(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-527834
(P2023-527834A)
(43)公表日　令和5年6月30日(2023.6.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
Ｃ１２Ｑ	*1/6883(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6883	ＺＺＮＡ	４Ｂ０６３
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*39/215(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/215		４Ｃ０８７

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全131頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-572759(P2022-572759)
(86)(22)出願日　令和3年5月26日(2021.5.26)
(85)翻訳文提出日　令和5年1月19日(2023.1.19)
(86)国際出願番号　PCT/AU2021/050507
(87)国際公開番号　WO2021/237292
(87)国際公開日　令和3年12月2日(2021.12.2)
(31)優先権主張番号　2020901739
(32)優先日　令和2年5月27日(2020.5.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2020902052
(32)優先日　令和2年6月19日(2020.6.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2020903536
最終頁に続く

(71)出願人　503009948
ジェネティック テクノロジーズ リミテッド
オーストラリア国 ビクトリア州 ３０６５ フィッツロイ ハノーバーストリート ６０－６６
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　ジリアン・スー・ダイト
オーストラリア・ヴィクトリア・３０７１・ソーンベリー・キオン・ストリート
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　コロナウイルス感染に重度の応答を発症するリスクを評価する方法

(57)【要約】
本開示は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）ウイルス感染症などのコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法及びシステムに関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法であって、前記ヒト対象の遺伝的リスク評価を行うことを含み、前記遺伝的リスク評価が、前記ヒト対象に由来する生体試料において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する少なくとも２つの多型の存在を検出することを伴う、方法。
【請求項２】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも１００個、少なくとも１２０個、少なくとも１４０個、少なくとも１６０個、少なくとも１８０個、少なくとも２００個、少なくとも２５０個、少なくとも３００個、又は少なくとも３０６個の多型の存在を検出することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記多型が、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２のうちの１つ以上若しくは全てにおける多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型を検出することを少なくとも含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１５４９２９８２、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ１９８４１６２、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２のうちの１つ以上若しくは全てにおける多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型を検出することを少なくとも含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記多型が、表１及び／若しくは表６から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項７】
前記多型が、表４から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項８】
前記方法が、表４に提供される多型のうちの少なくとも６０個若しくは各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含むか、又は検出することからなる、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記多型が、表２から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項１０】
前記多型が、表３及び／若しくは表８から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項１１】
前記多型が、表３から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項１２】
表３に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を

検出することを含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことと、
前記臨床的リスク評価と前記遺伝的リスク評価とを組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、を更に含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記臨床的リスク評価が、前記対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、前記ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、前記ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、及び前記ヒトが自己免疫疾患を有するか、又は有していたか、のうちの１つ以上若しくは全てに関する情報を得ることを含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記臨床的リスク評価と前記遺伝的リスク評価とを組み合わせることが、前記リスク評価を加算又は乗算することを含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法であって、前記ヒト対象に由来する生体試料において、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つに提供される多型、又はそれと連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む、方法。
【請求項１７】
前記多型が、表１９及び／若しくは２２に提供されるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記多型が、表３、表６に提供されるか、ｒｓ２２７４１２２であるか、ｒｓ１８６８１３２であるか、ｒｓ１１７２９５６１であるか、ｒｓ１９８４１６２であるか、ｒｓ８１０５４９９であるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
前記多型が、表３に提供されるか、ｒｓ２２７４１２２であるか、ｒｓ１８６８１３２であるか、ｒｓ１１７２９５６１であるか、ｒｓ１９８４１６２であるか、ｒｓ８１０５４９９であるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である、請求項１４６に記載の方法。
【請求項２０】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクについて評価を必要とするヒトからなる対象の群から選択されるヒト対象における１００，０００個未満の多型の対立遺伝子の同一性を決定して、前記対象の多型プロファイルを生成する方法であって、
（ｉ）対立遺伝子同一性分析のために、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つに提供される少なくとも２つの多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型を選択することと、
（ｉｉ）前記ヒト対象に由来する生体試料において、前記多型を検出することと、
（ｉｉｉ）ステップ（ｉｉ）で分析された前記対立遺伝子の前記同一性に基づいてスクリーニングする前記対象の前記多型プロファイルを生成することであって、１００，０００個未満の多型がステップ（ｉ）における対立遺伝子同一性分析のために選択され、その同じ１００，０００個未満の多型がステップ（ｉｉ）で分析される、生成することと、を含む、方法。

【請求項２１】
前記連鎖不平衡にある多型が、０．９超の連鎖不平衡を有する、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記連鎖不平衡にある多型が、１の連鎖不平衡を有する、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法であって、前記ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことを含み、前記臨床的リスク評価が、前記対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、血液型、前記ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが自己免疫疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、前記ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、及び前記ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、のうちの２、３、４、若しくは５つ以上、又は全てに関する情報を得ることを含む、方法。
【請求項２４】
前記対象から年齢及び性別に関する情報を得ることを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、前記ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、前記ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び前記ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、前記ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、前記ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び前記ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法であって、
ｉ）前記ヒト対象の遺伝的リスク評価を行うことであって、前記遺伝的リスク評価が、前記ヒト対象に由来する生体試料において、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２における多型を検出することを伴う、行うことと、
ｉｉ）前記ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことであって、前記対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、前記ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、前記ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び前記ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報

を得ることを含む、行うことと、
ｉｉｉ）前記遺伝的リスク評価を前記臨床的リスク評価と組み合わせて、前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを決定することと、を含む、方法。
【請求項２８】
ａ）０．１２４２３９のβ係数が、ｒｓ１０７５５７０９における各Ｇ対立遺伝子について割り当てられ、
ｂ）０．２７３７４８７のβ係数が、ｒｓ１１２３１７７４７における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、
ｃ）－０．２３６２５１３のβ係数が、ｒｓ１１２６４１６００における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられ、
ｄ）－０．１９９５８７９のβ係数が、ｒｓ１１８０７２４４８における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、
ｅ）０．２３７１９５５のβ係数が、ｒｓ２０３４８３１における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、
ｆ）０．１０１９０７４のβ係数が、ｒｓ７０２７９１１における各Ａ対立遺伝子について割り当てられ、
ｇ）－０．１０５８０２５のβ係数が、ｒｓ７１４８１７９２における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられる、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記対象が、５０～８４歳の年齢であり、
ａ）前記対象が７０～７４歳の年齢である場合、０．５７４７７２７のβ係数が割り当てられ、
ｂ）前記対象が７５～７９歳の年齢である場合、０．８２４３７１１のβ係数が割り当てられ、
ｃ）前記対象が８０～８４歳の年齢である場合、１．０１３９７３のβ係数が割り当てられ、
ｄ）前記対象が男性である場合、０．２４４４８９１のβ係数が割り当てられ、
ｅ）前記対象が白人以外の民族性である場合、０．２９３１１のβ係数が割り当てられ、
ｆ）前記対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（ｍ^{2}の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．６０２０５６を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、
ｇ）前記対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、０．４０４１３３７のβ係数が割り当てられ、
ｈ）前記対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６９３８４９４のβ係数が割り当てられ、
ｉ）前記対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、０．４２９７６１２のβ係数が割り当てられ、
ｊ）前記対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、１．００３８７７のβ係数が割り当てられ、
ｋ）前記対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、０．２９２２３０７のβ係数が割り当てられ、
ｌ）前記対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、０．２５５８４６４のβ係数が割り当てられ、
ｍ）前記対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、１．１７３７５３のβ係数が割り当てられる、請求項２７又は２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記対象が、１８～８４歳の年齢であり、
ａ）前記対象が１８～２９歳の年齢である場合、－１．３１１１のβ係数が割り当てら

れ、
ｂ）前記対象が３０～３９歳の年齢である場合、－０．８３４８のβ係数が割り当てられ、
ｃ）前記対象が４０～４９歳の年齢である場合、－０．４０３８のβ係数が割り当てられ、
ｄ）前記対象が７０～７４歳の年齢である場合、０．５７４７７２７のβ係数が割り当てられ、
ｅ）前記対象が７５～７９歳の年齢である場合、０．８２４３７１１のβ係数が割り当てられ、
ｆ）前記対象が８０～８４歳の年齢である場合、１．０１３９７３のβ係数が割り当てられ、
ｇ）前記対象が男性である場合、０．２４４４８９１のβ係数が割り当てられ、
ｈ）前記対象が白人以外の民族性である場合、０．２９３１１のβ係数が割り当てられ、
ｉ）前記対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（ｍ^{2}の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．６０２０５６を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、
ｊ）前記対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、０．４０４１３３７のβ係数が割り当てられ、
ｋ）前記対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６９３８４９４のβ係数が割り当てられ、
ｌ）前記対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、０．４２９７６１２のβ係数が割り当てられ、
ｍ）前記対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、１．００３８７７のβ係数が割り当てられ、
ｎ）前記対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、０．２９２２３０７のβ係数が割り当てられ、
ｏ）前記対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、０．２５５８４６４のβ係数が割り当てられ、
ｐ）前記対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、１．１７３７５３のβ係数が割り当てられる、請求項２７又は２８に記載の方法。
【請求項３１】
ステップｉｉｉ）において、前記遺伝的リスク評価が、以下の式を使用して前記臨床的リスク評価と組み合わされ、
ロングオッズ（ＬＯ）＝－１．３６５２３＋ＳＲＦ＋Σ臨床β係数
式中、ＳＲＦが、以下の式を使用して決定されるＳＮＰリスク係数である、請求項２７～３０のいずれか一項に記載の方法。
Σ（リスク対立遺伝子の数×ＳＮＰβ係数）
【請求項３２】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法であって、
ｉ）前記ヒト対象の遺伝的リスク評価を行うことであって、前記遺伝的リスク評価が、前記ヒト対象に由来する生体試料において、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１５４９２９８２、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ１９８４１６２、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２における多型を検出することを伴う、行うことと、
ｉｉ）前記ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことであって、前記臨床的リスク評価が、前記対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、前記ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、

又は有していたか、前記ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、前記ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、前記ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、前記ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び前記ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む、行うことと、

ｉｉｉ）前記遺伝的リスク評価を前記臨床的リスク評価と組み合わせて、前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを決定することと、を含む、方法。

【請求項３３】

ａ）０．１２３１７６６のβ係数が、ｒｓ１０７５５７０９における各Ｇ対立遺伝子について割り当てられ、

ｂ）０．２５７６６９２のβ係数が、ｒｓ１１２３１７７４７における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、

ｃ）－０．２３８４００１のβ係数が、ｒｓ１１２６４１６００における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられ、

ｄ）－０．１９６５６０９のβ係数が、ｒｓ１１８０７２４４８における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、

ｅ）０．２４１４７９２のβ係数が、ｒｓ２０３４８３１における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、

ｆ）０．０９９８４５９のβ係数が、ｒｓ７０２７９１１における各Ａ対立遺伝子について割り当てられ、

ｇ）－０．１０３２０４４のβ係数が、ｒｓ７１４８１７９２における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられ、

ｈ）０．４１６３５７５のβ係数が、ｒｓ１１５４９２９８２における各Ａ対立遺伝子について割り当てられ、

ｉ）０．１０３４３６２のβ係数が、ｒｓ１９８４１６２における各Ａ対立遺伝子について割り当てられる、請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】

前記対象が、５０～８４歳の年齢であり、

ａ）前記対象が６５～６９歳の年齢である場合、０．１６７７５６６のβ係数が割り当てられ、

ｂ）前記対象が７０～７４歳の年齢である場合、０．６３５２６８２のβ係数が割り当てられ、

ｃ）前記対象が７５～７９歳の年齢である場合、０．８９４０５４８のβ係数が割り当てられ、

ｄ）前記対象が８０～８４歳の年齢である場合、１．０８２４７７のβ係数が割り当てられ、

ｅ）前記対象が男性である場合、０．２４１８４５４のβ係数が割り当てられ、

ｆ）前記対象が白人以外の民族性である場合、０．２９６７７７７のβ係数が割り当てられ、

ｇ）前記対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（ｍ^{2}の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．５６０９４３を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、

ｈ）前記対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、０．３９５０１１３のβ係数が割り当てられ、

ｉ）前記対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６６５０２５７のβ係数が割り当てられ、

ｊ）前記対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、０．４１２６６３３のβ係数が割り当てられ、

ｋ）前記対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、１．００１０

７９のβ係数が割り当てられ、
ｌ）前記対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、０．２６４０９８９のβ係数が割り当てられ、
ｍ）前記対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、０．２３８１５７９のβ係数が割り当てられ、
ｎ）前記対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、１．１４８４９６のβ係数が割り当てられ、
ｏ）前記対象がＡＢＯ血液型を有する場合、－０．２２９７３７のβ係数が割り当てられ、
ｐ）前記対象が今までに免疫不全疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６０３３５４１のβ係数が割り当てられ、
ｑ）前記対象が今までに肝臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．２３０１９０２のβ係数が割り当てられる、請求項３２又は３３に記載の方法。

【請求項３５】

ステップｉｉｉ）において、前記遺伝的リスク評価が、以下の式を使用して前記臨床的リスク評価と組み合わされ、
ロングオッズ（ＬＯ）＝１．４６９９３９＋ＳＲＦ＋Σ臨床β係数、
式中、ＳＲＦが、以下の式を使用して決定されるＳＮＰリスク係数である、請求項３２～３４のいずれか一項に記載の方法。
Σ（リスク対立遺伝子の数×ＳＮＰβ係数）

【請求項３６】

前記対象がコロナウイルスに感染した場合に入院を必要とする確率を、以下の式を使用して決定することを更に含み、
$e^{LO}/(1+e^{LO})$
次いで１００を乗じて、入院が必要とされる可能性のパーセントを得る、請求項２７～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記リスク評価がスコアを生成し、前記方法が、前記スコアを所定の閾値と比較することを更に含み、前記スコアが前記閾値以上である場合、前記対象が、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクにあると評価される、請求項１～３６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３８】

前記コロナウイルスが、ベータコロナウイルスである、請求項１～３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３９】

前記コロナウイルス（ベータコロナウイルス）が、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、ヒトコロナウイルスＯＣ４３、又はヒトコロナウイルスＨＫＵ１である、請求項３８に記載の方法。

【請求項４０】

前記コロナウイルス（ベータコロナウイルス）が、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）である、請求項３８又は３９に記載の方法。

【請求項４１】

コロナウイルス感染症についてヒト対象の定期的な診断検査の必要性を決定するための方法であって、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて前記対象のリスクを評価することを含む、方法。

【請求項４２】

ヒト対象におけるコロナウイルス感染症に対する重度の応答についてスクリーニングする方法であって、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、コロナウイル

ス感染症に対する重度の応答を発症することについて前記対象の前記リスクを評価することと、前記対象がコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを有すると評価される場合、前記対象におけるコロナウイルス感染症について定期的にスクリーニングすることと、を含む、方法。

【請求項４３】

前記スクリーニングが、前記ウイルス又はその症状について前記対象を分析することを伴う、請求項４１又は４２に記載の方法。

【請求項４４】

予防的な抗コロナウイルス療法についてヒト対象の必要性を決定するための方法であって、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて前記対象の前記リスクを評価することを含む、方法。

【請求項４５】

ヒト対象におけるコロナウイルス感染症に対する重度の応答のリスクを予防又は低減するための方法であって、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて前記対象の前記リスクを評価し、前記対象がコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを有するとして評価される場合、

１）抗コロナウイルス療法を投与すること、及び／又は

２）前記対象を隔離すること、を含む、方法。

【請求項４６】

コロナウイルス感染症のリスクにあるヒト対象におけるコロナウイルス感染症に対する重度の応答を予防する際の使用のための抗コロナウイルス感染症療法であって、前記対象が、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを有すると評価される、療法。

【請求項４７】

前記療法が、呼吸を補助する挿管、抗コロナウイルスワクチン、回復期血漿、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、ファビピラビル、レムデシビル、イベルメクチン、クエルセチン、カレトラ（ロピナビル／リトナビル）、アルビドール、バリシチニブ、ＣＭ４６２０－ＩＥ、ＩＬ－６阻害剤、トシリズマブ、及び間葉系幹細胞などの幹細胞から選択される、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４８】

候補療法の臨床試験におけるヒト対象群を層別化するための方法であって、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて前記対象の個別リスクを評価することと、前記評価の結果を使用して、前記療法に応答する可能性がより高い対象を選択することと、を含む、方法。

【請求項４９】

２つ以上の核酸を増幅するための少なくとも２つのプライマーのセットを含むキットであって、前記２つ以上の核酸が、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む、キット。

【請求項５０】

２つ以上の核酸にハイブリダイズするための少なくとも２つのプローブのセットを含む遺伝子アレイであって、前記２つ以上の核酸が、表１～６、８、１９、若しくは２２のいずれか１つから選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む、遺伝子アレイ。

【請求項５１】

コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのコンピュータ実施方法であって、プロセッサ及びメモリを含む計算システムで操作可能な方法であり、

前記ヒト対象に関する遺伝的リスクデータを受け取ることであって、前記遺伝的リスクデータが、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法によって得られた、受け取ることと、
前記データを処理して、前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、
前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを出力することと、を含む、方法。
【請求項５２】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのコンピュータ実施方法であって、プロセッサ及びメモリを含む計算システムで操作可能であり、
前記ヒト対象に関する臨床的リスクデータ及び遺伝的リスクデータを受け取ることであって、前記臨床的リスクデータ及び前記遺伝的リスクデータが、請求項１３～１５又は２７～４０のいずれか一項に記載の方法によって得られた、受け取ることと、
前記データを処理して、前記臨床的リスクデータを前記遺伝的リスクデータと組み合わせ、前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、
前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを出力することと、を含む、方法。
【請求項５３】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのコンピュータ実施方法であって、プロセッサ及びメモリを含む計算システムで操作可能であり、
前記ヒト対象に関連する少なくとも１つの臨床変数を受け取ることであって、前記少なくとも１つの臨床変数が、請求項２０～２６又は３６～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して得られた、受け取ることと、
前記データを処理して、前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、
前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを出力することと、を含む、方法。
【請求項５４】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのシステムであって、
請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、前記ヒト対象の遺伝的リスク評価を行うためのシステム命令、及び
コロナウイルス感染症に対して重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得るためのシステム命令を含む、システム。
【請求項５５】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのシステムであって、
請求項１３～１５又は２７～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、前記ヒト対象の臨床的リスク評価及び遺伝的リスク評価を行うためのシステム命令、並びに
前記臨床的リスク評価と前記遺伝的リスク評価とを組み合わせて、前記コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得るためのシステム命令を含む、システム。
【請求項５６】
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのシステムであって、
請求項２０～２６、又は３６～４０のいずれか一項に記載の方法を使用して、前記ヒト対象の臨床的リスク評価を行うためのシステム命令、及び

前記コロナウイルス感染症に対して重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得るためのシステム命令を含む、システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）ウイルス感染症などのコロナウイルス感染症に重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法及びシステムに関する。

【背景技術】

【０００２】

２０１９年１２月に、中国武漢で一連の原因不明の肺炎が報告された。２０２０年１月１２日に、世界保健機関（ＷＨＯ）はこの新たなウイルスを２０１９新型コロナウイルス（２０１９－ｎＣｏＶ）として仮に名付けた。２０２０年２月１１日に、ＷＨＯは２０１９－ｎＣｏＶによって引き起こされる疾患をコロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）と正式に命名した。国際ウイルス分類委員会（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｏｎ Ｔａｘｏｎｏｍｙ ｏｆ Ｖｉｒｕｓｅｓ）のコロナウイルス研究グループは、２０１９－ｎＣｏＶを重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）と命名した。ＷＨＯは２０２０年１月３０日にこのウイルスを国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｅｍｅｒｇｅｎｃｙ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｃｅｒｎ）であると宣言した。ＷＨＯは最終的に２０２０年３月１１日にパンデミックを宣言した。

【０００３】

多くの複雑な疾患と同様に、一度ウイルスに感染すると、疾患の重症度に影響を及ぼす多数の宿主因子が存在する。これは、ウイルス感染症が、多くのがん、心血管疾患、及び糖尿病のような複雑な多因子疾患であることを意味する。

【０００４】

世界的な保健システムが資源を管理するように努力し、政府がそれぞれの経済を管理しようと試みるとき、ウイルス感染に応答して重度の症状を発症するリスクが最も高い人々を特定する必要性が存在する。かかるツールは、生命の救済につながり得る早期入院及び標的化治療を可能にする。経済にとって非常に重要なことに、低リスクの個人は、ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２ウイルス感染症などのコロナウイルス感染症に接触しても、生命を脅かす疾患を発症するリスクが低いため、通常の雇用を継続することが推奨され得る可能性がある。

【発明の概要】

【０００５】

本発明者らは、コロナウイルス感染症リスクモデルに対する重度の応答が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症などのコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクを評価するための有用なリスク識別を提供することを見出している。

【０００６】

一態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法を提供し、方法は、ヒト対象の遺伝的リスク評価を行うことを含み、遺伝的リスク評価は、ヒト対象に由来する生体試料において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する少なくとも２つの多型の存在を検出することを含む。

【０００７】

実施形態において、コロナウイルスは、アルファコロナウイルス、ベータコロナウイルス、ガンマコロナウイルス、又はデルタコロナウイルスである。

【０００８】

実施形態において、コロナウイルスは、アルファコロナウイルス１、ヒトコロナウイルス２２９Ｅ、ヒトコロナウイルスＮＬ６３、ユビナガコウモリコロナウイルス１、ユビナ

ガコウモリコロナウイルスＨＫＵ８、ブタ流行性下痢ウイルス、キクガシラコウモリコロナウイルスＨＫＵ２、ヒナコウモリコロナウイルス５１２、ベータコロナウイルス１（ウシコロナウイルス、ヒトコロナウイルスＯＣ４３）ハリネズミコロナウイルス１、ヒトコロナウイルスＨＫＵ１、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、マウスコロナウイルス、アブラコウモリコロナウイルスＨＫＵ５、ルーセットオオコウモリコロナウイルスＨＫＵ９、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）、タケコウモリコロナウイルスＨＫＵ４、トリコロナウイルス、シロイルカコロナウイルスＳＷ１、ヒヨドリコロナウイルスＨＫＵ１１、又はブタコロナウイルスＨＫＵ１５である。

【０００９】

実施形態において、コロナウイルスは、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、ヒトコロナウイルスＯＣ４３、ヒトコロナウイルスＨＫＵ１、ヒトコロナウイルス２２９Ｅ、又はヒトコロナウイルスＮＬ６３である。

【００１０】

実施形態において、コロナウイルスは、ベータコロナウイルスである。

【００１１】

実施形態において、ベータコロナウイルスは、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、ヒトコロナウイルスＯＣ４３、又はヒトコロナウイルスＨＫＵ１である。

【００１２】

実施形態において、コロナウイルス（ベータコロナウイルス）は、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、ヒトコロナウイルスＯＣ４３、又はヒトコロナウイルスＨＫＵ１である。

【００１３】

実施形態において、コロナウイルス（ベータコロナウイルス）は、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）又は中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）である。

【００１４】

好ましい実施形態において、コロナウイルス（ベータコロナウイルス）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）である。

【００１５】

実施形態において、方法は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも１００個、少なくとも１２０個、少なくとも１４０個、少なくとも１６０個、少なくとも１８０個、少なくとも２００個、少なくとも２５０個、少なくとも３００、又は少なくとも３０６個の多型の存在を検出することを含む。

【００１６】

実施形態において、多型は、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である。

【００１７】

実施形態において、方法は、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２のうちの１つ以上若しくは全てにおける多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型を検出することを少なくとも含む。

【００１８】

実施形態において、方法は、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１５４９２９８２、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ１９８４１６２、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２のうちの１つ以上若しくは全てにおける多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型を検出することを少なくとも含む。

【００１９】

実施形態において、多型は、表１、表６ａ、表６ｂから選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である。

【００２０】

実施形態において、多型は、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である。

【００２１】

実施形態において、多型は、表３から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である。実施形態において、少なくとも３個の多型が分析される。

【００２２】

実施形態において、方法は、表４に提供される多型のうちの少なくとも６０個、若しくは各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含むか、又は検出することからなる。

【００２３】

別の実施形態において、多型は、表２から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である。

【００２４】

更なる実施形態において、多型は、表３及び／又は表８から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である。

【００２５】

実施形態において、多型は、表３から選択されるか、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型である。

【００２６】

実施形態において、方法は、表３に提供される多型又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の各々の存在を検出することを含むか、又は検出することからなる。

【００２７】

遺伝的リスク評価は、リスク分析を更に改善するために、臨床的リスク因子と組み合わされ得る。したがって、実施形態において、本方法は、

ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことと、

臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、を更に含む。

【００２８】

実施形態において、臨床的リスク評価は、対象から、限定されないが、年齢、コロナウイルス感染症に対する重度の応答の家族歴、人種／民族性、性別、肥満度指数、総コレステロールレベル、収縮期及び／又は拡張期血圧、喫煙状況、当該ヒトが糖尿病を有するか、当該ヒトが心血管疾患を有するか、当該対象が高血圧薬物治療を受けているか、味覚の喪失、嗅覚の喪失、並びに白血球数のうちの１つ以上に関する情報を得ることを含む。

【００２９】

別の実施形態において、臨床的リスク評価は、年齢、肥満度指数、味覚の喪失、嗅覚の喪失、及び喫煙状況のうちの１つ以上又は全てにのみ基づいている。

【００３０】

更なる実施形態において、臨床的リスク評価は、年齢、味覚の喪失、嗅覚の喪失、及び喫煙状況のうちの１つ以上又は全てにのみ基づいている。

【００３１】

実施形態において、臨床的リスク評価は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液

型、当該ヒトが自己免疫疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、のうちの１つ以上若しくは全てに関する情報を得ることを含む。実施形態において、自己免疫疾患は、関節リウマチ、狼瘡、又は乾癬である。

【００３２】

実施形態において、臨床的リスク評価は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、のうちの１つ以上若しくは全てに関する情報を得ることを含む。

【００３３】

当業者は、多くの異なる手順に従って、臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせることができることを理解するであろう。実施形態において、臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせることは、リスク評価を乗算することを含む。実施形態において、臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせることは、リスク評価を加算することを含む。

【００３４】

本発明者らは、初めて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクに関連する多数の多型を特定している。そのため、別の態様において、本発明は、コロナウイルスに対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法を提供し、方法は、ヒト対象に由来する生体試料において、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つに提供される多型、又はそれと連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む。

【００３５】

実施形態において、多型は、表１９及び／若しくは２２に提供されるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である。

【００３６】

実施形態において、多型は、表１若しくは表６ａに提供されるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である。

【００３７】

実施形態において、多型は、表３若しくは表６ａに提供されるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である。

【００３８】

実施形態において、多型は、表３、表６に提供されるか、ｒｓ２２７４１２２であるか、ｒｓ１８６８１３２であるか、ｒｓ１１７２９５６１であるか、ｒｓ１９８４１６２であるか、ｒｓ８１０５４９９であるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である。

【００３９】

実施形態において、多型は、表３に提供されるか、ｒｓ２２７４１２２であるか、ｒｓ１８６８１３２であるか、ｒｓ１１７２９５６１であるか、ｒｓ１９８４１６２であるか、ｒｓ８１０５４９９であるか、又はそれと連鎖不平衡にある多型である。

【００４０】

別の態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクについて評価を必要とするヒトからなる対象の群から選択されるヒト対象における１００，０００個未満の多型の対立遺伝子の同一性を決定して、対象の多型プロファイルを

生成する方法を提供し、
（ｉ）対立遺伝子同一性分析のために、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つに提供される少なくとも２個の多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型を選択することと、
（ｉｉ）ヒト対象に由来する生体試料において、多型を検出することと、
（ｉｉｉ）ステップ（ｉｉ）で分析された対立遺伝子の同一性に基づいてスクリーニングする対象の多型プロファイルを生成することであって、１００，０００個未満の多型がステップ（ｉ）における対立遺伝子同一性分析のために選択され、その同じ１００，０００個未満の多型がステップ（ｉｉ）で分析される、生成することと、を含む。

【００４１】

上記の態様の実施形態において、１００，０００個未満の多型、５０，０００個未満の多型、４０，０００個未満の多型、３０，０００個未満の多型、２０，０００個未満の多型、１０，０００個未満の多型、７，５００個未満の多型、５，０００個未満の多型、４，０００個未満の多型、３，０００個未満の多型、２，０００個未満の多型、１，０００個未満の多型、９００個未満の多型、８００個未満の多型、７００個未満の多型、６００個未満の多型、５００個未満の多型、４００個未満の多型、３００個未満の多型、２００個未満の多型、又は１００個未満の多型が、対立遺伝子同一性のために選択される。

【００４２】

上記の態様の各々の実施形態において、ヒト対象は、白人、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック、アジア人、インディアン、又はラテン系であり得る。好ましい実施形態において、ヒト対象は、白人である。

【００４３】

上記の態様の各々の実施形態において、本方法は、生体試料を得ることを更に含む。

【００４４】

実施形態において、連鎖不平衡にある多型は、０．９超の連鎖不平衡を有する。別の実施形態において、連鎖不平衡にある多型は、１の連鎖不平衡を有する。

【００４５】

本発明者らはまた、臨床的因子のみに依存するコロナウイルス感染症リスクモデルに対する重度の応答が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症などのコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクを評価するための有用なリスク識別を提供することを見出している。かかる検査は、迅速な決定がなされる必要がある状況、及び／又は遺伝子検査が容易に利用可能ではない状況において特に有用であり得る。したがって、別の態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法を提供し、方法は、ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことを含み、臨床的リスク評価は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、血液型、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが自己免疫疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、のうちの２、３、４、若しくは５つ以上、又は全てに関する情報を得ることを含む。

【００４６】

実施形態において、方法は、対象から年齢及び性別に関する情報を得ることを含む。

【００４７】

実施形態において、方法は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当

該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む。

【００４８】

実施形態において、方法は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む。

【００４９】

実施形態において、方法は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、当該ヒトが自己免疫疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、の全てのうちの１つ以上に関する情報を得ることを含む。

【００５０】

別の態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対して重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法を提供し、

ｉ）ヒト対象の遺伝的リスク評価を行うことであって、遺伝的リスク評価が、ヒト対象に由来する生体試料において、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２における多型を検出することを含む、行うことと、

ｉｉ）ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことであって、対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む、行うことと、

ｉｉｉ）遺伝的リスク評価を臨床的リスク評価と組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを決定することと、を含む。

【００５１】

一実施形態において、

ａ）０．１２４２３９のβ係数が、ｒｓ１０７５５７０９における各Ｇ対立遺伝子について割り当てられ、

ｂ）０．２７３７４８７のβ係数が、ｒｓ１１２３１７７４７における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、

ｃ）－０．２３６２５１３のβ係数が、ｒｓ１１２６４１６００における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられ、

ｄ）－０．１９９５８７９のβ係数が、ｒｓ１１８０７２４４８における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、

ｅ）０．２３７１９５５のβ係数が、ｒｓ２０３４８３１における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、

ｆ）０．１０１９０７４のβ係数が、ｒｓ７０２７９１１における各Ａ対立遺伝子について割り当てられ、

ｇ）－０．１０５８０２５のβ係数が、ｒｓ７１４８１７９２における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられる。

【００５２】
実施形態において、対象は、５０～８４歳の年齢であり、
ａ）対象が７０～７４歳の年齢である場合、０．５７４７７２７のβ係数が割り当てられ、
ｂ）対象が７５～７９歳である場合、０．８２４３７１１のβ係数が割り当てられ、
ｃ）対象が８０～８４歳の年齢である場合、１．０１３９７３のβ係数が割り当てられ、
ｄ）対象が男性である場合、０．２４４４８９１のβ係数が割り当てられ、
ｅ）対象が白人以外の民族性である場合、０．２９３１１のβ係数が割り当てられ、
ｆ）対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（$ｍ^2$の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．６０２０５６を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、
ｇ）対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、０．４０４１３７のβ係数が割り当てられ、
ｈ）対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６９３８４９４のβ係数が割り当てられ、
ｉ）対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、０．４２９７６１２のβ係数が割り当てられ、
ｊ）対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、１．００３８７７のβ係数が割り当てられ、
ｋ）対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、０．２９２２３０７のβ係数が割り当てられ、
ｌ）対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、０．２５５８４６４のβ係数が割り当てられ、
ｍ）対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、１．１７３７５３のβ係数が割り当てられる。
【００５３】
実施形態において、対象は、１８～４９歳の年齢であり、
ａ）対象が１８～２９歳の年齢である場合、－１．３１１１のβ係数が割り当てられ、
ｂ）対象が３０～３９歳の年齢である場合、－０．８３４８のβ係数が割り当てられ、
ｃ）対象が４０～４９歳の年齢である場合、－０．４０３８のβ係数が割り当てられ、
ｄ）対象が男性である場合、０．２４４４８９１のβ係数が割り当てられ、
ｅ）対象が白人以外の民族性である場合、０．２９３１１のβ係数が割り当てられ、
ｆ）対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（$ｍ^2$の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．６０２０５６を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、
ｇ）対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、０．４０４１３７のβ係数が割り当てられ、
ｈ）対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６９３８４９４のβ係数が割り当てられ、
ｉ）対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、０．４２９７６１２のβ係数が割り当てられ、
ｊ）対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、１．００３８７７のβ係数が割り当てられ、
ｋ）対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、０．２９２２３０７のβ係数が割り当てられ、
ｌ）対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、０．２５５８４６４のβ係数が割り当てられ、
ｍ）対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、１．１７３７５３のβ係数が割り当てられる。

【００５４】
実施形態において、対象は、１８～８４歳の年齢であり、
ａ）対象が１８～２９歳の年齢である場合、－１．３１１１のβ係数が割り当てられ、
ｂ）対象が３０～３９歳の年齢である場合、－０．８３４８のβ係数が割り当てられ、
ｃ）対象が４０～４９歳の年齢である場合、－０．４０３８のβ係数が割り当てられ、
ｄ）対象が７０～７４歳の年齢である場合、０．５７４７７２７のβ係数が割り当てられ、
ｅ）対象が７５～７９歳の年齢である場合、０．８２４３７１１のβ係数が割り当てられ、
ｆ）対象が８０～８４歳の年齢である場合、１．０１３９７３のβ係数が割り当てられ、
ｇ）対象が男性である場合、０．２４４４８９１のβ係数が割り当てられ、
ｈ）対象が白人以外の民族性である場合、０．２９３１１のβ係数が割り当てられ、
ｉ）対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（$ｍ^2$の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．６０２０５６を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、
ｊ）対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、０．４０４１３３７のβ係数が割り当てられ、
ｋ）対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６９３８４９４のβ係数が割り当てられ、
ｌ）対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、０．４２９７６１２のβ係数が割り当てられ、
ｍ）対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、１．００３８７７のβ係数が割り当てられ、
ｎ）対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、０．２９２２３０７のβ係数が割り当てられ、
ｏ）対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、０．２５５８４６４のβ係数が割り当てられ、
ｐ）対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、１．１７３７５３のβ係数が割り当てられる。

【００５５】
実施形態において、ステップｉｉｉ）では、遺伝的リスク評価は、以下の式を使用して臨床的リスク評価と組み合わされ、
ロングオッズ（ＬＯ）＝－１．３６５２３＋ＳＲＦ＋Σ臨床β係数
式中、ＳＲＦは、以下の式を使用して決定されるＳＮＰリスク係数である。
Σ（リスク対立遺伝子の数×ＳＮＰβ係数）

【００５６】
別の態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対して重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法を提供し、方法は、
ｉ）ヒト対象の遺伝的リスク評価を行うことであって、遺伝的リスク評価が、ヒト対象に由来する生体試料において、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１５４９２９８２、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ１９８４１６２、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２における多型を検出することを含む、行うことと、
ｉｉ）ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことであって、臨床的リスク評価が、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒト

が肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む、行うことと、
ｉｉｉ）遺伝的リスク評価を臨床的リスク評価と組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを決定することと、を伴う。
【００５７】
実施形態において、
ａ）０．１２３１７６６のβ係数が、ｒｓ１０７５５７０９における各Ｇ対立遺伝子について割り当てられ、
ｂ）０．２５７６６９２のβ係数が、ｒｓ１１２３１７７４７における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、
ｃ）－０．２３８４００１のβ係数が、ｒｓ１１２６４１６００における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられ、
ｄ）－０．１９６５６０９のβ係数が、ｒｓ１１８０７２４４８における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、
ｅ）０．２４１４７９２のβ係数が、ｒｓ２０３４８３１における各Ｃ対立遺伝子について割り当てられ、
ｆ）０．０９９８４５９のβ係数が、ｒｓ７０２７９１１における各Ａ対立遺伝子について割り当てられ、
ｇ）－０．１０３２０４４のβ係数が、ｒｓ７１４８１７９２における各Ｔ対立遺伝子について割り当てられ、
ｈ）０．４１６３５７５のβ係数が、ｒｓ１１５４９２９８２における各Ａ対立遺伝子について割り当てられ、
ｉ）０．１０３４３６２のβ係数が、ｒｓ１９８４１６２における各Ａ対立遺伝子について割り当てられる。
【００５８】
更なる実施形態において、対象は、５０～８４歳の年齢であり、
ａ）対象が６５～６９歳の年齢である場合、０．１６７７５６６のβ係数が割り当てられ、
ｂ）対象が７０～７４歳の年齢である場合、０．６３５２６８２のβ係数が割り当てられ、
ｃ）対象が７５～７９歳の年齢である場合、０．８９４０５４８のβ係数が割り当てられ、
ｄ）対象が８０～８４歳の年齢である場合、１．０８２４７７のβ係数が割り当てられ、
ｅ）対象が男性である場合、０．２４１８４５４のβ係数が割り当てられ、
ｆ）対象が白人以外の民族性である場合、０．２９６７７７７のβ係数が割り当てられ、
ｇ）対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（$ｍ^2$の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．５６０９４３を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、
ｈ）対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、０．３９５０１１３のβ係数が割り当てられ、
ｉ）対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６６５０２５７のβ係数が割り当てられ、
ｊ）対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、０．４１２６６３３のβ係数が割り当てられ、
ｋ）対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、１．００１０７９のβ係数が割り当てられ、
ｌ）対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、０．２６４０９８９

のβ係数が割り当てられ、
ｍ）対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、０．２３８１５７９のβ係数が割り当てられ、
ｎ）対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、１．１４８４９６のβ係数が割り当てられ、
ｏ）対象がＡＢＯ血液型を有する場合、－０．２２９７３７のβ係数が割り当てられ、
ｐ）対象が今までに免疫不全疾患を有すると診断されたことがある場合、０．６０３３５４１のβ係数が割り当てられ、
ｑ）対象が今までに肝臓疾患を有すると診断されたことがある場合、０．２３０１９０２のβ係数が割り当てられる。

【００５９】
実施形態において、ステップｉｉｉ）では、遺伝的リスク評価は、以下の式を使用して臨床的リスク評価と組み合わされ、
ロングオッズ（ＬＯ）＝１．４６９９３９＋ＳＲＦ＋Σ臨床β係数
式中、ＳＲＦは、以下の式を使用して決定されるＳＮＰリスク係数である。
Σ（リスク対立遺伝子の数×ＳＮＰβ係数）

【００６０】
実施形態において、本発明の方法は、対象がコロナウイルスに感染した場合に入院を必要とする確率を、以下の式を使用して決定することを更に含み、
$e^{LO}/(1+e^{LO})$
次いで１００を乗じて、入院が必要とされる可能性のパーセントを得る。

【００６１】
上記態様の各々の実施形態において、リスク評価はスコアを生成し、方法は、スコアを所定の閾値と比較することを更に含み、スコアが閾値以上である場合、対象は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクにあると評価される。

【００６２】
実施形態において、対象がコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを有すると決定される場合、対象は、低リスクとして評価される人よりも、又は集団における平均リスクと比較して、集中治療のために入院する可能性が高い。

【００６３】
更なる態様において、本発明は、コロナウイルス感染症についてヒト対象の定期的な診断検査の必要性を決定するための方法を提供し、本発明の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて対象のリスクを評価することを含む。

【００６４】
別の態様において、本発明は、ヒト対象におけるコロナウイルス感染症に対する重度の応答についてスクリーニングする方法を提供し、方法は、本発明の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて対象のリスクを評価することと、対象がコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを有すると評価される場合、対象におけるコロナウイルス感染症について定期的にスクリーニングすることと、を含む。

【００６５】
上記の２つの態様の実施形態において、スクリーニングは、ウイルス又はその症状について対象を分析することを含む。

【００６６】
更なる態様において、本発明は、予防的な抗コロナウイルス療法についてヒト対象の必要性を決定するための方法を提供し、方法は、本発明の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクを評価することを含む。

【００６７】
更に別の態様において、本発明は、ヒト対象におけるコロナウイルス感染症に対する重

度の応答のリスクを予防又は低減するための方法を提供し、方法は、本発明の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて対象のリスクを評価し、それらがコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを有すると評価される場合、

１）抗コロナウイルス療法を投与すること、及び／又は

２）対象を隔離すること、を含む。

【００６８】

一態様において、本発明は、コロナウイルス感染症のリスクにあるヒト対象におけるコロナウイルス感染症に対する重度の応答を予防する際の使用のための抗コロナウイルス感染症療法を提供し、対象は、本発明の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを有すると評価される。

【００６９】

抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス療法などの多くの抗コロナウイルス療法が開発中にある。当業者は、成功することが示された任意の療法を上記の方法で使用することができることを理解するであろう。可能性のある例には、呼吸を補助する挿管、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスなどの抗コロナウイルスワクチン、回復期血漿（感染したことがあり、ウイルスに対する抗体が現れ、次いで回復している人々からの血漿）、クロロキン、ヒドロキシクロロキン（亜鉛を含有又は無含有）、ファビピラビル、レムデシビル、イベルメクチン、クエルセチン、カレトラ（ロピナビル／リトナビル）、アルビドール、バリシチニブ、ＣＭ４６２０－ＩＥ、ＩＬ－６阻害剤、トシリズマブ、及び間葉系幹細胞などの幹細胞が含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態において、療法は、ビタミンＤである。他の療法の例には、デキサメタゾン（又はプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、若しくはヒドロコルチゾンなどの他のコルチコステロイド）、レムデシビルと組み合わせたバリシチニブ、抗凝固薬（「血液シンナー」）、バムラニビマブ及びエテセビマブ、回復期血漿、コルチコステロイドを伴うトシリズマブ、カシリビマブ及びイムデビマブ、アトルバスタチン、ＧＲＰ７８、並びにｓｉＲＮＡ－ナノ粒子製剤が含まれる。

【００７０】

ワクチン（又は実際に可能性のある多くの異なる抗コロナウイルス療法）が開発されると、供給の問題が発生する可能性が高くなり、一人が、他の人と比較して最初にワクチンを受け取る理由について決定する必要がある。したがって、本発明を使用して、誰が最もリスクにあるかを決定することができ、抗コロナウイルス療法（ワクチンなど）は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発現する可能性が高いと評価された人々に最初に投与される。

【００７１】

実施形態において、ワクチンは、ｍＲＮＡワクチンである。実施形態において、ワクチンは、タンパク質ワクチンである。投与することができるワクチンの例としては、Ｐｆｉｚｅｒ－ＢｉｏＮＴｅｃｈワクチン、Ｍｏｄｅｒｎａワクチン、Ｊｏｈｎｓｏｎ　＆　Ｊｏｈｎｓｏｎワクチン、Ｏｘｆｏｒｄ－ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａワクチン、及びＮｏｖａｖａｘワクチンが含まれるが、これらに限定されない（例えば、Ｋａｔｅｌｌａ，２０２１を参照されたい）。

【００７２】

別の実施形態において、本発明は、候補療法の臨床試験におけるヒト対象群を層別化するための方法を提供し、方法は、本発明の方法を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症することについて対象の個別リスクを評価することと、評価の結果を使用して、療法に応答する可能性がより高い対象を選択することと、を含む。

【００７３】

また、２つ以上の核酸を増幅するための少なくとも２つのプライマーのセットを含むキットが提供され、２つ以上の核酸は、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む。

【００７４】
実施形態において、キットは、表４に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーのセットを含む。
【００７５】
別の態様において、本発明は、２つ以上の核酸にハイブリダイズするための少なくとも２つのプローブのセットを含む遺伝子アレイを提供し、２つ以上の核酸は、表１～６、８、１９、若しくは２２のいずれか１つから選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む。
【００７６】
実施形態において、アレイは、表４に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸にハイブリダイゼーションするプローブを含む。
【００７７】
一態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのコンピュータ実施方法を提供し、方法はプロセッサ及びメモリを含む計算システムで操作可能であり、方法は、
ヒト対象に関する遺伝的リスクデータを受け取ることであって、遺伝的リスクデータが、本発明の方法によって得られた、受け取ることと、
データを処理して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを出力することと、を含む。
【００７８】
一態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのコンピュータ実施方法を提供し、方法はプロセッサ及びメモリを含む計算システムで操作可能であり、方法は、
ヒト対象に関する臨床的リスクデータ及び遺伝的リスクデータを受け取ることであって、臨床的リスクデータ及び遺伝的リスクデータが、本発明の方法によって得られた、受け取ることと、
データを処理して、臨床的リスクデータを遺伝的リスクデータと組み合わせ、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを出力することと、を含む。
【００７９】
更なる態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのコンピュータ実施方法を提供し、方法はプロセッサ及びメモリを含む計算システムで操作可能であり、方法は、
ヒト対象に関連する少なくとも１つの臨床変数を受け取ることであって、少なくとも１つの臨床変数が、本発明の方法を使用して得られた、受け取ることと、
データを処理して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、
コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを出力することと、を含む。
【００８０】
上記３つの態様の実施形態において、データを処理することは、リスク評価モデルを使用して行われ、リスク評価モデルは、コロナウイルス感染症応答重症度並びに遺伝的データ及び／又は臨床的データに関連するデータを含むトレーニングデータセットを使用してトレーニングされている。別の実施形態において、方法は、リスクをユーザに表示又は伝達することを更に含む。
【００８１】
一態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト

対象のリスクを評価するためのシステムを提供し、方法は、
本発明の方法によるヒト対象の遺伝的リスク評価を行うためのシステム命令、及び
コロナウイルス感染症に対して重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得るためのシステム命令を含む。
【００８２】
一態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのシステムを提供し、方法は、
本発明の方法による、ヒト対象の臨床的リスク評価及び遺伝的リスク評価を行うためのシステム命令、並びに
臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得るためのシステム命令を含む。
【００８３】
一態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するためのシステムを提供し、方法は、
請求項２０～２６、又は３６～３９のいずれか一項に記載の方法を使用して、ヒト対象の臨床的リスク評価を行うためのシステム命令、及び
コロナウイルス感染症に対して重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得るためのシステム命令を含む。
【００８４】
実施形態において、対象に関するリスクデータは、計算システムに接続されたユーザインターフェースから受け取られる。別の実施形態において、対象に関するリスクデータは、無線通信ネットワークを介してリモートデバイスから受け取られる。別の実施形態において、ユーザインターフェース又はリモートデバイスは、ＳＮＰアレイプラットフォームである。別の実施形態において、出力することは、計算システムに接続されたユーザインターフェースに情報を出力することを含む。別の実施形態において、出力することは、無線通信ネットワークを介してリモートデバイスに情報を伝達することを含む。
【００８５】
本明細書の任意の実施形態は、別段明記されない限り、任意の他の実施形態に必要な変更を加えて適用されるものと理解されるべきである。
【００８６】
本発明は、本明細書に記載される特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではなく、例証の目的のみが意図される。機能的に同等な製品、組成物、及び方法は、本明細書に記載されるように、明らかに本発明の範囲内である。
【００８７】
本明細書全体を通して、特に別段の記載がないか、又は文脈が別段必要としない限り、単一のステップ、物質の組成物、ステップの群、又は物質の組成物の群は、それらのステップ、物質の組成物、ステップの群、又は物質の組成物の群のうちの１つ及び複数（すなわち、１つ以上）を包含するものと捉えられるべきである。
【００８８】
本発明は、以下の非限定的な実施例によって、及び添付の図面を参照して以下に説明される。
【図面の簡単な説明】
【００８９】
【図１】異なる情報量を有するモデルにおける受診者動作特性曲線。受診者動作特性曲線下の面積は、組み合わせたモデルでは０．７８６、臨床的モデルでは０．７２３、ＳＮＰスコアでは０．６８０、年齢及び性別モデルでは０．６３５だった。
【図２】（ａ）症例及び（ｂ）対照のＣＯＶＩＤリスクスコアの分布。分布の表示を容易にするために、スコアが１５を超える１３０例（１３％）の症例及び６例（１％）の対照が省略されていることに注意されたい。
【図３】ＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋにおけるｃｏｖｉｄ－１９リスクスコアの分布。分布の表

示を容易にするために、スコアが１５を超える７，７６９（１．８％）は省略されていることに注意されたい。
【図４】年齢及び性別モデルにおける受診者動作特性曲線並びに３０％検証データセットの「完全モデル」。新規モデルは、０．７３２（９５％ＣＩ＝０．７０８、０．７５６）の曲線下面積（ＡＵＣ）を有し、年齢及び性別モデルは、０．６７１（９５％ＣＩ＝０．６４６、０．６９６）のＡＵＣを有する。
【図５】検証データセットにおける、（Ａ）年齢及び性別モデル、並びに（Ｂ）「完全モデル」に関する較正プロット。
【図６】（Ａ）年齢及び性別モデル、並びに（Ｂ）完全モデル関するＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋの全てにおける重症ＣＯＶＩＤ－１９の確率の分布。
【発明を実施するための形態】
【００９０】
一般的な技術及び定義
別途具体的に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者に一般に理解されるものと同じ意味（例えば、疫学分析、分子遺伝学、リスク評価、及び臨床試験）を有するものと理解されるべきである。
【００９１】
別段の指示がない限り、本発明に利用される組換えタンパク質、細胞培養、及び免疫学的技法は、標準的な手順であり、当業者に周知である。かかる技法は、Ｊ．Ｐｅｒｂａｌ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９８４）、Ｊ．Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｕｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９８９）、Ｔ．Ａ．Ｂｒｏｗｎ（ｅｄｉｔｏｒ），Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １ ａｎｄ ２，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ（１９９１）、Ｄ．Ｍ．Ｇｌｏｖｅｒ ａｎｄ Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ（ｅｄｉｔｏｒｓ），ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－４，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ（１９９５ ａｎｄ １９９６）、及びＦ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｉｔｏｒｓ），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂ．Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ（１９８８、現在までの全ての更新を含む）、Ｅｄ Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄａｖｉｄ Ｌａｎｅ（ｅｄｉｔｏｒｓ）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｕｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，（１９８８）、並びにＪ．Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｉｔｏｒｓ）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（現在までの全ての更新を含む）などの出典における参考文献全体を通して報告され、説明されている。
【００９２】
本開示は、特定の実施形態に限定されず、それは、もちろん、変化し得ることを理解されたい。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図するものではないことも理解されたい。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数及び単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」の用語は、内容が別途明確に指示しない限り、例えば、任意選択的に複数の指示物を含む。したがって、例えば、「プローブ（ａ ｐｒｏｂｅ）」への言及は、任意選択的に、複数のプローブ分子を含み、同様に、文脈に応じて、「核酸（ａ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）」という用語の使用は、任意選択的に、その核酸分子の多くのコピーを含む。
【００９３】
「及び／又は」という用語、例えば、「Ｘ及び／又はＹ」は、「Ｘ及びＹ」又は「Ｘ又はＹ」のいずれかを意味し、両方の意味すること又はいずれかを意味することの明示的な

支持を提供すると理解されなければならない。

【００９４】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、反する記載がない限り、示された値の＋／－１０％、より好ましくは＋／－５％、より好ましくは＋／－１％を指す。

【００９５】

本明細書全体を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という単語、又は「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」若しくは「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変化形は、記載された要素、整数、若しくはステップ、又は要素、整数、若しくはステップの群の包含を意味するが、任意の他の要素、整数、若しくはステップ、又は要素、整数、若しくはステップの群の除外を意味するものではないことが理解されるであろう。

【００９６】

「コロナウイルス」は、典型的には、ヒトにおける呼吸器感染症などの哺乳類及び鳥類に疾患を引き起こす関連するＲＮＡウイルスのグループである。コロナウイルスは、ファミリーであるコロナウイルス科におけるサブファミリーであるオルトコロナウイルス亜科を構成する。コロナウイルスは、プラス鎖、一本鎖ＲＮＡゲノム及びラセン対称性のヌクレオカプシドを有するエンベロープウイルスである。コロナウイルスは、その表面から突き出す特徴的な棍棒形状のスパイクを有する。疾患をヒトに引き起こすコロナウイルスの例には、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、ヒトコロナウイルスＯＣ４３、ヒトコロナウイルスＨＫＵ１、ヒトコロナウイルス２２９Ｅ、及びヒトコロナウイルスＮＬ６３が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株は、Ｌ株、Ｓ株、Ｖ株、Ｇ株、ＧＲ株、ＧＨ株、ｈＣｏＶ－１９／Ａｕｓｔｒａｌｉａ／ＶＩＣ０１／２０２０、ベータＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ／ＷＩＶ０４／２０１９、Ｂ．１．１．７変異体、Ｂ．１．３５１変異体、Ｂ．１．４２７変異体、Ｂ．１．４２９変異体、及びＰ．１変異体から選択されるが、これらに限定されない。

【００９７】

本明細書で使用される場合、「リスク評価」は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクを評価することができるプロセスを指す。リスク評価には、典型的には、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクに関連する情報を得ることと、その情報を評価することと、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクを、例えば、リスクスコアを生成することによって、定量化することと、が含まれる。

【００９８】

本明細書で使用される場合、「コロナウイルス感染症に対する重度の応答」という用語は、対象が入院すること、対象の生命が危険にあること、又は対象が呼吸の支援を必要とすることが当然なものとして医師によって考慮される、任意の因子又はその症状を包含する。コロナウイルス感染症に対する重度の応答の症状の例には、呼吸困難又は息切れ、胸の痛み又は圧迫、発話の喪失又は運動の喪失が含まれるが、これらに限定されない。コロナウイルス感染症に対する重度の応答について素因を示す表現型は、例えば、コロナウイルス感染症に対する重度の応答が、所与の一連の環境条件下（食事、身体活動レジメン、地理的位置など）で関連する一般集団のメンバーよりも、表現型を有する個人において発症する、より高い可能性を示すことができる。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「生体試料」は、ヒト患者からか、又はヒト患者に由来する核酸、特にＤＮＡを含む任意の試料、例えば、患者からの体液（血液、唾液、尿など）、生検、組織、及び／又は排泄物を指す。したがって、組織生検、便、痰、唾液、血液、リンパなどは、本質的に適切な核酸を含有する任意の目的の組織と同様に、多型について容易にスクリーニングすることができる。一実施形態において、生体試料は、頬細胞試料である。これらの試料は、通常、インフォームドコンセント後、標準的な医学的検査法に

よって患者から採取される。試料は、患者から直接的に得られた形態にあり得るか、又は少なくとも部分的に処理（精製）されて、少なくともいくつかの非核酸材料が除去され得る。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「性別（ｇｅｎｄｅｒ）」及び「性（ｓｅｘ）」は交換可能に使用され、個人の生物学的生殖構造を指す。一実施形態において、個人の性別／性は、自身で特定される。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「ヒト対象」、「ヒト」、及び「対象」は、互換的に使用され、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクについて評価される個人を指す。

【０１０２】

「多型」は、可変である遺伝子座であり、すなわち、集団内で、多型におけるヌクレオチド配列は、２つ以上のバージョン又は対立遺伝子を有する。多型の一例は、「一塩基多型」（ＳＮＰ）であり、ゲノム内の単一ヌクレオチド位置における多型である（特定された位置におけるヌクレオチドは、個人又は集団間で変化する）。他の例には、多型遺伝子座における１つ以上の塩基対の欠失又は挿入が含まれる。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「ＳＮＰ」又は「一塩基多型」という用語は、個体間の遺伝子変異、例えば、可変である生物のＤＮＡにおける単一の窒素塩基位置を指す。本明細書で使用される場合、「ＳＮＰ」は、ＳＮＰの複数形である。もちろん、本明細書でＤＮＡを指す場合、かかる言及は、アンプリコンなどのＤＮＡの誘導体、そのＲＮＡ転写物などを含み得る。

【０１０４】

「対立遺伝子」という用語は、特定の遺伝子座で生じるか又はコードされる２つ以上の異なるヌクレオチド配列のうちの１つ、又はかかる遺伝子座によってコードされる２つ以上の異なるポリペプチド配列のうちの１つを指す。例えば、第１の対立遺伝子は、１つの染色体上で生じることができるが、第２の対立遺伝子は、第２の相同染色体上で生じ、例えば、ヘテロ接合性個体の異なる染色体に、又は集団内の異なるホモ接合性若しくはヘテロ接合性個体間で生じる。対立遺伝子は、それが形質に関連している場合、かつ対立遺伝子の存在が、形質又は形質形態が対立遺伝子を含む個体において生じる指標である場合、形質と「正に」相関する。対立遺伝子は、それが形質に関連している場合、かつ対立遺伝子の存在が、形質又は形質形態が対立遺伝子を含む個体において生じない指標である場合、形質と「負に」相関する。

【０１０５】

マーカー多型又は対立遺伝子は、その表現型と統計的に（正又は負に）結びつくことができる場合、特定の表現型（コロナウイルス感染症感受性に対する重度の応答など）と「相関」又は「関連」している。多型又は対立遺伝子が統計的に関連しているかを決定するための方法は、当業者に既知である。すなわち、特定された多型は、対照集団（例えば、コロナウイルス感染症に対する重度な応答を有さない個人）よりも、症例集団（例えば、コロナウイルス感染症患者に対する重度の応答）においてより一般的に生じる。この相関関係は、しばしば本質的に因果関係であると推測されるが、それは必要とされず、表現型の基礎となる形質における遺伝子座との単純な遺伝子連結（関連付け）は、十分、相関／関連を生じさせる。

【０１０６】

「連鎖不平衡」（ＬＤ）という語句は、２つの隣接する多型遺伝子型間の統計的相関関係を説明するために使用される。典型的には、ＬＤは、配偶子間のハーディー・ワインベルグ平衡（統計的独立性）を仮定して、２つの遺伝子座におけるランダム配偶子の対立遺伝子間の相関関係を指す。ＬＤは、Ｌｅｗｏｎｔｉｎの関連パラメータ（Ｄ’）又はピアソン相関係数（ｒ）のいずれかで定量化される（Ｄｅｖｌｉｎ　ａｎｄ　Ｒｉｓｃｈ，１

９９５）。１のＬＤ値を有する２つの遺伝子座は、完全なＬＤにあると言われる。対極では、０のＬＤ値を有する２つの遺伝子座は、連鎖平衡にあると称される。連鎖不平衡は、ハプロタイプ頻度の推定のための期待値最大化アルゴリズム（ＥＭ）の適用後に計算される（Ｓｌａｔｋｉｎ　ａｎｄ　Ｅｘｃｏｆｆｉｅｒ，１９９６）。隣接する遺伝子型／遺伝子座における本開示によるＬＤ（r^2）値は、０．１を上回り、好ましくは０．２を上回り、より好ましくは０．５を上回り、より好ましくは０．６を上回り、更により好ましくは０．７を上回り、より好ましくは０．８を上回り、より好ましくは０．９を上回り、理想的には約１．０から選択される。

【０１０７】

当業者が、本開示の多型と連鎖不平衡にある多型を容易に識別することができる別の方法は、２つの遺伝子座についてＬＯＤスコアを決定することである。ＬＯＤは、「オッズの対数」を表し、２つの遺伝子、又は遺伝子及び疾患遺伝子が、染色体上で互いに近くに位置する可能性があり、したがって遺伝される可能性が高いかの統計的推定値である。約２～３以上のＬＯＤスコアは、一般に、２つの遺伝子が染色体上で互いに近接して位置していることを意味すると理解される。本開示の多型と連鎖不平衡にある多型の様々な例が、表１～６、８、１９、又は２２に示される。本発明者らは、本開示の多型と連鎖不平衡にある多型の多くが、約２～５０のＬＯＤスコアを有することを見出している。したがって、実施形態において、隣接する遺伝子型／遺伝子座における本開示によるＬＯＤ値は、少なくとも２超、少なくとも３超、少なくとも４超、少なくとも５超、少なくとも６超、少なくとも７超、少なくとも８超、少なくとも９超、少なくとも１０超、少なくとも２０超、少なくとも３０超、少なくとも４０超、少なくとも５０超から選択される。

【０１０８】

別の実施形態において、本開示の多型と連鎖不平衡にある多型は、約２０センチモルガン（ｃＭ）以下の特定された遺伝子組換え距離を有することができる。例えば、１５ｃＭ以下、１０ｃＭ以下、９ｃＭ以下、８ｃＭ以下、７ｃＭ以下、６ｃＭ以下、５ｃＭ以下、４ｃＭ以下、３ｃＭ以下、２ｃＭ以下、１ｃＭ以下、０．７５ｃＭ以下、０．５ｃＭ以下、０．２５ｃＭ以下、又は０．１ｃＭ以下。例えば、単一の染色体セグメント内の２つの連結した遺伝子座は、約２０％、約１９％、約１８％、約１７％、約１６％、約１５％、約１４％、約１３％、約１２％、約１１％、約１０％、約９％、約８％、約７％、約６％、約５％、約４％、約３％、約２％、約１％、約０．７５％、約０．５％、約０．２５％、又は約０．１％以下の頻度で、互いに減数分裂中に組換えを行うことができる。

【０１０９】

別の実施形態において、本開示の多型と連鎖不平衡にある多型は、少なくとも１００ｋｂ（これは、局所組換え率に応じて、ヒトにおいて約０．１ｃＭと相関する）、少なくとも５０ｋｂ、少なくとも２０ｋｂ以下の互いの範囲内にある。

【０１１０】

例えば、特定の多型のための代用マーカーを特定するための１つのアプローチは、標的多型を囲む多型が連鎖不平衡にあり、そのため、疾患感受性に関する情報を提供することができると仮定する単純な戦略を含む。したがって、本明細書に記載されるように、代用マーカーは、ＨＡＰＭＡＰなどの公開されている利用可能なデータベースから、代用マーカー候補の選択に好適であることが科学界で認められている特定の基準を満たす多型を検索することによって、特定することができる（例えば、表３の多型の代用を提供する表６ａ、及び表４の多型の代用を提供する表６ｂを参照されたい）。

【０１１１】

「対立遺伝子頻度」は、対立遺伝子が個体内、系統内、又は系統の集団内の遺伝子座に存在する頻度（比率又はパーセント）を指す。例えば、対立遺伝子「Ａ」について、遺伝子型「ＡＡ」、「Ａａ」、又は「ａａ」の二倍体個体は、それぞれ、１．０、０．５、又は０．０の対立遺伝子頻度を有する。系統又は集団内の対立遺伝子頻度（例えば、症例又は対照）は、その系統又は集団からの個体の試料の対立遺伝子頻度を平均化することによって推定することができる。同様に、集団を構成する系統の対立遺伝子頻度を平均化する

ことによって、系統の集団内の対立遺伝子頻度を計算することができる。実施形態において、「対立遺伝子頻度」という用語を使用して、マイナー対立遺伝子頻度（ＭＡＦ）を定義する。ＭＡＦは、所与の集団において最も一般的でない対立遺伝子が生じる頻度を指す。

【０１１２】

個体は、個体が所与の遺伝子座に１つのタイプの対立遺伝子のみを有する場合、「ホモ接合型」である（例えば、二倍体個体は、２つの相同染色体の各々で遺伝子座に同じ対立遺伝子のコピーを有する）。個体は、２つ以上の対立遺伝子型が所与の遺伝子座に存在する場合、「ヘテロ接合型」である（例えば、２つの異なる対立遺伝子の各々の１つのコピーを有する二倍体個体）。「均質性」という用語は、グループのメンバーが１つ以上の特定の遺伝子座で同じ遺伝子型を有することを示す。対照的に、「異質性」という用語は、グループ内の個体が１つ以上の特定の遺伝子座で遺伝子型が異なることを示すために使用される。

【０１１３】

「遺伝子座」は、染色体位置又は領域である。例えば、多型遺伝子座は、多型核酸、形質決定因子、遺伝子、又はマーカーが配置される位置又は領域である。更なる例では、「遺伝子座」は、特定の遺伝子が見出され得る種のゲノムにおける特定の染色体位置（領域）である。

【０１１４】

「マーカー」、「分子マーカー」、又は「マーカー核酸」は、遺伝子座又は連鎖遺伝子座を識別するときに基準点として使用されるヌクレオチド配列又はそのコード生成物（例えば、タンパク質）を指す。マーカーは、ゲノムヌクレオチド配列に、又は発現ヌクレオチド配列（例えば、ＲＮＡ、ｎＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡなど）に、又はコードされたポリペプチドに由来し得る。本用語はまた、例えば、プローブ又はマーカー配列を増幅することができるプライマー対として使用される核酸など、マーカー配列に相補的又は隣接する核酸配列を指す。「マーカープローブ」は、マーカー遺伝子座、例えば、マーカー遺伝子座配列に相補的な核酸プローブの存在を特定するために使用することができる核酸配列又は分子である。核酸は、例えば、ワトソン－クリック塩基対形成規則に従って、溶液中で特異的にハイブリダイズする場合、「相補的」である。「マーカー遺伝子座」は、第２の連鎖遺伝子座、例えば、表現型の形質の集団変異をコードするか、若しくはそれに寄与する連鎖したか、又は相関した遺伝子座の存在を追跡するために使用することができる遺伝子座である。例えば、マーカー遺伝子座を使用して、マーカー遺伝子座に遺伝的又は物理的に連結されている、定量的形質遺伝子座（ＱＴＬ）などの遺伝子座における対立遺伝子の分離を監視することができる。したがって、「マーカー対立遺伝子」、代替的に「マーカー遺伝子座の対立遺伝子」は、マーカー遺伝子座について多型である集団においてマーカー遺伝子座に認められる複数の多型ヌクレオチド配列のうちの１つである。特定されたマーカーの各々は、関連する表現型に寄与する遺伝子エレメント、例えばＱＴＬに物理的及び遺伝的に近接している（物理的及び／又は遺伝的連結をもたらす）ことが予想される。集団のメンバー間の遺伝子多型に対応するマーカーは、当該技術分野で十分確立された方法によって検出することができる。これらには、例えば、ＤＮＡ配列決定、ＰＣＲベースの配列特異的増幅法、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）の検出、アイソザイムマーカーの検出、対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション（ＡＳＨ）の検出、単一ヌクレオチド伸長の検出、ゲノムの増幅可変配列の検出、自家持続配列複製の検出、単一配列反復（ＳＳＲ）の検出、一塩基多型（ＳＮＰ）の検出、又は増幅断片長多型（ＡＦＬＰ）の検出が含まれる。

【０１１５】

核酸増幅の文脈における「増幅すること」という用語は、選択された核酸（又はその転写形態）の追加のコピーが生成される任意のプロセスである。典型的な増幅方法には、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）などのリガーゼ媒介法、及びＲＮＡポリメラーゼベース増幅（例えば、転写による）法を含む、様々なポリメラーゼ

ベースの複製方法が含まれる。

【０１１６】

「アンプリコン」は、増幅した核酸、例えば、任意の利用可能な増幅方法（例えば、ＰＣＲ、ＬＣＲ、転写など）で鋳型核酸を増幅することによって生成される核酸である。

【０１１７】

「遺伝子」は、１つ以上の発現分子、例えば、ＲＮＡ、又はポリペプチドを一緒にコードするゲノム中の１つ以上のヌクレオチドの配列である。遺伝子は、ＲＮＡに転写され、次いでポリペプチド配列に翻訳され得るコード配列を含むことができ、遺伝子の複製又は発現を補助する関連した構造又は調節配列を含むことができる。

【０１１８】

「遺伝子型」は、１つ以上の遺伝子座における個体（又は個体群）の遺伝子構成である。遺伝子型は、個体の１つ以上の既知の遺伝子座の対立遺伝子、典型的には、その親から受け継がれる対立遺伝子の編集によって定義される。

【０１１９】

「ハプロタイプ」は、一本鎖ＤＮＡ鎖上の複数の遺伝子座における個体の遺伝子型である。典型的には、ハプロタイプによって説明される遺伝子座は、物理的及び遺伝的に連結されており、すなわち、同じ染色体鎖上にある。

【０１２０】

マーカー（多型）、プローブ、又はプライマーの「セット」は、共通の目的、例えば、特定の遺伝子型（例えば、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスク）を有する個体を特定するために使用される、マーカー、プローブ、若しくはプライマー、又はそれら誘導されるデータの収集若しくは群を指す。多くの場合、マーカー、プローブ、若しくはプライマーに対応するデータ、又はそれらの使用から引き出されるデータは、電子媒体に保存される。セットの各メンバーの各々は、特定された目的に関して有用性を有するが、セット並びにマーカーの全てではないがいくつかを含むサブセットから選択される個別マーカーも、特定された目的を達成するのに有効である。

【０１２１】

上述の多型及び遺伝子、並びに対応するマーカープローブ、アンプリコン、又はプライマーは、本明細書の任意のシステムにおいて、物理的核酸の形態、又は核酸の配列情報を含むシステム命令の形態のいずれかで具現化することができる。例えば、システムは、本明細書に記載の遺伝子又は多型に対応する（又はその一部を増幅する）プライマー又はアンプリコンを含むことができる。上記の方法のように、マーカープローブ又はプライマーのセットは、任意選択的に、複数の当該遺伝子又は遺伝子座における複数の多型を検出する。したがって、例えば、マーカープローブ又はプライマーのセットは、これらの多型若しくは遺伝子、又は本明細書に定義される任意の他の多型、遺伝子、若しくは遺伝子座の各々における少なくとも１つの多型を検出する。任意のかかるプローブ又はプライマーには、任意のかかる多型若しくは遺伝子のヌクレオチド配列、又はその相補的核酸、若しくはその転写産物（例えば、例えば、転写若しくはスプライシングによって、ゲノム配列から産生されるｎＲＮＡ又はｍＲＮＡ形態）を含むことができる。

【０１２２】

本明細書で使用される場合、「受診者動作特性曲線」（ＲＯＣ）は、識別閾値が変化する二成分分類子システムにおける感度対（１－特異性）のグラフプロットを指す。ＲＯＣはまた、真陽性の画分（ＴＰＲ＝真陽性率）対偽陽性の画分（ＦＰＲ＝偽陽性率）をプロットすることによって同等に表すことができる。相対動作特性曲線としても知られているが、それは基準が変化するような、２つの動作特性（ＴＰＲ及びＦＰＲ）の比較であるためである。ＲＯＣ分析は、可能性のある最適なモデルを選択し、コスト状況又はクラス分布から独立して（特定する前に）最適以下のモデルを破棄するツールを提供する。本開示の文脈において使用する方法は、当業者には明白であろう。

【０１２３】

本明細書で使用される場合、「第１の臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合

わせる」という語句は、評価の結果に依存する任意の好適な数学的分析を指す。例えば、第１の臨床的リスク評価及び遺伝的リスク評価の結果は、加算され得、より好ましくは乗算され得る。

【０１２４】

本明細書で使用される場合、「コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関する定期的なスクリーニング」及び「より頻繁なスクリーニング」という用語は、相対的な用語であり、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する特定されたリスクを有しない対象に推奨されるスクリーニングのレベルに対する比較に基づいている。

【０１２５】

遺伝的リスク評価

一態様において、本発明のコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法は、表１～３、５ａ若しくは６、又は表１～６、８、１９、若しくは２２のいずれか１つに提供される多型、又はそれと連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む。別の態様において、本発明の方法は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する多型について、対象の遺伝子型を２つ以上の遺伝子座で分析することによって行われる遺伝的リスク評価を含む。コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する様々な例示的な多型が本開示で考察される。これらの多型は、浸透率に関して変化し、多くは低浸透率多型であることが当業者によって理解されるであろう。

【０１２６】

「浸透率」という用語は、特定の多型が、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を有するヒト対象内で、それ自体を現す頻度を指すために本開示の文脈で使用される。「高浸透率」多型は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を有するヒト対象においてほぼ常に明白になるが、「低透過度」多型は、たまにしか明白にならない。実施形態において、本開示による遺伝的リスク評価の一部として評価される多型は、低浸透率多型である。

【０１２７】

当業者が理解するように、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを増加させる各多型は、１．０を超えるコロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連するオッズ比を有する。実施形態において、オッズ比は、１．０２を上回る。コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを減少させる各多型は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する１．０未満のオッズ比を有する。実施形態において、オッズ比は、０．９８未満である。かかる多型の例には、表１～３、５ａ、若しくは６、又は表１～６、８、１９、若しくは２２に提供されるもの、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型が含まれるが、これらに限定されない。実施形態において、遺伝的リスク評価は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクの増加に関連する多型を評価することを含む。別の実施形態において、遺伝的リスク評価は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクの減少に関連する多型を評価することを含む。別の実施形態において、遺伝的リスク評価は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクの増加に関連する多型及びコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクの減少に関連する多型を評価することを含む。

【表１－１】

表１－本発明の情報価値のある多型。

染色体	位置	SNP ID	対立遺伝子	関連における p 値
1	31624029	rs12083278	G,C	0.00000243
1	87628173	rs10873821	C,T	0.0000228
1	63766718	rs112728381	C,T	0.0000252
1	2998313	rs12745140	G,A	0.0000317
1	36374101	rs2765013	C,T	0.000039
1	36549664	rs2274122	G,A	0.000107
1	186287454	rs1830344	T,C	0.000127
1	187364290	rs7517532	G,C	0.000136
1	114893146	rs574339	T,C	0.000169
1	222722631	rs61825527	A,C	0.000194
1	31380174	rs4303117	A,C	0.000199
1	88237749	rs72714531	T,C	0.000223
1	101661978	rs11166552	C,T	0.000257
1	37147203	rs219007	C,T	0.000271
1	184803508	rs630030	A,G	0.000271
1	60210649	rs1004772	T,C	0.000289
1	83665753	rs9432945	C,T	0.000293
1	36172029	rs6664663	C,G	0.000304
1	161229986	rs5778200	A,AC	0.000326
1	107941708	rs17018870	G,A	0.000328
1	14216150	rs17350970	C,T	0.000346
1	55046392	rs300269	G,A	0.000355
1	230906775	rs3790971	A,G	0.000357
1	60214250	rs3990361	A,G	0.000386
1	208388679	rs78771609	A,G	0.000395
1	3680362	rs146866117	T,C	3.21516E-05
1	10993680	rs75721992	C,T	8.03153E-09
1	15698556	rs12562412	G,C	7.34872E-05
1	15758944	rs117338853	A,G	9.31685E-05
1	16109212	rs72647169	G,C	1.72286E-05
1	17295659	rs199765517	T,C	6.47434E-05
1	20072025	rs199727655	A,G	3.41489E-05
1	22538788	rs78360109	A,G	1.32276E-06
1	34829829	rs79955780	G,A	8.74145E-05
1	38661814	rs61778695	C,A	4.43093E-05
1	67804320	rs578200723	GTTA,G	0.000020482
1	72488455	rs116544454	T,G	1.85829E-05
1	109823418	rs144022094	T,C	3.57493E-05
1	109933450	rs56072034	A,G	4.12342E-05
1	168696733	rs76129265	T,G	7.51539E-05
1	204092087	rs201772428	A,G	4.3011E-06
1	206776460	rs35252702	A,G	1.56671E-07
1	207610967	rs61821114	T,C	3.00757E-05
1	210901242	rs1934624	A,T	5.48665E-05
1	218938774	rs76354174	A,G	7.54499E-05
1	230907829	rs143186556	A,G	5.46536E-05
1	231133014	rs200114138	A,G	3.96515E-06
1	46618634	rs17102023	G,A	0.5
1	150271556	rs115492982	A,G	0.01
1	152684866	rs2224986	T,C	0.8

【表１－２】

1	192526317	rs74508649	T,C	0.9
1	239197542	rs112317747	C,T	0.05
2	36905013	rs6714112	C,A	0.00000781
2	217524986	rs2270360	A,C	0.0000245
2	11239618	rs62120103	C,T	0.000116
2	42181679	rs6740960	A,T	0.00012
2	137073048	rs6430625	A,G	0.000144
2	75788396	rs759255	C,A	0.000181
2	11694251	rs4313952	A,G	0.000194
2	140976470	rs9941558	A,G	0.000196
2	13900135	rs61101702	TAATA,T	0.0002
2	182396974	rs6760007	T,C	0.0002
2	46584059	rs34136947	T,G	0.000222
2	6948980	rs55900661	G,A	0.000235
2	175367762	rs4972443	T,C	0.000237
2	217553774	rs3755137	T,A	0.000263
2	2965401	rs1729903	C,T	0.000271
2	182359592	rs16867434	T,C	0.000275
2	50825372	rs116302817	C,T	0.000322
2	217701606	rs111437052	A,G	0.000343
2	52551249	rs115352379	T,C	0.000344
2	45503541	rs6749256	G,C	0.000397
2	11662023	rs62120186	C,T	0.000403
2	52998723	rs62127009	A,G	0.000408
2	22958939	rs59447738	G,T	8.21388E-05
2	23005876	rs73918088	A,C	7.50922E-05
2	25861939	rs189303418	T,C	0.000040202
2	34108876	rs1718746	C,G	8.52475E-05
2	34119632	rs1705143	A,G	8.08594E-05
2	64630299	rs872241	G,A	7.17367E-05
2	64641736	rs11676644	C,T	0.000032141
2	115258481	rs56735442	A,G	3.59163E-05
2	122952399	rs75945051	G,A	4.38486E-05
2	126726522	rs76187206	C,G	5.74668E-05
2	160721407	chr2_160721407	A,AC	4.45501E-05
2	179428061	rs11896637	T,C	1.81846E-06
2	179441917	rs72646881	C,T	1.59099E-05
2	179612315	rs145581345	C,T	8.45307E-05
2	181910717	rs78593095	A,G	2.26398E-05
2	191278341	rs6725814	G,A	1.88302E-05
2	79895332	rs183569214	G,T	0.7
2	80029580	rs77764981	T,G	0.6
2	182353446	rs2034831	A,G	0.02
3	141408691	rs6440031	A,G	0.0000714
3	1093795	rs1504061	C,G	0.0000716
3	125837737	rs1868132	C,T	0.000102
3	125649876	rs6438947	T,C	0.000126
3	38759465	rs9990137	A,G	0.000148
3	155736888	rs4680228	C,T	0.000157
3	24759067	rs71328493	C,G	0.000213
3	46628726	rs1829538	G,T	0.000257
3	71238088	rs111323182	T,A	0.00027
3	143909347	rs13089585	T,C	0.000302
3	2357581	rs56035150	A,G	0.000318

【表１－３】

3	5893097	rs74827709	G,T	0.000342
3	21751839	rs1080021	A,G	0.000366
3	25519583	rs1864903	A,G	0.000366
3	173319456	rs6800283	T,C	0.000366
3	195949310	rs35516030	AG,A	0.000375
3	170214459	rs2008829	G,T	0.000376
3	38736230	rs12639182	C,T	0.000395
3	18486173	rs62240975	G,A	0.000405
3	170266664	rs139670481	AAATT,A	0.000406
3	170961913	rs115037737	G,A	0.000407
3	2748191	rs80225140	G,A	8.74289E-06
3	34944013	rs17032477	G,A	3.63638E-05
3	65100060	rs2128405	C,A	1.71219E-05
3	70783491	rs6766000	T,C	2.00031E-05
3	81810551	rs35196441	T,G	3.53506E-05
3	154812638	rs2196521	G,A	3.73634E-05
3	160379672	rs4679910	G,A	1.90222E-05
3	171853417	rs73167212	G,A	0.00002702
3	27188298	rs17317135	A,G	0.0000641
3	177796194	rs74911757	T,C	1.43291E-05
3	3184653	rs1705826	G,C	0.5
3	45841938	rs35896106	T,C	0.04
3	45900634	rs76374459	C,G	0.03
3	45908514	rs35652899	G,C	0.04
3	45916222	rs12639224	T,C	0.7
3	45916786	rs34901975	A,G	0.09
3	46018781	rs71615437	G,A	0.1
3	46049765	rs13433997	C,T	0.1
3	46180416	rs10510749	T,C	0.9
3	46222037	rs115102354	G,A	0.7
3	62936766	rs13062942	G,A	0.09
3	148718087	rs76488148	T,G	0.03
4	69705994	rs115162070	G,A	0.00000356
4	44418592	rs35540967	T,C	0.0000289
4	5821922	rs3774882	C,G	0.0000349
4	5821877	rs3774881	T,C	0.0000459
4	112613026	rs112641600	C,T	0.000058
4	106943200	rs11729561	T,C	0.000104
4	163076494	rs62331317	G,A	0.000113
4	5820342	rs28426993	C,T	0.000114
4	35945837	rs111866232	G,C	0.000157
4	106909473	rs78699658	A,G	0.000213
4	99439788	rs7668981	C,T	0.000273
4	187239747	rs7687352	A,G	0.000288
4	60236874	rs12498396	G,A	0.000292
4	60147523	rs13126577	T,C	0.000293
4	24316054	rs28735003	T,C	0.000295
4	96348686	rs4277782	T,C	0.000314
4	162009814	rs35850287	C,T	0.00033
4	39943691	rs115509062	G,C	6.54964E-05
4	45117625	rs75072424	A,G	2.80438E-05
4	69795670	rs144454074	A,G	4.19779E-05
4	73555556	rs28616128	G,A	3.02015E-06
4	75191300	rs115044024	C,T	4.15557E-05

【表１－４】

4	84216649	rs144185023	A,G	3.72469E-05
4	87939942	rs76456240	C,T	9.48747E-05
4	121958473	rs202221151	C,T	1.61977E-06
4	142326546	rs76589765	G,A	4.20983E-06
4	151724769	rs116015734	T,C	9.26679E-05
4	153821201	rs62319956	C,A	2.01266E-06
4	170238293	rs76519323	A,C	2.30315E-05
4	170498270	rs74557505	C,T	6.57926E-05
4	181162752	rs17069033	T,G	1.35337E-05
4	185567903	rs4647611	C,G	2.72675E-05
4	27383278	rs6810404	A,C	0.0000988
5	173989338	rs2220543	T,A	0.0000187
5	180216905	rs10577599	CAT,C	0.000025
5	142252549	rs10039856	C,T	0.0000585
5	123950404	rs4240376	G,T	0.000065
5	122832716	rs62377777	T,C	0.0000653
5	59077872	rs62370540	T,C	0.000116
5	122559297	rs72787582	C,T	0.000117
5	124143238	rs71594388	C,T	0.000136
5	159258092	rs78045322	G,C	0.000172
5	135351183	rs72794907	G,A	0.000174
5	135435801	rs7720483	C,T	0.000174
5	122958050	rs70988587	ATTC,A	0.000215
5	176737309	rs7732626	A,G	0.000256
5	59191612	rs159616	C,T	0.000259
5	135360738	rs35901765	C,T	0.000275
5	106396918	rs6864971	C,T	0.000373
5	6471344	rs507971	C,T	0.00038
5	161475413	rs17548653	C,T	0.00041
5	6826973	rs275444	C,G	3.53004E-05
5	19993490	rs4466171	A,T	3.08251E-06
5	43280480	rs55770078	A,G	1.16965E-05
5	99815379	rs115319054	A,C	8.88589E-05
5	133519273	rs79601653	G,A	9.89897E-05
5	155405405	rs958444	T,C	2.01272E-05
5	160448591	rs11749317	C,T	0.000080983
5	180237828	rs113791144	T,C	0.000144
5	169590905	rs4478338	G,T	0.3
5	171480160	rs111265173	T,C	1
6	106326754	rs9386484	T,A	0.00000617
6	45704813	rs16873740	T,A	0.0000296
6	12216966	rs10755709	A,G	0.00003
6	18015447	rs140247774	C,T	0.000047
6	6925195	rs6933436	A,C	0.0000983
6	151433505	rs6928557	A,C	0.000121
6	170445103	rs9366129	C,T	0.000133
6	148557644	rs9390548	G,A	0.000149
6	137545805	rs11759276	A,T	0.000183
6	54128003	rs12193921	T,C	0.000184
6	54353221	rs76378690	G,A	0.000206
6	20013937	rs13213659	A,G	0.000233
6	148522455	rs117687499	G,A	0.000262
6	154813083	rs6935885	G,C	0.000306
6	18739469	rs2328283	A,C	0.000333

【表１－５】

6	18271083	rs10949488	C,T	0.000355
6	20044587	rs594259	A,G	0.000375
6	44184719	rs2297393	T,C	0.000409
6	2885791	rs318470	C,A	9.76222E-05
6	16217762	rs149442766	A,G	3.42524E-05
6	26408145	rs144114619	A,T	4.57681E-05
6	33156845	rs41268014	G,C	1.61406E-05
6	36976747	rs140572234	C,G	6.20165E-08
6	36999980	rs114925152	G,C	0.000019845
6	37139030	rs35760989	C,G	2.15792E-05
6	101279459	rs9485415	T,C	2.95345E-05
6	147885588	rs140643252	A,G	0.000080315
6	27604726	rs61611950	T,C	0.8
7	114940068	rs7800941	G,A	0.000199
7	138401542	rs3778698	T,C	0.0002
7	99987236	rs7798226	T,G	0.000222
7	154700565	rs882469	G,A	0.000222
7	105125204	rs111283303	G,A	0.000232
7	11301277	rs7807069	G,A	0.000271
7	11362820	rs76731008	G,A	0.000277
7	9397414	rs13238693	T,G	0.000286
7	52994281	rs7804465	T,C	0.000342
7	36662714	rs58016731	AGTCTT,A	0.000391
7	6687563	rs55944391	C,A	0.000395
7	45244259	rs1294888	T,C	0.000395
7	14862658	rs2109498	A,T	0.000419
7	21730647	rs7790948	G,T	3.13489E-05
7	35720134	rs79496619	T,G	3.21712E-05
7	38677134	rs78966608	A,C	7.06676E-05
7	100483400	rs200675508	A,G	7.25535E-05
7	104782689	rs55743527	G,T	1.36022E-06
7	122122078	rs73431600	A,G	5.15467E-05
7	122196872	rs73433754	A,C	3.48011E-05
7	154926067	rs117164958	C,G	7.61301E-06
7	158928541	rs13225056	A,G	1.53596E-05
7	152960930	rs6967210	C,T	0.3
8	16790149	rs118072448	T,C	0.0000235
8	74268198	rs2010843	T,C	0.0000556
8	38897470	rs13282163	A,C	0.0000739
8	40181978	rs11779911	C,A	0.0000841
8	38821327	rs10808999	A,G	0.0000884
8	12850333	rs2947375	A,G	0.000162
8	143261211	rs72685583	T,C	0.000218
8	55488334	rs74458553	C,T	0.000254
8	32590598	rs4351382	T,A	0.000273
8	61303777	rs147353244	G,GA	0.000327
8	2044114	rs147776183	T,C	8.64871E-06
8	9478274	rs78876374	T,C	8.85355E-05
8	19218826	rs145746072	A,G	1.91735E-05
8	20354600	rs13249119	G,A	1.33633E-05
8	20447019	rs73626732	A,G	1.40229E-05
8	20460661	rs35258926	G,T	9.04111E-06
8	39799765	rs7845003	T,C	9.39614E-05
8	125839433	rs118040942	T,C	0.000059504

【表１－６】

8	130677813	rs57557483	A,G	8.17573E-06
8	130694201	rs75572486	A,G	2.53314E-05
8	8730488	rs332040	A,G	0.9
9	4329170	rs3895472	T,C	0.0000235
9	21131627	rs12236000	G,C	0.0000452
9	75127404	rs35460846	A,AT	0.0000819
9	81158113	rs7027911	A,G	0.0000905
9	81158443	rs3009696	C,T	0.00013
9	140227646	rs11523787	C,T	0.000137
9	75061917	rs11143296	C,T	0.00014
9	78174461	rs13298924	T,C	0.00021
9	23650820	rs4584238	G,C	0.00022
9	35490636	rs10814241	C,G	0.00022
9	138202418	rs7032559	C,T	0.00025
9	122045518	rs487545	T,C	0.000269
9	139024232	rs7021573	G,A	0.000309
9	75136789	rs7022441	G,A	0.000343
9	139047766	rs10858230	G,A	0.000367
9	138006474	rs61018036	G,A	0.000373
9	116468053	rs75260470	C,T	0.000402
9	10276812	rs10959000	A,G	7.85152E-05
9	22080363	rs16905613	G,A	5.78633E-06
9	38669062	rs2993177	A,G	7.37838E-05
9	79453107	rs7853555	T,C	5.25711E-05
9	83032179	rs72744937	G,A	6.92799E-05
9	100137855	rs200908751	A,G	6.57652E-05
9	101874496	rs76094400	A,G	3.95481E-08
9	125704675	rs76670825	A,G	5.01185E-05
9	125903047	rs77089732	A,G	0.00005145
9	128794405	rs62570501	T,C	7.35517E-05
9	131771551	rs17455482	A,G	5.2118E-06
9	27121456	rs71480372	T,A	0.7
9	29688719	rs74790577	T,A	0.9
10	44015051	rs10793436	G,T	0.0000302
10	54100345	rs1441121	A,T	0.0000322
10	37454397	rs1892429	A,G	0.0000335
10	37277870	rs2091431	A,G	0.0000935
10	68576077	rs12218365	T,C	0.000113
10	54088932	rs75242872	C,G	0.000117
10	37370440	rs1794410	G,A	0.000118
10	90464714	rs303509	T,G	0.000118
10	43942080	rs12355127	G,A	0.000182
10	6079344	rs11256442	T,C	0.000183
10	6042472	rs17322780	A,G	0.000185
10	63303879	rs79189092	GA,G	0.000234
10	43563260	rs3026716	A,G	0.000246
10	109569850	rs12570947	T,C	0.000269
10	27204531	rs1815323	T,C	0.000276
10	6128547	rs7078273	G,T	0.000303
10	115225859	rs10430681	T,A	0.000303
10	63420128	rs11595927	C,T	0.000333
10	8109274	rs520236	C,G	0.000349
10	27929163	rs12774308	G,A	0.000354
10	31913890	rs11008551	G,T	0.000366

【表１－７】

10	57401482	rs2463950	C,T	0.000366
10	72532238	rs2253801	T,C	0.000387
10	72223789	rs10740349	C,G	0.000394
10	3096047	rs12241312	C,A	0.000403
10	50140588	rs2940708	G,A	0.000404
10	67680203	rs41313840	G,A	7.19977E-08
10	127258691	rs7084502	A,G	7.81329E-05
10	9030308	rs71481792	A,T	0.0000223
10	131456440	rs79858702	T,C	0.000070971
10	123000638	rs5016035	G,T	0.9
11	2893867	rs10766439	A,G	0.0000937
11	2897875	rs4929952	C,T	0.00011
11	10531548	rs142012992	CTTAG,C	0.000111
11	69896252	rs4980753	A,G	0.000199
11	2902105	rs3864883	C,T	0.000222
11	126061372	rs35747384	G,T	0.000237
11	270987	rs7396066	C,T	0.000245
11	117755082	rs491292	C,T	0.000246
11	130323805	rs7109513	C,T	0.000256
11	120784855	rs2852238	G,C	0.000274
11	119248855	rs76560104	T,C	0.000279
11	1795214	rs79194907	G,A	6.83674E-05
11	5146083	rs12365149	T,C	3.11673E-05
11	44547746	rs12275504	G,T	1.40655E-05
11	46727333	rs149066130	A,G	7.98651E-05
11	57982229	rs1966836	A,G	6.87681E-05
11	65414949	rs199717374	T,C	1.05822E-05
11	78904266	rs75970706	T,C	0.000040305
11	94665002	rs76360689	A,G	1.05432E-06
11	133713033	rs75786498	A,G	3.13102E-05
12	8760610	rs11613792	A,G	0.00000256
12	106624953	rs12823094	T,A	0.0000633
12	25427178	rs140584644	C,T	0.000107
12	50375477	rs7979554	A,G	0.000158
12	76404693	rs1433362	T,G	0.000196
12	95127606	rs6538530	C,T	0.000207
12	77114964	rs12827237	A,G	0.000227
12	7606158	rs11611785	C,T	0.000234
12	126551205	rs11058488	C,T	0.000239
12	58267346	rs112976255	C,A	0.000259
12	129567952	rs58003804	A,G	0.000265
12	130254478	rs73160210	G,T	0.000267
12	68010614	rs1904551	T,C	0.000272
12	116784113	rs1732329	A,G	0.000287
12	25159263	rs859134	A,G	0.000368
12	129563020	rs2002553	G,A	0.000387
12	130242016	rs73436164	A,G	0.000389
12	125537439	rs145578156	AATTTTTT,A	0.000402
12	67821215	rs7955453	C,A	0.000403
12	41970164	rs970970	G,A	0.000405
12	2144357	rs75442877	T,C	0.000407
12	2174748	rs117821007	C,T	4.86991E-05
12	25681286	rs58907459	T,C	6.07118E-05
12	57589676	rs143285614	A,G	2.69071E-05

【表１－８】

12	125302200	rs143093152	G,A	6.62377E-06
12	56084466	rs7397549	C,T	0.9
13	74558505	rs12871414	C,T	0.000094
13	23658838	rs1984162	A,G	0.000103
13	99778655	rs35784338	CT,C	0.000199
13	102622688	rs7339161	T,G	0.000203
13	101425653	rs9585503	T,G	0.00025
13	74804797	rs2039342	C,T	0.000345
13	98753461	rs545096	C,G	0.000349
13	71296869	rs2249209	A,G	0.000385
13	28230642	rs10712355	AT,A	0.000415
13	39433574	rs138539682	A,G	3.32149E-05
13	68302925	rs75022796	T,C	7.24669E-05
13	63178476	rs2649134	T,C	0.5
14	72908102	rs2238187	A,G	0.00000821
14	72934229	rs12587980	C,T	0.0000933
14	76011690	rs2734265	G,A	0.000178
14	72891494	rs2238191	C,A	0.000196
14	65225452	rs58725048	G,C	0.000269
14	41523312	rs11157189	A,G	0.000314
14	35857405	rs61988300	A,G	0.000315
14	97526363	rs75607541	T,A	0.000337
14	52276643	rs117852779	C,T	2.89233E-06
14	80405359	rs11159425	T,G	4.36025E-07
14	80570671	rs114463019	G,T	3.85403E-05
14	87813714	rs28450466	A,G	9.45754E-05
14	93016441	rs57851052	C,T	5.53318E-05
14	104863663	rs80083325	A,G	0.000073746
14	77692036	rs144114696	A,G	0.3
15	33908103	rs12593288	C,T	0.000023
15	33916053	rs2229117	G,C	0.0000561
15	27274425	rs149380649	CT,C	0.000112
15	81412674	rs2683240	C,T	0.000184
15	89165665	rs73451724	G,A	0.000235
15	33407307	rs17816808	A,G	0.000295
15	46666881	rs1994195	A,C	0.000295
15	33914240	rs16973353	A,T	0.000307
15	53279291	rs719715	G,A	0.000321
15	89162709	rs112248718	G,A	0.000406
15	22845849	rs150408740	G,A	1.76793E-05
15	34498314	rs75915717	T,C	1.0293E-06
15	41047777	rs35673728	C,T	6.67895E-05
15	41254865	rs12915860	C,A	1.01336E-05
15	41712936	rs62001419	A,C	9.84979E-05
15	52689631	rs1724577	T,G	2.42041E-05
15	58047086	rs77910305	G,C	1.30369E-05
15	65851028	rs200531541	A,G	3.83063E-06
15	78471034	rs34921279	T,C	2.40367E-05
15	84063245	rs12591031	G,A	1.16687E-05
15	91452594	rs142925505	T,C	6.04339E-07
15	45858905	rs77055952	G,A	0.5
15	48984345	rs74750712	G,T	0.4
16	78624025	rs72803978	A,G	0.0000612
16	4065412	rs12448453	A,G	0.000148

【表１－９】

16	84006469	rs2250573	C,A	0.000148
16	6653119	rs12934582	T,C	0.000264
16	27040235	rs2063839	G,A	0.000272
16	6081670	rs8053942	C,T	0.000304
16	31404502	rs2454907	G,A	0.000304
16	85992829	rs11117428	T,C	0.000318
16	31392047	rs11574646	C,T	0.000358
16	78865144	rs68020681	T,G	0.000404
16	5898969	rs11647387	A,C	0.000406
16	49391921	rs62029091	A,G	7.11949E-05
16	49394276	rs8057939	C,T	1.12522E-05
16	60671279	rs118097562	T,A	1.90641E-05
16	61851413	rs151208133	T,C	6.3915E-06
16	81194912	rs11642802	C,A	4.32104E-06
16	90075827	rs201800670	T,C	1.60067E-05
16	10579876	rs72779789	C,G	0.9
16	49311043	rs145643452	A,G	0.9
17	9170408	rs34761447	C,T	0.0000262
17	29737612	rs178840	G,A	0.0000753
17	29740894	rs35054028	G,T	0.00025
17	18671675	rs55828488	G,A	0.000284
17	31676083	rs59341815	T,C	0.000294
17	3110572	rs34259120	C,A	0.00032
17	15548222	rs55821658	C,T	0.000365
17	1462712	rs73298816	G,A	5.44207E-05
17	3844344	rs144535413	T,C	1.11488E-05
17	36485146	rs147966258	A,G	1.64933E-05
17	39240563	rs193005959	A,C	3.72836E-05
17	55803083	rs72841559	C,G	2.26086E-05
17	56329775	rs368901060	ACCAT,A	4.70507E-06
17	63919929	rs7220318	G,A	2.39945E-05
17	72890474	rs689992	T,A	8.97907E-05
17	78215658	rs117140258	A,G	4.15567E-05
17	80443309	rs9890316	A,G	0.9
18	67208392	rs12958013	T,C	0.0000319
18	10016417	rs618909	C,A	0.000193
18	649311	rs9966612	A,G	0.00021
18	3899729	rs2667396	C,T	0.000259
18	59747387	rs652473	C,T	0.000338
18	9095227	rs16954792	T,C	0.000368
18	76506592	rs35409638	C,T	0.00039
18	67209524	rs34527658	A,AT	0.000391
18	4610215	rs76902871	G,T	2.95635E-05
18	13501162	rs2298530	C,T	6.48889E-05
18	14310187	rs117505121	G,A	3.59448E-05
18	49288587	rs117781678	A,C	4.32852E-05
18	76650871	rs7240086	G,A	6.95487E-06
18	30006171	rs142257532	C,T	1
19	44492164	rs60744406	A,G	0.000019
19	32023957	rs8105499	C,A	0.000103
19	3058098	rs3217064	C,CT	0.000188
19	50693096	rs648691	T,C	0.000229
19	6533402	rs3097296	T,C	0.000306
19	55500034	rs76616660	T,C	0.000312

【表１－１０】

19	15565046	rs9646651	G,A	0.000323
19	44436733	rs8100011	G,A	0.000334
19	57133633	rs35011777	C,T	0.000365
19	36018109	rs74726174	C,T	1.82372E-05
19	53333975	rs10411226	G,A	0.0000923
19	38867031	rs200403794	A,G	8.36021E-05
20	20344377	rs7270923	A,C	0.000159
20	53043792	rs6023232	G,T	0.000186
20	38792298	rs6016275	C,T	0.000192
20	45355986	rs2076293	A,G	0.000217
20	52985158	rs6097944	T,G	0.000284
20	8782776	rs138434221	A,C	4.80296E-06
20	15632993	rs6110707	C,T	1.31264E-05
20	55021575	rs6069749	T,C	2.92257E-05
20	55111747	rs6014757	A,G	6.44584E-05
20	39389409	rs56259900	G,A	0.6
20	60473717	rs76253189	G,C	1
21	43080428	rs2252109	A,T	0.0000428
21	43086264	rs2849697	T,C	0.000144
21	46991937	rs76902403	G,A	0.000155
21	41321695	rs11701006	G,A	0.000196
21	39963301	rs975846	A,G	0.000268
21	35423390	rs1986076	C,T	0.000297
21	39962001	rs9789875	C,T	0.000299
21	20402128	rs62216866	A,G	0.000367
21	19045795	rs73200561	A,T	9.40896E-05
21	37444937	rs2230191	A,G	3.4537E-07
21	44424444	rs75994231	T,C	0.7
22	22564734	rs5757427	A,T	0.00000237
22	49677464	rs62220604	G,A	0.0000355
22	24407483	rs11090305	T,C	0.0000377
22	44341300	rs17494724	G,A	0.000157
22	47986266	rs56813510	C,A	0.000189
22	44323597	rs139049	C,T	0.000306
22	28016883	rs1885362	A,C	4.65803E-05
22	40056937	rs113038998	T,C	1.37758E-05
22	44285118	rs117421847	A,G	6.60782E-05
22	22724951	rs7290963	T,G	0.0000716

【表２－１】

表２－本発明の情報価値のある多型－306個の多型パネル。

染色体	位置	SNP ID	対立遺伝子１	対立遺伝子２	頻度 対立遺伝子１	頻度 対立遺伝子２	関連における p 値	OR
1	2998313	rs12745140	A	G	0.088689	0.911311	0.000032	1.832076
1	14216150	rs17350970	T	C	0.077425	0.922575	0.000346	0.7217155
1	31380174	rs4303117	A	C	0.308602	0.691398	0.000199	0.725645
1	31624029	rs12083278	G	C	0.295029	0.704971	0.000002	0.751250
1	36172029	rs6664663	G	C	0.134612	0.865388	0.000304	0.816236
1	36374101	rs2765013	T	C	0.086283	0.913717	0.000039	0.749941
1	36549664	rs2274122	G	A	0.185863	0.814137	0.000107	0.810774
1	37147203	rs219007	T	C	0.373057	0.626943	0.000271	1.161837
1	55046392	rs300269	G	A	0.475448	0.524552	0.000355	1.118490
1	60210649	rs1004772	T	C	0.156424	0.843576	0.000289	1.537451
1	60214250	rs3990361	G	A	0.314799	0.685201	0.000386	0.880359
1	63766718	rs112728381	T	C	0.310873	0.689127	0.000025	0.829006
1	83665753	rs9432945	T	C	0.195772	0.804228	0.000293	1.244035
1	87628173	rs10873821	T	C	0.247509	0.752491	0.000023	0.654805
1	88237749	rs72714531	C	T	0.061964	0.938036	0.000223	0.615057
1	101661978	rs11166552	T	C	0.338277	0.661723	0.000257	0.740338
1	107941708	rs17018870	A	G	0.123982	0.876018	0.000328	1.316821
1	114893146	rs574339	C	T	0.292471	0.707529	0.000169	0.838798
1	161229986	rs5778200	AC	A	0.166927	0.833073	0.000326	1.100723
1	184803508	rs630030	A	G	0.459053	0.540947	0.000271	0.776025
1	186287454	rs1830344	C	T	0.099058	0.900942	0.000127	0.715555
1	187364290	rs7517532	C	G	0.277242	0.722758	0.000136	1.274559
1	208388679	rs78771609	G	A	0.057479	0.942521	0.000395	0.682444
1	222722631	rs61825527	C	A	0.055134	0.944866	0.000194	0.684243
1	230906775	rs3790971	A	G	0.296911	0.703089	0.000357	0.809538
2	2965401	rs1729903	T	C	0.431488	0.568512	0.000271	1.363332
2	6948980	rs55900661	A	G	0.069029	0.930971	0.000235	1.467029
2	11239618	rs62120103	T	C	0.447468	0.552532	0.000116	0.728192
2	11662023	rs62120186	T	C	0.141992	0.858008	0.000403	0.679629
2	11694251	rs4313952	G	A	0.128053	0.871947	0.000194	0.692882
2	13900135	rs61101702	T	TAATA	0.200010	0.799990	0.000200	0.686034
2	36905013	rs6714112	A	C	0.138077	0.861923	0.000008	0.702041
2	42181679	rs6740960	A	T	0.484269	0.515731	0.000120	0.838653
2	45503541	rs6749256	C	G	0.125856	0.874144	0.000397	0.698683
2	46584059	rs34136947	G	T	0.150999	0.849001	0.000222	0.764697
2	50825372	rs116302817	T	C	0.055823	0.944177	0.000322	0.502987
2	52551249	rs115352379	C	T	0.052932	0.947068	0.000344	0.802121
2	52998723	rs62127009	G	A	0.146798	0.853202	0.000408	1.315507
2	75788396	rs759255	A	C	0.179965	0.820035	0.000181	0.785823
2	137073048	rs6430625	G	A	0.377976	0.622024	0.000144	0.874221
2	140976470	rs9941558	G	A	0.215540	0.784460	0.000196	0.758804
2	175367762	rs4972443	C	T	0.185607	0.814393	0.000237	0.755393
2	182359592	rs16867434	C	T	0.086231	0.913769	0.000275	1.665760
2	182396974	rs6760007	C	T	0.202409	0.797591	0.000200	1.303906
2	217524986	rs2270360	C	A	0.265435	0.734565	0.000025	0.806294
2	217553774	rs3755137	A	T	0.167060	0.832940	0.000263	0.869056
2	217701606	rs111437052	G	A	0.045066	0.954934	0.000343	0.658309
3	1093795	rs1504061	G	C	0.050105	0.949895	0.000072	1.878863
3	2357581	rs56035150	G	A	0.051997	0.948003	0.000318	1.203568
3	5893097	rs74827709	T	G	0.109834	0.890166	0.000342	0.744145

【表２－２】

3	18486173	rs62240975	A	G	0.238497	0.761503	0.000405	1.236323
3	21751839	rs1080021	G	A	0.456598	0.543402	0.000366	1.189673
3	24759067	rs71328493	G	C	0.121505	0.878495	0.000213	1.301830
3	25519583	rs1864903	G	A	0.403176	0.596824	0.000366	1.057886
3	27188298	rs17317135	A	G	0.048133	0.951867	0.000064	0.653752
3	38736230	rs12639182	T	C	0.198184	0.801816	0.000395	0.806524
3	38759465	rs9990137	G	A	0.341528	0.658472	0.000148	0.765458
3	46628726	rs1829538	G	T	0.129451	0.870549	0.000257	0.757119
3	71238088	rs111323182	A	T	0.044740	0.955260	0.000270	0.902081
3	125649876	rs6438947	C	T	0.235079	0.764921	0.000126	1.208900
3	125837737	rs1868132	T	C	0.111588	0.888412	0.000102	1.421540
3	141408691	rs6440031	A	G	0.084557	0.915443	0.000071	0.730686
3	143909347	rs13089585	C	T	0.050473	0.949527	0.000302	0.600404
3	155736888	rs4680228	T	C	0.443082	0.556918	0.000157	1.248159
3	170214459	rs2008829	T	G	0.285307	0.714693	0.000376	1.093430
3	170266664	rs139670481	A	AAATT	0.141898	0.858102	0.000406	1.502990
3	170961913	rs115037737	A	G	0.057828	0.942172	0.000407	0.607395
3	173319456	rs6800283	C	T	0.089864	0.910136	0.000366	0.789994
3	195949310	rs35516030	A	AG	0.263765	0.736235	0.000375	1.315177
4	5820342	rs28426993	T	C	0.099661	0.900339	0.000114	0.575494
4	5821877	rs3774881	C	T	0.151611	0.848389	0.000046	0.647570
4	5821922	rs3774882	G	C	0.075890	0.924110	0.000035	0.573686
4	24316054	rs28735003	C	T	0.144258	0.855742	0.000295	0.658173
4	27383278	rs6810404	A	C	0.490985	0.509015	0.000099	0.776925
4	35945837	rs111866232	C	G	0.039927	0.960073	0.000157	0.541922
4	44418592	rs35540967	C	T	0.074931	0.925069	0.000029	1.777837
4	60147523	rs13126577	C	T	0.497288	0.502712	0.000293	1.301281
4	60236874	rs12498396	A	G	0.359748	0.640252	0.000292	0.875135
4	69705994	rs115162070	A	G	0.069851	0.930149	0.000004	0.566347
4	96348686	rs4277782	T	C	0.253317	0.746683	0.000314	1.099665
4	99439788	rs7668981	T	C	0.434271	0.565729	0.000273	0.750526
4	106909473	rs78699658	G	A	0.076853	0.923147	0.000213	0.769933
4	106943200	rs11729561	C	T	0.080734	0.919266	0.000104	0.776444
4	112613026	rs112641600	T	C	0.104676	0.895324	0.000058	0.646736
4	162009814	rs35850287	C	T	0.469632	0.530368	0.000330	0.786370
4	163076494	rs62331317	A	G	0.108942	0.891058	0.000113	1.821384
4	187239747	rs7687352	A	G	0.486412	0.513588	0.000288	1.144337
5	6471344	rs507971	C	T	0.210730	0.789270	0.000380	0.795710
5	59077872	rs62370540	C	T	0.105859	0.894141	0.000116	0.634414
5	59191612	rs159616	C	T	0.390352	0.609648	0.000259	0.881079
5	106396918	rs6864971	C	T	0.379226	0.620774	0.000373	1.309747
5	122559297	rs72787582	T	C	0.040661	0.959339	0.000117	0.495005
5	122832716	rs62377777	C	T	0.219393	0.780607	0.000065	0.697966
5	122958050	rs70988587	A	ATTC	0.192984	0.807016	0.000215	0.864676
5	123950404	rs4240376	T	G	0.201643	0.798357	0.000065	0.798894
5	124143238	rs71594388	T	C	0.074401	0.925599	0.000136	0.816311
5	135351183	rs72794907	A	G	0.311611	0.688389	0.000174	0.907778
5	135360738	rs35901765	T	C	0.455190	0.544810	0.000275	0.872551
5	135435801	rs7720483	T	C	0.474933	0.525067	0.000174	0.778409
5	142252549	rs10039856	T	C	0.097202	0.902798	0.000059	0.722279
5	159258092	rs78045322	C	G	0.058813	0.941187	0.000172	0.665840
5	161475413	rs17548653	T	C	0.051060	0.948940	0.000410	0.694777
5	173989338	rs2220543	A	T	0.289838	0.710162	0.000019	0.753959
5	176737309	rs7732626	G	A	0.075159	0.924841	0.000256	0.621750
5	180216905	rs10577599	C	CAT	0.060491	0.939509	0.000025	1.117455
5	180237828	rs113791144	T	C	0.066435	0.933565	0.000144	1.437219
6	6925195	rs6933436	C	A	0.283852	0.716148	0.000098	1.259040

【表２－３】

6	12216966	rs10755709	G	A	0.300795	0.699205	0.000030	0.798524
6	18015447	rs140247774	T	C	0.066938	0.933062	0.000047	1.795184
6	18271083	rs10949488	T	C	0.058632	0.941368	0.000355	1.420327
6	18739469	rs2328283	C	A	0.439080	0.560920	0.000333	1.340607
6	20013937	rs13213659	G	A	0.356283	0.643717	0.000233	1.432682
6	20044587	rs594259	G	A	0.405796	0.594204	0.000375	1.066926
6	44184719	rs2297393	C	T	0.428032	0.571968	0.000409	0.802643
6	45704813	rs16873740	A	T	0.118789	0.881211	0.000030	1.293166
6	54128003	rs12193921	C	T	0.055659	0.944341	0.000184	1.567508
6	54353221	rs76378690	A	G	0.133523	0.866477	0.000206	0.703482
6	106326754	rs9386484	A	T	0.236292	0.763708	0.000006	0.700394
6	137545805	rs11759276	T	A	0.066107	0.933893	0.000183	0.633909
6	148522455	rs117687499	A	G	0.080216	0.919784	0.000262	0.638077
6	148557644	rs9390548	A	G	0.172941	0.827059	0.000149	0.785698
6	151433505	rs6928557	A	C	0.177199	0.822801	0.000121	0.662379
6	154813083	rs6935885	C	G	0.146378	0.853622	0.000306	1.227099
6	170445103	rs9366129	T	C	0.377194	0.622806	0.000133	1.169297
7	6687563	rs55944391	A	C	0.287309	0.712691	0.000395	1.259924
7	9397414	rs13238693	T	G	0.426972	0.573028	0.000286	1.212542
7	11301277	rs7807069	G	A	0.485509	0.514491	0.000271	0.780193
7	11362820	rs76731008	A	G	0.141480	0.858520	0.000277	1.500773
7	14862658	rs2109498	A	T	0.153107	0.846893	0.000419	0.865912
7	36662714	rs58016731	A	AGTCTT	0.095719	0.904281	0.000391	0.677730
7	45244259	rs1294888	T	C	0.263570	0.736430	0.000395	0.684875
7	52994281	rs7804465	C	T	0.374660	0.625340	0.000342	1.187107
7	99987236	rs7798226	G	T	0.386582	0.613418	0.000222	1.238744
7	105125204	rs111283303	A	G	0.157476	0.842524	0.000232	0.876698
7	114940068	rs7800941	A	G	0.161413	0.838587	0.000199	1.305293
7	138401542	rs3778698	T	C	0.254384	0.745616	0.000200	0.835206
7	154700565	rs882469	A	G	0.238270	0.761730	0.000222	0.861757
8	12850333	rs2947375	A	G	0.218314	0.781686	0.000162	0.682120
8	16790149	rs118072448	C	T	0.076838	0.923162	0.000024	0.567696
8	32590598	rs4351382	A	T	0.151498	0.848502	0.000273	1.643539
8	38821327	rs10808999	A	G	0.133668	0.866332	0.000088	0.781512
8	38897470	rs13282163	C	A	0.083088	0.916912	0.000074	0.697853
8	40181978	rs11779911	A	C	0.334674	0.665326	0.000084	0.759358
8	55488334	rs74458553	T	C	0.055479	0.944521	0.000254	0.734023
8	61303777	rs147353244	GA	G	0.126562	0.873438	0.000327	0.753803
8	74268198	rs2010843	T	C	0.468438	0.531562	0.000056	0.764239
8	143261211	rs72685583	C	T	0.068522	0.931478	0.000218	1.571550
9	4329170	rs3895472	T	C	0.073518	0.926482	0.000024	0.662754
9	21131627	rs12236000	C	G	0.076624	0.923376	0.000045	0.668847
9	23650820	rs4584238	G	C	0.319618	0.680382	0.000220	1.216505
9	35490636	rs10814241	G	C	0.093586	0.906414	0.000220	1.562150
9	75061917	rs11143296	T	C	0.451371	0.548629	0.000140	0.795898
9	75127404	rs35460846	A	AT	0.481894	0.518106	0.000082	1.428832
9	75136789	rs7022441	A	G	0.473267	0.526733	0.000343	0.709246
9	78174461	rs13298924	C	T	0.237835	0.762165	0.000210	1.184631
9	81158113	rs7027911	A	G	0.428022	0.571978	0.000091	1.184363
9	81158443	rs3009696	T	C	0.260891	0.739109	0.000130	1.413299
9	116468053	rs75260470	T	C	0.062434	0.937566	0.000402	0.657867
9	122045518	rs487545	C	T	0.108712	0.891288	0.000269	0.816792
9	138006474	rs61018036	A	G	0.178813	0.821187	0.000373	1.346902
9	138202418	rs7032559	T	C	0.368961	0.631039	0.000250	1.228892
9	139024232	rs7021573	A	G	0.438519	0.561481	0.000309	0.777563
9	139047766	rs10858230	A	G	0.201935	0.798065	0.000367	1.208077
9	140227646	rs11523787	T	C	0.469081	0.530919	0.000137	1.450898

【表２－４】

10	3096047	rs12241312	C	A	0.348689	0.651311	0.000403	0.798146
10	6042472	rs17322780	G	A	0.096814	0.903186	0.000185	0.735578
10	6079344	rs11256442	T	C	0.287927	0.712073	0.000183	0.767768
10	6128547	rs7078273	T	G	0.405064	0.594936	0.000303	1.159191
10	8109274	rs520236	G	C	0.219884	0.780116	0.000349	0.756563
10	9030308	rs71481792	A	T	0.381127	0.618873	0.000022	1.192942
10	27204531	rs1815323	C	T	0.111020	0.888980	0.000276	0.660612
10	27929163	rs12774308	A	G	0.130100	0.869900	0.000354	0.718834
10	31913890	rs11008551	T	G	0.195413	0.804587	0.000366	1.331756
10	37277870	rs2091431	A	G	0.291382	0.708618	0.000094	0.746109
10	37370440	rs1794410	A	G	0.411272	0.588728	0.000118	0.857482
10	37454397	rs1892429	G	A	0.160418	0.839582	0.000034	0.745569
10	43563260	rs3026716	G	A	0.253344	0.746656	0.000246	1.269510
10	43942080	rs12355127	A	G	0.121879	0.878121	0.000182	1.223674
10	44015051	rs10793436	T	G	0.317755	0.682245	0.000030	0.691022
10	50140588	rs2940708	G	A	0.076009	0.923991	0.000404	0.667254
10	54088932	rs75242872	G	C	0.064881	0.935119	0.000117	0.492357
10	54100345	rs1441121	A	T	0.438240	0.561760	0.000032	0.821531
10	57401482	rs2463950	T	C	0.076162	0.923838	0.000366	1.827848
10	63303879	rs79189092	G	GA	0.170880	0.829120	0.000234	1.297045
10	63420128	rs11595927	T	C	0.290509	0.709491	0.000333	1.236769
10	68576077	rs12218365	C	T	0.138063	0.861937	0.000113	0.607017
10	72223789	rs10740349	C	G	0.082859	0.917141	0.000394	1.272646
10	72532238	rs2253801	C	T	0.423564	0.576436	0.000387	0.810933
10	90464714	rs303509	G	T	0.275512	0.724488	0.000118	0.899337
10	109569850	rs12570947	C	T	0.149219	0.850781	0.000269	1.403835
10	115225859	rs10430681	A	T	0.074066	0.925934	0.000303	0.678792
11	270987	rs7396066	C	T	0.187477	0.812523	0.000245	0.833428
11	2893867	rs10766439	A	G	0.362551	0.637449	0.000094	1.423212
11	2897875	rs4929952	T	C	0.202575	0.797425	0.000110	0.619703
11	2902105	rs3864883	T	C	0.111433	0.888567	0.000222	0.576303
11	10531548	rs142012992	C	CTTAG	0.325845	0.674155	0.000111	0.697824
11	69896252	rs4980753	A	G	0.376448	0.623552	0.000199	1.158722
11	117755082	rs491292	T	C	0.207093	0.792907	0.000246	1.437101
11	119248855	rs76560104	C	T	0.102744	0.897256	0.000279	1.664471
11	120784855	rs2852238	G	C	0.278141	0.721859	0.000274	1.343841
11	126061372	rs35747384	T	G	0.105597	0.894403	0.000237	0.743710
11	130323805	rs7109513	T	C	0.402800	0.597200	0.000256	0.770364
12	2144357	rs75442877	C	T	0.065950	0.934050	0.000407	0.685377
12	7606158	rs11611785	C	T	0.429591	0.570409	0.000234	1.060466
12	8760610	rs11613792	G	A	0.138548	0.861452	0.000003	0.809562
12	25159263	rs859134	A	G	0.496130	0.503870	0.000368	1.187565
12	25427178	rs140584644	T	C	0.253790	0.746210	0.000107	1.424311
12	41970164	rs970970	G	A	0.384510	0.615490	0.000405	1.165447
12	50375477	rs7979554	A	G	0.280549	0.719451	0.000158	1.204227
12	58267346	rs112976255	A	C	0.072297	0.927703	0.000259	0.688523
12	67821215	rs7955453	A	C	0.099287	0.900713	0.000403	1.272926
12	68010614	rs1904551	C	T	0.412363	0.587637	0.000272	0.880242
12	76404693	rs1433362	G	T	0.097993	0.902007	0.000196	0.868310
12	77114964	rs12827237	G	A	0.163516	0.836484	0.000227	0.712866
12	95127606	rs6538530	T	C	0.208557	0.791443	0.000207	1.316565
12	106624953	rs12823094	A	T	0.244075	0.755925	0.000063	1.166247
12	116784113	rs1732329	A	G	0.350353	0.649647	0.000287	1.418587
12	125537439	rs145578156	A	AATTTT TT	0.126772	0.873228	0.000402	1.346757
12	126551205	rs11058488	T	C	0.042023	0.957977	0.000239	1.581584
12	129563020	rs2002553	A	G	0.122964	0.877036	0.000387	0.901839

【表２－５】

12	129567952	rs58003804	G	A	0.091258	0.908742	0.000265	0.798624
12	130242016	rs73436164	G	A	0.168624	0.831376	0.000389	0.655603
12	130254478	rs73160210	T	G	0.081785	0.918215	0.000267	1.744820
13	23658838	rs1984162	G	A	0.258794	0.741206	0.000103	1.255399
13	28230642	rs10712355	A	AT	0.211941	0.788059	0.000415	0.841463
13	71296869	rs2249209	A	G	0.409982	0.590018	0.000385	1.243197
13	74558505	rs12871414	T	C	0.265293	0.734707	0.000094	0.752194
13	74804797	rs2039342	T	C	0.110526	0.889474	0.000345	1.761241
13	98753461	rs545096	G	C	0.465548	0.534452	0.000349	1.268761
13	99778655	rs35784338	CT	C	0.199852	0.800148	0.000199	0.777428
13	101425653	rs9585503	G	T	0.079322	0.920678	0.000250	0.503729
13	102622688	rs7339161	G	T	0.306514	0.693486	0.000203	0.859200
14	35857405	rs61988300	G	A	0.189617	0.810383	0.000315	0.790426
14	41523312	rs11157189	G	A	0.498534	0.501466	0.000314	0.893382
14	65225452	rs58725048	C	G	0.056880	0.943120	0.000269	1.285578
14	72891494	rs2238191	A	C	0.428866	0.571134	0.000196	1.256746
14	72908102	rs2238187	G	A	0.352272	0.647728	0.000008	1.442188
14	72934229	rs12587980	T	C	0.374816	0.625184	0.000093	1.277281
14	76011690	rs2734265	G	A	0.480501	0.519499	0.000178	1.168686
14	97526363	rs75607541	A	T	0.050779	0.949221	0.000337	0.566281
15	27274425	rs149380649	C	CT	0.065191	0.934809	0.000112	0.738484
15	33407307	rs17816808	G	A	0.096916	0.903084	0.000295	1.377528
15	33908103	rs12593288	T	C	0.206252	0.793748	0.000023	0.839689
15	33914240	rs16973353	A	T	0.425332	0.574668	0.000307	1.140667
15	33916053	rs2229117	C	G	0.133455	0.866545	0.000056	0.753496
15	46666881	rs1994195	C	A	0.270838	0.729162	0.000295	0.880898
15	53279291	rs719715	G	A	0.181209	0.818791	0.000321	0.711192
15	81412674	rs2683240	C	T	0.237678	0.762322	0.000184	1.164944
15	89162709	rs112248718	A	G	0.105913	0.894087	0.000406	1.241798
15	89165665	rs73451724	A	G	0.038001	0.961999	0.000235	1.633115
16	4065412	rs12448453	G	A	0.079483	0.920517	0.000148	1.385477
16	5898969	rs11647387	C	A	0.250999	0.749001	0.000406	0.804925
16	6081670	rs8053942	T	C	0.473297	0.526703	0.000304	1.121533
16	6653119	rs12934582	C	T	0.096462	0.903538	0.000264	1.562484
16	27040235	rs2063839	A	G	0.077891	0.922109	0.000272	0.703891
16	31392047	rs11574646	T	C	0.219875	0.780125	0.000358	0.816824
16	31404502	rs2454907	A	G	0.149476	0.850524	0.000304	0.758433
16	78624025	rs72803978	G	A	0.065596	0.934404	0.000061	0.651614
16	78865144	rs68020681	G	T	0.093881	0.906119	0.000404	0.750446
16	84006469	rs2250573	A	C	0.112712	0.887288	0.000148	0.614458
16	85992829	rs11117428	C	T	0.233426	0.766574	0.000318	0.861041
17	3110572	rs34259120	C	A	0.446158	0.553842	0.000320	1.312096
17	9170408	rs34761447	T	C	0.093770	0.906230	0.000026	0.766580
17	15548222	rs55821658	T	C	0.054679	0.945321	0.000365	0.615661
17	18671675	rs55828488	A	G	0.419792	0.580208	0.000284	1.241867
17	29737612	rs178840	A	G	0.245600	0.754400	0.000075	0.704646
17	29740894	rs35054028	T	G	0.087438	0.912562	0.000250	0.638460
17	31676083	rs59341815	C	T	0.290909	0.709091	0.000294	1.271254
18	649311	rs9966612	A	G	0.283148	0.716852	0.000210	0.827402
18	3899729	rs2667396	C	T	0.468088	0.531912	0.000259	1.228547
18	9095227	rs16954792	C	T	0.153181	0.846819	0.000368	0.711941
18	10016417	rs618909	A	C	0.182016	0.817984	0.000193	1.375523
18	59747387	rs652473	C	T	0.491954	0.508046	0.000338	1.348178
18	67208392	rs12958013	C	T	0.135816	0.864184	0.000032	0.755900
18	67209524	rs34527658	AT	A	0.237574	0.762426	0.000391	0.839220
18	76506592	rs35409638	T	C	0.254573	0.745427	0.000390	1.430958
19	3058098	rs3217064	CT	C	0.211726	0.788274	0.000188	0.784584

【表２－６】

19	6533402	rs3097296	T	C	0.364959	0.635041	0.000306	0.775131
19	15565046	rs9646651	A	G	0.074145	0.925855	0.000323	0.642400
19	32023957	rs8105499	A	C	0.304119	0.695881	0.000103	0.763075
19	44436733	rs8100011	G	A	0.475911	0.524089	0.000334	0.832135
19	44492164	rs60744406	A	G	0.415555	0.584445	0.000019	0.783341
19	50693096	rs648691	C	T	0.434267	0.565733	0.000229	0.865794
19	53333975	rs10411226	G	A	0.248705	0.751295	0.000092	1.246091
19	55500034	rs76616660	C	T	0.114844	0.885156	0.000312	0.714110
19	57133633	rs35011777	T	C	0.041190	0.958810	0.000365	2.311258
20	20344377	rs7270923	C	A	0.100555	0.899445	0.000159	1.632986
20	38792298	rs6016275	T	C	0.386489	0.613511	0.000192	1.294481
20	45355986	rs2076293	G	A	0.465760	0.534240	0.000217	1.088991
20	52985158	rs6097944	G	T	0.113465	0.886535	0.000284	0.798795
20	53043792	rs6023232	T	G	0.191508	0.808492	0.000186	0.862778
21	20402128	rs62216866	G	A	0.097434	0.902566	0.000367	0.853945
21	35423390	rs1986076	C	T	0.368991	0.631009	0.000297	0.895966
21	39962001	rs9789875	T	C	0.489381	0.510619	0.000299	0.852266
21	39963301	rs975846	A	G	0.323369	0.676631	0.000268	1.326863
21	41321695	rs11701006	A	G	0.233935	0.766065	0.000196	0.842328
21	43080428	rs2252109	A	T	0.481328	0.518672	0.000043	1.207556
21	43086264	rs2849697	T	C	0.458596	0.541404	0.000144	1.228411
21	46991937	rs76902403	A	G	0.100782	0.899218	0.000155	0.578181
22	22564734	rs5757427	A	T	0.351595	0.648405	0.000002	0.764406
22	22724951	rs7290963	T	G	0.448669	0.551331	0.000072	1.306623
22	24407483	rs11090305	C	T	0.186359	0.813641	0.000038	1.155463
22	44323597	rs139049	T	C	0.410270	0.589730	0.000306	1.377674
22	44341300	rs17494724	A	G	0.069631	0.930369	0.000157	1.803635
22	47986266	rs56813510	A	C	0.165988	0.834012	0.000189	0.838987
22	49677464	rs62220604	A	G	0.276036	0.723964	0.000036	0.908008

【表３－１】

表3－本発明の情報価値のある多型－58個の多型パネル。

染色体	位置	SNP ID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	頻度 対立遺伝子1	頻度 対立遺伝子2	関連におけるp値	OR
1	2998313	rs12745140	A	G	0.088688543	0.911311457	0.0000317	2.2144
1	31624029	rs12083278	G	C	0.295029481	0.704970519	0.00000243	1.8349
1	36374101	rs2765013	T	C	0.086283231	0.913716769	0.000039	0.4296
1	63766718	rs112728381	T	C	0.310873133	0.689126867	0.0000252	0.6017
1	87628173	rs10873821	T	C	0.247508766	0.752491234	0.0000228	0.5706
2	36905013	rs6714112	A	C	0.138077241	0.861922759	0.00000781	0.457
2	217524986	rs2270360	C	A	0.265435195	0.734564805	0.0000245	0.5804
3	1093795	rs1504061	G	C	0.050105352	0.949894648	0.0000716	2.5193
3	27188298	rs17317135	A	G	0.048132554	0.951867446	0.0000641	0.3776
3	141408691	rs6440031	A	G	0.084557	0.915443	0.0000714	2.188
4	5821877	rs3774881	C	T	0.151610603	0.848389397	0.0000459	0.5358
4	5821922	rs3774882	G	C	0.075889692	0.924110308	0.0000349	0.4206
4	27383278	rs6810404	A	C	0.49098462	0.50901538	0.0000988	0.6344
4	44418592	rs35540967	C	T	0.074930921	0.925069079	0.0000289	2.4621
4	69705994	rs115162070	A	G	0.069850883	0.930149117	0.00000356	0.3716
4	112613026	rs112641600	T	C	0.10467637	0.89532363	0.000058	0.4607
5	122832716	rs62377777	C	T	0.219392587	0.780607413	0.0000653	0.5724
5	123950404	rs4240376	T	G	0.201642654	0.798357346	0.000065	0.5706
5	142252549	rs10039856	T	C	0.097201508	0.902798492	0.0000585	0.4621
5	173989338	rs2220543	A	T	0.28983847	0.71016153	0.0000187	0.5793

【表３－２】

5	180237828	rs113791144	T	C	0.066435175	0.933564825	0.000144	2.2728
6	6925195	rs6933436	C	A	0.283851708	0.716148292	0.0000983	1.6177
6	12216966	rs10755709	G	A	0.300794985	0.699205015	0.00003	0.6017
6	18015447	rs140247774	T	C	0.066938299	0.933061701	0.000047	2.5961
6	45704813	rs16873740	A	T	0.118789191	0.881210809	0.0000296	2.0401
6	106326754	rs9386484	A	T	0.236291943	0.763708057	0.00000617	0.5385
8	16790149	rs118072448	C	T	0.076837933	0.923162067	0.0000235	0.4194
8	38821327	rs10808999	A	G	0.133667804	0.866332196	0.0000884	1.8927
8	38897470	rs13282163	C	A	0.083088415	0.916911585	0.0000739	0.4185
8	40181978	rs11779911	A	C	0.334673592	0.665326408	0.0000841	0.6126
8	74268198	rs2010843	T	C	0.468438061	0.531561939	0.0000556	1.5904
9	4329170	rs3895472	T	C	0.0735178	0.9264822	0.0000235	2.4181
9	21131627	rs12236000	C	G	0.076624262	0.923375738	0.0000452	0.409
9	81158113	rs7027911	A	G	0.428022077	0.571977923	0.0000905	0.6281
10	9030308	rs71481792	A	T	0.38112705	0.61887295	0.0000223	0.5863
10	37277870	rs2091431	A	G	0.29138208	0.70861792	0.0000935	1.6209
10	37454397	rs1892429	G	A	0.160418285	0.839581715	0.0000335	0.5273
10	44015051	rs10793436	T	G	0.317754779	0.682245221	0.0000302	0.5969
10	54100345	rs1441121	A	T	0.438240499	0.561759501	0.0000322	1.5904
11	2893867	rs10766439	A	G	0.362550753	0.637449247	0.0000937	0.6376
12	8760610	rs11613792	G	A	0.138547884	0.861452116	0.00000256	0.4686
12	106624953	rs12823094	A	T	0.244075133	0.755924867	0.0000633	1.7006
13	74558505	rs12871414	T	C	0.265293174	0.734706826	0.000094	0.6108
14	72908102	rs2238187	G	A	0.352271894	0.647728106	0.00000821	1.7023
14	72934229	rs12587980	T	C	0.374815784	0.625184216	0.0000933	1.573
15	33908103	rs12593288	T	C	0.206251661	0.793748339	0.000023	0.5599
15	33916053	rs2229117	C	G	0.133454893	0.866545107	0.0000561	0.5184
16	78624025	rs72803978	G	A	0.065595834	0.934404166	0.0000612	0.3727
17	9170408	rs34761447	T	C	0.093769913	0.906230087	0.0000262	0.4612
17	29737612	rs178840	A	G	0.245600067	0.754399933	0.0000753	0.5886
18	67208392	rs12958013	C	T	0.135815591	0.864184409	0.0000319	0.5148
19	44492164	rs60744406	A	G	0.415555399	0.584444601	0.000019	1.6389
19	53333975	rs10411226	G	A	0.248705364	0.751294636	0.0000923	0.5644
21	43080428	rs2252109	A	T	0.481327711	0.518672289	0.0000428	0.6269
22	22564734	rs5757427	A	T	0.351595363	0.648404637	0.00000237	1.804
22	22724951	rs7290963	T	G	0.448668942	0.551331058	0.0000716	1.5872
22	24407483	rs11090305	C	T	0.18635889	0.81364111	0.0000377	1.8386
22	49677464	rs62220604	A	G	0.276036142	0.723963858	0.0000355	0.5927

【表４－１】

表４－実施例５－64個の多型パネルの遺伝的リスク評価で使用される情報価値のある多型。全てのSNP(rs11385942及びrs657152を除く)が、入院と非入院とを比較したCOVID-19宿主遺伝学イニシアチブメタ分析からであり、Ellinghaus et al.(2020)によるものである。

染色体	ID	参考対立遺伝子	リスク対立遺伝子(A1対立遺伝子)	リスク対立遺伝子オッズ比	リスク対立遺伝子頻度
1	rs12745140	G	A	2.21	0.11
1	rs12083278	G	C	1.83	0.70
1	rs2765013	T	C	2.33	0.92
1	rs2274122	G	A	1.78	0.80
1	rs10873821	T	C	1.75	0.77
2	rs6714112	A	C	2.19	0.86
2	rs2270360	C	A	1.72	0.71
3	rs1504061	C	G	2.52	0.06

【表４－２】

染色体	ID	参考対立遺伝子	リスク対立遺伝子(A1対立遺伝子)	リスク対立遺伝子オッズ比	リスク対立遺伝子頻度
3	rs17317135	A	G	2.65	0.94
3	rs1868132	C	T	1.97	0.10
3	rs6440031	A	G	2.19	0.89
4	rs3774881	C	T	1.87	0.85
4	rs3774882	G	C	2.38	0.92
4	rs6810404	A	C	1.58	0.51
4	rs35540967	T	C	2.46	0.07
4	rs115162070	A	G	2.69	0.92
4	rs11729561	C	T	2.25	0.92
4	rs112641600	T	C	2.17	0.90
5	rs62377777	C	T	1.75	0.79
5	rs4240376	T	G	1.75	0.80
5	rs10039856	T	C	2.16	0.91
5	rs2220543	A	T	1.73	0.71
5	rs113791144	C	T	2.27	0.06
6	rs6933436	A	C	1.62	0.28
6	rs10755709	G	A	1.66	0.69
6	rs140247774	C	T	2.60	0.06
6	rs16873740	T	A	2.04	0.12
6	rs9386484	A	T	1.86	0.75
8	rs118072448	C	T	2.38	0.91
8	rs10808999	A	G	1.89	0.86
8	rs13282163	C	A	2.39	0.93
8	rs11779911	A	C	1.63	0.66
8	rs2010843	T	C	1.59	0.55
9	rs3895472	T	C	2.42	0.91
9	rs12236000	C	G	2.44	0.93
9	rs7027911	G	A	1.59	0.44
10	rs71481792	T	A	1.71	0.38
10	rs2091431	A	G	1.62	0.71
10	rs1892429	G	A	1.90	0.79
10	rs10793436	T	G	1.68	0.68
10	rs1441121	A	T	1.59	0.56
11	rs10766439	G	A	1.57	0.39
12	rs11613792	G	A	2.13	0.84
12	rs12823094	T	A	1.70	0.26
13	rs1984162	A	G	1.65	0.26
13	rs12871414	T	C	1.64	0.72
14	rs2238187	A	G	1.70	0.36
14	rs12587980	C	T	1.54	0.39
15	rs12593288	T	C	1.79	0.78
15	rs2229117	C	G	1.93	0.87
16	rs72803978	G	A	2.68	0.94
17	rs34761447	T	C	2.17	0.89
17	rs178840	A	G	1.70	0.75
18	rs12958013	C	T	1.94	0.85
19	rs8105499	A	C	1.62	0.69
19	rs60744406	A	G	1.64	0.61
19	rs10411226	A	G	1.77	0.24
21	rs2252109	T	A	1.60	0.49
22	rs5757427	A	T	1.80	0.63
22	rs7290963	G	T	1.59	0.45

【表４－３】

染色体	ID	参考対立遺伝子	リスク対立遺伝子(A1対立遺伝子)	リスク対立遺伝子オッズ比	リスク対立遺伝子頻度
22	rs11090305	T	C	1.84	0.18
22	rs62220604	A	G	1.69	0.71
3	rs11385942	G	GA	1.77	0.09
9	rs657152	C	A	1.32	0.35

【表５】

表5－実施例6に記載されるモデルの開発で使用された新たな情報価値のある多型。

染色体	位置	SNP ID	参考対立遺伝子	効果的対立遺伝子	頻度1	頻度2	関連における p 値	OR	95% CI
1	46618634	rs17102023	A	G	1	0	0.5	1.33	0.63,2.81
1	150271556	rs115492982	G	A	1	0	0.01	2.46	1.23,4.91
1	152684866	rs2224986	C	T	0.91	0.09	0.8	0.98	0.85,1.14
1	192526317	rs74508649	C	T	1	0	0.9	1.04	0.47,2.32
1	239197542	rs112317747	T	C	0.97	0.03	0.05	1.26	1.00,1.58
2	79895332	rs183569214	G	A	1	0	0.7	0.72	0.15,3.45
2	80029580	rs77764981	T	C	1	0	0.6	1.29	0.54,3.10
2	182353446	rs2034831	A	C	0.94	0.06	0.02	1.22	1.03,1.46
3	3184653	rs1705826	C	G	0.63	0.37	0.5	1.03	0.94,1.12
3	45841938	rs35896106	C	T	0.92	0.08	0.04	1.17	1.01,1.35
3	45900634	rs76374459	G	C	0.94	0.06	0.03	1.2	1.02,1.41
3	45908514	rs35652899	C	G	0.93	0.07	0.04	1.17	1.00,1.36
3	45916222	rs12639224	C	T	0.73	0.27	0.7	1.02	0.93,1.12
3	45916786	rs34901975	G	A	0.89	0.11	0.09	1.12	0.98,1.27
3	46018781	rs71615437	A	G	0.92	0.08	0.1	1.12	0.97,1.29
3	46049765	rs13433997	T	C	0.88	0.12	0.1	1.1	0.97,1.24
3	46180416	rs10510749	C	T	0.91	0.09	0.9	0.99	0.85,1.15
3	46222037	rs115102354	A	G	0.95	0.05	0.7	0.96	0.79,1.16
3	62936766	rs13062942	A	G	0.64	0.36	0.09	0.92	0.84,1.01
3	148718087	rs76488148	G	T	0.96	0.04	0.03	1.25	1.02,1.52
5	169590905	rs4478338	T	G	0.92	0.08	0.3	1.08	0.93,1.25
5	171480160	rs111265173	C	T	1	0	1	0.97	0.35,2.66
6	27604726	rs61611950	C	T	0.99	0.01	0.8	0.92	0.56,1.51
7	152960930	rs6967210	T	C	0.99	0.01	0.3	1.17	0.86,1.59
8	8730488	rs332040	G	A	0.53	0.47	0.9	1	0.92,1.09
9	27121456	rs71480372	A	T	0.66	0.34	0.7	0.98	0.90,1.08
9	29688719	rs74790577	A	T	1	0	0.9	1.05	0.27,4.03
10	123000638	rs5016035	T	G	0.51	0.49	0.9	1	0.91,1.10
12	56084466	rs7397549	T	C	0.59	0.41	0.9	0.99	0.90,1.09
13	63178476	rs2649134	C	T	0.97	0.03	0.5	0.93	0.72,1.19
14	77692036	rs144114696	G	A	1	0	0.3	2.53	0.51,12.44
15	45858905	rs77055952	A	G	0.95	0.05	0.5	1.07	0.88,1.29
15	48984345	rs74750712	T	G	1	0	0.4	1.33	0.65,2.69
16	10579876	rs72779789	G	C	0.95	0.05	0.7	1.04	0.85,1.26
16	49311043	rs145643452	G	A	0.99	0.01	0.9	1.03	0.61,1.74
17	80443309	rs9890316	G	A	0.69	0.31	0.9	1.01	0.92,1.10
18	30006171	rs142257532	T	C	0.97	0.03	1	1.01	0.78,1.30
20	39389409	rs56259900	A	G	1	0	0.6	1.15	0.65,2.04
20	60473717	rs76253189	C	G	0.99	0.01	1	1.01	0.72,1.42
21	44424444	rs75994231	C	T	0.98	0.02	0.7	1.06	0.79,1.43

【表６－１】

表6－表3に提供される多型のための代用マーカー(パートA)及び表4に使用される追加の多型のための代用マーカー(パートB)。パートCは、rs115492982のための代用マーカーを提供する。

一次SNP	代用SNP	座標(GRCh37/hg19)	対立遺伝子	MAF	距離	D'	R2	相関_対立遺伝子
パートA								
rs2765013	rs581459	chr1:36375110	(C/T)	0.0875	1009	1	1	C=C,T=T
rs2765013	rs2791961	chr1:36371419	(G/C)	0.0885	-2682	1	0.9877	C=G,T=C
rs2765013	rs2791962	chr1:36371168	(T/C)	0.0885	-2933	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs794222	chr1:36369024	(T/C)	0.0885	-5077	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs661233	chr1:36364716	(A/G)	0.0885	-9385	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs654688	chr1:36384215	(T/C)	0.0885	10114	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs647690	chr1:36363982	(G/C)	0.0885	-10119	1	0.9877	C=G,T=C
rs2765013	rs636832	chr1:36363475	(G/A)	0.0885	-10626	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs620956	chr1:36362162	(T/C)	0.0885	-11939	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs653417	chr1:36356842	(G/T)	0.0885	-17259	1	0.9877	C=G,T=T
rs2765013	rs2765012	chr1:36356457	(A/G)	0.0885	-17644	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs11263830	chr1:36345798	(G/A)	0.0885	-28303	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs811114	chr1:36345758	(G/A)	0.0885	-28343	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs11263843	chr1:36405929	(G/A)	0.0885	31828	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs12031138	chr1:36407806	(A/G)	0.0885	33705	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs6665591	chr1:36411737	(A/G)	0.0885	37636	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs12041193	chr1:36412760	(C/T)	0.0885	38659	1	0.9877	C=C,T=T
rs2765013	rs67641270	chr1:36413329	(T/C)	0.0885	39228	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs142884229	chr1:36419258	(/AGAGAATACAGGTG)	0.0885	45157	1	0.9877	C=,T=AGAGAATACAGGTT
rs2765013	rs716926	chr1:36424476	(T/C)	0.0885	50375	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs716925	chr1:36424517	(A/G)	0.0885	50416	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs10796876	chr1:36424985	(A/G)	0.0885	50884	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs60867325	chr1:36429590	(-/G)	0.0885	55489	1	0.9877	C=-,T=G
rs2765013	rs645864	chr1:36430941	(C/A)	0.0885	56840	1	0.9877	C=C,T=A
rs2765013	rs649152	chr1:36438649	(T/G)	0.0885	64548	1	0.9877	C=T,T=G
rs2765013	rs709309	chr1:36441148	(G/T)	0.0885	67047	1	0.9877	C=G,T=T
rs2765013	rs686650	chr1:36441613	(A/G)	0.0885	67512	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs682686	chr1:36443778	(T/A)	0.0885	69677	1	0.9877	C=T,T=A
rs2765013	rs665521	chr1:36445837	(T/C)	0.0885	71736	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs630364	chr1:36449304	(C/T)	0.0885	75203	1	0.9877	C=C,T=T
rs2765013	rs625306	chr1:36454016	(T/C)	0.0885	79915	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs688833	chr1:36455600	(C/T)	0.0885	81499	1	0.9877	C=C,T=T
rs2765013	rs112607939	chr1:36460189	(-/CTAT)	0.0885	86088	1	0.9877	C=-,T=CTAT
rs2765013	rs688191	chr1:36460681	(G/A)	0.0885	86580	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs7542179	chr1:36461122	(G/A)	0.0885	87021	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs56198971	chr1:36403174	(T/C)	0.0895	29073	1	0.9756	C=T,T=C
rs2765013	rs644095	chr1:36363172	(C/T)	0.0875	-10929	0.9875	0.9752	C=C,T=T
rs2765013	rs111375913	chr1:36403173	(-/C)	0.0875	29072	0.9875	0.9752	C=-,T=C
rs2765013	rs645383	chr1:36373823	(C/G)	0.0855	-278	1	0.9751	C=C,T=G
rs2765013	rs35467166	chr1:36410818	(-/C)	0.0865	36717	0.9874	0.9628	C=-,T=C
rs2765013	rs663163	chr1:36390527	(A/G)	0.0915	16426	1	0.9524	C=A,T=G
rs2765013	rs685370	chr1:36443214	(A/G)	0.0915	69113	1	0.9524	C=A,T=G
rs2765013	rs614235	chr1:36450565	(G/A)	0.0944	76464	1	0.9193	C=G,T=A
rs2765013	rs201615643	chr1:36468742	(-/T)	0.0934	94641	0.9875	0.9069	C=-,T=T
rs2765013	rs683622	chr1:36443569	(A/G)	0.0755	69468	1	0.8525	C=A,T=G

【表６－２】

rs2765013	rs645123	chr1:36458075	(T/C)	0.0755	83974	1	0.8525	C=T,T=C
rs2765013	rs72661616	chr1:36370512	(G/A)	0.0746	-3589	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs55762724	chr1:36382702	(C/T)	0.0746	8601	1	0.8404	C=C,T=T
rs2765013	rs72661613	chr1:36364781	(A/G)	0.0746	-9320	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs199596553	chr1:36357062	(T/-)	0.0746	-17039	1	0.8404	C=T,T=-
rs2765013	rs72661623	chr1:36398368	(G/A)	0.0746	24267	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs116757422	chr1:36349560	(G/A)	0.0746	-24541	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661625	chr1:36401003	(T/C)	0.0746	26902	1	0.8404	C=T,T=C
rs2765013	rs79303353	chr1:36402056	(G/A)	0.0746	27955	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661628	chr1:36406547	(A/G)	0.0746	32446	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs74879824	chr1:36413117	(T/A)	0.0746	39016	1	0.8404	C=T,T=A
rs2765013	rs72661631	chr1:36417453	(A/G)	0.0746	43352	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs72661632	chr1:36420715	(G/A)	0.0746	46614	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661636	chr1:36426483	(T/C)	0.0746	52382	1	0.8404	C=T,T=C
rs2765013	rs142370407	chr1:36430202	(C/G)	0.0746	56101	1	0.8404	C=C,T=G
rs2765013	rs584873	chr1:36431806	(C/A)	0.0746	57705	1	0.8404	C=C,T=A
rs2765013	rs142324044	chr1:36433070	(C/T)	0.0746	58969	1	0.8404	C=C,T=T
rs2765013	rs72661640	chr1:36447232	(T/G)	0.0746	73131	1	0.8404	C=T,T=G
rs2765013	rs72661641	chr1:36448130	(A/G)	0.0746	74029	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs72661643	chr1:36451599	(A/G)	0.0746	77498	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs72661644	chr1:36453894	(G/A)	0.0746	79793	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661646	chr1:36454954	(A/T)	0.0746	80853	1	0.8404	C=A,T=T
rs2765013	rs72661655	chr1:36475401	(G/T)	0.0746	101300	1	0.8404	C=G,T=T
rs2765013	rs138030683	chr1:36353261	(-/T)	0.0755	-20840	0.9856	0.8281	C=-,T=T
rs2765013	rs148983758	chr1:36336826	(T/-)	0.0755	-37275	0.9856	0.8281	C=T,T=-
rs2765013	rs629773	chr1:36431561	(A/G)	0.1064	57460	1	0.8054	C=A,T=G
rs11272831	rs12732999	chr1:63766723	(G/A)	0.3241	5	1	0.9597	C=G,T=A
rs10873821	rs7550642	chr1:87629310	(G/A)	0.2227	1137	1	1	C=G,T=A
rs6714112	rs6716934	chr2:36912284	(A/T)	0.1282	7271	1	0.9646	C=A,A=T
rs1504061	rs1504061	chr3:1093795	(C/G)	0.0487	0	1	1	C=C,G=G
rs1504061	rs1312543601	chr3:1094816	(-/T)	0.0567	1021	1	0.8525	C=-,G=T
rs1504061	rs55975362	chr3:1103832	(G/C)	0.0577	10037	1	0.8369	C=G,G=C
rs1504061	rs72993835	chr3:1104218	(T/C)	0.0577	10423	1	0.8369	C=T,G=C
rs1504061	rs111403218	chr3:1104296	(C/T)	0.0577	10501	1	0.8369	C=C,G=T
rs1504061	rs142136066	chr3:1104395	(T/G)	0.0577	10600	1	0.8369	C=T,G=G
rs1504061	rs116727350	chr3:1104957	(G/A)	0.0577	11162	1	0.8369	C=G,G=A
rs1504061	rs72993828	chr3:1097969	(T/G)	0.0586	4174	1	0.8218	C=T,G=G
rs1504061	rs72993831	chr3:1099234	(A/G)	0.0586	5439	1	0.8218	C=A,G=G
rs1504061	rs72993838	chr3:1106164	(G/A)	0.0586	12369	1	0.8218	C=G,G=A
rs17317135	rs9863368	chr3:27253521	(T/C)	0.0567	65223	1	0.947	G=C,A=T
rs3774881	rs148165034	chr4:5822073	(AAC/-)	0.1412	196	1	0.9838	T=AAC,C=-
rs3774881	rs6846920	chr4:5827911	(A/G)	0.1471	6034	0.9104	0.8027	T=A,C=G
rs3774881	rs11318332	chr4:5827975	(A/-)	0.1451	6098	0.9025	0.8015	T=A,C=-
rs6810404	rs3069341	chr4:27384266	(AGC/-)	0.4791	988	1	0.9921	C=AGC,A=-
rs6810404	rs7659968	chr4:27383850	(G/A)	0.4831	572	1	0.9764	C=G,A=A
rs6810404	rs9291496	chr4:27370190	(A/G)	0.4851	-13088	0.9957	0.8523	C=A,A=G
rs35540967	rs17539340	chr4:44429579	(A/G)	0.0765	10987	1	1	T=A,C=G
rs112641600	rs116432808	chr4:112626500	(T/C)	0.0934	13474	0.9883	0.9767	C=T,T=C
rs112641600	rs72680134	chr4:112627204	(C/T)	0.0934	14178	0.9883	0.9767	C=C,T=T
rs112641600	rs72680150	chr4:112711302	(A/G)	0.0934	98276	0.9765	0.9536	C=A,T=G
rs112641600	rs147521731	chr4:112680269	(G/A)	0.0964	67243	0.9765	0.9209	C=G,T=A
rs62377777	rs72080072	chr5:122835924	(TATAAG/-)	0.2356	3208	1	0.9891	T=TATAAG,C=-
rs62377777	rs55893406	chr5:122837233	(T/A)	0.2346	4517	1	0.9836	T=T,C=A
rs62377777	rs55914925	chr5:122834333	(G/A)	0.2336	1617	1	0.9782	T=G,C=A
rs62377777	rs2036321	chr5:122838501	(C/T)	0.2336	5785	1	0.9782	T=C,C=T
rs62377777	rs2173683	chr5:122841745	(C/A)	0.2336	9029	1	0.9782	T=C,C=A

【表６－３】

rs62377777	rs10593358	chr5:122845970	(CAAGC/-)	0.2336	13254	1	0.9782	T=CAAGC, C=-
rs62377777	rs1392437	chr5:122821063	(C/T)	0.2336	-11653	0.9888	0.9564	T=C,C=T
rs62377777	rs17164879	chr5:122863961	(C/T)	0.2237	31245	0.9942	0.9138	T=C,C=T
rs62377777	rs12519921	chr5:122830670	(G/A)	0.2078	-2046	1	0.8416	T=G,C=A
rs62377777	rs62377776	chr5:122814546	(T/G)	0.2107	-18170	0.9814	0.8254	T=T,C=G
rs62377777	rs12517980	chr5:122813888	(T/C)	0.2117	-18828	0.9754	0.8201	T=T,C=C
rs62377777	rs6595453	chr5:122814897	(T/C)	0.2117	-17819	0.9692	0.8097	T=T,C=C
rs4240376	rs10066524	chr5:123950880	(G/A)	0.2207	476	1	0.9429	G=G,T=A
rs4240376	rs10068590	chr5:123951944	(C/A)	0.1998	1540	0.9874	0.9117	G=C,T=A
rs4240376	rs12520962	chr5:123953224	(G/C)	0.2018	2820	0.9688	0.8886	G=G,T=C
rs4240376	rs4580771	chr5:123954814	(T/C)	0.2018	4410	0.9688	0.8886	G=T,T=C
rs4240376	rs6871217	chr5:123960447	(G/A)	0.1988	10043	0.9747	0.8828	G=G,T=A
rs4240376	rs10428701	chr5:123960974	(C/T)	0.1988	10570	0.9747	0.8828	G=C,T=T
rs4240376	rs12514836	chr5:123957328	(A/G)	0.2068	6924	0.933	0.8498	G=A,T=G
rs4240376	rs62372143	chr5:123957443	(A/G)	0.2068	7039	0.933	0.8498	G=A,T=G
rs4240376	rs62372144	chr5:123957610	(A/T)	0.2068	7206	0.933	0.8498	G=A,T=T
rs4240376	rs66500836	chr5:123957985	(C/G)	0.2068	7581	0.933	0.8498	G=C,T=G
rs4240376	rs6899090	chr5:123958033	(A/G)	0.2068	7629	0.933	0.8498	G=A,T=G
rs4240376	rs6859251	chr5:123958110	(G/A)	0.2068	7706	0.933	0.8498	G=G,T=A
rs4240376	rs6859613	chr5:123958332	(G/C)	0.2068	7928	0.933	0.8498	G=G,T=C
rs4240376	rs12513982	chr5:123959748	(T/A)	0.2068	9344	0.933	0.8498	G=T,T=A
rs4240376	rs373774956	chr5:123961537	(TTTGTTTG/-)	0.2068	11133	0.933	0.8498	G=TTTGTTTG,T=-
rs4240376	rs6893169	chr5:123960800	(T/A)	0.2058	10396	0.9327	0.844	G=T,T=A
rs4240376	rs11241757	chr5:123961500	(T/C)	0.2058	11096	0.9327	0.844	G=T,T=C
rs4240376	rs12516428	chr5:123959806	(A/G)	0.2048	9402	0.9323	0.8383	G=A,T=G
rs4240376	rs10052511	chr5:123963652	(C/T)	0.1889	13248	0.98	0.8375	G=C,T=T
rs4240376	rs71574121	chr5:123964265	(GA/-)	0.1849	13861	0.9796	0.8152	G=GA,T=-
rs2220543	rs7720656	chr5:173996282	(A/G)	0.3012	6944	0.9952	0.9672	T=G,A=A
rs2220543	rs1387768	chr5:173993166	(A/G)	0.2803	3828	1	0.9254	T=A,A=G
rs2220543	rs1387769	chr5:173993252	(C/A)	0.2803	3914	1	0.9254	T=C,A=A
rs2220543	rs4868427	chr5:173992056	(A/T)	0.2813	2718	0.995	0.9206	T=T,A=A
rs113791144	rs117101214	chr5:180237845	(C/T)	0.0835	17	1	1	C=C,T=T
rs113791144	rs147634845	chr5:180237902	(C/A)	0.0835	74	1	1	C=C,T=A
rs113791144	rs78102637	chr5:180238393	(G/A)	0.0835	565	1	1	C=G,T=A
rs113791144	rs11544558	chr5:180235737	(C/A)	0.0865	-2091	1	0.9624	C=C,T=A
rs113791144	rs75268547	chr5:180238308	(G/T)	0.0845	480	0.987	0.9617	C=G,T=T
rs113791144	rs112702671	chr5:180220930	(C/T)	0.0885	-16898	0.9869	0.9143	C=C,T=T
rs113791144	rs10577599	chr5:180216905	(AT/-)	0.0845	-20923	0.961	0.9116	C=AT,T=-
rs113791144	rs76809244	chr5:180216077	(C/G)	0.0855	-21751	0.9609	0.9	C=C,T=G
rs113791144	rs145796183	chr5:180238591	(T/-)	0.0686	763	1	0.8083	C=T,T=-
rs113791144	rs10040542	chr5:180242178	(C/T)	0.0686	4350	1	0.8083	C=C,T=T
rs10755709	rs7356945	chr6:12217422	(C/T)	0.3022	456	0.9525	0.8988	A=C,G=T
rs16873740	rs35926878	chr6:45705862	(G/A)	0.1183	1049	1	1	T=G,A=A
rs13282163	rs55750326	chr8:38949033	(C/-)	0.0875	51563	1	0.9877	A=C,C=-
rs12236000	rs10964856	chr9:21131785	(A/G)	0.0855	158	1	0.9873	G=A,C=G
rs2091431	rs2505150	chr10:37278930	(A/G)	0.3211	1060	1	1	A=A,G=G
rs2091431	rs10764117	chr10:37284272	(A/G)	0.325	6402	1	0.982	A=A,G=G
rs2091431	rs2505172	chr10:37286042	(C/A)	0.325	8172	1	0.982	A=C,G=A
rs2091431	rs2459442	chr10:37292750	(G/A)	0.3241	14880	0.9954	0.9774	A=A,G=G
rs2091431	rs2459421	chr10:37303511	(C/T)	0.3231	25641	0.9863	0.9639	A=T,G=C
rs2091431	rs138295864	chr10:37302778	(-/A)	0.3211	24908	0.9818	0.9639	A=A,G=-
rs2091431	rs35067257	chr10:37282717	(T/-)	0.336	4847	1	0.9346	A=T,G=-
rs2091431	rs1914151	chr10:37304072	(C/A)	0.338	26202	0.9766	0.8835	A=A,G=C
rs2091431	rs1914152	chr10:37304128	(A/G)	0.338	26258	0.9766	0.8835	A=G,G=A
rs2091431	rs2459426	chr10:37307089	(G/A)	0.337	29219	0.972	0.8791	A=A,G=G
rs2091431	rs2459429	chr10:37308202	(C/T)	0.337	30332	0.972	0.8791	A=T,G=C
rs2091431	rs2459433	chr10:37311324	(A/G)	0.337	33454	0.972	0.8791	A=G,G=A
rs2091431	rs2505166	chr10:37318114	(C/T)	0.337	40244	0.972	0.8791	A=T,G=C

【表６－４】

rs2091431	rs11011000	chr10:37328362	(A/G)	0.337	50492	0.972	0.8791	A=G,G=A
rs2091431	rs2459440	chr10:37338386	(C/T)	0.337	60516	0.972	0.8791	A=T,G=C
rs2091431	rs2505174	chr10:37338614	(G/A)	0.337	60744	0.972	0.8791	A=A,G=G
rs2091431	rs2459441	chr10:37340271	(T/C)	0.337	62401	0.972	0.8791	A=C,G=T
rs2091431	rs34886927	chr10:37345130	(T/-)	0.337	67260	0.972	0.8791	A=-,G=T
rs2091431	rs10827752	chr10:37318895	(C/T)	0.338	41025	0.9719	0.8751	A=T,G=C
rs2091431	rs12221175	chr10:37327753	(C/T)	0.338	49883	0.9719	0.8751	A=T,G=C
rs2091431	rs2505164	chr10:37317344	(C/A)	0.339	39474	0.9719	0.8711	A=A,G=C
rs2091431	rs2459434	chr10:37311831	(G/T)	0.337	33961	0.9626	0.8623	A=T,G=G
rs1892429	rs1200880	chr10:37450374	(T/C)	0.2624	-4023	1	0.9	A=T,G=C
rs1892429	rs1767366	chr10:37494647	(G/A)	0.2624	40250	1	0.9	A=G,G=A
rs1892429	rs1933748	chr10:37498227	(C/T)	0.2624	43830	1	0.9	A=C,G=T
rs1892429	rs2490107	chr10:37484946	(G/A)	0.2634	30549	1	0.8954	A=G,G=A
rs1892429	rs1200876	chr10:37505141	(G/A)	0.2634	50744	1	0.8954	A=G,G=A
rs1892429	rs1148258	chr10:37506384	(G/A)	0.2634	51987	1	0.8954	A=G,G=A
rs1892429	rs138860607	chr10:37515709	(AGCAGCTATACCATTTTTCATT/-)	0.2634	61312	1	0.8954	A=AGCAGCTATACCATTTTTCATT,G=-
rs1892429	rs1200857	chr10:37521828	(A/C)	0.2634	67431	1	0.8954	A=A,G=C
rs1892429	rs1148264	chr10:37527168	(A/T)	0.2634	72771	1	0.8954	A=A,G=T
rs1892429	rs1767387	chr10:37536757	(C/T)	0.2634	82360	1	0.8954	A=C,G=T
rs1892429	rs1200875	chr10:37505192	(C/T)	0.2644	50795	1	0.8908	A=C,G=T
rs1892429	rs2765819	chr10:37525622	(G/T)	0.2644	71225	1	0.8908	A=G,G=T
rs1892429	rs1711240	chr10:37378880	(C/T)	0.2604	-75517	0.9446	0.8113	A=C,G=T
rs1441121	rs1441123	chr10:54101139	(T/G)	0.4334	794	1	0.996	A=T,T=G
rs1441121	rs73331255	chr10:54105039	(C/G)	0.4324	4694	1	0.9919	A=C,T=G
rs1441121	rs1372107	chr10:54114458	(G/C)	0.4404	14113	0.9959	0.9681	A=G,T=C
rs1441121	rs1441124	chr10:54114916	(G/A)	0.4404	14571	0.9959	0.9681	A=G,T=A
rs1441121	rs11001719	chr10:54108610	(C/T)	0.4394	8265	0.9918	0.9641	A=C,T=T
rs1441121	rs11814479	chr10:54108930	(T/G)	0.4394	8585	0.9918	0.9641	A=T,T=G
rs1441121	rs11001721	chr10:54109544	(A/G)	0.4394	9199	0.9918	0.9641	A=A,T=G
rs1441121	rs11001723	chr10:54110313	(C/T)	0.4394	9968	0.9918	0.9641	A=C,T=T
rs1441121	rs7079513	chr10:54110965	(T/G)	0.4394	10620	0.9918	0.9641	A=T,T=G
rs1441121	rs7075951	chr10:54111095	(A/G)	0.4394	10750	0.9918	0.9641	A=A,T=G
rs1441121	rs7904997	chr10:54111864	(A/T)	0.4394	11519	0.9918	0.9641	A=A,T=T
rs1441121	rs10824390	chr10:54110416	(A/T)	0.4404	10071	0.9918	0.9602	A=A,T=T
rs1441121	rs894104	chr10:54106670	(T/C)	0.4384	6325	0.9878	0.9601	A=T,T=C
rs1441121	rs10762708	chr10:54108307	(C/G)	0.4384	7962	0.9878	0.9601	A=C,T=G
rs1441121	rs10762712	chr10:54112284	(T/C)	0.4364	11939	0.9797	0.9521	A=T,T=C
rs1441121	rs10740457	chr10:54112762	(A/G)	0.4364	12417	0.9797	0.9521	A=A,T=G
rs10766439	rs2078786	chr11:2896128	(A/G)	0.3678	2261	1	0.9872	A=A,G=G
rs10766439	rs11024404	chr11:2894452	(G/T)	0.3887	585	1	0.9034	A=G,G=T
rs10766439	rs148588273	chr11:2899462	(-/C)	0.3986	5595	0.9955	0.8587	A=-,G=C
rs10766439	rs10766443	chr11:2899586	(T/C)	0.3986	5719	0.9955	0.8587	A=T,G=C
rs10766439	rs10766442	chr11:2899538	(C/T)	0.3976	5671	0.991	0.8544	A=C,G=T
rs10766439	rs4929954	chr11:2900383	(C/G)	0.3966	6516	0.9865	0.8502	A=C,G=G
rs12823094	rs35769445	chr12:106625862	(G/C)	0.2396	909	0.9945	0.9837	T=G,A=C
rs2238187	rs2283380	chr14:72909738	(G/A)	0.3946	1636	0.924	0.8326	A=G,G=A
rs12587980	rs917428	chr14:72935767	(C/T)	0.4006	1538	1	0.9959	C=C,T=T
rs2229117	rs35242916	chr15:33917374	(C/T)	0.1332	1321	1	1	G=C,C=T
rs2229117	rs34638660	chr15:33919774	(C/T)	0.1332	3721	1	1	G=C,C=T
rs2229117	rs4780137	chr15:33922609	(T/A)	0.1332	6556	1	1	G=T,C=A
rs2229117	rs4780138	chr15:33922983	(G/A)	0.1332	6930	1	1	G=G,C=A
rs2229117	rs71462874	chr15:33924037	(G/A)	0.1332	7984	1	1	G=G,C=A
rs2229117	rs35203574	chr15:33928785	(A/G)	0.1342	12732	1	0.9915	G=A,C=G
rs2229117	rs36020093	chr15:33919750	(A/G)	0.1362	3697	1	0.9747	G=A,C=G
rs2229117	rs2291730	chr15:33923690	(C/T)	0.1362	7637	1	0.9747	G=C,C=T
rs2229117	rs3816940	chr15:33925062	(G/A)	0.1362	9009	1	0.9747	G=G,C=A

【表６－５】

rs2229117	rs12901506	chr15:33929755	(G/C)	0.1511	13702	1	0.8634	G=G,C=C
rs2229117	rs71462875	chr15:33931313	(A/G)	0.1511	15260	1	0.8634	G=A,C=G
rs72803978	rs76614455	chr16:78633493	(G/A)	0.0527	9468	0.98	0.873	A=G,G=A
rs72803978	rs138270756	chr16:78640700	(-/AAT)	0.0626	16675	0.9448	0.8175	A=-,G=AAT
rs34761447	rs35985527	chr17:9172769	(G/A)	0.1044	2361	0.9884	0.8843	C=G,T=A
rs34761447	rs12952893	chr17:9176588	(G/C)	0.0994	6180	0.9306	0.8277	C=G,T=C
rs34761447	rs7215786	chr17:9172095	(T/C)	0.1113	1687	0.9883	0.8224	C=T,T=C
rs34761447	rs35880517	chr17:9174045	(G/A)	0.1004	3637	0.9305	0.8185	C=G,T=A
rs34761447	rs35306109	chr17:9174082	(A/G)	0.1004	3674	0.9305	0.8185	C=A,T=G
rs60744406	rs397964	chr19:44493969	(A/T)	0.4294	1805	1	1	A=T,G=A
rs10411226	rs1974832	chr19:53333465	(G/C)	0.2247	-510	0.9943	0.9886	G=G,A=C
rs5757427	rs2156880	chr22:22570271	(A/G)	0.3598	5537	1	0.9914	A=A,T=G
rs5757427	rs11376968	chr22:22567202	(-/A)	0.3549	2468	1	0.9871	A=-,T=A
rs5757427	rs2330040	chr22:22567762	(G/A)	0.3618	3028	1	0.9829	A=G,T=A
rs5757427	rs5750729	chr22:22566976	(A/G)	0.3549	2242	0.9869	0.9614	A=A,T=G
rs5757427	rs1007312	chr22:22569758	(A/C)	0.3539	5024	0.9869	0.9572	A=A,T=C
rs5757427	rs738876	chr22:22568531	(C/T)	0.3559	3797	0.9826	0.9572	A=C,T=T
rs5757427	rs5750739	chr22:22568820	(T/C)	0.3559	4086	0.9826	0.9572	A=T,T=C
rs5757427	rs6001415	chr22:22569640	(T/G)	0.3559	4906	0.9826	0.9572	A=T,T=G
rs5757427	rs5757477	chr22:22572904	(G/A)	0.3648	8170	0.9913	0.9534	A=G,T=A
rs5757427	rs111384644	chr22:22565774	(-/CAGG)	0.3569	1040	0.9783	0.953	A=-,T=CAGG
rs5757427	rs5757443	chr22:22566563	(T/G)	0.3579	1829	0.974	0.9488	A=T,T=G
rs5757427	rs738874	chr22:22567948	(A/G)	0.3579	3214	0.974	0.9488	A=A,T=G
rs5757427	rs738875	chr22:22568014	(G/T)	0.3579	3280	0.974	0.9488	A=G,T=T
rs5757427	rs5750741	chr22:22569448	(T/A)	0.3588	4714	0.974	0.9446	A=T,T=A
rs5757427	rs762464	chr22:22574458	(G/C)	0.3588	9724	0.9697	0.9362	A=G,T=C
rs5757427	rs5757469	chr22:22570658	(A/G)	0.3608	5924	0.9696	0.928	A=A,T=G
rs5757427	rs1029267	chr22:22571456	(T/A)	0.3608	6722	0.9696	0.928	A=T,T=A
rs5757427	rs1029270	chr22:22571681	(G/C)	0.3608	6947	0.9696	0.928	A=G,T=C
rs5757427	rs4599223	chr22:22571981	(C/T)	0.3608	7247	0.9696	0.928	A=C,T=T
rs5757427	rs5757486	chr22:22574248	(A/G)	0.3608	9514	0.9696	0.928	A=A,T=G
rs5757427	rs35158064	chr22:22572122	(T/-)	0.3618	7388	0.9695	0.9239	A=T,T=-
rs5757427	rs1023418	chr22:22572199	(T/C)	0.3618	7465	0.9695	0.9239	A=T,T=C
rs5757427	rs5750745	chr22:22572812	(C/T)	0.3618	8078	0.9695	0.9239	A=C,T=T
rs5757427	rs5750746	chr22:22572822	(G/A)	0.3618	8088	0.9695	0.9239	A=G,T=A
rs5757427	rs968897	chr22:22570821	(C/T)	0.3598	6087	0.9653	0.9238	A=C,T=T
rs5757427	rs5750749	chr22:22573209	(T/C)	0.3628	8475	0.9695	0.9198	A=T,T=C
rs5757427	rs5750750	chr22:22573365	(C/T)	0.3628	8631	0.9695	0.9198	A=C,T=T
rs5757427	rs5750751	chr22:22573414	(G/A)	0.3628	8680	0.9695	0.9198	A=G,T=A
rs5757427	rs5757482	chr22:22573837	(C/T)	0.3628	9103	0.9695	0.9198	A=C,T=T
rs5757427	rs5757483	chr22:22573878	(C/A)	0.3628	9144	0.9695	0.9198	A=C,T=A
rs5757427	rs5757484	chr22:22573973	(C/G)	0.3628	9239	0.9695	0.9198	A=C,T=G
rs5757427	rs5757485	chr22:22574035	(T/C)	0.3628	9301	0.9695	0.9198	A=T,T=C
rs5757427	rs5750752	chr22:22574105	(G/A)	0.3628	9371	0.9695	0.9198	A=G,T=A
rs5757427	rs762465	chr22:22574855	(C/T)	0.3618	10121	0.9652	0.9156	A=C,T=T
rs5757427	rs1029269	chr22:22571612	(G/A)	0.3887	6878	0.9682	0.8217	A=G,T=A
rs7290963	rs7287541	chr22:22725057	(T/G)	0.4433	106	1	0.992	G=T,T=G
rs11090305	rs9608231	chr22:24415817	(A/T)	0.2157	8334	0.9823	0.9426	T=T,C=A
rs11090305	rs6004044	chr22:24422166	(A/G)	0.2157	14683	0.9823	0.9426	T=G,C=A
rs11090305	rs873833	chr22:24427878	(G/A)	0.2157	20395	0.9823	0.9426	T=A,C=G
rs11090305	rs5996663	chr22:24429241	(C/T)	0.2157	21758	0.9823	0.9426	T=T,C=C
rs11090305	rs2282475	chr22:24438047	(A/G)	0.2157	30564	0.9823	0.9426	T=G,C=A
rs11090305	rs5751798	chr22:24443473	(T/C)	0.2157	35990	0.9823	0.9426	T=C,C=T
rs11090305	rs2070467	chr22:24452885	(A/G)	0.2157	45402	0.9823	0.9426	T=G,C=A
rs11090305	rs5760179	chr22:24411653	(C/T)	0.2147	4170	0.9822	0.9369	T=T,C=C
rs11090305	rs6004042	chr22:24420722	(C/T)	0.2147	13239	0.9822	0.9369	T=T,C=C
rs11090305	rs2267053	chr22:24457197	(C/T)	0.2147	49714	0.9822	0.9369	T=T,C=C
rs11090305	rs2051198	chr22:24465672	(A/G)	0.2147	58189	0.9822	0.9369	T=G,C=A

【表６－６】

rs11090305	rs4822469	chr22:24425114	(C/G)	0.2157	17631	0.9764	0.9313	T=G,C=C
rs11090305	rs2283807	chr22:24472270	(A/G)	0.2157	64787	0.9764	0.9313	T=G,C=A
rs11090305	rs2000470	chr22:24488861	(C/T)	0.2157	81378	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs5751803	chr22:24489649	(T/C)	0.2157	82166	0.9764	0.9313	T=C,C=T
rs11090305	rs5760205	chr22:24490529	(C/T)	0.2157	83046	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2236622	chr22:24492061	(T/C)	0.2157	84578	0.9764	0.9313	T=C,C=T
rs11090305	rs176156	chr22:24500866	(G/C)	0.2157	93383	0.9764	0.9313	T=G,C=C
rs11090305	rs112272	chr22:24510620	(C/T)	0.2157	103137	0.9764	0.9313	T=C,C=T
rs11090305	rs2267059	chr22:24525711	(T/C)	0.2157	118228	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2003756	chr22:24527749	(T/C)	0.2157	120266	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs6519499	chr22:24532468	(T/C)	0.2157	124985	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2001105	chr22:24535559	(T/C)	0.2157	128076	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2267060	chr22:24535962	(G/A)	0.2157	128479	0.9764	0.9313	T=G,C=A
rs11090305	rs5760218	chr22:24541432	(T/C)	0.2157	133949	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs5760221	chr22:24542636	(T/A)	0.2157	135153	0.9764	0.9313	T=T,C=A
rs11090305	rs2267062	chr22:24544482	(G/T)	0.2157	136999	0.9764	0.9313	T=G,C=T
rs11090305	rs2267063	chr22:24544607	(T/C)	0.2157	137124	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2267064	chr22:24544632	(T/G)	0.2157	137149	0.9764	0.9313	T=T,C=G
rs11090305	rs2267068	chr22:24550303	(T/C)	0.2157	142820	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs915595	chr22:24551909	(T/G)	0.2157	144426	0.9764	0.9313	T=T,C=G
rs11090305	rs879756	chr22:24552872	(C/A)	0.2157	145389	0.9764	0.9313	T=C,C=A
rs11090305	rs6519501	chr22:24556507	(T/C)	0.2157	149024	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2267070	chr22:24558318	(T/C)	0.2157	150835	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs5996668	chr22:24575952	(T/C)	0.2157	168469	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs9624412	chr22:24585313	(A/G)	0.2157	177830	0.9764	0.9313	T=A,C=G
rs11090305	rs141628202	chr22:24474904	(ATC/-)	0.2167	67421	0.9706	0.9258	T=-,C=ATC
rs11090305	rs5844585	chr22:24483878	(T/-)	0.2167	76395	0.9706	0.9258	T=-,C=T
rs11090305	rs8137732	chr22:24567031	(A/G)	0.2167	159548	0.9706	0.9258	T=A,C=G
rs11090305	rs8137222	chr22:24576159	(G/A)	0.2167	168676	0.9706	0.9258	T=G,C=A
rs11090305	rs2070470	chr22:24583879	(T/C)	0.2167	176396	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs5760244	chr22:24584970	(G/A)	0.2167	177487	0.9706	0.9258	T=G,C=A
rs11090305	rs9624413	chr22:24585575	(T/C)	0.2167	178092	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs28687166	chr22:24585835	(T/C)	0.2167	178352	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs5751813	chr22:24586071	(T/C)	0.2167	178588	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs2267066	chr22:24546298	(G/A)	0.2147	138815	0.9763	0.9256	T=G,C=A
rs11090305	rs2236623	chr22:24578659	(A/G)	0.2177	171176	0.9649	0.9202	T=A,C=G
rs11090305	rs67342915	chr22:24598619	(G/-)	0.2127	191136	0.976	0.9143	T=G,C=-
rs11090305	rs4521150	chr22:24600438	(A/G)	0.2177	192955	0.959	0.9091	T=A,C=G
rs11090305	rs8138769	chr22:24591879	(A/G)	0.2117	184396	0.9759	0.9087	T=A,C=G
rs11090305	rs5760254	chr22:24602382	(A/C)	0.2187	194899	0.9534	0.9037	T=A,C=C
rs11090305	.	chr22:24417287	(-/G)	0.2286	9804	0.9589	0.8734	T=G,C=-
rs62220604	rs6009583	chr22:49677646	(C/T)	0.2465	182	0.989	0.8679	G=C,A=T
rs62220604	rs11703376	chr22:49678713	(C/T)	0.2485	1249	0.9781	0.858	G=C,A=T
rs62220604	rs8136272	chr22:49678782	(A/T)	0.2515	1318	0.9621	0.8436	G=A,A=T
パートB								
rs2274122	rs679457	chr1:36496479	(A/G)	0.166	-53185	0.9781	0.8679	G=A,A=G
rs2274122	rs379507	chr1:36503907	(A/G)	0.166	-45757	0.9781	0.8679	G=A,A=G
rs2274122	rs491603	chr1:36532316	(T/C)	0.172	-17348	0.993	0.9333	G=T,A=C
rs1984162	rs1984163	chr13:23658864	(A/G)	0.2704	26	1	0.995	A=A,G=G
rs8105499	rs8106322	chr19:32024230	(A/G)	0.3519	273	0.995	0.8046	C=A,A=G
rs8105499	rs8106852	chr19:32024669	(A/G)	0.3211	712	0.9904	0.9153	C=A,A=G
rs8105499	rs8102936	chr19:32027330	(G/A)	0.336	3373	0.9853	0.8467	C=G,A=A
rs8105499	rs8103067	chr19:32027415	(G/A)	0.336	3458	0.9853	0.8467	C=G,A=A
rs8105499	rs139978707	chr19:32028824	(-/ACAC)	0.332	4867	0.9514	0.8036	C=-,A=ACAC
rs11385942	rs35896106	chr3:45841938	(C/T)	0.0855	-34521	0.9595	0.8624	-=C,A=T
rs11385942	rs13071258	chr3:45843242	(G/A)	0.0805	-33217	0.9866	0.9733	-=G,A=A
rs11385942	rs17763537	chr3:45843315	(C/T)	0.0805	-33144	0.9866	0.9733	-=C,A=T
rs11385942	rs34668658	chr3:45844198	(A/C)	0.0815	-32261	1	0.9867	-=A,A=C
rs11385942	rs17763742	chr3:45846769	(A/G)	0.0805	-29690	0.9866	0.9733	-=A,A=G

【表６－７】

rs11385942	rs72893671	chr3:45850783	(T/A)	0.0875	-25676	1	0.9135	-=T,A=A
rs11385942	rs17713054	chr3:45859651	(G/A)	0.0805	-16808	1	1	-=G,A=A
rs11385942	rs13078854	chr3:45861932	(G/A)	0.0805	-14527	1	1	-=G,A=A
rs11385942	rs71325088	chr3:45862952	(T/C)	0.0805	-13507	1	1	-=T,A=C
rs11385942	rs10490770	chr3:45864732	(T/C)	0.0805	-11727	1	1	-=T,A=C
rs11385942	rs35624553	chr3:45867440	(A/G)	0.0805	-9019	1	1	-=A,A=G
rs11385942	rs71619611	chr3:45871139	(A/-)	0.0835	-5320	1	0.9612	-=A,A=-
rs11385942	rs67959919	chr3:45871908	(G/A)	0.0805	-4551	1	1	-=G,A=A
rs11385942	rs35508621	chr3:45880481	(T/C)	0.0805	4022	1	1	-=T,A=C
rs11385942	rs34288077	chr3:45888690	(A/G)	0.0795	12231	1	0.9866	-=A,A=G
rs11385942	rs35081325	chr3:45889921	(A/T)	0.0795	13462	1	0.9866	-=A,A=T
rs11385942	rs35731912	chr3:45889949	(C/T)	0.0795	13490	1	0.9866	-=C,A=T
rs11385942	rs34326463	chr3:45899651	(A/G)	0.0795	23192	1	0.9866	-=A,A=G
rs11385942	rs73064425	chr3:45901089	(C/T)	0.0795	24630	1	0.9866	-=C,A=T
rs11385942	rs13081482	chr3:45908116	(A/T)	0.0795	31657	1	0.9866	-=A,A=T
rs11385942	rs35652899	chr3:45908514	(C/G)	0.0775	32055	1	0.9598	-=C,A=G
rs11385942	rs35044562	chr3:45909024	(A/G)	0.0795	32565	1	0.9866	-=A,A=G
rs11385942	rs73064431	chr3:45909528	(C/T)	0.0885	33069	0.9865	0.878	-=C,A=T
rs11385942	rs13092887	chr3:45909644	(C/A)	0.0865	33185	0.9595	0.8515	-=C,A=A
rs11729561	rs11729561	chr4:106943200	(T/C)	0.0736	0	1	1	T=T,C=C
rs11729561	rs143299240	chr4:106952273	(-/T)	0.0736	9073	1	1	T=-,C=T
rs11729561	rs28472461	chr4:106956065	(C/T)	0.0736	12865	1	1	T=C,C=T
rs11729561	rs28709953	chr4:106958075	(C/A)	0.0736	14875	1	1	T=C,C=A
rs11729561	rs28663259	chr4:106958076	(C/T)	0.0736	14876	1	1	T=C,C=T
rs11729561	rs10023586	chr4:106973602	(A/G)	0.0746	30402	1	0.9856	T=A,C=G
rs11729561	rs79449940	chr4:106979613	(G/T)	0.0746	36413	1	0.9856	T=G,C=T
rs11729561	rs75853787	chr4:106981645	(C/T)	0.0736	38445	0.9854	0.971	T=C,C=T
rs11729561	rs7679603	chr4:106987746	(C/A)	0.0746	44546	1	0.9856	T=C,C=A
rs11729561	rs28783132	chr4:106994627	(T/C)	0.0746	51427	1	0.9856	T=T,C=C
rs11729561	rs11736679	chr4:106995182	(T/G)	0.0746	51982	1	0.9856	T=T,C=G
rs11729561	rs74725815	chr4:106998315	(G/A)	0.0746	55115	1	0.9856	T=G,C=A
rs11729561	rs28857517	chr4:107009841	(T/C)	0.0746	66641	1	0.9856	T=T,C=C
rs11729561	rs78336797	chr4:107010481	(G/A)	0.0746	67281	1	0.9856	T=G,C=A
rs11729561	rs77454815	chr4:107018793	(A/C)	0.0736	75593	0.9854	0.971	T=A,C=C
rs11729561	rs28597815	chr4:107020234	(T/C)	0.0736	77034	0.9854	0.971	T=T,C=C
rs11729561	rs28823294	chr4:107026693	(C/T)	0.0746	83493	1	0.9856	T=C,C=T
rs11729561	rs28786397	chr4:107032979	(T/G)	0.0746	89779	1	0.9856	T=T,C=G
rs11729561	rs28648796	chr4:107037155	(G/C)	0.0746	93955	1	0.9856	T=G,C=C
rs11729561	rs140517213	chr4:107038130	(C/-)	0.0765	94930	1	0.9579	T=C,C=-
rs11729561	rs28786712	chr4:107041195	(A/G)	0.0746	97995	1	0.9856	T=A,C=G
rs11729561	rs185825831	chr4:107041846	(C/A)	0.0746	98646	1	0.9856	T=C,C=A
rs11729561	rs28890246	chr4:107046012	(C/G)	0.0746	102812	1	0.9856	T=C,C=G
rs11729561	rs116513184	chr4:107052399	(A/G)	0.0785	109199	1	0.9317	T=A,C=G
rs11729561	rs10010622	chr4:107064347	(A/G)	0.0785	121147	1	0.9317	T=A,C=G
rs11729561	rs28843476	chr4:107074493	(G/A)	0.0785	131293	1	0.9317	T=G,C=A
rs11729561	rs28848568	chr4:107083274	(C/A)	0.0785	140074	1	0.9317	T=C,C=A
rs11729561	rs10010712	chr4:107087041	(G/A)	0.0785	143841	1	0.9317	T=G,C=A
rs11729561	rs28852980	chr4:107108590	(T/C)	0.0785	165390	1	0.9317	T=T,C=C
rs11729561	rs577231943	chr4:107118572	(A/G)	0.0785	175372	1	0.9317	T=A,C=G
rs11729561	rs74349962	chr4:107121289	(T/A)	0.0785	178089	1	0.9317	T=T,C=A
rs11729561	rs10026011	chr4:107125358	(A/C)	0.0785	182158	1	0.9317	T=A,C=C
rs11729561	rs28668834	chr4:107131465	(G/A)	0.0785	188265	1	0.9317	T=G,C=A
rs11729561	rs13258128	chr4:107136176	(G/A)	0.0785	192976	1	0.9317	T=G,C=A
rs11729561	rs191250332	chr4:107138855	(A/T)	0.0785	195655	1	0.9317	T=A,C=T
rs11729561	rs11729801	chr4:107158823	(C/T)	0.0785	215623	1	0.9317	T=C,C=T
rs11729561	rs76805843	chr4:107159508	(A/G)	0.0785	216308	1	0.9317	T=A,C=G
rs11729561	rs9996386	chr4:107163773	(T/C)	0.0785	220573	1	0.9317	T=T,C=C
rs11729561	rs10033060	chr4:107175191	(C/T)	0.0785	231991	1	0.9317	T=C,C=T
rs11729561	rs78279936	chr4:107179034	(T/A)	0.0785	235834	1	0.9317	T=T,C=A
rs11729561	rs10213435	chr4:107185588	(A/C)	0.0785	242388	1	0.9317	T=A,C=C

【表６－８】

rs11729561	rs28432701	chr4:107206834	(G/A)	0.0785	263634	1	0.9317	T=G,C=A
rs11729561	rs28600674	chr4:107207836	(T/G)	0.0785	264636	1	0.9317	T=T,C=G
rs11729561	rs10009873	chr4:107222264	(C/T)	0.0785	279064	1	0.9317	T=C,C=T
rs11729561	rs7356173	chr4:107223219	(T/C)	0.0785	280019	1	0.9317	T=T,C=C
rs11729561	rs28408532	chr4:107228745	(G/A)	0.0775	285545	0.9854	0.9172	T=G,C=A
rs11729561	rs28722963	chr4:107232881	(T/C)	0.0785	289681	1	0.9317	T=T,C=C
rs11729561	rs11544776	chr4:107236833	(C/T)	0.0795	293633	1	0.919	T=C,C=T
rs11729561	rs143098221	chr4:107242218	(A/G)	0.0785	299018	0.9853	0.9046	T=A,C=G
rs11729561	rs9995260	chr4:107242748	(C/G)	0.0785	299548	0.9853	0.9046	T=C,C=G
rs11729561	rs114592099	chr4:107243136	(G/A)	0.0785	299936	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs11729561	rs28615207	chr4:107248029	(G/A)	0.0785	304829	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs11729561	rs6820647	chr4:107268203	(G/A)	0.0785	325003	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs11729561	rs76860372	chr4:107271232	(T/C)	0.0785	328032	0.9853	0.9046	T=T,C=C
rs11729561	rs148911649	chr4:107275349	(ATC/-)	0.0785	332149	0.9853	0.9046	T=ATC,C=-
rs11729561	rs7682001	chr4:107276380	(G/A)	0.0785	333180	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs11729561	rs75431821	chr4:107279518	(T/C)	0.0785	336318	0.9853	0.9046	T=T,C=C
rs11729561	rs146578076	chr4:107288993	(-/AAGT)	0.0775	345793	0.9707	0.8901	T=-,C=AAGT
rs657152	rs8176719	chr9:136132908	(-/C)	0.3946	-6357	0.9958	0.9713	C=-,A=C
rs657152	rs687621	chr9:136137065	(A/G)	0.3708	-2200	0.9955	0.8775	C=A,A=G
rs657152	rs687289	chr9:136137106	(G/A)	0.3718	-2159	0.9955	0.8812	C=G,A=A
rs657152	rs576123	chr9:136144308	(T/C)	0.3698	5043	0.9955	0.8737	C=T,A=C
rs657152	rs61457395	chr9:136145907	(-/A)	0.3708	6642	1	0.8854	C=-,A=A
rs657152	rs367689313	chr9:136145993	(AGAAGGGAAATTAATAAATATT/-)	0.3698	6728	1	0.8816	C=AGAAGGGAAATTAATAAATATT,A=-
rs657152	rs8176645	chr9:136149098	(T/A)	0.3966	9833		0.9876	C=T,A=A
パートC								
rs115492982	rs7543314	chr1:150271247	(G/A)	0.002	-309	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs3738322	chr1:150272038	(G/A)	0.002	482	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs16835865	chr1:150270667	(C/T)	0.002	-889	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73013119	chr1:150272447	(A/G)	0.002	891	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs112587175	chr1:150273621	(C/A)	0.002	2065	1	1	G=C,A=A
rs115492982	rs56965166	chr1:150269187	(A/T)	0.002	-2369	1	1	G=A,A=T
rs115492982	rs16830437	chr1:150266903	(T/C)	0.002	-4653	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs16835791	chr1:150265839	(A/C)	0.002	-5717	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs143549387	chr1:150277642	(A/-)	0.002	6086	1	1	G=A,A=-
rs115492982	rs16835782	chr1:150265360	(A/G)	0.002	-6196	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs369956581	chr1:150264667	(T/-)	0.002	-6889	1	1	G=T,A=-
rs115492982	rs73011400	chr1:150264215	(A/G)	0.002	-7341	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs16835911	chr1:150279333	(A/C)	0.002	7777	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs57361164	chr1:150261893	(A/G)	0.002	-9663	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs73013129	chr1:150281404	(T/C)	0.002	9848	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs112097040	chr1:150283854	(C/T)	0.002	12298	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs146795912	chr1:150285359	(G/A)	0.002	13803	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs113720135	chr1:150285600	(G/A)	0.002	14044	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs60531845	chr1:150285818	(C/T)	0.002	14262	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs3054393	chr1:150256412	(-/TTTATT)	0.002	-15144	1	1	G=-,A=TTTATT
rs115492982	rs16835708	chr1:150253872	(C/G)	0.002	-17684	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs112511224	chr1:150289455	(C/A)	0.002	17899	1	1	G=C,A=A
rs115492982	rs142046449	chr1:150290133	(C/T)	0.002	18577	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs16835699	chr1:150252247	(T/C)	0.002	-19309	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs58516261	chr1:150290969	(C/T)	0.002	19413	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs74953512	chr1:150251816	(T/A)	0.002	-19740	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs79484682	chr1:150292342	(C/T)	0.002	20786	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73015063	chr1:150293416	(A/G)	0.002	21860	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs113579391	chr1:150247103	(C/T)	0.002	-24453	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73011384	chr1:150246411	(C/T)	0.002	-25145	1	1	G=C,A=T

【表６－９】

rs115492982	rs60758881	chr1:150297241	(T/C)	0.002	25685	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs114657335	chr1:150298649	(C/G)	0.002	27093	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs587687867	chr1:150244075	(G/A)	0.002	-27481	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs111644778	chr1:150243179	(C/T)	0.002	-28377	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs2275779	chr1:150300507	(A/G)	0.002	28951	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs4926420	chr1:150303244	(T/C)	0.002	31688	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs112431552	chr1:150303670	(A/G)	0.002	32114	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs112265199	chr1:150303734	(C/G)	0.002	32178	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs6700607	chr1:150304107	(T/G)	0.002	32551	1	1	G=T,A=G
rs115492982	rs587595457	chr1:150237837	(T/C)	0.002	-33719	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs80215841	chr1:150306471	(A/G)	0.002	34915	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs60456922	chr1:150236472	(C/T)	0.002	-35084	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs6679726	chr1:150308908	(G/A)	0.002	37352	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs58373639	chr1:150309640	(A/T)	0.002	38084	1	1	G=A,A=T
rs115492982	rs6700009	chr1:150310159	(A/C)	0.002	38603	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs73015081	chr1:150313761	(T/C)	0.002	42205	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs373322282	chr1:150227390	(ATGGA/-)	0.002	-44166	1	1	G=ATGGA,A=-
rs115492982	rs16836130	chr1:150316265	(A/C)	0.002	44709	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs16836139	chr1:150318369	(G/A)	0.002	46813	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs111863435	chr1:150223285	(C/T)	0.002	-48271	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs57163995	chr1:150320622	(G/A)	0.002	49066	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs3737319	chr1:150321798	(T/G)	0.002	50242	1	1	G=T,A=G
rs115492982	rs111334066	chr1:150219183	(C/A)	0.002	-52373	1	1	G=C,A=A
rs115492982	rs116262820	chr1:150218023	(C/T)	0.002	-53533	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs587674887	chr1:150215634	(A/C)	0.002	-55922	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs2015955	chr1:150327788	(C/T)	0.002	56232	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs2015966	chr1:150327847	(G/A)	0.002	56291	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs111275178	chr1:150213525	(G/A)	0.002	-58031	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs73015095	chr1:150329821	(G/T)	0.002	58265	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs200378817	chr1:150329986	(-/TT)	0.002	58430	1	1	G=-,A=TT
rs115492982	rs73015096	chr1:150331437	(G/A)	0.002	59881	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs112896715	chr1:150333692	(G/A)	0.002	62136	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs16836442	chr1:150338613	(T/C)	0.002	67057	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs149553874	chr1:150341202	(A/G)	0.002	69646	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs73017006	chr1:150341765	(G/A)	0.002	70209	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs3850843	chr1:150348335	(A/G)	0.002	76779	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs148424403	chr1:150349418	(G/A)	0.002	77862	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs16836576	chr1:150351001	(T/C)	0.002	79445	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs73017073	chr1:150353003	(T/C)	0.002	81447	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs16836594	chr1:150354584	(T/C)	0.002	83028	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs16836601	chr1:150356343	(T/C)	0.002	84787	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs60459288	chr1:150356425	(A/G)	0.002	84869	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs145792768	chr1:150356925	(C/-)	0.002	85369	1	1	G=C,A=-
rs115492982	rs200485038	chr1:150360844	(TATACACA/-)	0.002	89288	1	1	G=TATACACA,A=-
rs115492982	rs145326563	chr1:150176573	(G/A)	0.002	-94983	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs59367061	chr1:150368788	(C/T)	0.002	97232	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs75909586	chr1:150174286	(T/C)	0.002	-97270	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs56909494	chr1:150368879	(G/T)	0.002	97323	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs56882505	chr1:150371505	(G/T)	0.002	99949	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs76711752	chr1:150371599	(T/C)	0.002	100043	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs112294023	chr1:150374142	(C/T)	0.002	102586	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs59639798	chr1:150374712	(G/A)	0.002	103156	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs146199040	chr1:150167946	(C/T)	0.002	-103610	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73017086	chr1:150376628	(T/C)	0.002	105072	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs587746671	chr1:150166093	(G/A)	0.002	-105463	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs76176241	chr1:150379851	(G/T)	0.002	108295	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs16836786	chr1:150380364	(C/G)	0.002	108808	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs111982037	chr1:150380739	(C/G)	0.002	109183	1	1	G=C,A=G

【表６－１０】

rs115492982	rs80029546	chr1:150160082	(A/G)	0.002	-111474	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs145119256	chr1:150383919	(A/G)	0.002	112363	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs73017092	chr1:150384576	(G/T)	0.002	113020	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs4926430	chr1:150385500	(G/A)	0.002	113944	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs144073030	chr1:150385864	(G/A)	0.002	114308	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs6688983	chr1:150157150	(C/T)	0.002	-114406	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs111802234	chr1:150386950	(G/-)	0.002	115394	1	1	G=G,A=-
rs115492982	rs115006285	chr1:150155187	(C/T)	0.002	-116369	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs370281030	chr1:150388745	(TGA/-)	0.002	117189	1	1	G=TGA,A=-
rs115492982	rs59378360	chr1:150391946	(A/G)	0.002	120390	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs112490454	chr1:150392392	(A/G)	0.002	120836	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs80012313	chr1:150147374	(T/A)	0.002	-124182	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs113371939	chr1:150396417	(C/G)	0.002	124861	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs147729724	chr1:150397877	(T/C)	0.002	126321	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs59662772	chr1:150398202	(G/A)	0.002	126646	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs7550339	chr1:150140661	(C/T)	0.002	-130895	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs77778882	chr1:150140581	(A/G)	0.002	-130975	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs10788870	chr1:150140540	(A/C)	0.002	-131016	1	1	G=C,A=A
rs115492982	rs1382572	chr1:150139471	(T/C)	0.002	-132085	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73017102	chr1:150403756	(G/A)	0.002	132200	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs112235324	chr1:150404205	(T/C)	0.002	132649	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs73020860	chr1:150134895	(G/A)	0.002	-136661	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs6685607	chr1:150134341	(G/A)	0.002	-137215	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs111400442	chr1:150410258	(G/A)	0.002	138702	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs113274217	chr1:150410365	(C/T)	0.002	138809	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs60527237	chr1:150131893	(C/T)	0.002	-139663	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs57971032	chr1:150411292	(G/A)	0.002	139736	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs113408614	chr1:150411507	(C/T)	0.002	139951	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs6681679	chr1:150130526	(C/T)	0.002	-141030	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs149608182	chr1:150416426	(G/A)	0.002	144870	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs149443445	chr1:150126326	(-/CT)	0.002	-145230	1	1	G=-,A=CT
rs115492982	rs16836943	chr1:150418796	(C/T)	0.002	147240	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs112272272	chr1:150419395	(T/C)	0.002	147839	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs73019017	chr1:150421654	(T/C)	0.002	150098	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs73019018	chr1:150421965	(T/C)	0.002	150409	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs73019020	chr1:150422271	(G/A)	0.002	150715	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs73019021	chr1:150422548	(T/A)	0.002	150992	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs6680391	chr1:150424182	(A/G)	0.002	152626	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs7532297	chr1:150117691	(A/G)	0.002	-153865	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs77553465	chr1:150427507	(G/A)	0.002	155951	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs7517537	chr1:150114083	(C/T)	0.002	-157473	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs371028395	chr1:150430107	(A/-)	0.002	158551	1	1	G=A,A=-
rs115492982	rs73019027	chr1:150430552	(C/T)	0.002	158996	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs113104968	chr1:150109281	(C/T)	0.002	-162275	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs12090508	chr1:150107793	(A/G)	0.002	-163763	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs57272513	chr1:150436496	(A/G)	0.002	164940	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs73019028	chr1:150437283	(G/C)	0.002	165727	1	1	G=G,A=C
rs115492982	rs111536367	chr1:150438467	(C/A)	0.002	166911	1	1	G=C,A=A
rs115492982	rs35766167	chr1:150103818	(T/-)	0.002	-167738	1	1	G=-,A=T
rs115492982	rs112640811	chr1:150097784	(G/A)	0.002	-173772	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs12082615	chr1:150097384	(A/C)	0.002	-174172	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs7530672	chr1:150096444	(G/A)	0.002	-175112	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs13057	chr1:150448688	(G/T)	0.002	177132	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs6677707	chr1:150092918	(A/G)	0.002	-178638	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs7533714	chr1:150092086	(T/C)	0.002	-179470	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs9727702	chr1:150090669	(G/A)	0.002	-180887	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs11205328	chr1:150087865	(T/C)	0.002	-183691	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs113887124	chr1:150456665	(G/A)	0.002	185109	1	1	G=G,A=A

【表６－１１】

rs115492982	rs3840448	chr1:150459893	(TGTT/-)	0.002	188337	1	1	G=TGTT,A=-
rs115492982	rs2275245	chr1:150460348	(C/T)	0.002	188792	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs3839012	chr1:150461761	(C/-)	0.002	190205	1	1	G=C,A=-
rs115492982	rs871527	chr1:150462088	(C/G)	0.002	190532	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs10624875	chr1:150463530	(-/AA)	0.002	191974	1	1	G=-,A=AA
rs115492982	rs142587704	chr1:150078791	(CTC/-)	0.002	-192765	1	1	G=CTC,A=-
rs115492982	rs111842933	chr1:150465271	(G/A)	0.002	193715	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs143706301	chr1:150467213	(-/A)	0.002	195657	1	1	G=-,A=A
rs115492982	rs953127	chr1:150469256	(G/T)	0.002	197700	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs112820016	chr1:150071489	(C/T)	0.002	-200067	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs587637589	chr1:150476115	(TA/-)	0.002	204559	1	1	G=TA,A=-
rs115492982	rs28541919	chr1:150476117	(A/G)	0.002	204561	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs12058524	chr1:150066384	(C/T)	0.002	-205172	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs3834087	chr1:150478538	(GAG/-)	0.002	206982	1	1	G=GAG,A=-
rs115492982	rs111414303	chr1:150063936	(G/A)	0.002	-207620	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs73019054	chr1:150485599	(G/A)	0.002	214043	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs79595845	chr1:150055388	(T/A)	0.002	-216168	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs78312541	chr1:150487797	(C/A)	0.002	216241	1	1	G=C,A=A
rs115492982	rs58419446	chr1:150490370	(C/T)	0.002	218814	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs113872537	chr1:150493557	(G/A)	0.002	222001	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs79524321	chr1:150495269	(T/C)	0.002	223713	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs11205325	chr1:150044324	(G/A)	0.002	-227232	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs11205324	chr1:150041872	(G/T)	0.002	-229684	1	1	G=T,A=G
rs115492982	rs11205323	chr1:150041871	(C/A)	0.002	-229685	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs147106269	chr1:150502105	(G/A)	0.002	230549	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs9887866	chr1:150039267	(T/C)	0.002	-232289	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs77173601	chr1:150505070	(G/A)	0.002	233514	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs6657478	chr1:150507567	(A/G)	0.002	236011	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs78006356	chr1:150032621	(C/T)	0.002	-238935	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs113085079	chr1:150512512	(G/T)	0.002	240956	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs6687257	chr1:150029702	(T/C)	0.002	-241854	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs139447592	chr1:150513837	(G/T)	0.002	242281	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs145793287	chr1:150514145	(C/T)	0.002	242589	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs7514515	chr1:150517312	(G/C)	0.002	245756	1	1	G=G,A=C
rs115492982	rs75513680	chr1:150021709	(G/A)	0.002	-249847	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs57507911	chr1:150523982	(AG/-)	0.002	252426	1	1	G=AG,A=-
rs115492982	rs61684558	chr1:150524277	(G/A)	0.002	252721	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs144832337	chr1:150531320	(G/A)	0.002	259764	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs140930998	chr1:150011383	(G/A)	0.002	-260173	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs147310031	chr1:150011375	(G/A)	0.002	-260181	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs116614291	chr1:150531959	(G/A)	0.002	260403	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs79568347	chr1:150006818	(T/C)	0.002	-264738	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs145686348	chr1:150558152	(G/T)	0.002	286596	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs142892208	chr1:150560164	(A/-)	0.002	288608	1	1	G=A,A=-
rs115492982	rs6691535	chr1:150568894	(A/G)	0.002	297338	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs143004068	chr1:150582871	(G/A)	0.002	311315	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs74124941	chr1:150588009	(G/A)	0.002	316453	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs587647594	chr1:150601298	(G/T)	0.002	329742	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs74124944	chr1:150603752	(T/A)	0.002	332196	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs75508758	chr1:150604410	(A/G)	0.002	332854	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs145393663	chr1:150605772	(C/T)	0.002	334216	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs57025631	chr1:150607284	(G/T)	0.002	335728	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs74124966	chr1:150609082	(G/A)	0.002	337526	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs139726900	chr1:150612476	(G/A)	0.002	340920	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs1877469	chr1:150619602	(T/C)	0.002	348046	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs1151917	chr1:150622696	(T/A)	0.002	351140	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs1241578	chr1:150628365	(A/C)	0.002	356809	1	1	G=A,A=C

【表６－１２】

rs115492982	rs1241579	chr1:150630869	(T/C)	0.002	359313	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs1707158	chr1:150633833	(A/G)	0.002	362277	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs2458393	chr1:150634596	(G/A)	0.002	363040	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs1241575	chr1:150646372	(A/T)	0.002	374816	1	1	G=A,A=T
rs115492982	rs73008805	chr1:150676968	(T/C)	0.002	405412	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs57127659	chr1:150684117	(C/T)	0.002	412561	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73008807	chr1:150687686	(G/T)	0.002	416130	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs587594230	chr1:150700505	(G/A)	0.002	428949	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs192267029	chr1:150702269	(G/C)	0.002	430713	1	1	G=G,A=C
rs115492982	rs113739463	chr1:150714363	(G/C)	0.002	442807	1	1	G=G,A=C
rs115492982	rs73008818	chr1:150718179	(G/A)	0.002	446623	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs112325265	chr1:150727987	(G/A)	0.002	456431	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs113422136	chr1:150733416	(G/A)	0.002	461860	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs28675769	chr1:150736807	(C/T)	0.002	465251	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs112049924	chr1:150748342	(T/C)	0.002	476786	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs112037529	chr1:150757290	(G/C)	0.002	485734	1	1	G=G,A=C

【０１２８】

実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも１００個、少なくとも１２０個、少なくとも１４０個、少なくとも１６０個、少なくとも１８０個、少なくとも２００個、少なくとも２５０個、少なくとも３００、又は少なくとも３０６個の多型が分析される。

【０１２９】

実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも１００個、少なくとも１２０個、少なくとも１４０個、少なくとも１６０個、少なくとも１８０個、少なくとも２００個、少なくとも２５０個、少なくとも３００、又は少なくとも３０６個の多型は、表１～３、５ａ、若しくは６、表１～６、８、１９、若しくは２２に提供される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。

【０１３０】

実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも１００個、少なくとも１２０個、少なくとも１４０個、少なくとも１６０個、少なくとも１８０個、少なくとも２００個、少なくとも２５０個、少なくとも３００、又は少なくとも３０６個の多型は、表１及び表６ａに提供される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。

【０１３１】

実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも１００個、少なくとも１２０個、少なくとも１４０個、少なくとも１６０個、少なくとも１８０個、少なくとも２００個、少なくとも２５０個、少なくとも３００の多型、又は少なくとも３０６個は、表１に提供される多型から選択されるか、又はそ

れらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。
【０１３２】
実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも１００個、少なくとも１２０個、少なくとも１４０個、少なくとも１６０個、少なくとも１８０個、少なくとも２００個、少なくとも２５０個、少なくとも３００、又は少なくとも３０６個の多型は、表２及び表６ａに提供される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。
【０１３３】
実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、又は少なくとも５０個の多型は、表２若しくは表６ａに提供される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。
【０１３４】
実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、又は少なくとも５０個の多型は、表２に提供される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。
【０１３５】
実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、又は少なくとも５０個の多型は、表３に提供される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。
【０１３６】
実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、又は少なくとも６０個の多型は、表４に提供される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型から選択される。
【０１３７】
実施形態において、本発明の方法は、表２に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む。
【０１３８】
実施形態において、本発明の方法は、表３に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む。
【０１３９】
実施形態において、本発明の方法は、表４に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む。
【０１４０】
実施形態において、本発明の方法は、表１９に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む。
【０１４１】
実施形態において、本発明の方法は、表２２に提供される多型の各々、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型の存在を検出することを含む。
【０１４２】

本明細書に具体的に言及される多型と連鎖不平衡にある多型は、当業者によって容易に特定される。表６ａは、表３に列挙される多型について連結された遺伝子座の例を提供する。表６ｂは、表６ａに提供されない、表４に列挙される多型について連結された遺伝子座の例を提供する。表１に列挙される他の多型についてかかる連結された多型は、ＨＡＰＭＡＰデータベースを使用して、当業者によって非常に容易に特定することができる。

【０１４３】

各表に関連して、Ａ１又は対立遺伝子１は、リスク（マイナー対立遺伝子）関連対立遺伝子である。リスク対立遺伝子は、本明細書に記載される減少又は増加したリスクと関連し得る。本明細書で使用される場合、用語「Ａ１」及び「対立遺伝子１」は、互換的に使用される。本明細書で使用される場合、用語「Ａ２」及び「対立遺伝子２」は、互換的に使用される。

【０１４４】

実施形態において、方法が、ｒｓ１１３８５９４２及び／又はｒｓ６５７１５２の分析を含む場合、方法は、表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つに提供される少なくとも１つの他の多型、又はそれと連鎖不平衡にある多型を検出することを更に含む。

【０１４５】

複合相対リスク「遺伝的リスク」の計算

個体の「遺伝的リスク」は、評価された各多型の遺伝子型相対リスク値の積として定義することができる。次いで、対数付加リスクモデルを使用して、希少疾患モデルの下で、１、ＯＲ、及びＯＲ^{2}の相対的リスク値を有する多型について３つの遺伝子型ＡＡ、ＡＢ、及びＢＢを定義することができ、ＯＲは、高リスク対立遺伝子であるＢ対低リスク対立遺伝子であるＡにおけるすでに報告されている疾患オッズ比である。Ｂ対立遺伝子が頻度（ｐ）を有する場合、次にこれらの遺伝子型は、ハーディー・ワインベルグ平衡を仮定して、（１－ｐ）^{2}、２ｐ（１－ｐ）、及びｐ^{2}の集団頻度を有する。次いで、各多型について遺伝子型相対リスク値を、これらの頻度に基づいて、集団における平均相対リスクが１であるようにスケール調整することができる。具体的には、各ＳＮＰについて、以下のスケール未調整の集団平均相対リスクを得る。

$$(\mu) = (1-p)^2 + 2p(1-p)OR + p^2OR^2$$

【０１４６】

調整されたリスク値１／μ、ＯＲ／μ、及びＯＲ^2／μは、各ＳＮＰのＡＡ、ＡＢ、及びＢＢ遺伝子型に使用される。欠損している遺伝子型には、１の相対リスクが割り当てられる。遺伝的リスクを定義するために、以下の式を使用することができる。

$SNP_1 \times SNP_2 \times SNP_3 \times SNP_4 \times SNP_5 \times SNP_6 \times SNP_7$，$\times SNP_8$、など

【０１４７】

同様の計算は、非ＳＮＰ多型、又はそれらの組み合わせについて行うことができる。

【０１４８】

複合リスクを計算するための代替の方法は、Ｍａｖａｄｄａｔ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）に記載されている。この例では、以下の式が使用され、

$$PRS = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots \beta_\kappa x_\kappa + \beta_n x_n$$

式中、β_κは、ＳＮＰκにおけるマイナー対立遺伝子の対立遺伝子毎の対数オッズ比（ＯＲ）であり、x_κは、同じＳＮＰの対立遺伝子の数（０、１、又は２）であり、ｎは、ＳＮＰの総数であり、ＰＲＳは、多遺伝的リスクスコア（複合ＳＮＰリスクとも称され得る）である。同様の計算は、非ＳＮＰ多型、又はそれらの組み合わせについて行うことができる。

【０１４９】

代替的な実施形態において、各リスク対立遺伝子の効果の大きさは、遺伝的リスクスコアを計算する場合、使用されない。より具体的には、ＷＯ２００５／０８６７７０に概して記載されている対立遺伝子カウントが使用される。例えば、一実施形態において、対象

がリスク対立遺伝子についてホモ接合である場合、それらは２としてスコア化され、対象がリスク対立遺伝子についてヘテロ接合である場合、それらは１としてスコア化され、対象がリスク対立遺伝子についてホモ接合である場合、それらは０としてスコア化された。当業者が理解するように、それぞれ１、０．５及び０などの代替値を使用することができる。

【０１５０】

実施形態において、分析される可能性のある遺伝子座の総数のうちに存在するリスク対立遺伝子のパーセントを使用して、遺伝的リスクスコアを生成する。例えば、実施例５に記載の６４個の対立遺伝子パネルにおいて、対象は、最大で１２８個のリスク対立遺伝子を有し得る。対象がこれら１２８個の対立遺伝子のうち６４個を有していた場合、それらは、０．５として発現することができる可能な総対立遺伝子の５０％を有する。

【０１５１】

遺伝的リスクスコアは、以下：

ｌｎ＿ｒｉｓｋ＝－８．４９５３（すなわち、モデルインターセプト）＋０．１４９６×ＳＮＰ％、として表すことができる。このとき、リスク＝ｅｘｐ（ｌｎ＿ｒｉｓｋ）である。

【０１５２】

この例では、リスクは、重症疾患における相対リスクである（例えば、リスク＝３．５を有する者は、リスク対立遺伝子の平均数を有する者と比較して、３．５倍増加したリスクにある）。ｅｘｐ（β）は、リスク対立遺伝子の１％増加のためのオッズ比である。つまり、ｅｘｐ（０．１４９６）＝１．１６は、リスクがＳＮＰ％における１％増加について１６％増加することを意味する。実施形態において、β係数（モデルインターセプト）は、－１０．０６３９１～－６．９２６６１５、又は－９．５～－７．５、又は－９～－８である。上記の式の実施形態において、リスク対立遺伝子のパーセントにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．１２３７３３６～０．１７５５３４７、又は０．１６～０．１４である。

【０１５３】

実施形態において、遺伝的リスクは、ＳＮＰリスク因子（ＳＮＦ）である。一実施形態において、ＳＮＦ＝Σ（リスク対立遺伝子の数×ＳＮＰβ係数）。

【０１５４】

コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の「リスク」は、相対リスク（又はリスク比）として提供することができる。

【０１５５】

実施形態において、遺伝的リスク評価は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の「相対リスク」を得る。特定の特徴（又は曝露）を有する個体における疾患の発生率を、特徴を有しない個体における疾患の発生率で除したものとして測定される相対リスク（又はリスク比）は、その特定の曝露がリスクを増加又は減少させるかを示す。相対リスクは、疾患に関連する特徴を特定するために役立つが、リスクの頻度（発生率）が相殺されるため、スクリーニングの決定を導く上ではそれ自体では特に役立たない。

【０１５６】

実施形態において、閾値が、定期的な診断検査の必要性、予防的な抗コロナウイルス療法の必要性、ワクチンのための人の選択、又は抗コロナウイルス療法を投与する必要性などの特定の行動を決定するために設定される。例えば、本発明の方法を使用して決定されるスコアは、所定の閾値と比較され、スコアが閾値よりも高い場合、所定の行動を取るように推奨される。かかる閾値を設定する方法は現在、当該技術分野で広く使用されるようになり、例えば、ＵＳ２０１４／００１８２５８に記載されている。

【０１５７】

臨床的リスク評価

実施形態において、方法は、ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことと、臨床的リスク

評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせてコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ることと、を更に含む。臨床的リスク評価手順は、ヒト対象から臨床情報を得ることを含むことができる。他の実施形態において、これらの詳細は、すでに決定されている（対象の医療記録など）。

【０１５８】

臨床的リスク評価を生成するために使用することができる因子の例には、ヒトから、年齢、コロナウイルス感染症に対する重度の応答の家族歴、人種／民族性、性別、肥満度指数、総コレステロールレベル、収縮期及び／又は拡張期血圧、喫煙状況、当該ヒトが糖尿病を有するか、当該ヒトが心血管疾患を有するか、当該対象が高血圧薬物治療を受けているか、味覚の喪失、嗅覚の喪失、並びに白血球数のうちの１つ以上に関する情報を得ることが含まれるが、これらに限定されない。

【０１５９】

実施形態において、臨床的リスク評価は、年齢、肥満度指数、味覚の喪失、嗅覚の喪失、及び喫煙状況のうちの１つのみ、それ以上、又は全てに基づいている。

【０１６０】

別の実施形態において、臨床的リスク評価は、年齢、味覚の喪失、嗅覚の喪失、及び喫煙状況のうちの１つのみ、それ以上、又は全てに基づいている。

【０１６１】

実施形態において、臨床的リスク評価は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、当該ヒトが自己免疫疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたかのうちの１つ以上に関する情報を得ることを含む。

【０１６２】

実施形態において、臨床的リスク評価は、年齢及び性別を少なくとも含む。

【０１６３】

本発明者らはまた、臨床的因子のみに依存するコロナウイルス感染症リスクモデルに対する重度の応答が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症などのコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する対象のリスクを評価するための有用なリスク識別を提供することを見出している。かかる検査は、迅速な決定がなされる必要がある状況、及び／又は遺伝子検査が容易に利用可能ではない状況において特に有用であり得る。したがって、別の態様において、本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法を提供し、方法は、ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことを含み、臨床的リスク評価は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、血液型、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが自己免疫疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、のうちの２、３、４、若しくは５つ以上、又は全てに関する情報を得ることを含む。

【０１６４】

実施形態において、方法は、対象から年齢及び性別に関する情報を得ることを含む。

【０１６５】

実施形態において、方法は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当

該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む。

【０１６６】

実施形態において、方法は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、に関する情報を得ることを含む。

【０１６７】

試験に含まれる呼吸器疾患の例としては、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、及び肺気腫が挙げられる。

【０１６８】

糖尿病は、任意の型の糖尿病であり得る。

【０１６９】

実施形態において、臨床的リスク評価は、以下の式を使用して行われる。

ｌｎ（ｒｉｓｋ）＝モデルインターセプト

＋ＯＲ　臨床的因子１が該当する場合

＋ＯＲ　臨床的因子２が該当する場合

＋ＯＲ　臨床的因子３が該当する場合

＋ＯＲ　臨床的因子ｎが該当する場合。

式中、ＯＲ＝オッズ比。

【０１７０】

実施形態において、臨床的リスク評価は、以下の式を使用して行われる。

ｌｎ（ｒｉｓｋ）＝モデルインターセプト

＋ＯＲ　年齢層＝１８～２９歳の場合、又は

＋ＯＲ　年齢層＝３０～３９歳の場合、又は

＋ＯＲ　年齢層＝４０～４９歳の場合、又は

＋ＯＲ　年齢層＝６０～６９歳の場合、又は

＋ＯＲ　年齢層＝７０＋歳の場合

＋ＯＲ　性別＝男性の場合

＋ＯＲ　民族性＝非白人の場合

＋ＯＲ　ＡＢＯ血液型＝Ａの場合、又は

＋ＯＲ　ＡＢＯ血液型＝Ｂの場合、又は

＋ＯＲ　ＡＢＯ血液型＝ＡＢの場合

＋ＯＲ　自己免疫疾患（すなわち、関節リウマチ、狼瘡、又は乾癬）を有するか／有していたか＝はい、の場合

＋ＯＲ　がん、血液学的を有するか／有していたか＝はい、の場合

＋ＯＲ　がん、非血液学的を有するか／有していたか＝はい、の場合

＋ＯＲ　糖尿病を有するか／有していたか＝はい、の場合

＋ＯＲ　高血圧を有するか／有していたか＝はい、の場合

＋ＯＲ　呼吸器疾患（喘息以外）を有するか／有していたか＝はい、の場合

式中、ＯＲ＝オッズ比。

【０１７１】

上記の式を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の相対リスクは、リスク＝ｅ$^{ln(risk)}$である。

【０１７２】

一例において、臨床的リスク評価は、以下の式を使用して実施される。

ｌｎ（ｒｉｓｋ）＝－０．２６４５
＋　－１．３１１１　年齢層＝１８～２９歳の場合
＋　－０．８３４８　年齢層＝３０～３９歳の場合
＋　－０．４０３８　年齢層＝４０～４９歳の場合
＋　－０．０９７３　年齢層＝６０～６９歳の場合
＋　０．４４１９　年齢層＝７０＋歳の場合
＋　０．０８５５　性別＝男性の場合
＋　０．０４０４　民族性＝非白人の場合
＋　－０．０６１４　ＡＢＯ血液型＝Ａの場合
＋　０．２０３９　ＡＢＯ血液型＝Ｂの場合
＋　－０．５５４１　ＡＢＯ血液型＝ＡＢの場合
＋　０．５４２４　自己免疫疾患（すなわち、関節リウマチ、狼瘡、又は乾癬）を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　１．０１０４　がん、血液学的を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　０．２４３６　がん、非血液学的を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　０．３８６３　糖尿病を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　０．３０６４　高血圧を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　１．２６４２　呼吸器疾患（喘息以外）を有するか／有していたか＝はい、の場合

【０１７３】
上記式の実施形態において、開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）（モデルインターセプト）は、－０．５２８４～１．５５０９、又は－０．１６～－０．３６である。

【０１７４】
上記式の実施形態において、１８～２９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－１．５～－１、又は－１．４～－１．２である。

【０１７５】
上記式の実施形態において、３０～３９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－１～－０．７、又は－０．９～－０．８である。

【０１７６】
上記式の実施形態において、４０～４９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．６～－０．２、又は－０．４５～－０．３５である。

【０１７７】
上記の式の実施形態において、６０～６９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．４０２１２６３～０．２０７５３８５、又は－０．１９～０．０９である。

【０１７８】
上記の式の実施形態において、７０＋歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．１５０４６７７～０．７３３３９、又は０．３４～０．５４である。

【０１７９】
上記の式の実施形態において、男性における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．１４０５９９～０．３１１５９２９、又は－０．３～０．１９である。

【０１８０】
上記の式の実施形態において、非白人における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．３０２９７１３～０．３８３７９５８、又は－０．０６～０．１４である。

【０１８１】
上記の式の実施形態において、血液型Ａ型における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．３０１８４２７～０．１７９１０５６、又は－０．１６～０．０４である。

【０１８２】
上記の式の実施形態において、血液型Ｂ型における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．１８１７５６７～０．５８９５９０９、又は０．１～０．３である。

【０１８３】
上記の式の実施形態において、血液型ＡＢ型における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、

－１．１７２３１９～０．０６４１８６２、又は－０．４５～－０．６５である。
【０１８４】
上記の式の実施形態において、関節リウマチ、狼瘡、又は乾癬を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．０３０９２６５～１．１１５７８４、又は０．４４～０．６４である。
【０１８５】
上記式の実施形態において、血液がんを有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．１２１１９１８～１．８９９６６３、又は０．９～１．１である。
【０１８６】
上記の式の実施形態において、非血液がんを有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．０６２５８６６～０．５４９８８２４、又は０．１４～０．３４である。
【０１８７】
上記の式の実施形態において、糖尿病を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．０６２４０１８～０．７１０１８３４、又は０．２８～０．４８である。
【０１８８】
上記の式の実施形態において、高血圧を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（リスク）の調整は、０．０５０４５６７～０．５６２３３６２、又は０．１～０．３である。
【０１８９】
上記の式の実施形態において、呼吸器疾患（喘息を除く）を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．９７７５６８４～１．５５０９４４、又は１．１６～１．３６である。
【０１９０】
本発明は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための方法を提供し、方法は、ヒト対象の臨床的リスク評価を行うことを含み、臨床的リスク評価は、対象の少なくとも年齢及び性別を決定し、スコアを生成することを含む。実施形態において、方法は、スコアを所定の閾値と比較することを更に含み、スコアが閾値以上である場合、対象は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクにあると評価される。
【０１９１】
一実施形態において、対象は、５０～８４歳の年齢であり、それらの年齢及び性別が質問される。
【０１９２】
実施形態において、方法は、ログオッズ（ＬＯ）を決定することを含む。例えば、ＬＯは、以下の式を使用して計算することができる。
ＬＯ＝Ｘ＋Σ臨床β係数
【０１９３】
実施形態において、Ｘは、－２．２５～－１．２５又は－２又は－１．５である。実施形態において、Ｘは、－１．７４９５６２である。
【０１９４】
実施形態において、相対リスクが決定される。実施形態において、相対リスクは、以下の式を使用して決定される。
相対リスク＝e^{LO}
【０１９５】
実施形態において、確率が決定される。実施形態において、確率は、以下の式を使用して決定され、
確率＝e^{LO}／（１＋e^{LO}）

「ｅ」は、自然対数の底である数学定数である。
【０１９６】
実施形態において、上記の式によって得られた確率は１００倍され、入院が要求されるなどコロナウイルス感染症に対する重度の応答の確率パーセントを得る。
【０１９７】
実施形態において、対象が５０～６４歳の年齢である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられる。
【０１９８】
実施形態において、対象が６５～６９歳の年齢である場合、それらは、０～１、又は０．２５～０．７５、又は０．４６９４８９２のβ係数が割り当てられる。
【０１９９】
実施形態において、対象が７０～７４歳の年齢である場合、それらは、０．５～１．５、又は０．７５～１．２５、又は１．００６５６１のβ係数が割り当てられる。
【０２００】
実施形態において、対象が７５～７９歳の年齢である場合、それらは、０．９～１．９、又は１．１５～１．６５、又は１．４３５３１８のβ係数が割り当てられる。
【０２０１】
実施形態において、対象が８０～８４歳の年齢である場合、それらは、１．１～２．１、又は１．３５～１．８５、又は１．５９９１８８のβ係数が割り当てられる。
【０２０２】
実施形態において、対象が女性である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられる。
【０２０３】
実施形態において、対象が男性である場合、それらは、－０．１～０．９、又は０．１５～０．６５、又は０．３９１１１６９のβ係数が割り当てられる。
【０２０４】
実施形態において、各基準で上記に提供される最後の値が使用される。
【０２０５】
実施形態において、臨床的リスク評価は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、のうちの１つ以上若しくは全てに関する情報を得ることを含む。
【０２０６】
実施形態において、上記因子の各々が評価され、
●ＬＯ＝Ｘ＋Σ臨床β係数で、式中、Ｘは、－１．８～－０．８、又は－１．６又は－１．１５、又は－１．３６５２３であり、
●対象が５０～６９歳の年齢である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が７０～７４歳の年齢である場合、それらは、１～１．１、又は０．３５～０．８５、又は０．５７４７７２７のβ係数が割り当てられ、
●対象が７５～７９歳の年齢である場合、それらは、０．３～１．３、又は－０．５５～１．０５、又は０．８２４３７１１のβ係数が割り当てられ、
●対象が１８～２９歳の年齢である場合、それらは、－２．３～－０．３、又は－０．１８～－０．８、又は－１．３１１１のβ係数が割り当てられ、
●対象が３０～３９歳の年齢である場合、それらは、－１．８～０．２、又は－１．２３～－０．３、又は－０．８３４８のβ係数が割り当てられ、
●対象が４０～４９歳の年齢である場合、それらは、－１．４～０．６、又は－０．９

～－０．１、又は－０．４０３８のβ係数が割り当てられ、
●対象が８０～８４歳の年齢である場合、それらは、０．５～１．５、又は０．２５～１．２５、又は１．０１３９７３のβ係数が割り当てられ、
●対象が女性である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が男性である場合、それらは、－０．２５～０．７５、又は０～０．５、又は０．２４４４８９１のβ係数が割り当てられ、
●対象が白人である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が白人以外の民族性である場合、それらは、－０．２～０．８、又は０．０５～１．５５、又は０．２９３１１のβ係数が割り当てられ、
●対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（m^2の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．１～２．１、又は－１．３５～－１．８５、又は－１．６０２０５６を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、
●対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．１～０．９、又は０．１５～０．６５、又は０．４０４１３３７のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、それらは、０．２～１．２、又は０．５５～０．９５、又は０．６９３８４９４のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．１～０．９、又は０．１５～０．６５、又は０．４２９７６１２のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、それらは、０．５～１．５、又は０．７５～１．２５、又は１．００３８７７のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．２～０．８、又は０．０５～１．５５、又は０．２９２２３０７のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．２５～１、又は０～０．５、又は０．２５５８４６４のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、それらは、０．７～１．７、又は０．９５～１．４５、又は１．１７３７５３のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられる。

【０２０７】
実施形態において、各基準で上記に提供される最後の値が使用される。

【０２０８】
実施形態において、臨床的リスク評価は、対象から、年齢、性別、人種／民族性、血液

型、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、のうちの１つ以上若しくは全てに関する情報を得ることを含む。

【０２０９】

実施形態において、上記因子の各々が評価され、

●ＬＯ＝Ｘ＋Σ臨床β係数で、式中、Ｘは－２～－１．５又は－１．７５、又は－１．２５、又は－１．４６９９３９であり、

●対象が５０～６４歳の年齢である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、

●対象が６５～６９歳の年齢である場合、それらは、－０．３～０．７、又は－０．０５～０．４５、又は０．１６７７５６６のβ係数が割り当てられ、

●対象が７０～７４歳の年齢である場合、それらは、０．１～１．１、又は０．３５～１．８５、又は０．６３５２６８２のβ係数が割り当てられ、

●対象が７５～７９歳の年齢である場合、それらは、０．４～１．４、又は０．６５～１．１５、又は０．８９４０５４８のβ係数が割り当てられ、

●対象が８０～８４歳の年齢である場合、それらは、０．５～１．５、又は０．２５～１．２５、又は１．０８２４７７のβ係数が割り当てられ、

●対象が女性である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、

●対象が男性である場合、それらは、－０．２５～０．７５、又は０～０．５、又は０．２４１８４５４のβ係数が割り当てられ、

●対象が白人である場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、

●対象が白人以外の民族性である場合、それらは、－０．２～０．８、又は０．０５～１．５５、又は０．２９６７７７７のβ係数が割り当てられ、

●対象がＡＢＯ以外の血液型を有する場合、それらは－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、

●対象がＡＢＯ血液型を有する場合、それらは－０．２５～０．７５、又は０～０．５、又は－０．２２９７３７のβ係数が割り当てられ、

●対象の身長（メートル（ｍ）で）及び体重（キログラム（ｋｇ）で）が、（$ｍ^2$の１０倍）をｋｇで除する式に適用され、それに－１．１～２．１、又は－１．３５～－１．８５、又は－１．５６０９４３を乗じて、割り当てられるβ係数を提供し、

●対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．１～０．９、又は０．１５～０．６５、又は０．３９５０１１３のβ係数が割り当てられ、

●対象が今までに脳血管疾患を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、

●対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがある場合、それらは、０．２～１．２、又は０．５５～０．９５、又は０．６６５０２５７のβ係数が割り当てられ、

●対象が今までに慢性腎臓疾患を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、

●対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．１～０．９、又は０．１５～０．６５、又は０．４１２６６３３のβ係数が割り当てられ、

●対象が今までに糖尿病を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～

０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがある場合、それらは、０．５～１．５、又は０．７５～１．２５、又は１．００１０７９のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに血液がんを有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．２～０．８、又は０．０５～１．５５、又は０．２６４０９８９のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに高血圧を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに免疫不全疾患を有すると診断されたことがある場合、０．１～１．１、又は０．３５～０．８５、又は０．６０３３５４１のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに免疫不全疾患を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに肝臓疾患を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．２～０．８、又は０．０５～１．５５、又は０．２３０１９０２のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに肝臓疾患を有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．２５～１、又は０～０．５、又は０．２３８１５７９のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに非血液がんを有すると診断されたことがない場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、それらは、０．７～１．７、又は０．９５～１．４５、又は１．１４８４９６のβ係数が割り当てられ、
●対象が今までに呼吸器疾患（喘息以外）を有すると診断されたことがある場合、それらは、－０．５～０．５、又は－０．２５～０．２５、又は０のβ係数が割り当てられる。

【０２１０】
実施形態において、各基準で上記に提供される最後の値が使用される。

【０２１１】
実施形態において、対象の肥満度指数は、それらの身長及び体重を使用して決定される。

【０２１２】
実施形態において、臨床的因子のうちのいずれかが不明である場合、又は対象が関連する詳細を提供する意思がない場合、その因子は０のβ係数が割り当てられる。

【０２１３】
実施形態において、臨床的因子のうちの１つ以上又は全てが自己評価される（自己申告される）。実施形態において、人種／民族性は、自己評価（自己申告）される。実施形態において、自己免疫疾患、血液がん、非血液がん、糖尿病、高血圧、又は呼吸器疾患などの現在又は過去の疾患状態のうちの１つ以上又は全てが、自己評価（自己申告）される。

【０２１４】
実施形態において、臨床的評価は、対象の血液型を決定することを含む。これは典型的には、対象から血液を含む試料を得ることを伴うであろう。使用される検出方法は、当該技術分野で知られる任意の好適な方法であることができる。実施形態において、実施例に記載される遺伝子検査が、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するための遺伝子分析と、好ましくは同時に使用される。

【０２１５】
例えば、ＡＢＯ血液型は、染色体９ｑ３４．２上のＡＢＯ遺伝子における３つのＳＮＰ、すなわち、ｒｓ５０５９２２、ｒｓ８１７６７１９、及びｒｓ８１７６７４６を使用して補完することができる。ｒｓ８１７６７１９欠失（又はｒｓ８１７６７１９の結果がな

いものについては、ｒｓ５０５９２２におけるＴ対立遺伝子）は、ハプロタイプＯを示す。ｒｓ８１７６７４６において、ハプロタイプＡは、Ｇ対立遺伝子の存在によって示され、ハプロタイプＢは、Ｔ対立遺伝子の存在によって示される（表７を参照されたい）。

【０２１６】

実施形態において、対象が特定の疾患状態を有するか、又は有していたにかかわらず（本明細書において「今までに診断されたことがある」としても言及される）、疾患は、国際疾病分類（ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅ）（ＩＣＤ）システムを使用して分類される。したがって、

●喘息は、ＩＣＤ９（４９３＊）及びＩＣＤ１０（Ｊ４５＊及びＪ４６）によるものであり、

●自己免疫（リウマチ／狼瘡／乾癬）は、ＩＣＤ９（９５４、６９６＊、７１００、７１４、７１４０＊、及び７１４２＊、並びにＩＣＤ１０（Ｊ９９０、Ｌ４０＊、Ｌ４１＊、Ｍ０５＊～Ｍ０７＊、及びＭ３２＊）によるものであり、

●血液がんは、ＩＣＤ９（２００＊～２０８＊）及びＩＣＤ１０（Ｃ８１＊～Ｃ８６＊、Ｃ８８＊、及びＣ９０＊～Ｃ９６＊）によるものであり、

●非血液がんは、ＩＣＤ９（１４０＊～１６５＊、１６９＊～１７５＊、１７９＊～１９５＊、及び１９６＊～１９９＊）及びＩＣＤ１０（Ｃ００＊～Ｃ２６＊、Ｃ３０＊～Ｃ３４＊、Ｃ３７＊～Ｃ５８＊、Ｃ６０＊～Ｃ８０＊、Ｃ９７＊）によるものであり、

●脳血管疾患はＩＣＤ９（４３０＊～４３８＊）及びＩＣＤ１０（Ｇ４６＊、及びＩ６０＊～Ｉ６９＊）によるものであり、

●糖尿病は、ＩＣＤ９（２５０＊）及びＩＣＤ１０（Ｅ１０＊～Ｅ１４＊）によるものであり、

●心臓疾患はＩＣＤ９（４１３＊～４１６＊、Ｖ４２２、Ｖ４３２～Ｖ４３４）及びＩＣＤ１０（Ｉ２０＊～Ｉ２５＊、Ｉ４８＊、Ｚ９５＊）によるものであり、

●高血圧は、ＩＣＤ９（４０１＊、４０５＊、６４２０～６４２２）及びＩＣＤ１０（Ｉ１０＊、Ｉ１５＊、Ｏ１０＊）によるものであり、

●免疫不全疾患は、ＩＣＤ９（Ｖ４２０、Ｖ４２１、Ｖ４２６、Ｖ４２７、Ｖ４２９、０４２、０４３、０４４、２７９、２７９０＊）及びＩＣＤ１０（Ｂ２０＊～Ｂ２４、Ｄ８０＊～Ｄ８４＊、Ｚ９４０～Ｚ９４４、Ｚ９４９）によるものであり、

●腎臓病は、ＩＣＤ９（５８５＊）及びＩＣＤ１０（Ｎ１８＊）によるものであり、

●肝臓疾患は、ＩＣＤ９（５７１＊）及びＩＣＤ１０（Ｋ７０＊～Ｋ７７＊）によるものであり、

●呼吸器疾患（喘息を除く）は、ＩＣＤ９（４９４＊～４９６＊、５００＊、５０１＊～５０８＊、４９１＊、４９２＊、４９６＊）及びＩＣＤ１０（Ｊ６０＊～Ｊ７０＊、Ｊ８０＊～Ｊ８２、Ｊ８４＊～Ｊ８６＊、Ｊ９０～Ｊ９６＊、Ｊ９８＊、Ｊ４１＊～Ｊ４４＊）によるものである。

【表７】

表７－SNPS及びABOの補完。

rs8176719	rs505922	rs8176746	遺伝子型	表現型
T/T			OO	O
TC/T		C/C(G/G)	AO	A
TC/T		C/A(G/T)	BO	B
TC/T		A/A(T/T)	BO	B
TC/TC		C/C(G/G)	AA	A
TC/TC		A/A(T/T)	BB	B
TC/TC		C/A(G/T)	AB	AB
欠損	T/T		OO	O
欠損	C/T	C/C(G/G)	AO	A
欠損	C/T	C/A(G/T)	BO	B
欠損	C/T	A/A(T/T)	BO	B
欠損	C/C	C/C(G/G)	AA	A
欠損	C/C	A/A(T/T)	BB	B
欠損	C/C	C/A(G/T)	AB	AB

【０２１７】

組み合わせた臨床的評価及び遺伝的評価

一実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の「リスク」を得るために、以下の式を使用することができる。

ｌｎ（ｒｉｓｋ）＝モデルインターセプト

＋　ＯＲ×リスク対立遺伝子の数のパーセント

＋　ＯＲ　臨床的因子１が該当する場合

＋　ＯＲ　臨床的因子２が該当する場合

＋　ＯＲ　臨床的因子３が該当する場合

＋　ＯＲ　臨床的因子ｎが該当する場合。

式中、ＯＲ＝オッズ比。

【０２１８】

実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の「リスク」を得るために、以下の式を使用することができる。

ｌｎ（ｒｉｓｋ）＝モデルインターセプト

＋　ＯＲ×リスク対立遺伝子の数のパーセント

＋　ＯＲ　年齢層＝１８～２９歳の場合、又は

＋　ＯＲ　年齢層＝３０～３９歳の場合、又は

＋　ＯＲ　年齢層＝４０～４９歳の場合、又は

＋　ＯＲ　年齢層＝６０～６９歳の場合、又は

＋　ＯＲ　年齢層＝７０＋歳の場合

＋　ＯＲ　性別＝男性の場合

＋　ＯＲ　民族性＝非白人の場合

＋　ＯＲ　ＡＢＯ血液型＝Ａの場合、又は

＋　ＯＲ　ＡＢＯ血液型＝Ｂの場合、又は

＋　ＯＲ　ＡＢＯ血液型＝ＡＢの場合

＋　ＯＲ　自己免疫疾患（すなわち、関節リウマチ、狼瘡、又は乾癬）を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　ＯＲ　がん、血液学的を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　ＯＲ　がん、非血液学的を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　ＯＲ　糖尿病を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　ＯＲ　高血圧を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　ＯＲ　呼吸器疾患（喘息以外）を有するか／有していたか＝はい、の場合
式中、ＯＲ＝オッズ比。

【０２１９】

上記の式を使用して、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の相対リスクは、リスク＝ｅｌｎ（ｒｉｓｋ）である。

【０２２０】

一例において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の「リスク」を得るために、以下の式を使用することができる。
ｌｎ（ｒｉｓｋ）＝－１０．７６５７
＋０．１７１７×リスク対立遺伝子の数のパーセント
＋　－１．３１１１　年齢層＝１８～２９歳の場合
＋　－０．８３４８　年齢層＝３０～３９歳の場合
＋　－０．４０３８　年齢層＝４０～４９歳の場合
＋　－０．０６００　年齢層＝６０～６９歳の場合
＋　０．５３２５　年齢層＝７０＋歳の場合
＋　０．１３８７　性別＝男性の場合
＋　０．３５４２　民族性＝非白人の場合
＋　－０．２１６４　ＡＢＯ血液型＝Ａの場合
＋　－０．１７１２　ＡＢＯ血液型＝Ｂの場合
＋　－０．８７４６　ＡＢＯ血液型＝ＡＢの場合
＋　０．７８７６　自己免疫疾患（すなわち、関節リウマチ、狼瘡、又は乾癬）を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　１．０３７５　がん、血液学的、を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　０．３６６７　がん、非血液学的、を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　０．４８９０　糖尿病を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　０．３０３４　高血圧を有するか／有していたか＝はい、の場合
＋　１．２３３１　呼吸器疾患（喘息以外）を有するか／有していたか＝はい、の場合

【０２２１】

この式を使用して、コロナウイルス感染症に対して重度の応答を発症するヒト対象の相対リスクは、リスク＝ｅｌｎ（ｒｉｓｋ）である。

【０２２２】

上記式の実施形態において、開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）（モデルインターセプト）は、－１２．５５５９～－８．９７５５、又は－１２～－８、又は－１１～－１０．５である。

【０２２３】

上記の式の実施形態において、リスク対立遺伝子のパーセントにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．１４２～０．２００６、又は０．１６～０．１８である。

【０２２４】

上記式の実施形態において、１８～２９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－１．５～－１、又は－１．４～－１．２である。

【０２２５】

上記式の実施形態において、３０～３９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－１～－０．７、又は－０．９～－０．８である。

【０２２６】

上記式の実施形態において、４０～４９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－

０．６～－０．２、又は－０．４５～－０．３５である。
【０２２７】
上記の式の実施形態において、６０～６９歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．３８１９～０．２６１９、又は－０．１～０．１である。
【０２２８】
上記の式の実施形態において、７０＋歳における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．２２１３～０．８４３８、又は０．４３～０．６３である。
【０２２９】
上記式の実施形態において、男性における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．１００５～０．３７７９、又は０．０３～０．２３である。
【０２３０】
上記の式の実施形態において、非白人における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．００８４～０．７１６７、又は０．２５～０．４５である。
【０２３１】
上記の式の実施形態において、血液型Ａ型における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．４７２６～０．０３９７、又は－０．１１～－０．３１である。
【０２３２】
上記の式の実施形態において、血液型Ｂ型における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－０．２３４８～０．５７７３、又は０．０７～０．２７である。
【０２３３】
上記の式の実施形態において、血液型ＡＢ型における開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、－１．５０８７～－０．２４０４、又は－０．７７～－０．９７である。
【０２３４】
上記の式の実施形態において、関節リウマチ、狼瘡、又は乾癬を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．１８３２～１．３９２０、又は０．６８～０．８８である。
【０２３５】
上記式の実施形態において、血液がんを有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．０９９４～１．９７５６、又は０．９３～１．１３である。
【０２３６】
上記の式の実施形態において、非血液がんを有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．０４０１～０．６９３３、又は０．２６～０．４６である。
【０２３７】
上記の式の実施形態において、糖尿病を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．１４５０～０．８３３０、又は０．３９～０．５９である。
【０２３８】
上記の式の実施形態において、高血圧を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．０３１３～０．５７５６、又は０．２～０．４である。
【０２３９】
上記の式の実施形態において、呼吸器疾患（喘息を除く）を有するか、又は有していたヒトにおける開始ｌｎ（ｒｉｓｋ）の調整は、０．９３１７～０．１５３５、又は１．１３～１．３３である。
【０２４０】
代替的な実施形態において、上記で概説したように、本方法は、ログオッズ（ＬＯ）を決定することを含む。例えば、ＬＯは、以下の式を使用して計算することができる。
ＬＯ＝Ｘ＋ＳＲＦ＋Σ臨床β係数
【０２４１】

実施形態において、ＳＲＦは、ＳＮＰリスク係数であり、以下である。Σ（リスク対立遺伝子の数×ＳＮＰβ係数）

【０２４２】

実施形態において、相対リスクが決定される。実施形態において、相対リスクは、以下の式を使用して決定される。

相対リスク＝ｅ^{ＬＯ}

【０２４３】

実施形態において、確率が決定される。実施形態において、確率は、以下の式を使用して決定され、

確率＝ｅ^{ＬＯ}／（１＋ｅ^{ＬＯ}）

「ｅ」は、自然対数の底である数学定数である。

【０２４４】

実施形態において、上記の式によって得られた確率は１００倍され、入院が必要とされるなどのコロナウイルス感染症に対する重度の応答の確率パーセントを得る。

【０２４５】

実施形態において、遺伝的リスク評価は、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、及びｒｓ７１４８１７９２の分析を含む。実施形態において、Ｘは、－１．８～－０．８、又は－１．６、又は－１．１５である。実施形態において、Ｘは、－１．３６５２３である。実施形態において、対象は、ｒｓ１０７５５７０９に存在する各Ｇ（リスク）対立遺伝子について、－０．０８～０．３２、又は０．０２～０．２２、又は０．１２４２３９のβ係数が割り当てられる。したがって、例えば、対象がリスク対立遺伝子に対してホモ接合である場合、０．２４８４７８のβ係数を割り当てることができ、ヘテロ接合である場合、０．１２４２３９のβ係数を割り当てることができ、非リスク対立遺伝子に対してホモ接合である場合（ｒｓ１０７５５７０９におけるＣ）、０．２４８４７８のβ係数を割り当てることができる。実施形態において、対象は、ｒｓ１１２３１７７４７に存在する各Ｃ（リスク）対立遺伝子について、０．０７～０．４７、又は０．１７～０．３７、又は０．２７３７４８７のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ１１２６４１６００に存在する各Ｔ（リスク）対立遺伝子について、－０．４３～０．０３、又は－０．３３～－０．１３、又は－０．２３６２５１３のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ１１８０７２４４８に存在する各Ｃ（リスク）対立遺伝子について、－０．４～０、又は－０．３～－０．１、又は－０．１９９５８７９のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ２０３４８３１に存在する各Ｃ（リスク）対立遺伝子について、０．０４～０．４４、又は０．１４～０．３４、又は０．２３７１９５５のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ７０２７９１１に存在する各Ａ（リスク）対立遺伝子について、－０．１～０．３、又は０～０．２、又は０．１０１９０７４のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ７１４８１７９２に存在する各Ｔ（リスク）対立遺伝子について、－０．３～０．１、又は－０．２～０、又は－０．１０５８０２５のβ係数が割り当てられる。実施形態において、Σ臨床β係数は、年齢、性別、人種／民族性、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、の各々におけるβ係数に因数分解するように上記のように決定される。

【０２４６】

実施形態において、遺伝的リスク評価は、ｒｓ１０７５５７０９、ｒｓ１１２３１７７４７、ｒｓ１１２６４１６００、ｒｓ１１８０７２４４８、ｒｓ２０３４８３１、ｒｓ７０２７９１１、ｒｓ７１４８１７９２、ｒｓ１１５４９２９８２、及びｒｓ１９８４１６

２の分析を含む。実施形態において、Ｘは、－２～－１．５、又は－１．７５、又は－１．２５である。実施形態において、Ｘは、－１．４６９９３９である。実施形態において、対象は、ｒｓ１０７５５７０９に存在する各Ｇ（リスク）対立遺伝子について、－０．０８～０．３２、又は０．０２～０．２２、又は０．１２３１７６６のβ係数が割り当てられる。したがって、例えば、対象がリスク対立遺伝子に対してホモ接合である場合、０．２４６３５３２のβ係数を割り当てることができ、ヘテロ接合である場合、０．１２３１７６６のβ係数を割り当てることができ、非リスク対立遺伝子に対してホモ接合である場合（ｒｓ１０７５５７０９におけるＣ）、０．２４８４７８のβ係数を割り当てることができる。実施形態において、対象は、ｒｓ１１２３１７７４７に存在する各Ｃ（リスク）対立遺伝子について、０．０６～０．４６、又は０．１６～０．３６、又は０．２５７６６９２のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ１１２６４１６００に存在する各Ｔ（リスク）対立遺伝子について、－０．４３～０．０３、又は－０．３３～－０．１３、又は－０．２３８４００１のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ１１８０７２４４８に存在する各Ｃ（リスク）対立遺伝子について、－０．４～０、又は－０．３～－０．１、又は－０．１９６５６０９のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ２０３４８３１に存在する各Ｃ（リスク）対立遺伝子について、０．０４～０．４４、又は０．１４～０．３４、又は０．２４１４７９２のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ７０２７９１１に存在する各Ａ（リスク）対立遺伝子について、－０．１～０．３、又は０～０．２、又は０．０９９８４５９のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ７１４８１７９２に存在する各Ｔ（リスク）対立遺伝子について、－０．３～０．１、又は－０．２～０、又は－０．１０３２０４４のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ１１５４９２９８２に存在する各Ａ（リスク）対立遺伝子について、０．２１～０．６１、又は０．３１～０．５１、又は０．４１６３５７５のβ係数が割り当てられる。実施形態において、対象は、ｒｓ１９８４１６２に存在する各Ａ（リスク）対立遺伝子について、－０．１～０．３、又は０～０．２、又は０．１０３４３６２のβ係数が割り当てられる。実施形態において、Σ臨床β係数は、年齢、性別、人種／民族性、血液型、身長、体重、当該ヒトが脳血管疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが慢性腎臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが糖尿病を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが高血圧を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが免疫不全疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが血液がんを有するか、又は有していたか、当該ヒトが肝臓疾患を有するか、又は有していたか、当該ヒトが非血液がんを有するか、又は有していたか、及び当該ヒトが呼吸器疾患（喘息以外）を有するか、又は有していたか、の各々におけるβ係数に因数分解するように上記のように決定される。

【０２４７】

上記の計算のうちのいずれかは、非ＳＮＰ多型、又はそれらの組み合わせについて行うことができる。

【０２４８】

別の実施形態において、臨床的リスク評価を遺伝的リスク評価と組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の「リスク」を得る場合、以下の式を使用することができる。

［リスク（すなわち、臨床的評価×ＳＮＰリスク）］＝［臨床的評価リスク］×SNP_1×SNP_2×SNP_3×SNP_4×SNP_5×SNP_6×SNP_7，×SNP_8，．．．×SNP_Nなど。

【０２４９】

臨床的評価が、臨床的評価によって提供されるリスクであり、SNP_1～SNP_Nが個々のＳＮＰの相対リスクである場合、各々が上記で概説されるように１の集団平均を有するようにスケール調整される。ＳＮＰリスク値は、集団平均リスクが１であるように「中心化」されているため、ＳＮＰ間の独立性を仮定すると、組み合わせられた値について全

ての遺伝子型にわたる集団平均リスクは、基礎となる臨床的評価リスク推定値と一致する。

【０２５０】

実施形態において、遺伝的リスク評価は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の「相対リスク」を得るために、臨床的リスク評価と組み合わされる。

【０２５１】

遺伝的リスクが単独で評価されるとき、閾値は、上述のように設定することができる。一例において、閾値は、実施例５に記載の検査の実施形態を使用する場合、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、又は少なくとも１０であるように設定することができる。この例で５に設定される場合、ＵＫ　ｂｉｏｂａｎｋ集団の約１０％が５．０を超えるリスクスコアを有し、検査について以下の性能特性が得られる。

感度　３８．４１％
特異性　９３．７９％
陽性予測値　９１．７８％
陰性予測値　４５．７６％

【０２５２】

当業者が理解するように、様々な異なる閾値が、リスクのレベルに応じて変化する性能を設定することができ、検査を遂行する実体は進んで受け入れる。

【０２５３】

検査の最終用途に応じて、閾値は最も適切な値に変更され得る。

【０２５４】

マーカー検出戦略

マーカー（例えば、マーカー遺伝子座）を増幅するための増幅プライマー、及びかかるマーカーを検出するか、又は複数のマーカー対立遺伝子に関して試料を遺伝子型決定する好適なプローブを、本開示で使用することができる。例えば、ロングレンジＰＣＲにおけるプライマー選択は、ＵＳ１０／０４２，４０６及びＵＳ１０／２３６，４８０に記載されており、ショートレンジＰＣＲについて、ＵＳ１０／３４１，８３２は、プライマー選択に関するガイダンスを提供する。また、プライマー設計のために利用可能な「Ｏｌｉｇｏ」などの公表されているプログラムがある。かかる入手可能なプライマー選択及び設計ソフトウェア、公表されて入手可能なヒトゲノム配列、並びに多型位置を用いて、当業者は、多型を増幅するプライマーを構築して本開示を行うことができる。更に、多型を含む核酸（例えば、多型を含むアンプリコン）の検出に使用される正確なプローブは、変化し得、例えば、検出されるマーカーアンプリコンの領域を識別することができる任意のプローブが、本開示と併せて使用することができることを理解されたい。更に、検出プローブの構成は、もちろん、変更することができる。したがって、本開示は、本明細書に列挙される配列に限定されない。

【０２５５】

本明細書に開示のいくつかのＳＮＰを検出するためのプライマー対の例には、ｒｓ１１５４９２９８（ＡＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＴＧＡＡＧＡＧＧＡＴＣＡＧ（配列番号１）及びＴＣＴＴＧＡＴＡＣＡＡＣＴＧＴＡＡＧＡＡＧＴＧＧＴ（配列番号２））、ｒｓ１１２３１７７４７（ＴＡＴＴＴＣＴＴＴＧＴＴＧＣＣＣＴＣＴＡＴＣＴＣＴ（配列番号３）及びＧＡＡＡＧＡＧＡＴＧＧＧＴＴＧＧＣＡＴＴＡＴＴＡＴ（配列番号４））、ｒｓ２０３４８３１（ＴＡＡＡＡＴＴＡＧＡＡＣＴＧＧＡＧＧＧＣＴＧＧＧＴ（配列番号５）及びＴＧＧＣＡＴＴＡＴＡＡＡＣＡＣＴＣＡＣＴＧＡＡＧＴ（配列番号６））、ｒｓ１１２６４１６００（ＡＡＴＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＡＧＡＡＧＴＴＴＴ（配列番号７）及びＴＡＣＡＧＴＴＴＴＡＡＡＡＡＴＧＧＧＣＧＴＴＴＣＴ（配列番号８））、ｒｓ１０７５５７０９（ＴＡＴＡＡＴＡＡＣＡＣＧＴＧＧＡＡＧＴＧＡＡＡＡＴ（配列番号９）及びＴＴＧＴＴＴＧＴＡＴＧＴＧＴＧＡＡＡＴＧＡＴＴＣＴ（配列番号１０））、ｒｓ１１８０７２４４８（ＡＡＧＣＡＡＡＣＴＡＴＴＣＴＴＣＡＧＧＡＡＴＣＣＡ（配列番号１１）及び

ＡＴＴＴＣＴＧＣＡＴＴＴＣＡＣＴＴＴＧＴＧＴＧＧＴ（配列番号１２））、ｒｓ７０２７９１１（ＧＴＡＡＡＴＧＣＴＧＣＴＡＡＣＡＧＡＧＣＴＣＴＴＴ（配列番号１３）及びＧＡＡＧＡＧＡＧＴＴＴＡＴＴＡＧＣＡＡＧＧＣＣＴＣ（配列番号１４））、ｒｓ７１４８１７９２（ＣＡＴＴＴＧＧＧＡＡＡＡＧＣＣＡＣＴＧＡＡＴＧＧＡ（配列番号１５）及びＡＧＡＴＴＧＡＣＴＡＧＣＣＧＴＴＧＡＧＡＧＴＡＧＡ（配列番号１６））、及びｒｓ１９８４１６２（ＡＣＴＧＡＣＴＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＴＴＧＡＡＧＣＧ（配列番号１７）及びＧＡＣＴＣＴＴＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧ（配列番号１８））が含まれる。

【０２５６】

実際、増幅はマーカー検出のための必要条件ではなく、例えば、ゲノムＤＮＡの試料でサザンブロットを行うだけで非増幅ゲノムＤＮＡを直接的に検出できることが理解されるであろう。

【０２５７】

典型的には、分子マーカーは、当該技術分野で利用可能な任意の確立された方法によって検出され、対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション（ＡＳＨ）、伸長の検出、アレイハイブリダイゼーション（任意選択的にＡＳＨを含む）、又は多型の検出するための他の方法、増幅断片長多型（ＡＦＬＰ）検出、増幅可変配列検出、ランダム増幅多型ＤＮＡ（ＲＡＰＤ）検出、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）検出、自家持続配列複製検出、単一配列反復（ＳＳＲ）検出、及び一本鎖高次構造多型（ＳＳＣＰ）検出が含まれるが、これらに限定されない。

【０２５８】

遺伝子マーカーを検出するためのいくつかの技術は、遺伝子マーカーに対応する核酸（例えば、ゲノムＤＮＡをテンプレートとして使用して産生される増幅された核酸）とのプローブ核酸のハイブリダイゼーションを利用する。溶液相、固相、混合相、又はインサイツハイブリダイゼーションアッセイを含むがこれらに限定されないハイブリダイゼーション方式は、対立遺伝子検出に有用である。核酸のハイブリダイゼーションに関する広範なガイドは、Ｔｉｊｓｓｅｎ（１９９３）Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ－－Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｐｒｏｂｅｓ Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、並びにＳａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．（同上）に認められる。

【０２５９】

一般的に「ＴａｑＭａｎ（商標）」プローブと称される、二重標識蛍光発生オリゴヌクレオチドプローブを使用したＰＣＲ検出も、本開示に従って行うことができる。これらのプローブは、２つの異なる蛍光色素で標識される短い（例えば、２０～２５塩基）オリゴデオキシヌクレオチドで構成される。各プローブの５‘末端にはレポーター色素があり、各プローブの３’末端にはクエンチング色素が認められる。オリゴヌクレオチドプローブ配列は、ＰＣＲアンプリコンに存在する内部標的配列に相補的である。プローブが未処置であるとき、エネルギー伝達が２つのフルオロフォア間で生じ、レポーターからの放出がＦＲＥＴによるクエンチャーによって消光される。ＰＣＲの伸長段階の間、プローブは、反応に使用されるポリメラーゼの５‘ヌクレアーゼ活性により切断され、それによって、レポーターをオリゴヌクレオチドクエンチャーから放出し、レポーター放出強度に増加を生じる。したがって、ＴａｑＭａｎ（商標）プローブは、標識及びクエンチャーを有するオリゴヌクレオチドであり、標識は、増幅に使用されるポリメラーゼのエキソヌクレアーゼ作用によって増幅中に放出される。これは、合成中に増幅のリアルタイムの尺度を提供する。様々なＴａｑＭａｎ（商標）試薬が、例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｄｉｖｉｓｉｏｎ Ｈｅａｄｑｕａｒｔｅｒｓ ｉｎ Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，Ｃａｌｉｆ．）から、並びにＢｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（例えば、ブラックホールクエンチャープローブ）などの様々な専門ベンダーから市販されている。二重標識プローブ戦略に関する更なる詳細は、例えば、ＷＯ９２／０２６３８に見出すこ

とができる。
【０２６０】
他の同様の方法には、例えば、ＵＳ６，１７４，６７０に記載されている「ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒ（登録商標）」方式を使用した、例えば、２つの隣接してハイブリダイズされたプローブ間の蛍光共鳴エネルギー伝達が含まれる。
【０２６１】
アレイベースの検出は、市販のアレイ、例えば、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ（ＳａｎｔａＣｌａｒａ，Ｃａｌｉｆ．）又は他の製造業者からのアレイを使用して行うことができる。核酸アレイの操作に関するレビューは、Ｓａｐｏｌｓｋｙ ｅｔ ａｌ．（１９９９）、Ｌｏｃｋｈａｒｔ （１９９８）、Ｆｏｄｏｒ （１９９７ａ）、Ｆｏｄｏｒ （１９９７ｂ）、及びＣｈｅｅ ｅｔ ａｌ．（１９９６）が含まれる。アレイベースの検出は、試料における本開示の識別マーカーのための１つの好ましい方法であり、アレイベース検出の本質的にハイスループットの性質に起因する。
【０２６２】
分析される核酸試料は、単離され、増幅され、典型的には、ビオチン及び／又は蛍光レポーター基で標識される。次いで、標識された核酸試料は、流体力学ステーション及びハイブリダイゼーションオーブンを使用してアレイとともにインキュベートされる。アレイは、検出方法に適切なように、洗浄及び／又は染色若しくは対染色することができる。ハイブリダイゼーション、洗浄、及び染色の後、アレイはスキャナに挿入され、ハイブリダイゼーションのパターンが検出される。ハイブリダイゼーションデータは、標識された核酸にすでに組み込まれている蛍光レポーター基から放出される光として収集され、今度はプローブアレイに結合される。標識された核酸と最も明らかにマッチングするプローブは、ミスマッチを有するものよりも強力なシグナルを生じる。アレイ上の各プローブの配列及び位置は既知であるため、相補性によって、プローブアレイに適用される核酸試料の同一性を特定することができる。
【０２６３】
マーカー及び多型はまた、ＤＮＡ配列決定を使用して検出することができる。ＤＮＡ配列決定方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ，ｅｄｓ．，Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，３ｒｄ ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ，（１９９５）及びＳａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，２ｎｄ ｅｄ．，Ｃｈａｐ．１３，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，（１９８９）に認めることができる。配列決定は、任意の好適な方法、例えば、ジデオキシ配列決定、化学的配列決定、又はそれらの変形によって実行することができる。
【０２６４】
好適な配列決定方法にはまた、第２世代、第３世代、又は第４世代配列決定技術が含まれ、これら全ては本明細書において「次世代配列決定」と称され、例えば、ピロシーケンシング、ライゲーションによる配列決定、一分子配列決定、合成による配列決定（ＳＢＳ）、質量並列クローン技術、質量並列一分子ＳＢＳ技術、質量並列一分子リアルタイム技術、質量並列一分子リアルタイムナノポア技術などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかのかかる技術のレビューは、（Ｍｏｒｏｚｏｖａ ａｎｄ Ｍａｒｒａ，２００８）に見出すことができ、参照により本明細書に組み込まれる。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に記載の遺伝的リスク評価を行うことは、ＤＮＡ配列決定によって少なくとも２つの多型を検出することを含む。実施形態において、少なくとも２つの多型は、次世代配列決定によって検出される。
【０２６５】
次世代配列決定（ＮＧＳ）法は、大規模に並列したハイスループット戦略の共通の特徴を共有し、旧来の配列決定法と比較して低いコストの目標を伴う（Ｖｏｅｌｋｅｒｄｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００９、ＭａｃＬｅａｎ ｅｔ ａｌ．，２００９を参照されたい）。
【０２６６】

いくつかのかかるＤＮＡ配列決定技術は、蛍光ベースの配列決定方法論を含め、当該技術分野で知られている。いくつかの実施形態において、自動配列決定技術が使用される。いくつかの実施形態において、分割されたアンプリコンの並列配列決定が使用される（ＷＯ２００６／０８４１３２）。いくつかの実施形態において、ＤＮＡ配列決定は、並列オリゴヌクレオチド伸長によって達成される（例えば、ＵＳ５，７５０，３４１及びＵＳ６，３０６，５９７を参照されたい）。配列決定技術の追加の例には、Ｃｈｕｒｃｈ ｐｏｌｏｎｙ技術（Ｍｉｔｒａ ｅｔ ａｌ．，２００３、Ｓｈｅｎｄｕｒｅ ｅｔ ａｌ．，２００５、ＵＳ６，４３２，３６、ＵＳ６，４８５，９４４、ＵＳ６，５１１，８０３）、４５４ピコタイターピロシークエンシング技術（Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ ｅｔ ａｌ．，２００５、ＵＳ２００５０１３０１７３）、Ｓｏｌｅｘａ単一塩基付加技術（Ｂｅｎｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．，２００５、ＵＳ６，７８７，３０８、ＵＳ６，８３３，２４６）、Ｌｙｎｘ大規模並列シグネチャーシークエンシング技術（Ｂｒｅｎｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，２０００、ＵＳ５，６９５，９３４、ＵＳ５，７１４，３３０）、及びＡｄｅｓｓｉ ＰＣＲコロニー技術（Ａｄｅｓｓｉ ｅｔ ａｌ．，２０００）が含まれる。

【０２６７】

表現型に相関するマーカー

これらの相関関係は、対立遺伝子と表現型との間、又は対立遺伝子の組み合わせと表現型の組み合わせとの間の関係を特定することができる任意の方法によって行われ得る。例えば、本明細書に定義される対立遺伝子は、コロナウイルス感染症に対する重度の応答表現型と相関することができる。方法は、多型の対立遺伝子と表現型との間の相関を含む早見表を参照することを伴うことができる。この表は、複数の対立遺伝子－表現型関係に関するデータを含むことができ、例えば、主成分分析、ヒューリスティックアルゴリズムなどの統計的ツールの使用を通して、複数の対立遺伝子－表現型関係の加算効果又は他の高次効果を考慮することができる。

【０２６８】

マーカーと表現型との相関関係は、任意選択的に、相関関係のための１つ以上の統計的検定を行うことを含む。多くの統計的検定が知られており、ほとんどは、分析の容易さのためにコンピュータ実施される。表現型形質と生物学的マーカーとの間の関連／相関関係を決定する様々な統計的方法が知られており、本開示に適用することができる（Ｈａｒｔｌ ｅｔ ａｌ．，１９８１）。様々な適切な統計モデルが、Ｌｙｎｃｈ ａｎｄ Ｗａｌｓｈ （１９９８）に記載されている。これらのモデルは、例えば、遺伝子型値と表現型値との間の相関関係を提供し、表現型に対する遺伝子座の影響を特徴付け、環境と遺伝子型との間の関係を分類し、遺伝子の優位性又は浸透率を決定し、母方及び他のエピジェネティック効果を決定し、分析（主成分分析、又は「ＰＣＡ」を介して）における主成分を決定することなどができる。これらのテキストに引用されている参考文献は、マーカーと表現型とを相関させるための統計モデルに関するかなりの更なる詳細を提供する。

【０２６９】

相関関係を決定するための標準的な統計的方法に加えて、遺伝的アルゴリズムの使用などのパターン認識及びトレーニングによって相関関係を決定する他の方法を使用して、マーカーと表現型との間の相関関係を決定することができる。これは、複数の対立遺伝子と複数の表現型との間の高次相関を特定するときに特に有用である。例証のために、ニューラルネットワークアプローチが、遺伝子情報と表現型結果との間の相関関係を決定する構造関数データ空間モデルのヒューリスティック開発のための遺伝子アルゴリズム型プログラミングに接続され得る。

【０２７０】

いずれの場合も、本質的に、任意の統計的検定は、標準的なプログラミングモデルによって、又はかかる統計的分析を行う、例えば、上記のもの、及び例えば、Ｐａｒｔｅｋ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ （Ｓｔ．Ｐｅｔｅｒｓ，Ｍｏ．、ｗｗｗ．ｐａｒｔｅｋ．ｃｏｍ）から市販されているもの、例えば、パターン認識のためのソフトウェア（例えば、Ｐａｒｔｅｋ Ｐｒｏ ２０００ Ｐａｔｔｅｒｎ Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ Ｓｏｆｔ

ｗａｒｅを提供する）を提供するものを含む、様々な「既製の」ソフトウェアパッケージのうちのいずれかを使用して、コンピュータ実施モデルに適用することができる。

【０２７１】

上記の相関関係を実行するためのシステムもまた、本開示の特徴である。典型的には、システムは、対立遺伝子の存在又は不存在（直接的に検出されるか、又は例えば、発現レベルを通じて検出されるかにかかわらず）を予測される表現型と相関させるシステム命令を含む。

【０２７２】

任意選択的に、システム命令はまた、任意の検出された対立遺伝子情報、例えば、関連する対立遺伝子を有する対象が特定の表現型を有するという診断に関連する診断情報を受け入れるソフトウェアを含むことができる。このソフトウェアは、本質的にヒューリスティックであることができ、かかる入力された関連付けを使用して、システムによる早見表の精度及び／又は早見表の解釈を改善する。ニューラルネットワーク、マルコフモデリング、及び他の統計分析を含む、様々なかかるアプローチが上述される。

【０２７３】

多型プロファイリング

本開示は、個体の多型プロファイルを、本開示に概説される多型（例えば、表１～３、５ａ若しくは６、又は表１～６、８、１９、若しくは２２）、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある多型で決定する方法を提供する。

【０２７４】

多型プロファイルは、個体における様々な多型部位を占める多型形態を構成する。二倍体ゲノムでは、互いに同じか又は異なる、２つの多型形態が、通常、各多型部位を占める。したがって、部位Ｘ及びＹにおける多型プロファイルは、形態Ｘ（ｘ１、ｘ１）、及びＹ（ｙ１、ｙ２）で表すことができ、ｘ１、ｘ１は、部位Ｘを占める対立遺伝子ｘ１の２つのコピーを表し、ｙ１、ｙ２は、部位Ｙを占めるヘテロ接合対立遺伝子を表す。

【０２７５】

個体の多型プロファイルは、各部位で発生するコロナウイルス感染症に対する重度の応答への抵抗性又は感受性に関連する多型形態と比較することによってスコア化することができる。比較は、少なくとも、例えば、１、２、５、１０、２５、５０、又は全ての多型部位、及び任意選択的に、それらと連鎖不平衡にある他の部位について行うことができる。多型部位は、他の多型部位と組み合わせて分析することができる。

【０２７６】

多型プロファイリングは、例えば、所与の個体におけるコロナウイルス感染症に対する重度の応答の治療又は予防に影響を与える薬剤を選択する際に有用である。同様の多型プロファイルを有する個体は、同様の方法で薬剤に応答する可能性が高い。

【０２７７】

多型プロファイリングはまた、コロナウイルス感染症対する重度の応答又は関連する状態を治療する能力について試験される薬剤の臨床試験において個体を層別化するのに有用である。かかる治験は、類似又は同一の多型プロファイル（ＥＰ９９／９６５０９５．５を参照されたい）、例えば、個体がコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する増加したリスクを有することを示す多型プロファイルを有する治療される集団又は対照集団に対して行われる。遺伝的に一致する集団の使用は、遺伝的因子に起因する治療転帰における変動を排除又は低減し、潜在的な薬物の有効性のより正確な評価につながる。

【０２７８】

多型プロファイリングはまた、コロナウイルス感染症に対する重度の応答の素因を有さない個体を臨床試験から除外するために有用である。かかる個体を治験に含めると、統計学的に有意な結果を達成するために必要な集団のサイズを増加させる。コロナウイルス感染症に対する重度の応答の素因を有さない個体は、上記のように、多型プロファイルにおける抵抗性及び感受性対立遺伝子の数を決定することによって特定することができる。例えば、対象がコロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連する本開示の１０の部位で

遺伝子型決定される場合、合計２０個の対立遺伝子が決定される。これらの５０％超、代替的に６０％又は７５％超が抵抗性遺伝子である場合、個体はコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症する可能性は低く、治験から除外することができる。

【０２７９】

コンピュータ実施方法

本開示の方法は、コンピュータ実施方法などのシステムによって実施され得る。例えば、システムは、メモリに接続された、一緒に操作し得る１つ又は複数のプロセッサ（便宜上、「プロセッサ」と称される）を含むコンピュータシステムであり得る。メモリは、ハードドライブ、固体ディスク、又はＣＤ－ＲＯＭなどの固定コンピュータ可読媒体であり得る。コードモジュールにグループ化されたプログラムコードなどの実行可能な命令又はプログラムコードであるソフトウェアは、メモリ上に記憶され得、プロセッサによって実行されるときに、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを決定するためにタスクがユーザを助けるべきであると決定すること、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の臨床的リスク評価及び遺伝的リスク評価を示すデータを受け取ることであって、遺伝的リスクが、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連付けられていることが知られている少なくとも２つの多型を検出することによって導き出された、受け取ること、データを処理して、臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得ること、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを出力すること、などの機能をコンピュータシステムに実行させることができる。

【０２８０】

例えば、メモリは、プロセッサによって実行されるときに、システムに、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に関連付けられることが知られている少なくとも２つの多型を決定させ、データを処理して臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせて、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを得させ、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを報告させる、プログラムコードを含み得る。

【０２８１】

別の実施形態において、システムは、ユーザインターフェースに接続されて、システムがユーザから情報を受け取ること及び／又は情報を出力若しくは表示することを可能にし得る。例えば、ユーザインターフェースは、グラフィカルユーザインターフェース、ボイスユーザインターフェース、又はタッチスクリーンを含み得る。

【０２８２】

実施形態において、プログラムコードは、システムに「多型リスク」を決定させ得る。

【０２８３】

実施形態において、プログラムコードは、システムに、組み合わせた臨床的リスク×遺伝的リスク（例えば、多型リスク）を決定させ得る。

【０２８４】

実施形態において、システムは、無線通信ネットワークなどの通信ネットワークを介して少なくとも１つのリモートデバイス又はサーバと通信するように構成され得る。例えば、システムは、通信ネットワークを介してデバイス又はサーバから情報を受け取り、通信ネットワークを介してその同じか若しくは異なるデバイス又はサーバに情報を伝達するように構成され得る。他の実施形態において、システムは、直接的なユーザ介在から分離され得る。

【０２８５】

別の実施形態において、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価する本開示の方法を行うことは、コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象の臨床的リスク評価及び遺伝的リスク評価に基づいた診断又は予後診断規則の確立を可能にする。例えば、診断又は予後診断規則は、リスクの対照、標準レベル、又は閾値レベルと比較した、組み合わせた臨床的リスク×遺伝的リスクスコアに基

づくことができる。
【０２８６】
別の実施形態において、診断又は予後診断規則は、統計的及び機械学習アルゴリズムの適用に基づいている。かかるアルゴリズムは、多型の集団と、トレーニングデータで観察される疾患状態（既知の疾患状態を有する）との間の関係を使用して、未知のリスクを有する対象におけるコロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを決定するためにその後に使用される関係を推測する。コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを提供するアルゴリズムが用いられる。アルゴリズムは、多変量又は単変量解析機能を実行する。
【０２８７】
キット及び製品
実施形態において、本開示は、２つ以上の核酸を増幅するための少なくとも２つのプライマーのセットを含むキットを提供し、２つ以上の核酸は、表１～３、５ａ、若しくは６、又は表１～６、８、１９、若しくは２２のいずれか１つから選択される多型、あるいはそれらの１つ以上の多型と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む。
【０２８８】
実施形態において、キットは、表１～３、５ａ、若しくは６、又は表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択される多型、あるいはそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも１００、少なくとも１２０、少なくとも１４０、少なくとも１６０、少なくとも１８０、少なくとも２００、少なくとも２５０、少なくとも３００、又は少なくとも３０６セットを含む。
【０２８９】
実施形態において、キットは、表２及び表３から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも１００、少なくとも１２０、少なくとも１４０、少なくとも１６０、少なくとも１８０、少なくとも２００、少なくとも２５０、少なくとも３００の多型、又は少なくとも３０６セットを含む。
【０２９０】
実施形態において、キットは、表４若しくは表６から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、又は少なくとも６０セットを含む。
【０２９１】
実施形態において、キットは、表４から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、又は少なくとも６０セットを含む。
【０２９２】
実施形態において、キットは、表３若しくは表６ａから選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、又は少なくとも５０セットを含む。

【０２９３】
実施形態において、キットは、表３から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、又は少なくとも５０セットを含む。
【０２９４】
実施形態において、キットは、表１９に提供される多型のうちの１つ以上若しくは全て、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーのセットを含む。
【０２９５】
実施形態において、キットは、表２２に提供される多型のうちの１つ以上若しくは全ての多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む核酸を増幅するためのプライマーのセットを含む。
【０２９６】
当業者には理解されるように、多型が特定されると、プライマーは、日常的な事項として多型を増幅するように設計することができる。目的の多型を増幅するのに好適なプライマーを提案することができる様々なソフトウェアプログラムが自由に利用可能である。
【０２９７】
再度、ＰＣＲプライマー対のＰＣＲプライマーが、ヒトＤＮＡから目的の領域を特異的に増幅するように設計することができることは、当業者に知られているであろう。ＰＣＲプライマー対の各ＰＣＲプライマーは、ＤＮＡ配列変異の反対部位の特定の一塩基変異に隣接して配置させることができる。更に、ＰＣＲプライマーは、それらのＰＣＲプライマー結合部位で、任意の既知のＤＮＡ配列変異及び反復ＤＮＡ配列を避けるように設計することができる。
【０２９８】
キットは、緩衝液、ヌクレオチド、及び／又はポリメラーゼなどの増幅反応を行うために必要な他の試薬、並びに試料から核酸を抽出するための試薬を更に含み得る。
【０２９９】
アレイベースの検出は、アレイベースの検出の固有のハイスループット性に起因して、試料における本開示の多型を評価するための１つの好ましい方法である。様々なプローブアレイが文献に報告されてきており、コロナウイルス感染症に対する重度の応答に相関し得る多型の検出のために本開示の文脈で使用され得る。例えば、ＤＮＡプローブアレイチップは、本開示の一実施形態において使用される。ＤＮＡプローブのセットによる試料ＤＮＡの認識は、ＤＮＡハイブリダイゼーションを介して行われる。ＤＮＡ試料がＤＮＡプローブのアレイとハイブリダイズするとき、試料は、試料ＤＮＡ配列に相補的であるこれらのプローブに結合する。個体の試料ＤＮＡがどのプローブに、より強くハイブリダイズするかを評価することによって、試料中に既知の配列の核酸が存在するか否かを決定し、それによって核酸中に見出されるマーカーが存在するか決定することが可能である。
【０３００】
したがって、別の実施形態において、本開示は、２つ以上の核酸にハイブリダイズするための少なくとも２つのプローブのセットを含む遺伝子アレイを提供し、２つ以上の核酸は、表１～３、５ａ、若しくは６、又は表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択される多型、あるいはそれらの１つ以上の多型と連鎖不平衡にある一塩基多型を含む。
【０３０１】
実施形態において、キットは、表１～３、５ａ、若しくは６、又は表１～６、８、１９、若しくは２２のうちのいずれか１つから選択される多型、あるいはそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、

少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも１００、少なくとも１２０、少なくとも１４０、少なくとも１６０、少なくとも１８０、少なくとも２００、少なくとも２５０、少なくとも３００、又は少なくとも３０６セットを含む。

【０３０２】

実施形態において、キットは、表２及び表３から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも１００、少なくとも１２０、少なくとも１４０、少なくとも１６０、少なくとも１８０、少なくとも２００、少なくとも２５０、少なくとも３００の多型、又は少なくとも３０６セットを含む。

【０３０３】

実施形態において、キットは、表４若しくは表５から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、又は少なくとも６０セットを含む。

【０３０４】

実施形態において、キットは、表４から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、又は少なくとも６０セットを含む。

【０３０５】

ある実施形態において、キットは、表３若しくは表６ａから選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、又は少なくとも５０セットを含む。

【０３０６】

実施形態において、キットは、表３から選択される多型、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブの少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、又は少なくとも５０セットを含む。

【０３０７】

実施形態において、キットは、表１９に提供される多型のうちの１つ以上若しくは全て、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブを含む。

【０３０８】

実施形態において、キットは、表２２に提供される多型のうちの１つ以上若しくは全て、又はそれらの１つ以上と連鎖不平衡にある一塩基多型とハイブリダイズするためのプローブを含む。

【０３０９】

他の多型のためのプライマー及びプローブを、上記例示されたキットに含むことができる。例えば、プライマー及び／又はプローブは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス感染などのコロナウイルス感染症を検出するために含まれ得る。

【実施例】

【０３１０】

実施例１－Ｃｏｖｉｄ－１９感染患者における疾患重症度に関連する多型
約１１００万個のＳＮＰ結果を分析した。これらをｐ値によって、最低値から最高値まで並べ替えて、これらの上位１００万個を更なる切り落としに利用した。これは、全ての変異体でｐ＜０．０９６９に等しい。次いで、ｐ≦０．００１のｐ値閾値を適用し、－１～１のβ値幅及び０．０１～０．９９の平均プール対立遺伝子頻度だった。

【０３１１】
次いで、これらを、ＥＵＲ集団を参考として使用する、オンラインツールＬＤＬｉｎｋ、ｓｎｐｃｌｉｐ（ｈｔｔｐｓ：／／ｌｄｌｉｎｋ．ｎｃｉ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／？ｔａｂ＝ｓｎｐｃｌｉｐ）を使用して、連鎖不平衡について更に切り落とし、閾値を＜０．５のＲ２で設定した。非単一ヌクレオチド変異体は、連結した代用／代理ＳＮＰが利用可能でない場合に除外した。

【０３１２】
７１６症例（ＣＯＶＩＤ－１９（重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）の確定診断及び入院）及び６１６症例の対照（ＣＯＶＩＤ－１９の確定診断及び非入院）からの公表されているプールしたゲノムワイド関連研究（ＧＷＡＳ）結果に由来する情報価値のある多型が、表２に提供される。

【０３１３】
ＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ研究における２，８６３名の患者に由来する情報価値のある多型は、そのうちの８２５名が感染症に対する重度の応答のために入院した。ＧＷＡＳ結果をｐ値で分類した。対立遺伝子頻度閾値がマイナー対立遺伝子頻度＞０．０１で設定されたとき、ｐ＜０．００００１のｐ値閾値が適用された。特定された多型が、表８に提供される。

【０３１４】
実施例２－遺伝的リスク評価－１０８個の多型パネル
ＳＮＰバースの（相対的）リスクスコアは、対立遺伝子毎のオッズ比（ＯＲ）及びリスク対立遺伝子頻度（ｐ）の推定値を使用して計算し、独立した付加的なリスクを対数ＯＲスケールで推測した。各ＳＮＰについて、スケール未調整の集団平均リスクは、μ＝（１－ｐ）２＋２ｐ（１－ｐ）ＯＲ＋ｐ２ＯＲ２として計算した。調整したリスク値（集団平均リスクが１に等しい）は、リスク対立遺伝子数（０、１、又は２）によって定義される３つの遺伝子型について、１／μ、ＯＲ／μ、及びＯＲ２／μとして計算した。次に、全体的なＳＮＰベースのリスクスコアは、１０８個のＳＮＰの各々について調整したリスク値を乗じることによって計算した（表９及び１０）。

【０３１５】
したがって、多遺伝的リスクスコアは、確定されたＣｏｖｉｄ－１９感染症を有し、その感染症に対する重度の応答を発症し、入院を必要とする患者と、入院を必要としない患者との間を区別することができる。

【表８－１】

表 8－UK Biobank 研究における患者 2,863 名に由来する情報価値のある多型。

染色体	位置	SNP ID	対立遺伝子 1	対立遺伝子 2	頻度 対立遺伝子 1	頻度 対立遺伝子 2	関連における p 値	OR
1	3680362	rs146866117	T	C	0.00042	0.99958	3.21516E-05	11.3818
1	10993680	rs75721992	C	T	0.00091	0.99909	8.03153E-09	18.9971
1	15698556	rs12562412	G	C	0.18020	0.81980	7.34872E-05	1.43641
1	15758944	rs117338853	A	G	0.00125	0.99875	9.31685E-05	9.83042
1	16109212	rs72647169	G	C	0.03574	0.96426	1.72286E-05	4.49562
1	17295659	rs199765517	T	C	0.00045	0.99955	6.47434E-05	10.3168
1	20072025	rs199727655	A	G	0.00003	0.99997	3.41489E-05	11.3655
1	22538788	rs78360109	A	G	0.00727	0.99273	1.32276E-06	3.74574
1	34829829	rs79955780	G	A	0.03884	0.96116	8.74145E-05	1.8346
1	38661814	rs61778695	C	A	0.03148	0.96852	4.43093E-05	1.93677
1	67804320	rs578200723	GTTA	G	0.00168	0.99832	0.000020482	5.75441
1	72488455	rs116544454	T	G	0.01396	0.98604	1.85829E-05	2.48638
1	109823418	rs144022094	T	C	0.00064	0.99936	3.57493E-05	6.50582
1	109933450	rs56072034	A	G	0.02556	0.97444	4.12342E-05	2.10457
1	168696733	rs76129265	T	G	0.05740	0.94260	7.51539E-05	1.68733
1	204092087	rs201772428	A	G	0.00036	0.99964	4.3011E-06	14.8225
1	206776460	rs35252702	A	G	0.00679	0.99321	1.56671E-07	8.81138
1	207610967	rs61821114	T	C	0.01504	0.98496	3.00757E-05	2.42913
1	210901242	rs1934624	A	T	0.02193	0.97807	5.48665E-05	2.16618
1	218938774	rs76354174	A	G	0.02281	0.97719	7.54499E-05	2.10557
1	230907829	rs143186556	A	G	0.00089	0.99911	5.46536E-05	7.7448
1	231133014	rs200114138	A	G	0.00101	0.99899	3.96515E-06	8.13897
2	22958939	rs59447738	G	T	0.10234	0.89766	8.21388E-05	1.5646
2	23005876	rs73918088	A	C	0.05530	0.94470	7.50922E-05	1.7204

【表８－２】

2	25861939	rs189303418	T	C	0.00156	0.99844	0.000040202	5.43754
2	34108876	rs1718746	C	G	0.15379	0.84621	8.52475E-05	0.678928
2	34119632	rs1705143	A	G	0.15212	0.84788	8.08594E-05	0.676255
2	64630299	rs872241	G	A	0.35970	0.64030	7.17367E-05	1.37043
2	64641736	rs11676644	C	T	0.30746	0.69254	0.000032141	1.39753
2	115258481	rs56735442	A	G	0.02150	0.97850	3.59163E-05	2.25221
2	122952399	rs75945051	G	A	0.01208	0.98792	4.38486E-05	2.48027
2	126726522	rs76187206	C	G	0.00948	0.99052	5.74668E-05	2.79499
2	160721407	chr2_160721407	A	AC	0.00001	0.99999	4.45501E-05	10.9923
2	179428061	rs11896637	T	C	0.00304	0.99696	1.81846E-06	11.2684
2	179441917	rs72646881	C	T	0.00324	0.99676	1.59099E-05	8.89845
2	179612315	rs145581345	C	T	0.00135	0.99865	8.45307E-05	5.91193
2	181910717	rs78593095	A	G	0.01388	0.98612	2.26398E-05	2.66342
2	191278341	rs6725814	G	A	0.37811	0.62189	1.88302E-05	0.714396
3	2748191	rs80225140	G	A	0.03080	0.96920	8.74289E-06	2.11655
3	34944013	rs17032477	G	A	0.01700	0.98300	3.63638E-05	2.54994
3	65100060	rs2128405	C	A	0.07271	0.92729	1.71219E-05	1.69956
3	70783491	rs6766000	T	C	0.13852	0.86148	2.00031E-05	1.53315
3	81810551	rs35196441	T	G	0.00100	0.99900	3.53506E-05	11.2502
3	154812638	rs2196521	G	A	0.12811	0.87189	3.73634E-05	0.662498
3	160379672	rs4679910	G	A	0.38677	0.61323	1.90222E-05	1.4334
3	171853417	rs73167212	G	A	0.11289	0.88711	0.00002702	1.5595
3	177796194	rs74911757	T	C	0.01229	0.98771	1.43291E-05	2.6372
4	39943691	rs115509062	G	C	0.03178	0.96822	6.54964E-05	1.90376
4	45117625	rs75072424	A	G	0.11765	0.88235	2.80438E-05	1.54717
4	69795670	rs144454074	A	G	0.00307	0.99693	4.19779E-05	4.35549
4	73555556	rs28616128	G	A	0.06206	0.93794	3.02015E-06	1.78187
4	75191300	rs115044024	C	T	0.01950	0.98050	4.15557E-05	2.18747
4	84216649	rs144185023	A	G	0.00166	0.99834	3.72469E-05	5.50931
4	87939942	rs76456240	C	T	0.02364	0.97636	9.48747E-05	2.09846
4	121958473	rs202221151	C	T	0.00031	0.99969	1.61977E-06	16.7318
4	142326546	rs76589765	G	A	0.01836	0.98164	4.20983E-06	2.39938
4	151724769	rs116015734	T	C	0.01283	0.98717	9.26679E-05	2.44853
4	153821201	rs62319956	C	A	0.00963	0.99037	2.01266E-06	3.02949
4	170238293	rs76519323	A	C	0.03375	0.96625	2.30315E-05	1.98212
4	170498270	rs74557505	C	T	0.03048	0.96952	6.57926E-05	2.01122
4	181162752	rs17069033	T	G	0.00223	0.99777	1.35337E-05	9.07875
4	185567903	rs4647611	C	G	0.00897	0.99103	2.72675E-05	6.07186
5	6826973	rs275444	C	G	0.12706	0.87294	3.53004E-05	0.530803
5	19993490	rs4466171	A	T	0.02086	0.97914	3.08251E-06	5.43862
5	43280480	rs55770078	A	G	0.00266	0.99734	1.16965E-05	4.82309
5	99815379	rs115319054	A	C	0.01396	0.98604	8.88589E-05	2.37898
5	133519273	rs79601653	G	A	0.05445	0.94555	9.89897E-05	1.68817
5	155405405	rs958444	T	C	0.04320	0.95680	2.01272E-05	0.540169
5	160448591	rs11749317	C	T	0.01465	0.98535	0.000080983	2.31323
6	2885791	rs318470	C	A	0.03985	0.96015	9.76222E-05	0.534104
6	16217762	rs149442766	A	G	0.00598	0.99402	3.42524E-05	3.20428
6	26408145	rs144114619	A	T	0.00298	0.99702	4.57681E-05	4.32309
6	33156845	rs41268014	G	C	0.00111	0.99889	1.61406E-05	7.06085
6	36976747	rs140572234	C	G	0.00360	0.99640	6.20165E-08	4.94704
6	36999980	rs114925152	G	C	0.01045	0.98955	0.000019845	2.8117
6	37139030	rs35760989	C	G	0.00316	0.99684	2.15792E-05	4.19015
6	101279459	rs9485415	T	C	0.05955	0.94045	2.95345E-05	1.79563
6	147885588	rs140643252	A	G	0.00080	0.99920	0.000080315	7.36219
7	21730647	rs7790948	G	T	0.14286	0.85714	3.13489E-05	1.51436
7	35720134	rs79496619	T	G	0.01734	0.98266	3.21712E-05	4.65324
7	38677134	rs78966608	A	C	0.06041	0.93959	7.06676E-05	1.69619
7	100483400	rs200675508	A	G	0.00165	0.99835	7.25535E-05	5.06219
7	104782689	rs55743527	G	T	0.00060	0.99940	1.36022E-06	11.6143
7	122122078	rs73431600	A	G	0.01909	0.98091	5.15467E-05	2.32846
7	122196872	rs73433754	A	C	0.01639	0.98361	3.48011E-05	2.47199
7	154926067	rs117164958	C	G	0.01908	0.98092	7.61301E-06	4.84386
7	158928541	rs13225056	A	G	0.02825	0.97175	1.53596E-05	2.04944

【表８－３】

8	2044114	rs147776183	T	C	0.00025	0.99975	8.64871E-06	13.5674
8	9478274	rs78876374	T	C	0.05327	0.94673	8.85355E-05	1.69943
8	19218826	rs145746072	A	G	0.00063	0.99937	1.91735E-05	5.15347
8	20354600	rs13249119	G	A	0.12835	0.87165	1.33633E-05	1.57795
8	20447019	rs73626732	A	G	0.08816	0.91184	1.40229E-05	1.65522
8	20460661	rs35258926	G	T	0.08444	0.91556	9.04111E-06	1.68733
8	39799765	rs7845003	T	C	0.38763	0.61237	9.39614E-05	1.37383
8	125839433	rs118040942	T	C	0.02098	0.97902	0.000059504	2.11631
8	130677813	rs57557483	A	G	0.03911	0.96089	8.17573E-06	1.95465
8	130694201	rs75572486	A	G	0.03949	0.96051	2.53314E-05	1.8823
9	10276812	rs10959000	A	G	0.06996	0.93004	7.85152E-05	1.65945
9	22080363	rs16905613	G	A	0.00861	0.99139	5.78633E-06	3.06828
9	38669062	rs2993177	A	G	0.02733	0.97267	7.37838E-05	0.512648
9	79453107	rs7853555	T	C	0.39843	0.60157	5.25711E-05	0.726342
9	83032179	rs72744937	G	A	0.01117	0.98883	6.92799E-05	2.60258
9	100137855	rs200908751	A	G	0.00074	0.99926	6.57652E-05	7.53882
9	101874496	rs76094400	A	G	0.01217	0.98783	3.95481E-08	3.22873
9	125704675	rs76670825	A	G	0.01316	0.98684	5.01185E-05	2.47436
9	125903047	rs77089732	A	G	0.01284	0.98716	0.00005145	2.45902
9	128794405	rs62570501	T	C	0.05704	0.94296	7.35517E-05	1.70643
9	131771551	rs17455482	A	G	0.00240	0.99760	5.2118E-06	5.14273
10	67680203	rs41313840	G	A	0.00029	0.99971	7.19977E-08	11.5573
10	127258691	rs7084502	A	G	0.41534	0.58466	7.81329E-05	0.720431
10	131456440	rs79858702	T	C	0.00885	0.99115	0.000070971	2.83622
11	1795214	rs79194907	G	A	0.08673	0.91327	6.83674E-05	0.457071
11	5146083	rs12365149	T	C	0.08312	0.91688	3.11673E-05	0.427618
11	44547746	rs12275504	G	T	0.02803	0.97197	1.40655E-05	2.13659
11	46727333	rs149066130	A	G	0.00042	0.99958	7.98651E-05	10.0401
11	57982229	rs1966836	A	G	0.29483	0.70517	6.87681E-05	0.720184
11	65414949	rs199717374	T	C	0.00021	0.99979	1.05822E-05	9.34606
11	78904266	rs75970706	T	C	0.03718	0.96282	0.000040305	1.8614
11	94665002	rs76360689	A	G	0.00749	0.99251	1.05432E-06	3.44965
11	133713033	rs75786498	A	G	0.01903	0.98097	3.13102E-05	2.20737
12	2174748	rs117821007	C	T	0.01160	0.98840	4.86991E-05	2.65265
12	25681286	rs58907459	T	C	0.12688	0.87312	6.07118E-05	1.50994
12	57589676	rs143285614	A	G	0.00041	0.99959	2.69071E-05	11.6706
12	125302200	rs143093152	G	A	0.00050	0.99950	6.62377E-06	14.0613
13	39433574	rs138539682	A	G	0.00073	0.99927	3.32149E-05	8.17464
13	68302925	rs75022796	T	C	0.00560	0.99440	7.24669E-05	3.17997
14	52276643	rs117852779	C	T	0.02739	0.97261	2.89233E-06	2.17106
14	80405359	rs11159425	T	G	0.11363	0.88637	4.36025E-07	0.583
14	80570671	rs114463019	G	T	0.01076	0.98924	3.85403E-05	2.71426
14	87813714	rs28450466	A	G	0.37204	0.62796	9.45754E-05	1.35996
14	93016441	rs57851052	C	T	0.32996	0.67004	5.53318E-05	1.37778
14	104863663	rs80083325	A	G	0.05367	0.94633	0.000073746	1.71423
15	22845849	rs150408740	G	A	0.00068	0.99932	1.76793E-05	8.79206
15	34498314	rs75915717	T	C	0.08459	0.91541	1.0293E-06	1.74564
15	41047777	rs35673728	C	T	0.06056	0.93944	6.67895E-05	1.67388
15	41254865	rs12915860	C	A	0.06743	0.93257	1.01336E-05	1.72191
15	41712936	rs62001419	A	C	0.05640	0.94360	9.84979E-05	1.68361
15	52689631	rs1724577	T	G	0.00955	0.99045	2.42041E-05	0.197849
15	58047086	rs77910305	G	C	0.00656	0.99344	1.30369E-05	3.14637
15	65851028	rs200531541	A	G	0.00017	0.99983	3.83063E-06	13.9416
15	78471034	rs34921279	T	C	0.00117	0.99883	2.40367E-05	8.48175
15	84063245	rs12591031	G	A	0.21734	0.78266	1.16687E-05	1.46192
15	91452594	rs142925505	T	C	0.00205	0.99795	6.04339E-07	5.95363
16	49391921	rs62029091	A	G	0.11884	0.88116	7.11949E-05	1.52258
16	49394276	rs8057939	C	T	0.12559	0.87441	1.12522E-05	1.57483
16	60671279	rs118097562	T	A	0.00770	0.99230	1.90641E-05	6.63236
16	61851413	rs151208133	T	C	0.00057	0.99943	6.3915E-06	9.86885
16	81194912	rs11642802	C	A	0.26295	0.73705	4.32104E-06	1.45947
16	90075827	rs201800670	T	C	0.00044	0.99956	1.60067E-05	12.5559
17	1462712	rs73298816	G	A	0.29300	0.70700	5.44207E-05	0.682825

【表８－４】

17	3844344	rs144535413	T	C	0.00487	0.99513	1.11488E-05	3.62812
17	36485146	rs147966258	A	G	0.00198	0.99802	1.64933E-05	5.06987
17	39240563	rs193005959	A	C	0.00837	0.99163	3.72836E-05	2.98372
17	55803083	rs72841559	C	G	0.01897	0.98103	2.26086E-05	2.2379
			ACCA					
17	56329775	rs368901060	T	A	0.00219	0.99781	4.70507E-06	5.18629
17	63919929	rs7220318	G	A	0.00461	0.99539	2.39945E-05	10.9127
17	72890474	rs689992	T	A	0.26539	0.73461	8.97907E-05	1.39123
17	78215658	rs117140258	A	G	0.02691	0.97309	4.15567E-05	2.08397
18	4610215	rs76902871	G	T	0.01267	0.98733	2.95635E-05	2.56921
18	13501162	rs2298530	C	T	0.03718	0.96282	6.48889E-05	1.85512
18	14310187	rs117505121	G	A	0.01057	0.98943	3.59448E-05	2.71447
18	49288587	rs117781678	A	C	0.01002	0.98998	4.32852E-05	2.66495
18	76650871	rs7240086	G	A	0.43336	0.56664	6.95487E-06	1.42281
19	36018109	rs74726174	C	T	0.00069	0.99931	1.82372E-05	12.2885
19	38867031	rs200403794	A	G	0.00019	0.99981	8.36021E-05	10.0252
20	8782776	rs138434221	A	C	0.00031	0.99969	4.80296E-06	14.6291
20	15632993	rs6110707	C	T	0.17779	0.82221	1.31264E-05	1.50802
20	55021575	rs6069749	T	C	0.07845	0.92155	2.92257E-05	1.64645
20	55111747	rs6014757	A	G	0.15160	0.84840	6.44584E-05	1.47163
21	19045795	rs73200561	A	T	0.00879	0.99121	9.40896E-05	2.714
21	37444937	rs2230191	A	G	0.00079	0.99921	3.4537E-07	13.3335
22	28016883	rs1885362	A	C	0.15733	0.84267	4.65803E-05	1.70351
22	40056937	rs113038998	T	C	0.06752	0.93248	1.37758E-05	1.73209
22	44285118	rs117421847	A	G	0.01292	0.98708	6.60782E-05	2.4314

【０３１６】

実施例３－遺伝的リスク評価－５８個の多型パネル

本発明者らは、多遺伝的リスクスコアは、確定されたＣｏｖｉｄ－１９感染症を有し、その感染症に対する重度の応答を発症し、入院を必要とする患者と、入院を必要としない患者との間を区別することができることを見出している。

【０３１７】

モデルは、ＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ研究における２，８６３名の患者を使用して開発されてきており、そのうちの８２５名が感染症に対する重度の応答のために入院した。

【０３１８】

ＳＮＰバースの（相対的）リスクスコアは、対立遺伝子毎のオッズ比（ＯＲ）及びリスク対立遺伝子頻度（ｐ）の推定値を使用して計算し、独立した付加的なリスクを対数ＯＲスケールで推測した。各ＳＮＰについて、スケール未調整の集団平均リスクは、μ＝（１－ｐ）２＋２ｐ（１－ｐ）ＯＲ＋ｐ２ＯＲ２として計算した。調整したリスク値（集団平均リスクが１に等しい）は、リスク対立遺伝子数（０、１、又は２）によって定義される３つの遺伝子型について、１／μ、ＯＲ／μ、及びＯＲ２／μとして計算した。次に、全体的なＳＮＰベースのリスクスコアは、５８個のＳＮＰの各々について調整したリスク値を乗じることによって計算した（表１１）。分析した５８個のＳＮＰが、表３に提供される。

【０３１９】

したがって、多遺伝的リスクスコアは、確定されたＣｏｖｉｄ－１９感染症を有し、その感染に対する重度の応答を発症し、入院を必要とする患者と、入院を必要としない患者との間を区別することができる。より高いＯＲによって、このパネルの実施は、実施例２に記載の１０８個のＳＮＰパネルよりも優れていた。

【表９－１】

表９－実施例２の遺伝的リスク評価において使用された情報価値のある多型。

染色体	位置	SNP ID	対立遺伝子１	対立遺伝子２	頻度 対立遺伝子１	頻度 対立遺伝子２	関連におけるｐ値	OR
1	15698556	rs12562412	G	C	0.180202869	0.819797131	7.34872E-05	1.43641
1	16109212	rs72647169	G	C	0.035742611	0.964257389	1.72286E-05	4.49562
1	34829829	rs79955780	G	A	0.038842122	0.961157878	8.74145E-05	1.8346
1	38661814	rs61778695	C	A	0.031483826	0.968516174	4.43093E-05	1.93677
1	72488455	rs116544454	T	G	0.013959529	0.986040471	1.85829E-05	2.48638
1	109933450	rs56072034	A	G	0.02556272	0.97443728	4.12342E-05	2.10457
1	168696733	rs76129265	T	G	0.05740251	0.94259749	7.51539E-05	1.68733
1	207610967	rs61821114	T	C	0.015043834	0.984956166	3.00757E-05	2.42913
1	210901242	rs1934624	A	T	0.021933325	0.978066675	5.48665E-05	2.16618
1	218938774	rs76354174	A	G	0.022811438	0.977188562	7.54499E-05	2.10557
2	22958939	rs59447738	G	T	0.102337052	0.897662948	8.21388E-05	1.5646
2	23005876	rs73918088	A	C	0.055296476	0.944703524	7.50922E-05	1.7204
2	34108876	rs1718746	C	G	0.153787681	0.846212319	8.52475E-05	0.678928
2	34119632	rs1705143	A	G	0.152124807	0.847875193	8.08594E-05	0.676255
2	64630299	rs872241	G	A	0.359695861	0.640304139	7.17367E-05	1.37043
2	64641736	rs11676644	C	T	0.30746047	0.69253953	0.000032141	1.39753
2	115258481	rs56735442	A	G	0.021502475	0.978497525	3.59163E-05	2.25221
2	122952399	rs75945051	G	A	0.012078152	0.987921848	4.38486E-05	2.48027
2	181910717	rs78593095	A	G	0.013875458	0.986124542	2.26398E-05	2.66342
2	191278341	rs6725814	G	A	0.378106477	0.621893523	1.88302E-05	0.714396
3	2748191	rs80225140	G	A	0.030803699	0.969196301	8.74289E-06	2.11655
3	34944013	rs17032477	G	A	0.017000358	0.982999642	3.63638E-05	2.54994
3	65100060	rs2128405	C	A	0.072712034	0.927287966	1.71219E-05	1.69956
3	70783491	rs6766000	T	C	0.138522268	0.861477732	2.00031E-05	1.53315
3	81810551	rs2196521	G	A	0.128112119	0.871887881	3.73634E-05	0.662498
3	160379672	rs4679910	G	A	0.386771125	0.613228875	1.90222E-05	1.4334
3	171853417	rs73167212	G	A	0.112891842	0.887108158	0.00002702	1.5595
3	177796194	rs74911757	T	C	0.012287422	0.987712578	1.43291E-05	2.6372
4	39943691	rs115509062	G	C	0.031782343	0.968217657	6.54964E-05	1.90376
4	45117625	rs75072424	A	G	0.117654783	0.882345217	2.80438E-05	1.54717
4	73555556	rs28616128	G	A	0.06205979	0.93794021	3.02015E-06	1.78187
4	75191300	rs115044024	C	T	0.019501076	0.980498924	4.15557E-05	2.18747
4	87939942	rs76456240	C	T	0.02364031	0.97635969	9.48747E-05	2.09846
4	142326546	rs76589765	G	A	0.018356247	0.981643753	4.20983E-06	2.39938
4	151724769	rs116015734	T	C	0.012831113	0.987168887	9.26679E-05	2.44853
4	170238293	rs76519323	A	C	0.033750916	0.966249084	2.30315E-05	1.98212
4	170498270	rs74557505	C	T	0.030475432	0.969524568	6.57926E-05	2.01122
5	6826973	rs275444	C	G	0.127064744	0.872935256	3.53004E-05	0.530803
5	19993490	rs4466171	A	T	0.020864374	0.979135626	3.08251E-06	5.43862
5	99815379	rs115319054	A	C	0.013956451	0.986043549	8.88589E-05	2.37898
5	133519273	rs79601653	G	A	0.054445035	0.945554965	9.89897E-05	1.68817
5	155405405	rs958444	T	C	0.043203962	0.956796038	2.01272E-05	0.540169
5	160448591	rs11749317	C	T	0.014652992	0.985347008	0.000080983	2.31323
6	2885791	rs318470	C	A	0.039851542	0.960148458	9.76222E-05	0.534104
6	36999980	rs114925152	G	C	0.010452207	0.989547793	0.000019845	2.8117
6	101279459	rs9485415	T	C	0.059550603	0.940449397	2.95345E-05	1.79563
7	21730647	rs7790948	G	T	0.142864617	0.857135383	3.13489E-05	1.51436
7	35720134	rs79496619	T	G	0.01734375	0.98265625	3.21712E-05	4.65324
7	38677134	rs78966608	A	C	0.060412303	0.939587697	7.06676E-05	1.69619
7	122122078	rs73431600	A	G	0.019090743	0.980909257	5.15467E-05	2.32846
7	122196872	rs73433754	A	C	0.016394855	0.983605145	3.48011E-05	2.47199
7	154926067	rs117164958	C	G	0.019077785	0.980922215	7.61301E-06	4.84386
7	158928541	rs13225056	A	G	0.028246298	0.971753702	1.53596E-05	2.04944
8	9478274	rs78876374	T	C	0.053269431	0.946730569	8.85355E-05	1.69943

【表９－２】

8	20354600	rs13249119	G	A	0.12835319	0.87164681	1.33633E-05	1.57795
8	20447019	rs73626732	A	G	0.088162098	0.911837902	1.40229E-05	1.65522
8	20460661	rs35258926	G	T	0.084440378	0.915559622	9.04111E-06	1.68733
8	39799765	rs7845003	T	C	0.387630529	0.612369471	9.39614E-05	1.37383
8	125839433	rs118040942	T	C	0.020977249	0.979022751	0.000059504	2.11631
8	130677813	rs57557483	A	G	0.039111916	0.960888084	8.17573E-06	1.95465
8	130694201	rs75572486	A	G	0.039487371	0.960512629	2.53314E-05	1.8823
9	10276812	rs10959000	A	G	0.069955622	0.930044378	7.85152E-05	1.65945
9	38669062	rs2993177	A	G	0.027325082	0.972674918	7.37838E-05	0.512648
9	79453107	rs7853555	T	C	0.398429245	0.601570755	5.25711E-05	0.726342
9	83032179	rs72744937	G	A	0.011167213	0.988832787	6.92799E-05	2.60258
9	101874496	rs76094400	A	G	0.012165395	0.987834605	3.95481E-08	3.22873
9	125704675	rs76670825	A	G	0.013160405	0.986839595	5.01185E-05	2.47436
9	125903047	rs77089732	A	G	0.012843423	0.987156577	0.00005145	2.45902
9	128794405	rs62570501	T	C	0.057035262	0.942964738	7.35517E-05	1.70643
10	127258691	rs7084502	A	G	0.415343172	0.584656828	7.81329E-05	0.720431
11	1795214	rs79194907	G	A	0.086733113	0.913266887	6.83674E-05	0.457071
11	5146083	rs12365149	T	C	0.083117054	0.916882946	3.11673E-05	0.427618
11	44547746	rs12275504	G	T	0.028028822	0.971971178	1.40655E-05	2.13659
11	57982229	rs1966836	A	G	0.294826316	0.705173684	6.87681E-05	0.720184
11	78904266	rs75970706	T	C	0.037184377	0.962815623	0.000040305	1.8614
11	133713033	rs75786498	A	G	0.019027141	0.980972859	3.13102E-05	2.20737
12	2174748	rs117821007	C	T	0.011596011	0.988403989	4.86991E-05	2.65265
12	25681286	rs58907459	T	C	0.126878043	0.873121957	6.07118E-05	1.50994
14	52276643	rs117852779	C	T	0.027392806	0.972607194	2.89233E-06	2.17106
14	80405359	rs11159425	T	G	0.113626338	0.886373662	4.36025E-07	0.583
14	80570671	rs114463019	G	T	0.010759957	0.989240043	3.85403E-05	2.71426
14	87813714	rs28450466	A	G	0.372042781	0.627957219	9.45754E-05	1.35996
14	93016441	rs57851052	C	T	0.329959028	0.670040972	5.53318E-05	1.37778
14	104863663	rs80083325	A	G	0.053669505	0.946330495	0.000073746	1.71423
15	34498314	rs75915717	T	C	0.084593227	0.915406773	1.0293E-06	1.74564
15	41047777	rs35673728	C	T	0.060558997	0.939441003	6.67895E-05	1.67388
15	41254865	rs12915860	C	A	0.06742592	0.93257408	1.01336E-05	1.72191
15	41712936	rs62001419	A	C	0.056399246	0.943600754	9.84979E-05	1.68361
15	84063245	rs12591031	G	A	0.217339031	0.782660969	1.16687E-05	1.46192
16	49391921	rs62029091	A	G	0.118836542	0.881163458	7.11949E-05	1.52258
16	49394276	rs8057939	C	T	0.125591649	0.874408351	1.12522E-05	1.57483
16	81194912	rs11642802	C	A	0.262949597	0.737050403	4.32104E-06	1.45947
17	1462712	rs73298816	G	A	0.292998283	0.707001717	5.44207E-05	0.682825
17	55803083	rs72841559	C	G	0.018970721	0.981029279	2.26086E-05	2.2379
17	72890474	rs689992	T	A	0.265385949	0.734614051	8.97907E-05	1.39123
17	78215658	rs117140258	A	G	0.026907587	0.973092413	4.15567E-05	2.08397
18	4610215	rs76902871	G	T	0.012668006	0.987331994	2.95635E-05	2.56921
18	13501162	rs2298530	C	T	0.03717617	0.96282383	6.48889E-05	1.85512
18	14310187	rs117505121	G	A	0.010569152	0.989430848	3.59448E-05	2.71447
18	49288587	rs117781678	A	C	0.010023409	0.989976591	4.32852E-05	2.66495
18	76650871	rs7240086	G	A	0.433358842	0.566641158	6.95487E-06	1.42281
20	15632993	rs6110707	C	T	0.177787033	0.822212967	1.31264E-05	1.50802
20	55021575	rs6069749	T	C	0.078451567	0.921548433	2.92257E-05	1.64645
20	55111747	rs6014757	A	G	0.15160471	0.84839529	6.44584E-05	1.47163
22	28016883	rs1885362	A	C	0.157331933	0.842668067	4.65803E-05	1.70351
22	40056937	rs113038998	T	C	0.067518225	0.932481775	1.37758E-05	1.73209
22	44285118	rs117421847	A	G	0.012916257	0.987083743	6.60782E-05	2.4314

【０３２０】

実施例４－遺伝的及び臨床的リスク評価の組み合わせ

本明細書は、Ｃｏｖｉｄ－１９感染症に対して重度の応答を有する症例を、重度の応答を有しない対照と比較して区別するために使用することができる、臨床的リスク評価と遺伝的リスク評価とを組み合わせたＣｏｖｉｄ－１９リスクモデルのための方法を提供する。

【０３２１】

組み合わせたモデルに組み込まれた臨床的リスク因子には、Ｃｏｖｉｄ－１９感染症の重症度との関連の大きさを示す相対的リスク因子が割り当てられ、臨床的因子は、乗算によって多遺伝的リスクスコアと組み合わされる。例えば、臨床的リスク因子Ａは、相対リ

スクＲＲａが割り当てられ、臨床的リスク因子Ｂは、相対リスクＲＲｂが割り当てられる。次に、完全なリスクスコアを、多遺伝的リスクスコア×ＲＲａ×ＲＲｂ＝組み合わせたリスクとして計算する。

【表１０】

表 10－Covid-19 感染症に対して重度の応答を有する症例と、重度の応答を有しない対照とを比較して識別する 108 個の SNP の多遺伝的リスクスコアの性能特性。

多遺伝的リスクスコアにおける SNP の数	オッズ比	標準誤差	Z－統計値	P>z	95%信頼性区間	ROC 面積
108	1.57	0.109307	6.51	0.00	1.371796～1.801599	0.66

【表１１】

表 11－Covid-19 感染症に対して重度の応答を有する症例と、重度の応答を有しない対照とを比較して識別する 58 個の SNP の多遺伝的リスクスコアの性能特性。

多遺伝的リスクスコアにおける SNP の数	オッズ比	標準誤差	Z－統計値	P>z	95%信頼性区間	ROC 面積
58	5.49	0.6401827	14.61	0.00	4.369035～6.900403	0.87

【０３２２】

実施例５－組み合わせた遺伝的及び臨床的リスク評価－６４個の多型パネル

データ及び適格性

本発明者らは、２０２０年９月１５日にＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ ＣＯＶＩＤ－１９データポータルからＣＯＶＩＤ－１９検査及び病院記録を抽出した。データ抽出の時点で、一次医療データは、特定された参加者の半分強でのみ利用可能であり、したがって、これらの分析では使用されなかった。

【０３２３】

適格な参加者は、ＣＯＶＩＤ－１９について検査で陽性を有した者であり、ＳＮＰ遺伝子型決定データ及びリンクした病院記録が利用可能だった。ＣＯＶＩＤ－１９検査結果を有する１８，２２１名の参加者のうち、１，７１３人が検査で陽性を有し、そのうちの１，５８２名が利用可能なＳＮＰ及び病院データの両方を有した。

【０３２４】

ＣＯＶＩＤ－１９重症度

本発明者らは、疾患の重症度の代用として試験結果の供給源：非重度疾患を示す外来患者及び重症疾患を示す入院患者を使用した。複数の試験結果を有する参加者では、少なくとも１つの結果が入院設定から得られた場合、疾患は重度であるとみなされた。

【０３２５】

重度ＣＯＶＩＤ－１９のリスクのためのＳＮＰの選択

本発明者らは、ＣＯＶＩＤ－１９ホスト遺伝子イニシアチブコンソーシアム（ＣＯＶＩＤ－１９ Ｈｏｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ（２０２０）及びＣＯＶＩＤ－１９ Ｈｏｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ：ｒｅｓｕｌｔｓ．２０２０（ｗｗｗ．ｃｏｖｉｄ１９ｈｇ．ｏｒｇ／ｒｅｓｕｌｔｓ、２０２０年５月１３日にアクセス））によって処理されたＣＯＶＩＤ－１９の非入院と入院症例とを比較したメタ分析の公表された（リリース２）結果から６２個のＳＮＰを特定した。Ｐ＜０．０００１を遺伝子座選択のための閾値として使用し、メタ分析に含まれる５つの研究のうちの１つのみで入院に関連付けられていた変異体を取り除いた。次いで、＜０．０１のマイナー対立遺伝子頻度、及び－１～１のβ係数を有する変異体を破棄した（Ｄａｙｅｍ ｅｔ ａｌ．，２０１８）。提出された集団の民族性を表す１０００のゲノムヨーロッパ集団（

ＣＥＵ、ＴＳＩ、ＦＩＮ、ＧｂＲ、ＩＢＳ）に対して０．５のr^2閾値を使用して、連鎖不平衡の切り落としを行った（Ｍａｃｈｉｅｌａ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５）。可能な場合、ＳＮＰ変異体が、検査検証試験を容易にするために、挿入欠失変異体よりも選択された。

【０３２６】

ゲノム全体の有意性に到達したＥｌｌｉｎｇｈａｕｓ　ｅｔ　ａｌ．（２０２０）によって発見された遺伝子座からの２つのリードＳＮＰも含まれた。したがって、重度ＣＯＶＩＤ－１９に対する６４個のＳＮＰパネルを使用した。

【０３２７】

遺伝的リスクスコア

ＣＯＶＩＤ－１９ホスト遺伝学イニシアチブから特定されたＳＮＰについて、重症疾患におけるオッズ比は、１．５～２．７の範囲にあった（表４）。本発明者らは、通常、公表されたオッズ比及び対立遺伝子頻度を使用して、各ＳＮＰについて調整されたリスク値（１の集団平均を有する）を計算し、次いで各ＳＮＰについてリスクを乗算することによって、ＳＮＰ相対リスクスコアを構築し（Ｍｅａｌｉｆｆｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）、各ＳＮＰにおけるオッズ比のサイズは、このアプローチがいくつかの桁の相対リスクＳＮＰスコアをもたらし得ることを意味する。したがって、この研究についてＳＮＰスコアを構築するために、本発明者らは、概してＷＯ２００５／０８６７７０に記載されるように、各参加者の遺伝子型決定されたＳＮＰに存在するリスク対立遺伝子のパーセンテージを計算した。より具体的には、６４個のＳＮＰの各々について、対象がリスク対立遺伝子についてホモ接合である場合、それらは２としてスコア化され、対象がリスク対立遺伝子についてヘテロ接合である場合、それらは１としてスコア化され、対象がリスク対立遺伝子についてホモ接合である場合、それらは０としてスコア化された。次に、総数は、リスクを決定する際に使用するためにパーセントに換算した。

【０３２８】

適格な参加者のうちのいくらかは、いくつかのＳＮＰについて欠損データを有していたため、カウントではなくパーセンテージを使用した（９％が全ての遺伝子型決定されたＳＮＰを有し、８２％が１～５個のＳＮＰを欠損し、９％が６～１５個のＳＮＰを欠損していた）。

【０３２９】

ＡＢＯ遺伝子型の補完

血液型は、染色体９ｑ３４．２上のＡＢＯ遺伝子における３つのＳＮＰ（ｒｓ５０５９２２、ｒｓ８１７６７１９、及びｒｓ８１７６７４６）を使用して、遺伝子型決定されたＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ参加者について補完した。ｒｓ８１７６７１９欠失（又はｒｓ８１７６７１９の結果がないものについては、ｒｓ５０５９２２におけるＴ対立遺伝子）は、ハプロタイプＯを示すとみなされた。ｒｓ８１７６７４６において、ハプロタイプＡは、Ｇ対立遺伝子の存在によって示され、ハプロタイプＢは、Ｔ対立遺伝子の存在によって示された（Ｍｅｌｚｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００８、Ｗｏｌｐｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）。

【０３３０】

臨床的リスク因子

重度ＣＯＶＩＤ－１９のリスク因子は、電子医療記録の大規模な疫学研究（Ｗｉｌｌｉａｍｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０、Ｐｅｔｒｉｌｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）及び疾病管理予防センター（Ｃｅｎｔｅｒｓ　ｆｏｒ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌ　ａｎｄ　Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）のウェブサイトに掲載されているアドバイスから特定された。稀な単一遺伝子疾患（サラセミア、嚢胞性線維症、及び鎌状赤血球疾患）は、これらの解析では考慮されなかった。

【０３３１】

年齢は５０～５９歳、６０～６９歳、７０＋歳に分類した。これは、感染の第１波のピーク時（２０２０年４月）における参加者のおおよその年齢に基づいており、参加者の生

年月日を使用して計算した。自己申告された民族性は、白人とその他の人種（不明を含む）とに分類された。ベースライン時のタウンゼント剥奪スコアは、全体としてＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋにおけるスコアの分布によって定義される５分位点に分類された。肥満度指数及び喫煙状況も、ベースライン評価データから得られた。肥満度指数を逆数に変換し、次に１０を乗じて再スケール調整した。喫煙状況は、過去に喫煙、一度も喫煙なし、又は不明、に対して現在の喫煙として定義される。他の臨床的リスク因子は、病院記録から、目的の疾患についてＩＣＤ９又はＩＣＤ１０コードを有する記録を選択することによって抽出した。

【０３３２】

統計的方法

ロジスティック回帰を使用して、リスク因子のＣＯＶＩＤ－１９疾患重症度との関連性を検討した。最終モデルを開発するために、本発明者らは、ＳＮＰスコア、年齢層、及び性別を含むベースモデルから開始した。次いで、それらは全ての候補変数を含み、段階的逆選択を使用して、＞０．０５のｐ値を有する変数を取り除いた。最終モデルは、削除された候補変数を１つずつ追加することを考慮することによって洗練された。モデル選択は、赤池情報量基準及びベイズ情報量基準の検討によって得られ、統計的に有意な改善を示す＞２の減少を有した。

【０３３３】

モデル較正は、Ｐｅａｒｓｏｎ－Ｗｉｎｄｍｅｉｊｅｒの適合度検定を使用して評価し、モデル識別は、受診者動作特性曲線下の面積（ＡＵＣ）を使用して測定した。最終モデルにおける変数の効果サイズを比較するために、本発明者らは、年齢層及びＡＢＯ血液型に関するダミー変数を使用して、調整した標準偏差毎のオッズ（Ｈｏｐｐｅｒ，２０１５）を使用した。最終モデルからのインターセプト及びベータ係数を使用して、全てのＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ参加者におけるＣＯＶＩＤ－１９リスクスコアを計算した。

【０３３４】

Ｓｔａｔａ（バージョン１６．１）（ＳｔａｔａＣｏｒｐ　ＬＬＣ：Ｃｏｌｌｅｇｅ Ｓｔａｔｉｏｎ，Ｔｅｘａｓ，ＵＳＡ）を分析に使用し、全ての統計的検定は両側であり、０．０５未満のｐ値は名目上統計的に有意であるとみなされた。

【０３３５】

結果

陽性のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査結果、並びに入手可能な病院及びＳＮＰデータを有する１，５８２名のＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ参加者のうち、５６４名（３５．７％）は外来患者設定からであり、重度疾患を有しないとみなされ（対照）、一方、１，０１８名（６４．４％）は入院患者設定からであり、重度疾患を有するとみなされた（症例）。症例は、年齢が５１～８２歳の範囲であり、６９．１（標準偏差［ＳＤ］＝８．８）歳の平均を有した。対照は、年齢が５０～８２歳の範囲であり、６５．０（ＳＤ＝９．０）歳を有した。平均肥満度指数は、症例で２９．０ｋｇ／ｍ２（ＳＤ＝５．４）、対照で２８．５（ＳＤ＝５．４）だった。肥満度指数は、全ての分析について１０を乗じた逆数に変換され、症例及び対照の両方について０．２～０．６の範囲だった。ＳＮＰスコアにおけるリスク対立遺伝子のパーセンテージは、症例で４７．６～７３．８、対照で４３．７～７２．５の範囲だった。症例及び対照における目的の変数の分布、並びに未調整のオッズ比及び９５％信頼区間（ＣＩ）が表１２に示される。

【０３３６】

選択されたモデルには、ＳＮＰスコア、年齢層、性別、民族性、ＡＢＯ血液型、及び自己免疫疾患（リウマチ性関節炎、狼瘡、又は乾癬）、血液がん、非血液がん、糖尿病、高血圧、又は呼吸器疾患（喘息を除く）の病歴が含まれ、データに良好に適合した（ＷｉｎｄｍｅｉｊｅｒのＨ＝０．０２、ｐ＝０．９）（表１３）。ＳＮＰスコアは、疾患の重症度と強く関連し、リスク対立遺伝子におけるパーセンテージ増加当たりリスクを１９％増加させた。年齢の負の影響は７０歳以上の年齢層にのみ顕著であり、一方、性別は統計学的に有意ではなかったが（ｐ＝０．３）、それは他の変数が追加されたベースモデルと考

えられる３つの変数のうちの１つだったために保持された。民族性は、非白人におけるリスクに４３％増加を示したが、統計的にわずかな有意性しかなかった（ｐ＝０．０６）。ＡＢ血液型は保護的（ｐ＝０．００７）だったが、Ａ血液型における保護効果及びＢ血液型における増加したリスクは、統計的に有意ではなかった（それぞれ、ｐ＝０．１及びｐ＝０．４）。

【０３３７】

ＳＮＰスコアは、はるかに、最も強力な予測因子であり、呼吸器疾患及び７０歳以上の年齢が続いた。

【０３３８】

最終モデル並びに臨床的因子のみ、ＳＮＰスコアのみ、及び年齢と性別による代替モデルにおける受診者動作特性曲線が、図１に示される。ＳＮＰスコアのみは、０．６８０のＡＵＣ（９５％ＣＩ＝０．６５２、０．７０８）を有した。年齢及び性別によるモデルは、０．６３５のＡＵＣ（９５％ＣＩ＝０．６０７、０．６６２）を有したが、一方、臨床的因子のみによるモデルは、０．７２３のＡＵＣ（９５％ＣＩ＝０．６９８、０．７４９）を有した。ＡＵＣで最小可能値が０．５であることを考えると、臨床的因子のみを有するモデルは、年齢及び性別を有するモデルよりも６５％改善した（χ２＝５７．９７、ｄｆ＝１、ｐ＜０．００１）。組み合わせたモデルは、０．７８６のＡＵＣ（９５％ＣＩ＝０．７６３、０．８０８）を有し、臨床的因子のみを有するモデルよりも２８％の改善であり（χ２＝３９．５４、ｄｆ＝１、ｐ＜０．００１）、年齢及び性別を有するモデルよりも１１１％の改善だった（χ２＝１１３．６７、ｄｆ＝１、ｐ＜０．００１）。

【表１２－１】

表 12－重度の COVID-19 のリスクにおける症例及び対照の特徴並びに未調整のオッズ比。

変数		症例	対照	未調整のオッズ比	95%信頼区間	p 値
連続変数		平均(SD)	平均(SD)			
SNP スコア	リスク対立遺伝子%	62.1(4.1)	59.3(4.7)	1.16	1.13,1.19	<0.001
肥満度指数の逆数(kg/m^2)	10/BMI	0.36(0.06)	0.36(0.06)	0.15	0.03,0.79	0.03
カテゴリ変数		N(%)	N(%)			
年齢層(歳)	50～59	218(21.4)	210(37.2)	-		
	60～60	210(20.6)	157(27.8)	1.29	0.97,1.71	0.08
	70+	590(58.0)	197(34.9)	2.89	2.25,3.70	<0.001
性別	女性	443(43.5)	298(52.8)	-		
	男性	575(56.5)	266(47.2)	1.45	1.18,1.79	<0.001
民族性	白人	888(87.2)	489(86.7)	-		
	その他	123(12.1)	73(12.9)	0.93	0.68,1.26	0.6
	不明	7(0.7)	2(0.4)			
ベースライン時におけるタウンゼント剥奪指数の 5 分位	1	134(13.2)	84(14.9)	-		
	2	165(16.2)	95(16.8)	1.09	0.75,1.58	0.7
	3	179(17.6)	98(17.4)	1.14	0.79,1.65	0.5
	4	215(21.1)	124(22.0)	1.09	0.77,1.54	0.6
	5	325(31.9)	162(28.7)	1.26	0.90,1.75	0.2
	不明	0(0.0)	1(0.2)			
ABO 血液型	O	425(41.8)	235(41.7)	-		
	A	450(44.2)	249(44.2)	1.00	0.80,1.25	1.0
	B	113(11.1)	55(9.8)	1.14	0.79,1.63	0.5
	AB	30(3.0)	25(4.4)	0.66	0.38,1.15	0.1
ベースライン時の喫煙状況	1 度もなし/以前に喫煙	882(86.6)	499(88.5)	-		
	現在喫煙	124(12.2)	60(10.6)	1.17	0.84,1.62	0.3
	不明	12(1.2)	5(0.9)			
喘息	いいえ	852(83.7)	487(86.4)	-		
	はい	166(16.3)	77(13.7)	1.23	0.92,1.65	0.2

【表１２－２】

変数		症例	対照	未調整のオッズ比	95%信頼区間	p値
自己免疫(リウマチ/狼瘡/乾癬)	いいえ	947(93.0)	547(97.0)	-		
	はい	71(7.0)	17(3.0)	2.41	1.41,4.14	0.001
がん-血液学的	いいえ	972(95.5)	558(98.9)	-		
	はい	46(4.5)	6(1.1)	4.40	1.87,10.37	0.001
がん-非血液学的	いいえ	799(78.5)	486(86.2)	-		
	はい	219(21.5)	78(13.8)	1.71	1.29,2.26	<0.001
脳血管疾患	いいえ	847(83.2)	503(89.2)	-		
	はい	171(16.8)	61(10.8)	1.66	1.22,2.28	0.001
糖尿病	いいえ	765(75.2)	493(87.4)	-		
	はい	253(24.9)	71(12.6)	2.30	1.72,3.06	<0.001
心臓疾患	いいえ	633(62.2)	437(77.5)	-		
	はい	385(37.8)	127(22.5)	2.09	1.66,2.65	<0.001
高血圧症	いいえ	419(41.2)	354(62.8)	-		
	はい	599(58.8)	210(37.2)	2.41	1.95,2.98	<0.001
免疫不全	いいえ	1,001(98.3)	560(99.3)	-		
	はい	17(1.7)	4(0.7)	2.38	0.80,7.10	0.1
腎臓疾患	いいえ	859(84.4)	521(92.4)	-		
	はい	159(15.6)	43(7.6)	2.24	1.57,3.19	<0.001
肝臓疾患	いいえ	937(92.0)	541(95.9)	-		
	はい	81(8.0)	23(4.1)	2.03	1.26,3.27	0.003
呼吸器疾患(喘息を除く)	いいえ	571(56.1)	486(86.2)	-		
	はい	447(43.9)	78(13.8)	4.88	3.73,6.38	<0.001

【表１３】

表 13－検査陽性を有する重度 COVID-19 のリスクにおける最終モデル。

変数		β係数	95%信頼区間	p 値
モデルインターセプト		-10.7657	-12.5559,-8.9755	<0.001
SNP スコア	リスク対立遺伝子%	0.1717	0.1429,0.2006	<0.001
年齢層(歳)*	18~29	-1.3111		
	30~39	-0.8348		
	40~49	-0.4038		
	50~59	-	-0.3819,0.2619	0.7
	60~69	-0.0600	0.2213,0.8438	0.001
	70+	0.5325		
性別	女性	-		
	男性	0.1387	-0.1005,0.3779	0.3
民族性	白人	-		
	その他	0.3542	-0.0084,0.7167	0.06
ABO 血液型	O	-		
	A	-0.2164	-0.4726,0.0397	0.1
	B	0.1712	-0.2348,0.5773	0.4
	AB	-0.8746	-1.5087,-0.2404	0.007
自己免疫疾患(関節リウマチ/狼瘡/乾癬)	いいえ	-		
	はい	0.7876	0.1832,1.3920	0.01
がん-血液学的	いいえ	-		
	はい	1.0375	0.0994,1.9756	0.03
がん-非血液学的	いいえ	-		
	はい	0.3667	0.0401,0.6933	0.03
糖尿病	いいえ	-		
	はい	0.4890	0.1450,0.8330	0.005
高血圧症	いいえ	-		
	はい	0.3034	0.0313,0.5756	0.03
呼吸器疾患(喘息を除く)	いいえ	-		
	はい	1.2331	0.9317,0.1535	<0.001

*注釈: β係数はオッズ比の自然対数であり、18～29 歳、30～39 歳、及び 40～49 歳の年齢層における推定値は、2020 年 8 月 1 日の疾病管理センターCOVIDView レポート（Centers for Disease Control COVIDView report）の 9 ページの情報に基づいている。

【０３３９】

図２は、症例及び対照におけるＣＯＶＩＤ－１９リスクスコアの分布の差を示す。スコアの中央値は、症例で３．３５、対照で０．９０だった。症例の１５％及び対照の５３％は、１未満のＣＯＶＩＤ－１９リスクスコアを有し、症例の１８％及び対照の２５％は、スコア≧１かつ＜２を有した。ＣＯＶＩＤ－１９リスクスコア≧２は、対照よりも症例で一般的であり、症例の１３％及び対照の９％が、スコア≧２かつ＜３を有し、症例の８％及び対照の４％が、スコア≧３かつ＜４を有し、症例の３８％及び対照の６％が、スコア≧４を有した。

【０３４０】

図３は、ＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ全体におけるＣＯＶＩＤ－１９リスクスコアの分布が、図２ｂの対照のものと同様であることを示す。ＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ全体のリスクスコアの中央値は１．３２だった。ＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋの３８％が１未満のＣＯＶＩＤ－１９リスクスコアを有し、一方、２９％がスコア≧１かつ＜２を有し、１３％がスコア≧２か

つ＜３を有し、６％がスコア≧３かつ＜２を有し、１４％が４以上のスコアを有する。

【０３４１】

実施例６－組み合わせた遺伝的及び臨床的リスク評価－７個及び１０個の多型パネル

本発明の方法を更に改善するために、本発明者らは２０２１年１月８日にＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋから更新された結果ファイルをダウンロードした。適格な参加者は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査結果陽性を有し、利用可能なＳＮＰ及び病院データを有する有効なＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ参加者だった。利用可能なＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査結果を有する４７，９９０名のＵＫ Ｂｉｏｂａｎｋ参加者のうち、８，６７２名（１８．１％）が陽性の検査結果を有し、そのうちの７，６２１名が適格性基準を満たした。

【０３４２】

本発明者らは、検査結果の供給源を疾患の重症度の代用として使用し、入院としての結果は重度疾患（症例）とみなされ、外来としての結果は非重度疾患（対照）とみなされた。参加者が１つを超える検査結果を有する場合、それらの結果の少なくとも１つが入院設定だった場合、重度の疾患を有するとして分類された。適格な参加者７，６２１名のうち、２，２０５名が症例であり、５，４１６名が対照だった。

【０３４３】

本発明者らは、ＣＯＶＩＤ－１９ホスト遺伝子イニシアチブコンソーシアム（ＣＯＶＩＤ－１９ Ｈｏｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ（２０２０）及びＣＯＶＩＤ－１９ Ｈｏｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ：ｒｅｓｕｌｔｓ．２０２０（ｗｗｗ．ｃｏｖｉｄ１９ｈｇ．ｏｒｇ／ｒｅｓｕｌｔｓ、２０２０年１月７日にアクセス））によって処理されたＣＯＶＩＤ－１９の非入院症例と入院症例とを比較したメタ分析の公表された（リリース４）結果から更に４０個のＳＮＰを特定した。Ｐ＜０．０００１を遺伝子座選択のための閾値として使用し、メタ分析に含まれる５つの研究のうちの１つのみで入院に関連付けられていた変異体を取り除いた。次いで、＜０．０１のマイナー対立遺伝子頻度、及び－１～１のβ係数を有する変異体を破棄した（Ｄａｙｅｍ ｅｔ ａｌ．，２０１８）。提出された集団の民族性を表す１０００のゲノムヨーロッパ集団（ＣＥＵ、ＴＳＩ、ＦＩＮ、ＧｂＲ、ＩＢＳ）に対して０．５のｒ２閾値を使用して、連鎖不平衡の切り落としを行った（Ｍａｃｈｉｅｌａ ｅｔ ａｌ．，２０１５）。可能な場合、ＳＮＰ変異体が、検査検証試験を容易にするために、挿入欠失変異体よりも選択された。更に１２個のＳＮＰが、Ｃｏｖｉｄ－１９データの公表されているメタ分析から特定された（Ｐａｉｒｏ－Ｃａｓｔｉｎｅｉｒａ ｅｔ ａｌ．，２０２０）。

【０３４４】

上記の特定されたＳＮＰを、本発明者らの最初の研究で特定された６４個と組み合わせて、１１６個のＳＮＰの検査ＳＮＰパネルを提供した。

【０３４５】

重度のＣＯＶＩＤ－１９のリスクを予測するための新規モデルを開発するために、本発明者は、利用可能な全てのデータを使用し、それを７０％のトレーニングデータセット及び３０％の検証データセットにランダムに分割した（検査結果の起点についてバランスが取れていることを確実にする）。欠損データは、ランダムに欠損していると仮定されるため（欠損が完全にはランダムではないにしろ）、２０個の補完を伴う多重補完を使用して、トレーニングデータセット内の新規モデルの開発のための肥満度指数（直線回帰）及びＳＮＰデータ（予測平均マッチング）の欠損データに対処した。実世界におけるデータの可用性をより綿密に反映するために、発明者らは、検証データセットに補完データを使用しなかった。

【０３４６】

新規モデルに含めることが考慮された臨床的変数は、年齢、性別、ＢＭＩ、民族性、ＡＢＯ血液型、及び以下の慢性的な健康状態：喘息、自己免疫疾患（リウマチ性関節炎、狼瘡、又は乾癬）、血液がん、非血液がん、脳血管疾患、糖尿病、心臓疾患、高血圧、免疫不全、腎臓疾患、肝臓疾患、及び呼吸器疾患（喘息を除く）だった。年齢及びＡＢＯ血液型のカテゴリ分類について、ダミー変数を使用した。

【０３４７】
新規モデルの開発のために選択されたＳＮＰは、３つの供給源：（ｉ）表２～４と、（ｉｉ）ＣＯＶＩＤ－１９１２の非入院症例と入院症例を比較したＣＯＶＩＤ－１９ホスト遺伝学イニシアチブメタ分析（リリース４）の結果から新たに選択された４０個のＳＮＰと、（ｉｉｉ）Ｐａｉｒｏ－Ｃａｓｔｉｎｅｉｒａ　ｅｔ　ａｌ．（２０２０）による論文から１２個のＳＮＰと、から得た。本発明者らは、検査データセットにおける未調整のロジスティック回帰を使用して、Ｐ＜０．０５を有する重度のＣＯＶＩＤ－１９のリスクに関連したＳＮＰＳを特定した（表１４を参照されたい）。
【０３４８】
Ｓｔａｔａ（バージョン１６．１）を分析に使用し、全ての統計的検定は両側であり、Ｐ＜０．０５は名目上統計的に有意であるとみなされた。

【表１４－１】

表 14－実施例 6 で評価した情報価値のある多型。

Chr	SNP	位置 (GRCh37)	参考対立遺伝子	頻度	効果的対立遺伝子	頻度	OR	95% CI	P
1	rs10873821	87628173	C	0.75	T	0.25	0.92	0.84,1.02	0.10
1	rs112317747	239197542	T	0.97	C	0.03	1.26	1.00,1.58	0.05
1	rs115492982	150271556	G	1.00	A	0.00	2.46	1.23,4.91	0.01
1	rs12083278	31624029	G	0.29	C	0.71	1.04	0.95,1.15	0.40
1	rs12745140	2998313	G	0.91	A	0.09	0.90	0.77,1.06	0.20
1	rs17102023	46618634	A	1.00	G	0.00	1.33	0.63,2.81	0.50
1	rs2224986	152684866	C	0.91	T	0.09	0.98	0.85,1.14	0.80
1	rs2274122	36549664	G	0.20	A	0.80	0.97	0.88,1.07	0.50
1	rs2765013	36374101	C	0.91	T	0.09	1.01	0.96,1.26	0.20
1	rs74508649	192526317	C	1.00	T	0.00	1.04	0.47,2.32	0.90
2	rs183569214	79895332	G	1.00	A	0.00	0.72	0.15,3.45	0.70
2	rs2034831	182353446	A	0.94	C	0.06	1.22	1.03,1.46	0.02
2	rs2270360	217524986	A	0.74	C	0.26	0.94	0.85,1.04	0.20
2	rs6714112	36905013	C	0.86	A	0.14	1.02	0.90,1.16	0.70
2	rs77764981	80029580	T	1.00	C	0.00	1.29	0.54,3.10	0.60
3	rs10510749	46180416	C	0.91	T	0.09	0.99	0.85,1.15	0.90
3	rs11385942	45876459	G	0.92	GA	0.08	1.16	1.00,1.34	0.05
3	rs115102354	46222037	A	0.95	G	0.05	0.96	0.79,1.16	0.70
3	rs12639224	45916222	C	0.73	T	0.27	1.02	0.93,1.12	0.70
3	rs13062942	62936766	A	0.64	G	0.36	0.92	0.84,1.01	0.09
3	rs13433997	46049765	T	0.88	C	0.12	1.10	0.97,1.24	0.10
3	rs1504061	1093795	C	0.95	G	0.05	1.13	0.94,1.36	0.20
3	rs1705826	3184653	C	0.63	G	0.37	1.03	0.94,1.12	0.50
3	rs17317135	27188298	G	0.95	A	0.05	0.89	0.73,1.09	0.30
3	rs1868132	125837737	C	0.90	T	0.10	1.02	0.89,1.17	0.80
3	rs34901975	45916786	G	0.89	A	0.11	1.12	0.98,1.27	0.09
3	rs35652899	45908514	C	0.93	G	0.07	1.17	1.00,1.36	0.04
3	rs35896106	45841938	C	0.92	T	0.08	1.17	1.01,1.35	0.04
3	rs6440031	141408691	A	0.08	G	0.92	0.94	0.80,1.11	0.50
3	rs71325088	45862952	T	0.92	C	0.08	1.15	0.99,1.33	0.07
3	rs71615437	46018781	A	0.92	G	0.08	1.12	0.97,1.29	0.10
3	rs73064425	45901089	C	0.92	T	0.08	1.15	0.99,1.33	0.07
3	rs76374459	45900634	G	0.94	C	0.06	1.20	1.02,1.41	0.03
3	rs76488148	148718087	G	0.96	T	0.04	1.25	1.02,1.52	0.03
4	rs112641600	112613026	C	0.89	T	0.11	0.83	0.72,0.96	0.01
4	rs115162070	69705994	G	0.93	A	0.07	0.90	0.75,1.07	0.20
4	rs11729561	106943200	T	0.92	C	0.08	0.96	0.82,1.12	0.60
4	rs35540967	44418592	T	0.93	C	0.07	1.02	0.87,1.19	0.80
4	rs3774881	5821877	T	0.84	C	0.16	0.91	0.81,1.02	0.10
4	rs3774882	5821922	C	0.92	G	0.08	0.90	0.77,1.06	0.20
4	rs6810404	27383278	C	0.51	A	0.49	0.97	0.89,1.05	0.50
5	rs10039856	142252549	C	0.90	T	0.10	1.10	0.96,1.26	0.20
5	rs111265173	171480160	C	1.00	T	0.00	0.97	0.35,2.66	1.00
5	rs113791144	180237828	C	0.93	T	0.07	0.97	0.82,1.15	0.70
5	rs2220543	173989338	T	0.71	A	0.29	1.04	0.94,1.14	0.50
5	rs4240376	123950404	G	0.80	T	0.20	0.99	0.89,1.10	0.80

【表１４－２】

5	rs4478338	169590905	T	0.92	G	0.08	1.08	0.93,1.25	0.30
5	rs62377777	122832716	T	0.79	C	0.21	0.96	0.87,1.07	0.50
6	rs10755709	12216966	A	0.70	G	0.30	1.11	1.01,1.21	0.03
6	rs140247774	18015447	C	0.93	T	0.07	0.93	0.78,1.10	0.40
6	rs143334143	31121426	G	0.93	A	0.07	1.00	0.85,1.18	1.00
6	rs16873740	45704813	T	0.88	A	0.12	1.16	1.03,1.32	0.02
6	rs3131294	32180146	A	0.13	G	0.87	1.00	0.88,1.13	1.00
6	rs61611950	27604726	C	0.99	T	0.01	0.92	0.56,1.51	0.80
6	rs6933436	6925195	A	0.71	C	0.29	1.01	0.92,1.11	0.90
6	rs9380142	29798794	G	0.30	A	0.70	1.08	0.99,1.19	0.09
6	rs9386484	106326754	T	0.76	A	0.24	0.95	0.85,1.05	0.30
7	rs6967210	152960930	T	0.99	C	0.01	1.17	0.86,1.59	0.30
8	rs10808999	38821327	A	0.13	G	0.87	1.01	0.89,1.14	0.90
8	rs11779911	40181978	C	0.67	A	0.33	0.99	0.90,1.09	0.90
8	rs118072448	16790149	T	0.92	C	0.08	0.82	0.70,0.97	0.02
8	rs13282163	38897470	A	0.92	C	0.08	0.93	0.80,1.09	0.40
8	rs2010843	74268198	T	0.47	C	0.53	1.04	0.96,1.13	0.40
8	rs332040	8730488	G	0.53	A	0.47	1.00	0.92,1.09	0.90
9	rs12236000	21131627	G	0.92	C	0.08	0.95	0.81,1.11	0.50
9	rs3895472	4329170	T	0.08	C	0.92	1.04	0.88,1.22	0.70
9	rs657152	136139265	C	0.63	A	0.37	0.95	0.87,1.03	0.20
9	rs7027911	81158113	G	0.57	A	0.43	1.11	1.01,1.21	0.02
9	rs71480372	27121456	A	0.66	T	0.34	0.98	0.90,1.08	0.70
9	rs74790577	29688719	A	1.00	T	0.00	1.05	0.27,4.03	0.90
10	rs10793436	44015051	G	0.68	T	0.32	0.95	0.86,1.04	0.20
10	rs1441121	54100345	T	0.57	A	0.43	0.95	0.87,1.03	0.20
10	rs1892429	37454397	A	0.84	G	0.16	0.99	0.88,1.11	0.80
10	rs2091431	37277870	A	0.28	G	0.72	1.03	0.94,1.14	0.50
10	rs5016035	123000638	T	0.51	G	0.49	1.00	0.91,1.10	0.90
10	rs71481792	9030308	A	0.38	T	0.62	0.89	0.82,0.97	0.01
11	rs10766439	2893867	A	0.37	G	0.63	0.97	0.89,1.05	0.40
12	rs10735079	113380008	G	0.36	A	0.64	0.98	0.90,1.07	0.60
12	rs11613792	8760610	A	0.85	G	0.15	1.01	0.88,1.14	0.90
12	rs12823094	106624953	T	0.76	A	0.24	1.08	0.98,1.19	0.10
12	rs6489867	113363550	C	0.36	T	0.64	0.98	0.90,1.07	0.70
12	rs7397549	56084466	T	0.59	C	0.41	0.99	0.90,1.09	0.90
13	rs12871414	74558505	C	0.74	T	0.26	0.95	0.86,1.05	0.30
13	rs1984162	23658838	A	0.75	G	0.25	1.10	1.00,1.21	0.05
13	rs2649134	63178476	C	0.97	T	0.03	0.93	0.72,1.19	0.50
14	rs12587980	72934229	C	0.63	T	0.37	1.03	0.95,1.13	0.40
14	rs144114696	77692036	G	1.00	A	0.00	2.53	0.51,12.44	0.30
14	rs2238187	72908102	A	0.65	G	0.35	1.07	0.97,1.17	0.20
15	rs12593288	33908103	C	0.80	T	0.20	0.91	0.82,1.01	0.08
15	rs2229117	33916053	G	0.86	C	0.14	0.90	0.80,1.02	0.10
15	rs74750712	48984345	T	1.00	G	0.00	1.33	0.65,2.69	0.40
15	rs77055952	45858905	A	0.95	G	0.05	1.07	0.88,1.29	0.50
16	rs145643452	49311043	G	0.99	A	0.01	1.03	0.61,1.74	0.90
16	rs72779789	10579876	G	0.95	C	0.05	1.04	0.85,1.26	0.70
16	rs72803978	78624025	A	0.94	G	0.06	0.88	0.74,1.05	0.20
17	rs178840	29737612	G	0.75	A	0.25	0.93	0.84,1.03	0.20
17	rs34761447	9170408	C	0.90	T	0.10	1.02	0.89,1.18	0.80

【表１４－３】

17	rs9890316	80443309	G	0.69	A	0.31	1.01	0.92,1.10	0.90
18	rs12958013	67208392	T	0.86	C	0.14	1.08	0.96,1.22	0.20
18	rs142257532	30006171	T	0.97	C	0.03	1.01	0.78,1.30	1.00
19	rs10411226	53333975	G	0.25	A	0.75	1.04	0.94,1.16	0.40
19	rs11085727	10466123	C	0.72	T	0.28	1.06	0.96,1.16	0.20
19	rs2109069	4719443	G	0.68	A	0.32	1.01	0.92,1.10	0.80
19	rs60744406	44492164	A	0.41	G	0.59	1.02	0.94,1.11	0.60
19	rs74956615	10427721	T	0.95	A	0.05	1.05	0.87,1.27	0.60
19	rs8105499	32023957	C	0.70	A	0.30	0.98	0.90,1.08	0.70
20	rs56259900	39389409	A	1.00	G	0.00	1.15	0.65,2.04	0.60
20	rs76253189	60473717	C	0.99	G	0.01	1.01	0.72,1.42	1.00
21	rs13050728	34615210	C	0.68	T	0.32	1.08	0.99,1.18	0.10
21	rs2236757	34624917	G	0.70	A	0.30	1.06	0.97,1.16	0.20
21	rs2252109	43080428	A	0.48	T	0.52	0.98	0.90,1.07	0.70
21	rs75994231	44424444	C	0.98	T	0.02	1.06	0.79,1.43	0.70
22	rs11090305	24407483	T	0.80	C	0.20	1.06	0.96,1.18	0.20
22	rs5757427	22564734	T	0.65	A	0.35	0.96	0.88,1.05	0.40
22	rs62220604	49677464	G	0.73	A	0.27	0.97	0.88,1.07	0.50
22	rs7290963	22724951	G	0.55	T	0.45	1.00	0.92,1.09	1.00

【０３４９】

新規モデルの開発

本発明者らは、多補完トレーニングデータセットに多変量ロジスティック回帰を使用して、重度のＣＯＶＩＤ－１９のリスクを予測するための新規モデルを開発した。本発明者らは、全ての臨床変数と、重度のＣＯＶＩＤ－１９との未調整の関連性を有するＳＮＰとを含むモデルから開始し、段階的な逆選択を使用し最も簡素なモデルを開発した。除去した変数について、それらを簡素なモデルに一つずつ追加することによって、それらの包含又は除外について最終的な決定を行った。最終モデルにおける変数の効果サイズを直接的に比較するため、それらが測定されたスケールには関係なく、調整した標準偏差毎のオッズを使用した。ＣＯＶＩＤ－１９リスクスコアを計算するための新規モデルからのインターセプト及びベータ係数を、適格な全てのＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ参加者に使用した。

【０３５０】

モデル性能

発明者らは、補完された開発データセット及び非補完検証データセットにおける新規モデルの性能を評価した。リスクスコアと重度ＣＯＶＩＤ－１９との間の関連性は、ロジスティック回帰を使用して評価し、リスクスコアの５分位毎のオッズ比を推定した。受診者動作特性曲線下の面積（ＡＵＣ）を使用してモデル判別を評価した。優れた判別を示したモデルについて、リスクスコアの対数のロジスティック回帰を使用して較正を評価し、インターセプト及び傾き（ベータ係数）を推定した。０に近いインターセプトは良好な較正を示し、一方、０未満のインターセプトはリスクの全体的な過大評価を示し、０を超えるインターセプトはリスクの全体的な過小評価を示した。１に近い傾きは良好な分散を示し、１未満の傾きが過剰分散を示し、１を超える傾きが過少分散を示すことを伴う。

【０３５１】

最善の検査実施を以下に詳述する。

【０３５２】

リスクモデル

コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するヒト対象のリスクを評価するために、３つのモデルを開発した。特に、方法は、コロナウイルスに感染した場合、対象が入院を必要とする確率を決定するために使用することができる。第１のモデルは、性別及び年齢（本明細書において「年齢及び性別モデル」と称される）のみに基づいており、第２のモデル（本明細書において「完全モデル」と称される）は、多数の臨床的因子及び遺伝

的因子を含み、一方、第３のモデル（本明細書において「拡張モデル」と称される）は、完全モデルの臨床的因子及び遺伝的因子に追加の臨床的因子及び遺伝的因子が含まれる。

【０３５３】

年齢及び性別モデル

年齢及び性別モデルの入力が表１５に提供され、β係数が表１６に提供される。

【表１５】

表 15－年齢及び性別モデル製品入力

臨床的リスク因子	入力	容認	TRF 質問
年齢(歳)	値	50～84	何歳ですか？
性別	男性 女性	男性 女性	性別は何ですか？

【表１６】

表 16－年齢及び性別モデルのリスク因子

変数	値	β係数
年齢層(歳)	50～64 65～69 70～74 75～79 80～84	0 0.4694892 1.006561 1.435318 1.599188
性別	女性 男性	0 0.3911169

【０３５４】

ロングオッズは、以下を使用して計算される。ログオッズ（ＬＯ）＝－１．７４９５６２＋Σ臨床β係数

【０３５５】

年齢及び性別の相対リスク＝ｅ^{LO}。

【０３５６】

年齢及び性別の確率＝ｅ^{LO}／（１＋ｅ^{LO}）。

【０３５７】

いずれかの臨床的因子が不明である場合、又は対象が関連する詳細を提供する意思がない場合、その因子は、０のβ係数が割り当てられる。

【０３５８】

完全モデル

完全モデルの入力が表１７に提供され、β係数が表１８及び１９に提供される。

【表１７】

表 17－完全モデル製品入力

臨床的リスク因子	入力	受け入れ	TRF 質問
年齢(歳)	値	50～84	何歳ですか？
性別	男性 女性	男性 女性	性別は何ですか？
民族性	白人 非白人 不明	全て	民族性は何ですか？
身長(m)	(m) 不明	全て	身長はいくつですか？
重量(kg)	(kg) 不明	全て	体重はいくつですか？
脳血管疾患	いいえ はい 不明	全て	脳血管疾患と診断されたことがありますか？
慢性腎臓疾患	いいえ はい 不明	全て	慢性腎臓病と診断されたことがありますか？
糖尿病	いいえ はい 不明	全て	糖尿病と診断されたことがありますか？
血液がん	いいえ はい 不明	全て	血液がんと診断されたことがありますか？
高血圧症	いいえ はい 不明	全て	高血圧と診断されたことがありますか？
非血液がん	いいえ はい 不明	全て	別のタイプのがんと診断されたことがありますか？
呼吸器疾患(喘息を除く)	いいえ はい 不明	全て	呼吸器疾患（喘息を除く）と診断されたことがありますか？

【表１８】

表 18-完全デル臨床的リスク因子

変数	値	β係数
年齢層(歳)	50～69 70～74 75～79 80～84	0 0.5747727 0.8243711 1.013973
性別	女性 男性	0 0.2444891
民族性	白人 他/不明	0 0.29311
身長(m) 重量(kg) 10×BMI 逆数= $\frac{10 \times m^2}{kg}$	$\frac{10 \times m^2}{kg}$	-1.602056
脳血管疾患	いいえ はい	0 0.4041337
慢性腎臓疾患	いいえ はい	0 0.6938494
糖尿病	いいえ はい	0 0.4297612
血液がん	いいえ はい	0 1.003877
高血圧症	いいえ はい	0 0.2922307
非血液がん	いいえ はい	0 0.2558464
呼吸器疾患（喘息を除く）	いいえ はい	0 1.173753

【表１９】

表 19－完全モデル SNP リスク対立遺伝子

SNP	リスク対立遺伝子	リスク対立遺伝子の数	β係数
rs10755709	G	0、1、又は 2	0.124239
rs112317747	C	0、1、又は 2	0.2737487
rs112641600	T	0、1、又は 2	-0.2362513
rs118072448	C	0、1、又は 2	-0.1995879
rs2034831	C	0、1、又は 2	0.2371955
rs7027911	A	0、1、又は 2	0.1019074
rs71481792	T	0、1、又は 2	-0.1058025

【０３５９】

ＳＮＰリスク因子（ＳＲＦ）は、以下を使用して決定される。（ＳＲＦ）＝Σ（リスク対立遺伝子の数×ＳＮＰβ係数）

【０３６０】
ロングオッズは、以下を使用して計算される。ログオッズ（ＬＯ）＝－１．３６５２３＋ＳＲＦ＋Σ臨床β係数。
【０３６１】
年齢及び性別の相対リスク＝ｅ^{ＬＯ}。
【０３６２】
年齢及び性別の確率＝ｅ^{ＬＯ}／（１＋ｅ^{ＬＯ}）。
【０３６３】
いずれかの臨床的因子が不明である場合、又は対象が関連する詳細を提供する意思がない場合、その因子は、０のβ係数が割り当てられる。
【０３６４】
拡張モデル
拡張モデルの入力が表２０に提供され、β係数が表２１及び２２に提供される。

【表２０】

表 20－拡張モデル製品入力

臨床的リスク因子	入力	受け入れ	TRF 質問
年齢(歳)	値	50～84	何歳ですか？
性別	男性 女性	男性 女性	性別は何ですか？
民族性	白人 非白人 不明	全て	あなたの民族性は何ですか？
血液型	O A B AB 不明	全て	あなたの血液型は何ですか？
身長(m)	(m) 不明	全て	身長はいくつですか？
重量(kg)	(kg) 不明	全て	体重はいくつですか？
脳血管疾患	いいえ はい 不明	全て	脳血管疾患と診断されたことがありますか？
慢性腎臓疾患	いいえ はい 不明	全て	慢性腎臓病と診断されたことがありますか？
糖尿病	いいえ はい 不明	全て	糖尿病と診断されたことがありますか？
血液がん	いいえ はい 不明	全て	血液がんと診断されたことがありますか？
高血圧症	いいえ はい 不明	全て	高血圧と診断されたことがありますか？
免疫不全疾患	いいえ はい 不明	全て	免疫不全疾患と診断されたことがありますか？
肝臓疾患	いいえ はい 不明	全て	肝臓疾患と診断されたことがありますか？
非血液がん	いいえ はい 不明	全て	別のタイプのがんと診断されたことがありますか？
呼吸器疾患（喘息を除く）	いいえ はい 不明	全て	呼吸器疾患（喘息を除く）と診断されたことがありますか？

【表２１】

表 21－拡張モデルの臨床的及び SNP リスク因子

変数	値	β係数
年齢層(歳)	50～64 65～69 70～74 75～79 80～84	0 0.1677566 0.6352682 0.8940548 1.082477
性別	女性 男性	0 0.2418454
民族性	白人 他/不明	0 0.2967777
血液型	O A B AB	0 0 0 -0.229737
身長(m) 重量(kg) 10×BMI 逆数= $\frac{10 \times m^2}{kg}$	$\frac{10 \times m^2}{kg}$	-1.560943
脳血管疾患	いいえ はい	0 0.3950113
慢性腎臓疾患	いいえ はい	0 0.6650257
糖尿病	いいえ はい	0 0.4126633
血液がん	いいえ はい	0 1.001079
高血圧症	いいえ はい	0 0.2640989
免疫不全疾患	いいえ はい	0 0.6033541
肝臓疾患	いいえ はい	0 0.2301902
非血液がん	いいえ はい	0 0.2381579
呼吸器疾患（喘息を除く）	いいえ はい	0 1.148496

【表２２】

表 22－拡張モデル SNP リスク対立遺伝子

SNP	リスク対立遺伝子	リスク対立遺伝子の数	β係数
rs10755709	G	0、1、又は 2	0.1231766
rs112317747	C	0、1、又は 2	0.2576692
rs112641600	T	0、1、又は 2	-0.2384001
rs115492982	A	0、1、又は 2	0.4163575
rs118072448	C	0、1、又は 2	-0.1965609
rs1984162	A	0、1、又は 2	0.1034362
rs2034831	C	0、1、又は 2	0.2414792
rs7027911	A	0、1、又は 2	0.0998459
rs71481792	T	0、1、又は 2	-0.1032044

【０３６５】

ＳＮＰリスク因子（ＳＲＦ）は、以下を使用して決定される。（ＳＲＦ）＝Σ（リスク対立遺伝子の数ｘＳＮＰβ係数）

【０３６６】

ロングオッズは、以下を使用して計算される。ログオッズ（ＬＯ）＝－１．４６９９３９＋ＳＲＦ＋Σ臨床β係数。

【０３６７】

年齢及び性別の相対リスク＝ｅ^{ＬＯ}。

【０３６８】

年齢及び性別の確率＝ｅ^{ＬＯ}／（１＋ｅ^{ＬＯ}）。

【０３６９】

いずれかの臨床的因子が不明である場合、又は対象が関連する詳細を提供する意思がない場合、その因子は、０のβ係数が割り当てられる。

【０３７０】

まとめ

症例と対照との間の識別に関して、年齢及び性別モデルは、０．６７１のＡＵＣ（９５％ＣＩ＝０．６４６，０．６９６）であったが、０．７３２のＡＵＣ（９５％ＣＩ＝０．７０８，０．７５６）を有した完全モデルは、実質的な改善だった（χ２＝４１．２３、ｄｆ＝１、Ｐ＜０．００１）。両モデルにおける受診者動作特性曲線が図４に示される。

【０３７１】

モデルは、年齢及び性別モデル（α＝－０．０２、９５％ＣＩ＝－０．１８、０．１３、Ｐ＝０．７）又は完全モデル（α＝－０．０８、９５％ＣＩ＝－０．２１、０．０５、Ｐ＝０．３）の全体的な過大評価又は過小評価の証拠を伴わずに、十分に較正された。また、年齢及び性別モデル（β＝０．９６、９５％ＣＩ＝０．８１、１．１０、Ｐ＝０．６）及び完全モデル（β＝０．９０、９５％ＣＩ＝０．８０、１．００、Ｐ＝０．０６）で、過小又は過剰分散の証拠はなかった。両モデルの較正プロットが図５に示される。

【０３７２】

本発明者らは、本研究の適格性基準を満たした全てのＵＫ　Ｂｉｏｂａｎｋ参加者について重度のＣＯＶＩＤ－１９の確率を計算した。分布が図６に示される。年齢及び性別のモデルを使用して、平均確率は０．３２（ＳＤ＝０．１３）であり、０．１５の最小値から０．５６の最大値までの範囲だった。完全モデルを使用して、平均確率は０．２７（ＳＤ＝０．１６）であり、範囲は０．０４～０．９８であり、年齢と性別のモデルよりもはるかに広い範囲だった。

【０３７３】

拡張モデルは、このデータセットにおける識別のわずかな改善を提供した（表２３）。

【表２３】

表 23－検査性能。

モデル	AUC	95%信頼区間
年齢及び性別	0.6755	0.65948-0.69160
完全モデル	0.7512	0.73653-0.76673
拡張モデル	0.7524	0.73730-0.76749

【０３７４】

実施例７－組み合わせた遺伝的及び臨床的リスク評価－５０歳未満

重度のＣｏｖｉｄ－１９を発症するリスクを計算するアルゴリズムは、１８～８５歳（以前は５０～８５歳）の患者のためにリスク計算を提供できるように修正されている。より具体的には、年齢関連リスク値を提供する早見表は、１８～２９歳、３０～３９歳、４０～４９歳の年齢範囲のために３つの追加の値を含むように修正されている（表２４）。

【０３７５】

５０歳未満の年齢の人々では、重度の疾患の確率は、米国疾病管理予防センターから得られたＣｏｖｉｄ－１９による入院リスクに関するデータ（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃｄｃ．ｇｏｖ／ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ／２０１９－ｎｃｏｖ／ｃｏｖｉｄ－ｄａｔａ／ｃｏｖｉｄｖｉｅｗ／ｉｎｄｅｘ．ｈｔｍｌ）を使用して調整される。

【０３７６】

分析したＳＮＰ、及び分析に使用した方法は、実施例６で使用したものと同じである。

【表２４】

表 24－検査性能。

変数	値	β係数
年齢層(歳)	18～29 30～39 40～49 50～69 70～74 75～79 80～84	-1.3111 -0.8348 -0.4038 0 0.5747727 0.8243711 1.013973
性別	女性 男性	0 0.2444891
民族性	白人 他/不明	0 0.29311
身長(m)	値	BMI 計算で使用される
重量(kg)	値	BMI 計算で使用される
10×BMI 逆数= $\frac{10 \times m^2}{kg}$	$\frac{10 \times m^2}{kg}$	-1.602056
脳血管疾患	いいえ はい	0 0.4041337
慢性腎臓疾患	いいえ はい	0 0.6938494
糖尿病	いいえ はい	0 0.4297612
血液がん	いいえ はい	0 1.003877
高血圧症	いいえ はい	0 0.2922307
非血液がん	いいえ はい	0 0.2558464
呼吸器疾患(喘息を除く)	いいえ はい	0 1.173753

【０３７７】

本出願は、２０２０年５月２７日に出願されたＡＵ２０２０／９０１７３９、２０２０年６月１９日に出願されたＡＵ２０２０／９０２０５２、２０２０年９月３０日に出願されたＡＵ２０２０／９０３５３６、及び２０２１年２月１７日に出願されたＡＵ２０２１９／００３９２の優先権を主張し、それらの各々の内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【０３７８】

広く記載されている本発明の趣旨又は範囲から逸脱することなく、本発明に対して、特定の実施形態に示されるような多数の変形及び／又は修正が行われ得ることが、当業者によって理解されるであろう。したがって、本実施形態は、全ての点で例示的であり、限定的ではないとみなされるべきである。

【０３７９】

本明細書において考察及び／又は参照される全ての刊行物は、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０３８０】

本明細書に含まれている文書、行為、材料、デバイス、物品などの任意の考察は、本発明との関連を提供することのみを目的とする。これらの事項のいずれか又は全てが、先行技術の基盤の一部を形成するか、又は本出願の各請求項の優先日以前に存在したため、本

発明に関連する分野における一般的な知識であったことを認めるものとみなされるべきではない。

【０３８１】

参考文献

Ａｄｅｓｓｉ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２８，Ｅ８７．
Ｂｅｎｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ ６：３７３－ ３８２．
Ｂｒｅｎｎｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１８：６３０－６３４．
Ｃｅｎｔｒｅｓ ｆｏｒ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｃｏｎｔｒｏｌ ａｎｄ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ．（２０２０）ＣＯＶＩＤＶｉｅｗ：ａ ｗｅｅｋｌｙ ｓｕｒｖｅｉｌｌａｎｃｅ ｓｕｍｍａｒｙ ｏｆ Ｕ．Ｓ．ＣＯＶＩＤ－１９ ａｃｔｉｖｉｔｙ．ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃｄｃ．ｇｏｖ／ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ／２０１９－ｎｃｏｖ／ｃｏｖｉｄ－ｄａｔａ／ｐｄｆ／ｃｏｖｉｄｖｉｅｗ－０８－０７－２０２０．ｐｄｆ （２０２０年８月１４日にアクセス）から入手可能。
Ｃｈｅｅ ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７４：６１０－６１４．
ＣＯＶＩＤ－１９ Ｈｏｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ．（２０２０）Ｅｕｒ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ２８：７１５－７１８．
Ｄａｙｅｍ ｅｔ ａｌ．（２０１８）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４６：Ｗ１０９－Ｗ１１３．
Ｄｅｖｌｉｎ ａｎｄ Ｒｉｓｃｈ（１９９５）Ｇｅｎｏｍｉｃｓ．２９：３１１－３２２．
Ｅｌｌｉｎｇｈａｕｓ ｅｔ ａｌ．（２０２０）Ｎ． Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．ｄｏｉ：１０．１０５６／ＮＥＪＭｏａ２０２０２８３．
Ｆｏｄｏｒ（１９９７ａ）ＦＡＳＥＢ Ｊｏｕｒｎａｌ １１：Ａ８７９．
Ｆｏｄｏｒ（１９９７ｂ）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７７：３９３－３９５．
Ｈａｒｔｌ ｅｔ ａｌ．（１９８１）Ａ Ｐｒｉｍｅｒ ｏｆ Ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｓａｉｎｔ Ｌｏｕｉｓ．
Ｈｏｐｐｅｒ（２０１５）Ｊ．Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．１８２：８６３－８６７．
Ｋａｔｅｌｌａ（２０２１）Ｙａｌｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１３ Ｍａｙ ２０２１（ｗｗｗ．ｙａｌｅｍｅｄｉｃｉｎｅ．ｏｒｇ／ｎｅｗｓ／ｃｏｖｉｄ－１９－ｖａｃｃｉｎｅ－ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ）．
Ｌｏｃｋｈａｒｔ （１９９８） Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ４：１２３５－１２３６．
Ｌｙｎｃｈ ａｎｄ Ｗａｌｓｈ（１９９８）Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ Ｔｒａｉｔｓ，Ｓｉｎａｕｅｒ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｉｎｃ．Ｓｕｎｄｅｒｌａｎｄ Ｍａｓｓ．ＩＳＢＮ ０－８７８９３－４８１－２．
Ｍａｃｈｉｅｌａ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ３１：３５５５－３５５７．
ＭａｃＬｅａｎ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ，７：２８７－２９６．
Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｎａｔｕｒｅ ４３７：３７６－３８０．
Ｍｅａｌｉｆｆｅ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．１０２：１６１８－１６２７．
Ｍｅｌｚｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００８）ＰＬｏＳ Ｇｅｎｅｃｔ．４：ｅ１０００００７２．
Ｍｉｔｒａ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３２０：５５－６５．
Ｍｏｒｏｚｏｖａ ＆ Ｍａｒｒａ（２００８）Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ９２：２５５．

Pairo-Castineira et al.（2020）Nature https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y.
Petrilli et al.（2020）BMJ 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
Sapolsky et al.（1999）Genet Anal:Biomolec Engin 14:187-192.
Shendure et al.（2005）Science 309:1728- 1732.
Slatkin and Excoffier（1996）Heredity 76:377-383.
Voelkerding et al.（2009）Clinical Chem.55:641-658.
Williamson et al.（2020）Nature 584:430436.
Wolpin et al.（2010）Cancer Res.70:1015-1023.

【0382】

配列表

【化１－１】

<110>Genetic Technologies Ltd
<120>コロナウイルス感染症に対する重度の応答を発症するリスクを評価する方法
<130>532228PCT
<150>AU2020901739
<151>2020-05-27
<150>AU2020902052
<151>2020-06-19
<150>AU2020903536
<151>2020-09-30
<150>AU2021900392
<151>2021-02-17
<160>18
<170>PatentIn バージョン 3.5
<210>1
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>1
acctggtatc agtgaagagg atcag 25
<210>2
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー

【化１－２】

<400>2
tcttgataca actgtaagaa gtggt 25
<210>3
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>3
tatttctttg ttgccctcta tctct 25
<210>4
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>4
gaaagagatg ggttggcatt attat 25
<210>5
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>5
taaaattaga actggagggc tgggt 25
<210>6
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>6
tggcattata aacactcact gaagt 25
<210>7
<211>25

【化１－３】

<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>7
aatgccatct gatgagagaa gtttt 25
<210>8
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>8
tacagtttta aaaatgggcg tttct 25
<210>9
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>9
tataataaca cgtggaagtg aaaat 25
<210>10
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>10
ttgtttgtat gtgtgaaatg attct 25
<210>11
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列

<220>

【化１－４】

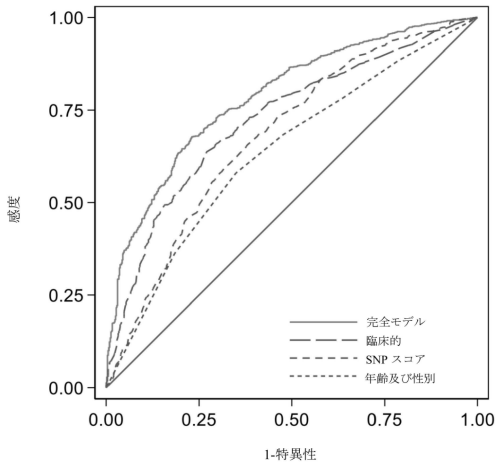
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>11
aagcaaacta ttcttcagga atcca 25
<210>12
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>12
atttctgcat ttcactttgt gtggt 25
<210>13
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>13
gtaaatgctg ctaacagagc tcttt 25
<210>14
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>14
gaagagagtt tattagcaag gcctc 25
<210>15
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>15
catttgggaa aagccactga atgga 25
<210>16

【化１－５】

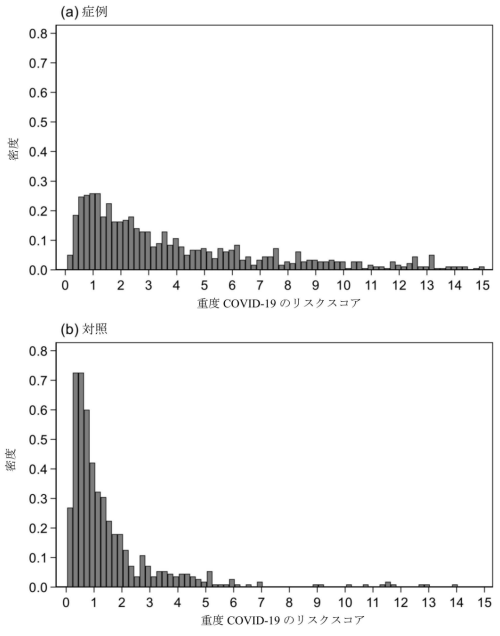
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>16
agattgacta gccgttgaga gtaga 25
<210>17
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>17
actgactcct gacactcttg aagcg 25
<210>18
<211>25
<212>DNA
<213>人工配列
<220>
<223>オリゴヌクレオチドプライマー
<400>18
gactcttctc tggcatcttc tcatg 25

【図面】

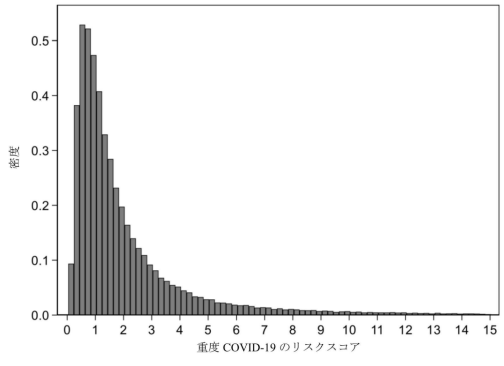
【図１】



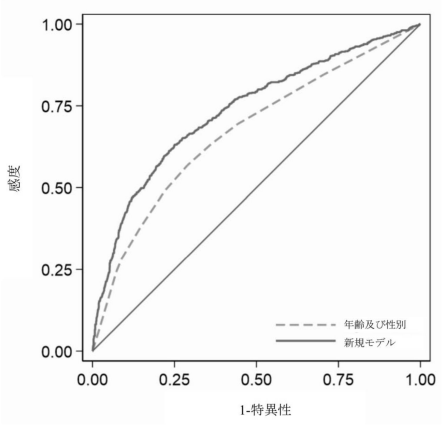
【図２】



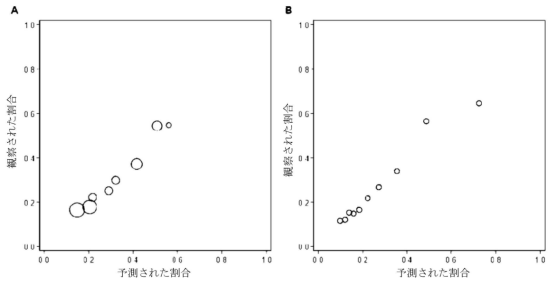
【図３】



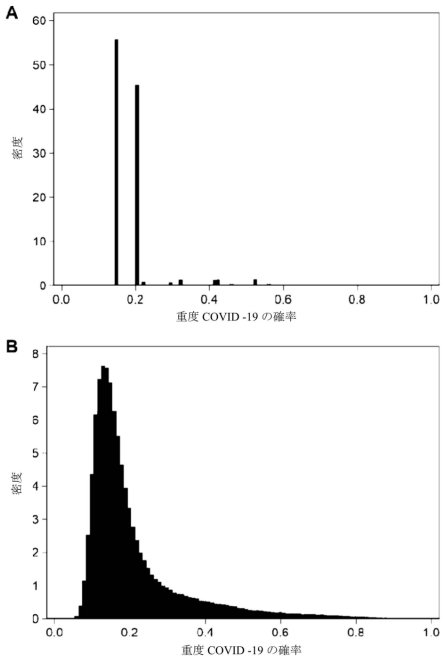
【図４】



【図５】



【図６】



【配列表】

<u>20235278340000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2021/050507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/6883 (2018.01) C12Q 1/6827 (2018.01) G16B 20/20 (2019.01) G16H 50/30 (2018.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PATENW, MEDLINE, HCAPLUS, BIOSIS, EMBASE, GOOGLE SCHOLAR; dbSNP & keywords: rs10755709, rs112317747, rs112641600, rs115492982, rs118072448, rs1984162, rs2034831, rs7027911, rs71481792, rs2274122, rs1868132, rs11729561, rs8105499, rs12083278, rs10873821, rs112728381, rs12745140, rs2765013, rs numbers of proxy SNPs to these, gene names containing these SNPS, coronavirus, risk, severe response and like terms; CPC/IPC: C12Q1/68 OR C12Q1/70

AUSPAT, PUBMED, ESPACENET, Internal Databases: Applicant and Inventor names

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 August 2021	09 August 2021

Name and mailing address of the ISA/AU	**Authorised officer**
AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Richard Filmer AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832735

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2021/050507
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OLESEN, M. S. et al., "A novel KCND3 gain-of-function mutation associated with early-onset of persistent lone atrial fibrillation", Cardiovascular Research, 2013, vol. 98, pages 488-495 2.2 Mutation screening	20-22, 38-40
X	BLOCH, E. M. et al., "Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19", The Journal of Clinical Investigation, 2020, vol. 130, no. 6, pages 2757-2765, first published 7 April 2020 Abstract	46, 47
X	US 2019/0019760 A1 (EPIGENOMICS AG.) 25 April 2019 [0254], [0387]-[0390]; Table 3	49, 50
A	KUO, C.-L. et al., "APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort", Journals of Gerontology: Medical Sciences, 2020, vol. 75, no. 11, pages 2231-2232, published 26 May 2020 Abstract	
A	Van MOORSEL, C. H. M. et al., "The MUC5B Promoter Polymorphism Associates with Severe COVID-19", medRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099333, published 16 May 2020. Abstract	
A	PETRILLI, C. M. et al., "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study", BMJ. 2020, vol. 369, m1966, published 22 May 2020	
A	ELLINGHAUS, D. et al., "Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure", N. Engl. J. Med., 2020, vol. 383, pages 1522–1534, first published 17 June 2020	
P,X	DITE, G. S. et al., "Development and validation of a clinical and genetic model for predicting risk of severe COVID-19", medRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253237, published 12 March 2021 whole document	1-22, 27-52, 54, 55
P,X	DITE, G. S. et al., "An integrated clinical and genetic model for predicting risk of severe COVID-19: A population-based case–control study", PLoS One, 2021, vol. 16, no. 2, e0247205, first published 16 February 2021 whole document	1-22, 27-52, 54, 55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2021/050507

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

An electronic sequence listing was filed as part of the specification but was not used for the purposes of the search.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2021/050507

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-22, 27-52, 54 and 55 (in part)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2021/050507

Supplemental Box

Continuation of: **Box III**
This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:

• Group 1 is defined by claims 1-22, 49-51, 54 and 55 (completely) and claims 27-48 and 52 (in part). The feature of a method for assessing the risk of a human subject to a severe response to a coronavirus infection comprising performing a genetic risk assessment involving detecting at least one polymorphism associated with a severe response to a coronavirus infection, is specific to this group of claims.

• Group 2 is defined by claims 23-26, 53 and 56 (completely) and claims 27-48 and 52 (in part). The feature of a method for assessing the risk of a human subject to a severe response to a coronavirus infection comprising performing a clinical risk assessment of the human subject, is specific to this group of claims.

PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.

When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.

In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is a method for assessing the risk of a human subject to a severe response to a coronavirus infection. However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in:

> KUO, C.-L. et al., "APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort", Journals of Gerontology: Medical Sciences, 2020, vol. 75, no. 11, pages 2231-2232, published 26 May 2020.

This document discloses the detection of polymorphisms in the ApoE gene to assess the risk of severe COVID-19 symptoms in a subject.

> Van MOORSEL, C. H. M. et al., "The MUC5B Promoter Polymorphism Associates with Severe COVID-19", medRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099333, published 16 May 2020.

This document discloses the detection of a polymorphisms in the MUC5B gene to assess the risk of severe COVID-19 symptoms in a subject.

> PETRILLI, C. M. et al., "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study", BMJ. 2020, vol. 369, m1966, published 22 May 2020.

This document discloses the assessment of clinical factors such as a subject's age and medical history to assess the risk of subject developing a severe response to a coronavirus infection.

Therefore in the light of these document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied *a posteriori*.

Furthermore, in light of these documents there is not special technical feature that is common to each of the defined polymorphisms of Group 1 or to each of the defined clinical risk factors of Group 2. As such, each polymorphism of Tables 1 to 6, 8, 19 and 22 is considered to be directed to a separate invention, and each of the clinical risk factors defined in claim 23 is considered to be directed to a different invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2021/050507

Supplemental Box

For the fees paid, the ISA has searched and examined 18 inventions of Group 1, defined by claims 1-22, 27-52, 54 and 55 to the extent that they are directed to the 13 polymorphisms that are explicitly described in the present claims (rs10755709, rs112317747, rs112641600, rs115492982, rs118072448, rs1984162, rs2034831, rs7027911, rs71481792, rs2274122, rs1868132, rs11729561, rs8105499) and the first 5 polymorphisms listed in Table 1 of the description (rs12083278, rs10873821, rs112728381, rs12745140, rs2765013).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050507

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
US 2019/0019760 A1	25 April 2019	US 2019019760 A1	17 Jan 2019
		US 10643951 B2	05 May 2020
		CN 109256376 A	22 Jan 2019
		CN 109256376 B	08 Jun 2021
		TW 201909373 A	01 Mar 2019
		TW I679745 B	11 Dec 2019
		TW 202015212 A	16 Apr 2020
		TW I703701 B	01 Sep 2020
		US 2020013726 A1	09 Jan 2020

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*35/16 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/16		
Ａ６１Ｋ	*31/4706(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4706		
Ａ６１Ｋ	*31/4965(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4965		
Ａ６１Ｋ	*31/675(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/675		
Ａ６１Ｋ	*31/7048(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7048		
Ａ６１Ｋ	*31/352(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/352		
Ａ６１Ｋ	*31/513(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/513		
Ａ６１Ｋ	*31/427(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/427		
Ａ６１Ｋ	*31/4045(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4045		
Ｇ０１Ｎ	*33/53 (2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｍ	
Ｃ１２Ｑ	*1/6827(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6827	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		

(32)優先日　令和2年9月30日(2020.9.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2021900392
(32)優先日　令和3年2月17日(2021.2.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
・１５

(72)発明者　ニコラス・マーク・マーフィー
オーストラリア・ヴィクトリア・３０３０・ポイント・クック・ジェイミソン・ウェイ・１１０
(72)発明者　リチャード・オールマン
オーストラリア・ヴィクトリア・３０２４・マナー・レイクス・ペダー・ストリート・２０

Ｆターム（参考）　4B063　QA12 QA17 QQ03 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35 QR55 QR62
QR72 QS25 QS34
4C084　AA17 NA05 ZA591 ZA592 ZB331 ZB332
4C085　AA03 BA71 EE01
4C086　AA01 AA02 BA08 BC13 BC28 BC42 BC48 BC82 DA38 EA14
GA10 GA16 MA01 MA04 NA05 ZA59 ZB33
4C087　AA01 AA02 BB35 CA03 NA05 ZA59 ZB33