

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7475811号

(P7475811)

(45)発行日 令和6年4月30日(2024.4.30)

(24)登録日 令和6年4月19日(2024.4.19)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K

39/395

D

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K

39/395

N

C 1 2 Q 1/6827(2018.01)

A 6 1 P

1/04

C 1 2 Q 1/6883(2018.01)

C 1 2 Q

1/6827

Z Z N A

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q

1/6883

Z

請求項の数 12 (全100頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-560186(P2018-560186)

(86)(22)出願日 平成29年5月19日(2017.5.19)

(65)公表番号 特表2019-516375(P2019-516375  
A)

(43)公表日 令和1年6月20日(2019.6.20)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/033625

(87)国際公開番号 WO2017/201461

(87)国際公開日 平成29年11月23日(2017.11.23)

審査請求日 令和2年5月8日(2020.5.8)

審判番号 不服2022-4175(P2022-4175/J1)

審判請求日 令和4年3月18日(2022.3.18)

(31)優先権主張番号 62/339,357

(32)優先日 平成28年5月20日(2016.5.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 513268380

シーダーズ シナイ メディカル センター

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9

0 0 4 8 , ロサンゼルス , 8 7 0 0 ペ

パリー プールバード

(74)代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(72)発明者 マクガヴァン , ダーモット ピー .

アメリカ合衆国 9 0 0 2 5 カリフォル

ニア州 ロサンゼルス ウェストホルム・

アベニュー 1 8 3 8 ピーエイチ 3

(72)発明者 リー , ダリン

アメリカ合衆国 9 1 7 8 9 カリフォル

ニア州 ウォルナット キャメルバック・

ドライブ 2 0 5 5 0

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 遺伝子に基づく炎症性腸疾患の診断

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

核位置 4 6 3 3 8 7 2 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において G アレルを含む r s 9 1 8 4 9 0 上の一塩基多型 ( S N P ) の存在を含む遺伝子型の存在に基づいて、炎症性腸疾患 ( I B D ) を患うリスクがあると同定された被験体の炎症性腸疾患 ( I B D ) の処置のための、抗 T L 1 A 治療剤を含む組成物であって、

ここで、前記遺伝子型は被験体から得られるサンプルにおいて検出されたものであり、および

前記抗 T L 1 A 治療剤は、抗 T L 1 A 抗体またはその抗原結合フラグメントである、抗 T L 1 A 治療剤を含む組成物。

## 【請求項 2】

前記遺伝子型は、核位置 2 7 1 5 0 5 9 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 9 1 1 1 8 6 上の S N P、核位置 7 4 4 5 6 4 7 7 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 1 3 8 5 4 6 5 7 上の S N P、核位置 1 1 3 0 8 3 4 3 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 1 0 7 4 5 3 3 0 上の S N P、核位置 3 6 4 7 3 7 8 4 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 1 1 6 0 0 7 5 7 上の S N P、核位置 4 0 2 9 3 4 6 3 ( p o s \_ h g 1 9 ) において G アレルを含む r s 1 3 7 9 5 6 上の S N P、核位置 1 0 6 1 0 6 3 5 3 ( p o s \_ h g 1 9 ) において C アレルを含む r s 1 0 0 1 0 3 2 5 上の S N P、核位置 1 2 8 3 9 0 0 6 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 7 1 2 0 8 2 2 上の S N P、核位置 1 2 8 3 8 0 9 7 4 ( p o s \_

hg19)においてAアレルを含むrs11221332上のSNP、核位置39968188(pos\_hg19)においてAアレルを含むrs6072343上のSNP、核位置92264410(pos\_hg19)においてAアレルを含むrs2282978上のSNP、核位置25328567(pos\_hg19)においてGアレルを含むrs2690110上のSNP、核位置107260856(pos\_hg19)においてAアレルを含むrs2808上のSNP、核位置7005915(pos\_hg19)においてGアレルを含むrs3785794上のSNP、および/または核位置32517431(pos\_hg19)においてAアレルを含むrs9609429上のSNPをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

10

前記遺伝子型は、少なくとも2つのSNPを含み、前記少なくとも2つのSNPは、核位置46338729(pos\_hg19)においてGアレルを含むrs918490上のSNPおよび核位置27150599(pos\_hg19)においてAアレルを含むrs911186上のSNPを含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記遺伝子型は、少なくとも3つのSNPを含み、前記少なくとも3つのSNPは、核位置46338729(pos\_hg19)においてGアレルを含むrs918490上のSNP、核位置27150599(pos\_hg19)においてAアレルを含むrs911186上のSNP、および核位置74456477(pos\_hg19)においてAアレルを含むrs13854657上のSNPを含む、請求項1または2に記載の組成物。

20

【請求項5】

SNPは、

(a)核位置46338729(pos\_hg19)上のGアレルにハイブリダイズ可能なオリゴヌクレオチドプローブとサンプルを接触させ、および

(b)前記オリゴヌクレオチドプローブと核位置46338729(pos\_hg19)上のGアレルとの間のアレル特異的ハイブリダイゼーション複合体を検出する、ことによって、被験体から得られるサンプルにおいて検出される、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項6】

炎症性腸疾患(IBD)は、クローン病(CD)または潰瘍性大腸炎(UC)である、請求項1から5のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項7】

被験体が炎症性腸疾患(IBD)を患うリスクの指標として一塩基多型(SNP)を含む遺伝子型の存在または不在を使用するための方法であって、該方法は、

(a)被験体からのサンプルを、核位置46338729(pos\_hg19)においてGアレルを含むrs918490上のSNPを含む遺伝子型の存在または不在を決定するために、適合するアッセイにさらす工程と、

(b)前記遺伝子型の存在を検出する工程と、

(c)リスクの指標として機能する(b)で検出された前記遺伝子型の存在に基づいて、被験体は炎症性腸疾患(IBD)を患うリスクがあると同定する工程と、を含む方法。

40

【請求項8】

工程(a)および(b)は、

(d)核位置46338729(pos\_hg19)上のGアレルに対して特異的なオリゴヌクレオチドプローブとサンプルを接触させる工程と、

(e)前記オリゴヌクレオチドプローブと核位置46338729(pos\_hg19)上のGアレルとの間のアレル特異的ハイブリダイゼーション複合体を生成する工程と、

(f)アレル特異的ハイブリダイゼーション複合体を検出する際に、前記遺伝子型の存在を検出する工程、またはアレル特異的ハイブリダイゼーション複合体を検出しない際には、前記遺伝子型の存在を検出しない工程と、によって実行される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

50

工程 ( a ) は、遺伝子型同定アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R )、逆転写 P C R、定量 P C R、マイクロアレイ、DNA 配列決定、および / または R N A 配列決定によって実行される、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記遺伝子型は、染色体 6 の核位置 2 7 1 5 0 5 9 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 9 1 1 1 8 6 上の S N P、染色体 7 の核位置 7 4 4 5 6 4 7 7 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 1 3 8 5 4 6 5 7 上の S N P、染色体 1 の核位置 1 1 3 0 8 3 4 3 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 1 0 7 4 5 3 3 0 上の S N P、染色体 1 1 の核位置 3 6 4 7 3 7 8 4 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 1 1 6 0 0 7 5 7 上の S N P、染色体 2 2 の核位置 4 0 2 9 3 4 6 3 ( p o s \_ h g 1 9 ) において G アレルを含む r s 1 3 7 9 5 6 上の S N P、核位置 1 0 6 1 0 6 3 5 3 ( p o s \_ h g 1 9 ) において C アレルを含む r s 1 0 0 1 0 3 2 5 上の S N P、核位置 1 2 8 3 9 0 0 6 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 7 1 2 0 8 2 2 上の S N P、核位置 1 2 8 3 8 0 9 7 4 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 1 1 2 2 1 3 3 2 上の S N P、核位置 3 9 9 6 8 1 8 8 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 6 0 7 2 3 4 3 上の S N P、核位置 9 2 2 6 4 4 1 0 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 2 2 8 2 9 7 8 上の S N P、核位置 2 5 3 2 8 5 6 7 ( p o s \_ h g 1 9 ) において G アレルを含む r s 2 6 9 0 1 1 0 上の S N P、核位置 1 0 7 2 6 0 8 5 6 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 2 8 0 8 上の S N P、核位置 7 0 0 5 9 1 5 ( p o s \_ h g 1 9 ) において G アレルを含む r s 3 7 8 5 7 9 4 上の S N P、および / または核位置 3 2 5 1 7 4 3 1 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 9 6 0 9 4 2 9 上の S N P をさらに含む、請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

【請求項 1 1】

前記遺伝子型は、核位置 2 7 1 5 0 5 9 9 ( p o s \_ h g 1 9 ) において A アレルを含む r s 9 1 1 1 8 6 上の S N P をさらに含む、請求項 7 から 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

炎症性腸疾患 ( I B D ) は、クローン病 ( C D ) または潰瘍性大腸炎 ( U C ) である、請求項 7 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

連邦支援の研究に関する陳述

本発明は、国立衛生研究所により与えられた許可番号 D K 1 0 8 1 4 0 及び D K 0 6 2 4 1 3 の下、政府支援により作られた。政府は本発明に一定の権利を有している。

【0 0 0 2】

本発明は、遺伝学及び医薬に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

40

本明細書で参照される全ての刊行物は、あたかも個々の刊行物又は特許出願が参照によって組み込まれるよう具体的に示されるかのように、同じ程度まで全体において参照により本明細書に組み込まれるものとする。以下の記載は、本発明を理解するのに役立つ情報を含んでいる。本明細書に提供される情報の何れかが先行技術である、又は現在請求される発明に関連するものであること、或いは、具体的又は暗黙に言及されるあらゆる刊行物が先行技術であることは、認められるものではない。

【0 0 0 4】

特発性の炎症性腸疾患 ( I B D ) の 2 つの共通の形態であるクローン病 ( C D ) 及び潰瘍性大腸炎 ( U C ) は、消化管の慢性再発性炎症性疾患である。それぞれ、生涯の 2 0 - 4 0 歳のピーク発病年齢、及び、欧州の祖先集団において 1 0 0 , 0 0 0 人につき平均お

50

よそ100 - 150人である有病率がある(D. K. Podolsky, N Engl J Med 347, 417 (2002); E. V. Loftus, Jr., Gastroenterology 126, 1504 (2004))。IBDの正確な病因論はまだ解明されていないが、広く容認された仮説は、遍在性の共生的な腸内細菌が、遺伝的に敏感な個体において腸組織損傷を媒介する、不適切な過活動性の進行中の粘膜免疫応答を引き起こすということである(D. K. Podolsky, N Engl J Med 347, 417 (2002))。アシュケナージ系ユダヤ人におけるIBDの速度増大、IBDの家族的集積、及び二卵性双生児ペアと比較して増大した一卵性双生児ペアにおけるIBDの一致によって証明されるように、遺伝因子がIBDの病因において重要な役割を果たす(S. Vermeire, P. Rutgeerts, Genes Immun 6, 637 (2005))。CDとUCは、幾つかの遺伝的感受性遺伝子座を共有するが他のものとは異なる、関連疾患であると考えられている。

10

#### 【0005】

故に、遺伝的リスクの説明、診断、及び/又は、CD及び/又はUCを含むがこれらに限定されない炎症性腸疾患に対する感受性或いはそれに対する保護の予測を補助し得る、他の遺伝子、アレルの変異体、及び/又はハプロタイプを判定することが、当該技術分野で必要とされている。

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患( IBD )を進行させる可能性が高い又は低いことを予測する方法を提供し、該方法は：遺伝子/遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体においてIBDを進行させる可能性が高いことを予測する工程；或いはリスクアレルが検出されない場合、被験体においてIBDを進行させる可能性が低いことを予測する工程を含む。

20

#### 【0007】

様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1クラスター(全てのヒストンクラスター1遺伝子)、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1、又はTET2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、ETS1、HIST1クラスター(全てのヒストンクラスター1遺伝子)、CDK6、LRRC16A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はETS1を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はHIST1クラスター(全てのヒストンクラスター1遺伝子)を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はCDK6を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はLRRC16Aを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 341のうち1つ以上を含む。

30

#### 【0008】

他の様々な実施形態において、被験体の遺伝子型を同定する工程は、被験体からサンプルを得る工程；及び遺伝子/遺伝子座でのリスクアレルについてサンプルの遺伝子型を同定する工程を含む。また他の実施形態において、サンプルの遺伝子型を同定する工程は、リスクアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブにサンプルを接触させる工程；オリゴヌクレオチドプローブとリスクアレルの間に、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を生成する工程；及びアレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体の検出後、リスクアレルを検出する工程；或いはアレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を検出しなかった場合に、リスクアレルを検出しない工程を含む。幾つかの実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブは蛍光色素で標識され、ここで、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体の検出は、オリゴヌクレオチドプローブから蛍光シグナルを検出することを含む。他の実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブはレポーター色素及びクエンチャー色素を含む。

40

#### 【0009】

50

様々な実施形態において、前記方法は、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を形成した後にPCR増幅を行なう工程を更に含む。

【0010】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（IBD）を診断する方法を提供し、該方法は：遺伝子/遺伝子座でのリスクアレルについて被験体のサンプルの遺伝子型を同定する工程；リスクアレルの検出後、被験体のIBDを診断する工程；及びIBDと診断された被験体にIBD治療を施す工程であって、それにより被験体のIBDを処置する、工程を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1、又はTET2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、ETS1、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、CDK6、LRRC16A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はETS1を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はHIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はCDK6を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はLRRC16Aを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SEQ ID NO：1 - SEQ ID NO：341のうち1つ以上を含む。様々な実施形態において、前記方法は、被験体にIBD治療を提供する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、IBD治療は、抗TNF治療、抗TL1A治療、結腸切除、又はそれらの組み合わせを含む。

【0011】

本発明の様々な実施形態は、遺伝子/遺伝子座でのリスクアレルについて被験体のサンプルの遺伝子型を同定する工程；リスクアレルの検出後、被験体のIBDを診断する工程；及びIBDと診断された被験体にIBD治療を施す工程であって、それにより被験体のIBDを処置する、工程を含む方法を提供する。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1、又はTET2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、ETS1、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、CDK6、LRRC16A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はETS1を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はHIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はCDK6を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はLRRC16Aを含む。様々な他の実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SEQ ID NO：1 - SEQ ID NO：341のうち1つ以上を含む。様々な実施形態において、前記方法は、被験体にIBD治療を提供する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、IBD治療は、抗TNF治療、抗TL1A治療、結腸切除、又はそれらの組み合わせを含む。

【0012】

本発明の様々な実施形態は、疾病に関連付けられる遺伝子/遺伝子座を同定する方法を提供し、該方法は：疾病のコホートのサンプルから遺伝子データを獲得する工程；遺伝子データ上でGLS変換を行う工程であって、それにより遺伝子データの相関を失わせる、工程；GLS変換された遺伝子データについて遺伝子に基づく分析を行なう工程；及び疾病に関連付けられる遺伝子/遺伝子座を同定する工程を含む。様々な実施形態において、疾病は、IBD、CD、又はUC、或いはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、コホートは、相関のある被験体又は家族被験体を含む。他の実施形態において、遺伝子データはSNP遺伝子型を含む。また他の実施形態において、GLS変換を行う工程は、次の関数

【0013】

【数 1】

$$G = \Sigma_o^{-1/2} \quad , \quad Gy = GX\beta + Ge$$

$$\hat{\beta}_{\text{GLS}} = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y$$

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

10

或いはそれらの組み合わせに従い遺伝子データを変換する工程を含む。

【0014】

様々な実施形態において、遺伝子に基づく分析を行う工程は、独立している又は相関しない被験体の想定に基づいて、遺伝子に基づく試験を適用する工程を含む。様々な実施形態において、遺伝子に基づく分析を行う工程は、C - アルファ、SKAT、SKAT - Common Rare、CMC、WSS、可変閾値、又は包括的アプローチ、或いはそれらの組み合わせを適用する工程を含む。

【図面の簡単な説明】

【0015】

20

典型的な実施形態を参照図面において例示する。本明細書に開示される実施形態及び図面は、限定的ではなく例示的なものと考慮されるべきことが、意図されている。

【図1】AとBは、本発明の様々な実施形態に従い、単一のSNPの基づく及び遺伝子に基づく分析を表す。

【図2A】本発明の様々な実施形態に従い、マンハッタンプロットを表す。

【図2B】本発明の様々な実施形態に従い、マンハッタンプロットを表す。

【図3】本発明の様々な実施形態に従い、マンハッタンプロットを表す。Jostin領域は除外される。

【図4】本発明の様々な実施形態に従い、我々の分析において同定された新たな遺伝子/領域のリストを表す：SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1、及びTET2。

30

【図5A】本発明の様々な実施形態に従い、非IBD領域と比較されたヒストンマークにある可能性の増大を表す。

【図5B】本発明の様々な実施形態に従い、既知のIBD SNPと比較されたヒストンマークにある可能性の増大を表す。

【図6A】本発明の様々な実施形態に従い、TET2領域の詳細な検査：局所プロットを表す。rs17035289はSEQ ID NO：333であり、rs2726518はSEQ ID NO：241である。他の全てのrs番号は表1に見出される。

40

【図6B】本発明の様々な実施形態に従い、TET2領域の詳細な検査：SNPを表す。rs17035289はSEQ ID NO：333であり、rs2726518はSEQ ID NO：241である。他の全てのrs番号は表1に見出される。

【図6C】本発明の様々な実施形態に従い、TET2領域の詳細な検査：細かなマッピングを表す。rs17035289はSEQ ID NO：333であり、rs2726518はSEQ ID NO：241である。他の全てのrs番号は表1に見出される。

【図6D】本発明の様々な実施形態に従い、TET2領域の詳細な検査：機能を表す。rs17035289はSEQ ID NO：333であり、rs2726518はSEQ ID NO：241である。他の全てのrs番号は表1に見出される。

【図7A】本発明の様々な実施形態に従い、LRRC16領域の詳細な検査：局所プロット

50

トを表す。

【図 7 B】本発明の様々な実施形態に従い、L R R C 1 6 領域の詳細な検査：局所プロットを表す。

【図 7 C】本発明の様々な実施形態に従い、L R R C 1 6 領域の詳細な検査：4つの独立したシグナルでの細かなマッピングを表す。

【図 8 A】本発明の様々な実施形態に従い、e Q T L 結果：S e e Q T L を表す。r s 9 3 5 8 8 5 8 は S E Q I D N O : 3 3 5 である。他の全ての r s 番号は表 1 に見出される。

【図 8 B】本発明の様々な実施形態に従い、e Q T L 結果：S c a n d b を表す。r s 9 3 5 8 8 5 8 は S E Q I D N O : 3 3 5 である。他の全ての r s 番号は表 1 に見出される。

10

【図 8 C】本発明の様々な実施形態に従い、e Q T L 結果：G e n e V a r を表す。r s 9 3 5 8 8 5 8 は S E Q I D N O : 3 3 5 である。他の全ての r s 番号は表 1 に見出される。

【図 9 A】本発明の様々な実施形態に従い、H I S T 1 クラスターにおける第 1 の部分の詳細な検査：遺伝子を表す。r s 2 0 7 1 3 0 3 は S E Q I D N O : 3 3 6 であり、r s 1 3 1 9 8 4 7 4 は S E Q I D N O : 3 3 7 であり、r s 1 9 8 8 4 6 は S E Q I D N O : 3 3 8 であり、r s 1 9 8 8 5 4 は S E Q I D N O : 3 3 9 である。

【図 9 B】本発明の様々な実施形態に従い、H I S T 1 クラスターにおける第 1 の部分の詳細な検査：局所シグナルを表す。r s 2 0 7 1 3 0 3 は S E Q I D N O : 3 3 6 であり、r s 1 3 1 9 8 4 7 4 は S E Q I D N O : 3 3 7 であり、r s 1 9 8 8 4 6 は S E Q I D N O : 3 3 8 であり、r s 1 9 8 8 5 4 は S E Q I D N O : 3 3 9 である。

20

【図 9 C】本発明の様々な実施形態に従い、H I S T 1 クラスターにおける第 1 の部分の詳細な検査：3つの独立したシグナル ( P = 2 . 2 3 E - 2 5 ) での細かなマッピングを表す。r s 2 0 7 1 3 0 3 は S E Q I D N O : 3 3 6 であり、r s 1 3 1 9 8 4 7 4 は S E Q I D N O : 3 3 7 であり、r s 1 9 8 8 4 6 は S E Q I D N O : 3 3 8 であり、r s 1 9 8 8 5 4 は S E Q I D N O : 3 3 9 である。

【図 1 0 A】本発明の様々な実施形態に従い、e Q T L 分析：S C A N d b を表す。r s 1 3 1 9 8 4 7 4 は S E Q I D N O : 3 3 7 であり、r s 1 9 8 8 4 6 は S E Q I D N O : 3 3 8 であり、r s 1 9 8 8 5 4 は S E Q I D N O : 3 3 9 である。

30

【図 1 0 B】本発明の様々な実施形態に従い、e Q T L 分析：B l o o d e Q T L を表す。r s 1 3 1 9 8 4 7 4 は S E Q I D N O : 3 3 7 であり、r s 1 9 8 8 4 6 は S E Q I D N O : 3 3 8 であり、r s 1 9 8 8 5 4 は S E Q I D N O : 3 3 9 である。

【図 1 1 A】本発明の様々な実施形態に従い、H I S T 1 クラスターにおける第 2 の部分の詳細な検査：遺伝子を表す。r s 9 2 9 5 7 4 0 は S E Q I D N O : 3 4 0 であり、r s 9 4 6 1 4 1 2 は S E Q I D N O : 2 4 1 である。

【図 1 1 B】本発明の様々な実施形態に従い、H I S T 1 クラスターにおける第 2 の部分の詳細な検査：局所シグナルを表す。r s 9 2 9 5 7 4 0 は S E Q I D N O : 3 4 0 であり、r s 9 4 6 1 4 1 2 は S E Q I D N O : 2 4 1 である。

40

【図 1 1 C】本発明の様々な実施形態に従い、H I S T 1 クラスターにおける第 2 の部分の詳細な検査：4つの独立したシグナル ( P = 3 . 2 5 E - 2 9 ) での細かなマッピングを表す。r s 9 2 9 5 7 4 0 は S E Q I D N O : 3 4 0 であり、r s 9 4 6 1 4 1 2 は S E Q I D N O : 2 4 1 である。

【図 1 2】本発明の様々な実施形態に従い、e Q T L 分析：S C A N d b を表す。

【図 1 3】本発明の様々な実施形態に従い、3つの領域から独立したシグナル：L R R C 1 6、H I S T 1 クラスターにおける第 1 の部分、及び H I S T 1 クラスターにおける第 2 の部分を表す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 6】

本明細書で引用される全ての引用文献は、あたかも完全に明記されているかのように参

50

照によって全体が組み込まれる。他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、本発明が属する分野における当業者により共通して理解されるのと同じ意味を有する。Allen et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy 22nd ed., Pharmaceutical Press (September 15, 2012); Hornyak et al., Introduction to Nanoscience and Nanotechnology, CRC Press (2008); Singleton and Sainsbury, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3rd ed., revised ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2006); Smith, March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 7th ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2013); Singleton, Dictionary of DNA and Genome Technology 3rd ed., Wiley-Blackwell (November 28, 2012); 及び Green and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 4th ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2012) により、本出願に使用される用語の多くに対する一般的な指針が当業者に提供される。抗体を調製する方法に対する言及については、Greenfield, Antibodies A Laboratory Manual 2nd ed., Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor NY, 2013); Kohler and Milstein, Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion, Eur. J. Immunol. 1976 Jul, 6(7):511-9; Queen and Selick, Humanized immunoglobulins, U. S. Patent No. 5,585,089 (1996 Dec); 及び Riechmann et al., Reshaping human antibodies for therapy, Nature 1988 Mar 24, 332(6162):323-7 を参照されたい。

#### 【0017】

当業者は、本発明の実施に使用され得る、本明細書に記載されるものと同様又は同等の多くの方法及び物質を認識している。本発明の他の機能及び利点は、一例として本発明の実施形態の様々な機能を例示する、添付図面と共に得られる以下の詳細な説明から、明白となる。実際、本発明は、記載される方法及び物質には全く限定されていない。便宜上、明細書、実施例、及び添付の請求項にて利用される特定の用語を、ここで集める。

#### 【0018】

別段の定めが無い限り、或いは文脈から暗黙となっていない限り、次の用語及び句は、以下に提供される意味を含む。他に明確に定められていない限り、或いは文脈から明らかなでない限り、以下の用語及び句は、その用語又は句が属する分野で獲得された意味を除外しない。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的用语及び科学的用語は、本発明の属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本発明は、本明細書に記載される特定の方法、プロトコル、及び試薬には制限されず、そのため変動し得ることを理解されたい。本明細書で使用される定義及び専門用語は、特定の実施形態の説明を補助するために提供され、且つ、本発明の範囲が請求項によってのみ制限されることから請求された発明を制限するようには意図されていない。

#### 【0019】

本明細書で使用されるように、用語「含むこと (comprising)」又は「含む (comprises)」は、実施形態に有用な組成物、方法、及びそれらの各々の構成



要素に対する言及に使用され、有用であってもそうでなくとも、未特定の要素も含まれる。通常、本明細書で使用される用語は、包袋禁反言（“open” terms）として一般的に意図されていることは、当業者により理解されている（例えば、用語「含むこと（including）」は、「～を含むがこれらに限定されない」として解釈され、用語「有すること（having）」は「少なくとも～を有する」として解釈され、用語「含む（includes）」は、「～を含むがこれらに限定されない」として解釈されるべきである）。開放型専門用語「含むこと（comprising）」は、含むこと（including）、含有すること（containing）、又は有すること（having）などの用語の別名として、本発明を説明且つ請求するために本明細書で利用されるが、本発明又はその実施形態は代替的に、「～から成る」又は「～から実質的に成る」などの代わりの用語を使用して説明されることもある。

10

#### 【0020】

別段の定めが無い限り、用語「a」、「an」、「the」、及び、本出願の特定の実施形態を説明する文脈（特に請求項の文脈）に使用される同様の言及は、単数形と複数形の両方を包含すると解釈され得る。本明細書における値の範囲の列挙は単に、その範囲に含まれる別々の値それぞれを個別に指す省略表現方法として機能するように意図される。本明細書で他に示されない限り、個別の値はそれぞれ、あたかもそれが本明細書で別々に列挙されるかのように本明細書に組み込まれる。本明細書で他に示されない限り、又は文脈によって明確に否定されない限り、本明細書に記載される全ての方法は、任意の適切な順で実行することが出来る。本明細書中の特定の実施形態に関して提供される、あらゆる且つ全ての例、又は例示的な言語（例えば、「～など（such as）」）の使用は、単に本出願をより良く説明するように意図されるものであり、他に請求される出願の範囲に対する制限を提起しない。略語「e.g.」は、ラテン語の例えば（exempli gratia）に由来するものであり、非限定的な例を示すために本明細書で利用される。故に、略語「e.g.」は用語「例えば（for example）」と同義語である。本明細書中の言語は、出願の実行に不可欠な任意の請求されていない要素を示すものとして解釈されるべきでない。

20

#### 【0021】

本明細書で利用されるように、疾患、障害、又は病状に関して利用される時に、用語「処置する（treat）」、「処置（treatment）」、「処置すること（treating）」、或いは「改善（amelioration）」は、治療上の処置及び予防的又は防止的な手段の両方を指すものであり、その目的は、症状又は状態の進行又は重症度を防ぎ、逆転し、和らげ、改善し、阻害し、緩和し、遅くし、又は止めることである。用語「処置すること」は、疾病の少なくとも1つの副作用又は症状を低減又は和らげることを含む。処置は通常、1つ以上の症状又は臨床的指標が低減される場合に「有効」である。代替的に、疾患、障害、又は病状の進行が低減され又は止められる場合に、処置は「有効」である。即ち、「処置」は、症状又はマーカーの改善だけでなく、処置の無い状態に予期される症状の進行又は悪化を停止或いは少なくとも遅くすることを含む。また、「処置」は、処置が最終的に成功しない場合であっても、有用な結果を追跡又は得ること、或いは、個体が疾病を進行させる可能性を低下させることを意味する場合もある。処置を必要性とする者には、既に疾病を抱える者に加えて、疾病を抱える傾向がある者、又は疾病が予防されるべき者が挙げられる。

30

40

#### 【0022】

「有益な結果」又は「望ましい結果」は、限定されないが、疾患状態の重症度を和らげる又は軽減すること、疾患状態の悪化を防ぐこと、疾患状態を治癒すること、疾患状態の進行を防ぐこと、患者が疾患状態を進行させる可能性を低くすること、罹患率と死亡率を減少させること、及び患者の寿命又は平均寿命を延ばすことを含み得る。非限定的な例として、「有益な結果」又は「望ましい結果」は、1つ以上の症状の軽減、欠陥の程度の減少、腸の炎症及び／又は繊維症の安定した状態（即ち、悪化していない）、腸の炎症及び／又は繊維症の遅延又は減速、及び腸の炎症及び／又は繊維症に関連付けられる症状の改

50

善又は緩和であり得る。

【 0 0 2 3 】

「疾患」、「疾病」、及び「疾患状態」は、本明細書で使用されるように、腸の炎症又は腸の炎症に関連する疾病、疾患、又は障害の任意の形態、例えば腸の炎症、腸の繊維症、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、大腸炎、急性結腸炎、及び慢性大腸炎を含み得るが、これらに限定されない。

【 0 0 2 4 】

被験体の炎症性腸疾患（IBD）を進行させる可能性が高い又は低いことを予測する方法は：遺伝子／遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体においてIBDを進行させる可能性が高いことを予測する工程；或いはリスクアレルが検出されない場合、被験体においてIBDを進行させる可能性が低いことを予測する工程を含む。

10

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用されるような「リスク変異体」はアレルを指し、その存在は、リスク変異体を持たない個体と比べて、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含むがこれらに限定されない炎症性腸疾患に対する感受性の増大に関連付けられる。

【 0 0 2 6 】

「可能性が高いこと」は、本明細書で使用されるように、リスク変異体を持たない個体と比べて、リスク変異体が個体に存在する時の炎症性腸疾患に対する感受性の増加を指す。

【 0 0 2 7 】

「可能性が低いこと」は、本明細書で使用されるように、リスク変異体を持つ個体と比べて、リスク変異体が個体に存在しない時の炎症性腸疾患に対する感受性の減少を指す。

20

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用されるように、用語「投与すること」は、望ましい部位での薬剤の少なくとも部分的な局在化を結果としてもたらす方法又は経路による、本明細書に開示されるような薬剤の被験体への配置を指す。「投与経路」は、エアロゾル、経鼻、経口、エアロゾル、経粘膜、経皮、非経口、腸内、局部（topical）、又は局所を含むがこれらに限定されない、当該技術分野で既知のあらゆる投与経路を指す場合がある。「非経口」は、一般的に射出に関連する投与経路を指す、含んでいること、頭蓋内、脳室内、鞘内、硬膜外、硬膜内、眼窩内、点滴、動脈内、嚢内、心臓内、皮内、筋肉内、腹腔内、肺内、脊髄内、胸骨内、鞘内、子宮内、静脈内、クモ膜下、被膜内、皮下、経粘膜、又は経気管を含む注入に通常は関連付けられる投与経路を指す。非経口経路を介して、組成物は、点滴又は注入のための溶液又は懸濁液の形態、或いは凍結乾燥された粉末剤であり得る。腸内経路を介して、医薬組成物は、制御放出を可能にする錠剤、ゲルカプセル、糖衣錠、シロップ剤、懸濁液、溶液、粉末剤、果粒剤、乳剤、微粒子又はナノ粒子、或いは脂質小胞又は高分子ベシクルの形態であり得る。局部経路を介して、医薬組成物は、エアロゾル、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、懸濁液、溶液、又は乳剤の形態であり得る。本発明に従い、「投与すること」は自己投与であり得る。例えば、被験体が本明細書に開示されるような組成物を消費することは、「投与すること」と見なされる。

30

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用されるような用語「サンプル」又は「生物サンプル」は、生物学上の生物体から得られる又は単離されるサンプル、例えば被験体の血液サンプルを表す。典型的な生物サンプルは、限定されないが、頬の拭き取り検体；粘液；全血、血液、血清；血漿；尿；唾液；精液；リンパ液；糞の抽出物；痰；他の体液又は生物流体；細胞サンプル；及び／又は組織サンプルなどを含む。この用語はまた、上述のサンプルの混合物も含む。用語「サンプル」はまた、未処置の又は事前に処置した（又は事前に処理した）生物サンプルも含む。幾つかの実施形態において、サンプルは、被験体からの1つ以上の細胞を含み得る。

40

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用されるように、「被験体」はヒト又は動物を意味する。通常、動物は、

50

霊長類、げっ歯類、家畜、又は狩猟動物などの脊椎動物である。霊長類は、チンパンジー、カニクイザル、クモザル、及びマカク、例えばアカゲザルを含む。げっ歯類は、マウス、ラット、ヤマネズミ、フェレット、ウサギ、及びハムスターを含む。家畜及び狩猟動物は、雌牛、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコの種、例えば飼いネコ、並びにイヌの種、例えばイヌ、キツネ、オオカミを含む。用語「患者」、「個体」、及び「被験体」は、本明細書で互換的に使用される。一実施形態において、被験体は哺乳動物である。哺乳動物は、ヒト、ヒト以外の霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、又は雌牛であり得るが、これらの例に限定されない。加えて、本明細書に記載される方法は、家畜及び／又はペットを処置するために使用することができる。

#### 【0031】

本明細書で使用されるような「哺乳動物」は、限定されないが、ヒト、及び、チンパンジー並びに他の類人猿及びサル種などのヒト以外の霊長類；ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、及びウマなどの家畜；イヌ及びネコなどの飼育哺乳動物；マウス、ラット、及びモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物を含むがこれらに限定されない、哺乳動物の分類の員を指す。この用語は特定の年齢や性を表さない。故に、成人及び新生児の被験体の他、胎児は、オス又はメスにかかわらず、この用語の範囲内に含まれるように意図される。

#### 【0032】

被験体は、処置の必要がある疾病（例えば腸の炎症及び／又は繊維症、IBD、CD、UC、大腸炎、急性結腸炎、及び慢性大腸炎）、又はその疾病に関連する1つ以上の合併症に苦しんでいる、又はそれを抱えていると以前に診断或いは識別され、及び随意に、疾病又はその疾病に関連する1つ以上の合併症の処置を既に受けたことのある、被験体であり得る。代替的に、被験体はまた、疾病、又は疾病に関連する1つ以上の合併症を持つと以前に診断されていない被験体でもある。例えば、被験体は、疾病又はその疾病に関連する1つ以上の合併症の1つ以上のリスク因子を提示する被験体、或いはリスク因子を提示しない被験体であり得る。特定の疾病の処置を「必要とする被験体」は、疾病を抱える疑いがある、疾病を抱えていると診断される、疾病の処置を既に受けた又は処置を受けている、疾病が処置されていない、或いは疾病を進行させる危険のある、被験体であり得る。

#### 【0033】

用語「統計的に有意」又は「有意に」は、差が存在するという統計的な証拠を指す。これは、帰無仮説が実際に真である時に、帰無仮説を拒む決定を下す可能性として定められる。この決定はp値を用いて頻繁に下される。

#### 【0034】

本明細書で使用されるように、特定の人口における疾患のオッズ（「a disease's Odds」 or 「Odds of a disease」）は、そのような人口における疾患可能性と非疾患可能性との比率として定義される（即ち、疾患のオッズ = 疾患可能性 / 非疾患可能性）。

#### 【0035】

本明細書で使用されるように、疾患に関して、リスクアレルのオッズ比（「a risk allele's Odds Ratio (OR)」 or 「Odds Ratio (OR) of a risk allele」）は、リスクアレルの保因人口における疾患のオッズとリスクアレルを保因しない人口における疾患のオッズとの比率として定義される。（即ち、リスクアレルのOR = 保因者の疾患のオッズ / 非保因者の疾患のオッズ）。

#### 【0036】

##### 発明の方法

本発明は、IBDなどの疾病に関連した遺伝子／遺伝子座を同定する方法を提供する。これらの遺伝子／遺伝子座の同定は、IBDに関する人口の重症度分類のために使用することができる。環境上の後成的な要因を調整することができる予防的介入の送達により集団に影響を与える目的で、IBDの危険のある人々を同定するために、出生時にそのようなツールを使用することができる。本発明はまた、IBDを診断する方法、及び精密な医学手法としてIBD治療計画を個別的に取り扱う方法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 7 】

## 予測

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を進行させる可能性が高い又は低いことを予測する方法を提供し、該方法は：遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体において I B D を進行させる可能性が高いことを予測する工程；或いはリスクアレルが検出されない場合、被験体において I B D を進行させる可能性が低いことを予測する工程を含む。

## 【 0 0 3 8 】

様々な実施形態において、遺伝子 / 遺伝子座は、 S L C 2 6 A 4、 D L G 4、 G I P R、 Z H X 3、 T N R C 6 B、 C D K 6、 P R R 5 L、 W N T 2 B、 L R R C 1 6 A、 H I S T 1 クラスター（全てのヒストンクラスター 1 遺伝子）、 G T F 2 I R D 2 B、 E T S 1、 S L C 5 A 1、又は T E T 2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子 / 遺伝子座は、 E T S 1、 H I S T 1 クラスター（全てのヒストンクラスター 1 遺伝子）、 C D K 6、 L R R C 1 6 A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子 / 遺伝子座は E T S 1 を含む。様々な実施形態において、遺伝子 / 遺伝子座は H I S T 1 クラスター（全てのヒストンクラスター 1 遺伝子）を含む。様々な実施形態において、遺伝子 / 遺伝子座は C D K 6 を含む。様々な実施形態において、遺伝子 / 遺伝子座は L R R C 1 6 A を含む。様々な実施形態において、遺伝子 / 遺伝子座は、 S E Q I D N O : 1 - S E Q I D N O : 3 4 1 のうち 1 つ以上を含む。

## 【 0 0 3 9 】

他の様々な実施形態において、被験体の遺伝子型を同定する工程は、被験体からサンプルを得る工程；及び遺伝子 / 遺伝子座でのリスクアレルについてサンプルの遺伝子型を同定する工程を含む。また他の実施形態において、サンプルの遺伝子型を同定する工程は、リスクアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブにサンプルを接触させる工程；オリゴヌクレオチドプローブとリスクアレルの間に、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を生成する工程；及びアレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体の検出後、リスクアレルを検出する工程；或いはアレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を検出しなかった場合に、リスクアレルを検出しない工程を含む。幾つかの実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブは蛍光色素で標識され、ここで、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体の検出は、オリゴヌクレオチドプローブから蛍光シグナルを検出することを含む。他の実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブはレポーター色素及びクエンチャー色素を含む。

## 【 0 0 4 0 】

様々な実施形態において、前記方法は、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を形成した後に P C R 増幅を行なう工程を更に含む。

## 【 0 0 4 1 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を進行させる可能性が高い又は低いことを予測する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体において I B D を進行させる可能性が高いことを予測する工程；或いはリスクアレルが検出されない場合、被験体において I B D を進行させる可能性が低いことを予測する工程を含む。

## 【 0 0 4 2 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を進行させる可能性が高いことを予測する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体において I B D を進行させる可能性が高いことを予測する工程を含む。

## 【 0 0 4 3 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を進行させる可能性が低いことを予測する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体において I B D を

進行させる可能性が低いことを予測する工程を含む。

【 0 0 4 4 】

本発明に従い、I B Dを進行させる可能性が高い又は低いことは、被験体が属する一般の人口と比較して、被験体がI B Dを進行させる可能性が多い又は少ないことを意味する。

【 0 0 4 5 】

診断

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（I B D）を診断する方法を提供し、該方法は：遺伝子／遺伝子座でのリスクアレルについて被験体のサンプルの遺伝子型を同定する工程；リスクアレルの検出後、被験体のI B Dを診断する工程；及びI B Dと診断された被験体にI B D治療を施す工程であって、それにより被験体のI B Dを処置する、工程を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座は、S L C 2 6 A 4、D L G 4、G I P R、Z H X 3、T N R C 6 B、C D K 6、P R R 5 L、W N T 2 B、L R R C 1 6 A、H I S T 1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、G T F 2 I R D 2 B、E T S 1、S L C 5 A 1、又はT E T 2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座は、E T S 1、H I S T 1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、C D K 6、L R R C 1 6 A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はE T S 1を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はH I S T 1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はC D K 6を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はL R R C 1 6 Aを含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座は、S E Q I D N O：1 - S E Q I D N O：3 4 1のうち1つ以上を含む。幾つかの実施形態において、I B D治療は、抗T N F治療、抗T L 1 A治療、結腸切除、又はそれらの組み合わせを含む。

10

20

【 0 0 4 6 】

本発明の様々な実施形態は、遺伝子／遺伝子座でのリスクアレルについて被験体のサンプルの遺伝子型を同定する工程；リスクアレルの検出後、被験体のI B Dを診断する工程；及びI B Dと診断された被験体にI B D治療を施す工程であって、それにより被験体のI B Dを処置する、工程を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座は、S L C 2 6 A 4、D L G 4、G I P R、Z H X 3、T N R C 6 B、C D K 6、P R R 5 L、W N T 2 B、L R R C 1 6 A、H I S T 1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、G T F 2 I R D 2 B、E T S 1、S L C 5 A 1、又はT E T 2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座は、E T S 1、H I S T 1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、C D K 6、L R R C 1 6 A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はE T S 1を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はH I S T 1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はC D K 6を含む。様々な実施形態において、遺伝子／遺伝子座はL R R C 1 6 Aを含む。様々な他の実施形態において、遺伝子／遺伝子座は、S E Q I D N O：1 - S E Q I D N O：3 4 1のうち1つ以上を含む。様々な実施形態において、前記方法は、被験体にI B D治療を提供する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、I B D治療は、抗T N F治療、抗T L 1 A治療、結腸切除、又はそれらの組み合わせを含む。

30

40

【 0 0 4 7 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（I B D）に対する感受性を同定する、又はそれに対する保護を同定する方法を提供する。該方法は、遺伝子／遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体のI B Dに対する感受性を同定する工程；或いはリスクアレルの検出後、被験体のI B Dに対する保護を同定する工程を含む。

【 0 0 4 8 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（I B D）に対する感受性を同定する方法を提供する。該方法は、遺伝子／遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子

50

型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体の I B D に対する感受性を同定する工程を含む。

【 0 0 4 9 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）に対する保護を同定する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体の I B D に対する保護を同定する工程を含む。

【 0 0 5 0 】

本発明に従い、 I B D に対する感受性は、被験体が属する一般的人口と比較して、被験体が I B D を進行させる可能性が多いことを意味する。本発明に従い、 I B D に対する保護は、被験体が属する一般的人口と比較して、被験体が I B D を進行させる可能性が少ないことを意味する。

10

【 0 0 5 1 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を診断する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体の I B D を診断する工程；或いはリスクアレルの検出がない場合、被験体の I B D を診断しない工程を含む。

【 0 0 5 2 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を診断する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；リスクアレルを検出する工程；及び被験体の I B D を診断する工程を含む。

20

【 0 0 5 3 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を処置する方法を提供する。該方法は、本明細書に記載されるような方法に従い I B D と診断された被験体に I B D 治療を施す工程であって、それにより被験体の I B D を処置する、工程を含む。様々な実施形態において、前記方法は、被験体に I B D 治療を提供する工程を更に含む。

【 0 0 5 4 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を処置する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体に I B D 治療を施す工程；或いはリスクアレルの検出がない場合、被験体に I B D 治療を施さない工程を含む。様々な実施形態において、前記方法は、被験体に I B D 治療を提供する工程を更に含む。

30

【 0 0 5 5 】

本発明の様々な実施形態は、被験体の炎症性腸疾患（ I B D ）を処置する方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；リスクアレルを検出する工程；及び I B D とされた被験体に I B D 治療を施す工程であって、それにより被験体の I B D を処置する、工程を含む。様々な実施形態において、前記方法は、被験体に I B D 治療を提供する工程を更に含む。

【 0 0 5 6 】

本発明の様々な実施形態は、被験体に炎症性腸疾患（ I B D ）治療を施す方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；及びリスクアレルの検出後、被験体に I B D 治療を施す工程；或いはリスクアレルの検出がない場合、被験体に I B D 治療を施さない工程を含む。

40

【 0 0 5 7 】

本発明の様々な実施形態は、被験体に炎症性腸疾患（ I B D ）治療を施す方法を提供する。該方法は、遺伝子 / 遺伝子座のリスクアレルについて被験体の遺伝子型を同定する工程；リスクアレルを検出する工程；及び被験体 I B D 治療を施す工程を含む。

【 0 0 5 8 】

様々な実施形態において、 I B D 治療は、抗 T N F 治療、抗 T L 1 A 治療、結腸切除、又はそれらの組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、 I B D 治療は抗 T N F 抗体

50

である。幾つかの実施形態において、IBD治療は抗TL1A抗体である。幾つかの実施形態において、IBD治療は結腸切除である。

#### 【0059】

様々な実施形態において、被験体はヒトである。幾つかの実施形態において、被験体は子供である。幾つかの実施形態において、被験体は十代である。他の実施形態において、被験体は成人である。様々な実施形態において、IBDはクローン病(CD)又は潰瘍性大腸炎(UC)である。

#### 【0060】

様々な実施形態において、サンプルは、頬の拭き取り検体；粘液；全血；血液；血清；血漿；尿；唾液；精液；リンパ液；糞の抽出物；痰；他の体液又は生物流体；細胞サンプル；又は組織サンプル；或いはそれらの組み合わせである。様々な実施形態において、サンプルは、個体の核酸を含む。幾つかの実施形態において、核酸はゲノムDNAを含む。様々な実施形態において、被験体は体液である。幾つかの実施形態において、体液は、全血、血漿、唾液、粘液、又は頬の拭き取り検体である。様々な実施形態において、サンプルは細胞又は組織である。幾つかの実施形態において、細胞は血液細胞である。幾つかの実施形態において、細胞は、被験体から得られ且つエプスタイン・バーウイルスで変換された血液細胞株（例えばリンパ芽球様細胞株）である。

#### 【0061】

様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SEQ ID NO: 1 - 341として表1に列挙される遺伝子/遺伝子座のうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又はそれ以上、或いはそれらの全てを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1、又はTET2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座は、ETS1、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、CDK6、LRRC16A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はETS1を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はHIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はCDK6を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はLRRC16Aを含む。各遺伝子は、次の配列を含むことができる：SLC26A4（SEQ ID NO: 1 - 6）；DLG4（SEQ ID NO: 7）；GIPR（SEQ ID NO: 8 - 27）；ZHX3（SEQ ID NO: 28 - 30）；TNRC6B（SEQ ID NO: 31 - 38）；CDK6（SEQ ID NO: 39 - 40）；PRR5L（SEQ ID NO: 41 - 54）；WNT2B（SEQ ID NO: 55 - 58）；LRRC16A（SEQ ID NO: 59 - 75、335）；HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子 - SEQ ID NO: 76 - 173、338、339）；GTF2IRD2B（SEQ ID NO: 174 - 180）；ETS1（SEQ ID NO: 181 - 325）；SLC5A1（SEQ ID NO: 326 - 327）；及びTET2（SEQ ID NO: 328 - 332、334）。

#### 【0062】

様々な実施形態において、リスクアレルは、SEQ ID NO: 1 - 341として表1に列挙されるリスクアレルのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、又はそれ以上、或いはそれらの全てを含む。特定の実施形態において、リスクアレルは、SEQ ID NO: 1 - 341として表1に列挙されるリスクアレルのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73

10

20

30

40

50

、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、99、100、又はそれ以上、或いはその全てを含む。様々な実施形態において、リスクアレルは、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されたリスクアレルのうちN個を含み、ここで、Nは、341以下の自然数（即ち、1 ≤ N ≤ 341）である。様々な実施形態において、リスクアレルは、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されたリスクアレルのうち1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60、60-65、65-70、70-75、75-80、80-85、85-90、90-95、又は95-100を含む。様々な実施形態において、リスクアレルは、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されたリスクアレルのうち100-105、105-110、110-115、115-120、120-125、125-130、130-135、135-140、140-145、145-150、150-155、155-160、160-165、165-170、170-175、175-180、180-185、185-190、190-195、又は195-200を含む。様々な実施形態において、リスクアレルは、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されたリスクアレルのうち200-205、205-210、210-215、215-220、220-225、225-230、230-235、235-240、240-245、245-250、250-255、255-260、260-265、265-270、270-275、275-280、280-285、285-290、290-295、又は295-300を含む。様々な実施形態において、リスクアレルは、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されたリスクアレルのうち300-305、305-310、310-315、315-320、320-325、又は330-341を含む。

#### 【0063】

幾つかの実施形態において、被験体の遺伝子型は、被験体上で行われた以前の遺伝子試験又はゲノム試験から得ることができ、そのような以前の試験は、特にIBD又は任意の疾病に対しては行われなかった。例えば、被験体の遺伝子型は、被験体のゲノム配列決定結果の分析から得ることができ、又は、被験体個人の遺伝子情報又はゲノム情報を保管するデータベースから得ることができる。これら実施形態において、被験体の遺伝子型を同定することは、既に利用可能なデータを獲得且つ分析することを含むため、被験体に対して臨床試験を行うことを必要としない。他の実施形態において、例えば、個人の遺伝子情報又はゲノム情報が利用可能でない時、又は被験体或いは医師が新たな臨床試験を望む時、被験体の遺伝子型の同定は被験体に対する臨床試験の実行を必要とする。

#### 【0064】

本発明の様々な実施例において、被験体の遺伝子型を同定する工程は、被験体からサンプルを得る工程；及び遺伝子/遺伝子座でのリスクアレルについてサンプルの遺伝子型を同定する工程を含む。

#### 【0065】

幾つかの実施形態において、サンプルの遺伝子型を同定する工程は、リスクアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブにサンプルを接触させる工程；オリゴヌクレオチドプローブとリスクアレルの間に、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を生成する工程；及びアレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体の検出後、リスクアレルを検出する工程；或いはアレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を検出しなかった場合に、リスクアレルを検出しない工程を含む。様々な実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブは蛍光色素で標識され、ここで、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体の検出は、オリゴヌクレオチドプローブから蛍光シグナルを検出することを含む。様々な実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブはレポーター色素及びクエンチャー色素を含む。特定の実施形態において、前記方法は、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を形成した後にPCR増幅を行なう工程を更に含む。様々な実施形態において、アレルに特異的なハイブリダイゼーション複合体を検出する工程は、アレルに特

10

20

30

40

50



異的なハイブリダイゼーション複合体の電気泳動移動度を検出する工程を含む。

【 0 0 6 6 】

様々な実施形態において、サンプルの遺伝子型を同定する工程は、S N Pのアレルに特異的に結合する検出剤にサンプルを接触させること；及び検出剤とS N Pのアレルとの間の結合レベルを検出することにより、サンプル中のS N Pのアレルを検出する工程を含む。アレルは、遺伝子型同定アッセイ、P C R、逆転写P C R、リアルタイムP C R、マイクロアレイ、DNA配列決定、及びRNA配列決定の技術により検出することができる。

【 0 0 6 7 】

本発明の様々な実施形態は組成物を提供する。様々な実施形態において、組成物は、1つ以上の遺伝子/遺伝子座にて1つ以上のアレルに特異的に結合する1つ以上の検出剤を含む。この組成物は、疾病に関連付けられる遺伝子/遺伝子座を同定するために、及び/又はI B Dを進行させる可能性が低い又は高いことを予測するために、及び/又はI B Dに対する感受性又は保護を予測するために、及び/又はI B Dを診断するために、及び/又はI B Dを処置するために、及び/又はI B D治療を施すために使用され得る。

【 0 0 6 8 】

様々な実施形態において、検出剤は、オリゴヌクレオチドプローブ、核酸、DNA、RNA、アプタマー、ペプチド、タンパク質、抗体、アビマー ( a v i m e r s )、又は小分子、或いはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、検出剤は、S N Pのアレルを標的とする、アレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブである。様々な実施形態において、S N Pのアレルはマイクロアレイの使用により検出される。幾つかの実施形態において、マイクロアレイは、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ、DNAマイクロアレイ、c D N Aマイクロアレイ、RNAマイクロアレイ、ペプチドマイクロアレイ、タンパク質マイクロアレイ、又は抗体マイクロアレイである、或いはそれらの組み合わせである。

【 0 0 6 9 】

様々な実施形態において、S N Pのアレルを検出する工程は：S N Pのアレルを標的とする、1つ以上のアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブにサンプルを接触させる工程；S N Pのアレルと上述のアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブとの間でのアレルに特異的な結合を介して、二本鎖構造のハイブリダイゼーション複合体を生成する工程；及びS N Pのアレルと上述のアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブとの間でのアレルに特異的な結合を介して新たに生成された二本鎖構造のハイブリダイゼーション複合体を検出する工程を含む。幾つかの実施形態において、前記方法は、二本鎖ハイブリダイゼーション複合体のP C R増幅を行なう工程を更に含む。

【 0 0 7 0 】

様々な実施形態において、本発明は、アレル (例えば、表1に列挙される主要なアレル、小さなアレル、リスクアレル、及び非リスクアレル) の各々のために、アレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブを提供する。本発明に従い、上述のアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブは、約10 - 15、15 - 20、20 - 25、25 - 30、30 - 35、35 - 40、40 - 45、又は45 - 50のヌクレオチドを含む場合があり；それらは、本明細書に開示されるようなS N Pの多形性の位置を包含する配列セグメントと同一、或いは相補的であり；そして、多形性の位置にて1つ又は他のアレルに特異的である。非限定的な例について、r s 1 0 2 4 7 4 8 7は、その多形性の位置 (例えば、次の例となる配列 ( S E Q I D N O : 1 ) のヌクレオチド501にある「 Y 」) にて (前方の鎖の文脈における) T又はC何れかのアレルを有している。

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

【表 1】

```

CCTAAGGAAG TTCTAGACTA GTGTTTCATG GAGCCCATTG TTTTAAATTA AAAGTAGCCA
60
TTTAAAAAAA TTAAAGTCCC AGAAAATGAC CATTAGAATA TGCAATTTAA AAATAGCAAA
120
TAAAACAAAC TAAGGTTTTT TTGAACAGAT ATATAGAAAC AAAATTTTAC TTAGTTTACA
180
ATATAACAT GCATTTTACA TTAGCATTA AATGCTATTG TGATTTATCT CTCTTTCAAA
240
TACTATTGCC TCTACTTACA CAATCATATT TGTCCTTTTCG CCACAATCTG CCTATTTTCAG
300
CAAAGTGCAT CAGCATTCCC TTTAAGTTTC CCAATGCTAA AGCTGCCAGG ACGGACTGTG
360
AAAAACACAA ACATCAGATG TACTTTAAGT TAATGAAATA AACCACAGGG AAGCAAAGGT
420
GAAGGCTATA GATAAGTGTG TGCTTTAAAG GGCCTCAAAG CAAATCAAAG CATTACACCC
480
TTTTCCGGTG TCGCATGCCA YGCAAGACAC ACCAGAACTG GGACTCTGAC CTGTTCCCTAT
540
GAATGACTTT GTCCCCACAA CAGTGACAAG GCCTAGGCTG CTCTTGTGAT TATGAGATAG
600
ATGATCTGAT GGCCTTTAGT AGCCTGCACC TTGGGACAGA GAAAGGCAGA CCTTCAGACC
660
TATGACAGAC TAACATTTGG AATAAATTCC TCCAAGCAG AGACAGTCTA ATGTGTGTTT
720
GTTTATTGGA GTCAAGGAGA TGGGGGTTGC TCTTTGTTAA AAAAAAAAT AGCTTGGGAA
780
GCTTGAGGTC CTGGAATGAG ATGACTTGAG GCGGGCTTTC TGGGACAGCA TGAAACATAT
840
CTATCTAGTT CCTGCTATAT CCCCAGAACC TACTATGTTA AATGCATACA GGAGGGGCTT
900
TAAAATTAGT CAGTGAATGA GTGGCTGAGC CAATGAATGA ATATTTCCCA GGCCAGTACT
960
AATCCCTACA GCCAAGCTTC AGACTTCCAA TTCTTCCACA G 1001

```

10

20

30

## 【 0 0 7 2 】

従って、rs10247487でのTアレルのためのアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブは、非限定的な例として、21のヌクレオチドを含む場合があり；これら21のヌクレオチドは、ヌクレオチド501がTアレルとして設定される上記の例となる配列の配列セグメント481-501、482-502、483-503、484-504、485-505、486-506、487-507、488-508、489-509、490-511、491-511、492-512、493-513、494-514、495-515、496-516、497-517、498-518、499-519、500-520、又は501-521と同一、或いは相補的の何れかである。逆に、rs10247487でのCアレルのためのアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブは、非限定的な例として、21のヌクレオチドを含む場合があり；これら21のヌクレオチドは、ヌクレオチド501がCアレルとして設定される上記の例となる配列の配列セグメント481-501、482-502、483-503、484-504、485-505、486-506、487-507、488-508、489-509、490-511、491-511、492-512、493-513、494-514、495-515、496-516、497-517、498-518、499-519、500-520、又は501-521と同一、或いは相補的の何れかである。

40

## 【 0 0 7 3 】

様々な実施形態において、前記アレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブは1つ以

50

上の蛍光色素で標識され、ここで、二本鎖ハイブリダイゼーション複合体の検出は、蛍光色素から蛍光シグナルを検出することを含む。幾つかの実施形態において、前記アレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブはレポーター色素及びクエンチャー色素で標識される。幾つかの実施形態において、二本鎖ハイブリダイゼーション複合体を検出する工程は、二本鎖ハイブリダイゼーション複合体の電気泳動移動度を検出する工程を含む。

【0074】

様々な方法を使用して、変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在を検出することができる。例として、個体からの核酸の酵素的な増幅は、後の分析のために核酸を得るために使用され得る。変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在はまた、酵素的な増幅がない個体の核酸から直接判定され得る。

【0075】

変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在の検出は、ポリメラーゼ連鎖反応による個体の核酸の増幅を含み得る。核酸の増幅のためのポリメラーゼ連鎖反応の使用は、当該技術分野で周知である（例えば、Mullis et al. (Eds.), The Polymerase Chain Reaction, Birkhauser, Boston, (1994)を参照）。

【0076】

個体からの核酸の分析は、増幅の有無にかかわらず、様々な技術のうち何れかを使用し行われてもよい。有用な技術には、限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応に基づく分析、配列分析、及び電気泳動分析が含まれる。本明細書で使用されるように、用語「核酸」は、例えばゲノムDNA、cDNA、及びmRNAを含む、一本鎖又は二本鎖DNA又はRNA分子などのポリヌクレオチドを意味する。核酸という用語は、天然及び合成由来の核酸分子の他に、天然の核酸分子のセンス鎖又はアンチセンス鎖、或いはその両方を表す線形、環状、又は分枝の構成の分子も包含する。

【0077】

Applied Biosystemsから入手可能なTaqman Bアレル判別アッセイは、変異型アレルの存在又は不在を判定するのに有用であり得る。Taqman Bアレル判別アッセイにおいて、各アレルのために特異的、蛍光、色素で標識されたプローブが構築される。プローブは、各アレルの増幅を識別するためにFAM及びVIC-TMなどの異なる蛍光レポーター色素を含む。加えて、プローブはそれぞれ、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)により蛍光をクエンチするクエンチャー色素を一端に有している。PCRの間に、プローブはそれぞれ、個体からの核酸中の相補的配列に特異的にアニールされる。Taqポリメラーゼの5'ヌクレアーゼ活性を使用して、アレルにハイブリダイズするプローブのみを切断する。切断は、クエンチャー色素からレポーター色素を分離し、その結果、レポーター色素により蛍光が増大する。故に、PCR増幅により生成された蛍光シグナルは、どのアレルがサンプルに存在するかを示す。プローブとアレルとのミスマッチは、Taqポリメラーゼによる、プローブハイブリダイゼーション及び切断の両方の効率を減らし、その結果蛍光シグナルほとんどもたらさなくなるか、全くもたらさなくなる。アレル判別アッセイにおける改善された特異性は、例えばKutyavinらの「3'-minor groove binder-DNA probes increase sequence specificity at PCR extension temperature, "Nucleic Acids Research 28:655-661 (2000)」に記載されるように、DNAマイナーグループバインダー(minor groove binder)(MGB)群をDNAプローブに抱合させることによって達成することができる。マイナーグループバインダーには、限定されないが、ジヒドロシクロピロロインドールトリペプチド(DPI)などの化合物が含まれる。

【0078】

配列分析は、変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在を判定することにも有用な場合がある。

【0079】

10

20

30

40

50

制限酵素断片長多型 (RFLP) 分析も、特定の変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在を判定することに有用な場合がある (Jarcho et al., in Dracopoli et al., Current Protocols in Human Genetics pages 2.7.1 - 2.7.5, John Wiley & Sons, New York; Innis et al., (Ed.), PCR Protocols, San Diego: Academic Press, Inc. (1990))。本明細書で使用されるように、制限酵素断片長多型分析は、核酸の分解を触媒し、且つ特定塩基配列、一般的にパリンドローム又は逆向き反復配列を認識する、エンドヌクレアーゼである制限酵素を使用して遺伝的多型を識別するための方法である。当業者は、RFLP分析の使用が多型部位にて2つのアレルを識別することができる酵素に依存することを理解している。

10

#### 【0080】

アレルに特異的なオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションも、変異型アレル又はハプロタイプを検出するために使用され得る。アレルに特異的なオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションは、例えば変異型アレル又はハプロタイプを包含する配列に完全に相補的な配列を有する、標識されたオリゴヌクレオチドプローブの使用に基づく。適切な条件下で、アレルに特異的なプローブは、変異型アレル又はハプロタイプを含有する核酸にハイブリダイズするが、プローブと比較して1つ以上のヌクレオチドのミスマッチがある他のアレル又はハプロタイプにはハイブリダイズしない。望ましい場合、代替的なアレルに一致する第2のアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブを使用することができる。同様に、アレルに特異的なオリゴヌクレオチド増幅の技術は、例えば、変異型アレル又はハプロタイプのヌクレオチド配列に完全に相補的であるが、他のアレル又はハプロタイプと比べて1つ以上のミスマッチがある、アレルに特異的なオリゴヌクレオチドプライマーの使用によって変異型アレル又はハプロタイプを選択的に増幅するために使用することができる (上述の Mullis et al., (1994))。当業者は、変異型アレル又はハプロタイプと他のアレル又はハプロタイプとを識別する1つ以上のヌクレオチドのミスマッチが、アレルに特異的なオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションにおいて使用されるべきアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプライマーの中心に好ましくは位置付けられると理解している。対照的に、PCR増幅に使用されるべきアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプライマーは、プライマーの3'末端にて変異型アレル又はハプロタイプと他のアレルとを識別する1つ以上のヌクレオチドのミスマッチを好ましくは含有している。

20

30

#### 【0081】

ヘテロ二本鎖移動度アッセイ (HMA) は、変異型アレル又はハプロタイプを検出するために使用され得る別の周知のアッセイである。HMAは多形性の配列の存在を検出するのに有用であり、このことは、ミスマッチを抱えるDNA二本鎖が、完全に塩基対の二本鎖の移動度に比べてポリアクリルアミドゲルにおける移動度を低減したからである (Dewart et al., Science 262: 1257 - 1261 (1993); White et al., Genomics 12: 301 - 306 (1992))。

#### 【0082】

40

一本鎖の立体配座多形 (SSCP) の技術も、変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在を検出するために使用され得る (Hayashi, K., Methods Appl. 1: 34 - 38 (1991)を参照)。この技術を使用して、非変性ゲル電気泳動時に改変された電気泳動移動度を生成する一本鎖DNAの二次構造の差に基づいて、突然変異を検出することができる。多形性の断片は、試験断片と、既知のアレルを含有する対応する標準断片との電気泳動パターンを比較することにより検出される。

#### 【0083】

変性剤濃度勾配ゲル電気泳動 (DGGE) も、変異型アレル又はハプロタイプを検出するために使用され得る。DGGEにおいて、二本鎖DNAは、増大する濃度の変性剤含有するゲルにおいて電気泳動にかけられ；ミスマッチしたアレルで構成された二本鎖断片は

50

、完全に相補的な配列と比較するとより急速に溶解して、そのような断片を異なって移動させるセグメントを持つ (Sheffield et al., "Identifying DNA Polymorphisms by Denaturing Gradient Gel Electrophoresis" in Innis et al., supra, 1990)。

【0084】

変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在を判定するのに有用な他の分子法が当該技術分野で知られており、本発明の方法に有用である。変異型アレル又はハプロタイプの存在又は不在を判定するための他の周知の手法には、自動化配列決定及びRNAaseミスマッチ技術が含まれる (Winter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 82:7575-7579 (1985))。更に、当業者は、複アレル又はハプロタイプの存在又は不在が判定される場合に、分子法の任意の組み合わせにより個々のアレル又はハプロタイプを検出することができることを理解している。通常は、Birren et al. (Eds.) Genome Analysis: A Laboratory Manual Volume 1 (Analyzing DNA) New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1997)を参照されたい。加えて、当業者は、個々の反応又は単一の反応において複アレルを検出することができること(「マルチプレックス」アッセイ)を理解している。上記を考慮して、当業者は、本発明の方法が、上述の周知のアッセイ又は別の当該技術分野で認識された遺伝子アッセイのうち1つ又は任意の組み合わせを使用して実施されることを理解している。

【0085】

遺伝子同定

本発明の様々な実施形態は、疾病に関連付けられる遺伝子/遺伝子座を同定する方法を提供し、該方法は：疾病のコホートのサンプルから遺伝子データを獲得する工程；遺伝子データ上でGLS変換を行う工程であって、それにより遺伝子データの相関を失わせる、工程；GLS変換された遺伝子データについて遺伝子に基づく分析を行なう工程；及び疾病に関連付けられる遺伝子/遺伝子座を同定する工程を含む。様々な実施形態において、疾病は、IBD、CD、又はUC、或いはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、コホートは、相関のある被験体又は家族被験体を含む。他の実施形態において、遺伝子データはSNP遺伝子型を含む。また他の実施形態において、GLS変換を行う工程は、次の関数

【0086】

【数2】

$$G = \Sigma_o^{-1/2}$$

$$Gy = GX\beta + Ge$$

$$\hat{\beta}_{GLS} = (X'\Sigma_o^{-1}X)^{-1}X'\Sigma_o^{-1}y$$

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

或いはそれらの組み合わせに従い遺伝子データを変換する工程を含む。

【0087】

様々な実施形態において、遺伝子に基づく分析を行う工程は、独立している又は相関しない被験体の想定に基づいて、遺伝子に基づく試験を適用する工程を含む。様々な実施形態において、遺伝子に基づく分析を行う工程は、C-アルファ、SKAT、SKAT-C、Common Rare、CMC、WSS、可変閾値、又は包括的アプローチ、或いはそれらの組み合わせを適用する工程を含む。

## 【 0 0 8 8 】

本発明の様々な実施形態は、疾病に関連付けられる遺伝子／遺伝子座を同定する方法を提供する。該方法は、疾病のコホートのサンプルから遺伝子データを獲得する工程；遺伝子データ上で G L S 変換を行う工程であって、それにより遺伝子データの相関を失わせる、工程； G L S 変換された遺伝子データについて遺伝子に基づく分析を行なう工程；及び疾病に関連付けられる遺伝子／遺伝子座を同定する工程を含む。様々な実施形態において、疾病は、 I B D、 C D、又は U C、或いはそれらの組み合わせである。

## 【 0 0 8 9 】

様々な実施形態において、コホートは、相関のある被験体又は家族被験体を含む。幾つかの実施形態において、コホートは、疾病を抱えると診断された症例被験体を含む。幾つかの実施形態において、コホートは、健康である又は疾病を抱えると診断されていない対照被験体を含む。様々な実施形態において、遺伝子データは S N P 遺伝子型を含む。

10

## 【 0 0 9 0 】

様々な実施形態において、 G L S 変換を行う工程は、上述の関数 ( 5 ) - ( 8 ) に従い遺伝子データを変換する工程を含む。様々な実施形態において、遺伝子に基づく分析を行う工程は、独立している又は相関しない被験体の想定に基づいて、遺伝子に基づく試験を適用する工程を含む。様々な実施形態において、遺伝子に基づく分析を行う工程は、 C - アルファ、 S K A T、 S K A T - C o m m o n R a r e、 C M C、 W S S、可変閾値、又は包括的アプローチ、或いはそれらの組み合わせを適用する工程を含む。

## 【 0 0 9 1 】

発明のキット

20

本発明の様々な実施形態はキットも提供する。キットは、 1 つ以上の遺伝子／遺伝子座にて 1 つ以上のアレルを検出するための 1 つ以上の検出剤；疾病に関連付けられる遺伝子／遺伝子座を同定するための、及び／又は I B D を進行させる可能性が低い又は高いことを予測するための、及び／又は I B D に対する感受性又は保護を予測するための、及び／又は I B D を診断するための、及び／又は I B D を処置するための、及び／又は I B D 治療を施すための薬剤を使用する際の指示書から成る、又はそれらから実質的に成る、或いはそれらを含み得る。幾つかの実施形態において、 1 つ以上のアレルは I B D に関連付けられるリスクアレルである。

## 【 0 0 9 2 】

本発明の様々な実施形態はキットも提供する。キットは、 1 つ以上の遺伝子／遺伝子座にて 1 つ以上のアレルを検出するための 1 つ以上の検出剤；疾病に関連付けられる遺伝子／遺伝子座を同定するための薬剤を使用する際の指示書から成る、又はそれらから実質的に成る、或いはそれらを含み得る。様々な実施形態において、キットは、疾病のコホートから得られたサンプルを更に含む。様々な実施形態において、疾病は、 I B D、クローン病 ( C D )、又は潰瘍性大腸炎 ( U C ) である。

30

## 【 0 0 9 3 】

本発明の様々な実施形態はキットも提供する。キットは、 1 つ以上の遺伝子／遺伝子座にて 1 つ以上のリスクアレルを検出するための 1 つ以上の検出剤； I B D を進行させる可能性が低い又は高いことを予測するための、及び／又は I B D に対する感受性又は保護を予測するための、及び／又は I B D を診断するための、及び／又は I B D を処置するための、及び／又は I B D 治療を施すための薬剤を使用する際の指示書から成る、又はそれらから実質的に成る、或いはそれらを含む。様々な実施形態において、リスクアレルは I B D に関連付けられる。様々な実施形態において、キットは、予後、診断、及び／又は I B D の処置を望む被験体から得られたサンプルを更に含む。様々な実施形態において、 I B D はクローン病 ( C D ) 又は潰瘍性大腸炎 ( U C ) である。

40

## 【 0 0 9 4 】

様々な実施形態において、 1 つ以上の遺伝子／遺伝子座は、 S E Q I D N O : 1 - 3 4 1 として表 1 に列挙される遺伝子／遺伝子座のうち 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 1 0、 1 1、 1 2、 1 3、 1 4、又はそれ以上、或いはそれらの全てを含む。様々な

50

実施形態において、1つ以上の遺伝子/遺伝子座は、SLC26A4、DLG4、GIPR、ZHX3、TNRC6B、CDK6、PRR5L、WNT2B、LRRC16A、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、GTF2IRD2B、ETS1、SLC5A1、又はTET2、或いはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、1つ以上の遺伝子/遺伝子座は、ETS1、HIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）、CDK6、LRRC16A、又はそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はETS1を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はHIST1クラスター（全てのヒストンクラスター1遺伝子）を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はCDK6を含む。様々な実施形態において、遺伝子/遺伝子座はLRRC16Aを含む。

10

## 【0095】

様々な実施形態において、キットは、IBD治療剤を更に含む。IBD治療剤の例は、限定されないが抗TNF治療剤及び抗TL1A治療剤である。幾つかの実施形態において、IBD治療剤は抗TNF抗体である。幾つかの実施形態において、IBD治療剤は抗TL1A抗体である。

## 【0096】

キットは、進歩性のある要素又はモジュールのうち少なくとも1つを含む物質又は構成要素の構築物である。様々な実施形態において、1つ以上の検出剤は、1つ以上のSNPのアレルに特異的に結合する。幾つかの実施形態において、1つ以上のSNPのアレルは、メジャーアレル、マイナーアレル、或いはその両方であり得る。幾つかの実施形態において、1つ以上のSNPのアレルは、リスクアレル、非リスクアレル、又は保護アレル（*protection allele*）、或いはそれらの組み合わせであり得る。

20

## 【0097】

幾つかの実施形態において、1つ以上の検出剤は、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙された1つ以上のリスクアレルに特異的に結合する。幾つかの実施形態において、1つ以上の検出剤は、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されるリスクアレルのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、又はそれ以上、或いはその全てに特異的に結合する。特定の実施形態において、1つ以上の検出剤は、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されるリスクアレルのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、99、又は100、又はそれ以上、或いはその全てに特異的に結合する。幾つかの実施形態において、1つ以上の検出剤は、表1に列挙された1アレルのうちN個に特異的に結合し、ここで、Nは、341以下の自然数（即ち、 $1 \leq N \leq 341$ ）である。様々な実施形態において、1つ以上の検出剤は、SEQ ID NO: 1-341として表1に列挙されたリスクアレルのうち1-5

30

40

50

リスクアレルのうち 200 - 205、205 - 210、210 - 215、215 - 220、220 - 225、325 - 230、230 - 235、235 - 240、240 - 245、245 - 250、250 - 255、255 - 260、260 - 265、265 - 270、270 - 275、275 - 280、280 - 285、285 - 290、290 - 295、又は 295 - 300 に特異的に結合する。様々な実施形態において、1つ以上の検出剤は、SEQ ID NO: 1 - 341 として表 1 に列挙されたリスクアレルのうち 300 - 305、305 - 310、310 - 315、315 - 320、320 - 325、325 - 330、330 - 335、335 - 340、340 - 341 に特異的に結合する。

#### 【0098】

様々な実施形態において、1つ以上の検出剤は、被験体から得られた生物サンプルを接触させるために適用され；1つ以上の検出剤と1つ以上のアレルとの結合のレベルが検出される。幾つかの実施形態において、1つ以上の検出剤は、オリゴヌクレオチドプローブ、核酸、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、抗体、アプタマー、又は小分子、或いはそれらの組み合わせである。様々な実施形態において、結合のレベルはマイクロアレイを使用して検出される。幾つかの実施形態において、マイクロアレイは、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ、DNAマイクロアレイ、cDNAマイクロアレイ、RNAマイクロアレイ、ペプチドマイクロアレイ、タンパク質マイクロアレイ、又は抗体マイクロアレイである、或いはそれらの組み合わせである。

#### 【0099】

様々な実施形態において、1つ異常検出剤は、1つ以上のアレルに特異的なオリゴヌクレオチドプローブである。様々な実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブは蛍光色素で標識される。様々な実施形態において、オリゴヌクレオチドプローブはレポーター色素及びクエンチャー色素を含む。様々な実施形態において、キットは、1つ以上の検出剤から蛍光シグナルを検出するように構成されたモジュールを更に含む。様々な実施形態において、キットは、PCR増幅を行なうために構成されたモジュールを更に含む。

#### 【0100】

進歩性のあるキットに構成された構成要素の正確な性質は、その使用目的に依存する。使用説明書がキットに含まれてもよい。「使用説明書」は典型的に、望ましい結果に影響を及ぼすためにキットの構成要素を使用する際に利用されるべき技術を説明する、触知可能な表現を含んでいる。随意に、キットはまた、スプレーボトル又はスプレー缶、希釈剤、緩衝液、薬学的に許容可能な担体、シリンジ、カテーテル、塗布具（例えばクリーム、ゲル、又はローションなどの塗布具）、ピペッティング又は測定用の器具、包帯材料、又は当業者により容易に認識されるような他の有用な道具一式などの、他の有用な構成要素を含んでいる。

#### 【0101】

キットにおいて組み立てられた物質又は構成要素は、それらの操作性と有用性を維持する好都合且つ適切な方法で保管されて、従事者に提供され得る。例えば、検出剤は、溶解され、脱水され、或いは凍結乾燥された形態の場合があり；室温、冷蔵温度、又は冷凍温度で提供され得る。構成要素は典型的に適切な包装材料に含まれる。本明細書で利用されるように、句「包装材料」は、進歩性のある組成物などの、キットの内容物を収容するために使用される1つ以上の物理構造を指す。包装材料は、好ましくは無菌の汚染物質が無い環境を提供するために、周知の方法で構築される。キットに利用される包装材料は、アッセイ及び治療に慣習的に利用されるものである。本明細書で利用されるように、用語「包装」は、個々のキットの構成要素を保持することができる、ガラス、プラスチック、紙、ホイルなどの適切な固体マトリクス又は物質を指す。故に、例えば、包装は、本明細書に記載されるような適切な量の組成物を含めるために使用されるガラスバイアルであり得る。包装材料には通常、内容物、及び/又は、キット及び/又はその構成要素の目的を示す外部ラベルがある。

#### 【0102】

新たな遺伝子/領域、SNP、及びリスクアレル

10

20

30

40

50



表1は、本発明の様々な実施形態に従い、遺伝子/領域、SNP、SEQ ID NO (SEQ ID NO: 1 - 341)、及びリスクアレルの情報を提供する。「Dis」は疾患を表し;「gene.i」は遺伝子IDを表し;「SNP」は一塩基多型を表し;「rsID」は基準SNPクラスターID(rs番号)を表し;「chr」はクロモソームを表し;「pos\_hg19」はヒトゲノムのバージョン19における位置を表し;「pos\_hg18」はヒトゲノムのバージョン18における位置を表し;「A1」はマイナーアレルを表し;「A2」はメジャーアレルを表し;「risk.allele」は、疾患リスクの増加につながるアレルを表し;「OR.risk.allele」は、リスクアレルのメタ分析におけるオッズ比を表し;「F\_A\_cedars」は、Cedarsの影響を受けた症例におけるマイナーアレルの頻度を表し;「F\_U\_cedars」は、Cedarsの影響を受けない対照におけるマイナーアレルの頻度を表し;「OR\_cedars」は、Cedarsコホートにおけるオッズ比を表し;「SE\_cedars」は、Cedarsコホートにおける対数(OR)に関する標準誤差を表し;「L95\_cedars」は、CedarsコホートにおけるORの95%の信頼区間の下限を表し;「U95\_cedars」は、CedarsコホートにおけるORの95%の信頼区間の上限を表し;「STAT\_cedars」は、Cedarsコホートにおける検定統計量(Z値)を表し;「P\_cedars」はCedarsコホートにおけるP値を表し;「F\_A\_iibdgc」は、IIBDGCの影響を受けた症例におけるマイナーアレルの頻度を表し;「F\_U\_iibdgc」は、IIBDGCの影響を受けない対照におけるマイナーアレルの頻度を表し;「OR\_iibdgc」は、IIBDGCコホートにおけるオッズ比を表し;「SE\_iibdgc」は、IIBDGCコホートにおける対数(OR)に関する標準誤差を表し;「L95\_iibdgc」は、IIBDGCコホートにおけるORの95%の信頼区間の下限を表し;「U95\_iibdgc」は、IIBDGCコホートにおけるORの95%の信頼区間の上限を表し;「STAT\_iibdgc」は、IIBDGCコホートにおける検定統計量(Z統計量)を表し;「P\_iibdgc」はIIBDGCコホートにおけるP値を表し;「beta\_meta\_fixed」は、メタ分析における対数(OR)を表し;「se\_meta\_fixed」は、メタ分析における対数(OR)の標準誤差を表し;及び「P\_meta\_fixed」は、メタ分析におけるP値を表す。

【0103】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 1 (部分 1)

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

10

20

30

40

【 0 1 0 4 】

【表 2 - 2】

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

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

【表 2 - 3】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484399	rs10484399	76	6	27534528	27642507	G	A	A	1.081187
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484439	rs10484439	77	6	26309908	26417887	A	G	G	1.077614
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs12176317	rs12176317	78	6	26372786	26480765	G	A	A	1.065838
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194053	rs13194053	79	6	27143883	27251862	G	A	A	1.055137
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194491	rs13194491	80	6	27037080	27145059	A	G	A	1.050167
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194781	rs13194781	81	6	27815639	27923618	G	A	A	1.080774
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13195040	rs13195040	82	6	27413924	27521903	G	A	A	1.086088
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13199772	rs13199772	83	6	27834085	27942064	G	A	A	1.080476
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13212651	rs13212651	84	6	27806985	27914964	G	A	A	1.081515
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs1321578	rs1321578	85	6	27104783	27212762	C	A	A	1.073664
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13217599	rs13217599	86	6	27586230	27694209	G	A	G	1.058743
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13218875	rs13218875	87	6	27884012	27991991	A	G	G	1.081223

10

20

30

40

【 0 1 0 6 】

【表 2 - 4】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
	全てのヒ ストンク ラスター	rs13219354	rs13219354	88	6	27185664	27293643	G	A	A	1.062354
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs16867901	rs16867901	89	6	27656076	27764055	A	G	G	1.199385
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs16867911	rs16867911	90	6	27662204	27770183	A	C	C	1.182881
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs16891725	rs16891725	91	6	26479150	26587129	A	G	G	1.064118
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs175597	rs175597	92	6	27810626	27918605	G	A	A	1.088234
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs17693963	rs17693963	93	6	27710165	27818144	C	A	A	1.06249
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs17739310	rs17739310	94	6	27296775	27404754	A	G	A	1.045616
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs17750424	rs17750424	95	6	27701122	27809101	G	A	A	1.10485
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs1977	rs1977	96	6	26377546	26485525	G	A	A	1.066601
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs1985732	rs1985732	97	6	26376161	26484140	G	A	A	1.028229
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs200483	rs200483	98	6	27774824	27882803	A	G	G	1.085554
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs200484	rs200484	99	6	27775674	27883653	G	A	A	1.085885
IBD	1 遺伝子										

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

【表 2 - 5】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200490	rs200490	100	6	27796935	27904914	A	C	C	1.086946
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200501	rs200501	101	6	27788942	27896921	A	G	G	1.082685
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200948	rs200948	102	6	27835272	27943251	G	A	A	1.089064
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200953	rs200953	103	6	27837267	27945246	G	A	A	1.08938
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200989	rs200989	104	6	27816442	27924421	G	A	A	1.088773
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200990	rs200990	105	6	27815823	27923802	C	A	A	1.090237
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200991	rs200991	106	6	27815494	27923473	A	C	C	1.037049
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200995	rs200995	107	6	27813694	27921673	G	A	A	1.088144
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs201002	rs201002	108	6	27808192	27916171	G	A	A	1.08662
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs201004	rs201004	109	6	27804934	27912913	G	A	A	1.032214
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs2064092	rs2064092	110	6	27511371	27619350	A	C	A	1.051684
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs2072806	rs2072806	111	6	26385093	26493072	G	C	C	1.051691

【 0 1 0 8 】

【表 2 - 6】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
	全てのヒ ストンク ラスター	rs2073529	rs2073529	112	6	26375159	26483138	G	A	A	1.05463
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs2093169	rs2093169	113	6	26495099	26603078	A	G	G	1.040318
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs2393997	rs2393997	114	6	27670697	27778676	A	C	C	1.036294
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs2494711	rs2494711	115	6	26649421	26757400	A	G	A	1.031221
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs2747054	rs2747054	116	6	27783359	27891338	G	A	A	1.087876
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs2893910	rs2893910	117	6	27283254	27391233	A	T	T	1.043311
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs34706883	rs34706883	118	6	27805255	27913234	C	A	A	1.080478
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs370155	rs370155	119	6	27782031	27890010	C	A	A	1.086886
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs3799378	rs3799378	120	6	26404374	26512353	G	A	A	1.043914
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs3799380	rs3799380	121	6	26467182	26575161	G	A	A	1.038428
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs3799383	rs3799383	122	6	26510748	26618727	A	G	G	1.056523
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs3800307	rs3800307	123	6	27185792	27293771	T	A	A	1.048767
IBD	1 遺伝子										

10

20

30

40

【 0 1 0 9 】

【表 2 - 7】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele	
	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs3800316	rs3800316	124	6	27256102	27364081	C	A	A	1.042094	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4452638	rs4452638	125	6	27229265	27337244	A	G	G	1.059797	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4634439	rs4634439	126	6	26598004	26705983	G	A	A	1.064038	10
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4712981	rs4712981	127	6	26361430	26469409	A	G	G	1.030139	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4713119	rs4713119	128	6	27712825	27820804	G	A	A	1.035871	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6456728	rs6456728	129	6	26477779	26585758	A	G	G	1.038342	20
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6904071	rs6904071	130	6	27047256	27155235	A	G	G	1.053969	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6904596	rs6904596	131	6	27491299	27599278	A	G	G	1.092306	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6913660	rs6913660	132	6	27091425	27199404	A	C	C	1.053669	30
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6915101	rs6915101	133	6	27741682	27849661	A	G	G	1.107933	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6920256	rs6920256	134	6	26537801	26645780	A	G	G	1.06397	
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6923139	rs6923139	135	6	26313348	26421327	A	G	G	1.082433	40

【 0 1 1 0 】



【表 2 - 8】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
	全てのヒ ストンク ラスター	rs6932590	rs6932590	136	6	27248931	27356910	G	A	A	1.054939
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs6933583	rs6933583	137	6	26355283	26463262	C	A	A	1.029881
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs6934794	rs6934794	138	6	27519345	27627324	A	G	A	1.039168
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs6938200	rs6938200	139	6	27231150	27339129	G	A	A	1.055915
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs721600	rs721600	140	6	27298905	27406884	A	G	A	1.052598
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs7745603	rs7745603	141	6	27090404	27198383	A	G	G	1.03892
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs7746199	rs7746199	142	6	27261324	27369303	A	G	G	1.033691
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs7749305	rs7749305	143	6	27446566	27554545	G	A	A	1.091115
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs7749319	rs7749319	144	6	27126460	27234439	A	G	G	1.070772
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs7756567	rs7756567	145	6	26481642	26589621	C	A	A	1.039822
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs7773938	rs7773938	146	6	26474044	26582023	A	G	G	1.039994
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs911186	rs911186	147	6	27150599	27258578	G	A	A	1.07032
IBD	1 遺伝子										

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

【表 2 - 9】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295739	rs9295739	148	6	27662395	27770374	A	G	G	1.187594
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295749	rs9295749	149	6	27767395	27875374	A	G	A	1.051982
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358944	rs9358944	150	6	26469875	26577854	C	A	A	1.040086
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358945	rs9358945	151	6	26472114	26580093	G	A	A	1.040079
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358946	rs9358946	152	6	26478927	26586906	A	G	G	1.044383
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366653	rs9366653	153	6	26354247	26462226	A	G	G	1.062054
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366658	rs9366658	154	6	26469866	26577845	A	G	G	1.040086
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379844	rs9379844	155	6	26291527	26399506	A	G	A	1.023444
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379851	rs9379851	156	6	26354780	26462759	C	A	A	1.062436
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379856	rs9379856	157	6	26366836	26474815	C	A	A	1.058985
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379858	rs9379858	158	6	26367689	26475668	G	A	A	1.06275
IBD	全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379859	rs9379859	159	6	26369549	26477528	A	G	G	1.06306

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 2 - 1 0】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele	
	全てのヒ ストンク ラスター	rs9379870	rs72402459	160	6	26374410	26482389	G	A	A	1.030307	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9379897	rs9379897	161	6	26601526	26709505	G	A	A	1.064283	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9393691	rs9393691	162	6	26272829	26380808	G	A	G	1.024334	10
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9393705	rs9393705	163	6	26361011	26468990	A	G	G	1.06191	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9393708	rs9393708	164	6	26362643	26470622	G	A	A	1.06285	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9393713	rs9393713	165	6	26373678	26481657	A	G	G	1.065096	20
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9393714	rs9393714	166	6	26373740	26481719	A	C	C	1.072207	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9393777	rs9393777	167	6	26942027	27050006	G	A	A	1.053641	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9461362	rs9461362	168	6	27303927	27411906	A	G	A	1.044123	30
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9467704	rs9467704	169	6	26319486	26427465	A	G	G	1.078175	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9468152	rs9468152	170	6	27492906	27600885	C	A	C	1.054429	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9468159	rs9468159	171	6	27522374	27630353	A	G	A	1.054638	40

【 0 1 1 3】

【表 2 - 1 1】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele	
	全てのヒ ストンク ラスター	rs9468202	rs9468202	172	6	27688630	27796609	G	A	A	1.205805	
IBD	1 遺伝子 全てのヒ ストンク ラスター	rs9468227	rs9468227	173	6	27746342	27854321	G	A	A	1.12639	
IBD	1 遺伝子											
IBD	GTF2IRD 2B	imm_7_74 094413	rs13854657 4	174	7	74456477	74094413	G	A	A	1.152605	10
IBD	GTF2IRD 2B	imm_7_74 108242	rs20068269 5	175	7	74470306	74108242	A	G	G	1.046913	
IBD	GTF2IRD 2B	imm_7_74 117236	rs11188919 2	176	7	74479300	74117236	A	C	C	1.139471	
IBD	GTF2IRD 2B	imm_7_74 118166	rs4731019	177	7	74480230	74118166	G	A	A	1.040123	
IBD	GTF2IRD 2B	imm_7_74 120730	rs11145776 9	178	7	74482794	74120730	G	A	A	1.07638	
IBD	GTF2IRD 2B	imm_7_74 133859	rs801068	179	7	74495923	74133859	G	A	A	1.0382	
IBD	GTF2IRD 2B	imm_7_74 145400	rs11351673 0	180	7	74507464	74145400	A	T	T	1.037022	
IBD	ETS1	imm_11_1 27760024	rs34271980	181	11	128254814	127760024	T	A	T	1.043861	
IBD	ETS1	imm_11_1 27761269	rs7118804	182	11	128256059	127761269	G	A	G	1.046577	20
IBD	ETS1	imm_11_1 27765567	rs11600923	183	11	128260357	127765567	A	G	A	1.050849	
IBD	ETS1	imm_11_1 27767721	rs73025060	184	11	128262511	127767721	G	A	A	1.082772	
IBD	ETS1	imm_11_1 27770666	rs11824169	185	11	128265456	127770666	A	C	A	1.028063	
IBD	ETS1	imm_11_1 27770668	rs11824170	186	11	128265458	127770668	A	G	A	1.027116	
IBD	ETS1	imm_11_1 27774308	rs76299412	187	11	128269098	127774308	A	G	A	1.048341	
IBD	ETS1	imm_11_1 27775128	rs11605437	188	11	128269918	127775128	G	A	G	1.046927	
IBD	ETS1	imm_11_1 27776527	rs75500046	189	11	128271317	127776527	A	G	G	1.085488	
IBD	ETS1	imm_11_1 27776913	rs11803347 4	190	11	128271703	127776913	A	G	G	1.084318	30
IBD	ETS1	imm_11_1 27777217	rs4937327	191	11	128272007	127777217	C	G	G	1.03851	
IBD	ETS1	imm_11_1 27778327	rs55781388	192	11	128273117	127778327	G	C	G	1.028	
IBD	ETS1	imm_11_1 27778329	rs20145610 0	193	11	128273119	127778329	C	G	C	1.032237	
IBD	ETS1	imm_11_1 27779030	rs74563193	194	11	128273820	127779030	A	G	G	1.078295	
IBD	ETS1	imm_11_1 27780425	rs74349003	195	11	128275215	127780425	G	C	G	1.07275	
IBD	ETS1	imm_11_1 27780902	rs9943540	196	11	128275692	127780902	G	A	A	1.077284	
IBD	ETS1	imm_11_1 27781839	rs73025076	197	11	128276629	127781839	G	A	G	1.033321	40

【 0 1 1 4】

【表 2 - 1 2】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
IBD	ETS1	imm_11_1 27785739	rs10893865	198	11	128280529	127785739	A	C	C	1.035632
IBD	ETS1	imm_11_1 27785963	rs11606595	199	11	128280753	127785963	A	G	A	1.053418
IBD	ETS1	imm_11_1 27786010	rs7106191	200	11	128280800	127786010	A	G	A	1.038393
IBD	ETS1	imm_11_1 27786836	rs7123188	201	11	128281626	127786836	G	A	G	1.037267
IBD	ETS1	imm_11_1 27787128	rs11221287	202	11	128281918	127787128	A	C	A	1.040202
IBD	ETS1	imm_11_1 27788828	rs10893866	203	11	128283618	127788828	A	C	C	1.034095
IBD	ETS1	imm_11_1 27789306	rs34431347	204	11	128284096	127789306	G	A	G	1.037423
IBD	ETS1	imm_11_1 27789441	rs34666372	205	11	128284231	127789441	G	A	G	1.037304
IBD	ETS1	imm_11_1 27791651	rs11602703	206	11	128286441	127791651	G	A	G	1.055438
IBD	ETS1	imm_11_1 27792287	rs11221290	207	11	128287077	127792287	A	G	A	1.036389
IBD	ETS1	imm_11_1 27792800	rs55977286	208	11	128287590	127792800	T	A	T	1.068345
IBD	ETS1	imm_11_1 27793060	rs12274537	209	11	128287850	127793060	G	A	G	1.034643
IBD	ETS1	imm_11_1 27794685	rs11604454	210	11	128289475	127794685	G	A	G	1.05281
IBD	ETS1	imm_11_1 27795453	rs10893867	211	11	128290243	127795453	G	A	G	1.034646
IBD	ETS1	imm_11_1 27796816	rs11781284 8	212	11	128291606	127796816	G	A	A	5.285412
IBD	ETS1	imm_11_1 27797523	rs34747435	213	11	128292313	127797523	A	T	A	1.034896
IBD	ETS1	imm_11_1 27798230	rs10790952	214	11	128293020	127798230	G	A	A	1.028462
IBD	ETS1	imm_11_1 27799892	rs2276445	215	11	128294682	127799892	C	G	C	1.025932
IBD	ETS1	imm_11_1 27804916	rs7108537	216	11	128299706	127804916	C	A	A	1.033856
IBD	ETS1	imm_11_1 27805367	rs80111275	217	11	128300157	127805367	C	A	A	1.077566
IBD	ETS1	imm_11_1 27806163	rs10893870	218	11	128300953	127806163	G	A	G	1.027263
IBD	ETS1	imm_11_1 27806304	rs76647218	219	11	128301094	127806304	A	G	G	1.082183
IBD	ETS1	imm_11_1 27807384	rs10750399	220	11	128302174	127807384	A	G	A	1.030051
IBD	ETS1	imm_11_1 27808758	rs11826011	221	11	128303548	127808758	A	G	G	1.075004
IBD	ETS1	imm_11_1 27809308	rs11692726 6	222	11	128304098	127809308	A	G	G	1.1969
IBD	ETS1	imm_11_1 27812329	rs55850544	223	11	128307119	127812329	G	A	G	1.059518
IBD	ETS1	imm_11_1 27812420	rs7119657	224	11	128307210	127812420	A	C	A	2.813
IBD	ETS1	imm_11_1 27813024	rs12794572	225	11	128307814	127813024	G	A	G	1.027018

10

20

30

40

【 0 1 1 5】

【表 2 - 1 3】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
IBD	ETS1	imm_11_1 27819226	rs9665767	226	11	128314016	127819226	G	A	G	1.029511
IBD	ETS1	imm_11_1 27822686	rs58847936	227	11	128317476	127822686	A	G	G	1.079299
IBD	ETS1	imm_11_1 27823420	rs11760728 4	228	11	128318210	127823420	G	A	A	1.196872
IBD	ETS1	imm_11_1 27824356	rs4285885	229	11	128319146	127824356	A	G	A	1.03201
IBD	ETS1	imm_11_1 27825016	rs73581085	230	11	128319806	127825016	G	C	C	1.076388
IBD	ETS1	imm_11_1 27825282	rs4612820	231	11	128320072	127825282	A	G	A	1.026511
IBD	ETS1	imm_11_1 27825669	rs11600936	232	11	128320459	127825669	A	G	A	1.026633
IBD	ETS1	imm_11_1 27826087	rs11453499 8	233	11	128320877	127826087	T	A	A	1.037348
IBD	ETS1	imm_11_1 27826464	rs4936050	234	11	128321254	127826464	A	G	A	1.03236
IBD	ETS1	imm_11_1 27827422	rs6590332	235	11	128322212	127827422	A	G	A	1.032349
IBD	ETS1	imm_11_1 27828334	rs73581091	236	11	128323124	127828334	G	A	A	1.074437
IBD	ETS1	imm_11_1 27831280	rs11767613 0	237	11	128326070	127831280	A	G	G	1.079965
IBD	ETS1	imm_11_1 27831611	rs4328228	238	11	128326401	127831611	A	G	A	1.031281
IBD	ETS1	imm_11_1 27831673	rs4369416	239	11	128326463	127831673	A	G	G	1.026652
IBD	ETS1	imm_11_1 27834123	rs8705	240	11	128328913	127834123	A	G	A	1.031641
IBD	ETS1	imm_11_1 27834484	rs80112582	241	11	128329274	127834484	G	A	A	1.086814
IBD	ETS1	imm_11_1 27837472	rs34846069	242	11	128332262	127837472	A	G	G	1.090197
IBD	ETS1	imm_11_1 27838265	rs76404385	243	11	128333055	127838265	A	G	G	1.047813
IBD	ETS1	imm_11_1 27838713	rs2230004	244	11	128333503	127838713	G	A	G	1.030912
IBD	ETS1	imm_11_1 27839719	rs78844317	245	11	128334509	127839719	A	G	G	1.107269
IBD	ETS1	imm_11_1 27840459	rs11606640	246	11	128335249	127840459	A	G	A	1.069059
IBD	ETS1	imm_11_1 27840867	rs7926975	247	11	128335657	127840867	A	G	G	1.059212
IBD	ETS1	imm_11_1 27841724	rs10893875	248	11	128336514	127841724	A	G	G	1.056335
IBD	ETS1	imm_11_1 27841864	rs55661779	249	11	128336654	127841864	A	G	G	1.029195
IBD	ETS1	imm_11_1 27843207	rs4520612	250	11	128337997	127843207	A	G	G	1.05811
IBD	ETS1	imm_11_1 27843341	rs4523710	251	11	128338131	127843341	A	C	C	1.056451
IBD	ETS1	imm_11_1 27844385	rs73029052	252	11	128339175	127844385	A	C	A	1.066578
IBD	ETS1	imm_11_1 27844729	rs11684292 7	253	11	128339519	127844729	A	G	A	1.087129

10

20

30

40

【 0 1 1 6】

【表 2 - 1 4】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
IBD	ETS1	imm_11_1 27845557	rs6590333	254	11	128340347	127845557	A	G	G	1.058241
IBD	ETS1	imm_11_1 27846698	rs11600915	255	11	128341488	127846698	G	A	G	1.065067
IBD	ETS1	imm_11_1 27848167	rs61909068	256	11	128342957	127848167	G	A	G	1.06541
IBD	ETS1	imm_11_1 27848372	rs12294634	257	11	128343162	127848372	A	G	A	1.065797
IBD	ETS1	imm_11_1 27849992	rs73029062	258	11	128344782	127849992	G	A	G	1.065176
IBD	ETS1	imm_11_1 27851599	rs11600746	259	11	128346389	127851599	G	A	G	1.067929
IBD	ETS1	imm_11_1 27852250	rs4937336	260	11	128347040	127852250	G	A	A	1.058017
IBD	ETS1	imm_11_1 27853705	rs12276127	261	11	128348495	127853705	A	G	G	1.057926
IBD	ETS1	imm_11_1 27855281	rs61909072	262	11	128350071	127855281	A	G	A	1.06503
IBD	ETS1	imm_11_1 27855956	rs4937338	263	11	128350746	127855956	A	G	G	1.053906
IBD	ETS1	imm_11_1 27857027	rs7130469	264	11	128351817	127857027	G	A	A	1.060292
IBD	ETS1	imm_11_1 27861069	rs1122832	265	11	128355859	127861069	G	A	G	1.034187
IBD	ETS1	imm_11_1 27863304	rs35394161	266	11	128358094	127863304	A	G	A	1.034741
IBD	ETS1	imm_11_1 27863391	rs11221327	267	11	128358181	127863391	G	A	G	1.03498
IBD	ETS1	imm_11_1 27866379	rs4937339	268	11	128361169	127866379	A	C	A	1.028356
IBD	ETS1	imm_11_1 27868447	rs7926631	269	11	128363237	127868447	A	G	A	1.352044
IBD	ETS1	imm_11_1 27868927	rs11604768	270	11	128363717	127868927	G	A	A	1.031257
IBD	ETS1	imm_11_1 27869177	rs10893881	271	11	128363967	127869177	G	A	G	1.043651
IBD	ETS1	imm_11_1 27870403	rs3924513	272	11	128365193	127870403	C	A	C	1.040944
IBD	ETS1	imm_11_1 27870895	rs12805120	273	11	128365685	127870895	A	T	A	1.040738
IBD	ETS1	imm_11_1 27871431	rs4254089	274	11	128366221	127871431	G	A	G	1.039764
IBD	ETS1	imm_11_1 27872972	rs3924289	275	11	128367762	127872972	A	G	G	1.03512
IBD	ETS1	imm_11_1 27874486	rs4937340	276	11	128369276	127874486	G	A	G	1.039926
IBD	ETS1	imm_11_1 27874807	rs7929911	277	11	128369597	127874807	A	G	A	1.038031
IBD	ETS1	imm_11_1 27877378	rs7941606	278	11	128372168	127877378	A	G	A	1.04088
IBD	ETS1	imm_11_1 27879923	rs10893883	279	11	128374713	127879923	A	G	G	1.032625
IBD	ETS1	imm_11_1 27881686	rs56086356	280	11	128376476	127881686	C	G	C	1.078091
IBD	ETS1	imm_11_1 27882690	rs7118744	281	11	128377480	127882690	A	G	A	1.028394

10

20

30

40

【 0 1 1 7 】

【表 2 - 1 5】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
IBD	ETS1	imm_11_1 27884689	rs4937341	282	11	128379479	127884689	A	G	G	1.055059
IBD	ETS1	imm_11_1 27885952	rs7924522	283	11	128380742	127885952	C	A	C	1.050035
IBD	ETS1	imm_11_1 27886184	rs11221332	284	11	128380974	127886184	A	G	A	1.074782
IBD	ETS1	imm_11_1 27887077	rs7108992	285	11	128381867	127887077	A	C	A	1.050031
IBD	ETS1	imm_11_1 27889134	rs7117768	286	11	128383924	127889134	G	C	G	1.073028
IBD	ETS1	imm_11_1 27891116	rs11221335	287	11	128385906	127891116	G	A	G	1.072272
IBD	ETS1	imm_11_1 27892632	rs7946009	288	11	128387422	127892632	A	G	A	1.050157
IBD	ETS1	imm_11_1 27894601	rs11819995	289	11	128389391	127894601	A	G	G	1.027193
IBD	ETS1	imm_11_1 27894638	rs78111939	290	11	128389428	127894638	G	A	A	1.207021
IBD	ETS1	imm_11_1 27895279	rs7120822	291	11	128390069	127895279	A	T	A	1.075029
IBD	ETS1	imm_11_1 27897147	rs61907765	292	11	128391937	127897147	A	G	A	1.07393
IBD	ETS1	imm_11_1 27898835	rs11808763 3	293	11	128393625	127898835	G	A	A	1.109805
IBD	ETS1	imm_11_1 27901157	rs12805524	294	11	128395947	127901157	G	A	G	1.049678
IBD	ETS1	imm_11_1 27901948	rs7117118	295	11	128396738	127901948	G	A	G	1.069811
IBD	ETS1	imm_11_1 27905841	rs35656079	296	11	128400631	127905841	G	A	A	1.065081
IBD	ETS1	imm_11_1 27906568	rs73030729	297	11	128401358	127906568	A	G	A	1.037954
IBD	ETS1	imm_11_1 27908214	rs11825217	298	11	128403004	127908214	A	G	A	1.038876
IBD	ETS1	imm_11_1 27911648	rs3802826	299	11	128406438	127911648	G	A	A	1.039032
IBD	ETS1	imm_11_1 27911985	rs4520607	300	11	128406775	127911985	A	G	A	1.033773
IBD	ETS1	imm_11_1 27914294	rs10750400	301	11	128409084	127914294	A	G	A	1.033742
IBD	ETS1	imm_11_1 27915474	rs10893884	302	11	128410264	127915474	G	A	A	1.033532
IBD	ETS1	imm_11_1 27915554	rs10893885	303	11	128410344	127915554	G	A	A	1.036858
IBD	ETS1	imm_11_1 27916046	rs3809006	304	11	128410836	127916046	G	A	G	1.032452
IBD	ETS1	imm_11_1 27929821	rs78814353	305	11	128424611	127929821	A	G	G	1.97122
IBD	ETS1	imm_11_1 27931099	rs11530885 1	306	11	128425889	127931099	A	G	G	2.369107
IBD	ETS1	imm_11_1 27940676	rs12788788	307	11	128435466	127940676	G	C	C	1.064003
IBD	ETS1	imm_11_1 27943244	rs12284728	308	11	128438034	127943244	A	G	G	2.2531
IBD	ETS1	imm_11_1 27945727	rs10893887	309	11	128440517	127945727	A	G	A	1.093

10

20

30

40

【 0 1 1 8】



【表 2 - 1 6】

dis	gene.i	SNP	rsID	SEQ ID NO	chr	pos_hg19	pos_hg18	A 1	A 2	risk allele	OR.risk. allele
		imm_11_1 27945953	rs10893888	310	11	128440743	127945953	G	A	A	1.051642
IBD	ETS1	imm_11_1 27948912	rs11733429 5	311	11	128443702	127948912	A	G	G	1.14044
IBD	ETS1	imm_11_1 27956842	rs55781052	312	11	128451632	127956842	A	G	A	1.030903
IBD	ETS1	imm_11_1 27957543	rs78704287	313	11	128452333	127957543	C	A	C	1.123815
IBD	ETS1	imm_11_1 27957904	rs73030764	314	11	128452694	127957904	C	A	C	1.122206
IBD	ETS1	imm_11_1 27974263	rs12364915	315	11	128469053	127974263	A	C	C	1.049778
IBD	ETS1	imm_11_1 27979301	rs11221386	316	11	128474091	127979301	A	G	G	1.035064
IBD	ETS1	imm_11_1 27979905	rs11733339 6	317	11	128474695	127979905	A	G	G	1.120199
IBD	ETS1	imm_11_1 27981559	rs56244679	318	11	128476349	127981559	C	G	G	1.029851
IBD	ETS1	imm_11_1 27982379	rs11221390	319	11	128477169	127982379	A	G	G	1.029943
IBD	ETS1	imm_11_1 27982748	rs11221391	320	11	128477538	127982748	C	A	A	1.033682
IBD	ETS1	imm_11_1 27983590	rs73569213	321	11	128478380	127983590	A	G	G	1.030825
IBD	ETS1	imm_11_1 27983743	rs73569215	322	11	128478533	127983743	A	C	C	1.029943
IBD	ETS1	imm_11_1 27984265	rs73569219	323	11	128479055	127984265	A	G	G	1.030692
IBD	ETS1	imm_11_1 27984721	rs10893894	324	11	128479511	127984721	G	A	A	1.033407
IBD	ETS1	rs7935286	rs7935286	325	11	128501572	128006782	G	A	G	1.048707
IBD	SLC5A1	rs738203	rs738203	326	22	32607074	30937074	G	A	G	1.029285
IBD	SLC5A1	rs9609429	rs9609429	327	22	32517431	30847431	G	A	A	1.041716
IBD	TET2	rs10010325	rs10010325	328	4	106106353	106325802	A	C	C	1.064877
IBD	TET2	rs17035310	rs17035310	329	4	106064754	106284203	A	G	A	1.061851
IBD	TET2	rs2189234	rs2189234	330	4	106075498	106294947	A	C	A	1.03441
IBD	TET2	rs7661349	rs7661349	331	4	106066982	106286431	A	G	A	1.035217
IBD	TET2	rs974801	rs974801	332	4	106071064	106290513	G	A	A	1.056745

10

20

30

【 0 1 1 9】

40

50

## 【表 2 - 1 7】

表 1 (続き、部分 2)

gene.i	SNP	STAT							
		F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	- cedars	P_ cedars
SLC26A4	rs10247487	0.2877	0.2731	0.8841	0.04188	0.8144	0.9597	-2.942	0.003263
SLC26A4	rs10263826	0.3131	0.2921	0.8917	0.0408	0.8232	0.9659	-2.81	0.004955
SLC26A4	rs10273733	0.3147	0.315	1.027	0.05335	0.9252	1.14	0.5027	0.6152
SLC26A4	rs12539555	0.2629	0.2472	1.074	0.04243	0.988	1.167	1.676	0.09383
SLC26A4	rs2248465	0.3052	0.2718	1.085	0.04075	1.002	1.175	2.008	0.04465
SLC26A4	rs2808	0.3165	0.2907 0.0821	1.108	0.04051	1.023	1.2	2.532	0.01134
DLG4	rs3785794	0.07404	2	0.7731	0.07098	0.6727	0.8885	-3.625	0.000289
GIPR	chr19:50983512	0.2676	0.2762	0.9193	0.05478	0.8257	1.023	-1.536	0.1244
GIPR	chr19:51014231	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GIPR	chr19:51026971	0.2793	0.3171	0.9117	0.04067	0.8419	0.9874	-2.273	0.02303
GIPR	rs10401439	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GIPR	rs10402263	0.3052	0.3394	0.9243	0.03954	0.8554	0.9988	-1.99	0.04658
GIPR	rs10421891	0.3172	0.3509	0.9207	0.03857	0.8537	0.993	-2.141	0.03229
GIPR	rs10500292	0.3716	0.3949	0.932	0.03805	0.865	1.004	-1.852	0.06402
GIPR	rs11883351	0.3054	0.3395	0.914	0.03949	0.8459	0.9875	-2.278	0.02273
GIPR	rs12463359	0.3664	0.3886	0.9227	0.03818	0.8561	0.9944	-2.108	0.035
GIPR	rs16980013	0.2662	0.3005	0.9146	0.04129	0.8435	0.9917	-2.163	0.03056
GIPR	rs16980051	0.469	0.4875	0.9272	0.03698	0.8624	0.9969	-2.043	0.04106
GIPR	rs17878252	0.2515	0.2783	0.9247	0.04211	0.8514	1.004	-1.859	0.06298
GIPR	rs2070736	0.2674	0.3031	0.9115	0.04125	0.8407	0.9883	-2.245	0.02474
GIPR	rs2334255	0.2628	0.2417	1.098	0.0424	1.011	1.193	2.211	0.02703
GIPR	rs4514788	0.2802	0.2773	0.9195	0.09025	0.7704	1.097	0.9301	0.3523
GIPR	rs4802273	0.26	0.2896	0.9181	0.04178	0.8459	0.9964	-2.045	0.04083
GIPR	rs4802274	0.2681	0.3032	0.915	0.04121	0.844	0.992	-2.156	0.03109
GIPR	rs4803861	0.2789	0.3162 0.0887	0.9142	0.04071	0.8441	0.9901	-2.205	0.02746
GIPR	rs8111071	0.1183	9	1.139	0.05996	1.013	1.281	2.174	0.02971
GIPR	rs918490	0.2789	0.316	0.9158	0.04067	0.8456	0.9918	-2.164	0.0305
ZHX3	rs6072275	0.1551	0.1448	1.143	0.05126	1.034	1.264	2.609	0.009076
ZHX3	rs6072343	0.1334	0.1342	1.128	0.05394	1.015	1.254	2.239	0.02513
ZHX3	rs6093462	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
TNRC6B	rs114607	0.397	0.3784	1.083	0.2487	0.6649	1.763	0.3192	0.7496
TNRC6B	rs137955	0.4479	0.4323	1.11	0.03725	1.032	1.194	2.807	0.004997
TNRC6B	rs137956	0.4584	0.4381	1.115	0.03718	1.037	1.2	2.937	0.003312
TNRC6B	rs137977	0.3734	0.3967	0.9134	0.03819	0.8475	0.9843	-2.373	0.01764
TNRC6B	rs137981	0.1026	0.1205	0.8424	0.05943	0.7497	0.9464	-2.887	0.003892
TNRC6B	rs138027	0.2471	0.264	0.8709	0.04296	0.8005	0.9474	-3.218	0.001289
TNRC6B	rs2958647	0.4584	0.4376	1.114	0.03715	1.036	1.198	2.903	0.003698
TNRC6B	rs713925	0.3773	0.3875	0.9268	0.03813	0.8601	0.9987	-1.993	0.04622
CDK6	rs2282978	0.358	0.3463	0.9286	0.04835	0.8447	1.021	-1.532	0.1255
CDK6	rs4272	0.2059	0.2185	0.9167	0.05615	0.8211	1.023	-1.55	0.1212
PRR5L	rs11033597	0.1402	0.1309	1.226	0.06517	1.079	1.393	3.128	0.001761

10

20

30

40

## 【 0 1 2 0】

【表 2 - 1 8】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars
PRR5L	rs11600757	0.1637	0.1433 0.0706	1.213	0.06156	1.075	1.368	3.134	0.001723
PRR5L	rs11601211	0.07153	6	1.13	0.08584	0.9549	1.337	1.423	0.1548
PRR5L	rs12281565	0.1669	0.1468 0.0945	1.214	0.06094	1.077	1.368	3.185	0.001449
PRR5L	rs1365120	0.09551	5 0.0967	1.179	0.07526	1.018	1.367	2.191	0.02843
PRR5L	rs1895840	0.1022	3	1.172	0.07468	1.012	1.357	2.125	0.03357
PRR5L	rs2303439	0.1673	0.1518	1.072	0.0615	0.9501	1.209	1.127	0.2596
PRR5L	rs330260	0.1842	0.1711	1.192	0.05831	1.064	1.337	3.017	0.002556
PRR5L	rs331485	0.1142	0.1079	0.9739	0.07277	0.8445	1.123	-0.363	0.7166
PRR5L	rs4077044	0.4605	0.4096	1.2	0.07443	1.037	1.389	2.452	0.01422
PRR5L	rs5030437	0.1636	0.1698	1.016	0.1083	0.8216	1.256	0.1458	0.8841
PRR5L	rs5030445	0.1673	0.152	1.068	0.06145	0.9469	1.205	1.072	0.2839
PRR5L	rs5030472	0.1192	0.1064	1.163	0.07051	1.013	1.336	2.145	0.03195
PRR5L	rs7929195	0.1381	0.1195	0.9793	0.0679	0.8573	1.119	0.3081	0.758
WNT2B	rs10745330	0.4958	0.471	1.076	0.03194	1.011	1.146	2.294	0.02178
WNT2B	rs2999155	0.4903	0.4663	1.073	0.03192	1.008	1.142	2.203	0.0276
WNT2B	rs3790609	0.2092	0.1771	1.098	0.04041	1.014	1.188	2.313	0.02074
WNT2B	rs6682737	0.4926	0.4667	1.079	0.03193	1.013	1.148	2.376	0.01749
LRRC16A	rs10456320	0.1262	0.1178	1.005	0.04921	0.9127	1.107	0.1028	0.9181
LRRC16A	rs11755567	0.205	0.189 0.0810	0.9618	0.04071	0.888	1.042	0.9579	0.3381
LRRC16A	rs13191296	0.04082	5	0.8496	0.08258	0.7227	0.9989	-1.973	0.04846
LRRC16A	rs2690110	0.3664	0.3425	1.08	0.03325	1.012	1.153	2.309	0.02094
LRRC16A	rs4712908	0.3535	0.3505	0.976	0.05691	0.873	1.091	0.4274	0.6691
LRRC16A	rs6921589	0.1162	0.1293	1.007	0.05161	0.9102	1.114	0.1376	0.8906
LRRC16A	rs6937918	0.4464	0.4014	1.067	0.0323	1.002	1.137	2.007	0.04479
LRRC16A	rs742132	0.2809	0.2888 0.0740	1.005	0.03593	0.9367	1.078	0.1397	0.8889
LRRC16A	rs7752195	0.0457	8 0.0946	0.9385	0.07684	0.8073	1.091	0.8261	0.4087
LRRC16A	rs7752524	0.09413	6	1.017	0.05426	0.9148	1.132	0.3179	0.7505
LRRC16A	rs7762757	0.4002	0.3824	1.013	0.03876	0.939	1.093	0.3349	0.7377
LRRC16A	rs880226	0.4469	0.4016 0.0729	1.068	0.03231	1.002	1.138	2.035	0.04185
LRRC16A	rs9295661	0.03926	1	0.8785	0.08061	0.7501	1.029	-1.607	0.1081
LRRC16A	rs9358854	0.3764	0.3399	0.9563	0.03384	0.895	1.022	-1.319	0.1872
LRRC16A	rs9461157	0.4459	0.4009	1.067	0.03232	1.001	1.136	1.996	0.04589
LRRC16A	rs9461165	0.4459	0.4011	1.066	0.03231	1.001	1.136	1.98	0.04766
LRRC16A	rs9467445	0.2258	0.2055	0.9524	0.03955	0.8814	1.029	-1.232	0.2179
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484399	0.05103	0.0984 5	0.8471	0.08727	0.7139	1.005	-1.901	0.05726

【 0 1 2 1】

10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484439	0.05239	0.0917 7	0.8574	0.07884	0.7346	1.001	-1.952	0.05098	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs12176317	0.06961	0.1171	0.8307	0.06794	0.7271	0.949	-2.73	0.00634	10
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194053	0.1298	0.1697	1.02	0.04971	0.9254	1.125	0.4008	0.6885	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194491	0.0514	0.0824 8	0.8723	0.06512	0.7677	0.991	-2.098	0.03588	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194781	0.05128	0.0988 1	0.8476	0.08751	0.714	1.006	-1.889	0.05883	20
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13195040	0.05301	0.0951 3	0.8981	0.08556	0.7595	1.062	-1.255	0.2093	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13199772	0.0514	0.0987 2	0.8551	0.08745	0.7204	1.015	-1.79	0.0735	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13212651	0.05115	0.0984 8	0.8494	0.08765	0.7153	1.009	-1.862	0.06256	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs1321578	0.02515	0.0235 6	0.9242	0.1494	0.6896	1.238	-0.528	0.5975	30
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13217599	0.04509	0.0534 7	1.092	0.1541	0.8077	1.478	0.5738	0.5661	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13218875	0.05028	0.0961 9	0.8697	0.09246	0.7255	1.042	-1.51	0.131	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs13219354	0.07828	0.1193	0.9521	0.0649	0.8384	1.081	0.7568	0.4492	40

【 0 1 2 2】

【表 2 - 2 0】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars	
全てのヒストンク ラスター			0.0096					-		
1 遺伝子	rs16867901	0.01178	31	0.8439	0.1903	0.5812	1.225	0.8918	0.3725	
全てのヒストンク ラスター			0.0104					-		
1 遺伝子	rs16867911	0.01164	7	0.8883	0.1547	0.656	1.203	0.7655	0.444	10
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs16891725	0.07382	0.1186	0.8387	0.06792	0.7341	0.9581	-2.59	0.009589	
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs175597	0.06849	0.1182	0.8257	0.07324	0.7153	0.9532	-2.615	0.008922	
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs17693963	0.05933	0.1038	0.9317	0.08051	0.7957	1.091	0.8792	0.3793	20
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs17739310	0.1637	0.1606	1.054	0.06205	0.9333	1.19	0.8475	0.3967	
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs17750424	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs1977	0.06961	0.1172	0.8303	0.06792	0.7268	0.9485	-2.739	0.006165	
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs1985732	0.2535	0.2925	0.9425	0.0373	0.876	1.014	-1.589	0.1122	30
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs200483	0.06899	0.1182	0.8382	0.073	0.7265	0.9672	-2.417	0.01563	
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs200484	0.06874	0.1182	0.8328	0.07321	0.7215	0.9613	-2.499	0.01244	
全てのヒストンク ラスター										
1 遺伝子	rs200490	0.06863	0.1187	0.8227	0.07317	0.7128	0.9496	-2.667	0.007645	40

【 0 1 2 3】

【表 2 - 2 1】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs200501	0.06989	0.119	0.8337	0.07267	0.723	0.9614	-2.502	0.01234	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs200948	0.06849	0.1183	0.8248	0.07332	0.7144	0.9523	-2.627	0.008616	10
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs200953	0.06886	0.1188	0.8188	0.07312	0.7095	0.945	-2.734	0.006253	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs200989	0.06849	0.1185	0.8206	0.07325	0.7108	0.9473	-2.7	0.006941	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs200990	0.06899	0.119	0.818	0.07301	0.7089	0.9438	-2.752	0.005918	20
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs200991	0.1274	0.1585	0.9787	0.05359	0.8811	1.087	0.4021	0.6876	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs200995	0.06862	0.1186	0.8242	0.07316	0.7141	0.9513	-2.642	0.00823	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs201002	0.06899	0.1188	0.823	0.073	0.7133	0.9496	-2.668	0.007631	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs201004	0.1514	0.1945	0.9781	0.06811	0.8559	1.118	0.3246	0.7455	30
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs2064092	0.09884	0.06948	1.161	0.05845	1.035	1.301	2.547	0.01086	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs2072806	0.06616	0.09787	0.7719	0.1687	0.5546	1.074	-1.534	0.125	
全てのヒストンクラスター1遺伝子	rs2073529	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	40

【 0 1 2 4】

【表 2 - 2 2】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2093169	0.1479	0.1792	0.9559	0.04838	0.8694	1.051	0.9323	0.3512	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2393997	0.08422	0.1084	0.9463	0.05424	0.8509	1.052	-1.017	0.3092	10
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2494711	0.3718	0.3585	1.056	0.03353	0.9886	1.127	1.617	0.1059	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2747054	0.06874	0.1182	0.8324	0.07315	0.7212	0.9607	-2.508	0.01213	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2893910	0.1734	0.1917	0.9412	0.04668	0.8589	1.031	-1.299	0.1938	20
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs34706883	0.05115	0.0985 4	0.8501	0.0876	0.716	1.009	-1.853	0.06382	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs370155	0.06911	0.1188	0.8263	0.07295	0.7162	0.9533	-2.616	0.008905	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs3799378	0.1841	0.2212	0.8456	0.2738	0.4944	1.446	0.6127	0.5401	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs3799380	0.175	0.1937	0.9812	0.04545	0.8975	1.073	0.4185	0.6756	30
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs3799383	0.08075	0.1241	0.8228	0.06529	0.724	0.9352	-2.986	0.002822	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs3800307	0.1582	0.1941	1.002	0.04583	0.9157	1.096	0.0381 8	0.9695	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs3800316	0.2617	0.279	0.9671	0.03862	0.8966	1.043	0.8669	0.386	40

【 0 1 2 5】

【表 2 - 2 3】

gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT _cedars	P_ cedars	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4452638	0.07766	0.1186	0.9554	0.06539	0.8405	1.086	-	0.6977	0.4854
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4634439	0.06948	0.1166	0.8152	0.06928	0.7117	0.9338	-2.948	0.003195	10
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4712981	0.2476	0.284	0.9437	0.03773	0.8764	1.016	-1.537	0.1244	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4713119	0.08647	0.1099	0.9468	0.05375	0.8522	1.052	-1.016	0.3095	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6456728	0.175	0.1936	0.9811	0.04546	0.8975	1.073	-	0.4187	0.6754
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6904071	0.1288	0.169	1.019	0.04992	0.9241	1.124	0.3779	0.7055	20
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6904596	0.0623	0.1092	0.8336	0.07738	0.7163	0.9701	-2.353	0.01864	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6913660	0.1292	0.1692	1.023	0.04987	0.9275	1.128	0.451	0.652	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6915101	0.01858	0.0160 8	0.8718	0.1242	0.6835	1.112	-1.105	0.2694	30
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6920256	0.0758	0.1216	0.8308	0.0666	0.7292	0.9467	-2.783	0.00539	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6923139	0.09289	0.1142	0.8966	0.06213	0.7938	1.013	-1.756	0.07912	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6932590	0.2221	0.2553	0.9681	0.04017	0.8948	1.047	-	0.8065	0.42

【 0 1 2 6】



【表 2 - 2 4】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6933583	0.2496	0.2851	0.9491	0.03764	0.8816	1.022	-1.389	0.1648	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6934794	0.2156	0.1878	1.092	0.03964	1.01	1.18	2.209	0.02716	10
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6938200	0.1611	0.1567	0.9747	0.06571	0.8569	1.109	-	0.697	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs721600	0.2458	0.2271	1.057	0.03752	0.9821	1.138	1.478	0.1395	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7745603	0.1828	0.2223	0.9949	0.04314	0.9142	1.083	-	0.9054	20
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7746199	0.1747	0.1929	0.9434	0.07528	0.814	1.093	-	0.4392	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7749305	0.06205	0.1089	0.812	0.07602	0.6996	0.9424	-2.74	0.006146	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7749319	0.02514	0.0407	0.8489	0.08917	0.7128	1.011	-1.837	0.06618	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7756567	0.1479	0.1794	0.955	0.04837	0.8686	1.05	-	0.3409	30
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7773938	0.1478	0.1795	0.9514	0.04837	0.8653	1.046	-1.03	0.3028	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs911186	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295739	0.01164	0.0104 7	0.8903	0.1547	0.6574	1.206	-	0.4524	40

【 0 1 2 7】

【表 2 - 2 5】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295749	0.06886	0.0504 6	1.147	0.06866	1.003	1.312	2	0.04548	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358944	0.148	0.1794	0.9553	0.04834	0.8689	1.05	-	0.9469	10
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358945	0.148	0.1795	0.9544	0.04834	0.8682	1.049	-	0.9646	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358946	0.1483	0.1871	0.9062	0.05661	0.8111	1.013	-1.739	0.08199	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366653	0.07035	0.1178	0.8326	0.06753	0.7293	0.9504	-2.713	0.006659	20
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366658	0.148	0.1794	0.9553	0.04834	0.8689	1.05	-	0.9469	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379844	0.421	0.3743	1.064	0.03304	0.9976	1.136	1.887	0.05922	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379851	0.0701	0.1178	0.8314	0.06757	0.7283	0.9492	-2.732	0.006303	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379856	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	30
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379858	0.06998	0.1179	0.8284	0.06762	0.7256	0.9458	-2.784	0.005364	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379859	0.06998	0.1179	0.8284	0.06762	0.7256	0.9458	-2.784	0.005364	
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379870	0.2491	0.2842	0.9503	0.03768	0.8827	1.023	-1.353	0.1761	40

【 0 1 2 8】

【表 2 - 2 6】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379897	0.06948	0.1166	0.8148	0.06928	0.7114	0.9334	-2.955	0.003123
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393691	0.4209	0.3741	1.064	0.03302	0.9976	1.135	1.888	0.05902
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393705	0.06998	0.1178	0.8305	0.06765	0.7273	0.9482	-2.746	0.006036
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393708	0.06998	0.1178	0.8305	0.06765	0.7273	0.9482	-2.746	0.006036
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393713	0.06962	0.1171	0.8318	0.06795	0.7281	0.9503	-2.711	0.006712
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393714	0.06961	0.1171	0.831	0.06794	0.7274	0.9493	-2.725	0.006424
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393777	0.09297	0.1022	0.8332	0.1037	0.68	1.021	-1.759	0.07859
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9461362	0.1837	0.1489	1.045	0.04316	0.9599	1.137	1.012	0.3117
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9467704	0.0893	0.1131	0.8967	0.06277	0.7929	1.014	-1.737	0.08239
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468152	0.1702	0.1442	1.188	0.2952	0.666	2.119	0.5832	0.5598
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468159	0.0924	0.0636 3	1.194	0.06055	1.061	1.345	2.932	0.003371
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468202	0.01189	0.0105 6	0.8965	0.1537	0.6634	1.212	-	0.4773

10

20

30

40

【 0 1 2 9】

【表 2 - 2 7】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars
全てのヒストンク ラスター			0.0161						
1 遺伝子	rs9468227	0.01808	5	0.8413	0.125	0.6585	1.075	-1.382	0.1669
GTF2IRD2B	imm_7_74094413	0.3916	0.4088	0.8676	0.03268	0.8138	0.925	-4.346	1.38E-05
GTF2IRD2B	imm_7_74108242	0.4014	0.4193	0.8748	0.03242	0.8209	0.9322	-4.125	3.71E-05
GTF2IRD2B	imm_7_74117236	0.4035	0.4192	0.8776	0.03238	0.8237	0.9351	-4.031	5.56E-05
GTF2IRD2B	imm_7_74118166	0.4666	0.46	0.8855	0.03208	0.8315	0.9429	-3.793	0.000149
GTF2IRD2B	imm_7_74120730	0.1026	0.1225	0.8373	0.05057	0.7583	0.9245	-3.513	0.000443
GTF2IRD2B	imm_7_74133859	0.1929	0.2297	0.7912	0.2746	0.4619	1.355	0.8529	0.3937
GTF2IRD2B	imm_7_74145400	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ETS1	imm_11_127760024	0.09923	0.09729	1.057	0.05358	0.9513	1.174	1.029	0.3036
ETS1	imm_11_127761269	0.1045	0.08108	1.337	0.4248	0.5816	3.075	0.6843	0.4938
ETS1	imm_11_127765567	0.1225	0.1356	1.065	0.0466	0.9719	1.167	1.349	0.1775
ETS1	imm_11_127767721	0.0296	0.02617	0.8282	0.09903	0.6821	1.006	-1.904	0.0569
ETS1	imm_11_127770666	0.2654	0.2634	0.9872	0.03588	0.9202	1.059	0.3584	0.72
ETS1	imm_11_127770668	0.2656	0.2638	0.9866	0.03586	0.9196	1.058	0.3761	0.7068
ETS1	imm_11_127774308	0.1281	0.1396	1.066	0.04595	0.9746	1.167	1.4	0.1614
ETS1	imm_11_127775128	0.1286	0.1396	1.069	0.04592	0.9772	1.17	1.458	0.1449
ETS1	imm_11_127776527	0.03517	0.02933	0.8327	0.09292	0.694	0.999	-1.97	0.04879
ETS1	imm_11_127776913	0.03344	0.02833	0.8482	0.09417	0.7053	1.02	-1.748	0.08043
ETS1	imm_11_127777217	0.4176	0.4708	0.9489	0.03186	0.8915	1.01	-1.646	0.09979
ETS1	imm_11_127778327	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ETS1	imm_11_127778329	0.2401	0.2470479	1.034	0.03684	0.9621	1.112	0.9124	0.3616
ETS1	imm_11_127779030	0.04471	0.03362	0.888	0.07615	0.7649	1.031	-1.56	0.1188
ETS1	imm_11_127780425	0.03802	0.03367	1.122	0.08549	0.9491	1.327	1.349	0.1775
ETS1	imm_11_127780902	0.04581	0.0487	0.8837	0.08254	0.7517	1.039	-1.498	0.1341
ETS1	imm_11_127781839	0.2692	0.2885	0.8392	0.2397	0.5246	1.343	0.7313	0.4646
ETS1	imm_11_127785739	0.1848	0.1972	0.9376	0.04033	0.8663	1.015	-1.599	0.1098
ETS1	imm_11_127785963	0.1421	0.1489	1.064	0.0447	0.9749	1.162	1.391	0.1644

【 0 1 3 0】

10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT_ cedars	P_ cedars
ETS1	imm_11_1277860 10	0.2006	0.1899	1.055	0.03989	0.9759	1.141	1.349	0.1772
ETS1	imm_11_1277868 36	0.2008	0.1903	1.053	0.03987	0.9737	1.138	1.291	0.1965
ETS1	imm_11_1277871 28	0.2003	0.1897	1.055	0.03992	0.9757	1.141	1.345	0.1787
ETS1	imm_11_1277888 28	0.1906	0.2041	0.9357	0.03986	0.8654	1.012	-1.668	0.0953
ETS1	imm_11_1277893 06	0.2006	0.1962	1.087	0.05728	0.9719	1.217	1.463	0.1435
ETS1	imm_11_1277894 41	0.201	0.1971	1.085	0.05721	0.9697	1.213	1.422	0.1551
ETS1	imm_11_1277916 51	0.1622	0.1548	1.087	0.04321	0.9988	1.183	1.931	0.05342
ETS1	imm_11_1277922 87	0.201	0.1903	1.053	0.0399	0.9737	1.138	1.291	0.1967
ETS1	imm_11_1277928 00	0.05115	0.0466 5	1.064	0.07416	0.9201	1.231	0.8374	0.4024
ETS1	imm_11_1277930 60	0.2016	0.1912	1.053	0.03983	0.974	1.139	1.298	0.1943
ETS1	imm_11_1277946 85	0.1632	0.1557	1.087	0.04309	0.9988	1.183	1.933	0.05325
ETS1	imm_11_1277954 53	0.202	0.1916	1.053	0.03978	0.974	1.138	1.296	0.1948
ETS1	imm_11_1277968 16	0.00027 7	0	2.68E+ 08	17210	0	Inf	0.0011 28	0.9991
ETS1	imm_11_1277975 23	0.2018	0.1911	1.055	0.0398	0.9757	1.14	1.341	0.1798
ETS1	imm_11_1277982 30	0.306	0.2976	0.9407	0.03477	0.8788	1.007	-1.757	0.07891
ETS1	imm_11_1277998 92	0.5051	0.4805	0.997	0.03194	0.9365	1.061	0.0937 6	0.9253
ETS1	imm_11_1278049 16	0.1434	0.1323	0.9649	0.04645	0.881	1.057	0.7684	0.4423
ETS1	imm_11_1278053 67	0.03579	0.0314	0.9317	0.08952	0.7818	1.11	0.7899	0.4296
ETS1	imm_11_1278061 63	0.3755	0.3846 0.0307	1.022	0.03283	0.9585	1.09	0.6682	0.504
ETS1	imm_11_1278063 04	0.03443	7	0.9126	0.09083	0.7637	1.09	-1.007	0.3137
ETS1	imm_11_1278073 84	0.1611	0.1639 0.0315	0.993	0.04335	0.9121	1.081	0.1631	0.8705
ETS1	imm_11_1278087 58	0.03592	8	0.9304	0.08931	0.781	1.108	0.8078	0.4192
ETS1	imm_11_1278093 08	0.00520 2	0.0080 31	0.9228	0.1958	0.6288	1.354	0.4103	0.6816
ETS1	imm_11_1278123 29	0.05871	0.0545	1.083	0.06867	0.9464	1.239	1.158	0.2467
ETS1	imm_11_1278124 20	0	0.0009 04	1.25E- 10	24380	0	Inf	0.0009 4	0.9993
ETS1	imm_11_1278130 24	0.3752	0.3846	1.02	0.03283	0.9564	1.088	0.6007	0.548
ETS1	imm_11_1278192 26	0.1616	0.164	0.9959	0.04328	0.9149	1.084	0.0945 4	0.9247

10

20

30

40

【 0 1 3 1】

【表 2 - 2 9】

gene.i	SNP	F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars	
	imm_11_1278226		0.0317					-		
ETS1	86	0.03592	6	0.9255	0.08905	0.7773	1.102	0.8694	0.3846	
	imm_11_1278234	0.00520	0.0080					-		
ETS1	20	3	31	0.9229	0.1957	0.6288	1.354	0.4101	0.6817	
	imm_11_1278243							-		
ETS1	56	0.1587	0.1614	0.988	0.04363	0.907	1.076	0.2778	0.7811	
	imm_11_1278250		0.0315					-		
ETS1	16	0.03629	8	0.9352	0.08918	0.7852	1.114	0.7514	0.4524	
	imm_11_1278252							-		
ETS1	82	0.3776	0.3871	1.023	0.03279	0.9592	1.091	0.69	0.4902	10
	imm_11_1278256							-		
ETS1	69	0.3776	0.3869	1.024	0.0328	0.9598	1.092	0.7097	0.4779	
	imm_11_1278260							-		
ETS1	87	0.3214	0.3391	0.9933	0.0338	0.9296	1.061	0.2003	0.8412	
	imm_11_1278264							-		
ETS1	64	0.1491	0.1481	1.005	0.04514	0.9203	1.098	0.119	0.9053	
	imm_11_1278274							-		
ETS1	22	0.1496	0.149	1.005	0.04498	0.9199	1.097	0.1047	0.9166	
	imm_11_1278283		0.0303					-		
ETS1	34	0.03406	2	0.9041	0.09167	0.7554	1.082	-1.1	0.2713	
	imm_11_1278312							-		
ETS1	80	0.01663	0.0246	1.022	0.1232	0.8025	1.301	0.1735	0.8622	
	imm_11_1278316							-		
ETS1	11	0.1616	0.152	1.026	0.04416	0.9407	1.118	0.5757	0.5648	
	imm_11_1278316							-		
ETS1	73	0.2755	0.2923	0.9931	0.03555	0.9263	1.065	0.1945	0.8458	20
	imm_11_1278341							-		
ETS1	23	0.267	0.3026	1.029	0.03531	0.9599	1.102	0.7999	0.4238	
	imm_11_1278344		0.0268					-		
ETS1	84	0.02106	1	0.9249	0.1037	0.7548	1.133	0.7522	0.4519	
	imm_11_1278374		0.0192					-		
ETS1	72	0.01585	2	1.016	0.1212	0.8012	1.288	0.1314	0.8955	
	imm_11_1278382		0.0826					-		
ETS1	65	0.07167	9	1.021	0.06775	0.8943	1.166	0.3112	0.7556	
	imm_11_1278387							-		
ETS1	13	0.4488	0.4731	1.016	0.03193	0.9544	1.082	0.4976	0.6187	
	imm_11_1278397	0.00854	0.0153					-		
ETS1	19	6	4	0.7867	0.1489	0.5876	1.053	-1.61	0.1073	
	imm_11_1278404							-		
ETS1	59	0.1553	0.1515	1.032	0.0442	0.9466	1.126	0.7171	0.4733	
	imm_11_1278408							-		
ETS1	67	0.122	0.1295	1.012	0.06897	0.8843	1.159	0.1765	0.8599	30
	imm_11_1278417							-		
ETS1	24	0.1095	0.106	0.8683	0.05228	0.7837	0.962	-2.701	0.006915	
	imm_11_1278418							-		
ETS1	64	0.43	0.4439	0.9506	0.03218	0.8925	1.012	-1.574	0.1154	
	imm_11_1278432							-		
ETS1	07	0.109	0.1057	0.8676	0.05234	0.783	0.9614	-2.713	0.006676	
	imm_11_1278433							-		
ETS1	41	0.1088	0.1053	0.8728	0.05243	0.7876	0.9673	-2.594	0.009475	
	imm_11_1278443							-		
ETS1	85	0.1558	0.1525	1.026	0.04417	0.9407	1.119	0.5761	0.5646	
	imm_11_1278447		0.0196					-		
ETS1	29	0.02551	7	1.13	0.1089	0.913	1.399	1.124	0.2609	
	imm_11_1278455							-		
ETS1	57	0.1145	0.1088	0.8748	0.05135	0.7911	0.9674	-2.605	0.009196	40

【 0 1 3 2 】

【表 2 - 3 0】

gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT _cedars	P_ cedars
ETS1	imm_11_1278466								
ETS1	98	0.1561	0.1529	1.028	0.04405	0.9428	1.12	0.6218	0.534
ETS1	imm_11_1278481								
ETS1	67	0.1566	0.1529	1.031	0.04402	0.9454	1.123	0.6847	0.4935
ETS1	imm_11_1278483								
ETS1	72	0.156	0.1526	1.027	0.04407	0.9425	1.12	0.6151	0.5385
ETS1	imm_11_1278499								
ETS1	92	0.1561	0.1528	1.029	0.04405	0.9434	1.121	0.6383	0.5233
ETS1	imm_11_1278515								
ETS1	99	0.1577	0.1532	1.03	0.04393	0.9446	1.122	0.662	0.508
ETS1	imm_11_1278522								
ETS1	50	0.1051	0.104	0.8571	0.05302	0.7725	0.9509	-2.909	0.003627
ETS1	imm_11_1278537								
ETS1	05	0.1053	0.1043	0.8574	0.05294	0.7729	0.9512	-2.906	0.003665
ETS1	imm_11_1278552								
ETS1	81	0.1578	0.1537	1.028	0.04389	0.9435	1.121	0.6351	0.5253
ETS1	imm_11_1278559								
ETS1	56	0.1073	0.1055	0.8632	0.05254	0.7787	0.9568	-2.8	0.00511
ETS1	imm_11_1278570								
ETS1	27	0.1036	0.1029	0.8621	0.05334	0.7766	0.9572	-2.781	0.005423
ETS1	imm_11_1278610								
ETS1	69	0.2813	0.264	0.9939	0.03613	0.926	1.067	0.1688	0.866
ETS1	imm_11_1278633								
ETS1	04	0.2818	0.264	0.9915	0.03613	0.9237	1.064	0.2355	0.8138
ETS1	imm_11_1278633								
ETS1	91	0.2819	0.264	0.9934	0.03611	0.9255	1.066	0.1826	0.8551
ETS1	imm_11_1278663								
ETS1	79	0.2602	0.2434	1.01	0.03687	0.9393	1.085	0.2617	0.7936
ETS1	imm_11_1278684								
ETS1	47	0.01177	0.0121	1.459	0.2081	0.97	2.193	1.814	0.06974
ETS1	imm_11_1278689								
ETS1	27	0.2025	0.1913	0.9583	0.04052	0.8852	1.038	-1.051	0.2933
ETS1	imm_11_1278691								
ETS1	77	0.2994	0.3094	1.012	0.05015	0.9171	1.116	0.2349	0.8143
ETS1	imm_11_1278704								
ETS1	03	0.2722	0.2563	0.9918	0.03655	0.9232	1.065	0.2256	0.8215
ETS1	imm_11_1278708								
ETS1	95	0.2995	0.2695	0.9909	0.03589	0.9236	1.063	0.2535	0.7999
ETS1	imm_11_1278714								
ETS1	31	0.2995	0.2697	0.9901	0.03589	0.9229	1.062	0.2762	0.7824
ETS1	imm_11_1278729								
ETS1	72	0.2003	0.1863	0.893	0.05916	0.7952	1.003	-1.914	0.05568
ETS1	imm_11_1278744								
ETS1	86	0.2995	0.2696	0.9913	0.03588	0.924	1.064	0.2438	0.8074
ETS1	imm_11_1278748								
ETS1	07	0.2851	0.2647	0.983	0.03611	0.9158	1.055	0.4745	0.6351
ETS1	imm_11_1278773								
ETS1	78	0.2989	0.269	0.9921	0.0359	0.9247	1.064	0.2201	0.8258
ETS1	imm_11_1278799								
ETS1	23	0.1999	0.1907	0.9578	0.04065	0.8844	1.037	-1.062	0.2883
ETS1	imm_11_1278816								
ETS1	86	0.1909	0.1676	1.043	0.04194	0.9607	1.132	1.003	0.3159
ETS1	imm_11_1278826								
ETS1	90	0.4045	0.3813	1.017	0.03273	0.9535	1.084	0.506	0.6128
ETS1	imm_11_1278846								
ETS1	89	0.05927	0.0675	0.8456	0.472	0.3353	2.133	0.3554	0.7223

【 0 1 3 3】

10

20

30

40

【表 2 - 3 1】

gene.i	SNP	STAT							
		F_A_cedars	F_U_cedars	OR_cedars	SE_cedars	L95_cedars	U95_cedars	STAT_cedars	P_cedars
ETS1	imm_11_1278859								
	52	0.3706	0.3524	1.029	0.03319	0.9646	1.099	0.8743	0.382
ETS1	imm_11_1278861								
	84	0.2435	0.2214	1.066	0.03763	0.9906	1.148	1.709	0.08748
ETS1	imm_11_1278870								
	77	0.3702	0.3521	1.029	0.03319	0.9642	1.098	0.8607	0.3894
ETS1	imm_11_1278891								
	34	0.2431	0.221	1.066	0.03774	0.9904	1.148	1.705	0.08811
ETS1	imm_11_1278911								
	16	0.2431	0.2211	1.067	0.03774	0.9907	1.149	1.714	0.08661
ETS1	imm_11_1278926								
	32	0.3704	0.3521	1.03	0.0332	0.9655	1.1	0.9013	0.3674
ETS1	imm_11_1278946								
	01	0.2506	0.2405	0.9395	0.03731	0.8733	1.011	-1.672	0.09462
ETS1	imm_11_1278946	0.00371	0.0020						
	38	6	75	1.374	0.3097	0.7489	2.521	1.026	0.3048
ETS1	imm_11_1278952								
	79	0.243	0.2207	1.068	0.03774	0.9915	1.15	1.735	0.08275
ETS1	imm_11_1278971								
	47	0.2232	0.2121	1.066	0.03857	0.9886	1.15	1.662	0.09658
ETS1	imm_11_1278988		0.0181					-	
	35	0.01239	4	0.9176	0.1286	0.7133	1.181	0.6686	0.5037
ETS1	imm_11_1279011								
	57	0.3059	0.2861	1.062	0.03509	0.9912	1.137	1.709	0.08752
ETS1	imm_11_1279019								
	48	0.228	0.2155	1.061	0.03837	0.9844	1.144	1.549	0.1213
ETS1	imm_11_1279058		0.0486					0.0638	
	41	0.03579	4	0.995	0.07786	0.8542	1.159	6	0.9491
ETS1	imm_11_1279065							-	
	68	0.388	0.3836	0.9752	0.03276	0.9146	1.04	0.7663	0.4435
ETS1	imm_11_1279082							-	
	14	0.3883	0.384	0.9755	0.03276	0.9148	1.04	0.7587	0.448
ETS1	imm_11_1279116								
	48	0.4828	0.4715	1.016	0.04546	0.9295	1.111	0.3513	0.7253
ETS1	imm_11_1279119								
	85	0.4903	0.49	0.9633	0.03179	0.9051	1.025	-1.177	0.2392
ETS1	imm_11_1279142								
	94	0.4918	0.4912	0.9631	0.03178	0.905	1.025	-1.182	0.2372
ETS1	imm_11_1279154								
	74	0.4825	0.4941	1.033	0.0318	0.9707	1.1	1.024	0.306
ETS1	imm_11_1279155								
	54	0.4827	0.4941	1.034	0.0318	0.9712	1.1	1.04	0.2983
ETS1	imm_11_1279160								
	46	0.4921	0.4908	0.9665	0.03176	0.9081	1.029	-1.074	0.2827
ETS1	imm_11_1279298	0.00083		2.22E+				0.0019	
	21	2	0	08	9897	0	Inf	42	0.9985
ETS1	imm_11_1279310	0.00012		3.89E+				0.0008	
	99	4	0	08	24380	0	Inf	11	0.9994
ETS1	imm_11_1279406		0.0467						
	76	0.0322	5	0.8901	0.08166	0.7584	1.045	-1.426	0.1538
ETS1	imm_11_1279432	0.00013	0.0009			0.0079			
	44	9	04	0.1276	1.417	41	2.05	-1.453	0.1461
ETS1	imm_11_1279457								
	27	0.3529	0.3654	1.093	0.03356	1.023	1.167	2.647	0.008125
ETS1	imm_11_1279459		0.0767					-	
	53	0.07208	9	0.9935	0.0607	0.882	1.119	0.1079	0.9141

【 0 1 3 4】



【表 2 - 3 2】

gene.i	SNP	F_A_ cedars	F_U_ cedars	OR_ cedars	SE_ cedars	L95_ cedars	U95_ cedars	STAT _cedars	P_ cedars
	imm_11_1279489		0.0188					-	
ETS1	12	0.01338	6	0.8931	0.1262	0.6974	1.144	0.8959	0.3703
	imm_11_1279568							-	
ETS1	42	0.2394	0.2512	0.9858	0.03721	0.9165	1.06	0.3845	0.7006
	imm_11_1279575		0.0109						
ETS1	43	0.01553	9	1.247	0.1637	0.9046	1.718	1.348	0.1778
	imm_11_1279579	0.00693	0.0147						
ETS1	04	6	1	0.7343	0.1582	0.5386	1.001	-1.952	0.05088
								-	
	imm_11_1279742		0.0766					0.0841	
ETS1	63	0.07146	1	0.9949	0.06078	0.8832	1.121	8	0.9329
	imm_11_1279793							-	
ETS1	01	0.1644	0.1768	0.9816	0.04237	0.9034	1.067	0.4374	0.6618
	imm_11_1279799	0.00606	0.0106					-	
ETS1	05	9	5	0.8416	0.1763	0.5957	1.189	0.9781	0.328
	imm_11_1279815							-	
ETS1	59	0.1593	0.1708	0.9882	0.043	0.9083	1.075	0.2764	0.7822
	imm_11_1279823							-	
ETS1	79	0.1593	0.1708	0.9882	0.043	0.9083	1.075	0.2764	0.7822
	imm_11_1279827							-	
ETS1	48	0.1594	0.1709	0.9878	0.04302	0.908	1.075	0.2848	0.7758
	imm_11_1279835							-	
ETS1	90	0.1578	0.1698	0.9895	0.04311	0.9093	1.077	0.2454	0.8062
	imm_11_1279837							-	
ETS1	43	0.1593	0.1708	0.9882	0.043	0.9083	1.075	0.2764	0.7822
	imm_11_1279842							-	
ETS1	65	0.1593	0.1705	0.9898	0.043	0.9098	1.077	0.2391	0.811
	imm_11_1279847							-	
ETS1	21	0.1639	0.1818	0.9766	0.04889	0.8874	1.075	0.4836	0.6287
ETS1	rs7935286	0.1731	0.1549	1.076	0.04318	0.9887	1.171	1.697	0.08975
SLC5A1	rs738203	0.2295	0.1081	2.421	0.3734	1.165	5.033	2.368	0.01787
SLC5A1	rs9609429	0.2286	0.2801	0.8632	0.0372	0.8025	0.9285	-3.955	7.65E-05
								-	
TET2	rs10010325	0.4693	0.4772	0.9764	0.03186	0.9173	1.039	0.7485	0.4541
TET2	rs17035310	0.1487	0.1265	1.097	0.04675	1.001	1.202	1.972	0.0486
TET2	rs2189234	0.3562	0.3837	0.9611	0.03307	0.9008	1.025	-1.2	0.23
TET2	rs7661349	0.3235	0.3641	0.9541	0.03359	0.8933	1.019	-1.399	0.1619
TET2	rs974801	0.3636	0.355	1.028	0.03308	0.9633	1.097	0.8306	0.4062

10

20

30

【 0 1 3 5】

40

50

## 【表 2 - 3 3】

表 1 (続き、部分 3)

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
SLC26A4	rs10247487	0.2562	0.2535	0.9522	0.0161	0.9226	0.9827
SLC26A4	rs10263826	0.2723	0.2697	0.9459	0.01578	0.9171	0.9756
SLC26A4	rs10273733	0.2937	0.2773	1.068	0.01553	1.036	1.101
SLC26A4	rs12539555	0.2607	0.2621	1.029	0.01607	0.9967	1.061
SLC26A4	rs2248465	0.2781	0.2642	1.057	0.01573	1.025	1.09
SLC26A4	rs2808	0.2968	0.2799	1.07	0.01547	1.038	1.103
DLG4	rs3785794	0.07336	0.07494	0.9162	0.02669	0.8695	0.9654
GIPR	chr19:50983512	0.2904	0.3095	0.9404	0.01544	0.9124	0.9693
GIPR	chr19:51014231	0.2991	0.3218	0.9347	0.01531	0.907	0.9631
GIPR	chr19:51026971	0.3022	0.3244	0.9344	0.01522	0.907	0.9628
GIPR	rs10401439	0.2987	0.3224	0.9284	0.01566	0.9003	0.9573
GIPR	rs10402263	0.3321	0.3504	0.9441	0.01489	0.917	0.9721
GIPR	rs10421891	0.3395	0.3596	0.9391	0.01466	0.9125	0.9665
GIPR	rs10500292	0.383	0.4041	0.9396	0.01445	0.9134	0.9666
GIPR	rs11883351	0.3289	0.3486	0.9389	0.01493	0.9118	0.9668
GIPR	rs12463359	0.3775	0.3969	0.9433	0.01449	0.9169	0.9705
GIPR	rs16980013	0.2881	0.3073	0.9407	0.01548	0.9126	0.9697
GIPR	rs16980051	0.4789	0.5034	0.9424	0.01408	0.9167	0.9687
GIPR	rs17878252	0.2689	0.2873	0.9391	0.01577	0.9106	0.9686
GIPR	rs2070736	0.2909	0.3101	0.9396	0.01543	0.9116	0.9685
GIPR	rs2334255	0.2601	0.2473	1.045	0.01603	1.013	1.079
GIPR	rs4514788	0.3041	0.3246	0.9433	0.01517	0.9157	0.9718
GIPR	rs4802273	0.2787	0.2977	0.9383	0.01561	0.91	0.9675
GIPR	rs4802274	0.2915	0.311	0.938	0.01542	0.9101	0.9668
GIPR	rs4803861	0.3016	0.3235	0.9359	0.01523	0.9084	0.9642
GIPR	rs8111071	0.09803	0.08834	1.066	0.02406	1.017	1.118
GIPR	rs918490	0.3002	0.3228	0.9334	0.01524	0.9059	0.9617
ZHX3	rs6072275	0.1584	0.1541	1.079	0.0193	1.039	1.121
ZHX3	rs6072343	0.1469	0.1415	1.097	0.01997	1.055	1.141
ZHX3	rs6093462	0.2969	0.3115	0.9301	0.01516	0.9029	0.9582
TNRC6B	rs114607	0.3738	0.3803	0.9553	0.01445	0.9286	0.9827
TNRC6B	rs137955	0.4466	0.4379	1.041	0.01413	1.013	1.071
TNRC6B	rs137956	0.4545	0.4442	1.045	0.01412	1.016	1.074
TNRC6B	rs137977	0.383	0.3852	0.9769	0.01443	0.9497	1.005
TNRC6B	rs137981	0.1172	0.1193	0.9627	0.0217	0.9226	1.005
TNRC6B	rs138027	0.2464	0.2498	0.9653	0.01625	0.935	0.9965
TNRC6B	rs2958647	0.4529	0.4434	1.042	0.01412	1.014	1.071
TNRC6B	rs713925	0.3734	0.3741	0.9722	0.0148	0.9444	1.001
CDK6	rs2282978	0.3299	0.3463	0.9252	0.01595	0.8967	0.9546
CDK6	rs4272	0.203	0.2149	0.9376	0.01859	0.9041	0.9724
PRR5L	rs11033597	0.1408	0.1371	1.052	0.02179	1.008	1.098
PRR5L	rs11600757	0.1609	0.156	1.069	0.02064	1.026	1.113
PRR5L	rs11601211	0.07534	0.07393	1.056	0.02867	0.9985	1.117

10

20

30

40

## 【 0 1 3 6】

【表 2 - 3 4】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
PRR5L	rs12281565	0.1636	0.1588	1.065	0.0205	1.023	1.108
PRR5L	rs1365120	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PRR5L	rs1895840	0.1078	0.106	1.05	0.02442	1.001	1.101
PRR5L	rs2303439	0.1648	0.1563	1.071	0.02079	1.028	1.115
PRR5L	rs330260	0.1762	0.1711	1.04	0.01987	0.9998	1.081
PRR5L	rs331485	0.1044	0.1088	0.9352	0.02452	0.8913	0.9812
PRR5L	rs4077044	0.4255	0.4166	1.032	0.01527	1.001	1.063
PRR5L	rs5030437	0.1644	0.1564	1.068	0.02047	1.026	1.112
PRR5L	rs5030445	0.1642	0.1565	1.064	0.02048	1.022	1.108
PRR5L	rs5030472	0.1172	0.1119	1.073	0.02363	1.025	1.124
PRR5L	rs7929195	0.1151	0.1176	0.9472	0.02357	0.9044	0.992
WNT2B	rs10745330	0.4918	0.4858	1.044	0.01185	1.02	1.068
WNT2B	rs2999155	0.4886	0.4837	1.042	0.01185	1.019	1.067
WNT2B	rs3790609	0.1816	0.1714	1.054	0.01562	1.023	1.087
WNT2B	rs6682737	0.4882	0.4826	1.042	0.01185	1.018	1.067
LRRC16A	rs10456320	0.1246	0.117	1.081	0.01823	1.043	1.121
LRRC16A	rs11755567	0.1874	0.1875	0.9515	0.0152	0.9236	0.9803
LRRC16A	rs13191296	0.06723	0.07411	0.9191	0.02308	0.8784	0.9616
LRRC16A	rs2690110	0.3606	0.3506	1.058	0.01239	1.032	1.084
LRRC16A	rs4712908	0.3591	0.3703	0.9622	0.01257	0.9387	0.9862
LRRC16A	rs6921589	0.1181	0.1271	0.9289	0.01803	0.8966	0.9623
LRRC16A	rs6937918	0.4176	0.406	1.031	0.01213	1.007	1.056
LRRC16A	rs742132	0.3025	0.2961	1.035	0.0129	1.009	1.061
LRRC16A	rs7752195	0.0614	0.06885	0.9	0.02404	0.8585	0.9434
LRRC16A	rs7752524	0.09931	0.09399	1.099	0.02007	1.057	1.143
LRRC16A	rs7762757	0.3822	0.3714	1.034	0.01225	1.009	1.059
LRRC16A	rs880226	0.4177	0.4066	1.029	0.01214	1.005	1.054
LRRC16A	rs9295661	0.06122	0.06873	0.9067	0.02405	0.865	0.9505
LRRC16A	rs9358854	0.3352	0.3363	0.964	0.01258	0.9405	0.9881
LRRC16A	rs9461157	0.4165	0.4052	1.031	0.01214	1.007	1.056
LRRC16A	rs9461165	0.4169	0.4055	1.032	0.01213	1.008	1.057
LRRC16A	rs9467445	0.2048	0.2063	0.9477	0.01469	0.9208	0.9754
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484399	0.08249	0.08954	0.9297	0.02116	0.8919	0.969
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484439	0.07707	0.08335	0.9336	0.02179	0.8945	0.9743
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs12176317	0.1064	0.1129	0.9475	0.01931	0.9123	0.984

10

20

30

40

【 0 1 3 7】

【表 2 - 3 5】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194053	0.1646	0.173	0.9407	0.01584	0.9119	0.9703	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194491	0.07371	0.06948	1.075	0.02311	1.028	1.125	10
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194781	0.0828	0.08981	0.93	0.02112	0.8923	0.9693	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13195040	0.08117	0.08842	0.9222	0.02162	0.8839	0.9621	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13199772	0.0828	0.0898	0.9298	0.02112	0.8921	0.9691	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13212651	0.08267	0.08977	0.9292	0.02113	0.8915	0.9684	20
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs1321578	0.03625	0.04163	0.9317	0.03097	0.8768	0.99	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13217599	0.07214	0.06972	1.058	0.02321	1.011	1.107	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13218875	0.08106	0.08864	0.9279	0.02129	0.89	0.9675	30
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13219354	0.1074	0.1155	0.9404	0.01886	0.9063	0.9758	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs16867901	0.008384	0.008575	0.8326	0.06461	0.7336	0.945	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs16867911	0.008367	0.008525	0.8381	0.06472	0.7382	0.9514	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs16891725	0.1081	0.1149	0.9483	0.01917	0.9133	0.9846	40

【 0 1 3 8】

【表 2 - 3 6】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs175597	0.1011	0.1088	0.9258	0.01934	0.8914	0.9616
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs17693963	0.08976	0.09625	0.9418	0.02044	0.9048	0.9802
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs17739310	0.1507	0.1418	1.045	0.01685	1.011	1.08
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs17750424	0.07922	0.08769	0.9051	0.02218	0.8666	0.9453
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs1977	0.1065	0.1131	0.9468	0.0193	0.9116	0.9833
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs1985732	0.2866	0.2918	0.9763	0.01307	0.9516	1.002
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200483	0.1014	0.1089	0.9273	0.01932	0.8929	0.9631
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200484	0.1013	0.1087	0.9274	0.01935	0.8929	0.9633
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200490	0.1014	0.109	0.9272	0.01931	0.8928	0.963
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200501	0.1021	0.1094	0.9303	0.01926	0.8958	0.9661
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200948	0.1011	0.1088	0.9251	0.01934	0.8907	0.9608
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200953	0.1015	0.1091	0.9253	0.01931	0.891	0.961
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200989	0.1012	0.1089	0.9257	0.01933	0.8913	0.9614

10

20

30

40

【 0 1 3 9】

【表 2 - 3 7】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200990	0.1015	0.1092	0.9246	0.0193	0.8902	0.9602
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200991	0.1474	0.1511	0.9629	0.01661	0.9321	0.9948
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs200995	0.1013	0.1089	0.926	0.01932	0.8915	0.9617
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs201002	0.1015	0.109	0.9275	0.0193	0.8931	0.9633
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs201004	0.1773	0.1813	0.9683	0.01569	0.939	0.9986
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2064092	0.0821	0.07479	1.037	0.02204	0.9932	1.083
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2072806	0.1088	0.1148	0.9534	0.01912	0.9184	0.9898
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2073529	0.1066	0.113	0.9482	0.01928	0.913	0.9847
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2093169	0.1742	0.1786	0.9618	0.01557	0.9329	0.9916
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2393997	0.1124	0.1192	0.9672	0.01861	0.9326	1.003
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2494711	0.3864	0.383	1.028	0.01217	1.004	1.053
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2747054	0.1014	0.1091	0.9256	0.01931	0.8913	0.9613
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子							
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs2893910	0.1688	0.1672	0.9605	0.01585	0.9311	0.9908

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 8】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs34706883	0.08273	0.08976	0.9301	0.02112	0.8924	0.9694	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs370155	0.1017	0.1092	0.927	0.01929	0.8926	0.9627	
全てのヒ ストンク ラスター								10
1 遺伝子	rs3799378	0.2164	0.225	0.9583	0.01517	0.9302	0.9872	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs3799380	0.1884	0.1907	0.961	0.01512	0.933	0.9899	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs3799383	0.1152	0.1206	0.9571	0.01841	0.9232	0.9923	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs3800307	0.1926	0.1998	0.9485	0.01492	0.9212	0.9767	20
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs3800316	0.266	0.2635	0.9587	0.01346	0.9337	0.9843	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs4452638	0.1072	0.115	0.9426	0.01886	0.9084	0.9781	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs4634439	0.1051	0.1122	0.95	0.01907	0.9152	0.9862	
全てのヒ ストンク ラスター								30
1 遺伝子	rs4712981	0.2765	0.2812	0.9741	0.01319	0.9492	0.9996	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs4713119	0.114	0.1209	0.9676	0.01852	0.9331	1.003	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs6456728	0.1883	0.1906	0.9611	0.01512	0.9331	0.99	
全てのヒ ストンク ラスター								
1 遺伝子	rs6904071	0.1645	0.1727	0.942	0.01584	0.9132	0.9717	40

【 0 1 4 1 】

【表 2 - 3 9】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6904596	0.09093	0.09787	0.9214	0.02027	0.8855	0.9587
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6913660	0.1644	0.1727	0.9419	0.01585	0.9131	0.9716
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6915101	0.0154	0.01453	0.9074	0.04865	0.8249	0.9982
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6920256	0.1115	0.1181	0.9493	0.01894	0.9147	0.9852
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6923139	0.09521	0.0993	0.9267	0.01995	0.8912	0.9637
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6932590	0.2445	0.247	0.9455	0.014	0.9199	0.9718
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6933583	0.2779	0.2825	0.9737	0.01317	0.9489	0.9991
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6934794	0.2054	0.1997	1.032	0.01481	1.003	1.063
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs6938200	0.1935	0.2009	0.9456	0.01514	0.918	0.9741
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs721600	0.244	0.2357	1.052	0.01385	1.024	1.081
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7745603	0.2233	0.2288	0.9591	0.01419	0.9328	0.9861
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7746199	0.1738	0.1696	0.9686	0.01667	0.9374	1.001
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs7749305	0.09055	0.0974	0.9244	0.02025	0.8885	0.9619

10

20

30

40

【 0 1 4 2】



【表 2 - 4 0】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7749319	0.03685	0.04178	0.9446	0.0308	0.8893	1.003
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7756567	0.1742	0.1785	0.9624	0.01557	0.9335	0.9923
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7773938	0.1742	0.1786	0.9626	0.01556	0.9336	0.9924
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs911186	0.2158	0.2223	0.9343	0.01453	0.9081	0.9613
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295739	0.008401	0.008577	0.8339	0.06458	0.7348	0.9464
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295749	0.06175	0.05791	1.04	0.02499	0.9901	1.092
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358944	0.1741	0.1786	0.9621	0.01557	0.9332	0.9919
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358945	0.1742	0.1786	0.9622	0.01556	0.9333	0.992
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358946	0.1741	0.1785	0.9615	0.01557	0.9326	0.9913
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366653	0.1075	0.1136	0.951	0.01922	0.9158	0.9875
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366658	0.174	0.1784	0.9621	0.01557	0.9332	0.9919
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379844	0.3814	0.3795	1.018	0.01224	0.9941	1.043
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379851	0.1076	0.1138	0.9507	0.01919	0.9156	0.9871

10

20

30

40

【 0 1 4 3】

【表 2 - 4 1】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379856	0.1062	0.1128	0.9443	0.01944	0.909	0.981
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379858	0.1075	0.1136	0.9507	0.01923	0.9156	0.9872
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379859	0.1074	0.1136	0.9504	0.01923	0.9152	0.9869
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379870	0.2769	0.2818	0.9731	0.01319	0.9482	0.9986
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379897	0.1051	0.1122	0.9498	0.01907	0.915	0.986
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393691	0.3813	0.3793	1.019	0.01224	0.9947	1.044
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393705	0.1075	0.1136	0.9513	0.01922	0.9161	0.9878
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393708	0.1075	0.1136	0.9504	0.01923	0.9153	0.9869
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393713	0.1065	0.1129	0.9481	0.0193	0.9129	0.9846
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393714	0.1059	0.1129	0.9414	0.01932	0.9065	0.9778
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393777	0.1291	0.1356	0.9526	0.01746	0.9206	0.9858
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9461362	0.1656	0.1562	1.044	0.01613	1.012	1.078
全てのヒストンク ラスター 1 遺伝子	rs9467704	0.0935	0.09761	0.9307	0.02007	0.8948	0.9681

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

【表 2 - 4 2】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468152	0.141	0.1351	1.054	0.01725	1.019	1.091
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468159	0.07473	0.06852	1.036	0.02295	0.9901	1.083
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468202	0.008533	0.008812	0.8182	0.06399	0.7218	0.9275
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468227	0.01521	0.01454	0.8951	0.0488	0.8135	0.985
GTF2IRD 2B	imm_7_74094413	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GTF2IRD 2B	imm_7_74108242	0.4115	0.4149	0.9669	0.01207	0.9443	0.9901
GTF2IRD 2B	imm_7_74117236	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GTF2IRD 2B	imm_7_74118166	0.4481	0.4464	0.9725	0.01197	0.95	0.9956
GTF2IRD 2B	imm_7_74120730	0.1095	0.1148	0.9425	0.01881	0.9084	0.9779
GTF2IRD 2B	imm_7_74133859	0.1855	0.1917	0.9638	0.01538	0.9352	0.9933
GTF2IRD 2B	imm_7_74145400	0.2109	0.2169	0.9643	0.01458	0.9371	0.9922
ETS1	imm_11_127760024	0.09922	0.08999	1.042	0.02024	1.001	1.084
ETS1	imm_11_127761269	0.09956	0.08984	1.046	0.02016	1.006	1.088
ETS1	imm_11_127765567	0.1472	0.1416	1.049	0.01691	1.014	1.084
ETS1	imm_11_127767721	0.02355	0.02322	0.9396	0.03937	0.8698	1.015
ETS1	imm_11_127770666	0.2646	0.254	1.034	0.01352	1.007	1.062
ETS1	imm_11_127770668	0.2647	0.2543	1.033	0.01351	1.006	1.061
ETS1	imm_11_127774308	0.1495	0.1444	1.046	0.01681	1.012	1.081
ETS1	imm_11_127775128	0.1493	0.1446	1.044	0.01682	1.01	1.079
ETS1	imm_11_127776527	0.02585	0.0254	0.9365	0.03746	0.8702	1.008
ETS1	imm_11_127776913	0.02484	0.02456	0.935	0.03816	0.8676	1.008
ETS1	imm_11_127777217	0.4539	0.467	0.9649	0.01193	0.9426	0.9877
ETS1	imm_11_127778327	0.2567	0.2557	1.028	0.01368	1	1.056
ETS1	imm_11_127778329	0.2599	0.2578	1.032	0.01352	1.005	1.06
ETS1	imm_11_127779030	0.0399	0.04089	0.9337	0.0301	0.8802	0.9905
ETS1	imm_11_127780425	0.03316	0.02847	1.065	0.03436	0.9961	1.14
ETS1	imm_11_127780902	0.04105	0.0418	0.9342	0.02972	0.8814	0.9903
ETS1	imm_11_127781839	0.2721	0.2603	1.034	0.01347	1.007	1.062
ETS1	imm_11_127785739	0.1949	0.1969	0.9695	0.01494	0.9415	0.9983
ETS1	imm_11_127785963	0.1598	0.1524	1.052	0.01641	1.019	1.087
ETS1	imm_11_127786010	0.1928	0.1842	1.036	0.01521	1.006	1.068

【 0 1 4 5】

10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

gene.i	SNP	F_A_übdgc	F_U_übdgc	OR_übdgc	SE_übdgc	L95_übdgc	U95_übdgc
ETS1	imm_11_127786836	0.193	0.1845	1.035	0.0152	1.005	1.067
ETS1	imm_11_127787128	0.1926	0.1839	1.038	0.01546	1.007	1.069
ETS1	imm_11_127788828	0.2023	0.2042	0.9714	0.01475	0.9438	0.9999
ETS1	imm_11_127789306	0.1917	0.1836	1.034	0.01524	1.003	1.065
ETS1	imm_11_127789441	0.1917	0.1835	1.034	0.01524	1.003	1.065
ETS1	imm_11_127791651	0.1617	0.1537	1.051	0.01634	1.018	1.086
ETS1	imm_11_127792287	0.1928	0.1845	1.034	0.0152	1.004	1.065
ETS1	imm_11_127792800	0.04818	0.04146	1.069	0.02876	1.01	1.131
ETS1	imm_11_127793060	0.1932	0.1851	1.032	0.01519	1.002	1.063
ETS1	imm_11_127794685	0.1622	0.1544	1.048	0.01631	1.015	1.082
ETS1	imm_11_127795453	0.1932	0.1851	1.032	0.01518	1.002	1.063
ETS1	imm_11_127796816	4.97E-05	0.0001685	0.1892	0.6633	0.05156	0.6941
ETS1	imm_11_127797523	0.193	0.1849	1.032	0.01519	1.002	1.063
ETS1	imm_11_127798230	0.29	0.2885	0.9769	0.0131	0.9521	1.002
ETS1	imm_11_127799892	0.4819	0.4679	1.03	0.01188	1.007	1.055
ETS1	imm_11_127804916	0.1266	0.127	0.9676	0.01783	0.9344	1.002
ETS1	imm_11_127805367	0.02671	0.02685	0.9274	0.03669	0.863	0.9965
ETS1	imm_11_127806163	0.3819	0.3803	1.028	0.01227	1.003	1.053
ETS1	imm_11_127806304	0.0259	0.02615	0.926	0.03726	0.8608	0.9961
ETS1	imm_11_127807384	0.1779	0.1697	1.035	0.01568	1.003	1.067
ETS1	imm_11_127808758	0.02694	0.02699	0.9302	0.03659	0.8659	0.9994
ETS1	imm_11_127809308	0.00681	0.007868	0.8251	0.06948	0.72	0.9454
ETS1	imm_11_127812329	0.05509	0.0491	1.056	0.02675	1.002	1.113
ETS1	imm_11_127812420	0.0003485	0.0001181	2.813	0.4443	1.178	6.721
ETS1	imm_11_127813024	0.3817	0.3801	1.028	0.01226	1.003	1.053
ETS1	imm_11_127819226	0.1782	0.17	1.034	0.01567	1.003	1.066
ETS1	imm_11_127822686	0.02694	0.02711	0.9267	0.0365	0.8627	0.9954
ETS1	imm_11_127823420	0.00681	0.007868	0.8251	0.06948	0.7201	0.9455
ETS1	imm_11_127824356	0.1728	0.1635	1.038	0.0159	1.006	1.07
ETS1	imm_11_127825016	0.02693	0.02704	0.928	0.03657	0.8638	0.9969
ETS1	imm_11_127825282	0.3867	0.3861	1.027	0.01223	1.003	1.052
ETS1	imm_11_127825669	0.3867	0.3861	1.027	0.01223	1.002	1.052
ETS1	imm_11_127826087	0.3308	0.3444	0.96	0.01259	0.9366	0.984
ETS1	imm_11_127826464	0.1616	0.1525	1.036	0.01634	1.004	1.07
ETS1	imm_11_127827422	0.1625	0.1534	1.036	0.01631	1.003	1.069
ETS1	imm_11_127828334	0.02583	0.02575	0.9352	0.03729	0.8693	1.006
ETS1	imm_11_127831280	0.02528	0.02935	0.918	0.03643	0.8548	0.986
ETS1	imm_11_127831611	0.1634	0.1544	1.032	0.01627	1	1.066
ETS1	imm_11_127831673	0.2897	0.3008	0.9715	0.01305	0.947	0.9967
ETS1	imm_11_127834123	0.3021	0.3039	1.032	0.01301	1.006	1.059
ETS1	imm_11_127834484	0.02454	0.027	0.9195	0.03741	0.8545	0.9894
ETS1	imm_11_127837472	0.01796	0.01939	0.9051	0.0438	0.8307	0.9863
ETS1	imm_11_127838265	0.08005	0.08871	0.948	0.02134	0.9092	0.9885
ETS1	imm_11_127838713	0.4807	0.4766	1.033	0.0119	1.009	1.057

【 0 1 4 6 】

10

20

30

40

【表 2 - 4 4】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc
ETS1	imm_11_127839719	0.01287	0.01496	0.9178	0.05089	0.8307	1.014
ETS1	imm_11_127840459	0.171	0.1594	1.074	0.01598	1.04	1.108
ETS1	imm_11_127840867	0.1083	0.1173	0.9393	0.01868	0.9056	0.9744
ETS1	imm_11_127841724	0.09519	0.09676	0.9589	0.02015	0.9217	0.9975
ETS1	imm_11_127841864	0.4192	0.4279	0.9746	0.01201	0.9519	0.9978
ETS1	imm_11_127843207	0.09459	0.09635	0.9572	0.0202	0.92	0.9958
ETS1	imm_11_127843341	0.09506	0.09672	0.958	0.02017	0.9209	0.9966
ETS1	imm_11_127844385	0.1721	0.1603	1.072	0.01597	1.039	1.106
ETS1	imm_11_127844729	0.026	0.02423	1.082	0.03808	1.004	1.166
ETS1	imm_11_127845557	0.09794	0.0995	0.956	0.01992	0.9194	0.9941
ETS1	imm_11_127846698	0.172	0.1606	1.07	0.01591	1.037	1.104
ETS1	imm_11_127848167	0.1719	0.1604	1.07	0.01593	1.037	1.104
ETS1	imm_11_127848372	0.1708	0.1593	1.071	0.01597	1.038	1.105
ETS1	imm_11_127849992	0.1718	0.1603	1.07	0.01593	1.037	1.104
ETS1	imm_11_127851599	0.1724	0.1605	1.073	0.0159	1.04	1.107
ETS1	imm_11_127852250	0.09357	0.09526	0.9588	0.02029	0.9214	0.9977
ETS1	imm_11_127853705	0.09349	0.0952	0.9589	0.0203	0.9215	0.9978
ETS1	imm_11_127855281	0.1721	0.1605	1.07	0.01592	1.038	1.104
ETS1	imm_11_127855956	0.09482	0.09605	0.9622	0.02019	0.9249	1.001
ETS1	imm_11_127857027	0.09246	0.09451	0.9556	0.02039	0.9181	0.9945
ETS1	imm_11_127861069	0.2667	0.2531	1.04	0.01357	1.013	1.068
ETS1	imm_11_127863304	0.2666	0.2528	1.041	0.01358	1.014	1.069
ETS1	imm_11_127863391	0.2668	0.2531	1.041	0.01358	1.013	1.069
ETS1	imm_11_127866379	0.247	0.2357	1.031	0.01392	1.003	1.06
ETS1	imm_11_127868447	0.001438	0.0007947	1.274	0.1839	0.8881	1.826
ETS1	imm_11_127868927	0.1886	0.1862	0.9713	0.01518	0.9428	1.001
ETS1	imm_11_127869177	0.2692	0.2553	1.046	0.01355	1.018	1.074
ETS1	imm_11_127870403	0.2604	0.2475	1.048	0.01366	1.02	1.076
ETS1	imm_11_127870895	0.2704	0.256	1.048	0.01351	1.02	1.076
ETS1	imm_11_127871431	0.2704	0.2561	1.047	0.01351	1.02	1.075
ETS1	imm_11_127872972	0.1881	0.1857	0.9711	0.0152	0.9426	1
ETS1	imm_11_127874486	0.2705	0.2561	1.047	0.0135	1.02	1.075
ETS1	imm_11_127874807	0.2679	0.2544	1.046	0.01353	1.019	1.075
ETS1	imm_11_127877378	0.2696	0.2553	1.048	0.01353	1.021	1.076
ETS1	imm_11_127879923	0.187	0.1854	0.9699	0.01521	0.9414	0.9993
ETS1	imm_11_127881686	0.1838	0.1678	1.083	0.01554	1.05	1.116
ETS1	imm_11_127882690	0.3868	0.3761	1.03	0.01225	1.006	1.055
ETS1	imm_11_127884689	0.06242	0.06577	0.9481	0.02426	0.9041	0.9943
ETS1	imm_11_127885952	0.3619	0.3492	1.053	0.01239	1.028	1.079
ETS1	imm_11_127886184	0.2407	0.2278	1.076	0.01398	1.047	1.106
ETS1	imm_11_127887077	0.3616	0.3489	1.053	0.0124	1.028	1.079
ETS1	imm_11_127889134	0.24	0.2272	1.074	0.01401	1.045	1.104
ETS1	imm_11_127891116	0.2401	0.2276	1.073	0.01401	1.044	1.103
ETS1	imm_11_127892632	0.3616	0.3489	1.053	0.0124	1.028	1.079

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

【表 2 - 4 5】

gene.i	SNP	F_A_iibdgc	F_U_iibdgc	OR_iibdgc	SE_iibdgc	L95_iibdgc	U95_iibdgc	
ETS1	imm_11_127894601	0.2237	0.2193	0.9786	0.01426	0.9516	1.006	
ETS1	imm_11_127894638	0.003712	0.004179	0.7901	0.09484	0.6561	0.9515	
ETS1	imm_11_127895279	0.2405	0.2275	1.076	0.014	1.047	1.106	
ETS1	imm_11_127897147	0.233	0.2215	1.075	0.01414	1.046	1.106	
ETS1	imm_11_127898835	0.01773	0.02054	0.8992	0.04333	0.826	0.9789	
ETS1	imm_11_127901157	0.3033	0.2932	1.048	0.01299	1.022	1.075	
ETS1	imm_11_127901948	0.2366	0.2253	1.071	0.01406	1.041	1.1	
ETS1	imm_11_127905841	0.04931	0.05841	0.9326	0.02651	0.8854	0.9823	
ETS1	imm_11_127906568	0.3857	0.3706	1.047	0.01222	1.022	1.073	10
ETS1	imm_11_127908214	0.3861	0.3708	1.048	0.01221	1.023	1.074	
ETS1	imm_11_127911648	0.504	0.488	0.958773	0.01206	1.018	1.068	
ETS1	imm_11_127911985	0.4904	0.4756	1.044	0.01187	1.02	1.068	
ETS1	imm_11_127914294	0.4917	0.4766	1.044	0.01187	1.02	1.068	
ETS1	imm_11_127915474	0.5043	0.4882	0.958773	0.01187	1.019	1.068	
ETS1	imm_11_127915554	0.5053	0.4884	0.95511	0.01189	1.023	1.072	
ETS1	imm_11_127916046	0.4916	0.4769	1.042	0.01186	1.018	1.067	
ETS1	imm_11_127929821	0.0003317	0.0005059	0.5073	0.2845	0.2905	0.8861	
ETS1	imm_11_127931099	0.0002154	0.0003706	0.4221	0.355	0.2105	0.8465	
ETS1	imm_11_127940676	0.04603	0.05305	0.9457	0.02759	0.896	0.9983	
ETS1	imm_11_127943244	0.0001657	0.0002359	0.4952	0.42	0.2174	1.128	20
ETS1	imm_11_127945727	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
ETS1	imm_11_127945953	0.07363	0.07921	0.9453	0.02227	0.905	0.9875	
ETS1	imm_11_127948912	0.0179	0.0213	0.875	0.04286	0.8045	0.9517	
ETS1	imm_11_127956842	0.2625	0.2581	1.037	0.01351	1.009	1.064	
ETS1	imm_11_127957543	0.01694	0.0148	1.114	0.04754	1.015	1.223	
ETS1	imm_11_127957904	0.01243	0.01016	1.184	0.05624	1.061	1.322	
ETS1	imm_11_127974263	0.07319	0.07868	0.947	0.02235	0.9064	0.9894	
ETS1	imm_11_127979301	0.1778	0.1862	0.9641	0.01539	0.9354	0.9936	
ETS1	imm_11_127979905	0.01105	0.01341	0.8977	0.05428	0.8071	0.9985	
ETS1	imm_11_127981559	0.1743	0.1821	0.9688	0.01551	0.9398	0.9987	
ETS1	imm_11_127982379	0.1742	0.1821	0.9687	0.01552	0.9396	0.9986	
ETS1	imm_11_127982748	0.1743	0.1828	0.9648	0.0155	0.9359	0.9946	30
ETS1	imm_11_127983590	0.173	0.1813	0.9676	0.01555	0.9385	0.9975	
ETS1	imm_11_127983743	0.1742	0.1821	0.9687	0.01552	0.9397	0.9987	
ETS1	imm_11_127984265	0.1741	0.1821	0.9677	0.01552	0.9387	0.9975	
ETS1	imm_11_127984721	0.1797	0.1878	0.9668	0.01533	0.9382	0.9963	
ETS1	rs7935286	0.168	0.1606	1.045	0.01603	1.012	1.078	
SLC5A1	rs738203	0.2253	0.2201	1.028	0.01427	0.9996	1.057	
SLC5A1	rs9609429	0.2575	0.2651	0.9735	0.01351	0.948	0.9996	
TET2	rs10010325	0.4771	0.4978	0.934	0.01188	0.9125	0.956	
TET2	rs17035310	0.1357	0.1276	1.057	0.01753	1.021	1.093	
TET2	rs2189234	0.3781	0.3659	1.045	0.01231	1.02	1.071	
TET2	rs7661349	0.3552	0.3446	1.047	0.01251	1.022	1.073	
TET2	rs974801	0.3639	0.3836	0.9356	0.01226	0.9134	0.9584	40

【 0 1 4 8 】

## 【表 2 - 4 6】

表 1 (続き、部分 4)

gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
SLC26A4	rs10247487	-3.044	0.002336	-0.058534716	0.015027789	9.82E-05
SLC26A4	rs10263826	-3.525	0.0004233	-0.063296566	0.014717569	1.70E-05
SLC26A4	rs10273733	4.232	2.32E-05	0.062729759	0.014911083	2.59E-05
SLC26A4	rs12539555	1.753	0.07962	0.033957032	0.015028243	0.023849341
SLC26A4	rs2248465	3.499	0.0004666	0.058825282	0.014674647	6.11E-05
SLC26A4	rs2808	4.39	1.13E-05	0.072100199	0.014452056	6.07E-07
DLG4	rs3785794	-3.279	0.001041	-0.108558148	0.024982227	1.39E-05
GIPR	chr19:50983512	-3.978	6.96E-05	-0.06312005	0.014860986	2.16E-05
GIPR	chr19:51014231	-4.412	1.02E-05	-0.067529657	0.01531	1.03E-05
GIPR	chr19:51026971	-4.454	8.45E-06	-0.070871869	0.014254528	6.63E-07
GIPR	rs10401439	-4.746	2.08E-06	-0.074292605	0.01566	2.09E-06
GIPR	rs10402263	-3.859	0.000114	-0.060155652	0.013934687	1.58E-05
GIPR	rs10421891	-4.286	1.82E-05	-0.065331129	0.013703526	1.87E-06
GIPR	rs10500292	-4.313	1.61E-05	-0.063324672	0.013508683	2.76E-06
GIPR	rs11883351	-4.223	2.41E-05	-0.06640775	0.013965247	1.98E-06
GIPR	rs12463359	-4.026	5.67E-05	-0.061150814	0.013547181	6.36E-06
GIPR	rs16980013	-3.951	7.78E-05	-0.06459853	0.014494808	8.32E-06
GIPR	rs16980051	-4.217	2.47E-05	-0.061384259	0.013158489	3.09E-06
GIPR	rs17878252	-3.982	6.83E-05	-0.064733932	0.01476836	1.17E-05
GIPR	rs2070736	-4.036	5.43E-05	-0.066027936	0.014452018	4.91E-06
GIPR	rs2334255	2.756	0.005854	0.050203976	0.014994188	0.000813298
GIPR	rs4514788	-3.846	0.0001199	-0.059073081	0.014960132	7.86E-05
GIPR	rs4802273	-4.078	4.55E-05	-0.066351462	0.014622704	5.69E-06
GIPR	rs4802274	-4.147	3.37E-05	-0.067054341	0.014442081	3.43E-06
GIPR	rs4803861	-4.351	1.36E-05	-0.06912685	0.014264465	1.26E-06
GIPR	rs8111071	2.662	0.00776	0.073099463	0.022329376	0.001061529
GIPR	rs918490	-4.521	6.14E-06	-0.071265294	0.014270954	5.92E-07
ZHX3	rs6072275	3.936	8.28E-05	0.083189003	0.018062159	4.11E-06
ZHX3	rs6072343	4.657	3.20E-06	0.095938396	0.018727722	3.01E-07
ZHX3	rs6093462	-4.779	1.76E-06	-0.072463172	0.01516	1.75E-06
TNRC6B	rs114607	-3.167	0.001542	-0.045307725	0.014425671	0.001685039
TNRC6B	rs137955	2.873	0.00406	0.048254792	0.013211434	0.000259697
TNRC6B	rs137956	3.097	0.001955	0.052189562	0.013200134	7.69E-05
TNRC6B	rs137977	-1.618	0.1056	-0.03176774	0.013498551	0.018601682
TNRC6B	rs137981	-1.753	0.07963	-0.0537168	0.020383686	0.008406691
TNRC6B	rs138027	-2.173	0.02978	-0.048197853	0.015199003	0.001518527
TNRC6B	rs2958647	2.914	0.003573	0.049575793	0.01319879	0.000172591
TNRC6B	rs713925	-1.906	0.05667	-0.034455366	0.013797129	0.012514829
CDK6	rs2282978	-4.876	1.08E-06	-0.077385341	0.01514709	3.24E-07
CDK6	rs4272	-3.465	0.0005296	-0.06665877	0.01764793	0.000158637
PRR5L	rs11033597	2.333	0.01965	0.066084117	0.020665458	0.001384776
PRR5L	rs11600757	3.227	0.001252	0.079494189	0.019569349	4.86E-05
PRR5L	rs11601211	1.906	0.05667	0.061285288	0.02719336	0.024215943

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

【表 2 - 4 7】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
PRR5L	rs12281565	3.058	0.002229	0.076286578	0.019430079	8.63E-05
PRR5L	rs1365120	NA	NA	0.164666622	0.07526	0.028671788
PRR5L	rs1895840	1.992	0.04641	0.059408267	0.023210602	0.010481334
PRR5L	rs2303439	3.289	0.001006	0.068688505	0.019695087	0.000487384
PRR5L	rs330260	1.95	0.05112	0.053412942	0.018807986	0.00451266
PRR5L	rs331485	-2.732	0.006288	-0.062860555	0.023236366	0.006824967
PRR5L	rs4077044	2.032	0.04212	0.037590443	0.014958442	0.011971209
PRR5L	rs5030437	3.215	0.001304	0.064066031	0.020113864	0.001446701
PRR5L	rs5030445	3.046	0.002317	0.062410516	0.01942935	0.001317331
PRR5L	rs5030472	2.985	0.00284	0.078591165	0.022405282	0.000451987
PRR5L	rs7929195	-2.301	0.02139	-0.050660959	0.022266607	0.022894005
WNT2B	rs10745330	3.629	0.0002849	0.046712378	0.011110013	2.62E-05
WNT2B	rs2999155	3.507	0.0004534	0.044692937	0.011109171	5.74E-05
WNT2B	rs3790609	3.389	0.0007022	0.057908753	0.014569453	7.05E-05
WNT2B	rs6682737	3.484	0.0004939	0.045366037	0.011109592	4.44E-05
LRR16A	rs10456320	4.283	1.84E-05	0.069089475	0.017094699	5.31E-05
LRR16A	rs11755567	-3.27	0.001076	-0.048398263	0.014239808	0.000676821
LRR16A	rs13191296	-3.657	0.0002549	-0.090057293	0.02222817	5.09E-05
LRR16A	rs2690110	4.521	6.15E-06	0.058889627	0.011610134	3.93E-07
LRR16A	rs4712908	-3.068	0.002157	-0.037870543	0.012274163	0.002032874
LRR16A	rs6921589	-4.091	4.29E-05	-0.064973129	0.017021208	0.000134982
LRR16A	rs6937918	2.547	0.01085	0.034771379	0.011355649	0.002198387
LRR16A	rs742132	2.65	0.008053	0.031042809	0.012141191	0.010563462
LRR16A	rs7752195	-4.384	1.16E-05	-0.101626038	0.02294336	9.45E-06
LRR16A	rs7752524	4.709	2.49E-06	0.085068327	0.018823587	6.21E-06
LRR16A	rs7762757	2.712	0.006697	0.031571387	0.011680522	0.006873559
LRR16A	rs880226	2.361	0.01824	0.033189564	0.011364287	0.003494541
LRR16A	rs9295661	-4.072	4.67E-05	-0.100526188	0.023046161	1.29E-05
LRR16A	rs9358854	-2.913	0.003579	-0.037637711	0.011791575	0.001413326
LRR16A	rs9461157	2.527	0.01151	0.034772904	0.011364722	0.002215417
LRR16A	rs9461165	2.596	0.009444	0.035502949	0.011356083	0.001769983
LRR16A	rs9467445	-3.659	0.0002536	-0.053117524	0.013770777	0.000114663
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484399	-3.446	0.0005686	-0.078059586	0.020564152	0.000147105
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs10484439	-3.156	0.001602	-0.074749526	0.021002594	0.000372182
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs12176317	-2.796	0.005176	-0.063761509	0.018574335	0.000597438

10

20

30

40

【 0 1 5 0 】



【表 2 - 4 8】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194053	-3.863	0.0001122	-0.053670759	0.015092309	0.000376306
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194491	3.139	0.001698	0.048949414	0.021779199	0.024606145
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13194781	-3.437	0.0005871	-0.077677154	0.020530542	0.000154643
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13195040	-3.747	0.0001788	-0.082582505	0.020961156	8.16E-05
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13199772	-3.447	0.0005665	-0.077401483	0.020529767	0.000163112
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13212651	-3.477	0.0005067	-0.078363109	0.020541534	0.000136259
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs1321578	-2.286	0.02228	-0.071077407	0.030325291	0.019086731
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13217599	2.421	0.01546	0.057081966	0.022951133	0.012878599
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13218875	-3.514	0.0004412	-0.078092819	0.020747093	0.000167192
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs13219354	-3.26	0.001115	-0.060487086	0.018110779	0.00083827
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs16867901	-2.835	0.004582	-0.181808618	0.061179996	0.002961555
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs16867911	-2.729	0.006351	-0.167952934	0.059705622	0.004907905
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs16891725	-2.769	0.005622	-0.062146342	0.018449232	0.000755768

10

20

30

40

【 0 1 5 1】

【表 2 - 4 9】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs175597	-3.986	6.72E-05	-0.084555864	0.018699048	6.13E-06
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs17693963	-2.936	0.003324	-0.060615226	0.019811487	0.002216328
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs17739310	2.613	0.008972	0.044605836	0.016261099	0.006086197
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs17750424	-4.497	6.88E-06	-0.099709844	0.02218	6.94E-06
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs1977	-2.835	0.004583	-0.064477268	0.018565026	0.000514579
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs1985732	-1.832	0.06692	-0.027838373	0.012334681	0.024013157
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200483	-3.905	9.42E-05	-0.0820908	0.018676968	1.11E-05
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200484	-3.894	9.84E-05	-0.082395729	0.018707585	1.06E-05
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200490	-3.912	9.16E-05	-0.083371878	0.018670767	7.99E-06
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200501	-3.751	0.0001759	-0.0794437	0.018617232	1.98E-05
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200948	-4.027	5.65E-05	-0.085318783	0.018700377	5.06E-06
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200953	-4.019	5.86E-05	-0.085609176	0.018669936	4.53E-06
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs200989	-3.995	6.47E-05	-0.085051111	0.018690175	5.35E-06

10

20

30

40

【 0 1 5 2 】

【表 2 - 5 0】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs200990	-4.065	4.81E-05	-0.08639512	0.018659065	3.65E-06
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs200991	-2.275	0.02291	-0.036379215	0.015865406	0.02184859
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs200995	-3.981	6.85E-05	-0.084473289	0.01867964	6.12E-06
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs201002	-3.897	9.74E-05	-0.083072055	0.018658898	8.50E-06
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs201004	-2.05	0.04039	-0.031705869	0.015289559	0.03810772
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2064092	1.651	0.09883	0.050392502	0.020622596	0.014543248
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2072806	-2.495	0.0126	-0.050399006	0.018998369	0.007982551
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2073529	-2.76	0.005781	-0.053189829	0.01928	0.005801251
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2093169	-2.503	0.0123	-0.039526244	0.014821362	0.007656748
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2393997	-1.792	0.07312	-0.035650813	0.017602717	0.042836389
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2494711	2.25	0.02442	0.030743293	0.011439774	0.007200984
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2747054	-4.003	6.27E-05	-0.084226868	0.018670435	6.44E-06
全てのヒ ストンク ラスター						
1 遺伝子	rs2893910	-2.542	0.01104	-0.042399602	0.015008424	0.004727271

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

【表 2 - 5 1】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs34706883	-3.429	0.0006061	-0.077403838	0.020531703	0.000163269
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs370155	-3.931	8.47E-05	-0.083316959	0.018649027	7.91E-06
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs3799378	-2.808	0.004985	-0.042977293	0.015146769	0.0045484
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs3799380	-2.629	0.008566	-0.03770809	0.01434693	0.008581185
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs3799383	-2.381	0.01728	-0.054983285	0.017719062	0.001915318
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs3800307	-3.542	0.0003964	-0.047615302	0.014187129	0.000790121
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs3800316	-3.133	0.001733	-0.041232193	0.012710172	0.001178508
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4452638	-3.137	0.001709	-0.05807739	0.018121317	0.001350996
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4634439	-2.688	0.007195	-0.062071323	0.018386175	0.000735538
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4712981	-1.99	0.04664	-0.029694159	0.012451086	0.017085387
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs4713119	-1.777	0.07556	-0.035242617	0.017509761	0.044141868
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6456728	-2.623	0.008717	-0.037625374	0.014347244	0.008729217
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6904071	-3.774	0.0001608	-0.052562718	0.015098153	0.000498799

10

20

30

40

【 0 1 5 4 】

【表 2 - 5 2】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6904596	-4.041	5.33E-05	-0.08829141	0.019608398	6.71E-06
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6913660	-3.775	0.0001599	-0.052278347	0.015105424	0.000538375
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6915101	-1.996	0.04591	-0.10249597	0.04529877	0.023656309
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6920256	-2.749	0.005984	-0.062007017	0.01821765	0.00066485
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6923139	-3.814	0.0001366	-0.07921173	0.018994782	3.04E-05
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6932590	-4.006	6.19E-05	-0.053482958	0.013220111	5.22E-05
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6933583	-2.025	0.04291	-0.029443093	0.012431026	0.017859578
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6934794	2.135	0.03275	0.038420767	0.013873353	0.005616085
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs6938200	-3.692	0.0002221	-0.054407673	0.014753455	0.000226208
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs721600	3.681	0.0002323	0.051261731	0.012993034	7.97E-05
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7745603	-2.944	0.003236	-0.038182055	0.01347952	0.004617148
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7746199	-1.914	0.05556	-0.033135773	0.01627573	0.041760311
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7749305	-3.879	0.0001048	-0.087200073	0.019567667	8.34E-06

10

20

30

40

【 0 1 5 5】

【表 2 - 5 3】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7749319	-1.85	0.06438	-0.068379642	0.02911228	0.018832771	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7756567	-2.459	0.01392	-0.039049815	0.014821075	0.008419948	10
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs7773938	-2.452	0.01422	-0.039214842	0.014812449	0.008110743	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs911186	-4.676	2.93E-06	-0.067957693	0.01453	2.91E-06	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295739	-2.813	0.004915	-0.171929423	0.059595654	0.003914979	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9295749	1.562	0.1183	0.050676086	0.02348294	0.03092816	20
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358944	-2.484	0.01298	-0.039303573	0.014820211	0.008001058	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358945	-2.478	0.0132	-0.039297112	0.014811587	0.00797484	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9358946	-2.521	0.01172	-0.043426492	0.015012525	0.003819653	30
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366653	-2.616	0.008893	-0.060204646	0.018485852	0.001126775	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9366658	-2.484	0.01301	-0.039303573	0.014820211	0.008001058	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379844	1.473	0.1407	0.023173367	0.01147771	0.04348838	
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379851	-2.634	0.008427	-0.060564616	0.018459972	0.001034905	40

【 0 1 5 6】

【表 2 - 5 4】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379856	-2.948	0.003203	-0.057311367	0.01944	0.003197175
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379858	-2.629	0.008567	-0.060859987	0.018496594	0.001000683
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379859	-2.648	0.008105	-0.061151979	0.018496594	0.000945972
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379870	-2.069	0.0385	-0.029856537	0.012449286	0.016473483
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9379897	-2.698	0.006973	-0.06230161	0.018386175	0.000702752
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393691	1.526	0.1271	0.024042273	0.01147687	0.036184711
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393705	-2.599	0.00936	-0.060068739	0.018488308	0.001158065
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393708	-2.644	0.008194	-0.060954265	0.018497208	0.000983088
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393713	-2.762	0.00575	-0.063064838	0.018565638	0.000681643
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393714	-3.124	0.001784	-0.069719509	0.018583234	0.00017561
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9393777	-2.78	0.005444	-0.052252011	0.017217658	0.002407016
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9461362	2.679	0.007387	0.043176822	0.01510931	0.004268175
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9467704	-3.575	0.0003501	-0.075270063	0.019116602	8.24E-05

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

【表 2 - 5 5】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468152	3.068	0.002153	0.05299972	0.017220624	0.002086127
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468159	1.528	0.1265	0.05319711	0.021460219	0.013179903
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468202	-3.135	0.001717	-0.187147607	0.05907474	0.00153502
全てのヒ ストンク ラスター 1 遺伝子	rs9468227	-2.27	0.02321	-0.119017937	0.045458584	0.008840483
GTF2IRD 2B	imm_7_74094413	NA	NA	-0.1420245	0.03268	1.39E-05
GTF2IRD 2B	imm_7_74108242	-2.787	0.005313	-0.045845816	0.011311498	5.06E-05
GTF2IRD 2B	imm_7_74117236	NA	NA	-0.13056437	0.03238	5.52E-05
GTF2IRD 2B	imm_7_74118166	-2.329	0.01984	-0.039338514	0.011214741	0.000451913
GTF2IRD 2B	imm_7_74120730	-3.147	0.001648	-0.073603881	0.017629911	2.98E-05
GTF2IRD 2B	imm_7_74133859	-2.398	0.01648	-0.037488569	0.015355933	0.014634152
GTF2IRD 2B	imm_7_74145400	-2.495	0.01261	-0.036352829	0.01458	0.012654926
ETS1	imm_11_127760024	2.032	0.04215	0.042926789	0.018934111	0.023380035
ETS1	imm_11_127761269	2.237	0.02528	0.045524943	0.020137336	0.023776399
ETS1	imm_11_127765567	2.805	0.005028	0.049598679	0.015895787	0.001807035
ETS1	imm_11_127767721	-1.582	0.1136	-0.079524768	0.036584875	0.029727209
ETS1	imm_11_127770666	2.497	0.01254	0.027675982	0.012651619	0.028702789
ETS1	imm_11_127770668	2.422	0.01543	0.026754934	0.012642548	0.034322604
ETS1	imm_11_127774308	2.691	0.007129	0.047208966	0.015786763	0.002785991
ETS1	imm_11_127775128	2.544	0.01096	0.045858868	0.015793826	0.003689054
ETS1	imm_11_127776527	-1.751	0.07986	-0.08202922	0.034742961	0.018224191
ETS1	imm_11_127776913	-1.761	0.0783	-0.080950891	0.035366597	0.022084689
ETS1	imm_11_127777217	-2.993	0.00276	-0.037787017	0.011172423	0.000719161
ETS1	imm_11_127778327	1.993	0.0463	0.027615167	0.01368	0.043523344
ETS1	imm_11_127778329	2.349	0.01883	0.031728477	0.012692271	0.012425409
ETS1	imm_11_127779030	-2.278	0.02271	-0.075381275	0.027992548	0.007083243
ETS1	imm_11_127780425	1.845	0.06506	0.070225777	0.031881326	0.027614175
ETS1	imm_11_127780902	-2.289	0.02208	-0.074442787	0.027962569	0.007762485
ETS1	imm_11_127781839	2.504	0.0123	0.032777667	0.013448782	0.014800589
ETS1	imm_11_127785739	-2.072	0.0383	-0.035012045	0.014009631	0.012449473
ETS1	imm_11_127785963	3.101	0.001927	0.052040195	0.015404731	0.000729632
ETS1	imm_11_127786010	2.345	0.01902	0.037673992	0.014211921	0.008028412

【 0 1 5 8 】

10

20

30

40



【表 2 - 5 6】

gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
ETS1	imm_11_127786836	2.275	0.0229	0.036589399	0.014202859	0.009989296
ETS1	imm_11_127787128	2.382	0.0172	0.039414469	0.01441664	0.006257827
ETS1	imm_11_127788828	-1.965	0.04944	-0.033526672	0.013833259	0.01536634
ETS1	imm_11_127789306	2.183	0.029	0.036739352	0.014727637	0.01261043
ETS1	imm_11_127789441	2.164	0.03043	0.036624882	0.014726445	0.012882018
ETS1	imm_11_127791651	3.062	0.002198	0.053955711	0.015283716	0.000415129
ETS1	imm_11_127792287	2.193	0.02832	0.035742383	0.014204214	0.011858661
ETS1	imm_11_127792800	2.306	0.02113	0.066110717	0.026814214	0.013681829
ETS1	imm_11_127793060	2.06	0.03942	0.034056541	0.014192892	0.01641528
ETS1	imm_11_127794685	2.898	0.003755	0.051462381	0.015253854	0.000741571
ETS1	imm_11_127795453	2.084	0.03712	0.034059211	0.014182472	0.016327993
ETS1	imm_11_127796816	-2.51	0.01206	-1.664950591	0.6633	0.012069633
ETS1	imm_11_127797523	2.077	0.03779	0.034301166	0.014191533	0.01564832
ETS1	imm_11_127798230	-1.785	0.07422	-0.028064721	0.012258798	0.022058826
ETS1	imm_11_127799892	2.523	0.01165	0.025601331	0.011134725	0.021491698
ETS1	imm_11_127804916	-1.846	0.06484	-0.03329535	0.016645797	0.045475907
ETS1	imm_11_127805367	-2.056	0.03982	-0.074705008	0.033949249	0.027772097
ETS1	imm_11_127806163	2.233	0.02553	0.026897717	0.0114935	0.019270591
ETS1	imm_11_127806304	-2.064	0.03899	-0.078980642	0.034472261	0.021955543
ETS1	imm_11_127807384	2.165	0.0304	0.029608627	0.014745076	0.044639585
ETS1	imm_11_127808758	-1.977	0.04808	-0.072324763	0.033858572	0.032672546
ETS1	imm_11_127809308	-2.768	0.005647	-0.179735204	0.065479608	0.006052869
ETS1	imm_11_127812329	2.044	0.04094	0.0578145	0.024925603	0.020368891
ETS1	imm_11_127812420	2.328	0.01991	1.034251522	0.4443	0.019921533
ETS1	imm_11_127813024	2.23	0.02575	0.026659	0.01148528	0.020279014
ETS1	imm_11_127819226	2.124	0.0337	0.029083683	0.014734003	0.048391311
ETS1	imm_11_127822686	-2.085	0.03704	-0.076311769	0.033773092	0.0238496
ETS1	imm_11_127823420	-2.766	0.005668	-0.179711713	0.065475865	0.006056594
ETS1	imm_11_127824356	2.321	0.02029	0.031507947	0.014938913	0.034934297
ETS1	imm_11_127825016	-2.044	0.04092	-0.073610998	0.033835636	0.029589194
ETS1	imm_11_127825282	2.168	0.03012	0.026165347	0.011458899	0.022406326
ETS1	imm_11_127825669	2.152	0.03141	0.026284858	0.011459326	0.021804716
ETS1	imm_11_127826087	-3.239	0.001199	-0.036667302	0.01179811	0.001884242
ETS1	imm_11_127826464	2.179	0.02933	0.031847589	0.015364357	0.038188781
ETS1	imm_11_127827422	2.146	0.03188	0.031836913	0.0153331	0.037861413
ETS1	imm_11_127828334	-1.796	0.07255	-0.0717967	0.034541489	0.03765743
ETS1	imm_11_127831280	-2.347	0.01891	-0.076928682	0.034934703	0.02766032
ETS1	imm_11_127831611	1.965	0.04947	0.030801761	0.015266783	0.043636358
ETS1	imm_11_127831673	-2.213	0.02687	-0.026302648	0.012250664	0.03179022
ETS1	imm_11_127834123	2.449	0.01434	0.031150692	0.012207726	0.010719278
ETS1	imm_11_127834484	-2.245	0.02479	-0.083250933	0.035190155	0.017993833
ETS1	imm_11_127837472	-2.276	0.02286	-0.086358386	0.04119264	0.036042131
ETS1	imm_11_127838265	-2.501	0.01238	-0.0467051	0.020354171	0.021754875
ETS1	imm_11_127838713	2.706	0.0068	0.030443434	0.011150762	0.006330239

10

20

30

40

【 0 1 5 9】

【表 2 - 5 7】

gene.i	SNP	STAT_iibdge	P_iibdge	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed
ETS1	imm_11_127839719	-1.685	0.09208	-0.101896739	0.048155183	0.034344151
ETS1	imm_11_127840459	4.443	8.88E-06	0.066778559	0.015027999	8.85E-06
ETS1	imm_11_127840867	-3.349	0.0008102	-0.057525516	0.018030387	0.001420387
ETS1	imm_11_127841724	-2.083	0.03722	-0.05480528	0.018801811	0.003558098
ETS1	imm_11_127841864	-2.143	0.03209	-0.028776523	0.01125191	0.010543391
ETS1	imm_11_127843207	-2.168	0.03017	-0.056484024	0.018845217	0.002724178
ETS1	imm_11_127843341	-2.128	0.03337	-0.054915038	0.018825026	0.00353269
ETS1	imm_11_127844385	4.361	1.29E-05	0.064455567	0.015018502	1.77E-05
ETS1	imm_11_127844729	2.063	0.03914	0.083540439	0.035945727	0.020121663
ETS1	imm_11_127845557	-2.259	0.02389	-0.056607744	0.018571567	0.002303036
ETS1	imm_11_127846698	4.256	2.08E-05	0.063037728	0.014963881	2.52E-05
ETS1	imm_11_127848167	4.248	2.15E-05	0.063359292	0.014979336	2.34E-05
ETS1	imm_11_127848372	4.292	1.77E-05	0.063723341	0.01501456	2.19E-05
ETS1	imm_11_127849992	4.259	2.05E-05	0.063139897	0.014980517	2.50E-05
ETS1	imm_11_127851599	4.416	1.00E-05	0.065721185	0.014950847	1.10E-05
ETS1	imm_11_127852250	-2.074	0.03811	-0.056396101	0.018949807	0.002919607
ETS1	imm_11_127853705	-2.069	0.03855	-0.056310436	0.018954288	0.002969723
ETS1	imm_11_127855281	4.274	1.92E-05	0.063002728	0.014965887	2.56E-05
ETS1	imm_11_127855956	-1.906	0.05663	-0.052503353	0.018846373	0.005338596
ETS1	imm_11_127857027	-2.228	0.02586	-0.058543871	0.019045877	0.002113268
ETS1	imm_11_127861069	2.908	0.003636	0.033615546	0.012703529	0.008141175
ETS1	imm_11_127863304	2.985	0.002833	0.034151141	0.012711732	0.007218671
ETS1	imm_11_127863391	2.936	0.003319	0.0343825	0.01271086	0.006831048
ETS1	imm_11_127866379	2.209	0.02719	0.027961868	0.013022783	0.031781351
ETS1	imm_11_127868447	1.315	0.1886	0.301617605	0.137802383	0.028613623
ETS1	imm_11_127868927	-1.917	0.05524	-0.030778263	0.014215206	0.030375071
ETS1	imm_11_127869177	3.291	0.0009998	0.042725144	0.01308094	0.00108996
ETS1	imm_11_127870403	3.406	0.0006589	0.040128462	0.012795572	0.001711985
ETS1	imm_11_127870895	3.461	0.0005381	0.039930201	0.012643861	0.001588174
ETS1	imm_11_127871431	3.409	0.000651	0.038993789	0.012643861	0.002042311
ETS1	imm_11_127872972	-1.931	0.0535	-0.034517826	0.014721847	0.019044089
ETS1	imm_11_127874486	3.415	0.0006384	0.039149608	0.012635226	0.001945363
ETS1	imm_11_127874807	3.355	0.0007941	0.037325948	0.012669831	0.00321861
ETS1	imm_11_127877378	3.476	0.0005082	0.040066089	0.01266069	0.001552934
ETS1	imm_11_127879923	-2.006	0.04482	-0.032104052	0.014245451	0.024219122
ETS1	imm_11_127881686	5.101	3.38E-07	0.07519188	0.014571861	2.47E-07
ETS1	imm_11_127882690	2.424	0.01534	0.027998152	0.011472767	0.014670969
ETS1	imm_11_127884689	-2.195	0.02818	-0.053596757	0.024228018	0.026954177
ETS1	imm_11_127885952	4.173	3.01E-05	0.04882324	0.011607573	2.60E-05
ETS1	imm_11_127886184	5.214	1.85E-07	0.072118037	0.013104848	3.73E-08
ETS1	imm_11_127887077	4.156	3.24E-05	0.048819243	0.011615795	2.64E-05
ETS1	imm_11_127889134	5.127	2.94E-07	0.070484447	0.013134204	8.03E-08
ETS1	imm_11_127891116	5.021	5.13E-07	0.069779303	0.013134204	1.08E-07
ETS1	imm_11_127892632	4.17	3.05E-05	0.048939649	0.011616223	2.52E-05

【 0 1 6 0 】

10

20

30

40

【表 2 - 5 8】

gene.i	SNP	STAT_iibdgc	P_iibdgc	beta_meta_ fixed	se_meta_ fixed	P_meta_ fixed	
ETS1	imm_11_127894601	-1.516	0.1296	-0.026829502	0.013320245	0.043989602	
ETS1	imm_11_127894638	-2.484	0.01299	-0.188155241	0.090683227	0.037999265	
ETS1	imm_11_127895279	5.254	1.49E-07	0.072347736	0.013125964	3.55E-08	
ETS1	imm_11_127897147	5.135	2.82E-07	0.071324587	0.013275971	7.77E-08	
ETS1	imm_11_127898835	-2.452	0.01419	-0.104184655	0.041061849	0.011172342	
ETS1	imm_11_127901157	3.634	0.0002788	0.048482987	0.012182068	6.90E-05	
ETS1	imm_11_127901948	4.845	1.27E-06	0.067482299	0.013201602	3.19E-07	
ETS1	imm_11_127905841	-2.633	0.008471	-0.06305062	0.02509525	0.011989528	10
ETS1	imm_11_127906568	3.779	0.0001574	0.037251522	0.011449394	0.001139605	
ETS1	imm_11_127908214	3.85	0.0001181	0.038139717	0.011441168	0.000857449	
ETS1	imm_11_127911648	3.474	0.0005128	-0.038289326	0.011656784	0.001020821	
ETS1	imm_11_127911985	3.592	0.0003287	0.033215696	0.01112011	0.002817358	
ETS1	imm_11_127914294	3.612	0.0003037	0.033184837	0.011119682	0.00284197	
ETS1	imm_11_127915474	3.587	0.0003349	-0.032982076	0.011120538	0.003018275	
ETS1	imm_11_127915554	3.886	0.0001018	-0.036194682	0.011136979	0.001154232	
ETS1	imm_11_127916046	3.497	0.00047	0.031936936	0.011110604	0.004047249	
ETS1	imm_11_127929821	-2.385	0.01708	-0.678652718	0.2845	0.017059514	
ETS1	imm_11_127931099	-2.429	0.01513	-0.862513022	0.355	0.015114905	
ETS1	imm_11_127940676	-2.022	0.04321	-0.062037894	0.026138425	0.01762342	
ETS1	imm_11_127943244	-1.673	0.09426	-0.812307098	0.402683738	0.043671159	20
ETS1	imm_11_127945727	NA	NA	0.088926209	0.03356	0.00805471	
ETS1	imm_11_127945953	-2.524	0.01162	-0.050352946	0.020907291	0.016022978	
ETS1	imm_11_127948912	-3.115	0.001838	-0.131414033	0.040583382	0.001203184	
ETS1	imm_11_127956842	2.659	0.007839	0.030434638	0.012698899	0.016546358	
ETS1	imm_11_127957543	2.276	0.02283	0.116729213	0.0456538	0.010562944	
ETS1	imm_11_127957904	3.005	0.002655	0.115296546	0.052991094	0.029572303	
ETS1	imm_11_127974263	-2.438	0.01479	-0.04857884	0.020976737	0.020566818	
ETS1	imm_11_127979301	-2.378	0.01741	-0.034463525	0.014465314	0.017195808	
ETS1	imm_11_127979905	-1.988	0.04682	-0.113506773	0.051876884	0.028669391	
ETS1	imm_11_127981559	-2.045	0.04084	-0.029414518	0.014589917	0.04379105	
ETS1	imm_11_127982379	-2.052	0.04018	-0.029503242	0.01459824	0.043278356	
ETS1	imm_11_127982748	-2.311	0.02081	-0.033127504	0.014582372	0.023101611	30
ETS1	imm_11_127983590	-2.119	0.03407	-0.0303598	0.014627509	0.037937657	
ETS1	imm_11_127983743	-2.046	0.04074	-0.029503242	0.01459824	0.043278356	
ETS1	imm_11_127984265	-2.118	0.03414	-0.030230583	0.01459824	0.038373979	
ETS1	imm_11_127984721	-2.201	0.02777	-0.032860786	0.014627752	0.02467401	
ETS1	rs7935286	2.73	0.006328	0.047557767	0.015027868	0.001552758	
SLC5A1	rs738203	1.932	0.05333	0.02886435	0.014259591	0.042948954	
SLC5A1	rs9609429	-1.99	0.04659	-0.040869749	0.012698502	0.001288764	
TET2	rs10010325	-5.75	8.95E-09	-0.062859518	0.011131325	1.63E-08	
TET2	rs17035310	3.138	0.001702	0.06001359	0.016413995	0.000255937	
TET2	rs2189234	3.607	0.0003095	0.033831361	0.011536644	0.003362306	
TET2	rs7661349	3.663	0.0002491	0.034610864	0.011723345	0.003154135	
TET2	rs974801	-5.427	5.73E-08	-0.055192987	0.011495877	1.58E-06	40

## 【0 1 6 1】

多くの変形及び代替的な要素が、本発明の実施形態において開示されてきた。また更なる変形及び代替的な要素が当業者に明白となるであろう。これらの変形の中には、限定されないが、進歩性のある方法、組成物、キット、及びシステム、並びに、診断、想定、或いは処置され得る様々な疾病、疾患、及び障害のための構成モジュールの選択がある。本発明の様々な実施形態は、これらの変形又は要素のうち何れかを特異的に含むか、或いは除外することができる。

## 【0 1 6 2】

幾つかの実施形態において、本発明の特定の実施形態を説明且つ請求するために使用さ

れる、成分の量、濃度などの特定、反応条件などを表す数は、用語「約」によって幾つかの例において修飾されているものとして理解されるべきである。従って、幾つかの実施形態において、明細書及び添付の請求項に記載される数的なパラメーターは、特定の実施形態によって得られるように求められる望ましい特性に依存して変動し得る。幾つかの実施形態において、数的パラメーターは、報告された有効数字の数に照らして、及び通常の四捨五入の技術の適用により、解釈されるべきである。本発明の実施形態の広い範囲を説明する数値域とパラメーターが概算的なものであるにもかかわらず、特定の実施例で述べられた数値は、実行可能な限り正確に報告される。本発明の幾つかの実施形態に提示される数値は、それぞれの試験測定値に見出される標準偏差から必ず結果として生じる特定の誤差を包含し得る。

10

【 0 1 6 3 】

本明細書に開示される本発明の代替的な要素又は実施形態のグループ分けは、限定的なものとして解釈されるものではない。各グループのメンバーは、個々に、或いは、グループの他のメンバー又は本明細書で見出される他の要素との任意の組み合わせで言及し、且つ請求することができる。グループの1つ以上のメンバーは、利便性及び/又は特許性の理由のためにグループに含まれ、又はそこから削除され得る。任意のそのような包含又は欠失が生じると、本明細書は、修飾されるようなグループを含むと認められ、故に、添付の請求項に使用されるすべてのマークッシュグループの書面での記載を満たす。

【実施例】

【 0 1 6 4 】

20

本発明は、以下の実施例によって更に説明され、これらは、本発明の純粋な典型となるように意図されており、あらゆる方法で本発明を制限するものとは考慮されるべきではない。以下の実施例は、請求された発明をより良く例示するために提供されるものであり、本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。特定の物質が言及される程度にまで、それは単なる例示目的のためのものであり、本発明を制限するようには意図されていない。当業者は、進歩性のある能力の行使なしに、且つ本発明の範囲から逸脱することなく、同等な手段又は反応物を開発するかもしれない。

【 0 1 6 5 】

実施例 1 G L - S K A T : 家族構造を持つコホートにおける遺伝子に基づく分析のための新たな手法

30

遺伝子に基づく分析は、複合疾患のための新たな遺伝子座の同定に重要であり得る。しかしながら、利用可能な手法の大半は、集団に基づく症例 - 対照のサンプルを目的とする独立的な仮定に基づく。ここで、複雑な家族構造を含むデータを使用して遺伝子を同定するために、一般化された最小二乗 ( G L S ) に基づく分析戦略を提案した。この手法の有理数を次のように説明することができる。

【 0 1 6 6 】

1 セットの遺伝因子  $X$  及び結果  $y$  の会合の直線的な特異化を前提として、

【 0 1 6 7 】

【数 3】

40

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

がある。

【 0 1 6 8 】

次のように結果  $y$  の変動を書くことができると仮定する：

【 0 1 6 9 】

【数 4】

50

$$\text{var}(\mathbf{y}) = \Sigma_o \quad (2)$$

【 0 1 7 0 】

サンプル中の被験体が相関されないと、 の推定は次のように書くことができる：

【 0 1 7 1 】

【 数 5 】

$$\hat{\beta}_T = (X'X)^{-1}X'y \quad (3) \quad 10$$

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

【 0 1 7 2 】

サンプルが例えば家族に基づくサンプルにおいて相関されると、 の最小二乗推定法 (OLS) の推定は不確実になり、

【 0 1 7 3 】

【 数 6 】

20

$$\widehat{\text{var}}(\hat{\beta}_T).$$

の偏った推定に繋がることとなる。このことは、大半の遺伝子に基づく試験を含む、独立的な仮定に基づいたあらゆるモデルに影響を及ぼすことになる。

【 0 1 7 4 】

線形モデルにおける独立仮定の妨害の解決策の 1 つは、一般化された最小二乗変換を行うことである。以下を行う：

【 0 1 7 5 】

【 数 7 】

30

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

【 0 1 7 6 】

そして GLS 変換されたモデルを次のように書くことができる：

【 0 1 7 7 】

【 数 8 】

$$Gy = GX\beta + Ge \quad (6) \quad 40$$

【 0 1 7 8 】

そして変換されたモデルに基づいた推定を次のように書くことができる：

【 0 1 7 9 】

【 数 9 】

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

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

【 0 1 8 0 】

明らかに、これは構造によって最良線型不偏予測量 ( B L U P ) である。言い換えれば、 G L S 変換後、データは、不偏推定量を保持する間に相関を失う。それにより、独立仮定で開発されたモデルを、 G L S 変換されたデータに適用することができる。ここで、遺伝子に基づく分析のために、独立想定が保持される間に大半のシナリオにおいてより優れたパフォーマンスを持つことから、 G L S 変換されたデータにおいて S K A T - C o m m o n R a r e を適用することを選択する。変換マトリクス G は、類似マトリクス ( k i n s h i p m a t r i x ) の分解の逆数として計算された。この手法を G L S - S K A T と称する。

10

【 0 1 8 1 】

実施例 2 - 遺伝子に基づく分析を介して同定された多数の新たな遺伝子座

単一の S N P に基づく会合は、大半はその単純さと容易さにより、大半の G W A S 所見を駆り立てる ( 図 1 A )。これは、単一の S N P の頻度が症例及び対照において同じものであるかどうかを試験するものである。しかし、この会合には、複数の試験補正、変異体数の増加の禁止、多数の弱いシグナルの無視；及び幾つかの原因遺伝子座の欠失を含む、幾つかの欠点がある。

20

【 0 1 8 2 】

遺伝子に基づく分析は、単一の S N P を見る代わりに、遺伝子全体を調べる ( 図 1 B )。これは、与えられた遺伝子中の全ての S N P の分布が症例及び対照において同じものであるかどうかを試験するものである。この分析は、効果が弱い多数の原因 S N P があると、より強力となる。この分析により、何百万もの S N P 及び約 2 5 0 0 0 の既知の遺伝子に対する複数の試験ペナルティを減らすことができる。

【 0 1 8 3 】

遺伝子に基づく分析のための現行の手法には、データ崩壊 ( d a t a c o l l a p s i n g ) 手法 (例えば、 C o m b i n i n g M u l t i v a r i a t e a n d C o l l a p s i n g の手法 ( C M C )、 W e i g h t e d S u m S t a t i s t i c s ( W S S )、可変閾値、及び包括的な手法)、及び分布に基づく手法 (例えば、 C - アルファ、 S N P S e t K e r n e l A s s o c i a t i o n T e s t ( S K A T )、及び S K A T - C o m m o n R a r e ) が含まれる。これら手法の大半は、被験体の独立性を仮定して、集団に基づく設計のみに適用することができる。

30

【 0 1 8 4 】

本発明は、家族における遺伝子に基づく分析のための新たな手法の G L S - S K A T を提供する。以下の線形モデルを考慮する：

【 0 1 8 5 】

【数 1 0】

$$Y = G \beta + \varepsilon$$

$\begin{matrix} n \times 1 & n \times m & m \times 1 & n \times 1 \end{matrix}$

40

【 0 1 8 6 】

独立した被験体については、以下である：

【 0 1 8 7 】

【数 1 1】

50

$$\varepsilon \sim MVN(0, \tau^2 I)$$

【 0 1 8 8 】

相関された被験体については、以下である：

【 0 1 8 9 】

【数 1 2 】

$$\varepsilon \sim MVN(0, \tau^2 \Sigma)$$

10

【 0 1 9 0 】

相関されたデータを変換するために、以下を行う：

【 0 1 9 1 】

【数 1 3 】

$$UU' = \Sigma; \quad T = U^{-1}$$

20

【 0 1 9 2 】

そのため、線形モデルにおいて T を乗じることができる：

【 0 1 9 3 】

【数 1 4 】

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

【 0 1 9 4 】

その後、以下となる：

30

【 0 1 9 5 】

【数 1 5 】

$$\text{var}(T\varepsilon) = \tau^2 T U U' T' = \tau^2 I$$

【 0 1 9 6 】

即ち、相関されたデータはここで「相関を失う」。

【 0 1 9 7 】

G L S 変換されたデータでの O L S の推定：

【 0 1 9 8 】

40

【数 1 6 】

$$\beta_{GLS} = (G' T' T G)^{-1} G' T' T Y = (G' \Sigma^{-1} G)^{-1} G' \Sigma^{-1} Y$$

$$\text{var}(\beta_{GLS}) = (G' \Sigma^{-1} G)^{-1}$$

【 0 1 9 9 】

これは、真のモデルの最大の尤度の正確な推定である：

【 0 2 0 0 】

【数 1 7 】

50

$$Y \sim N(G\beta, \Sigma)$$

## 【0201】

GLS-SKATは、iChipデータCedars対BBC:4600の症例及び6800の対照に適用される。SKAT-CommonRareは、IIBDGC(Cedars及びBBCのサンプルを除く):30200の症例及び29700の対照に適用される。PCAは、交絡因子のために対照に含まれる。遺伝子領域は、各遺伝子の100kb上流及び下流として定義される。分析は、IBD、及び少なくとも2つのSNPを持つ遺伝子(約8000の遺伝子)に焦点を合わせる。故に、有意な閾値は $0.05/8000 = 6.25 \times 10^{-6}$ である。Fisherの組み合わせたP値は、遺伝子レベルp値のメタ分析のために使用される。

10

## 【0202】

Tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2のためのTET2コードは、調節性T細胞分化を駆り立て且つ免疫ホメオスタシスを維持するために、Foxp3脱メチル化に関与する。

## 【0203】

LRRC16A(16Aを含有するロイシンリッチリピート)はタンパク質コーディング遺伝子である。LRRC16Aに関連付けられる疾患には急性尿酸塩性ネフロパシーが含まれる。この遺伝子の重要なパラログはLRRC16Bである。LR16A\_\_HUMAN Q5VZK9は、高親和性でCAPZA2に結合し、アクチンの反矢じり端のためにCAPZA2親和性を有意に減少させる。これにより、CAPZA2の存在下で種から伸長の速度が増大する。しかし、フィラメントを核形成することはできないと思われる。これはCAPZA2でキャッピングされた反矢じり端のキャップを急速に外し、反矢じり端アクチン重合b類似性を増強する。これにより、ラメリポディアにおけるアクチン動態が制御される場合があり、細胞移動のために必要とされる。

20

## 【0204】

全体のHIST1領域には結合会合がある。HIST1クラスター部分1(~26.2M、第1の部分)及びHIST1クラスター部分2(~27.8M、第2の部分)。1つの大きな領域に~1.6M(26.2M~27.8M)を組み合わせた後、全体的な領域に基づく会合のP値は、 $1.64 \times 10^{-7}$ である。

30

## 【0205】

BTN3A1/A2/A3は、興味深い遺伝子群である。ブチロフィリン、亜科3は、B7ファミリーに属するものであり、T細胞及びNK細胞などの様々な免疫細胞の中で発現される。BTN3/CD277は、3つの構造上関連するメンバーである、BTN3A1、BTN3A2、及びBTN3A3を含む。BTN3/CD277は、適応的免疫反応におけるT細胞応答における役割を果たし、活性化T細胞からのIFNGの放出を阻害する。BTN3/CD277はヒトT細胞の抗原活性化において重要な役割を果たす。BTN3/CD277は、T細胞及びNK細胞において免疫シグナルの共調節因子としてCD277に対して異なった役割を有している(例えば、Messal N, Mamessier E, et al. Eur J Immunol. 2011 Dec;41(12):3443-54を参照)。T細胞は全てのBTN3/CD277転写を発現しているが、NK細胞は、B30.2細胞内ドメインを欠いているBTN3A2を大抵は発現する。更に、Nkp30で誘導されたサイトカイン産生は、BTN3A1トリガー(triggering)ではなく、BTN3A2の特異的な結合によって減少する。

40

## 【0206】

iChipデータの遺伝子に基づく分析を介して14の新たな遺伝子座を同定した(図4及び表1)。その全てには多数の弱いシグナルがあり、一方で一部のシグナルは結合モデルにおいて非常に強力である。BTN3A2はまた、LRRC16A領域のeQTL分析に基づいてIBDの病原論に強く関係付けられる。

50



## 【0207】

実施例3 - 遺伝子に基づく分析は多数の新たなIBD遺伝子座を同定した

200を超える遺伝子座は、ほとんどは単一のSNP分析を介して炎症性腸疾患（IBD）において同定された。この研究において、単一のSNP分析において欠失された新たなIBD遺伝子座を同定するために、遺伝子中の全てのSNPからシグナルを組み合わせる遺伝子に基づく分析を利用することを目的とする。

## 【0208】

Cedars-Sinai Medical Centerからの3312のIBD症例、及びImmunoChipデータを持つ7154の家族及び集団に基づく対照が、発見コホートとして含まれていた。<0.05の遺伝子レベルのp値を持つ遺伝子はその後、IIBDGCにおいて複製された（発見段階で重複されたサンプルが除外される、30179の症例及び29678の対照）。SKAT-CommonRareを行い、遺伝子レベル会合を評価した。Fisherの組み合わせたp値を計算し、発見及び複製のコホートからp値を組み合わせた。6.25E-6のボンフェローニ調整された有意閾値は、iChip上で少なくとも2つのSNPを持つ7,924の遺伝子を計数するための遺伝子に基づくp値のために使用された。

10

## 【0209】

IL23R及びNOD2などの既知のIBD遺伝子に加えて、IBDに関連付けられる多数の新たな遺伝子座を同定した。それら遺伝子には、TET2（発見p値0.019、複製p値2.82E-9、組み合わせたp値1.33E-9）；LRRC16A（発見p値1.55E-6、複製p値3.43E-5、組み合わせたp値1.19E-8）；及びヒストンクラスター1遺伝子座における多数の遺伝子（例えば、HIST1H4H、発見p値2.89E-5、複製p値2.44E-4、組み合わせたp値4.24E-6；HIST1H1B、発見p値1.45E-4、複製p値8.61E-5、組み合わせたp値2.41E-7）が含まれる。これら遺伝子のSNPを表1に列挙する。

20

## 【0210】

我々のバイオインフォマティクス分析は、LRRC16Aシグナルを駆り立てる上位のSNP（rs7752195）が、適応的免疫反応を調節する際に重要な役割を果たす、BTN3A2の強力な表現定量的形質遺伝子座（eQTL）（seeQTLにおいて、p=5.96E-51；SCANDbにおいて、p=8E-9；GeneVarにおいて、p=0.0025）であることを示している。更に、現行の研究において同定された上位の遺伝子である、転座（Tet）メチルシトシンジオキシゲナーゼ2をコードするTET2は、FOX P3のDNA脱メチル化を介してT細胞分化を駆り立てると報告された。また、クロマチン構造の調節によりインターロイキン6（IL-6）転写を媒介することも報告された。

30

## 【0211】

任意の特定の理論に縛られることなく、現行の研究において遺伝子に基づく分析を介して強く同定された新たな遺伝子座は、遺伝子レベルにて以前の単一のSNPに基づくGWASを再調査することが有益であることを、強く示唆している。

## 【0212】

上述の様々な方法及び技術は、本出願を実行するための多くの方法を提供する。もちろん、必ずしも全ての目的又は利点が、本明細書に記載される特定の実施形態に従って達成することはできないことを、理解されたい。故に、例えば当業者は、本明細書で教示又は示唆されるような他の目的又は利点を必ずしも達成することなく、本明細書に教示される1つの利点又は利点の群を達成又は最適化する様式で、前記方法を行うことができることを認識する。様々な代案が本明細書で言及される。幾つかの好ましい実施形態が、1つの、別の、又は様々な特徴を特異的に含む一方で、他の実施形態は1つの、別の、又は様々な特徴を特異的に除外し、また他の実施形態は、1つの、別の、又は様々な都合の良い特徴を含めることによって特定の特徴を軽減することを、理解されたい。

40

## 【0213】

50

更に当業者は、異なる実施形態から様々な特徴の適用可能性を認識することとなる。同様に、上記で議論された様々な要素、特徴、及び工程の他、そのような要素、特徴、又は工程の各々について他の既知の同等物が、本明細書に記載される原理に従って方法を行うために、この技術分野における当業者によって様々な組み合わせで利用され得る。様々な要素、特徴、及び工程の中で、その幾つかは、多様な実施形態において特異的に含まれ、その他は特異的に除外される。

【0214】

本出願は特定の実施形態及び実施例の文脈において開示されてきたが、本出願の実施形態が、アプリケーションはある実施形態および例の文脈の中で開示されたが、それは、及び/又は使用する他の実施例および変更に対して特異的に開示された実施形態およびその同等物を越えてアプリケーションの実施形態が拡張する当業者により理解される。

10

【0215】

本出願の好ましい実施形態が本明細書に記載され、本出願を実行するために発明者に知られる最良の様式が含まれている。そのような好ましい実施形態に対する変形は、前述の記載を読むことで当業者に明白となる。当業者がそのような変形を適切なものとして利用することができ、且つ本出願が本明細書に具体的に記載されるより他に実施することができることが、考慮される。従って、本出願の多くの実施形態は、準拠法によって許容されるように、本明細書に添付される請求項に詳述された内容の改変及び同等物を全て含む。更に、本明細書中で他に示されない又は文脈により明確に否定されない限り、全ての可能な変形における上記の要素の任意の組み合わせは、本出願に包含される。

20

【0216】

本明細書で参照される、特許、特許出願、特許出願公開、並びに、論文、書籍、仕様書、刊行物、文書、事物 (things) などの他の資料は全て、全ての目的のためにそれら全体において参照によって本明細書に組み込まれるが、それらに関連付けられる訴追の履歴、本文書に一貫しない又は抵触するものの何れか、本文書に現在又は後に関連付けられる最も広範な特許請求の範囲に関して限定的な影響があるものの何れかは除外される。一例として、組み込まれた資料の何れかに関連付けられる用語、及び本文書に関連付けられる用語の記載、定義、及び/又は使用において何らかの不一致又は抵触が存在する場合には、本文書中の用語の記載、定義、及び/又は使用が優先される。

【0217】

30

本明細書に開示される本出願の実施形態は、本出願の実施形態の原理を例示するものであることを、理解されたい。利用可能な他の改変は、本出願の範囲内である。故に、一例として、限定されないが、本出願の実施形態の代替的な構成は、本明細書の教示に従って利用することができる。従って、本出願の実施形態は、以前に示され且つ記載されたようなものには限定されない。

【0218】

本発明の様々な実施形態は、詳細な説明において上述されている。これらの記載は上述の実施形態を直接説明しているが、当業者は、本明細書に示され且つ記載された特異的な実施形態に対して改変及び/又は変形を想到する場合があることが理解される。この記載の範囲内にあるそのような改変又は変形は、同様にその中に含まれるように意図されている。具体的に注記されていない限り、明細書及び請求項の中の単語及び句は、適用可能な分野における当業者にとって通常であり且つ慣れ親しまれている意味を与えられていることが、発明者により意図されている。

40

【0219】

本出願の出願時点で出願人に知られる本発明の様々な実施形態の前述の記載が提示されており、例示及び説明の目的のために意図されている。この記載は、包括的となるように、又は、本発明を開示される正確な形態に制限するようには意図されておらず、多くの改変と変形が、上記の教示に照らして可能となる。記載される実施形態は、本発明の原理及びその実用化を説明し、且つ、当業者が様々な実施形態で且つ考慮される特定の使用に適するような様々な改変と共に本発明を利用することを可能にするのに役立つ。それ故、本

50

発明は、本発明を実行するための開示された特定の実施形態には制限されないことが、意図されている。

【 0 2 2 0 】

本発明の特定の実施形態が示され且つ記載されてきた一方で、本明細書における教示に基づき、変更及び改変が本発明及びその広範囲の態様から逸脱することなく行われ得ることは当業者に明白であり、それ故、添付の請求項はその範囲内に、そのような変更及び改変を全て、本発明の真の趣旨及び範囲内にあるように包含する。

10

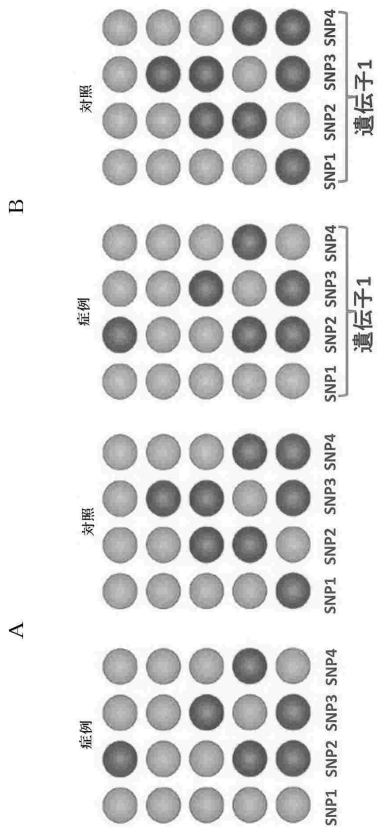
20

30

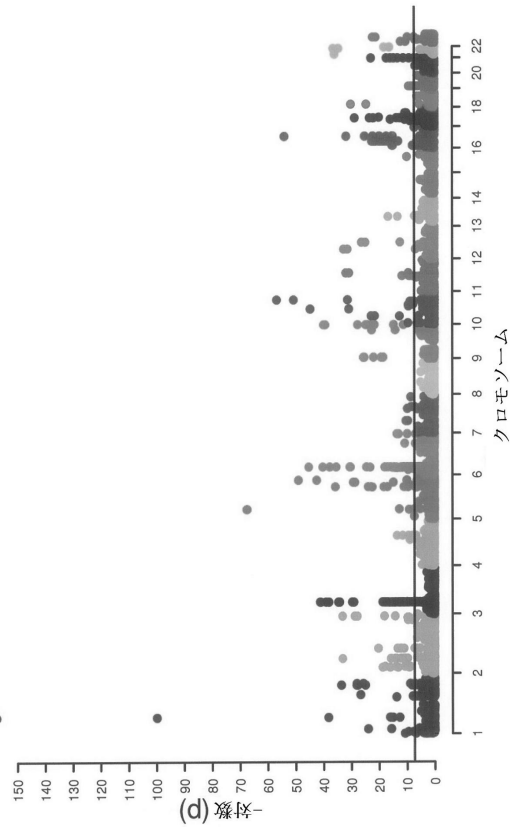
40

50

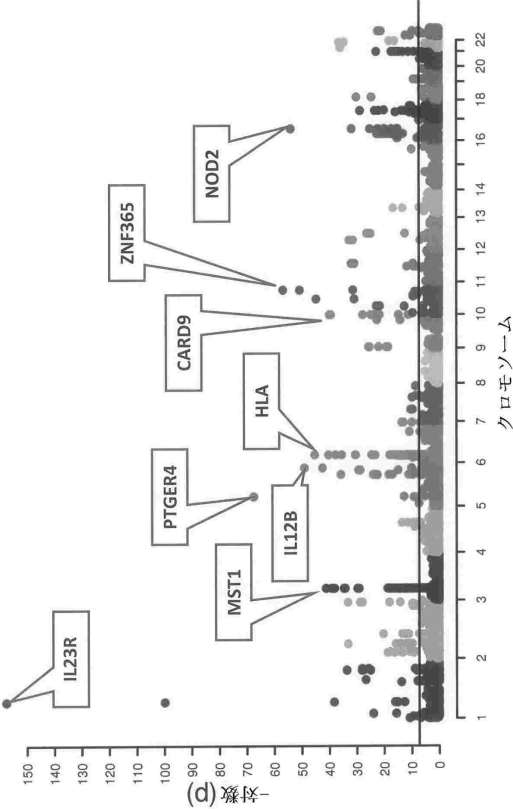
【図面】  
【図 1】



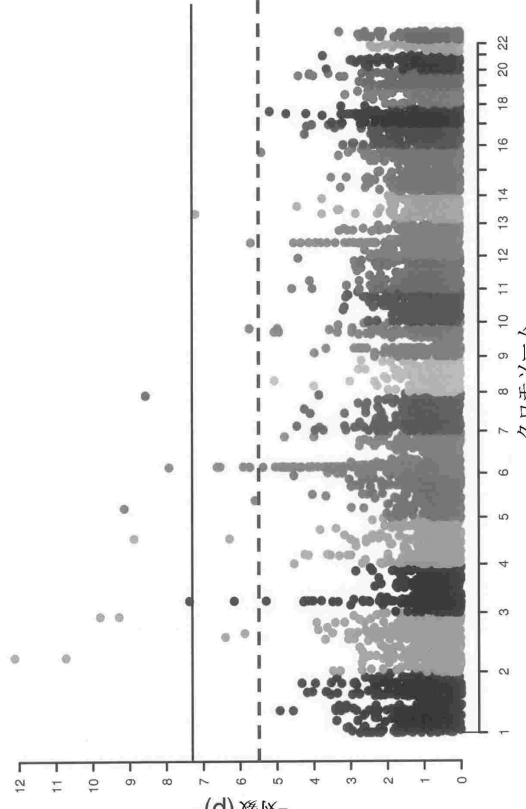
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 3】



10

20

30

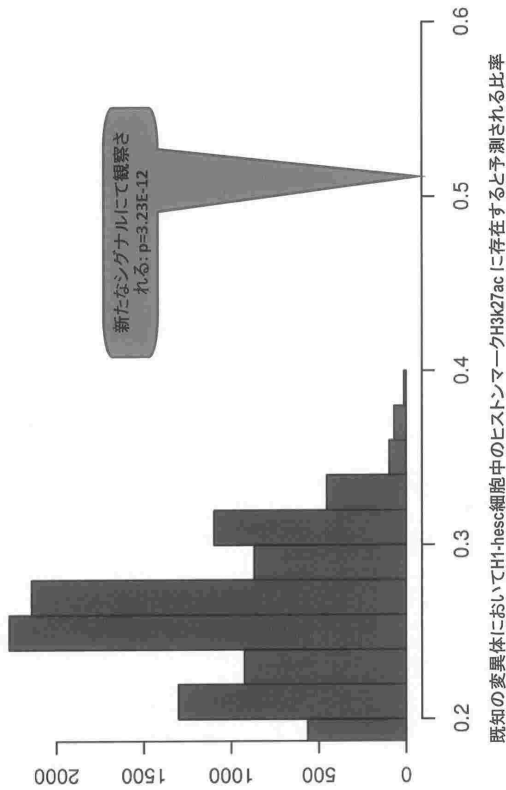
40

50

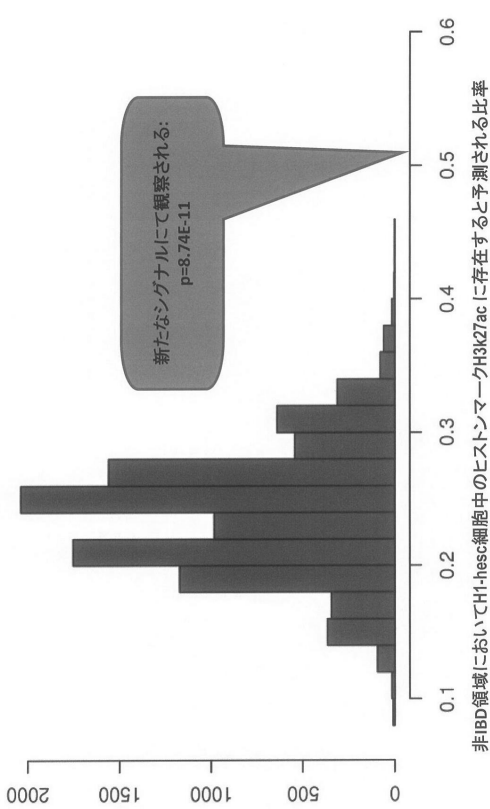
【図 4】

疾患	chr	境界		遺伝子座/主遺伝子	IBDGCコホートにおいて			Cedarsコホートにおいて		
		下限	上限		n.snp	P.region	n.snp	p.region	p.meta	
CD	7	107255548	107453103	SLC26A4	9	1.15E-09	8	0.00159	5.13E-11	
CD	17	6996653	7077742	DLG4	4	5.17E-05	4	0.00361	9.08E-06	
CD	19	46133256	46346330	GPR	25	2.73E-06	21	0.04411	2.04E-06	
CD	20	39583952	39998520	ZHX3	6	2.80E-09	5	0.01847	1.28E-09	
CD	22	40288830	40797647	TNRC6B	10	1.91E-05	8	0.00048	1.80E-07	
UC	7	92236164	92306993	CDK6	4	1.83E-05	4	0.00721	2.22E-06	
UC	11	36363575	36579932	PRR5L	35	5.62E-05	32	0.00044	4.63E-07	
IBD	1	112869069	113313563	WNT2B	10	1.00E-05	9	0.00641	1.13E-06	
IBD	6	25186512	25707171	LRRCL6A	35	1.27E-09	31	0.01181	3.89E-10	
IBD	6	26172219	27910708	全てのヒストンクラスター1遺伝子	155	2.94E-06	132	0.00603	3.34E-07	
IBD	7	74455474	74509323	GTF2IRD2B	10	0.0001	9	7.78E-05	1.54E-07	
IBD	11	128334772	128502496	ETS1	449	1.07E-06	402	0.06996	1.30E-06	
IBD	22	32339213	32616657	SLCSA1	6	0.00139	2	4.12E-06	1.15E-07	
IBD	4	106048291	106173199	TET2	7	5.14E-08	6	0.10506	1.08E-07	

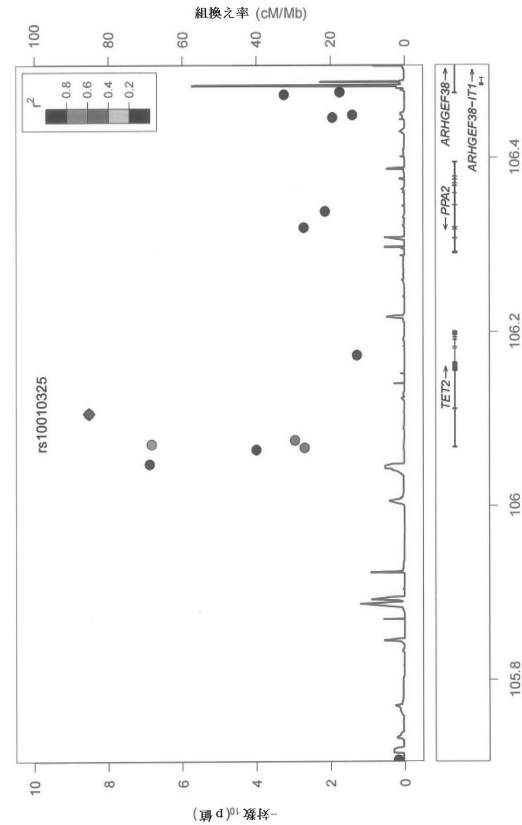
【図 5 B】



【図 5 A】



【図 6 A】



【図 6 B】

SNP	CHR BP	遺伝子	PHRED	Cedarz			IIBDGC			Meta	
				F_A	F_U	OR	P	F_A	F_U	OR	P
rs10010325	4	1.06E+08 TET2	3.656	0.47	0.48	0.95	0.127	0.48	0.50	0.93	8.95E-09
rs17035289	4	1.06E+08 LOC643675   1	2.865	0.21	0.16	1.16	1.21E-03	0.18	0.17	1.07	8.28E-06
rs974801	4	1.06E+08 TET2	2.56	0.36	0.36	0.99	0.727	0.36	0.38	0.94	5.73E-08
rs17035310	4	1.06E+08 LOC643675   1	1.215	0.15	0.13	1.15	5.33E-03	0.14	0.13	1.06	1.70E-03
rs2189234	4	1.06E+08 TET2	0.715	0.36	0.38	0.99	0.712	0.38	0.37	1.05	3.10E-04
rs7661349	4	1.06E+08 LOC643675   1	9.167	0.32	0.37	0.96	0.292	0.36	0.34	1.05	2.49E-04
rs2726518	4	1.06E+08 TET2   PPA2	0.968	0.52	0.46	1.08	0.473	0.44	0.45	0.98	0.060

【図 6 C】

コール：  
glm(formula = formu.final, family = binomial, data = dat.all)

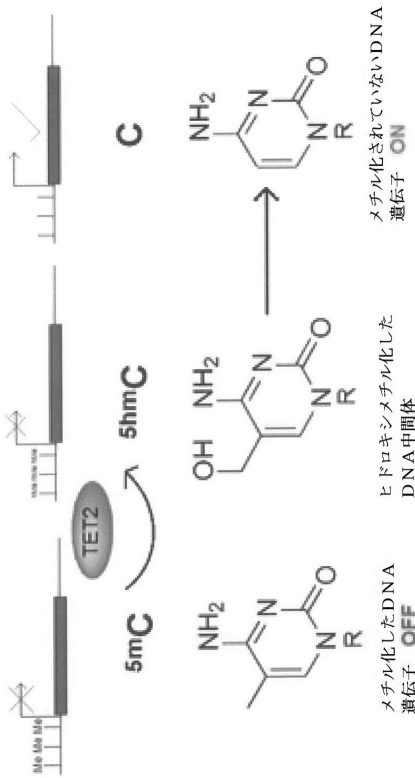
逸脱残差：

Min            1Q            Median            3Q            Max  
-2.5478   -1.1799   0.4209   1.1563   2.2715

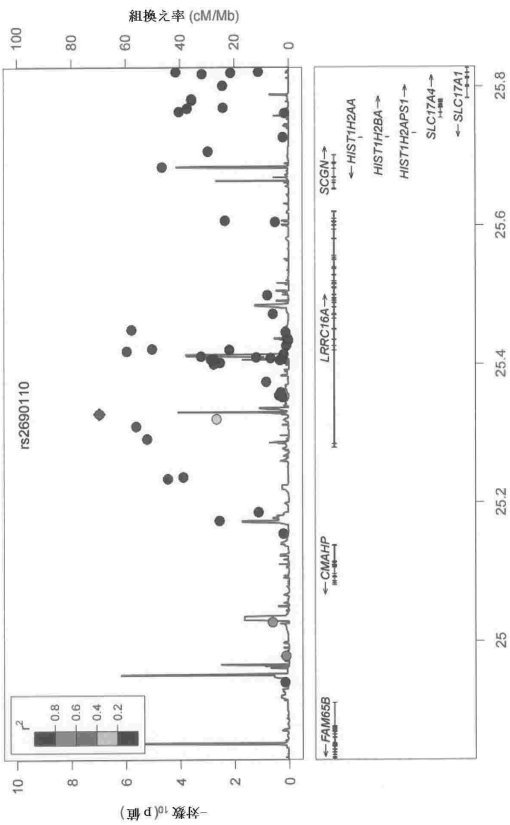
係数：

Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)  
(Intercept)   1.25452   0.16835   7.452   9.20e-14   \*\*\*  
rs17035289   0.12122   0.02878   4.212   2.53e-05   \*\*\*  
rs10010325   -0.06751   0.02496   -2.705   0.00683   \*\*  
rs17035310   -0.07844   0.03377   -2.323   0.02017   \*

【図 6 D】



【図 7 A】



10

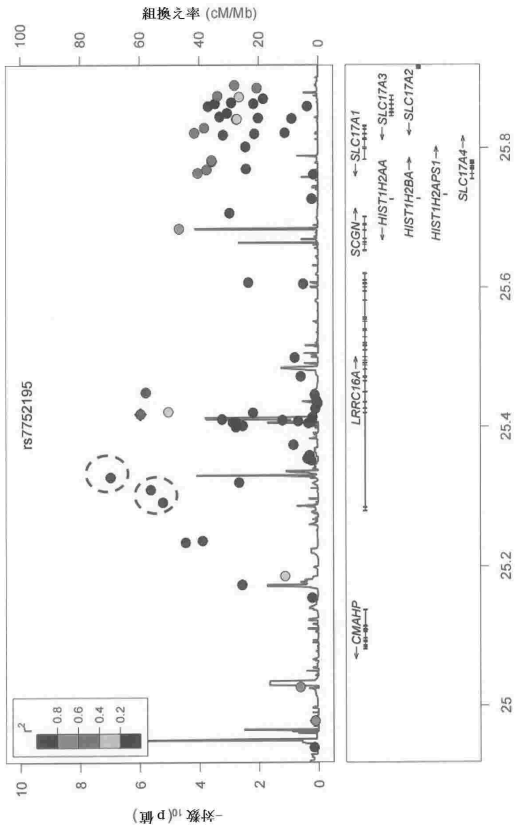
20

30

40

50

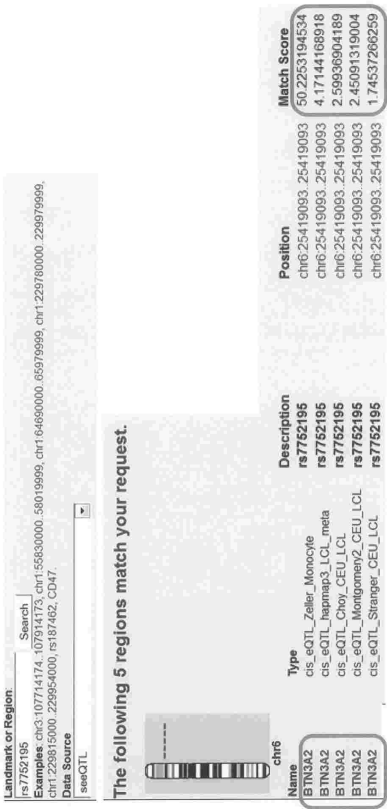
【 7 B 】



【 7 C 】

コード :  
glm(formula = formu.final, family = binomial, data = dat.all)  
逸脱残差 :  
Min 1Q Median 3Q Max  
-2.5663 -1.1808 0.4168 1.1532 2.3333  
係数 :  
Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)  
(Intercept) 1.25350 0.16824 7.451 9.28e-14 \*\*\*  
rs2690110 0.02487 0.01247 1.994 0.046101 \*  
rs7752195 -0.18875 0.02372 -7.957 1.76e-15 \*\*\*  
rs6937918 0.04045 0.01205 3.357 0.000787 \*\*\*  
rs9358858 -0.04254 0.01300 -3.273 0.001065 \*\*

【 8 A 】



【 8 B 】

rsnum	遺伝子	特徴	発現_遺伝子_(集団_及び_p値)
rs2690110	LRRCL6A	intron[NM_017640.4]	NA NA NA
rs7752195	LRRCL6A	intron[NM_017640.4]	BTN3A2 CEU 0.000000006 BTN3A2 CEU 0.000000006 GNRHR2 YRI 0.0000003 NEK2 YRI 0.00002 CACNA1E YRI 0.00004 TUBA1A YRI 0.00008 TUBA1B YRI 0.00008
rs6937918	LRRCL6A	intron[NM_017640.4]	NA NA NA
rs9358858	LRRCL6A	intron[NM_017640.4]	GRS5B1 YRI 0.00002 KISS1 YRI 0.00002

10

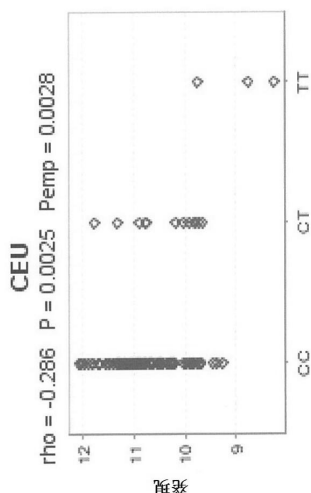
20

30

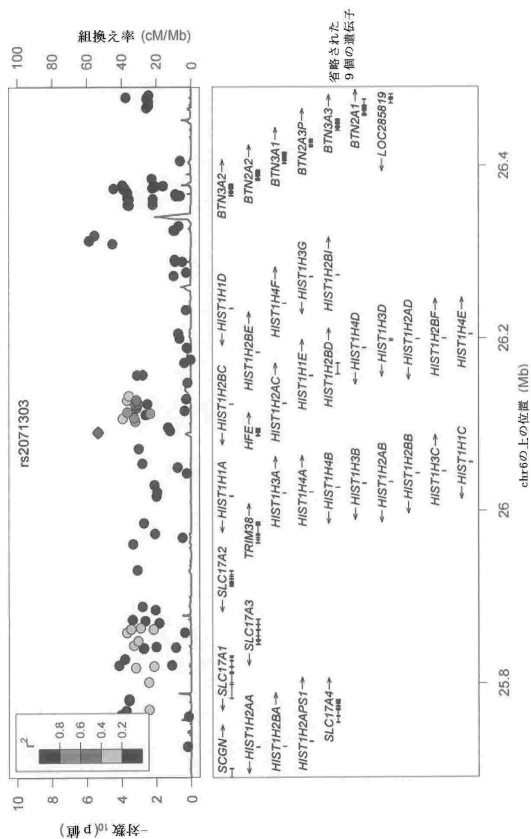
40

50

【 図 8 C 】



【 ㄨ 9 B 】



: 4-1-15

```
glm(formula = IED ~ PC1 + Source + PC2 + PC3 + PC4 + rsl3198474 +
    rsl98846 + rsl98854 + PC1:Source + Source:PC2 + Source:PC3 +
    Source:PC4, family = binomial, data = dat.all)
```

兔脱残差：

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.6098	-1.1802	0.4169	1.1534	2.3096

係數：

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	1.37511	0.16859	8.157	3.44e-16 ***
rs13198474	-0.25205	0.02420	-10.415	< 2e-16 ***
rs198846	-0.10895	0.01831	-5.952	2.65e-09 ***
rs198854	-0.06432	0.01362	-4.724	2.31e-06 ***

【 図 9 C 】

遺伝子	chr	領域	Cedars		LIBDGC		p.meta	コメント
			n.snp	p	n.snp	p		
KIAA5346(TE12)	4	1402627740-10635	6	0.019	7	2.82E-09	1.33E-09	無し
			26	1.55E-06	30	0.00343	1.19E-08	無し
RRGL6		6,25400380-25155						
HFE	6	26180424-262121	5	2.86E-09	5	3.94E-05	1.87E-06	無し
			6	26384629-264274	6	1.08E-04	7	0.002435
HIST1H4H		6,26397182-264732	15	2.89E-05	18	0.003704	1.82E-06	無し
LOC100132361		6,27891338-278965	2	1.48E-04	2	0.000103	2.09E-07	無し
HIST1H2BW		6,27891338-278965	3	1.53E-04	3	9.72E-05	2.83E-07	無し
HIST1H4J		6,27891338-279045	2	2.43E-04	3	0.000429	1.78E-06	無し
HIST1H4K		6,27904914-279132	2	2.43E-04	3	0.000429	1.78E-06	無し
HIST1H2BN		6,27914964-279244	9	3.28E-04	9	0.000217	1.24E-06	無し
HIST1H2B		6,27914964-279244	10	3.27E-04	10	0.000221	1.26E-06	無し
HIST1H2B		6,279427064-279452	3	1.45E-04	3	8.61E-05	4.41E-07	無し

: 4-1-15

```
glm(formula = IED ~ PC1 + Source + PC2 + PC3 + PC4 + rsl3198474 +
    rsl98846 + rsl98854 + PC1:Source + Source:PC2 + Source:PC3 +
    Source:PC4, family = binomial, data = dat.all)
```

兔脱残差：

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.6098	-1.1802	0.4169	1.1534	2.3096

係數：

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	1.37511	0.16859	8.157	3.44e-16 ***
rs13198474	-0.25205	0.02420	-10.415	< 2e-16 ***
rs198846	-0.10895	0.01831	-5.952	2.65e-09 ***
rs198854	-0.06432	0.01362	-4.724	2.31e-06 ***



【図 1 0 A】

rsnum	遺伝子	特徴	発現_遺伝子_(集団_及び_p値)
rs13198474	SLC17A3	UD-5[NM_001098486.1]	BTN3A2 CEU 0.000000000000005 BTN3A2 CEU 0.000000000000002 BTN3A3 CEU 0.000000000000002 SYTL7 CEU 0.000002 HLA-DQA1 CEU 0.0001 HLA-DQA2 CEU 0.0001 near-gene-3[NM_005323.3] FAM20B CEU 0.000004 HLA-B CEU 0.000004 HLA-C CEU 0.000004 MICA CEU 0.000004 MIEB CEU 0.000004 XXBac-BPG1B1B23.1 CEU 0.000004
rs198846	HIST1H1T		
rs198854	HIST1H4C	near-gene-5[NM_003542.3] ZDHHC18 YRI 0.00005 PROHL1 YRI 0.00006	

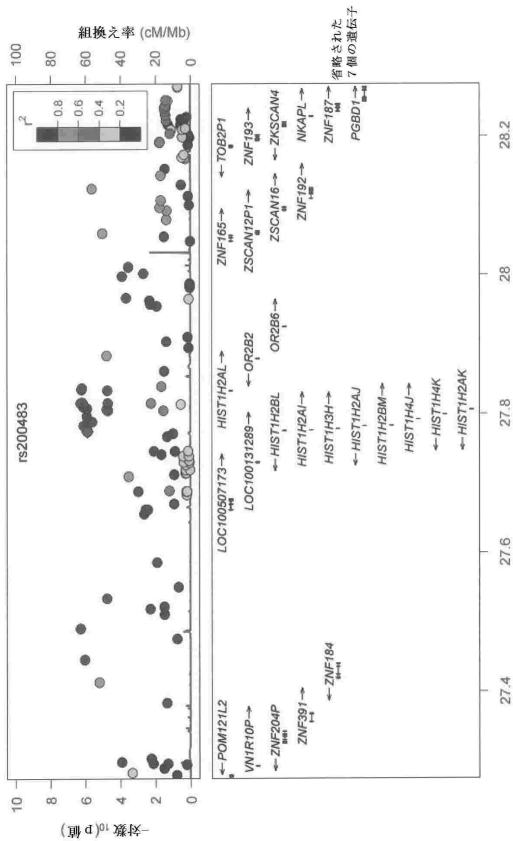
【図 1 0 B】

P値	SNP	グループChr.	位置	遺伝子名	FDR
8.571049728721546E-6	rs13198474	6	26212438	HIST1H4C,HIST1H4A	0.00
1.7045753691425042E-4	rs13198474	6	26093147	TRIM38	0.06
P値	SNP	グループChr.	位置	遺伝子名	FDR
5.456307142692245E-21	rs198846	6	26335240	-	0.00
4.107104411030292E-17	rs198846	6	26093147	TRIM38	0.00
0.0021506433681067	rs198846	6	26212438	HIST1H4C,HIST1H4A	0.39
0.0023626413529773747	rs198846	6	26265200	HIST1H2AC,HIST1H4A,HIST1H1E	0.41
P値	SNP	グループChr.	位置	遺伝子名	FDR
1.935602569010773E-11	rs198854	6	26393396	HIST1H4H	0.00
1.0360165606222519E-10	rs198854	6	26335240	-	0.00
1.7834437343125703E-7	rs198854	6	26093147	TRIM38	0.00
1.4681254471856774E-4	rs198854	6	26232467	HIST1H2AC,HIST1H4A	0.06
0.001193621305505144	rs198854	6	26292370	HIST1H2BE,HIST1H2AC,HIST1H4A	0.27

【図 1 1 A】

遺伝子	chr	領域	n.snp	p	Cedars	n.snp	p	IBDGC	p.meta	コメント
KIAA1546(ET2)	4	106267740-10635	6	0.019	7	2.82E-09	1.33E-09	無し		
LRRCL6	6	25400380-25715	26	1.55E-06	30	0.00343	1.49E-08	無し		
HFE	6	26180424-26212	5	2.86E-03	5	3.84E-05	1.87E-06	無し		
HIST1H4H	6	26394629-264274	6	1.08E-04	7	0.002435	4.24E-06	無し		
LOC100132361	6	26397182-26473	15	2.89E-05	18	0.003704	1.82E-06	無し		
HIST1H2BM	6	27891338-278963	2	1.48E-04	2	0.000103	2.89E-07	無し		
HIST1H4J	6	27891338-279045	3	1.53E-04	3	9.72E-05	2.89E-07	無し		
HIST1H4K	6	27904914-279132	2	2.43E-04	3	0.000429	1.78E-06	無し		
HIST1H2BN	6	27914964-279244	9	3.28E-04	9	0.000217	1.24E-06	無し		
HIST1H2AL	6	27914964-279420	10	3.27E-04	10	0.000221	1.26E-06	無し		
HIST1H1B	6	27942064-279452	3	1.45E-04	3	8.61E-05	2.41E-07	無し		

【図 1 1 B】



【図 1 1 C】

コード：  
glm(formula = IBD ~ PC1 + Source + PC2 + PC3 + PC4 + rs200484 +  
rs9295740 + rs4713119 + rs9461412 + PC1:Source + Source:PC2 +  
Source:PC3 + Source:PC4, family = binomial, data = dat.all)

逸脱残差：  
Min 1Q Median 3Q Max  
-2.5693 -1.1789 0.4111 1.1534 2.2937

係数：  
Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)  
(Intercept) 1.26637 0.16764 7.554 4.21e-14 \*\*\*  
rs200484 -0.35930 0.03202 -11.220 < 2e-16 \*\*\*  
rs9295740 0.17719 0.02772 6.392 1.63e-10 \*\*\*  
rs4713119 -0.08550 0.01784 -4.792 1.65e-06 \*\*\*  
rs9461412 -0.14858 0.03876 -3.833 0.000126 \*\*\*

【図 1 2】

rsnum	遺伝子	特徴	表現型遺伝子（集団）及び_p値
rs200484	HIST1H2AI HIST1H2BL	near-gene-S[NM_003509.2] reference[NM_003519.3]	BTNSA2 CEU 0.000000000000009 BTNSA2 CEU 0.000000000000002 BTNSA3 CEU 0.000000000000002 HLA-DQA2 CEU 0.00000002 HLA-DQA2 CEU 0.0000002 SYT17 CEU 0.000007 HIST1H4A CEU 0.00006 HIST1H4B CEU 0.00006 HIST1H4C CEU 0.00006 HIST1H4D CEU 0.00006 HIST1H4E CEU 0.00006 HIST1H4F CEU 0.00006 HIST1H4H CEU 0.00006 HIST1H4I CEU 0.00006 HIST1H4J CEU 0.00006 HIST1H4K CEU 0.00006 HIST1H4L CEU 0.00006 HIST2H4A CEU 0.00006 HIST2H4B CEU 0.00006 HIST4H3 CEU 0.00006 BTNSA2 CEU 0.00000000001 BTNSA3 CEU 0.00000000001 BTNSA2 CEU 0.0000000001 HLA-DQA1 CEU 0.000006 HLA-DQA2 CEU 0.000006 BTNSA3 CEU 0.00002 BTNSA3 CEU 0.00009
rs9295740	NA	NA	
rs4713119	NA	NA	NA NA
rs9461412	NA	NA	NA NA NA

【図 1 3】

コード：  
glm(formula = IBD ~ PC1 + Source + PC2 + PC3 + PC4 + rs200484 +  
rs9295740 + rs4713119 + rs938858 + rs9461412 + rs2690110 + rs13198474 +  
PC1:Source + Source:PC2 + Source:PC3 + Source:PC4, family = binomial,  
data = dat.all)

逸脱残差：  
Min 1Q Median 3Q Max  
-2.6048 -1.1778 0.4082 1.1509 2.3377

係数：  
Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)  
(Intercept) 1.32605 0.16916 7.839 4.54e-15 \*\*\*  
rs200484 -0.29557 0.03555 -8.313 < 2e-16 \*\*\*  
rs9295740 0.16582 0.02790 5.936 2.93e-09 \*\*\*  
rs4713119 -0.08995 0.01796 -5.008 5.49e-07 \*\*\*  
rs938858 0.03534 0.01208 2.926 0.00343 \*\*  
rs198846 -0.10461 0.01847 -5.663 1.49e-08 \*\*\*  
rs7752195 -0.08784 0.03802 -2.310 0.02087 \*  
rs198854 -0.06101 0.01380 -4.422 9.76e-06 \*\*\*  
rs938858 -0.03671 0.01311 -2.800 0.00511 \*\*  
rs9461412 -0.12768 0.03904 -3.271 0.00107 \*\*  
rs2690110 0.03136 0.01254 2.500 0.01241 \*  
rs13198474 -0.07282 0.04106 -1.774 0.07614 .

10

20

30

40

50

【配列表】

0007475811000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

G 0 1 N

33/53

M

合議体

審判長 松波 由美子

審判官 富永 みどり

審判官 齋藤 恵

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 1 0 6 4 5 1 ( W O , A 2 )

国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 2 9 6 0 ( W O , A 2 )

国際公開第 2 0 1 4 / 1 8 6 7 5 0 ( W O , A 2 )

特表 2 0 1 5 - 5 0 2 7 4 0 ( J P , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A61K

C12Q

C12N

G01N

P u b M e d

C A p l u s / B I O S I S / M E D L I N E / E M B A S E ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )