0.3002	0.3228	0.9334	0.01524	0.9059	0.9617
	ZHX3	rs6072275	0.1584	0.1541	1.079	0.0193	1.039	1.121
	ZHX3	rs6072343	0.1469	0.1415	1.097	0.01997	1.055	1.141
	ZHX3	rs6093462	0.2969	0.3115	0.9301	0.01516	0.9029	0.9582
	TNRC6B	rs114607	0.3738	0.3803	0.9553	0.01445	0.9286	0.9827
	TNRC6B	rs137955	0.4466	0.4379	1.041	0.01413	1.013	1.071
	TNRC6B	rs137956	0.4545	0.4442	1.045	0.01412	1.016	1.074
	TNRC6B	rs137977	0.383	0.3852	0.9769	0.01443	0.9497	1.005
	TNRC6B	rs137981	0.1172	0.1193	0.9627	0.0217	0.9226	1.005
	TNRC6B	rs138027	0.2464	0.2498	0.9653	0.01625	0.935	0.9965
	TNRC6B	rs2958647	0.4529	0.4434	1.042	0.01412	1.014	1.071
	TNRC6B	rs713925	0.3734	0.3741	0.9722	0.0148	0.9444	1.001
	CDK6	rs2282978	0.3299	0.3463	0.9252	0.01595	0.8967	0.9546
	CDK6	rs4272	0.203	0.2149	0.9376	0.01859	0.9041	0.9724
	PRR5L	rs11033597	0.1408	0.1371	1.052	0.02179	1.008	1.098
	PRR5L	rs11600757	0.1609	0.156	1.069	0.02064	1.026	1.113
	PRR5L	rs11601211	0.07534	0.07393	1.056	0.02867	0.9985	1.117
	PRR5L	rs12281565	0.1636	0.1588	1.065	0.0205	1.023	1.108
[0171]	PRR5L	rs1365120	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	PRR5L	rs1895840	0.1078	0.106	1.05	0.02442	1.001	1.101
	PRR5L	rs2303439	0.1648	0.1563	1.071	0.02079	1.028	1.115
	PRR5L	rs330260	0.1762	0.1711	1.04	0.01987	0.9998	1.081
	PRR5L	rs331485	0.1044	0.1088	0.9352	0.02452	0.8913	0.9812
	PRR5L	rs4077044	0.4255	0.4166	1.032	0.01527	1.001	1.063
	PRR5L	rs5030437	0.1644	0.1564	1.068	0.02047	1.026	1.112
	PRR5L	rs5030445	0.1642	0.1565	1.064	0.02048	1.022	1.108
	PRR5L	rs5030472	0.1172	0.1119	1.073	0.02363	1.025	1.124
	PRR5L	rs7929195	0.1151	0.1176	0.9472	0.02357	0.9044	0.992
	WNT2B	rs10745330	0.4918	0.4858	1.044	0.01185	1.02	1.068
	WNT2B	rs2999155	0.4886	0.4837	1.042	0.01185	1.019	1.067
	WNT2B	rs3790609	0.1816	0.1714	1.054	0.01562	1.023	1.087
	WNT2B	rs6682737	0.4882	0.4826	1.042	0.01185	1.018	1.067
	LRRC16A	rs10456320	0.1246	0.117	1.081	0.01823	1.043	1.121
	LRRC16A	rs11755567	0.1874	0.1875	0.9515	0.0152	0.9236	0.9803
	LRRC16A	rs13191296	0.06723	0.07411	0.9191	0.02308	0.8784	0.9616
	LRRC16A	rs2690110	0.3606	0.3506	1.058	0.01239	1.032	1.084
	LRRC16A	rs4712908	0.3591	0.3703	0.9622	0.01257	0.9387	0.9862
	LRRC16A	rs6921589	0.1181	0.1271	0.9289	0.01803	0.8966	0.9623
	LRRC16A	rs6937918	0.4176	0.406	1.031	0.01213	1.007	1.056
	LRRC16A	rs742132	0.3025	0.2961	1.035	0.0129	1.009	1.061
	LRRC16A	rs7752195	0.0614	0.06885	0.9	0.02404	0.8585	0.9434
	LRRC16A	rs7752524	0.09931	0.09399	1.099	0.02007	1.057	1.143
	LRRC16A	rs7762757	0.3822	0.3714	1.034	0.01225	1.009	1.059

gene.i	SNP	F_A_iibdge	F_U_iibdge	OR_iibdge	SE_iibdge	L95_iibdge	U95_iibdge
LRRC16A	rs880226	0.4177	0.4066	1.029	0.01214	1.005	1.054
LRRC16A	rs9295661	0.06122	0.06873	0.9067	0.02405	0.865	0.9505
LRRC16A	rs9358854	0.3352	0.3363	0.964	0.01258	0.9405	0.9881
LRRC16A	rs9461157	0.4165	0.4052	1.031	0.01214	1.007	1.056
LRRC16A	rs9461165	0.4169	0.4055	1.032	0.01213	1.008	1.057
LRRC16A	rs9467445	0.2048	0.2063	0.9477	0.01469	0.9208	0.9754
所有组蛋白簇1基因	rs10484399	0.08249	0.08954	0.9297	0.02116	0.8919	0.969
所有组蛋白簇1基因	rs10484439	0.07707	0.08335	0.9336	0.02179	0.8945	0.9743
所有组蛋白簇1基因	rs12176317	0.1064	0.1129	0.9475	0.01931	0.9123	0.984
所有组蛋白簇1基因	rs13194053	0.1646	0.173	0.9407	0.01584	0.9119	0.9703
所有组蛋白簇1基因	rs13194491	0.07371	0.06948	1.075	0.02311	1.028	1.125
所有组蛋白簇1基因	rs13194781	0.0828	0.08981	0.93	0.02112	0.8923	0.9693
所有组蛋白簇1基因	rs13195040	0.08117	0.08842	0.9222	0.02162	0.8839	0.9621
所有组蛋白簇1基因	rs13199772	0.0828	0.0898	0.9298	0.02112	0.8921	0.9691
所有组蛋白簇1基因	rs13212651	0.08267	0.08977	0.9292	0.02113	0.8915	0.9684
所有组蛋白簇1基因	rs1321578	0.03625	0.04163	0.9317	0.03097	0.8768	0.99
所有组蛋白簇1基因	rs13217599	0.07214	0.06972	1.058	0.02321	1.011	1.107
所有组蛋白簇1基因	rs13218875	0.08106	0.08864	0.9279	0.02129	0.89	0.9675
所有组蛋白簇1基因	rs13219354	0.1074	0.1155	0.9404	0.01886	0.9063	0.9758
所有组蛋白簇1基因	rs16867901	0.008384	0.008575	0.8326	0.06461	0.7336	0.945
所有组蛋白簇1基因	rs16867911	0.008367	0.008525	0.8381	0.06472	0.7382	0.9514

[0172]

	gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
[0173]	所有组蛋白簇1基因	rs16891725	0.1081	0.1149	0.9483	0.01917	0.9133	0.9846
	所有组蛋白簇1基因	rs175597	0.1011	0.1088	0.9258	0.01934	0.8914	0.9616
	所有组蛋白簇1基因	rs17693963	0.08976	0.09625	0.9418	0.02044	0.9048	0.9802
	所有组蛋白簇1基因	rs17739310	0.1507	0.1418	1.045	0.01685	1.011	1.08
	所有组蛋白簇1基因	rs17750424	0.07922	0.08769	0.9051	0.02218	0.8666	0.9453
	所有组蛋白簇1基因	rs1977	0.1065	0.1131	0.9468	0.0193	0.9116	0.9833
	所有组蛋白簇1基因	rs1985732	0.2866	0.2918	0.9763	0.01307	0.9516	1.002
	所有组蛋白簇1基因	rs200483	0.1014	0.1089	0.9273	0.01932	0.8929	0.9631
	所有组蛋白簇1基因	rs200484	0.1013	0.1087	0.9274	0.01935	0.8929	0.9633
	所有组蛋白簇1基因	rs200490	0.1014	0.109	0.9272	0.01931	0.8928	0.963
	所有组蛋白簇1基因	rs200501	0.1021	0.1094	0.9303	0.01926	0.8958	0.9661
	所有组蛋白簇1基因	rs200948	0.1011	0.1088	0.9251	0.01934	0.8907	0.9608
	所有组蛋白簇1基因	rs200953	0.1015	0.1091	0.9253	0.01931	0.891	0.961
	所有组蛋白簇1基因	rs200989	0.1012	0.1089	0.9257	0.01933	0.8913	0.9614
	所有组蛋白簇1基因	rs200990	0.1015	0.1092	0.9246	0.0193	0.8902	0.9602
	所有组蛋白簇1基因	rs200991	0.1474	0.1511	0.9629	0.01661	0.9321	0.9948
	所有组蛋白簇1基因	rs200995	0.1013	0.1089	0.926	0.01932	0.8915	0.9617

	gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
[0174]	所有组蛋白簇1基因	rs201002	0.1015	0.109	0.9275	0.0193	0.8931	0.9633
	所有组蛋白簇1基因	rs201004	0.1773	0.1813	0.9683	0.01569	0.939	0.9986
	所有组蛋白簇1基因	rs2064092	0.0821	0.07479	1.037	0.02204	0.9932	1.083
	所有组蛋白簇1基因	rs2072806	0.1088	0.1148	0.9534	0.01912	0.9184	0.9898
	所有组蛋白簇1基因	rs2073529	0.1066	0.113	0.9482	0.01928	0.913	0.9847
	所有组蛋白簇1基因	rs2093169	0.1742	0.1786	0.9618	0.01557	0.9329	0.9916
	所有组蛋白簇1基因	rs2393997	0.1124	0.1192	0.9672	0.01861	0.9326	1.003
	所有组蛋白簇1基因	rs2494711	0.3864	0.383	1.028	0.01217	1.004	1.053
	所有组蛋白簇1基因	rs2747054	0.1014	0.1091	0.9256	0.01931	0.8913	0.9613
	所有组蛋白簇1基因	rs2893910	0.1688	0.1672	0.9605	0.01585	0.9311	0.9908
	所有组蛋白簇1基因	rs34706883	0.08273	0.08976	0.9301	0.02112	0.8924	0.9694
	所有组蛋白簇1基因	rs370155	0.1017	0.1092	0.927	0.01929	0.8926	0.9627
	所有组蛋白簇1基因	rs3799378	0.2164	0.225	0.9583	0.01517	0.9302	0.9872
	所有组蛋白簇1基因	rs3799380	0.1884	0.1907	0.961	0.01512	0.933	0.9899
	所有组蛋白簇1基因	rs3799383	0.1152	0.1206	0.9571	0.01841	0.9232	0.9923
	所有组蛋白簇1基因	rs3800307	0.1926	0.1998	0.9485	0.01492	0.9212	0.9767
	所有组蛋白簇1基因	rs3800316	0.266	0.2635	0.9587	0.01346	0.9337	0.9843

	gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
[0175]	所有组蛋白簇1基因	rs4452638	0.1072	0.115	0.9426	0.01886	0.9084	0.9781
	所有组蛋白簇1基因	rs4634439	0.1051	0.1122	0.95	0.01907	0.9152	0.9862
	所有组蛋白簇1基因	rs4712981	0.2765	0.2812	0.9741	0.01319	0.9492	0.9996
	所有组蛋白簇1基因	rs4713119	0.114	0.1209	0.9676	0.01852	0.9331	1.003
	所有组蛋白簇1基因	rs6456728	0.1883	0.1906	0.9611	0.01512	0.9331	0.99
	所有组蛋白簇1基因	rs6904071	0.1645	0.1727	0.942	0.01584	0.9132	0.9717
	所有组蛋白簇1基因	rs6904596	0.09093	0.09787	0.9214	0.02027	0.8855	0.9587
	所有组蛋白簇1基因	rs6913660	0.1644	0.1727	0.9419	0.01585	0.9131	0.9716
	所有组蛋白簇1基因	rs6915101	0.0154	0.01453	0.9074	0.04865	0.8249	0.9982
	所有组蛋白簇1基因	rs6920256	0.1115	0.1181	0.9493	0.01894	0.9147	0.9852
	所有组蛋白簇1基因	rs6923139	0.09521	0.0993	0.9267	0.01995	0.8912	0.9637
	所有组蛋白簇1基因	rs6932590	0.2445	0.247	0.9455	0.014	0.9199	0.9718
	所有组蛋白簇1基因	rs6933583	0.2779	0.2825	0.9737	0.01317	0.9489	0.9991
	所有组蛋白簇1基因	rs6934794	0.2054	0.1997	1.032	0.01481	1.003	1.063
	所有组蛋白簇1基因	rs6938200	0.1935	0.2009	0.9456	0.01514	0.918	0.9741
	所有组蛋白簇1基因	rs721600	0.244	0.2357	1.052	0.01385	1.024	1.081
	所有组蛋白簇1基因	rs7745603	0.2233	0.2288	0.9591	0.01419	0.9328	0.9861

	gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
[0176]	所有组蛋白簇1基因	rs7746199	0.1738	0.1696	0.9686	0.01667	0.9374	1.001
	所有组蛋白簇1基因	rs7749305	0.09055	0.0974	0.9244	0.02025	0.8885	0.9619
	所有组蛋白簇1基因	rs7749319	0.03685	0.04178	0.9446	0.0308	0.8893	1.003
	所有组蛋白簇1基因	rs7756567	0.1742	0.1785	0.9624	0.01557	0.9335	0.9923
	所有组蛋白簇1基因	rs7773938	0.1742	0.1786	0.9626	0.01556	0.9336	0.9924
	所有组蛋白簇1基因	rs911186	0.2158	0.2223	0.9343	0.01453	0.9081	0.9613
	所有组蛋白簇1基因	rs9295739	0.008401	0.008577	0.8339	0.06458	0.7348	0.9464
	所有组蛋白簇1基因	rs9295749	0.06175	0.05791	1.04	0.02499	0.9901	1.092
	所有组蛋白簇1基因	rs9358944	0.1741	0.1786	0.9621	0.01557	0.9332	0.9919
	所有组蛋白簇1基因	rs9358945	0.1742	0.1786	0.9622	0.01556	0.9333	0.992
	所有组蛋白簇1基因	rs9358946	0.1741	0.1785	0.9615	0.01557	0.9326	0.9913
	所有组蛋白簇1基因	rs9366653	0.1075	0.1136	0.951	0.01922	0.9158	0.9875
	所有组蛋白簇1基因	rs9366658	0.174	0.1784	0.9621	0.01557	0.9332	0.9919
	所有组蛋白簇1基因	rs9379844	0.3814	0.3795	1.018	0.01224	0.9941	1.043
	所有组蛋白簇1基因	rs9379851	0.1076	0.1138	0.9507	0.01919	0.9156	0.9871
	所有组蛋白簇1基因	rs9379856	0.1062	0.1128	0.9443	0.01944	0.909	0.981
	所有组蛋白簇1基因	rs9379858	0.1075	0.1136	0.9507	0.01923	0.9156	0.9872

	gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
[0177]	所有组蛋白簇1基因	rs9379859	0.1074	0.1136	0.9504	0.01923	0.9152	0.9869
	所有组蛋白簇1基因	rs9379870	0.2769	0.2818	0.9731	0.01319	0.9482	0.9986
	所有组蛋白簇1基因	rs9379897	0.1051	0.1122	0.9498	0.01907	0.915	0.986
	所有组蛋白簇1基因	rs9393691	0.3813	0.3793	1.019	0.01224	0.9947	1.044
	所有组蛋白簇1基因	rs9393705	0.1075	0.1136	0.9513	0.01922	0.9161	0.9878
	所有组蛋白簇1基因	rs9393708	0.1075	0.1136	0.9504	0.01923	0.9153	0.9869
	所有组蛋白簇1基因	rs9393713	0.1065	0.1129	0.9481	0.0193	0.9129	0.9846
	所有组蛋白簇1基因	rs9393714	0.1059	0.1129	0.9414	0.01932	0.9065	0.9778
	所有组蛋白簇1基因	rs9393777	0.1291	0.1356	0.9526	0.01746	0.9206	0.9858
	所有组蛋白簇1基因	rs9461362	0.1656	0.1562	1.044	0.01613	1.012	1.078
	所有组蛋白簇1基因	rs9467704	0.0935	0.09761	0.9307	0.02007	0.8948	0.9681
	所有组蛋白簇1基因	rs9468152	0.141	0.1351	1.054	0.01725	1.019	1.091
	所有组蛋白簇1基因	rs9468159	0.07473	0.06852	1.036	0.02295	0.9901	1.083
	所有组蛋白簇1基因	rs9468202	0.008533	0.008812	0.8182	0.06399	0.7218	0.9275
	所有组蛋白簇1基因	rs9468227	0.01521	0.01454	0.8951	0.0488	0.8135	0.985
	GTF2IRD2B	imm_7_74094413	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	GTF2IRD2B	imm_7_74108242	0.4115	0.4149	0.9669	0.01207	0.9443	0.9901
	GTF2IRD2B	imm_7_74117236	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	GTF2IRD2B	imm_7_74118166	0.4481	0.4464	0.9725	0.01197	0.95	0.9956

	gene.i	SNP	F_A_iibdge	F_U_iibdge	OR_iibdge	SE_iibdge	L95_iibdge	U95_iibdge
[0178]	GTF2IRD2B	imm_7_74120730	0.1095	0.1148	0.9425	0.01881	0.9084	0.9779
	GTF2IRD2B	imm_7_74133859	0.1855	0.1917	0.9638	0.01538	0.9352	0.9933
	GTF2IRD2B	imm_7_74145400	0.2109	0.2169	0.9643	0.01458	0.9371	0.9922
	ETS1	imm_11_127760024	0.09922	0.08999	1.042	0.02024	1.001	1.084
	ETS1	imm_11_127761269	0.09956	0.08984	1.046	0.02016	1.006	1.088
	ETS1	imm_11_127765567	0.1472	0.1416	1.049	0.01691	1.014	1.084
	ETS1	imm_11_127767721	0.02355	0.02322	0.9396	0.03937	0.8698	1.015
	ETS1	imm_11_127770666	0.2646	0.254	1.034	0.01352	1.007	1.062
	ETS1	imm_11_127770668	0.2647	0.2543	1.033	0.01351	1.006	1.061
	ETS1	imm_11_127774308	0.1495	0.1444	1.046	0.01681	1.012	1.081
	ETS1	imm_11_127775128	0.1493	0.1446	1.044	0.01682	1.01	1.079
	ETS1	imm_11_127776527	0.02585	0.0254	0.9365	0.03746	0.8702	1.008
	ETS1	imm_11_127776913	0.02484	0.02456	0.935	0.03816	0.8676	1.008
	ETS1	imm_11_127777217	0.4539	0.467	0.9649	0.01193	0.9426	0.9877
	ETS1	imm_11_127778327	0.2567	0.2557	1.028	0.01368	1	1.056
	ETS1	imm_11_127778329	0.2599	0.2578	1.032	0.01352	1.005	1.06
	ETS1	imm_11_127779030	0.0399	0.04089	0.9337	0.0301	0.8802	0.9905
	ETS1	imm_11_127780425	0.03316	0.02847	1.065	0.03436	0.9961	1.14
	ETS1	imm_11_127780902	0.04105	0.0418	0.9342	0.02972	0.8814	0.9903
	ETS1	imm_11_127781839	0.2721	0.2603	1.034	0.01347	1.007	1.062
	ETS1	imm_11_127785739	0.1949	0.1969	0.9695	0.01494	0.9415	0.9983
	ETS1	imm_11_127785963	0.1598	0.1524	1.052	0.01641	1.019	1.087
	ETS1	imm_11_127786010	0.1928	0.1842	1.036	0.01521	1.006	1.068
	ETS1	imm_11_127786836	0.193	0.1845	1.035	0.0152	1.005	1.067
	ETS1	imm_11_127787128	0.1926	0.1839	1.038	0.01546	1.007	1.069
	ETS1	imm_11_127788828	0.2023	0.2042	0.9714	0.01475	0.9438	0.9999
	ETS1	imm_11_127789306	0.1917	0.1836	1.034	0.01524	1.003	1.065
	ETS1	imm_11_127789441	0.1917	0.1835	1.034	0.01524	1.003	1.065
	ETS1	imm_11_127791651	0.1617	0.1537	1.051	0.01634	1.018	1.086
	ETS1	imm_11_127792287	0.1928	0.1845	1.034	0.0152	1.004	1.065
	ETS1	imm_11_127792800	0.04818	0.04146	1.069	0.02876	1.01	1.131
	ETS1	imm_11_127793060	0.1932	0.1851	1.032	0.01519	1.002	1.063
	ETS1	imm_11_127794685	0.1622	0.1544	1.048	0.01631	1.015	1.082
	ETS1	imm_11_127795453	0.1932	0.1851	1.032	0.01518	1.002	1.063
	ETS1	imm_11_127796816	4.97E-05	0.0001685	0.1892	0.6633	0.05156	0.6941
	ETS1	imm_11_127797523	0.193	0.1849	1.032	0.01519	1.002	1.063
	ETS1	imm_11_127798230	0.29	0.2885	0.9769	0.0131	0.9521	1.002
	ETS1	imm_11_127799892	0.4819	0.4679	1.03	0.01188	1.007	1.055
	ETS1	imm_11_127804916	0.1266	0.127	0.9676	0.01783	0.9344	1.002
	ETS1	imm_11_127805367	0.02671	0.02685	0.9274	0.03669	0.863	0.9965
	ETS1	imm_11_127806163	0.3819	0.3803	1.028	0.01227	1.003	1.053
	ETS1	imm_11_127806304	0.0259	0.02615	0.926	0.03726	0.8608	0.9961
	ETS1	imm_11_127807384	0.1779	0.1697	1.035	0.01568	1.003	1.067
	ETS1	imm_11_127808758	0.02694	0.02699	0.9302	0.03659	0.8659	0.9994

gene.i	SNP	F_A_iibdge	F_U_iibdge	OR_iibdge	SE_iibdge	L95_iibdge	U95_iibdge
ETS1	imm_11_127809308	0.00681	0.007868	0.8251	0.06948	0.72	0.9454
ETS1	imm_11_127812329	0.05509	0.0491	1.056	0.02675	1.002	1.113
ETS1	imm_11_127812420	0.0003485	0.0001181	2.813	0.4443	1.178	6.721
ETS1	imm_11_127813024	0.3817	0.3801	1.028	0.01226	1.003	1.053
ETS1	imm_11_127819226	0.1782	0.17	1.034	0.01567	1.003	1.066
ETS1	imm_11_127822686	0.02694	0.02711	0.9267	0.0365	0.8627	0.9954
ETS1	imm_11_127823420	0.00681	0.007868	0.8251	0.06948	0.7201	0.9455
ETS1	imm_11_127824356	0.1728	0.1635	1.038	0.0159	1.006	1.07
ETS1	imm_11_127825016	0.02693	0.02704	0.928	0.03657	0.8638	0.9969
ETS1	imm_11_127825282	0.3867	0.3861	1.027	0.01223	1.003	1.052
ETS1	imm_11_127825669	0.3867	0.3861	1.027	0.01223	1.002	1.052
ETS1	imm_11_127826087	0.3308	0.3444	0.96	0.01259	0.9366	0.984
ETS1	imm_11_127826464	0.1616	0.1525	1.036	0.01634	1.004	1.07
ETS1	imm_11_127827422	0.1625	0.1534	1.036	0.01631	1.003	1.069
ETS1	imm_11_127828334	0.02583	0.02575	0.9352	0.03729	0.8693	1.006
ETS1	imm_11_127831280	0.02528	0.02935	0.918	0.03643	0.8548	0.986
ETS1	imm_11_127831611	0.1634	0.1544	1.032	0.01627	1	1.066
ETS1	imm_11_127831673	0.2897	0.3008	0.9715	0.01305	0.947	0.9967
ETS1	imm_11_127834123	0.3021	0.3039	1.032	0.01301	1.006	1.059
ETS1	imm_11_127834484	0.02454	0.027	0.9195	0.03741	0.8545	0.9894
ETS1	imm_11_127837472	0.01796	0.01939	0.9051	0.0438	0.8307	0.9863
[0179] ETS1	imm_11_127838265	0.08005	0.08871	0.948	0.02134	0.9092	0.9885
ETS1	imm_11_127838713	0.4807	0.4766	1.033	0.0119	1.009	1.057
ETS1	imm_11_127839719	0.01287	0.01496	0.9178	0.05089	0.8307	1.014
ETS1	imm_11_127840459	0.171	0.1594	1.074	0.01598	1.04	1.108
ETS1	imm_11_127840867	0.1083	0.1173	0.9393	0.01868	0.9056	0.9744
ETS1	imm_11_127841724	0.09519	0.09676	0.9589	0.02015	0.9217	0.9975
ETS1	imm_11_127841864	0.4192	0.4279	0.9746	0.01201	0.9519	0.9978
ETS1	imm_11_127843207	0.09459	0.09635	0.9572	0.0202	0.92	0.9958
ETS1	imm_11_127843341	0.09506	0.09672	0.958	0.02017	0.9209	0.9966
ETS1	imm_11_127844385	0.1721	0.1603	1.072	0.01597	1.039	1.106
ETS1	imm_11_127844729	0.026	0.02423	1.082	0.03808	1.004	1.166
ETS1	imm_11_127845557	0.09794	0.0995	0.956	0.01992	0.9194	0.9941
ETS1	imm_11_127846698	0.172	0.1606	1.07	0.01591	1.037	1.104
ETS1	imm_11_127848167	0.1719	0.1604	1.07	0.01593	1.037	1.104
ETS1	imm_11_127848372	0.1708	0.1593	1.071	0.01597	1.038	1.105
ETS1	imm_11_127849992	0.1718	0.1603	1.07	0.01593	1.037	1.104
ETS1	imm_11_127851599	0.1724	0.1605	1.073	0.0159	1.04	1.107
ETS1	imm_11_127852250	0.09357	0.09526	0.9588	0.02029	0.9214	0.9977
ETS1	imm_11_127853705	0.09349	0.0952	0.9589	0.0203	0.9215	0.9978
ETS1	imm_11_127855281	0.1721	0.1605	1.07	0.01592	1.038	1.104
ETS1	imm_11_127855956	0.09482	0.09605	0.9622	0.02019	0.9249	1.001
ETS1	imm_11_127857027	0.09246	0.09451	0.9556	0.02039	0.9181	0.9945
ETS1	imm_11_127861069	0.2667	0.2531	1.04	0.01357	1.013	1.068
ETS1	imm_11_127863304	0.2666	0.2528	1.041	0.01358	1.014	1.069

	gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
	ETS1	imm_11_127863391	0.2668	0.2531	1.041	0.01358	1.013	1.069
	ETS1	imm_11_127866379	0.247	0.2357	1.031	0.01392	1.003	1.06
	ETS1	imm_11_127868447	0.001438	0.0007947	1.274	0.1839	0.8881	1.826
	ETS1	imm_11_127868927	0.1886	0.1862	0.9713	0.01518	0.9428	1.001
	ETS1	imm_11_127869177	0.2692	0.2553	1.046	0.01355	1.018	1.074
	ETS1	imm_11_127870403	0.2604	0.2475	1.048	0.01366	1.02	1.076
	ETS1	imm_11_127870895	0.2704	0.256	1.048	0.01351	1.02	1.076
	ETS1	imm_11_127871431	0.2704	0.2561	1.047	0.01351	1.02	1.075
	ETS1	imm_11_127872972	0.1881	0.1857	0.9711	0.0152	0.9426	1
	ETS1	imm_11_127874486	0.2705	0.2561	1.047	0.0135	1.02	1.075
	ETS1	imm_11_127874807	0.2679	0.2544	1.046	0.01353	1.019	1.075
	ETS1	imm_11_127877378	0.2696	0.2553	1.048	0.01353	1.021	1.076
	ETS1	imm_11_127879923	0.187	0.1854	0.9699	0.01521	0.9414	0.9993
	ETS1	imm_11_127881686	0.1838	0.1678	1.083	0.01554	1.05	1.116
	ETS1	imm_11_127882690	0.3868	0.3761	1.03	0.01225	1.006	1.055
	ETS1	imm_11_127884689	0.06242	0.06577	0.9481	0.02426	0.9041	0.9943
	ETS1	imm_11_127885952	0.3619	0.3492	1.053	0.01239	1.028	1.079
	ETS1	imm_11_127886184	0.2407	0.2278	1.076	0.01398	1.047	1.106
	ETS1	imm_11_127887077	0.3616	0.3489	1.053	0.0124	1.028	1.079
	ETS1	imm_11_127889134	0.24	0.2272	1.074	0.01401	1.045	1.104
	ETS1	imm_11_127891116	0.2401	0.2276	1.073	0.01401	1.044	1.103
[0180]	ETS1	imm_11_127892632	0.3616	0.3489	1.053	0.0124	1.028	1.079
	ETS1	imm_11_127894601	0.2237	0.2193	0.9786	0.01426	0.9516	1.006
	ETS1	imm_11_127894638	0.003712	0.004179	0.7901	0.09484	0.6561	0.9515
	ETS1	imm_11_127895279	0.2405	0.2275	1.076	0.014	1.047	1.106
	ETS1	imm_11_127897147	0.233	0.2215	1.075	0.01414	1.046	1.106
	ETS1	imm_11_127898835	0.01773	0.02054	0.8992	0.04333	0.826	0.9789
	ETS1	imm_11_127901157	0.3033	0.2932	1.048	0.01299	1.022	1.075
	ETS1	imm_11_127901948	0.2366	0.2253	1.071	0.01406	1.041	1.1
	ETS1	imm_11_127905841	0.04931	0.05841	0.9326	0.02651	0.8854	0.9823
	ETS1	imm_11_127906568	0.3857	0.3706	1.047	0.01222	1.022	1.073
	ETS1	imm_11_127908214	0.3861	0.3708	1.048	0.01221	1.023	1.074
	ETS1	imm_11_127911648	0.504	0.488	0.958773	0.01206	1.018	1.068
	ETS1	imm_11_127911985	0.4904	0.4756	1.044	0.01187	1.02	1.068
	ETS1	imm_11_127914294	0.4917	0.4766	1.044	0.01187	1.02	1.068
	ETS1	imm_11_127915474	0.5043	0.4882	0.958773	0.01187	1.019	1.068
	ETS1	imm_11_127915554	0.5053	0.4884	0.95511	0.01189	1.023	1.072
	ETS1	imm_11_127916046	0.4916	0.4769	1.042	0.01186	1.018	1.067
	ETS1	imm_11_127929821	0.0003317	0.0005059	0.5073	0.2845	0.2905	0.8861
	ETS1	imm_11_127931099	0.0002154	0.0003706	0.4221	0.355	0.2105	0.8465
	ETS1	imm_11_127940676	0.04603	0.05305	0.9457	0.02759	0.896	0.9983
	ETS1	imm_11_127943244	0.0001657	0.0002359	0.4952	0.42	0.2174	1.128
	ETS1	imm_11_127945727	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	ETS1	imm_11_127945953	0.07363	0.07921	0.9453	0.02227	0.905	0.9875
	ETS1	imm_11_127948912	0.0179	0.0213	0.875	0.04286	0.8045	0.9517

	gene.i	SNP	F_A_iibdge	F_U_iibdge	OR_iibdge	SE_iibdge	L95_iibdge	U95_iibdge
	ETS1	imm_11_127956842	0.2625	0.2581	1.037	0.01351	1.009	1.064
	ETS1	imm_11_127957543	0.01694	0.0148	1.114	0.04754	1.015	1.223
	ETS1	imm_11_127957904	0.01243	0.01016	1.184	0.05624	1.061	1.322
	ETS1	imm_11_127974263	0.07319	0.07868	0.947	0.02235	0.9064	0.9894
	ETS1	imm_11_127979301	0.1778	0.1862	0.9641	0.01539	0.9354	0.9936
	ETS1	imm_11_127979905	0.01105	0.01341	0.8977	0.05428	0.8071	0.9985
	ETS1	imm_11_127981559	0.1743	0.1821	0.9688	0.01551	0.9398	0.9987
	ETS1	imm_11_127982379	0.1742	0.1821	0.9687	0.01552	0.9396	0.9986
	ETS1	imm_11_127982748	0.1743	0.1828	0.9648	0.0155	0.9359	0.9946
[0181]	ETS1	imm_11_127983590	0.173	0.1813	0.9676	0.01555	0.9385	0.9975
	ETS1	imm_11_127983743	0.1742	0.1821	0.9687	0.01552	0.9397	0.9987
	ETS1	imm_11_127984265	0.1741	0.1821	0.9677	0.01552	0.9387	0.9975
	ETS1	imm_11_127984721	0.1797	0.1878	0.9668	0.01533	0.9382	0.9963
	ETS1	rs7935286	0.168	0.1606	1.045	0.01603	1.012	1.078
	SLC5A1	rs738203	0.2253	0.2201	1.028	0.01427	0.9996	1.057
	SLC5A1	rs9609429	0.2575	0.2651	0.9735	0.01351	0.948	0.9996
	TET2	rs10010325	0.4771	0.4978	0.934	0.01188	0.9125	0.956
	TET2	rs17035310	0.1357	0.1276	1.057	0.01753	1.021	1.093
	TET2	rs2189234	0.3781	0.3659	1.045	0.01231	1.02	1.071
	TET2	rs7661349	0.3552	0.3446	1.047	0.01251	1.022	1.073
	TET2	rs974801	0.3639	0.3836	0.9356	0.01226	0.9134	0.9584

[0182] 表1 (续,第4部分)

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
	SLC26A4	rs10247487	-3.044	0.002336	-0.058534716	0.015027789	9.82E-05
	SLC26A4	rs10263826	-3.525	0.0004233	-0.063296566	0.014717569	1.70E-05
	SLC26A4	rs10273733	4.232	2.32E-05	0.062729759	0.014911083	2.59E-05
	SLC26A4	rs12539555	1.753	0.07962	0.033957032	0.015028243	0.023849341
	SLC26A4	rs2248465	3.499	0.0004666	0.058825282	0.014674647	6.11E-05
	SLC26A4	rs2808	4.39	1.13E-05	0.072100199	0.014452056	6.07E-07
	DLG4	rs3785794	-3.279	0.001041	-0.108558148	0.024982227	1.39E-05
	GIPR	chr19:50983512	-3.978	6.96E-05	-0.06312005	0.014860986	2.16E-05
	GIPR	chr19:51014231	-4.412	1.02E-05	-0.067529657	0.01531	1.03E-05
[0183]	GIPR	chr19:51026971	-4.454	8.45E-06	-0.070871869	0.014254528	6.63E-07
	GIPR	rs10401439	-4.746	2.08E-06	-0.074292605	0.01566	2.09E-06
	GIPR	rs10402263	-3.859	0.000114	-0.060155652	0.013934687	1.58E-05
	GIPR	rs10421891	-4.286	1.82E-05	-0.065331129	0.013703526	1.87E-06
	GIPR	rs10500292	-4.313	1.61E-05	-0.063324672	0.013508683	2.76E-06
	GIPR	rs11883351	-4.223	2.41E-05	-0.06640775	0.013965247	1.98E-06
	GIPR	rs12463359	-4.026	5.67E-05	-0.061150814	0.013547181	6.36E-06
	GIPR	rs16980013	-3.951	7.78E-05	-0.06459853	0.014494808	8.32E-06
	GIPR	rs16980051	-4.217	2.47E-05	-0.061384259	0.013158489	3.09E-06
	GIPR	rs17878252	-3.982	6.83E-05	-0.064733932	0.01476836	1.17E-05
	GIPR	rs2070736	-4.036	5.43E-05	-0.066027936	0.014452018	4.91E-06

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_	se_meta_	P_meta_
					fixed	fixed	fixed
	GIPR	rs2334255	2.756	0.005854	0.050203976	0.014994188	0.000813298
	GIPR	rs4514788	-3.846	0.0001199	-0.059073081	0.014960132	7.86E-05
	GIPR	rs4802273	-4.078	4.55E-05	-0.066351462	0.014622704	5.69E-06
	GIPR	rs4802274	-4.147	3.37E-05	-0.067054341	0.014442081	3.43E-06
	GIPR	rs4803861	-4.351	1.36E-05	-0.06912685	0.014264465	1.26E-06
	GIPR	rs8111071	2.662	0.00776	0.073099463	0.022329376	0.001061529
	GIPR	rs918490	-4.521	6.14E-06	-0.071265294	0.014270954	5.92E-07
	ZHX3	rs6072275	3.936	8.28E-05	0.083189003	0.018062159	4.11E-06
	ZHX3	rs6072343	4.657	3.20E-06	0.095938396	0.018727722	3.01E-07
	ZHX3	rs6093462	-4.779	1.76E-06	-0.072463172	0.01516	1.75E-06
	TNRC6B	rs114607	-3.167	0.001542	-0.045307725	0.014425671	0.001685039
	TNRC6B	rs137955	2.873	0.00406	0.048254792	0.013211434	0.000259697
	TNRC6B	rs137956	3.097	0.001955	0.052189562	0.013200134	7.69E-05
	TNRC6B	rs137977	-1.618	0.1056	-0.03176774	0.013498551	0.018601682
	TNRC6B	rs137981	-1.753	0.07963	-0.0537168	0.020383686	0.008406691
	TNRC6B	rs138027	-2.173	0.02978	-0.048197853	0.015199003	0.001518527
	TNRC6B	rs2958647	2.914	0.003573	0.049575793	0.01319879	0.000172591
	TNRC6B	rs713925	-1.906	0.05667	-0.034455366	0.013797129	0.012514829
	CDK6	rs2282978	-4.876	1.08E-06	-0.077385341	0.01514709	3.24E-07
	CDK6	rs4272	-3.465	0.0005296	-0.06665877	0.01764793	0.000158637
	PRR5L	rs11033597	2.333	0.01965	0.066084117	0.020665458	0.001384776
[0184]	PRR5L	rs11600757	3.227	0.001252	0.079494189	0.019569349	4.86E-05
	PRR5L	rs11601211	1.906	0.05667	0.061285288	0.02719336	0.024215943
	PRR5L	rs12281565	3.058	0.002229	0.076286578	0.019430079	8.63E-05
	PRR5L	rs1365120	NA	NA	0.164666622	0.07526	0.028671788
	PRR5L	rs1895840	1.992	0.04641	0.059408267	0.023210602	0.010481334
	PRR5L	rs2303439	3.289	0.001006	0.068688505	0.019695087	0.000487384
	PRR5L	rs330260	1.95	0.05112	0.053412942	0.018807986	0.00451266
	PRR5L	rs331485	-2.732	0.006288	-0.062860555	0.023236366	0.006824967
	PRR5L	rs4077044	2.032	0.04212	0.037590443	0.014958442	0.011971209
	PRR5L	rs5030437	3.215	0.001304	0.064066031	0.020113864	0.001446701
	PRR5L	rs5030445	3.046	0.002317	0.062410516	0.01942935	0.001317331
	PRR5L	rs5030472	2.985	0.00284	0.078591165	0.022405282	0.000451987
	PRR5L	rs7929195	-2.301	0.02139	-0.050660959	0.022266607	0.022894005
	WNT2B	rs10745330	3.629	0.0002849	0.046712378	0.011110013	2.62E-05
	WNT2B	rs2999155	3.507	0.0004534	0.044692937	0.011109171	5.74E-05
	WNT2B	rs3790609	3.389	0.0007022	0.057908753	0.014569453	7.05E-05
	WNT2B	rs6682737	3.484	0.0004939	0.045366037	0.011109592	4.44E-05
	LRRC16A	rs10456320	4.283	1.84E-05	0.069089475	0.017094699	5.31E-05
	LRRC16A	rs11755567	-3.27	0.001076	-0.048398263	0.014239808	0.000676821
	LRRC16A	rs13191296	-3.657	0.0002549	-0.090057293	0.02222817	5.09E-05
	LRRC16A	rs2690110	4.521	6.15E-06	0.058889627	0.011610134	3.93E-07
	LRRC16A	rs4712908	-3.068	0.002157	-0.037870543	0.012274163	0.002032874
	LRRC16A	rs6921589	-4.091	4.29E-05	-0.064973129	0.017021208	0.000134982
	LRRC16A	rs6937918	2.547	0.01085	0.034771379	0.011355649	0.002198387

gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
LRRC16A	rs742132	2.65	0.008053	0.031042809	0.012141191	0.010563462
LRRC16A	rs7752195	-4.384	1.16E-05	-0.101626038	0.02294336	9.45E-06
LRRC16A	rs7752524	4.709	2.49E-06	0.085068327	0.018823587	6.21E-06
LRRC16A	rs7762757	2.712	0.006697	0.031571387	0.011680522	0.006873559
LRRC16A	rs880226	2.361	0.01824	0.033189564	0.011364287	0.003494541
LRRC16A	rs9295661	-4.072	4.67E-05	-0.100526188	0.023046161	1.29E-05
LRRC16A	rs9358854	-2.913	0.003579	-0.037637711	0.011791575	0.001413326
LRRC16A	rs9461157	2.527	0.01151	0.034772904	0.011364722	0.002215417
LRRC16A	rs9461165	2.596	0.009444	0.035502949	0.011356083	0.001769983
LRRC16A	rs9467445	-3.659	0.0002536	-0.053117524	0.013770777	0.000114663
所有组蛋白簇1基因	rs10484399	-3.446	0.0005686	-0.078059586	0.020564152	0.000147105
所有组蛋白簇1基因	rs10484439	-3.156	0.001602	-0.074749526	0.021002594	0.000372182
所有组蛋白簇1基因	rs12176317	-2.796	0.005176	-0.063761509	0.018574335	0.000597438
所有组蛋白簇1基因	rs13194053	-3.863	0.0001122	-0.053670759	0.015092309	0.000376306
所有组蛋白簇1基因	rs13194491	3.139	0.001698	0.048949414	0.021779199	0.024606145
所有组蛋白簇1基因	rs13194781	-3.437	0.0005871	-0.077677154	0.020530542	0.000154643
所有组蛋白簇1基因	rs13195040	-3.747	0.0001788	-0.082582505	0.020961156	8.16E-05
所有组蛋白簇1基因	rs13199772	-3.447	0.0005665	-0.077401483	0.020529767	0.000163112
所有组蛋白簇1基因	rs13212651	-3.477	0.0005067	-0.078363109	0.020541534	0.000136259
所有组蛋白簇1基因	rs1321578	-2.286	0.02228	-0.071077407	0.030325291	0.019086731
所有组蛋白簇1基因	rs13217599	2.421	0.01546	0.057081966	0.022951133	0.012878599
所有组蛋白簇1基因	rs13218875	-3.514	0.0004412	-0.078092819	0.020747093	0.000167192
所有组蛋白簇1基因	rs13219354	-3.26	0.001115	-0.060487086	0.018110779	0.00083827

[0185]

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
[0186]	所有组蛋白簇1基因	rs16867901	-2.835	0.004582	-0.181808618	0.061179996	0.002961555
	所有组蛋白簇1基因	rs16867911	-2.729	0.006351	-0.167952934	0.059705622	0.004907905
	所有组蛋白簇1基因	rs16891725	-2.769	0.005622	-0.062146342	0.018449232	0.000755768
	所有组蛋白簇1基因	rs175597	-3.986	6.72E-05	-0.084555864	0.018699048	6.13E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs17693963	-2.936	0.003324	-0.060615226	0.019811487	0.002216328
	所有组蛋白簇1基因	rs17739310	2.613	0.008972	0.044605836	0.016261099	0.006086197
	所有组蛋白簇1基因	rs17750424	-4.497	6.88E-06	-0.099709844	0.02218	6.94E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs1977	-2.835	0.004583	-0.064477268	0.018565026	0.000514579
	所有组蛋白簇1基因	rs1985732	-1.832	0.06692	-0.027838373	0.012334681	0.024013157
	所有组蛋白簇1基因	rs200483	-3.905	9.42E-05	-0.0820908	0.018676968	1.11E-05
	所有组蛋白簇1基因	rs200484	-3.894	9.84E-05	-0.082395729	0.018707585	1.06E-05
	所有组蛋白簇1基因	rs200490	-3.912	9.16E-05	-0.083371878	0.018670767	7.99E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs200501	-3.751	0.0001759	-0.0794437	0.018617232	1.98E-05
	所有组蛋白簇1基因	rs200948	-4.027	5.65E-05	-0.085318783	0.018700377	5.06E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs200953	-4.019	5.86E-05	-0.085609176	0.018669936	4.53E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs200989	-3.995	6.47E-05	-0.085051111	0.018690175	5.35E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs200990	-4.065	4.81E-05	-0.08639512	0.018659065	3.65E-06

	gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
[0187]	所有组蛋白簇1基因	rs200991	-2.275	0.02291	-0.036379215	0.015865406	0.02184859
	所有组蛋白簇1基因	rs200995	-3.981	6.85E-05	-0.084473289	0.01867964	6.12E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs201002	-3.897	9.74E-05	-0.083072055	0.018658898	8.50E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs201004	-2.05	0.04039	-0.031705869	0.015289559	0.03810772
	所有组蛋白簇1基因	rs2064092	1.651	0.09883	0.050392502	0.020622596	0.014543248
	所有组蛋白簇1基因	rs2072806	-2.495	0.0126	-0.050399006	0.018998369	0.007982551
	所有组蛋白簇1基因	rs2073529	-2.76	0.005781	-0.053189829	0.01928	0.005801251
	所有组蛋白簇1基因	rs2093169	-2.503	0.0123	-0.039526244	0.014821362	0.007656748
	所有组蛋白簇1基因	rs2393997	-1.792	0.07312	-0.035650813	0.017602717	0.042836389
	所有组蛋白簇1基因	rs2494711	2.25	0.02442	0.030743293	0.011439774	0.007200984
	所有组蛋白簇1基因	rs2747054	-4.003	6.27E-05	-0.084226868	0.018670435	6.44E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs2893910	-2.542	0.01104	-0.042399602	0.015008424	0.004727271
	所有组蛋白簇1基因	rs34706883	-3.429	0.0006061	-0.077403838	0.020531703	0.000163269
	所有组蛋白簇1基因	rs370155	-3.931	8.47E-05	-0.083316959	0.018649027	7.91E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs3799378	-2.808	0.004985	-0.042977293	0.015146769	0.0045484
	所有组蛋白簇1基因	rs3799380	-2.629	0.008566	-0.03770809	0.01434693	0.008581185
	所有组蛋白簇1基因	rs3799383	-2.381	0.01728	-0.054983285	0.017719062	0.001915318

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
[0188]	所有组蛋白簇1基因	rs3800307	-3.542	0.0003964	-0.047615302	0.014187129	0.000790121
	所有组蛋白簇1基因	rs3800316	-3.133	0.001733	-0.041232193	0.012710172	0.001178508
	所有组蛋白簇1基因	rs4452638	-3.137	0.001709	-0.05807739	0.018121317	0.001350996
	所有组蛋白簇1基因	rs4634439	-2.688	0.007195	-0.062071323	0.018386175	0.000735538
	所有组蛋白簇1基因	rs4712981	-1.99	0.04664	-0.029694159	0.012451086	0.017085387
	所有组蛋白簇1基因	rs4713119	-1.777	0.07556	-0.035242617	0.017509761	0.044141868
	所有组蛋白簇1基因	rs6456728	-2.623	0.008717	-0.037625374	0.014347244	0.008729217
	所有组蛋白簇1基因	rs6904071	-3.774	0.0001608	-0.052562718	0.015098153	0.000498799
	所有组蛋白簇1基因	rs6904596	-4.041	5.33E-05	-0.08829141	0.019608398	6.71E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs6913660	-3.775	0.0001599	-0.052278347	0.015105424	0.000538375
	所有组蛋白簇1基因	rs6915101	-1.996	0.04591	-0.10249597	0.04529877	0.023656309
	所有组蛋白簇1基因	rs6920256	-2.749	0.005984	-0.062007017	0.01821765	0.00066485
	所有组蛋白簇1基因	rs6923139	-3.814	0.0001366	-0.07921173	0.018994782	3.04E-05
	所有组蛋白簇1基因	rs6932590	-4.006	6.19E-05	-0.053482958	0.013220111	5.22E-05
	所有组蛋白簇1基因	rs6933583	-2.025	0.04291	-0.029443093	0.012431026	0.017859578
	所有组蛋白簇1基因	rs6934794	2.135	0.03275	0.038420767	0.013873353	0.005616085
	所有组蛋白簇1基因	rs6938200	-3.692	0.0002221	-0.054407673	0.014753455	0.000226208

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
[0189]	所有组蛋白簇1基因	rs721600	3.681	0.0002323	0.051261731	0.012993034	7.97E-05
	所有组蛋白簇1基因	rs7745603	-2.944	0.003236	-0.038182055	0.01347952	0.004617148
	所有组蛋白簇1基因	rs7746199	-1.914	0.05556	-0.033135773	0.01627573	0.041760311
	所有组蛋白簇1基因	rs7749305	-3.879	0.0001048	-0.087200073	0.019567667	8.34E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs7749319	-1.85	0.06438	-0.068379642	0.02911228	0.018832771
	所有组蛋白簇1基因	rs7756567	-2.459	0.01392	-0.039049815	0.014821075	0.008419948
	所有组蛋白簇1基因	rs7773938	-2.452	0.01422	-0.039214842	0.014812449	0.008110743
	所有组蛋白簇1基因	rs911186	-4.676	2.93E-06	-0.067957693	0.01453	2.91E-06
	所有组蛋白簇1基因	rs9295739	-2.813	0.004915	-0.171929423	0.059595654	0.003914979
	所有组蛋白簇1基因	rs9295749	1.562	0.1183	0.050676086	0.02348294	0.03092816
	所有组蛋白簇1基因	rs9358944	-2.484	0.01298	-0.039303573	0.014820211	0.008001058
	所有组蛋白簇1基因	rs9358945	-2.478	0.0132	-0.039297112	0.014811587	0.00797484
	所有组蛋白簇1基因	rs9358946	-2.521	0.01172	-0.043426492	0.015012525	0.003819653
	所有组蛋白簇1基因	rs9366653	-2.616	0.008893	-0.060204646	0.018485852	0.001126775
	所有组蛋白簇1基因	rs9366658	-2.484	0.01301	-0.039303573	0.014820211	0.008001058
	所有组蛋白簇1基因	rs9379844	1.473	0.1407	0.023173367	0.01147771	0.04348838
	所有组蛋白簇1基因	rs9379851	-2.634	0.008427	-0.060564616	0.018459972	0.001034905

gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
所有组蛋白簇1基因	rs9379856	-2.948	0.003203	-0.057311367	0.01944	0.003197175
所有组蛋白簇1基因	rs9379858	-2.629	0.008567	-0.060859987	0.018496594	0.001000683
所有组蛋白簇1基因	rs9379859	-2.648	0.008105	-0.061151979	0.018496594	0.000945972
所有组蛋白簇1基因	rs9379870	-2.069	0.0385	-0.029856537	0.012449286	0.016473483
所有组蛋白簇1基因	rs9379897	-2.698	0.006973	-0.06230161	0.018386175	0.000702752
所有组蛋白簇1基因	rs9393691	1.526	0.1271	0.024042273	0.01147687	0.036184711
所有组蛋白簇1基因	rs9393705	-2.599	0.00936	-0.060068739	0.018488308	0.001158065
所有组蛋白簇1基因	rs9393708	-2.644	0.008194	-0.060954265	0.018497208	0.000983088
所有组蛋白簇1基因	rs9393713	-2.762	0.00575	-0.063064838	0.018565638	0.000681643
所有组蛋白簇1基因	rs9393714	-3.124	0.001784	-0.069719509	0.018583234	0.00017561
所有组蛋白簇1基因	rs9393777	-2.78	0.005444	-0.052252011	0.017217658	0.002407016
所有组蛋白簇1基因	rs9461362	2.679	0.007387	0.043176822	0.01510931	0.004268175
所有组蛋白簇1基因	rs9467704	-3.575	0.0003501	-0.075270063	0.019116602	8.24E-05
所有组蛋白簇1基因	rs9468152	3.068	0.002153	0.05299972	0.017220624	0.002086127
所有组蛋白簇1基因	rs9468159	1.528	0.1265	0.05319711	0.021460219	0.013179903
所有组蛋白簇1基因	rs9468202	-3.135	0.001717	-0.187147607	0.05907474	0.00153502
所有组蛋白簇1基因	rs9468227	-2.27	0.02321	-0.119017937	0.045458584	0.008840483
GTF2IRD2B	imm_7_74094413	NA	NA	-0.1420245	0.03268	1.39E-05

[0190]

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
[0191]	GTF2IRD 2B	imm_7_74108242	-2.787	0.005313	-0.045845816	0.011311498	5.06E-05
	GTF2IRD 2B	imm_7_74117236	NA	NA	-0.13056437	0.03238	5.52E-05
	GTF2IRD 2B	imm_7_74118166	-2.329	0.01984	-0.039338514	0.011214741	0.000451913
	GTF2IRD 2B	imm_7_74120730	-3.147	0.001648	-0.073603881	0.017629911	2.98E-05
	GTF2IRD 2B	imm_7_74133859	-2.398	0.01648	-0.037488569	0.015355933	0.014634152
	GTF2IRD 2B	imm_7_74145400	-2.495	0.01261	-0.036352829	0.01458	0.012654926
	ETS1	imm_11_127760024	2.032	0.04215	0.042926789	0.018934111	0.023380035
	ETS1	imm_11_127761269	2.237	0.02528	0.045524943	0.020137336	0.023776399
	ETS1	imm_11_127765567	2.805	0.005028	0.049598679	0.015895787	0.001807035
	ETS1	imm_11_127767721	-1.582	0.1136	-0.079524768	0.036584875	0.029727209
	ETS1	imm_11_127770666	2.497	0.01254	0.027675982	0.012651619	0.028702789
	ETS1	imm_11_127770668	2.422	0.01543	0.026754934	0.012642548	0.034322604
	ETS1	imm_11_127774308	2.691	0.007129	0.047208966	0.015786763	0.002785991
	ETS1	imm_11_127775128	2.544	0.01096	0.045858868	0.015793826	0.003689054
	ETS1	imm_11_127776527	-1.751	0.07986	-0.08202922	0.034742961	0.018224191
	ETS1	imm_11_127776913	-1.761	0.0783	-0.080950891	0.035366597	0.022084689
	ETS1	imm_11_127777217	-2.993	0.00276	-0.037787017	0.011172423	0.000719161
	ETS1	imm_11_127778327	1.993	0.0463	0.027615167	0.01368	0.043523344
	ETS1	imm_11_127778329	2.349	0.01883	0.031728477	0.012692271	0.012425409
	ETS1	imm_11_127779030	-2.278	0.02271	-0.075381275	0.027992548	0.007083243
	ETS1	imm_11_127780425	1.845	0.06506	0.070225777	0.031881326	0.027614175
	ETS1	imm_11_127780902	-2.289	0.02208	-0.074442787	0.027962569	0.007762485
	ETS1	imm_11_127781839	2.504	0.0123	0.032777667	0.013448782	0.014800589
	ETS1	imm_11_127785739	-2.072	0.0383	-0.035012045	0.014009631	0.012449473
	ETS1	imm_11_127785963	3.101	0.001927	0.052040195	0.015404731	0.000729632
	ETS1	imm_11_127786010	2.345	0.01902	0.037673992	0.014211921	0.008028412
	ETS1	imm_11_127786836	2.275	0.0229	0.036589399	0.014202859	0.009989296
	ETS1	imm_11_127787128	2.382	0.0172	0.039414469	0.01441664	0.006257827
	ETS1	imm_11_127788828	-1.965	0.04944	-0.033526672	0.013833259	0.01536634
	ETS1	imm_11_127789306	2.183	0.029	0.036739352	0.014727637	0.01261043
	ETS1	imm_11_127789441	2.164	0.03043	0.036624882	0.014726445	0.012882018
	ETS1	imm_11_127791651	3.062	0.002198	0.053955711	0.015283716	0.000415129
	ETS1	imm_11_127792287	2.193	0.02832	0.035742383	0.014204214	0.011858661
	ETS1	imm_11_127792800	2.306	0.02113	0.066110717	0.026814214	0.013681829
	ETS1	imm_11_127793060	2.06	0.03942	0.034056541	0.014192892	0.01641528
	ETS1	imm_11_127794685	2.898	0.003755	0.051462381	0.015253854	0.000741571
	ETS1	imm_11_127795453	2.084	0.03712	0.034059211	0.014182472	0.016327993
	ETS1	imm_11_127796816	-2.51	0.01206	-1.664950591	0.6633	0.012069633
	ETS1	imm_11_127797523	2.077	0.03779	0.034301166	0.014191533	0.01564832
	ETS1	imm_11_127798230	-1.785	0.07422	-0.028064721	0.012258798	0.022058826
	ETS1	imm_11_127799892	2.523	0.01165	0.025601331	0.011134725	0.021491698
	ETS1	imm_11_127804916	-1.846	0.06484	-0.03329535	0.016645797	0.045475907

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
	ETS1	imm_11_127805367	-2.056	0.03982	-0.074705008	0.033949249	0.027772097
	ETS1	imm_11_127806163	2.233	0.02553	0.026897717	0.0114935	0.019270591
	ETS1	imm_11_127806304	-2.064	0.03899	-0.078980642	0.034472261	0.021955543
	ETS1	imm_11_127807384	2.165	0.0304	0.029608627	0.014745076	0.044639585
	ETS1	imm_11_127808758	-1.977	0.04808	-0.072324763	0.033858572	0.032672546
	ETS1	imm_11_127809308	-2.768	0.005647	-0.179735204	0.065479608	0.006052869
	ETS1	imm_11_127812329	2.044	0.04094	0.0578145	0.024925603	0.020368891
	ETS1	imm_11_127812420	2.328	0.01991	1.034251522	0.4443	0.019921533
	ETS1	imm_11_127813024	2.23	0.02575	0.026659	0.01148528	0.020279014
	ETS1	imm_11_127819226	2.124	0.0337	0.029083683	0.014734003	0.048391311
	ETS1	imm_11_127822686	-2.085	0.03704	-0.076311769	0.033773092	0.0238496
	ETS1	imm_11_127823420	-2.766	0.005668	-0.179711713	0.065475865	0.006056594
	ETS1	imm_11_127824356	2.321	0.02029	0.031507947	0.014938913	0.034934297
	ETS1	imm_11_127825016	-2.044	0.04092	-0.073610998	0.033835636	0.029589194
	ETS1	imm_11_127825282	2.168	0.03012	0.026165347	0.011458899	0.022406326
	ETS1	imm_11_127825669	2.152	0.03141	0.026284858	0.011459326	0.021804716
	ETS1	imm_11_127826087	-3.239	0.001199	-0.036667302	0.01179811	0.001884242
	ETS1	imm_11_127826464	2.179	0.02933	0.031847589	0.015364357	0.038188781
	ETS1	imm_11_127827422	2.146	0.03188	0.031836913	0.0153331	0.037861413
	ETS1	imm_11_127828334	-1.796	0.07255	-0.0717967	0.034541489	0.03765743
	ETS1	imm_11_127831280	-2.347	0.01891	-0.076928682	0.034934703	0.02766032
[0192]	ETS1	imm_11_127831611	1.965	0.04947	0.030801761	0.015266783	0.043636358
	ETS1	imm_11_127831673	-2.213	0.02687	-0.026302648	0.012250664	0.03179022
	ETS1	imm_11_127834123	2.449	0.01434	0.031150692	0.012207726	0.010719278
	ETS1	imm_11_127834484	-2.245	0.02479	-0.083250933	0.035190155	0.017993833
	ETS1	imm_11_127837472	-2.276	0.02286	-0.086358386	0.04119264	0.036042131
	ETS1	imm_11_127838265	-2.501	0.01238	-0.0467051	0.020354171	0.021754875
	ETS1	imm_11_127838713	2.706	0.0068	0.030443434	0.011150762	0.006330239
	ETS1	imm_11_127839719	-1.685	0.09208	-0.101896739	0.048155183	0.034344151
	ETS1	imm_11_127840459	4.443	8.88E-06	0.066778559	0.015027999	8.85E-06
	ETS1	imm_11_127840867	-3.349	0.0008102	-0.057525516	0.018030387	0.001420387
	ETS1	imm_11_127841724	-2.083	0.03722	-0.05480528	0.018801811	0.003558098
	ETS1	imm_11_127841864	-2.143	0.03209	-0.028776523	0.01125191	0.010543391
	ETS1	imm_11_127843207	-2.168	0.03017	-0.056484024	0.018845217	0.002724178
	ETS1	imm_11_127843341	-2.128	0.03337	-0.054915038	0.018825026	0.00353269
	ETS1	imm_11_127844385	4.361	1.29E-05	0.064455567	0.015018502	1.77E-05
	ETS1	imm_11_127844729	2.063	0.03914	0.083540439	0.035945727	0.020121663
	ETS1	imm_11_127845557	-2.259	0.02389	-0.056607744	0.018571567	0.002303036
	ETS1	imm_11_127846698	4.256	2.08E-05	0.063037728	0.014963881	2.52E-05
	ETS1	imm_11_127848167	4.248	2.15E-05	0.063359292	0.014979336	2.34E-05
	ETS1	imm_11_127848372	4.292	1.77E-05	0.063723341	0.01501456	2.19E-05
	ETS1	imm_11_127849992	4.259	2.05E-05	0.063139897	0.014980517	2.50E-05
	ETS1	imm_11_127851599	4.416	1.00E-05	0.065721185	0.014950847	1.10E-05
	ETS1	imm_11_127852250	-2.074	0.03811	-0.056396101	0.018949807	0.002919607
	ETS1	imm_11_127853705	-2.069	0.03855	-0.056310436	0.018954288	0.002969723

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
	ETS1	imm_11_127855281	4.274	1.92E-05	0.063002728	0.014965887	2.56E-05
	ETS1	imm_11_127855956	-1.906	0.05663	-0.052503353	0.018846373	0.005338596
	ETS1	imm_11_127857027	-2.228	0.02586	-0.058543871	0.019045877	0.002113268
	ETS1	imm_11_127861069	2.908	0.003636	0.033615546	0.012703529	0.008141175
	ETS1	imm_11_127863304	2.985	0.002833	0.034151141	0.012711732	0.007218671
	ETS1	imm_11_127863391	2.936	0.003319	0.0343825	0.01271086	0.006831048
	ETS1	imm_11_127866379	2.209	0.02719	0.027961868	0.013022783	0.031781351
	ETS1	imm_11_127868447	1.315	0.1886	0.301617605	0.137802383	0.028613623
	ETS1	imm_11_127868927	-1.917	0.05524	-0.030778263	0.014215206	0.030375071
	ETS1	imm_11_127869177	3.291	0.0009998	0.042725144	0.01308094	0.00108996
	ETS1	imm_11_127870403	3.406	0.0006589	0.040128462	0.012795572	0.001711985
	ETS1	imm_11_127870895	3.461	0.0005381	0.039930201	0.012643861	0.001588174
	ETS1	imm_11_127871431	3.409	0.000651	0.038993789	0.012643861	0.002042311
	ETS1	imm_11_127872972	-1.931	0.0535	-0.034517826	0.014721847	0.019044089
	ETS1	imm_11_127874486	3.415	0.0006384	0.039149608	0.012635226	0.001945363
	ETS1	imm_11_127874807	3.355	0.0007941	0.037325948	0.012669831	0.00321861
	ETS1	imm_11_127877378	3.476	0.0005082	0.040066089	0.01266069	0.001552934
	ETS1	imm_11_127879923	-2.006	0.04482	-0.032104052	0.014245451	0.024219122
	ETS1	imm_11_127881686	5.101	3.38E-07	0.07519188	0.014571861	2.47E-07
	ETS1	imm_11_127882690	2.424	0.01534	0.027998152	0.011472767	0.014670969
	ETS1	imm_11_127884689	-2.195	0.02818	-0.053596757	0.024228018	0.026954177
[0193]	ETS1	imm_11_127885952	4.173	3.01E-05	0.04882324	0.011607573	2.60E-05
	ETS1	imm_11_127886184	5.214	1.85E-07	0.072118037	0.013104848	3.73E-08
	ETS1	imm_11_127887077	4.156	3.24E-05	0.048819243	0.011615795	2.64E-05
	ETS1	imm_11_127889134	5.127	2.94E-07	0.070484447	0.013134204	8.03E-08
	ETS1	imm_11_127891116	5.021	5.13E-07	0.069779303	0.013134204	1.08E-07
	ETS1	imm_11_127892632	4.17	3.05E-05	0.048939649	0.011616223	2.52E-05
	ETS1	imm_11_127894601	-1.516	0.1296	-0.026829502	0.013320245	0.043989602
	ETS1	imm_11_127894638	-2.484	0.01299	-0.188155241	0.090683227	0.037999265
	ETS1	imm_11_127895279	5.254	1.49E-07	0.072347736	0.013125964	3.55E-08
	ETS1	imm_11_127897147	5.135	2.82E-07	0.071324587	0.013275971	7.77E-08
	ETS1	imm_11_127898835	-2.452	0.01419	-0.104184655	0.041061849	0.011172342
	ETS1	imm_11_127901157	3.634	0.0002788	0.048482987	0.012182068	6.90E-05
	ETS1	imm_11_127901948	4.845	1.27E-06	0.067482299	0.013201602	3.19E-07
	ETS1	imm_11_127905841	-2.633	0.008471	-0.06305062	0.02509525	0.011989528
	ETS1	imm_11_127906568	3.779	0.0001574	0.037251522	0.011449394	0.001139605
	ETS1	imm_11_127908214	3.85	0.0001181	0.038139717	0.011441168	0.000857449
	ETS1	imm_11_127911648	3.474	0.0005128	-0.038289326	0.011656784	0.001020821
	ETS1	imm_11_127911985	3.592	0.0003287	0.033215696	0.01112011	0.002817358
	ETS1	imm_11_127914294	3.612	0.0003037	0.033184837	0.011119682	0.00284197
	ETS1	imm_11_127915474	3.587	0.0003349	-0.032982076	0.011120538	0.003018275
	ETS1	imm_11_127915554	3.886	0.0001018	-0.036194682	0.011136979	0.001154232
	ETS1	imm_11_127916046	3.497	0.00047	0.031936936	0.011110604	0.004047249
	ETS1	imm_11_127929821	-2.385	0.01708	-0.678652718	0.2845	0.017059514
	ETS1	imm_11_127931099	-2.429	0.01513	-0.862513022	0.355	0.015114905

	gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
	ETS1	imm_11_127940676	-2.022	0.04321	-0.062037894	0.026138425	0.01762342
	ETS1	imm_11_127943244	-1.673	0.09426	-0.812307098	0.402683738	0.043671159
	ETS1	imm_11_127945727	NA	NA	0.088926209	0.03356	0.00805471
	ETS1	imm_11_127945953	-2.524	0.01162	-0.050352946	0.020907291	0.016022978
	ETS1	imm_11_127948912	-3.115	0.001838	-0.131414033	0.040583382	0.001203184
	ETS1	imm_11_127956842	2.659	0.007839	0.030434638	0.012698899	0.016546358
	ETS1	imm_11_127957543	2.276	0.02283	0.116729213	0.0456538	0.010562944
	ETS1	imm_11_127957904	3.005	0.002655	0.115296546	0.052991094	0.029572303
	ETS1	imm_11_127974263	-2.438	0.01479	-0.04857884	0.020976737	0.020566818
	ETS1	imm_11_127979301	-2.378	0.01741	-0.034463525	0.014465314	0.017195808
	ETS1	imm_11_127979905	-1.988	0.04682	-0.113506773	0.051876884	0.028669391
[0194]	ETS1	imm_11_127981559	-2.045	0.04084	-0.029414518	0.014589917	0.04379105
	ETS1	imm_11_127982379	-2.052	0.04018	-0.029503242	0.01459824	0.043278356
	ETS1	imm_11_127982748	-2.311	0.02081	-0.033127504	0.014582372	0.023101611
	ETS1	imm_11_127983590	-2.119	0.03407	-0.0303598	0.014627509	0.037937657
	ETS1	imm_11_127983743	-2.046	0.04074	-0.029503242	0.01459824	0.043278356
	ETS1	imm_11_127984265	-2.118	0.03414	-0.030230583	0.01459824	0.038373979
	ETS1	imm_11_127984721	-2.201	0.02777	-0.032860786	0.014627752	0.02467401
	ETS1	rs7935286	2.73	0.006328	0.047557767	0.015027868	0.001552758
	SLC5A1	rs738203	1.932	0.05333	0.02886435	0.014259591	0.042948954
	SLC5A1	rs9609429	-1.99	0.04659	-0.040869749	0.012698502	0.001288764
	TET2	rs10010325	-5.75	8.95E-09	-0.062859518	0.011131325	1.63E-08
	TET2	rs17035310	3.138	0.001702	0.06001359	0.016413995	0.000255937
	TET2	rs2189234	3.607	0.0003095	0.033831361	0.011536644	0.003362306
	TET2	rs7661349	3.663	0.0002491	0.034610864	0.011723345	0.003154135
	TET2	rs974801	-5.427	5.73E-08	-0.055192987	0.011495877	1.58E-06

[0195] 在本发明的实施方案中已经公开了许多变化和替代元件。对于本领域的技术人员来说,另外其他的变化和替代元件将是显而易见的。这些变化包括但不限于对于本发明方法、组合物、试剂盒和系统的组成模块的选择,以及可以用其诊断、预后或治疗的各种病况、疾病和病症。本发明的各个实施方案可以具体地包括或排除这些变化或元件中的任何一个。

[0196] 在一些实施方案中,用于描述和请求保护本发明某些实施方案的表示成分的量、性质如浓度、反应条件等的数字被理解为在一些情况下被词语“约”修饰。因此,在一些实施方案中,在书面描述和所附权利要求书中提出的数字参数是近似值,其可以根据通过特定实施方案试图获得的期望性质而变化。在一些实施方案中,所述数字参数应根据所报告的有效数字的数量并通过应用普通四舍五入技术来解释。尽管阐述本发明一些实施方案的广泛范围的数值范围和参数是近似值,但在具体实例中阐述的数值被尽可能精确地报告。在本发明的一些实施方案中呈现的数值可能包含必然由在其各自的试验测量中发现的标准偏差导致的某些误差。

[0197] 本文公开的本发明替代元件或实施方案的分组不应被解释为限制。每个组的成员可以被单独地或与该组中的其他成员或本文中发现的其他元件一起被提及和请求保护。出于便利性和/或可专利性的原因,组中的一个或多个成员可被包含在组中或从组中删除。当发生任何这样的包含或删除时,在此认为说明书包含被修改的组,从而实现所附权利要求书中使用的所有马库什(Markush)组的书面描述。

[0198] 本发明提供了包括但不限于以下实施方式:

- [0199] 1. 一种预测受试者患炎性肠病 (IBD) 的高或低概率的方法, 其包括:
- [0200] 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对受试者进行基因分型; 并且
- [0201] 在检测到所述风险等位基因时, 预测所述受试者患 IBD 的概率高; 或者在未检测到所述风险等位基因时, 预测所述受试者患 IBD 的概率低。
- [0202] 2. 如实施方式 1 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包括 SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1 或 TET2, 或其组合。
- [0203] 3. 如实施方式 1 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包括 ETS1、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、CDK6、LRRC16A, 或其组合。
- [0204] 4. 如实施方式 1 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包含 SEQ ID NO: 1 至 SEQ ID NO: 341 中的一个或多个。
- [0205] 5. 如实施方式 1 所述的方法, 其中对所述受试者进行基因分型包括:
- [0206] 从受试者获得样品; 并且
- [0207] 针对所述基因/遗传基因座处的所述风险等位基因对所述样品进行基因分型。
- [0208] 6. 如实施方式 5 所述的方法, 其中对所述样品进行基因分型包括:
- [0209] 使所述样品与对所述风险等位基因特异的寡核苷酸探针接触;
- [0210] 在所述寡核苷酸探针与所述风险等位基因之间产生等位基因特异性杂交复合物; 并且
- [0211] 在检测到所述等位基因特异性杂交复合物时, 检测到所述风险等位基因; 或者在未检测到所述等位基因特异性杂交复合物时, 未检测到所述风险等位基因。
- [0212] 7. 如实施方式 6 所述的方法, 其中所述寡核苷酸探针用荧光染料标记, 并且其中检测所述等位基因特异性杂交复合物包括检测来自所述寡核苷酸探针的荧光信号。
- [0213] 8. 如实施方式 6 所述的方法, 其中所述寡核苷酸探针包含报告染料和猝灭染料。
- [0214] 9. 如实施方式 6 所述的方法, 其进一步包括在形成所述等位基因特异性杂交复合物后进行 PCR 扩增。
- [0215] 10. 一种诊断受试者的炎性肠病 (IBD) 的方法, 其包括:
- [0216] 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型;
- [0217] 在检测到所述风险等位基因时, 在所述受试者中诊断出 IBD; 并且
- [0218] 向诊断出 IBD 的受试者施用 IBD 疗法, 从而治疗所述受试者的 IBD。
- [0219] 11. 如实施方式 10 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包括 SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1 或 TET2, 或其组合。
- [0220] 12. 如实施方式 10 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包括 ETS1、HIST1 簇 (所有组蛋白簇 1 基因)、CDK6、LRRC16A, 或其组合。
- [0221] 13. 如实施方式 10 所述的方法, 其中所述基因/遗传基因座包含 SEQ ID NO: 1 至 SEQ ID NO: 341 中的一个或多个。
- [0222] 14. 如实施方式 10 所述的方法, 其中所述 IBD 疗法包括抗 TNF 疗法、抗 TL1A 疗法、结肠切除术或其组合。
- [0223] 15. 一种方法, 其包括:

- [0224] 针对基因/遗传基因座处的风险等位基因对来自受试者的样品进行基因分型；
- [0225] 在检测到所述风险等位基因时，在所述受试者中诊断出IBD；并且
- [0226] 向诊断出IBD的受试者施用IBD疗法，从而治疗所述受试者的IBD。
- [0227] 16. 如实施方式15所述的方法，其中所述基因/遗传基因座包括SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1簇（所有组蛋白簇1基因）、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1或TET2，或其组合。
- [0228] 17. 如实施方式15所述的方法，其中所述基因/遗传基因座包括ETS1、HIST1簇（所有组蛋白簇1基因）、CDK6、LRRC16A，或其组合。
- [0229] 18. 如实施方式15所述的方法，其中所述基因/遗传基因座包含SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:341中的一个或多个。
- [0230] 19. 如实施方式15所述的方法，其中所述IBD疗法包括抗TNF疗法、抗TL1A疗法、结肠切除术或其组合。
- [0231] 20. 一种鉴别与病况相关的基因/遗传基因座的方法，其包括：
- [0232] 从所述病况的群组的样品中获取遗传数据；
- [0233] 对所述遗传数据进行GLS转换，从而使所述遗传数据去相关；
- [0234] 对GLS转换的遗传数据进行基于基因的分析；并且
- [0235] 鉴别与所述病况相关的基因/遗传基因座。
- [0236] 21. 如实施方式20所述的方法，其中所述病况是IBD、CD或UC，或其组合。
- [0237] 22. 如实施方式20所述的方法，其中所述群组包括相关受试者或家族受试者。
- [0238] 23. 如实施方式20所述的方法，其中所述遗传数据包括SNP基因型。
- [0239] 24. 如实施方式20所述的方法，其中进行GLS转换包括根据函数 $G = \Sigma_o^{-1/2}$ 、 $Gy = GX\beta + Ge$ 、 $\hat{\beta}_{GLS} = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y$ 、 $\text{var}(\hat{\beta}_{GLS}) = \text{var}((X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y) = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}$ 或其组合转换所述遗传数据。
- [0240] 25. 如实施方式20所述的方法，其中进行基于基因的分析包括基于独立或不相关受试者的假设应用基于基因的检验。
- [0241] 26. 如实施方式20所述的方法，其中进行基于基因的分析包括应用C-alpha、SKAT、SKAT-CommonRare、CMC、WSS、可变阈值或综合方法，或其组合。

[0242] 实施例

[0243] 将通过以下实施例来进一步解释本发明，这些实施例旨在成为本发明的纯粹示例，而不应被认为是以任何方式限制本发明。提供以下实施例是为了更好地说明请求保护的发明，而不应被解释为限制本发明的范围。至于提及具体材料，这仅仅是为了说明的目的，并非意图限制本发明。本领域技术人员在不发挥创造性能力并且不偏离本发明范围的情况下可以开发等同的手段或反应物。

[0244] 实施例1 GLS-SKAT：在具有家族结构的群组中基于基因的分析的新方法

[0245] 基于基因的分析对于鉴别复杂疾病的新基因座可能非常重要。然而，大多数可获得的方法基于独立假设，针对基于群体的病例对照样品。在此提出了一种基于广义最小二乘方 (GLS) 的分析策略，以使用具有复杂家族结构的数据来鉴别基因。这种方法的原理可描述如下。

[0246] 若一组遗传因素 X 与结果 y 为线性相关,我们给出:

$$[0247] \quad y = X\beta + e \quad (1)$$

[0248] 假设结果 y 的方差可以写为:

$$[0249] \quad \text{var}(y) = \Sigma_o \quad (2)$$

[0250] 当样本中的受试者不相关时, β 的估计值可写为:

$$[0251] \quad \hat{\beta}_T = (X'X)^{-1}X'y \quad (3)$$

$$[0252] \quad \widehat{\text{var}}(\hat{\beta}_T) = \hat{\sigma}_T^2(X'X)^{-1}, \quad (4)$$

[0253] 当样品相关时,例如,在基于家族的样品中, β 的普通最小二乘方(OLS)估计值会有问题,并将导致 $\widehat{\text{var}}(\hat{\beta}_T)$ 的偏差估计。这将影响任何基于独立假设的模型,包括大多数基于基因的检验。

[0254] 线性模型中不满足独立假设的解决方案之一是进行广义最小二乘方转换。让:

$$[0255] \quad G = \Sigma_o^{-1/2} \quad (5)$$

[0256] GLS转换后的模型可写为:

$$[0257] \quad Gy = CGX\beta + Ge \quad (6)$$

[0258] 基于转换后模型的估计值可写为:

$$[0259] \quad \hat{\beta}_{\text{GLS}} = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y \quad (7)$$

$$[0260] \quad \text{var}(\hat{\beta}_{\text{GLS}}) = \text{var}((X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y) = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1} \quad (8)$$

[0261] 显然,根据结构,这是最佳线性无偏预测器(BLUP)。换句话说,在GLS转换之后,数据被去相关,同时保留无偏估计量。因此,任何用独立假设开发的模型都可以应用于GLS转换后的数据。在此对于基于基因的分析,我们选择在GLS转换后的数据中应用SKAT-CommonRare,因为它在大多数情况下具有更好的性能,而独立性假设成立。转换矩阵 G 被计算为亲缘矩阵的分解的倒数。我们将此方法称为GLS-SKAT。

[0262] 实施例2通过基于基因的分析鉴别的多个新基因座

[0263] 基于单SNP的关联驱动大多数GWAS发现,主要是因为其简单且直观(图1A)。它检验单个SNP的频率在病例和对照中是否相同。然而,它存在一些缺陷,包括:多次检验校正,随着变体数目的增加而变得严峻,忽略多个微弱信号;以及错过一些因果基因座。

[0264] 基于基因的分析作为整体检查基因,而不是观察单个SNP(图1B)。它检验给定基因中的所有SNP的分布在病例和对照中是否相同。当存在多个具有弱效应的因果SNP时,它更强大。它可以减少数百万个SNP和大约25000个已知基因的多重检验罚分。

[0265] 目前基于基因的分析方法包括数据折叠(data collapsing)方法(例如,组合多变量和折叠方法(CMC)、加权和统计量(WSS)、可变阈值和综合方法)和基于分布的方法(例如,C-alpha、SNP集核关联检验(SKAT)和SKAT-CommonRare)。假设受试者的独立性,这些方法大多只能应用于基于群体的设计。

[0266] 本发明提供了一种用于家族中基于基因的分析的新方法——GLS-SKAT。考虑以下线性模型:

$$[0267] \quad \underset{n \times 1}{Y} = \underset{n \times m}{G} \underset{m \times 1}{\beta} + \underset{n \times 1}{\varepsilon}$$

[0268] 对于独立受试者:

$$[0269] \quad \varepsilon \sim \text{MVN}(0, \tau^2 \mathbf{I})$$

[0270] 对于相关受试者:

$$[0271] \quad \varepsilon \sim \text{MVN}(0, \tau^2 \Sigma)$$

[0272] 为将相关数据转换为独立数据,让:

$$[0273] \quad \mathbf{U}\mathbf{U}' = \Sigma; \mathbf{T} = \mathbf{U}^{-1}$$

[0274] 因此我们可以在线性模型中乘以T:

$$[0275] \quad \underset{n \times n}{T} \underset{n \times 1}{Y} = \underset{n \times n}{T} \underset{n \times m}{G} \underset{m \times 1}{\beta} + \underset{n \times n}{T} \underset{n \times 1}{\varepsilon}$$

[0276] 则,

$$[0277] \quad \text{var}(\mathbf{T}\varepsilon) = \tau^2 \mathbf{T}\mathbf{U}\mathbf{U}'\mathbf{T}' = \tau^2 \mathbf{I}$$

[0278] 也就是说,相关数据现在是“去相关的”。

[0279] 使用GLS转换后的数据进行OLS估计:

$$[0280] \quad \beta_{\text{GLS}} = (\mathbf{G}'\mathbf{T}'\mathbf{T}\mathbf{G})^{-1}\mathbf{G}'\mathbf{T}'\mathbf{T}\mathbf{Y} = (\mathbf{G}'\Sigma^{-1}\mathbf{G})^{-1}\mathbf{G}'\Sigma^{-1}\mathbf{Y}$$

$$[0281] \quad \text{var}(\beta_{\text{GLS}}) = (\mathbf{G}'\Sigma^{-1}\mathbf{G})^{-1}$$

[0282] 这正是真实模型的最大似然估计值:

$$[0283] \quad \mathbf{Y} \sim \mathbf{N}(\mathbf{G}\beta, \Sigma)$$

[0284] 将GLS-SKAT应用于iChIP数据Cedars vs.BBC:4600个病例和6800个对照。将SKAT-CommonRare应用于IIBDGC(不包括Cedars和BBC样品):30200个病例和29700个对照。包括PCA以控制混杂因素。基因区域被定义为每个基因上游和下游100Kb。分析集中于IBD和具有至少2个SNP的基因(约8000个基因)。因此,显著阈值是 $0.05/8000=6.25\text{E}-6$ 。Fisher的组合P值用于基因水平p值的荟萃分析。

[0285] TET2编码Tet甲基胞嘧啶双加氧酶2,参与Foxp3去甲基化以驱动调节T细胞分化,并维持免疫稳态。

[0286] LRRC16A(含有富含亮氨酸的重复序列16A)是蛋白质编码基因。与LRRC16A相关的疾病包括急性尿酸盐肾病。该基因的一个重要旁系同源物是LRRC16B。LR16A_HUMAN Q5VZK9以高亲和力结合CAPZA2,并显著降低CAPZA2对肌动蛋白钝端的亲和力。在CAPZA2的存在下,它提高了种子的伸长率;然而,似乎无法使长丝成核。它迅速打开被CAPZA2封闭的钝端,并增强钝端肌动蛋白聚合b相似性。它可以控制片状伪足中的肌动蛋白动力学,是细胞迁移所必需的。

[0287] 整个HIST1区域具有联合关联。HIST1簇部分1(~26.2M,第一部分)和HIST1簇部分2(~27.8M,第二部分)。在将~1.6M(从26.2M到27.8M)组合成一个大区域后,基于区域的整体关联P值为 1.64×10^{-7} 。

[0288] BTN3A1/A2/A3是令人关注的基因簇。嗜乳脂蛋白(Butyrophilin),亚家族3;属于B7家族成员,并在各种免疫细胞如T细胞和NK细胞中表达。BTN3/CD277包含三个结构上相关的成员:BTN3A1、BTN3A2和BTN3A3。它在适应性免疫应答中的T细胞应答中起作用,并抑制IFNG从活化的T细胞中释放。它在人 $\gamma\delta$ T细胞抗原活化中起重要作用。它在T细胞和NK细胞中对于作为免疫信号的辅调节物的CD277有不同作用(参见例如Messal N,Mamessier E等

人. Eur J Immunol. 2011年12月; 41(12):3443-54)。T细胞表达所有BTN3/CD277转录物, 而NK细胞主要表达BTN3A2, BTN3A2缺乏B30.2细胞内结构域。此外, NKp30诱导的细胞因子产生被BTN3A2的特异性接合而降低, 而不被BTN3A1触发而降低。

[0289] 通过对iChIP数据的基于基因的分析, 我们鉴别出了14个新基因座(图4和表1)。它们都有多个弱信号, 而在联合模型中一些信号非常强。基于LRRC16A区域的eQTL分析, BTN3A2也与IBD发病机理密切相关。

[0290] 实施例3基于基因的分析鉴别出多个新IBD基因座

[0291] 在炎性肠病(IBD)中已鉴别出超过200个遗传基因座, 主要是通过单SNP分析。在本研究中, 我们旨在利用基于基因的分析(其组合来自基因中所有SNP的信号)来鉴别在单SNP分析中错过的新IBD基因座。

[0292] 包括来自Cedars-Sinai Medical Center的3312个IBD病例和7154个具有ImmunoChip数据的基于家族和群体的对照作为发现群组。然后将基因水平 p 值 <0.05 的基因在IIBDGC中复制(30179个病例和29678个对照, 排除掉与发现阶段重叠的样品)。进行SKAT-CommonRare以评价基因水平关联。计算Fisher组合 p 值, 以组合来自发现和复制群组的 p 值。Bonferroni校正的显著性阈值 $6.25E-6$ 用作基于基因的 p 值, 以对iChIP上至少有2个SNP的7924个基因进行计数。

[0293] 除了已知的IBD基因如IL23R和NOD2, 我们还鉴别了多个与IBD相关的新基因。这些基因包括:TET2(发现 p 值 0.019 , 复制 p 值 $2.82E-9$, 组合 p 值 $1.33E-9$); LRRC16A(发现 p 值 $1.55E-6$, 复制 p 值 $3.43E-5$, 组合 p 值 $1.19E-8$); 组蛋白簇1基因座中的多个基因(例如: HIST1H4H, 发现 p 值 $2.89E-5$, 复制 p 值 $2.44E-4$, 组合 p 值 $4.24E-6$; HIST1H1B. 发现 p 值 $1.45E-4$, 复制 p 值 $8.61E-5$, 组合 p 值 $2.41E-7$)。这些基因的SNP在表1中列出。

[0294] 我们的生物信息学分析表明, 驱动LRRC16A信号的头号SNP(rs7752195)是BTN3A2的强表达数量性状基因座(eQTL)(在seeQTL中, $p=5.96E-51$; 在SCANdb中, $p=8E-9$; 在GeneVar中, $p=0.0025$), BTN3A2在调节适应性免疫应答中起重要作用。此外, 据报道, 在当前研究中鉴别的头号基因——编码易位(Tet)甲基胞嘧啶双加氧酶2的TET2, 通过FOXP3的DNA去甲基化驱动T细胞分化。也有报道通过调节染色质结构来介导白细胞介素-6(IL-6)转录。

[0295] 不受任何特定理论的限制, 本研究中通过基于基因的分析鉴别的新基因座强烈提示, 有必要在基因水平上重新检查先前基于单SNP的GWAS。

[0296] 上述各种方法和技术提供了许多方式来实施本申请。当然, 应当理解, 根据本文描述的任何特定实施方案, 不一定能够实现所描述的所有目标或优点。因此, 例如, 本领域技术人员将认识到, 可以以实现或优化本文所教导的一个优点或一组优点的方式进行所述方法, 而不一定实现本文所教导或提出的其他目的或优点。本文提到了多种替代方案。应当理解, 一些优选的实施方案具体包括一个、另一个或多个特征, 而其他实施方案特定地排除一个、另一个或多个特征, 而还有一些其他实施方案通过包含一个、另一个或多个有利特征来减少特定特征。

[0297] 此外, 技术人员将认识到来自不同实施方案的各种特征的适用性。类似地, 以上讨论的各种元件、特征和步骤, 以及每个这样的元件、特征或步骤的其他已知等同项, 可被本领域普通技术人员以各种组合用于执行根据本文描述的原理的方法。在不同的实施方案

中,在各种元件、特征和步骤之中有一些将被明确包含,而其他则被明确排除。

[0298] 尽管已经在某些实施方案和实施例的背景下公开了本申请,但本领域技术人员将理解,本申请的实施方案超出具体公开的实施方案而延伸至其他替代实施方案和/或其使用和修改及其等同项。

[0299] 本文描述了本申请的优选实施方案,包括发明人已知的用于实施本申请的最佳模式。在阅读前面的描述之后,那些优选实施方案的变化对于本领域普通技术人员将变得显而易见。预期技术人员可以适当地采用这样的变化,并且可以以与本文具体描述的方式不同的方式来实施本申请。因此,本申请的许多实施方案包括适用法律所允许的所附权利要求书中所述主题的所有修改和等同项。此外,除非本文另有说明或者与上下文明显矛盾,否则本申请涵盖上述元件的所有可能的变型的任何组合。

[0300] 本文引用的所有专利、专利申请、专利申请出版物以及其他材料,诸如文章、书籍、说明书、出版物、文献、物品等,均通过这种引用而整体并入本文用于所有目的,除了与之相关的任何程序文件历史,与本文件不一致或与本文件相冲突的任何专利、专利申请、专利申请出版物或其他材料,或可能在现在或以后对与本文件相关的权利要求的最宽范围具有限制作用的任何专利、专利申请、专利申请出版物或其他材料之外。举例来说,如果与所并入的任何材料相关的术语的描述、定义和/或使用与本文件相关的术语的描述、定义和/或使用之间存在任何不一致或冲突,则以本文件中的术语的描述、定义和/或使用为准。

[0301] 应当理解,本文公开的本申请的实施方案是本申请的实施方案的原理的说明。可以使用的其他修改可以在本申请的范围内。因此,作为示例而非限制,根据本文的教导可以使用本申请的实施方案的替代配置。因此,本申请的实施方案不限于精确地示出和描述的实施方案。

[0302] 以上在具体实施方式中描述了本发明的各个实施方案。虽然这些描述直接描述了上述实施方案,但应理解,本领域的技术人员可以想到对本文示出和描述的具体实施方案的修改和/或变化。落在这种描述的范围内的任何这样的修改或变化也意图包括在其中。除非特别指出,否则发明人意在赋予说明书和权利要求书中的词语和短语对于适用领域的普通技术人员来说普通且惯用的含义。

[0303] 已经呈现了本申请人在提交本申请时已知的本发明的各个实施方案的以上描述,并且旨在用于说明和描述的目的。本发明的描述并非穷尽性的,也并非将本发明限制于所公开的精确形式,并且根据上述教导可以进行许多修改和变化。所描述的实施方案用于解释本发明的原理及其实际应用,并且使本领域的其他技术人员能够在各个实施方案中利用本发明以及适合于预期的特定用途的各种修改。因此,意在表明本发明不限于所公开的用于实施本发明的特定实施方案。

[0304] 虽然已经示出并描述了本发明的特定实施方案,但对于本领域技术人员来说显而易见的是,基于本文的教导,在不脱离本发明及其更广泛的方面的情况下可以进行改变和修改,因此所附权利要求书旨在将所有这些改变和修改都涵盖在其范围内并涵盖在本发明的真实精神和范围内。

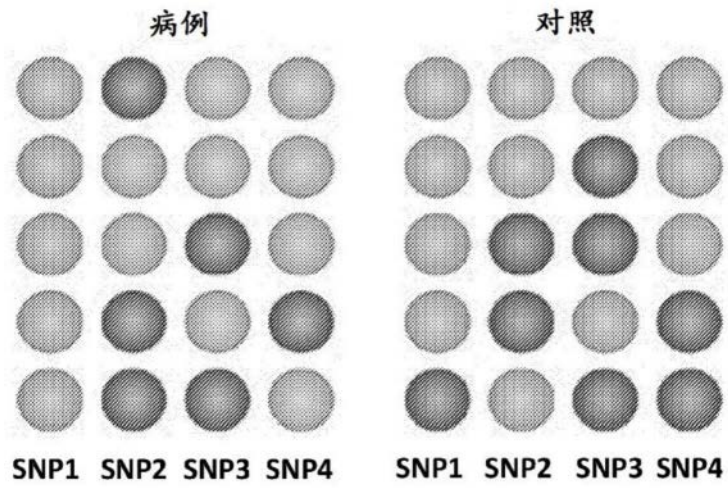


图1A

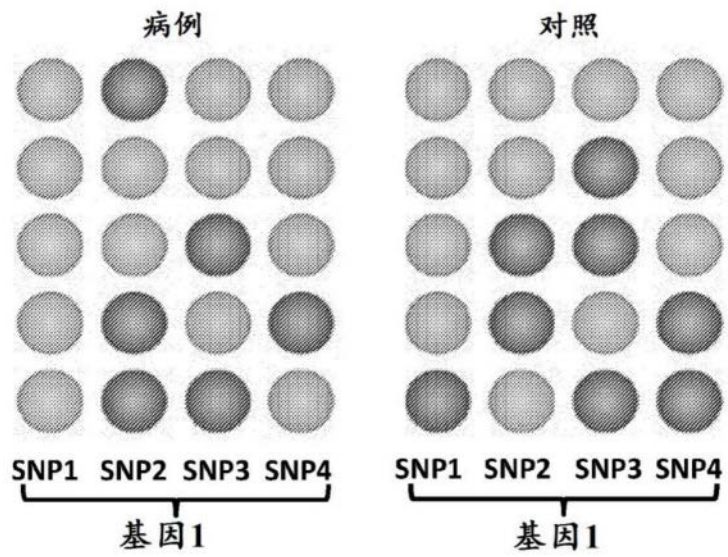


图1B

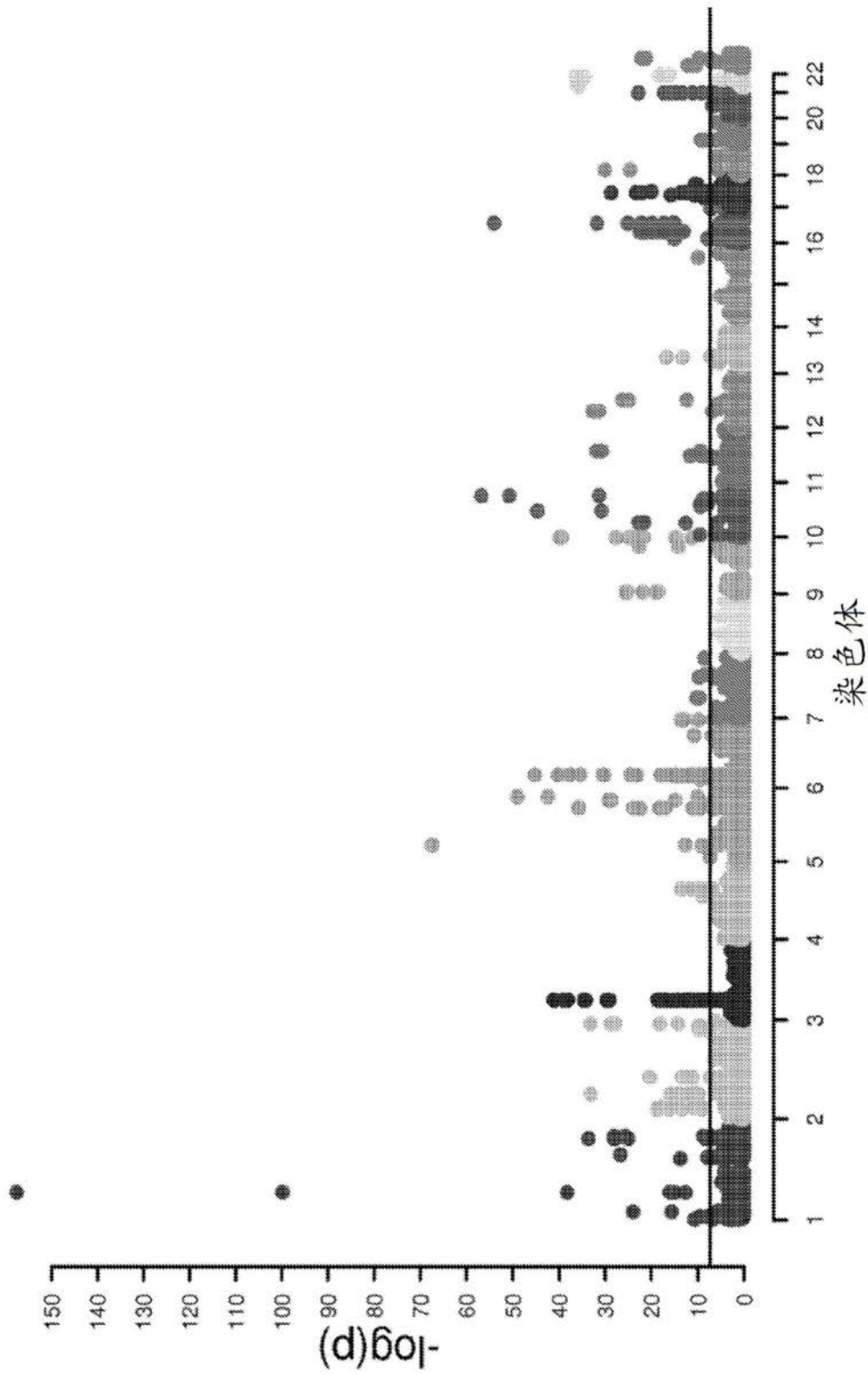


图2A

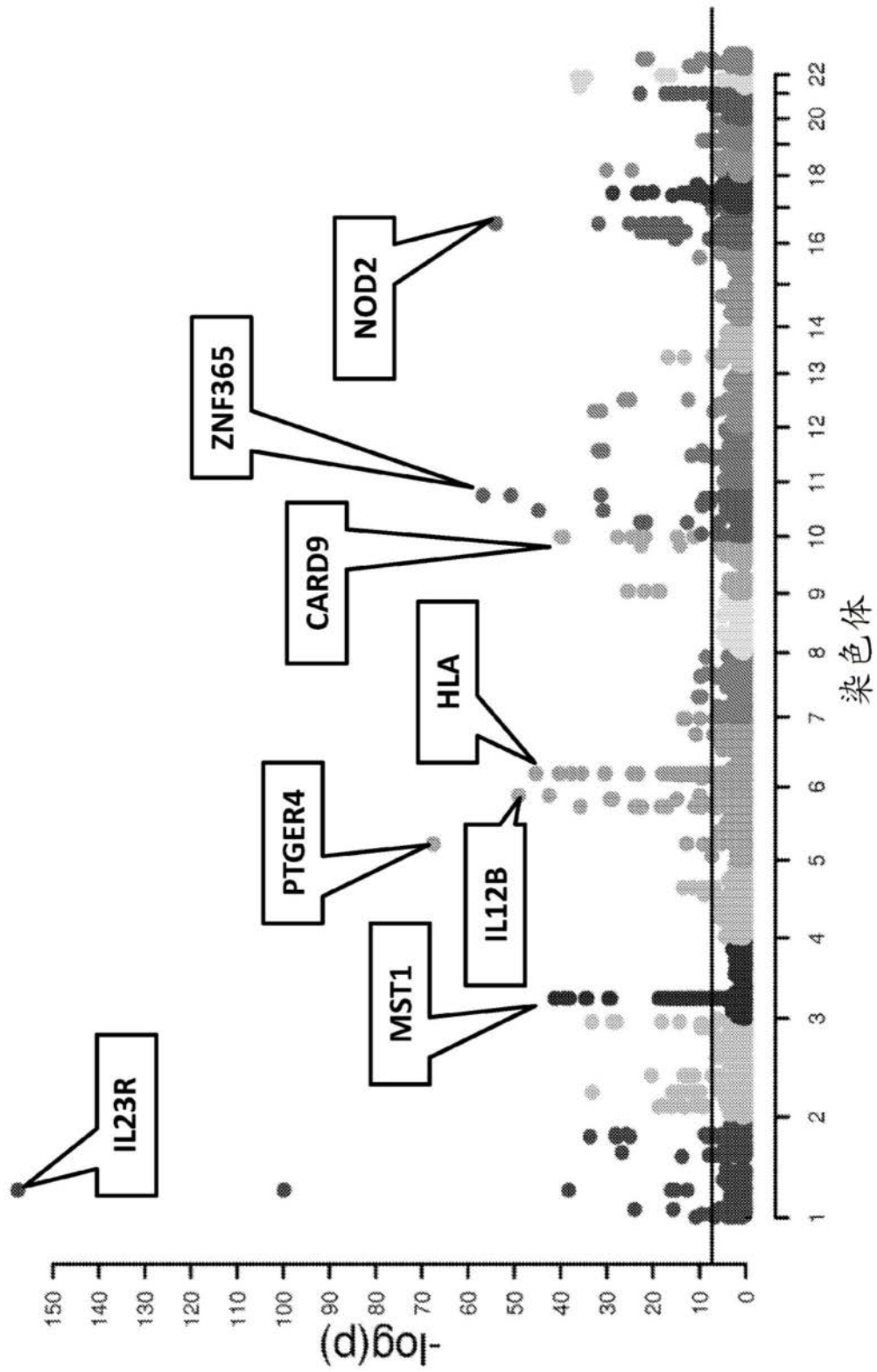


图2B

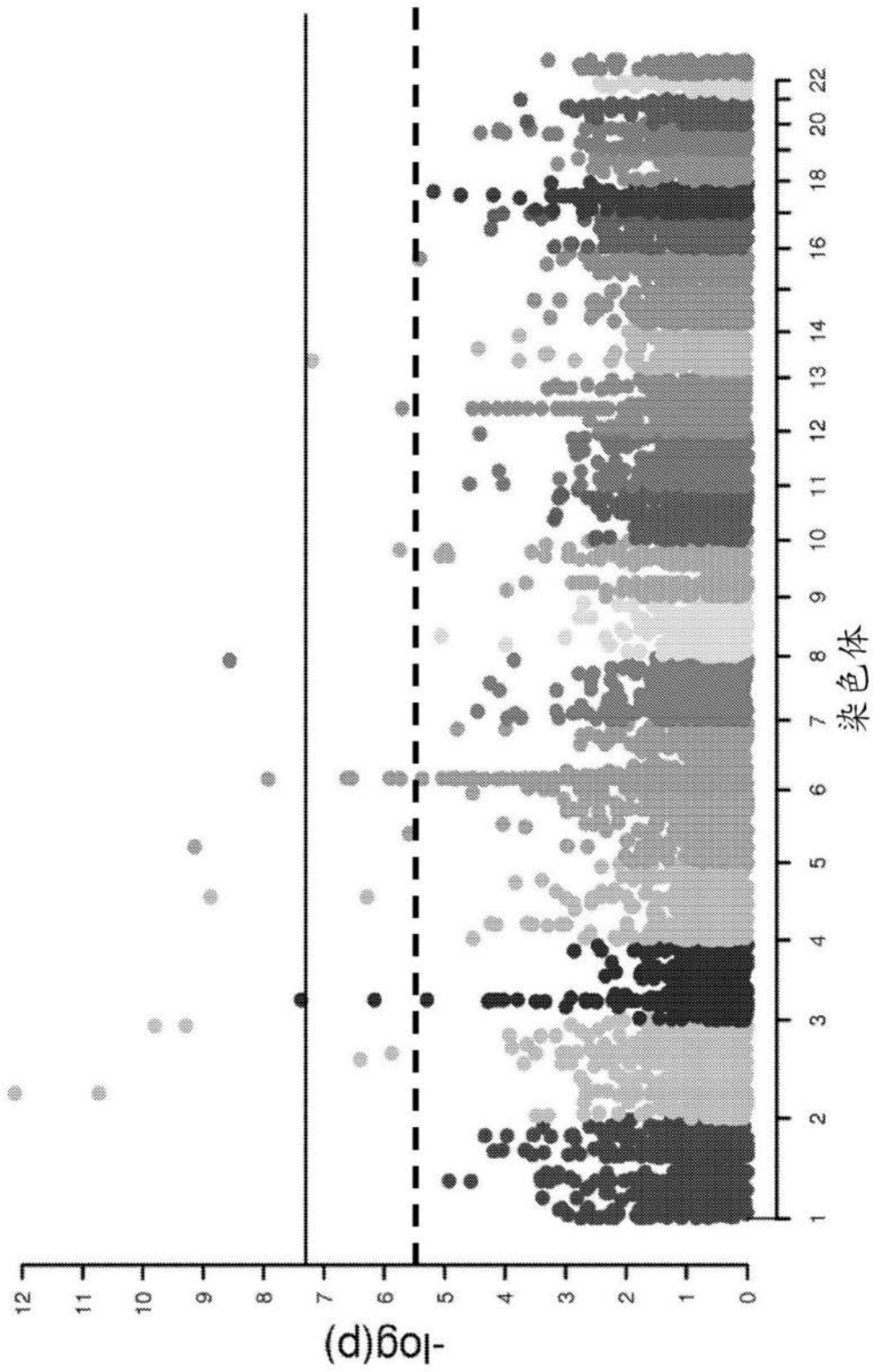


图3

疾病	染色体	边界		基因座/主要基因	在IBDGC群组中			在Cedars群组中		
		下限	上限		n.snp	P.区域	n.snp	P.区域	p.meta	
CD	7	107255548	107453103	SLC26A4	9	1.15E-09	8	0.00159	5.13E-11	
CD	17	6996653	7077742	DLG4	4	5.17E-05	4	0.00361	3.08E-06	
CD	19	46133256	46346330	GIPR	25	2.73E-06	21	0.04411	2.04E-06	
CD	20	39583952	39998520	ZHX3	6	2.80E-09	5	0.01847	1.28E-09	
CD	22	40288830	40797647	TNRC6B	10	1.91E-05	8	0.00048	1.80E-07	
UC	7	92236164	92306993	CDK6	4	1.83E-05	4	0.00721	2.22E-06	
UC	11	36363575	36579932	PRR5L	35	5.62E-05	32	0.00044	4.63E-07	
IBD	1	112869069	113313563	WNT2B	10	1.00E-05	9	0.00641	1.13E-06	
IBD	6	25186512	25707171	LRRC16A	35	1.27E-09	31	0.01181	3.89E-10	
IBD	6	26172219	27910708	所有组蛋白簇1基因	155	2.94E-06	132	0.00603	3.34E-07	
IBD	7	74455474	74509323	GTF2IRD2B	10	0.0001	9	7.78E-05	1.54E-07	
IBD	11	128234772	128502496	ETS1	449	1.07E-06	402	0.06996	1.30E-06	
IBD	22	32339213	32616657	SLC5A1	6	0.00139	2	4.12E-06	1.15E-07	
IBD	4	106048291	106173199	TET2	7	5.14E-08	6	0.10506	1.08E-07	

图4

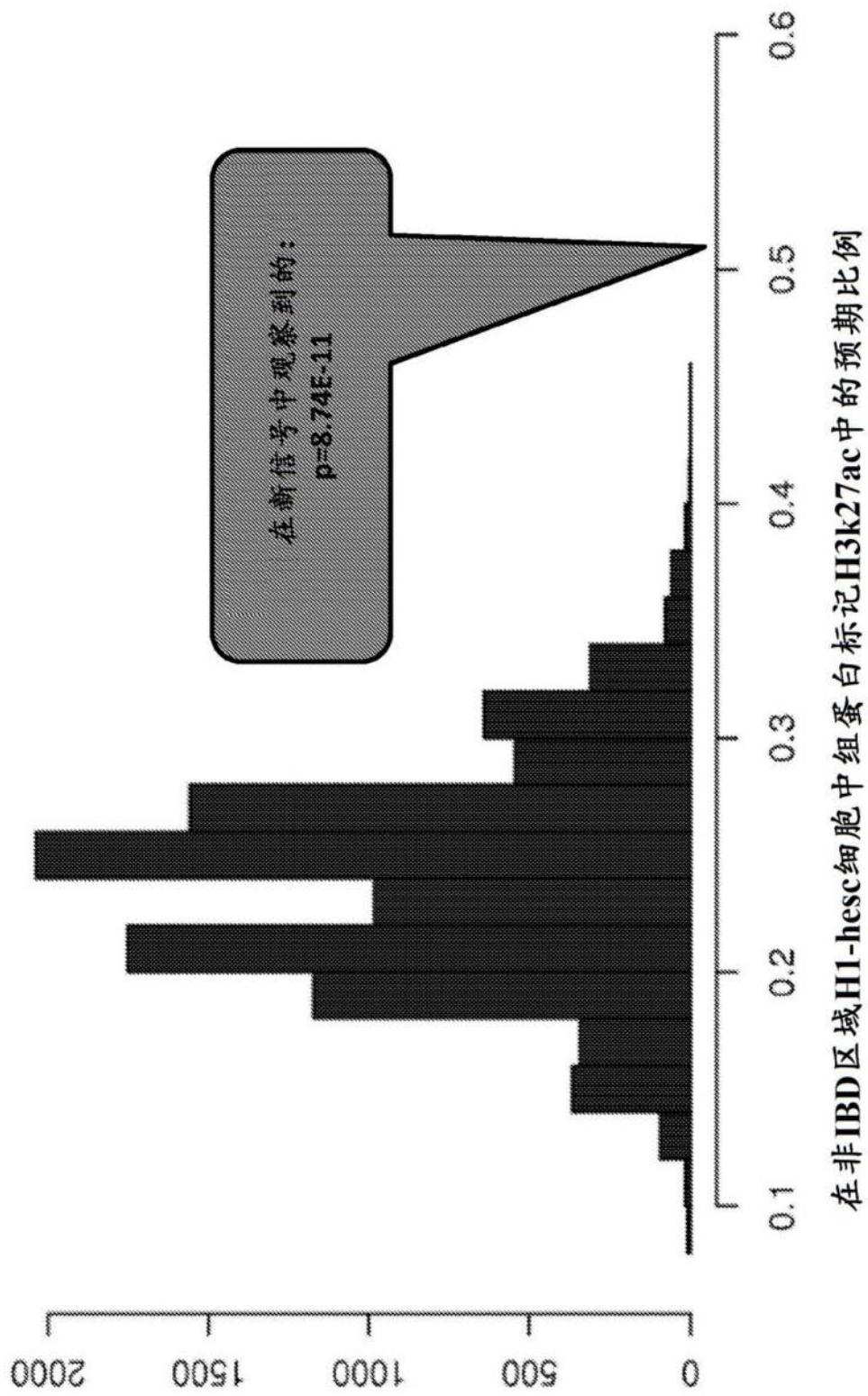


图5A

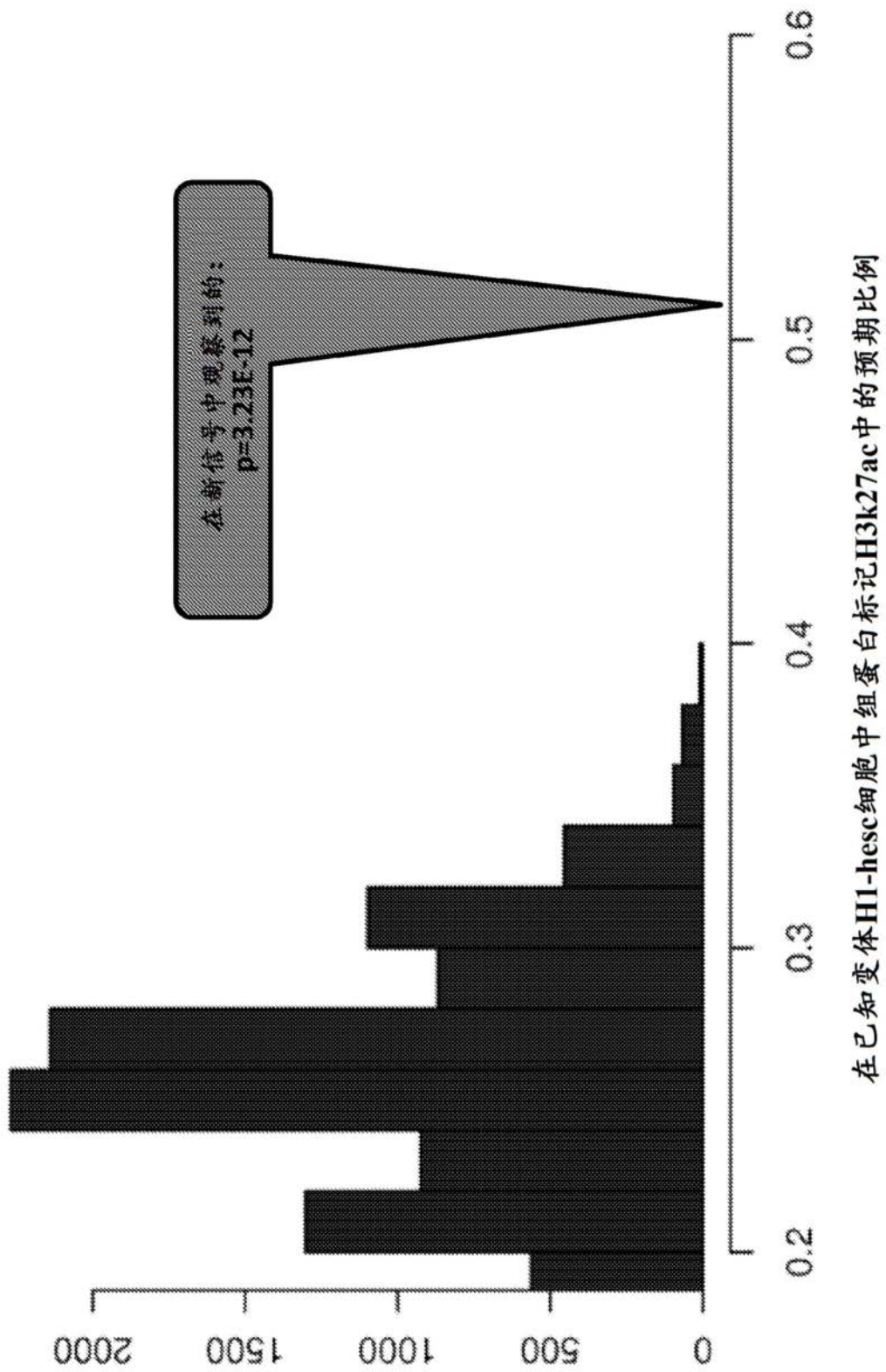


图5B

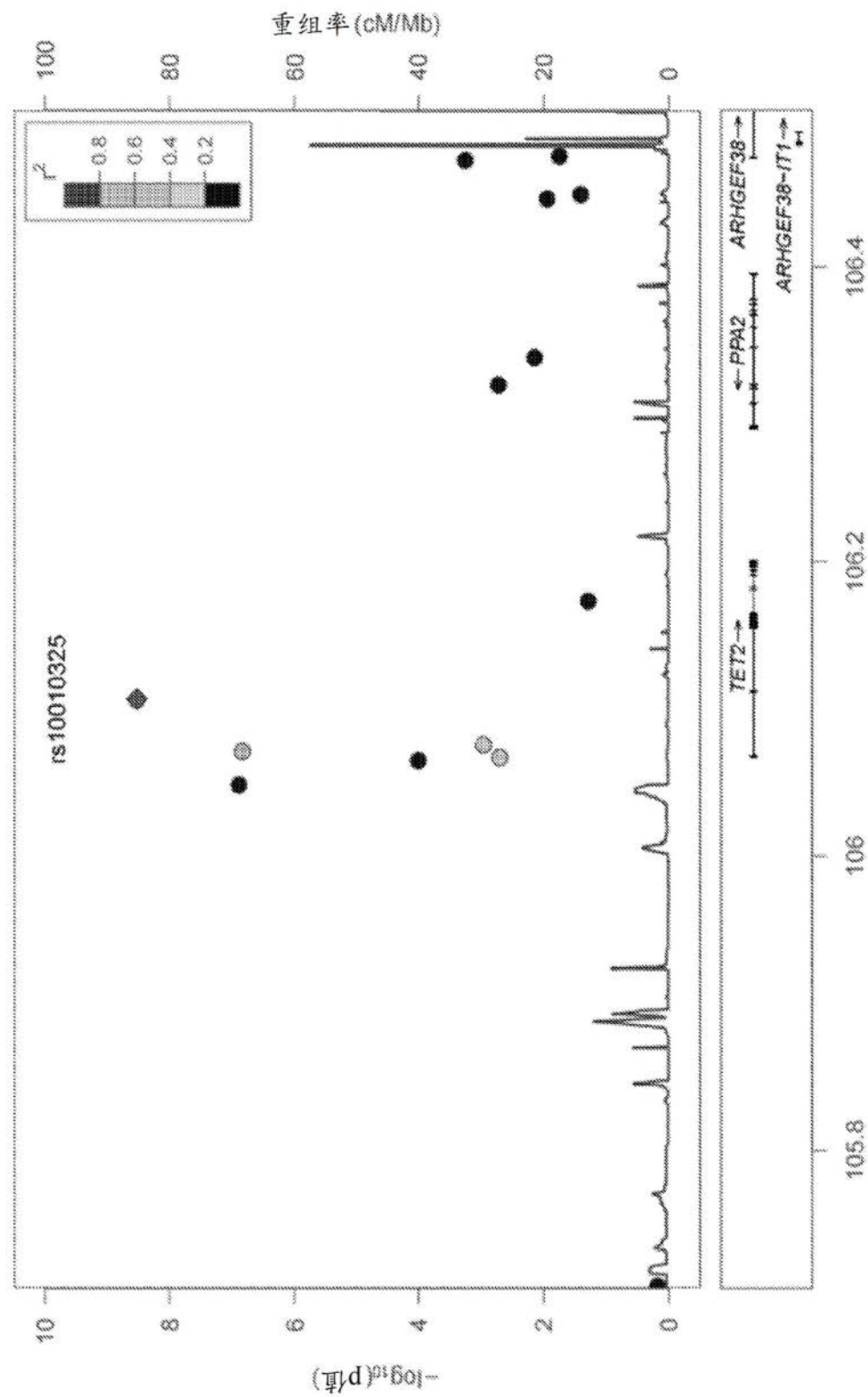


图6A

SNP	染色体BP	基因	PHRED	Cedars					IIBDGC					Meta	
				F_A	F_U	OR	P		F_A	F_U	OR	P		OR	P
r:10010325	4	1.06E+08 TET2	3.696	0.47	0.48	0.95	0.127		0.48	0.50	0.93	8.95E-09		0.94	2.99E-09
r:17035289	4	1.06E+08 LOC643675 TET2	2.865	0.21	0.16	1.16	1.21E-03		0.18	0.17	1.07	8.28E-06		1.08	1.30E-07
r:974801	4	1.06E+08 TET2	2.56	0.36	0.36	0.99	0.727		0.36	0.38	0.94	5.73E-08		0.94	1.47E-07
r:17035310	4	1.06E+08 LOC643675 TET2	1.215	0.15	0.13	1.15	5.33E-03		0.14	0.13	1.06	1.70E-03		1.07	9.82E-05
r:2189234	4	1.06E+08 TET2	0.715	0.36	0.38	0.99	0.712		0.38	0.37	1.05	3.10E-04		1.04	1.09E-03
r:7661349	4	1.06E+08 LOC643675 TET2	9.167	0.32	0.37	0.96	0.232		0.36	0.34	1.05	2.49E-04		1.04	1.98E-03
r:2726518	4	1.06E+08 TET2 PPA2	0.968	0.52	0.46	1.08	0.473		0.44	0.45	0.98	0.060		0.98	0.07461

图6B

```

Call:
glm(公式 = formu.final, 家族 = 二项的, 数据 = dat.all)

偏差残余:
  最小值      1Q      中值      3Q      最大值
-2.5478 -1.1799  0.4209  1.1563  2.2715

系数:
估计的标准误差z值Pr(>|z|)
(截距)      1.25452      0.16835      7.452 9.20e-14 ***
rs17035289   0.12122      0.02878      4.212 2.53e-05 ***
rs10010325  -0.06751      0.02496      -2.705 0.00683 **
rs17035310  -0.07844      0.03377      -2.323 0.02017 *

```

图6C

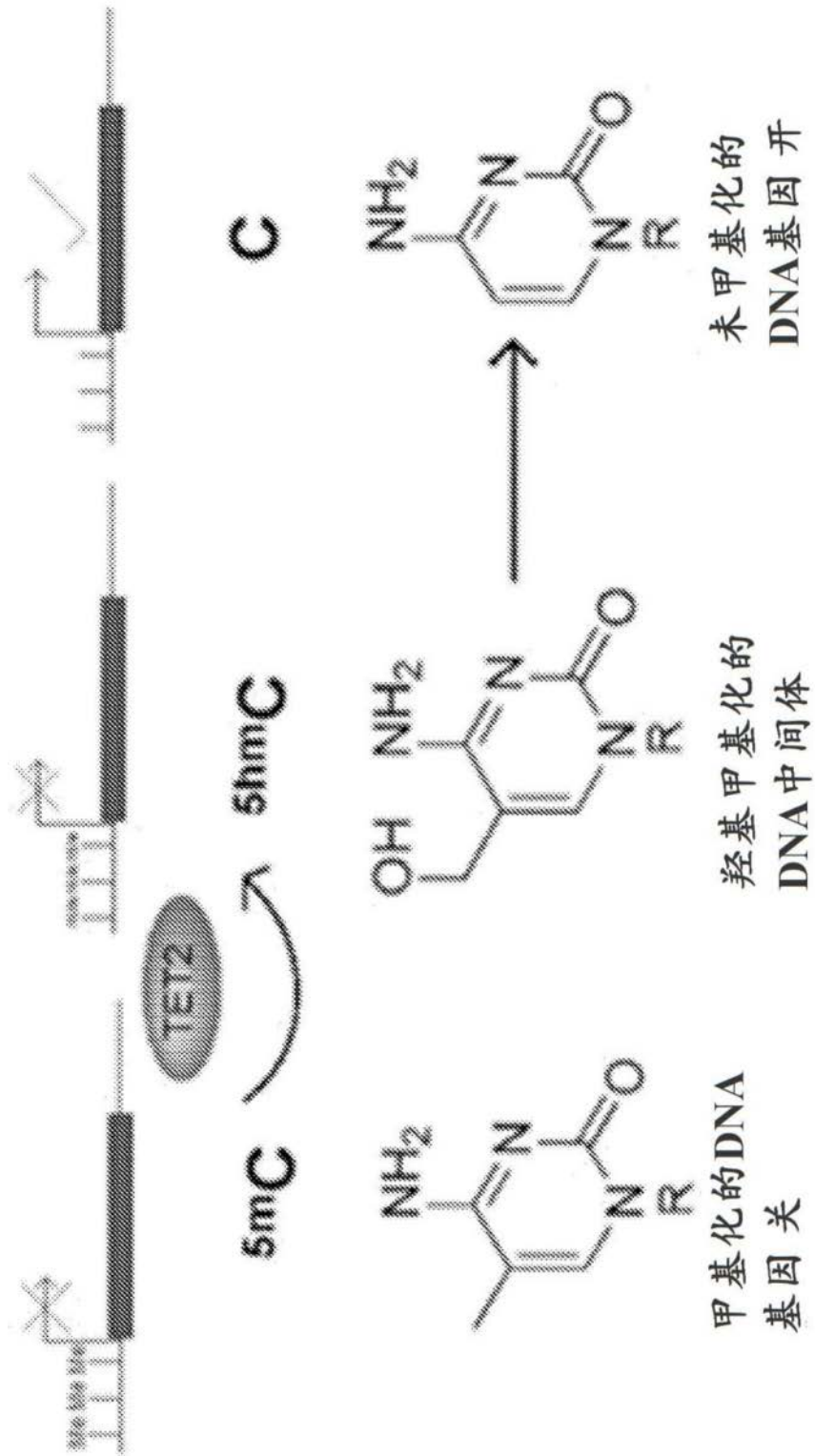


图6D

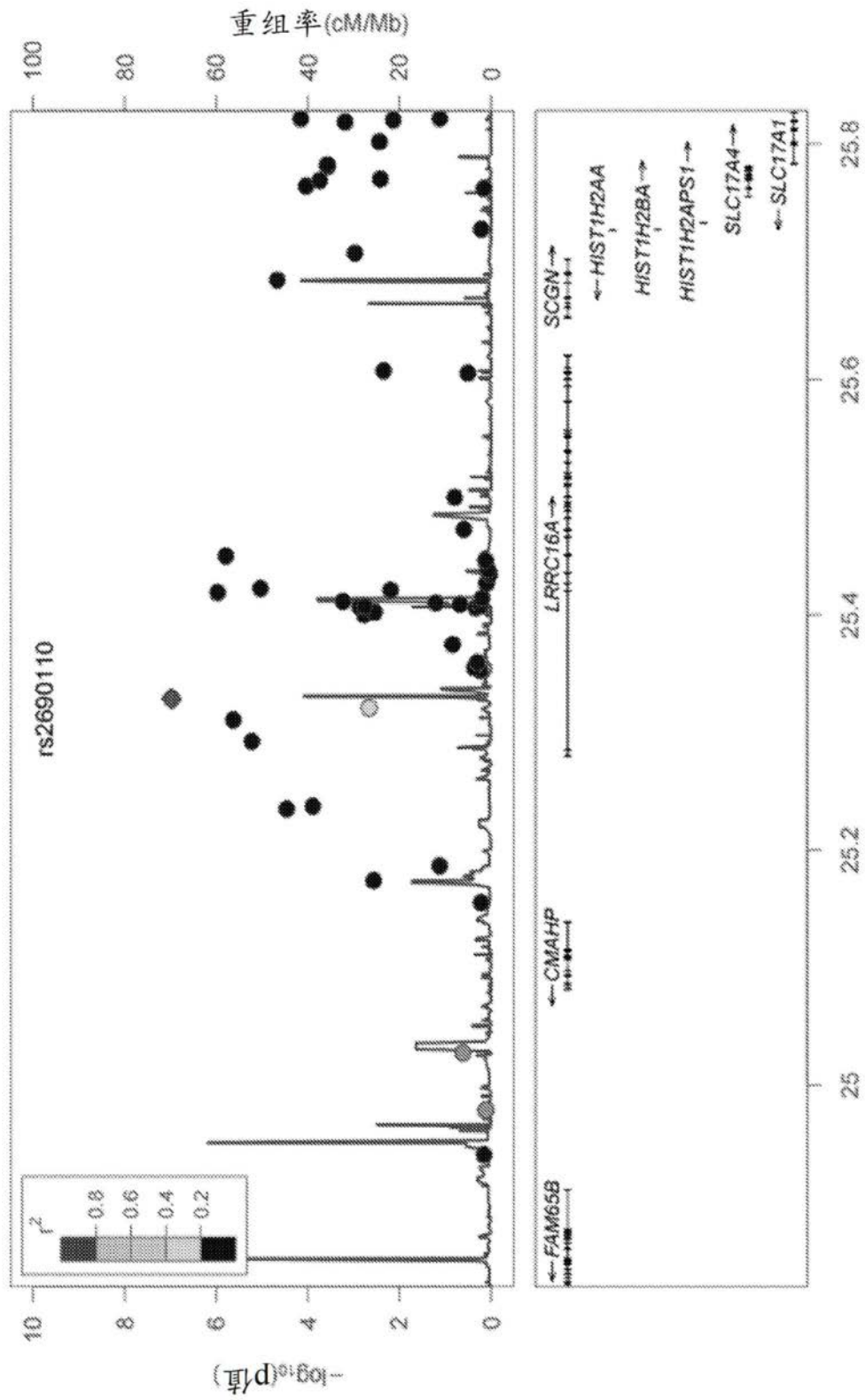


图7A

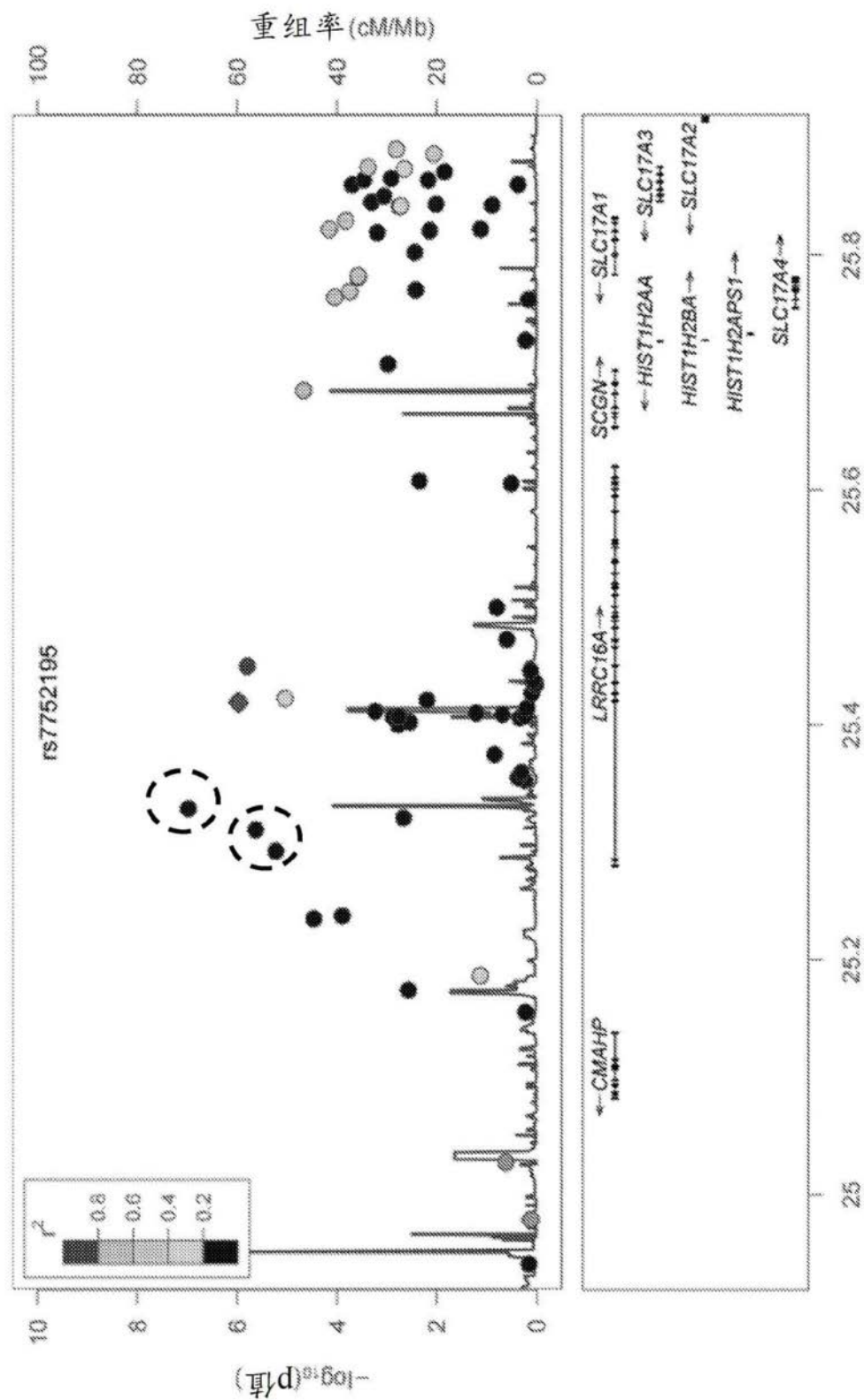


图7B

```

Call:
glm(公式 = formu.final, 家族 = 二项的, 数据 = dat.all)

偏差残余:
      最小值      1Q      中值      3Q      最大值
-2.5663 -1.1808  0.4168  1.1532  2.3333

系数:
估计的标准误差z值 Pr(>|z|)
(截距)      1.25350      0.16824      7.451 9.28e-14 ***
rs2690110    0.02487      0.01247      1.994 0.046101 *
rs7752195   -0.18875      0.02372     -7.957 1.76e-15 ***
rs6937918    0.04045      0.01205      3.357 0.000787 ***
rs9358858   -0.04254      0.01300     -3.273 0.001065 **

```

图7C

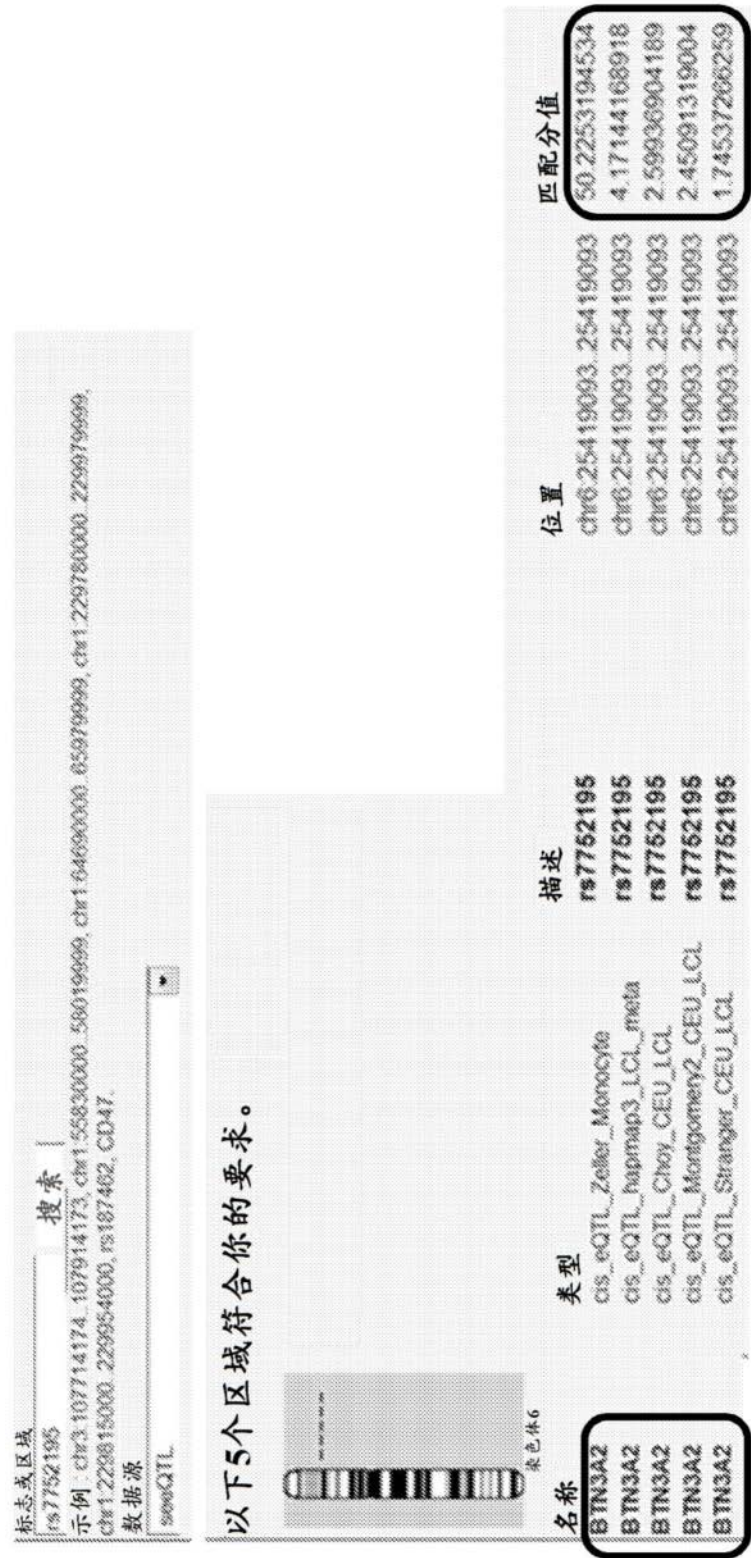


图8A

rsnum	基因	特征	表达_基因_(群体_和_p值)
rs2690110	LRRC16A	intron[NM_017640.4]	NA NA NA
rs7752195	LRRC16A	intron[NM_017640.4]	BTN3A2 CEU 0.0000000008 BTN3A2 CEU 0.00000006 BTN3A3 CEU 0.00000006 GNHR2 YRI 0.000003 NEK2 YRI 0.00002 CACNA1E YRI 0.00004 TUBA1A YRI 0.00008 TUBA1B YRI 0.00008
rs6937910	LRRC16A	intron[NM_017640.4]	NA NA NA
rs9358858	LRRC16A	intron[NM_017640.4]	OR56B1 YRI 0.00002 KISS1 YRI 0.00002

图8B

基因	染色体	区域	Cedars		IIBDGC		p.meta	注释
			n.snp	P	n.snp	P		
KIAA1546(TET2)	4	106267740-106395	6	0.019	7	2.82E-09	1.33E-09	无
LRRC16	6	25400380-257155	26	1.55E-06	30	0.00343	1.19E-08	无
HFE	6	26180424-262120	5	2.86E-03	5	3.84E-05	1.87E-06	无
HIST1H4H	6	26384629-264274	6	1.08E-04	7	0.002435	4.24E-06	无
LOC100132361	6	26397182-264735	15	2.89E-05	18	0.003704	1.82E-06	无
HIST1H2BM	6	27891338-278965	2	1.48E-04	2	0.000103	2.89E-07	无
HIST1H4J	6	27891338-279045	3	1.53E-04	3	9.72E-05	2.83E-07	无
HIST1H4K	6	27904914-279132	2	2.43E-04	3	0.000429	1.78E-06	无
HIST1H2BN	6	27914964-279244	9	3.28E-04	9	0.000217	1.24E-06	无
HIST1H2AL	6	27914964-279420	10	3.27E-04	10	0.000221	1.26E-06	无
HIST1H1B	6	27942064-279452	3	1.45E-04	3	8.61E-05	2.41E-07	无

图9A

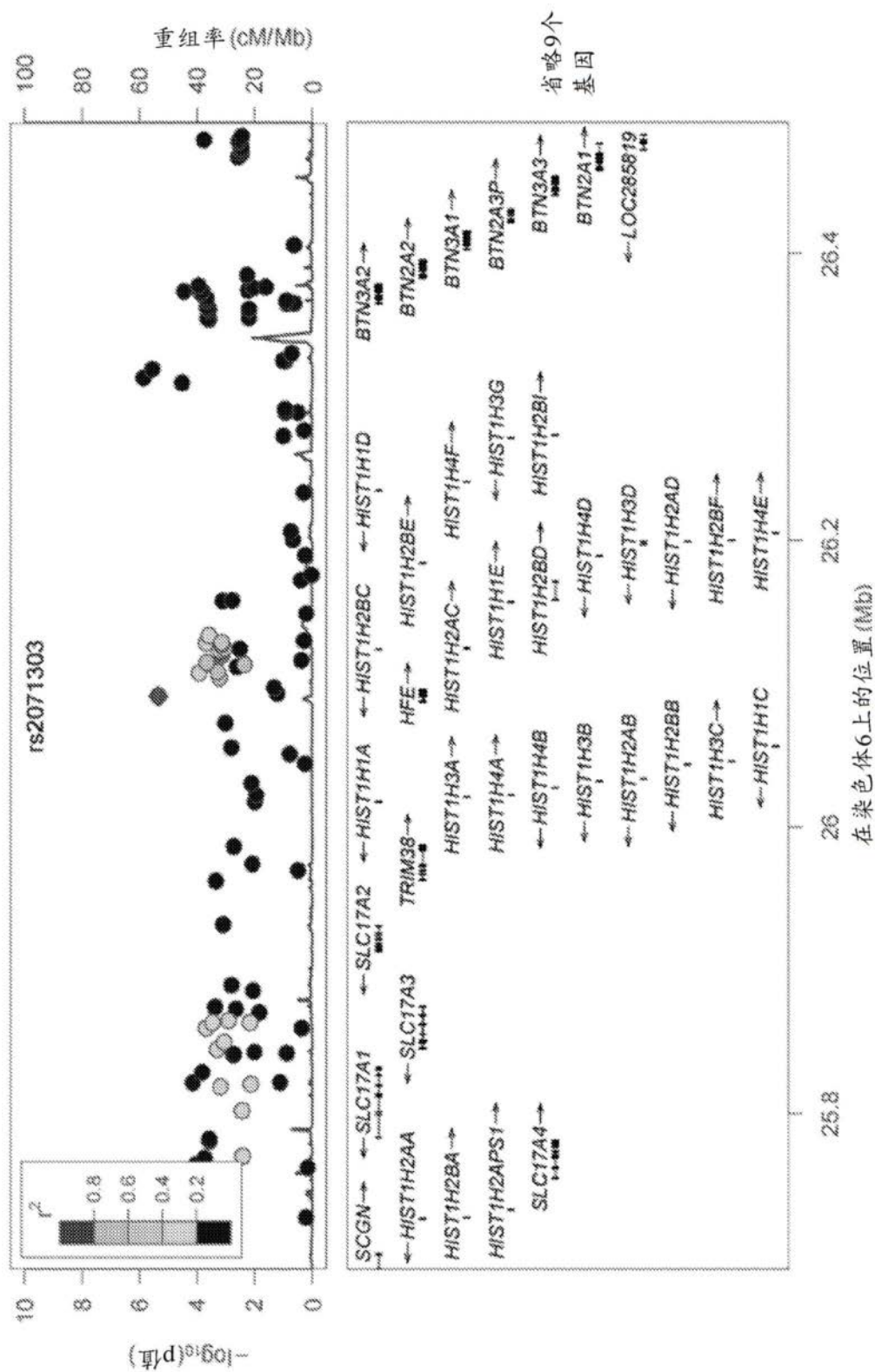


图9B

```
Call:
glm(公式 = IBD ~ PC1 + 来源 + PC2 + PC3 + PC4 + rs13198474 +
     rs198846 + rs198854 + PC1:来源 + 来源:PC2 + 来源:PC3 +
     来源:PC4, 家族 = 二项的, 数据 = dat.all)

偏差残余:
  最小值      1Q      中值      3Q      最大值
-2.6098 -1.1802  0.4169  1.1534  2.3096

系数:
估计的标准误差z值Pr(>|z|)
(截距)      1.37511      0.16859      8.157 3.44e-16 ***
rs13198474 -0.25205      0.02420 -10.415 < 2e-16 ***
rs198846    -0.10895      0.01831  -5.952 2.65e-09 ***
rs198854    -0.06432      0.01362  -4.724 2.31e-06 ***
```

图9C

rsnum	基因	特征	表达_基因_(群体_和_p值)
rs13198474	SLC17A3	chr-5[NM_001098486.1]	BTN3A2 CEU 0.00000000000005
			BTN3A2 CEU 0.00000000000002
			BTN3A3 CEU 0.00000000000002
			SYT17 CEU 0.000002
			HLA-DQA1 CEU 0.0001
			HLA-DQA2 CEU 0.0001
rs198846	HIST1H1T	near-gene-3[NM_005323.3]	FAN20B CEU 0.000004
			HLA-B CEU 0.000004
			HLA-C CEU 0.000004
			NICA CEU 0.000004
			NICB CEU 0.000004
			XXbac-BPG181823.1 CEU 0.000004
rs198854	HIST1H4C	near-gene-5[NM_003542.3]	ZDHHC18 YRI 0.00005
			PRDM15 YRI 0.00006

图10A

P值	SNP	探针	探针 染色	探针染色 体位置	基因名称	FDR
8.571049728721546E-6	rs13198474	3890349	6	26212438	HIST1H4C,HIST1H4A	0.00
1.7045753691425042E-4	rs13198474	3930377	6	26093147	TRIM38	0.06
P值	SNP	探针	探针 染色	探针染色 体位置	基因名称	FDR
5.456307142692245E-21	rs198846	7210333	6	26335240	-	0.00
4.107104411030292E-17	rs198846	3930377	6	26093147	TRIM38	0.00
0.00215064336881067	rs198846	3890349	6	26212438	HIST1H4C,HIST1H4A	0.39
0.0023626413529773747	rs198846	1030017	6	26265200	HIST1H2AC,HIST1H4A,HIST1H1E	0.41
P值	SNP	探针	探针 染色	探针染色 体位置	基因名称	FDR
1.935602569010773E-11	rs198854	2970019	6	26393396	HIST1H4H	0.00
1.0360165606222519E-10	rs198854	7210333	6	26335240	-	0.00
1.7834437343125703E-7	rs198854	3930377	6	26093147	TRIM38	0.00
1.4681254471856774E-4	rs198854	6590594	6	26232467	HIST1H2AC,HIST1H4A	0.06
0.001193621305505144	rs198854	1450484	6	26292370	HIST1H2BE,HIST1H2AC,HIST1H4A	0.27

图10B

基因	染色体	区域	Cedars		HBDGC		p.meta	注释
			n.snp	p	n.snp	p		
KIAA1546(TET2)	4	106267740 10635	6	0.019	7	2.82E-09	1.33E-09	无
LRRC16	6	25400380 257155	26	1.55E-06	30	0.00343	1.19E-08	无
HFE	6	26180424 262120	5	2.86E-03	5	3.84E-05	1.87E-06	无
HIST1H4H	6	26384629 264274	6	1.08E-04	7	0.002435	4.24E-06	无
LOC100132361	6	26397182 264735	15	2.89E-05	18	0.003704	1.82E-06	无
HIST1H2BM	6	27891338 278965	2	1.48E-04	2	0.000103	2.89E-07	无
HIST1H4J	6	27891338 279045	3	1.53E-04	3	9.72E-05	2.83E-07	无
HIST1H4K	6	27904914 279132	2	2.43E-04	3	0.000429	1.78E-06	无
HIST1H2BN	6	27914964 279244	9	3.28E-04	9	0.000217	1.24E-06	无
HIST1H2AL	6	27914964 279420	10	3.27E-04	10	0.000221	1.26E-06	无
HIST1H1B	6	27942064 279452	3	1.45E-04	3	8.61E-05	2.41E-07	无

图11A

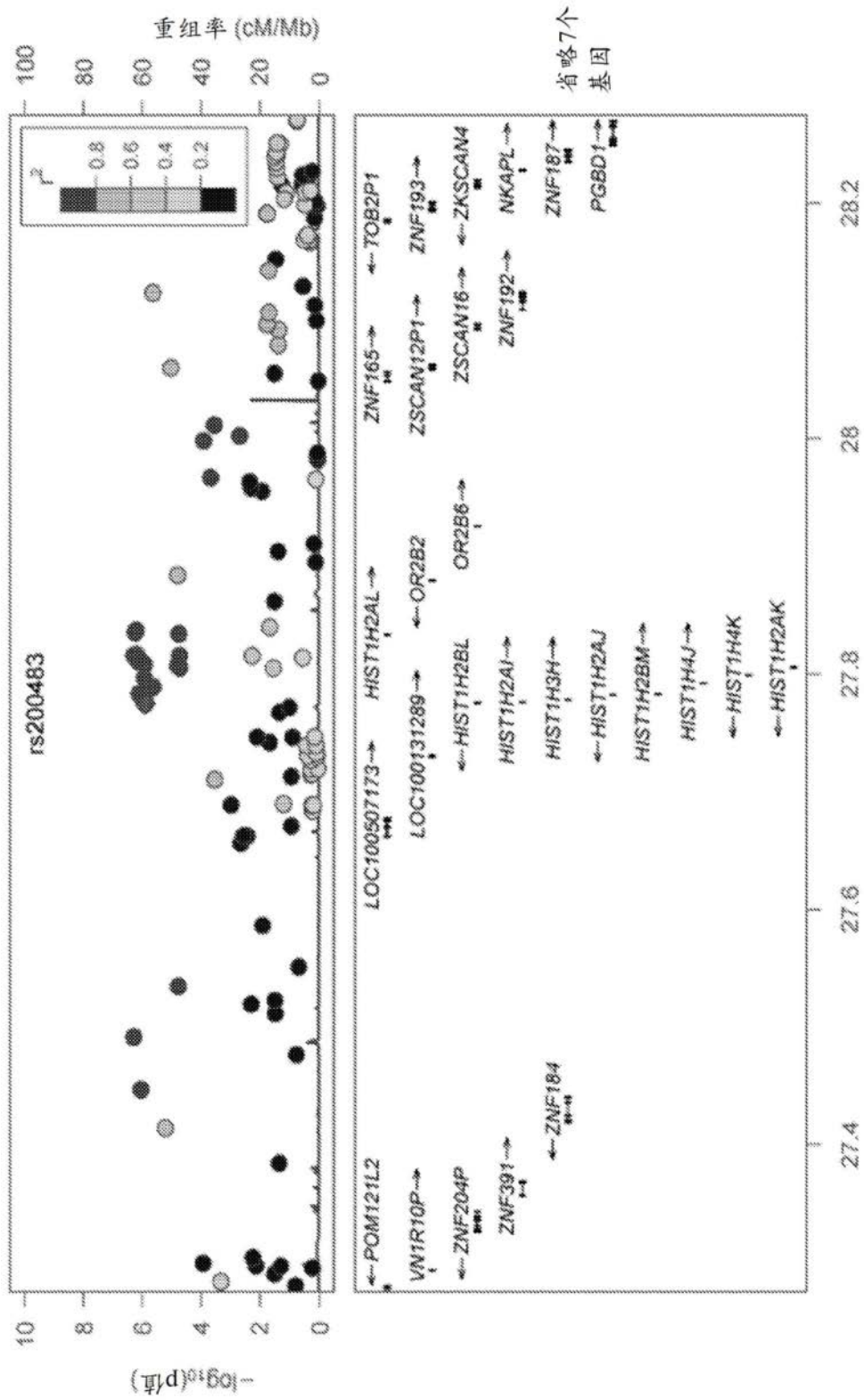


图11B

```
Call:
glm(公式 = IBD ~ PC1 + 来源 + PC2 + PC3 + PC4 + rs200484 +
rs9295740 + rs4713119 + rs9461412 + PC1:来源 + 来源:PC2 +
来源:PC3 + 来源 ce:PC4, 家族 = 二项的, 数据 = dat.all)
```

偏差残余:

最小值	1Q	中值	3Q	最大值
-2.5693	-1.1789	0.4111	1.1534	2.2937

系数:

	估计的标准误差	z值	Pr(> z)
(截距)	1.26637	0.16764	7.554 4.21e-14 ***
rs200484	-0.35930	0.03202	-11.220 < 2e-16 ***
rs9295740	0.17719	0.02772	6.392 1.63e-10 ***
rs4713119	-0.08550	0.01784	-4.792 1.65e-06 ***
rs9461412	-0.14858	0.03876	-3.833 0.000126 ***

图11C

rsnum	基因	特征	表达_基因_(群体_和_p值)
rs200484	HIST1H2AI HIST1H2BL	near-gene-5[NM_003509.2] reference[NM_003519.3]	BTN3A2 CEU 0.000000000000009
			BTN3A2 CEU 0.000000000000002
			BTN3A3 CEU 0.000000000000002
			HLA-DQA1 CEU 0.000000000000002
			HLA-DQA2 CEU 0.000000000000002
			SYT17 CEU 0.0000007
			HIST1H4A CEU 0.00006
			HIST1H4B CEU 0.00006
			HIST1H4C CEU 0.00006
			HIST1H4D CEU 0.00006
			HIST1H4E CEU 0.00006
			HIST1H4F CEU 0.00006
			HIST1H4H CEU 0.00006
			HIST1H4I CEU 0.00006
			HIST1H4J CEU 0.00006
			HIST1H4K CEU 0.00006
rs9295740	NA	NA	HIST1H4L CEU 0.00006
			HIST2H4A CEU 0.00006
			HIST2H4B CEU 0.00006
			HIST4H4 CEU 0.00006
			BTN3A2 CEU 0.000000000000001
			BTN3A3 CEU 0.000000000000001
			BTN3A2 CEU 0.000000000000001
			HLA-DQA1 CEU 0.000006
			HLA-DQA2 CEU 0.000006
			NTNG1 CEU 0.00002
rs4713119	NA	NA	C9orf139 CEU 0.00009
rs9461412	NA	NA	NA NA NA
			NA NA NA

图12


```

Call:
glm(公式 = IBD ~ PC1 + 来源 + PC2 + PC3 + PC4 + rs200484 +
     rs9295740 + rs4713119 + rs6937918 + rs198846 + rs7752195 +
     rs198854 + rs9358858 + rs9461412 + rs2690110 + rs13198474 +
     PC1:来源 + 来源:PC2 + 来源:PC3 + 来源:PC4, 家族 = 二项的,
     数据 = dat.all)

```

偏差残余 :

最小值	1Q	中值	3Q	最大值
-2.6048	-1.1778	0.4082	1.1509	2.3377

系数 :

	估计的标准误差z值 Pr(> z)			
{截距}	1.32605	0.16916	7.839	4.54e-15 ***
rs200484	-0.29557	0.03555	-8.313	< 2e-16 ***
rs9295740	0.16562	0.02790	5.936	2.93e-09 ***
rs4713119	-0.08995	0.01796	-5.008	5.49e-07 ***
rs6937918	0.03534	0.01208	2.926	0.00343 **
rs198846	-0.10461	0.01847	-5.663	1.49e-08 ***
rs7752195	-0.08784	0.03802	-2.310	0.02087 *
rs198854	-0.06101	0.01380	-4.422	9.76e-06 ***
rs9358858	-0.03671	0.01311	-2.800	0.00511 **
rs9461412	-0.12768	0.03904	-3.271	0.00107 **
rs2690110	0.03136	0.01254	2.500	0.01241 *
rs13198474	-0.07282	0.04106	-1.774	0.07614 .

图13